

**FORMULASI DAN UJI PELEPASAN MELOXICAM DALAM SISTEM
NANOEMULSI MENGGUNAKAN KOMBINASI FASE MINYAK
PALM OIL DAN VIRGIN COCONUT OIL**

SKRIPSI

Oleh :
KHUROTA AYUNIN
NIM. 13670026



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

**FORMULASI DAN UJI PELEPASAN MELOXICAM DALAM SISTEM
NANOEMULSI MENGGUNAKAN KOMBINASI FASE MINYAK
*PALM OIL DAN VIRGIN COCONUT OIL***

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)**

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

**FORMULASI DAN UJI PELEPASAN MELOXICAM DALAM SISTEM
NANOEMULSI MENGGUNAKAN KOMBINASI FASE MINYAK *PALM*
OIL DAN *VIRGIN COCONUT OIL***

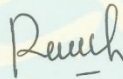
SKRIPSI

Oleh :
KHUROTA AYUNIN
NIM. 13670026

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Tanggal: 28 November 2017

Pembimbing I



Dr. Roihatul Mu'tiah, M.Kes., Apt
NIP. 19800203 200912 2 003

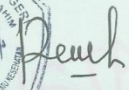
Pembimbing II



Rahmi Annisa, M.Farm., Apt
NIDT.19890416 2017010 2 123

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi




Dr. Roihatul Mu'tiah, M.Kes., Apt
NIP. 19800203 200912 2 001

**FORMULASI DAN UJI PELEPASAN MELOXICAM DALAM SISTEM
NANOEMULSI MENGGUNAKAN KOMBINASI FASE MINYAK *PALM*
OIL DAN *VIRGIN COCONUT OIL***

SKRIPSI

Oleh :
KHUROTA AYUNIN
NIM. 13670026

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
Dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)
Tanggal: 28 November 2017

Ketua Penguji : Rahmi Annisa, M.Farm., Apt
NIDT. 19890416 2017010 2 123

Anggota Penguji : 1. Weka Sidha Bhagawan, M.Farm., Apt
NIDT. 19881124 20160801 1 085
2. Abdul Hakim, M.P.L., M.Farm., Apt
NIP. 19761214 200912 1 002
3. Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt
NIP. 19800203 200912 2 001

Mengesahkan,
Ketua Jurusan Farmasi



Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt
NIP. 19800203 200912 2 003

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Khurota Ayunin

NIM : 13670026

Jurusan : Farmasi

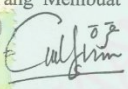
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan

Judul Penelitian : Formulasi dan Uji Pelepasan Meloxicam dalam Sistem Nanoemulsi Menggunakan Kombinasi Fase Minyak *Palm Oil* dan *Virgin Coconut Oil*

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencatumkan 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, 20 Desember 2017
Yang Membuat Pernyataan,




Khurota Ayunin

NIM. 13670026

MOTO

Do The Best And God Will Do The Rest

انظر ما قال ولا تنظر من قال

“Lihat apa yang disampaikan namun jangan lihat siapa yang menyampaikan.”

LEMBAR PERSEMBAHAN

Alhamdulillah, dengan menyebut nama Allah SWT Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga dapat terselesaikan skripsi yang merupakan bagian dari perjalanan hidup ini. Shalawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada junjungan Nabi Muhammad SAW yang telah membawa kita menuju jalan yang terang di muka bumi ini.

Dengan segala ketulusan dan kerendahan hati, kupersembahkan karya sederhana ini kepada orang-orang yang sangat saya cintai dan sayangi, yaitu :

1. Kedua orang tua saya Bapak Muhammad Arif, Ibu Suliswati (alm) dan mama Suliyati yang selalu senantiasa berjuang tanpa kenal lelah untuk memberikan do'a dan dukungan moral maupun materil terbaik untuk mengantarkan anaknya menuju kesuksesan.
2. Adik-adikku yang aku sayang Inayatu Anisah, Akhmad Ramadhani Sulisty, Wahyu Maulana, dan Nizam Ramadhani yang selalu memberikan semangat kepada saya untuk sukses.
3. Guru-guruku, yang telah memberikan ilmu dan mendidikku dengan penuh kesabaran mulai dari TK hingga menjadi seorang sarjana.
4. Teruntuk teman-teman terbaik saya selama di malang (Atiza fajrin, Avida pujik, Laili maghfiroh, Rosa Mariana, Fitriatuzz Zuhro, Almaratus, dan masih banyak lagi yang tak bisa saya sebutkan satu persatu), terimakasih selama ini selalu ada untuk saya dan tak lupa selalu memberikan dukungan kepada saya berupa doa dan semangat serta kasih sayang sehingga kita bisa sama-sama mendapatkan gelar sarjana.
5. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2013 yang selama ini selalu memberikan dukungan berupa semangat maupun do'a hingga kini kita sama-sama menjadi

seorang sarjana farmasi. Terimakasih banyak untuk persaudaraan yang telah terjalin selama ini dan mungkin untuk selamanya kita tetap saudara.



KATA PENGANTAR



Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahNya, sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Formulasi dan Uji Pelepasan Meloxicam dalam Sistem Nanoemulsi Menggunakan Kombinasi Fase Minyak *Palm Oil* dan *Virgin Coconut Oil*”** ini dengan baik. Shalawat serta salam senantiasa tercurah kepada junjungan kita, Nabi Muhammad SAW yang telah membimbing kita ke jalan yang benar, yaitu jalan yang diridhai Allah SWT. Skripsi ini merupakan salah satu syarat menyelesaikan program S-1 (Strata-1) di Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

Seiring terselesaikannya penyusunan skripsi ini, dengan penuh kessugguhan dan kerendahan hati, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Bapak Prof. Dr. H. Abdul Haris, M.Ag, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
2. Bapak Bambang Pardjianto, Sp.B., Sp.BP-RE, selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan, UIN Maliki Malang.
3. Ibu Dr. Roihatul Mutiah, M.Kes.,Apt, selaku Ketua Jurusan Farmasi, UIN Maliki Malang yang telah memberikan arahan, nasehat dan dorongan kepada penulis.
4. Ibu Dr. Roihatul Mutiah, M.Kes.,Apt, selaku Dosen Pembimbing skripsi, yang telah memberikan arahan dan dorongan kepada penulis sehingga terselesaikannya skripsi ini.

5. Para Dosen Pengajar dan staf di Jurusan Farmasi yang telah memberikan bimbingan dan membagi ilmu kepada penulis selama berada di UIN Maliki Malang.
6. Keluargaku tercinta, Bapak Muh arief dan Ibu Suliswati (almh) yang senantiasa selalu mendoakan dan memberi dukungan dan kasih sayangnya dalam segala bentuk. Inayatul Anisah yang selalu memberikan dukungan dan kasih sayang.
7. Sahabat serta teman-teman Farmasi angkatan 2013, khususnya teman-teman sebidang teknologi farmasi yang telah berbagi kebersamaan dan kerjasamanya dalam segala hal, sehingga semakin kuat tali persaudaraan kita.
8. Semua rekan dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas segala bentuk bantuannya kepada penulis.

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

Malang, 28 November 2017

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN	
MOTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR SINGKATAN	ix
ABSTRAK	x
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Tujuan Penelitian	9
1.4 Manfaat Penelitian	9
1.5 Batasan Masalah	10
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1 Anatomi Fisiologi Kulit	11
2.2 Meloxicam	18
2.3 Nanoemulsi	20
2.4 Komponen Pembentuk Nanoemulsi	22
2.4.1 Fase Minyak	22
2.4.2 Surfaktan	22
2.4.3 Kosurfaktan	24
2.5 Monografi Bahan	25

2.5.1 <i>Palm oil</i>	25
2.5.2 <i>Virgin Coconut Oil (VCO)</i>	26
2.5.3 Tween 80	27
2.5.4 Propilen Glikol	27
2.6 Uji Pelepasan Perkutan Secara <i>In Vitro</i> Menggunakan Sel Difusi Franz.....	29
2.7 Spektrofotometer UV-Visible	31
2.8 Ulul Albab dalam al-Qur'an	32
BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL	35
3.1 Kerangka Konseptual	35
3.2 Hipotesis Penelitian	37
BAB IV. METODE PENELITIAN	38
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	38
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	38
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	39
4.4 Alat dan Bahan Penelitian	41
4.5 Tahapan Penelitian	41
4.6 Analisis Data	53
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	54
5.1 Formulasi dan Pembuatan Nanoemulsi Meloxicam	55
5.2 Evaluasi Fisik Nanoemulsi Meloxicam	57
5.2.1 Uji Organoleptik	58
5.2.2 Uji pH	58
5.2.3 Uji Tipe Nanoemulsi	60
5.2.4 Uji Stabilitas Fisik	61
5.2.5 Uji Ukuran partikel	64
5.2.6 Uji Efisiensi Penjebakan	67
5.3 Uji Pelepasan Perkutan Secara <i>In Vitro</i> Menggunakan Sel Difusi Franz.....	70
5.4 Integrasi Kajian Islam Dalam Ilmu Kefarmasian	73

BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	75
6.1 Kesimpulan	75
6.2 Saran	76
DAFTAR PUSTAKA	77
LAMPIRAN	



DAFTAR TABEL

3.1 Spesifikasi Karakteristik Sistem Nanoemulsi	42
3.2 Rancangan Formulasi Sistem Nanoemulsi Meloxicam	43
3.3 Rancangan Formulasi Sistem Nanoemulsi Blanko	43
5.1 Hasil pemeriksaan kualitatif nanoemulsi	58
5.2 Pengukuran pH nanoemulsi blanko minggu ke-0	59
5.3 Pengukuran pH nanoemulsi meloxicam minggu ke-0	59
5.4 Hasil pengujian ukuran partikel nanoemulsi meloxicam	65
5.5 Hasil pengukuran efisiensi pengebakan sistem nanoemulsi meloxicam	68
5.6 Nilai fluks pelepasan meloxicam yang terlepas dari sistem nanoemulsi meloxicam	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur penampang kulit	13
Gambar 2.2 Rute penetrasi transdermal	18
Gambar 2.3 Struktur meloxicam	19
Gambar 2.4 Rumus bangun tween 80	27
Gambar 2.5 Struktur kimia propilenglikol	28
Gambar 2.6 Sel Difusi franz	29
Gambar 2.7 Bagian-bagian spektrofotometer UV-Vis	32
Gambar 5.1 Sediaan nanoemulsi meloxicam	57
Gambar 5.2 Tipe emulsi minyak dalam air formula 1 dan formula 2	61
Gambar 5.3 Pengujian stabilitas pH pada suhu yang berbeda	64
Gambar 5.4 Kurva hubungan antara akar waktu vs jumlah kumulatif meloxicam	71

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1: Skema kerja pembuatan dapar fosfat
- Lampiran 2: Pembuatan kurva kalibrasi meloxicam
- Lampiran 3: Perhitungan pengambilan bahan nanoemulsi meloxicam
- Lampiran 4: Hasil uji organoleptis
- Lampiran 5: Hasil uji pH nanoemulsi
- Lampiran 6: Hasil uji stabilitas fisik nanoemulsi
- Lampiran 7: Hasil uji ukuran partikel nanoemulsi
- Lampiran 8: Hasil uji efisiensi pengebakan nanoemulsi
- Lampiran 9: Hasil uji pelepasan nanoemulsi meloxicam
- Lampiran 10: Sertifikat analisis bahan
- Lampiran 11: Dokumentasi alat dan pengujian

