FORMULASI DAN KARAKTERISASI SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) MELOKSIKAM MENGGUNAKAN VARIASI KOSURFAKTAN (PEG 400 DAN PROPILEN GLIKOL)

Oleh:

Kharisma Gustinoor Fitrianingrum

19133987A

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS SETIA BUDI

SURAKARTA

2017

FORMULASI DAN KARAKTERISASI SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) MELOKSIKAM MENGGUNAKAN VARIASI KOSURFAKTAN (PEG 400 DAN PROPILEN GLIKOL)

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai

derajat Sarjana Farmasi (S.F)

Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi

Oleh:

Kharisma Gustinoor Fitrianingrum

19133987A

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS SETIA BUDI

SURAKARTA

2017

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

FORMULASI DAN KARAKTERISASI SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) MELOKSIKAM MENGGUNAKAN VARIASI KOSURFAKTAN (PEG 400 dan PG)

Oleh :

Kharisma Gustinoor Fitrianingrum

19133987A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Pada tanggal : 12 Juni 2017

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,

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

Pembimbing Utama

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

Pembimbing Pendamping,

Anita Nilawati, S.Farm., M.Farm., Apt.

Penguji :

1. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt. .....
2. Ilham Kuncahyo, S.Si., M.Sc., Apt. .....
3. Dr. Supriyadi, M. Si. .....
4. Siti Aisiyah, S.Farm.,M.Sc, Apt. .....

HALAMAN PERNYATAAN

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

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

Surakarta, 12 Juni 2017

Kh arisma Gustinoor Fitrianingrum

HALAMAN PERSEMBAHAN

Maka sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan..

(Q.S : Asy. Sharh 5)

Tugas akhir ini aku persembahkan untuk :

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

Bapak, Ibu Tercinta, Kedua Adik Tersayang serta keluarga besar yang selalu mendukung dan mendoakanku lahir batin hingga sekarang.

Sahabat-sahabatku tersayang

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, hidayah serta petunjuk-Nya sehingga dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "FORMULASI DAN KARAKTERISASI SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) MELOKSIKAM MENGGUNAKAN VARIASI KOSURFAKTAN (PEG 400 DAN PROPILEN GLIKOL)". Skripsi ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh derajat sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

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

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku Ketua Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Siti Aisiyah, S.Farm.,M.Sc, Apt, selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, dukungan, nasihat serta ilmunya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi sesuai dengan waktunya.
4. Anita Nilawati, S.Farm., M.Farm., Apt, selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan dan koreksi pada penulis.
5. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt, selaku dosen yang telah membimbing, meluangkan waktu, memberikan kritik dan saran serta memberikan ilmunya kepada penulis, berkat arahan beliau penulis dapat memutuskan untuk mengambil tema skripsi tentang nanoemulsi sehingga penulis menjadi lebih mengenal ilmu yang bermanfaat.
6. Segenap dosen, staff, laboran dan asisten laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan bantuan kepada penulis selama penelitian berlangsung.

7. Sri Murni Widiastuti dan Yesika Dwiastuti Kurniawan yang telah menjadi teman satu tim selama proses penelitian penulis.
8. Kartika Maharani, Nisa Amila Rodhiya, Widuri Sweet Julian, Rizky Amelia, Dian Christivan, Muksalmina Ikhsan, Alfina Nurrahman, teman-teman FSTOA 2016, teman-teman teori 5 dan seluruh teman penulis yang tidak bisa disebutkan satu per satu yang selalu mendukung penulis dan bersedia membantu hingga skripsi ini selesai.
9. Segenap staff dan laboran di Balai Alat Mesin dan Pengujian Mutu Hasi Perkebunan Mojosongo yang telah membantu menyediakan alat dan tempat untuk penelitian penulis hingga selesai.

Penulis menyadari bahwa tanpa dukungan dan bantuan dari pihak terkait maka skripsi tidak akan selesai dengan baik dan tepat waktu. Penulis juga menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran sehingga skripsi ini dapat menjadi lebih baik lagi. Penulis juga berharap semoga skripsi ini dapat menumbuhkan semangat bagi seluruh masyarakat dalam mengembangkan ilmu pengetahuan khususnya di bidang ilmu kefarmasian.

Surakarta, 12 Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL i

HALAMAN PENGESAHAN ii

HALAMAN PERNYATAAN iii

HALAMAN PERSEMBAHAN iv

KATA PENGANTAR v

DAFTAR ISI vii

DAFTAR GAMBAR x

DAFTAR TABEL xi

DAFTAR LAMPIRAN xii

INTISARI xiii

ABSTRAK xiv

BAB I PENDAHULUAN 1
- A. Latar Belakang Masalah 1
- B. Perumusan Masalah 4
- C. Tujuan Penelitian 4
- D. Kegunaan Penelitian 4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA 5
- A. Meloksikam 5
- B. SNEDDS 7
  - 1. Pengertian SNEDDS 7
  - 2. Keuntungan dan kerugian SNEDDS 7
  - 3. Mekanisme SNEDDS 8
  - 4. Evaluasi Parameter SNEDDS 9
    - a. Waktu Emulsifikasi 9
    - b. Penetapan *drug Loading* 10
    - c. Persen transmitan 10
- C. Minyak 10
- D. Surfaktan 11
- E. Kosurfaktan 13
  - 1. PEG 400 14
  - 2. Propilen Glikol 15
- F. *Simplex Lattice Design* (SLD) 16

G. Landasan Teori 17
H. Hipotesis 19

BAB III METODOLOGI PENELITIAN 20
A. Populasi dan Sampel 20
B. Variabel dalam Penelitian 20
1. Identifikasi Variabel Utama 20
2. Klasifikasi Variabel Utama 20
3. Definisi Operasional Variabel Utama 21
C. Bahan dan Alat 21
1. Bahan 21
2. Alat 21
D. Jalannya Penelitian 22
1. Tempat Penelitian 22
2. Skrining Kosurfaktan 22
3. Kurva Kalibrasi dan Validasi Metode Analisis 23
3.1. Pembuatan Kurva Kalibrasi 23
3.1.1. Pembuatan Larutan Induk 23
3.1.2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum (λmax) Meloksikam 23
3.1.3. Kurva Baku 23
3.2. Verifikasi Metode Analisis 23
3.2.1. Linearitas (*Linearity*) 23
3.2.2. Batas Deteksi (LOD) dan Batas Kuantifikasi (LOQ) 24
4. *Simplex Latice Design* (SLD) 24
5. Pembuatan SNEDDS Meloksikam 24
6. Karakterisasi SNEDDS Meloksikam 24
6.1. Waktu emulsifikasi 24
6.2. Penetapan *drug loading* 25
6.3. Persen transmitan 25
7. Optimasi SNEDDS meloksikam 25
E. Analisis Data 25
F. Skema Peneleitian 27

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 28
A. Skrining Kosurfaktan 28
B. Kurva Kalibrasi dan validasi metode analisis 29
1. Pembuatan kurva kalibrasi 29
1.1. Penentuan panjang gelombang maksimum 29
1.2. Penentuan operating time 30
1.3. Kurva Kalibrasi 30
2. Verifikasi metode analisis 31
C. Pembuatan Formula SNEDDS Meloksikam 32

D. Karakterisasi SNEDDS Meloksikam 33
1. Waktu emulsifikasi..... 34
2. Penentuan *drug loading* 36
3. Persen transmitan 38
E. Penentuan Formula Optimum SNEDDS Meloksikam..... 40
F. Verifikasi Formula Optimum SNEDDS Meloksikam 41

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN..... 43
A. Kesimpulan 43
B. Saran..... 43

DAFTAR PUSTAKA 44

LAMPIRAN..... 49

DAFTAR GAMBAR

Halaman

1. Struktur kimia meloksikam (Sunarti *et al*. 2013) 5
2. Ilustrasi terbentuknya nanoemulsi (Zhao 2015) 7
3. Mekanisme SNEDDS dalam tubuh (Zhao 2015) 9
4. Struktur kimia asam oleat (Rowe *et al*. 2009) 11
5. Mekanisme surfaktan dalam emulsi (Mason *et al*. 2006)..... 12
6. Struktur kimia tween 80 (Anonim 2011)..... 13
7. Struktur kimia PEG 400 (Rowe *et al*. 2009)..... 14
8. Struktur kimia propilen glikol (Rowe *et al*. 2009)..... 15
9. Skema jalannya penelitian 27
10. Hasil pemeriksaan panjang gelombang maksimum meloksikam..... 29
11. Kurva kalibrasi meloksikam dalam medium metanol p.a..... 30
12. *Contour plot* waktu emulsifikasi..... 35
13. *Contour plot* penentuan *drug loading*..... 37
14. *Contour plot* persen transmitan..... 39
15. *Contour plot desirability* formula optimum..... 41

DAFTAR TABEL

Halaman

1. Kelarutan obat meloksikam dalam minyak, siurfaktan, dan kosurfaktan (Badran *et al.* 2013) 28
2. Hasil skrining dan kelarutan meloksikam dalam kosurfaktan 29
3. Parameter verifikasi metode analisis kurva kalibrasi meloksikam 31
4. Hasil perbandingan formula SNEDDS meloksikam berdasarkan *Simplex Lattice Design* 32
5. Hasil karakterisasi SNEDDS meloksikam 33
6. Nilai dan bobot dari uji karakteristik formula optimum SNEDDS meloksikam 40
7. Prediksi formula optimum menggunakan *Simplex Lattice Design* 40
8. Hasil uji karakterisasi SNEDDS meloksikam sesuai formula optimum 41

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

1. Skrining kosurfaktan 50
2. Kurva Kalibrasi dan verifikasi metode analisis 51
   a. Penetapan panjang gelombang maksimum 52
   b. Penentuan *operating time* 53
   c. Kurva kalibrasi 53
   d. Verifikasi metode analisis 54
3. Pembuatan formula SNEDDS meloksikam 55
4. Karakterisasi SNEDDS meloksikam 57
   a. Waktu emulsifikasi 57
   b. Penentuan *drug loading* 59
5. *Simplex Lattice Design* 60
      a. Waktu emulsifikasi 59
      b. Penentuan *drug loading* 62
      c. Persen transmitan 64
6. Penentuan formula optimum SNEDDS meloksikam 67
7. Verifikasi formula optimum SNEDDS meloksikam 68
8. Dokumentasi penelitian 70

INTISARI

FITRIANINGRUM, KG., 2017, FORMULASI DAN KARAKTERISASI SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System)* MELOKSIKAM MENGGUNAKAN VARIASI KOSURFAKTAN (PEG 400 DAN PROPILEN GLIKOL), SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Meloksikam termasuk obat NSAID yang memiliki efek analgesik dan antiinflamasi. Meloksikam memiliki kelarutan yang rendah dalam air yaitu sebesar 0,011 mg/ml sehingga dapat dibuat sediaan nanoemulsi dengan metode SNEDDS untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dalam tubuh karena SNEDDS merupakan sistem yang stabil. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh formula optimum pada minyak zaitun, surfaktan tween 80 dan kosurfaktan yang terpilih dalam membentuk SNEDDS yang stabil sesuai dengan uji karakterisasi waktu emulsifikasi, *drug loading*, serta persen transmitan.

Penelitian ini menggunakan empat belas formula yang terdiri kombinasi antara minyak zaitun, surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 dengan metode SNEDDS dan dilakukan uji karakterisasi waktu emulsifikasi, penetapan *drug loading*, dan persen transmitan untuk mendapat formula optimum. Penentuan formula optimum SNEDDS meloksikam dilihat menggunakan aplikasi *Desain Expert versi 7.1.5* metode *Simplex Lattice Design* (SLD).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kosurfaktan PEG 400 lebih mudah melarutkan obat meloksikam dibanding propilen glikol. Hasil optimasi diperoleh formula optimum yaitu minyak zaitun sebesar 0,026 ml; tween 80 sebesar 0,913 ml; dan PEG 400 sebesar 0,061 ml. Uji karakterisasi waktu emulsifikasi hasilnya 20,6 detik, *drug loading* sebesar 26,52 ppm dan persen transmitan sebesar 47,86%.

Kata kunci : Meloksikam, SNEDDS, Minyak Zaitun, Tween 80, PEG 400

ABSTRACT

FITRIANINGRUM, KG., 2017, THE FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) MELOXICAM USING A VARIATION OF THE COSURFACTANT (PEG 400 AND PROPYLENE GLYCOL), THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Meloxicam is one of the NSAID drug who has an analgesic effects and inflammatory. Meloxicam has a low solubilty in water of 0,011 mg/ml so it was the reason to make nanoemulsion preparations with SNEDDS methods to improve drug bioavailability in the body because SNEDDS is a stable system. This research aims to obtain optimum formula on olive oil, surfactant tween 80 and cosurfactant selected in forming a stable SNEDDS in accordance with the characterization test of emulsification time, *drug loading*, and the transmittance percentage.

The research uses fourteen formula who contain with a combination of olive oil, surfactant tween 80 and cosurfactant PEG 400 with SNEDDS methods and then examine with characterization of emulsification time, the determination of *drug loading*, and transmittance percentage to get an optimum formula. The determination optimum formula of the SNEDDS meloxicam is viewed by using *Desain Expert version 7.1.5 Simplex Lattice Design* (SLD) *methods* applications.

The reluts showed that cosurfactant PEG 400 is dissolves meloxicam drug more easily than propylene glycol. Optimization results obtained an optimum formula which content 0,026 ml olive oil; 0,913 ml tween 80; and 0,061 ml PEG 400. Characterization test of emulsification time is 20,6 seconds; 26,52 ppm of *drug* loading; and 47,86% of transmittance percentage.

Key words : Meloxicam, SNEDDS, Olive Oil, Tween 80, PEG 400.

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Meloksikam merupakan derivat asam fenolat yang memiliki efek terapi analgesik dan antiinflamasi. Obat ini termasuk golongan *Non Steroid Anti Inflammation Drugs* (NSAID) dalam kelompok obat oksikam yang bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase 2 (COX-2) yang dapat mengubah asam arakhidonat menjadi prostaglandin sehingga rasa nyeri disertai pembengkakan dapat berkurang (Khusna *et al.* 2015). Meloksikam digunakan dalam pengobatan *rheumatoid arthritis, osteoarthritis* serta penyakit sendi lainnya. Efek samping meloksikam dalam penggunaan secara per oral yaitu gangguan gastrointestinal, *dispepsia*, mual, diare, dan infeksi saluran cerna atas (Cetika *et al.* 2015).

Meloksikam termasuk BCS (*Biopharmaceutical Class System*) golongan kelas II, dimana 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).

Permasalahan kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah dalam meloksikam dapat diatasi dengan beberapa metode berupa mikroemulsi/nanoemulsi, *Self-Emulsifying Drug Delivery System* (SEDDS), *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS), *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) dan liposom. Salah satu diantara macam strategi tersebut, desain dan pengembangan SNEDDS menawarkan keuntungan yang potensial (Wahyuningsih *et al*. 2015). Keuntungan SNEDDS diantaranya meningkatkan bioavailabilitas zat aktif obat melalui penggunaan secara oral, mampu mengurangi frekuensi pemberian obat karena memiliki sistem yang stabil, mampu membawa dan menyampaikan zat aktif obat hingga ke sel targetnya tanpa mempengaruhi kondisi sekitarnya dan juga meningkatkan luas permukaan didalam saluran cerna (Makadia *et al*. 2013).

Formula SNEDDS merupakan desain kombinasi yang tepat dari minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang akan menghasilkan *droplet* halus nanoemulsi minyak dalam air di usus halus (Date & Nagarsenker 2010). *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) merupakan sistem penghantaran obat yang terdiri dari campuran isotropik antara obat, minyak, surfaktan dan kosurfaktan. SNEDDS merupakan sistem yang stabil dalam saluran pencernaan (Zhongcheng *et al*. 2015) Sistem ini ketika kontak dengan media air disertai agitasi ringan akan membentuk suatu nanoemulsi dengan ukuran dibawah 100 nm. *Droplet* yang berukuran nano tersebut diyakini mampu meningkatkan kecepatan disolusi dan absorbsi oral sehingga secara signifikan meningkatkan bioavailabilitas dalam tubuh dan memberikan profil *blood-time* yang reprodusibel (Wahyuningsih *et al*. 2015).

Pemilihan fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan umumnya berdasarkan kemampuannya untuk melarutkan obat (Wahyuningsih *et al*. 2015). Pemilihan jenis minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang memiliki kemampuan melarutkan zat aktif penting untuk mendapatkan *drug loading* yang optimal (Wahyuningsih *et al*. 2015). Fase minyak yang dipilih berdasarkan kemampuan membawa obat adalah minyak zaitun.

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 *nutraseutika*, sehingga minyak zaitun diformulasi sebagai nanoemulsi (Fanum 2010; Bhatt & Madhav 2011; Donsi *et al*. 2011).

Surfaktan yang dipakai dalam penelitian adalah tween 80 (HLB 15) karena surfaktan ini stabil terhadap elektrolit, asam lemah dan basa (Rowe *et al*. 2009), juga Tween 80 tergolong surfaktan nonionik yang umumnya aman digunakan sehingga lebih diterima untuk konsumsi oral. Nilai HLB yang tinggi akan mempermudah pembentukan nanoemulsi minyak dalam air. Penggunaan tween 80 secara tunggal tidak cukup dapat menurunkan tegangan permukaan agar membentuk nanoemulsi. Penambahan kosurfaktan dapat meningkatkan fleksibilitas dari film antara minyak dan air (Sheikh *et al*. 2007).

Tujuan lainnya supaya tegangan antar muka dalam minyak air dapat turun maka untuk menghasilkan nanoemulsi yang baik memerlukan penambahan molekul *amphiphillik* rantai pendek atau kosurfaktan untuk membantu menurunkan tegangan permukaan mendekati nol. Kosurfaktan berguna dalam menentukan waktu emulsifikasi didalam media serta ukuran nanoemulsi, hal ini disebabkan karena molekul kosurfaktan akan menempatkan posisinya diantara surfaktan (Makadia *et al. 2003).*

Penulis akan melakukan penelitian dengan pemilihan PEG 400 dan Propilen Glikol sebagai kosurfaktan. PEG 400 termasuk dalam kategori *generally regarded as nontoxic and nonirritant material*, sedangkan Propilen Glikol termasuk dalam kategori *generally regarded as a relatively nontoxic material* (Rowe *et al*, 2009). Kedua kosurfaktan tersebut akan dilakukan skrining untuk mengetahui manakah yang dapat melarutkan obat dengan baik.

