

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID SELF NANOEMULSIFYING
DRUG DELIVERY SYSTEM (S-SNEDDS)* MELOKSIKAM DENGAN
BAHAN AEROSIL DAN MANITOL MENGGUNAKAN
TEKNIK *FREEZE DRYING***



Oleh:

**Pina Vironika
20144156A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI SOLID SELF NANOEMULSIFYING
DRUG DELIVERY SYSTEM (S-SNEDDS) MELOKSIKAM DENGAN
BAHAN AEROSIL DAN MANITOL MENGGUNAKAN
TEKNIK FREEZE DRYING**

SKRIPSI

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

Oleh :

**Pina Vironika
20144156A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID SELF NANOEMULSIFYING* *DRUG DELIVERY SYSTEM (S-SNEDDS)* MELOKSIKAM DENGAN BAHAN AEROSIL DAN MANITOL MENGGUNAKAN TEKNIK *FREEZE DRYING*

Oleh:

Pina Vironika
20144156A

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

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

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

Pembimbing,

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

Pembimbing pendamping

Vivin Nopiyanti, S.Farm., M. Sc., Apt.
Penguji

1. Suhartinah, Dra., M.Sc.
2. Supriyadi, Dr., M.Si.
3. Muhammad Dzakwan, M.Sc., Apt.
4. Ilham Kuncahyo, M.Si., 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 dituliskan atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu oleh naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

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

Surakarta, 10 Maret 2018



Pina Vironika

MOTTO

*“Hidup berarti berjuang,
Hidup nikmat tanpa badai topan ada laksana laut yang mati.”*

Berjuanglah selagi kamu bisa, bangkitlah bila jatuh

“Sesudah mengalami yang pahit sekali, baru kita dapat yang manis.”

*“Tidak ada masalah yang tidak bisa diselesaikan selama ada
komitmen bersama untuk menyelesaikan.”*

“Seberapa besar pengalaman pasti ada tantangan”

“Berkaryalah selagi masih muda”

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan kepada :

*Allah SWT dan Nabi Muhammad s.a.w yang senantiasa membimbing dan memberiku
hidayah ditengah keputusasaan.*

Kedua orang tua saya tercinta, Ibu Rusmining dan Bapak Suprpto

Kakak saya tercinta, Cahyo Pravendy

*Keluarga besar, orang terdekat, dosen dan semua pihak yang mendukung, membantu
dan mendorongku untuk menuntut ilmu.*

Sahabat-sahabatku tersayang

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan dan menyusun skripsi ini untuk memenuhi persyaratan guna mencapai derajat sarjana S-1 Ilmu Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Skripsi berjudul **FORMULA DAN KARAKTERISASI *SOLID SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM* (S-SNEDDS) MELOKSIKAM DENGAN BAHAN AEROSIL DAN MANITOL MENGGUNAKAN TEKNIK *FREEZE DRYING***. Penulis berharap dapat bermanfaat bagi pembaca dan memberikan pengetahuan di bidang farmasi terutama dalam formulasi sediaan industri.

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

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menyelesaikan studi dan skripsi ini.
3. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt., selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini.
4. Vivin Nopiyanti, S.Farm., M. Sc., Apt., selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan dorongan semangat selama penulisan skripsi ini.
5. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt, Dr. Supriyadi., M.Si, Muhammad Dzakwan, M.Sc., Apt, Vivin Nopiyanti, S.Farm., M. Sc., Apt, dan Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt., sebagai penguji skripsi yang telah memberi banyak masukan dan nasehat untuk saya.

6. Segenap dosen, staff, laboran dan asisten laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan bantuan kepada penulis selama penelitian berlangsung.
7. Bapak, Ibu tercinta dan kakak tercinta yang selalu memberikan dukungan moril maupun materil serta doanya sehingga penulis dapat segera menyelesaikan skripsi ini.
8. Setyo Prabowo Effendi yang selalu sabar memberi nasihat, dukungan, motivasi dan doa untuk saya.
9. Rifa Choirul Mala yang telah menjadi teman satu tim selama proses penelitian penulis.
10. Sahabat-sahabatku Pristovia Oksananida Rahmawati, Tika Indrasari, Dwi Elviyana dan teman-teman pejuang skripsi yang telah memberi dukungan, nasehat ideologis serta doa untuk saya.
11. Sulistiana, Apriyani Dwi Handayani, Devi Nawang Sari, teman-teman FST-OA 2016, terima kasih atas doa dan dukungan serta kerja samanya.
12. Teman – teman S-1 Farmasi angkatan 2014 yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, terima kasih atas dukungan dan kerja samanya
13. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak memberikan bantuan kepada penulis sampai selesainya skripsi ini.

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

Surakarta, 10 Maret 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERNYATAAN	iii
MOTTO.....	iv
PERSEMBAHAN.....	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
INTISARI.....	xvi
ABSTRACT	xvii
 BAB I PENDAHULUAN	 1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Kegunaan Penelitian.....	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 5
A. Meloksikam	5
B. SNEDDS (<i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System</i>)	7
1. Pengertian SNEEDS.....	7
2. Kelebihan dan Kekurangan SNEDDS.....	8
3. Mekanisme SNEDDS.....	9
4. Komponen SNEDDS.....	10
4.1 Minyak.	11
4.2 Minyak zaitun.	12
4.3 Surfaktan.	12
4.4 Kosurfaktan.	14

5.	Parameter SNEDDS	15
5.1	<i>Emulsification time</i>	15
5.2	Persen transmittan	16
5.3	<i>Drug loading</i>	16
5.4	<i>Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR)</i>	16
5.5	<i>Scanning electron microscopy (SEM)</i>	17
5.6	<i>Particle size analyzer (PSA)</i>	17
5.6.1	Ukuran droplet	17
5.6.2	Ukuran dan distribusi tetesan nanoemulsi	17
5.6.3	Potensial zeta tetesan nanoemulsi	18
C.	S-SNEEDS (<i>Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System</i>).....	18
1.	Pengertian Solid SNEEDS (<i>Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System</i>)	18
2.	<i>Solidifying agent</i>	19
2.1	Aerosil.....	19
2.2	Manitol	20
3.	<i>Freeze drying</i>	21
D.	Karakterisasi Solid SNEDDS	24
1.	<i>Particle size analyzer (PSA)</i>	25
1.1	Ukuran droplet.....	25
1.2	Ukuran dan distribusi tetesan nanoemulsi.....	25
1.3	Potensial zeta tetesan nanoemulsi.....	25
2.	<i>Fourier-transform infrared spectroscopy (Studi FT-IR)</i>	26
3.	<i>Uji Disolusi</i>	26
4.	<i>Emulsification time</i>	28
5.	<i>Drug loading</i>	28
6.	Persen transmittan	28
7.	SEM (<i>Scanning electron microscopy</i>).....	29
E.	Validasi Analisis	29
1.	Linieritas	30
2.	Uji Akurasi (Kecermatan).....	30
3.	Uji Presisi (Keseksamaan)	31
4.	Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ)	31
F.	Landasan Teori.....	32
G.	Hipotesis	35
BAB III	METODE PENELITIAN	36
A.	Populasi dan Sampel	36
B.	Variabel Penelitian.....	36
1.	Identifikasi variabel	36
2.	Klasifikasi variabel.....	36
3.	Definisi operasional variabel utama	37
C.	Bahan dan Alat.....	38
1.	Bahan.....	38
2.	Alat	38

D. Jalannya Penelitian.....	38
1. Tempat penelitian.....	38
2. Kurva kalibrasi dan validasi metode analisis.....	38
2.1 Pembuatan kurva kalibrasi	38
2.1.1 Pembuatan dapar fosfat.....	38
2.1.2 Pembuatan larutan induk.....	38
2.1.3 Penentuan panjang gelombang maksimum (λ_{max}) meloksikam.	39
2.1.4 Penetapan <i>operating time</i>	39
2.1.5 Kurva baku.	39
2.2 Validasi metode analisis.....	39
2.2.1 Linearitas (<i>Linearity</i>).	39
2.2.2 Uji akurasi.	39
2.2.3 Uji presisi.	40
2.2.4 Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ).....	40
3. Formula optimum SNEDDS meloksikam	41
4. Pembuatan SNEDDS meloksikam.....	41
5. Uji karakterisasi SNEDDS meloksikam.....	41
5.1 <i>Emulsification time</i>	41
5.2 Persen transmitan	41
5.3 <i>Drug loading</i>	42
6. Pembuatan <i>solid</i> SNEDDS meloksikam	42
7. Karakterisasi <i>solid</i> SNEDDS meloksikam	42
7.1 Waktu emulsifikasi.	42
7.2 Penetapan <i>drug loading</i>	43
7.3 Persen transmitan.....	43
7.4 <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA).	43
7.4.1 Analisis ukuran tetesan dan penentuan Indeks Optimalisasi Polydispersibility (PDI).....	43
7.4.2 Penentuan zeta potensial	44
7.5 Studi FT-IR.	44
7.6 Pengujian disolusi secara <i>in vitro</i>	44
E. Analisis Data.....	45
F. Skema Penelitian.....	46
 BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	 47
A. Kurva Kalibrasi dan Validasi Metode Analisis	47
1. Hasil Kurva Kalibrasi.....	47
1.1 Penetapan panjang gelombang maksimum meloksikam (λ_{max} meloksikam).	47
1.2 Penentuan <i>operating time</i>	47
1.3 Kurva kalibrasi.	48
2. Validasi Metode Analisis.....	48
2.1 Linieritas.	49
2.2 Presisi.	49

2.3 Akurasi.....	50
2.4 Penentuan LOD dan LOQ.....	50
B. Formula Optimum SNEDDS Meloksikam.....	51
C. Karakterisasi SNEDDS Meloksikam	51
D. Pembuatan <i>Solid</i> SNEDDS Meloksikam	52
E. Karakterisasi <i>Solid</i> SNEDDS Meloksikam	53
1. <i>Emulsification Time</i> , <i>Persen Transmitan</i> dan <i>Drug Loading</i>	53
2. Verifikasi Hasil Pemeriksaan Karakteristik <i>Solid</i> SNEDDS Meloksikam Metode <i>One Sample T-test</i>	54
3. Uji disolusi.....	55
2.1 Penentuan panjang gelombang maksimum meloksikam dalam larutan dapar fosfat pH 6,8.	55
2.2 Kurva kalibrasi meloksikam dengan pelarut dapar fosfat pH 6,8.....	56
2.3 Disolusi.	57
4. Ukuran Partikel	58
5. FT-IR (Fourier-transform infrared spectroscopy).....	59
6. SEM (<i>Scanning Electron Microscopy</i>).....	63
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	65
A. Kesimpulan.....	65
B. Saran.....	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN	75

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur kimia dari meloksikam.....	5
Gambar 2. Ilustrasi terbentuknya nanoemulsi.....	7
Gambar 3. Mekanisme SNEDDS dalam tubuh.....	10
Gambar 4. Struktur asam oleat.....	11
Gambar 5. Struktur kimia asam oleat	12
Gambar 6. Struktur kimia tween 80	13
Gambar 7. Struktur kimia PEG 400	15
Gambar 8. Struktur kimia aerosil	20
Gambar 9. Struktur kimia manitol.....	21
Gambar 10. Skematik alat <i>freeze drying</i>	22
Gambar 11. Alat <i>freeze drying</i>	23
Gambar 12. Skema pembuatan <i>solid</i> SNEDDS	46
Gambar 13. Penetapan panjang gelombang maksimum meloksikam	47
Gambar 14. Kurva kalibrasi meloksikam dengan pelarut metanol	48
Gambar 15. Panjang gelombang meloksikam dalam dapar fosfat pH 6,8	56
Gambar 16. Kurva kalibrasi meloksikam dengan pelarut dapar fosfat pH 6,8.....	57
Gambar 17. Profil disolusi meloksikam murni dan <i>solid</i> SNEDSS meloksikam.	58
Gambar 18. Ukuran partikel <i>solid</i> SNEDDS meloksikam dengan aerosil	59
Gambar 19. Ukuran partikel <i>solid</i> SNEDDS meloksikam dengan manitol.....	59
Gambar 20. Hasil spektrum FT-IR.....	61
Gambar 21. Morfologi aerosil (A), morfologi meloksikam (B), morfologi <i>solid</i> SNEDDS meloksikam menggunakan SEM (C)	63

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Komposisi SNEDDS meloksikam	41
Tabel 2. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi meloksikam.....	49
Tabel 3. Rancangan formula optimum SNEDDS meloksikam.....	51
Tabel 4. Hasil karakterisasi SNEDDS meloksikam	51
Tabel 5. Hasil randemen <i>solid</i> SNEDDS meloksikam	53
Tabel 6. Karakterisasi <i>emulsification time</i> , <i>drug loading</i> , dan % <i>transmitan solid</i> SNEDDS meloksikam	54
Tabel 7. Hasil pemeriksaan karakteristik <i>solid</i> SNEDDS meloksikam metode <i>One Sample T-test</i>	55

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Bahan meloksikam.....	76
Lampiran 2. Alat-alat yang digunakan dalam praktikum.....	77
Lampiran 3. Skema pembuatan SNEDDS meloksikam.....	79
Lampiran 4. Skema pembuatan <i>solid</i> SNEDDS.....	80
Lampiran 5. Pembuatan kurva kalibrasi dan validasi metode analisa	81
Lampiran 6. Bentuk sediaan SNEDDS meloksikam	87
Lampiran 7. Karakterisasi formula optimum SNEDDS meloksikam.....	87
Lampiran 8. Formula <i>solid</i> SNEDDS meloksikam dengan teknik <i>freeze drying</i>	89
Lampiran 9. Emulsifikasi <i>solid</i> SNEDDS meloksikam	90
Lampiran 10. Panjang gelombang meloksikam dalam dapar phospat pH 6,8	91
Lampiran 11. Kurva kalibrasi meloksikam dengan pelarut dapar phosfat pH 6,8.....	91
Lampiran 12. Karakterisasi <i>solid</i> SNEDDS meloksikam	92

DAFTAR SINGKATAN

SNEDDS	<i>Self-nanoemulsifying Drug Delivery System</i>
Solid-SNEDDS	<i>Solid Self-nanoemulsifying Drug Delivery System</i>
BCS	Biopharmaceutical Class System
NSAID	Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs
COX-2	Siklooksigenase-2
PGE2	<i>Prostaglandin E2</i>
SEM	<i>Scanning Electron Microscopy</i>
PSA	<i>Particle Size Analyzer</i>
PCS	<i>Proton Correaction Spectroscopy</i>
PDI	<i>Polydispersity Index</i>
FT-IR	<i>Fourier-Transform Infrared Spectroscopy</i>
PEG	Polietilen glikol
ZTO	<i>Zedoary turmeric oil</i>
HLB	<i>Hydrophylic Lipophylic Balance</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
GI	<i>Gastro Intestinal</i>
AUC	<i>Area Under Curve</i>
LOD	<i>Limit of Detection</i>
LOQ	<i>Limit of Quantification</i>
DE	<i>Dissolution Efficiency</i>
g	gram
mg	miligram
cm	centimeter
µg	mikrogram
mL	mililiter
nm	nanometer
BB	Berat Badan
rpm	rotasi per menit
p.a	<i>pro analyst</i>
ppm	<i>part per million</i>
p	<i>p-value (probability value)</i>

INTISARI

VIRONIKA, P., 2018, FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (S-SNEDDS)* MELOKSIKAM DENGAN BAHAN AEROSIL DAN MANITOL MENGGUNAKAN TEKNIK *FREEZE DRYING*, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Meloksikam merupakan turunan oxicam termasuk obat NSAID yang memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas tinggi sehingga dilakukan modifikasi untuk meningkatkan kelarutan salah satunya dalam bentuk *solid SNEDDS*

Hasil formula optimum SNEDDS meloksikam dilakukan karakterisasi meliputi *emulsification time*, *drug loading*, % *transmitan*. Selanjutnya, pembuatan *solid SNEDDS* meloksikam dengan komposisi minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400 dapat mengatasi permasalahan tersebut dengan membentuk nanoemulsi *o/w* dalam saluran cerna. Stabilitas *solid SNEDDS* dapat ditingkatkan dengan penambahan bahan aerosil dan manitol menggunakan teknik *freeze drying* menghasilkan serbuk yang kering.

Hasil karakterisasi *solid SNEDDS* meloksikam memberikan hasil yang lebih baik pada absorben aerosil dibandingkan dengan manitol. Hal ini dikarenakan aerosil membentuk nanoemulsi yang homogen dengan *emulsification time* $59,21 \pm 1,08$ detik, *drug loading* $79,22 \pm 0,57$ ppm, transmitan $38,97 \pm 0,81$, dan ukuran partikel 137,7 nm dengan *polydispersity index* 0,279, randemen serbuk *solid SNEDDS* aerosil 71,26 %. Sedangkan serbuk *solid SNEDDS* pada manitol membentuk nanoemulsi dengan *emulsification time* $32,93 \pm 0,83$ detik, *drug load* $43,75 \pm 0,49$ ppm, transmitan $93,7 \pm 1,04\%$, dan ukuran partikel 478,7 nm dengan *polydispersity index* 0,582, randemen serbuk *solid SNEDDS* manitol 89,62 %. Uji disolusi *solid SNEDDS* meloksikam pada media dapar fosfat pH 6,8 mencapai 82,91% dalam waktu 25 menit lebih tinggi 31,96 % dari meloksikam murni, serta dari hasil spektra FT-IR aerosil mampu sebagai bahan pembawa *solid SNEDDS* meloksikam.

Kata kunci : meloksikam, *solid SNEDDS*, aerosil, manitol, *freeze drying*, uji disolusi, ukuran partikel, FT-IR, dan SEM.

ABSTRACT

VIRONIKA, P., 2018, FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF SOLID SELF NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (S-SNEDDS) MELOXICAM WITH MATERIALS AEROSIL AND MANNITOL USING FREEZE DRYING TECHNIQUES, SCRIPT, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Meloxicam is an oxycam derivative including NSAID drugs that have low solubility and high permeability so that modifications are made to increase of solubility in the form of *solid* SNEDDS.

The optimum formula result of SNEDDS meloxicam was do characterized covers *emulsification time*, *drug loading*, *% transmittance*. Furthermore, the manufacture of meloxicam solid SNEDDS with olive oil composition, tween 80 and PEG 400 can overcome the problem by forming nanoemulsion o / w in the gastrointestinal tract. The *solid* stability of SNEDDS can be enhanced by the addition of aerosil and mannitol ingredients using the *freeze drying* technique resulting in a dry powder.

The characterization results of meloxicam *solid* SNEDDS gives better results in aerosil absorbents compared with mannitol. This is because the aerosil forms homogeneous nanoemulsion with *emulsification time* $59,21 \pm 1,08$ second, *drug loading* $79,22 \pm 0,57$ ppm, *% transmittance* $38,97 \pm 0,81$, and *particle size* 137,7 nm with *polidispersity index* 0,279, rendement *solid* powder SNEDDS aerosil 71,26%. While of SNEDDS *solid* powder on mannitol formed nanoemulsion with *emulsification time* $32,93 \pm 0,83$ second, *drug loading* $43,75 \pm 0,49$ ppm, *% transmittance* $93,7 \pm 1,04$ % , and *particle size* 478,7 nm with *polidispersity index* 0.582, rendement of *solid* powder SNEDDS mannitol 89.62 %. Dissolution test *solid* SNEDDS meloxicam on the media buffer phosphate pH 6.8 reached 82.91 % within 25 minutes 31.96% higher than pure meloxicam , as well as from the result of FT-IR spectra aerosil capable as *solid* carrier material SNEDDS meloxicam .

Keywords: meloxicam , *solid* SNEDDS, aerosil , mannitol , *freeze drying*, dissolution test, particle size, FTIR, and SEM.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Meloksikam merupakan derivat asam fenolat yang memiliki efek terapi analgesik dan antiinflamasi. Meloksikam adalah turunan oxicam termasuk obat antiinflamasi non steroid (NSAID) yang secara selektif menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Meloksikam digunakan sebagai terapi untuk pertama dalam pengelolaan jangka pendek terapi rheumatoid dan simptomatik pada eksaserbasi akutostheoarthritis (APA 2012; Sweetman 2009).

Mekanisme penghambatan pada enzim tersebut adalah dengan mengubah asam arakhidonat menjadi prostaglandin G₂ yang merupakan prekursor untuk mediator inflamasi berikutnya yaitu PGE₂ (*Prostaglandin E2*) dan menyebabkan kurangnya rasa nyeri serta pembengkakan sehingga fungsi otot dan sendi membaik (Wolfe *et al.* 1999). Perkembangan bentuk sediaan oral meloksikam memiliki masalah tersendiri, karena kelarutannya yang buruk dan rasanya pahit (Sweetman 2009).

Meloksikam termasuk BCS (*Biopharmaceutical Class System*) golongan kelas II, dengan karakteristik kelarutannya rendah namun permeabilitasnya tinggi. Kelarutan meloksikam dalam air adalah 0,011 mg/ml sehingga diperlukan suatu langkah untuk meningkatkan kelarutan obat tersebut (Jayaprakash *et al.* 2011). Untuk mengatasi masalah tersebut maka meloksikam diformulasikan menjadi *Solid Self-Nano Emulsifying Drug Delivery Systems* (Solid SNEDDS). Formulasi *solid* SNEDDS diawali dengan pembuatan *Self-Nano Emulsifying Drug Delivery Systems* (SNEDDS).

SNEDDS merupakan campuran isotropik terdiri dari minyak, surfaktan dan kosurfaktan bersama obat yang akan membentuk suatu nanoemulsi secara spontan dalam media air dengan pengadukan yang ringan dan memiliki ukuran *droplet* kurang dari 100 nm (Azeem *et al.* 2008; Doh *et al.* 2013). Pembentukan nanoemulsi minyak dalam air (*o/w*) secara spontan akan meningkatkan kelarutan serta absorpsi obat (Pol *et al.* 2013). Komponen SNEDDS antara lain adalah

minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai emulgator yang menurunkan tegangan muka antara minyak dan air, sedangkan kosurfaktan sebagai emulgator yang membantu surfaktan dalam menjaga stabilitas lapisan film antara minyak dan air (Date *et al.* 2010).

Formulasi SNEDDS meloksikam dibuat menggunakan minyak zaitun, surfaktan Tween 80, kosurfaktan PEG 400, serta aerosil dan manitol yang digunakan sebagai *solidifying agent*. Minyak zaitun memiliki kandungan asam oleat yang tinggi sehingga dipilih sebagai pilihan fase minyak, alasannya karena asam oleat ini memiliki kemampuan *self-emulsifying* tinggi dan kapasitas pelarutan obat yang besar. Pengembangan minyak zaitun menjadi bentuk sediaan stabil seperti nanoemulsi menjadi sangat potensial jika terkait dengan banyaknya khasiat yang dimiliki. Nanoemulsi merupakan salah satu bentuk sediaan yang stabil, jernih, tidak merusak sel normal manusia dan hewan, memiliki ukuran globul yang sangat kecil dan dapat meningkatkan bioavailabilitas nutrasetika, sehingga minyak zaitun diformulasi sebagai nanoemulsi (Fanum 2010; Bhatt & Madhav 2011; Donsi *et al.* 2011). Surfaktan yang digunakan adalah Tween 80 sedangkan kosurfaktan yang digunakan adalah PEG 400. Propilen glikol dikategorikan sebagai GRAS oleh FDA Amerika Serikat sehingga aman digunakan, dan aerosil merupakan salah satu *solidifying agent* yang sering digunakan untuk pembuatan *solid* SNEDDS. Tween 80 dan PEG 400 memiliki nilai HLB diatas 10 sehingga memenuhi persyaratan sebagai surfaktan dan kosurfaktan pada formulasi SNEDDS, karena semakin tinggi nilai HLB maka pembentukan nanoemulsi minyak dalam air akan semakin mudah (Kommuru *et al.* 2001).

Berdasarkan penelitian Fitria (2017) yang memformulasikan meloksikam menjadi bentuk sediaan SNEDDS dengan komposisi minyak zaitun, tween 80 sebagai surfaktan, dan PEG 400 sebagai kosurfaktan diperoleh formula optimum yaitu minyak zaitun sebesar 0,026 ml; tween 80 sebesar 0,913 ml; dan PEG 400 sebesar 0,061 ml. Maka total campuran formula yang digunakan sebesar 1,000 ml. Hasil formula tersebut telah diverifikasi sesuai dengan uji karakterisasinya, yaitu waktu emulsifikasi sebesar 20,6 detik, *drug loading* sebesar 26,52 ppm dan persen

transmitan sebesar 47,86%. Sehingga penelitian tersebut dibuat dalam bentuk sediaan SNEDDS.

Pengembangan terbaru SNEDDS yaitu dengan diformulasikannya menjadi *Solid* SNEDDS dengan menggunakan teknik *freeze drying* yang akan mengatasi keterbatasan SNEDDS yaitu kemudahan dalam proses produksi dan pengemasan. Oleh karena itu, *solid* SNEDDS dapat menjadi alternatif untuk memformulasikan meloksikam yang ditujukan untuk penghantaran peroral. Pada *solid* SNEDDS, aerosil dan manitol digunakan sebagai *solid carrier* karena bersifat hidrofobik dan mudah melepaskan obat (Paudel *et al.* 2013).

Solid SNEDDS merupakan solidifikasi sistem SNEDDS menggunakan *solid carrier* tertentu. Solidifikasi dilakukan dengan menggunakan aerosil yang merupakan jenis *hidrophobic solidifying agent* berupa koloid silika yang biasa digunakan karena mampu meningkatkan disolusi partikel obat lewat mekanisme pembasahan partikel dalam matriks bersama dengan koloid silika (Abbaspour *et al.* 2014; Oh *et al.* 2011). Sedangkan manitol merupakan polimer yang bersifat hidrofil karena memiliki kelarutan yang tinggi dalam air dan toksisitas yang lebih rendah sehingga cocok digunakan sebagai zat pembawa dalam pembuatan dispersi padat, serta penggunaan dalam pembuatan *solid* SNEDDS dengan *freeze drying* atau dalam granulasi basah dan memiliki keuntungan mudah dikeringkan (Rowe *et al.* 2009).

Pada penelitian ini, dilakukan formulasi meloksikam dengan metode *solid* SNEDDS menggunakan minyak nabati, surfaktan, ko-surfaktan, aerosil dan manitol sebagai *solidifying agent*. Hasil formulasi tersebut selanjutnya dilakukan karakterisasi ukuran dan distribusi ukuran tetesan nanoemulsi, kejernihan, *emulsification time*, *drug loading*, persen transmitan, uji disolusi, dan studi FT-IR.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah penggunaan aerosil dan manitol sebagai *solidifying agent* dengan teknik *freeze drying* akan mendapatkan hasil formulasi *solid* SNEDDS yang memberikan hasil uji karakterisasi waktu emulsifikasi, *drug loading*, persen

transmitan, PSA (penetapan ukuran partikel, *polydispersity index*) yang akan menghasilkan nanoemulsi yang homogen dengan ukuran partikel <1000 nm ?

2. Apakah formula *solid* SNEDDS meloksikam yang terbaik antara aerosil dan manitol mampu menghasilkan nilai uji disolusi lebih baik dibandingkan dengan meloksikam murni ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui penggunaan aerosil dan manitol sebagai *solidifying agent* dengan teknik *freeze drying* akan mendapatkan hasil formulasi *solid* SNEDDS yang memberikan hasil uji karakterisasi waktu emulsifikasi, *drug loading*, persen transmitan, PSA (penetapan ukuran partikel, *polydispersity index*) yang akan menghasilkan nanoemulsi yang homogen dengan ukuran partikel <1000 nm.
2. Mengetahui formula *solid* SNEDDS meloksikam yang terbaik antara aerosil dan manitol mampu menghasilkan nilai uji disolusi lebih baik dibandingkan dengan meloksikam murni.

D. Kegunaan Penelitian

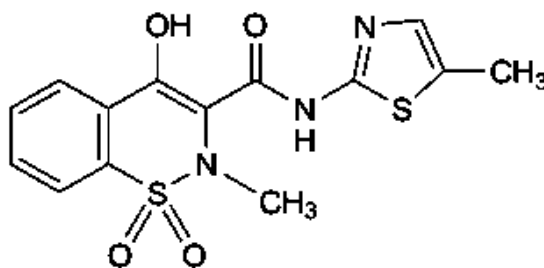
Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pembuatan nanoemulsi meloksikam dengan teknik *freeze drying* dengan menggunakan aerosil dan manitol sebagai *solidifying agent* pada sediaan *solid* SNEDDS sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam memformulasikan meloksikam terutama pada aplikasi sediaan peroral yang bertujuan untuk meningkatkan kelarutan, stabilitas dan bioavailabilitas zat aktif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Meloksikam

Meloksikam merupakan senyawa yang berasal dari derivat asam fenolat yang memiliki nama kimia *4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide* ($C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$). Meloksikam memiliki sifat fisika kimia berupa berat molekul sebesar 351,4 g/mol; koefisien partisi oktanol/air (log P oktanol/air) sebesar 3,43; pKa meloksikam sebesar 1,1 dan 4,2 dimana termasuk asam lemah (Sweetman 2009).



Gambar 1. Struktur kimia dari meloksikam (Ulrich *et al.* 1998)

Meloksikam merupakan golongan Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs. Meloksikam dapat digunakan pada terapi rheumathoid arthritis (Bertram & Katzung 2009). Namun penggunaan oral meloksikam menimbulkan efek samping iritasi gastrointestinal. Penggunaan meloksikam topikal dapat menjadi solusi penghantaran obat golongan NSAID secara langsung menuju target penyakit dan memberikan efek lokal (El-Megrab *et al.* 2001). Cara ini juga dapat menghindari munculnya efek samping gastrointestinal karena tidak diabsorbsi secara sistemik. Meloksikam memiliki karakteristik tidak larut dalam air dan memiliki nilai log P 3.43. Sehingga pada sediaan yang sebagian besar komponennya adalah air, kelarutan meloksikam akan sangat kecil dengan nilai logP tersebut berarti meloksikam lebih bersifat non polar.