DAFTAR SINGKATAN

AINS	Analgetik Anti Inflamasi Non Steroid
ANOVA	Analysis of Varian
BCS	Biopharmaceutical Classification System
COX	Cyclooxygenase
EPI	Emulsion Phase Inversion
GI	Gastrointestinal
HLB	Hydrophylic-Lypophylic Balance
LCT	Long-Chain Triglyceride
MCT	Medium Chain Triglycerides
MCFA	Medium Chain Fatty Acid
MLX	Meloxicam
NSAID	Non Steroid Anti-Inflammatory Drug
O/W	Oil in Water
PdI	Polydispersity Index
pH	Potensial Hydrogen
PIT	Phase Inversion Temperature
PSA	Particle Size Analyzer
SE	Spontaneous Emulsion
UV-Vis	Ultra Violet Visible
VCO	Virgin Coconut Oil

ABSTRAK

Ayunin, K. 2017. Formulasi Dan Uji Pelepasan Meloxicam Dalam Sistem Nanoemulsi Menggunakan Kombinasi Fase Minyak *Palm Oil* Dan *Virgin Coconut Oil*. Skripsi. Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran Dan Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembimbing: (I) Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt

(II) Rahmi Annisa, M.Farm, Apt

Tujuan penelitian ini adalah untuk meneliti karakteristik sediaan dan pelepasan meloxicam dengan sistem nanoemulsi o/w. Nanoemulsi dibuat dengan kombinasi fase minyak *palm oil* dan VCO dengan rasio perbandingan *palm oil*: VCO (8:2) dan *palm oil*:VCO (6:4). Evaluasi meliputi organoleptis, pH, tipe emulsi, stabilitas fisik, ukuran partikel, efisiensi pengebakan dan uji pelepasan meloxicam dari sistem nanoemulsi untuk setiap formula. Hasil menunjukkan bahwa sistem nanoemulsi meloxicam formula I dan formula II memiliki organoleptis fisik cair, berwarna kuning keruh dan berbau khas. Kedua formula memiliki pH yang sesuai dengan penggunaan *topical* yaitu berkisar antara 5,5-6,0 serta tipe nanoemulsi minyak dalam air. Kedua formula nanoemulsi meloxicam tetap stabil dalam penyimpanan selama 4 minggu pada suhu yang berbeda. Data yang didapat dianalisa dengan program statistik dengan SPSS menggunakan *independent sample t-test* derajat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$).

Hasilnya menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna pada dua formula. Uji ukuran partikel menggunakan *particle size analyzer*. Rerata ukuran partikel pada formula I adalah $169,6 \pm 0,6$ nm dan formula II adalah $336,4 \pm 22,0$ nm. Uji efisiensi pengebakan menggunakan metode sentrifugasi. Rerata efisiensi pengebakan formula I yaitu $89,41 \pm 0,53\%$ dan formula II sebesar $82,36 \pm 0,43\%$. Uji pelepasan obat menggunakan sel difusi franz dengan membran selofan dan larutan dapar fosfat $7,4 \pm 0,05$, temperatur 32°C , 100 rpm. Rerata pelepasan pada formula I adalah $58,951 \pm 0,479 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ dan formula II adalah $56,664 \pm 0,526 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$.

Kata kunci : meloxicam, nanoemulsi, *palm oil*, pelepasan bahan obat, *Virgin Coconut Oil* (VCO).

ABSTRACT

Ayunin, K. 2017. Formulation and Release Evaluation of Meloxicam Nanoemulsion Using Combination *Palm Oil* and *Virgin Coconut Oil*. Thesis. Department of Pharmacy. Faculty of Health and Medicine Sciences Maulana Malik Ibrahim Islamic State University of Malang.

Advisor: (I) Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt

(II) Rahmi Annisa, M.Farm., Apt.

This research aims to study the characteristics of preparation and release test of meloxicam by nanoemulsion o/w system. Nanoemulsion is made by the combination of palm oil and VCO phase with the ratio of palm oil: VCO (8:2) and palm oil: VCO (6:4) using emulsification method. The evaluation process including organoleptic, pH, emulsion type, physic stability, particle size, entrapment efficiency and release test of meloxicam from nanoemulsion system for each formula. The result shows that both nanoemulsion system of meloxicam formula I and II have liquid physic of organoleptic, dark yellow color, and a distinctive odor. Both of the formulae have pH which is suitable for topical use, which is around 5.5-6.0, and oil emulsion type in the water. Both of the nanoemulsion formulae of meloxicam are stable during 4 weeks in the storage at different temperatures. The obtained data were analyzed using SPSS Software with independent sample t-test with 95% of confidence interval ($\alpha=0,05$).

The result shows that there are significant differences in both formulae. The test of particle size was conducted using particle size analyzer. The average size of particle in formula I is $169,6 \pm 0,6$ nm and formula II is $336,4 \pm 22,0$ nm. Entrapment efficiency test was conducted using the centrifugal method. The entrapment efficiency average of formula I is $89,41 \pm 0,53\%$ and formula II is $82,36 \pm 0,43\%$. The release test was conducted using Franz diffusion cell with cellophane membrane and phosphate solution $7,4 \pm 0,05$, temperature 32°C , 100 rpm. The release average of formula I is $58,951 \pm 0,479 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ and formula II is $56,664 \pm 0,526 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$.

Keywords: *Medicine Material Release, Meloxicam, Nanoemulsion, Palm Oil, Virgin Coconut Oil (VCO).*

الملخص

أعيون, ك. ٢٠١٧. تركيبات و ميلوكسيكام إطلاق الاختبار في نظام نانومولزيون باستخدام زيت النخيل و مرحلة الجمع لزيت جوز الهند البكر. البحث العلمي. قسم الصيدلة، كلية الطب والعلوم الصحية جامعة الإسلامية الحكومية مولانا مالك إبراهيم مالانج.

المشرف: (١) الدكتور رائحة المطيعة الماجستير،

(٢) رحيمة النساء الماجستير.

والغرض من هذه الدراسة هو دراسة خصائص إعداد الميلوكسيكام وإطلاق سراح مع نظام نانولولزيون س / ث . يتكون النانو من مزيج من المرحلة زيت النخيل و زيت جوز الهند البكر مع نسبة زيت النخيل: زيت جوز الهند البكر (٨:٢) وزيت النخيل: زيت جوز الهند البكر (٦:٤) باستخدام طريقة الاستحلاب . وتشمل التقييمات الحسية، ودرجة الحموضة، نوع مستحلب، والاستقرار المادي، وحجم الجسيمات، وكفاءة محاصرة و ميلوكسيكام اختبار الافراج عن نظام نانولولزيون لكل صيغة . تشير النتائج إلى أن نظام نانومولنت ميلانويكام الصيغة I والصيغة إي لديه السائل الأصفر والأصفر وميزة رائحة الحسية الصفراء . كلا الصيغ لها درجة الحموضة المقابلة للاستخدام الموضعي تتراوح بين ٥.٥ إلى ٦.٠، فضلا عن نوع من النفط في الماء مستحلب . كل من ميلوكسيكام نانومولزيون حشرات تبقى مستقرة في التخزين لمدة ٤ أسابيع في درجات حرارة مختلفة . تم تحليل البيانات التي تم الحصول عليها من قبل البرنامج الإحصائي باستخدام سبب باستخدام عينة اختبار t مستقلة من الثقة ٩٥ %، $(\alpha = 0.05)$.

أظهرت النتائج وجود فروق ذات دلالة إحصائية في الصيغتين . اختبار حجم الجسيمات باستخدام حجم الجسيمات أناليزر . متوسط حجم الجسيمات للصيغة I هو 169.6 ± 0.6 نانومتر والصيغة إي هي 336.4 ± 22.0 نانومتر . اختبار كفاءة فخ باستخدام طريقة الطرد المركزي . متوسط كفاءة محاصرة الصيغة I هو 89.41 ± 0.53 % والصيغة الثانية هي 82.36 ± 0.43 % . استخدم اختبار إطلاق الدواء خلية نشر فرانز مع غشاء السيلوفان ومحلول الفوسفات العازلة من 7.4 ± 0.05 ، ودرجة حرارة ٣٢ درجة مئوية، ١٠٠ دورة في الدقيقة . كان متوسط الافراج عن الصيغة I $58,951 \pm 0,479$ $\mu\text{g}/\text{سم}^2$ / ٢ / مين^{1/2} وكانت الصيغة الثانية 56.664 ± 0.526 ميكروغرام / سم² / دقيقة.

كلمة المفتاح: ميلوكسيكام, نانولولزيون, زيت جوز الهند البكر, إطلاق

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Islam merupakan agama yang mengatur seluruh aspek kehidupan manusia agar dapat menjalani kehidupan di dunia dengan baik untuk menuju kebahagiaan dunia dan akhirat dan salah satu aspek terpenting itu adalah kesehatan. Manusia tidak pernah lepas dari yang namanya sakit, dan di balik sakit yang diberikan oleh Allah selalu ada obat untuk penyakit tersebut. Terdapat banyak hadits dari Nabi Saw, tentang perintah untuk berobat dan penyebutan tentang obat-obat yang bermanfaat. Hal tersebut tidaklah bertentangan dengan tawakal seseorang kepada Allah dan keyakinan bahwasannya kesembuhan berasal dari Allah Swt. Hakikat tawakal kepada Allah adalah hati benar-benar bergantung kepada Allah dalam rangka memperoleh maslahat (hal-hal yang baik) dan menolak mudhorot (hal-hal yang buruk) dari urusan-urusan dunia dan akhirat. Tawakal bukanlah pasrah tanpa berusaha, namun harus disertai ikhtiyar/usaha. Rasulullah shallallahu ‘alaihi wa sallam telah memberikan contoh tawakal yang disertai usaha yang memperjelas bahwa tawakal tidak lepas dari ikhtiyar dan penyandaran hati kepada Allah. Penyandaran hati tersebut harus disertai juga dengan mengambil sebab, seperti menghilangkan sakit dengan berobat. Ibnul Qayyim berkata: "Dalam hadits-hadits shahih telah disebutkan perintah berobat, dan berobat tidaklah menafikan tawakkal (Zaadul Ma'ad IV/15).

Hadits riwayat Abu Daud dari Abi Ad-Darda' radhiyallahuanhu bahwa Nabi Muhammad Saw, bersabda:

عَنْ أَبِي الدَّرْدَاءِ أَنَّ النَّبِيَّ قَالَ: إِنَّ اللَّهَ أَنْزَلَ الدَّاءَ وَالِدَوَاءَ فَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً فَتَدَاوُوا وَلَا تَتَدَاوُوا بِحَرَامٍ

“Sesungguhnya Allah menurunkan penyakit dan obat bagi setiap penyakit, maka berobatlah kalian namun jangan berobat dengan yang haram”. Pengobatan adalah suatu kebudayaan untuk menyelamatkan diri dari penyakit yang mengganggu hidup. Kebudayaan tidak saja dipengaruhi oleh lingkungan, tetapi juga oleh kepercayaan dan keyakinan. Oleh karena itu, pengobatan ini pun tidak lepas dari pengaruh kepercayaan atau agama yang di anut manusia. Perlu diketahui Allah menurunkan segala penyakit tanpa menjelaskan secara terperinci mengenai jenis penyakitnya dan Allah menurunkan obatnya tanpa menyebutkan apa obatnya dan bagaimana cara memakainya. Masalah ini haruslah dikerjakan oleh manusia dengan akal, ilmu dan penyelidikan yang sekarang dinamai science bersama teknologinya.

Dari riwayat Imam Muslim dari Jabir bin Abdillah dia berkata bahwa Nabi SAW bersabda,

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أَصَابَ الدَّاءُ، بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

“Setiap penyakit pasti memiliki obat. Bila sebuah obat sesuai dengan penyakitnya maka dia akan sembuh dengan seizin Allah Subhanahu wa Ta’ala” (HR. Muslim). Dari hadits tersebut dapat diketahui bahwa semua penyakit yang menimpa manusia maka Allah turunkan obatnya. Kadang ada orang yang

menemukan obatnya, ada juga orang yang belum bisa menemukannya. Oleh karenanya seseorang harus bersabar untuk selalu berobat dan terus berusaha untuk mencari obat ketika sakit sedang menyimpannya.