Formula SNEDDS yang baik ditentukan dari berbagai parameter diantaranya waktu emulsifikasi, *drug loading* serta persen transmitan. Nilai optimum dari ketiga parameter tersebut dipengaruhi oleh komposisi minyak, surfaktan, kosurfaktan dan juga obat meloksikam. Langkah sebelum mencapai formula optimum dilakukan dengan memakai aplikasi *Simplex Latice Design*.

Formula nanoemulsi dikatakan optimum, bila dilakukan studi optimasi yang bertujuan untuk memudahkan dalam merancang, menyusun, dan interpretasi data secara matematis dengan menggunakan aplikasi *Simplex Latice Design* (SLD) (Florentia 2013). Keuntungan dalam menggunakan aplikasi *Simplex Lattice Design* adalah meningkatkan keefektifan dalam menafsirkan faktor dan interaksi, efek yang diinginkan ketika tidak terjadi interaksi dapat diprediksikan sehingga penelitian lebih efisien. Keberhasilan penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi mengenai pengembangan sediaan farmasi menggunakan zat aktif meloksikam dengan metode SNEDDS sebagai alternatif dalam meningkatkan biovailabilitas obat.

B. Perumusan Masalah

1. Manakah diantara kosurfaktan PEG 400 dan propilen glikol yang mampu meningkatkan kelarutan paling optimal bila diformulasikan dengan obat meloksikam ?
2. Berapakah proporsi yang paling optimum untuk minyak, surfaktan dan kosurfaktan dalam membentuk SNEDDS supaya stabil sesuai dengan uji karakterisasi waktu emulsifikasi, *drug loading*, serta persen transmitan ?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui kelarutan paling optimal diantara kosurfaktan PEG 400 dan propilen glikol terhadap obat meloksikam.
2. Memperoleh formula optimum pada minyak, surfaktan, serta kosurfaktan dalam membentuk SNEDDS yang stabil sesuai dengan uji karakterisasi waktu emulsifikasi, *drug loading*, serta persen transmitan.

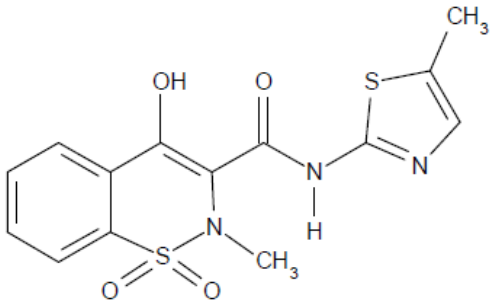
D. Kegunaan Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan manfaat pengetahuan mengenai perkembangan SNEDDS serta memberikan informasi tentang SNEDDS meloksikam sehingga dapat menjadi inovasi terbaru penggunaan meloksikam untuk sediaan oral.

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 Meloksikam (Sunarti *et al.* 2013).

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

Meloksikam (MEL) merupakan obat NSAID (*Non Steroid Anti Inflammation Drug*) turunan obat oksikam (fenolat), dimana menghasilkan efek terapi analgesik, antipiretik dan antiinflamasi. Efek antiinflamasinya setara dengan diklofenak dan piroksikam. Efek samping meloksikam dalam penggunaan secara per oral yaitu gangguan gastrointestinal, *dispepsia*, mual, diare, dan infeksi saluran cerna atas (Cetika *et al.* 2015).

Meloksikam merupakan BCS (*Biopharmaceutical Class System*) golongan kelas II, dimana karakteristik kelarutannya rendah namun permeabilitasnya tinggi.

Kelarutan meloksikam yang rendah dalam air berhubungan dengan kemampuan penyerapan obat yang lambat pada lambung (Jayaprakash *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 terabsorbsi 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 digunakan dalam pengelolaan terapi *rheumatoid arthritis*, untuk pengobatan simptomatik akut jangka pendek yang mengalami *eksaserbasi osteoarthritis,* pengobatan gejala *spondilitis ankilosa* dan juga pengobatan remaja idiopatik *arthritis*. Penerapan untuk terapi *rheumatoid arthritis* dan *spondilitis ankilosa,* meloksikam diberikan dalam dosis oral 15 mg sehari sebagai dosis tunggal. Dosis 7,5 mg sehari dianjurkan untuk pengobatan jangka panjang pada orang tua, sedangkan untuk terapi penyakit akut *eksaserbasi osteoarthritis*

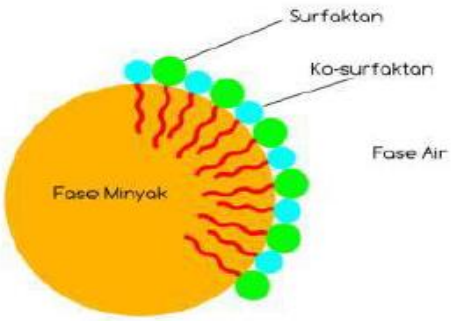
diberikan dosis 7,5 mg, jika perlu dapat ditingkatkan maksimum 15 mg sebagai dosis tunggal (Sweetman 2009).

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

1. Pengertian SNEDDS

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 nm – 500 nm (Shakeel *et al*. 2008). Ukuran *droplet* nanoemulsi yang kecil membuat nanoemulsi stabil secara kinetik sehingga mencegah terjadinya sedimentasi dan *creaming* selama penyimpanan (Solans *et al*. 2005)



Gambar 2 Ilustrasi terbentuknya nanoemulsi (Zhao 2015).

SNEDDS (*Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System*) merupakan suatu penghantaran obat yang terdiri atas campuran isotropik antara minyak, surfaktan, dan obat serta bila diperlukan dapat ditambahkan kosurfaktan. Sistem ini bisa terdispersi ketika bertemu dengan media air disertai agitasi yang ringan supaya membentuk sistem nanoemulsi dengan ukuran dibawah 100 nm untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dalam tubuh dengan meningkatkan kelarutan obat (Shah *et al*. 1994; Constantinides 1995). Penyebaran SNEDDS akan lebih cepat dalam sistem pencernaan (lambung dan usus) dengan adanya agitasi sehingga sistem ini dapat teremulsifikasi secara spontan (Nazzal *et al*. 2002).

2. Keuntungan dan kerugian SNEDDS

Keuntungan yang didapat dari sediaan SNEDDS yaitu melindungi dari zat obat yang sensitif terhadap lambung, meningkatkan bioavailabilitas zat aktif obat melalui penggunaan secara oral, mampu mengurangi frekuensi pemberian obat karena memiliki sistem yang stabil, mampu membawa dan menyampaikan zat aktif obat hingga ke sel targetnya tanpa mempengaruhi kondisi sekitarnya, serta meningkatkan luas permukaan didalam saluran cerna (Patel *et al*. 2008).

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 *et al*. 2001).

SNEDDS dipengaruhi oleh beberapa pertimbangan diantaranya penggunaan obat dengan dosis yang sangat tinggi tidak sesuai untuk formulasi SNEDDS kecuali bila mereka menunjukkan kelarutannya yang baik pada salah satu komponen SNEDDS, tepatnya dalam fase lipofilik, obat yang menunjukkan kelarutan rendah dalam air dan lemak sangat sulit untuk dilepaskan oleh SNEDDS. Kemampuan SNEDDS mempertahankan obat dalam bentuk larutan sangat dipengaruhi oleh kelarutan obat dalam minyak. Kombinasi antara surfaktan dan kosurfaktan dalam jumlah yang lebih besar untuk larutan obat akan menimbulkan resiko terjadinya presipitasi, seperti pengenceran SNEDDS menyebabkan penurunan kapasitas pelarut dalam surfaktan maupun kosurfaktan (Kim *et al*. 2000).

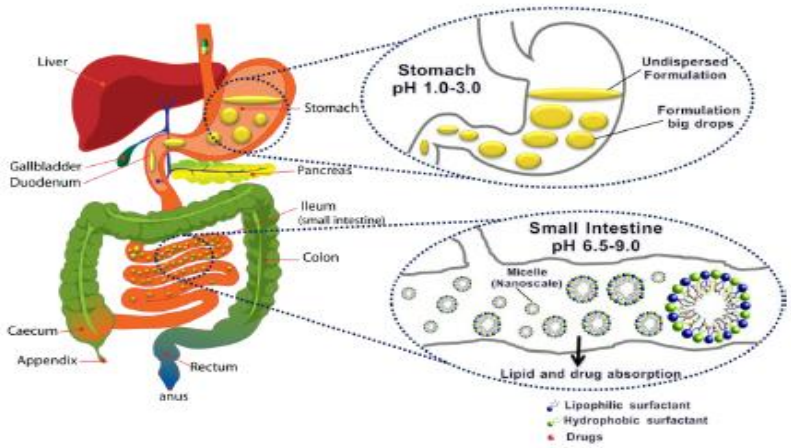
Keberhasilan formulasi SNEDDS dipengaruhi oleh tingkat pemahaman terhadap proses nanoemulsifikasi yang secara spontan dan juga sifat fisikokimia serta unsur biologis komponen yang digunakan untuk membuat SNEDDS. Faktor yang mendukung SNEDDS berupa sifat fisikokimia alami dan konsentrasi fase minyak, surfaktan, kosurfaktan; rasio komponen terutama rasio minyak-surfaktan; suhu dan pH fase air dimana proses nanoemulsifikasi terjadi; faktor fisikokimia obat seperti hidrofilik/lipofilisitas, pKa dan polaritas (Kim *et al*. 2000).

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 :

$$\Delta G = \Sigma N_1 4\pi r^2 \sigma \text{ .....(1)}$$

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).

4. Evaluasi parameter SNEDDS

4.1. Waktu emulsifikasi. 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)

4.2. Penetapan *drug loading.* Penentuan *drug loading* digunakan untuk mengetahui kemampuan SNEDDS dalam melarutkan obat hingga tepat jenuh serta mengetahui kadar obat didalam formula SNEDDS. Penentuannya dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis yang dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimum (Yuliani 2016).

4.3. Persen transmitan. Pengujian persen transmitan dilakukan untuk menilai bahwa sediaan nanoemulsi yang terbentuk jernih dan tidak terjadi pemisahan dalam kisaran persen 99-100% (Yuliani 2016). Pengujian dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis dimana digunakan *aquadest* sebagai blankonya, bila hasil yang diperoleh mendekati 100% maka dapat dikatakan bahwa nanoemulsi memiliki kejernihan yang seperti air (Yuliani 2016).

C. Minyak

Minyak merupakan komponen penting dalam formulasi SNEDDS seperti unsur fisikokimia minyak yaitu *molecular volume*, polaritas dan viskositas, secara signifikan menentukan spontanitas proses nanoemulsifikasi (Anton *et al*. 2008; Bouchemal *et al*. 2004), ukuran *droplet* nanoemulsi dan kelarutan obat (Porter *et al*. 2008). Minyak berpotensi menghasilkan kelarutan yang tinggi terhadap beberapa golongan obat untuk formulasi SNEDDS. Minyak yang terpilih harus dapat menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran *droplet* yang kecil.

Pemilihan fase minyak seringkali dipertimbangkan kemampuannya dalam melarutkan obat dan memfasilitasi formasi nanoemulsi berdasarkan karakter yang diinginkan (Solans *et al*. 2005). Lipofilitas minyak dan konsentrasi fase minyak dalam SNEDDS secara langsung dibandingkan dengan ukuran nanoemulsi, meski demikian, mungkin akan menyulitkan komponen minyak tunggal menghasilkan formula yang optimum terhadap proses nanoemulsifikasi dan penghantaran obat. Penggunaan campuran minyak dapat digunakan untuk membuat fase minyak

tersebut menjadi optimum, menggunakan konsep yang sama telah digunakan pada nanoemulsi dan mikroemulsi (Anton *et al*. 2009; Jumaa *et al*. 2002).

Penulis dalam penelitian tentang SNEDDS ini menggunakan minyak nabati yaitu minyak zaitun. Minyak zaitun secara tradisional digunakan untuk aktivitas *choleretic* atau koagulan, sebagian orang percaya minyak zaitun digunakan sebagai obat laksatif, penghilang rasa sakit dan juga dapat untuk bahan pelarut. Minyak zaitun mengandung asam palmitat 7,5-20%; palmitoleat <3,5%; stearat 0,5-5%; oleat 56-85%; linoleat 3,5-20%; linolenat <1,2%; arachidonat <0,7%; eikosenoat <0,4%; gadoleat dan lignoserik <0,2%. Kandungan tertinggi pada minyak zaitun yaitu asam oleat n.$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH$ (*cis-9-octadece-noic acid*) (Ansel *et al*. 2011).

Asam oleat umumnya digunakan sebagai agen pengemulsi dan penetrasi untuk kulit, memperbaiki profil kelarutan yang rendah dalam air, dapat juga digunakan sebagai bahan tambahan untuk formulasi SEDDS oral. (Ansel *et al*. 2009). Asam oleat merupakan minyak yang berwarna kuning pucat kecoklatan, asam oleat terdiri dari (Z)-9-octadecenoic acid bersama dengan variasi asam lemak yang jenuh dan tidak jenuh (Ansel *et al*. 2011).

Gambar 4 Struktur kimia asam oleat (Rowe *et al*. 2009).

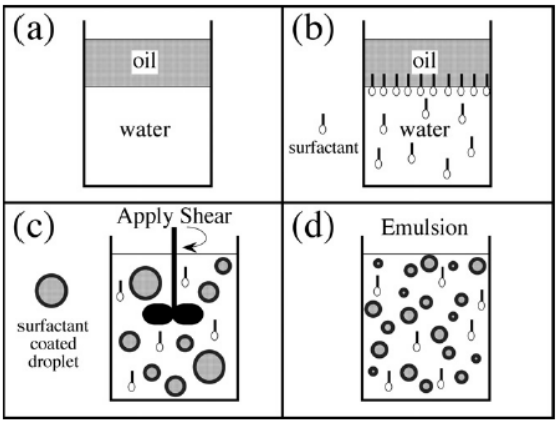
D. Surfaktan

Pemilihan surfaktan menjadi titik kritis untuk formulasi SNEDDS. Unsur surfaktan seperti HLB (dalam minyak), viskositas dan afinitas untuk fase minyak sangat mempengaruhi proses nanoemulsifikasi, *self-nanoemulsification* dan ukuran *droplet* nanoemulsi. Konsentrasi surfaktan dalam SNEDDS yang besar mempengaruhi ukuran *droplet* nanoemulsi (Date *et al*. 2007).

Surfaktan memiliki dua bagian yang berinteraksi dengan dua media yang berbeda, yaitu bagian hidrofil dan bagian hidrofob. Bagian hidrofil terdiri atas gugus karboksilat yang terionkan, fungsinya memudahkan untuk berinteraksi dengan air. Bagian hidrofob terdiri atas rantai hidrokarbon yang bersifat non-polar

sehingga memudahkan dalam berinteraksi dengan bagian non-polar seperti minyak, lipid, triasil gliserol, dan lainnya (Mc Murry 2008).

Dua faktor yang menjadi pertimbangan dalam menentukan pilihan surfaktan adalah HLB dan faktor *safety*. HLB berfungsi untuk menentukan ukuran *droplet* SNEDDS yang dihasilkan.



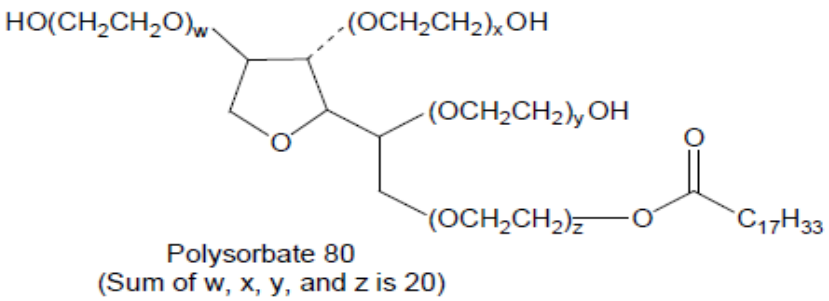
Gambar 5 Mekanisme surfaktan dalam emulsi (Mason *et al*. 2006).

Karakteristik *self-emulsifying* yang baik (waktu emulsifikasi, penentuan *drug loading*, persen transmitan), dapat ditentukan apabila komponen surfaktan memberikan nilai HLB yang tinggi sehingga akan memberikan *droplet* emulsi yang bertipe O/W, yang akan mendukung dispersi *droplet* yang cepat dalam pengadukan ringan pada media cairan pencernaan (Constantinides 1995).

Surfaktan alami atau surfaktan non-ionik lebih sering digunakan dalam formulasi SNEDDS karena memberi tingkat keamanan yang lebih baik daripada surfaktan yang ionik atau sintetik (Constantinides 1995). Surfaktan non-ionik memiliki toksisitas rendah dibandingkan jenis surfaktan ionik tetapi umumnya jenis surfaktan non-ionik dapat memberikan perubahan permeabilitas lumen intestinal, namun faktor ini sifatnya dapat terbalikkan (*reversible*). Jenis surfaktan non-ionik yang sering digunakan berupa surfaktan yang memiliki nilai HLB tinggi seperti *ethoxylatedpolyglycolyzed glycerides, polooxyethylene sorbitan monooleate* (Tween 80) (Liliard *et al*. 2009).

Penulis dalam penelitian tentang SNEDDS menggunakan jenis surfaktan Tween 80. Tween 80 memiliki nama sinonim yaitu Polysorbate 80, Armotan

PMO 20, Cremophor PS 80, Crillet 4, Crillet 50, Drewpone 80K, Durfax 80K, E433, Emrite 6120, Emulgin SMO, Glycosperse O-20, Liposorb O-20, Liposorb O-20K, Montanox 80, Polyoxyethylene 20 oleate, Protasorb O-20, Ritabate 80, (Z)-sorbitan mono-9-octadecenoate poly (*oxyll, 2-ethanediyl*) *derivates*, Tego SMO 80, Tego SMO 80V, Tween 80. Nama kimia Tween 80 adalah *Polyoxyethylene* 20 *sorbitan monooletae* dan memiliki rumus molekul $C_{64}H_{124}O_{26}$ dengan berat molekul sebesar 1310 (Rowe *et al*. 2009).



