

**FORMULASI SISTEM NANOEMULSI MELOXICAM MENGGUNAKAN
Virgin Coconut Oil (VCO) SEBAGAI FASE MINYAK**

SKRIPSI

Oleh:
ALFIYAH NUR ROHMAH OCTARIKA
NIM. 13670019



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2017**

**FORMULASI SISTEM NANOEMULSI MELOXICAM MENGGUNAKAN
Virgin Coconut Oil (VCO) SEBAGAI FASE MINYAK**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada:
Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam Memperoleh Gelar
Sarjana Farmasi (S.Farm)**

**OLEH:
ALFIYAH NUR ROHMAH OCTARIKA
NIM. 13670019**

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2017**

**FORMULASI SISTEM NANOEMULSI MELOXICAM MENGGUNAKAN
Virgin Coconut Oil (VCO) SEBAGAI FASE MINYAK**

SKRIPSI

OLEH:
ALFIYAH NUR ROHMAH OCTARIKA
NIM. 13670019

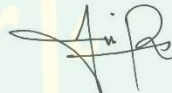
Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:
Tanggal: 2017

Pembimbing I



Rahmi Annisa, M.Farm., Apt
NIP.19890416 20170101 1 124

Pembimbing II



Hajar Sugihantoro, M.PH., Apt
NIP. 19851216 20160801 1083

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi



Dr. Rubiatul Mutiah, M.Kes., Apt
NIP. 19600203 200912 2 001


**FORMULASI SISTEM NANOEMULSI MELOXICAM MENGGUNAKAN
Virgin Coconut Oil (VCO) SEBAGAI FASE MINYAK**

SKRIPSI

OLEH:
ALFIYAH NUR ROHMAH OCTARIKA
NIM. 13670019

**Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
Dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)**

Tanggal: 2017

Penguji Utama : Weka Sidha B, M.Farm.,Apt (.....)
Ketua Penguji : Dr. Roihatul Mutiah, M.Kes, Apt (.....)
Sekretaris Penguji : Rahmi Annisa, M.Farm.,Apt (.....)
Anggota Penguji : Hajar Sugihantoro, M.PH., Apt (.....)

Mengesahkan,

Ketua Jurusan Farmasi



Dr. Roihatul Mutiah, M.Kes, Apt

NIP. 19800203 200912 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Alfiyah Nur Rohmah Octarika
NIM : 13670019
Jurusan : Farmasi
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan
Judul : Formulasi Sistem Nanoemulsi Meloxicam Menggunakan
Virgin Coconut Oil (VCO) Sebagai Fase Minyak

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 06 Desember 2017

Yang membuat pernyataan,



Alfiyah Nur Rohmah Octarika

NIM. 13670019

MOTO

خَيْرُ النَّاسِ أَنْفَعُهُمْ لِلنَّاسِ

“Sebaik-baik manusia adalah yang paling bermanfaat bagi manusia lainnya”



HALAMAN PERSEMBAHAN

Bismillahirrohmannirrohim

Dari relung hati yang dalam...

Kuucapkan beribu syukur atas nikmat-Mu Ya Allah

Yang telah memberikan kekuatan dalam setiap langkah

Sholawat serta salam kepada Rasulullah Muhammad SAW yang telah memberiku kebnaggaan dengan menjadi salah satu orang yang terpilih

Ku persembahkan Skripsi ini:

Untuk ayahku Suwarsihono, ibuku Umi Anifah dan nenekku Alimah
yang dengan ikhlas mendidikku dari kecil

Ku harap Engkau senantiasa di bawah naungan kasih sayang-Nya

Untuk adik-adikku tercinta Alfian Khoirul Muttaqin, Alfian Ilmi Muhammad
dan Alfian Nur Muhammad yang selalu mensupport untuk terus berjuang hingga

Skripsi ini selesai

Untuk saudara-saudaraku dan teman-teman GOLFY 2013

Terimakasih atas doanya selama ini

Thanks for All....

KATA PENGANTAR



Puji syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan penelitian yang berjudul **“Formulasi Sistem Nanoemulsi Meloxicam Menggunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai Fase Minyak”** ini dengan baik. Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada junjungan kita, Nabi Muhammad SAW yang telah membimbing kita ke jalan yang benar, yaitu jalan yang diridhai Allah SWT. Penelitian ini merupakan salah satu syarat menyelesaikan program S1 di Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

Seiring terselesainya penyusunan penelitian ini, dengan penuh kesungguhan dan kerendahan hati, saya mengucapkan terimakasih kepada:

1. Bapak Prof. Dr. H. Abd. Haris. M.Ag, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Bapak Bambang Pardjianto, Sp. B., Sp.BP-RE (K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan, UIN Maliki Malang.
3. Ibu Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes, Apt, selaku Ketua Jurusan Farmasi, UIN Maliki Malang

4. Ibu Rahmi Annisa, M.Farm., Apt selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, dan nasehat serta bantuan materil maupun moril kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.
5. Ibu Dr. RoihatulMuti'ah, M.Kes, Apt selaku konsultan yang telah meluangkan waktu untuk membimbing saya demi terselesainya penelitian ini.
6. Bapak Hajar Sugihantoro, M.PH., Apt selaku pembimbing agama yang telah memberikan masukan dan nasehat kepada saya.
7. Bapak Weka Sidha Bhagawan, M.Farm, Apt selaku penguji Utama yang bersedia menguji dan memberikan arahan kepada saya.
8. Keluargaku yaitu Ayahku, Suwarsihono dan Ibuku, Umi Anifah serta nenekku, Alimah yang senantiasa mendoakan, membimbing, dan memberi dukungan dalam segala bentuk yang tak mungkin terbalaskan. Adik-adikku, Alfiyan Khoirul Muttaqin, Alfiyan Ilmi Muhammad dan Alfiyan Nur Muhammad yang telah memberi dukungan dan mengisi hidup dengan penuh kasih sayang dancanda. Semua keluarga besarku yang selalu mendo'akan dan mendukung ku.
9. Para dosen pengajar di jurusan farmasi yang telah memberikan bimbingan dan membagi ilmunya kepada penulis selama berada di UIN Maliki Malang.
10. Para Guru selama saya sekolah mulai dari TK Al-Choiriyah Seblak, MISS Ar-Rohman Nglaban, MTsS Ar-Rohman Nglaban, SMA A. Wahid Hasyim Tebuireng, yang telah mengajar dan membimbing saya sehingga saya bisa sampai pada tahap ini.

11. Teman-teman Farmasi angkatan 2013 khususnya teman seperjuangan transdermal (Ayunin, Shinta, Zahra, Caca) yang telah berbagi kebersamaannya dalam senang maupun susah, sehingga tetap terjaga persaudaraan kita.
12. Sahabat serta teman-teman Farmasi angkatan 2013 (Golfy) yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas segala bantuannya kepada penulis.
13. Teman-teman kos (Olden, Dina, Fatim, Delvi, Keni, Wulan) yang telah memberikan semangat selama penelitian dan penyelesaian skripsi.

Penulis menyadari adanya kekurangan dan keterbatasan dalam penelitian ini. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurnaan penelitian ini. Akhir kata, penulis berharap semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Malang, 27 September 2017

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN	
MOTTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
ABSTRAK	xi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.4 Manfaat Penelitian	8
1.4.1 Manfaat Akademik	9
1.4.2 Manfaat Praktis	9
1.5 Batasan Masalah	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit	10
2.1.1 Anatomi	10
2.2 Fisiologi dan Biokimia Kulit	12
2.2.1 Pernapasan Kulit	12
2.2.2 Mantel Asam Kulit	12
2.2.3 sistem Pengaturan Air Kulit	13
2.2.4 Permeabilitas dan Penetrasi Kulit	13
2.3 Fungsi Biologik Kulit	14
2.4 Nanoemulsi	15
2.5 Komponen Pembentuk Nanoemulsi	17
2.5.1 Fase Minyak	18
2.5.2 Surfaktan	18
2.5.3 Kosurfaktan	19

2.6 Monografi Bahan.....	19
2.6.1 Meloxicam.....	19
2.6.2 <i>Virgin Coconut Oil</i> (VCO).....	21
2.6.3 Tween 80.....	21
2.6.4 Asam Oleat.....	22
2.6.5 Propilen Glikol.....	22
2.7 Sel Difusi Franz.....	23
2.8 Spektrofotometer UV-Vis.....	24
2.9 Mekanisme Transport Sediaan Transdermal.....	30

BAB III KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual.....	33
3.2 Hipotesis Penelitian.....	35

BAB IV METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	36
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	38
4.2.1 Waktu Penelitian.....	38
4.2.2 Tempat Penelitian.....	38
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	38
4.3.1 Variabel Penelitian.....	38
4.3.2 Definisi Operasional.....	38
4.4 Alat dan Bahan Penelitian.....	39
4.4.1 Alat-alat Penelitian.....	39
4.4.2 Bahan-bahan Penelitian.....	40
4.5 Tahapan Penelitian.....	40
4.5.1 Dosis Meloxicam dalam Sistem Nanoemulsi.....	40
4.5.2 Tahapan Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4.....	40
4.5.2.1 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4.....	40
4.5.2.2 Penentuan Panjang Gelombang Meloxicam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4.....	40
4.5.2.3 Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4.....	41
4.5.3 Parameter Formula Sistem Nanoemulsi.....	41
4.5.4 Rancangan Formula.....	42
4.5.5 Pembuatan Sistem Nanoemulsi.....	44
4.5.6 Evaluasi Sediaan.....	46
4.5.6.1 Organoleptis.....	46
4.5.6.2 Pengukuran pH.....	46
4.5.6.3 Pemeriksaan Tipe Nanoemulsi.....	46

4.5.6.4 Pengukuran Distribusi Ukuran Partikel.....	46
4.5.6.5 Efisiensi Penjerapan.....	47
4.5.6.6 Uji Stabilitas Fisik.....	48
4.5.6.7 Uji Pelepasan Meloxicam dalam Sistem Nanoemulsi.....	48
4.6 Analisis statistika.....	50
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	
5.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4.....	52
5.1.1 Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,4.....	52
5.1.2 Penentuan Panjang gelombang meloxicam dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.....	52
5.1.3 Pembuatan Kurva kalibrasi meloxicam dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.....	53
5.2 Pembuatan Nanoemulsi Meloxicam.....	54
5.3 Evaluasi Fisik Nanoemulsi Meloxicam.....	59
5.3.1 Uji Organoleptis.....	59
5.3.2 Uji pH.....	60
5.3.3 Uji Tipe Nanoemulsi.....	62
5.3.4 Uji Ukuran Partikel.....	63
5.3.5 Uji Efisiensi Penjerapan.....	66
5.3.6 Uji Stabilitas Fisik.....	68
5.4 Uji Pelepasan.....	75
BAB VI PENUTUP	
6.1 Simpulan.....	80
6.2 Saran.....	80
DAFTAR PUSTAKA.....	82
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Formula Sistem Nanoemulsi dengan Bahan Aktif	43
Tabel 4.2 Formula Sistem Nanoemulsi Tanpa Bahan Aktif	44
Tabel 5.1. Data organoleptis nanoemulsi Meloxicam	60
Tabel 5.2. Hasil pengukuran pH nanoemulsi Meloxicam	61
Tabel 5.3. Hasil pengukuran ukuran partikel nanoemulsi Meloxicam	64
Tabel 5.4. Hasil uji efisiensi penjerapan nanoemulsi Meloxicam	66
Tabel 5.5. Fluks pelepasan meloxicam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Penampang Kulit	11
Gambar 2.2 Bentuk droplet nanoemulsi tipe M/A	17
Gambar 2.3 Struktur Meloxicam	19
Gambar 2.4 Rumus Bangun Tween 80	22
Gambar 2.5 Struktur Kimia Propilenglikol	23
Gambar 2.6 Sel Difusi Franz	24
Gambar 5.1 Panjang Gelombang Meloxicam	53
Gambar 5.2 Kurva baku Meloxicam dalam larutan dapar fosfat pH 7,4	54
Gambar 5.3 Sediaan Nanoemulsi Meloxicam	58
Gambar 5.4 Grafik Uji pH Meloxicam	62
Gambar 5.5 Hasil Uji Tipe Emulsi	63
Gambar 5.6 Ukuran Partikel Nanoemulsi Meloxicam	65
Gambar 5.7 Efisiensi Penjerapan Nanoemulsi Meloxicam	67
Gambar 5.8 Grafik Uji Stabilitas Suhu Ruang	69
Gambar 5.9 Grafik Uji Stabilitas Suhu Tinggi	71
Gambar 5.10 Grafik Uji Stabilitas Suhu Rendah	73
Gambar 5.11 Hasil Pelepasan Nanoemulsi Meloxicam	77
Gambar 5.12 Fluks Pelepasan Nanoemulsi Meloxicam	78

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Skema Kerja

Lampiran 2: Hasil Uji Organoleptis

Lampiran 3: Hasil Uji pH

Lampiran 4 : Hasil Uji Ukuran Partikel

Lampiran 5: Hasil Uji Penjerapan

Lampiran 6: Hasil Uji Stabilitas Fisik

Lampiran 7: Hasil Uji Pelepasan

Lampiran 8: Dokumentasi Penelitian



DAFTAR SINGKATAN

NSAID	Non Steroid Anti Inflammatory Drug
RA	Rheumatoid Arthritis
OA	Osteoarthritis
COX	Siklooksigenase
VCO	Virgin Coconut Oil
MCT	Medium Chain Triglycerides
pH	potensial Hidrogen
UV-Vis	Ultra Violet-Visible
NMF	Natural Moisturizing Factor
O/W	Oil in Water
W/O	Water in Oil
HLB	Hydrophylic-Lipophylic Balance
BCS	Biopharmaceutical Classification System
MCFA	Medium Chain Fatty Acid
TFA	Trans Fatty Acid
ANOVA	Analisis of Varian
PSA	Paricel Size Analyzer
PPM	Part Per Million
RPM	Revolutions Per Minute

ABSTRAK

Octarika, A, N, R. 2017. Formulasi Sistem Nanoemulsi Meloxicam Menggunakan Virgin Coconut Oil (VCO) sebagai Fase Minyak. Skripsi. Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembimbing: (I) RahmiAnnisa, M.Farm., Apt.
(II) Dr. RoihatulMuti'ah, M.Kes., Apt.

Meloxicam adalah salah satu obat anti inflamasi non-steroid (NSAID) yang memiliki kelarutan rendah dan menyebabkan terjadinya iritasi lambung. Oleh karena itu, untuk menghindari efek tersebut meloxicam dapat diformulasikan dalam bentuk topikal. Penelitian ini bertujuan untuk membuat sediaan nanoemulsi yang stabil serta mengetahui pengaruh konsentrasi VCO terhadap laju pelepasan meloxicam. Formulasi ini menggunakan *Virgin Coconut Oil* sebagai fase minyak dengan berbagai konsentrasi yaitu 3%, 5% dan 8%.

Formulasi nanoemulsi meloxicam dilakukan dengan menggunakan metode emulsifikasi. Parameter yang diamati meliputi organoleptis, pH, tipe nanoemulsi, ukuran partikel, efisiensi penyerapan, stabilitas fisik dan pengujian pelepasan meloxicam.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nanoemulsi meloxicam dengan variasi konsentrasi minyak memberikan hasil yang sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan. Namun terdapat ketidakstabilan formula nanoemulsi pada penyimpanan suhu tinggi. Ukuran nanoemulsi formula 1, 2 dan 3 berturut-turut yaitu 12,68 nm, 11,72 nm dan 17,08 nm. Formula dengan nilai fluks pelepasan tertinggi pada formula 2 yaitu $8,216 \pm 0,119 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$.

Kata kunci: Meloxicam, nanoemulsi, *Virgin Coconut Oil* (VCO), pelepasan.

ABSTRACT

Octarika, A, N, R. 2017. Formulation of Nanoemulsion System of Meloxicam Using Virgin Coconut Oil (VCO) as Oil Phase. Thesis. Department of Pharmacy Faculty of Medicine and Health Sciences. Maulana Malik Ibrahim Islamic State University of Malang.

Advisor: (I) Rahmi Annisa, M.Farm., Apt.
(II) Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt.

Meloxicam is one of non-steroid anti inflammation drug (NSAID) which has low solubility, can irritate stomach even bleeding. Thus, meloxicam can be formulated into topical form. This research aims to make a stable nanoemulsion preparation and find out the effect of VCO concentration towards meloxicam release rate. This formulation uses Virgin Coconut Oil as oil phase with various concentration, 3%, 5%, and 8%.

Meloxicam nanoemulsion was formulated using emulsification method. The parameters being examined are organoleptis, pH, nanoemulsion type, particle size, capture efficiency, physic stability and nanoemulsion release test.

The result of meloxicam nanoemulsion with oil concentration variation meet the expected specifications. However, there was an instability of formula when it was on high temperature. The particle size of nanoemulsion was measured using Particle Size Analyzer. Nanoemulsion size of formula 1, 2, and 3 are 12.68 nm, 11.72 nm, and 17.08 nm respectively. Release test of Meloxicam was conducted using Franz diffusion cell. Formula II has the highest release flux, which is $8,216 \pm 0,119 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minutes}^{1/2}$.

Keywords: Meloxicam, nanoemulsi, *Virgin Coconut Oil* (VCO), release.

الملخص

أوكتاريكا، أ. ن. ر. ٢٠١٧. صياغة نظام ميلوكسيكام نانولولزيون باستخدام زيت جوز الهند البكر كمرحلة النفط. البحث العلمي. قسم الصيدلة، كلية الطب والعلوم الصحية جامعة الإسلامية الحكومية مولانا مالك إبراهيم مالانج.

المشرف (١): رحمة النساء الماجستير، المشرف

(٢): الدكتور رائحة المطيعة الماجستير

ميلوكسيكام هو غير الستيرويدية المضادة للالتهابات المخدرات التي لديها ذوبانية منخفضة، يمكن أن تهيج المعدة وحتى النزيف. لذلك، ميلوكسيكام يمكن أن تصاغ في شكل موضعي. والهدف من هذا البحث هو جعل إعداد مستقر نانومولزيون ومعرفة تأثير تركيز فكو على معدل الافراج ميلوكسيكام. تستخدم هذه الصيغة زيت جوز الهند البكر كمرحلة زيتية مع تركيزات مختلفة من ٠.٣٪، ٠.٥٪ و ٠.٨٪.

تم تنفيذ الصيغة النانومولسي ميلانويكام بواسطة طريقة الاستحلاب. وشملت المعلمات لوحظ الحموضة، ودرجة الحموضة، نوع نانولولزيون، حجم الجسيمات، وكفاءة الامتصاص والاستقرار المادي و ميلوكسيكام الافراج عن الاختبار.

وأظهرت النتائج أن نانومولسي ميلوكسيكام مع اختلاف تركيز الزيت أعطى النتيجة وفقا للمواصفات المطلوبة. ومع ذلك هناك عدم استقرار الصيغة عندما يتم وضعه في درجة حرارة ساخنة. نانومولسي قياس حجم الجسيمات باستخدام بارتيسيل حجم محلل. كان حجم نانومولسي من الصيغة ١ و ٢ و ٣ ١٢،٦٨ نانومتر، ١١،٧٢ نانومتر و ١٧،٠٨ نانومتر على التوالي. تم إجراء اختبار الإفراج ميلوكسيكام باستخدام الخلايا فرانز نشرها. الصيغة ٢ لديها أعلى تدفق إطلاق ٨،٢١٦ ± ٠.١١٩ ميكروغرام / سم ٢ / دقيقة ٢/١.

كلمة المفتاح: ميلوكسيكام، نانولولزيون، زيت جوز الهند البكر، اطلاق

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obat merupakan suatu zat yang dimaksudkan untuk dipakai dalam diagnosis, mengurangi rasa sakit, mengobati atau mencegah penyakit pada manusia atau hewan (Ansel, 1989). Penyakit itu sendiri terdiri dari dua macam, yaitu penyakit rohani dan penyakit jasmani. Penyakit jasmani dapat disembuhkan dengan cara terapi medis seperti penggunaan obat-obatan, tentunya penyakit tersebut bisa sembuh dengan seizin Allah SWT. Seperti dalam firman-Nya Q.S. Asy-Syu'ara': 80

وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku (Q.S. Asy-Syu'ara': 80)

Ayat di atas menegaskan suatu keyakinan yang harus dipegang oleh umat Islam, yaitu Allah-lah yang memberi kesembuhan. Di dalam tafsirnya, Al-Maroghi dan Al-Harari mengatakan ketika aku sakit, tidak ada seorangpun selain Allah yang bisa memberiku obat. Tidak juga dokter (al-Maroghi, tt: 19/72).

Ayat tersebut juga mengandung nilai-nilai yang dapat memotivasi penderita maupun praktisi kesehatan, diantaranya yaitu mendorong kepada penderita penyakit dan keluarganya untuk tetap optimis akan kesembuhannya dan tidak berputus asa melakukan berbagai usaha serta berdoa memohon

kepada Allah SWT untuk memberikan obat atas penyakit yang dideritanya. Para praktisi kesehatan juga harus ingat bahwa pada hakekatnya yang menyembuhkan penderita dari penyakitnya adalah Allah SWT. Para praktisi kesehatan hanyalah sebagai perantara bukan pemberi kesembuhan. Allah-lah yang menentukan kesembuhan seseorang. Segala sesuatu terjadi hanya atas izin Allah. Dengan demikian, para praktisi kesehatanpun akan selalu memohon kepada Allah untuk memberi kesembuhan kepada pasiennya dan mereka pun insya Allah akan terhindar dari sikap sombong dan membanggakan diri. Selain itu, ayat di atas juga mengandung nilai bahwa obat dan kondisi sehat merupakan nikmat Allah swt yang harus disyukuri. Al-Maroghi ketika menafsiri ayat di atas menjelaskan bahwa ketika aku sakit, Allah-lah yang memberiku nikmat berupa obat (Al-Maroghi, tt: 19/72). Salah satu nikmat dari Allah ketika Allah SWT, memberikan obat dari penyakit apa saja yang diderita oleh seorang hamba yaitu dengan memberikannya kesembuhan. Nabi SAW bersabda:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

“Tidaklah Allah menurunkan suatu penyakit, melainkan Dia turunkan pula obat untuk penyakit tersebut.” (HR. Bukhari).

Dari ayat tersebut membuktikan bahwa betapa Maha pengasih dan Maha besar Allah telah memberikan obat atas segala macam penyakit. Dan sudah seharusnya kita bersyukur atas rahmat dan karunia yang diberikan oleh Allah SWT. Hadist tersebut juga memberikan pelajaran agar kita selalu memiliki keyakinan tentang apapun penyakit yang kita derita pastilah ada

obatnya. Adapun cara mensyukuri nikmat sehat tersebut yaitu dengan menjaga kesehatan agar terhindar dari berbagai penyakit, dan menggunakan nikmat kesehatan itu untuk beribadah dan beraktifitas yang selaras dan sesuai dengan aturan dan syari'at Allah SWT.

Penggunaan obat harus disesuaikan dengan penyakitnya, baik itu jenis obatnya maupun sediaanannya. Obat dapat digolongkan berdasarkan tempat atau lokasi pemakaiannya, yaitu obat sistemik misalnya obat-obat peroral, dan obat topikal (Anief, 1994).

NSAID (*Non Steroid Anti Inflammatory Drug*) merupakan salah satu jenis obat yang telah banyak digunakan dalam pengobatan Rheumatoid Arthritis (RA), Osteoarthritis (OA) dan kondisi terkait lainnya. Meloxicam adalah salah satu obat anti inflamasi non-steroid (NSAID). Obat ini umumnya diindikasikan pada terapi simptomatik berbagai jenis rematik, baik yang artikular maupun yang non artikular, misalnya: artritis rematoid, osteoarthritis.

Menurut BNF (2009), meloxicam merupakan salah satu obat AINS (Anti Inflamasi Non Steroid) yang dapat digunakan dalam pengobatan *arthritis, rheumatic, osteoarthritis*, dan penyakit sendi lainnya. Selain itu, Aronson (2005) juga menyatakan bahwa pada penggunaan per oral, meloxicam dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal, dispepsia, diare, infeksi saluran cerna atas, mual dan kembung. Untuk itu meloxicam dapat dibuat dalam bentuk sediaan topikal. Penelitian Saleem dan Bala (2010) menunjukkan bahwa meloxicam yang dibuat dalam bentuk dispersi padat menggunakan siklodekstrin memiliki permeasi obat yang tinggi pada kulit tikus.

Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), meloxicam merupakan golongan obat BCS kelas 2. Obat golongan kelas 2 memiliki karakteristik kelarutan rendah dan permeabilitasnya tinggi. Kelarutan suatu obat berpengaruh terhadap laju disolusi suatu obat sehingga laju disolusi obat menjadi *rate limiting step*-nya golongan obat BCS kelas 2 yang mempengaruhi absorpsi obat (Khunsa, *et al.*, 2015). Oleh karena itu, Obat yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air, perlu dilakukan modifikasi untuk meningkatkan kelarutannya dan untuk mencegah terjadinya efek yang tidak diinginkan, maka penggunaan meloxicam dapat dikembangkan dalam bentuk sediaan topikal.

Sediaan topikal terdiri dari dua jenis yaitu konvensional seperti krim, gel dan salep merupakan sediaan yang ditujukan untuk penggunaan lokal. Dan sediaan transdermal yang ditujukan untuk memberikan efek sistemik, obat dengan sistem transdermal lebih fokus pada proses penetrasinya yang melalui kulit sehingga obat mencapai efek terapeutik. Penetrasi obat dapat melalui penetrasi *transepidermal* maupun *transapendageal*. Penetrasi *transepidermal* terdapat dua rute yaitu interseluler untuk obat yang bersifat lipofilik dan transeeluler untuk obat yang bersifat hidrofilik. Rute penghantaran transdermal memiliki banyak keuntungan dari pada pemberian oral diantaranya yaitu menghindari metabolisme hepatic, menghindari kontak langsung obat dengan mukosa lambung, pemberiannya mudah, lebih nyaman bagi pasien dan mudah dihentikan jika terjadi efek samping yang tidak diinginkan (Aggarwal & Dhawan, 2006). Kulit merupakan suatu membran tipis dimana penetrasi obat

pada kulit dapat berlangsung secara difusi pasif, difusi aktif atau terfasilitasi (Martin, 1993).

Penelitian terdahulu mengindikasikan bahwa obat NSAID memberikan hasil yang optimal ditinjau dari pelepasan, penetrasi bahan obat dan ketahanan lipat ketika diformulasikan dalam bentuk sediaan *patch* transdermal dengan menggunakan sistem matrik kombinasi selulose sebanyak 350 mg dan PVP K 30 sebanyak 100 mg (Aslicha, 2013). Penelitian Yuli Anggraini (2012) menunjukkan bahwa rute pemberian transdermal merupakan rute pemberian alternatif untuk memperbaiki bioavailabilitas glukosamin. Terdapat berbagai jenis sediaan obat dengan rute pemberian transdermal, salah satunya yaitu nanoemulsi.

Nanoemulsi merupakan pengembangan dari emulsi. Nanoemulsi memiliki kestabilan kinetik yang tinggi karena memiliki ukuran droplet yang lebih kecil dari pada emulsi yaitu kisaran 100-500 nm (Utami,2009).Nanoemulsi dapat digunakan sebagai pembawa obat melalui berbagai macam rute pemberian antara lain secara topikal. Nanoemulsi dapat meningkatkan penghantaran obat secara transdermal dibandingkan bentuk sediaan topikal seperti krim, lotion dan gel (Basker *et al.* 2010). Komponen pembentuk nanoemulsi diantaranya yaitu fase minyak, fase air, surfaktan dan kosurfaktan. Minyak merupakan komponen penting dalam nanoemulsi karena dapat melarutkan bahan aktif lipofilik. Salah satu minyak yang banyak digunakan dalam pembuatan sistem nanoemulsi yaitu minyak kelapa murni.

Minyak kelapa murni diperoleh dari daging buah kelapa yang sudah tua. Kelapa merupakan tanaman asli Indonesia yang telah banyak dimanfaatkan oleh masyarakat. Hampir seluruh bagian kelapa dapat dimanfaatkan. Namun, jumlah kelapa sekarang ini sedikit sehingga perlu dilakukan upaya pengolahan agar kelapa tetap bisa dimanfaatkan. Salah satu bentuk pengolahannya yaitu minyak kelapa murni (*Virgin Coconut Oil* atau *VCO*). Manusia telah diberi akal untuk berfikir dan berusaha. Allah menciptakan manusia untuk menjadi khalifah di bumi dan Allah juga menciptakan bumi dengan segala isinya agar dapat dimanfaatkan oleh manusia untuk kelangsungan hidupnya. tumbuh-tumbuhan merupakan salah satu ciptaan Allah yang dapat dimanfaatkan oleh manusia. Seperti yang telah dijelaskan Allah dalam firman-Nya QS Thaaha :53

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِنْ

نَبَاتٍ شَتَّىٰ

Artinya: Yang telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan Yang telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka Kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam (QS Thaaha :53)

Ayat tersebut menjelaskan betapa besarnya karunia/nikmat yang Allah berikan kepada kita diantaranya: menciptakan bumi sebagai tempat tinggal manusia yang dilengkapi dengan berbagai macam sarana dan prasarana seperti jalan. Menurunkan air hujan dari langit sehingga bumi yang kering dan tandus

menjadi subur. Menumbuhkan berbagai macam tumbuh tumbuhan yang dapat dimanfaatkan oleh manusia. Allah menciptakan itu semua semata-mata agar kita bersyukur atas karunia-Nya.

Daging buah kelapa yang telah diolah menjadi minyak kelapa murni (*Virgin Coconut Oil* atau *VCO*) memiliki beberapa kandungan diantaranya yaitu 92% asam lemak jenuh yang terdiri dari 48%-53% asam laurat (C12), 1,5 – 2,5 % asam oleat dan asam lemak lainnya seperti 8% asam kaprilat (C:8) dan 7% asam kaprat (C:10). Kandungan asam lemak (terutama asam laurat dan oleat) dalam *VCO*, sifatnya yang melembutkan kulit serta ketersediaan *VCO* yang melimpah di Indonesia membuatnya berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan pembawa sediaan obat. Pada penelitian yang dilakukan oleh Lucida dan Hervian (2008) menunjukkan bahwa *VCO* dapat meningkatkan daya penetrasi dalam basis krim. Penelitian yang dilakukan oleh Purnamasari (2012) tentang formulasi dan uji penetrasi natrium diklofenak dalam emulsi dan mikroemulsi menggunakan *Virgin Coconut Oil* (*VCO*) sebagai fase minyak juga menyatakan bahwa sediaan mikroemulsi memiliki stabilitas fisik yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan emulsi. Penelitian lain juga dilakukan oleh Stephanie (2015) yang menyatakan bahwa ukuran droplet dengan fase minyak *VCO* lebih kecil dibandingkan dengan sediaan nanoemulsi dengan fase minyak *MCT oil*, sehingga stabilitas fisik nanoemulsi dengan fase minyak *VCO* lebih baik dibandingkan nanoemulsi dengan fase minyak *MCT oil*.

Penelitian ini dilakukan untuk membuat sediaan topikal meloxicam dengan rute transdermal dalam bentuk sistem nanoemulsi dengan fase minyak VCO yang diharapkan dapat mengurangi penggunaan secara peroral sehingga tidak menimbulkan iritasi lambung.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat diperoleh rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana karakteristik fisikokimia (organoleptis, pH, pemeriksaan tipe emulsi, ukuran partikel, efisiensi penjebakan dan uji stabilitas fisik) sistem nanoemulsi dengan menggunakan fase minyak VCO?
2. Bagaimana pengaruh VCO terhadap laju pelepasan meloxicam dalam sistem nanoemulsi menggunakan sel difusi Franz?

1.3 Tujuan penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas maka diperoleh tujuan penelitian sebagai berikut:

1. Mengetahui karakteristik fisikokimia (organoleptis, pH, pemeriksaan tipe emulsi, ukuran partikel, efisiensi penjebakan dan uji stabilitas fisik) sistem nanoemulsi dengan menggunakan fase minyak VCO
2. Mengetahui pengaruh VCO terhadap laju pelepasan meloxicam dalam sistem nanoemulsi menggunakan sel difusi Franz.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat secara akademik maupun manfaat praktis.