Meloksikam merupakan serbuk berwarna kuning pucat serta tidak berbau. Meloksikam dapat terlarut didalam *dimethylformamide*, sedikit larut didalam

aseton, sangat mudah 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. Kelarutan yang rendah dari meloksikam ini menyebabkan kesulitan saat memformulasi sediaan oral dan parenteral (Awasthi *et al.* 2011).

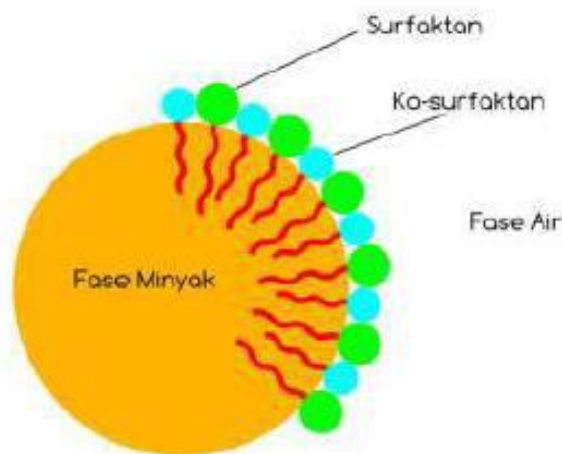
Mekanisme kerja obat ini dengan cara menghambat selektif enzim siklooksigenase (COX-2) dan prostaglandin yang menyebabkan inflamasi, aksi cepat meloksikam untuk terapi nyeri (Jayaprakash *et al.* 2011). Efek samping berupa toksisitas yang ditimbulkan terhadap lambung dan ginjal akan lebih kecil dibandingkan dengan obat NSAID yang lain seperti diklofenak dan piroksikam. Dosis yang digunakan untuk penggunaan obat meloksikam paling kecil bila dibandingkan dengan obat NSAID yang lain yaitu 7,5-15 mg/hari diberikan secara per oral (Sweetman 2009). Dosis meloksikam 7,5-15 mg/hari lebih efektif mengurangi resiko toksisitas dibandingkan dengan diklofenak (100 atau 150 mg sehari), naproxen (500 mg 2x sehari) maupun piroksikam (20 mg sehari) (Sweetman 2009). Aspek farmakokinetik meloksikam berupa dapat terabsorpsi dengan baik setelah penggunaan dosis oral maupun rectal saat kadar plasma dalam darah dapat dicapai setelah 6 jam. Meloksikam secara ekstensif dimetabolisme terutama oleh metabolit primernya yaitu 5'-carboxymeloxicam. Studi in vitro menunjukkan bahwa isoenzim sitokrom P450 CYP2C9 berperan penting dalam metabolisme meloksikam yaitu dengan menghambat CYP3A4 menjadi lebih kecil. Meloksikam dalam bentuk metabolit akan diekskresikan dengan jumlah yang sama dalam urin serta feses, kurang dari 5% dosisnya diekskresikan tanpa ada perubahan. Volume distribusinya akan meningkat saat pasien mengalami gagal ginjal (Sweetman 2009).

Meloksikam untuk dosis pada anak-anak dapat diberikan dalam bentuk supositoria rektal, dengan dosis yang serupa dapat diberikan secara oral namun penggunaannya harus dibatasi dalam waktu yang sesingkat mungkin (Sweetman 2009).

B. SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*)

1. Pengertian SNEEDS

Nanoemulsi adalah campuran isotropik dari minyak, air, surfaktan dan kosurfaktan yang stabil dan jernih (Azeem *et al.* 2008; Doh *et al.* 2013). Nanoemulsi memiliki tipe emulsi o/w dengan kisaran *droplet size* kurang dari 100 nm. Sebagai sistem penghantaran obat, nanoemulsi mempunyai beberapa keuntungan yaitu kejernihan, stabilitas yang tinggi, dan mudah dalam preparasinya (Debnath *et al.* 2011).



Gambar 2. Ilustrasi terbentuknya nanoemulsi (Zhao 2015)

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 (emulsifikasi 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).

SNEDDS merupakan campuran isotropik terdiri dari minyak, surfaktan dan kosurfaktan bersama obat yang akan membentuk suatu nanoemulsi secara spontan dalam media air (Azeem *et al.* 2008). Proses pembentukan nanoemulsi secara spontan (*self-emulsification*) oleh SNEDDS dibantu oleh adanya pengadukan ringan motilitas saluran cerna (Dewan *et al.* 2012). Proses emulsifikasi yang spontan ini dipengaruhi oleh jenis, konsentrasi surfaktan, rasio kombinasi minyak dan surfaktan serta suhu (Wakerly *et al.* 1986; Wakerly *et al.* 1987; Pouton 1985).

SNEDDS memiliki keunggulan yaitu stabilitas yang baik dibandingkan emulsi, dapat meningkatkan jumlah obat terdisolusi untuk obat yang absorpsinya dipengaruhi oleh kecepatan disolusinya serta meningkatkan permeasi antar membran saluran pencernaan (Rane dan Andreson 2008; Wasan *et al.* 2009; Wang *et al.* 2010). Emulsi yang dihasilkan dengan sistem SNEDDS memiliki ukuran *droplet* kurang dari 100 nm (Doh *et al.* 2013). *Droplet* halus dari nanoemulsi memiliki keuntungan yaitu meningkatkan kelarutan obat dengan cara memperluas area penyerapan di permukaan lambung (Rao *et al.* 2008).

2. Kelebihan dan Kekurangan SNEDDS

Keunggulan SNEDDS dibandingkan dengan nanoemulsi biasa adalah dapat meningkatkan jumlah obat terdisolusi khususnya untuk obat yang absorpsinya dipengaruhi oleh kecepatan disolusinya, meningkatkan permeasi antar membran saluran cerna, lebih praktis karena volumenya tidak besar, lebih fleksibel dalam pengaturan dosis dan pembuatannya yang mudah (Rane dan

Andreson 2008; Wasan *et al.* 2009; Wang *et al.* 2010). Emulsi yang terbentuk dari sistem SNEDDS memiliki ukuran tetesan kurang dari 100 nm (Doh *et al.* 2013). Ukuran tetesan yang sangat kecil tersebut memiliki keuntungan dapat meningkatkan kelarutan obat dengan cara memperluas area penyerapan di permukaan lambung (Rao dan Shao 2008; Zhao *et al.* 2010) memformulasi SNEDDS *Zedoary turmeric oil* (ZTO) dan menghasilkan ukuran tetesan emulsi sebesar 68 nm, AUC dan Cmax pemberian oral pada tikus meningkat 1,7 - 2,5 kali lipat dibandingkan dengan ZTO yang tidak diformulasi. Hasil penelitian Heshmati *et al.* (2013) yang memformulasi SNEDDS E804, suatu derivat indirubin yang sangat poten, menghasilkan peningkatan bioavailabilitas oral hingga 984,23% dibandingkan dengan suspensi E804 dalam air.

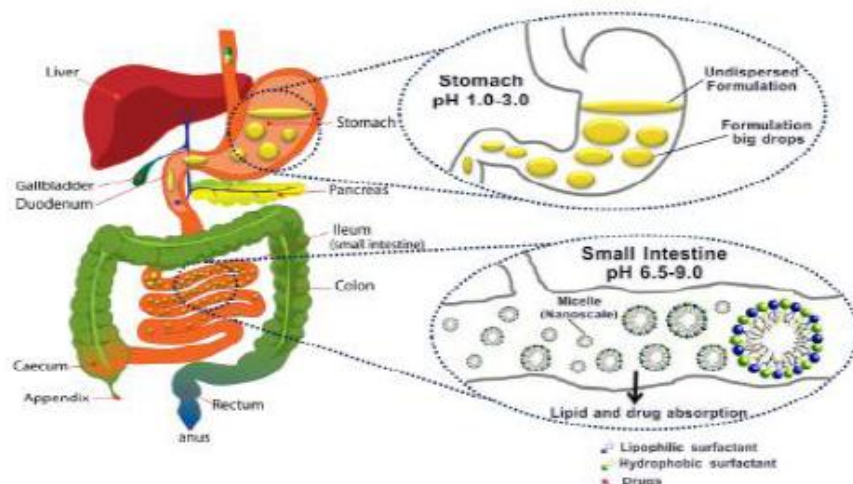
SNEDDS juga menimbulkan kerugian dalam penggunaannya yaitu membutuhkan dasar lipid yang berbeda untuk membuat formulasi, kurangnya model secara *in-vitro* yang baik untuk formulasi karena profil disolusi yang masih tradisional menjadi tidak bekerja sebab formulasi tersebut berpotensi saat sebelum proses pelepasan obat dalam saluran pencernaan (Prajapati *et al.* 2007; Vergote *etal.* 2001).

3. Mekanisme SNEDDS

Menurut Reiss, *self-emulsification* terjadi saat energi entropi fase terdispersi lebih besar daripada energi yang diperlukan untuk meningkatkan luas permukaan fase terdispersi (Reiss 1975). Energi bebas dalam emulsi konvensional nilainya sebanding dengan energi yang diperlukan untuk memperluas permukaan antara fase minyak sebagai fase terdispersi terhadap air sebagai fase dispers, sesuai dengan persamaan :

$$\Delta G = \Sigma N 4\pi r^2 \sigma \dots\dots\dots(1)$$

Keterangannya meliputi ΔG sebagai energi bebas, N sebagai jumlah *droplet*, r sebagai jari-jari *droplet*, dan σ sebagai energi antar muka. Dua fase emulsi cenderung memisah bukan disebabkan karena penurunan energi bebas dan energi antar muka tetapi emulsi distabilkan oleh agen pengemulsi dimana membentuk monolayer *droplet* emulsi, oleh sebab itu energi antar muka dapat untuk mencegah terjadinya *coalescence* (Makadia *et al.* 2013).



Gambar 3. Mekanisme SNEDDS dalam tubuh (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.* 2013).

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-pass 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. Komponen SNEDDS

SNEDDS memiliki komponen utama berupa minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai emulgator minyak ke dalam air melalui pembentukan dan

penjaga stabilitas lapisan film antar muka, dan ko-surfaktan untuk membantu surfaktan sebagai emulgator. Syarat formulasi SNEDDS adalah harus kompatibel, aman, memiliki kapasitas pelarutan yang baik dan memiliki kemampuan *self emulsifying* yang baik (Han *et al.* 2011). Formula SNEDDS yang optimal dipengaruhi oleh sifat fisikokimia dan konsentrasiminyak, surfaktan dan ko-surfaktan, rasio masing-masing komponen, pH dan suhu saat emulsifikasi terjadi, serta sifat fisikokimia obat (Date *et al.* 2010).

Komponen utama SNEDDS adalah :

4.1 Minyak. Fase minyak memiliki peran penting dalam formulasi SNEDDS, karena sifat fisikokimia minyak (berat molekul, polaritas dan viskositas) secara signifikan mempengaruhi spontanitas proses nanoemulsifikasi, ukuran tetesan nanoemulsi, dan kelarutan obat. Minyak yang dipilih untuk formulasi SNEDDS adalah minyak yang mampu melarutkan obat secara maksimal dan juga mampu menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran tetesan yang diharapkan (Makadia *et al.* 2013).

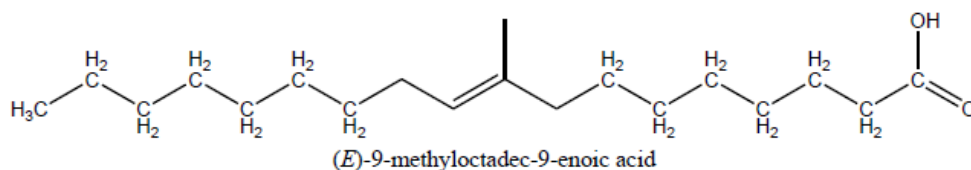
Asam oleat (nama IUPAC : *cis-9-octadecenoic acid*, singkatan lipid 18:1 *cis-9*) adalah asam lemak tak jenuh (*monounsaturated fatty acid*) yang dapat diperoleh dari sumber nabati atau hewani, memiliki bobot molekul 282,47 g/mol dan berwarna kuning pucat atau kuning-kecoklatan. Asam oleat memiliki titik leleh 13°C dan titik didih 300°C (Sciencelab 2014). Asam oleat merupakan penyusun *lipid bilayer stratum korneum* pada kulit manusia (Williams 2003). Asam oleat dapat bertindak sebagai agen pengemulsi, sehingga dapat memperbaiki bioavailabilitas obat-obat yang sukar larut dalam air pada formulasi tablet (Kibbe 2000). Asam oleat banyak dipilih sebagai fase minyak dalam formulasi SNEDDS karena kemampuan *self-emulsifying*-nya yang tinggi dan kapasitas *drug loading* yang besar (Kurakula & Miryala 2013).



Gambar 4. Struktur Kimia Asam Oleat

4.2 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) (Rowe *et al.* 2009).



Gambar 5. 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).

4.3 Surfaktan. Surfaktan merupakan komponen penting untuk formulasi SNEDDS karena dibutuhkan untuk membuat emulsi yang stabil saat kontak dengan air. Pemilihan surfaktan untuk SNEDDS paling banyak digunakan adalah surfaktan non-ionik karena lebih tidak toksik sehingga aman dan dapat diterima pada penggunaan oral, dapat menghasilkan emulsi yang stabil di hampir semua media serta memiliki kekuatan ion yang berbeda dibandingkan surfaktan ionik (Kommuru *et al.* 2001; Shafiq-un-Nabi *et al.* 2007). Nilai HLB yang dipersyaratkan untuk pembuatan SNEDDS adalah lebih dari 10 untuk membentuk

Kegunaan Tween 80 antara lain sebagai zat pembasah, emulgator, dan meningkatkan kelarutan. Tween 80 tergolong surfaktan non-ionik hidrofilik yang memiliki toksisitas rendah sehingga banyak digunakan dalam industri makanan, kosmetik, serta formulasi obat oral dan parenteral sebagai emulgator emulsi minyak dalam air yang stabil. Dosis aman konsumsi Tween 80 dalam sehari adalah 25 g/kgBB. Tween 80 digunakan sebagai surfaktan dalam SNEDDS karena memiliki nilai HLB yang tinggi (>10) sebesar 15,0 (Rowe *et al.* 2009), sehingga memenuhi persyaratan sebagai surfaktan pada formulasi SNEDDS, karena semakin tinggi nilai HLB maka pembentukan nanoemulsi minyak dalam air akan semakin mudah (Kommuru *et al.* 2001). Apabila memakai campuran surfaktan, maka perlu menghitung HLB campuran dalam SNEDDS. Nilai HLB dari campuran surfaktan (HLB_{mix}) dapat dihitung menggunakan persen berat surfaktan, yaitu:

$$\text{HLB}_{\text{mix}} = f_A \text{HLB}_A + f_B \text{HLB}_B \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan:

HLB_A, HLB_B = nilai HLB f_A , f_B = persen berat surfaktan atau kosurfaktan

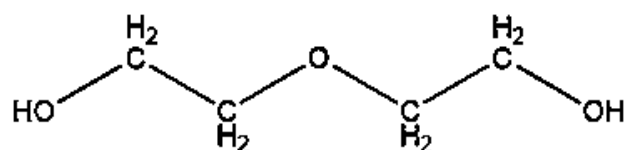
(Wang *et al.* 2010)

4.4 Kosurfaktan. Kosurfaktan dalam formulasi SNEDDS melokalkan digunakan sebagai fasilitator proses dispersi serta mempercepat terdispersinya emulsi kedalam media (Solans *et al.* 2005). Penambahan kosurfaktan ditujukan supaya terjadi peningkatan *drug loading*, mempercepat *emulsification time*, dan mengatur ukuran tetesan emulsi. Peran dalam *drug loading* ini yaitu menurunkan koefisien partisi obat agar mudah larut dalam air (Solans *et al.* 2005).

Pemilihan kosurfaktan didasarkan atas mudah tidaknya kosurfaktan menguap. Penggunaan dari segi penguapan ini memberikan kerugian yaitu akan terjadi evaporasi dalam cangkang kapsul sehingga akan menyebabkan terjadinya endapan obat (Solans *et al.* 2005).

Kosurfaktan yang umumnya digunakan pada formulasi SNEDDS adalah alkohol rantai pendek yang dapat menurunkan tegangan antarmuka dan membentuk nanoemulsi secara spontan. Tujuan ditambahkannya kosurfaktan yaitu untuk meningkatkan *drug loading* pada sistem SNEDDS, kelarutan

surfaktan dalam minyak, kemampuan spontanitas surfaktan untuk membentuk sistem nanoemulsi, serta stabilitas nanoemulsi dengan cara menyelipkan dirinya di antara surfaktan serta bertindak sebagai kosolvent (Patel *et al.* 2011a; Benita 2006). Kosurfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah PEG 400 (*Polietilen Glikol 400*). PEG 400 dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi obat yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air. PEG tergolong dalam *nontoxic and nonirritant materials* (Rowe *et al.* 2009). 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). Struktur PEG 400 adalah sebagai berikut :



Gambar 7. Struktur kimia PEG 400

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).

5. Parameter SNEDDS

5.1 Emulsification time. Penentuan *emulsification time* merupakan pengamatan waktu yang dibutuhkan oleh SNEDDS untuk membentuk campuran yang homogen dengan *aquadest* (Pratiwi 2016). Perhitungan waktu emulsifikasi dilakukan terhadap formula nanoemulsi dalam media *aquadest* menggunakan alat *magnetic stirrer* yang dijaga konstan kecepatannya dan dalam suhu ruangan. Pengamatan dilakukan terhadap waktu yang diperlukan sejak awal penetesan hingga terbentuk konsistensi nanoemulsi. Efisiensi nanoemulsi berupa kecepatan

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

5.2 Persen transmittan. Pengujian persen transmittan merupakan salah satu faktor yang penting dalam melihat sifat fisik nanoemulsi yang terbentuk. Uji persen transmittan 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 transmittan sampel mendekati persen transmittan *aquadest* yaitu 100%, maka sampel tersebut memiliki kejernihan atau transparansi yang mirip dengan air (Yuliani 2016).

5.3 Drug loading. Penentuan *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 spektrofotometer UV-Vis (Pratiwi 2016).

5.4 Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR). FT-IR spectrum obat murni, perumusannya diperoleh dengan FT-IR spektrofotometer. Penentuan spektrum FT-IR dilakukan dengan penambahan KBr ke dalam *solid* SNEDDS yang kemudian diinjeksikan ke dalam spektrofotometer FT-IR. spektrum yang

diambil dengan akumulasi 24 scan dan resolusi 4cm^{-1} selama rentang $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$. Spektrum formulasi yang diperoleh dibandingkan dengan spektrum obat murni untuk setiap interaksi.

5.5 Scanning electron microscopy (SEM). *Scanning electron microscopy* (SEM) adalah metode yang kuat untuk mengetahui bentuk dan spektrum permukaan. Keuntungan dari SEM yaitu pembesaran yang relatif luas memungkinkan pengamatan mudah fokus pada daerah spesimen yang awalnya dilihat pada perbesaran lebih rendah. Langkah dalam persiapan spesimen untuk pengamatan SEM lebih sedikit, dengan demikian prosesnya memakan waktu yang lebih singkat dari persiapan sampel. SEM memiliki kemampuan dalam menganalisis sampel dengan menggunakan sinyal yang dihasilkan elektron dan dipantulkan atau berkas sinar elektron sekunder.

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

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

5.6.2 Ukuran dan distribusi tetesan nanoemulsi. Karakterisasi ukuran tetesan dilakukan untuk mengetahui apakah ukuran tetesan nanoemulsi yang terbentuk telah berukuran antara $50\text{ nm} - 500\text{ nm}$. Distribusi ukuran atau *polydispersity index* merupakan nilai standar deviasi dari rata – rata ukuran partikel yang digunakan sebagai parameter keseragaman dan reliabilitas metode pembuatan nanoemulsi. Nilai PDI (*polydispersity index*) semakin di bawah 1

mengartikan keseragaman ukuran nanoemulsi yang terbentuk (Meirista 2014). Apabila nanoemulsi yang dihasilkan mempunyai nilai PDI yang rendah maka bersifat monodisperse, sedangkan jika nilai PDI tinggi maka bersifat polidisperse (Anon 2005).

5.6.3 Potensial zeta tetesan nanoemulsi. Zeta Potensial adalah parameter muatan listrik antara partikel koloid. Potensi minimum potensial zeta yang baik ± 20 mv. Potensial zeta dengan *photon correlation spectroscopy* (PCS) menggunakan zetasizer yang mengukur potensi berkisar antara -120 atau 120 V. Karakterisasi potensial zeta tetesan nanoemulsi dilakukan untuk mengetahui kestabilan sediaan solid SNEDDS. Pengujiannya dilakukan pada sampel *aquadest* kemudian dianalisis dengan zetasizer pada suhu 25°C.

C. S-SNEEDS (*Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*)

1. Pengertian *Solid* SNEEDS (*Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*)

Metode *solid* SNEDDS dikembangkan sebagai modifikasi dari sistem SNEDDS untuk meningkatkan stabilitas SNEDDS dan juga sebagai alternatif baru untuk aplikasi per oral. *solid* SNEDDS menggabungkan keuntungan sistem SNEDDS dan sediaan padat (Abbaspour *et al.* 2014; Singh *et al.* 2009; Sudheer *et al.* 2012).

Solid SNEDDS merupakan suatu gagasan terbaru dalam formulasi nanoemulsi yang menggabungkan keuntungan SNEDDS bentuk cair dan sediaan oral padat. Sediaan oral padat memiliki keuntungan antara lain biaya produksi yang rendah, proses produksi yang mudah dikontrol, stabilitas yang baik, reproduktibilitas yang baik, dan meningkatkan kepatuhan pasien dengan kemudahan dalam pembagian dosisnya (Tang *et al.* 2008).

Teknik yang digunakan untuk mengubah SNEDDS bentuk cair menjadi *solid* SNEDDS antara lain *spray drying*, *freeze drying*, *melt granulation* dan *adsorption to solid carrier* (Date *et al.* 2010). Pemilihan teknik formulasi *solid* SNEDDS tergantung pada eksipien, sifat bahan aktif dan kompatibilitasnya. Teknik yang digunakan untuk formulasi *solid* SNEDDS adalah *freeze drying*.

Teknik *freeze drying* dilakukan dengan menambahkan adsorbent hingga menghasilkan serbuk yang *free flowing* serta memiliki keunggulan dalam mempertahankan mutu hasil pengeringan, khususnya untuk produk-produk yang sensitif terhadap panas. Proses ini dapat dilakukan dengan cara pengeringan beku sehingga menghasilkan serbuk yang dapat diubah menjadi sediaan kapsul dan tablet. Eksiipien yang paling banyak digunakan dalam formulasi *solid* SNEDDS adalah silikon dioksida atau aerosil karena dinilai sebagai *solid carrier* yang baik dalam formulasi *solid* SNEDDS (Shanmugam *et al.* 2011).

Solidifying agent yang biasa digunakan ada yang bersifat hidrofobik berupa koloid silika seperti aerosil, ada juga yang bersifat hidrofilik berupa polimer glukosa seperti dextran. Aerosil merupakan *solidifying agent* yang banyak digunakan karena dapat meningkatkan disolusi obat lewat mekanisme pembasahan partikel obat dalam matriks bersama koloid silika (Oh *et al.* 2011). S-SNEDDS menghasilkan nanoemulsi minyak dalam air (o/w) secara spontan ketika bertemu dengan cairan lambung dengan ukuran tetesan < 100 nm (Shanmugam *et al.* 2011). Ukuran partikel yang kecil ini memiliki keuntungan yaitu dapat membentuk obat dalam bentuk terlarut dengan luas permukaan antarmuka yang luas untuk penyerapan obat dan menghasilkan bioavailabilitas yang reproduibel (Oh *et al.* 2011).

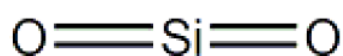
2. *Solidifying agent*

2.1 Aerosil. Aerosil merupakan koloidal silikon dioksida amorf anhidrat dengan tingkat kemurnian tinggi yang digunakan pada produk farmasi untuk meningkatkan karakter serbuk sebagai *free-flow* dan *anti-caking agent* (Evonik 2014). Silika aerosil adalah senyawa silikon dioksida (SiO_2) murni yang dibuat dengan cara menguapkan silikon tetraklorida, kemudian mengoksidasi uap tersebut dengan H_2 dan O_2 pada suhu tinggi. Bentuk aerosil adalah serbuk putih, tidak berbau dengan titik lebur 1700°C . Aerosil yang memiliki kelarutan 0,15 gram/L dalam air dinyatakan bukan termasuk eksiipien yang berbahaya untuk sediaan peroral.

LD_{50} Aerosil pada tikus untuk penggunaan oral adalah 10000 mg/kg (Caelo 2013). Penggunaan silikon dioksida pada makanan secara langsung atau tidak langsung dikategorikan sebagai GRAS oleh FDA (FDA 2014). Silikon

dioksida adalah salah satu *carrier* yang dapat memperbaiki disolusi dengan meningkatkan pembasahan (*wettability*) partikel obat Balakrishnan (2009a). Shanmugam *et al.* (2011) membuat solid SNEDDS lutein dengan menggunakan 500 mg aerosil dalam 100 mL etanol menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran tetesan sekitar 90 nm. Seo *et al.* (2013) juga pernah membuat solid SNEDDS docetaxel dengan metode *freeze drying* menggunakan 3 gram aerosil dalam 500 ml etanol, menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran tetesan 190 nm.

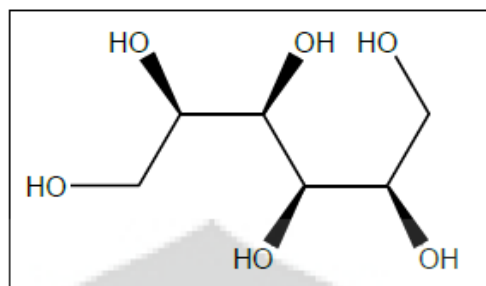
Penggunaan aerosil sebagai *solid carrier* dalam pembuatan *solid* SNEDDS karena aerosil termasuk *adsorbent* yang tersusun dari minyak untuk membentuk serbuk yang *free flowing*. Selain itu, penggunaan silika koloid atau laktosa dapat menghindari interaksi elektrostatis bubuk yang dihasilkan dengan teknik *freeze drying* sehingga dapat meningkatkan hasil rendemennya (Araujo *et al.* 2010; Jachowicz dan Nurnberg 1997; Kim *et al.* 2011). *Freeze drying* merupakan metode kompleksasi yang digunakan dalam penelitian ini. Keuntungan penggunaan *freeze drying* adalah mempertahankan stabilitas produk dan struktur bahan sehingga produk yang dihasilkan menjadi kering dan stabil yang mampu memenuhi syarat untuk pembuatan sediaan farmasi (Muchtadi 1992). Penelitian Shanmugam *et al.* (2011) membuktikan bahwa *solid* SNEDDS lutein dengan komposisi optimal 500 mg aerosil dalam 100 mL etanol menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran *droplet* sebesar 90 nm. Struktur kimia aerosil tersaji pada gambar 8.



Gambar 8. Struktur kimia aerosil

2.2 Manitol. Manitol merupakan eksipien serbaguna yang ideal untuk pengembangan formulasi dan pembuatan berbagai bentuk sediaan. Manitol memiliki kelarutan yang tinggi dalam air dan toksisitas yang lebih rendah sehingga cocok digunakan sebagai pembawa dalam pembuatan dispersi padat. Manitol berbentuk kristal sehingga tergolong ke dalam kelompok pembawa generasi pertama yang dapat digunakan dalam peningkatan laju disolusi obat. Manitol stabil secara kimia dan memiliki tingkat higroskopis yang rendah. Selain itu, manitol juga berfungsi sebagai agen tonisitas (Rowe *et al.* 2009).

Manitol adalah D-manitol. Ini adalah alkohol heksahidrat yang berhubungan dengan mannose dan bersifat isomer dengan sorbitol. Manitol adalah salah satu polimer yang bersifat hidrofil (Rowe *et al.* 2012). Manitol dengan pemerian, serbuk hablur atau granul mengalir bebas, putih, tidak berbau, rasa manis, kira-kira sama manisnya dengan glukosa dan setengahnya manis seperti sukrosa, dan memberi sensasi pendinginan di mulut. Secara mikroskopik, itu tampak sebagai jarum ortorombik saat dikristalisasi dari alkohol. Manitol menunjukkan polimorfisme. Kelarutan mudah larut dalam air, larut dalam larutan basa, sukar larut dalam piridina, sangat sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam eter (Rowe *et al.* 2012).



Gambar 9. Struktur kimia manitol

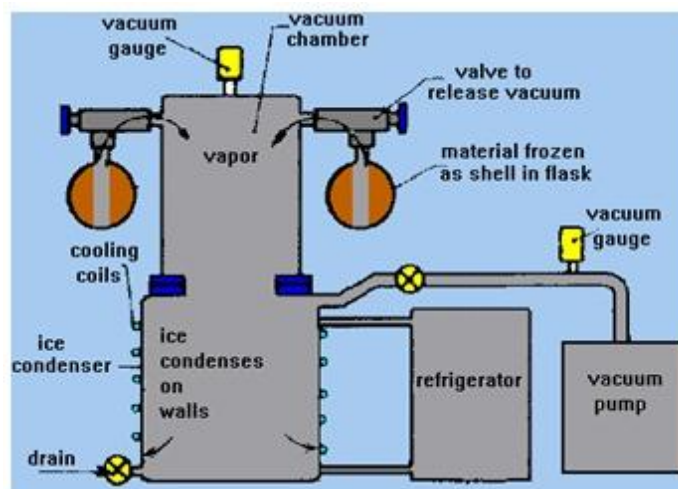
Manitol banyak digunakan dalam formulasi farmasi dan produk makanan. Dalam sediaan farmasi, ini terutama digunakan sebagai pengencer (10-90% b/b) dalam formulasi tablet, karena tidak higroskopis dan dapat digunakan sebagai bahan aktif peka lembab. Manitol dapat digunakan dalam pembuatan solid snedds dengan metode *adsorpsi* dan *freeze drying* atau dalam granulasi basah. Granulasi yang mengandung manitol memiliki keuntungan mudah dikeringkan (Rowe *et al.* 2009).