Gambar 6 Struktur kimia tween 80 (Anonim 2011).

Penggunaan Tween 80 dalam *Pharmaceutical Formulation* sebagai *Emulsifying agent, non-ionik surfactant, solubilizing agent, wetting agent,* dan *suspending agent.* Tween 80 memiliki nilai HLB 15 yang sesuai dengan karakter surfaktan yang diperlukan dalam SNEDDS. Tween 80 dapat larut dalam etanol dan air. Selain itu Tween 80 juga memiliki tegangan permukaan 42,5 serta viskositas 425 (Rowe *et al*. 2009).

Tween 80 merupakan salah satu surfaktan non-ionik yang secara umum digunakan dalam formulasi produk farmasi cair, kosmetik, serta makanan karena kemampuannya mensolubilisasi, menurunkan tegangan permukaan dan tegangan antar muka serta membasahi fase hidrofil maupun lipofil dari fase yang tidak salin bercampur (Rowe *et al*. 2009).

E. Kosurfaktan

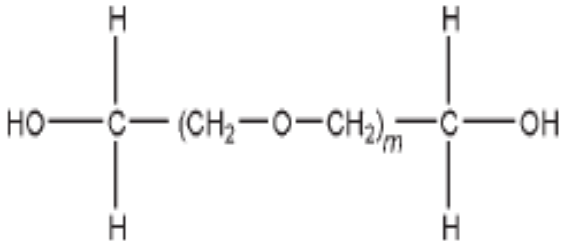
Kosurfaktan dalam formulasi SNEDDS meloksikam digunakan sebagai fasilitator proses dispersi serta mempercepat terdispersinya emulsi kedalam media (Solans *et al*. 2005). Penambahan kosurfaktan ditujukan supaya terjadi

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 dengan struktur molekul rantai pendek lebih sering digunakan karena kemampuannya dalam mengurangi tegangan antar muka dan fluiditas antar muka. Jenis kosurfaktan yang digunakan meliputi:

1. PEG 400

Polyethylen Glikol merupakan senyawa yang memiliki sinonim Carbowax, Carbowax Sentry, Lipoxol, Lutrol E, macrogola, PEG, Pluriol E, Polyoxyethylene glycol. Nama kimianya yaitu *α-Hydro-ω-hydroxypoly*(*oxy-1,2-ethanediyl*). Rumus kimia dari PEG 400 adalah $HOCH_2(CH_2OCH_2)_mCH_2OH$ dimana (m) merupakan angka gugus oxyethylene dengan nilai 8,7. PEG 400 memiliki berat molekul sebesar 190-210 (Rowe *et al*. 2009).



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

PEG 400 berupa cairan kental, tidak berwarna, dan transparan. PEG 400 merupakan hasil kondensasi dari polimer etilen glikol. Keunggulan PEG 400 adalah tidak mahal, mudah terdegradasi dalam tubuh, tidak mudah terbakar, toksisitasnya rendah, dan mudah larut bersama solven organik (Rowe *et al*. 2009).

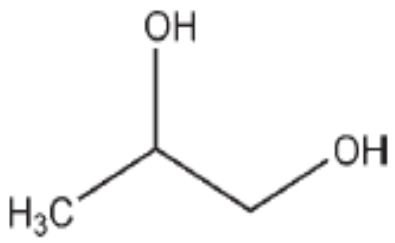
PEG 400 dalam bentuk larutan merupakan zat yang sangat higroskopis namun tingkat higroskopisitas menurun seiring dengan peningkatan berat molekul. PEG larut dalam air dan dapat dicampur dengan beberapa bagian PEG

lain. PEG larut dalam aseton, alkohol, benzene, gliserin, dan glikol. PEG secara kimia stabil di udara dan tidak berbau tengik. PEG dalam bentuk larutan dapat disterilkan menggunakan autoklaf, *filtration* atau radiasi gamma. Sterilisasi dari bentuk serbuknya dapat dilakukan dengan metode panas kering yaitu pada suhu 150℃ (Rowe *et al*. 2009).

Struktur kimia dari PEG tersusun atas dua gugus hidroksil, keduanya akan secara mudah mengalami e*sterifikasi*. Aktivitas oksidasi dapat terjadi karena dipengaruhi oleh peroksida yang kemudian akan terjadi autooksidasi. Bentuk PEG yang berupa larutan atau serbuk akan sangat inkompatibel dengan *coloring agents* (Rowe et al.,2009).

2. Propilen Glikol (PG)

Propilen Glikol merupakan senyawa yang memiliki sinonim 1,2 Dihydroxypropane; E1520; 2-hydroxypropanol; methyl ethylene glycol; methyl glycol; propane-1,2-diol; propyleneglycolum. Rumus kimia dari Propilen Glikol adalah $C_3H_8O_2$ dimana berat molekulnya sebesar 76,09 (Rowe *et al*. 2009).



Gambar 8 Struktur kimia propilen glikol (Rowe *et al*. 2009).

Propilen glikol berupa cairan encer, tidak berwarna, cairan yang mudah larut, sedikit lebih asam daripada gliserin. Propilen glikol memiliki aktivitas sebagai antimikroba, disinfektan, pelarut, agen penstabil, kosolven yang dapat larut dalam air (Rowe *et al*. 2009). Propilen glikol biasanya digunakan sebagai pelarut, ekstraktan dan sebagai agen pemvariasi dalam sediaan parenteral maupun nonparenteral. Kelarutannya lebih baik daripada gliserin dan akan terlarut dalam beberapa material seperti kortikosteroid, fenol, obat golongan sulfa, barbiturat, vitamin A/D, beberapa alkaloid serta dapat digunakan sebagai anestesi lokal.

Propilen glikol dapat dicampur dengan aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan air, propilen glikol tidak dapat dicampur dengan minyak tetapi dapat larut dalam beberapa minyak essensial (Rowe *et al*. 2009).

F. *Simplex Lattice Design* (SLD)

Nanoemulsi dibuat menggunakan formula optimum atau menggunakan *Simplex Latice Design* (SLD) dengan variasi konsentrasi minyak, surfaktan, dan kosurfaktan serta obat meloksikam. *Simplex Latice Design* (SLD) merupakan salah satu metode optimasi formula dengan perbedaan variasi komponen dalam jumlah tertentu, dimana hasil totalnya dibuat menjadi satu bagian yang sama (Pratiwi 2016). Penelitian ini perlu dikembangkan dasarnya untuk memperoleh hasil formulasi nanoemulsi yang optimum. Keberhasilan penelitian akan berpengaruh pada pengembangan yang lebih lanjut terhadap potensi bahan dari penelitian sebelumnya.

Optimasi adalah sutau metode atau desain eksperimental untuk memudahkan dalam penyusunan dan interpretasi data secara matemastis. Formula yang optimal seringkali didapat dari penerapan SLD. Penerapan SLD digunakan untuk menentukan formula optimal dari campuran bahan. Suatu formula merupakan campuran yang terdiri beberapa komponen. Setiap perubahan fraksi salah satu komponen dari campuran akan merubah sedikitnya satu variabel / bahkan lebih dari fraksi komponen lain (Florentia 2013).

Hubungan fungsional antara respon (variabel tergantung) dengan komposisi (variabel bebas) dinyatakan dengan persamaan :

$Y = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_{12} X_1 X_2 +$ ..... (2)

Keterangan :

Y : respon

X1 dan X2 : fraksi dari tiap komponen

β1 dan β2 : koefisien regresi dari X1 dan X2

β12 : koefisien regresi interaksi antara X1-X2

Koefisien diketahui dari perhitungan regresi dan Y adalah respon yang diinginkan. Nilai X_1 ditentukan, maka nilai X_2 dapat dihitung. Nilai yang telah diperoleh lalu dimasukkan kedalam garis maka akan didapatkan *contour plot* yang

diinginkan (Amstrong dan James 1986). Penentuan formula optimum perlu diperhatikan sifat fisiknya yaitu ukuran partikel nano, zeta potensial dan sifat polidispersnya. Penentuan formula optimum didapatkan dari respon total yang paling besar, respon total dapat dihitung dengan rumus :

$$R\ total = R_1 + R_2 + R_3 + R_n + \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots \quad (3)$$

R 1, 2, 3, dan n adalah respon masing-masing sifat fisik nanoemulsi. Formula optimum yang telah diperoleh kemudian dilakukan verifikasi pada tiap formula yang memiliki respon paling optimum pada setiap uji sifat fisik nanoemulsi. Tujuan verivikasi ini adalah untuk menentukan formula yang nilainya paling optimum (Amstrong dan James 1986).

G. Landasan Teori

Meloksikam merupakan obat dalam sistem klasifikasi BCS tergolong kelas II yang memiliki profil kelarutan dalam air rendah namun permeabilitasnya tinggi, sehingga penelitian ini dibuat untuk memperbaiki permasalahan kelarutan obat meloksikam dengan memformulasikannya kedalam bentuk SNEDDS dengan komposisi minyak, surfaktan, dan kosurfaktan.

SNEDDS merupakan campuran isotropik antara minyak, surfaktan, dan obat serta bila diperlukan dapat ditambahkan kosurfaktan. Sistem ini bisa dengan mudah terdispersi ketika bertemu dengan media air disertai agitasi yang ringan supaya membentuk sistem nanoemulsi dengan ukuran dibawah 100 nm untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dalam tubuh dengan meningkatkan kelarutan dalam obat.

Ketercapaian formulasi SNEDDS meloksikam yang optimum tidak terlepas dari penggunaan minyak, surfaktan dan kosurfaktan karena komponen ini menjadi faktor utama terhadap penentuan waktu emulsifikasi, *drug loading*, serta persen transmitan yang mewakili dalam ukuran nanoemulsi. Penelitian ini menggunakan minyak zaitun sebagai fase minyak, surfaktan jenis tween 80 serta variasi dari kosurfaktan PEG 400 dan propilen glikol yang akan diskrining berdasarkan sifat kelarutannya dalam air terhadap obat meloksikam.

Minyak zaitun dijadikan pilihan sebagai fase minyak karena minyak zaitun memiliki kandungan asam oleat terbesar yaitu 56-85%, jika dilihat pada struktur

asam oleat, asam oleat merupakan asam lemak tak jenuh yang memiliki satu ikatan rangkap. Asam oleat menunjukkan potensi kelarutan yang tinggi pada pembuatan SNEDDS atorvastatin dan juga asam oleat memiliki kemampuan spontanitas yang tinggi terhadap emulsifikasi (Miryala dan Kurakula 2013). Wahyuningsih (2015) melakukan penelitian tentang surfaktan jenis tween 80 yang menunjukkan kelarutan furosemid lebih besar dibandingkan tween 20 dan Cremophor. Tween 80 memiliki HLB yang tinggi sehingga mampu membentuk nanoemulsi tipe *O/W*, selain itu surfaktan tersebut bersifat nonionik yang dianggap ketoksikannya lebih aman untuk digunakan, sehingga surfaktan jenis tween 80 dijadikan pilihan untuk penelitian ini.

Variasi kosurfaktan antara PEG 400 dan propilen glikol akan dilakukan skrining untuk memilih manakah yang dapat mendukung fungsi kerja surfaktan diantara 2 variasi tersebut. Wahyuningsih (2015) melakukan penelitian bahwa pada obat furosemid lebih larut dalam PEG 400 dibandingkan propilen glikol hal ini mengindikasikan bahwa polaritas PEG 400 lebih menyamai furosemid dibanding propilen glikol, sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui kosurfaktan mana yang lebih mampu melarutkan obat meloksikam.

Penggunaan minyak zaitun bersama dengan tween 80 akan mudah bercampur karena kandungan dua komponen tersebut sebagian besar adalah asam oleat seperti teori *like dissolve like* bahwa dua komponen yang memiliki karakteristik sama akan saling melarutkan. Komposisi minyak zaitun, tween 80, bersama PEG 400 akan memberikan formula SNEDDS yang baik terhadap waktu emulsifikasi, *drug loading*, dan persen transmitan (Fathoroni 2014).

Keberhasilan formula SNEDDS dapat diamati dari parameter waktu emulsifikasi, *drug loading*, dan persen transmitan. Waktu emulsifikasi dapat ditentukan dari lamanya waktu yang dibutuhkan untuk SNEDDS dan *aquadest* tercampur homogen. Persen transmitan dapat diamati dari kejernihan SNEDDS, hasil persen transmitan sampel bila mendekati persen transmitan *aquadest* 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.

H. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini berupa :

1. Kosurfaktan PEG 400 mampu meningkatkan kelarutan yang paling optimum bila diformulasikan dengan meloksikam.
2. Formula optimum SNEDDS meloksikam dari fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan dapat membentuk konsistensi yang stabil sesuai dengan karakteristik SNEDDS berupa waktu emulsifikasi, *drug loading* dan persen transmitan.

BAB III
METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi merupakan semua objek yang menjadi sasaran untuk penelitian. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah pengembangan SNEDDS menggunakan meloksikam.

Sampel merupakan bagian dari populasi yang diteliti berdasarkan ciri dan sifatnya, serta keberadaannya mampu mendeskripsikan populasi. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah pengembangan SNEDDS menggunakan formula meloksikam dengan minyak zaitun, surfakatan tween 80 dan variasi kosurfaktan PEG 400 dan Propilen Glikol.

B. Variabel dalam Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

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

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel bebas adalah variabel yang dirancang sedemikian rupa untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variasi kosurfaktan yang digunakan dalam formula meloksikam, masing-masing memiliki proporsi perbandingan yang sesuai dengan *Simplex Latice Design*.

Variabel tergantung adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah parameter SNEDDS meliputi waktu emulsifikasi, penentuan *drug loading* dan persen transmitan.

Variabel terkendali adalah variabel yang dikendalikan dengan mempengaruhi variabel tergantung selain variabel bebas. Variabel terkendali dari penelitian ini adalah peralatan yang digunakan untuk penelitian, waktu yang digunakan untuk membuat nanoemulsi, metode analisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis, kondisi didalam pengujian seperti pengukuran panjang

gelombang, suhu serta kelembaban, jumlah minyak zaitun, tween 80, PEG 400 dan propilen glikol untuk formula SNEDDS meloksikam dan peneliti.

3. Definisi operasional variabel utama

SNEDDS meloksikam merupakan pengembangan formulasi untuk mengatasi *problem* kelarutan obat meloksikam yang rendah dengan membuat suatu formula nanoemulsi berbasis minyak, surfaktan, dan kosurfaktan untuk menghasilkan formula yang optimal sehingga obat diharapkan mampu terabsorbsi dengan baik dalam tubuh.

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.

Surfaktan adalah komponen dari SNEDDS yang terdiri dari gugus hidrofilik dan gugus hidrofobik yang menstabilkan komponen minyak dan air serta dapat menurunkan tegangan permukaan. Surfaktan dalam penelitian ini digunakan tween 80.

Kosurfaktan adalah komponen yang mendukung kerja surfaktan dalam meningkatkan kelarutan dan juga menurunkan tegangan permukaan. Kosurfaktan yang digunakan dalam penelitian ini adalah PEG 400 dan propilen glikol.

Parameter SNEDDS dalam penelitian ini yang meliputi ukuran partikel, zeta potensial dan sifat polidispers akan dianalisis menggunakan *Simplex Latice Design* untuk mendapatkan formula nanoemulsi yang jernih, transparan dan tidak memisah antar fasenya serta memiliki ukuran partikel < 100 nm.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

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

2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi alat-alat gelas (*Pyrex*), *magnetic stirrer*, neraca analitik (Ohaus PA213 ketelitian 1 mg dan Ohaus AV264

ketelitian 0,1 mg), spektrofotometer UV (UV-1800 Series), dan sentrifugator (Table Top Centrifuge PLC-05 1601461).

D. Jalannya Penelitian

1. Tempat penelitian

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

2. Skrining kosurfaktan

Proses skrining kosurfaktan dilakukan dengan cara mencampur variasi kosurfaktan yaitu PEG 400 dan propilen glikol dengan obat meloksikam hingga didapatkan kondisi yang jenuh. Tujuan dari proses skrining ini adalah untuk mengetahui kosurfaktan yang terpilih tersebut mampu melarutkan obat meloksikam dengan baik dan bisa digunakan sebagai bagian dari formula SNEDDS.

Pertama, menyiapkan 2 erlenmeyer ukuran 50 ml merk *Pyrex* yang masing-masing diisi dengan 10 ml kosurfaktan (PEG 400 dan propilen glikol) kemudian ditambahkan obat meloksikam berlebih (± 30-40 mg). Kedua, larutan campuran tersebut di*mixing* menggunakan *magnetic stirrer* pada suhu ruang dengan getaran yang konstan (500 rpm) selama 10-15 menit hingga tercapai kondisi larutan yang tepat jenuh, lalu didiamkan selama ±24 jam. Larutan campuran dikatakan jenuh apabila endapan obat meloksikam didalamnya sudah tidak dapat larut kembali (Wahyuningsih *et al*. 2015).

Ketiga, setelah larutan terlihat homogen, kemudian diambil 1 ml cuplikan hasil *mixing* lalu dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 10-15 menit (Sunitha *et al*. 2015). Supernatan yang sudah terbentuk kemudian diambil bagian yang jernih menggunakan pipet tetes supaya sisa meloksikam yang tidak larut dapat dipisahkan.

Keempat, supernatan yang sudah diambil bagian jernihnya kemudian dilarutkan dengan metanol p.a sampai tanda batas, larutan tersebut digojog hingga homogen (sebagai larutan standar sampel) untuk dianalisis kadar kelarutan obat meloksikam terhadap kosurfaktan melalui spektrofotometer UV-Vis dengan

menggunakan panjang gelombang maksimum obat meloksikam. Langkah berikutnya melakukan verifikasi metode analisis spektrofotometri UV-Vis.

3. Kurva kalibrasi dan verifikasi metode analisis

3.1. Pembuatan kurva kalibrasi

3.1.1. Pembuatan larutan induk. Pembuatan larutan induk meloksikam dengan menimbang 50 mg meloksikam, lalu dilarutkan menggunakan metanol p.a 25 ml kemudian ditambahkan aquademineral hingga 100 mL (larutan stok). Mengambil 2 ml larutan stok tersebut, lalu dilakukan pengenceran sampai 50 ml dengan metanol p.a dan aquademineral sehingga diperoleh larutan induk dengan kadar 20 ppm.