1.4.1 Manfaat Akademik.

- a. Dapat melakukan pengembangan ilmu formulasi sistem nanoemulsi.
- b. Sebagai sarana aplikasi dan penerapan didiplin ilmu dalam bidang farmasetika khususnya dalam alternatif pembuatan formula sistem nanoemulsi.

1.4.2 Manfaat Praktis

Mendapatkan formulasi sistem nanoemulsi dengan fase minyak VCO menggunakan model obat meloxicam sehingga dapat mengurangi efek samping penggunaan meloxicam secara oral.

1.5 Batasan Masalah

- a. Penelitian ini membahas tentang formulasi pembuatan sistem nanoemulsi dengan fase minyak VCO dan model obat meloxicam
- b. Penelitian ini membahas tentang karakteristik dari sistem nanoemulsi yang meliputi uji fisik (organoleptis, pH, pemeriksaan tipe emulsi, ukuran partikel, efisiensi pengebakan dan uji stabilitas fisik) dan uji pelepasan.
- c. Penelitian ini membahas tentang pengaruh VCO terhadap laju pelepasan.
- d. Uji pelepasan menggunakan sel difusi franz untuk mengukur jumlah obat yang dapat lepas dari sediaan.
- e. Pengukuran jumlah obat yang terlepas menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit

2.1.1 Anatomi

Kulit merupakan “selimut” yang menutupi permukaan tubuh dan memiliki fungsi utama sebagai pelindung dari berbagai macam gangguan dan rangsangan luar. Fungsi perlindungan ini terjadi melalui sejumlah mekanisme biologis, seperti pembentukan lapisan tanduk secara terus-menerus (keratinisasi dan pelepasan sel-sel yang sudah mati), respirasi dan pengaturan suhu tubuh, produksi sebum dan keringat, dan pembentukan pigmen melanin untuk melindungi kulit dari bahaya sinar ultraviolet matahari, sebagai peraba dan perasa, serta pertahanan terhadap tekanan dan infeksi luar (Tranggono & Latifah, 2007).

Menurut Tranggono & Latifah (2007), kulit terbagi atas dua lapisan utama, yaitu:

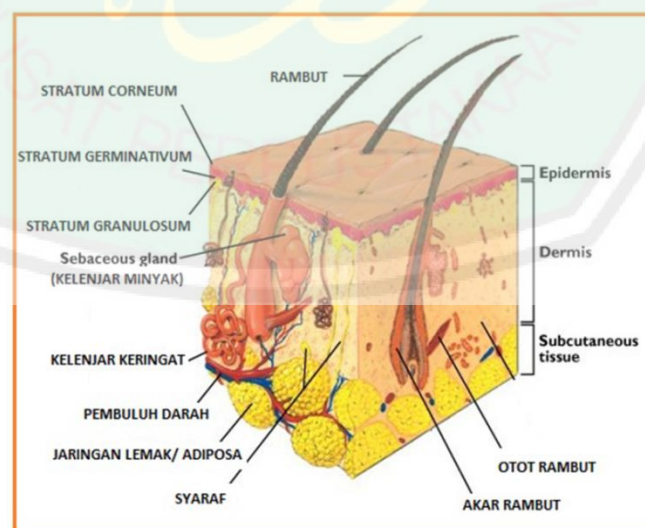
a. Epidermis

Epidermis merupakan bagian kulit terluar yang paling tebal berukuran 1 milimeter, misalnya pada telapak kaki dan telapak tangan, lapisan yang tipis berukuran 0,1 milimeter terdapat pada kelopak mata, pipi, dahi dan perut. Epidermis merupakan jaringan epitel yang memiliki 5 lapisan yaitu Lapisan tanduk (*stratum corneum*), yang terdiri atas beberapa lapis sel yang pipih, mati, tidak memiliki inti, tidak mengalami proses metabolisme, tidak berwarna dan sangat sedikit mengandung air. Lapisan jernih (*stratum lucidum*), merupakan lapisan yang tipis, jernih, mengandung eleidin, sangat tampak jelas pada telapak

tangan dan telapak kaki. Lapisan berbutir-butir (*stratum granulosum*) tersusun oleh sel-sel keratinosit yang berbentuk polygonal, berbutir kasar, berinti mengkerut. Lapisan malphigi (*stratum spinosum*), memiliki sel yang berbetuk kubus, intinya besar dan oval, setiap sel berisi filament-filamen kecil yang terdiri atas serabut protein. Lapisan basal (*stratum germinativum*) merupakan lapisan terbawah epidermis. Didalamnya terdapat sel-sel melanosit, yaitu sel-sel yang tidak mengalami keratinisasi dan fungsinya hanya membentuk pigmen melanin dan memberikannya kepada sel-sel keratinosit melalui dendrit-dendritnya.

b. Dermis

Dermis merupakan jaringan ikat fibroelastis yang terdiri dari bahan dasar serabut kolagen dan elastin, yang berada di dalam substansi dasar yang bersifat koloid dan terbuat dari gelatin mukopolisakarida. Di dalam dermis terdapat folikel rambut, papilla rambut, kelenjar keringat, saluran keringat, kelenjar sebacea, otot penegak rambut, ujung pembuluh darah dan ujung saraf.



Gambar 2.1 Struktur Penampang Kulit (Rowe *et al.*, 2009)

2.2 Fisiologi dan Biokimia Kulit

2.2.1 Pernapasan Kulit

Kecepatan penyerapan oksigen ke dalam kulit dan pengeluaran CO₂ dari kulit tergantung pada banyak factor di luar maupun di dalam kulit, seperti temperatur udara, komposisi gas di sekitar kulit, kelembapan udara, kecepatan aliran darah ke kulit, tekanan gas di dalam darah kulit, dan lain-lain. Bahan-bahan yang menstimulasi pernapasan kulit adalah ekstrak ragi, ekstrak placenta, asam pathotenat, asam boraks, vitamin A & D, air mawar. Sedangkan bahan-bahan yang menekan atau mengurangi pernapasan kulit adalah bahan pengawet, bahan antiseptic, asam lemak, fluoride, asam benzoate, asam salisilat, sulfur. Pengambilan oksigen oleh kulit hanya 1,5 persen dari yang dilakukan oleh paru-paru, dan kulit hanya membutuhkan 7 persen dari kebutuhan oksigen tubuh (4 persen untuk epidermis dan 3 persen untuk dermis) (Tranggono & Latifah, 2007).

2.2.2 Mantel Asam Kulit

Tingkat keasaman (pH) berbeda antara yang ditemukan oleh Marchionini dan oleh peneliti-peneliti lainnya, tetapi umumnya berkisar antara 4,5 – 6,5. Jumlah lemak di permukaan kulit sebagian besar ditetapkan secara genetik. Konsentrasi terbesar lemak permukaan kulit terdapat di kulit kepala, dahi, wajah dan punggung. Sekresi lemak ke permukaan kulit ditentukan secara genetik, tetapi juga tergantung pada iklim, musim dan sinar.

2.2.3 Sistem Pengaturan Air Kulit

Permeabilitas kulit terhadap air sangat terbatas. *Barrier* yang mengatur keluarnya air dari kulit dan masuknya air ke dalam kulit tidak terletak langsung di bawah permukaan kulit, tetapi ada di bawah lapisan *stratum corneum* yang diberi nama *barrier Rein*. Untuk fungsi fisiologisnya, kulit memerlukan lemak dan air, keduanya berhubungan secara erat. Lapisan lemak di permukaan kulit dan bahan-bahan dalam *stratum corneum* yang bersifat higroskopis, dapat menyerap air, dan berada dalam hubungan yang fungsional, disebut *Natural Moisturizing Factor* (NMF). Kemampuan *stratum corneum* untuk mengikat air sangat penting bagi fleksibilitas dan kelenturan kulit (Tranggono & Latifah, 2007).

2.2.4 Permeabilitas dan Penetrasi Kulit

Faktor-faktor yang mempengaruhi penetrasi kulit adalah kelembapan kulit, keadaan kulit: apakah normal atau mengalami modifikasi, apakah kulit gundul atau banyak rambutnya, usia, jenis kelamin dan kecepatan metabolisme bahan di dalam kulit (Tranggono & Latifah, 2007).

Faktor-faktor yang berpengaruh pada bahan yang dikenakan kulit, antara lain:

1. Besar kecilnya molekul bahan
2. daya larut bahan dalam lemak ataupun air
3. Apakah berbasis lemak atau berbasis garam
4. Tingkat keasaman (pH) dari bahan
5. Kecepatan pemberian bahan pada kulit.

Bahan yang berbasis lemak lebih mudah menembus kulit daripada yang berbasis garam atau yang lainnya. Emulsi O/W lebih tinggi daya penetrasinya dari pada emulsi W/O. (Tranggono & Latifah, 2007).

Berbagai cara penetrasi yang mungkin ke dalam kulit, yaitu:

1. Lewat antara sel-sel stratum corneum
2. Melalui dinding saluran folikel
3. Melalui kelenjar keringat
4. Melalui kelenjar sebacea
5. Menembus sel-sel stratum corneum

2.3 Fungsi Biologik Kulit

Kulit pada tubuh memiliki fungsi diantaranya yaitu untuk proteksi, Serabut elastis yang terdapat pada dermis serta jaringan lemak subkutan berfungsi mencegah trauma mekanik langsung terhadap interior tubuh. Lapisan tanduk dan mantel lemak kulit menjaga kadar air tubuh dengan cara mencegah masuknya air dari luar tubuh dan mencegah penguapan air. Fungsi lainnya yaitu thermoregulasi, kulit mengatur temperature tubuh melalui mekanisme dilatasi dan konstiksi pembuluh kapiler dan melalui perspirasi, yang keduanya dipengaruhi saraf otonom. Pada saat temperature badan menurun terjadi vasokonstriksi, sedangkan pada saat temperature badan meningkat terjadi vasodilatasi untuk meningkatkan pembuangan panas. Selain itu, terdapat fungsi lain seperti persepsi sensoris, absorbasi dan fungsi lainnya (Tranggono & Latifah, 2007).

2.4 Nanoemulsi

Nanoemulsi adalah sistem penghantaran obat yang terdiri dari sistem emulsi minyak dan air. Biasanya ukuran rata-rata droplet pada nanopartikel adalah 100 sampai 500 nm dan terdapat sebagai bentuk minyak dalam air (o/w) atau air dalam minyak (w/o)

Allah berfirman dalam surat al Hijr ayat 21:

وَأِنْ مِنْ شَيْءٍ إِلَّا عِنْدَنَا خَزَائِنُهُ وَمَا نُنزِّلُهُ إِلَّا بِقَدَرٍ مَعْلُومٍ

Artinya :

“Dan tidak ada sesuatupun melainkan pada sisi Kami lah khazanahnya; dan Kami tidak menurunkannya melainkan dengan ukuran yang tertentu.”

Shihab (2002) menafsirkan bahwa Allah SWT yang memiliki segala sesuatu dan Dia-lah yang memiliki perbedaan sesuatu yang terdiri atas berbagai macam jenis dan raganya. Maka jelaslah bahwa Allah SWT telah menentukan segala ciptaan-Nya berdasarkan ukuran yang telah ditetapkan. Setiap ciptaan pasti memiliki perbedaan antara satu dengan yang lain. Hal ini apabiladikaitkan dengan penelitian tentang nanoemulsi, maka hal tersebut memiliki ukuran kemampuan tersendiri sebagai sediaan transdermal.

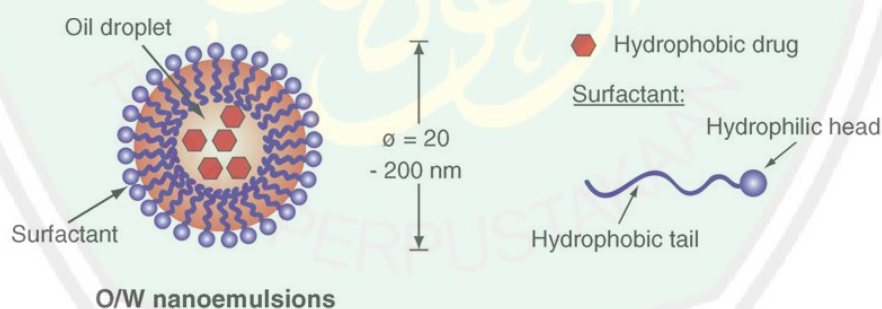
Nanoemulsi memiliki beberapa keuntungan diantaranya yaitu memiliki luas permukaan yang lebih besar dan bebas energi dibandingkan dengan makroemulsi sehingga lebih efektif sebagai sistem pembawa. Nanoemulsi tidak menunjukkan adanya ketidakstabilan seperti creaming, flokulasi, koalesens dan sedimentasi. Selain itu nanoemulsi juga tidak toksik dan tidak mengiritasi. (Shah, 2010). Menurut Bhatt (2011), keuntungan nanoemulsi sebagai pembawa obat

yaitu memiliki ukuran globul yang sangat kecil menyebabkan penurunan gaya gravitasi dan gerak Brown sehingga dapat mencegah sedimentasi dan flokulasi. Nanoemulsi memiliki luas permukaan yang besar yang memungkinkan penetrasi cepat dari bahan aktif, tidak merusak sel normal dari manusia dan hewan sehingga baik untuk tujuan terapeutik pada manusia dan hewan.

Nanoemulsi dapat dibuat dengan menggunakan sejumlah pendekatan yang berbeda, biasanya dikategorikan sebagai energi tinggi atau metode rendah energi. Metode energi tinggi memanfaatkan perangkat mekanik yang mampu mengganggu dan membaurkan minyak dan fasa air menjadi droplet minyak kecil yang tersebar dalam air. Metode rendah energi terutama mengandalkan kontrol fenomena antarmuka di batas antara fase minyak dan air yang sangat bergantung pada sifat permukaan, misalnya kelarutan dan geometri molekul. Metode yang banyak digunakan saat ini yaitu metode energi tinggi terutama pada industri makanan untuk pembentukan mikroemulsi dan nanoemulsi. Namun, penelitian telah menunjukkan bahwa metode energi rendah sering lebih efisien dalam memproduksi ukuran droplet kecil dari yang berenergi tinggi (Kim dan Cho, 2013).

Nanoemulsi dapat terbentuk secara spontan maupun tidak spontan bergantung pada energi yang diberikan saat proses pembentukan. Secara spontan (emulsifikasi energi rendah), nanoemulsi terbentuk dengan mencampurkan fase minyak dan fase air secara perlahan menggunakan *stirrer* (Bouchemal, *et al.*, 2004). Secara tidak spontan (emulsifikasi energi tinggi) membutuhkan energi mekanik bertekanan tinggi dari luar untuk dapat memecah ukuran droplet menjadi

lebih kecil. Beberapa metode pembuatan nanoemulsi secara tidak spontan antara lain yaitu dengan menggunakan sonikasi, mikrofluidisasi, dan homogenizer bertekanan tinggi (Patel, 2013). Prinsip homogenizer dalam memperkecil ukuran partikel adalah dengan adanya *shear stress* yang diberikan secara turbulen sehingga dapat memecah partikel hingga berukuran 1,0 μm . Memperkecil ukuran dengan cara sonikasi adalah dengan memanfaatkan gelombang ultrasonik yang dapat mengubah energi listrik menjadi getaran fisik yang dapat memperkecil ukuran partikel hingga 0,2 μm (Gupta *et al.*, 2010). Struktur droplet pada tipe M/A terdiri atas surfaktan, kosurfaktan dan fase minyak yang membawa obat atau zat aktif yang bersifat hidrofobik. Bagian hidrofobik pada ekor surfaktan akan melingkupi fase minyak sedangkan bagian kepalanya akan bersifat hidrofilik akan berada pada bagian luar seperti yang ditunjukkan pada gambar (Chen *et al.*, 2010).



Gambar 2.2 Bentuk droplet nanoemulsi tipe M/A (Chen *et al.*, 2010).

2.5 Komponen Pembentuk Nanoemulsi

Nanoemulsi memiliki komponen-komponen yang digunakan seperti minyak, surfaktan dan kosurfaktan.

2.5.1 Fase Minyak

Minyak merupakan komponen penting dalam nanoemulsi karena dapat melarutkan bahan aktif lipofilik. Minyak yang digunakan memiliki kemampuan berpenetrasi yang berbeda dari lapisan surfaktan sehingga mempengaruhi HLB. Minyak rantai pendek dapat berpenetrasi pada area grup ekor lebih baik dari pada rantai panjang alkana sehingga dapat menurunkan HLB. Asam lemak jenuh seperti asam laurat, miristat dan kaprat. Asam lemak tidak jenuh seperti asam oleat dan linoleat. Kedua asam lemak tersebut telah terbukti memiliki sifat peningkat penetrasi. Fase minyak yang akan ditambahkan obat sebaiknya menggunakan obat yang lipofilik atau yang memiliki kelarutan tinggi didalam fase minyak agar dapat meminimalkan volume dalam formulasi (Talegaonkar, *et al.*, 2008).

2.5.2 Surfaktan

Surfaktan merupakan senyawa yang memiliki gugus lipofil dan hidrofil di dalam molekulnya yang dapat menurunkan tegangan permukaan. Surfaktan dapat menghasilkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk merusak globul dan menghasilkan ukuran globul yang kecil. Jika surfaktan dimasukkan ke dalam air maka semua molekulnya akan berkumpul pada permukaan cairan sehingga bagian hidrofilnya masuk ke dalam cairan dan bagian hidrofobnya terbalik terhadap fase batasnya (udara atau dinding wadah). Penambahan minyak pada air yang mengandung surfaktan akan membuat surfaktan berorientasi sedemikian rupa sehingga gugus lipofil mengarah ke fase minyak (Voight, 1995). Jenis surfaktan

yang sering digunakan umumnya surfaktan non ionik karena memiliki toksisitas yang rendah dibandingkan dengan surfaktan ionik (Gupta *et al.*, 2010).

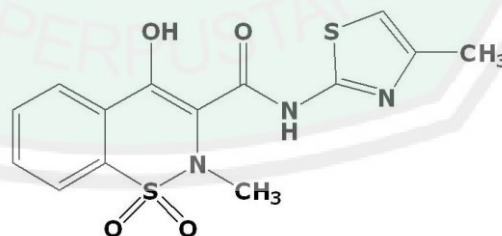
2.5.3 Kosurfaktan

Penggunaan surfaktan saja tidak cukup mampu untuk menurunkan tegangan permukaan antara minyak dan air, sehingga dibutuhkan kosurfaktan untuk membantu menurunkan tegangan permukaan dengan meningkatkan fleksibilitas dari film (Talegaonkaret *et al.*, 2008).

2.6 Monografi Bahan

2.6.1 Meloxicam

Meloxicam memiliki nama kimia 4-Hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazol)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamida 1,1-dioksida (C₁₄H₁₃N₃O₄S₂). Berat molekul 351,4 pKa 1 1,1 dan pKa 2 4,2 dan koefisien partisi dalam n-oktanol/air 3,43 (Moffat *et al.*, 2005). Meloxicam merupakan serbuk berwarna kuning, praktis tidak larut air, sedikit larut dalam aseton, larut dalam dimetilformamida, sangat sedikit larut dalam etanol 96 % dan dalam mentanol (Vallender *et al.*, 2009).



Gambar 2.3 Struktur Meloxicam

Meloxicam adalah salah satu obat anti inflamasi non-steroid (NSAID). Obat ini umumnya diindikasikan pada terapi simptomatik berbagai jenis rematik, baik yang articular maupun yang non articular, misalnya: artritis rematoid,

osteoarthritis. Penggunaannya dalam jangka panjang menyebabkan efek samping seperti perforasi gastrointestinal, ulcer, bahkan pendarahan. Oleh sebab itu, meloxicam tidak cocok sebagai terapi untuk pasien rematik dengan tukak lambung (Hascicek,2009). Mekanisme kerja meloxicam yaitu dengan menghambat enzim siklooksigenase 2 (COX-2). Bioavailabilitas meloxicam sekitar 89 %, lipifitas tinggi sehingga absorpsi dan disolusinya terbatas. Hambatan meloxicam terhadap COX-2 lebih dominan dibanding hambatan pada COX-1 sehingga efek samping pada gastrointestinal lebih rendah dibanding golongan NSAID lainnya karena efek samping pada gastrointestinal ataupun ginjal disebabkan adanya hambatan terhadap COX-1 (Sweetman, 2009). Dosis meloxicam yang digunakan dalam pengobatan arthritis rheumatoid adalah 15 mg/hari sebagai dosis tunggal. Untuk pengobatan jangka panjang dosis yang digunakan 7,5 mg/hari. Penggunaan meloxicam secara oral dapat menyebabkan perdarahan pada pasien dengan tukak lambung, mual, diare, infeksi saluran cerna atas (Aronson, 2005).

Dalam penggolongan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*), meloxicam tergolong dalam BCS tipe 2 (Oliveira *et al.*, 2009). Ini menandakan bahwa *rate limiting step* untuk absorpsi obat terletak pada kelarutannya sedangkan permeabilitasnya tinggi. Bioavailabilitas per oral untuk meloxicam adalah 89% meskipun kelarutan meloxicam buruk pada cairan biologis (Jafar *et al.*, 2010). Hal ini membuktikan bahwa permeabilitas meloxicam terhadap membran biologis tinggi. Meloxicam telah dilaporkan dapat larut dalam air sebanyak 0,1779 mg/ml pada suhu 25°C (Babu *et al.*, 2007). Pada literatur lain, Awasthi *et*

al. (2011) menyatakan bahwa meloxicam dapat larut dalam air sebesar $8\mu\text{g/ml}$. Perbandingan kelarutan dalam air yang lebih dari 1:10.000 dapat dinyatakan praktis tidak larut (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

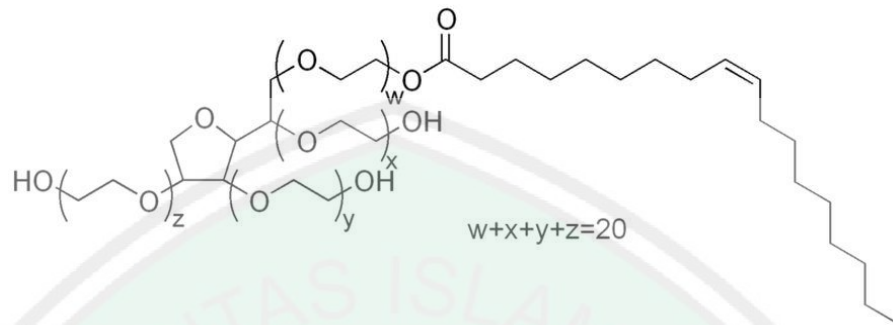
2.6.2 *Virgin Coconut Oil (VCO)*

Virgin Coconut Oil merupakan minyak yang dihasilkan dari buah kelapa tua. VCO mengandung banyak asam lemak rantai menengah (*Medium Chain Fatty Acid*), kandungan asam lemak rantai menengah yang paling banyak adalah asam laurat. VCO mempunyai manfaat diantaranya mengobati beberapa penyakit seperti kanker dan HIV/AIDS, karena di dalam VCO terdapat kandungan senyawa *Medium Chain Triglycerides* (MCT) yang berperan sebagai zat aktif penyerang penyakit. MCT sangat stabil pada suhu yang sangat rendah dan tinggi, MCT tidak mengalami polimerasi atau penghitaman (perubahan warna) akibat penambahan panas. VCO juga mengandung *Medium Chain Fatty Acid* (MCFA) yang dapat merangsang pembentukan kolesterol (Timoti, 2005).

2.6.3 Tween 80

Tween mempunyai nama kimia polioksietilen 80 sorbitan monolaurat, memiliki rumus molekul $\text{C}_{64}\text{H}_{124}\text{O}_{26}$ bobot molekul 1310 gram/mol dan memiliki HLB 15. Tween 80 termasuk golongan surfaktan non-ionik hidrofilik, berupa cairan kuning, bau khas, memberikan sensasi hangat pada kulit dan rasanya pahit. Tween 80 dapat larut dalam air, alkohol, kloroform, eter, etil asetat dan metil alkohol. Tween 80 digunakan secara luas sebagai emulsifying agent dalam pembuatan emulsi minyak dalam air. Digunakan juga sebagai solubiling agent

minyak esensial dan vitamin larut minyak, tidak bersifat toksik dan tidak menimbulkan iritasi (Rowe *et al*, 2009).



Gambar 2.4 Rumus Bangun Tween 80 (Rowe, 2009)

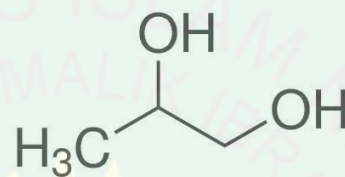
2.6.4 Asam Oleat

Asam oleat digunakan sebagai emulsifying agent dalam makanan dan formulasi sediaan topikal. Dan juga dapat digunakan sebagai *enhancer* pada sediaan transdermal (American Pharmaceutical Assosiation, 1994). Asam Oleat merupakan minyak berwarna kuning hingga kecoklatan dengan bau dan rasa yang khas lemak, tidak larut dalam air, larut dalam etanol. Berat molekul 282,47. Selain sebagai bahan pengemulsi, asam oleat bekerja sebagai penetrasi perkutan dengan mengganggu struktur lipid bilayer stratum corneum secara reversibel dengan berikatan pada gugus polar lipid bilayer sehingga memungkinkan penetrasi obat melalui stratum corneum (Swarbrick and Boylan, 1995; William and Barry, 2007 dalam yuli Anggraini, 2012).

2.6.5 Propilen Glikol

Propilen glikol memiliki rumus molekul $C_3H_8O_2$ titik didih/titik leleh $188^{\circ}C$ dan bobot molekul 76,09. Cairan tidak berwarna, jernih, tidak berbau, dapat larut dengan etanol, gliserin dan air. Berfungsi sebagai pengawet antimikroba,

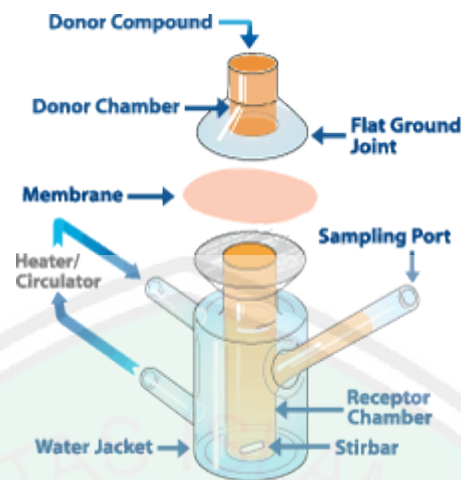
desinfektan, pelarut, kosolven. Dapat digunakan sebagai humektan untuk menjaga agar sediaan tidak kehilangan kandungan airnya (Rowe, et al. 2009). Propilenglikol juga dapat digunakan untuk meningkatkan efikasi dari paraben sebagai bahan pengawet. Konsentrasi penggunaannya berkisar antara 2-5% (American Pharmaceutical Association,1994).



Gambar 2.5 Struktur Kimia Propilenglikol (Rowe *et al.*, 2009)

2.7 Sel difusi Franz

Sel difusi Franz, salah satu alat untuk menguji permeasi obat melalui kulit secara *in vitro*, merupakan sistem permeasi tipe vertikal. Perangkat ini terdiri atas kompartemen reseptor, tempat pengambilan sampel, dan water jacket. Membran kulit diletakkan diantara kompartemen donor dan reseptor yang telah diisi dengan larutan penerima terdapat pengaduk magnetik yang telah diatur dan water jacket untuk menjaga suhu system (Thakker and Wendy, 2003).



Gambar 2.6 Sel Difusi Franz (Thakker, 2003)

Sediaan yang akan di uji diaplikasikan pada membran kulit. Setelah beberapa waktu diambil sejumlah tertentu cairan dari larutan penerima dan diganti dengan larutan penerima yang baru dengan volume yang sama dengan yang diambil. Sampel ini diambil pada interval waktu tertentu. Kadar obat yang ada dalam masing-masing sampel dihitung dengan metode analisis yang ada kemudian digunakan untuk perhitungan laju penetrasi obat.

2.8 Spektrofotometer UV-Vis

Spektrofotometri adalah suatu metode analisis yang berdasarkan pada pengukuran serapan sinar monokromatis oleh suatu lajur larutan berwarna pada panjang gelombang yang spesifik dengan menggunakan monokromator prisma atau kisi difraksi dan detector vacuum phototube atau tabung foton hampa. Alat yang digunakan adalah spektrofotometer, yaitu suatu alat yang digunakan untuk menentukan suatu senyawa baik secara kuantitatif maupun kualitatif dengan mengukur transmittan ataupun absorban dari suatu cuplikan sebagai fungsi dari

konsentrasi. Spektrometer menghasilkan sinar dari spectrum dengan panjang gelombang tertentu dan fotometer adalah alat pengukur intensitas cahaya yang ditransmisikan atau diabsorpsi (Harjadi, 1990).

Spektrofotometer adalah alat untuk mengukur transmittan atau absorban suatu sampel sebagai fungsi panjang gelombang. Sedangkan pengukuran menggunakan spektrofotometer ini, metoda yang digunakan sering disebut dengan spektrofotometri (Basset, 1994).

Spektrofotometri menyiratkan pengukuran jauhnya penyerapan energi cahaya oleh suatu sistem kimia itu sebagai suatu fungsi dari panjang gelombang radiasi, demikian pula pengukuran penyerapan yang menyendiri pada suatu panjang gelombang tertentu (Underwood, 1986).

Spektrofotometer UV-Visible adalah alat yang umum digunakan di laboratorium kimia. Alat ini biasanya digunakan untuk analisa kimia kuantitatif, namun dapat juga digunakan untuk analisa kimia semi kualitatif. Prinsip kerja spektrofotometer UV-Vis, didasarkan pada fenomena penyerapan sinar oleh spesi kimia tertentu di daerah ultra lembayung (ultra violet) dan sinar tampak (visible) (Huda, 2001).

Interaksi radiasi dengan suatu spesi dapat berupa penyerapan (absorpsi), pemendaran (luminesensi), tergantung pada sifat materi. Pada spektrofotometri UV-Vis, interaksi yang diamati adalah adanya absorpsi pada panjang gelombang tertentu di daerah UV-Vis (Huda, 2001).

Prinsip penentuan spektrofotometer UV-Vis adalah aplikasi dari Hukum Lambert-Beer, yaitu:

$$A = -\log T = -\log I_t / I_0 = \epsilon \cdot b \cdot C$$

Dimana:

A = Absorbansi dari sampel yang akan diukur

T = Transmittansi

I_0 = Intensitas sinar masuk

I_t = Intensitas sinar yang diteruskan

ϵ = Serapan molar

b = Tebal kuvet yang digunakan

C = Konsentrasi dari sampel

Adapun instrument dari spektrofotometri UV-vis yaitu: (Sitorus, 2009)

1. Sumber radiasi

Sumber radiasi pada spektrofotometer harus memiliki pancaran radiasi yang stabil dan intensitasnya tinggi. Sumber radiasi pada spektrofotometer UV-Vis ada tiga macam:

1. Sumber radiasi Tungsten (Wolfram), Lampu ini digunakan untuk mengukur sampel pada daerah tampak. Bentuk lampu ini mirip dengan bola lampu pijar biasa. Memiliki panjang gelombang antara 380-900 nm. Spektrum radiasinya berupa garis lengkung. Umumnya memiliki waktu 1000 jam pemakaian.
2. Sumber radiasi Deuterium. Lampu ini dipakai pada panjang gelombang 190-380 nm. Spektrum energi radiasinya lurus, dan digunakan untuk mengukur sampel yang terletak pada daerah uv. Memiliki waktu 500 jam pemakaian.