Meloxicam (MLX) diklasifikasikan sebagai obat BCS kelas II (permeabilitas tinggi dan kelarutan rendah) adalah obat *non-steroid anti-inflammatory* (NSAID) yang digunakan secara oral untuk meringankan gejala *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis*, dan *ankylosing spondylitis*. Arthritis adalah gangguan inflamasi penyebab paling umum dari cacat fungsional. Saat ini, tidak ada perawatan arthritis secara kuratif dan tujuan terapi utama hanya difokuskan pada pengobatan gejala untuk menghilangkan rasa sakit, peradangan dan kekakuan sendi (Quan *et al.*, 2008; Abramson *et al.*, 2006 dalam Khuranaa., 2013). Secara oral, MLX diserap baik dalam saluran pencernaan dengan bioavailabilitas absolut tinggi 89%. Dalam uji klinis, MLX telah menunjukkan profil keamanan gastrointestinal yang lebih baik di dosis oral terapi 7,5 dan 15 mg sekali sehari dibandingkan dengan NSAID lainnya (Furst, 1997; Martin *et al.*, 2000). Meskipun meloxicam sangat permeabel melalui lambung, namun sangat sedikit daya larut airnya sehingga membatasi meloxicam memasuki usus halus untuk mencapai sirkulasi sistemik sebelum lambung kosong, di mana meloxicam tidak dapat meresap melalui membran meskipun telah larut. Karena disolusi merupakan kecepatan pembatasan selama penyerapan obat, kelarutan air yang buruk di mulut merupakan hasil bioavailabilitas rendah pada meloxicam karena penyerapan tidak menentu atau tidak sempurna dari saluran pencernaan. Selain itu, studi terbaru menunjukkan bahwa profil toksikologi dari MLX dikaitkan dengan efek samping

gastrointestinal, risiko kejadian trombotik arteri, kegagalan fungsional ginjal, disfungsi hati, dan reaksi kulit terutama pada dosis tinggi dan pengobatan jangka panjang (Distel *et al.*, 1996; Lanes *et al.*, 2000 dalam Khurana, 2013).

Oleh karena itu, perlu mengembangkan bentuk sediaan topikal meloxicam untuk meminimalkan efek samping gastrointestinal meloxicam secara oral, dan untuk memberikan kadar obat yang relatif konsisten di tempat aplikasi untuk waktu yang lama. Transdermal dan penghantaran topikal juga menyediakan dan meningkatkan bioavailabilitas dengan menghindari first pass metabolisme oleh hepar dan penghantaran yang konsisten untuk periode yang diperpanjang. Bahan obat yang dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan *transdermal* harus memenuhi beberapa syarat diantaranya bahan obat harus memiliki berat molekul yang cukup kecil (<500 Da) (Benson, 2005), dosis pemakaian <20 mg perhari dan memiliki nilai koefisien partisi oktanol/air ($\log P_{oct/air}$) antara 1 dan 4, $t_{1/2} < 10$ jam, bioavailabilitas obat secara oral rendah, indeks terapi sempit (Yadav *et al.*, 2011). Meloxicam memiliki koefisien partisi oktanol/air ($\log P_{oct/air}$) 3,43 dan berat molekul 351,4 (Moffat *et al.*, 2005). Dosis efisien meloxicam peroral paling kecil jika dibandingkan dengan obat AINS lain yaitu sebesar 7,5-15 mg/hari (Sweetman, 2009). Dengan demikian meloxicam dapat diformulasi dalam bentuk sediaan transdermal nanoemulsi. Obat topikal atau obat sediaan transdermal adalah pemberian obat lokal sistem di mana saja di tubuh melalui mata, rektum, vagina dan kulit sebagai rute topikal (Kaur *et al.*, 2014).

Kulit adalah salah satu organ tubuh yang paling luas dan dapat dicapai dengan mudah untuk pemberian sediaan topikal dan merupakan rute utama sistem

penghantaran obat secara topikal. Pengiriman obat secara topikal dan transdermal dapat meningkatkan kepatuhan pasien karena penurunan frekuensi dosis. Namun, meloxicam memiliki permeabilitas rendah melalui kulit manusia sehingga dibutuhkan modifikasi pembawa obat agar dapat menembus lapisan transdermal. Stratum korneum, merupakan lapisan luar epidermis yang memiliki karakteristik kaya akan lipid, menjadikan penghalang permeabilitas untuk penyerapan meloxicam secara transdermal. Hal tersebut merupakan masalah permeabilitas pada permukaan kulit yang dapat diatasi dengan menggunakan pembawa obat dan peningkatan penetrasi. Salah satu modifikasi pembawa sediaan topikal adalah nanoemulsi berupa campuran tipe nanoemulsi minyak dalam air dengan penetapan ukuran partikel tertentu.

Oleh karena meloxicam sangat sedikit larut dalam air, meloxicam dapat dibuat dengan sediaan emulsi. Emulsi biasa digunakan untuk melindungi bahan aktif dari kondisi lingkungan yang ekstrim, untuk meningkatkan stabilitas, efektivitas, dan menutupi dari bau dan rasa yang tidak enak. Nanoemulsi merupakan pengembangan dari emulsi yang dapat mencegah terjadinya *creaming*, *flokulasi*, *koalesens*, dan *sedimentasi*. Penjerapan sistem nanoemulsi pada bahan aktif untuk menghantarkan obat melewati membran semipermeabel juga sangat efektif.

Nanoemulsi adalah sistem yang heterogen terdiri dari tetesan minyak yang terdispersi di media air dan distabilkan oleh molekul surfaktan. Selain itu, stabil secara kinetik tanpa terlihat flokulasi atau pemisahan selama penyimpanan jangka panjang karena tetesan berukuran nanometer (Nicolas *et al.*, 2011). Berkaitan

dengan sistem penghantaran obat (*Drug Delivery System*) untuk meningkatkan bioavailabilitas zat aktif, sediaan nanoemulsi lebih disukai serta kemudahan dari formulasi dengan bahan tambahan yang biokompatibel, dan ciri unik seperti ukuran tetesan yang kecil (100-500 nm), meningkatkan kelarutan dan laju disolusi, meningkatkan difusi dan permeabilitas mukosa. Penggunaan nanoemulsi telah berhasil mengoptimalkan kinerja terapi obat lipofilik (Date *et al.*, 2010).

Fase minyak yang digunakan dalam penelitian ini adalah *palm oil* yang kaya asam lemak rantai panjang dan *virgin coconut oil* (VCO) yang kaya asam lemak rantai medium. *Palm oil* memiliki kadar lemak jenuh yang tinggi, berwujud setengah padat pada temperatur ruangan dan memiliki beberapa jenis lemak jenuh asam laurat (0.1%), asam miristat (1%), asam stearat (5%), dan asam palmitat (44%). *Palm oil* juga memiliki lemak tak jenuh dalam bentuk asam oleat (39%), asam linoleat (10%), dan asam alfa linoleat (0.3%). Kandungan asam lemak yang terbanyak dari minyak ini adalah asam lemak tak jenuh seperti asam oleat yang juga berfungsi untuk meningkatkan penetrasi. Asam lemak jenuh yang lebih sedikit ini mengakibatkan rendahnya kandungan *medium chain fatty acid* (MCFA) dari *palm oil*. Berdasarkan penelitian dikatakan bahwa *palm oil* memiliki waktu pecah emulsi yang besar sehingga dapat disimpulkan penggunaan *palm oil* membuat emulsi lebih stabil daripada penggunaan minyak yang lain (Primahadi, 2006). VCO merupakan fase minyak yang sering digunakan dalam pembuatan nanoemulsi karena merupakan *Medium Chain Trygliceride* (MCT) yang memiliki kemampuan dalam mencegah terjadinya *Ostwald ripening* dan dapat menghasilkan sediaan dengan ukuran droplet <500 nm (Wooster *et al.*, 2008).

VCO merupakan minyak yang kaya asam lemak rantai sedang, seperti asam lemak kaprat (C10:0) (5,21%), laurat (C12:0) (48,66%), maupun miristat (C14:0) (17,82%) (Dayrit *et al.*, 2007). Penggunaan kombinasi fase minyak *palm oil* dan VCO dengan rasio perbandingan 8:2 dan 6:4 diharapkan dapat membentuk sistem nanoemulsi yang stabil dan memiliki karakteristik fisik sesuai yang diharapkan.

Firman Allah dalam surat Al Furqan ayat 2 yang berbunyi:

الَّذِي لَهُ مُلْكُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَلَمْ يَتَّخِذْ وَلَدًا وَلَمْ يَكُنْ لَهُ شَرِيكٌ فِي الْمُلْكِ وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ فَقَدَرَهُ تَقْدِيرًا

Artinya: “Yang memiliki kerajaan langit dan bumi, tidak mempunyai anak, tidak ada sekutu bagi-Nya dalam kekuasaan(Nya), dan Dia menciptakan segala sesuatu, lagi menetapkan ukuran-ukurannya dengan tepat”.

Berdasarkan ayat tersebut dalam tafsir Al Aisar dijelaskan lafadz *faqaddarohu taqdiro* yang berarti ukuran dengan serapi-rapinya, yaitu Dia (Allah) telah menetapkan suatu ukuran dengan serapi-rapinya tanpa ada cela atau kebengkokan di dalamnya, tidak perlu ada penambahan atau pengurangan walaupun dengan alasan untuk suatu hikmah atau maslahat. Dan semua yang Dia tentukan adalah demi kemaslahatan manusia (Al Jazairi, 2008). Oleh sebab itu, perlunya pengkajian dan optimasi dalam suatu penelitian untuk mengetahui ukuran kadar yang terbaik dalam pembuatan obat agar dihasilkan suatu produk yang baik dan bisa diterima di masyarakat. Optimasi dalam penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penetapan kadar yang terbaik pada setiap komposisi yang digunakan dalam formulasi, seperti kadar fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan.

Penelitian ini, bertujuan untuk membandingkan kestabilan dan kemampuan pelepasan meloxicam dari sistem pembawa nanoemulsi menggunakan kombinasi fase minyak *palm oil* dan VCO secara *in vitro* menggunakan sel difusi *franz*. Metode pembuatan yang digunakan adalah *spontaneous emulsion* (SE) pembentukan emulsi dengan cara menambahkan fase minyak ke dalam campuran sistem air dan surfaktan. Metode ini memungkinkan menghasilkan nanoemulsi pada suhu kamar tanpa menggunakan pelarut organik dan pemanasan. Selain itu, metode ini merupakan tahapan penambahan dan rasio surfaktan dengan minyak yang dipengaruhi distribusi ukuran partikel, sementara tingkat penambahan dan kecepatan pengadukan memiliki efek minimal (Komaiko *et al.*, 2014).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah, dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut:

- 1) Apakah kombinasi fase minyak *palm oil* dan VCO konsentrasi 10% dengan perbandingan (8:2) dan (6:4) dalam sistem nanoemulsi mempengaruhi karakteristik fisik nanoemulsi meloxicam?
- 2) Apakah kombinasi fase minyak *palm oil* dan VCO konsentrasi 10% dengan perbandingan (8:2) dan (6:4) dalam sistem nanoemulsi mempengaruhi laju pelepasan meloxicam?
- 3) Berapakah konsentrasi perbandingan fase minyak *palm oil* dan VCO yang dapat membentuk sistem nanoemulsi meloxicam yang paling optimum?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah:

- 1) Untuk mengetahui karakteristik fisik dari sistem nanoemulsi meloxicam sebagai sediaan topikal.
- 2) Untuk menganalisis pengaruh kombinasi VCO dan *palm oil* sebagai fase minyak pada formulasi sediaan nanoemulsi terhadap laju pelepasan meloxicam.
- 3) Untuk mengetahui konsentrasi perbandingan fase minyak *palm oil* dan VCO yang dapat membentuk sistem nanoemulsi meloxicam yang paling optimum.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penggunaan tween 80 sebagai surfaktan serta propilen glikol sebagai kosurfaktan dalam sediaan nanoemulsi terhadap laju pelepasan meloxicam menggunakan membran *selofan* dengan metode sel difusi *franz*.