3.1.2. Penentuan panjang gelombang maksimum (λmax) meloksikam. Larutan induk meloksikam dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 200-400 nm, sehingga dapat diperoleh panjang gelombang maksimum yang memiliki nilai serapan paling tinggi pada pelarut metanol.

3.1.3. Kurva baku. Larutan induk meloksikam dibuat seri konsentrasi 2; 4; 6; 8; 10 dan 14 ppm, larutan ini dipipet 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, dan 7 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.

3.2. Verifikasi metode analisis

3.2.1. 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 14 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 hitung > r tabel.

3.2.2. Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ). Batas deteksi dan batas kuantifikasi penetapan kadar obat meloksikam ditentukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan membuat enam 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 ($S_{y/x}$). Batas deteksi dan kuantifikasi dapat ditentukan dengan persamaan :

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

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

Keterangan :
$S_{y/x}$ = simpangan baku residual dari serapan
b = *slope* persamaan regresi linear kurva kalibrasi

***4. Simplex Latice Design* (SLD)**

Proses selanjutnya setelah skrining kosurfaktan yaitu membuat formula SNEDDS meloksikam menggunakan aplikasi *Desain Expert versi 7.1.5* metode *Simplex Lattice Design* untuk memperoleh data formula yang diperlukan dalam pembuatan SNEDDS.

5. Pembuatan SNEDDS meloksikam

Nanoemulsi meloksikam dibuat dengan metode SNEDDS, tahap pertama adalah menimbang obat meloksikam sesuai dosisnya yaitu 15 mg. Kedua, mengukur volume masing-masing komponen SNEDDS (minyak zaitun, tween 80, dan kosurfaktan yang terpilih yaitu PEG 400) sesuai dengan formula pada *Simplex Latice Design* (SLD). Ketiga, mencampurkan komponen SNEDDS dari setiap formula (14 formula) dengan obat meloksikam, kemudian di*mixing* menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 400-500 rpm pada suhu ruang selama 15 menit. Keempat, empat belas formula tersebut yang sudah terbentuk suatu proporsi yang homogen, dimasukkan kedalam botol vial ukuran 10 ml untuk dilakukan uji karakterisasi SNEDDS.

6. Karakterisasi SNEDDS meloksikam

6.1. Waktu emulsifikasi. Penentuan waktu emulsifikasi SNEDDS meloksikam dilakukan dengan cara mencampur SNEDDS yang sudah jadi dengan

aquadest menggunakan *magnetic stirrer*. Pertama, menimbang dengan seksama SNEDDS meloksikam sebanyak 15 mg. Kedua, sebanyak 10 ml *aquadest* dimasukkan kedalam *beaker glass* ukuran 30 ml lalu di*mixing* menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm, kemudian ditambahkan 15 mg SNEDDS meloksikam. Ketiga, men*stirrer* kembali kedua bahan tersebut sambil menghitung waktunya untuk mencapai emulsifikasi dengan *stopwatch*.

6.2. Penetapan *drug loading*. Uji penetapan *drug loading* ini dilakukan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis. Pertama, memipet dengan teliti 100 µl sampel formula SNEDDS meloksikam kedalam labu takar ukuran 10 ml, kemudian dicukupkan volumenya hingga tanda batas dengan metanol p.a 10 ml, 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.

6.3. Persen transmitan. Penentuan persen transmitan dilakukan dengan memakai hasil dari penentuan waktu emulsifikasi kemudian dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Blanko yang digunakan yaitu *aquadest* sedangkan sampelnya memakai 10 ml *aquadest* dan 15 mg SNEDDS meloksikam. Tahap selanjutnya, membaca persen transmitan pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang antara 200-400 nm.

7. Optimasi SNEDDS meloksikam

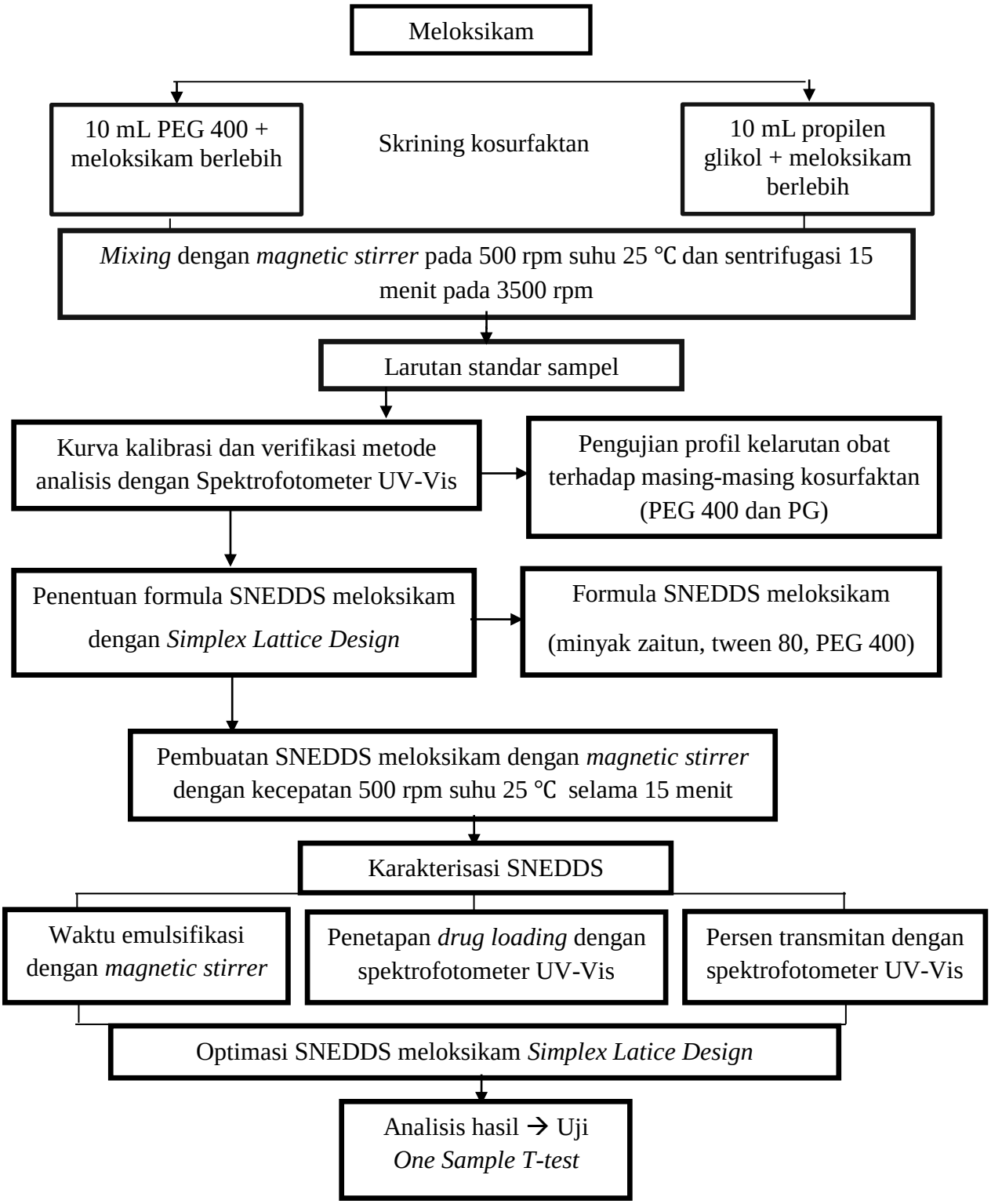
Penelitian ini setelah diperoleh beberapa formulasi yang sudah dilakukan uji karakterisasi masing – masing formula kemudian hasilnya tersebut dimasukkan dalam aplikasi *Desain Expert versi 7.1.5* metode *Simplex Lattice Design* (SLD) untuk dilakukan optimasi sehingga diperoleh satu formula optimum untuk SNEDDS meloksikam.

E. Analisis Data

Data hasil optimasi SNEDDS meloksikam, uji karakterisasi nanoemulsi meloksikam yang meliputi waktu emulsifikasi, penetapan *drug loading* dan persen transmitan, masing-masing dibandingkan dengan hasil yang terdapat pada *Simplex*

Lattice Design serta dianalisis menggunakan uji statistik dengan metode *One Sample T-test* (Uji-t) menggunakan program SPSS 19 dengan taraf kepercayaan 95% antara minyak, surfaktan dan kosurfaktan.

F. Skema Penelitian



Gambar 9 Skema jalannya penelitian.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Skrining Kosurfaktan

Tahap skrining ini bertujuan untuk mengetahui kosurfaktan yang terpilih mampu melarutkan obat meloksikam dengan penambahan secara berlebih. Kosurfaktan yang digunakan dalam penenlitian ini adalah propilen glikol dan PEG 400. Penelitian M. Badran (2013) mengatakan bahwa meloksikam dapat terlarut dalam kosurfaktan PEG 400 dan propilen glikol dengan nilai kelarutan seperti yang tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Kelarutan obat meloksikam dalam minyak, surfaktan dan kosurfaktan (Badran *et al*. 2013)

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

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

Uji skrining pada variasi kosurfaktan dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 363 nm untuk melihat kelarutan obat meloksikam pada kedua variasi kosurfaktan tersebut. Hasil uji skrining kosurfaktan menunjukkan bahwa nilai serapan serta kadar obat meloksikam dalam PEG 400 lebih tinggi dibandingkan propilen glikol sehingga dapat dikatakan PEG

400 lebih mampu melarutkan obat meloksikam daripada propilen glikol. Hasil uji skrining dan kelarutan tercantum pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil skrining dan kelarutan meloksikam dalam kosurfaktan

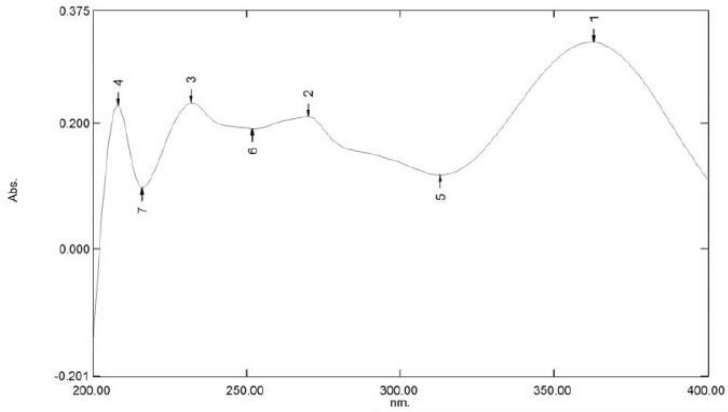
Sampel	Serapan	Kadar obat (ppm)
Propilen glikol	1,160	49,71
PEG 400	4,000	172,12

Hasil tersebut mengindikasikan bahwa semakin tinggi nilai serapan atau nilai kadar obat yang dihasilkan maka semakin besar pula kemungkinan kosurfaktan tersebut dapat melarutkan obat dengan baik, hal ini akan membantu fungsi SNEDDS. Kosurfaktan sendiri berperan penting sebagai fasilitator proses terdispersinya emulsi kedalam media. Penambahan kosurfaktan membantu meningkatkan *drug loading*, mempercepat waktu emulsifikasi serta mengatur ukuran tetesan emulsi.

B. Kurva Kalibrasi dan Verifikasi Metode Analisis

1. Pembuatan kurva kalibrasi

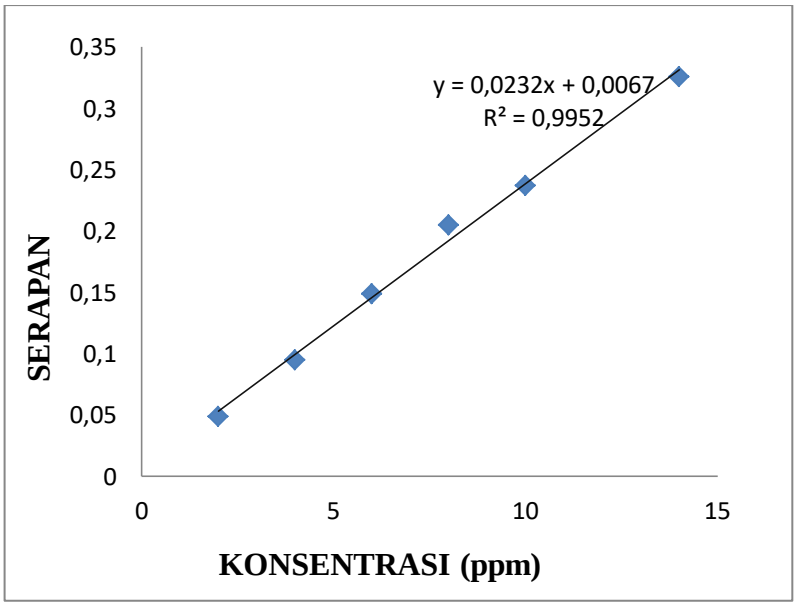
1.1. Penentuan panjang gelombang maksimum. Panjang gelombang maksimum dari obat meloksikam dilakukan dengan *scanning* larutan induk meloksikam dengan konsentrasi 20 ppm pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang maksimum meloksikam diperoleh pada panjang gelombang 363 nm dengan nilai serapannya sebesar 0,327. Hasil panjang gelombang maksimum meloksikam dapat dilihat pada Gambar 10.



Gambar 10 Hasil pemeriksaan panjang gelombang maksimum meloksikam.

1.2. Penentuan *operating time*. Penentuan *operating time* bertujuan untuk memudahkan dalam melihat kestabilan reaksi larutan dari suatu senyawa yang dianalisis. Reaksi larutan yang stabil ditunjukkan dengan tidak berubahnya nilai serapan selama waktu tertentu. *Operating time* ditentukan dengan menggunakan seri konsentrasi meloksikam yang paling besar yaitu 14 ppm selama 30 menit, karena pada konsentrasi tersebut panjang gelombang maksimum obat meloksikam dapat terbaca. Hasil *operating time* selama 30 menit menunjukkan bahwa larutan meloksikam stabil. Hasil *operating time* tertera pada Lampiran 2 (b).

1.3. Kurva kalibrasi .



Gambar 11 Kurva kalibrasi meloksikam dalam medium metanol p.a.

Grafik kurva kalibrasi antara konsentrasi (ppm) dan absorbansi dapat dilihat pada Gambar 11. Kurva kalibrasi meloksikam dibuat dari medium metanol p.a dengan ditentukan dalam enam seri konsentrasi yaitu 2, 4, 6, 8, 10 dan 14 ppm, dimana pembacaan dilakukan secara *triplo*. Hasil serapan yang diperoleh dibuat plot antara konsentrasi (ppm) dan serapan yang dihasilkan. Persamaan regresi linear yang diperoleh yaitu y = 0,0067 + 0,0232x, x adalah konsentrasi (ppm) dan y adalah serapan, dengan nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,9952. Persamaan regresi linear yang diperoleh telah memenuhi standar parameter

linearitas yaitu memiliki nilai koefisien determinasi (R^2) mendekati 0,999 dengan enam seri konsentrasi yang berbeda (Miller 1993).

2. Verifikasi metode analisis

Verifikasi metode dilakukan untuk menjamin mutu analisis kuantitatif bahwa metode analisis bersifat akurat, spesifik, *respondusible*, dan tahan terhadap kisaran analit yang dianalisis (Gandjar & Rohman 2012). Parameter verifikasi metode analisis yang dilakukan yaitu penentuan linearitas, penentuan batas deteksi (LOD) dan penentuan batas kuantifikasi (LOQ). Hasil verifikasi metode analisis ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Parameter verifikasi metode analisis kurva kalibrasi meloksikam

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

R^2 (koefisien determinasi) menjelaskan besarnya pengaruh variabel *x* (konsentrasi) terhadap variabel *y* (serapan). Hasil verifikasi metode analisis menunjukkan bahwa absorbansi yang dipengaruhi oleh meloksikam sebesar 99,52%. 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).

Penentuan batas deteksi menunjukkan bahwa jumlah analit terkecil yang masih dapat dideteksi yaitu dengan konsentrasi 1,104 ppm, jika disubstitusikan kedalam persamaan $y = 0{,}0067 + 0{,}0232x$ diperoleh nilai serapan LOD 0,0323

yang berarti nilai serapan tersebut dibawah batas deteksi sehingga tidak dapat diterima dalam analisa analit.

C. Pembuatan Formula SNEDDS Meloksikam

Penentuan formula SNEDDS dilakukan untuk mengetahui kualitas SNEDDS dalam melarutkan meloksikam pada masing-masing perbandingan formula menggunakan aplikasi *Simplex Lattice Design* pada program *Design Expert 7.1.5,* dimana terdiri tiga komponen yaitu minyak zaitun, tween 80 dan PEG 400 dengan *order* digunakan model *quadratic* sehingga diperoleh empat belas formula. Hasil perbandingan formula dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil perbandingan formula SNEDDS meloksikam berdasarkan *Simplex Lattice Design*

Formula	Komposisi SNEDDS		
	Minyak zaitun	Tween 80	PEG 400
1	1,000	0,000	0,000
2	0,500	0,500	0,000
3	0,500	0,000	0,500
4	0,000	1,000	0,000
5	0,000	0,500	0,500
6	0,000	0,000	1,000
7	0,667	0,167	0,167
8	0,167	0,667	0,167
9	0,167	0,167	0,667
10	0,333	0,333	0,333
11	1,000	0,000	0,000
12	0,000	1,000	0,000
13	0,000	0,000	1,000
14	0,500	0,500	0,000

* Masing-masing formula dibuat SNEDDS 10 mL sesuai perbandingan. Minyak zaitun sebgai fase minyak, tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai kosurfaktan.

Formula yang sudah diketahui tersebut kemudian dibuat SNEDDS dengan mencampurkan minyak, surfaktan dan kosurfaktan sesuai dengan perbandingan formula. Hasilnya kemudian ditambahkan obat meloksikam yang sudah ditimbang 15 mg dan di*mixing* menggunakan *magnetic stirrer* yang dilakukan pada suhu ruang. Proses *mixing* dilakukan selama 15 menit dengan kecepatannya dijaga konstan (melalui orientasi 500 rpm) hingga diperoleh nanoemulsi yang homogen. Tujuan dari penggunaan *magnetic stirrer* adalah untuk meningkatkan homogenitas nanoemulsi dengan memperkecil ukuran partikelnya. Hasil pembuatan SNEDDS tersebut terdapat beberapa formula yang mengalami fase

pemisahan yaitu pada formula 2, 3, 7 dan 14 (Lampiran 3). Kondisi tersebut mengakibatkan formula SNEDDS menjadi tidak homogen.