3. Sumber radiasi merkuri. Sumber radiasi ini memiliki panjang gelombang 365 nm.

2. Monokromator

Monokromator adalah alat yang akan memecah cahaya polikromatis menjadi cahaya tunggal (monokromatis) dengan komponen panjang gelombang tertentu. Bagian-bagian monokromator, yaitu :

- a. Prisma

Prisma akan mendispersikan radiasi elektromagnetik sebesar mungkin supaya di dapatkan resolusi yang baik dari radiasi polikromatis.

- b. Grating (kisi difraksi)

Kisi difraksi memberi keuntungan lebih bagi proses spektroskopi. Dispersi sinar akan disebarkan merata, dengan pendispersi yang sama, hasil dispersi akan lebih baik. Selain itu kisi difraksi dapat digunakan dalam seluruh jangkauan spektrum.

- c. Celah optis

Celah ini digunakan untuk mengarahkan sinar monokromatis yang diharapkan dari sumber radiasi. Apabila celah berada pada posisi yang tepat, maka radiasi akan dirotasikan melalui prisma, sehingga diperoleh panjang gelombang yang diharapkan.

- d. Filter

Berfungsi untuk menyerap warna komplementer sehingga cahaya yang diteruskan merupakan cahaya berwarna yang sesuai dengan panjang gelombang yang dipilih.

3. Sel kuvet

Kebanyakan spektrofotometri melibatkan larutan dan karenanya kebanyakan kuvet adalah sel untuk menaruh cairan ke dalam berkas cahaya spektrofotometer. Sel itu haruslah meneruskan energi cahaya dalam daerah spektra yang diminati, jadi sel kaca melayani daerah tampak, sel kuarsa atau kaca silica tinggi istimewa untuk daerah ultraviolet. Dalam instrument, tabung reaksi silindris kadang-kadang digunakan sebagai wadah sampel. Penting bahwa tabung-tabung semacam itu diletakkan secara reproduibel dengan membubuhkan tanda pada salah satu sisi tabung dan tanda itu selalu tetap arahnya tiap kali ditaruh dalam instrument. Sel-sel lebih baik bila permukaan optisnya datar. Sel-sel harus diisi sedemikian rupa sehingga berkas cahaya menembus larutan. Umumnya sel-sel ditahan pada posisinya dengan desain kinematik dari pemegangnya atau dengan jepitan berpegas yang memastikan bahwa posisi tabung dalam ruang sel dari instrument itu reproduibel.

4. Detektor

Detektor akan menangkap sinar yang diteruskan oleh larutan. Sinar kemudian diubah menjadi sinyal listrik oleh amplifier dan dalam rekorder dan ditampilkan dalam bentuk angka-angka pada reader (komputer). Detektor dapat memberikan respon terhadap radiasi pada berbagai panjang gelombang. Ada beberapa cara untuk mendeteksi substansi yang telah melewati kolom. Metode umum yang mudah dipakai untuk menjelaskan yaitu penggunaan serapan ultraviolet. Banyak senyawa-senyawa organik menyerap sinar UV dari beberapa panjang gelombang. Jika anda menyinarakan sinar UV pada larutan yang keluar

melalui kolom dan sebuah detektor pada sisi yang berlawanan, anda akan mendapatkan pembacaan langsung berapa besar sinar yang diserap. Jumlah cahaya yang diserap akan bergantung pada jumlah senyawa tertentu yang melewati melalui berkas pada waktu itu. Anda akan heran mengapa pelarut yang digunakan tidak mengabsorpsi sinar UV. Pelarut menyerapnya, tetapi senyawa-senyawa akan menyerap dengan sangat kuat bagian-bagian yang berbeda dari spektrum UV. Misalnya metanol, menyerap pada panjang gelombang dibawah 205 nm dan air pada gelombang dibawah 190 nm. Jika anda menggunakan campuran metanol-air sebagai pelarut, anda sebaiknya menggunakan panjang gelombang yang lebih besar dari 205 nm untuk mencegah pembacaan yang salah dari pelarut.

5. Rekorder

Fungsi rekorder mengubah panjang gelombang hasil deteksi dari detektor yang diperkuat oleh amplifier menjadi radiasi yang ditangkap detektor kemudian diubah menjadi sinyal-sinyal listrik dalam bentuk spektrum. Spektrum tersebut selanjutnya dibawa ke monitor sehingga dapat dibaca dalam bentuk transmittan maupun absorbansi.

Mekanisme kerja alat spektrofotometer UV-Vis adalah sinar dari sumber sinar dilewatkan melalui celah masuk, kemudian sinar dikumpulkan agar sampai ke prisma untuk didifraksikan menjadi sinar-sinar dengan panjang gelombang tertentu. Selanjutnya sinar dilewatkan ke monokromator untuk menyeleksi panjang gelombang yang diinginkan. Sinar monokromatis melewati sampel dan akan ada sinar yang diserap dan diteruskan. Sinar yang diteruskan akan dideteksi

oleh detektor. Radiasi yang diterima oleh detektor diubah menjadi sinar listrik yang kemudian terbaca dalam bentuk transmisi.

2.9 Mekanisme Transport Sediaan Transdermal

Absorpsi perkutan adalah masuknya molekul obat dari kulit ke dalam jaringan di bawah kulit, kemudian masuk ke dalam sirkulasi darah dengan mekanisme difusi pasif (Chien, 1987 dalam Sany, Uty Sukria, 2009). Penembusan molekul dari luar ke bagian dalam kulit secara nyata dapat terjadi baik melalui penetrasi *transepidermal* maupun penetrasi *transappendageal*. Kulit merupakan organ yang bersifat aktif secara metabolik dan kemungkinan dapat merubah obat setelah penggunaan secara topikal. Biotransformasi yang terjadi dapat berperan sebagai faktor penentu kecepatan (*rate limiting step*) pada proses absorpsi perkutan (Swarbrick dan Boylan, 1995 dalam Sany, Uty Sukria, 2009).

a. Penetrasi *transepidermal*

Sebagian besar obat berpenetrasi melintasi *stratum corneum* melalui ruang intraselluler dan ekstraselluler. Pada kulit normal, jalur penetrasi obat umumnya melalui epidermis (*transepidermal*), dibandingkan penetrasi melalui folikel rambut maupun melewati kelenjar keringat (*transappendageal*). Pada prinsipnya, masuknya penetran ke dalam *stratum corneum* adalah adanya koefisien partisi dari penetran. Obat-obat yang bersifat hidrofilik akan berpartisi melalui jalur transeluler sedangkan obat-obat yang bersifat lipofilik akan masuk ke dalam *stratum corneum* melalui rute interselluler. Jalur interselluler yang berliku dapat berperan sebagai rute utama permeasi obat dan penghalang utama dari

sebagian besar obat-obatan (Swarbrick dan Boylan, 1995 dalam Sany, Uty Sukria, 2009).

b. Penetrasi *Transappendageal*.

Penetrasi melalui rute *transappendageal* adalah penetrasi melalui kelenjar-kelenjardan folikel yang ada pada. Pada penetrasi *transappendageal* akan membawa senyawa obat melalui kelenjar keringat dan folikel rambut yang berhubungan dengan kelenjar sebaceous. Rute *transappendageal* merupakan rute yang sedikit digunakan untuk transport molekul obat, karena hanya mempunyai daerah yang kecil (kurang dari 0,1% dari total permukaan kulit). Akan tetapi, rute ini berperan penting pada beberapa senyawa polar dan molekul ion yang hampir tidak berpenetrasi melalui *stratum corneum* (Moghimi, *et al*, 1999 dalam Sany, Uty Sukria, 2009).

Pada rute ini, dapat menghasilkan difusi yang cepat dan segera setelah penggunaan obat karena dapat menghilangkan waktu yang diperlukan oleh obat untuk melintasi *stratum corneum*. Difusi melalui *transappendageal* ini dapat terjadi dalam 5 menit dari pemakaian obat (Swarbrick dan Boylan, 1995 dalam Sany, Uty Sukria, 2009).

Keuntungan Penghantaran Obat Secara Transdermal

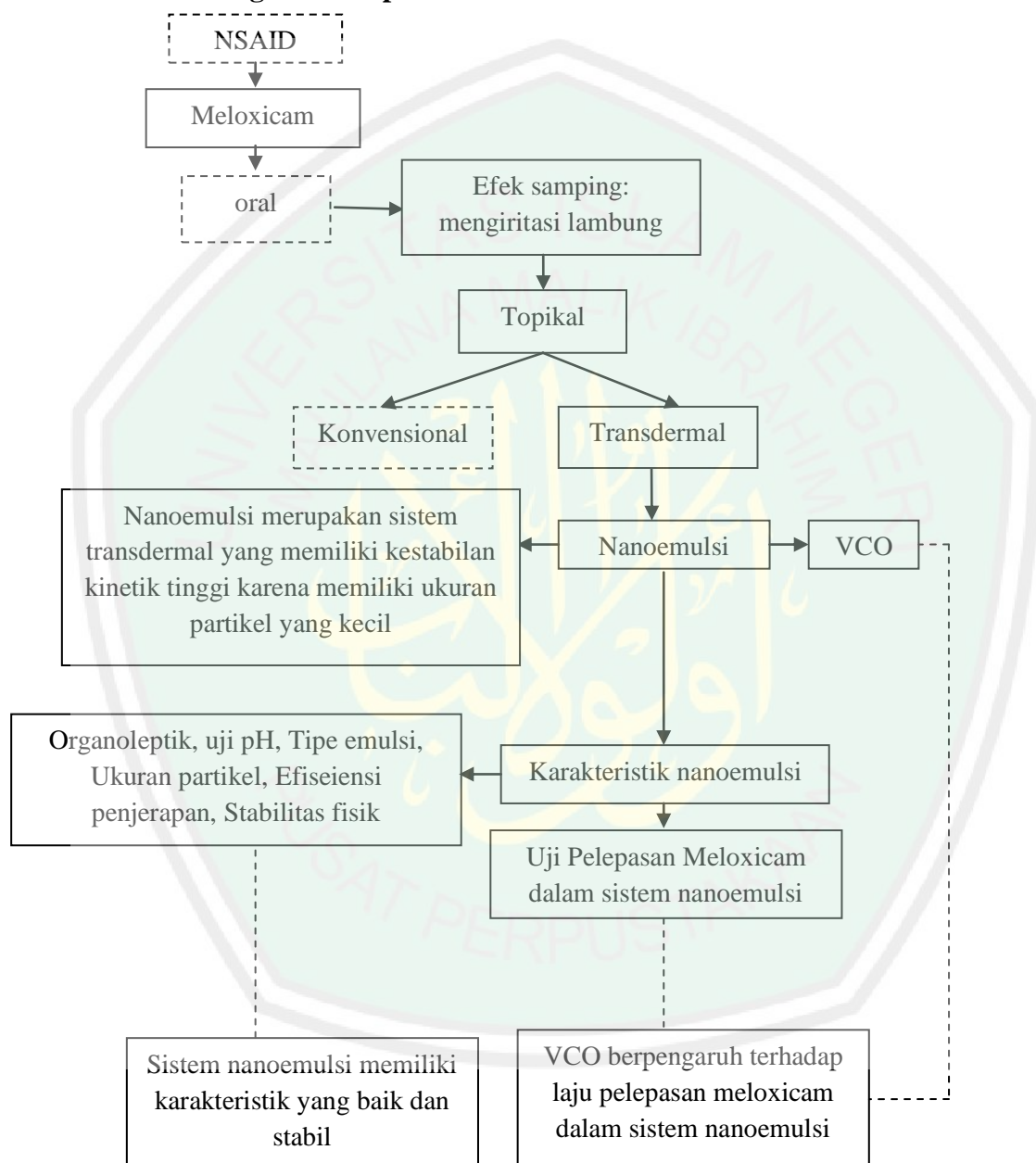
Sistem penghantaran obat secara transdermal bertujuan untuk menghindari berbagai masalah absorpsi pada saluran cerna seperti deaktivasi oleh enzim pencernaan, iritasi lambung, dan sebagainya. Pemberian obat melalui transdermal juga dapat meningkatkan bioavailabilitas dan efikasi obat dengan menghindari *first-pass elimination* pada hati. Untuk obat-obat dengan indeks

terapi yang sempit dapat menggunakan rute transdermal sebagai sistem penghantaran obat, juga untuk obat-obat dengan waktu paro yang kecil. Pada penggunaan transdermal, pengobatan dapat dengan segera dihentikan melalui penghilangan sediaan transdermal dari permukaan kulit (Chien, 1987 dalam Sany, Uty Sukria, 2009).


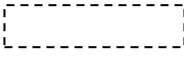





BAB III
KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual



Keterangan :

-  : Diteliti
 : Tidak Diteliti
 : Kaitan
 : variabel yang diteliti
 : Hasil yang diharapkan

NSAID merupakan obat yang telah banyak digunakan dalam pengobatan Rheumatoid Arthritis (RA), Osteoarthritis (OA). Meloxicam merupakan salah satu obat NSAID yang diindikasikan pada terapi simptomatik berbagai jenis rematik. Mekanisme kerja meloxicam sebagai efek anti-inflamasi, analgesik, dan antipiretik melalui penghambatan biosintesa prostaglandin yang diketahui berfungsi sebagai mediator peradangan. Penggunaan per oral, meloxicam dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal, dispepsia, diare, infeksi saluran cerna atas, mual dan kembung (Aronson, 2005). Untuk itu, penelitian ini akan mengembangkan penggunaan meloxicam dalam bentuk sediaan topikal. Sediaan topikal konvensional seperti krim, gel dan salep merupakan sediaan yang ditujukan untuk penggunaan lokal. Sediaan transdermal ditujukan untuk memberikan efek sistemik, obat dengan sistem transdermal lebih fokus pada proses penetrasinya yang melalui kulit sehingga obat mencapai efek terapeutik. Jenis sediaan obat dengan rute transdermal salah satunya adalah nanoemulsi. Nanoemulsi memiliki kestabilan kinetik yang tinggi karena memiliki ukuran droplet yang lebih kecil yaitu kisaran 10-200 nm (Devarajan, & Ravichandran, 2011). Pembuatan sistem nanoemulsi menggunakan fase minyak VCO (*Virgin*

Coconut Oil), VCO dapat meningkatkan penetrasi karena memiliki kandungan asam lemak (terutama asam laurat dan oleat) yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai pembawa sediaan obat (Salman dan Hervian, 2008). Evaluasi fisikokimia sistem nanoemulsi diantaranya dengan uji organoleptik, uji pH, pemeriksaan tipe emulsi, ukuran partikel, efisiensi penyerapan, dan stabilitas fisik. Berdasarkan uji yang dilakukan diharapkan sistem nanoemulsi memiliki karakteristik yang baik dan stabil. Selain itu juga dilakukan uji pelepasan meloxicam dalam sistem nanoemulsi, fase minyak VCO yang digunakan diharapkan dapat mempengaruhi laju pelepasan meloxicam dalam sistem nanoemulsi.

3.2 Hipotesis Penelitian

Penelitian ini memiliki hipotesis yaitu:

1. Sistem nanoemulsi dengan fase minyak VCO memiliki karakteristik yang baik dan stabil.
2. VCO berpengaruh terhadap laju pelepasan meloxicam dalam sistem nanoemulsi.

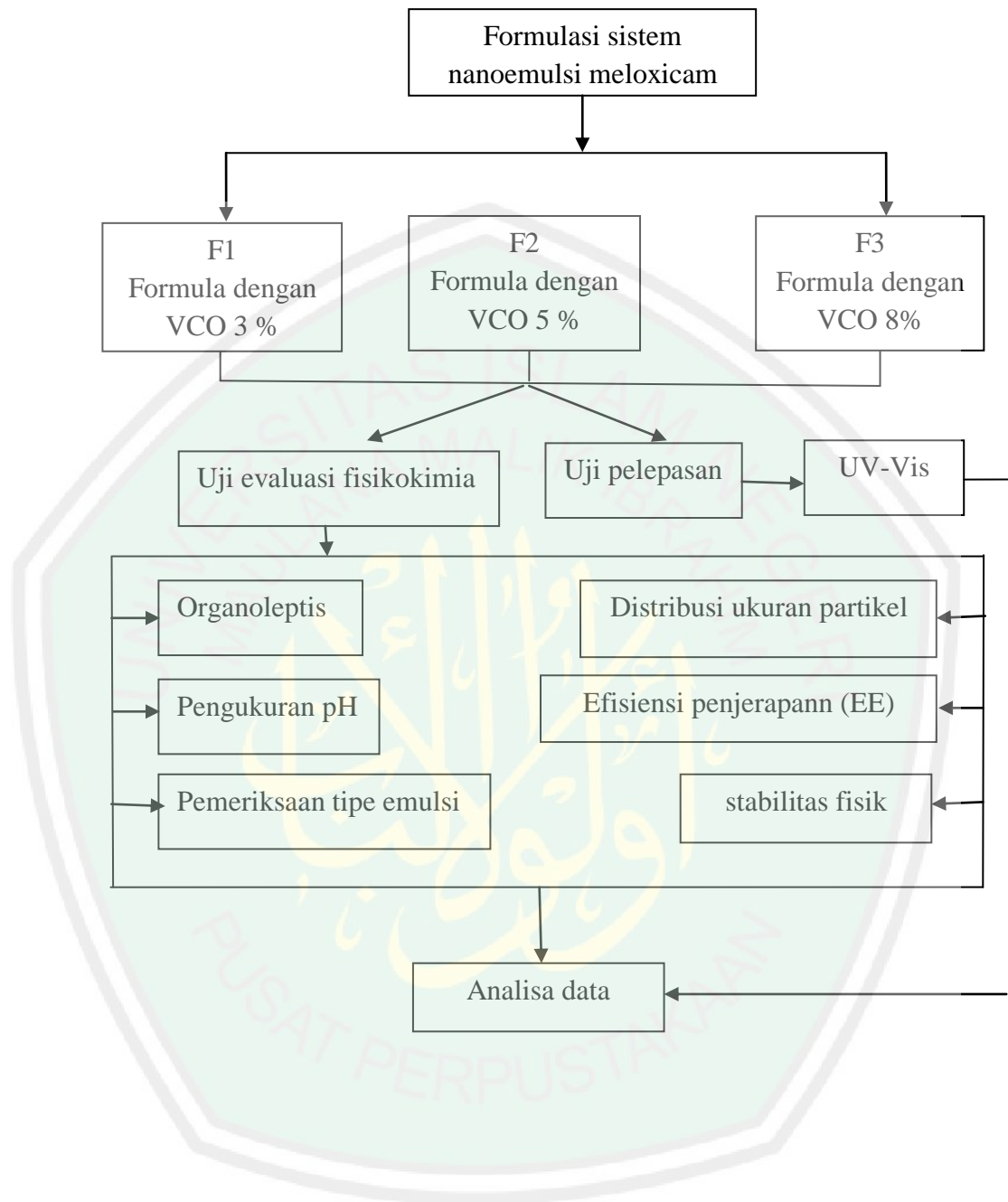
BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan *true-experimental design* dengan menggunakan rancangan *posttest only control design*. Penelitian ini terdiri dari:

- a. Membuat sistem nanoemulsi meloxicam dengan menggunakan fase minyak VCO.
- b. Melakukan evaluasi dengan parameter yang meliputi uji pH, organoleptis, pemeriksaan tipe emulsi, distribusi ukuran partikel, efisiensi penyerapan dan uji stabilitas fisik.
- c. Melakukan uji pelepasan meloxicam dalam sistem nanoemulsi menggunakan sel difusi franz.
- d. Menganalisis data evaluasi karakteristik fisika kimia sistem nanoemulsi dengan fase minyak VCO dan menganalisis hasil uji pelepasan dalam sistem nanoemulsi menggunakan spektrofotometer UV-Vis.



4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

4.2.1 Waktu penelitian

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Maret 2017 hingga September 2017.

4.2.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di beberapa tempat. Pembuatan Sistem nanoemulsi, uji organoleptis, uji pH, pemeriksaan tipe emulsi, efisiensi penyerapan, uji stabilitas fisik dan uji pelepasan akan dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pengujian ukuran partikel sistem nanoemulsi akan dilakukan di Laboratorium Fisika Padatan Institut Teknologi Sepuluh November.

4.3 Variabel Penelitian dan definisi operasional

4.3.1 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini antara lain:

- a. Variabel bebas: Variasi konsentrasi *Virgin Coconut Oil* (VCO) yaitu 3%, 5% dan 8%.
- b. Variabel tergantung: Karakteristik fisika kimia sistem nanoemulsi dan laju pelepasan meloxicam dalam sistem nanoemulsi.
- c. Variabel kendali: Suhu, surfaktan, kecepatan pengadukan.

4.3.2 Definisi Operasional

- a. Sistem nanoemulsi merupakan kumpulan komponen dan bahan penyusun yang dibutuhkan untuk membentuk sediaan nanoemulsi.

- b. Minyak VCO merupakan minyak kelapa murni hasil olahan kelapa yang bebas dari *trans fatty acid* (TFA) atau asam lemak trans. VCO ini digunakan sebagai fase minyak dalam pembuatan sistem nanoemulsi.
- c. Karakteristik nanoemulsi merupakan sifat dari sediaan sistem nanoemulsi yang dibuat dengan mempertimbangkan evaluasi organoleptis, pH, pemeriksaan tipe emulsi, ukuran partikel, efisiensi penjerapan, uji stabilitas fisik dan uji pelepasan.
- d. Laju Pelepasan adalah jumlah kumulatif yang terlepas dari sistem nanoemulsi melalui membran selofan.
- e. Jumlah kumulatif adalah jumlah kumulasi yang diperoleh dari perhitungan kadar meloxicam yang diperoleh setiap waktu.
- f. Meloxicam merupakan bahan aktif yang digunakan sebagai model obat dalam pembuatan sistem nanoemulsi.
- g. Variasi konsentrasi adalah perbedaan konsentrasi yang digunakan dalam suatu formula, dalam hal ini bahan yang divariasikan konsentrasinya adalah VCO yaitu 3%, 5% dan 8%.

4.4 Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1 Alat-alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1601), pH meter tipe 510 (Eutech Instrument), Oven (Mettler), lemari Pendingin (LG), *Particel Size Analyzer* (Malvern), Pengaduk Magnetik (IKA), timbangan analitik tipe 210-LC (ADAM), sel difusi Franz dan volume kompartemen reseptor 16 ml, spuit 1 mL (Terumo Corp), alat-alat gelas.

4.4.2 Bahan-bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Meloxicam, *virgin coconut oil*, tween 80, asam oleat, propilen glikol, metilen blue, kalium dihidroksi fosfat, natrium hidroksida, aquadest.

4.5 Tahapan Penelitian

4.5.1 Dosis Meloxicam dalam Sistem Nanoemulsi

Dosis yang digunakan dalam penelitian ini mengacu pada dosis yang telah diuji oleh peneliti sebelumnya yaitu meloxicam untuk sediaan topikal yaitu 1 % (Hestiary, 2015).

4.5.2 Tahapan Pembuatan Kurva kalibrasi Meloxicam dalam Larutan Dapar

Fosfat pH 7,4

4.5.2.1 Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,4

Kalium dihidrogen fosfat 0,2 M sebanyak 50 mL dimasukkan dalam labu ukur 200 mL, lalu ditambah 39,1 mL natrium hidroksida 0,2 N dan dicukupkan volumenya dengan aquadest, lalu pH dapar di lihat dengan pH-meter pada nilai 7,4 (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

4.5.2.2 Penentuan Panjang Gelombang Meloxicam dalam Larutan Dapar

Fosfat pH 7,4

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan menggunakan larutan baku kerjameloxicam konsentrasi 20 ppm. Nilai absorbansi tiap konsentrasi diamati dengan spektrofotometer UV pada rentang panjang gelombang 200-500 nm. Sebagai blanko digunakan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$. Panjang gelombang maksimum adalah panjang gelombang dengan absorbansi maksimum.

4.5.2.3 Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam Dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

Meloxicam standar ditimbang sebanyak 50 mg, dilarutkan dengan sedikit etanol, lalu dimasukkan dalam labu ukur 100 mL hingga tanda batas. Didapat larutan baku induk dengan konsentrasi 500 ppm.

Selanjutnya dibuat larutan baku kerja meloxicam dengan cara mengencerkan larutan baku induk dengan dapar fosfat pH 7,4 sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 1, 20, 50, 70, 90, 110, 130, dan 150 ppm. Masing-masing konsentrasi diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Setelah didapat serapan pada masing-masing konsentrasi kemudian dihitung persamaan regresi liniernya.

4.5.3 Parameter Formula Sistem Nanoemulsi

Parameter yang diharapkan dari rancangan formula sistem nanoemulsi menggunakan fase minyak VCO adalah:

a. Uji Organoleptik

Interpretasi hasil uji dari organoleptis yaitu sistem nanoemulsi meloxicam berwarna kuning, jernih, tidak berbau dan cair (Shankar *et al*, 2015).

b. Pengukuran pH

Interpretasi hasil dari pengukuran pH yaitu didapatkan nilai pH yang Sediaan kisaran pH kulit yaitu antara 4-6 (Ali and Yosipovitch, 2013).

c. Pemeriksaan Tipe nanoemulsi

Interpretasi hasil dari pemeriksaan tipe nanoemulsi adalah terbentuk nanoemulsi minyak dalam air (Jaiswal, *et al*, 2015).

d. Pengukuran Ukuran Partikel

Interpretasi hasil dari pengukuran distribusi ukuran partikel yaitu distribusi ukuran partikel yang disertai dengan jumlah atau volume dari ukuran-ukuran partikel tersebut mulai 10-200 nm (Devarajan& Ravichandran, 2011).

e. Efisiensi Penjerapan

Interpretasi hasil dari uji efisiensi penjerapan yaitu efisiensi penjerapan yang dihasilkan antara 80-100%. Semakin besar nilai efisiensi penjerapan maka sistem nanoemulsi semakin baik (Chairissy, 2016).

f. Uji Stabilitas Fisik

Interpretasi hasil uji stabilitas fisik yaitu didapatkan sistem nanoemulsi yang stabil secara fisik selama 4 minggu meliputi organoleptik dan pengukuran pH (Makadia, et al, 2013).

g. Uji Pelepasan

Interpretasi hasil dari uji pelepasan yaitu jumlah banyaknya partikel yang paling kecil yang dapat terlepas melalui membran selofan pada uji difusi franz yang diamati selama 6 jam (Chairissy, 2016).

4.5.4 Rancangan Formula

Formula dirancang sebanyak 30 g untuk formula 1, 2 dan 3, masing-masing formula akan direplikasi sebanyak 3 kali. Pada formulasi ini VCO yang digunakan yaitu sebesar 3%, 5% dan 8%. Bahan-bahan yang digunakan dalam formulasi sistem nanoemulsi yaitu meloxicam sebanyak 0,3 g, tween 80 sebanyak 12 mL,

asam oleat sebanyak 1,5 ml, vco berturut-turut sebanyak 0,9 ml, 1,5 ml dan 2,4 ml, propilen glikol sebanyak 1,5 ml dapar pH 6 dicukupkan sampai 100%.

Kadar meloxicam diperoleh dari penelitian yang dilakukan oleh Hestiary (2015) yang menggunakan meloxicam sebagai emulgel dengan kadar 1%. Tween 80 yang digunakan pada penelitian ini berdasarkan optimasi yang dilakukan oleh widiastuti (2010) yang didapatkan kadar 40% sehingga membentuk mikroemulsi yang jernih dengan menggunakan fase minyak VCO. Asam oleat sebagai *enhancer* berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh utami (2012) yang menggunakannya dengan kadar 5%. Propilen glikol sebagai kosurfaktan dengan kadar 5% berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Anggraeni (2012) tentang pembuatan nanoemulsi glukosamin.

Tabel4.1 Formula Sistem Nanoemulsi dengan Bahan Aktif

Bahan	Fungsi	F1 (%)			F2 (%)			F3 (%)		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III
Meloxicam (b/v)	Bahan aktif	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Tween 80 (v/v)	Surfaktan non-ionik	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Virgin Coconut Oil (VCO) (v/v)	Fase minyak	3	3	3	5	5	5	8	8	8
Asam Oleat (v/v)	<i>Enhancer</i>	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Propilen Glikol (v/v)	Kosurfaktan	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dapar pH 6 (v/v)	Fase air	Ad 100								

Keterangan:

F1 = Formula sistem nanoemulsi dengan konsentrasi VCO 3 %

F2 = Formula sistem nanoemulsi dengan konsentrasi VCO 5 %

F3 = Formula sistem nanoemulsi dengan konsentrasi VCO 8 %

Tabel 4.2 Formula Sistem Nanoemulsi Tanpa BahanAktif

Bahan	Fungsi	F1 (%)			F2 (%)			F3 (%)		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III
Meloxicam (b/v)	Bahan aktif	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tween 80 (v/v)	Surfaktan non-ionik	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Virgin Coconut Oil (VCO) (v/v)	Fase minyak	3	3	3	5	5	5	8	8	8
Asam Oleat (v/v)	<i>Enhancer</i>	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Propilen Glikol (v/v)	Kosurfaktan	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dapar pH 6 (v/v)	Fase air	Ad 100								

Keterangan:

F1 = Formula sistem nanoemulsi dengan konsentrasi VCO 3 % tanpa bahan aktif

F2 = Formula sistem nanoemulsi dengan konsentrasi VCO 5 % tanpa bahan aktif

F3 = Formula sistem nanoemulsi dengan konsentrasi VCO 8 % tanpa bahan aktif

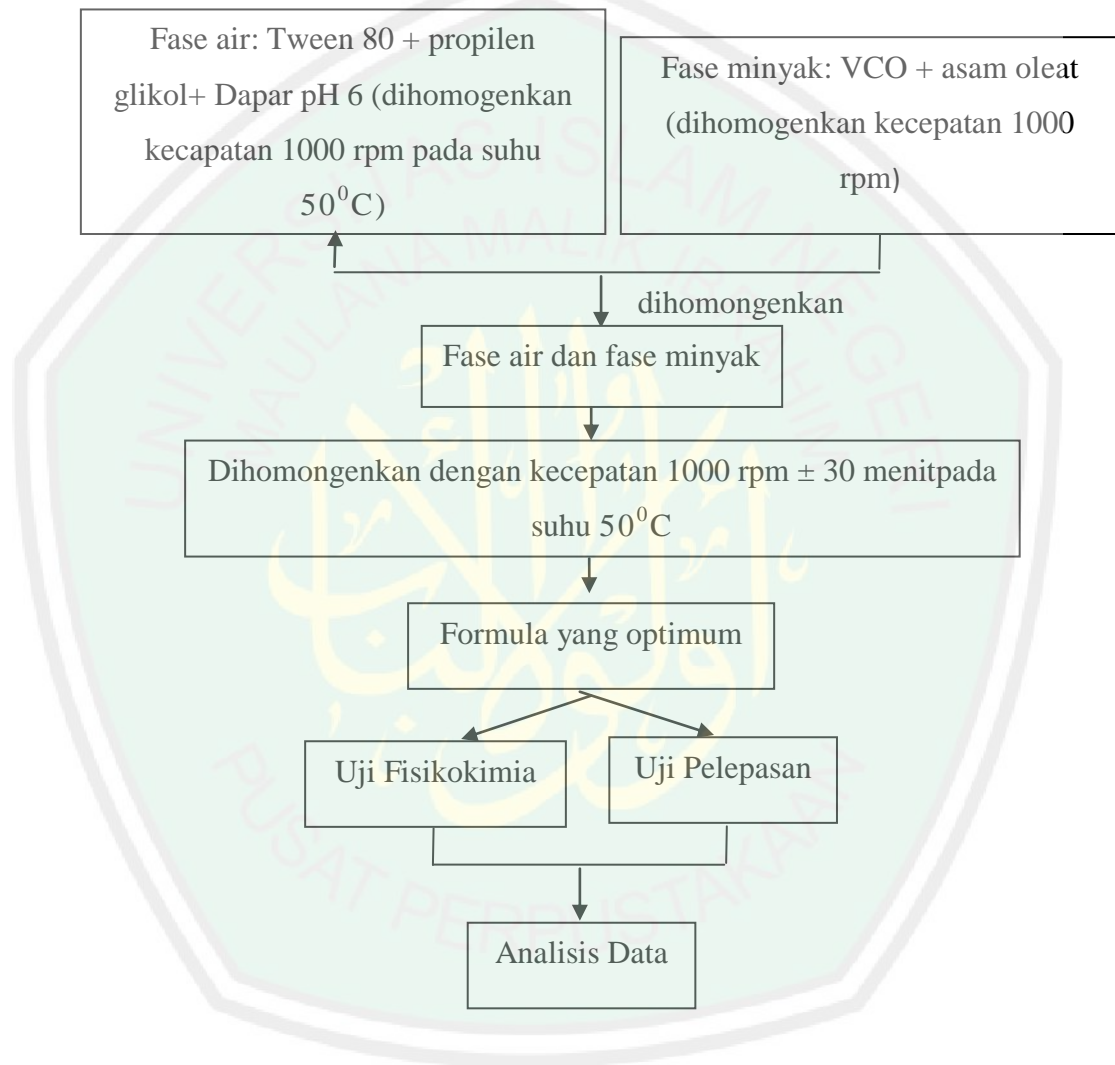
4.5.5 Pembuatan Sistem Nanoemulsi

Fase air yang digunakan yaitu dapar fosfat pH 6 karena sesuai dengan pH meloxicam yaitu 6. Selanjutnya dapar fosfat dilarutkan dengan Surfaktan yaitu tween 80 dan kosurfaktan yaitu propilen glikol kemudian dihomogenkan menggunakan homogenizer dengan kecepatan 1000 rpm selama 30 menit dengan pemanasan 50⁰C. Selanjutnya dicampurkan asam oleat dan VCO, lalu dihomogenkan dengan kecepatan 1000 rpm, campuran ini disebut fase minyak. Fase minyak kemudian ditambahkan ke dalam fase air yaitu campuran surfaktan dan dapar pH 6, lalu dihomogenkan. Selanjutnya dihomogenkan kurang lebih 30 menit dalam suhu ruang dengan kecepatan 1000 rpm 30 menit dengan pemanasan 50⁰C.