3. Freeze drying

Metode *freeze drying* (liofilisasi) merupakan metode yang sesuai untuk bahan sampel yang sensitif terhadap panas dan baik sekali digunakan dalam pengembangan farmasi. Pengeringan beku (*freeze drying*) adalah salah satu metode pengeringan yang mempunyai keunggulan dalam mempertahankan mutu hasil pengeringan, khususnya untuk produk-produk yang sensitif terhadap panas. Pada cara pengeringan ini semua bahan pada awalnya dibekukan, kemudian diperlakukan dengan suatu proses pemanasan ringan dalam suatu lemari hampa

udara. Kristal-kristal es ini yang terbentuk Selama tahap pembekuan, menyublim jika dipanaskan pada tekanan hampa yaitu berubah secara langsung dari es menjadi uap air tanpa melewati fase cair. Ini akan menghasilkan produk yang bersifat porous (mudah dilalui air) dengan perubahan yang sangat kecil terhadap ukuran dan bentuk bahan aslinya. Karena panas yang digunakan sedikit, maka kerusakan karena panas juga kecil dibandingkan dengan cara-cara pengeringan lainnya. Produk yang bersifat porous dapat direhidrasi dengan cepat didalam air dingin (Gaman dan Sherrington 1981).

Pengertian lainnya tentang pengeringan beku, air dihilangkan dengan mengubahnya dari bentuk beku (es) ke bentuk gas (uap air) tanpa melalui fase cair-fase yang disebut sublimasi. Pengeringan beku dilakukan dalam hampa udara dan suhu sangat rendah. Pengeringan beku ini menghasilkan produk terbaik, terutama karena pangan tidak kehilangan banyak aroma dan rasa atau nilai gizi. Namun, proses ini mahal karena memerlukan suhu rendah maupun tinggi dan keadaan hampa udara. Penggunaan cara ini hanya dibenarkan jika panga sangat peka terhadap panas, dan produk yang diperoleh harus memenuhi standar gizi yang tinggi (WHO 1988). Prinsip dasar pengeringan menggunakan metode *freeze drying* adalah lebih menitikberatkan pada proses penghilangan kandungan air dalam suatu bahan atau produk yang telah membeku tanpa melalui tahapan fase cair terlebih dahulu (Hariyadi 2013).



Gambar 10. Skematik alat *Freeze Drying*

Adapun tahapan-tahapan yang terjadi di dalam mesin *freeze dryer*, sebagai berikut :

1. Pembekuan : Produk yang akan dikeringkan, sebelumnya dibekukan terlebih dahulu.
2. Vacuum : Setelah beku, produk ini ditempatkan di bawah vakum. Hal ini memungkinkan pelarut beku dalam produk untuk menguap tanpa melalui fase cair, proses yang dikenal sebagai sublimasi.
3. Panas : Panas diterapkan pada produk beku untuk mempercepat sublimasi.
4. Kondensasi : Kondensor dengan suhu rendah akan menghapus pelarut yang menguap di ruang vakum dengan mengubahnya kembali ke padat.



Gambar 11. Alat *Freeze Drying*

Proses pengeringan beku dengan alat *freeze dryer* ini berlangsung selama 18-24 jam, karena proses yang panjang inilah membuat produk-produk bahan alam ini menjadi lebih stabil dibandingkan dengan metode pengeringan yang lain seperti pengeringan semprot atau yang dikenal dengan *spray drying*. Pengeringan beku ini dapat meninggalkan kadar air sampai 1%, sehingga produk bahan alam yang dikeringkan menjadi stabil dan sangat memenuhi syarat untuk pembuatan sediaan farmasi dari bahan alam yang kadar airnya harus kurang dari 10% (Muchtadi T.R. dan Sugiono 1992).

Kelebihan dari proses *freeze drying* ini adalah hasil pengeringan yang dilakukan dapat mempertahankan stabilitas struktur bahan dan tidak menyebabkan keriput pada permukaan bahan yang dikeringkan. Selain itu juga pengeringan ini dapat mempertahankan stabilitas produk tidak menyebabkan perubahan warna pada produk, dan mudah untuk melakukan penyegaran kembali setelah dikeringkan. Oleh karena itu, biasanya proses pengeringan menggunakan metode *freeze drying* ini akan menambah nilai jual yang cukup tinggi dibandingkan dengan produk sama yang dilakukan tanpa menggunakan pengeringan *freeze drying*. Pada proses pengeringan *freeze drying* ini tahapan utamanya adalah pembekuan dan pengeringan (sublimasi) (Hariyadi 2013).

Dari proses pengeringan *freeze drying* ini memiliki ciri khas atau karakteristik berupa produk yang dihasilkan ringan, mudah disimpan di tempat non-refrigerator, dan sangat tahan terhadap lingkungan yang dapat menyebabkan tumbuhnya jamur, kapang dan sejenisnya. Selain itu juga, proses pengeringan *freeze drying* yang dilakukan pada saat suhu rendah ini juga menghasilkan produk yang lebih tahan lama dengan kualitas yang sama berupa warna dan tekstur khas dari produk (Hariyadi 2013).

Untuk proses pengeringan beku (*freeze dryer*), menurut Muchtadi (1992), bahan yang dikeringkan terlebih dahulu dibekukan kemudian dilanjutkan dengan pengeringan menggunakan tekanan rendah sehingga kandungan air yang sudah menjadi es akan langsung menjadi uap, dikenal dengan istilah sublimasi. Pengeringan menggunakan alat *freeze dryer* lebih baik dibandingkan dengan oven karena kadar airnya lebih rendah. Pengeringan menggunakan alat *freeze dryer* (pengering beku) lebih aman terhadap resiko terjadinya degradasi senyawa dalam ekstrak. Hal ini kemungkinan karena suhu yang digunakan untuk mengeringkan ekstrak cukup rendah.

D. Karakterisasi *Solid* SNEDDS

Hasil akhir formulasi *solid* SNEDDS yang baik dapat diketahui dengan beberapa karakteristik antara lain *Particle Size Analyzer* (PSA), *FT-IR studies*, *uji disolusi*, *emulsification time*, *drug loading* dan *persen transmittan*.

1. *Particle size analyzer (PSA)*

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

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

1.2 Ukuran dan distribusi tetesan nanoemulsi. Karakterisasi ukuran tetesan dilakukan untuk mengetahui apakah ukuran tetesan nanoemulsi yang terbentuk telah berukuran antara 50 nm – 500 nm. Distribusi ukuran atau *polydispersity index* merupakan nilai standar deviasi dari rata – rata ukuran partikel yang digunakan sebagai parameter keseragaman dan reliabilitas metode pembuatan nanoemulsi. Nilai PDI (*polydispersity index*) semakin di bawah 1 mengartikan keseragaman ukuran nanoemulsi yang terbentuk (Meirista 2014). Apabila nanoemulsi yang dihasilkan mempunyai nilai PDI yang rendah maka bersifat monodisperse, sedangkan jika nilai PDI tinggi maka bersifat polidisperse (Anon 2005).

1.3 Potensial zeta tetesan nanoemulsi. Zeta Potensial adalah parameter muatan listrik antara partikel koloid. Potensi minimum potensial zeta yang baik ± 20 mv. Potensial zeta dengan *photon correlation spectroscopy* (PCS) menggunakan zetasizer yang mengukur potensi berkisar antara -120 atau 120 V. Karakterisasi potensial zeta tetesan nanoemulsi dilakukan untuk mengetahui kestabilan sediaan *solid SNEDDS*. Pengujiannya dilakukan pada sampel *aquadeat* kemudian dianalisis dengan zetasizer pada suhu 25°C.

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

FT-IR Spectrum obat murni, perumusannya diperoleh dengan FT-IR Spektrofotometer. Penentuan spektrum FT-IR dilakukan dengan penambahan KBr ke dalam *solid* SNEDDS yang kemudian diinjeksikan ke dalam spektrofotometer FT-IR. Spektrum yang diambil dengan akumulasi 24 scan dan resolusi 4cm^{-1} selama rentang $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$. Spektrum formulasi yang diperoleh dibandingkan dengan spektrum obat murni untuk setiap interaksi. FT-IR Spectrum obat murni, perumusannya diperoleh dengan FT-IR Spektrofotometer. Spektrum yang diambil dengan akumulasi 24 scan dan resolusi 4cm^{-1} selama rentang $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$. Spektrum formulasi yang diperoleh dibandingkan dengan spektrum obat murni untuk setiap interaksi.

3. *Uji Disolusi*

Disolusi merupakan salah satu faktor penentu proses absorpsi obat dalam tubuh manusia, terutama bila zat aktif tersebut memiliki kelarutan yang kecil dalam medium *gastrik intestinal*. Uji disolusi digunakan untuk melihat pelepasan meloksim dalam cairan lambung buatan secara *in-vitro*. Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat, medium disolusi dan kondisi percobaan sedemikian rupa menghasilkan hasil yang *reproduksibel* (Fudholi 2013). Pada penelitian ini dilakukan uji disolusi menggunakan alat apparatus II (*Paddle*). *Paddle apparatus* berupa labu silindris dengan alas agak melengkung dari gelas borosilikat, dengan kapasitas 1000 ml, dilengkapi dengan pengaduk berbentuk dayung yang berputar dengan kecepatan sesuai tersebut dalam monograf dengan batas rentang 4%. Alat ini dipakai untuk sediaan tablet atau kapsul. Menurut (Fudholi 2013) kecepatan obat larut kedalam medium dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya:

- a. Sifat fisika kimia obat
- b. Jenis alat yang digunakan
- c. Kondisi percobaan, seperti: intensitas pengadukan, macam komposisi medium, temperatur percobaan.
- d. Formulasi dan metode fabrikasi

Disolusi *in-vitro* merupakan salah satu unsur penting dalam studi pengembangan obat. Beberapa model teori/kinetika digunakan untuk

menggambarkan disolusi obat dari bentuk sediaan pelepasan segera dan dimodifikasi. Ada beberapa model untuk mewakili profil disolusi obat, di mana f_t adalah fungsi dari waktu (t) terkait dengan jumlah obat yang terlarut dari sistem sediaan farmasi. Interpretasi nilai kuantitatif yang diperoleh dalam uji disolusi difasilitasi oleh penggunaan dasar persamaan matematis yang menerjemahkan kurva disolusi fungsi dari beberapa parameter terkait dengan bentuk sediaan farmasi (Costa dan Lobo 2001)

Kinetika orde nol menjelaskan disolusi obat dari sediaan terjadi secara perlahan. Model ini memperlihatkan grafik fraksi disolusi obat terbentuk linier terhadap waktu jika kondisi yang ditetapkan telah terpenuhi. Kinetika orde nol digunakan untuk menggambarkan disolusi obat pada beberapa jenis sediaan seperti sistem transdermal, tablet matriks dengan obat kelarutan rendah, bentuk salut, sistem osmosis, dan lain-lain. Sediaan tersebut melepaskan obat dengan jumlah yang sama tiap unit waktu dan metode ini ideal untuk menggambarkan efek terapi prolonged (Costa dan Lobo 2001). Kinetika orde nol dapat digambarkan dengan persamaan berikut.

$$Q_t = Q_0 + K_0t \dots\dots\dots (12)$$

Q_t merupakan jumlah obat terdisolusi pada waktu t , Q_0 adalah jumlah obat awal, dan K_0 adalah konstanta disolusi orde nol.

Selain untuk menggambarkan proses disolusi, kinetika orde satu digunakan untuk menggambarkan proses absorpsi dan eliminasi beberapa obat, meskipun sulit untuk membuat konsep mekanisme ini secara teoritis. Model ini menampilkan grafik logaritma desimal dari jumlah obat terdisolusi terhadap waktu yang linier. Kinetika orde satu menggambarkan disolusi obat sebanding dengan jumlah obat yang tersisa pada sediaan atau dengan kalimat lain, jumlah obat yang terdisolusi per satuan waktu semakin berkurang (Costa dan Lobo 2001). Kinetika orde satu dapat digambarkan dengan persamaan berikut.

$$\text{Log } Q_t = \text{log } Q_0 + \frac{K_1t}{2,303} \dots\dots\dots (13)$$

Q_t merupakan jumlah obat terdisolusi pada waktu t , Q_0 adalah jumlah obat awal, dan K_1 adalah konstanta disolusi orde satu.

4. *Emulsification time*

Penentuan *emulsification time* merupakan pengamatan waktu yang dibutuhkan oleh SNEDDS untuk membentuk campuran yang homogen dengan *aquadest* (Pratiwi 2016). Perhitungan waktu emulsifikasi dilakukan terhadap formula nanoemulsi dalam media *aquadest* menggunakan alat *magnetic stirrer* yang dijaga konstan kecepatannya dan dalam suhu ruangan. Pengamatan dilakukan terhadap waktu yang diperlukan sejak awal peneteskan hingga terbentuk konsistensi nanoemulsi. Efisiensi nanoemulsi berupa kecepatan waktunya, transparansi, serta pemisahan fase antara komponen nanoemulsi yang satu dengan lainnya. Nanoemulsi yang terbentuk dapat ditandai dengan terlarutnya SNEDDS secara sempurna kedalam media dimana waktu yang diperlukan terbentuk nanoemulsi kurang dari satu menit (Patel *et al.* 2011). Berdasarkan tampilan visual dan waktu yang dibutuhkan *emulsification time* terbagi kedalam 5 *grade*. *Grade A* memberikan tampilan visual jernih seperti air dengan waktu yang kurang dari 1 menit. *Grade B* memberikan tampilan visual sedikit jernih-kebiruan. *Grade C* memberikan tampilan visual putih susu (*fine milky*) dengan waktu yang dibutuhkan selama 2 menit. *Grade D* memberikan tampilan visual keruh (*grayishwhite*) dengan sedikit minyak pada permukaan media dan membutuhkan waktu selama lebih dari 2 menit. *Grade E* memberikan tampilan droplet minyak yang besar pada bagian permukaan media. Nanoemulsi yang baik memberikan tampilan visual yang dikategorikan pada *grade A* (Ahmad *et al.* 2011).

5. *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 spektrofotometer UV-Vis (Pratiwi 2016).

6. *Persen transmittan*

Pengujian persen transmittan merupakan salah satu faktor yang penting dalam melihat sifat fisik nanoemulsi yang terbentuk. Uji persen transmittan 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 transmittansi sampel mendekati persen transmittansi *aquadest* yaitu 100%, maka sampel tersebut memiliki kejernihan atau transparansi yang mirip dengan air (Yuliani 2016).

7. SEM (*Scanning electron microscopy*)

Scanning Electron Microscopy (SEM) digunakan untuk mengamati morfologi permukaan, yang bertindak menetapkan secara kualitatif suatu pengamatan fisika yang berhubungan dengan luas permukaan (Respati 2008). SEM memiliki keuntungan yaitu perbesaran yang relatif luas memungkinkan pengamatan mudah fokus pada daerah spesimen yang awalnya dilihat pada perbesaran yang lebih rendah.

Prinsip kerja SEM ini adalah dengan menggambarkan permukaan benda atau material dengan berkas elektron yang dipantulkan dengan energi tinggi. Permukaan material yang disinari atau terkena berkas elektron akan memantulkan kembali berkas elektron atau dinamakan berkas elektron sekunder ke segala arah. Semua berkas elektron yang dipantulkan terdapat satu berkas elektron yang dipantulkan dengan intensitas tinggi. Detektor yang terdapat di dalam SEM akan mendeteksi berkas elektron berintensitas tertinggi yang dipantulkan oleh benda atau material yang dianalisis. Pemanfaatan berkas pantulan dari benda tersebut maka informasi dapat diketahui dengan menggunakan program pengolahan citra yang terdapat pada komputer.

E. Validasi Analisis

Tujuan utama yang harus dicapai dari suatu kegiatan analisis kimia adalah dihasilkan data hasil uji yang valid. Data yang valid diperoleh dari metode yang valid. Untuk memperolehnya maka perlu dilakukan validasi. Validasi adalah kegiatan konfirmasi melalui pengujian dan pengadaan bukti yang objektif bahwa persyaratan tertentu untuk suatu maksud khusus harus dipenuhi.

Validasi metode analisis adalah suatu tindakan penilaian terhadap parameter tertentu, berdasarkan percobaan laboratorium, untuk membuktikan

bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaannya (Tetrasari 2003). Manfaat validasi metode analisis adalah untuk mengevaluasi kerja suatu metode analisis, menjamin prosedur analisis, menjamin keakuratan dan kedapat-ulangan hasil prosedur analisis, serta mengurangi resiko penyimpangan yang mungkin timbul.

Beberapa parameter analisis yang harus dipertimbangkan dalam validasi metode dibawah ini :

1. Linieritas

Linieritas adalah kemampuan metode analisis yang memberikan respon yang secara langsung atau dengan bantuan transformasi matematik yang baik, proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel. Kisaran adalah pernyataan batas terendah dan batas tertinggi analit yang sudah ditunjukkan dapat ditetapkan dengan kecermatan, keseksamaan, dan linearitas yang dapat diterima.

Cara penentuan: linearitas dinyatakan dalam garis regresi yang dihitung berdasarkan persamaan matematik data yang diperoleh dari hasil uji analit dalam sampel dengan berbagai konsentrasi analit, sehingga diperoleh hubungan $Y = a + bx$. Hubungan linier yang ideal dicapai jika nilai $b = 0$ dan $r = \pm 1$. Sedangkan nilai a menunjukkan kepekaan analisis terutama instrumen yang digunakan.

2. Uji Akurasi (Kecermatan)

Akurasi adalah kedekatan hasil penetapan yang diperoleh dengan hasil sebenarnya. Kecermatan dinyatakan sebagai hasil perolehan kembali dari analit yang ditambahkan. Syarat akurasi yang baik adalah 98 - 102 % untuk sampel biologis ± 10 %. Kadar analit sebenarnya dapat diperoleh dengan beberapa cara. Pertama, membandingkan hasil analisis dari metode yang baru dengan hasil analisis dari metode yang baku. Kedua, membandingkan kadar analit hasil analisis sampel yang telah dimasukkan sejumlah konsentrasi analit dengan kadar analit sesungguhnya yang dimasukkan ke sampel (Huber 2004).

Cara menghitungnya : dibuat sampel plasebo (eksipien obat, cairan biologis), ditambahkan analit konsentrasi tertentu, kemudian dianalisis menggunakan metode yang akan diuji validasinya, dihitung persen perolehan kembali dengan rumus:

$$\% \text{ Perolehan Kembali} = \frac{\text{Kadar hasil analisis}}{\text{Kadar sesungguhnya}} \times 100 \% \dots\dots\dots(14)$$

3. Uji Presisi (Keseksamaan)

Presisi adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual, diukur melalui penyebaran hasil individual dari rata-rata jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuranyang homogen. Diukur sebagai simpangan baku atau simpangan relatif (koefisien variasi). Keseksamaan dapat dinyatakan sebagai keterulangan (*repealability*) atau ketertiruan (*reproducibility*). Dikatakan seksama jika metode memberikan simpangan baku relatif (*koefisien variasi* (KV) 2 % atau kurang KV meningkat dengan menurunnya kadar analit yang dianalisis.

Percobaan keseksamaan dilakukan terhadap paling sedikit 6 sampel replika yang diambil daricampuran sampel dengan matriks yang homogen. Sebaiknya keseksamaan ditentukan terhadap sampel sebenarnya yaitu berupa campuran dengan bahan pembawa sediaan farmasi atau plasebo untuk melihat pengaruh matriks pembawa terhadap keseksamaan. Harus dipersiapkan pula sampel untuk menganalisis pengaruh pengotor terhadap keseksamaan.

Rumus menghitung presisi:

Jika hasil analisisnya adalah X1, X2, X3 Xn maka standar deviasi atau simpangan baku (SD) adalah

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n f_i (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \dots\dots\dots(15)$$

Simpangan baku relatif atau koefisien variasi (KV) adalah

$$KV = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100 \% \dots\dots\dots(16)$$

4. Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ)

Batas kuantitasi merupakan parameter pada analisis renik dan diartikan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat an seksama. Limit ini dapat diukur secara statistik melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi dengan rumus:

$$LOQ = \frac{10 Sb}{b} \dots\dots\dots(17)$$

Limit deteksi (LOD) adalah jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi yang masih memberikan respon signifikan dibandingkan dengan blanko.

Cara penentuan: Pada analisis yang tidak menggunakan instrumen batas tersebut ditentukan dengan mendeteksi analit dalam sampel pada pengenceran bertingkat. Pada analisis instrumen batas deteksi dapat dihitung dengan mengukur respon blanko beberapa kali lalu dibandingkan simpangan baku respon blanko. Limit ini dapat diukur secara statistik melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi dengan rumus:

$$\text{LOD} = \frac{3,3 S_b}{b} \dots\dots\dots(17)$$

F. 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). Untuk mengatasi masalah tersebut, maka meloksikam diformulasikan menjadi *solid* SNEDDS. *Solid* SNEDDS memiliki keuntungan meningkatkan kelarutan, laju disolusi, kemudahan dalam proses produksi dan pengemasannya. Formulasi *solid* SNEDDS diawali dengan pembuatan SNEDDS. SNEDDS merupakan campuran isotropik terdiri dari minyak, surfaktan dan kosurfaktan bersama obat yang akan membentuk suatu nanoemulsi secara spontan dengan pengadukan ringan. Nanoemulsi SNEDDS memiliki ukuran *droplet* kurang dari 100 nm, sehingga mampu membantu disolusi dan mempercepat absorpsi obat dalam lambung.

SNEDDS adalah bentuk sediaan yang mengandung minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan yang dapat menghasilkan nanoemulsi secara spontan di dalam cairan gastrointestinal. Nanoemulsi yang dihasilkan memiliki tetesan berukuran sangat kecil (di bawah 100 nm), sehingga dapat membantu disolusi meloksikam dalam lambung dan mempercepat absorpsi obat. Di dalam lambung, sistem akan melingkupi obat dan akan meminimalkan potensi iritasi lambung meloksikam. Liquid SNEDDS memiliki keterbatasan yang perlu ditingkatkan, yaitu terkait dengan manufakturnya yang sulit, sehingga bentuk *solid* SNEDDS dikembangkan

sebagai salah satu alternatif. *Solid* SNEDDS menjadi sediaan yang menjanjikan untuk obat-obat yang sukar larut dalam air karena menggabungkan keunggulan liquid SNEDDS dan bentuk sediaan padat.

Pembuatan SNEDDS dilakukan dengan mencampurkan minyak zaitun sebagai fase minyak, surfaktan jenis tween 80 serta variasi dari kosurfaktan PEG 400 yang akan diskruining berdasarkan sifat kelarutannya dalam air terhadap obat meloksikam. 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).

Ketercapaian formulasi SNEDDS meloksikam yang optimum digunakan dengan menggunakan surfaktan yang 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 emulification time*, dan mengatur ukuran tetesan pada nanoemulsi (Singh & Liliard 2009). Keberhasilan formula SNEDDS dapat diamati dari parameter waktu emulsifikasi, *drug loading*, persen transmitan. Waktu emulsifikasi dapat ditentukan dari lamanya waktu yang dibutuhkan untuk SNEDDS dan *aquades* tercampur homogen. Persen transmitan dapat diamati dari kejernihan SNEDDS, hasil persen transmitan sampel bila mendekati persen transmitan *aquades* yaitu 100%, maka sampel tersebut memiliki kejernihan atau transparansi yang mirip dengan air sehingga bisa dikatakan sudah memenuhi konsistensi ukuran nano. Penentuan *drug loading* digunakan untuk menghitung kadar obat meloksikam dalam komposisi SNEDDS,

bila hasil yang diperoleh semakin tinggi maka sampel tersebut dapat digunakan dengan baik bila masuk kedalam tubuh.

Pada penelitian Fitria (2017) yang memformulasikan meloksikam menjadi bentuk sediaan SNEDDS dengan komposisi minyak zaitun, tween 80 sebagai surfaktan, dan PEG 400 sebagai kosurfaktan diperoleh formula optimum yaitu minyak zaitun sebesar 0,026 ml; tween 80 sebesar 0,913 ml; dan PEG 400 sebesar 0,061 ml. Hasil formula tersebut telah diverifikasi sesuai dengan uji karakterisasinya, yaitu waktu emulsifikasi sebesar 20,6 detik, *drug loading* sebesar 26,52 ppm dan persen transmittan sebesar 47,86%. Sehingga penelitian ini dikembangkan dalam bentuk formulasi baru dalam bentuk sediaan *Self-Nano Emulsifying Drug Delivery Systems (solid SNEDDS)* dalam upaya meningkatkan kualitas sediaan farmasi agar menjadi lebih bagus.

Formulasi SNEDDS menjadi *solid SNEDDS* dilakukan dengan menambahkan aerosil dan manitol sebagai *solid carrier* dalam pembuatan *solid SNEDDS* karena aerosil termasuk *adsorbent* yang tersusun dari minyak untuk membentuk suatu serbuk yang *free flowing*. Selain itu, penggunaan silika koloid atau laktosa dapat menghindari interaksi elektrostatik bubuk yang dihasilkan dengan teknik *freeze drying* sehingga dapat meningkatkan hasil rendemennya (Araujo *et al.* 2010; Jachowicz dan Nurnberg 1997; Kim *et al.* 2011). Penelitian Shanmugam *et al.* (2011) membuktikan bahwa *solid SNEDDS* lutein dengan komposisi optimal 500 mg aerosil dalam 100 mL etanol menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran *droplet* sebesar 90 nm. Formulasi *solid SNEDDS* tersebut diharapkan akan menghasilkan nanoemulsi meloksikam yang jernih dan stabil serta memiliki morfologi partikel serbuk yang berbentuk sferis. Sehingga, penggunaan aerosil sebagai *solidifying agent* juga diperkirakan dapat menghasilkan *solid SNEDDS* meloksikam. Sedangkan manitol merupakan polimer yang bersifat hidrofil karena memiliki kelarutan yang tinggi dalam air dan toksisitas yang lebih rendah sehingga digunakan dalam pembuatan *solid SNEDDS* dengan teknik *freeze drying* (pengeringan beku) karena memiliki keuntungan mempertahankan stabilitas produk dan struktur bahan sehingga produk yang dihasilkan menjadi kering dan serbuk yang stabil.

G. Hipotesis

1. Penggunaan aerosil dan manitol sebagai *solidifying agent* dengan teknik *freeze drying* akan mendapatkan hasil formulasi *solid* SNEDDS yang memberikan hasil uji karakterisasi waktu emulsifikasi, *drug loading*, persen transmitan, PSA (penetapan ukuran partikel, *polydispersity index*) yang akan menghasilkan nanoemulsi yang homogen dengan ukuran partikel <1000 nm.
2. Formula *solid* SNEDDS meloksikam yang terbaik adalah aerosil yang mampu menghasilkan nilai uji disolusi lebih baik dibandingkan dengan meloksikam murni.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi adalah semua objek yang menjadi sasaran dalam penelitian. Populasi dalam penelitian ini adalah *Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (solid SNEDDS)* menggunakan meloksikam secara *freeze drying*.

Sampel adalah bagian dari populasi yang diteliti, berdasarkan ciri-ciri dan sifatnya. Sehingga, keberadaannya diharapkan mampu mewakili atau menggambarkan keberadaan populasi yang sebenarnya. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *solid SNEDDS* meloksikam dengan penggunaan aerosil dan manitol sebagai *solidifying agent* dengan teknik *freeze drying*.

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 formulasi *Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS)* meloksikam.

2. Klasifikasi variabel

Variabel bebas adalah variabel yang sengaja direncanakan untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah penggunaan aerosil dan manitol sebagai *solidifying agent* pada *solid SNEDDS* dengan teknik *freeze drying* yang memberikan hasil formulasi *solid SNEDDS* dari meloksikam dengan nano emulsi yang homogen.

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 parameter SNEDDS stabilitas fisik sediaan nanoemulsi meloksikam meliputi *emulsification time*, *drug loading*, *persen transmittan*, serta karakterisasi S-SNEDDS yang meliputi penentuan ukuran nanoemulsi yang akan menghasilkan serbuk yang memiliki morfologi partikel berbentuk sferis.

Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah variabel yang mempengaruhi variabel terikat sehingga perlu ditetapkan kualifikasinya agar dapat diulang dalam penelitian lain dengan tepat. Variabel terkontrol dalam penelitian ini yaitu jangka waktu, kecepatan pengadukan saat pembuatan, dan peralatan yang digunakan saat pembuatan dan analisis. Metode analisis dengan spektrofotometer UV-VIS dengan kondisi pengujian seperti panjang gelombang pada spektrofotometer, suhu dan kelembapan, jumlah komposisi minyak zaitun, Tween 80 sebagai surfaktan, PEG 400 sebagai kosurfaktan, serta penggunaan aerosil dan manitol sebagai *solidifying agent* pada S-SNEDDS dengan teknik *freeze drying*.

3. Definisi operasional variabel utama

Formula *Solid* SNEDDS melokalkan menggunakan aerosil dan manitol sebagai *solidifying agent* dengan teknik *freeze drying* secara pengeringan beku..

Nanoemulsi merupakan sistem emulsi yang transparan, tembus cahaya dan merupakan dispersi minyak air yang distabilkan oleh lapisan film dari surfaktan atau molekul surfaktan yang memiliki ukuran *droplet* 50-500 nm.

SNEDDS merupakan sediaan yang terdiri dari minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Sehingga mampu menciptakan campuran yang isotropik stabil dan membentuk emulsi yang spontan saat berada dalam saluran cerna.

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.

Solidifying agent adalah absorben yang mampu menyerap formulasi self-emulsification dalam jumlah besar dan serbuk yang dihasilkan harus memiliki sifat alir yang baik. Dalam penelitian ini menggunakan aerosil dan manitol.

Parameter yang digunakan pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kualitas sediaan nanoemulsi secara fisik yang meliputi waktu emulsifikasi, drug loading, persen transmitan, serta uji karakterisasi *solid* SNEDDS yang meliputi penentuan ukuran partikel, studi FT-IR dan uji disolusi. Sifat fisik yang baik pada

nanoemulsi ditandai dengan warna larutan jernih dan transparan, tidak terjadi pemisahan fase, memiliki tipe nanoemulsi O/W, serta menghasilkan serbuk yang memiliki morfologi partikel berbentuk sferis.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi obat meloksikam, minyak zaitun, tween 80, PEG 400 atau propilen glikol, aerosil 200, mannitol, *aquadest*, metanol dan etanol proanalisis (p.a), aquademineral.