1.4 Manfaat Penelitian

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

1.4.1 Manfaat Akademik

Dengan adanya penelitian ini, diharapkan mahasiswa dapat mengembangkan ilmu pengetahuan dan dapat berkontribusi untuk pengembangan teknologi di dalam bidang farmasi khususnya nanoemulsi sebagai *drug delivery system*. Penelitian ini juga bermanfaat untuk memberikan data tentang efek atau

penggunaan kombinasi *palm oil* dan VCO sebagai fase minyak terhadap pelepasan kadar meloxicam melalui membran *selofan* menggunakan metode uji difusi *franz*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat dijadikan inovasi sediaan topikal meloxicam sebagai NSAID yang memiliki aktivitas pelepasan lebih besar dan efisien, serta dapat mengurangi efek samping meloxicam yang mengiritasi lambung bila digunakan per oral.

1.5 Batasan Masalah

- a) Penelitian ini membahas tentang formulasi pembuatan sediaan nanoemulsi meloxicam menggunakan kombinasi fase minyak *palm oil* dan VCO.
- b) Uji karakteristik fisik sediaan nanoemulsi meloxicam yang meliputi uji organoleptik, uji pH, uji tipe nanoemulsi, uji stabilitas, ukuran partikel, dan efisiensi penyerapan (%EE).
- c) Uji pelepasan menggunakan sel difusi *franz* untuk mengukur laju pelepasan obat melalui membran *selofan* dari sediaan sistem nanoemulsi meloxicam.
- d) Pengukuran laju pelepasan obat yang terdifusi menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Fisiologi Kulit

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 (keratinasi 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 dari luar. Selain itu, kulit merupakan suatu kelenjar holokrin yang besar (Tranggono, 2007).

Secara histologis kulit tersusun atas 3 lapisan utama yaitu lapis epidermis atau kutikel lapis dermis (korium, kutis vera, *true skin*), dan lapis subkutis (*hypodermis*). Tidak ada garis tegas yang memisahkan antara dermis dan subkutis. Subkutis ditandai dengan adanya jaringan ikat longgar dan sel-sel yang membentuk jaringan lemak. Lapis epidermis dan dermis dibatasi oleh taut dermoepidermal (Kusantati *et al.*, 2008).

2.1.1 Epidermis

Epidermis merupakan jaringan epitel berlapis pipih, dengan sel epitel yang mempunyai lapisan tertentu. Lapisan ini terdiri dari 5 lapisan yaitu *stratum*

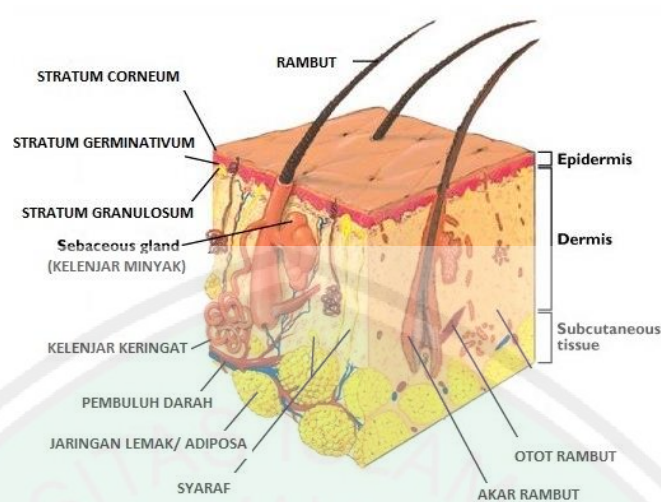
germinativum, *stratum spinosum*, *stratum granulosum*, *stratum lusidum*, dan *stratum korneum*.

2.1.2 Dermis

Dermis merupakan jaringan ikat fibroelastis, dimana di dalamnya didapatkan banyak pembuluh-pembuluh darah, pembuluh-pembuluh limfa, serat-serat saraf, kelenjar keringat dan kelenjar minyak, yang masing-masing mempunyai arti fungsional untuk kulit itu sendiri. Lapisan ini jauh lebih tebal daripada epidermis, terbentuk oleh jaringan elastis dan fibrosa padat dengan elemen seluler, kelenjar, dan rambut sebagai adneksa kulit.

2.1.3 Subkutis

Lapisan ini merupakan kelanjutan dermis, terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya. Sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti terdesak ke pinggir karena sitoplasma lemak yang bertambah. Sel-sel ini membentuk kelompok yang dipisahkan satu dengan yang lainnya oleh trabekula dan fibrosa. Lapisan sel lemak disebut panikulus adiposus, berfungsi sebagai cadangan makanan. Di lapisan ini terdapat ujung-ujung saraf tepi, pembuluh darah, dan saluran getah bening. Tebal jaringan lemak tidak sama, bergantung pada lokasi, di abdomen 3 cm, sedangkan di daerah kelopak mata dan penis sangat tipis. Lapis lemak ini juga berfungsi sebagai bantalan.



[Sumber: Syarif, 2011]

Gambar 2.1 Struktur Penampang Kulit

Fisiologi Kulit

Kulit memiliki berbagai fungsi yaitu sebagai berikut :

1. Fungsi Proteksi

Epidermis berguna untuk menutupi jaringan-jaringan tubuh dari pengaruh luar. Lapisan paling luar dari kulit diselubungi dengan lapisan tipis lemak yang menjadikan kulit dapat menahan suhu tubuh, menahan luka-luka kecil, mencegah zat kimia dan bakteri masuk serta menghalau rangsang fisik seperti sinar ultraviolet dari matahari (Kusantati *et al.*, 2008).

2. Fungsi absorpsi

Kulit yang sehat tidak mudah menyerap air, larutan maupun benda padat. Tetapi cairan yang mudah menguap lebih mungkin mudah diserap kulit, begitu pula zat yang larut dalam minyak. Kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh tebal tipisnya kulit, hidrasi, kelembaban udara, metabolisme dan jenis

pembawa zat yang menempel di kulit. Penyerapan dapat melalui celah antarsel, saluran kelenjar atau saluran keluar rambut (Langley *et al.*, 1958).

3. Fungsi ekskresi

Kelenjar-kelenjar pada kulit mengeluarkan zat-zat yang tidak berguna atau sisa metabolisme dalam tubuh misalnya NaCl, urea, asam urat, ammonia, dan sedikit lemak. Sebum yang diproduksi kelenjar palit kulit melindungi kulit dan menahan penguapan yang berlebihan sehingga kulit tidak menjadi kering (Langley *et al.*, 1958).

4. Fungsi pengindera (sensori)

Kulit mengandung ujung-ujung saraf sensorik di dermis dan subkutis. Badan Ruffini yang terletak di dermis, menerima rangsangan dingin dan rangsangan panas diperankan oleh badan Krause. Badan taktil Meissner yang terletak di papil dermis menerima rangsang rabaan, demikian pula badan Merkel-Renvier yang terletak di epidermis (Langley *et al.*, 1958).

5. Fungsi pengaturan suhu tubuh (termoregulasi)

Kulit mengatur suhu tubuh melalui dilatasi dan konstruksi pembuluh darah serta melalui respirasi yang dipengaruhi oleh saraf otonom (Kusantati *et al.*, 2008). Kulit melakukan peran ini dengan cara mengeluarkan keringat dan mengerutkan otot dinding pembuluh darah kulit ketika terjadi peningkatan suhu. Dengan dikeluarkannya keringat, maka terbangun pula panas tubuh. Mekanisme termoregulasi ini diatur oleh sistem saraf simpatis yang mengeluarkan zat perantara asetilkolin (Langley *et al.*, 1958).

6. Fungsi pembentukan pigmen (*melanogenesis*)

Sel pembentuk pigmen kulit (melanosit) terletak di lapisan basal epidermis. Sel ini berasal dari rasi saraf, jumlahnya 1:10 dari sel basal. Jumlah melanosit serta jumlah dan besarnya melanin yang terbentuk menentukan warna kulit. Paparan sinar matahari mempengaruhi produksi melanin. Bila paparan bertambah produksi melanin akan meningkat (Langley dan Lenny, 1958).

7. Fungsi keratinisasi

Keratinisasi dimulai dari sel basal yang kuboid, bermitosis ke atas berubah bentuk lebih poligonal yaitu sel spinosum, terangkat ke atas menjadi lebih gepeng, dan bergranula menjadi sel granulosum. Kemudian sel tersebut terangkat ke atas lebih gepeng, dan granula serta intinya hilang menjadi sel spinosum dan akhirnya sampai di permukaan kulit menjadi sel yang mati, protoplasmanya mengering menjadi keras, gepeng, tanpa inti yang disebut sel tanduk. Proses ini berlangsung terus-menerus dan berguna untuk fungsi rehabilitasi kulit agar dapat melaksanakan fungsinya secara baik (Langley dan Lenny, 1958).

8. Fungsi produksi vitamin D

Kulit juga dapat membuat vitamin D dari bahan baku 7-dihidroksikolesterol dengan bantuan sinar matahari. Namun produksi ini masih lebih rendah dari kebutuhan tubuh akan vitamin D dari luar makanan (Langley dan Lenny, 1958).

9. Penetrasi Obat Melalui Kulit

Penetrasi melintasi stratum korneum dapat terjadi karena adanya proses difusi melalui dua mekanisme, yaitu (Lund, 1994; Walters, 1993; Mahanani, 2009):

9.1 Absorpsi transepidermal

Jalur absorpsi transepidermal merupakan jalur difusi melalui stratum korneum yang terjadi melalui dua jalur, yaitu jalur transelular yang berarti jalur melalui protein di dalam sel dan melewati daerah yang kaya akan lipid, dan jalur paraselular yang berarti jalur melalui ruang antar sel. Penetrasi transepidermal berlangsung melalui dua tahap. Pertama, pelepasan obat dari pembawa ke stratum korneum, tergantung koefisien partisi obat dalam pembawa dan stratum korneum. Kedua, difusi melalui epidermis dan dermis dibantu oleh aliran pembuluh darah dalam lapisan dermis.

9.2 Absorpsi transappendageal

Jalur absorpsi transappendageal merupakan jalur masuknya obat melalui folikel rambut dan kelenjar keringat disebabkan karena adanya pori-pori di antaranya, sehingga memungkinkan obat berpenetrasi. Penetrasi obat melalui jalur transepidermal lebih baik daripada jalur transappendageal, karena luas permukaan pada jalur transappendageal lebih kecil.

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi absorpsi perkutan antara lain (Ansel, 1989; Walters dan Jonathan, 1993):

- a. Harga koefisien partisi obat yang tergantung dari kelarutannya dalam minyak dan air.