Pembuatan nanoemulsi diawali dengan dilakukan optimasi untuk mendapatkan formulasi yang tepat dalam membentuk sediaan yang stabil.

Konsentrasi fase minyak, kosurfaktan, dan bahan lainnya merupakan variabel

tetap dimana konsentrasinya telah ditentukan dan tidak mengalami perubahan. Suhu dan kecepatan homogenizer juga tetap yaitu pada kecepatan 1000 rpm dan dalam suhu 50°C . Bahan yang diubah adalah fase minyak, dimana fase minyak dalam penelitian ini menggunakan VCO.



4.5.6 Evaluasi Sediaan

4.5.6.1 Organoleptis

Uji ini untuk mengetahui dan mengidentifikasi karakteristik sistem nanoemulsi. Uji organoleptik dilakukan dengan cara mengamati terjadinya perubahan warna, perubahan bau, pemisahan fase atau pecahnya sediaan dan kejernihan (Utami, 2012).

4.5.6.2 Pengukuran pH

Pengukuran pH dilakukan untuk mengetahui pH sistem yang masuk kedalam rentang pH yang masih bisa diterima oleh kulit. Pengukuran pH dilakukan menggunakan pH meter. Pengukuran dilakukan pada suhu ruang (Utami, 2012).

4.5.6.3 Pemeriksaan Tipe nanoemulsi

Pemeriksaan tipe nanoemulsi bertujuan untuk mengetahui tipe emulsi yang terbentuk. Pemeriksaan tipe nanoemulsi dilakukan dengan menaburkan zat warna larut air, yaitu biru metilen. Jika nanoemulsi merupakan tipe minyak dalam air maka zat warna biru metilen akan melarut di dalamnya dan berdifusi merata ke seluruh bagian dari air. Jika nanoemulsi merupakan tipe air dalam minyak maka partikel zat warna biru metilen akan bergerombol pada permukaan (Utami, 2012).

4.5.6.4 Pengukuran Distribusi ukuran partikel

Pengukuran Distribusi ukuran partikel bertujuan untuk menentukan intensitas distribusi spasial dari cahaya terhambur yang diakibatkan oleh sinar laser. Distribusi ukuran partikel dapat diketahui dari intensitas distribusi parsial dari cahaya terhambur tersebut. Ukuran partikel nanoemulsi diukur menggunakan alat *Particel size Analyzer* (PSA) seri *Zetasizer* (Malvern), alat ini memiliki

sensitivitas 3-10.000 nm dan mampu mengukur partikel dan molekul yang berada pada rentang 0,15-10 μ m. Prinsip kerja alat ini yaitu adanya hamburan cahaya yang terjadi akibat penembakan sinar laser yang mengenai partikel dalam sampel. Cahaya yang dihamburkan akan dibaca oleh detektor foton pada sudut tertentu sehingga dapat menentukan ukuran partikel. Kisaran ukuran partikel nanoemulsi adalah 10-200 nm (Devarajan, & Ravichandran, 2011).

4.5.6.5 Efisiensi Penjerapan

Uji efisiensi penjerapan bertujuan untuk mengetahui jumlah meloxicam yang terjebak dalam formula nanoemulsi. Ditimbang 1 g sampel nanoemulsi kemudian ditambahkan dengan dapar fosfat pH 7,4 hingga volume 10 mL. Kemudian disentrifugasi pada kecepatan 2500 rpm selama 45 menit. Meloxicam yang terjebak dalam sistem berupa endapan. Untuk menentukan efisiensi penjerapan setiap formula nanoemulsi dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis pada meloxicam yang tidak terjebak. Blanko yang digunakan yaitu sistem nanoemulsi tanpa penambahan meloxicam. Hasil serapan yang didapat dimasukkan ke dalam persamaan regresi linier sehingga didapat konsentrasi meloxicam dengan rumus:

$$EE (\%) = \frac{(Qt-Qs)}{Qt} \times 100 \%$$

Keterangan:

EE : Presentase efisiensi penjerapan meloxicam dalam sistem

Qt : Jumlah meloxicam yang ditambahkan pada sistem nanoemulsi

Qs : Jumlah meloxicam yang tidak terjerap dalam sistem nanoemulsi

4.5.6.6 Uji Stabilitas Fisik

Uji stabilitas fisik dilakukan untuk mengetahui stabilitas sistem nanoemulsi. Uji stabilitas fisik ini dilakukan dengan menempatkan sediaan di kondisi yang berbeda suhunya (Utami, Suci, 2012).

a. Penyimpanan pada suhu rendah

Sampel nanoemulsi disimpan pada suhu rendah ($4\pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 4 minggu, kemudian dilakukan pengamatan organoleptis (perubahan warna, bau, pemisahan fase, kejernihan) dan pengukuran pH, dengan pengamatan setiap 1 minggu sekali.

b. Penyimpanan pada suhu kamar

Sampel nanoemulsi disimpan pada suhu kamar ($28\pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 4 minggu, kemudian dilakukan pengamatan organoleptis (perubahan warna, bau, pemisahan fase, kejernihan) dan pengukuran pH, dengan pengamatan setiap 1 minggu sekali.

c. Penyimpanan pada suhu tinggi

Sampel nanoemulsi disimpan pada suhu tinggi ($40\pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 4 minggu, kemudian dilakukan pengamatan organoleptis (perubahan warna, bau, pemisahan fase, kejernihan) dan pengukuran pH, dengan pengamatan setiap 1 minggu sekali.

4.5.6.7 Uji Pelepasan Meloxicam dalam Sistem Nanoemulsi

a. Penyiapan Membran Selofan

Membran untuk pelepasan meloxicam dalam sistem nanoemulsi menggunakan membran selofan. Selofan dipotong sesuai dengan ukuran diameter sel difusi *franz* kemudian direndam dengan aquadest selama ± 12 jam. Selanjutnya membran ditiriskan sampai tidak ada airnya kemudian membran selofan siap untuk digunakan.

b. Uji Pelepasan

Alat yang digunakan dalam uji pelepasan ini adalah sel difusi *franz* dengan menggunakan membran selofan. Kompartemen reseptor diisi dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sekitar 16 mL yang dijaga suhunya sekitar $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ serta diaduk dengan pengaduk magnetik pada kecepatan 500 rpm. Setelah itu, membran selofan diletakkan diantara kompartemen donor dan kompartemen reseptor dengan sisi dermal berhubungan langsung dengan medium reseptor. Sampel ditimbang sebanyak ± 1 g kemudian diaplikasikan pada permukaan membran selofan. Kemudian diambil cuplikan dari kompartemen reseptor pada menit ke 20, 40, 60, 80, 100, 120, 130, 150, 180, 210, 240, 300 dan 360 sebanyak 3 mL dari kompartemen reseptor dengan menggunakan spuit dan larutan dapar fosfat pH 7,4 segera ditambahkan sebanyak volume yang sama dengan volume yang diambil. Sampel diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum Meloxicam dengan spektrofotometer UV-Vis. (Utami, 2012).

Jumlah kumulatif meloxicam yang terlepas per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dapat dihitung dengan rumus Wurster (Thakker & Chern, 2003). Adapun rumus Wurster adalah sebagai berikut:

$$Q = \frac{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \cdot S}{A}$$

Keterangan:

- Q = Jumlah kumulatif meloxicam per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
- C_n = Konsentrasi meloxicam ($\mu\text{g}/\text{mL}$) pada sampling menit ke-n
- V = Volume sel difusi Franz (mL)

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i$ = Jumlah Konsentrasi Meloxicam ($\mu\text{g/mL}$) pada sampling pertama (menit ke-(n-1) hingga sebelum menit ke-n

S = Volume sampling (1 mL)

A = Luas area membran (cm^2)

Kemudian dilakukan perhitungan fluks (kecepatan penetrasi tiap satuan waktu) obat berdasarkan hukum Fick I:

$$J = \frac{M}{s \times t}$$

Dimana:

J = Fluks atau kecepatan pelepasan meloxicam

M = Jumlah meloxicam yang terlepas (μg)

S = Luas membran (cm^2)

T = Waktu (jam)

4.5 Analisis Statistika

Analisis data pada penelitian ini dilakukan secara deskriptif, dimana data yang diperoleh dideskripsikan dan dibandingkan dengan persyaratan spesifikasi yang telah ditentukan. Data yang dianalisa yaitu pH, efisiensi penyerapan dan distribusi ukuran partikel, dan fluks pelepasan. Data hasil uji yang didapatkan akan dilakukan analisis perbandingan atau hubungan analisis menggunakan metode analisis varian (ANOVA) *one way* untuk mengetahui apakah ada perbedaan bermakna antara sistem nanoemulsi formula 1, 2 dan 3. Apabila pada hasil diperoleh $p < 0,05$ menunjukkan adanya perbedaan bermakna.

Data yang digunakan dalam analisis uji pelepasan merupakan kurva hubungan antara jumlah kumulatif meloxicam yang terlepas dari sistem

nanoemulsi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu (menit). Jumlah kumulatif meloxicam yang terlepas dari sistem nanoemulsi persatuan luas membran setiap waktu dihitung dari kadar yang diperoleh setiap waktu meloxicam ($\mu\text{g}/\text{mL}$) yang telah dikonversi menggunakan rumus Wuster dikalikan dengan jumlah media dan dibagi luas permukaan membran yang selanjutnya dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif meloxicam yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu. Kemudian dapat dihitung suatu persamaan regresi, $y = bx + a$. Nilai *slope* merupakan nilai laju pelepasan.



BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam dalam Larutan Dapar Fosfat pH

7,4

5.1.1 Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,4

Dapar fosfat pH 7,4 dibuat dengan mencampurkan KH_2PO_4 sebanyak 6,804 gram dilarutkan dengan aquadest pada labu ukur 250 ml, selanjutnya dibuat larutan NaOH dengan cara melarutkan 2 gram NaOH dengan aquadest ke dalam labu ukur 250 ml. Kemudian larutan KH_2PO_4 250 ml dimasukkan ke dalam labu ukur 1000 ml selanjutnya ditambah larutan NaOH sebanyak 195,5 ml lalu ditambah aquadest sampai tanda batas. Setelah dihomogenkan pH diukur menggunakan pH meter hingga menjadi pH 7,4. Dapar fosfat terbuat dari asam lemah dan basa kuat. Dalam hal ini Kalium dihidrofosfat merupakan asam lemah dan Natrium hidroksida sebagai basa kuat.

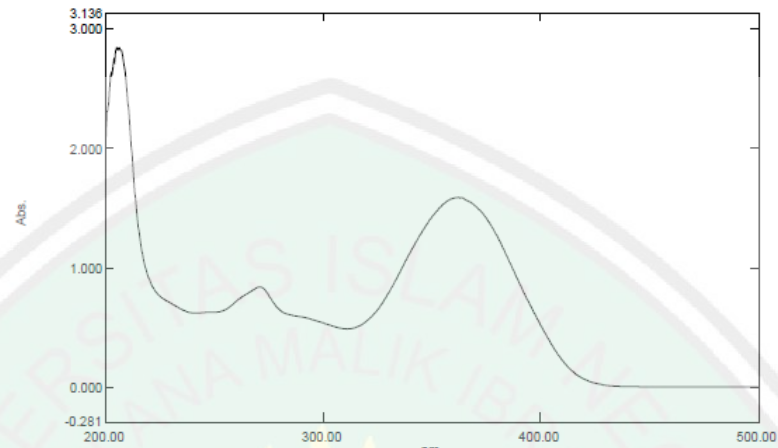
5.1.2 Penentuan Panjang gelombang meloxicam dalam larutan dapar fosfat pH 7,4

Dari hasil penentuan panjang gelombang didapatkan panjang gelombang maksimum meloxicam yaitu 362,2 nm.

Spectrum Peak Pick Report

09/06/2017 11:34:57 AM

Data Set: File_170609_112700 - RawData



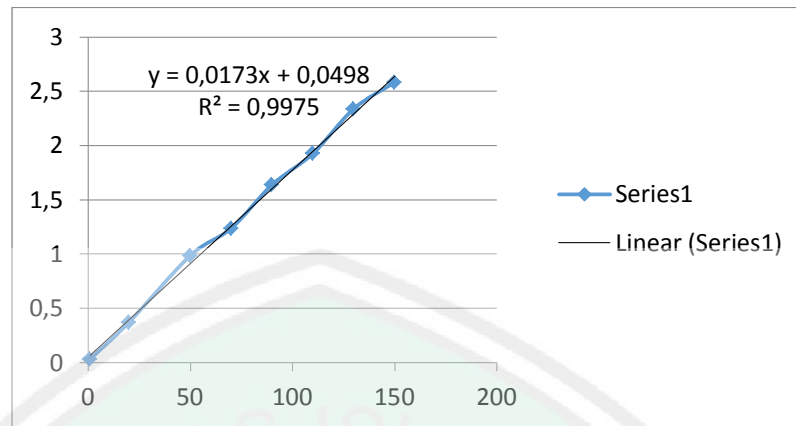
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	Ⓢ	362.20	1.595	
2	Ⓢ	270.80	0.843	
3	Ⓢ	205.00	2.852	

Gambar 5.1 Panjang Gelombang Meloxicam

5.1.3 Pembuatan Kurva kalibrasi meloxicam dalam larutan dapar fosfat pH

7,4

Kurva kalibrasi meloxicam standar dilakukan dengan melarutkan meloxicam sebanyak 50 mg dengan dapar pH 7,4 dalam labu ukur 100 ml, didapatkan larutan baku dengan konsentrasi 500 ppm. Selanjutnya dari konsentrasi tersebut diencerkan kembali hingga didapatkan konsentrasi 1, 20, 50, 70, 90, 110, 130, dan 150 ppm. Kemudian diukur masing-masing serapannya pada panjang gelombang 362,2 nm. Hasil serapan tersebut kemudian dimasukkan ke dalam persamaan regresi linier dan didapat $r = 0,997$ dengan persamaan $y = 0,017x + 0,049$.



Gambar 5.2 Kurva baku Meloxicam dalam larutan dapar fosfat pH 7,4

5.2 Pembuatan Nanoemulsi Meloxicam

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik sistem nanoemulsi meloxicam dan pengaruh VCO terhadap laju pelepasannya. Nanoemulsi merupakan sistem penghantaran obat yang terdiri dari sistem emulsi minyak dan air dengan rata-rata diameter droplet mulai dari 10-200 nm (Devarajan, & Ravichandran, 2011). Nanoemulsi terdiri dari fase minyak, fase air, surfaktan dan kosurfaktan. Pada penelitian ini nanoemulsi dibuat dengan cara emulsifikasi energi rendah (Bouchemal, *et al.*, 2004). Nanoemulsi dalam penelitian ini terdiri dari meloxicam sebagai bahan aktif, tween 80 sebagai surfaktan, VCO sebagai fase minyak, asam oleat sebagai *enhancer* dan propilen glikol sebagai kosurfaktan. Bahan-bahan pembuat nanoemulsi terlebih dahulu dilakukan optimasi untuk menentukan konsentrasi yang tepat sehingga menghasilkan nanoemulsi yang stabil.

Konsentrasi atau kadar yang tepat diperlukan agar dapat menghasilkan produk yang baik dan stabil, hal ini juga dijelaskan dalam al-qur'an tentang bagaimana Allah menciptakan segala sesuatu itu sesuai dengan ukuran atau kadar

masing-masing, tidak kurang dan tidak lebih. Yang dijelaskan dalam Al-Qur'an surat al Furqon (25):2

الَّذِي لَهُ مُلْكُ السَّمٰوٰتِ وَالْاَرْضِ وَلَمْ يَتَّخِذْ وَلَدًا وَلَمْ يَكُنْ لَهُ شَرِيْكٌ فِي الْمَلِكِ وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ
فَقَدَرَهُ تَقْدِيْرًا

Artinya: “Yang kepunyaan-Nya-lah kerajaan langit dan bumi, dan Dia tidak mempunyai anak, dan tidak ada sekutu bagi-Nya dalam kekuasaan(Nya), dan dia telah menciptakan segala sesuatu, dan Dia menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapi-rapinya”.

Ayat di atas menerangkan bahwa Allah-lah yang telah menciptakan manusia dengan bentuk, ukuran dan perawakan yang sempurna. Tidak ada cela ataupun kekurangan dalam penciptaan, perbuatan, hukum dan syari'at-Nya (Muyassar, 2007). Allah juga yang telah menciptakan segala sesuatu yang ada di dunia dan akhirat atas kehendak-Nya. Dia mempersiapkan manusia untuk dapat memahami, memikirkan urusan dunia dan akhirat, dan memanfaatkan apa yang terdapat dipermukaan serta perut bumi (al-Maroghi jilid 18). Hal ini menunjukkan bahwa konsentrasi fase minyak dalam nanoemulsi dibuat untuk mendapatkan kadar atau konsentrasi yang tepat sehingga diperoleh nanoemulsi yang baik dan stabil.

Fase minyak merupakan komponen yang penting dalam membuat nanoemulsi. Minyak yang digunakan dalam sediaan nanoemulsi adalah *Virgin Coconut Oil*(VCO), minyak VCO telah banyak di gunakan sebagai fase minyak pada pembuatan mikroemulsi dan nanoemulsi. Hal ini karena VCO mengandung

Medium Chain Triglycerides (MCT) atau asam lemak rantai menengah yang stabil pada suhu rendah dan tinggi (Syah & Sumangat, 2005). Hal ini juga dibuktikan oleh Kori (2011), pada penelitiannya tentang mikroemulsi natrium askorbil fosfat dengan basis minyak kelapa murni yang hasil penelitiannya menunjukkan bahwa minyak kelapa murni dapat diformulasikan menjadi mikroemulsi yang stabil. Penggunaan minyak dalam nanoemulsi ini divariasikan pada konsentrasi 3%, 5% dan 8% dengan tujuan untuk melihat pengaruh dari fase minyak terhadap stabilitas fisik dan laju pelepasan sediaan.

Surfaktan yang digunakan pada pembuatan nanoemulsi yaitu tween 80 yang termasuk golongan surfaktan non ionik yang memiliki toksisitas rendah dan tidak mengiritasi kulit (American pharmaceutical Association, 1994). Sebelum menentukan konsentrasi surfaktan yang tepat, terlebih dahulu dilakukan optimasi. Mula-mula konsentrasi surfaktan yang digunakan adalah 40%, namun pada konsentrasi tersebut nanoemulsi menjadi keruh dan padat karena kecepatan yang digunakan terlalu cepat yaitu 1400 rpm, kemudian diturunkan menjadi 25% dengan kecepatan yang telah diturunkan pula menjadi 1000 rpm dan hasilnya belum stabil. Kemudian konsentrasi ditingkatkan menjadi 35% hasil yang terbentuk stabil dan jernih kecepatan yang digunakan 1000 rpm. Kemudian diulangi lagi pada konsentrasi 40% namun dengan kecepatan pengadukan 1000 rpm dan dihasilkan sediaan nanoemulsi yang jernih dan stabil.

Kosurfaktan juga merupakan salah satu bahan pembuat nanoemulsi yang penting untuk membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan

sehingga nanoemulsi yang terbentuk stabil. Kosurfaktan yang digunakan dalam nanoemulsi ini yaitu propilen glikol dengan konsentrasi 5%.

Asam oleat pada sediaan ini digunakan sebagai *enhancer* untuk membantu dalam peningkatan laju pelepasan. Selain itu asam oleat dapat menurunkan konsentrasi penggunaan surfaktan tunggal dalam menstabilkan nanoemulsi. Hal ini dimungkinkan karena asam oleat bersifat *emulsifying agent* (American pharmaceutical Association, 1994).

Pembuatan nanoemulsi meloxicam diawali dengan pengadukan bahan-bahan yang hidrofil sebagai fase air dan bahan-bahan yang hidrofob sebagai fase minyak. Kecepatan pengadukan mempengaruhi pembentukan ukuran partikel, pada proses pengadukan tidak boleh terlalu cepat maupun terlalu lambat. Jika terlalu cepat tetesan yang terdapat dalam nanoemulsi akan saling berbenturan sehingga ukuran partikel yang dihasilkan menjadi besar dan akan berwarna keruh, pengadukan dengan kecepatan tinggi juga akan menghasilkan busa karena banyak udara yang terperangkap. Sedangkan jika pengadukan lambat sediaan nanoemulsi akan sulit homogen (Anggraini, 2012). Mula-mula pada pembuatan nanoemulsi pengadukan bahan-bahan dilakukan menggunakan *magnetik stirer* dengan kecepatan 500 rpm selama 30 menit pada suhu ruang, namun pada kecepatan tersebut nanoemulsi belum terbentuk. Kemudian kecepatan ditingkatkan menjadi 750 rpm selama 30 menit dan nanoemulsi belum homogen. Lalu kecepatan dinaikkan lagi menjadi 1000 rpm selama 30 menit pada suhu ruang, nanoemulsi yang terbentuk berwarna jernih dan homogen. Kecepatan pengadukan dinaikkan

lagi menjadi 1400 rpm, terdapat busa pada sediaan, berwarna keruh dan mengental. Hal ini karena kecepatan pengadukan yang terlalu cepat.

Fase air pada pembuatan nanoemulsi meloxicam terdiri dari tween 80, propilen glikol dan dapar pH 6. Penggunaan dapar pH 6 disesuaikan dengan pH meloxicam. Dapar pH 6 dibuat dengan mencampurkan asam lemah dan basa kuat. dalam hal ini kalium dihidrofosfat merupakan asam lemah dan natrium hidroksida sebagai basa kuat. Kemudian diukur pH hingga mencapai pH 6. Setelah itu, fase air diaduk dengan kecepatan pengadukan 1000 rpm selama 30 menit dengan pemanasan 50⁰C. Kemudian fase minyak dibuat dengan mencampurkan VCO dan asam oleat lalu di aduk dengan kecepatan yang sama seperti fase air. Kemudian fase minyak dimasukkan ke dalam fase air dan dilakukan pengadukan seperti sebelumnya. Nanoemuulsi meloxicam dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



Gambar 5.3 Sediaan Nanoemulsi Meloxicam

Optimasi dilakukan untuk mendapatkan formula yang optimum agar diperoleh sediaan yang baik sehingga sediaan tersebut dapat bermanfaat untuk manusia. Nanoemulsi meloxicam dibuat dengan tujuan untuk mengurangi efek samping obat apabila diminum secara peroral. Untuk membuat nanoemulsi

meloxicam dibutuhkan usaha dan kerja keras serta waktu yang lama supaya bisa mendapatkan sediaan emulsi yang baik dan efektif. Penjelasan mengenai usaha dan kerja keras manusia juga dijelaskan dalam Al-Qur'an surat Al-Insyiqaq ayat 6:

يَا أَيُّهَا الْإِنْسَانُ إِنَّكَ كَادِحٌ إِلَىٰ رَبِّكَ كَدْحًا فَمُلَاقِيهِ

Artinya: "Wahai manusia! Sesungguhnya kamu bekerja keras menuju Tuhanmu, maka kamu akan menemui-Nya"

Ayat di atas menjelaskan bahwa Allah menciptakan manusia di bumi dengan sebaik-baiknya dan telah dilimpahkan karunia-Nya. Manusia harus bekerja keras karena dia tidak akan mendapatkan apa-apa kecuali dengan usaha dan kerja keras. Kalaupun bukan kerja secara fisik, maka kerja keras pikiran dan perasaan, berhasil atau tidak yang berbeda adalah jenis kepayahannya. (Sayyid Quthb, 2001).

Ayat tersebut menjelaskan bahwa jika kita menginginkan sesuatu harus dengan usaha dan kerja keras. Untuk menghasilkan suatu sediaan yang efektif dan efisien dibutuhkan usaha dan kerja keras agar sediaan yang dibuat bisa bermanfaat dan dapat digunakan dengan sebaik-baiknya.

5.3 Evaluasi Fisik Nanoemulsi Meloxicam

5.3.1 Uji Organoleptis

Uji organoleptis yang diamati meliputi warna, bau, fase dan kejernihan. Hasil pengujian organoleptis pada sediaan nanoemulsi Meloxicam dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.1. Data organoleptis nanoemulsi Meloxicam

Pemeriksaan	Nanoemulsi Blanko	Nanoemulsi Meloxicam
Warna	Kuning transparan	Kuning pucat
Bau	Khas	Khas
Fase pemisahan	Tidak memisah	Tidak memisah
Kejernihan	Jernih	Keruh

Pengujian organoleptis ini dilakukan dengan mengamati sediaan pada minggu ke-0, hasil pengamatan pada nanoemulsi tanpa bahan aktif (blanko) yaitu sediaan nanoemulsi berwarna kuning transparan, berbau khas tween karena sediaan ini mengandung tween 80 yang cukup tinggi, tidak terjadi pemisahan fase dan sediaan ini tampak jernih. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Stephani (2015) yang menyatakan bahwa sediaan nanoemulsi dikatakan baik dan stabil apabila memiliki penampakan jernih, tidak terjadi pemisahan fase. Sedangkan untuk nanoemulsi dengan meloxicam menghasilkan warna kuning pucat, berbau khas, tidak terjadi pemisahan fase dan agak keruh yang berasal dari bahan aktif, namun sediaan ini tetap stabil. Variasi konsentrasi minyak antara formula 1, 2, dan 3 memberikan hasil organoleptis yang sama.

5.3.2 Uji pH

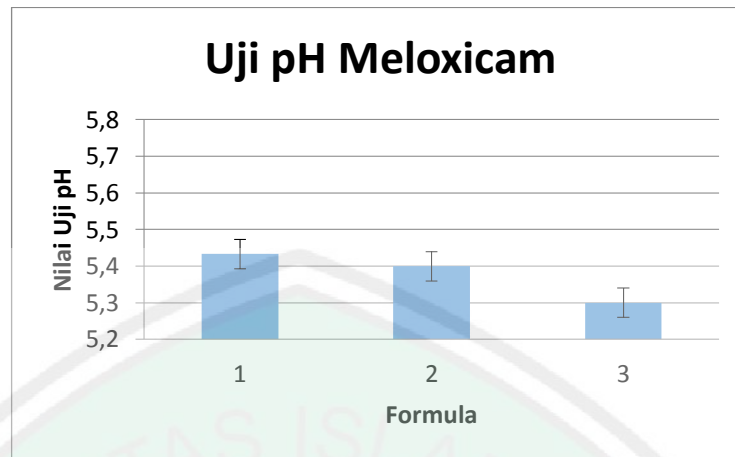
Pengujian pH dilakukan untuk mengetahui bahwa pH sediaan nanoemulsi masih dalam kisaran pH kulit, yaitu antara 4,5-6,5. pH tidak boleh terlalu asam karena dapat mengiritasi kulit dan juga tidak boleh terlalu basa karena dapat menyebabkan kulit bersisik. pH sediaan nanoemulsi dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.2. Hasil pengukuran pH nanoemulsi Meloxicam

Formula	Nilai pH*
I (3%)	5,4± 0,06
II (5%)	5,4± 0,2
III (8%)	5,3± 0,1

*) Data disajikan sebagai rerata±SD dari 3 replikasi

Pengukuran pH yang dilakukan tidak menunjukkan perbedaan yang terlalu jauh dan dari ketiga formula tersebut memiliki pH yang masih dalam rentang pH kulit. Selanjutnya data pH tersebut dianalisis menggunakan uji normalitas, uji homogenitas dan Uji ANOVA menggunakan *software* SPSS 16.0. Uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirniv Test*. Hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.706. Hal itu menunjukkan bahwa nilai pH ketiga formula normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Selanjutnya uji homogenitas menggunakan *One Way ANOVA*. Nilai signifikan yang didapat yaitu 0.383 yang artinya $p\text{-value} > 0.05$, maka nilai pH tersebut dinyatakan homogen. Setelah dinyatakan homogen, maka dilakukan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan pada tiap formula. Hasil uji *One Way ANOVA* pada ketiga formula memiliki nilai signifikan 0.487 ($p\text{-value} > 0.05$) artinya bahwa variasi konsentrasi minyak tersebut tidak menunjukkan perberbedaan pH yang signifikan.