2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi alat-alat gelas (*Pyrex*), botol kaca, *magnetic stirrer*, *hotplace stirrer*, neraca analitik (Ohaus PA213 ketelitian 1 mg dan Ohaus AV264 ketelitian 0,1 mg), alat pengeringan beku (*freeze drying*), spektrofotometer UV-VIS (UV-1800 Series), 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.

2. Kurva kalibrasi dan validasi metode analisis

2.1 Pembuatan kurva kalibrasi.

2.1.1 Pembuatan dapar fosfat. Sebanyak 0,5 gram kalium dihidroksi fosfat (KH_2PO_4) dimasukkan ke dalam *beaker glass* 1 L kemudian ditambah aquades hingga 1000 ml. Derajat keasaman (pH) disesuaikan dengan asam fosfat 10% atau larutan NaOH 1N hingga diperoleh nilai pH 6,8 (USP 2015).

2.1.2 Pembuatan larutan induk. Pembuatan larutan induk meloksikam dengan menimbang 50 mg meloksikam, lalu dilarutkan menggunakan metanol p.a dalam labu ukur 100 ml untuk memperoleh larutan dengan konsentrasi 500 ppm. Kemudian larutan tersebut diambil 1 ml dan diencerkan dengan metanol p.a dalam labu takar 25 ml sehingga diperoleh larutan induk dengan konsentrasi 20 ppm.

2.1.3 Penentuan panjang gelombang maksimum (λ_{max}) meloksikam.

Larutan induk meloksikam dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 200-400 nm dengan interval pengukuran 5 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis, sehingga dapat diperoleh panjang gelombang maksimum yang memiliki nilai serapan paling tinggi pada pelarut metanol.

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

2.1.5 Kurva baku. Larutan induk meloksikam dibuat seri konsentrasi 2; 4; 6; 8; 10 ppm, larutan ini dipipet masing-masing 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, dan 5 ml, kemudian dimasukkan dalam labu takar 10 ml lalu ditambah metanol p.a sampai tanda batas. Seri larutan ini diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum meloksikam. Serapan yang diperoleh dibuat kurva regresi linear antara konsentrasi meloksikam dan serapannya sehingga diperoleh persamaan regresi linear. Penentuan konsentrasi (x) untuk setiap pengukuran diperoleh dengan cara menghitung nilai x yang diperoleh pada persamaan regresi linier kurva standar yang diperoleh dan dimana y adalah nilai absorbansi larutan.

2.2 Validasi metode analisis.

2.2.1 Linearitas (*Linearity*). Penentuan linearitas dilakukan dengan mengukur absorbansi suatu seri konsentrasi larutan induk meloksikam dalam pelarut metanol yaitu 2 ppm, 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, dan 12 ppm pada panjang gelombang maksimum. 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 $r_{\text{hitung}} > r_{\text{tabel}}$.

2.2.2 Uji akurasi. Pengujian akurasi dilakukan dengan membuat sampel obat yang diketahui jumlah meloksikam sesuai dengan 80, 100, 120% di mana jumlah 15 mg. Meloksikam konstan yaitu 15 mg/ml (setara) dan jumlah obat bervariasi, yaitu 12, 15, 18 mg/ml untuk 80%, 100% dan 120% yang masing-

masing telah ditambahkan (metode penambahan standar). Prosedur untuk pemulihan 15 mg meloksikam ditimbang secara akurat dan dibawa dalam 100 ml labu volumetrik (untuk 80%, 100% dan 120% recovery). Kemudian ditambahkan metanol dalam labu takar 100 sampai tanda batas. Diambil 1 ml dimasukkan dalam labu takar 10 ml dengan metanol sampai tanda batas. Dihitung nilai % akurasi dan simpangan baku relatif (SBR) dari masing-masing larutan tersebut. Sebanyak 20 µl aliquot (fraksi) masing-masing dituang dalam kuvet dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 361,80 nm, diulang sebanyak 3 kali untuk masing-masing konsentrasi. Kemudian dihitung nilai % diff dan % perolehan kembali (% recovery), nilai % diff disyaratkan kurang dari 15 % dan nilai % diperoleh kembali dengan persyaratan pada rentang 70-102 % (Hermita *et al.* 2004)

2.2.3 Uji presisi. Uji presisi dilakukan dengan membuat larutan standar meloksikam dengan konsentrasi 80 %, 100 % dan 120 % dari dosis meloksikam 15 mg dalam metanol. Dihitung nilai % akurasi dan simpangan baku relatif (SBR) dari masing-masing larutan tersebut. Sebanyak 20 µl aliquot (fraksi) masing-masing dituang dalam kuvet dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis panjang gelombang 361,80 nm, diulang sebanyak 3 kali untuk masing-masing konsentrasi. Dilakukan hal yang sama pada hari yang berbeda. Kemudian dihitung SD dengan ketentuan ± 15 % (Hermita 2004)

2.2.4 Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ). Batas deteksi dan batas kuantifikasi penetapan kadar obat meloksikam dibuat larutan baku meloksikam yang mengacu pada kurva kalibrasi dari larutan baku meloksikam ditentukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan membuat seri konsentrasi dibawah konsentrasi terkecil pada uji linearitas. Nilai pengukuran dapat juga diperoleh dari nilai b (slope) pada persamaan regresi linear $y = a + bx$, sedangkan simpangan blanko sama dengan simpangan baku residual (Sy/x). Batas deteksi dan kuantifikasi dapat ditentukan dengan persamaan :

$$LOD = \frac{3 Sy/x}{b} \dots\dots\dots (18)$$

$$LOQ = \frac{10 Sy/x}{b} \dots\dots\dots (19)$$

Keterangan :

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

b = slope persamaan regresi linear kurva kalibrasi

3. Fomula optimum SNEDDS meloksikam

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

Tabel 1 Komposisi SNEDDS meloksikam

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

4. Pembuatan SNEDDS meloksikam

Pada tahap pertama dilakukan dengan cara menimbang meloksikam sebanyak 15 mg. Kedua, mengukur dengan seksamaminyak zaitun sebanyak 0,052 ml, twen 80 sebanyak 1,826 ml, dan PEG 400 sebanyak 0,122 ml. Kemudian mencampurkan semua bahan dengan meloksikam kemudian di maxing menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 700 rpm pada suhu 25°C selama 15 menit sampai homogen.

5. Uji karakterisasi SNEDDS meloksikam

5.1 Emulsification time. Penentuan waktu emulsifikasi SNEDDS meloksikam dilakukan dengan pengujian volume setiap formula 0,1 ml dan aquadest sebanyak 10 ml dimasukan dalam. Kemudiandilakukan pengadukan menggunakan pengaduk magnet (*magnetic stirrer*) yang berputar dengan kecepatan konstan (500 rpm) pada suhu kamar sambil menghitung waktu untuk mencapai emulsifikasi dengan *stopwacth*. Waktu pengemulsi (waktu yang dibutuhkan untuk preconcentrate yang membentuk campuran homogen saat pengenceran) dipantau dengan mengamati secara visual hilangnya SNEDDS dan penampilan akhir nanoemulsi.

5.2 Persen transmittan. Penentuan persen transmittan dilakukan dengan memakai hasil dari penentuan waktu emulsifikasi kemudian dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Blanko yang digunakan yaitu *aquadest* sedangkan sampel yang digunakan 15 mg SNEDDS meloksikam. Tahap

selanjutnya, membaca persen transmittan pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 650 nm.

5.3 Drug loading. Uji penetapan *drug loading* ini dilakukan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis. Pertama, memipet dengan teliti 0,1 ml sampel formula SNEDDS meloksikam kedalam labu takar 10 ml, kemudian ditambahkan volumenya hingga tanda batas dengan metanol p.a, lalu digojog secara perlahan hingga larutan jernih. Kedua, membaca absorbansi larutan tersebut pada spektrofotometer UV-Vis secara cermat sesuai dengan panjang gelombang maksimum obat meloksikam, dimana digunakan blanko metanol p.a. Ketiga, kadar obat meloksikam dihitung menggunakan persamaan regresi linier pada kurva standar kalibrasi.

6. Pembuatan *solid* SNEDDS meloksikam

Pertama hasil formula optimum didapat dari penelitian Fitria (2017) dengan komposisi minyak zaitun, tween 80 sebagai surfaktan, dan PEG 400 sebagai kosurfaktan diperoleh formula optimum yaitu meloksikam, minyak zaitun sebesar 0,052 ml, twen 80 sebanyak 1,826 ml, dan PEG 400 sebanyak 0,122 ml. Maka total campuran formula yang digunakan sebesar 2,000 ml.

Kedua, pembuatan *solid* SNEDDS meloksikam dengan mencampurkan meloksikam, minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400, dan aerosil sebagai *solidifying agent* dengan perbandingan sebanyak 1:1 menggunakan teknik *freeze drying*. Kemudian, mencampurkan meloksikam, minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400, dan manitol sebagai *solidifying agent* dengan perbandingan sebanyak 1:5 menggunakan teknik *freeze drying*. Kedua, campuran dihomogenkan.

Ketiga dilakukan karakterisasi dengan uji *emulsification time*, *drug loading*, *persen transmittan*, *uji disolusi*, PSA dan FT-IR. Keempat terbentuklah *solid* SNEDDS yang bagus.

7. Karakterisasi *solid* SNEDDS meloksikam

7.1 Waktu emulsifikasi. Penentuan waktu emulsifikasi *solid* SNEDDS meloksikam dilakukan dengan pengujian menimbang sebanyak 0,1 g dalam 10 ml aquades, kemudian dilakukan pengadukan menggunakan pengaduk magnet (*magnetic stirrer*) yang berputar dengan kecepatan konstan (500 rpm) pada suhu

kamar sambil menghitung waktu untuk mencapai emulsifikasi dengan *stopwacth*. Waktu pengemulsi (waktu yang dibutuhkan untuk preconcentrate yang membentuk campuran homogen saat pengenceran) dipantau dengan mengamati secara visual hilangnya SNEDDS dan penampilan akhir nanoemulsi.

7.2 Penetapan *drug loading*. Uji penetapan *drug loading* ini dilakukan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis. Pertama, memipet dengan teliti 0,1 g sampel formula *solid* SNEDDS meloksikam dimasukkan kedalam labu takar ukuran 10 ml, kemudian ditambahkan volumenya hingga tanda batas dengan metanol p.a, lalu digojoy secara perlahan hingga larutan jernih. Kedua, membaca absorbansi larutan tersebut pada spektrofotometer UV-Vis secara cermat sesuai dengan panjang gelombang maksimum obat meloksikam, dimana digunakan blanko metanol p.a. Ketiga, kadar obat meloksikam dihitung menggunakan persamaan regresi linier pada kurva standar kalibrasi.

7.3 Persen transmittan. Penentuan persen transmittan dilakukan dengan memakai hasil dari penentuan waktu emulsifikasi kemudian dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Blanko yang digunakan yaitu *aquadest* sedangkan sampel yang digunakan 15 mg *solid* SNEDDS meloksikam. Tahap selanjutnya, membaca persen transmittan pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 650 nm.

7.4 Particle Size Analyzer (PSA). Untuk mengetahui ukuran dan distribusi ukuran dan zeta potensial nanoemulsi dilakukan pengukuran menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA).

7.4.1 Analisis ukuran tetesan dan penentuan Indeks Optimalisasi Polydispersibility (PDI). Ukuran tetesan merupakan faktor penting dalam kinerja emulsifikasi karena menentukan tingkat dan luasnya pelepasan obat yang terabsorpsi. Sebelum pengukuran, 100 mg setiap formula S-SNEDDS diencerkan kedalam 10 ml *aquadest*. *Indeks globule* dan *polydispersibility* dari nanoemulsi yang terbentuk ditentukan oleh hamburan cahaya dinamis (DLS) dengan menggunakan spektrometer korelasi proton (*Zetasizer*, *Malvern Instruments LTD*, Inggris) yang menganalisis fluktuasi hamburan cahaya karena gerakan partikel

Brown. Penyebaran cahaya dipantau pada suhu 25° C pada sudut hamburan 90° tingkat dan luasnya.

7.4.2 Penentuan zeta potensial. Aliquot (fraksi) kecil (100 μ) dari serbuk *solid* SNEDDS yang didispersikan pada aquadest secukupnya dan diukur secepatnya dengan *zetasizer*.

7.5 Studi FT-IR. Studi spektroskopi inframerah (IR) dilakukan dengan menggunakan FT-IR (Bruker Alpha T, Jerman). Pertama mendiskripsikan sampel *solid* SNEDDS meloksikam sebesar 2 mg dengan senyawa halida KBr sebesar 300 mg kemudian dikompresi menjadi bentuk lempeng atau cakram. Kedua cakram yang terbentuk dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer FT-IR di daerah IR pada kisaran 4000 – 400 cm^{-1} pada resolusi 4 cm^{-1} .

7.6 Pengujian disolusi secara in vitro. Pelepasan obat di dalam tubuh dapat diketahui dengan uji disolusi atau kelarutan. Uji disolusi formula *solid* SNEDDS meloksikam dilakukan dengan cara sediaan dimasukan ke dalam cangkang lalu didisolusi. Langkah pertama untuk pengujian disolusi dilakukan dengan memasukkan sampel meloksikam murni dalam cangkang (dosis 15 mg) dan sediaan *solid* SNEDDS meloksikam (dosis 15 mg sesuai dosis per oral) ke dalam cangkang kapsul bernomer 0. Selanjutnya memasukkan cangkang kapsul ke alat uji disolusi dengan menggunakan USP-Type II (tipe dayung) yang berisian 900 ml buffer fosfat pH 6,8 pada suhu $37 \pm 5^\circ\text{C}$ dan kecepatan putar 100 rpm. Pengaduk berputar 100 rpm, suhu medium air suling dipertahankan $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Kemudian memipet sampel sebanyak 5 ml pada interval waktu 30 detik, 1 menit, 5 menit, 10 menit, 15 menit, 20 menit, 25 menit dan 30 menit. Dan disaring melalui filter membran 0,45 μm . Kemudian dibaca absorbansi dengan sampel dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-VIS dengan panjang gelombang maksimum di daerah fosfat 6,8 yaitu 362 nm.

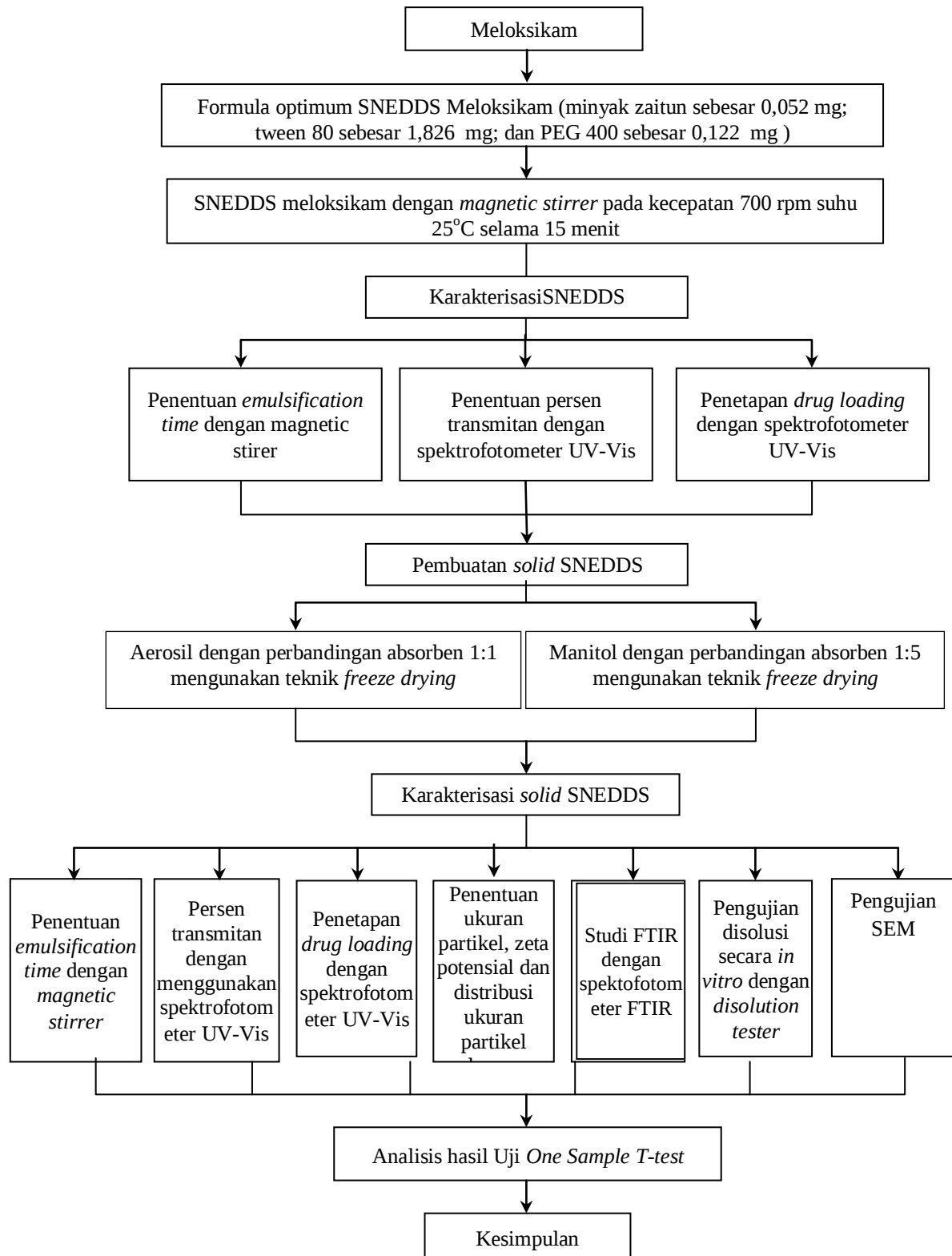
7.7 Scanning Electron Microscope (SEM). Morfologi partikel *solid* SNEDDS meloksikam yang pengamatannya secara kualitatif menggunakan SEM. Serbuk *solid* SNEDDS hasil dari pembuatan dengan teknik *freeze drying*, dianalisis dengan menempatkan sampel pada tempat sampel yang berukuran sekitar 4x6 mm, kemudian di-coating menggunakan platina. Sampel dimasukkan

dalam alat SEM, kemudian diatur besaran volt dan perbesaran hasil ukuran partikel.

E. Analisis Data

Data hasil SNEDDS meloksikam dicampur dengan aerosil dan manitol sebagai *solidifying agen* dan disolidkan teknik *freeze drying* yang diuji karakterisasi meliputi waktu emulsifikasi, penetapan *drug loading*, persen transmitan, PSA, studi FT-IR, dan uji disolusi yang dibandingkan dengan hasil meloksikam murni yang terdapat pada *nanoemulsi* serta dianalisis menggunakan uji statistik dengan metode *One Sample T-test* (Uji-t) menggunakan program SPSS 19 dengan taraf kepercayaan 95%.

F. Skema Penelitian



Gambar 12. Skema pembuatan *solid* SNEDDS

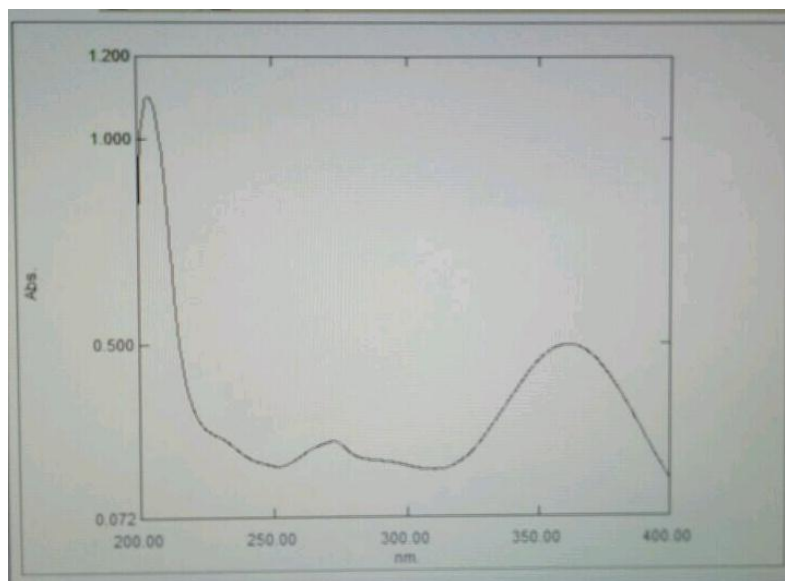
BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Kurva Kalibrasi dan Validasi Metode Analisis

1. Hasil Kurva Kalibrasi

1.1 Penetapan panjang gelombang maksimum meloksikam (λ max meloksikam). Penentuan panjang gelombang maksimum meloksikam dilakukan *scanning* larutan induk meloksikam dengan konsentrasi 10 ppm pada panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum diperoleh dengan panjang gelombang yang memiliki serapan terbesar yaitu pada 361,80 nm, serapan 0,497 ppm. Hasil panjang gelombang maksimum meloksikam dapat dilihat pada Gambar 13.



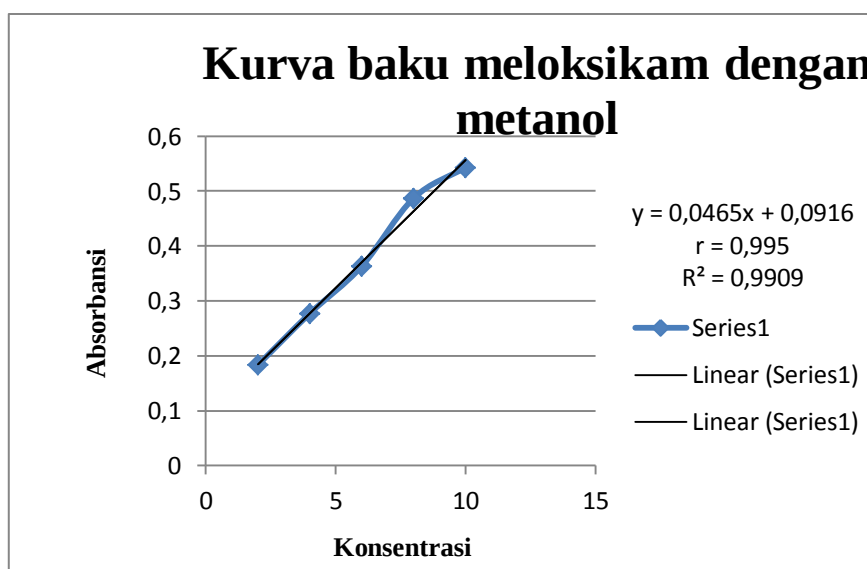
Gambar 13. Penetapan panjang gelombang maksimum meloksikam

1.2 Penentuan *operating time*. *Operating time* ditentukan dengan menggunakan meloksikam dengan seri konsentrasi 20 ppm selama 30 menit, karena pada konsentrasi tersebut panjang gelombang maksimum obat meloksikam dapat terbaca. 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 pada menit ke 16-28 dapat dilihat pada Lampiran 5.b.

1.3 Kurva kalibrasi. Kurva kalibrasi meloksikam dalam medium metanol dibuat dengan konsentrasi meloksikam 2, 4, 6, 8, dan 10 ppm dari larutan baku 20 ppm pengukuran serapan menggunakan spektrofotometer UV-VIS yang dilakukan pembacaan sebanyak tiga kali replikasi. Hasil serapan yang diperoleh dibuat plot antara konsentrasi (ppm) dengan serapan yang dihasilkan. Grafik antara konsentrasi meloksikam (ppm) dan serapan ditunjukkan pada Gambar 14.

Persamaan regresi linier antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh persamaan regresi linier yaitu $y = 0,0916 + 0,0465x$. x adalah konsentrasi (ppm) dan y adalah serapan, dengan nilai koefisien korelasi sebesar 0,995. 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 0,9909 dengan 5 seri konsentrasi yang berbeda, sehingga persamaan regresi yang diperoleh telah memenuhi parameter linearitas.



Gambar 14. Kurva kalibrasi meloksikam dengan pelarut metanol

2. Validasi Metode Analisis

Tujuan dilakukannya validasi metode analisis adalah untuk melakukan penilaian terhadap metode analisis berdasarkan percobaan laboratorium untuk membuktikan bahwa metode analisis tersebut memenuhi persyaratan yang

digunakan. Menurut *United State Pharmacopeia* (USP), validasi metode dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduibel, dan tahan pada kisaran analit yang dianalisis (Gandjar & Rohman 2012). Parameter validasi metode analisis yang dilakukan meliputi linearitas, presisi, akurasi, penentuan batas deteksi (LOD) dan penentuan kuantifikasi (LOQ). Hasil validasi metode analisis ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi meloksikam

Parameter	Hasil
Koefisien determinasi (R^2)	0,9909
Koefisien relasi (R)	0,995
Perolehan kembali (<i>Recovery</i>)	97,18 % $\pm$ 0,79
Simpangan Baku Relatif (RSD)	0,81 %
Batas deteksi (LOD)	0,5160 $\mu\text{g/ml}$
Batas kuantifikasi (LOQ)	1,5636 $\mu\text{g/ml}$

2.1 Linieritas. Linieritas adalah kemampuan metode analisis yang memberikan respon yang secara langsung atau dengan bantuan transformasi matematik yang baik, proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel. Kisaran adalah pernyataan batas terendah dan batas tertinggi analit yang sudah ditunjukkan dapat ditetapkan dengan kecermatan, keseksamaan, dan linearitas yang dapat diterima. Nilai koefisien relasi merupakan indikator kualitas dari parameter linieritas yang menggambarkan respon analitik (luas area) terhadap konsentrasi yang diukur (Anonim, 1994).

Hasil validasi metode analisis menunjukkan bahwa nilai koefisien determinasi (R^2) sebesar 0,9909. Nilai koefisien relasi yang dipersyaratkan oleh *Association of Official Analytical Chemis* (AOAC) adalah $> 0,99$. Berdasarkan hasil nilai koefisien korelasi kurva kalibrasi meloksikam pada metanol sebesar 0,995 hal tersebut menunjukkan hasil yang baik karena $> 0,99$, bahwa terdapat hubungan yang proporsional antara respon analitik dengan konsentrasi yang diukur.

2.2 Presisi. Presisi adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual, diukur melalui penyebaran hasil individual dari rata-rata jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuranyang homogen. Diukur sebagai simpangan baku atau simpangan

relatif (koefisien variasi). Keseksamaan dapat dinyatakan sebagai keterulangan (*repealability*) atau ketertiruan (*reproducibility*). Hasil perhitungan nilai RSD untuk validasi metode analisis kurva kalibrasi meloksikam dalam metanol sebesar 0,81 %, nilai tersebut menunjukkan bahwa metode analisis yang digunakan memiliki presisi yang baik karena nilai yang didapat $\leq 2\%$ (Harvey, 2000).

2.3 Akurasi. Akurasi adalah kedekatan hasil penetapan yang diperoleh dengan hasil sebenarnya. Kecermatan dinyatakan sebagai hasil perolehan kembali dari analit yang ditambahkan. Syarat akurasi yang baik adalah 70 - 102 % untuk sampel biologis $\pm 10\%$. Persen akurasi ditetapkan dengan menentukan beberapa persen analit yang ditambahkan yang dapat ditemukan (Harmita, 2004). Penetapan pra akurasi peneliti menggunakan tiga macam konsentrasi yaitu 80%, 100%, dan 120%. Berdasarkan hasil yang diperoleh, nilai *recovery* meloksikam dalam metanol sebesar 97,18 % berarti bahwa metode analisis yang digunakan memiliki akurasi yang baik.

2.4 Penentuan LOD dan LOQ. *Limit of Quantitation* (LOQ) merupakan batas analisis yang menunjukkan hubungan linear antara konsentrasi dan serapan yang dapat dikuantifikasi. *Limit of Detection* (LOD) merupakan batas analisis kadar terkecil yang masih dapat dianalisis (Gandjar & Rohman 2012). Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) menggunakan metode perhitungan berdasarkan simpangan baku respon dan kemiringan (*slope*) kurva baku. Simpangan baku respon dapat ditentukan berdasarkan simpangan blanko pada simpangan baku residual garis regresi linear atau intersep-y pada garis regresi. Batas deteksi merupakan jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi serta memberikan respon signifikan dibandingkan dengan blanko, sedangkan batas kuantifikasi merupakan parameter yang diartikan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi cermat dan seksama (Harmita 2004).

Berdasarkan nilai LOD dan LOQ yang dihasilkan tertera pada (tabel) diketahui bahwa keberadaan meloksikam dalam metanol dapat dideteksi apabila kadar yang terkandung lebih dari atau sama dengan 0,5160 $\mu\text{g/ml}$ dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = 0,0916 + 0,0465x$ diperoleh nilai

serapan 0,1156 yang berarti bahwa nilai respon dibawah batas deteksi tidak dapat diterima dalam analisis analit, sedangkan meloksikam terendah dalam metanol yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima pada kondisi operasional metode ini adalah 1,5636 µg/ml dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = 0,0916 + 0,0465x$ diperoleh nilai serapan 0,1643 yang menunjukkan nilai serapan terendah yang dapat diterima dalam analisis analit.

B. Formula Optimum SNEDDS Meloksikam

Tabel 3. Rancangan Formula Optimum SNEDDS meloksikam

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

C. Karakterisasi SNEDDS Meloksikam

Karakterisasi SNEDDS meloksikam bertujuan untuk mengetahui bahwa sediaan nanoemulsi memenuhi syarat dan stabil. Parameter uji karakterisasi SNEDDS meliputi *emulsification time*, *drug loading* dan % *transmitan*. *Emulsification time* terbentuknya nanoemulsi kurang dari satu menit, % *transmitan* nanoemulsi mendekati *transmitan* air 100% serta *drug loading* yang tinggi. Hasil karakteristik SNEDDS dapat ditunjukkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil karakterisasi SNEDDS meloksikam

Formula SNEEDS	Komponen SNEDDS (%)			Karakterisasi SNEDDS meloksikam		
	Minyak zaitun	Tween 80	PEG 400	<i>Emulsification time</i> (detik)	<i>Drug loading</i> (ppm)	Transmitan (%)
1	0,052	1,826	0,122	21,23±1,85	60.80±0,13	89,10±1,13

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

dan PEG 400 dalam SNEDDS meloksikam dapat membantu minyak zaitun dalam melarutkan meloksikam sehingga minyak zaitun yang ditambahkan tidak terlalu banyak, hal ini dikarenakan surfaktan dan kosurfaktan memiliki bagian struktur kimia yang bersifat hidrofobik. Hasil percobaan memperoleh nilai karakterisasi dari komponen SNEDDS meloksikam yaitu pada uji *emulsification time* sebesar 21,23 detik, *drug loading* sebesar 60,80 ppm dan persen transmittan sebesar 89,10 %. Sehingga *drug loading* yang dihasilkan tinggi, hasil *emulsification time* dan transmittan baik karena sedikitnya jumlah minyak zaitun yang ditambahkan.