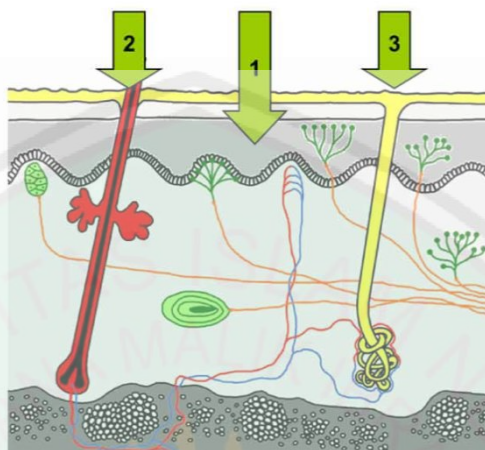
- b. Kondisi pH akan mempengaruhi tingkat disosiasi serta kelarutan obat yang lipofil.
- c. Konsentrasi obat.
- d. Profil pelepasan obat dari pembawanya, bergantung pada afinitas zat aktif terhadap pembawa, kelarutan zat aktif dalam pembawa, dan pH pembawa.
- e. Komposisi sistem tempat pemberian obat, yang ditentukan dari permeabilitas stratum korneum yang disebabkan hidrasi dan perubahan struktur lipid.
- f. Peningkatan suhu kulit dapat menyebabkan perubahan difusi yang disebabkan oleh peningkatan kelarutan obat.
- g. Pembawa yang dapat meningkatkan kelembaban kulit akan mendorong terjadi absorpsi obat melalui kulit.
- h. Waktu kontak obat dengan kulit.
- i. Ketebalan kulit. Absorpsi perkutan lebih besar jika obat digunakan pada kulit dengan lapisan tanduk yang tipis daripada yang tebal.
- j. Bahan-bahan peningkat penetrasi (*enhancer*) dapat meningkatkan permeabilitas kulit dengan cara mengubah sifat fisikokimia stratum korneum sehingga mengurangi daya tahan difusi. Contohnya: DMSO, DMF, DMA, urea, dan lain-lain.
- k. Adanya sirkulasi darah *in situ* pada kulit akan meningkatkan absorpsi obat.

Persyaratan obat yang ideal untuk kulit dan penghantaran transdermal

(Uchechi *et al.*, 2014):

- I. Berat molekulnya kurang dari 1000 dalton
- II. Afinitasnya pada lipofil dan hidrofil seimbang

- III. Titik lelehnya rendah
- IV. Poten, waktu paruhnya singkat dan tidak mengiritasi



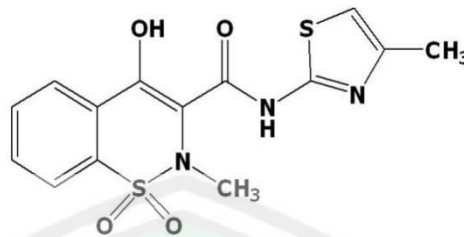
Gambar 2.2 Rute Penetrasi Transdermal (Uchechi *et al.*, 2014)

Keterangan gambar:

- 1. Rute intraseluler
- 2. Rute interseluler
- 3. Rute transfolikuler

2.2 Meloxicam

Meloxicam dengan nama kimia 4-Hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazol)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamida 1,1-dioksida, memiliki rumus empiris $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, 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.*, 2003). Meloxicam merupakan serbuk berwarna kuning, praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam aseton, larut dalam dimetilformamida, sangat sedikit larut dalam etanol (96%) dan dalam methanol (Vallender *et al.*, 2009).



Gambar 2.3 Struktur Meloxicam

Meloxicam merupakan salah satu obat dari golongan obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) yang mekanisme kerjanya menghambat enzim siklooksigenase 2 (COX-2). Bioavailabilitas meloxicam sekitar 89% memiliki lipofilitas tinggi sehingga absorpsi dan disolusinya terbatas akibatnya onset dari obat lambat. Efek samping meloxicam pada gastrointestinal lebih rendah dibandingkan dengan golongan AINS non selektif lainnya. Hal ini dikarenakan hambatan meloxicam terhadap COX-2 lebih dominan dibanding hambatan COX-1, sedangkan efek samping pada gastrointestinal maupun ginjal dikarenakan adanya hambatan terhadap COX-1 (Sweetman 2009). Pada umumnya meloxicam digunakan untuk mengurangi rasa nyeri dan inflamasi dari arthritis rheumatoid, osteoarthritis, dan spondilitis ankilosa. Meloxicam juga dapat digunakan untuk pengobatan arthritis idiopatik pada anak-anak. Dosis meloxicam yang digunakan dalam pengobatan arthritis rheumatoid dan spondilitis ankilosa adalah 15 mg/hari sebagai dosis tunggal. Dosis 7,5 mg/hari dari meloxicam direkomendasikan untuk pengobatan jangka panjang pada pasien lanjut usia. Pemakaian obat ini harus hati-hati pada pasien tukak lambung karena dapat menyebabkan pendarahan. Pemakaian meloxicam tidak direkomendasikan selama masa kehamilan (Sweetman., 2009). Penggunaan meloxicam peroral memiliki banyak efek samping, diantaranya

gangguan gastrointestinal, dispepsia, mual, diare, infeksi saluran cerna atas, dan kembung (Aronson, 2006).

2.3 Nanoemulsi

Nanoemulsi atau biasa disebut miniemulsi merupakan dispersi halus minyak dalam air atau air dalam minyak yang memiliki ukuran droplet 50-1000 nm dan biasanya berada dalam kisaran 100-500 nm (Shah, 2010). Nanoemulsi memiliki bentuk fisik yang transparan atau *translucent*. Perbedaan antara mikroemulsi dan nanoemulsi memang masih belum jelas karena deskripsi antara keduanya hampir serupa. Meskipun penampilan dari nanoemulsi serupa dengan mikroemulsi, dimana keduanya transparan atau *translucent* dan memiliki viskositas yang rendah, namun terdapat perbedaan yang mendasar diantara keduanya. Nanoemulsi stabil secara kinetik, sedangkan mikroemulsi stabil secara termodinamik. Sebagai konsekuensi, nanoemulsi seringkali dilaporkan tidak stabil pada jangka waktu yang panjang, namun memiliki kestabilan yang lebih tinggi untuk mencegah terjadinya sedimentasi atau *creaming* dibandingkan dengan emulsi (Harwansh, 2011).

Nanoemulsi memiliki beberapa keuntungan diantaranya ialah memiliki luas permukaan yang lebih besar dan bebas energi dibandingkan dengan makroemulsi sehingga lebih efektif sebagai sistem pembawa. Nanoemulsi tidak menunjukkan masalah ketidakstabilan seperti pada makroemulsi yaitu *creaming*, *flokulasi*, *koalesens*, dan *sedimentasi*. Nanoemulsi juga dapat dibentuk dengan formulasi yang bervariasi seperti krim, cairan, *spray*, *foam*. Selain itu nanoemulsi juga tidak toksik dan tidak mengiritasi, oleh karena itu dapat diaplikasikan dengan

mudah melalui kulit maupun membran mukosa (Shah, 2010). Nanoemulsi juga dapat meningkatkan absorpsi, meningkatkan bioavailabilitas obat, membantu mensolubilisasi zat aktif yang bersifat hidrofob, serta memiliki efisiensi dan penetrasi yang cepat pada sebagian obat (Devarajan & Ravichandran, 2011).

Ada tiga jenis nanoemulsi yang paling mungkin dibentuk tergantung pada komposisi (Devarajan & Ravichandran, 2011):

- a) Nanoemulsi minyak dalam air dimana tetesan minyak tersebar dalam fase air
- b) Nanoemulsi air dalam minyak dimana tetesan air tersebar dalam fase minyak
- c) Nanoemulsi bikontinyu dimana *microdomain* dari minyak dan air terdispersi dalam sistem.

Dalam semua jenis nanoemulsi, stabilitas antarmuka dibentuk dengan penambahan kombinasi surfaktan dan / atau kosurfaktan.

Metode preparasi nanoemulsi meliputi:

- a. Metode Fase Titration

Nanoemulsi dibuat dengan metode emulsifikasi spontan (metode fase titration) dan dapat digambarkan dengan diagram fase. Pembuatan diagram fase berguna sebagai pendekatan untuk mempelajari serangkaian kompleks interaksi yang dapat terjadi ketika komponen yang berbeda dicampur (Singh *et al.*, 2013).

- b. Metode Fase Inversi

Metode ini memanfaatkan mengubah kelengkungan spontan surfaktan. Untuk surfaktan nonionik, dapat dicapai dengan mengubah suhu sistem, memaksa transisi dari nanoemulsi minyak dalam air pada suhu rendah ke nanoemulsi air dalam minyak di suhu yang lebih tinggi (transisi fase inversi). Fase inversi suhu

metode (PIT) terjadi selama pendinginan, sistem melintasi titik nol kelengkungan spontan dan tegangan permukaan minimal, memicu pembentukan halus tetesan minyak (Singh *et al.*, 2013).

2.4 Komponen Pembentuk Nanoemulsi

Umumnya sediaan nanoemulsi memiliki komponen eksipien yang digunakan seperti minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Pemilihan eksipien dalam nanoemulsi tidak boleh mengiritasi dan sensitif terhadap kulit.

2.4.1 Fase Minyak

Minyak, merupakan komponen penting dalam formulasi nanoemulsi karena dapat melarutkan bahan aktif lipofilik dan memfasilitasi emulsi spontan (Patil *et al.*, 2012). Pada umumnya pemilihan fase minyak berdasarkan parameter kelarutannya, nilai HLB (*Hydrophilic lipophilic Balance*), derajat esterifikasi, aspek titik leleh, dan beberapa karakteristik fisik. Nilai HLB yang dianjurkan pada nanoemulsi yaitu >12 . Ukuran droplet minyak yang dianjurkan pada formula nanoemulsi adalah <500 nm dan hasil pendispersinya terlihat jernih (Makadia *et al.*, 2013; Avachat *et al.*, 2015).

2.4.2 Surfaktan

Dua fase emulsi cenderung memisah seiring berjalannya waktu. Untuk mengurangi tegangan permukaan diperlukan penstabil emulsi yaitu *emulsifying agents*, yang membentuk droplet monolayer dan menghalangi terjadinya koalesen. Kombinasi surfaktan yang diperlukan untuk emulsifikasi spontan berhubungan dengan minimal suhu inversi fase sehingga memudahkan pembentukan nanoemulsi (Makadia *et al.*, 2013; Avachat *et al.*, 2015).

Ada empat kategori surfaktan yang digunakan untuk menstabilkan formulasi emulsi yaitu sebagai berikut (Pati *et al.*, 2012):

1) Anionik

Surfaktan yang bersifat hidrofilik yang membawa muatan negative seperti karboksil (RCOO^-), sulfonat (RSO_3^-) atau sulfat (ROSO_3^-).

Surfaktan anionik contohnya yaitu kalium laurat, sodium lauryl sulfat.

2) Kation

Surfaktan yang bersifat hidrofilik yang membawa muatan positif. Contohnya adalah ammonium halida kuartener.

3) Nonionik

Surfaktan yang bersifat hidrofilik yang tidak membawa muatan tetapi memperoleh kelarutan air dari gugus yang sangat polar seperti hidroksil atau polioksietilena. Contoh surfaktan nonionik adalah sorbitan esters (Span) dan polysorbates (Tween)

4) Amfoter

Surfaktan yang biasa disebut zwitterionik membawa muatan positif dan negative, contohnya yaitu sulfobetaines.

Surfaktan non ionik umumnya digunakan karena memiliki toksisitas yang rendah dibandingkan dengan surfaktan ionik. Dalam kebanyakan kasus, penggunaan surfaktan saja tidak cukup mampu untuk mengurangi tegangan antarmuka antara minyak-air, sehingga dibutuhkan kosurfaktan untuk membantu menurunkan tegangan antarmuka. Penambahan kosurfaktan selain dapat menurunkan tegangan antarmuka minyak-air, juga dapat meningkatkan fluiditas

pada antarmuka sehingga dapat meningkatkan entropi sistem. Kosurfaktan juga dapat meningkatkan mobilitas ekor hidrokarbon sehingga penetrasi minyak pada bagian ekor menjadi lebih besar (Gupta *et al.*, 2010)

2.4.3 Kosurfaktan

Untuk memproduksi nanoemulsi yang optimal membutuhkan surfaktan dalam konsentrasi yang relatif tinggi (umumnya lebih dari 30% b/b), dengan demikian konsentrasi surfaktan dapat dikurangi dengan kosurfaktan. Peran kombinasi surfaktan dan kosurfaktan adalah untuk menurunkan tegangan antar muka yang lebih kecil bahkan hingga bernilai negatif. Pada nilai ini, antarmuka dapat meluas untuk membentuk droplet dan kemudian menyerap surfaktan atau kosurfaktan hingga membuat muatan menjadi positif. Pemilihan surfaktan dan kosurfaktan tidak hanya penting membentuk emulsifikasi spontan, tetapi untuk kelarutan obat pada sistem nanoemulsi (Patil *et al.*, 2012).