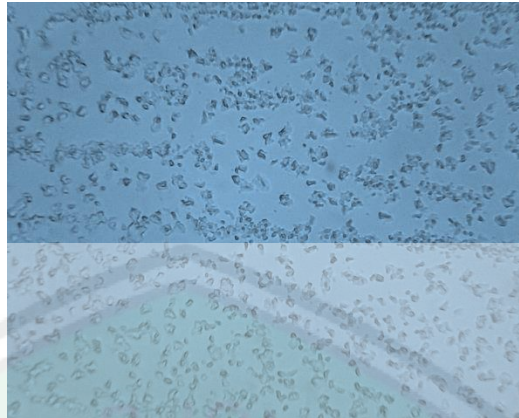


Gambar 5.4 Grafik Uji pH Meloxicam

Hasil uji pH diatas menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi VCO maka semakin turun pula nilai pH. Isnin (2014), menyatakan bahwa nilai pH turun seiring dengan meningkatnya konsentrasi VCO yang disebabkan oleh peningkatan kandungan asam-asam lemak pada emulsi. Semakin banyak jumlah asam lemak pada sistem emulsi maka jumlah H^+ yang terdisosiasi menjadi semakin besar. Hal ini memberikan dampak pada semakin rendahnya pH emulsi yang dihasilkan

5.3.3 Uji Tipe Nanoemulsi

Uji tipe nanoemulsi dilakukan untuk mengetahui tipe nanoemulsi yang terbentuk. Pengujian ini dilakukan menggunakan *metilen blue* yang merupakan zat warna larut air. Cairan *metilen blue* ditetaskan pada sediaan di atas kaca objek lalu diamati dibawah mikroskop elektron dengan perbesaran 400x, setelah diamati *metilen blue* terdispersi merata ke dalam sediaan. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan nanoemulsi meloxicam pada penelitian ini memiliki tipe minyak dalam air (m/a). Hasil pemeriksaan tipe nanoemulsi dapat dilihat pada gambar dibawah ini :



Gambar 5.5 Hasil Uji Tipe Emulsi

5.3.4 Uji Ukuran Partikel

Pengujian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui ukuran partikel sediaan nanoemulsi meloxicam. Pengukuran ukuran partikel untuk masing-masing formula menggunakan *Particel size Analyzer* (PSA) seri *Zetasizer* (Malvern), alat ini memiliki sensitivitas 3-10.000 nm dan mampu mengukur partikel dan molekul yang berada pada rentang 0,15-10 μ m. Prinsip kerja alat ini yaitu adanya hamburan cahaya yang terjadi akibat penembakan sinar laser yang mengenai partikel dalam sampel. Cahaya yang dihamburkan akan dibaca oleh detektor foton pada sudut tertentu sehingga dapat menentukan ukuran partikel. Kisaran ukuran partikel nanoemulsi adalah 10-200 nm (Devarajan, & Ravichandran, 2011). Hasil pengukuran partikel nanoemulsi dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

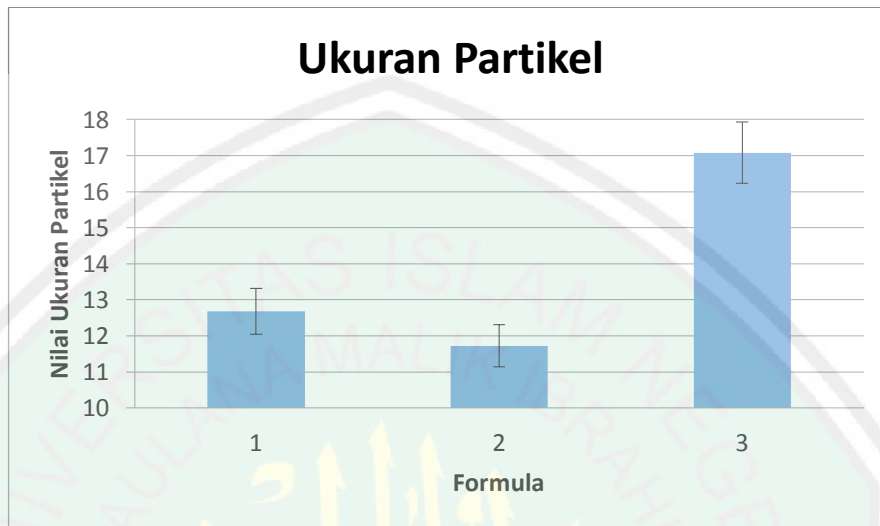
Tabel 5.3. Hasil pengukuran ukuran partikel nanoemulsi Meloxicam

Formula	Ukuran partikel (nm)*	Polidispersitas Indeks
I (3%)	12,68± 0,12	0,298 ±0,015
II (5%)	11,72±0,17	0,142 ± 0,039
III (8%)	17,08±0,04	0,457 ± 0,002

*) Data disajikan sebagai rerata±SD dari 3 replikasi

Data hasil ukuran partikel selanjutnya dianalisis menggunakan software SPSS 16.0. Uji yang pertama yaitu uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*. Hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.298. Hal itu menunjukkan bahwa data tersebut normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *One Way ANOVA*. Nilai signifikan yang didapat yaitu 0.193 yang berarti $p\text{-value} > 0.05$, maka data tersebut dinyatakan homogen. Setelah dinyatakan homogen, maka dilakukan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan pada tiap formula. Hasil uji *One Way ANOVA* pada ketiga formula memiliki nilai signifikan 0.000 ($p\text{-value} < 0.05$) artinya terdapat perbedaan yang signifikan pada masing-masing formula. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc (Tukey dan Bonferroni)* untuk mengetahui bahwa semua formula memiliki perbedaan yang signifikan. Hasil pengujian tersebut menyatakan bahwa formula 1, formula 2, dan formula 3 memiliki perbedaan yang signifikan ($p\text{-value} < 0.05$). Hal ini menunjukkan bahwa variasi konsentrasi minyak memiliki pengaruh yang

signifikan terhadap ukuran partikel. Perbedaan ukuran partikel dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



Gambar 5.6 Ukuran Partikel Nanoemulsi Meloxicam

Ukuran partikel nanoemulsi meloxicam antara formula 1, formula 2 dan formula 3 yang didapatkan sesuai dengan kisaran ukuran nanoemulsi, namun pada formula 2 dengan kadar VCO 5% memiliki ukuran partikel paling kecil. Sedangkan formula 1 dengan kadar VCO 3% memiliki ukuran partikel yang lebih besar. Formula 3 dengan VCO 8% yang merupakan kadar VCO tertinggi mempunyai ukuran partikel paling besar. Isnin (2014), menyatakan dalam penelitiannya bahwa semakin besar konsentrasi VCO, maka ukuran partikel akan semakin besar pula. Hal ini karena konsentrasi minyak yang bertambah namun tidak ditambahkan *emulsifier*, akibatnya kemampuan fase minyak untuk terdispersi semakin berkurang, sehingga ukuran partikel juga semakin besar seiring dengan meningkatnya konsentrasi VCO. Dalam hal ini formula 2 dengan konsentrasi VCO 5% memiliki ukuran partikel paling kecil, Oleh karena itu

formula 2 merupakan formula nanoemulsi yang paling stabil. Untuk formula 1 dan 3 yang memiliki ukuran partikel lebih besar tetap dikatakan stabil karena ukuran partikel masih dalam rentang ukuran nanoemulsi.

Indeks polidispersitas adalah ukuran dari distribusi massa molekul dalam sampel tertentu. Semakin mendekati nol berarti distribusinya semakin baik (Haryono, dkk., 2012). Indeks Polidispersitas menunjukkan keseragaman ukuran partikel pada sediaan. Semakin kecil nilai indeks polidispersitas, maka semakin tinggi keseragaman ukuran partikel pada sediaan (stephani, 2015). Formula 1 memiliki indeks polidispersitas sebesar 0,298, Formula 2 memiliki indeks polidispersitas sebesar 0,142 dan Formula 3 memiliki indeks polidispersitas sebesar 0,457. Hal ini menunjukkan bahwa formula 2 menghasilkan ukuran partikel yang lebih seragam.

5.3.5 Uji Efisiensi Penjerapan

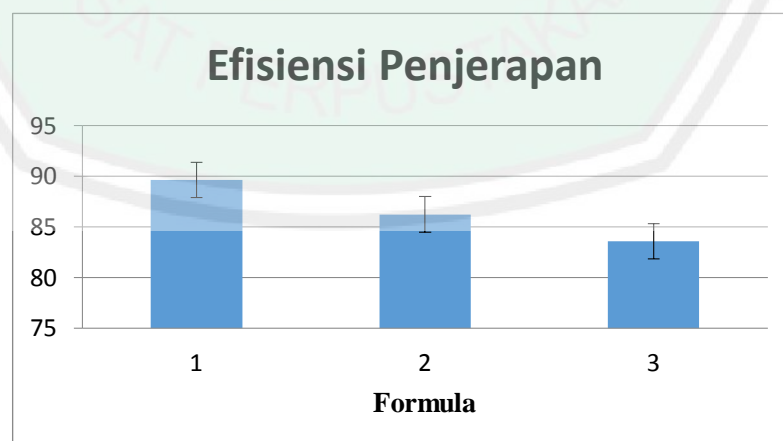
Uji penjerapan ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui jumlah meloxicam yang terjerap dalam sediaan nanoemulsi. Pengujian ini dilakukan menggunakan alat sentrifugasi. Hasil dari uji efisiensi penjerapan dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.4. Hasil uji efisiensi penjerapan nanoemulsi Meloxicam

Formula	EE (%)*
I (3%)	89,627±0,904
II (5%)	86,235±0,769
III (8%)	83,588±1,157

*) Data disajikan sebagai rerata±SD dari 3 replikasi

Data hasil penjerapan selanjutnya dianalisis menggunakan software SPSS 16.0. Uji yang pertama yaitu uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirniv Test*. Hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.999. Hal itu menunjukkan bahwa data tersebut normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *One Way ANOVA*. Nilai signifikan yang didapat yaitu 0.783 yang berarti $p\text{-value} > 0.05$, maka data tersebut dinyatakan homogen. Setelah dinyatakan homogen, maka dilakukan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan pada tiap formula. Hasil uji *One Way ANOVA* pada ketiga formula memiliki nilai signifikan 0.001 ($p\text{-value} < 0.05$) artinya terdapat perbedaan yang signifikan pada masing-masing formula. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc (Tukey dan Bonferroni)* untuk mengetahui bahwa semua formula memiliki perbedaan yang signifikan. Hasil pengujian tersebut menyatakan bahwa formula 1, formula 2, dan formula 3 memiliki perbedaan yang signifikan ($p\text{-value} < 0.05$). Perbedaan hasil penjerapan dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



Gambar 5.7 Efisiensi Penjerapan Nanoemulsi Meloxicam

Gambar diatas menunjukkan bahwa nilai EE(%) yaitu $F3 < F2 < F1$. Dari hasil tersebut diketahui bahwa F1 memiliki nilai EE(%) tertinggi. Absorpsi transdermal terjadi melalui proses difusi yang ditentukan oleh gradien konsentrasi obat, dari konsentrasi tinggi menuju konsentrasi rendah. Semakin besar meloxicam yang terjebak dalam sediaan, maka aktivitas penetrasinya juga semakin cepat. Obat-obat yang lebih larut lemak lebih mudah melewati membran sel dari pada obat yang kurang larut dalam lemak (Shargel,1988).

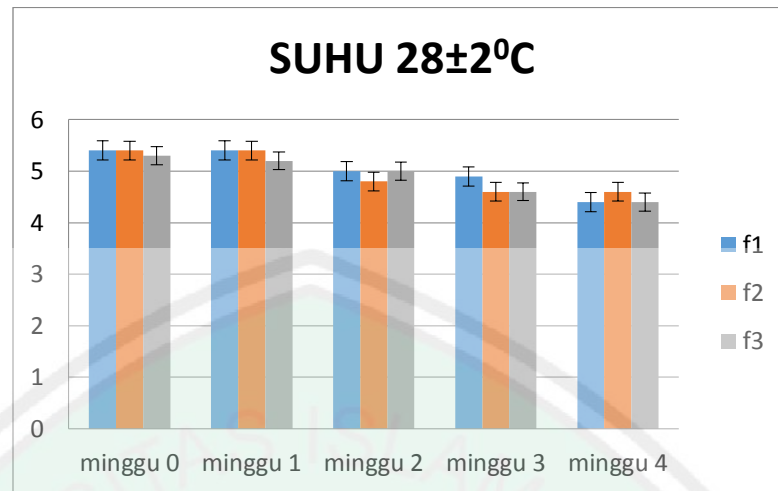
5.3.6 Uji Stabilitas Fisik

Uji stabilitas fisik dilakukan untuk mengetahui stabilitas sediaan nanoemulsi. Pengujian dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu yang berbeda, yaitu suhu rendah ($4 \pm 2^{\circ}\text{C}$), suhu kamar ($28 \pm 2^{\circ}\text{C}$), dan suhu tinggi ($40 \pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 4 minggu. Pengamatan terhadap sediaan nanoemulsi dilakukan setiap 1 minggu sekali meliputi pengamatan organoleptis dan pengukuran pH.

1. Pada suhu kamar ($28 \pm 2^{\circ}\text{C}$)

Penyimpanan nanoemulsi pada suhu kamar selama 4 minggu yang diamati setiap 1 minggu sekali tidak mengalami perubahan. Nanoemulsi berwarna kuning yang berasal dari bahan aktif dan tidak mengalami perubahan bau maupun fase. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan stabil pada suhu kamar.

Pengukuran pH yang dilakukan setiap minggu selama 1 bulan mengalami fluktuasi namun masih menunjukkan kestabilan pH jika diaplikasikan melalui kulit karena masih masuk rentang pH kulit. Hasil pengukuran pH pada minggu 1 sampai 4 dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 5.8 Grafik Uji Stabilitas pada Suhu Ruang

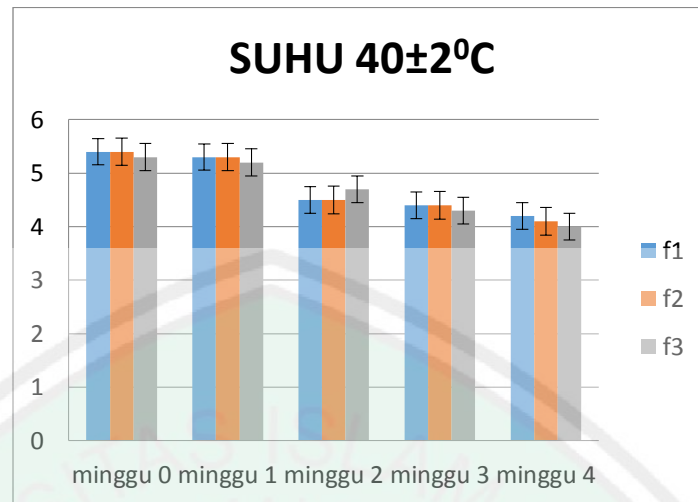
Data pH tersebut selanjutnya diuji analisis menggunakan *software* SPSS 16.0. Adapun tahap pengujiannya yaitu uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*, hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.904 yang menunjukkan bahwa data tersebut normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene's test*, hasil yang diperoleh yaitu nilai signifikan sebesar 0.009 yang berarti data tersebut dinyatakan tidak homogen karena memiliki $p < 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects* untuk mengetahui adanya perbedaan antara minggu ke-1 hingga minggu ke-4 pada suhu ruang. Hasilnya nilai signifikan sebesar 0.000 ($p < 0.05$) yang berarti pada data tersebut terdapat perbedaan yang signifikan. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan signifikan antara minggu ke-1 sampai minggu ke-4. Karena pada data ini dinyatakan tidak homogen, maka Uji *Post Hoc* yang digunakan yaitu uji *Games-Howell*. Hasil uji *Game-Howell* menunjukkan bahwa nanoemulsi meloxicam ketika diuji pada suhu ruang tidak semua data menunjukkan pH yang

berbeda signifikan. pH minggu ke-0 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-2, nilai signifikan yaitu 0.041 ($p < 0.05$). pH minggu ke-0 juga berbeda signifikan dengan pH minggu ke-4, nilai signifikan yaitu 0.005 ($p < 0.05$). pH minggu ke-1 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-4, nilai signifikan yaitu 0.004 ($p < 0.05$). pH minggu ke-2 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-4, nilai signifikan yaitu 0.035 ($p < 0.05$). Perbedaan tersebut dapat disebabkan oleh lama penyimpanan sediaan.

Data analisis kemudian masih dilanjutkan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan formula pada tiap suhu. Uji yang digunakan yaitu uji *Leneve's Test*, hasilnya nilai signifikan sebesar 0.230 ($p > 0.05$) yang berarti data tersebut homogen. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects*, hasilnya nilai signifikan yaitu 0.927 ($p > 0.05$), hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan formula pada suhu ruang yang telah disimpan selama 4 minggu. Jadi, pada uji stabilitas ini lama penyimpanan mempengaruhi nilai pH sediaan nanoemulsi dan formula sediaan nanoemulsi tidak mempengaruhi nilai pH.

2. Pada suhu tinggi ($40 \pm 2^{\circ}\text{C}$)

Penyimpanan nanoemulsi pada suhu tinggi selama 4 minggu tidak menunjukkan adanya perubahan. Sediaan tidak mengalami perubahan fase, warna dan bau, namun ada endapan dari bahan aktif yang menandakan bahwa sediaan tersebut tidak stabil pada suhu tinggi. Hasil pengukuran pH pada minggu 1 sampai 4 dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 5.9 Grafik Uji Stabilitas pada Suhu Tinggi

Data pH tersebut selanjutnya diuji analisis menggunakan *software* SPSS 16.0. Adapun tahap pengujiannya yaitu uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*, hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.494 yang menunjukkan bahwa data tersebut normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene's test*, hasil yang diperoleh yaitu nilai signifikan sebesar 0.452 yang berarti data tersebut dinyatakan homogen karena memiliki $p > 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects* untuk mengetahui adanya perbedaan antara minggu ke-1 hingga minggu ke-4 pada suhu ruang. Hasilnya nilai signifikan sebesar 0.000 ($p < 0.05$) yang berarti pada data tersebut terdapat perbedaan yang signifikan. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan signifikan antara minggu ke-1 sampai minggu ke-4. Karena pada data ini dinyatakan homogen, maka Uji *Post Hoc* yang digunakan yaitu uji *Bonferroni*. Hasil uji *Bonferroni* menunjukkan bahwa nanoemulsi meloxicam ketika diuji pada suhu panas tidak semua data menunjukkan pH yang berbeda signifikan.

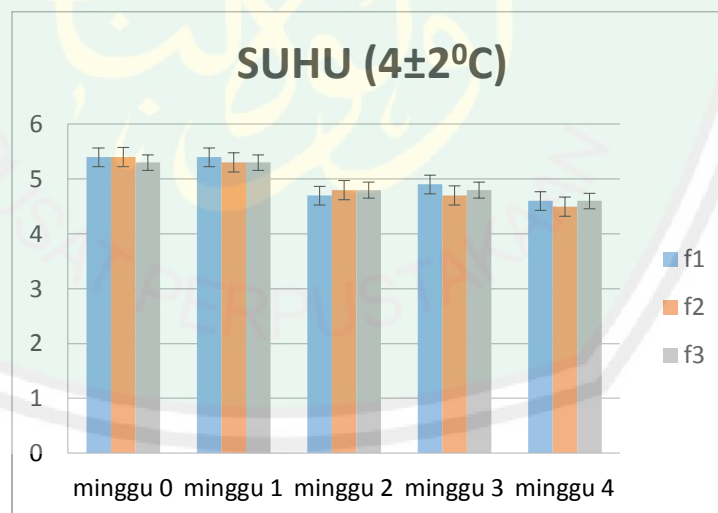
pH minggu ke-0 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-2, nilai signifikan yaitu 0.000 ($p < 0.05$). pH minggu ke-0 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-3, nilai signifikan yaitu 0.000 ($p < 0.05$). pH minggu ke-0 juga berbeda signifikan dengan pH minggu ke-4, nilai signifikan yaitu 0.000 ($p < 0.05$). pH minggu ke-1 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-2, nilai signifikan yaitu 0.000 ($p < 0.05$). pH minggu ke-1 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-3, nilai signifikan yaitu 0.000 ($p < 0.05$). pH minggu ke-1 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-4, nilai signifikan yaitu 0.000 ($p < 0.05$). pH minggu ke-2 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-4, nilai signifikan yaitu 0.000 ($p < 0.05$). pH minggu ke-3 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-4, nilai signifikan yaitu 0.025 ($p < 0.05$). Perbedaan tersebut dapat disebabkan oleh lama penyimpanan sediaan. Dan untuk minggu ke-0 nilai pH yang digunakan sama pada semua suhu karena nilai pH pada minggu ke-0 digunakan sebagai acuan apakah pH sediaan nanoemulsi minggu ke-0 berubah jika diletakkan pada suhu panas dalam jangka waktu 4 minggu. Hasilnya pH nanoemulsi ketika baru dibuat (minggu ke-0) mengalami perubahan nilai pH ketika nanoemulsi diletakkan pada suhu panas.

Data analisis kemudian masih dilanjutkan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan formula pada tiap suhu. Uji yang digunakan yaitu uji *Leneve's Test*, hasilnya nilai signifikan sebesar 0.935 ($p > 0.05$) yang berarti data tersebut homogen. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects*, hasilnya nilai signifikan yaitu 0.985 ($p > 0.05$), hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan formula pada suhu panas yang telah disimpan selama 4 minggu. Nanoemulsi yang disimpan pada suhu panas terlihat lebih cair dan terdapat

endapan, sehingga dapat diketahui bahwa nanoemulsi tidak stabil pada suhu panas.

3. Pada suhu rendah ($4\pm 2^{\circ}\text{C}$)

Penyimpanan sediaan pada suhu rendah selama 4 minggu mengalami perubahan. Sediaan menjadi lebih keruh, namun untuk formula 3 tampak kental, membeku dan warnanya berubah menjadi putih keruh. Hal ini karena semakin banyak kandungan asam lemak jenuh, maka *cloud point* minyak akan semakin tinggi sehingga mengakibatkan bentuk menjadi lebih kental dan padat. *Cloud point* sangat dipengaruhi oleh jenis asam lemak yang terkandung di dalamnya. Apabila sediaan dipindahkan kesuhu kamar maka sediaan akan mencair kembali. Hasil pengukuran pH pada minggu 1 sampai 4 dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 5.10 Grafik Uji Stabilitas pada Suhu Rendah

Data pH tersebut selanjutnya diuji analisis menggunakan *software* SPSS 16.0. Adapun tahap pengujiannya yaitu uji normalitas menggunakan *One-Sample*

Kolmogorov-Smirniv Test, hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.369 yang menunjukkan bahwa data tersebut normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene's test*, hasil yang diperoleh yaitu nilai signifikan sebesar 0.866 yang berarti data tersebut dinyatakan homogen karena memiliki $p > 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects* untuk mengetahui adanya perbedaan antara minggu ke-1 hingga minggu ke-4 pada suhu ruang. Hasilnya nilai signifikan sebesar 0.000 ($p < 0.05$) yang berarti pada data tersebut terdapat perbedaan yang signifikan. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan signifikan antara minggu ke-1 sampai minggu ke-4. Karena pada data ini dinyatakan homogen, maka Uji *Post Hoc* yang digunakan yaitu uji *Bonferroni*. Hasil uji *Bonferroni* menunjukkan bahwa nanoemulsi meloxicam ketika diuji pada suhu dingin tidak semua data menunjukkan pH yang berbeda signifikan.

pH minggu ke-0 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-2, nilai signifikan yaitu 0.000 ($p < 0.05$). pH minggu ke-0 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-3, nilai signifikan yaitu 0.000 ($p < 0.05$). pH minggu ke-0 juga berbeda signifikan dengan pH minggu ke-4, nilai signifikan yaitu 0.000 ($p < 0.05$). pH minggu ke-1 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-2, nilai signifikan yaitu 0.000 ($p < 0.05$). pH minggu ke-1 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-3, nilai signifikan yaitu 0.000 ($p < 0.05$). pH minggu ke-1 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-4, nilai signifikan yaitu 0.000 ($p < 0.05$). pH minggu ke-2 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-4, nilai signifikan yaitu 0.000 ($p < 0.05$). pH minggu ke-3 berbeda signifikan dengan pH minggu ke-4, nilai signifikan yaitu

0.025 ($p < 0.05$). Perbedaan tersebut dapat disebabkan oleh lama penyimpanan sediaan. Dan untuk minggu ke-0 nilai pH yang digunakan sama pada semua suhu karena nilai pH pada minggu ke-0 digunakan sebagai acuan apakah pH sediaan nanoemulsi minggu ke-0 berubah jika diletakkan pada suhu dingin dalam jangka waktu 4 minggu. Hasilnya pH nanoemulsi ketika baru dibuat (minggu ke-0) mengalami perubahan nilai pH ketika nanoemulsi diletakkan pada suhu panas.

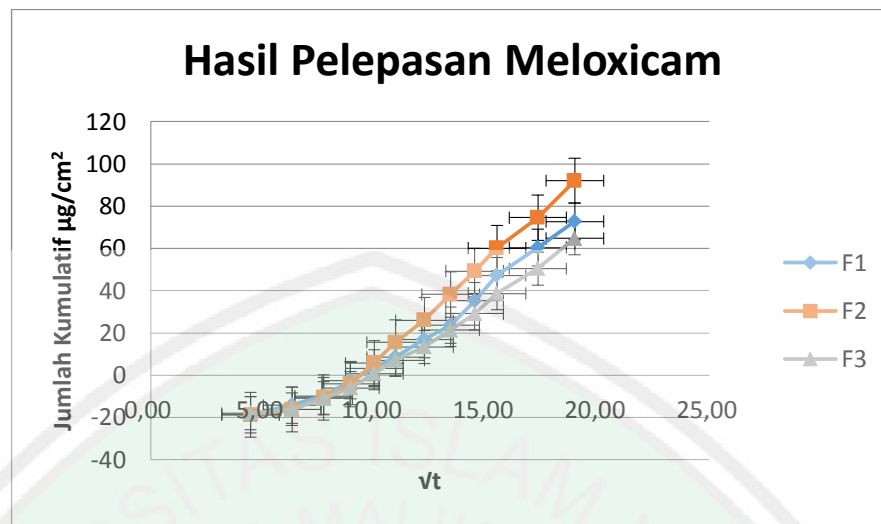
Data analisis kemudian masih dilanjutkan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan formula pada tiap suhu. Uji yang digunakan yaitu uji *Leneve's Test*, hasilnya nilai signifikan sebesar 0.747 ($p > 0.05$) yang berarti data tersebut homogen. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects*, hasilnya nilai signifikan yaitu 0.966 ($p > 0.05$), hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan formula pada suhu dingin yang telah disimpan selama 4 minggu.

Formula nanoemulsi dengan berbagai konsentrasi VCO tidak mengalami perubahan pH setelah disimpan selama 4 minggu pada suhu yang berbeda. Hal ini karena asam lemak yang terdapat pada sediaan cenderung stabil dan asam lemak terdiri dari rantai sedang dan panjang yang relatif stabil baik pada suhu tinggi maupun suhu rendah serta tidak mudah mengalami oksidasi (Isnin, 2014). Suhu dapat mempengaruhi stabilitas fisik suatu sediaan, karena semakin tinggi temperatur maka sediaan akan semakin cair dan viskositas rendah (Sinko, 2006).

5.4 Uji Pelepasan

Pengujian ini dilakukan menggunakan sel difusi Franz. Uji pelepasan ini dilakukan untuk mengetahui jumlah meloxicam yang terlepas ke dalam membran selama 6 jam. Membran yang digunakan yaitu membran selofan yang terbuat dari

selulosa yang mempunyai sifat semipermeabel. Sebelum digunakan membran selofan direndam dalam aquadest selama 12 jam. Tujuan perendaman yaitu agar membran tidak mengalami polarisasi atau membran *fouling*. *Fouling* merupakan terbentuknya endapan di atas membran akibat penyumbatan lubang pori pada permukaan membran sehingga dapat menyebabkan penurunan pada nilai fluks atau kecepatan alir. Dapar pH 7,4 digunakan sebagai cairan reseptor karena simulasi kondisi pH cairan biologis manusia adalah pH 7,4. Membran selofan diletakkan diantara kompartemen reseptor dan donor, dimana membran harus kontak dengan cairan reseptor agar sediaan yang diaplikasikan pada membran dapat terlepas menembus membran dan masuk ke dalam cairan reseptor. Suhu harus tetap terjaga 37°C yang merupakan suhu tubuh manusia. Jika terjadi perubahan suhu dapat mengakibatkan perubahan laju difusi meloxicam menembus membran. Pengadukan pada kompartemen reseptor berfungsi untuk menjaga cairan kompartemen reseptor yang telah bercampur dengan bahan aktif tetap homogen, maka pengadukan dilakukan dengan kecepatan 500 rpm. Pengujian ini dilakukan selama 6 jam dan pengambilan sampel dilakukan sebanyak 12 kali yaitu pada menit ke-20, 40, 60, 80, 100, 120, 150, 180, 210, 240, 300, dan 360. Cairan yang diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 2 ml kemudian dimasukkan kembali dapar pH 7,4 sebanyak 2 ml juga. Jumlah kumulatif nanoemulsi meloxicam selama 6 jam berturut-turut yaitu:



Gambar 5.11 Hasil Pelepasan Nanoemulsi Meloxicam

Berdasarkan jumlah kumulatif tersebut maka dapat ditentukan nilai fluks. Fluks didapatkan melalui persamaan garis linier dari grafik jumlah kumulatif yaitu $y = bx + a$, slope (b) merupakan garis kemiringan yang menyatakan nilai fluks.

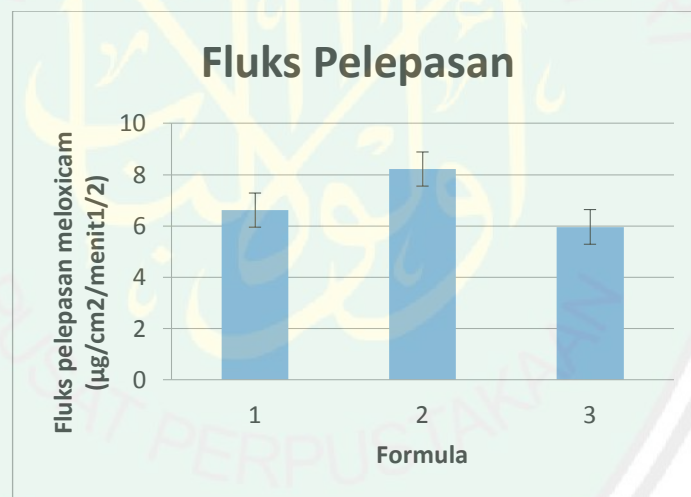
Tabel 5.5. Fluks pelepasan meloxicam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)

Formula	Fluks pelepasan meloxicam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$)*
1 (3%)	$6,617 \pm 0,342$
2 (5%)	$8,216 \pm 0,119$
3 (8%)	$5,957 \pm 0,102$

*) Data disajikan sebagai rerata \pm SD dari 3 replikasi

Data fluks dari ketiga formula tersebut kemudian dianalisis statistik menggunakan software SPSS 16.0. Uji yang pertama yaitu uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*. Hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.826. Hal itu menunjukkan bahwa data tersebut normal karena $p\text{-value} > 0,05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji

homogenitas menggunakan *One Way ANOVA*. Nilai signifikan yang didapat yaitu 0.115 yang berarti $p\text{-value} > 0.05$, maka data tersebut dinyatakan homogen. Setelah dinyatakan homogen, maka dilakukan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan pada tiap formula. Hasil uji *One Way ANOVA* pada ketiga formula memiliki nilai signifikan 0.000 ($p\text{-value} < 0.05$) artinya terdapat perbedaan yang signifikan pada masing-masing formula. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc (Tukey dan Bonferroni)* untuk mengetahui bahwa semua formula memiliki perbedaan yang signifikan. Hasil pengujian tersebut menyatakan bahwa formula 1, formula 2, dan formula 3 memiliki perbedaan yang signifikan ($p\text{-value} < 0.05$). Perbedaan fluks pelepasan dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



Gambar 5.12 Fluks Pelepasan Nanoemulsi Melixocam

Gambar 5.12 diatas menunjukkan bahwa fluks pelepasan $F3 < F1 < F2$. Dari hasil tersebut diketahui bahwa F2 memiliki laju pelepasan tertinggi, hal ini karena pada F2 memiliki ukuran partikel paling kecil. Jika ukuran partikel kecil, maka jumlah obat yang dapat terlepas juga akan meningkat karena memiliki luas permukaan yang besar. Pada penelitian yang dilakukan oleh Utami, Suci (2012)

yang membandingkan penetrasi dari sediaan emulsi, nanoemulsi dan nanoemulsi gel, dimana kemampuan penetrasi nanoemulsi gel lebih besar karena ukuran globul yang didapatkan lebih kecil. Variasi konsentrasi minyak dapat juga mempengaruhi laju pelepasan. Nurhasanah (2010), menyatakan dalam penelitiannya bahwa VCO dapat memperbesar laju penetrasi karena VCO merupakan trigliserida yang mengandung asam-asam lemak yang dapat masuk ke bagian hidrofobik dari stratum korneum, sehingga obat dapat menembus barrier kulit. Namun pada penelitian ini konsentrasi VCO terbesar yaitu pada formula 3, dan pada formula tersebut tidak menunjukkan laju pelepasan paling besar, hal ini bisa disebabkan karena ukuran partikel pada formula 3 paling besar. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi pelepasan obat ke dalam kulit, seperti penggunaan *enhancer*, bentuk sediaan obat, afinitas bahan aktif.