Proses selanjutnya dilakukan uji karakterisasi SNEDDS, dimana keempat belas formula hasil karakterisasi tersebut nantinya akan dilakukan studi optimasi untuk menentukan satu formula yang paling optimum dan sesuai dengan syarat masing-masing parameter karakterisasi.

D. Karakterisasi SNEDDS Meloksikam

Sediaan nanoemulsi dikatakan stabil dan memenuhi syarat apabila memiliki pengamatan visual yang jernih, tidak terjadi pemisahan antar fase, memiliki tipe nanoemulsi *O/W*, nilai persen transmitan mendekati 100%, nilai *drug loading* atau kadar obat yang semakin tinggi, waktu terbentuknya nanoemulsi yang kurang dari satu menit serta ukuran *droplet* <100 nm. Karakterisasi SNEDDS meloksikam dilakukan dengan menggunakan alat *magnetic stirrer* untuk waktu emulsifikasi dan spektrofotometer UV-Vis untuk penentuan *drug loading* serta persen transmitan. Hasil karakterisasi SNEDDS meloksikam dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil karakterisasi SNEDDS meloksikam

Formula SNEDDS	Komponen SNEDDS			Karakterisasi SNEDDS meloksikam		
	Minyak zaitun	Tween 80	PEG 400	Waktu emulsifikasi (detik)	Penentuan *drug loading* (ppm)	Persen transmitan (%)
1	1,000	0,000	0,000	60±1,738	4,88±0	71,52±0,52
2	0,500	0,500	0,000	50±0,493	1,56±0,0016	18,93±0,424
3	0,500	0,000	0,500	50±0,264	20,53±0,0016	69,68±1,121
4	0,000	1,000	0,000	15±0,9	22,81±0	58,51±0,448
5	0,000	0,500	0,500	22±0,55	27,77±0,0016	62,1±1,48
6	0,000	0,000	1,000	26±1,386	22,85±0,0016	59,64±0,115
7	0,667	0,167	0,167	40±0,96	5,74±0	19,73±0,413
8	0,167	0,667	0,167	32±0,81	27,72±0,0016	11,72±0,536
9	0,167	0,167	0,667	31±0,6	29,19±0,0043	30,78±0,1
10	0,333	0,333	0,333	35±1,276	12,59±0	13,37±1,231
11	1,000	0,000	0,000	60±0,929	7,16±0	75,11±0,102
12	0,000	1,000	0,000	16±0,36	21,13±0,0016	61,17±0,543
13	0,000	0,000	1,000	26±0,2	28,63±0,0016	64,54±0,66
14	0,500	0,500	0,000	53±1,212	13,5±0	6,42±0,99

1. Waktu emulsifikasi

Perhitungan waktu emulsifikasi dilakukan untuk mendapatkan gambaran waktu yang dibutuhkan SNEDDS dalam membentuk proporsi nanoemulsi yang jernih ketika berinteraksi dengan saluran cerna didalam tubuh. Pengamatan visual waktu emulsifikasi dapat dilihat pada Lampiran 4, sedangkan hasil perhitungan waktu emulsifikasi tertera dalam Tabel 5.

Hasil yang diperoleh pada Tabel 5 tersebut yang menunjukkan waktu emulsifikasi paling cepat adalah formula 4 dan 12, keduanya memiliki konsistensi jernih dibandingkan formula lain (Lampiran 4) yang cenderung keruh dan ukuran globulnya masih besar. Formula 4 dan 12 berisi komponen tween 80 serta obat meloksikam, saat keduanya dicampurkan, obat cepat melarut kedalam tween 80 tersebut sehingga waktu yang diperlukan untuk emulsifikasi juga sangat cepat dibandingkan yang lain. Penampakan visual keduanya juga menunjukkan tidak terjadi pemisahan fase setelah dilakukan proses *mixing* dengan *magnetic stirrer.*

Keseluruhan formula (F1-F14) mampu membentuk nanoemulsi dalam media *aquadest* 10 ml dengan rata-rata waktu yang dibutuhkan kurang dari satu menit. Penggunaan *aquadest* sebagai media untuk mencampur dengan SNEDDS karena *aquadest* netral terhadap komponen SNEDDS sehingga tidak akan mempengaruhi komposisi didalamnya.

Hasil perhitungan waktu emulsifikasi SNEDDS meloksikam dilakukan pendekatan dengan aplikasi *Desain Expert versi 7.1.5* metode *Simplex Lattice Design* kemudian diperoleh persamaan (6)

$$Y = 58{,}5\ (A) + 16{,}33\ (B) + 26{,}29\ (C) + 53{,}72\ (A)(B) + 20{,}91\ (A)(C) + 11{,}77\ (B)(C) - 280{,}73\ (A)(B)(C) \quad \text{.....(6)}$$

Keterangan :

Y = Waktu emulsifikasi (detik)

A = Minyak zaitun

B = Tween 80

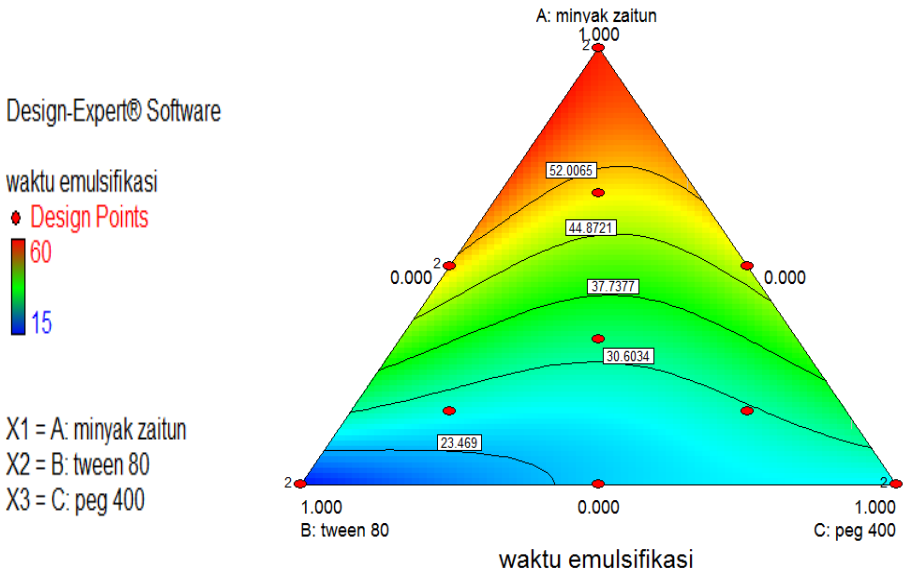
C = PEG 400

Persamaan *Simplex Lattice Design* tersebut menjelaskan bahwa masing-masing komponen maupun campurannya saling mempengaruhi waktu

emulsifikasi. Koefisien regresi menunjukkan nilai yang tinggi pada minyak zaitun (A) sebesar 58,5, nilai tersebut paling berpengaruh terhadap kecepatan waktu emulsifikasi dibandingkan komponen tween 80 (16,33); PEG 400 (26,29) maupun campuran ketiganya (-280,73).

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

Contour plot waktu emulsifikasi dapat dilihat pada Gambar 12. Hasilnya menandakan bahwa terdapat interaksi antara komponen SNEDDS yang satu dengan lainnya, hal tersebut ditunjukkan dengan adanya gradasi warna pada *contour plot*nya.



Gambar 12 *Contour plot* waktu emulsifikasi.

Hasil *contour plot* tersebut menunjukkan bahwa warna merah adalah batas dari nilai yang paling tinggi, sedangkan warna biru tua merupakan batas paling rendah, apabila waktu emulsifikasi semakin lama, maka pergerakan *contour plot* semakin keatas mendekati warna merah yaitu pada minyak zaitun, begitupun sebaliknya, jika waktu emulsifikasi semakin cepat maka *contour plot* akan bergerak kearah warna biru tua.

2. Penentuan *drug loading*

Penentuan *drug loading* dilakukan untuk mendapatkan nilai kadar obat dalam campuran nanoemulsi yaitu SNEDDS, jika nilai yang diperoleh semakin tinggi, maka obat dapat tersampaikan dengan baik ke sel target dalam tubuh tanpa terpengaruh dengan kondisi didalam saluran cerna karena adanya SNEDDS yang membantu mengikat obat tersebut. Hasil *drug loading* formula SNEDDS meloksikam yang paling tinggi tertera dalam Tabel 5.

Hasil penentuan *drug loading* menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang maksimum menunjukkan bahwa nilai kadar obat yang diperoleh paling tinggi diantara keempat belas formula SNEDDS meloksikam adalah formula 9 yaitu sebesar 29,193 ppm. Nilai kadar tersebut paling tinggi karena komposisi formula yang paling banyak adalah PEG 400 sehingga mempengaruhi besarnya *drug loading,* karena PEG 400 berperan dalam mendukung fungsi surfaktan untuk *self-emulsifying* didalam tubuh. Penentuan kadar tersebut dilakukan replikasi pembacaan serapan secara *triplo*, dengan digunakan metanol p.a sebagai blanko. Kadar obat meloksikam diperoleh dari persamaan regresi linear $y = a + bx$, dimana nilai y sebagai serapan rata-rata sampel formula dan x sebagai nilai kadar obat (ppm).

Hasil penentuan *drug loading* SNEDDS meloksikam dilakukan pendekatan dengan aplikasi *Desain Expert versi 7.1.5* metode *Simplex Lattice Design* kemudian diperoleh persamaan (7)

$$Y = 3{,}25\ (A) + 21{,}86\ (B) + 28{,}77\ (C) \quad (7)$$

Keterangan :

Y = *Drug loading* (ppm)

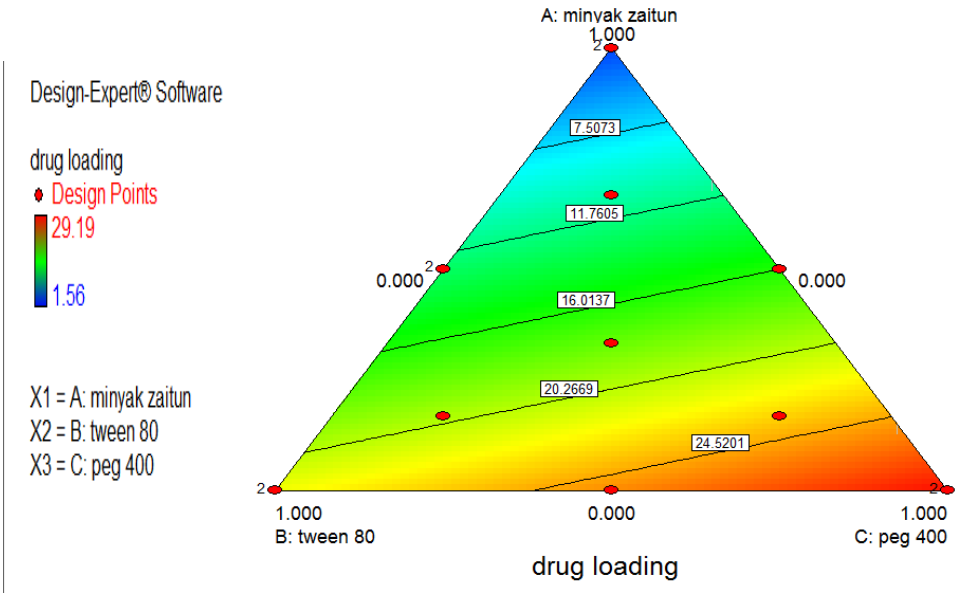
A = Minyak zaitun

B = Tween 80

C = PEG 400

Persamaan *Simplex Lattice Design* tersebut menjelaskan bahwa masing-masing komponen saling mempengaruhi dalam meningkatkan *drug loading*. Koefisien regresi menunjukkan peningkatan pada PEG 400 (C) sebesar 28,77, nilai tersebut paling berpengaruh terhadap besarnya *drug loading* dibandingkan komponen minyak zaitun (3,25) dan tween 80 (21,86). Peran PEG 400 sebagai kosurfaktan terhadap nilai *drug loading* yaitu membantu fungsi surfaktan menurunkan tegangan permukaan dalam minyak. Kosurfaktan berfungsi untuk membantu fleksibilitas surfaktan masuk kedalam fase minyak sehingga meningkatkan kelarutan meloksikam dalam menghasilkan *drug loading* yang besar karena molekul kosurfaktan akan menempatkan posisinya diantara surfaktan.

Contour plot penentuan *drug loading* dapat dilihat pada Gambar 13. Hasilnya menandakan bahwa terdapat interaksi antara komponen SNEDDS yang satu dengan lainnya, hal tersebut ditunjukkan dengan adanya gradasi warna pada *contour plot*nya.



Gambar 13 *Contour plot* penentuan *drug loading*.

Hasil *contour plot* tersebut menunjukkan bahwa warna merah adalah batas dari nilai yang paling tinggi, sedangkan warna biru tua merupakan batas paling

rendah, apabila *drug loading* semakin besar, maka pergerakan *contour plot* semakin mendekati warna merah yaitu pada PEG 400, begitupun sebaliknya, jika *drug loading* semakin kecil nilainya maka *contour plot* tidak akan terjadi perbedaan warna.

3. Persen transmitan

Persen transmitan digunakan untuk menentukan SNEDDS meloksikam yang dibuat sudah termasuk dalam nanoemulsi dengan konsistensi kejernihan mendekati 100%. Persen transmitan diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan *aquadest* sebagai blanko pada panjang gelombang maksimum meloksikam 363 nm. Hasil pemeriksaan persen transmitan dapat dilihat pada Tabel 7.

Hasil yang tertera pada Tabel 5 menunjukkan bahwa nilai persen transmitan sudah mendekati angka 100%, hal ini membuktikan bahwa sediaan SNEDDS yang dibuat memiliki karakteristik jernih sehingga ukuran partikel tersebut tergolong nanoemulsi.

Hasil penentuan persen transmitan SNEDDS meloksikam dilakukan pendekatan dengan aplikasi *Desain Expert versi 7.1.5* metode *Simplex Lattice Design* kemudian diperoleh persamaan (8)

$$Y = 72{,}85\ (A) + 59{,}23\ (B) + 61{,}44\ (C) - 217{,}76\ (A)(B) + 1{,}19\ (A)(C) - 3{,}03\ (B)(C) \quad (8)$$

Keterangan :

Y = Persen transmitan (%)

A = Minyak zaitun

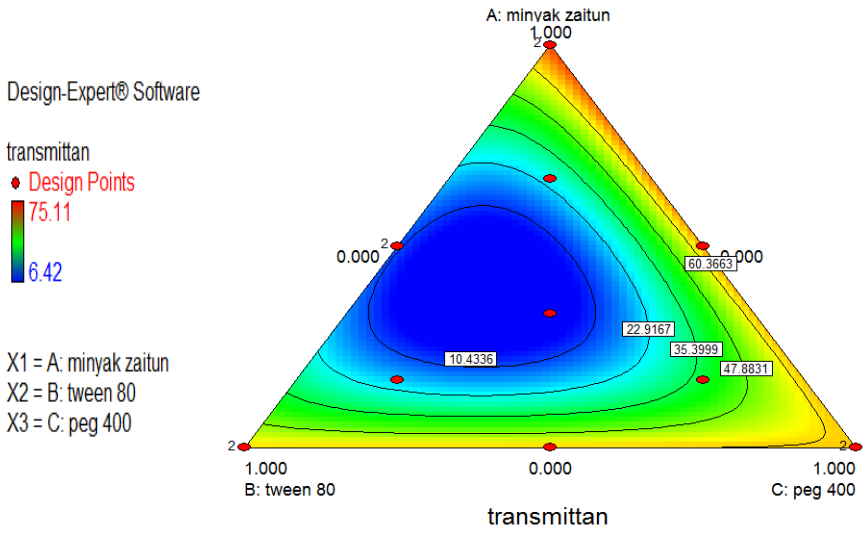
B = Tween 80

C = PEG 400

Persamaan *Simplex Lattice Design* tersebut menjelaskan bahwa masing-masing komponen maupun campurannya saling mempengaruhi besarnya persen transmitan. Koefisien regresi menunjukkan peningkatan pada minyak zaitun (A) sebesar 72,85, nilai tersebut paling berpengaruh terhadap besarnya persen transmitan dibandingkan komponen tween 80 (59,23); PEG 400 (61,44);

campuran antara minyak zaitun dan PEG 400 (1,19). Persamaan diatas menunjukkan bahwa penambahan minyak zaitun yang terlalu banyak dapat mempengaruhi konsistensi kejernihan dan fungsi dari komponen SNEDDS yang lain.

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



Gambar 14 *Contour plot* persen transmitan.

Contour plot persen transmitan dapat dilihat pada Gambar 14. Hasilnya menandakan bahwa terdapat interaksi antara komponen SNEDDS yang satu dengan lainnya, hal tersebut ditunjukkan dengan adanya gradasi warna pada

*contour plot*nya. Hasil *contour plot* tersebut menunjukkan bahwa warna merah adalah batas dari nilai yang paling tinggi, sedangkan warna biru tua merupakan batas paling rendah, apabila persen transmitan semakin besar, maka pergerakan *contour plot* semakin keatas mendekati warna merah, begitupun sebaliknya, jika persen transmitan semakin kecil maka *contour plot* tidak akan terjadi perbedaan warna.

E. Penentuan Formula Optimum SNEDDS Meloksikam

Formula optimum SNEDDS meloksikam ditentukan berdasarkan hasil uji karakterisasi dari waktu emulsifikasi, penentuan *drug loading*, dan persen transmitan, kemudian dilakukan studi optimasi menggunakan *Simplex Lattice Design* pada program *Design Expert 7.1.5*. Optimasi berguna dalam penentuan komposisi SNEDDS meloksikam yang mampu menghasilkan nanoemulsi stabil dan tidak terjadi pemisahan antar fase setelah pencampuran. Hasil penentuan formula optimum menggunakan bobot dan *goal* dari uji karakterisasi SNEDDS seperti yang tercantum pada Tabel 6. Nilai *desirability* yang diperoleh termasuk sangat baik yaitu 1,00, nilai tersebut menandakan bahwa komposisi SNEDDS yang dibuat sudah optimum.