Kosurfaktan seperti alkohol rantai sedang (5-8 unit karbon) adalah molekul amfifilik lemah yang mendukung agregasi surfaktan primer. Penggunaan surfaktan tunggal membuat lapisan tegangan permukaan kaku sehingga hanya dapat memproduksi nanoemulsi dalam rentang konsentrasi terbatas, adanya kosurfaktan dalam nanoemulsi ini membuat tegangan permukaan lebih fleksibel (Makadia *et al.*, 2013; Avachat *et al.*, 2015). Kosurfaktan membantu surfaktan untuk membentuk sistem nanoemulsi yang stabil. Sifat amfifilik dengan afinitas keduanya yaitu untuk fase minyak dan fase air serta partisi yang cukup besar ke dalam lapisan antarmuka pada surfaktan. Kosurfaktan memberikan tegangan

permukaan yang sangat rendah yang diperlukan untuk stabilitas dan pembentukan nanoemulsi (Rachmawati *et al.*, 2011).

Tujuan penambahan kosurfaktan dalam sistem nanoemulsi adalah untuk meningkatkan pemasukan bahan aktif ke dalam sistem nanoemulsi, mengatur waktu emulsifikasi dalam sistem nanoemulsi, mengatur ukuran droplet nanoemulsi. Fase air juga akan mempengaruhi ukuran droplet dan stabilitas nanoemulsi dalam sistem nanoemulsi. Oleh karena itu, pH dan kadar ion penting pada desain sistem nanoemulsi (Makadia *et al.*, 2013; Avachat *et al.*, 2015).

2.5 Monografi Bahan

2.5.1 *Palm Oil*

Palm oil diperoleh dari pengolahan buah kelapa sawit. Secara garis besar buah kelapa sawit terdiri dari serabut buah (pericarp) dan inti (kernel). Serabut buah kelapa sawit terdiri dari tiga lapis yaitu lapisan luar atau kulit buah yang disebut pericarp, lapisan sebelah dalam disebut mesocarp atau pulp dan lapisan paling dalam disebut endocarp. Inti kelapa sawit terdiri dari lapisan kulit biji (testa), endosperm dan embrio. Mesocarp mengandung kadar minyak rata-rata sebanyak 56%, inti (kernel) mengandung minyak sebesar 44%, dan endocarp tidak mengandung minyak.

Palm oil seperti umumnya minyak nabati lainnya adalah merupakan senyawa yang tidak larut dalam air, sedangkan komponen penyusunnya yang utama adalah trigliserida dan nontrigliserida (Pasaribu, 2004). Berdasarkan penelitian dikatakan bahwa *palm oil* memiliki waktu pecah emulsi yang besar

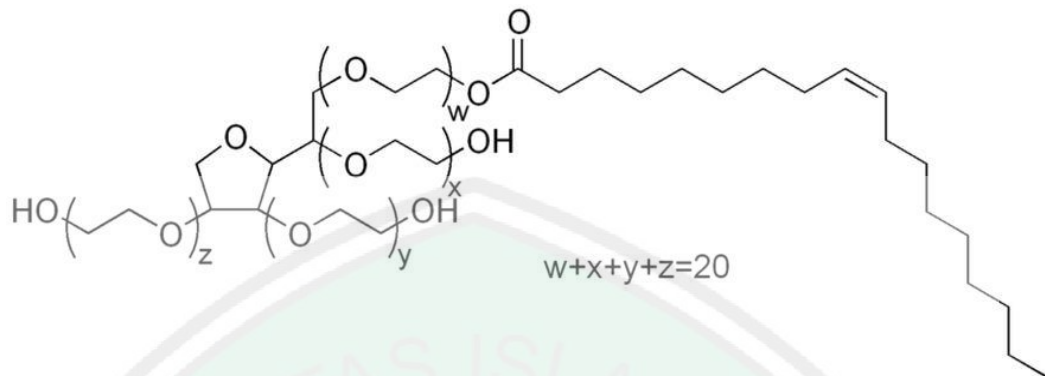
sehingga dapat disimpulkan penggunaan *palm oil* membuat emulsi lebih stabil daripada penggunaan minyak yang lain (Primahadi, 2006).

2.5.2 VCO (*Virgin Coconut Oil*)

Virgin Coconut Oil atau VCO merupakan minyak yang dihasilkan dari buah kelapa segar. VCO dihasilkan tidak melalui penambahan bahan kimia atau proses pemanasan tinggi. VCO mengandung banyak asam lemak rantai menengah (*Medium Chain Fatty Acid*). Kandungan asam lemak rantai menengah yang paling banyak terkandung dalam VCO adalah asam laurat (Timoti, 2005). VCO dapat bermanfaat dalam pengobatan berbagai jenis penyakit berbahaya seperti kanker dan HIV/AIDS, karena di dalam *coconut oil* terdapat kandungan senyawa penting yaitu *Medium Chain Triglycerides* (MCT) yang berperan sebagai zat aktif penyerang penyakit (Timoti, 2005).

MCT sangat stabil pada suhu yang sangat rendah dan tinggi. MCT tidak mengalami polimerisasi atau penghitaman (perubahan warna) akibat penambahan panas. Sebaliknya, sebagian besar minyak nabati apabila dipanaskan pada suhu tinggi, akan menjadi kental. Sedangkan MCT masih berwujud cairan jernih dan tidak mengental meskipun pada suhu yang sangat rendah, yaitu 0°C (Syah & Sumangat, 2005). VCO juga mengandung *Medium Chain Fatty Acid* (MCFA) dimana MCFA ini dapat merangsang pembentukan kolesterol baik di dalam tubuh, sehingga VCO dapat bermanfaat mengurangi penumpukan kolesterol di dalam darah yang dapat menyebabkan obesitas dan penyakit jantung (Timoti, 2005).

2.5.3 Tween 80

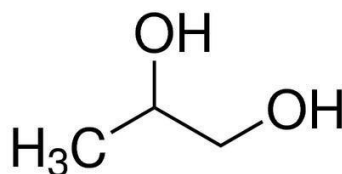


Gambar 2.4 Rumus Bangun Tween 80 (Rowe, 2009)

Tween 80 dengan nama kimia *Polyoxyethylene 80 sorbitan monolaurate* merupakan salah satu surfaktan non ionik memiliki rumus molekul $C_{64}H_{124}O_{26}$ dan berat molekul 1310, gram/mol. Pemerian berupa larutan minyak berwarna kuning, memiliki nilai HLB 15. Tween 80 larut dalam air, etanol, tidak larut dalam minyak mineral dan minyak sayur. Polisorbat stabil pada elektrolit, asam lemah, dan basa. Reaksi penyabunan bertahap dapat terjadi dalam lingkungan pH asam kuat dan basa. Polisorbat biasa digunakan dalam kosmetik, produk makanan, formulasi oral, parenteral, dan topikal dan umumnya dianggap sebagai material yang tidak toksik dan tidak mengiritasi (*American Pharmaceutical Association*, 1994).

2.5.4 Propilen Glikol

Propilen glikol atau propana-1,2-diol merupakan salah satu jenis pelarut atau kosolven yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu obat dalam formulasi sediaan cair, semi padat dan sediaan transdermal (Widyaningsih, 2009).



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

Pemerian propilen glikol adalah jernih, tidak berwarna, kental, cairan beraroma, rasa sedikit pedas menyerupai gliserin, memiliki bobot molekul 76,09. Propilen glikol larut dengan aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan air; larut pada 1 di 6 bagian eter; tidak larut dengan minyak atau mineral, tetapi akan larut pada beberapa minyak esensial (Rowe *et al.*, 2009).

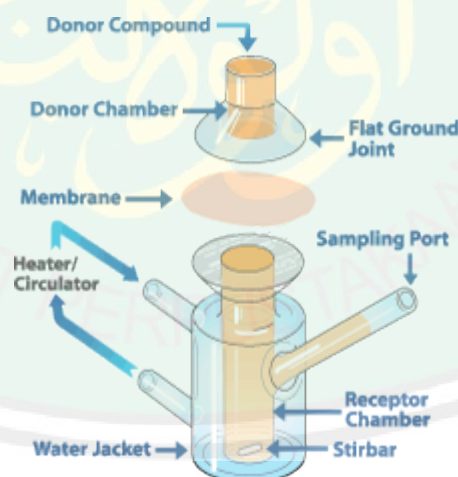
Propilenglikol digunakan sebagai humektan, pelarut, stabilizer untuk vitamin, kosolven, *plasticizer*, desinfektan, dan pengawet. Propilenglikol merupakan pelarut yang lebih baik dibandingkan gliserin dan dapat melarutkan berbagai materi seperti kortikosteroid, fenol, sulfa, barbiturat, vitamin A dan D, alkaloid, obat-obat anestesi lokal. Aktivitas antiseptiknya setara dengan etanol dan dapat menghambat pertumbuhan jamur. Propilen glikol biasa digunakan dalam formulasi farmasetika dan secara umum dianggap sebagai material yang nontoksik. Konsentrasi propilen glikol sebagai pelarut dan kosolven pada penggunaan topikal ialah 5-80%.

Propilenglikol juga dapat digunakan untuk meningkatkan efikasi dari paraben sebagai bahan pengawet. Konsentrasi penggunaannya berkisar antara 2-5% (American Pharmaceutical Association, 1994).

2.6 Uji Pelepasan Perkutan Secara *InVitro* Menggunakan Sel Difusi Franz

Pengembangan sediaan topikal dan transdermal membutuhkan penelitian tentang daya dan laju pelepasan serta penetrasi obat melintasi kulit yang mudah dan hemat, namun dengan hasil yang cukup akurat. Penelitian laju pelepasan obat melalui kulit dapat dilakukan secara *in vitro* dengan berbagai macam aparatus.

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 diatur pada kecepatan 600 rpm untuk larutan dengan viskositas rendah dan water jacket untuk menjaga suhu sistem (Thakker *et al.*, 2003).



Gambar 2.6 Sel Difusi *Franz* (Perme Gear *Franz* Cell, 2005)

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 pelepasan obat.

Secara umum laju difusi obat melewati kulit mengikuti hukum Ficks I karena pada dasarnya obat melalui kulit dengan cara difusi pasif (Shargel *et al.*, 2004).