BAB VI

PENUTUP

6.1 Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, diperoleh simpulan sebagai berikut:

1. Nanoemulsi meloxicam memiliki karakteristik fisikokimia yang stabil dilihat dari organoleptis, nilai pH, tipe emulsi, ukuran partikel dan efisiensi penjerapan, nanoemulsi sesuai dengan spesifikasi yang ditetapkan. Untuk uji stabilitas fisik, nanoemulsi tidak stabil pada suhu panas karena bahan aktif mengendap setelah disimpan lama dalam suhu yang tinggi. Formula 3 ketika disimpan dalam suhu rendah berubah menjadi kental namun saat diletakkan di suhu ruang akan kembali seperti semula.
2. Laju pelepasan (fluks) nanoemulsi meloxicam tertinggi yaitu pada Formula 2 sebesar $8,216 \pm 0,119 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$. VCO berpengaruh terhadap laju pelepasan, laju pelepasan semakin besar seiring bertambahnya konsentrasi VCO. Dalam penelitian ini F2 memiliki laju pelepasan terbesar karena ukuran partikel pada formula tersebut paling kecil.

6.2 Saran

1. Diperlukan pengujian lanjutan untuk uji penetrasi
2. Diharapkan formula ini bisa dibuat dengan ditambahkan basis

3. Perlu dilakukan optimasi surfaktan dan kosurfaktan agar nanoemulsi menjadi lebih stabil.
4. Perlu optimasi lebih terhadap fase minyak yang digunakan
5. Diharapkan penelitian ini bisa dilanjutkan pada pengujian in vivo



DAFTAR PUSTAKA

- Ali, S.m., and Yosipovitch, G., 2013, skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care. *Acta DermVenereol*, 93(1): 261.
- Aggarwal, B., Indra D. Bhatt, Ichikawa, H., Ahn, K.S., Sethi, G., Sandur, S. K., Sundaram, C., Seeram, N., and Shishodia, S., 2006. *Curcumin-Biological and Medicinal Properties*. 298-300.
- American Pharmaceutical Assosiation. 1994. *Handbook of Pharmaceutical Excipients (2nd ed)*. London: The Pharmaceutical Press.
- Ansel, H.C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Diterjemahkan oleh Farida Ibrahim. Jakarta: UI Press.
- Al-Maraghi, Ahmad Mushthafa (1993) *Tafsir Al-Maraghi*, (Terjemah), juz 18. Jilid 18 hal: 72. Semarang : Toha Putra
- Al-Maraghi, Ahmad Mushthafa (1993) *Tafsir Al-Maraghi*, (Terjemah), juz 26. Jilid 19 hal: 72. Semarang : Toha Putra
- Anief. 1994. *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta: UGM Press.
- Anggraini, Yuli. 2012. Pengaruh Etanol dan Asam Oleat Terhadap Penetrasi Transdermal Nanoemulsi Glukosamin secara in Vitro Menggunakan Sel Difusi Franz. *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Sarjana Farmasi Depok.
- Aronson, J. K. 2005. *Meyler's Side effectsof Drug*, Fiftennth Edition. Oxford: Pharmaceutical Press.
- Aslicha, Lailia R. 2013. Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Patch Transdermal Natrium Diklofenak Dengan Sistem Matrik Kombinasi Menggunakan Polimer Etil Selulose Dan Pvp K 30. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
- Awasthi, S. S., Kumar, T. G., Manisha, P., Preeti, Y., And Kumar, S. S. 2011. Development Of Meloxicam Formulations Utilizing Ternary Complexation For Solubility Enhancement. *J. Pharm. Sci.*, 24 (4): 533-538
- Babu, S., Thimmasetty, J., Manavalan, R., Valliapan, J. 2007. Solubility of Meloxicam in Mixed Solvent Systems. *Ethiop. J. Pharm.*, 25: 23-28.
- Baskar, S. Joseph Raj, M. Rajesh, Subramanian, S. Palanichamy and A. Thangathirupathi. 2010. Formulation and Evaluation of Celexoxib loaded nanosized emulsion as transdermal drug delivery vehicle. *International Journal of Pharma Science and Research*. Vol 1 (2). 112-121.

- Basset, J. 1994. *Kimia Analisis Kuantitatif Anorganik*. Jakarta: EGC.
- Bhatt, 2011. A Detailed Reviewed on Nanoemulsion Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. Vol 2. 2482-2489.
- Bouchemal, K, Briancon, S., Perrier, E., and Fessi, H, 2004, Nano-emulsion Formulation Using Spontaneous Emulsification: Solvent, Oil, and Surfactant Optimisation, *International Journal of Pharmaceutics*, 280 (2004): 241-251.
- BNF. 2009. *British National Formulary. Edisi 57*. British Medical Association Royal Pharmaceutical of Great Britain. England.
- Chairissy, Vasthi Talitha. 2016. Optimasi dan Uji Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Alfa Tokoferol Asetat Sebagai Antioksidan. *Tugas Akhir*. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
- Chen, H., Khemtong, C., Yang, X., Chang, X., and Gao, J. 2010, Nanomization Strategies for Poorly Water Soluble Drugs, *Drugs Discovery Today*, 16 (7-8): 354-360.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi Keempat. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Devarajan V., Ravichandran V., 2011. Nanoemulsions: as modified drug delivery tool. *International journal of comprehensive pharmacy*.
- Gupta, P. K., Pandit, J. K., Kumar, A., Swaroop, P., Gupta, S. 2010. Pharmaceutical nanotechnology Novel Nanoemulsion-High Energy Emulsification preparation, Evaluation and Application. *The Pharma Research*. 3; 117-138.
- Hascicek, Canan. 2009. Preparation and Evaluation of Different Gel Formulation for Transdermal Delivery of Meloxicam. *Turk J. Pharm. Sci*, 6 (3), 177-186.
- Handi Purnama, Soraya R. Mita. 2016. *Review Artikel: Studi In-Vitro Ketoprofen Melalui Rute Transdermal*. Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran Vol. 14 No. 1
- Hafeez, A., Jain, U., Singh, J., Maurya, A., Rana, L. 2013. Recent Advances in Transdermal Drug Delivery System (TDDS): An Overview. *Journal of Scientific and Innovative Research*. 2(3): 733-744.
- Harjadi. 1990. *Ilmu Kimia Analitik Dasar*. Jakarta: PT. Gramedia.
- Hestiary R, Alatasn F & Naftali FM. 2015. Formula Sediaan Emulgel Meloksikam Menggunakan Basis Pluronic Lecithin Organogel. Di

dalam: *Seminar Nasional & Workshop. Prosiding Seminar Nasional & Workshop "Perkembangan Terkini Sains Farmasi & Klinik 5"* Padang, 6 -7 November 201.

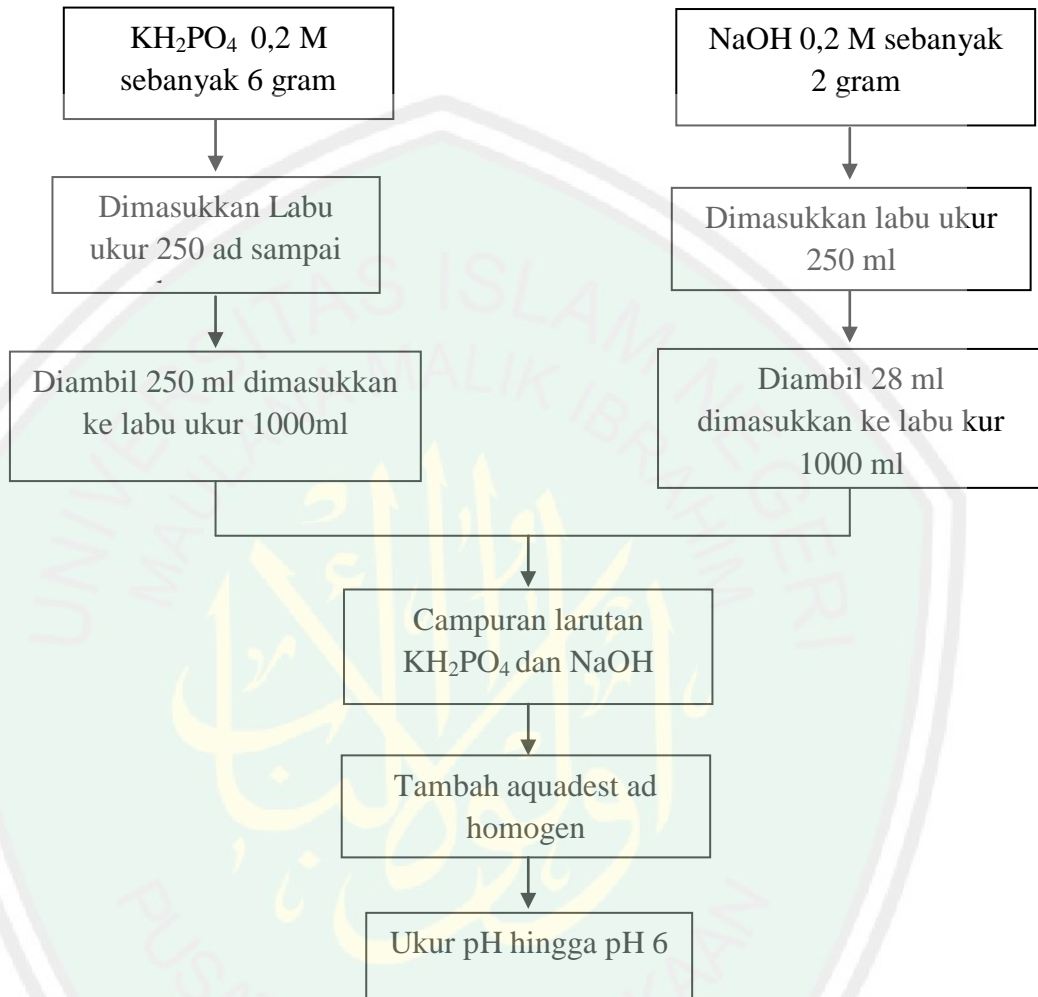
- Huda, Nurul. 2001. Pemeriksaan Kinerja Spektrofotometer UV-Vis GBC 911A Menggunakan Pewarna Tartrazine CL 19140. *Sigms Epsilon*. NO. 20-21.
- Isnin A U, Setiaji B, dan Syoufian A. 2014. Pengaruh Konsentrasi Virgin Coconut Oil (VCO) terhadap Stabilitas Emulsi Kosmetik dan Nilai Sun Protection Factor (SPF). *Berkala MIPA*, 24 (1).
- Jafar, M., Mhg, D., dan Shareef, A. 2010. Enhancement of Dissolution and Anti-Inflammatory Effect of Meloxicam Using Solid Dispersions. *Int. J. App. Pharm.*, 2 (1): 22-27.
- Jaiswal, M, Dudhe, R., Sharma, p. K. 2015. Nanoemulsion: An Advanced Mode Of Drug Delivery System. *Biotech*, 5: 123-127.
- khusna Y, Irawan E D, Sari L . 2015. Optimasi Komposisi Pelarut Gliserin dan Propilen Glikol terhadap Disolusi Tablet Meloxicam Metode Likuisolid Menggunakan Simplex Lattice Design. *E-jurnal Pustaka Kesehatan*, vol. 3 (no. 2).
- Kim, H.E., dan Cho, G.W. 2013. Nanoemulsions containing Vitamin e acetate prepared by PIC (Phase Inversion Composition) methods. Factors affecting droplet sizes. *Journal of Korean Oil Chemists Socation*. Korea.
- Lucida. 2015. Uji Daya Penetrasi Virgin Coconut Oil (VCO) dalam basis Krim. *Jurnal Sains dan Teknologifarmasi* Vol.13. 20-30.
- Makadia, H. A., Bhatt, Ami Y., Parmar, R. B., Paun, J. S., Tank, H.M., 2013. Self-nano Emulsifying Drug delivery System (SNEDDS): Future Aspects. *Asian J. Pharm. Res.* 3(1): 21-27.
- Martin, Alfred. 1993. *Farmasi Fisika I*. Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta.
- Moffat, A. C., Osselton, M. D., Widodo, B., dan Galichet, L. Y. 2005. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, Third Edition. UK: Pharmaceutical Press.
- Muyassar. 2007. *Tafsir Muyassar/ Aidh al-Qarni*. Terjemahan. Jakarta: Qisthi Press.
- Oliveira, Erika de Fatima Silva. 2009. Dissolution test optimization for meloxicam in the tablet pharmaceutical form. *Brazilian J. Pharm. Sci.*, 45 (1): 67-73.

- Patel, 2013. Formulation and Evaluation of O/W Nanoemulsion of ketonazole. *Pharma Science Monitor*, 4(4):338-351.
- Purnamasari, Suesti Devi. 2012. Formulasi Dan Uji Penetrasi Natrium Diklofenak Dalam Emulsi Dan Mikroemulsi Menggunakan Virgin Coconut Oil (VCO) Sebagai Fase Minyak. *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi farmasi. Universitas Indonesia. Depok.
- Rowe, R. C., Sheckey, P.j., and Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition*. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London.
- Saleem And Sumanji Bala. 2010. Formulation & Evaluation Of Meloxicam Solid Dispersion Incorporated Topical Gels. *Department of pharmaceutics, Luqman College of pharmacy, Gulbarga, India*. Vol.1/Issue-3.
- Sany, Uti Sukria. 2009. Efek Penambahan Sebagai Peningkat Penetrasi Terhadap Penetrasi Perkutan Gel Piroksikam Secara *In Vitro*. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Sayyid Quthb. 2001. *Fi Zhilalil Qur'an*. Terjemahan. Jakarta: Gema Insani Press.
- Shah P, Bhalodia D, Shelat P. 2010. Nanoemulsions: A Pharmaceutical Review. *Syst Rev Pharm*, 1: 24-32.
- Sharger, 1988. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Surabaya : Airlangga University Press.
- Shihab, Quraish, 2002. *Tafsir Al-Misbah (Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Qur'an)*. Jakarta: Lentera Hati.
- Sinko, Patrick J., 2006. *Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika*. Jakarta: EGC.
- Sitorus, M. 2009. *Spektroskopi Elusidasi Struktur Molekul Organik Edisi Pertama*. Graha Ilmu. Yogyakarta.
- Stephanie. 2015. Pengaruh Variasi Fase Minyak Virgin coconut Oil dan Medium-Chain Triglycerides terhadap Stabilitas Fisik Nanoemulsi Minyak Biji Delima dengan Kombinasi Surfaktan Tween 80 dan Kosurfaktan PEG 400. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale: The Complete Drugs Reference*. Thirthy-sixth Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Syah, A.N.A & Sumangat, D. 2005. *Medium Chain Triglycerides (MCT): Trigliserida pada minyak kelapa dan pemanfaatannya*. Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Pasca Panen Pertanian.

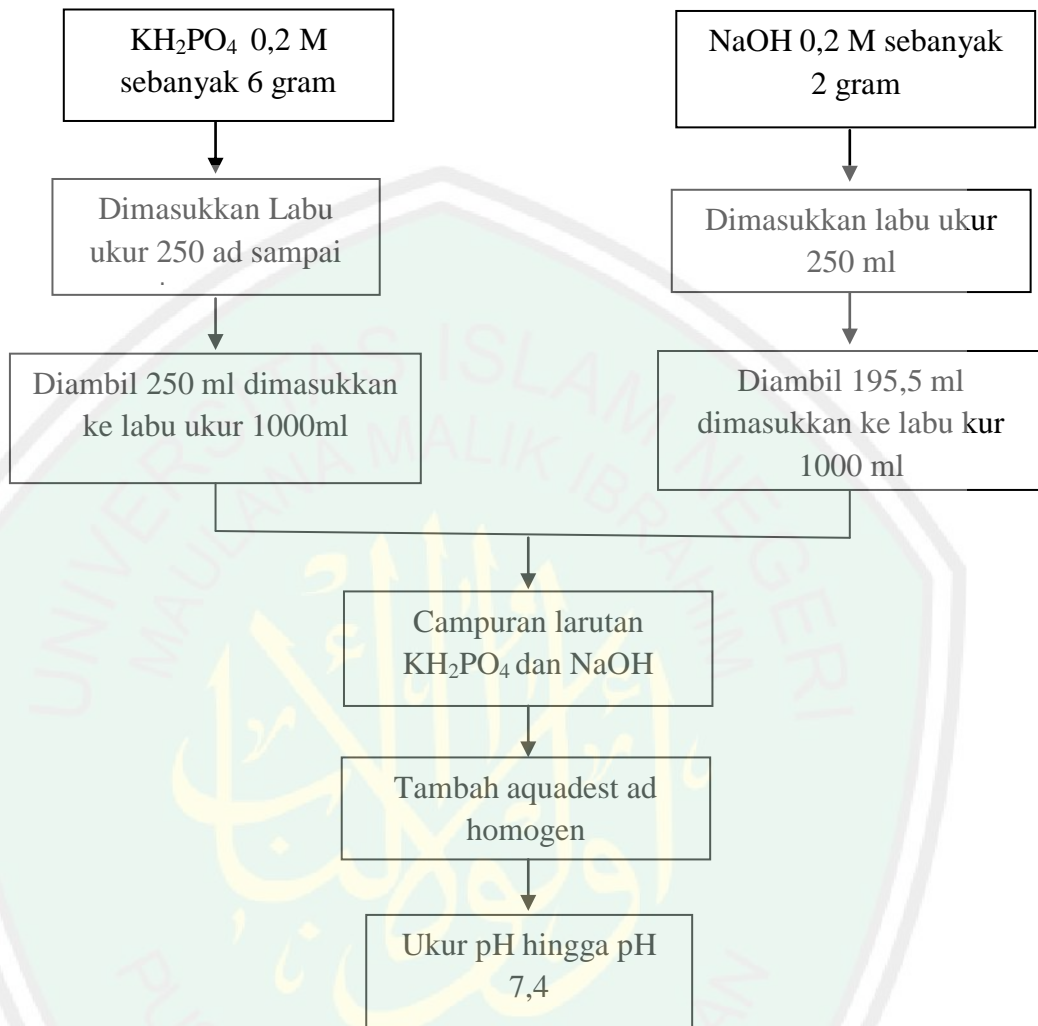
- Talegaonkar, S., Azeem A, Ahmad FJ, Khar RK, Pathan SA, Khan ZI. 2008. Microemulsions. A Novel Approach to Enhanced Drug Delivery, *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 238-257
- Timoti, Hana. 2005. *Aplikasi Teknologi Membran pada Pembuatan Virgin Coconut Oil (VCO)*. PT Nawapanca Adhi Cipta.
- Thakker, Kailas D and Wendy H. Chern. 2003. Development and Validation of in vitro release test for semisolid dosage form case study. *In: Dissolution Technologies*.
- Tranggono, Retno Iswari dan Fatma Latifah. 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Jakarta: PT Gramedia.
- Underwood, A. L. 1990. *Analisis Kimia Kuantitatif Edisi ke Enam*. Jakarta: Erlangga.
- Utami, A. N. 2009. Perbandingan Efek Kurkumin Dalam Sediaan Topikal, *Skripsi Sarjana Kedokteran*. FK UI.
- Utami, Suci Syafitri. 2012. Formulasi dan Uji Penetrasi In vitro Nanoemulsi, Nanoemulsi Gel, dan Gel Kurkumin. *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi farmasi Depok.
- Vallender, M., Gaur, R., Azizi, M., Gan, J., Hansal, p., Harper, K., Mannan, R., Panchal, A., Patel, K., Rana, J., dan Rogowska, A. 2009. *British Pharmacopoeia 2009*. London: The Stationery Office.
- Voight. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Diterjemahkan oleh Soendani N. S., UGM Press, Yogyakarta.
- Widiastuti, Nurhasanah. 2010. Formulasi Mikroemulsi Topikal menggunakan Fase Minyak *Virgin Coconut Oil* (VCO) dan Isopropil laurat dengan Natrium Diklofenak sebagai Model Obat. *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Sarjana Farmasi Ekstensi Depok.
- Yati K, Lucida H, Ben E. S. 2011. Evaluasi Stabilitas Fisik Mikroemulsi Natrium Askorbil Fosfat Berbasis Minyak Kelapa Murni (*Virgin coconut oil*). *FARMASAINS* Vol 1 No. 3.

Lampiran 1: Skema Kerja

A. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6



B. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4



C. Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam

- Pembuatan Larutan Baku Induk Meloxicam 500 ppm

Ditimbang meloxicam 50 mg



Dilarutkan dengan etanol secukupnya sampai larut



Ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4 pada labu ukur 100 mL



Dihomogenkan

- Pembuatan Larutan Baku Kerja Meloxicam

Dibuat larutan baku kerja dari pengenceran larutan baku induk Meloxicam



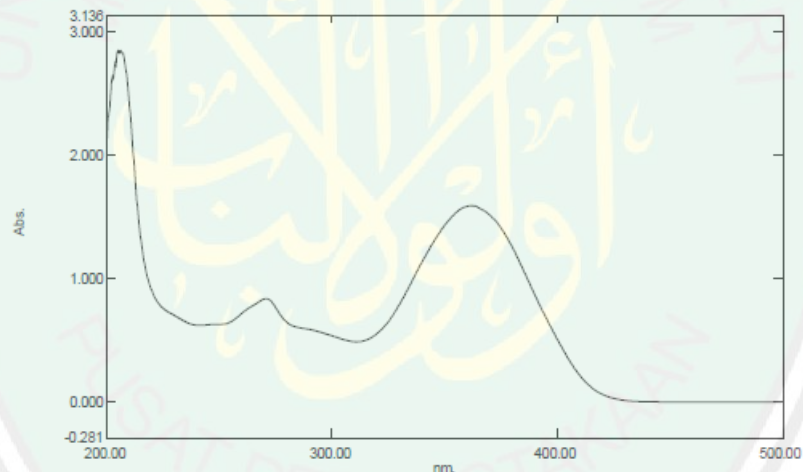
Larutan Baku kerja Meloxicam konsentrasi 1, 20, 50, 70, 90, 110, 130 dan 150 ppm

- Penentuan Panjang Gelombang Maksimal Meloxicam

Diambil larutan baku kerja meloxicam konsentrasi 20 ppm

Diukur nilai absorbansi dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 200-500 nm

Panjang gelombang maksimal adalah panjang gelombang dengan absorbansi maksimal



[Measurement Properties]
 Wavelength Range (nm.): 200.00 to 500.00
 Scan Speed: Medium
 Sampling Interval: 0.2
 Auto Sampling Interval: Enabled
 Scan Mode: Single

[Instrument Properties]
 Instrument Type: UV-1800 Series
 Measuring Mode: Absorbance
 Slit Width: 1.0 nm
 Light Source Change Wavelength: 340.0 nm
 S/R Exchange: Normal

[Attachment Properties]
 Attachment: None

[Operation]
 Threshold: 0.0010000
 Points: 4
 Interpolate: Disabled
 Average: Disabled

[Sample Preparation Properties]
 Weight:
 Volume:
 Dilution:
 Path Length:
 Additional Information:

No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	●	362.20	1.596	
2	●	270.80	0.843	
3	●	205.00	2.852	

Perhitungan Pengambilan Bahan Nanoemulsi (F1)

- Meloxicam (b/v) = $\frac{1}{100} \times 30 \text{ ml} = 0,3 \text{ g}$
- Tween 80 (v/v) = $\frac{40}{100} \times 30 \text{ ml} = 12 \text{ ml}$
- VCO(v/v) = $\frac{3}{100} \times 30 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$
- Asam oleat(v/v) = $\frac{5}{100} \times 30 \text{ ml} = 1,5 \text{ ml}$
- Propilen glikol(v/v) = $\frac{5}{100} \times 30 \text{ ml} = 1,5 \text{ ml}$
- Dapar pH 6(v/v) = $\frac{46}{100} \times 30 \text{ ml} = 13,8 \text{ ml}$

Perhitungan Pengambilan Bahan Nanoemulsi (F2)

- Meloxicam (b/v) = $\frac{1}{100} \times 30 \text{ ml} = 0,3 \text{ g}$
- Tween 80 (v/v) = $\frac{40}{100} \times 30 \text{ ml} = 12 \text{ ml}$
- VCO(v/v) = $\frac{5}{100} \times 30 \text{ ml} = 1,5 \text{ ml}$
- Asam oleat(v/v) = $\frac{5}{100} \times 30 \text{ ml} = 1,5 \text{ ml}$
- Propilen glikol(v/v) = $\frac{5}{100} \times 30 \text{ ml} = 1,5 \text{ ml}$
- Dapar pH 6(v/v) = $\frac{44}{100} \times 30 \text{ ml} = 13,2 \text{ ml}$

Perhitungan Pengambilan Bahan Nanoemulsi (F3)

- Meloxicam (b/v) = $\frac{1}{100} \times 30 \text{ ml} = 0,3 \text{ g}$
- Tween 80 (v/v) = $\frac{40}{100} \times 30 \text{ ml} = 12 \text{ ml}$
- VCO(v/v) = $\frac{8}{100} \times 30 \text{ ml} = 2,4 \text{ ml}$
- Asam oleat(v/v) = $\frac{5}{100} \times 30 \text{ ml} = 1,5 \text{ ml}$
- Propilen glikol(v/v) = $\frac{5}{100} \times 30 \text{ ml} = 1,5 \text{ ml}$
- Dapar pH 6(v/v) = $\frac{41}{100} \times 30 \text{ ml} = 12,3 \text{ ml}$

Lampiran 2: Hasil Uji Organoleptis

A. Organoleptis Blanko

Pemeriksaan	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
kejernihan	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih	Jernih

B. Organoleptis Meloxicam

Pemeriksaan	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
kejernihan	Keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh

Lampiran 3: Hasil Uji pH

A. Hasil pengukuran pH Nanoemulsi Blanko

Formula	Replikasi	pH	Rerata ± SD
I (3%)	1	6,2	5,7± 0,06
	2	5,0	
	3	5,3	
II (5%)	1	4,8	5,6± 0,06
	2	4,6	
	3	4,7	
III (8%)	1	5,3	5,7± 0,12
	2	4,8	
	3	4,8	

B. Hasil pengukuran pH nanoemulsi Meloxicam

Formula	Replikasi	pH	Rerata ± SD
I (3%)	1	5,5	5,4± 0,06
	2	5,4	
	3	5,4	
II (5%)	1	5,6	5,4± 0,2
	2	5,4	
	3	5,2	
III (8%)	1	5,4	5,3± 0,1
	2	5,3	
	3	5,2	

C. Hasil Uji Normalitas pH

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pH
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	5.3778
	Std. Deviation	.13017
Most Extreme Differences	Absolute	.234
	Positive	.210
	Negative	-.234
Kolmogorov-Smirnov Z		.703
Asymp. Sig. (2-tailed)		.706
a. Test distribution is Normal.		

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pH
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	5.3778
	Std. Deviation	.13017
Most Extreme Differences	Absolute	.234
	Positive	.210
	Negative	-.234
Kolmogorov-Smirnov Z		.703
Asymp. Sig. (2-tailed)		.706

D. Hasil Uji Homogenitas pH

Test of Homogeneity of Variances

pH			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.130	2	6	.383

E. Hasil Uji ANOVA pH

ANOVA

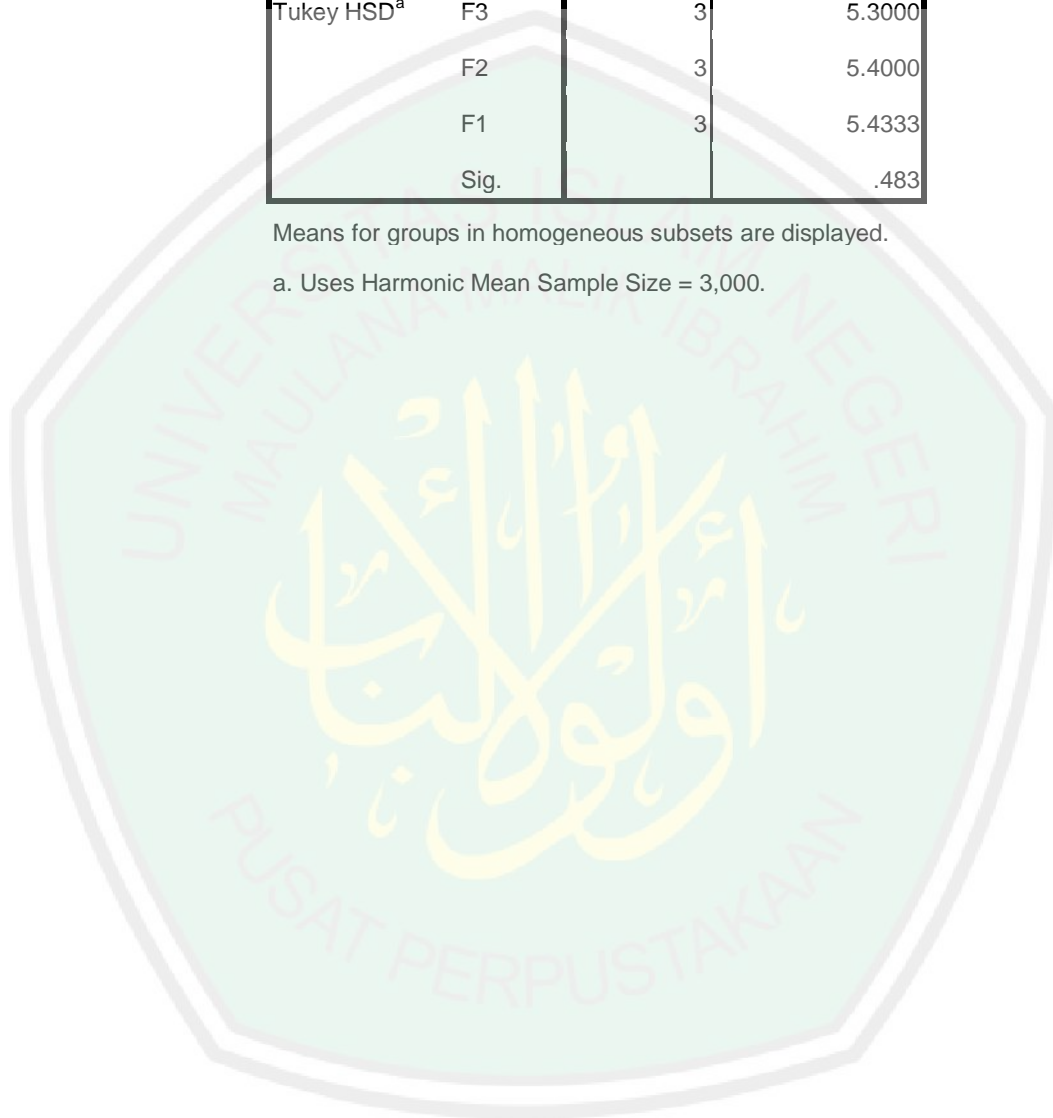
pH					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.029	2	.014	.813	.487
Within Groups	.107	6	.018		
Total	.136	8			

pH

	Perlakuan	n	N	Subset for alpha = 0.05	
				1	
Tukey HSD ^a	F3		3	5.3000	
	F2		3	5.4000	
	F1		3	5.4333	
	Sig.				.483

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.



Lampiran 4 : Hasil Uji Ukuran Partikel

A. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel Nanoemulsi Meloxicam

Formula	Replikasi	Ukuran partikel (nm)	Rerata ± SD
I (3%)	1	12,59	12,68± 0,12
	2	12,64	
	3	12,82	
II (5%)	1	11,75	11,72±0,17
	2	11,88	
	3	11,54	
III (8%)	1	17,04	17,08±0,04
	2	17,08	
	3	17,12	

B. Hasil Uji Normalitas Ukuran Partikel

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Partikel
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	13.8289
	Std. Deviation	2.47582
Most Extreme Differences	Absolute	.325
	Positive	.325
	Negative	-.236
Kolmogorov-Smirnov Z		.975
Asymp. Sig. (2-tailed)		.298
a. Test distribution is Normal.		