Tabel 6. Nilai dan bobot dari uji karakteristik formula optimum SNEDDS meloksikam

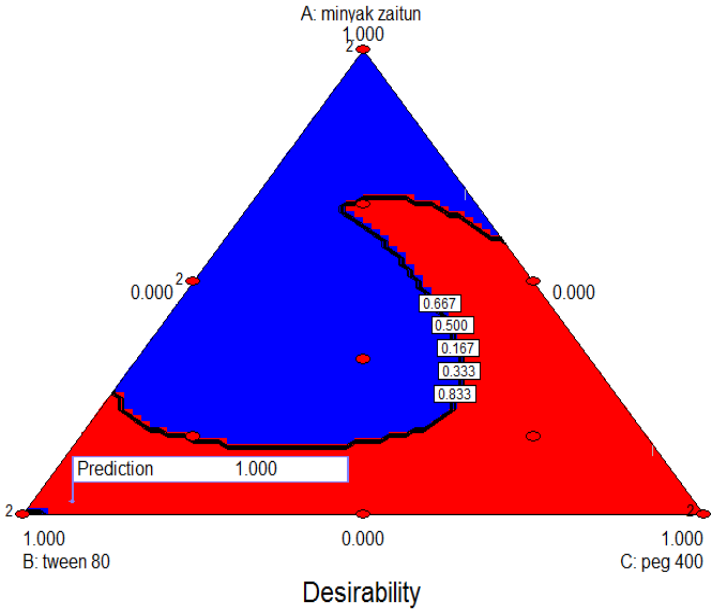
Uji karakterisasi	Bobot	*Lower limit*	*Upper limit*	*Goal*
Waktu emulsifikasi	+++++	17	50	*In range*
Drug loading	+++	3	29	*In range*
Persen transmitan	++++	20	100	*In range*

Contour plot desirabilty formula optimum dapat dilihat pada Gambar 15. *Desirability* menyatakan besarnya nilai yang sesuai dengan yang dikehendaki, tercapainya nilai yang maksimum pada *desirability* menandakan bahwa pemilihan *goal* pada ketiga uji karakterisasi sudah tepat. Hasil dari optimasi dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7. Prediksi formula optimum menggunakan *Simplex Lattice Design*

Komponen SNEDDS	Formula optimum	Karakterisasi SNEDDS		
		Waktu emulsifikasi	*Drug loading*	Persen transmitan
Minyak zaitun	0,026			
Tween 80	0,913	20,8 detik	21,27 ppm	49,12%
PEG 400	0,061			

Hasil pada Tabel 7 menunjukkan bahwa formula optimum diprediksi pada komponen SNEDDS yaitu minyak zaitun sebesar 0,026; tween 80 sebesar 0,913; dan PEG 400 sebesar 0,061 yang akan menghasilkan nilai pada uji karakterisasi waktu emulsifikasi sebesar 20,8 detik, *drug loading* sebesar 21,27 ppm dan persen transmitan sebesar 49,12%.



Gambar 15. *Contour plot desirability* formula optimum.

F. Verifikasi Formula Optimum SNEDDS Meloksikam

Formula optimum yang dipilih yaitu formula yang memiliki komponen SNEDDS meloksikam dengan minyak zaitun sebesar 0,026; tween 80 sebesar 0,913; dan PEG 400 sebesar 0,061. Hasil karakterisasi SNEDDS meloksikam yang telah diujikan berdasarkan formula optimum tersebut dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Hasil uji karakterisasi SNEDDS meloksikam sesuai formula optimum

Karakterisasi SNEDDS	Prediksi *SLD*	Hasil percobaan
Waktu emulsifikasi (detik)	20,8	20,6±0,47*
Drug loading (ppm)	21,27	26,52±0,9*
Persen transmitan (%)	49,12	47,86±0,29*

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

Analisa data yang digunakan program *SPSS versi 17* adalah uji *one-sample t-test*,uji tersebut bertujuan untuk menguji apakah suatu nilai tertentu (yang diberikan nilai pembanding) berbeda secara nyata atau tidak dengan rata-rata sebuah sampel. Hasil pada Tabel 8 menunjukkan bahwa data dari uji *1-sample Kolmogorov-smirnov* (Lampiran 7) diperoleh $p > 0{,}05$ (H_0 diterima), sehingga data tersebut mengikuti distribusi normal, maka dapat dilakukan analisis *one-sample t-test.*

Analisa statistik dengan uji *one-sample t-test* menunjukkan bahwa uji karakterisasi waktu emulsifikasi, penentuan *drug loading,* dan persen transmitan pada percobaan bila dibandingkan dengan prediksi menggunakan *Simplex Lattice Design* (hasil prediksi), hasilnya tidak ada perbedaan yang bermakna, sehingga hasil analisa tersebut menunjukkan bahwa formula optimum valid dan telah terverifikasi.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Pertama, diantara kedua variasi kosurfaktan yang mampu meningkatkan kelarutan paling optimal terhadap meloksikam adalah PEG 400..

Kedua, berdasarkan hasil optimasi 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 transmitan sebesar 47,86%.

B. Saran

Pertama, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk modifikasi pembuatan sediaan SNEDDS menjadi *solid*-SNEDDS dalam upaya meningkatkan kualitas sediaan farmasi .

Kedua, perlu dilakukan uji lebih lanjut mengenai ukuran partikel serta sifat polidispers SNEDDS meloksikam.

DAFTAR PUSTAKA

Amstrong NA, James KC. 1986. Pharmaceutical experimental design and interpretation. Taylor and Francis Ltd, London, Gunpowder Square 205-215.

Anonim. 2001. *The Merck Index Thirth Edition*. *Merck & Co*: New Jersey.

Ansel HC, Popovich HG, Allen Jr Lv. 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*.9th Ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. Hlm 236-238

Anton N, Benoit JP, Saulnier P. 2008. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates. *J Control Release* 128: 185-199.

Anton N, Vandame TF. 2009. The university of low-energy nano-emulsification. *Int J Pharm*. 377: 142-147.

Badran MM, Taha EI, Tayel MM, Al-Suwayeh SA. 2014. Ultra-fine Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System for transdermal delivery of meloxicam: dependency on the type of surfactants. *Journal of Molecular Liquids* 190: 16-22

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, Fessi H, Perrier E. 2004. Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil, and surfactant optimisation. *Int. J. Pharm* 280: 241-251.

Cetika RK, Ameliana L, Winarti L. 2015. Optimasi gom xanthan dan natrium karboksimetilselulosa terhadap mutu fisik dan laju pelepasan gel meloksikam *In Vitro*. *E-Journal Pustaka Kesehatan* 3(1).

Constantinides PP. 1995. Lipid microemulsion for improving drug dissolusion and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects. *Pharm Res* 12: 1561-1572.

Date AA, Nagarsenker MS. 2007. Design and evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for cefpodoxime proxetil. *Int. J. Pharm* 329: 166-172.

Donsi F, Huang Q, Wang Y. 2011. *Freeseethaw Stability Of Lecithin and Modified Starch-Based Nanoemulsion*. Food Hydrocolloids 25:1327-1336

Fanum M. 2010. *Colloids in Drug Delivery. CRC Press*: Florida

Fathoroni A. 2014. Formulasi SNEDDS simvastatin menggunakan surfaktan tween 80 dan kosurfaktan PEG 400 [Skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada.

Florentia S. 2013. Optimasi formula tablet hisap ekstrak buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* [*Sceff.*] *Boerl*.) menggunakan campuran pengisi laktosa-sorbitol dengan metode *Simplex Latice Design* [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah

Gandjar IG, Rohman A. 2012. *Analisa Obat secara Kromatografi dan Spektroskopi*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar Hlm 466-497.

Harmita. 2004. Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan cara perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 1(3): 117-135.

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.

Jumaa M, Muller BW. 2002. Formulating and stability of benzodiazepine in a new lipid emulsion formulation. *Pharmazie* 57: 740-743.

Khusna Y, Irawan ED, L.O Ruma K.S. 2015. Optimasi komposisi pelarut gliserin dan propilen glikol terhadap disolusi tablet meloksikam metode likuisolid menggunakan *Simplex Lattice Design*. *E-Journal Pustaka Kesehatan* 3(2).

Kim HJ, Yoon KA, Hahn M, Park ES, Chi SC. 2000. Preparation and in vitro evaluation of Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems containing idebenone. *Drug Dev and In Pharm* 26(5): 523-529.

Liliard JW, Singh R. 2009. *Nanoparticle-based targeted drug delivery*. *Exp Mol Pathol* 86:215-223.

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.

Mason TG, Wilking JN, Meleson K, Chang CB, Graves SM. 2006. Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. *J Phys Condens Matter* 18: 635-666.

McMurry J. 2008. *Organic Chemistry*. Physical Sciences: London.

Miryala V, Kurakula M. 2013. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for oral delivery of atorvastatin-formulation and bioavailability studies. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics* 3(3): 131-142.

Nazzal S, Smalyukh II, Lavrentovich OD, Khan MA. 2002. Preparation and in vitro characterization of a eutectic based semisolid self nanoemulsified drug delivery systems (SNEDDS) of ubiquinone: mechanism and progress of emulsion formation. Int J Pharm 235: 247-265.

Patel J, Shah A. 2008. Self emulsifying delivery systems for poorly absorbed drugs. *Int J Pharm Sci and Nano Tech* 1(2): 123-128.

Patel J, Kevin G, Patel A, Raval M, Sheth N. 2011[a] . Design and development of a Self-nanoemulsifying Drug Delivery System for Telmisartan of Oral Drug Delivery. *Int J Pharm Investig* 1: 112-118.

Patel J, Patel A, Raval M, Sheth N. 2011[b]. Formulation and development of a Self-nanoemulsifying Drug Delivery System of Irbesartan. *J Adv Pharm Technol Res* 2:9-16.

Porter CJ, Pouton CW. 2008. Formulation of Lipid-Based Delivery System For Oral Administration : Materials, Methods and Strategies. Adv. Drug Deliv. Rev 60(6): 625-637.

Prajapati BG, Patel MM. 2007. Conventional and alternative pharmaceutical methods to improve oral bioavailability of lipophilic drugs. *Asian journal of pharmaceutics* 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.

Reiss H. 1975. Entropy-induced dispersion of bulk liquids. *J Colloids Interface Sci* 53:61-70.

Rowe, R.C., Paul J, Sheskey, P.J. & Quinn M. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London: *Pharmaceutical Press.*

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.

Shah HN, Carvajal MT, Patel CI, Infeld MH, Malick AW. 1994. Self-emulsifting drug delivery systems (SEDDS) with polyglycolysed glycerides for improving in vitro dissolution and oral absorption of lipophilic drugs. *Int J Pharm* 106: 15-23.

Shakeel F, Baboota S, Ahuja A, Ali J, Faisal MS, Shafiq S. 2008. Stability evaluation of celeoxib nanoemulsion containing tween 80. *Thai Journal Pharm Sci*: 32-49.

Sheikh S, Shakeel F, Talegonkar S, Ahmad F, Khar R, Ali M. 2007. *Development and Bioavailability Assessment Of Rampipril Nanoemulsion Formulation.* Eur J Pharm Biopharm 66:227-43.

Sunarti T, Astuti IY, Rahayu WS. 2013. Uji disolusi dan penetapan kadar meloxicam supositoria X dan meloxicam supositoria Y menggunakan metode kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). *Pharmacy* 10(1).

Sunitha MR, Sowjanya N. 2015. Formulation and *in-vitro* characterization of Solid Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (s-SNEDDS) of simvastatin. *J Pharm Sci & Res* 7(1): 40-48.

Sweetman SC, Martindale. 2009. The Complete Drug Reference. Thirty-sixth Edition. London: Pharmaceutical Press.

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.

Wahyuningsih I, Sugiyanto, Yuswanto Ag, Martien R. 2015. *Uji Kelarutan Untuk Seleksi Fase Minyak, Surfaktan, dan Kosurfaktan Dalam Preparasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Furosemid*. Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan dan Universitas Gadjah Mada: Yogyakarta.

Yuliani HS, Hartini M, Stephanie, Pudyastuti 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

Zhao T. 2015. Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for the oral delivery of lipophilic drugs. Departement of Industrial Engineering University of Trento: Italy.

Zhongcheng K, Zhu ZP, Xu ZY, Fang C, Hu SQ. 2015. Formulation design and *In Vitro* evaluation of Berberine loaded Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System. *Trop J Pharm Research* 14(5): 747-752.

L A M P I R A N

LAMPIRAN

Lampiran 1. Skrining kosurfaktan

Sampel	Serapan				Kadar obat (ppm)
	Pembacaan 1	Pembacaan 2	Pembacaan 3	Rata-rata	
Propilen glikol	1,158	1,161	1,160	1,160	49,71
PEG 400	4,000	4,000	4,000	4,000	172,12

Skrining kosurfaktan dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis , lalu ditentukan kadar obat meloksikam dalam kosurfaktan dengan mengganti nilai rata-rata serapan (y) pada persamaan regresi linear $y = a + bx$, sehingga nilai kadar dapat ditentukan.

$a = 0{,}0067$

$b = 0{,}0232$

$r = 0{,}9952$

Propilen glikol → $y = a + bx$

$1{,}160 = 0{,}0067 + 0{,}0232x$

$1{,}160 - 0{,}0067 = 0{,}0232x$

$x = 1{,}1533/0{,}0232$

$= 49{,}71$ ppm

PEG 400 → $y = a + bx$

$4{,}000 = 0{,}0067 + 0{,}0232x$

$4{,}000 - 0{,}0067 = 0{,}0232x$

$x = 4{,}000/0{,}0232$

$= 172{,}12$ ppm

Lampiran 2. Kurva kalibrasi dan verifikasi metode analisis

- **Pembuatan larutan induk**

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

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

V1 x C1 = V2 x C2
2 ml x 2000 ppm = 50 ml x C2
C2 = 400 ppm/5 ml
C2 = 80 ppm (Larutan induk meloksikam)

- **Perhitungan dalam kurva baku**

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

1) 2 ppm
V1 x C1 = V2 x C2
10 ml x 2 ppm = V2 x 80 ppm
V2 = 0,25 ml
2) 4 ppm
V1 x C1 = V2 x C2
10 ml x 4 ppm = V2 x 80 ppm
V2 = 0,5 ml
3) 6 ppm
V1 x C1 = V2 x C2
10 ml x 6 ppm = V2 x 80 ppm
V2 = 0,75 ml
4) 8 ppm
V1 x C1 = V2 x C2
10 ml x 8 ppm = V2 x 80 ppm
V2 = 1 ml
5) 10 ppm
V1 x C1 = V2 x C2
10 ml x 10 ppm = V2 x 80 ppm
V2 = 1,25 ml

6) 14 ppm

V1 x C1 = V2 x C2

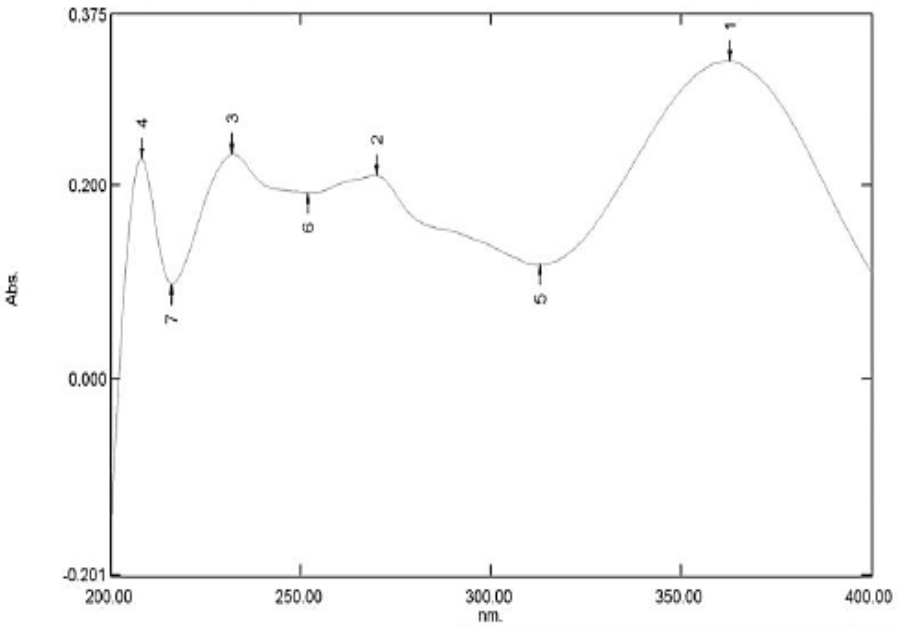
10 ml x 14 ppm = V2 x 80 ppm

V2 = 1,75 ml

a. Penetapan panjang gelombang maksimum

Spectrum Peak Pick Report 04-04-17 11:20:26 AM

Data Set: panjang gelombang maksimum meloksikam - RawData



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

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

Attachment Properties
Attachment: None

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

Panjang gelombang maksimum larutan meloksikam sebesar 363 nm dengan nilai serapannya sebesar 0,327

b. Penentuan *operating time*

Sample Table

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

Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL363.0	Comments
19	meloksikam 14 ppm-19	Unk-Repeat			0.327	
20	meloksikam 14 ppm-20	Unk-Repeat			0.327	
21	meloksikam 14 ppm-21	Unk-Repeat			0.327	
22	meloksikam 14 ppm-22	Unk-Repeat			0.327	
23	meloksikam 14 ppm-23	Unk-Repeat			0.327	
24	meloksikam 14 ppm-24	Unk-Repeat			0.327	
25	meloksikam 14 ppm-25	Unk-Repeat			0.326	
26	meloksikam 14 ppm-26	Unk-Repeat			0.327	
27	meloksikam 14 ppm-27	Unk-Repeat			0.327	
28	meloksikam 14 ppm-28	Unk-Repeat			0.327	
29	meloksikam 14 ppm-29	Unk-Repeat			0.327	
30	meloksikam 14 ppm-30	Unk-Repeat			0.327	
31	meloksikam 14 ppm-Avg	Average		13.790	0.327	Avg of preceding 30 Samples
32						