D. Pembuatan Solid SNEDDS Meloksikam

Teknik pengembangan SNEDDS menjadi *solid* SNEDDS yaitu menggunakan teknik *freeze drying* dengan cara mencampurkan *solidifying agent* ke dalam SNEDDS kemudian diaduk sampai homogen dan dilakukan pengeringan menggunakan alat. *Freeze drying* merupakan salah satu metode pengeringan yang mempunyai keunggulan dalam mempertahankan mutu hasil pengeringan, khususnya untuk produk-produk yang sensitif terhadap panas. Teknik yang digunakan sederhana karena hanya melibatkan penambahan *solidifying agent* ke dalam formulasi SNEDDS. Manfaat yang diperoleh dari teknik *freeze drying* adalah keseragaman ukuran serbuk yang stabil dan terabsorpsi pada tingkat tinggi sehingga dapat meninggalkan kadar air sampai 1%, sehingga produk yang dikeringkan menjadi stabil dan sangat memenuhi syarat untuk pembuatan sediaan farmasi (Muchtadi TR dan Sugiono 1992).

Pembuatan *solid* SNEDDS meloksikam dilakukan dengan menggunakan teknik *freeze drying* yang sudah ditambahkan aerosil dan manitol sebagai *solid carrier* karena bersifat hidrofobik dan hidrofilik yang mudah melepaskan obat sehingga menyerap formulasi dalam jumlah yang besar dan serbuk yang didapat memiliki sifat alir yang baik (Paudel *et al.* 2013). Aerosil merupakan jenis *hydrophobic solidifying agent* berupa koloid silika yang biasa digunakan karena mampu meningkatkan disolusi partikel obat lewat mekanisme pembasahan partikel dalam matriks bersama dengan koloid silika (Abbaspour *et al.* 2014; Oh *et al.* 2011). Sedangkan manitol merupakan polimer yang bersifat hidrofil karena

memiliki kelarutan yang tinggi dalam air dan toksisitas yang lebih rendah sehingga cocok digunakan sebagai zat pembawa dalam pembuatan dispersi padat, serta penggunaan dalam pembuatan *solid* SNEDDS dengan *freeze drying* atau dalam granulasi basah dan memiliki keuntungan mudah dikeringkan (Rowe *et al.* 2009).

Serbuk yang dihasilkan pada penambahan aerosil berwarna kuning pucat dengan tekstur serbuk *free flowing* dan memiliki konsistensi padat sebanyak 2.494,3 mg. Hasil yang didapat dengan teknik *freeze drying* memiliki randemen 71,26 % adanya bobot yang hilang tersebut diakibatkan karena terdapat pengeringan beku yang menghilangkan kadar air selain itu serbuk aerosil memiliki bobot yang ringan yang bertebangan diudara sehingga tidak dapat dikendalikan. Sedangkan pada penambahan manitol dihasilkan serbuk berwarna kuning muda dan memiliki konsistensi padat sebanyak 8.513,7 mg. Hasil yang didapat dengan teknik *freeze drying* memiliki randemen 89,62 % yang dilakukan dengan pengeringan beku yang menghilangkan kadar air dan bobot manitol lebih besar dari pada aerosil. selain itu manitol memiliki sifat higroskopis sehingga bobot yang hilang hanya sedikit.

Tabel 5. Hasil randemen *solid* SNEDDS meloksikam

Metode	<i>Solidifying Agent</i>	Randemen (%)
<i>Freeze drying</i>	Aerosil	71,26
	Manitol	89,62

E. Karakterisasi *Solid* SNEDDS Meloksikam

1. *Emulsification Time*, *Persen Transmittan* dan *Drug Loading*

Karakterisasi *solid* SNEDDS meloksikam bertujuan untuk mengetahui bahwa sediaan nanoemulsi memenuhi syarat dan uji stabilitas. Parameter uji karakterisasi *solid* SNEDDS meliputi *emulsification time*, *drug loading* dan %*transmittan*. *Emulsification time* terbentuknya nanoemulsi kurang dari satu menit, % *transmittan* nanoemulsi mendekati *transmittan* air 100% serta *drug loading* yang tinggi. Uji disolusi dengan hasil lebih baik dari meloksikam murni, dan FTIR menunjukkan bahwa aerosil dan manitol bisa sebagai pembawa *solid*

SNEDDS. Ini adalah hasil karakteristik *solid* SNEDDS yang dapat ditunjukkan pada Tabel 6.

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

Komposisi <i>solid</i> SNEDDS					Karakterisasi <i>solid</i> SNEDDS		
Adsorben (mg)	Meloksikam (mg)	Minyak Zaitun (ml)	Tween 80 (ml)	PEG 400 (ml)	<i>Emulsification time</i> (detik)	<i>Drug loading</i> (ppm)	Transmitan (%)
Aerosil (1500 mg)	30 mg	0,052	1,826	0,122	59,21±1,08	79,22±0,57	38,97±0,81
Manitol (9500 mg)	30 mg	0,052	1,826	0,122	32,93±0,83	43,75±0,49	93,7±1,04

Hasil yang diperoleh karakterisasi uji *emulsification time* pada sampel *solid* SNEDDS dengan aerosil sebesar 59,21 detik, *drug loading* sebesar 79,22 ppm dan % transmitan 38,97%. Hasil dari masing-masing karakterisasi yang mengalami penurunan apabila dibandingkan dengan hasil sebelum dilakukan solidifikasi adalah *emulsification time*, dan % transmitan. Nilai uji *emulsification time* sebesar 21,23 detik menjadi lebih lama yaitu 59,21 detik, % transmitan sebesar 89,10% setelah disolidkan turun menjadi 38,97%. Sedangkan nilai uji *drug loading* yang awalnya sebesar 60,80 ppm meningkat menjadi 79,22 ppm.

Pengujian *emulsification time* pada sampel *solid* SNEDDS dengan manitol diperoleh nilai sebesar 32,93 detik, *drug loading* 43,75 ppm dan % transmitan 93,7%. Apabila dibandingkan dengan hasil sebelum disolidifikasi, hasil tersebut mengalami penurunan. Nilai uji *emulsification time* sebesar 21,23 detik menjadi lebih lama yaitu 32,93 detik, % transmitan sebesar 89,10 % setelah disolidkan meningkat menjadi 93,7% dan nilai uji *drug loading* yang awalnya sebesar 60,80 ppm menurun menjadi 43,75 ppm.

Kedua hasil *solid* SNEDDS meloksikam dibandingkan antara aerosil dengan manitol, dari hasil tersebut menunjukkan nilai parameter uji pada aerosil lebih baik.

2. Verifikasi Hasil Pemeriksaan Karakteristik *Solid* SNEDDS Meloksikam

Metode *One Sample T-test*

Formula *solid* SNEDDS meloksikam dilakukan analisis data dengan menggunakan *One Sample T-test*. Hasil dari aerosil memperoleh nilai

karakteristik % *transmitan* sebesar 38,97%, karakteristik *drug loading* sebesar 79,22 ppm dan *emulsification time* 59,21 detik. Hasil dari manitol memperoleh nilai karakteristik % *transmitan* sebesar 93,7%, karakteristik *drug loading* sebesar 43,75 ppm dan *emulsification time* 32,73 detik. Hasil uji statistik karakteristik % *transmitan*, *drug loading* dan *emulsification time* antara aerosil dengan manitol menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$), sehingga menunjukkan bahwa % *transmitan*, *drug loading* dan *emulsification time* terverifikasi. Hasil verifikasi dapat dilihat pada Tabel 7.

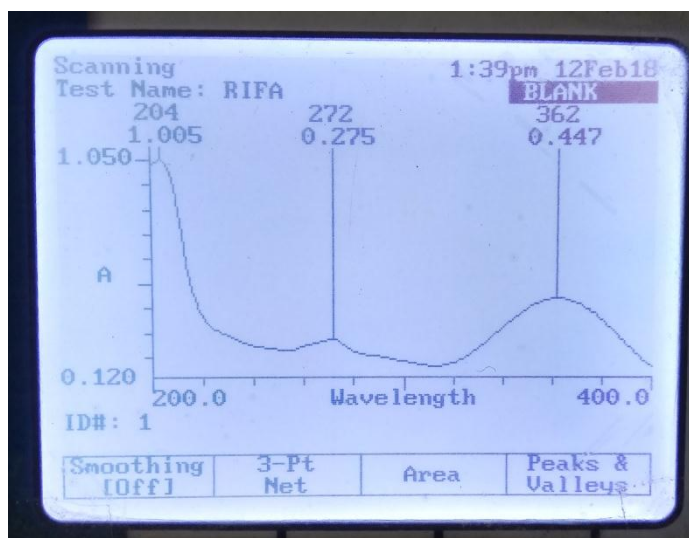
Tabel 7. Hasil pemeriksaan karakteristik solid SNEDDS meloksikam metode One Sample T-test

Parameter	Manitol			Aerosil		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
<i>Emulsification time</i> (Detik)	32,1	32,3	33,95	58,3	58,93	60,41
<i>Drug load</i> (ppm)	44,38	43,52	43,52	79,87	79,01	78,79
% <i>transmitan</i>	93,2	93	94,9	39,1	38,1	39,7

* : berbeda bermakna antara manitol dan aerosil dengan nilai $p > 0,05$ dan tidak berbeda bermakna bila antara manitol dan aerosil dengan nilai $p < 0,05$

3. Uji disolusi

2.1 Penentuan panjang gelombang maksimum meloksikam dalam larutan dapar fosfat pH 6,8. Panjang gelombang maksimum meloksikam ditentukan dengan *scanning* larutan induk meloksikam menggunakan pelarut dapar fosfat pH 6,8 dengan konsentrasi 10 ppm pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang maksimum diperoleh dari panjang gelombang yang memiliki serapan terbesar. Hasil panjang gelombang maksimum meloksikam menggunakan spektrofotometer UV-Vis menunjukkan panjang gelombang maksimum sebesar 362 nm dengan nilai serapannya sebesar 0,447 nm. Hasil panjang gelombang maksimum meloksikam ditunjukkan pada Gambar 15.

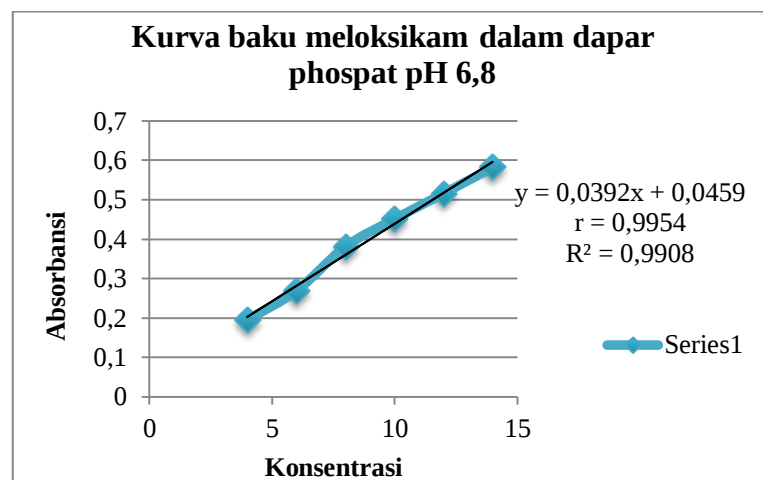


Gambar 15. Panjang gelombang meloksikam dalam dapar fosfat pH 6,8

2.2 Kurva kalibrasi meloksikam dengan pelarut dapar phosphat pH

6,8. Pembuatan enam seri konsentrasi meloksikam yaitu 4, 6, 8, 10, 12 dan 14 ppm dari larutan baku 100 ppm dengan pengukuran serapan menggunakan spektrofotometer UV-VIS, dilakukan pembacaan sebanyak tiga kali replikasi. Hasil serapan yang diperoleh dibuat plot antara konsentrasi (ppm) dengan serapan yang dihasilkan.

Penentuan persamaan regresi linear dengan nilai x yaitu konsentrasi, y adalah absorbansi. Hasil persamaan regresi linear yang diperoleh yaitu $y = 0,0459 + 0,0392x$, dimana nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,9954. Persamaan regresi linear yang diperoleh telah memenuhi standar parameter linearitas yaitu memiliki nilai koefisien korelasi mendekati 0,999 dengan enam seri konsentrasi yang berbeda (Miller 1993). Grafik antara konsentrasi meloksikam (ppm) dan serapan dilihat pada gambar 16.

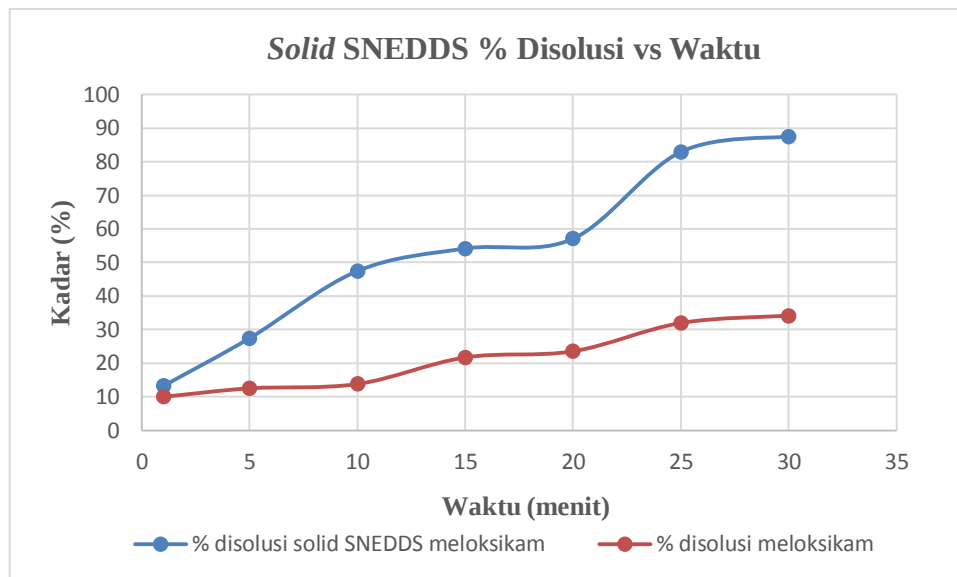


Gambar 16. Kurva kalibrasi meloksikam dengan pelarut dapar phospat pH 6,8

2.3 Disolusi. Pengukuran uji disolusi bertujuan untuk membandingkan kadar pelepasan dari meloksikam murni dengan sediaan *solid* SNEDDS hingga tercapainya suatu efek terapi pada waktu tertentu. Hasil uji disolusi *solid* SNEDDS meloksikam dengan aerosil digambarkan dengan suatu grafik antara waktu dengan % disolusi obat yang terdisolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8 yang menggambarkan profil pelepasan obat secara *in vitro*.

Perbandingan profil pelepasan obat pada *solid* SNEDDS meloksikam dibandingkan dengan profil pelepasan obat meloksikam murni dapat dilihat dari presentase obat yang dilepaskan sampai menit ke-30 (DE_{30}). DE_{30} dapat diperoleh dari persen disolusi dan waktu dengan luas total persentase dari jumlah obat yang terdisolusi sampai menit ke-30. Hasil disolusi *solid* SNEDDS dengan jumlah obat sebesar 1247,15 mg yang setara dengan dosis 15 mg mengalami peningkatan jumlah obat terdisolusi tiap satuan waktu. Jumlah meloksikam yang terdisolusi pada menit ke-25 berbeda secara signifikan diantara meloksikam murni dengan *solid* SNEDDS meloksikam. Pelepasan obat pada *solid* SNEDDS meloksikam pada menit ke-25 pada pelepasan obat meloksikam mencapai 82,9111% menunjukkan hasil yang lebih tinggi konsentrasinya di menit yang sama dengan meloksikam murni. Hal tersebut menunjukkan bahwa sistem penghantaran obat *solid* SNEDDS dapat meningkatkan presentase pelepasan obat atau disolusi suatu obat. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa menurunnya ukuran partikel dapat meningkatkan kadar pelepasan disolusi obat didalam tubuh pada menit ke 25

dengan demikian luas permukaan kontak obat dengan media disolusi bertambah besarkarena tingkat kelarutan meloksikam juga bertambah besar.



Gambar 17. Profil disolusi meloksikam murni dan *solid* SNEDSS meloksikam.

4. Ukuran Partikel

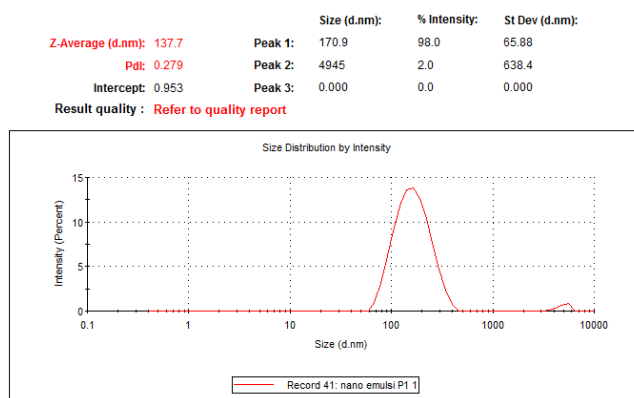
Pengujian ukuran partikel dilakukan untuk mengetahui ukuran partikel yang terbentuk memenuhi kriteria ukuran partikel nanoemulsi yaitu <1000 nm (Shakeel *et al.* 2008). Ukuran tetesan merupakan faktor penting dalam kinerja emulsifikasi karena menentukan tingkat dan luasnya pelepasan obat yang terabsorpsi secara optimal, serta stabilitas emulsi yang terbentuk (Rai *et al.* 2010).

Hasil yang didapat pada ukuran partikel *solid* SNEDDS meloksikam dengan *solidifying agent* aerosil diperoleh ukuran 137,7 nm dapat dilihat pada lampiran 12.3.a. Sedangkan ukuran partikel *solid* SNEDDS meloksikam dengan *solidifying agent* manitol diperoleh ukuran 478,7 nm dapat dilihat pada lampiran 12.3.b.

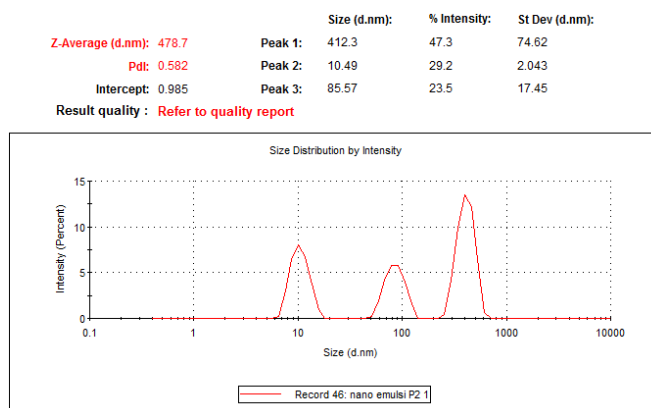
Ukuran droplet yang kecil akan memperluas permukaan kontak droplet dengan cairan lambung sehingga pelepasan obat lebih cepat dibandingkan ukuran droplet yang besar (Nasim *et al.* 2013), semakin kecil ukuran partikel maka akan memudahkan obat untuk mencapai sel sasaran.

Distribusi ukuran atau *polydispersity index* merupakan nilai standar deviasi dari rata – rata ukuran partikel, yang mengindikasikan keseragaman ukuran

nanoemulsi. *Polidispersity Index* pada *solid* SNEDDS meloksikam dengan *solidifying agent* aerosil diperoleh nilai 0,279. Sedangkan *polidispersity index* pada *solid* SNEDDS meloksikam dengan *solidifying agent* manitol diperoleh nilai 0,582. Nilai PI semakin dibawah 1 mengartikan keseragaman ukuran nanoemulsi yang terbentuk. Dilihat dari kedua uji PSA pada *polidispersity index* masing-masing sampel 0,279 dan 0,582 akan tetapi masing-masing sampel terdapat puncak lebih dari 1 puncak yang menunjukkan sampel memiliki ukuran yang tidak seragam. Hal ini dikarenakan kurang lama waktu proses pengadukan dengan menggunakan *magnetic stirrer*. Sehingga dari hasil ukuran partikel dan *polidispersity index* dapat dikatakan bahwa hasil yang baik adalah aerosil.



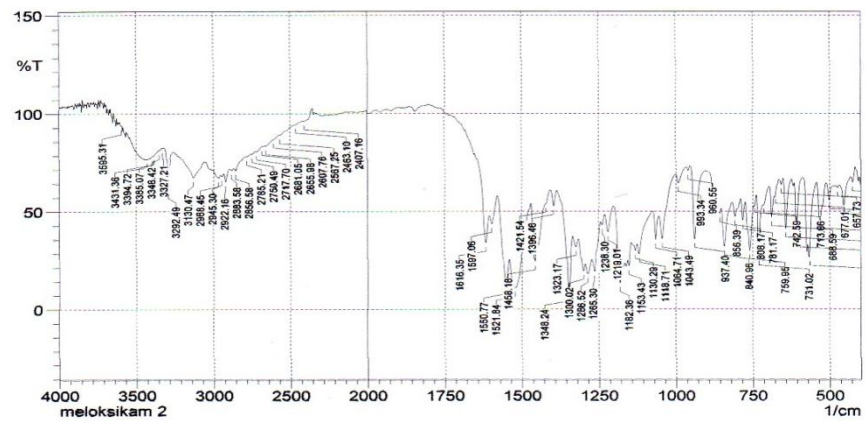
Gambar 18. Ukuran partikel *solid* SNEDDS meloksikam dengan aerosil



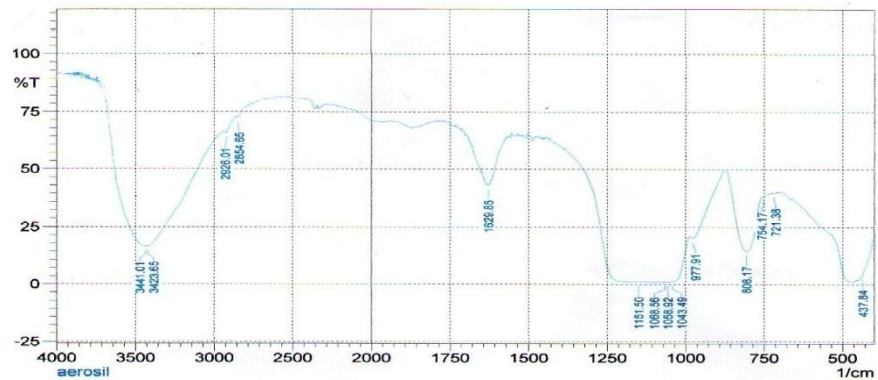
Gambar 19. Ukuran partikel *solid* SNEDDS meloksikam dengan manitol

5. FT-IR (*Fourier-Transform Infrared Spectroscopy*)

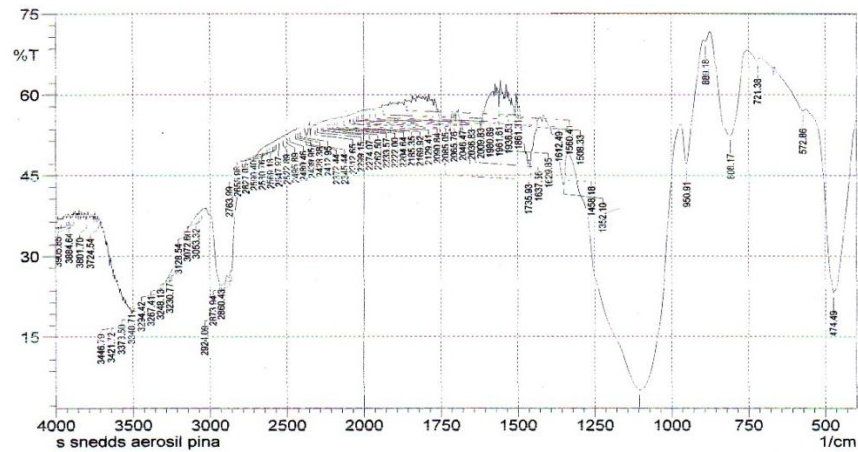
A. Meloksikam murni



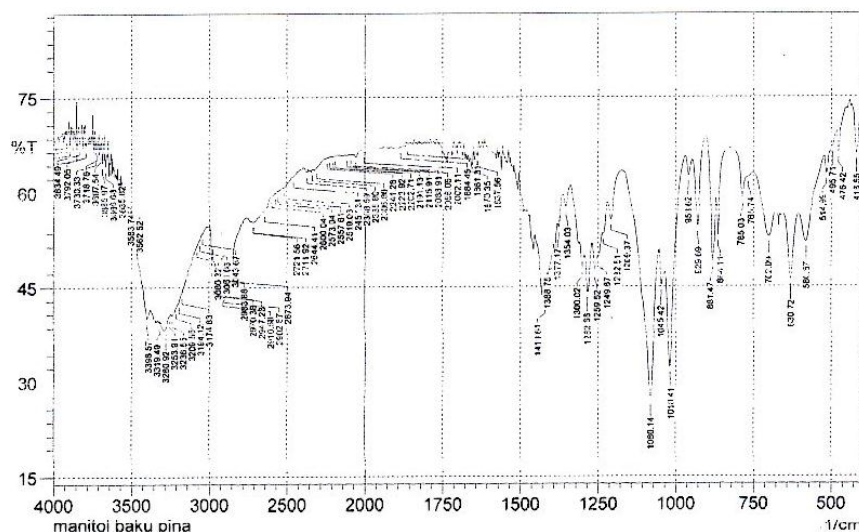
B. Baku aerosil



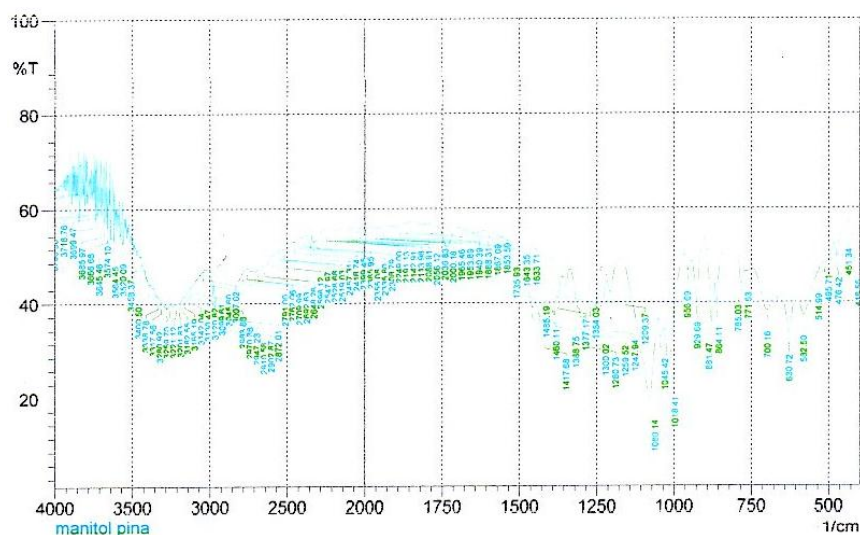
C. Solid SNEDDS meloksikam dengan aerosil



D. Baku manitol



F. *Solid* SNEDDS meloksikam dengan manitol



Gambar 20. Hasil spektrum FT-IR

Keterangan : (A) meloksikam murni, (B) baku aerosil, (C) *solid* SNEDDS meloksikam dengan aerosil, (D) baku manitol, (E) *solid* SNEDDS meloksikam dengan manitol.

Pengamatan spektrum inframerah terhadap *solid* SNEDDS meloksikam harapannya adalah spektrum yang dihasilkan sama atau menyerupai spektrum pada aerosil dan manitol yang berfungsi sebagai bahan pembawa SNEDDS meloksikam. Puncak pada bilangan gelombang $977,91\text{ cm}^{-1}$ pada aerosil juga terdapat pada spektrum *solid* SNEDDS meloksikam pada bilangan gelombang yang mendekati aerosil yaitu $950,91\text{ cm}^{-1}$ dimana kedua panjang gelombang tersebut serapan yang merupakan pita serapan vibrasi ulur dari gugus Si-O pada silanol (Si-OH). Kemudian pita serapan yang kuat juga terdapat di daerah 1105,21

cm^{-1} merupakan pita serapan vibrasi ulur asimetri Si-O terdapat pada spektrum *solid* SNEDDS meloksikam sedangkan pada aerosil pita melebar pada serapan pada daerah $1151,5 \text{ cm}^{-1}$. Serapan pada panjang gelombang 2850 cm^{-1} - 3000 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus alkana, hal itu muncul pada spektrum aerosil pada serapan panjang gelombang $2854,65 \text{ cm}^{-1}$ dan $2926,01 \text{ cm}^{-1}$ sedangkan pada *solid* SNEDDS muncul pada serapan $2860,43 \text{ cm}^{-1}$, $2873,94 \text{ cm}^{-1}$, dan $2924,09 \text{ cm}^{-1}$. Akan tetapi pada spektrum *solid* SNEDDS muncul gugus fungsi O-H yang kuat pada daerah 3000 cm^{-1} - 3900 cm^{-1} disebabkan oleh penyerapan yang sangat kuat gugus OH pada (Si-OH), terjadi karena beberapa ikatan O-H saling memanjang tidak bersamaan atau tidak sefase, sehingga mempunyai momen dipol listrik dan aktif dalam spektrum inframerah (Anam dkk. 2007) dan pada saat preparasi tidak dilakukan pengeringan dengan oven maka pengaruh udara yang terserap oleh sampel *solid* SNEDDS meloksikam juga akan memberi pengaruh terhadap spektrum gugus OH yang keluar. Spektrum-spektrum yang muncul pada aerosil dan *solid* SNEDDS banyak memiliki persamaan serapan panjang gelombang.