C. Hasil Uji Homogenitas Ukuran Partikel

Test of Homogeneity of Variances

Partikel			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.195	2	6	.193

D. Hasil Uji ANOVA Ukuran Partikel

ANOVA					
Partikel					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	48.946	2	24.473	1.608E3	.000
Within Groups	.091	6	.015		
Total	49.037	8			

E. Hasil Uji *Post Hoc* Ukuran Partikel

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Partikel

	(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	1	2	.96000*	.10074	.000	.6509	1.2691
		3	-4.39667*	.10074	.000	-4.7058	-4.0876
	2	1	-.96000*	.10074	.000	-1.2691	-.6509
		3	-5.35667*	.10074	.000	-5.6658	-5.0476
	3	1	4.39667*	.10074	.000	4.0876	4.7058
		2	5.35667*	.10074	.000	5.0476	5.6658
Bonferroni	1	2	.96000*	.10074	.000	.6288	1.2912
		3	-4.39667*	.10074	.000	-4.7278	-4.0655
	2	1	-.96000*	.10074	.000	-1.2912	-.6288
		3	-5.35667*	.10074	.000	-5.6878	-5.0255
	3	1	4.39667*	.10074	.000	4.0655	4.7278
		2	5.35667*	.10074	.000	5.0255	5.6878

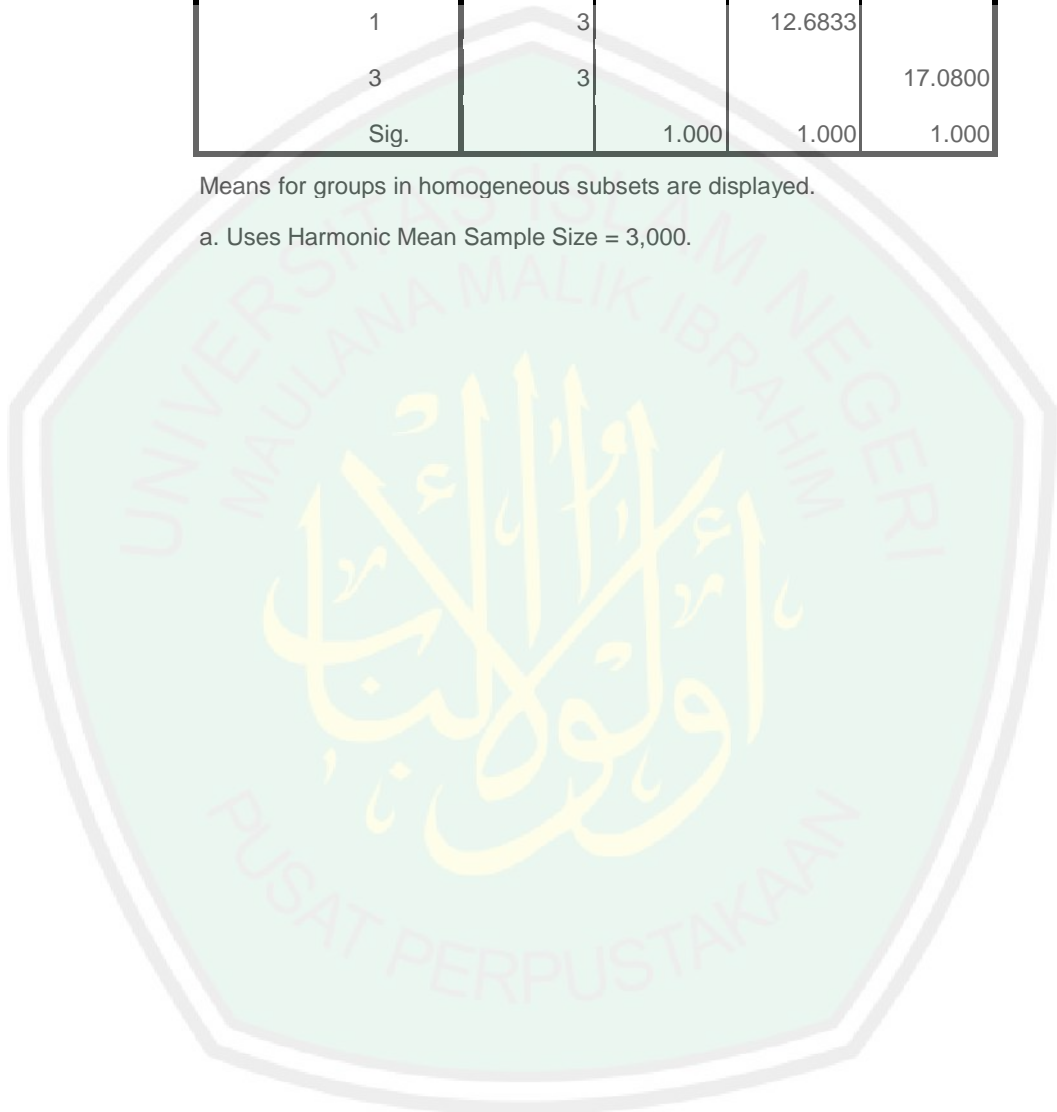
*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Partikel

	Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05		
			1	2	3
Tukey HSD ^a	2	3	11.7233		
	1	3		12.6833	
	3	3			17.0800
	Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.



Lampiran 5: Hasil Uji Penjerapan

A. Hasil Uji Penjerapan Nanoemulsi Meloxicam

No	Formula	Replikasi	Kadar Hitung (ppm) (x)	Absorbansi (y)	Intercept (a)	Slop (b)	% EE	Rerata ± SD
1	F1 (3%)	R1	994,118	0,218	0,049	0,017	90,059	89,627±0,904
		R2	976,471	0,215	0,049	0,017	90,235	
		R3	1141,18	0,243	0,049	0,017	88,588	
2	F2 (5%)	R1	1323,53	0,274	0,049	0,017	86,765	86,235±0,769
		R2	1341,18	0,277	0,049	0,017	86,588	
		R3	1464,71	0,298	0,049	0,017	85,353	
3	F3 (8%)	R1	1658,82	0,331	0,049	0,017	83,412	83,588±1,157
		R2	1747,06	0,346	0,049	0,017	82,529	
		R3	1517,65	0,307	0,049	0,017	84,824	

B. Hasil Uji Normalitas Penjerapan

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Penjerapan
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	86.4837
	Std. Deviation	2.74957
Most Extreme Differences	Absolute	.126
	Positive	.126
	Negative	-.125
Kolmogorov-Smirnov Z		.378
Asymp. Sig. (2-tailed)		.999
a. Test distribution is Normal.		

C. Hasil Uji Homogenitas Penjerapan

Test of Homogeneity of Variances

Penjerapan			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.254	2	6	.783

D. Hasil Uji ANOVA Penjerapan

ANOVA					
Penjerapan	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	54.982	2	27.491	29.993	.001
Within Groups	5.499	6	.917		
Total	60.481	8			

E. Hasil Uji *Post Hoc* Penjerapan

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Penjerapan

	(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	F1	F2	3.39200*	.78169	.012	.9936	5.7904
		F3	6.03900*	.78169	.001	3.6406	8.4374
	F2	F1	-3.39200*	.78169	.012	-5.7904	-.9936
		F3	2.64700*	.78169	.034	.2486	5.0454
	F3	F1	-6.03900*	.78169	.001	-8.4374	-3.6406
		F2	-2.64700*	.78169	.034	-5.0454	-.2486
Bonferroni	F1	F2	3.39200*	.78169	.015	.8222	5.9618
		F3	6.03900*	.78169	.001	3.4692	8.6088
	F2	F1	-3.39200*	.78169	.015	-5.9618	-.8222
		F3	2.64700*	.78169	.044	.0772	5.2168

F3	F1	-6.0390*	.78169	.001	-8.6088	-3.4692
	F2	-2.6470*	.78169	.044	-5.2168	-.0772

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Penjerapan

Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Tukey HSD ^a				
F3	3	83.5883		
F2	3		86.2353	
F1	3			89.6273
Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

F. Contoh Perhitungan efisiensi penjerapan

Perhitungan Formula 1 (R1)

Nilai absorbansi (y) = 0,218

Persamaan Regresi y = 0,017x + 0,049

Faktor Pengenceran = 10000

Kadar hitung (x) = $\frac{y-a}{b} \times fp = \frac{0,218-0,049}{0,017} \times 100 = 994,118$ ppm

% EE = $\frac{100-994,118}{10000} \times 100 \% = 90,059 \%$

Lampiran 6: Hasil Uji Stabilitas Fisik

A. Hasil Uji Stabilitas Fisik Nanoemulsi Meloxicam

A1. Minggu Ke-1

- Uji Organoleptis

Pemeriksaan	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Kejernihan	Keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh

- Uji Stabilitas pH

Suhu Dingin

Blanko			
	F1	F2	F3
R1	5,8	5,6	5,6
R2	5,8	5,6	5,5
R3	5,5	5,6	5,6
Rata-rata	5,7	5,6	5,6

Bahan Aktif			
	F1	F2	F3
R1	5,3	5,3	5,2
R2	5,4	5,3	5,3
R3	5,5	5,4	5,3
Rata-rata	5,4	5,3	5,3

Suhu Panas

Blanko			
	F1	F2	F3
R1	5,8	5,9	5,9
R2	5,7	5,8	5,9
R3	5,9	6	5,9
Rata-rata	5,8	5,9	5,9

Bahan Aktif			
	F1	F2	F3
R1	5,3	5,3	5,2
R2	5,3	5,3	5
R3	5,3	5,4	5,1
Rata-rata	5,3	5,3	5,1

Suhu Ruang

Blanko			
	F1	F2	F3
R1	5,5	5,5	5,7
R2	5,5	5,5	5,6
R3	5,5	5,5	5,7
Rata-rata	5,5	5,5	5,7

Bahan Aktif			
	F1	F2	F3
R1	5,4	5,4	5,2
R2	5,4	5,3	5,2
R3	5,4	5,5	5,2
Rata-rata	5,4	5,4	5,2

A2. Minggu Ke-2

• **Uji Organoleptis**

Pemeriksaan	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Kejernihan	Keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh

• **Uji Stabilitas pH**

Suhu Dingin

Blanko			
	F1	F2	F3
R1	6,2	4,8	5,3
R2	5	4,6	4,8
R3	5,3	4,7	4,8
Rata-rata	5,5	4,7	5,0

Bahan Aktif			
	F1	F2	F3
R1	4,6	5	4,6
R2	4,7	4,8	4,8
R3	4,8	4,7	4,9
Rata-rata	4,7	4,8	4,8

Suhu Panas

Blanko			
	F1	F2	F3
R1	5,1	4,6	4,4
R2	4,9	4,6	4,4
R3	4,9	4,6	4,8
Rata-rata	5,0	4,6	4,5

Bahan Aktif			
	F1	F2	F3
R1	4,6	4,3	4,5
R2	4,4	4,7	4,5
R3	4,6	4,5	5,2
Rata-rata	4,5	4,5	4,7

Suhu Ruang

Blanko			
	F1	F2	F3
R1	5,2	5,4	5,1
R2	5,4	4,7	4,8
R3	5,2	5	4,8
Rata-rata	5,3	5,0	4,9

Bahan Aktif			
	F1	F2	F3
R1	4,9	4,7	4,9
R2	4,8	4,7	4,9
R3	5,2	4,9	5,1
Rata-rata	5,0	4,8	5,0

A3. Minggu Ke-3

- Uji Organoleptis

Pemeriksaan	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
kejernihan	Keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh

- Uji Stabilitas pH

Suhu Dingin

Blanko			
	F1	F2	F3
R1	5,5	4,7	4,8
R2	5	4,7	4,6
R3	5,1	4,8	4,6
Rata-rata	5,2	4,7	4,7

Bahan Aktif			
	F1	F2	F3
R1	5,2	4,7	4,7
R2	4,8	4,7	4,8
R3	4,8	4,7	4,9
Rata-rata	4,9	4,7	4,8

Suhu Panas

Blanko			
	F1	F2	F3
R1	4,4	4,6	4,4
R2	4,5	4,7	4,3
R3	4,5	4,7	4,3
Rata-rata	4,5	4,7	4,3

Bahan Aktif			
	F1	F2	F3
R1	4,5	4,5	4,3
R2	4,4	4,7	4,3
R3	4,4	4,1	4,3
Rata-rata	4,4	4,4	4,3

Suhu Ruang

Blanko			
	F1	F2	F3
R1	4,5	4,6	5,2
R2	4,5	5,2	4,7
R3	4,6	5	4,7
Rata-rata	4,5	4,9	4,9

Bahan Aktif			
	F1	F2	F3
R1	4,9	4,5	4,6
R2	4,9	4,5	4,6
R3	4,9	4,7	4,7
Rata-rata	4,9	4,6	4,6

A.4 Minggu Ke-4

- Uji Organoleptis

Pemeriksaan	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Kejernihan	Keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh	keruh

- Uji Stabilitas pH

Suhu Dingin

Blanko			
	F1	F2	F3
R1	4,6	4,7	4,7
R2	4,6	4,6	4,6
R3	4,6	4,6	4,6
Rata-rata	4,6	4,6	4,6

Bahan Aktif			
	F1	F2	F3
R1	4,6	4,5	4,5
R2	4,6	4,6	4,6
R3	4,6	4,5	4,6
Rata-rata	4,6	4,5	4,6

Suhu Panas

Blanko			
	F1	F2	F3
R1	4,2	4,4	3,8
R2	4,2	4,4	3,7
R3	4,3	4,4	3,8
Rata-rata	4,2	4,4	3,8

Bahan Aktif			
	F1	F2	F3
R1	4,2	4,1	4,1
R2	4,1	4,1	4,1
R3	4,2	4,1	3,9
Rata-rata	4,2	4,1	4,0

Suhu Ruang

Blanko			
	F1	F2	F3
R1	4,6	4,8	4,3
R2	4,9	4,8	4,5
R3	4,6	5	4,6
Rata-rata	4,7	4,9	4,5

Bahan Aktif			
	F1	F2	F3
R1	4,5	4,6	4,5
R2	4,4	4,6	4,4
R3	4,4	4,6	4,3
Rata-rata	4,4	4,6	4,4

B. Hasil Uji Normalitas Stabilitas pH

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pH_ruang	pH_panas	pH_dingin
N		15	15	15
Normal Parameters ^a	Mean	4.9000	4.7333	4.9667
	Std. Deviation	.45198	.52190	.33947
Most Extreme Differences	Absolute	.147	.214	.237
	Positive	.147	.206	.222
	Negative	-.147	-.214	-.237
Kolmogorov-Smirnov Z		.568	.830	.918
Asymp. Sig. (2-tailed)		.904	.496	.369

a. Test distribution is Normal.

C. Hasil Uji Homogenitas Stabilitas pH

- Homogenitas antara Suhu dengan Minggu

Levene's Test of Equality of Error Variances^a

	F	df1	df2	Sig.
pH_ruang	6.204	4	10	.009
pH_panas	1.000	4	10	.452
pH_dingin	.308	4	10	.866

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept + Minggu

- Homogenitas antara Suhu dengan Formula

Levene's Test of Equality of Error Variances^a

	F	df1	df2	Sig.
pH_ruang	1.663	2	12	.230
pH_panas	.067	2	12	.935
pH_dingin	.299	2	12	.747

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept + Formula

D. Hasil Uji Tests of Between-Subjects Effects

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	Noncent. Parameter	Observed Power ^b
Corrected Model	pH_ruang	2.569 ^a	6	.428	11.786	.001	70.716	.996
	pH_panas	3.756 ^c	6	.626	87.349	.000	524.093	1.000
	pH_dingin	1.576 ^d	6	.263	56.286	.000	337.714	1.000
Intercept	pH_ruang	360.150	1	360.150	9.912E3	.000	9912.385	1.000
	pH_panas	336.067	1	336.067	4.689E4	.000	46893.023	1.000
	pH_dingin	370.017	1	370.017	7.929E4	.000	79289.286	1.000
Minggu	pH_ruang	2.533	4	.633	17.431	.001	69.725	1.000
	pH_panas	3.747	4	.937	130.698	.000	522.791	1.000
	pH_dingin	1.567	4	.392	83.929	.000	335.714	1.000
Formula	pH_ruang	.036	2	.018	.495	.627	.991	.106
	pH_panas	.009	2	.005	.651	.547	1.302	.125
	pH_dingin	.009	2	.005	1.000	.410	2.000	.168
Error	pH_ruang	.291	8	.036				
	pH_panas	.057	8	.007				
	pH_dingin	.037	8	.005				
Total	pH_ruang	363.010	15					
	pH_panas	339.880	15					
	pH_dingin	371.630	15					
Corrected Total	pH_ruang	2.860	14					

pH_panas	3.813	14				
pH_dingin	1.613	14				

a. R Squared = ,898 (Adjusted R Squared = ,822)

b. Computed using alpha = ,05

c. R Squared = ,985 (Adjusted R Squared = ,974)

d. R Squared = ,977 (Adjusted R Squared = ,960)

E. Hasil Uji Post Hoc

- *Post Hoc* antara Suhu dengan Minggu

Multiple Comparisons

Dependent Variable	(I) Minggu	(J) Minggu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
pH_ruang	Bonferroni	Minggu_0	Minggu_1	.0333	.15563	1.000	-.5631	.6298
		Minggu_2	.4333	.15563	.238	-.1631	1.0298	
		Minggu_3	.9667*	.15563	.003	.3702	1.5631	
		Minggu_4	.9000*	.15563	.004	.3035	1.4965	
	Minggu_1	Minggu_0	-.0333	.15563	1.000	-.6298	.5631	
		Minggu_2	.4000	.15563	.331	-.1965	.9965	
		Minggu_3	.9333*	.15563	.003	.3369	1.5298	
		Minggu_4	.8667*	.15563	.005	.2702	1.4631	
	Minggu_2	Minggu_0	-.4333	.15563	.238	-1.0298	.1631	
		Minggu_1	-.4000	.15563	.331	-.9965	.1965	
		Minggu_3	.5333	.15563	.090	-.0631	1.1298	
		Minggu_4	.4667	.15563	.171	-.1298	1.0631	
Minggu_3	Minggu_0	-.9667*	.15563	.003	-1.5631	-.3702		

		Minggu_1		-.9333*	.15563	.003	-1.5298		-.3369
		Minggu_2		-.5333	.15563	.090	-1.1298		.0631
		Minggu_4		-.0667	.15563	1.000	-.6631		.5298
	Minggu_4	Minggu_0		-.9000*	.15563	.004	-1.4965		-.3035
		Minggu_1		-.8667*	.15563	.005	-1.4631		-.2702
		Minggu_2		-.4667	.15563	.171	-1.0631		.1298
		Minggu_3		.0667	.15563	1.000	-.5298		.6631
Games- Howell	Minggu_0	Minggu_1		.0333	.07454	.988	-.3678		.4344
		Minggu_2		.4333*	.07454	.041	.0322		.8344
		Minggu_3		.9667	.20276	.114	-.5022		2.4356
		Minggu_4		.9000*	.07454	.005	.4989		1.3011
	Minggu_1	Minggu_0		-.0333	.07454	.988	-.4344		.3678
		Minggu_2		.4000	.09428	.058	-.0191		.8191
		Minggu_3		.9333	.21082	.108	-.3897		2.2564
		Minggu_4		.8667*	.09428	.004	.4475		1.2858
	Minggu_2	Minggu_0		-.4333*	.07454	.041	-.8344		-.0322
		Minggu_1		-.4000	.09428	.058	-.8191		.0191
		Minggu_3		.5333	.21082	.317	-.7897		1.8564
		Minggu_4		.4667*	.09428	.035	.0475		.8858
	Minggu_3	Minggu_0		-.9667	.20276	.114	-2.4356		.5022
		Minggu_1		-.9333	.21082	.108	-2.2564		.3897
		Minggu_2		-.5333	.21082	.317	-1.8564		.7897
		Minggu_4		-.0667	.21082	.996	-1.3897		1.2564
	Minggu_4	Minggu_0		-.9000*	.07454	.005	-1.3011		-.4989
		Minggu_1		-.8667*	.09428	.004	-1.2858		-.4475
		Minggu_2		-.4667*	.09428	.035	-.8858		-.0475
		Minggu_3		.0667	.21082	.996	-1.2564		1.3897
pH_panas	Bonferroni	Minggu_0	Minggu_1	.1000	.06912	1.000	-.1649		.3649
			Minggu_2	.8000*	.06912	.000	.5351		1.0649
			Minggu_3	1.0000*	.06912	.000	.7351		1.2649

	Minggu_4		1.2667*	.06912	.000	1.0018	1.5316
Minggu_1	Minggu_0		-.1000	.06912	1.000	-.3649	.1649
	Minggu_2		.7000*	.06912	.000	.4351	.9649
	Minggu_3		.9000*	.06912	.000	.6351	1.1649
	Minggu_4		1.1667*	.06912	.000	.9018	1.4316
Minggu_2	Minggu_0		-.8000*	.06912	.000	-1.0649	-.5351
	Minggu_1		-.7000*	.06912	.000	-.9649	-.4351
	Minggu_3		.2000	.06912	.201	-.0649	.4649
	Minggu_4		.4667*	.06912	.001	.2018	.7316
Minggu_3	Minggu_0		-1.0000*	.06912	.000	-1.2649	-.7351
	Minggu_1		-.9000*	.06912	.000	-1.1649	-.6351
	Minggu_2		-.2000	.06912	.201	-.4649	.0649
	Minggu_4		.2667*	.06912	.048	.0018	.5316
Minggu_4	Minggu_0		-1.2667*	.06912	.000	-1.5316	-1.0018
	Minggu_1		-1.1667*	.06912	.000	-1.4316	-.9018
	Minggu_2		-.4667*	.06912	.001	-.7316	-.2018
	Minggu_3		-.2667*	.06912	.048	-.5316	-.0018
Games- Howell	Minggu_0	Minggu_1	.1000	.04714	.359	-.1096	.3096
		Minggu_2	.8000*	.07454	.007	.3989	1.2011
		Minggu_3	1.0000*	.04714	.000	.7904	1.2096
		Minggu_4	1.2667*	.06667	.001	.9285	1.6048
Minggu_1	Minggu_0		-.1000	.04714	.359	-.3096	.1096
	Minggu_2		.7000*	.07454	.011	.2989	1.1011
	Minggu_3		.9000*	.04714	.000	.6904	1.1096
	Minggu_4		1.1667*	.06667	.001	.8285	1.5048
Minggu_2	Minggu_0		-.8000*	.07454	.007	-1.2011	-.3989
	Minggu_1		-.7000*	.07454	.011	-1.1011	-.2989
	Minggu_3		.2000	.07454	.258	-.2011	.6011
	Minggu_4		.4667*	.08819	.029	.0704	.8629
Minggu_3	Minggu_0		-1.0000*	.04714	.000	-1.2096	-.7904
	Minggu_1		-.9000*	.04714	.000	-1.1096	-.6904
	Minggu_2		-.2000	.07454	.258	-.6011	.2011

		Minggu_4	.2667	.06667	.095	-.0715	.6048	
	Minggu_4	Minggu_0	-1.2667*	.06667	.001	-1.6048	-.9285	
		Minggu_1	-1.1667*	.06667	.001	-1.5048	-.8285	
		Minggu_2	-.4667*	.08819	.029	-.8629	-.0704	
		Minggu_3	-.2667	.06667	.095	-.6048	.0715	
pH_dingin	Bonferroni	Minggu_0	Minggu_1	.0333	.05578	1.000	-.1804	.2471
			Minggu_2	.6000*	.05578	.000	.3862	.8138
			Minggu_3	.5667*	.05578	.000	.3529	.7804
			Minggu_4	.8000*	.05578	.000	.5862	1.0138
		Minggu_1	Minggu_0	-.0333	.05578	1.000	-.2471	.1804
			Minggu_2	.5667*	.05578	.000	.3529	.7804
			Minggu_3	.5333*	.05578	.000	.3196	.7471
			Minggu_4	.7667*	.05578	.000	.5529	.9804
		Minggu_2	Minggu_0	-.6000*	.05578	.000	-.8138	-.3862
			Minggu_1	-.5667*	.05578	.000	-.7804	-.3529
			Minggu_3	-.0333	.05578	1.000	-.2471	.1804
			Minggu_4	.2000	.05578	.071	-.0138	.4138
		Minggu_3	Minggu_0	-.5667*	.05578	.000	-.7804	-.3529
			Minggu_1	-.5333*	.05578	.000	-.7471	-.3196
			Minggu_2	.0333	.05578	1.000	-.1804	.2471
			Minggu_4	.2333*	.05578	.031	.0196	.4471
		Minggu_4	Minggu_0	-.8000*	.05578	.000	-1.0138	-.5862
			Minggu_1	-.7667*	.05578	.000	-.9804	-.5529
			Minggu_2	-.2000	.05578	.071	-.4138	.0138
			Minggu_3	-.2333*	.05578	.031	-.4471	-.0196
Games- Howell		Minggu_0	Minggu_1	.0333	.04714	.944	-.1762	.2429
			Minggu_2	.6000*	.04714	.001	.3904	.8096
			Minggu_3	.5667*	.06667	.011	.2285	.9048
			Minggu_4	.8000*	.04714	.000	.5904	1.0096
		Minggu_1	Minggu_0	-.0333	.04714	.944	-.2429	.1762
			Minggu_2	.5667*	.04714	.001	.3571	.7762
			Minggu_3	.5333*	.06667	.013	.1952	.8715

	Minggu_4	.7667*	.04714	.000	.5571	.9762
Minggu_2	Minggu_0	-.6000*	.04714	.001	-.8096	-.3904
	Minggu_1	-.5667*	.04714	.001	-.7762	-.3571
	Minggu_3	-.0333	.06667	.982	-.3715	.3048
	Minggu_4	.2000	.04714	.058	-.0096	.4096
Minggu_3	Minggu_0	-.5667*	.06667	.011	-.9048	-.2285
	Minggu_1	-.5333*	.06667	.013	-.8715	-.1952
	Minggu_2	.0333	.06667	.982	-.3048	.3715
	Minggu_4	.2333	.06667	.134	-.1048	.5715
Minggu_4	Minggu_0	-.8000*	.04714	.000	-1.0096	-.5904
	Minggu_1	-.7667*	.04714	.000	-.9762	-.5571
	Minggu_2	-.2000	.04714	.058	-.4096	.0096
	Minggu_3	-.2333	.06667	.134	-.5715	.1048

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = ,005.

*. The mean difference is significant at the ,05 level.

- **Post Hoc antara Suhu dengan Formula**

Multiple Comparisons

Dependent Variable	(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
pH_ruang	Bonferroni	F1	F2	-.1200	.12055	1.000	-.4836	.2436
		F3	-.0600	.12055	1.000	-.4236	.3036	
	F2	F1	.1200	.12055	1.000	-.2436	.4836	
		F3	.0600	.12055	1.000	-.3036	.4236	
	F3	F1	.0600	.12055	1.000	-.3036	.4236	
		F2	-.0600	.12055	1.000	-.4236	.3036	
Games-Howell	F1	F2	-.1200	.33347	.932	-1.1050	.8650	
		F3	-.0600	.32802	.982	-1.0370	.9170	
	F2	F1	.1200	.33347	.932	-.8650	1.1050	

		F3	.0600	.25219	.969	-.6611	.7811		
	F3	F1	.0600	.32802	.982	-.9170	1.0370		
		F2	-.0600	.25219	.969	-.7811	.6611		
pH_panas	Bonferroni	F1	F2	.0200	.05354	1.000	-.1415	.1815	
			F3	.0600	.05354	.885	-.1015	.2215	
		F2	F1	-.0200	.05354	1.000	-.1815	.1415	
			F3	.0400	.05354	1.000	-.1215	.2015	
		F3	F1	-.0600	.05354	.885	-.2215	.1015	
			F2	-.0400	.05354	1.000	-.2015	.1215	
Games-Howell	F1	F2	.0200	.35665	.998	-.9996	1.0396		
			F3	.0600	.35157	.984	-.9447	1.0647	
		F2	F1	-.0200	.35665	.998	-1.0396	.9996	
			F3	.0400	.36000	.993	-.9888	1.0688	
		F3	F1	-.0600	.35157	.984	-1.0647	.9447	
			F2	-.0400	.36000	.993	-1.0688	.9888	
pH_dingin	Bonferroni	F1	F2	.0600	.04320	.607	-.0703	.1903	
			F3	.0400	.04320	1.000	-.0903	.1703	
		F2	F1	-.0600	.04320	.607	-.1903	.0703	
			F3	-.0200	.04320	1.000	-.1503	.1103	
			F3	F1	-.0400	.04320	1.000	-.1703	.0903
				F2	.0200	.04320	1.000	-.1103	.1503
	Games-Howell	F1	F2	.0600	.24413	.967	-.6377	.7577	
				F3	.0400	.22271	.982	-.6002	.6802
			F2	F1	-.0600	.24413	.967	-.7577	.6377
				F3	-.0200	.22627	.996	-.6718	.6318
	F3	F1	-.0400	.22271	.982	-.6802	.6002		
		F2	.0200	.22627	.996	-.6318	.6718		

Based on observed means.

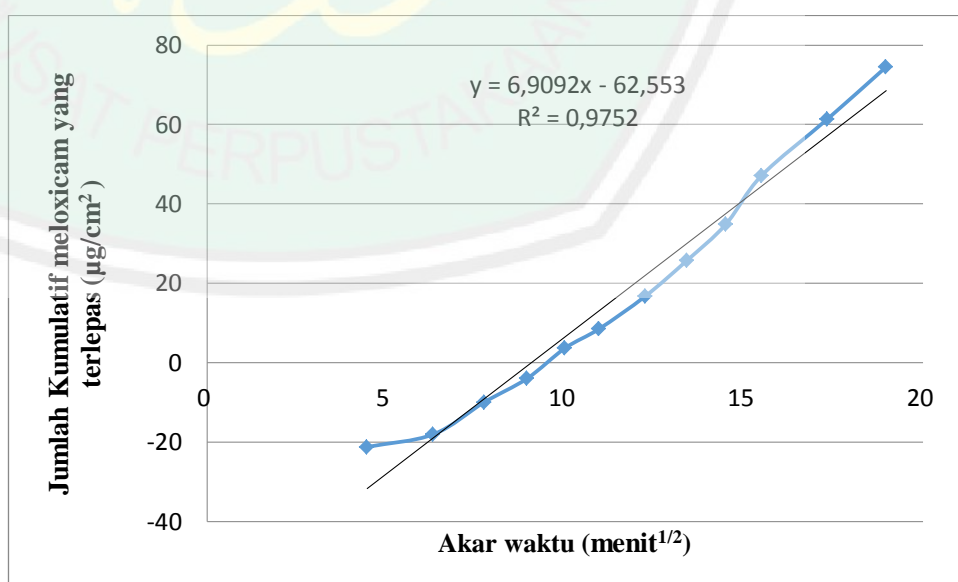
The error term is Mean Square(Error) = ,005.