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

c. Kurva kalibrasi

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

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

a = 0,0067

b = 0,0232

r^2 = 0,9952

$y = 0{,}0067 + 0{,}0232x$

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

d. Verifikasi metode analisis

Konsentrasi (ppm)	Serapan (y)	$\hat{y}$	y-$\hat{y}$	$\lvert y\text{-}\hat{y}\rvert^2$
2	0,049	0,0531	-0,0041	0,00001681
4	0,095	0,0995	-0,0045	0,00002025
6	0,149	0,1459	0,0031	0,00000961
8	0,205	0,1923	0,0127	0,00016129
10	0,237	0,2387	-0,0017	0,00000289
14	0,326	0,3315	-0,0055	0,00003025
Jumlah total ($\Sigma\lvert y\text{-}\hat{y}\rvert^2$)				0,0002411

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

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

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

N = jumlah data

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

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

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

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

LOD = 1,104 ppm

y = 0,0067 + (0,0232 × 1,104)

Serapan LOD = 0,0323

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

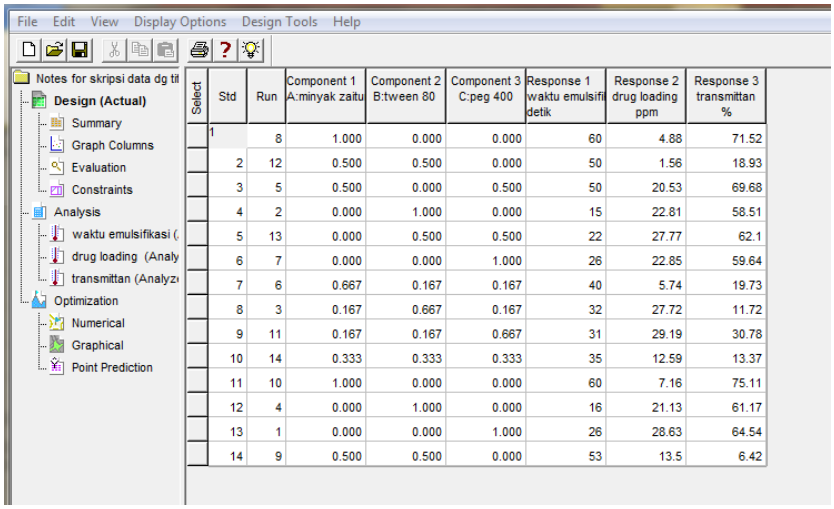
LOQ = $10\ x \frac{0,00004}{0,01099}$

LOQ = 3,346 ppm

y = 0,0067 + (0,0232 × 3,346)

Serapan LOQ = 0,0843

Lampiran 3. Pembuatan formula SNEDDS meloksikam



Select	Std	Run	Component 1 A:minyak zaitu	Component 2 B:tween 80	Component 3 C:peg 400	Response 1 waktu emulsifi detik	Response 2 drug loading ppm	Response 3 transmittan %
1	8	1.000	0.000	0.000	60	4.88	71.52
2	12	0.500	0.500	0.000	50	1.56	18.93
3	5	0.500	0.000	0.500	50	20.53	69.68
4	2	0.000	1.000	0.000	15	22.81	58.51
5	13	0.000	0.500	0.500	22	27.77	62.1
6	7	0.000	0.000	1.000	26	22.85	59.64
7	6	0.667	0.167	0.167	40	5.74	19.73
8	3	0.167	0.667	0.167	32	27.72	11.72
9	11	0.167	0.167	0.667	31	29.19	30.78
10	14	0.333	0.333	0.333	35	12.59	13.37
11	10	1.000	0.000	0.000	60	7.16	75.11
12	4	0.000	1.000	0.000	16	21.13	61.17
13	1	0.000	0.000	1.000	26	28.63	64.54
14	9	0.500	0.500	0.000	53	13.5	6.42

Visualisasi formula SNEDDS meloksikam yang sudah dibuat

1:0:0
(keruh, tidak memisah)

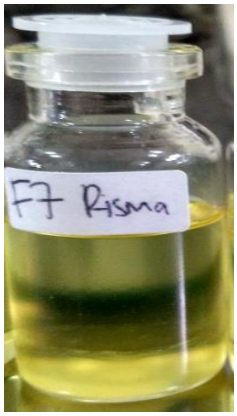
0,5:0,5:0
(jernih, memisah)

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

0:1:0
(jernih, tidak memisah)

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

0:0:1
(jernih, Tidak memisah)



0,667:0,167:0,167
(jernih, memisah)

0,167:0,667:0,167
(jernih, tidak memisah)

0,167:0,167:0,167
(jernih, tidak memisah)

0,333:0,333: 0,333
(jernih, tidak memisah)

1:0:0
(keruh, tidak memisah)

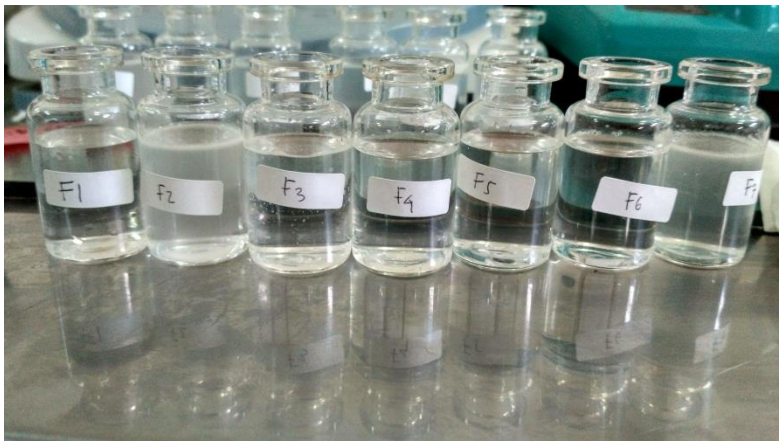
0:1:0
(jernih, tidak memisah)

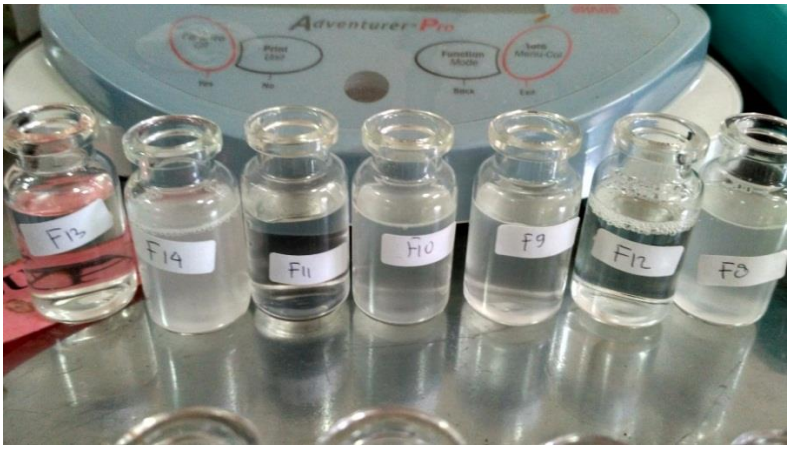
0:0:1
(jernih, tidak memisah)

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

Lampiran 4. Karakterisasi SNEDDS meloksikam

a. Waktu emulsifikasi





Waktu emulsifikasi

F1

(keruh, globul besar)

F2

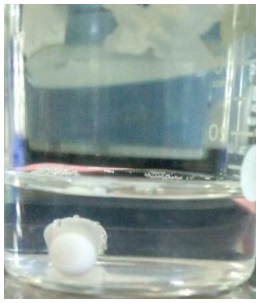
(keruh, globul kecil)

F3

(keruh, globul kecil)

F4

(jernih)



F5

(jernih)

F6

(jernih)

F7

(keruh, globul kecil)

F8

(keruh)

F9

(jernih)

F10

(jernih)

F11

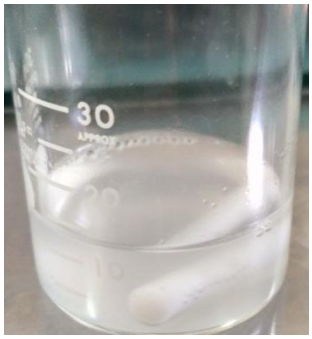
(keruh, globul besar)

F12

(jernih)

F13

(jernih)



F14

(keruh, globul kecil)

b. Penentuan *drug loading*

Sampel formula	Serapan				Kadar obat (ppm)
	Pembacaan 1	Pembacaan 2	Pembacaan 3	Rata-rata	
1	0,120	0,120	0,120	0,120	4,883
2	0,043	0,043	0,042	0,043	1,564
3	0,483	0,484	0,483	0,483	20,53
4	0,536	0,536	0,536	0,536	22,814
5	0,652	0,651	0,651	0,651	27,771
6	0,537	0,537	0,538	0,537	22,857
7	0,140	0,140	0,140	0,140	5,745
8	0,651	0,650	0,650	0,650	27,728
9	0,684	0,682	0,685	0,684	29,193
10	0,299	0,299	0,299	0,299	12,599
11	0,173	0,173	0,173	0,173	7,168
12	0,498	0,497	0,497	0,497	21,133
13	0,670	0,671	0,671	0,671	28,633
14	0,320	0,320	0,320	0,320	13,504

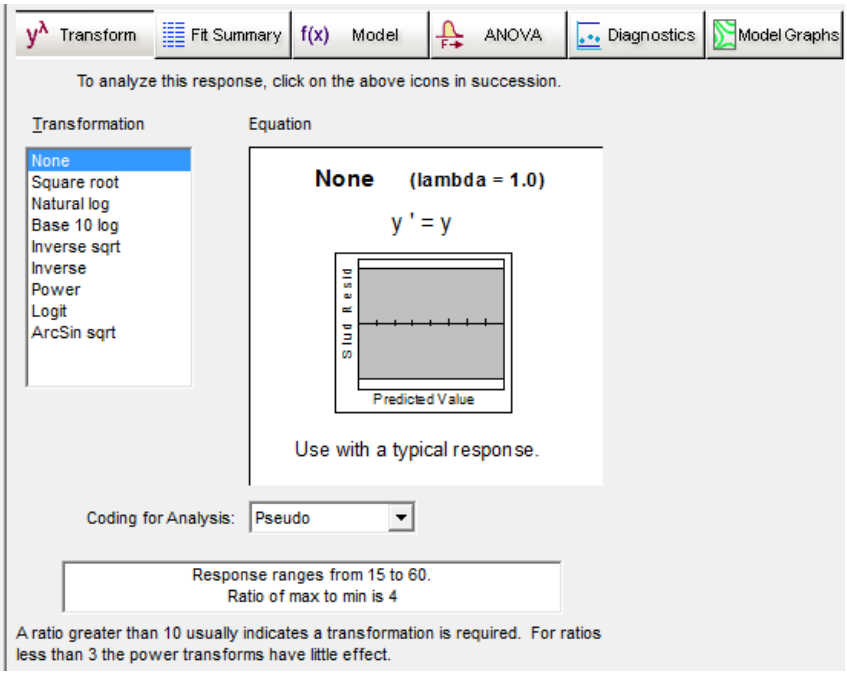
Nilai kadar obat diperoleh dari persamaan $y = a+bx$, dimana nilai y adalah absorbansi rata-rata sampel formula sedangkan x adalah kadar obat (ppm).

a =	0,0067										
b =	0,0232										
r =	0,9976										
kadar obat diperoleh dari persamaan y = a + bx											
1.	y = a + bx			6.	y = a + bx			11.	y = a + bx		
	0,12 = 0,0067 + 0,0232x				0,537 = 0,0067 + 0,0232x				0,173= 0,0067 + 0,0232x		
	4,883621				22,85776				7,168103		
2.	y = a + bx			7.	y = a + bx			12.	y = a + bx		
	0,043 = 0,0067 + 0,0232x				0,14 = 0,0067 + 0,0232x				0,497= 0,0067 + 0,0232x		
	1,564655				5,74569				21,13362		
3.	y = a + bx			8.	y = a + bx						
	0,483 = 0,0067 + 0,0232x				0,65 = 0,0067 + 0,0232x			13.	y = a + bx		
	20,53017				27,72845				0,671= 0,0067 + 0,0232x		
4.	y = a + bx			9.	y = a + bx				28,63362		
	0,536 = 0,0067 + 0,0232x				0,684 = 0,0067 + 0,0232x			14.	y = a + bx		
	22,81466				29,19397				0,32= 0,0067 + 0,0232x		
5.	y = a + bx			10.	y = a + bx				13,50431		
	0,651 = 0,0067 + 0,0232x				0,299 = 0,0067 + 0,0232x						
	27,77155				12,59914						

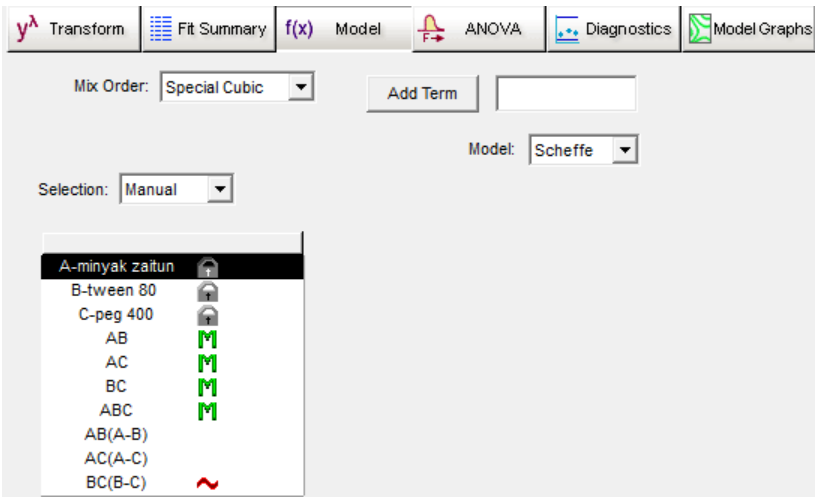
Lampiran 5. ***Simplex Lattice Design***

a. Waktu emulsifikasi

Transformasi waktu emulsifikasi



Penentuan Model



Anova

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

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

Response 1 waktu emulsifikasi

ANOVA for Mixture Special Cubic Model

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

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	2980.17	6	496.69	25.28	0.0002	significant
Linear Mixture	*2713.41*	*2*	*1356.70*	*69.04*	*< 0.0001*	
AB	*242.24*	*1*	*242.24*	*12.33*	*0.0098*	
AC	*22.72*	*1*	*22.72*	*1.16*	*0.3179*	
BC	*7.20*	*1*	*7.20*	*0.37*	*0.5642*	
ABC	*85.29*	*1*	*85.29*	*4.34*	*0.0757*	
Residual	137.55	7	19.65			
Lack of Fit	*132.55*	*3*	*44.18*	*35.35*	*0.0024*	*significant*
Pure Error	*5.00*	*4*	*1.25*			
Cor Total	3117.71	13				

Std. Dev.	4.43	R-Squared	0.9559
Mean	36.86	Adj R-Squared	0.9181
C.V. %	12.03	Pred R-Squared	0.4231
PRESS	1798.48	Adeq Precision	13.460

Component	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
A-minyak zaitun	58.53	1	3.08	51.24	65.81	1.62
B-tween 80	16.33	1	3.08	9.05	23.62	1.62
C-peg 400	26.29	1	3.08	19.01	33.57	1.50
AB	53.72	1	15.30	17.54	89.90	1.94
AC	20.91	1	19.45	-25.08	66.90	1.93
BC	11.77	1	19.45	-34.22	57.76	1.93
ABC	-280.73	1	134.75	-599.35	37.90	2.22

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

waktu emulsifikasi =

+58.53 * A

+16.33 * B

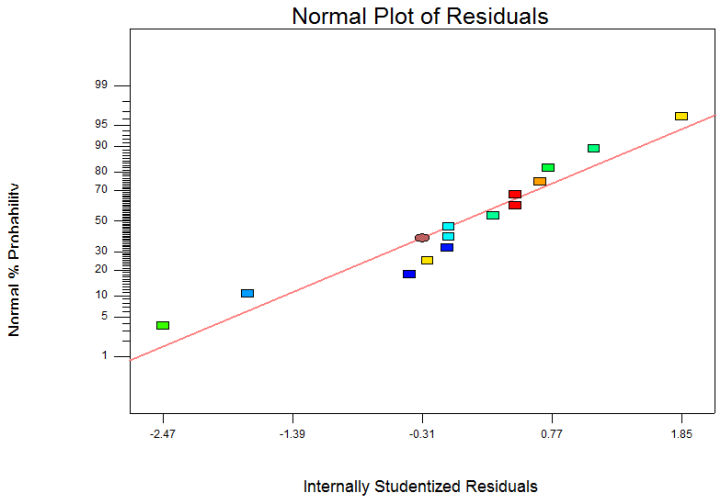
+26.29 * C

+53.72 * A * B

+20.91 * A * C

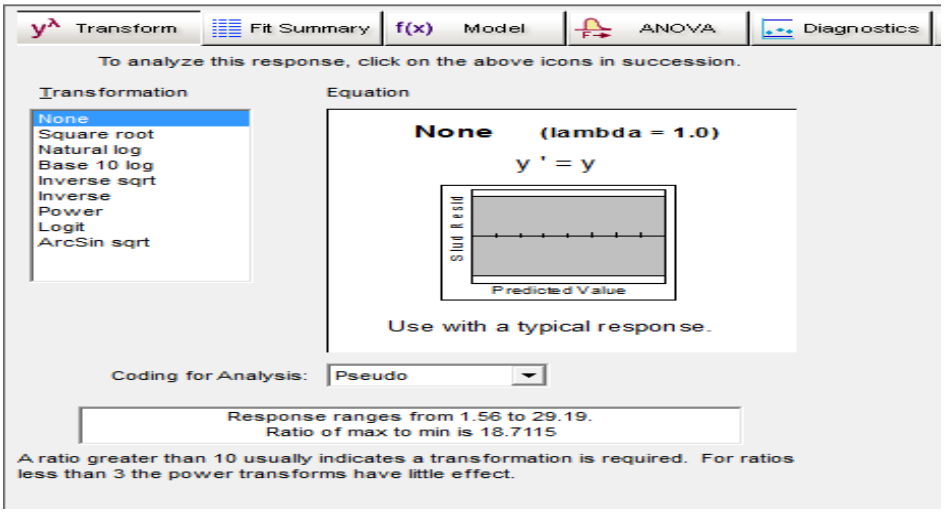
+11.77 * B * C

-280.73 * A * B * C

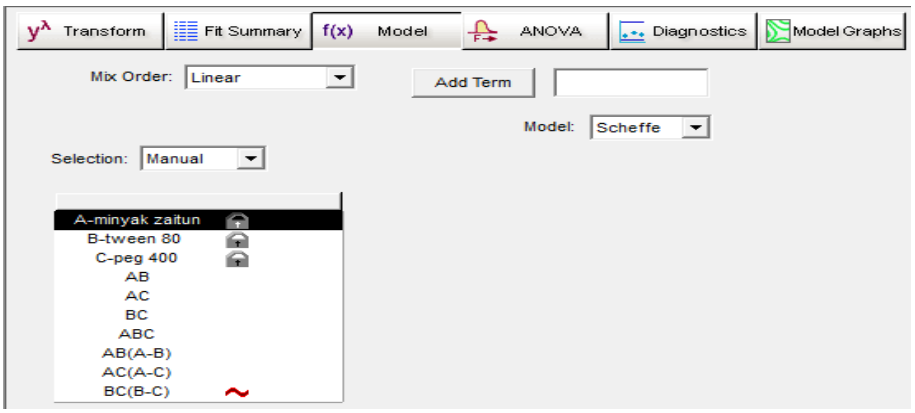


b. Penentuan *drug loading*

Transformasi *drug loading*



Penentuan Model



Anova

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

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

Response 2 drug loading

ANOVA for Mixture Linear Model

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

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	898.10	2	449.05	14.11	0.0009	significant
Linear Mixture	*898.10*	*2*	*449.05*	*14.11*	*0.0009*	
Residual	350.12	11	31.83			
Lack of Fit	*258.12*	*7*	*36.87*	*1.60*	*0.3395*	*not significant*
Pure Error	*92.00*	*4*	*23.00*			
Cor Total	1248.22	13				