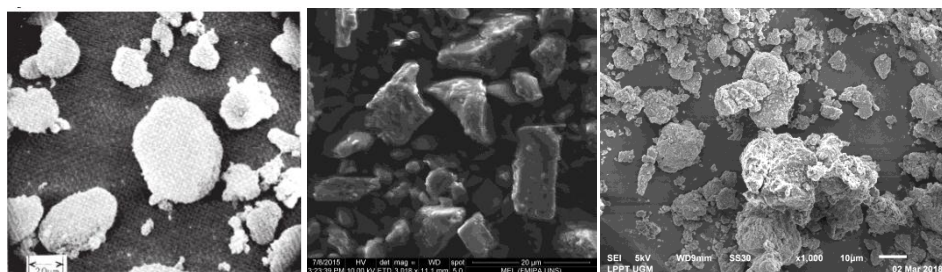
Sedangkan pada puncak bilangan gelombang $1419,61 \text{ cm}^{-1}$ pada manitol juga terdapat pada spektrum *solid* SNEDDS meloksikam pada bilangan gelombang yang mendekati manitol yaitu $1460,11 \text{ cm}^{-1}$ dimana kedua panjang gelombang tersebut serapan yang merupakan pita serapan vibrasi ulur dari gugus alkana. Kemudian serapan yang kuat terdapat *solid* SNEDDS muncul pada serapan $1045,42 \text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus S=O, hal itu muncul pada spektrum meloksikam pada serapan panjang gelombang $1043,49 \text{ cm}^{-1}$. Serapan spektrum meloksikam pada panjang gelombang $1616,35 \text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus N=C, sedangkan pada *solid* SNEDDS muncul pada serapan $1643,35 \text{ cm}^{-1}$. Serapan spektrum meloksikam pada panjang gelombang $3130,47 \text{ cm}^{-1}$ – $3431,36 \text{ cm}^{-1}$ menunjukkan adanya gugus N=C, sedangkan pada *solid* SNEDDS muncul pada serapan $3120,82 \text{ cm}^{-1}$ - $3458,37 \text{ cm}^{-1}$. Akan tetapi pada spektrum *solid* SNEDDS muncul gugus fungsi O-H yang kuat pada daerah $3007,02 \text{ cm}^{-1}$ – $3954,07 \text{ cm}^{-1}$ disebabkan oleh penyerapan yang sangat kuat gugus OH, terjadi karena adanya ikatan O-H yang terdapat pada spektrum baku metanol yang muncul pada daerah $3043,67 \text{ cm}^{-1}$ – $3992,65 \text{ cm}^{-1}$ yang saling memanjang.

Spektrum-spektrum yang muncul pada manitol dan *solid* SNEDDS banyak memiliki persamaan serapan panjang gelombang.

Spektrum pada meloksikam menunjukkan gugus fungsional S=O pada serapan panjang gelombang 1043.49 cm^{-1} , gugus fungsional alkana pada serapan panjang gelombang $1396,46\text{ cm}^{-1} - 1458,18\text{ cm}^{-1}$, gugus fungsional amida pada panjang gelombang $1550,77\text{ cm}^{-1}$ dan gugus NH pada serapan panjang gelombang $3100\text{ cm}^{-1} - 3400\text{ cm}^{-1}$, gugus fungsional C=N pada panjang gelombang $166,35\text{ cm}^{-1}$, gugus fungsional OH pada panjang gelombang $3595,31\text{ cm}^{-1}$. Hasil identifikasi dari spektrum tersebut menunjukkan bahwa zat tersebut adalah meloksikam.

6. SEM (*Scanning Electron Microscopy*)

Penentuan bentuk partikel nanoemulsi dilakukan menggunakan mikroskop optik. Pengujian morfologi SEM dengan cara sampel diberi lapisan tipis emas-paladium (Au (80%) dan Pd (20%)) menggunakan arus pada posisi 6-7,5 mA, tegangan 1,2 kV, kevakuman pada nilai 0,2 Torr selama 4 menit sehingga diperoleh lapisan 400 amstrong.



(A)

(B)

(C)

Gambar 21. Morfologi aerosil (A), morfologi melosikam (B), morfologi *solid* SNEDDS meloksikam menggunakan SEM (C)

Dari hasil mikroskop optik menunjukkan perbedaan morfologi bentuk partikel pada aerosil, meloksikam murni dan *solid* SNEDDS. Morfologi partikel aerosil menunjukkan permukaan yang teratur dengan bentuk bongkahan bulat yang dilihat pada perbesaran 1000 kali dengan ukuran partikel $20\text{ }\mu\text{m}$. Morfologi partikel meloksikam murni menunjukkan struktur tidak beraturan, permukaan halus dengan bentuk batang pada ukuran partikel $40\text{ }\mu\text{m}$. Morfologi *solid* SNEDDS menunjukkan permukaan morfologi yang sama dengan partikel aerosil yang menunjukkan permukaan yang teratur dengan bentuk bongkahan bulat. Hal

ini dikarenakan absorben aerosil mampu menyelimuti permukaan meloksikam murni sehingga bentuk permukaan berubah dari batang menjadi bongkahan bulat berpori dengan ukuran partikel 10 μm . Oleh karena itu aerosil mampu sebagai pembawa dalam *solid* SNEDDS.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Pertama, hasil uji karakterisasi *solid* SNEDDS meloksikam dengan teknik freeze drying mampu memberikan hasil karakterisasi *emulsification time*, drug *load*, persen transmitan dan ukuran partikel yang menghasilkan nanoemulsi yang homogen dengan ukuran partikel lebih baik pada aerosil dibandingkan manitol.

Kedua, uji disolusi *solid* SNEDDS meloksikam pada media dapar fosfat pH 6,8 mencapai 82,91% dalam waktu 25 menit lebih tinggi 31,96 % dari meloksikam murni, serta hasil spektra FT-IR aerosil dan manitol mampu digunakan sebagai bahan pembawa *solid* SNEDDS meloksikam.

B. Saran

Pertama, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dalam pembuatan *solid* SNEDDS meloksikam dengan membandingkan adsorben jenis lain untuk meningkatkan kemampuan sebagai pembawa obat.

Kedua, perlu dilakukan penelitian mengenai teknik pembuatan *solid* SNEDDS meloksikam dengan metode lain seperti *spray drying* serta memperhatikan karakter uji fisiknya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbaspour, Kim D, Ramasamy T, Kim J, Marasini N, Oh Y, Harinath More, Sambhaji Pisal. 2014. Development of docetaxel-loaded solid self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for enhanced chemotherapeutic effect. *Int. J. Pharm.*, 452, 412-420.
- 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.
- Anom. 2005. *Instruction Manual Malvern Zeta Sizer*. Biotech: Germany 132
- Anonim. 1994. *Reviewer Guidance: Validation of Chromatographich Methods*. Center for Drug Evaluation and Research, Rocckville. Hlm 12-28.
- Anonim 2014. *Sonarome presents micro-encapsulated Flavours that lock the flavour and provide it to you in the powder form to enrich your product.* <http://sonarome.com/2014/12/02/spray-drying-technology/>, Diaskes pada 29 April 2016.
- Araujo R, Teixeira C, Freitas L. 2010. The Preparation of Ternary Solid Dispersions of An Herbal Drug via Spray Drying of Liquid Feed, *Dry. Technol.* 28: 412–421.
- Awasthi SS, Kumar TG, Manisha P, Yadav P, dan Kumar SS. 2011. Development of Meloxicam Formulations Utilizing Ternary Complexation for Solubility Enhacement. *Pakistan Journal Pharmaceutical Science*, 25(4), 533-538.
- Azeem A, Iqbal Z, Ahmad FJ, Khar RK, Talegaonkar S.. 2008. Nanoemulsion Components Screening and Selection: a Technical Note. *AAPS PharmSciTech.*, 10(1), 69-76.
- Azeem A, Rizwan M, Ahmad FJ, Khan ZI, Khar RK, Aqil M, 2009. Emerging role of microemulsions in cosmetics. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* Volume 2 , Issue 3.
- Balakrishnan P, Lee BJ, Oh DH, Kim JO, Hong MJ, Jee JP, dkk. 2009a, Enhanced Oral Bioavailability of Dexibuprofen by a Novel Solid Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SEDDES), *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 72, 539-545
- Benita S. 2006. *Microencapsulation: Methods & Industrial Applications* Vol 158, 2nd Edition, 2-5

- Bertram G and Katzung MD., 2009. Basic and Clinical Pharmacology. 11th Ed. United States: *McGraw-Hill Companies Inc.* pp 817-819.
- Bhatt P, Madhav S. 2011. A detailed review on nanoemulsion drug delivery system. *Int Journal Of Pharmaceutical Science and Research* 2:2482-2489
- 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.
- Caelo. 2013. Material Safety Data Sheet Aerosil® Typ 200. www.caelo.de/getfile.html?type=sdb_en&cntry=en&num=5053, 28 November 2013.
- Costa P. dan Lobo JMS. 2001. Modeling and Comparison of Dissolution Profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13: 123–133.
- Date A, Desa N, Dixit R, Nagarsenker M. 2010. *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems: Formulation Insights, Applications and Advances, Nanomedicine*, 5 (10), 1595-1616.
- Debnath, S., Satayanarayana, dan Kumar, G. V., 2011, Nanoemulsion-A Method to Improve The Solubility of Lipophilic Drugs, *Pharmanest.*,2(2-3), 72-76.
- 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.
- Depkes. 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Materia Medika Indonesia*. Jilid III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dewan I, Gaji M, Shahriar M, & Islam, S.M.A. 2012. In Vitro Study of Self Emulsifying Drug Delivery System of Poorly Water Soluble Drug Spironolactone, *IJPR*, 3(3), 890-895.
- Diba, Rovie Farah, Sendarnawati Yasni, Sri Yuliani. 2014. Nanoemulsifikasi Spontan Ekstrak Jinten Hitam dan Karakterisasi Produk Enkapsulasinya. *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*. 25 (2): 134-139.
- Doh HJ, JungY, Balakrishnan P, Cho HJ, Kim DD. 2013 A Novel Lipid Nanoemulsion System for Improved Permeation of Granisetron. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 101, 475-480.

- Donsi F, Huang Q, Wang Y. 2011. *Freeze-thaw Stability Of Lecithin and Modified Starch-Based Nanoemulsion*. Food Hydrocolloids 25:1327-1336
- El-Megrab N, El-Nahas H, Gehan F. 2006. Formulation and Evaluation of Meloxicam Gels for Topical Administration. *Egypt J of Pharm* 14: 3-4.
- Evonik. 2014. Aerosil® 200 Pharma, Product Information, <http://www.markanglobal.com/pdf/Aerosil200Pharma.pdf>. 16 April 2014.
- Fanum M. 2010. *Colloids in Drug Delivery*. CRC Press: Florida
- FDA. 2014. Food Additive Status List, <http://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm091048.htm>, 16 April 2014.
- Flegler SL, Heckman JW and Klomparens KL. 1993. Scanning and transmission electron microscopy. New York: W. H. Freeman and Company.
- Fitria KG 2017 Formulasi dan karakterisasi SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) meloksikam menggunakan variasi kosurfaktan (peg 400 dan propilen glikol) [Skripsi]. Surakarta : Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
- Filkova I, Mujumdar AS. 1995. *Industrial spray drying systems. Handbook of Industrial Drying*. France: CRC Press, Taylor & Francis Company.
- Fudholi A. 2013. *Disolusi dan Pelepasan Obat in Vitro*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar. 137-147.
- Gaman P. M. dan K. B. Sherrington. 1981. *Ilmu Pangan : Pengantar Ilmu Pangan Nutrisi dan Mikrobiologi*. UGM-Press, Yogyakarta.
- Gandjar IG, Rohman A. 2012. *Analisa Obat secara Kromatografi dan Spektroskopi*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar Hlm 466-497.
- Han J, Sun M, Guo X, Li Z, Yang J, Zhang Y. 2011. Design, Preparation, and In-vitro Evaluation of Paclitaxel-loaded Self-nanoemulsifying Drug Delivery System. *Asian J. Pharm. Sci.*, 6 (1), 18-25.
- Hariyadi P. 2013. *Freeze drying technology for better quality & flavor of dried products*. *Jurnal Foodreview Indonesia*. Vol. 8(2): 52 – 56.
- Harmita. 2004. Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan cara perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 1:117-135.
- Harmita, Umar M, Firnando. 2004. Metode penetapan kadar meloksikam dalam darah manusia in vitro secara kromatografi cair kinerja tinggi. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 1:2.

- Hermita, Umar Mansur, Firnando. 2004. Metode Penetapan Kadar Meloxicam dalam Darah Manusia in vitro secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. *Majalah Ilmu Kefarmasian* Vol. I. No.3 hal.117-135.
- Harvey D. 2000. *Modern Analytic Chemistry*. McGraw-Hill, USA. Hlm 579
- Heshmati, Herdian H, Damayanti E, Istiqomah L, Julendra H. 2013. Profil Asam Amino Ekstrak Cacing Tanah (*Lumbricus Rubellus*) Terenkapsulasi dengan Metode Spray Drying, *Jurnal Teknologi Indonesia*, LIPI Press, vol:34.
- Huber Ludwig. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*. London: Informa.
- Jachowicz R, Nurnberg E. 1997. Enhanced Release of Oxazepam from Tablets Containing Solid Dispersions. *Int. J. Pharm.*159, 149–158.
- 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.
- Kibbe AH. 2000. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd edition. *American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press*. Washington DC.
- Kim YI, Kim KS, Suh KH, Shanmugam S, Woo JS, Yong CS, Choi HG. 2011. New Clopidogrel Napadisilate Salt and Its Solid Dispersion with Improved Stability and Bioequivalence to The Commercial Clopidogrel Bisulphate Salt in Beagle Dogs. *Int. J. Pharm* 415, 129-139.
- KommuruTR, Gurley B, Khan MA, Reddy IK. 2001. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) of Coenzyme Q10: Formulation Development and Bioavailability Assessment. *Int. J. Pharm*212, 233-246.
- Kumar RS, Syamala US, Revathi P, Devaki S, Raghuver 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.
- Kurakula M, Miryala V. 2013. Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Oral Delivery of Atorvastatin Formulation and Bioavailability Studies, *JDDT3* (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.
- Makadia HA, Bhatt AY, B Ramesh, Parmar RB, Paun JS, Tank HM. 2013. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects. *Asian Pharma Press*: India.
- Makadia H, Bhatt A, Parmar R, Paun J, Tank H. 2013. Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspect. *Asian J. Pharm. Res.*, 3 (1), 21-27.
- Meirista I. 2014. Formulasi dan Uji Aktivitas Nano-herbal Anti hiperkolesterol dari Kombinasi Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb*) Dan Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) menggunakan Myritol 318 sebagai Fase Minyak[Tesis]. Yogyakarta: Program Pascasarjana, Universitas Gadjah Mada.
- Mohanraj VJ & Chen Y. 2006. Nanoparticles-A Review, *Trop. J. Pharm. Res.*, 5(1), 561-573.
- Muchtadi T.R. & Sugiono. 1992. *Ilmu Pengetahuan Bahan Pangan*. Departemen Pendidikan.
- Muchtadi T.R. dan Sugiono. 1992. *Ilmu Pengetahuan Bahan Pangan*. Departemen Pendidikan dan Kebudayaan. Direktorat Jenderal Tinggi Pusat Antar Universitas Pangan dan Gizi. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Oh, Harinath More, Sambhaji Pisal. 2011. *Vacuum Foam Drying: A New Technology for Preserving Sensitive Biomolecule*. India : Department of Biotechnology, BVDU Poona College of Pharmacy and Research Centre
- Paudel, A., Worku, Z.A., Meeus, J., Guns, S., Mooter, G.V., 2013, Manufacturing of Solid Dispersions of Poorly Water Soluble Drugs by Spray Drying: Formulation and Process Considerations, *Int. J. Pharm.*, 453, 253-284.
- 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.
- Patel J, Kevin G, Patel A, Raval M, Sheth N. 2011a, Design and Development of A Self-nanoemulsifying Drug Delivery System for Telmisartan for Oral Drug Delivery, *Int. J. Pharm. Investig.*, 1(2), 112-118.

- Patel J, Patel A, Raval M, Sheth N. 2011b. Formulation and development of a Self-nanoemulsifying Drug Delivery System of Irbesartan. *J Adv Pharm Technol Res* 2:9-16. Paudel, A., Worku, Z.A., Meeus, J., Guns, S., Mooter, G.V., 2013, Manufacturing of Solid Dispersions of Poorly Water Soluble Drugs by Spray Drying: Formulation and Process Considerations, *Int. J. Pharm.*, 453, 253-284.
- Pol A.S, Patel PA, Hegde D. 2013. Peppermint Oil Based Drug Delivery System of Aceclofenac with Improved Anti-Inflammatory Activity and Reduced Ulcerogenicity, *Int. J. Pharm. Biosci. Tech*, 1(2), 89-101.
- Pouton. CW. 1985. Effect of the Inclusion of a Model Drug on the Performance of Self-emulsifying Formulation. *J Pharm Pharmacol*, 37.
- Prajapati BG, Patel MM. 2007. Conventional and alternative pharmaceutical methods to improve oral bioavailability of lipophilic drugs. *Asian journal of pharmaceuticals* 1(1): 1-8.
- 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). *Int Journal of Pharm Tech Research* 9(6): 380-387.
- Raesuddin SR. 2011. Formulation and evaluation of self emulsifying drug delivery system of simvastatin [Tesis]. Bangalore: Health Sciences, Rajiv Gandhi University.
- Rai MK, Yadaw AP, Gade AK (2010) Biogenic nanoparticles: an introduction to what they are, how they are synthesized and their applications. In: Rai MK, Duran N (eds) Metal nanoparticles in microbiology, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, Germany, pp 1-16
- Rane SS, Anderson BD. 2008. What Determines Drug Solubility in Lipid Vehicles: Is it Predictable?. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 60, 638-656.
- Rao SVR, Shao J. 2008. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) for Oral Delivery of Protein Drugs: Formulation Development, *Int. J. Pharm.*, 362, 2-9.
- Reiss H. 1975. Entropy-induced dispersion of bulk liquids. *J Colloids Interface Sci* 53:61-70.
- Respati S. M. B. 2008. Macam-macam Mikroskop dan Cara Penggunaan. *Jurnal Momentum* 4(2): 42-44.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, Quinn ME. 2009. Handbook of pharmaceutical excipients-6th edition. *Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association*. 1-917.

- Rowe RC, Paul J, Sheskey PJ, Quinn M. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London: Pharmaceutical Press.
- Rowe R C, Sheskey PJ, Quinn ME. 2012. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7th ed). London: Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- Sciencelab. 2014. Material Safety Data Sheet Oleic Acid MSDS, <http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9927682>, 15 April 2014.
- Sciencelab. 2014. Material Safety Data Sheet Propylene Glycol MSDS, <https://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9927239>, 16 April 2014.
- Shafiq-un-Nabi S, Shakeel F, Talegaonkar S, Ali J, Baboota S, Ahuja A, KharRK, & Ali M. 2007. Formulation Development and Optimization Using Nanoemulsion Technique: A Technical Note, *AAPS PharmSciTech*, 8(2), Article 28.
- Shakeel F, Baboota S, Ajuha A, Ali J, Aqil M & Shafiq S. 2008. Stability evaluation of celecoxib nanoemulsion containing tween 80. *Thai Jurnal Phar., Sci.* 32, 49.
- Shanmugam S, Baskaran R, Balakrishnan P, Thapa P, Yong CS, Yoo BK. 2011, Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (S-SNEDDS) Containing Phosphatidylcholine for Enhanced Bioavailability of Highly Lipophilic Bioactive Carotenoid Lutein, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 79, 250-257.
- Singh R, Liliard JW. 2009. Nanoparticle-based targeted drug delivery. *Exp Mol Pathol.* 86:215-223.
- Solans C, Sadurni N, Azemar N, Garcia MJ. 2005. Studies on the formation of O/W nano-emulsions, by low energy emulsification methods, suitable for pharmaceutical applications. *Eur J Pharm Sci* 26: 438-445.
- 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.

- Sweetman S, Martindale. 2009. *The Complete Drug References* Thirty-Sixtyh Edition, 36th ed. London, Chicago, Washington, DC: Pharmaceutical Press, American Pharmacists Association.
- Tang B, Cheng G, Gu JC, Xu CH. 2008. Development of Solid Self-emulsifying Drug Delivery Systems: Preparation Techniques and Dosage Forms. *Drug Discov Today*. 13(13): 606-612.
- Tetrasari Hermini. 2003. *Validasi Metode Analisis*. Pusat Pengkajian Obat dan Makanan BPPOM.
- [USP]. 2015. *The United State Pharmacopeia*. 38th Ed. Rockville : The United State Pharmacopeial Convention Inc
- Vergote GJ, Vervaet C, Van DI, Hoste S, Smedt DS, Demesteer J, Jain RA, Ruddy S, Remon JP. 2001. An oral controlled release matrix pellet formulation containing nanocrystalline ketoprofen. *Int J Pharm* 291(1): 81-87.
- Volker A. 2009. Dynamic Light Scattering: Measuring the particle size distribution. <http://www.Isiinstrument.ch/technology/dynamiclightscatteringigdls/>. Diakses tanggal 8 september 2017
- Wakerly MG, Pouton CW, Meakin BJ, Morton FS. 1986. Selfemulsification of Vegetable Oil-non-ionic Surfactant Mixtures. *ACS Symp Series*, 311, 242-255.
- Wakerly MG, Pouton CW, Meakin BJ. 1987, Evaluation of the Selfemulsifying Performance of a Non-ionic Surfactant : Vegetable Oil Mixture. *J. Pharm Pharmacol*, 39-45.
- Wagh MP, Patel JS. 2010. Biopharmaceutical classification system: scientific basis for biowaiver extensions. *IJPPS*. 1:12-19.
- Wang Z, Sun J, Wang Y, Liu X, Liu Y, Fu Q, Meng P, He Z. 2010. Solid Selfemulsifying Nitrendipine Pellets: Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation. *Int. J. Pharm*. 383, 1-6.
- Wasan EK, Bartlett K, Gershkovich P, Sivak O, Banno B, Wong Z. 2009. Development and Characterization of Oral Lipid-based Amphotericin B Formulations with Enhanced Drug Solubility, Stability and Antifungal Activity in Rats Infected with *Aspergillus fumigatus* or *Candida albicans*. *Int. J. Pharm*, 372, 76-84.
- Williams A. 2003. *Transdermal and Topical Drug Delivery from Theory to Clinical Practice*. pp 37-84. London: Pharmaceutical Press.

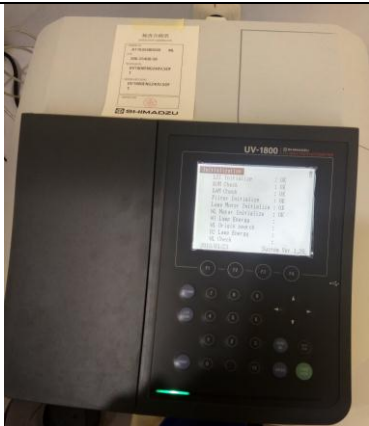
- Wolfe MM, Lichenstein DR, Shingh G. 1999. Gastrointestinal Toxicity of nonsteroid antiinflammatory drugs. *The New England Journal of Medicine*. 340:1888-1889.
- World Health Organization (WHO). 1991. Iradiasi Pangan : Cara Mengawetkan dan Meningkatkan Keamanan Pangan. Penerbit ITB, Bandung.
- Yuliani HS, Hartini M, Stephanie, Pudiyastuti B, Istyastono EP. 2016. Comparison of physical stability properties of *Pomegranate* seed oil nanoemulsion dosage forms with long-chain triglyceride and medium-chain triglyceride as the oil phase. *Traditional Medicine Journal* 21(2): 93-98.
- 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. Italy: Departement of Industrial Engineering, University of Trento.
- Zhao Y, Wang C, Chow AH, Ren K, Gong T. 2010. Self-Nano Emulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) for Oral Delivery of Zedoary Essential Formulation and Bioavailability Studies, *Int. J. Pharm.*, 383(1-2), 170-177.

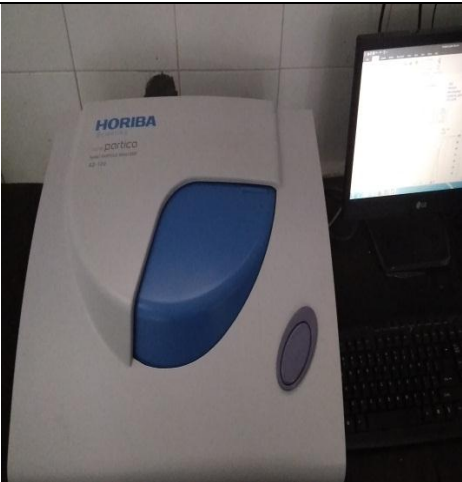
$\mathcal{L}$ $\mathcal{A}$ $\mathcal{M}$ $\mathcal{P}$ $\mathcal{I}$ $\mathcal{R}$ $\mathcal{A}$ $\mathcal{N}$

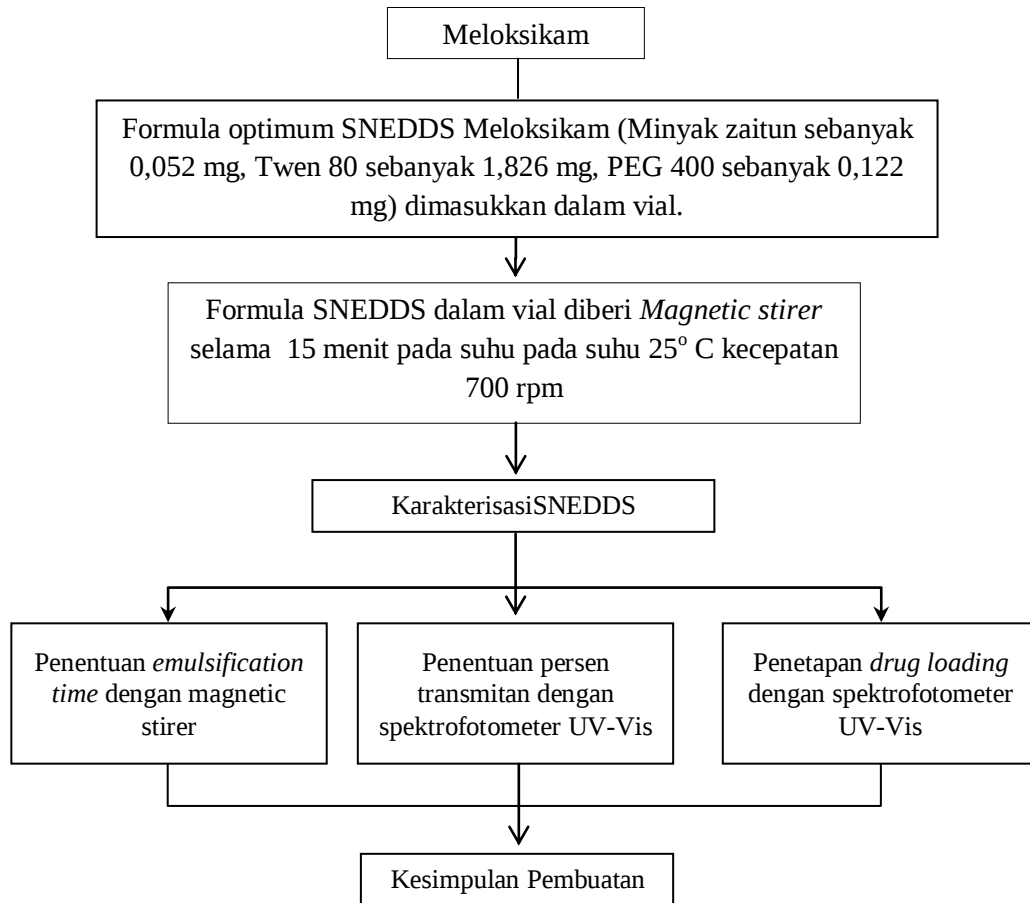
Lampiran 1. Bahan Analog Meloksikam



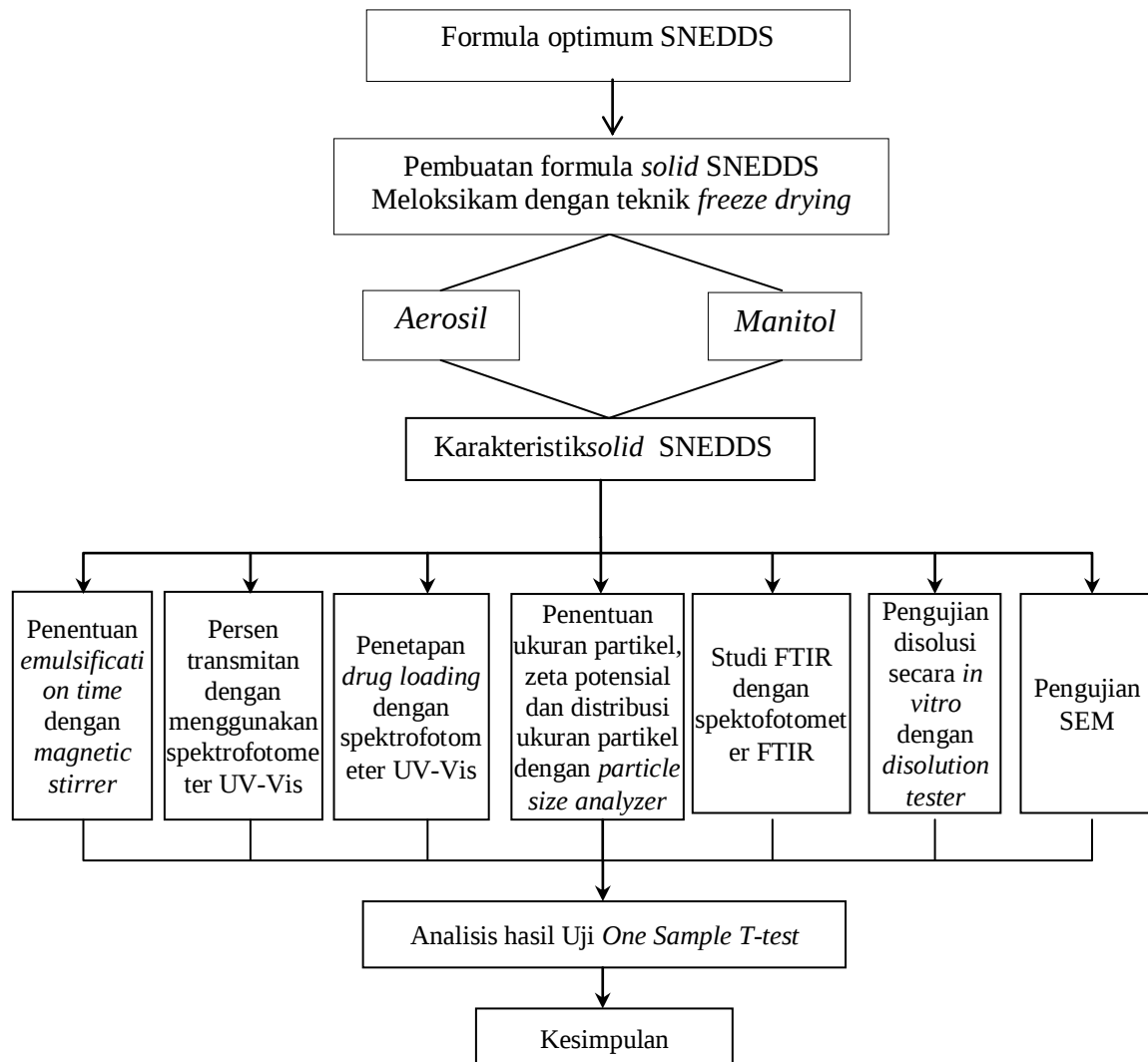
Lampiran 2. Alat-alat yang digunakan dalam praktikum