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DAK}{h} (C_d - C_r)$$

Dimana:

$$\frac{dQ}{dt} = \text{laju difusi}$$

D = Koefisien difusi

A = Luas area difusi

K = Koefisien partisi obat

H = Tebal membran difusi

C_d = konsentrasi obat dalam kompartemen donor

C_r = Konsentrasi obat dalam kompartemen reseptor

Sedangkan laju penetrasi obat atau *fluks* (J) dapat dihitung dengan

menggunakan persamaan:

$$J = \frac{Q}{A \times T} = k_p \cdot C_v$$

Dimana:

Q = jumlah obat yang terpenetrasi

K_p = koefisien permeabilitas stratum korneum

A = luas area pemberian obat

C_v = konsentrasi obat dalam sediaan

t = lama pemaparan terhadap obat

2.7 Spektrofotometer UV-Visible

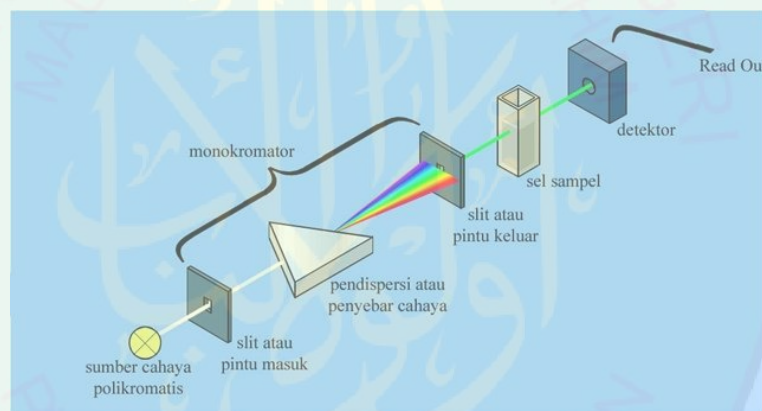
Spektrofotometri UV-Vis adalah anggota teknik analisis spektroskopik yang memakai sumber REM (radiasi elektromagnetik) ultraviolet dekat (190-380 nm) dan sinar tampak (380-780 nm) dengan memakai instrumen spektrofotometer. Spektrofotometri UV-Vis melibatkan energi elektronik yang cukup besar pada molekul yang dianalisis, sehingga spektrofotometri UV-Vis lebih banyak dipakai untuk analisis kuantitatif dibandingkan kualitatif.

Prinsip kerja spektrofotometer UV-Vis adalah dimana sinar/cahaya dilewatkan melewati sebuah wadah (kuvet) yang berisi larutan, dimana akan menghasilkan spektrum. Alat ini menggunakan hukum Lambert Beer sebagai acuan (Ewing, 1975). Spektrum elektromagnetik dibagi dalam beberapa daerah cahaya. Suatu daerah akan diabsorpsi oleh atom atau molekul dan panjang gelombang cahaya yang diabsorpsi dapat menunjukkan struktur senyawa yang diteliti. Spektrum elektromagnetik meliputi suatu daerah panjang gelombang yang luas dari sinar gamma gelombang pendek berenergi tinggi sampai pada panjang gelombang mikro (Asnah, 2012).

Spektrum absorpsi dalam daerah-daerah ultra ungu dan sinar tampak umumnya terdiri dari satu atau beberapa pita absorpsi yang lebar, semua molekul dapat menyerap radiasi dalam daerah UV-tampak. Oleh karena itu mereka mengandung electron, baik yang dipakai bersama atau tidak, yang dapat dieksitasi ke tingkat yang lebih tinggi. Panjang gelombang pada waktu absorpsi terjadi tergantung pada bagaimana erat elektron terikat di dalam molekul. Elektron dalam

satu ikatan kovalen tunggal erat ikatannya dan radiasi dengan energy tinggi, atau panjang gelombang pendek, diperlukan eksitasinya (Wunas, 2011)

Keuntungan utama metode spektrofotometri adalah bahwa metode ini memberikan cara sederhana untuk menetapkan kuantitas zat yang sangat kecil. Selain itu, hasil yang diperoleh cukup akurat, dimana angka yang terbaca langsung dicatat oleh detektor dan tercetak dalam bentuk angka digital ataupun grafik yang sudah diregresikan. Secara sederhana instrument spektrofotometri yang disebut spektrofotometer terdiri dari: Sumber cahaya – monokromatis – sel sampel – *detector- read out*.



Gambar 2.7 Bagian-bagian Spektrofotometer UV-VIS

2.8 Ulul Albab dalam Al-Qur'an

Berpikir adalah salah satu tipologi terpenting mausia. Berpikir merupakan salah satu nikmat di antara nikmat-nikmat Allah yang dianugerahkan Allah kepada manusia dan berulang kali Al-Qur'an menyeru manusia untuk menggunakan akal dan pikirannya. Sebagaimana diperintahkan Allah kepada manusia untuk senantiasa memperhatikan, merenungkan dan memikirkan segala

bentuk ciptan-Nya baik di langit, bumi maupun di antara keduanya, yang dijelaskan oleh firman Allah dalam Q.S Ali Imran Ayat 190-191.

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَآخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ ۚ الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا سُبْحَنَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ۝

190. *Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal,*
191. *(yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): "Ya Tuhan Kami, Tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha suci Engkau, Maka peliharalah Kami dari siksa neraka.*

Yang dimaksud dengan *ulul albab* (orang-orang yang berakal) ialah orang-orang yang mendalami pemahamannya, berpikir tajam, serta mau menggunakan pikirannya, mengambil manfaat dari apa yang telah diciptakan oleh Allah SWT dan senantiasa mengingat Allah SWT dalam keadaan apapun, baik dalam keadaan berdiri, duduk, maupun berbaring (Shihab, 2002). Selain itu ayat tersebut juga menerangkan bahwa tidak ada ciptaan Allah Swt yang sia-sia atau tidak memiliki manfaat, seperti manfaat meloxicam sebagai obat anti inflamasi non-steroid meskipun memiliki efek samping mengiritasi lambung apabila dikonsumsi secara per-oral, namun hal ini dapat dihindari dengan cara

mengembangkan menjadi sediaan lain yang aman dan efektif untuk digunakan seperti nanoemulsi dengan jalan berpikir. Tafsir Al-Maraghi memberikan penjelasan pada ayat 191 bahwa tidak ada segala sesuatu ciptaan Allah yang tidak memiliki arti dan sia-sia, bahkan semua ciptaan-Nya adalah hak yang mengandung hikmah dan maslahat yang besar namun hanya orang-orang yang senantiasa mengingat Allah serta mau memikirkan tentang segala penciptaanNya yang mampu mengambil hikmah serta manfaat (Al Maraghi, 1993).

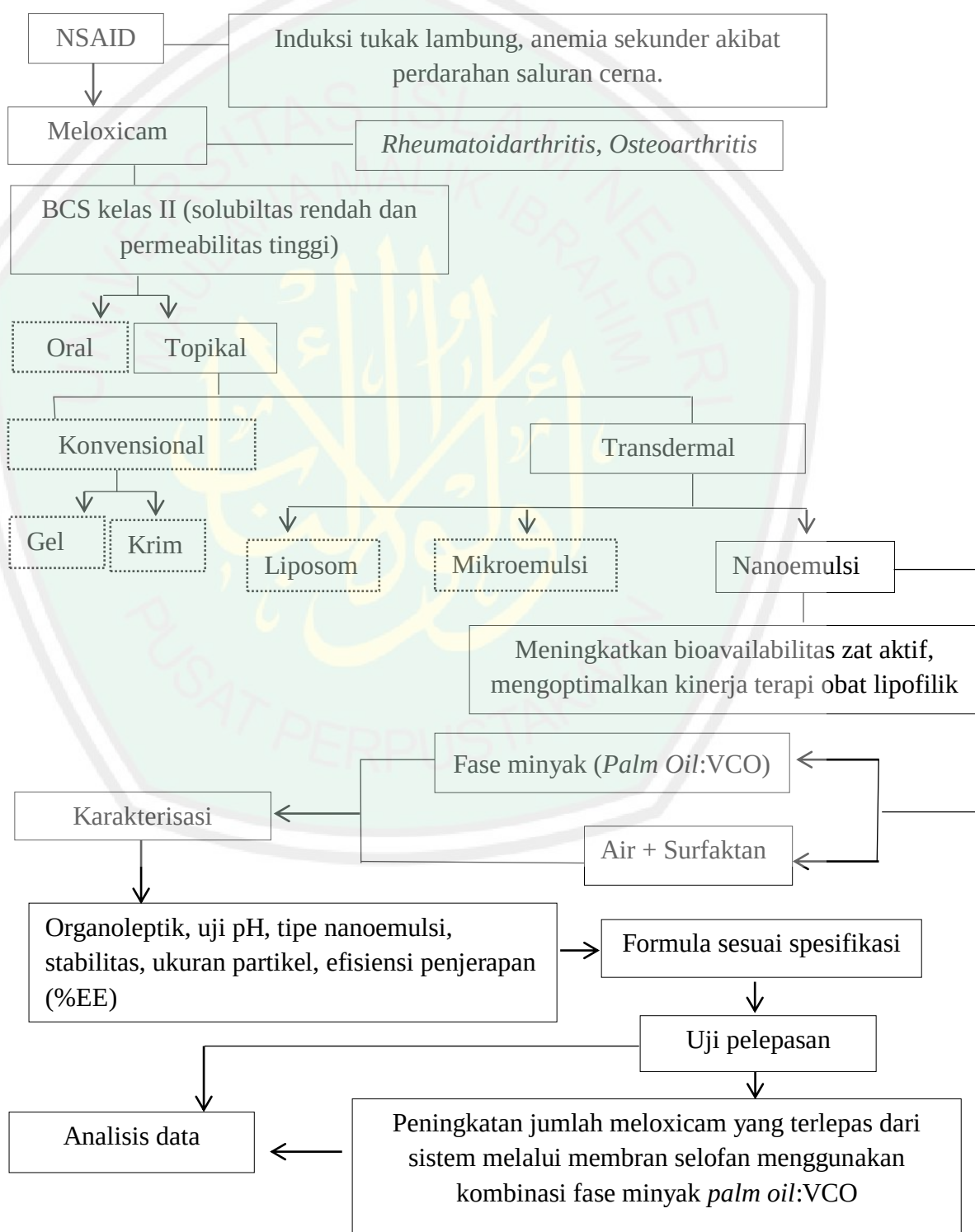
Tafsir Al-Qurthuby dijelaskan bahwa dalam penghujung surat Ali Imran ini Allah Swt memerintahkan untuk memperhatikan dan mencari bukti-bukti dalam tanda-tanda kekuasaan-Nya agar keimanan umat ini bersandar kepada bukti yang meyakinkan atas kebenaran dan kekuasaan Allah Swt. Bukan keimanan yang dibangun dengan taqlid semata. Ulil albab adalah orang-orang yang menggunakan akal untuk memperhatikan bukti-bukti kekuasaan Allah Swt (Al Qurthubi, 2009).

Pendapat ulama mengenai ringkasan makna dua ayat ini adalah mereka yang menyaksikan, didasari dengan pemikiran dan perenungan, penciptaan langit-langit dan bumi, silih bergantinya siang dan malam, pemikiran dan perenungan ini menyebabkan mereka senantiasa akan meingat Tuhan. Dengan perantara ini mereka akan menyadari bahwa Allah Swt segera akan membangkitkan mereka dan atas dasar itu ia memohon rahmat-Nya serta meminta supaya janji yang diberikan kepada mereka dapat terealisasi baginya.