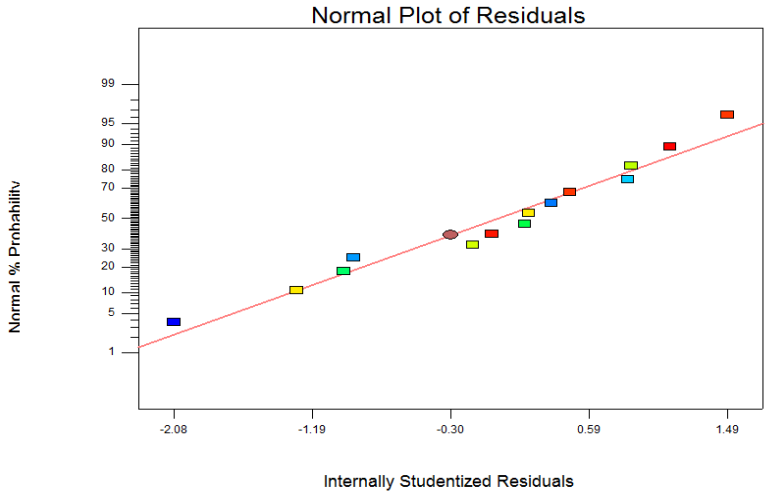
Std. Dev.	5.64	R-Squared	0.7195
Mean	17.58	Adj R-Squared	0.6685
C.V. %	32.10	Pred R-Squared	0.5907
PRESS	510.84	Adeq Precision	9.771

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

Component	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
A-minyak zaitun	3.25	1	3.22	-3.83	10.34	1.09
B-tween 80	21.86	1	3.22	14.77	28.94	1.09
C-peg 400	28.77	1	3.29	21.52	36.02	1.06

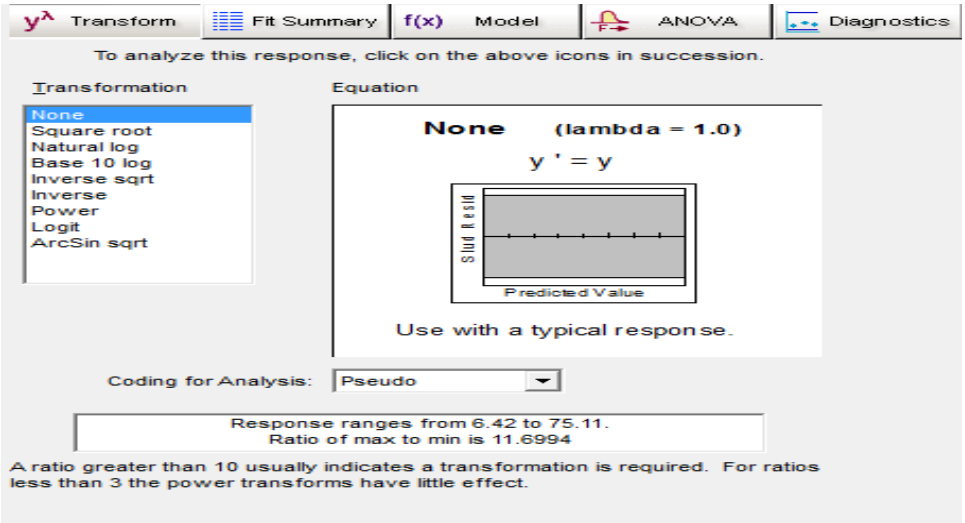
Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

drug loading =
+3.25 * A
+21.86 * B
+28.77 * C

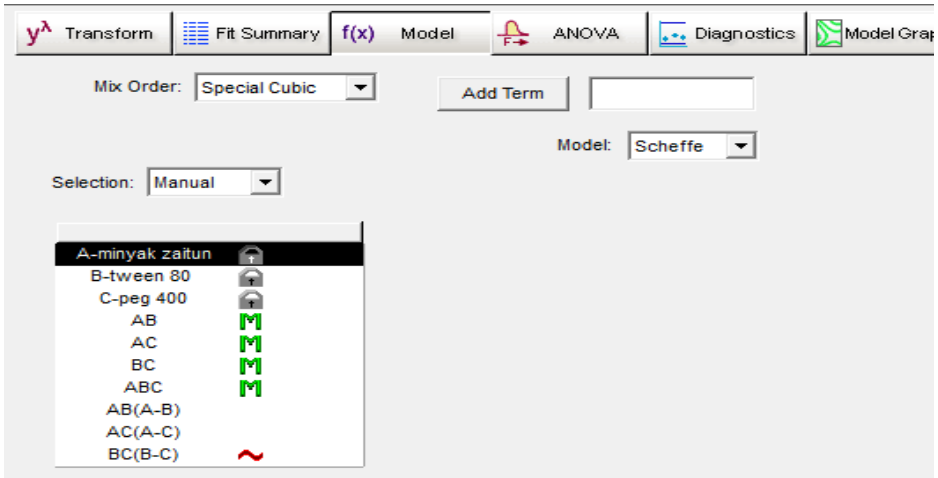


c. Persen transmitan

Transformasi persen transmitan



Penentuan Model



Anova

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

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

Response 3 transmittan

ANOVA for Mixture Special Cubic Model

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

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	8297.72	6	1382.95	26.35	0.0002	significant
Linear Mixture	*665.23*	*2*	*332.62*	*6.34*	*0.0269*	
AB	*3980.27*	*1*	*3980.27*	*75.83*	*< 0.0001*	
AC	*0.073*	*1*	*0.073*	*1.394E-003*	*0.9713*	
BC	*0.48*	*1*	*0.48*	*9.106E-003*	*0.9267*	
ABC	*1086.06*	*1*	*1086.06*	*20.69*	*0.0026*	
Residual	367.42	7	52.49			
Lack of Fit	*267.18*	*3*	*89.06*	*3.55*	*0.1261*	*not significant*
Pure Error	*100.24*	*4*	*25.06*			
Cor Total	8665.14	13				

Std. Dev.	7.24	R-Squared	0.9576
Mean	44.52	Adj R-Squared	0.9213
C.V. %	16.27	Pred R-Squared	0.6614
PRESS	2934.18	Adeq Precision	13.634

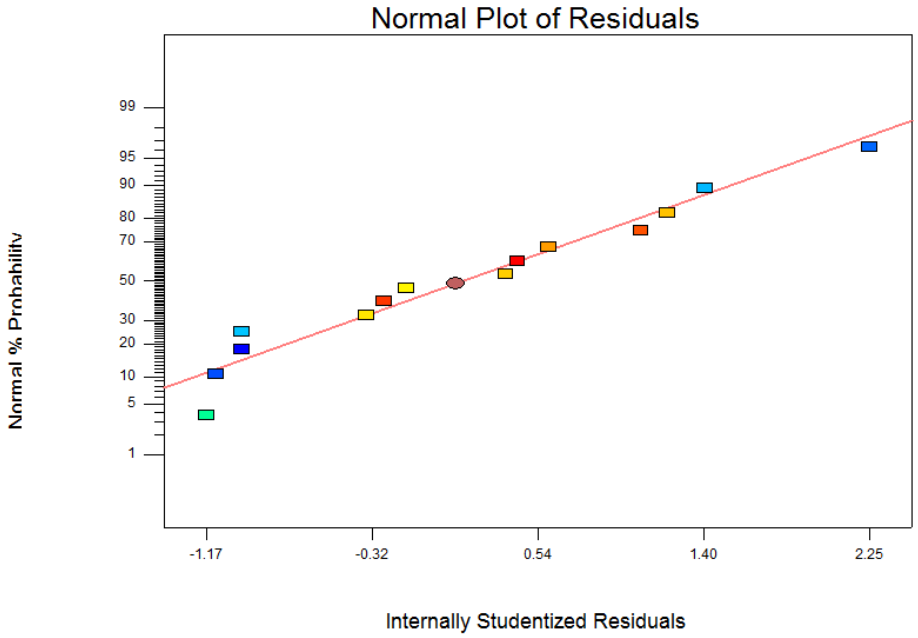
Transform | Fit Summary | f(x) Model | ANOVA | Diagnostics | Model Graphs

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 13.634 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
A-minyak zaitun	72.85	1	5.03	60.95	84.75	1.62
B-tween 80	59.23	1	5.03	47.33	71.13	1.62
C-peg 400	61.44	1	5.03	49.53	73.34	1.50
AB	-217.76	1	25.01	-276.89	-158.63	1.94
AC	1.19	1	31.79	-73.98	76.35	1.93
BC	-3.03	1	31.79	-78.20	72.13	1.93
ABC	-1001.76	1	220.23	-1522.51	-481.01	2.22

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

```
transmittan =
    +72.85 * A
    +59.23 * B
    +61.44 * C
   -217.76 * A * B
     +1.19 * A * C
     -3.03 * B * C
```


Normal Plot of Residuals
Normal % Probability
99
95
90
80
70
50
30
20
10
5
1
-1.17
-0.32
0.54
1.40
2.25
Internally Studentized Residuals

Lampiran 6. Penentuan formula optimum SNEDDS meloksikam

Constraints

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
minyak zaitun	is in range	0	1	1	1	3
tween 80	is in range	0	1	1	1	3
peg 400	is in range	0	1	1	1	3
waktu emulsifika	is in range	17	50	1	1	5
drug loading	is in range	3	29	1	1	3
transmittan	is in range	20	100	1	1	4

- Hasil formula optimum berdasarkan SLD

Komponen SNEDDS	Formula optimum	Karakterisasi SNEDDS		
		Waktu emulsifikasi	*Drug loading*	Persen transmitan
Minyak zaitun	0,026	20,8 detik	21,27 ppm	49,12%
Tween 80	0,913			
PEG 400	0,061			

Lampiran 7. Verifikasi formula optimum SNEDDS meloksikam

Formula optimum

[DataSet0]

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
waktu emulsifikasi (detik)	3	20,667	,4726	20,3	21,2
drug loading (ppm)	3	26,5267	,90523	25,61	27,42
transmitan (%)	3	47,8667	,29023	47,55	48,12

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		waktu emulsifikasi (detik)	drug loading (ppm)	transmitan (%)
N		3	3	3
Normal Parameters[a,b]	Mean	20,667	26,5267	47,8667
	Std. Deviation	,4726	,90523	,29023
Most Extreme Differences	Absolute	,304	,178	,253
	Positive	,304	,178	,196
	Negative	-,219	-,177	-,253
Kolmogorov-Smirnov Z		,527	,308	,438
Asymp. Sig. (2-tailed)		,944	1,000	,991

a. Test distribution is Normal.
b. Calculated from data.

a. Waktu emulsifikasi

[DataSet0]

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
waktu emulsifikasi (detik)	3	20,667	,4726	,2728

One-Sample Test

	Test Value = 20.8					
					95% Confidence Interval of the Difference	
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Lower	Upper
waktu emulsifikasi (detik)	-,489	2	,673	-,1333	-1,307	1,041

b. *Drug loading*

[DataSet0]

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
transmitan (%)	3	47,8667	,29023	,16756

One-Sample Test

	Test Value = 49.12					
					95% Confidence Interval of the Difference	
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Lower	Upper
transmitan (%)	-7,480	2	,017	-1,25333	-1,9743	-,5324

c. Persen transmitan

[DataSet0]

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
drug loading (ppm)	3	26,5267	,90523	,52263

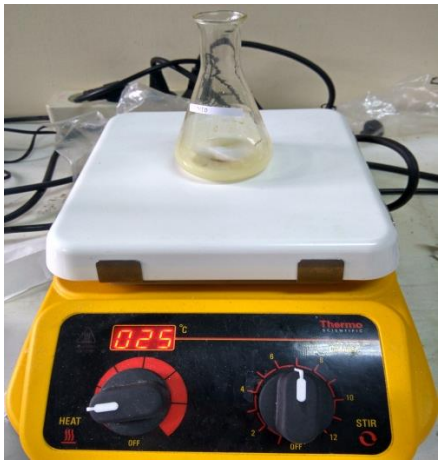
One-Sample Test

	Test Value = 21.27					
					95% Confidence Interval of the Difference	
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Lower	Upper
drug loading (ppm)	10,058	2	,010	5,25667	3,0080	7,5054

Lampiran 8. Dokumentasi penelitian

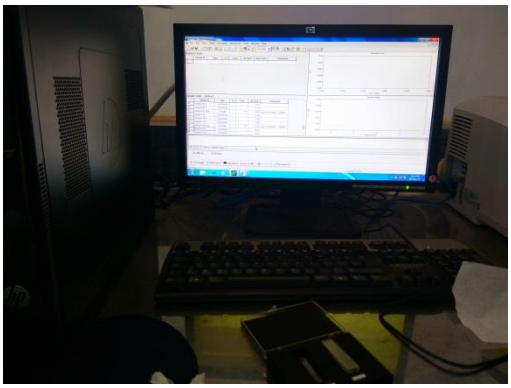
Obat meloksikam murni

Neraca analitik



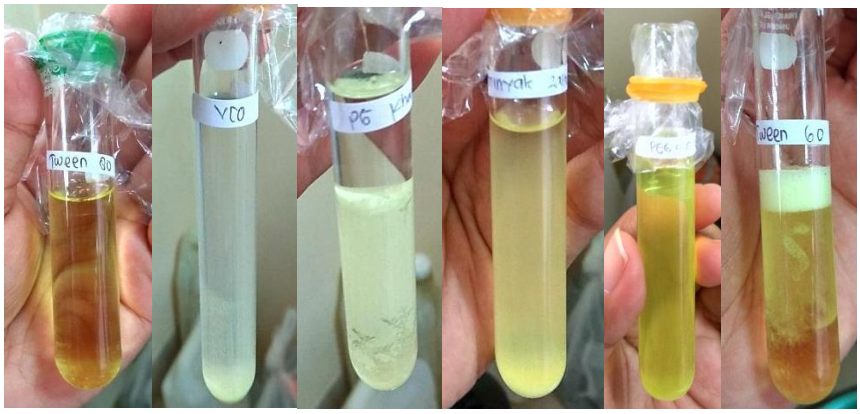
Magnetic stirrer

Alat Sentrifugator



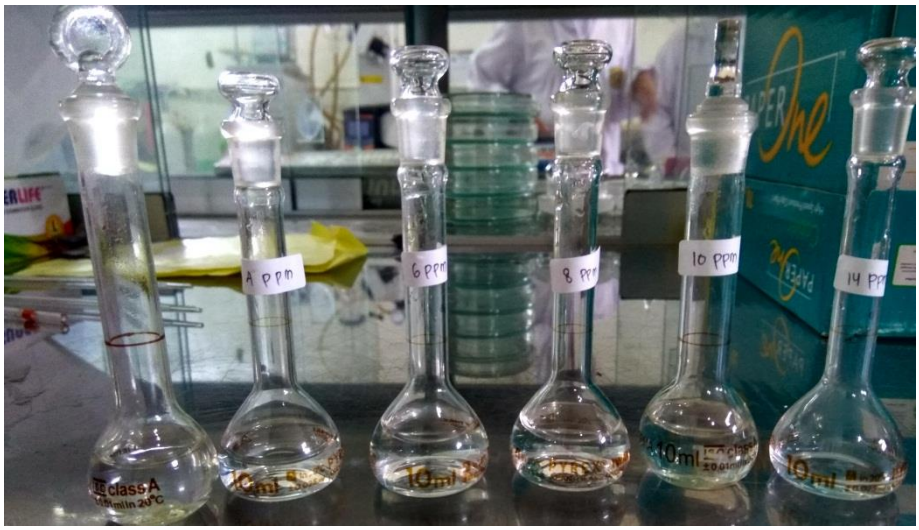
Spektrofotometer UV-Vis

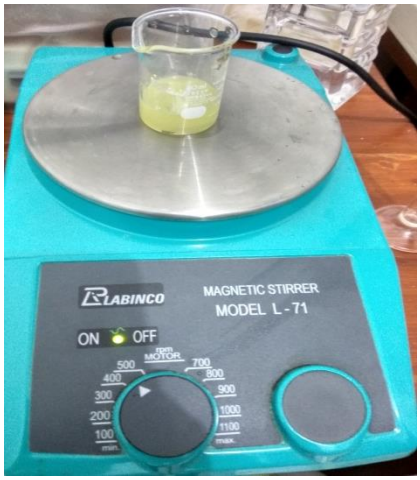
Hasil sentrifugasi bahan dengan Sentrifugator



Larutan standar sampel

6 seri konsentrasi dalam untuk kurva baku dengan pengenceran 10 ml





Pembuatan SNEDDS meloksikam

Hasil *mixing* dengan *magnetic stirrer*