No	Alat	Nama Alat	Kegunaan
1		Neraca analitik	Menimbang bahan, baik bahan baku maupun <i>eksipien</i> .
2		<i>Magnetic stirrer</i>	Mencampur dan menghomogenkan komponen
3		<i>Spektrofotometer UV-Vis</i>	Membaca serapan bahan aktif dan pembacaan <i>transmitan</i>
4		<i>Stopwatch</i>	Untuk alat mesin hitung waktu

5		<i>Freeze drying</i>	Untuk pembuatan <u><i>solid SNEDDS</i></u>
6		PSA (<i>Particle Size Analyzer</i>)	Mengukur ukuran partikel.
7		Sentrifugasi	<i>Centrifuge</i> sampel
8		Mikro pipet	Untuk memipet sampel dalam ukuran μl

Lampiran 3. Skema Pembuatan SNEDDS Analog Meloksikam

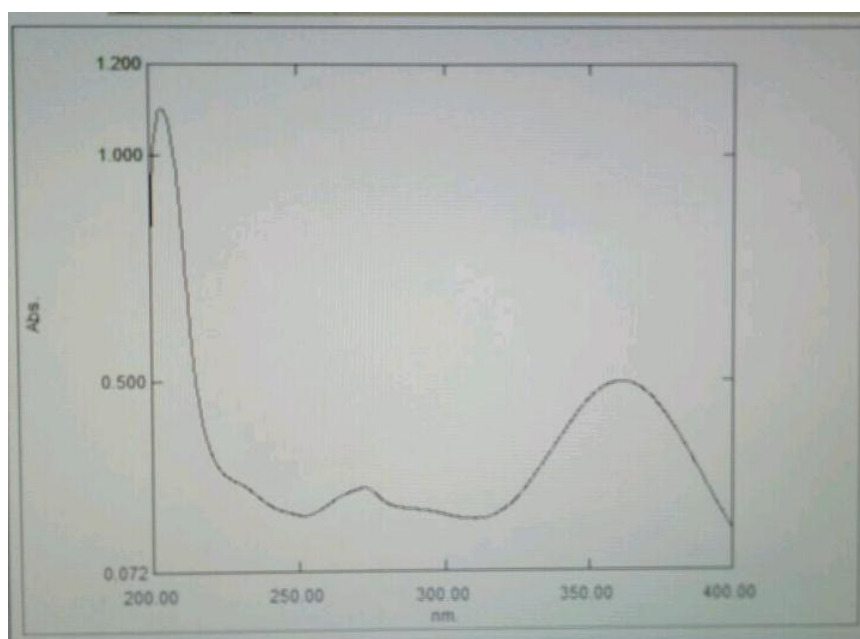
Lampiran 4. Skema Pembuatan *Solid* SNEDDS



Lampiran 5. Pembuatan kurva kalibrasi dan validasi metode analisa

a. Penentuan panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari *scanning* larutan analog meloksikam konsentrasi 20 ppm yaitu panjang gelombang maksimum sebesar 361,80 nm, serapan 0,497 ppm dengan pelarut metanol p.a.



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

b. Penentuan *operating time*

Operating time meloksikam menggunakan pelarut metanol p.a stabil antara 16-28 menit.

Time (Second)	RawData ...
420.0000	0.5321
480.0000	0.5343
540.0000	0.5346
600.0000	0.5346
660.0000	0.5377
720.0000	0.5385
780.0000	0.5370
840.0000	0.5380
900.0000	0.5392
960.0000	0.5400
1020.0000	0.5405
1080.0000	0.5415
1140.0000	0.5425
1200.0000	0.5432
1260.0000	0.5438
1320.0000	0.5449
1380.0000	0.5455
1440.0000	0.5459
1500.0000	0.5466
1560.0000	0.5475
1620.0000	0.5484
1680.0000	0.5494
1740.0000	0.5502
1800.0000	0.5513

c. Kurva kalibrasi

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi			Rata-rata
	1	2	3	
2	0.178	0.183	0.189	0.183
4	0.278	0.275	0.277	0.277
6	0.365	0.361	0.363	0.363
8	0.487	0.487	0.487	0.487
10	0.542	0.544	0.544	0.543

$$a = 0,0465$$

$$b = 0,0916$$

$$r = 0,995$$

Persamaan

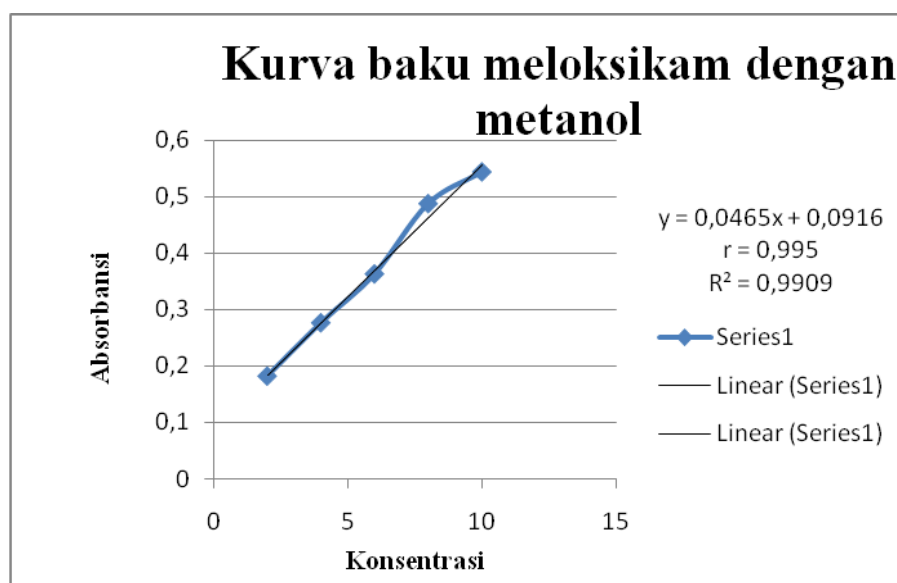
$$y = a + bx$$

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

Keterangan

x = konsentrasi (ppm)

y = serapan



d. Linearitas

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi			Rata- rata
	1	2	3	
2	0.178	0.183	0.189	0.183
4	0.278	0.275	0.277	0.277
6	0.365	0.361	0.363	0.363
8	0.487	0.487	0.487	0.487
10	0.542	0.544	0.544	0.543

$$a = 0,0916$$

$$b = 0,0465$$

$$r = 0,995$$

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

e. Penentuan Perolehan kembali (*Recovery*)

Penimbangan (mg)	Serapan			Rata- rata	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	jumlah terukur (mg)	Recovery (%)
	replikasi 1	replikasi 2	replikasi 3				
12	0.522	0.522	0.521	0.522	9.255	11.569	96.41
	0.522	0.521	0.521	0.521	9.234	11.543	96.19
	0.522	0.522	0.522	0.522	9.255	11.569	96.41
15	0.635	0.635	0.633	0.634	11.665	14.581	97.21
	0.634	0.632	0.633	0.633	11.643	14.554	97.03
	0.633	0.633	0.633	0.633	11.643	14.554	97.03
18	0.751	0.751	0.749	0.750	14.159	17.699	98.33
	0.749	0.748	0.747	0.748	14.116	17.645	98.03
	0.747	0.749	0.749	0.748	14.116	17.645	98.03
Rata-rata							97.18
Simpangan Baku (SD)							0.79
Simpangan Baku Relatif (RSD)							0.81

Keterangan :

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

$$\text{Jumlah terukur} = \frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$= \frac{\text{kadar}}{1000} \times 100 \text{ mL} \times 10$$

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

f. Penentuan LOD dan LOQ

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi (y)	$\hat{y}$	$ y - \hat{y} $	$ y - \hat{y} ^2$
2	0.183	0.1846	-0.0016	0.0000026
4	0.277	0.2776	-0.0006	0.0000004
6	0.363	0.3706	-0.0076	0.0000578
8	0.487	0.4636	0.0234	0.0005476
10	0.543	0.5566	-0.0136	0.000185

Jumlah total ($\sum y - \hat{y} ^2$)	0.0001586
---	-----------

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

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

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

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

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0.0001586}{5-2}} = \sqrt{0.000052866667} = 0.0072709468$$

$$\begin{aligned} \text{LOD} &= 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b} \\ &= 3,3 \times \frac{0.0072709468}{0.0465} \end{aligned}$$

$$= 0,5160 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$y = 0,0916 + 0,0465 (0,5160)$$

$$= 0,1156$$

$$\text{serapan LOD} = 0,1156$$

$$\begin{aligned} \text{LOQ} &= 10 \times \frac{S_{x/y}}{b} \\ &= 10 \times \frac{0.0072709468}{0.0465} \end{aligned}$$

$$= 1,5636 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$y = 0,0916 + 0,0465 (1,5636)$$

$$= 0,1643$$

$$\text{serapan LOQ} = 0,1643$$

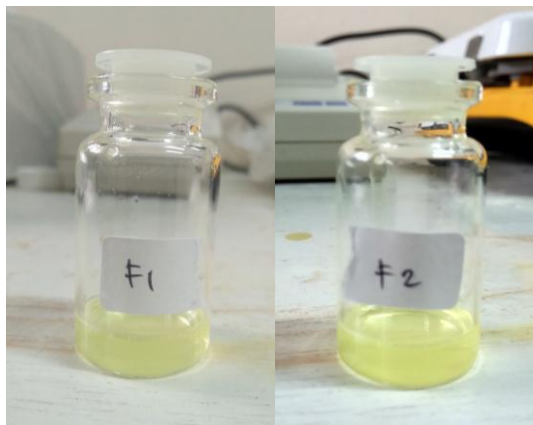
Perhitungan $\hat{y}$

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

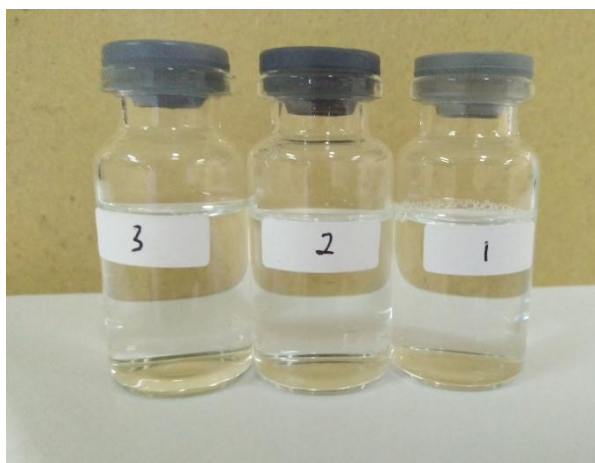
1. $\hat{y} = 0,0916 + 0,0465x$
 $= 0,0916 + 0,0465 \times 2$
 $= 0,1846$
2. $\hat{y} = 0,0916 + 0,0465x$
 $= 0,0916 + 0,0465 \times 4$
 $= 0,2776$
3. $\hat{y} = 0,0916 + 0,0465x$
 $= 0,0916 + 0,0465 \times 6$
 $= 0,3706$
4. $\hat{y} = 0,0916 + 0,0465x$
 $= 0,0916 + 0,0465 \times 8$
 $= 0,4636$
5. $\hat{y} = 0,0916 + 0,0465x$
 $= 0,0916 + 0,0465 \times 10$
 $= 0,5566$

Lampiran 6. Bentuk sediaan SNEDDS Meloksikam

- a. Formula SNEDDS meloksikam sebelum ditambah aquadest



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



Lampiran 7. Karakterisasi formula optimum SNEDDS meloksikam

Karakterisasi	Replikasi			Rata – rata	SD
	1	2	3		
<i>Emulsification time (detik)</i>	23.31	20.62	19.76	21.23	1.85
<i>Kadar drug loading</i>	60.95	60.73	60.73	60.80	0,13
<i>Transmitan (%)</i>	89.70	89.80	87.80	89.10	1.13

Perhitungan drug load formula optimum SNEDDS meloksikam

karakterisasi	Replikasi (Abs)			Rata-rata	SD
	1	2	3		
<i>Drug load(ppm)</i>	0.375	0.374	0.374	0.3743	0.00

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

$$0,375 = 0,0916 + 0,0465x$$

$$0,375 - 0,0916 = 0,0465x$$

$$0,2834 = 0,0465x$$

$$X = 6,095$$

$$\text{Faktor pengenceran } 10 \text{ kali } 6,095 \times 10 = 60,95 \text{ ppm}$$

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

$$0.374 = 0,0916 + 0,0465x$$

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

$$0,2824 = 0,0465x$$

$$X = 6,073$$

$$\text{Faktor pengenceran } 10 \text{ kali } 6,073 \times 10 = 60,73 \text{ ppm}$$

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

$$0.374 = 0,0916 + 0,0465x$$

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

$$0,2824 = 0,0465x$$

$$X = 6,073$$

$$\text{Faktor pengenceran } 10 \text{ kali } 6,073 \times 10 = 60,73 \text{ ppm}$$

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

$$0.374 = 0,0916 + 0,0465x$$

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

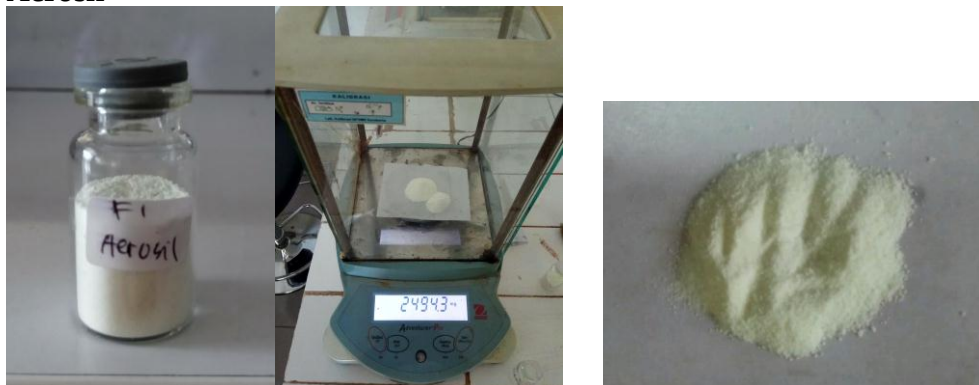
$$0,2824 = 0,0465x$$

$$X = 6,073$$

$$\text{Faktor pengenceran } 10 \text{ kali } 6,073 \times 10 = 60,73 \text{ ppm}$$

Lampiran 8. Formula *Solid* SNEDDS Meloksikam dengan teknik *Freeze Drying*

a. Aerosil



Penambahan adsorben aerosil sebanyak 1500 mg, bobot SNEDDS analog meloksikam 2000 mg. Sehingga bobot awal = 3500 mg, dan bobot akhir *solid* SNEDDS analog meloksikam 2.494,3 mg.

Randemen *solid* SNEDDS analog meloksikam :

Randemen = bobot akhir *solid* SNEDDS /bobot awal x 100%

Randemen = 2.494,3 mg/3.500 mg x 100% = 71,26 %

b. Manitol



Penambahan adsorben manitol sebanyak 7.500 mg, bobot SNEDDS analog meloksikam 2000 mg. Sehingga bobot awal = 9.500 mg, dan bobot akhir *solid* SNEDDS analog meloksikam 8.513,7 mg.

Randemen *solid* SNEDDS analog meloksikam :

Randemen = bobot akhir *solid* SNEDDS /bobot awal x 100%

Randemen = 8.513,7 mg/9.500 mg x 100% = 89,62 %

Lampiran 9. Emulsifikasi *solid* SNEDDS Meloksikam

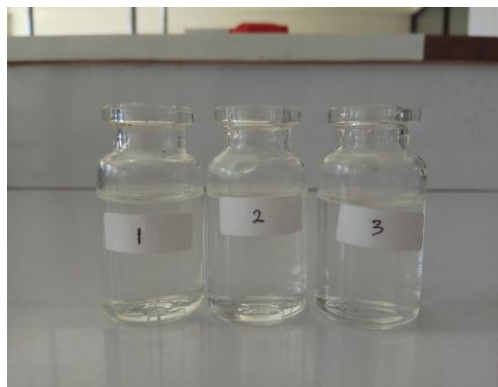
a. Dengan aerosil



b. Dengan manitol

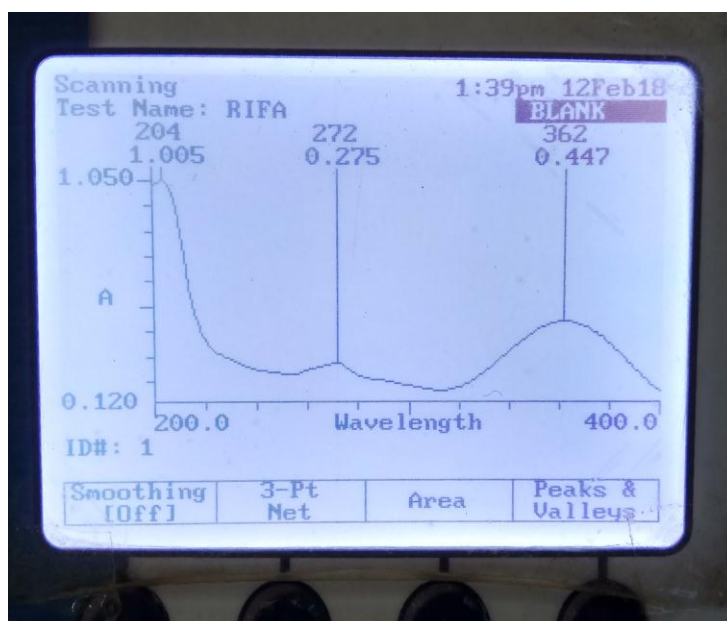


c. Untuk mencari % Transmittansi solid SNEDDS Meloksikam



Lampiran 10. Panjang gelombang meloksikam dalam dapar phospat pH 6,8

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



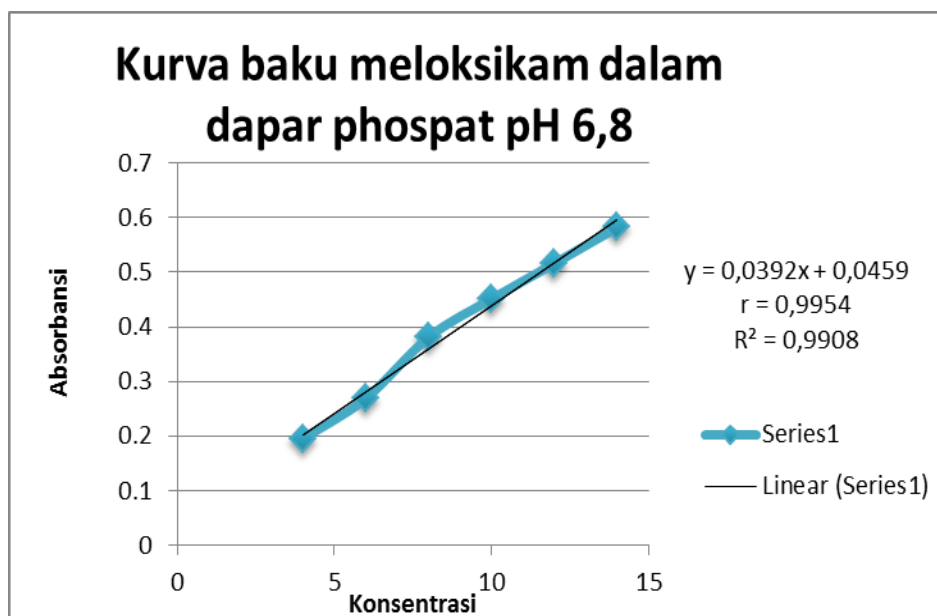
Lampiran 11. Kurva kalibrasi meloksikam dengan pelarut dapar phosfat pH 6,8

Konsentrasi (ppm)	absorbansi			rata-rata
	1	2	3	
4	0.198	0.192	0.194	0.195
6	0.265	0.27	0.272	0.269
8	0.378	0.383	0.381	0.381
10	0.446	0.452	0.455	0.451
12	0.513	0.517	0.518	0.516
14	0.581	0.583	0.581	0.582

$$a = 0,0392$$

$$b = 0.0459$$

$$r = 0,9908$$



Lampiran 12. Karakterisasi *Solid* SNEDDS Meloksikam

1. *Emulsification time, drug load, dan transmittan*

a. Aerosil

Karakterissi	Replikasi			Rata-rata	SD
	1	2	3		
<i>Emulsification time</i> (Detik)	58,3	58,93	60,41	59,21	1,08
<i>Drug load</i> (ppm)	0,463	0,459	0,458	0,46	0,00
% transmittan	39,1	38,1	39,7	38,97	0,81
Kadar	79,87	79,01	78,79	79,22	0,57

b. Manitol

Karakterissi	Replikasi			Rata-rata	SD
	1	2	3		
<i>Emulsification time</i> (Detik)	32,1	32,3	33,95	32,73	1,01
<i>Drug load</i> (ppm)	0,298	0,294	0,294	0,295	0,00
% transmittan	93,2	93,0	94,9	93,7	1,04
Kadar	44,38	43,52	43,52	43,75	0,49

Perhitungan konsentrasi *drug load*

a. Aerosil

$$\hat{y} = 0,0916 + 0,0465x$$

$$0,460 = 0,0916 + 0,0465x$$

$$0,460 - 0,0916 = 0,0465x$$

$$0,3684 = 0,0465x$$

$$X = 7,922 \text{ ppm}$$

$$\text{Faktor pengenceran } 10 \text{ kali } 7,922 \times 10 = 79,22 \text{ ppm}$$

b. Manitol

$$\hat{y} = 0,0916 + 0,0465x$$

$$0,295 = 0,0916 + 0,0465x$$

$$0,295 - 0,0916 = 0,0465x$$

$$0,2034 = 0,0465x$$

$$X = 4,375 \text{ ppm}$$

$$\text{Faktor pengenceran } 10 \text{ kali } 4,375 \times 10 = 43,75 \text{ ppm}$$

2. Verifikasi Formula Manitol dengan Aerosil

Parameter	Manitol	Aerosil
<i>Emulsification time</i> (Detik)	32,73	59,21±0,179*
<i>Drug load</i> (ppm)	43,75	79,22±0,137*
% transmitan	93,7	38,97±0,249*

Parameter	Manitol			Aerosil		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
<i>Emulsification time</i> (Detik)	32,1	32,3	33,95	58,3	58,93	60,41
<i>Drug load</i> (ppm)	44,38	43,52	43,52	79,87	79,01	78,79
% transmitan	93,2	93	94,9	39,1	38,1	39,7

3. Data SPSS Metode *One Sample T-test*

a. Emulsification time

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		emulsifikasitime
N		2
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	45.9715
	Std. Deviation	18.72631

Most Extreme Differences	Absolute	.260
	Positive	.260
	Negative	-.260
Kolmogorov-Smirnov Z		.368
Asymp. Sig. (2-tailed)		.999

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
emulsifikasitime	2	45.9715	18.72631	13.24150

One-Sample Test

	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
emulsifikasitime	3.472	1	.179	45.97150	-122.2777	214.2207

b. Drug Loading

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		drugloading
N		2
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	.3775
	Std. Deviation	.11667
Most Extreme Differences	Absolute	.260
	Positive	.260
	Negative	-.260
Kolmogorov-Smirnov Z		.368
Asymp. Sig. (2-tailed)		.999

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
drugloading	2	.3775	.11667	.08250

One-Sample Test

	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper

One-Sample Test

	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
drugloading	4.576	1	.137	.37750	-.6708	1.4258

c. % Transmitan

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		transmitan
N		2
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	66.3350
	Std. Deviation	38.69995
Most Extreme Differences	Absolute	.260
	Positive	.260
	Negative	-.260
Kolmogorov-Smirnov Z		.368
Asymp. Sig. (2-tailed)		.999

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Transmitan	2	66.3350	38.69995	27.36500

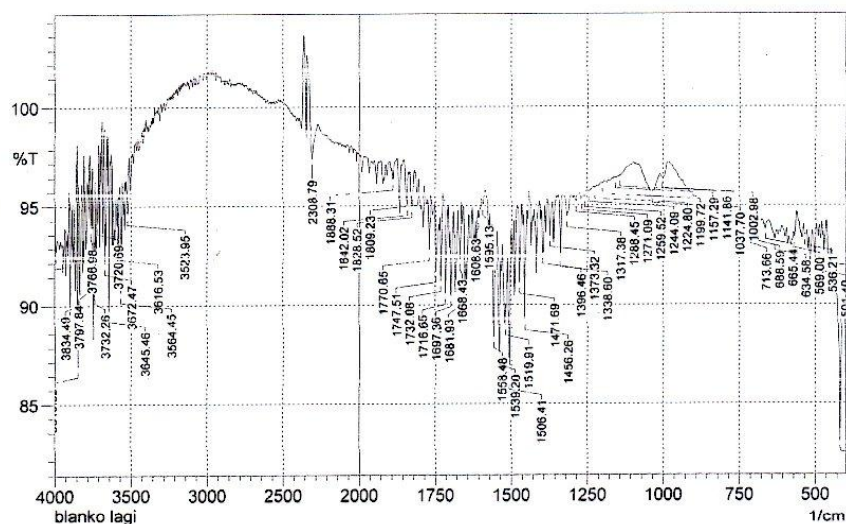
One-Sample Test

	Test Value = 0					
	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Transmitan	2.424	1	.249	66.33500	-281.3703	414.0403