Lampiran 7: Hasil Uji Pelepasan

A. Hasil Uji Pelepasan Nanoemulsi Meloxicam

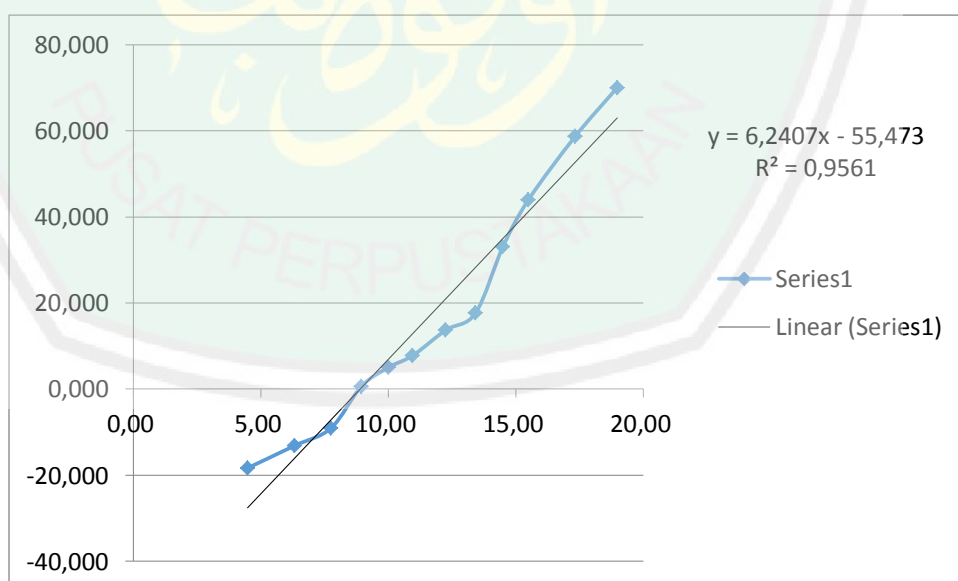
A1. Uji Pelepasan F1 R1

menit (t)	akar waktu	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1	F1- blanko				
0	0,00	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,003	0,001	-0,002	-3,000	0,000	-48,000	-21,239
40	6,32	0,003	0,015	0,012	-2,176	-0,375	-40,824	-18,064
60	7,74	0,002	0,038	0,036	-0,765	-0,647	-22,588	-9,995
80	8,94	0,005	0,057	0,052	0,176	-0,743	-9,059	-4,008
100	10,00	0,001	0,071	0,070	1,235	-0,721	8,235	3,644
120	10,95	0,002	0,081	0,079	1,765	-0,566	19,176	8,485
150	12,24	0,001	0,096	0,095	2,706	-0,346	37,765	16,710
180	13,41	0,001	0,112	0,111	3,647	-0,007	58,235	25,768
210	14,49	0,002	0,127	0,125	4,471	0,449	78,7059	34,826
240	15,49	0,002	0,147	0,145	5,647	1,007	106,471	47,111
300	17,32	0,006	0,173	0,167	6,941	1,713	138,471	61,270
360	18,97	0,008	0,192	0,184	7,941	2,581	168,353	74,492



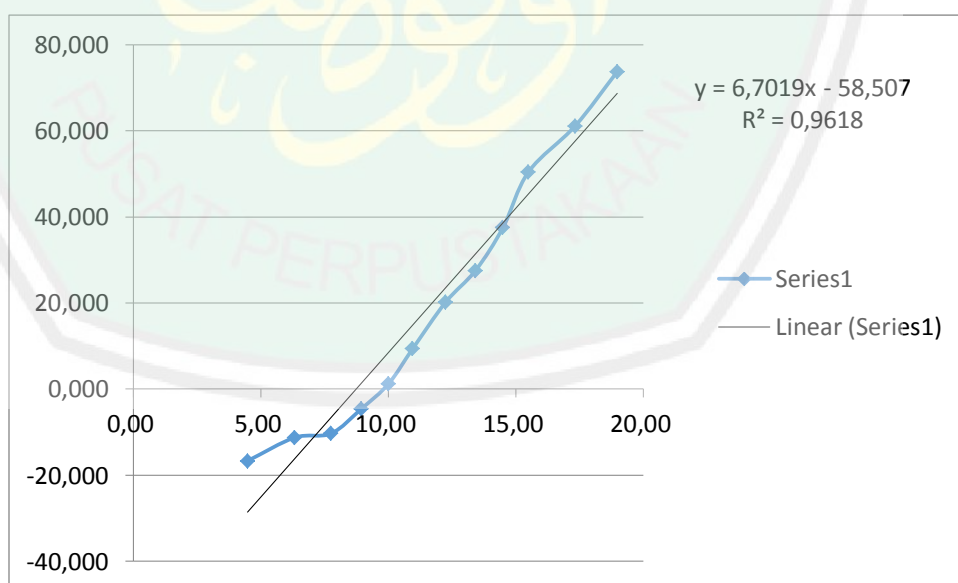
A2. Uji Pelepasan F1 R2

menit (t)	akar waktu	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuaan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F3	F3 - blanko				
0	0,00	0,00	0,000	0,000	0	0	0	0
20	4,47	0,001	0,006	0,005	-2,588	0,000	-41,412	-18,324
40	6,32	0,003	0,026	0,023	-1,529	-0,324	-29,647	-13,118
60	7,74	0,006	0,042	0,036	-0,765	-0,515	-20,471	-9,058
80	8,94	0,002	0,063	0,061	0,706	-0,610	1,529	0,677
100	10,00	0,001	0,071	0,070	1,235	-0,522	11,412	5,049
120	10,95	0,005	0,079	0,074	1,471	-0,368	17,647	7,808
150	12,24	0,007	0,092	0,085	2,118	-0,184	30,941	13,691
180	13,41	0,009	0,099	0,090	2,412	0,081	39,882	17,647
210	14,49	0,004	0,126	0,122	4,294	0,382	74,8235	33,108
240	15,49	0,003	0,142	0,139	5,294	0,919	99,4118	43,988
300	17,32	0,002	0,165	0,163	6,706	1,581	132,588	58,667
360	18,97	0,006	0,182	0,176	7,471	2,419	158,235	70,016



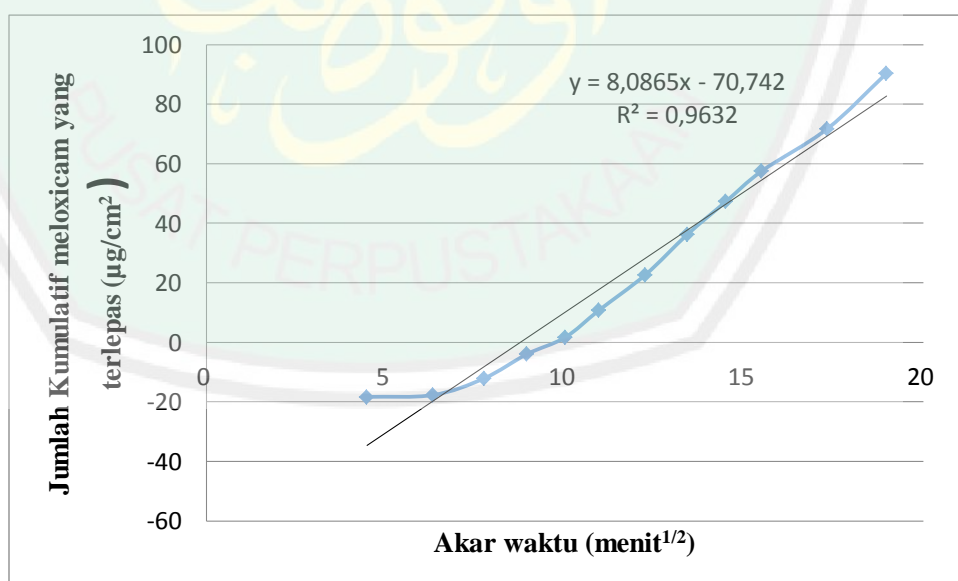
A3. Uji Pelepasan F1 R3

menit (t)	akar waktu	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F3	F3 - blanko				
0	0,00	0,00	0,000	0,000	0	0	0	0
20	4,47	0,002	0,011	0,009	-2,353	0,000	-37,647	-16,658
40	6,32	0,004	0,031	0,027	-1,294	-0,294	-25,412	-11,244
60	7,74	0,007	0,039	0,032	-1,000	-0,456	-23,294	-10,307
80	8,94	0,003	0,051	0,048	-0,059	-0,581	-10,235	-4,529
100	10,00	0,006	0,068	0,062	0,765	-0,588	2,824	1,249
120	10,95	0,002	0,082	0,080	1,824	-0,493	21,294	9,422
150	12,24	0,001	0,103	0,102	3,118	-0,265	45,647	20,198
180	13,41	0,004	0,117	0,113	3,765	0,125	62,235	27,538
210	14,49	0,009	0,138	0,129	4,706	0,596	84,8235	37,533
240	15,49	0,007	0,157	0,15	5,941	1,184	114	50,442
300	17,32	0,008	0,171	0,163	6,706	1,926	138,118	61,114
360	18,97	0,001	0,18	0,179	7,647	2,765	166,588	73,712



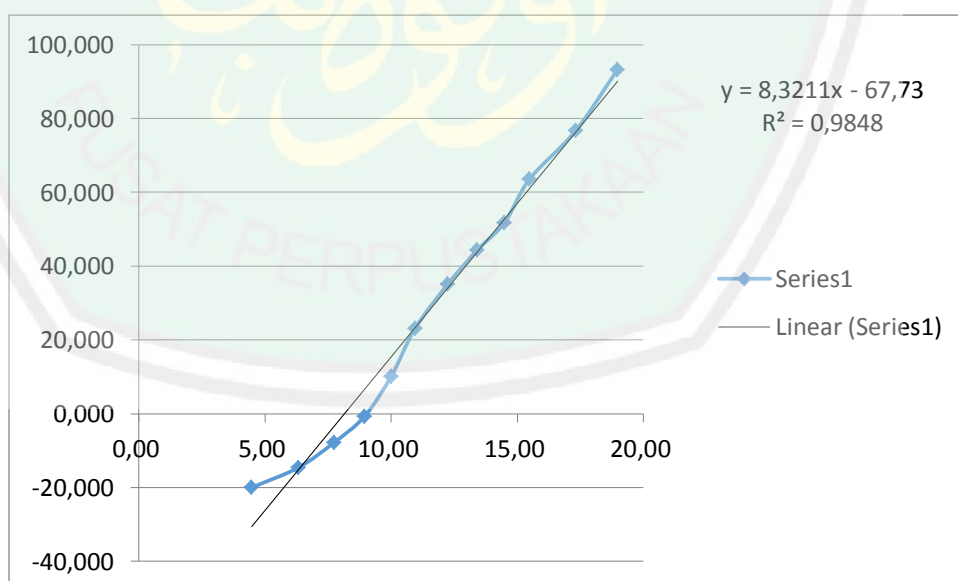
A4. Uji Pelepasan F2 R1

menit (t)	akar waktu	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F2	F2 - blanko				
0	0,00	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,001	0,006	0,005	-2,588	0,000	-41,412	-18,324
40	6,32	0,001	0,013	0,012	-2,176	-0,324	-40,000	-17,699
60	7,74	0,008	0,038	0,030	-1,118	-0,596	-27,412	-12,129
80	8,94	0,007	0,059	0,052	0,176	-0,735	-8,941	-3,956
100	10,00	0,003	0,068	0,065	0,941	-0,713	3,647	1,614
120	10,95	0,002	0,087	0,085	2,118	-0,596	24,353	10,776
150	12,24	0,003	0,112	0,109	3,529	-0,331	51,176	22,644
180	13,41	0,000	0,134	0,134	5,000	0,110	81,765	36,179
210	14,49	0,002	0,152	0,15	5,941	0,735	106,824	47,267
240	15,49	0,002	0,164	0,162	6,647	1,478	130	57,522
300	17,32	0,003	0,185	0,182	7,824	2,309	162,118	71,733
360	18,97	0,004	0,214	0,21	9,471	3,287	204,118	90,318



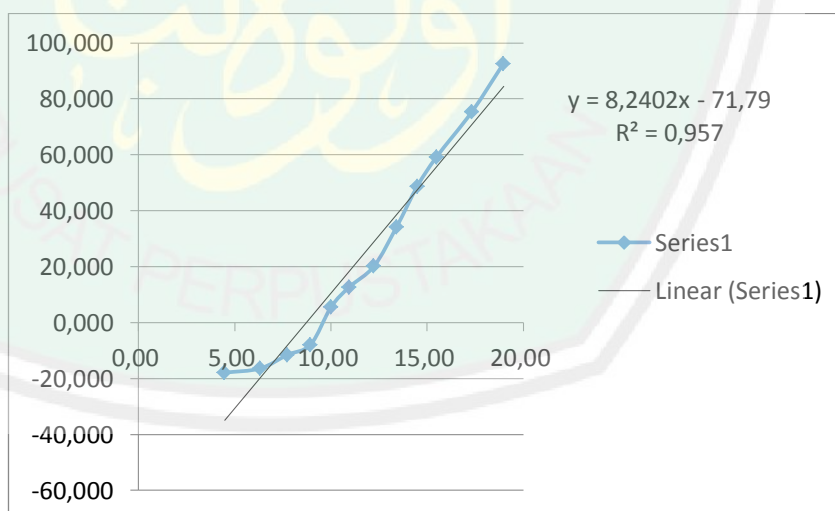
A5. Uji Pelepasan F2 R2

menit (t)	akar waktu	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F2	F2 - blanko				
0	0,00	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,004	0,005	0,001	-2,824	0,000	-45,176	-19,990
40	6,32	0,002	0,022	0,020	-1,706	-0,353	-32,941	-14,576
60	7,74	0,003	0,043	0,040	-0,529	-0,566	-17,529	-7,756
80	8,94	0,006	0,064	0,058	0,529	-0,632	-1,647	-0,729
100	10,00	0,004	0,087	0,083	2,000	-0,566	22,941	10,151
120	10,95	0,001	0,111	0,110	3,588	-0,316	52,353	23,165
150	12,24	0,001	0,132	0,131	4,824	0,132	79,294	35,086
180	13,41	0,002	0,145	0,143	5,529	0,735	100,235	44,352
210	14,49	0,007	0,156	0,149	5,882	1,426	116,941	51,744
240	15,49	0,008	0,173	0,165	6,824	2,162	143,765	63,613
300	17,32	0,005	0,187	0,182	7,824	3,015	173,412	76,731
360	18,97	0,002	0,207	0,205	9,176	3,993	210,706	93,233



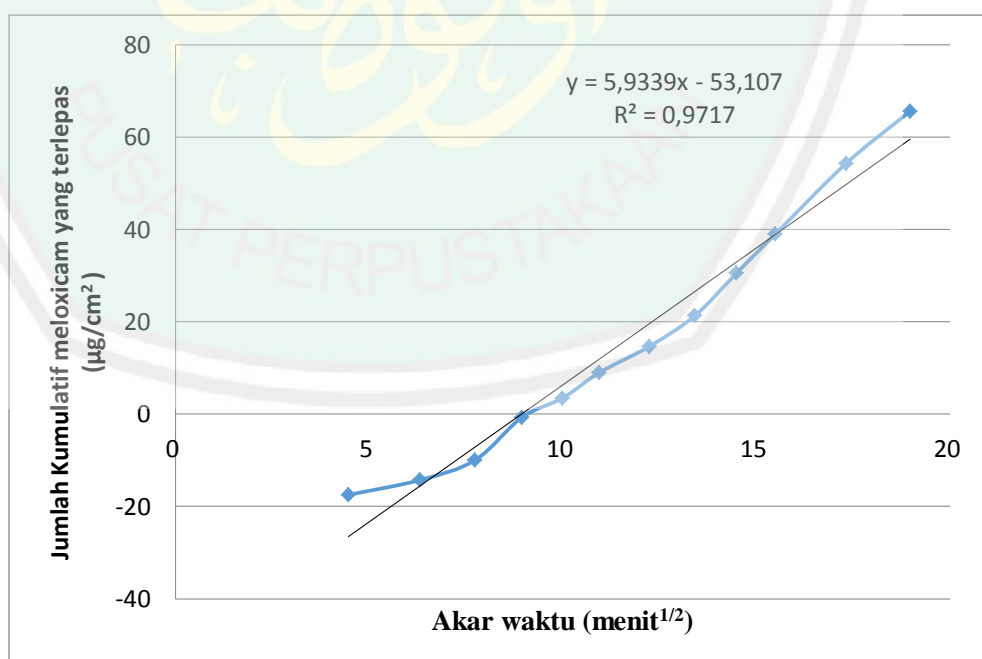
A6. Uji Pelepasan F2 R3

menit (t)	akar waktu	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F2	F2 - blanko				
0	0,00	0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	0,002	0,008	0,006	-2,529	0,000	-40,471	-17,907
40	6,32	0,001	0,016	0,015	-2,000	-0,316	-37,059	-16,398
60	7,74	0,004	0,035	0,031	-1,059	-0,566	-26,000	-11,504
80	8,94	0,002	0,044	0,042	-0,412	-0,699	-17,765	-7,860
100	10,00	0,003	0,078	0,075	1,529	-0,750	12,471	5,518
120	10,95	0,004	0,093	0,089	2,353	-0,559	28,706	12,702
150	12,24	0,007	0,109	0,102	3,118	-0,265	45,647	20,198
180	13,41	0,005	0,134	0,129	4,706	0,125	77,294	34,201
210	14,49	0,008	0,162	0,154	6,176	0,713	110,235	48,777
240	15,49	0,002	0,168	0,166	6,882	1,485	133,882	59,240
300	17,32	0,003	0,193	0,19	8,294	2,346	170,235	75,325
360	18,97	0,007	0,221	0,214	9,706	3,382	209,412	92,660



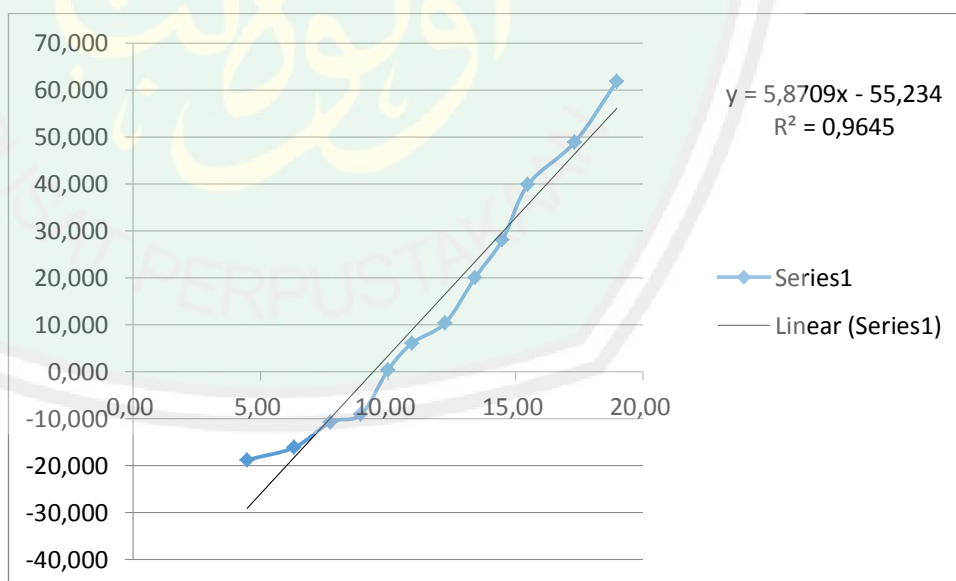
A7. Uji Pelepasan F3 R1

menit (t)	akar waktu	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuaan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F3	F3 - blanko				
0	0,00	0,00	0,000	0,000	0	0	0	0
20	4,47	0,002	0,009	0,007	-2,471	0,000	-39,529	-17,491
40	6,32	0,001	0,021	0,020	-1,706	-0,309	-32,235	-14,263
60	7,74	0,005	0,039	0,034	-0,882	-0,522	-22,471	-9,943
80	8,94	0,007	0,065	0,058	0,529	-0,632	-1,647	-0,729
100	10,00	0,001	0,068	0,067	1,059	-0,566	7,882	3,488
120	10,95	0,005	0,083	0,078	1,706	-0,434	20,353	9,006
150	12,24	0,008	0,096	0,088	2,294	-0,221	33,176	14,680
180	13,41	0,004	0,103	0,099	2,941	0,066	48,118	21,291
210	14,49	0,006	0,121	0,115	3,882	0,434	69,0588	30,557
240	15,49	0,003	0,130	0,127	4,588	0,919	88,1176	38,990
300	17,32	0,002	0,156	0,154	6,176	1,493	122,706	54,295
360	18,97	0,006	0,174	0,168	7,000	2,265	148,235	65,591



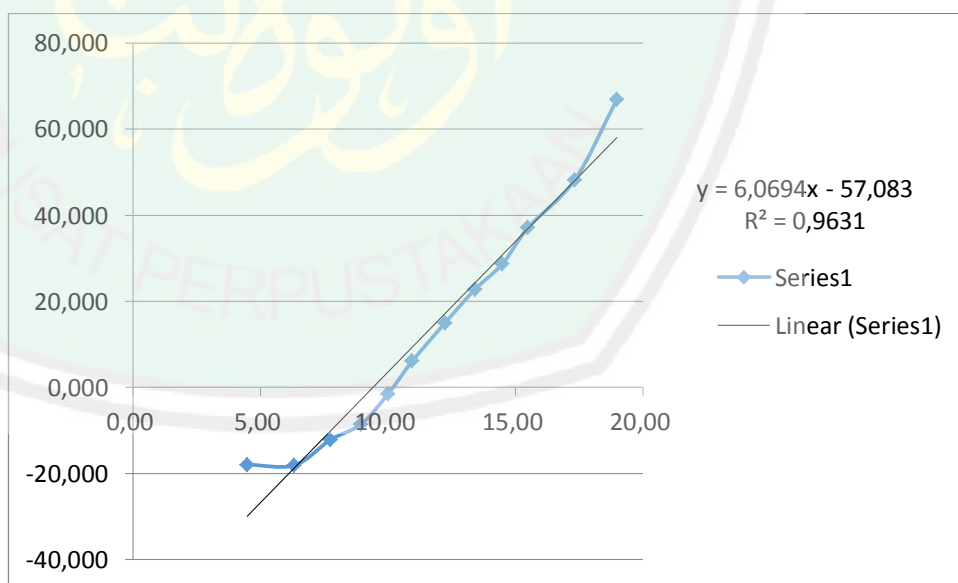
A8. Uji Pelepasan F3 R2

menit (t)	akar waktu	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar dalam 16 mL (μg)	Jumlah kumulatif per satuaan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F3	F3 - blanko				
0	0,00	0,00	0,000	0,000	0	0	0	0
20	4,47	0,001	0,005	0,004	-2,647	0,000	-42,353	-18,740
40	6,32	0,002	0,018	0,016	-1,941	-0,331	-36,353	-16,085
60	7,74	0,006	0,039	0,033	-0,941	-0,574	-24,235	-10,724
80	8,94	0,005	0,044	0,039	-0,588	-0,691	-20,471	-9,058
100	10,00	0,003	0,066	0,063	0,824	-0,765	0,941	0,416
120	10,95	0,001	0,076	0,075	1,529	-0,662	13,882	6,143
150	12,24	0,007	0,089	0,082	1,941	-0,471	23,529	10,411
180	13,41	0,008	0,109	0,101	3,059	-0,228	45,294	20,042
210	14,49	0,005	0,119	0,114	3,824	0,154	63,6471	28,162
240	15,49	0,001	0,135	0,134	5,000	0,632	90,1176	39,875
300	17,32	0,006	0,151	0,145	5,647	1,257	110,471	48,881
360	18,97	0,004	0,168	0,164	6,765	1,963	139,647	61,791



A9. Uji Pelepasan F3 R3

menit (t)	akar waktu	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Kadar dalam 16 mL (µg)	Jumlah kumulatif per satuan luas (µg/cm ²)
		Blanko	F3	F3 - blanko				
0	0,00	0,00	0,000	0,000	0	0	0	0
20	4,47	0,002	0,008	0,006	-2,529	0,000	-40,471	-17,907
40	6,32	0,001	0,012	0,011	-2,235	-0,316	-40,824	-18,064
60	7,74	0,003	0,033	0,030	-1,118	-0,596	-27,412	-12,129
80	8,94	0,007	0,048	0,041	-0,471	-0,735	-19,294	-8,537
100	10,00	0,002	0,061	0,059	0,588	-0,794	-3,294	-1,458
120	10,95	0,001	0,077	0,076	1,588	-0,721	13,882	6,143
150	12,24	0,004	0,098	0,094	2,647	-0,522	34,000	15,044
180	13,41	0,001	0,108	0,107	3,412	-0,191	51,529	22,801
210	14,49	0,006	0,12	0,114	3,824	0,235	64,9412	28,735
240	15,49	0,002	0,128	0,126	4,529	0,713	83,8824	37,116
300	17,32	0,003	0,146	0,143	5,529	1,279	108,941	48,204
360	18,97	0,005	0,181	0,176	7,471	1,971	151,059	66,840



B. Hasil Uji Fluks Pelepasan

Formula	Fluks pelepasan meloxicam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$)			Rerata \pm SD
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III	
1 (3%)	6,909	6,240	6,701	6,617 \pm 0,342
2 (5%)	8,086	8,321	8,240	8,216 \pm 0,119
3 (8%)	5,933	5,870	6,069	5,957 \pm 0,102

C. Hasil Uji Normalitas Fluks Pelepasan

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Formula
N		9
Normal Parameters ^a	Mean	2.0000
	Std. Deviation	.86603
Most Extreme Differences	Absolute	.209
	Positive	.209
	Negative	-.209
Kolmogorov-Smirnov Z		.628
Asymp. Sig. (2-tailed)		.826
a. Test distribution is Normal.		

D. Hasil Uji Homogenitas Fluks Pelepasan

Test of Homogeneity of Variances

Fluks

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.165	2	6	.115

E. Hasil Uji ANOVA Fluks Pelepasan

ANOVA

Fluks	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	8.092	2	4.046	85.584	.000
Within Groups	.284	6	.047		
Total	8.375	8			

F. Hasil Uji *Post Hoc* Fluks Pelepasan

Multiple Comparisons

Dependent Variable:Fluks

	(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	F1	F2	-1.59900*	.17753	.000	-2.1437	-1.0543
		F3	.65933*	.17753	.023	.1146	1.2040
	F2	F1	1.59900*	.17753	.000	1.0543	2.1437
		F3	2.25833*	.17753	.000	1.7136	2.8030
	F3	F1	-.65933*	.17753	.023	-1.2040	-.1146
		F2	-2.25833*	.17753	.000	-2.8030	-1.7136
Bonferroni	F1	F2	-1.59900*	.17753	.000	-2.1826	-1.0154
		F3	.65933*	.17753	.030	.0757	1.2429
	F2	F1	1.59900*	.17753	.000	1.0154	2.1826
		F3	2.25833*	.17753	.000	1.6747	2.8419
	F3	F1	-.65933*	.17753	.030	-1.2429	-.0757
		F2	-2.25833*	.17753	.000	-2.8419	-1.6747

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Fluks

Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Tukey HSD ^a	F3	3	5.9573	
	F1	3		6.6167
	F2	3		8.2157
	Sig.		1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

G. Contoh Perhitungan Jumlah Kumulatif Uji Pelepasan

Padapengambilansampel (replikasi 1) F(1) sebanyak 2 ml sampel

Diketahui :

Serapan menit ke-100 = 0,070 (setelah dikurangi serapan blanko)

Persamaan regresi $y = 0,017x + 0,049$

Luas membran = $2,26 \text{ cm}^2$

✓ Pengambilansampel menit ke-100

$$0,070 = 0,017x + 0,049$$

$$x = 1,235 \text{ ppm } (\mu\text{g/ml})$$

✓ Faktorkoreksi = $\frac{\text{volume sampling}}{\text{volume media}}$ x jumlah kadar terukur sebelum menit ke-n

$$= \frac{2}{16} \times (-3,000 + -2,176 + -0,765 + 0,176) = -0,721$$

✓ Jumlah kumulatif meloxicam per satuan luas

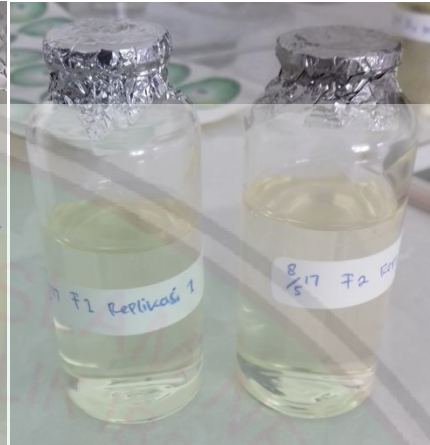
$$= \frac{\text{kadar meloxicam} + \text{faktor koreksi}}{\text{luas membran}} \times \text{volume media}$$

$$= \frac{1,235 + (-0,721)}{2,26} \times 16 = 3,644 \mu\text{g/cm}^2$$

Lampiran 8: Dokumentasi Penelitian



1. Nanoemulsi Meloxicam



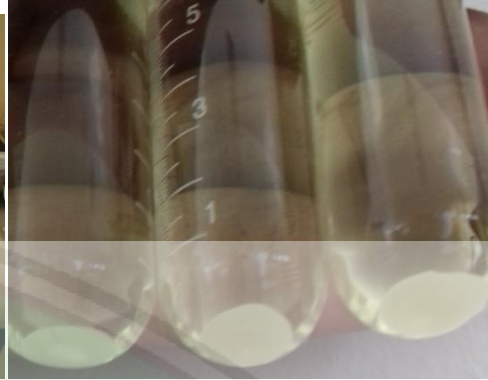
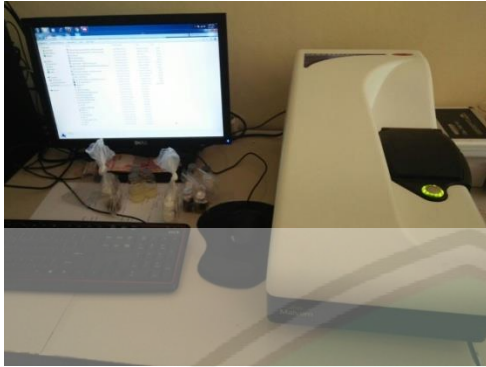
2. Nanoemulsi Blanko



3. Hasil Uji pH



4. Uji Penjerapan Menggunakan Alat sentrifugasi



5. Uji Ukuran Partikel Menggunakan Alat PSA
6. Hasil Uji Penjerapan



7. Uji Stabilitas Fisik Meloxicam

8. Uji Stabilitas Fisik Blanko



9. Uji Pelepasan Menggunakan Alat Sel Difusi *Franz*



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN
JURUSAN FARMASI

Jalan Gajayana 50 Malang Telp. (0341) 551354, 558882 Fax. (0341) 572533, 5588892
Website : www.fkik.uin-malang.ac.id Email : fkik@uin-malang.ac.id

LEMBAR PERSETUJUAN UJIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini, dosen pembimbing dan konsultan menyetujui ujian skripsi penelitian mahasiswa :

Nama : Alfiyah Nur Rohmah Octarika
NIM : 13670019
Jurusan : FARMASI
Fakultas : Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan
Judul Skripsi : Formulasi Sistem Nanoemulsi Meloxicam Menggunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai Fase Minyak
Hari :
Tanggal :
Waktu :
Tempat :

No	Jabatan	Nama Dosen	Tanda Tangan	Tanggal Persetujuan
1	Pembimbing Utama	Rahmi Annisa, M.Farm, Apt		27 Oktober 2017
2	Pembimbing Agama	Hajar Sugihantoro, M.PH., Apt		27 Oktober 2017
3	Konsultan	Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt		27 Oktober 2017

Malang,

Ketua Jurusan Farmasi
Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt
8012032009122003



Certificate No.



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN
JURUSAN FARMASI

Jl. Ir. Soekarno No.34 Dadaprejo Batu, Telepon (0341) 577033 Faksimile (0341) 577033
Website: <http://fkk.uin-malang.ac.id> E-mail: fkk@uin-malang.ac.id

LEMBAR PERSETUJUAN PERBAIKAN (REVISI) UJIAN SKRIPSI

Naskah ujian skripsi yang disusun oleh:

Nama : Alfiyah Nur Rohmah Octarika
NIM : 13670019
Judul : Formulasi Sistem Nanoemulsi Meloxicam Menggunakan Virgin Coconut Oil (VCO) sebagai Fase Minyak

Tanggal Seminar Hasil : 10 November 2017

Telah dilakukan perbaikan sesuai dengan saran tim pembimbing dan tim penguji serta diperkenankan untuk melanjutkan ke tahap penelitian.

No	Nama Dosen	Tanggal Revisi	Tanda Tangan
1.	Weka Sidha Bhagawan, M.Farm., Apt	27 November 2017	
2.	Hajar Sugihantoro, M.PH., Apt	21 November 2017	
3.	Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt	27 November 2017	
4.	Rahmi Annisa, M.Farm., Apt	27 November 2017	

Catatan :

1. Batas waktu maksimum melakukan revisi 2 Minggu. Jika tidak selesai, mahasiswa TIDAK dapat mendaftarkan diri untuk mengikuti Yudisium
2. Lembar revisi dilampirkan dalam naskah skripsi yang telah dijilid, dan dikumpulkan di Bagian Administrasi Jurusan Farmasi selanjutnya mahasiswa berhak menerima Bukti Lulus Ujian Skripsi.

Malang,
Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi

Kedalaman Spiritual, Keagungan Akhlak, Keluasan Ilmu dan Kematangan Profesional

Certificate No: ID08/1219