4. FT-IR

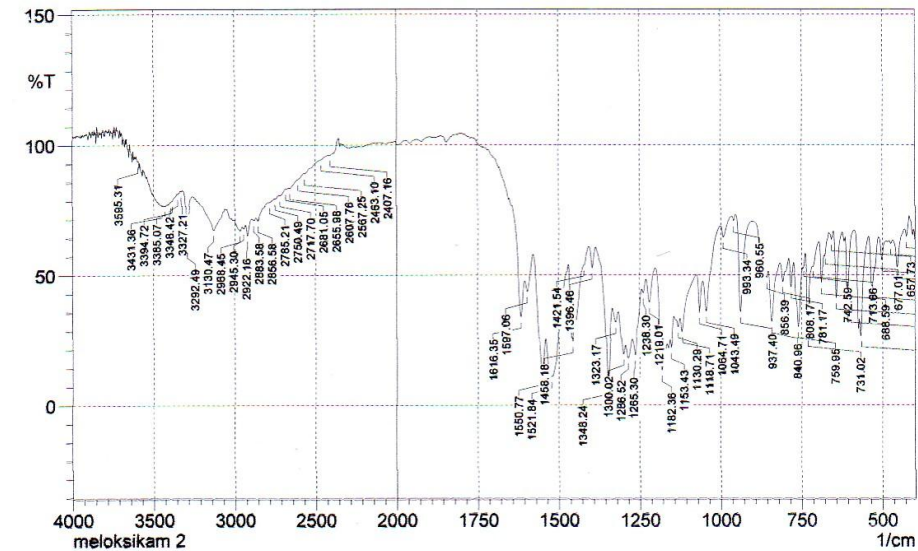
a. Blanko KBR

SHIMADZU



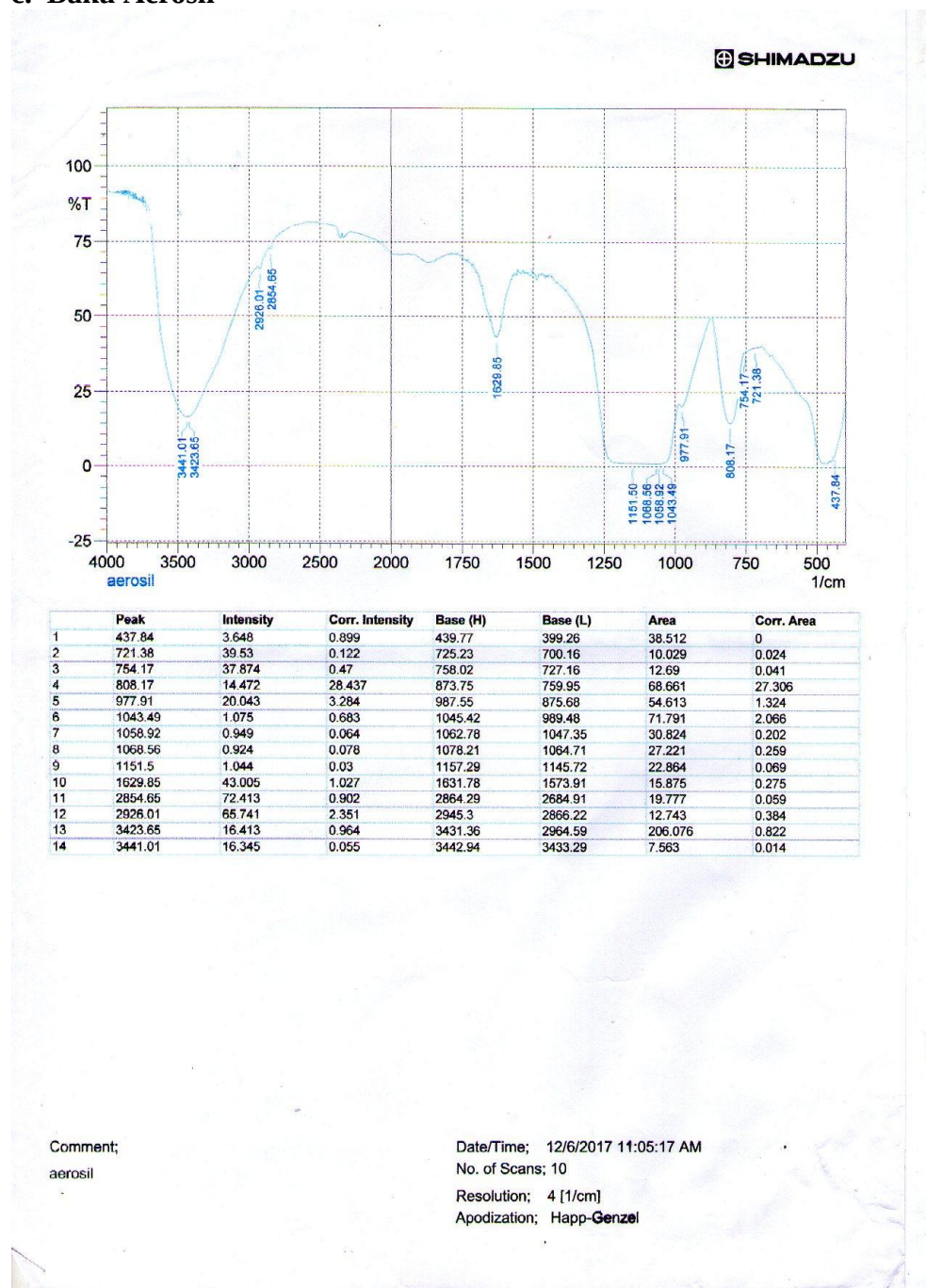
	Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area
1	418.55	83.109	7.044	432.05	414.7	0.958	0.196
2	472.56	92.644	1.423	478.35	464.84	0.395	0.039
3	501.49	92.233	1.707	511.14	497.63	0.414	0.045
4	536.21	93.496	0.397	540.07	530.42	0.278	0.01
5	569	93.386	0.671	572.86	563.21	0.263	0.015
6	634.58	93.249	0.534	653.87	630.72	0.652	0.023
7	665.44	93.817	0.429	675.09	655.8	0.512	0.016
8	688.59	93.706	0.228	692.44	682.8	0.263	0.004
9	713.66	93.606	0.136	723.31	711.73	0.329	0.005
10	1002.98	96.409	0.285	1008.77	983.7	0.364	0.021
11	1037.7	95.654	1.123	1082.07	1010.7	1.192	0.194
12	1141.86	96.49	0.059	1143.79	1097.5	0.641	0.003
13	1157.29	96.407	0.03	1161.15	1143.79	0.273	0.002
14	1199.72	96.123	0.066	1205.51	1193.94	0.197	0.002
15	1224.8	95.887	0.095	1228.66	1217.08	0.208	0.002
16	1244.09	95.698	0.103	1247.94	1230.58	0.323	0.003
17	1259.52	95.446	0.216	1263.37	1249.87	0.261	0.004
18	1271.09	95.309	0.317	1274.95	1263.37	0.234	0.009
19	1288.45	95.205	0.326	1292.31	1282.66	0.198	0.007
20	1317.38	94.43	1.085	1325.1	1303.88	0.47	0.048
21	1338.6	92.432	3.098	1344.38	1332.81	0.299	0.069
22	1373.32	93.461	1.628	1381.03	1367.53	0.331	0.036
23	1396.46	92.598	2.181	1400.32	1390.68	0.284	0.062
24	1456.26	89.248	5.269	1460.11	1450.47	0.338	0.105
25	1471.69	91.108	3.854	1477.47	1467.83	0.309	0.092
26	1506.41	86.244	6.528	1512.19	1502.55	0.452	0.138
27	1519.91	89	2.793	1527.62	1514.12	0.605	0.103
28	1539.2	87.508	5.275	1546.91	1535.34	0.529	0.158
29	1558.48	88.374	5.355	1560.41	1546.91	0.52	0.139
30	1595.13	95.036	0.395	1597.06	1585.49	0.238	0.012
31	1608.63	94.386	0.475	1610.56	1598.99	0.268	0.016
32	1668.43	92.318	2.713	1676.14	1664.57	0.335	0.077
33	1681.93	90.325	3.761	1689.64	1678.07	0.397	0.091

b. Meloksikam



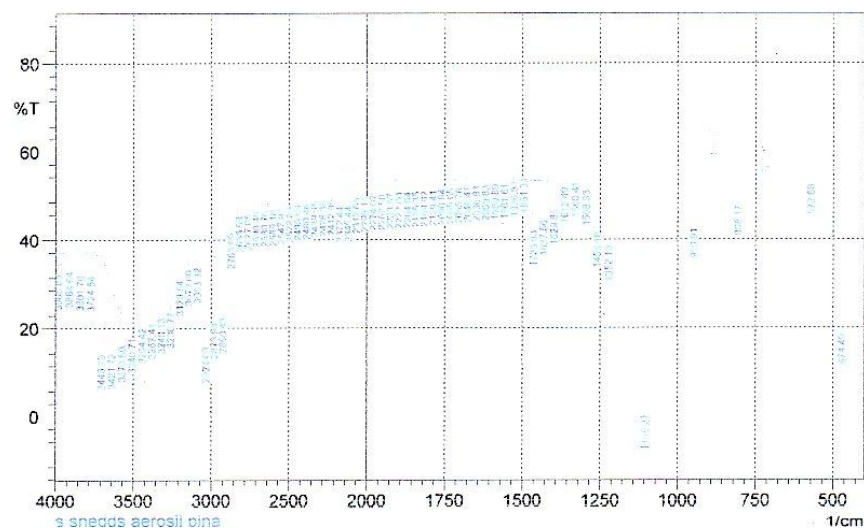
	Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area
1	426.27	64.717	5.17	432.05	418.55	2.273	0.229
2	455.2	52.969	11.809	466.77	433.98	6.979	0.951
3	474.49	62.035	1.142	478.35	468.7	1.956	0.037
4	501.49	55.781	8.028	511.14	489.92	4.629	0.47
5	532.35	45.713	19.02	542	513.07	7.692	2.221
6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

c. Baku Aerosil



d. Solid SNEDDS Aerosil

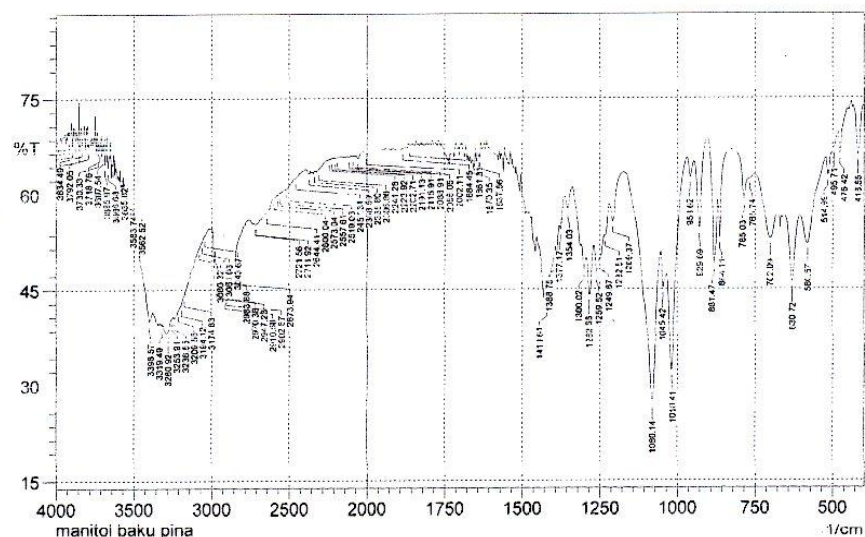
SHIMADZU



	Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area
1	474.49	23.194	32.881	547.78	399.26	60.867	23.537
2	572.86	57.105	0.678	665.44	567.07	21.293	0.212
3	721.38	66.358	0.87	754.17	711.73	7.309	0.087
4	808.17	52.411	17.39	873.75	756.1	26.455	8.191
5	889.18	69.966	0.713	894.97	875.68	2.914	0.053
6	950.91	47.22	11.119	968.27	896.9	17.397	2.627
7	1105.21	4.983	47.868	1336.67	970.19	264.812	161.353
8	1352.1	43.233	6.99	1371.39	1338.6	10.884	1.092
9	1458.18	46.311	2.665	1462.04	1440.83	6.353	0.122
10	1508.33	55.885	3.863	1517.98	1504.48	3.215	0.165
11	1560.41	57.757	4.253	1566.2	1556.55	2.117	0.115
12	1612.49	56.473	0.655	1614.42	1581.63	7.521	0.029
13	1629.85	51.606	0.957	1631.78	1622.13	2.681	0.055
14	1637.56	49.092	2.645	1643.35	1633.71	2.881	0.12
15	1735.93	46.709	8.213	1759.08	1722.43	10.686	1.254
16	1861.31	58.731	0.353	1865.17	1855.52	2.221	0.014
17	1936.53	57.945	0.107	1938.46	1928.82	2.279	0.004
18	1961.61	57.432	0.107	1963.53	1950.03	3.242	0.007
19	1980.89	57.269	0.091	1988.61	1973.18	3.73	0.005
20	2009.83	57.1	0.08	2013.68	2004.04	2.344	0.003
21	2036.83	56.892	0.024	2036.76	2027.19	2.831	0.001
22	2046.47	56.737	0.044	2048.4	2038.76	2.369	0.003
23	2065.76	56.476	0.092	2067.69	2050.33	4.286	0.003
24	2085.05	56.318	0.028	2086.98	2069.62	4.315	0.002
25	2090.84	56.201	0.081	2096.62	2086.98	2.411	0.003
26	2128.41	55.942	0.035	2133.27	2098.55	8.732	0.013
27	2169.92	55.677	0.069	2173.78	2164.13	2.449	0.003
28	2185.35	55.618	0.021	2187.28	2175.7	2.945	0.001
29	2204.64	55.489	0.067	2208.49	2194.99	3.449	0.005
30	2222	55.35	0.099	2225.85	2216.21	2.473	0.005
31	2233.57	55.238	0.045	2235.5	2227.78	1.981	0
32	2262.5	55.04	0.043	2266.36	2247.07	4.991	0.005
33	2274.07	54.928	0.038	2276	2266.36	2.506	0.002

e. Baku Manitol

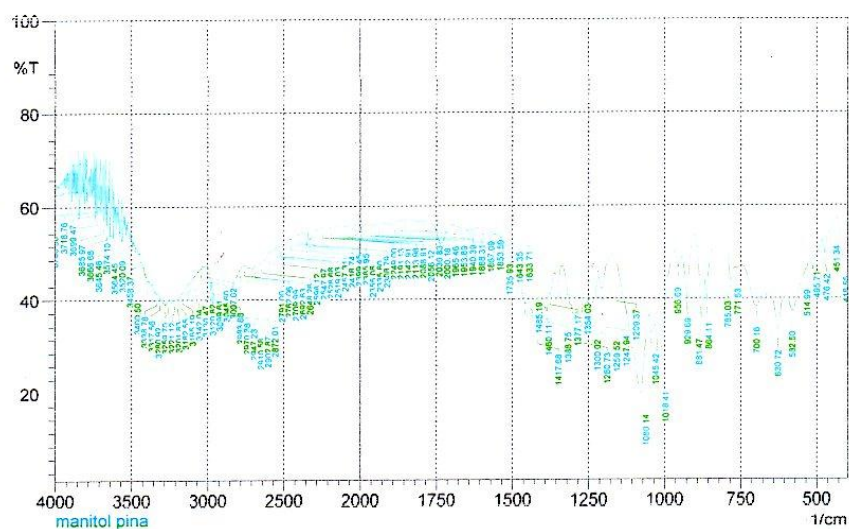
SHIMADZU



	Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area
1	418.55	66.072	7.697	433.98	403.12	4.71	0.633
2	476.42	66.208	4.131	482.2	455.2	4.164	0.223
3	495.71	67.165	0.409	497.63	484.13	2.242	0.024
4	514.99	62.848	3.124	520.78	499.56	3.966	0.194
5	580.57	52.096	7.08	605.65	522.71	19.62	1.774
6	630.72	46.099	10.425	655.8	607.58	13.536	1.589
7	702.09	52.911	5.851	748.38	680.87	16.487	1.39
8	765.74	62.334	0.08	767.67	750.31	3.524	0.008
9	785.03	59.011	4.855	819.75	767.67	10.255	0.395
10	864.11	53.003	5.996	867.97	827.46	8.06	0.239
11	881.47	48.905	13.59	902.69	869.9	7.783	1.322
12	929.69	54.488	11.929	945.12	904.61	8.289	1.223
13	958.62	62.493	2.812	968.27	947.05	4.112	0.178
14	1018.41	32.268	19.467	1033.85	970.19	19.307	3.404
15	1045.42	45.229	3.942	1053.13	1035.77	5.725	0.304
16	1080.14	27.549	25.895	1172.72	1055.06	38.939	9.898
17	1209.37	55.564	3.906	1219.01	1174.65	9.873	0.385
18	1232.51	53.375	0.755	1234.44	1220.94	3.43	0.051
19	1249.87	49.799	0.48	1251.8	1236.37	4.454	0.053
20	1259.52	47.727	3.006	1269.16	1251.8	5.364	0.247
21	1282.66	44.092	6.665	1292.31	1271.09	6.877	0.659
22	1300.02	48.123	2.524	1309.67	1294.24	4.707	0.164
23	1354.03	57.7	2.137	1359.82	1338.6	4.83	0.164
24	1377.17	54.347	1.058	1379.1	1367.53	2.855	0.051
25	1386.75	49.859	2.883	1392.61	1381.03	3.257	0.119
26	1419.61	42.41	9.644	1454.33	1394.53	19.456	2.559
27	1637.56	65.637	1.887	1643.35	1633.71	1.71	0.065
28	1670.35	65.082	0.893	1680	1668.43	2.114	0.038
29	1861.31	67.623	0.247	1865.17	1855.52	1.634	0.008
30	1884.45	67.021	0.155	1886.38	1874.81	1.999	0.006
31	2002.11	66.298	0.507	2019.47	1984.75	6.145	0.064
32	2058.05	65.559	0.557	2067.69	2029.11	6.941	0.057
33	2088.91	65.923	0.05	2096.62	2081.19	2.79	0.003

f. Solid SNEDDS Manitol

SHIMADZU



Peak	Intensity	Corr. Intensity	Base (H)	Base (L)	Area	Corr. Area
1	418.55	49	7.813	435.91	8.94	0.887
2	451.34	55.826	0.231	453.27	3.839	0.031
3	476.42	49.436	3.593	484.13	5.519	0.242
4	495.71	50.057	0.413	497.63	4.866	0.026
5	514.99	46.095	2.94	520.78	6.748	0.255
6	582.5	37.269	5.945	607.58	522.71	31.994
7	630.72	33.219	7.874	655.8	609.51	19.549
8	700.16	38.174	4.907	748.38	678.94	26.423
9	771.53	46.418	0.076	773.46	750.31	7.663
10	785.03	43.764	3.826	821.68	773.46	15.262
11	864.11	39.131	4.863	867.97	823.6	14.115
12	881.47	35.724	11.712	902.69	869.9	11.861
13	929.69	40.195	10.164	943.19	904.61	12.621
14	956.69	46.679	2.786	968.27	945.12	7.356
15	1018.41	24.437	13.131	1031.92	970.19	26.517
16	1045.42	32.564	3.105	1053.13	1033.85	9.085
17	1080.14	19.49	19.572	1172.72	1055.06	56.886
18	1209.37	42.061	3.543	1219.01	1174.65	14.975
19	1247.94	36.471	1.077	1251.8	1220.94	12.358
20	1259.52	35.314	2.32	1269.16	1251.8	7.627
21	1280.73	32.814	5.327	1292.31	1271.09	9.577
22	1300.02	35.571	2.139	1309.67	1294.24	6.712
23	1354.03	43.299	2.822	1363.67	1338.6	8.702
24	1377.17	40.889	1.312	1381.03	1365.6	5.655
25	1388.75	37.2	1.977	1392.61	1381.03	4.75
26	1417.68	32.489	6.184	1450.47	1394.53	25.175
27	1460.11	38.826	1.896	1477.47	1452.4	9.867
28	1485.19	43.622	1.111	1541.12	1479.4	19.337
29	1633.71	54.662	0.352	1635.64	1624.06	3.007
30	1643.35	54.489	0.446	1647.21	1637.56	2.531
31	1735.93	51.887	3.941	1762.94	1707	15.034
32	1853.59	57.035	0.063	1855.52	1845.88	2.341
33	1867.09	56.808	0.284	1869.02	1859.38	2.36

5. Particle size analyzer (PSA)

a. Ukuran partikel *solid* SNEDDS Meloksikam dengan Aerosil

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: nano emulsi P1 1

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: Rifa 2018.dts

Dispersant Name: Water

Record Number: 41

Dispersant RI: 1.330

Material RI: 1.55

Viscosity (cP): 1.0031

Material Absorption: 0.100

Measurement Date and Time: 22 Februari 2018 15:30:56

System

Temperature (°C): 20.0

Duration Used (s): 60

Count Rate (kcps): 231.2

Measurement Position (mm): 4.65

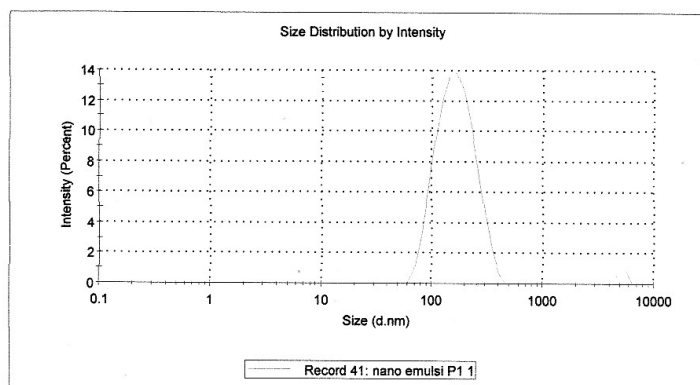
Cell Description: Disposable sizing cuvette

Attenuator: 7

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 137.7	Peak 1: 170.9	98.0	65.88
Pdl: 0.279	Peak 2: 4945	2.0	638.4
Intercept: 0.953	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Refer to quality report



b. Ukuran partikel *solid* SNEDDS Meloksikam dengan Manitol

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: nano emulsi P2 1

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: Rifa 2018.dts	Dispersant Name: Water
Record Number: 46	Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.55	Viscosity (cP): 1.0031
Material Absorbion: 0.100	Measurement Date and Time: 22 Februari 2018 15:46:18

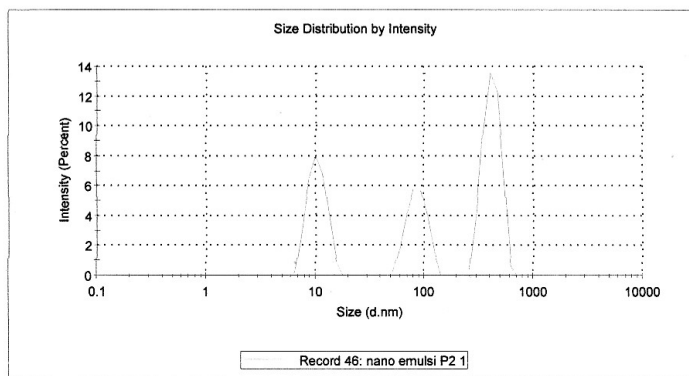
System

Temperature (°C): 20.0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 296.8	Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 9

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 478.7	Peak 1: 412.3	47.3	74.62
Pdl: 0.582	Peak 2: 10.49	29.2	2.043
Intercept: 0.985	Peak 3: 85.57	23.5	17.45

Result quality Refer to quality report



6. Uji disolusi

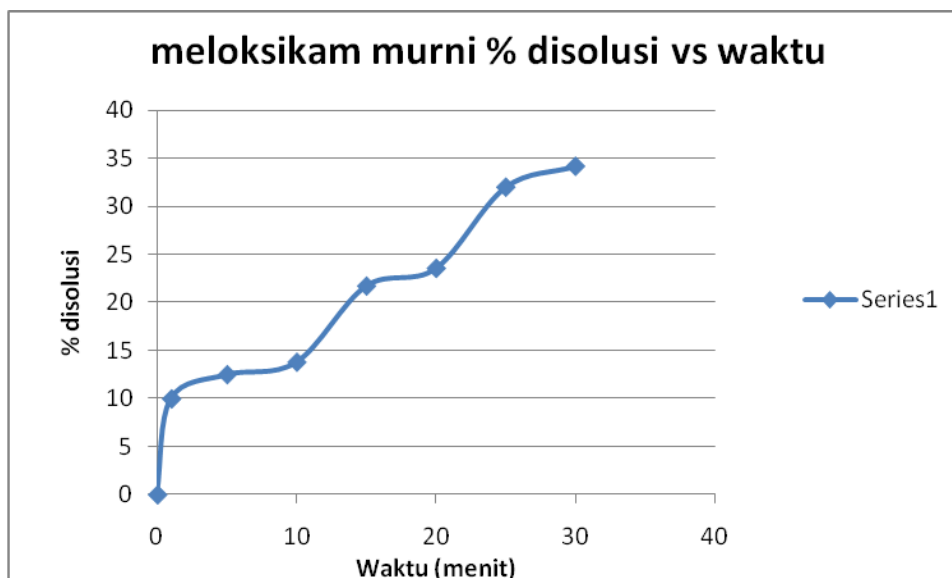
a. Meloksikam murni

1. Data disolusi

menit ke-	serapan	kadar sample (µg/ml)	jumlah (mg)	koreksi (mg)	total koreksi (mg)	terdisolusi (mg)	% disolusi
0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,111	1,661	1,4949	0	0	1,4949	9,9660
5	0,127	2,069	1,8621	0,0103	0,0104	1,8725	12,4830
10	0,135	2,271	2,0439	0,0114	0,0217	2,0656	13,7707
15	0,186	3,571	3,2139	0,0179	0,0396	3,2535	21,6897
20	0,197	3,855	3,4695	0,0193	0,0588	3,5283	23,5222
25	0,251	5,232	4,7088	0,0262	0,0850	4,7938	31,9586
30	0,264	5,563	5,0067	0,0278	0,1128	5,1195	34,1301

Menit ke -	Serapan	% disolusi	AUC
0	0	0	0
1	0,111	0,7400	0,3700
5	0,127	0,8467	3,1733
10	0,135	0,9000	4,3667
15	0,186	1,2400	5,3500
20	0,197	1,3133	6,3833
25	0,251	1,6733	7,4667
30	0,264	1,7600	8,5833

2. Grafik disolusi meloksikam



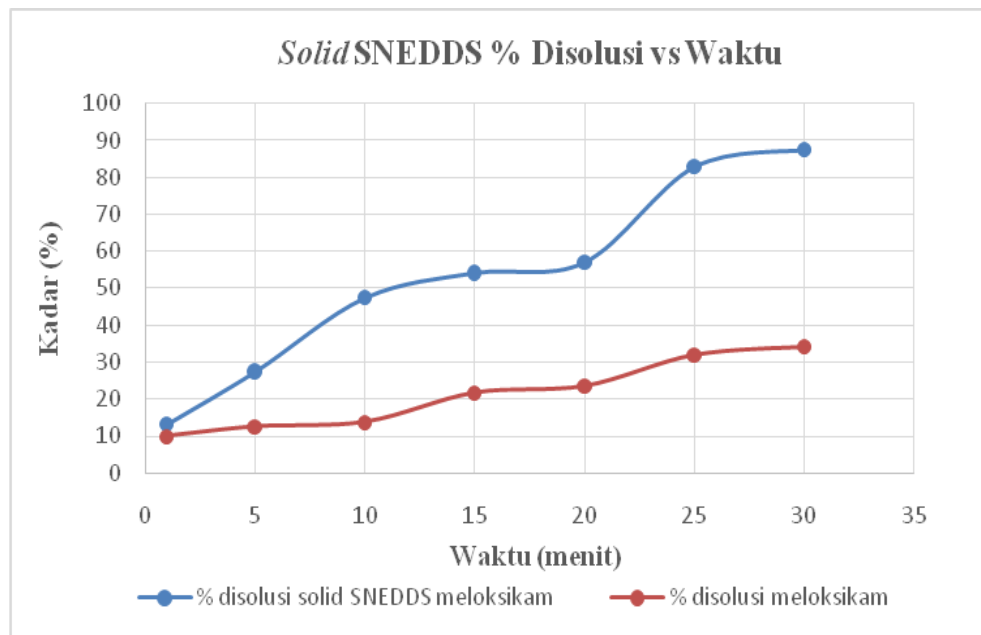
b. *Solid* SNEDDS meloksikam

1. Data disolusi

menit ke-	serapan	kadar sample (µg/ml)	jumlah (mg)	koreksi (mg)	total koreksi (mg)	terdisolusi (mg)	% disolusi
0	0	0,0000	0	0	0	0	0
1	0,132	2,1960	1,9764	0	0	1,9764	13,1760
5	0,224	4,5430	4,0887	0,0227	0,0227	4,1114	27,4094
10	0,353	7,8340	7,0506	0,0392	0,0619	7,1125	47,4166
15	0,395	8,9050	8,0145	0,0445	0,1064	8,1209	54,1394
20	0,412	9,3390	8,4051	0,0467	0,1531	8,5582	57,0547
25	0,578	13,5730	12,2157	0,0679	0,2210	12,4367	82,9111
30	0,605	14,2620	12,8358	0,0713	0,2923	13,1281	87,5205

Menit ke -	Serapan	% disolusi	AUC
0	0	0	0
1	0,132	13,1760	6,5880
5	0,224	27,4094	81,1708
10	0,353	47,4166	187,0650
15	0,395	54,1394	253,8900
20	0,412	57,0547	277,9853
25	0,578	82,9111	349,9145
30	0,605	87,5205	426,0790

2. Grafik disolusi *solid* SNEDDS meloksikam



c. Keterangan :

fp = faktor pengenceran sampel

kadar sampel= kadar meloksikam dalam sampel ($\mu\text{g/ml}$)

kadar = kadar meloksikam dalam larutan disolusi ($\mu\text{g/ml}$)

jumlah = banyaknya meloksikam dalam medium disolusi (900 ml)

koreksi = jumlah meloksikam dalam cuplikan sampel (mg)

total koreksi= jumlah kumulatif koreksi (mg)

terdisolusi = jumlah obat yang terlarut (mg)

% disolusi = persentase jumlah obat yang terlarut (%)

d. Contoh perhitungan uji disolusi

Kandungan meloksikam 15 mg

Menit ke-	serapan	Faktor pengenceran
0	0	1
1	0,132	1
5	0,224	1
10	0,353	1
15	0,395	1
20	0,412	1
25	0,578	1
30	0,605	1

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

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

Bobot akhir yang didapat dari solidifikasi SNEDDS meloksikam dengan adsorben aerosil = 2.494,3 mg mengandung 30 mg meloksikam dengan randemen 71,26 % dan secara FTIR meloksikam terikat sempurna dalam adsorben aerosil maka untuk mendapat *solid* SNEDDS meloksikam setara dengan dosis 15 mg $\pm$ 1247,15 mg.

Jadi, *solid* SNEDDS yang ditimbang untuk uji disolusi yang setara dengan dosis 15 mg adalah sebesar 1247,15 mg.

- Rumus perhitungan disolusi**

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

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

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

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

$$Q = W + TKW$$

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

Keterangan :

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

A = serapan sampel

W = jumlah obat yang terdisolusi (mg)

Medium disolusi = 500 mL dapar fosfat pH 6,8

Volume sampling = 5 mL

K = koreksi (mg)

W_{n-1} = jumlah obat terdisolusi pada pengambilan sampling sebelumnya (mg)

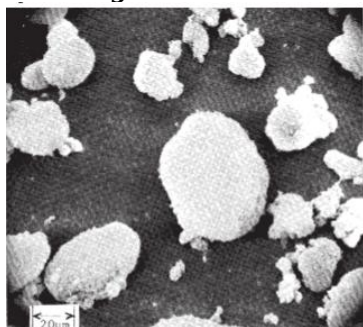
TKW = total koreksi (mg)

TKW_{n-1} = total koreksi pada sampling sebenarnya (mg)

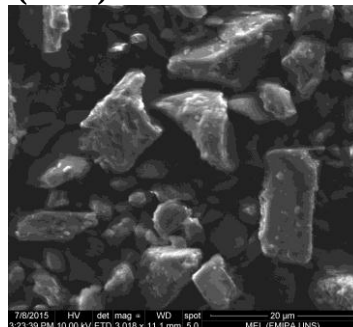
Q = jumlah obat yang terdisolusi total (mg)

% W = persen disolusi (%)

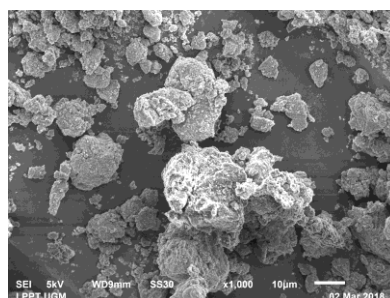
7. Scanning Electron Microscopy (SEM)



Hasil SEM Aerosil



Hasil SEM Meloksikam



Hasil SEM Solid SNEEDS Meloksikam