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual



Keterangan gambar:

- : Kaitan yang dilakukan
 : Kaitan tidak dilakukan
 ———— : Variabel yang diteliti

NSAID (*non steroidal anti inflammatory drugs*) adalah suatu kelompok obat yang berfungsi sebagai anti inflamasi, analgetik dan antipiretik. NSAIDs mempunyai kemampuan untuk menghambat cyclo-oxygenase (COX), dan sebagai hasilnya terjadi hambatan sintesis prostaglandin, sehingga memberikan efek seperti yang telah disebutkan sebelumnya. Namun, penghambatan sintesis prostaglandin mengakibatkan gangguan pada *gastrointestinal/GI* (*dyspepsia*, *nausea*, dan *gastritis*, hingga *GI bleeding and perforation*). Meloxicam adalah salah satu obat anti inflamasi non-steroid (NSAID) dan termasuk golongan BCS *class II* yang bersifat solubilitas rendah dan permeabilitas tinggi. Obat ini umumnya digunakan untuk meredakan gejala-gejala artritis, misalnya inflamasi, Osteoarthritis, Rheumatoidarthritis. Penggunaan meloxicam secara oral memiliki efek samping gastrointestinal sehingga perlu dikembangkan sediaan topikal untuk mengurangi efek samping obat. Sediaan topikal terdiri dari sediaan topikal konvensional seperti gel, krim dan transdermal seperti liposom, mikroemulsi dan nanoemulsi. Keuntungan dari sediaan transdermal adalah obat dapat menembus lapisan kulit sampai ke dermis, meningkatkan bioavailabilitas zat aktif, mengoptimalkan kinerja terapi obat lipofilik, meningkatkan difusi dan permeabilitas mukosa. Salah satu modifikasi pembawa obat yang efektif yaitu sistem nanoemulsi sehingga dapat menembus *barrier* utama yaitu *stratum corneum* dan mencapai dermis untuk bekerja secara sistemik meredakan gejala

arthritis seperti osteoarthritis dan arthritis reumatoid. Sistem nanoemulsi digunakan sebagai modifikasi penghantaran obat dikarenakan sistem ini merupakan metode untuk obat yang tidak larut air dan dapat mengatasi kestabilan obat BCS kelas II. Sistem tersebut digunakan untuk memberi efek pada permukaan kulit dan dermal. Komponen nanoemulsi terdiri dari fase minyak, air dan surfaktan. Pada fase minyak digunakan kombinasi *palm oil* dan VCO dengan konsentrasi 10% dan dengan perbandingan 8%:2% dan 6%:4% untuk mengetahui formulasi yang paling baik dan sesuai spesifikasi. Setelah terbentuk sistem nanoemulsi dilakukan uji karakteristik yang meliputi uji organoleptik, uji pH, uji stabilitas, uji tipe nanoemulsi, ukuran partikel, dan efisiensi penyerapan (%EE). Setelah diketahui formula yang sesuai spesifikasi nanoemulsi pada uji karakteristik, maka dilakukan uji aktivitas yaitu uji pelepasan. Uji pelepasan ini menggunakan sel difusi *franz* dengan membran *selofan* untuk mengetahui pengaruh kombinasi fase minyak *palm oil* dan VCO pada laju pelepasan dalam sistem nanoemulsi. Lalu dilakukan analisis data menggunakan analisis statistik *independent sample t-test* dengan software statistik program SPSS.

3.2 Hipotesis Penelitian

1. Formulasi sediaan sistem nanoemulsi meloxicam dengan kombinasi fase minyak *palm oil* dan VCO memberikan hasil karakteristik fisik sesuai spesifikasi yang telah ditentukan.
2. Kombinasi fase minyak *palm oil* dan VCO konsentrasi 10% dengan perbandingan *palm oil*: VCO (8:2) dan (6:4) memberi pengaruh peningkatan laju pelepasan meloxicam dalam sistem nanoemulsi.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini menggunakan metode *true-experimental design* dengan menggunakan rancangan *posttest only control design*. Penelitian ini berdasarkan manipulasi variabel bebas, kemudian diukur efeknya pada variabel terikat. Pada penelitian ini dibuat 2 formulasi nanoemulsi dengan meloxicam dosis lazim pada sediaan topikal menggunakan kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO (8%:2%); (6%:4%) dan 2 formulasi nanoemulsi tanpa meloxicam sebagai blanko, masing-masing formula dibuat 3 kali replikasi. Evaluasi fisikokimia sistem nanoemulsi meloxicam meliputi uji organoleptik, uji pH, tipe nanoemulsi, stabilitas, ukuran partikel, efisiensi penyerapan, dan menentukan laju pelepasan meloxicam dari sistem nanoemulsi.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

4.2.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama lima bulan dimulai dari bulan April 2017 hingga bulan Agustus 2017.

4.2.2 Tempat Penelitian

Penelitian di dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang untuk pembuatan sistem nanoemulsi, uji organoleptik, uji stabilitas, uji pH, uji penyerapan, dan uji pelepasan. Laboratorium biologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik

Ibrahim Malang untuk uji tipe nanoemulsi dan unit layanan *particle size analyzer* di laboratorium fisika padat Institut Teknik Surabaya untuk evaluasi ukuran partikel.

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

Variabel dalam penelitian ini dibagi menjadi tiga kategori, yaitu:

1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini yaitu penggunaan fase minyak yang terdiri dari kombinasi *palm oil*:VCO (8%:2%) dan *palm oil*:VCO(6%:4%).

2. Variabel Tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini yaitu karakteristik fisikokimia sistem nanoemulsi dan laju pelepasan meloxicam dari sistem nanoemulsi.

3. Variabel Kendali.

Variabel kendali dalam penelitian ini meliputi suhu, kecepatan pengadukan, surfaktan, dapar fosfat, dosis meloxicam, membran selofan dan metode pembuatan sistem nanoemulsi meloxicam.

4.3.1 Definisi Operasional

1. Nanoemulsi merupakan sistem yang heterogen terdiri dari tetesan minyak yang terdispersi di media air dan distabilkan oleh molekul surfaktan.
2. Penggunaan fase minyak terdiri dari kombinasi *palm oil*:VCO (8%:2%) dan *palm oil*: VCO (6%:4%).
3. Karakterisasi nanoemulsi merupakan uji karakteristik sifat fisikokimia dari sediaan sistem nanoemulsi yang dibuat dengan mempertimbangkan evaluasi

pH, tipe nanoemulsi, organoleptik, ukuran partikel, uji efisiensi penyerapan, dan stabilitas fisikokimia.

4. Stabilitas fisikokimia merupakan stabilitas sistem nanoemulsi meloxicam yang terdiri dari organoleptik, pH, tipe nanoemulsi, dan pengendapan setelah penyimpanan selama 4 minggu pada suhu rendah, tinggi dan suhu kamar.
5. Efisiensi penyerapan sistem nanoemulsi meloxicam merupakan jumlah obat bebas dalam fase air yang diperoleh dari pengukuran sistem nanoemulsi meloxicam menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 362 nm. Parameter uji ini memiliki nilai persen efisiensi penjejakan 80-99% (Khurana *et al.*, 2013)
6. Jumlah kumulatif meloxicam yang dilepaskan merupakan jumlah akumulasi yang diperoleh dari perhitungan kadar meloxicam yang diperoleh setiap waktu ($\mu\text{g/mL}$) yang telah dikoreksi menggunakan rumus Wurster dikalikan dengan jumlah media dan selanjutnya dibagi luas permukaan membran.
7. Laju pelepasan meloxicam merupakan harga *slope* dari persamaan regresi linear yang diperoleh dari kurva hubungan antara jumlah kumulatif meloxicam yang dilepas dan terdifusi ($\mu\text{g/cm}^2$) versus akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$).
8. Membran untuk uji pelepasan secara in vitro digunakan membran selofan.
9. Meloxicam merupakan bahan aktif yang digunakan sebagai model obat dalam pembuatan sistem nanoemulsi.

4.4 Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1 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), *Particle Size Analyzer* (Malvern), alat sentrifugasi, hot plate magnetik stirrer (IKA), mikroskop electron (olympus), timbangan analitik tipe 210-LC (ADAM), sel difusi *franz* dengan diameter 1,54 cm dan volume kompartemen reseptor 16 ml (Bengkel Gelas ITB), termometer dan alat-alat gelas.

4.4.2 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: meloxicam (PT Indofarma), *palm oil*, *virgin coconut oil*, tween 80 (sigma aldrich), etanol 96% (bratachem), propilen glikol (sigma aldrich), kalium dihidroksi fosfat (sigma aldrich), natrium hidroksida (sigma aldrich).

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% (Ratih *et al.*, 2015).

4.5.2 Rancangan Formulasi Nanoemulsi

Dibuat 4 formulasi yang terdiri dari 2 formulasi berisi meloxicam dosis lazim dan 2 formulasi tanpa meloxicam sebagai blanko dengan masing-masing replikasi 3 kali, tiap formulasi dibuat sebanyak 30 ml menggunakan kombinasi

fase minyak *palm oil*:VCO (8%:2%), *palm oil*:VCO (6%:4%) dan surfaktan tween 80, serta propilen glikol sebagai kosurfaktan. Karakteristik nanoemulsi meloxicam meliputi Uji organoleptik yang diharapkan sistem nanoemulsi meloxicam berwarna kuning, jernih/ transparan, tidak berbau dan cair (Shankar *et al.*, 2015). Uji pH yang diharapkan pH sediaan nanoemulsi sesuai dengan pH kulit yaitu antara 4,5-6,5 (Anggraeni *et al.*, 2017). Uji ukuran partikel diharapkan Delsa nano menyajikan distribusi ukuran partikel yang disertai dengan jumlah atau volume dari ukuran-ukuran partikel tersebut mulai 50- 1000 nm (Shankar *et al.*, 2015). Uji tipe nanoemulsi diharapkan terbentuk sistem nanoemulsi minyak dalam air (Jaiswal *et al.*, 2015). Uji stabilitas diharapkan sistem nanoemulsi tetap stabil selama 4 minggu secara fisik meliputi, organoleptik, pH dan tipe nanoemulsi (Makadia *et al.*, 2013). Uji Efisiensi penyerapan, semakin besar efisien penyerapan maka semakin bagus sistem nanoemulsi yang dihasilkan. Serta uji pelepasan diharapkan formula sistem nanoemulsi meloxicam memberikan hasil pelepasan dari membran lebih besar dan lebih cepat. Spesifikasi sediaan sebagai parameter nanoemulsi meloxicam seperti pada tabel:

Tabel 3.1 Spesifikasi Karakteristik Sistem Nanoemulsi

Uji Sediaan	Spesifikasi
Organoleptik	Berwarna kuning, jernih, tidak berbau dan cair
pH	4,5 – 6,5
Tipe nanoemulsi	Minyak dalam air
Efisiensi penyerapan	80-100%
Ukuran droplet	100-500 nm
Stabilitas	Sistem nanoemulsi tetap stabil selama 4 minggu secara fisik meliputi organoleptik dan pH.

Tabel 3.2 Rancangan Formulasi Sistem Nanoemulsi Meloxicam

No	Bahan	Fungsi	F1%			F2%		
			1	2	3	1	2	3
1.	Meloxicam (b/v)	Bahan aktif	1	1	1	1	1	1
2.	<i>Palm oil</i> (v/v)	Fase minyak	8	8	8	6	6	6
3.	VCO (v/v)	Fase minyak	2	2	2	4	4	4
4.	Tween 80 (v/v)	Surfaktan	36	36	36	36	36	36
5.	Propilen glikol (v/v)	Kosurfaktan	5	5	5	5	5	5
6.	Dapar pH 6 (v/v)	Fase air	Ad 100					

Keterangan:

- Formula 1 merupakan formulasi sistem nanoemulsi meloxicam dengan kombinasi perbandingan fase minyak *palm oil*:VCO (8%:2%).
- Formula 2 merupakan formulasi sistem nanoemulsi meloxicam dengan kombinasi perbandingan fase minyak *palm oil*:VCO (6%:4%).

Tabel 3.3 Rancangan Formulasi Sistem Nanoemulsi Blanko

No	Bahan	Fungsi	F1% (v/v)			F2% (v/v)		
			1	2	3	1	2	3
1.	Meloxicam	Bahan aktif	-	-	-	-	-	-
2.	<i>Palm oil</i>	Fase minyak	8	8	8	6	6	6
3.	VCO	Fase minyak	2	2	2	4	4	4
4.	Tween 80	Surfaktan	36	36	36	36	36	36
5.	Propilen glikol	Kosurfaktan	5	5	5	5	5	5
6.	Dapar pH 6	Fase air	Ad 100					

Keterangan:

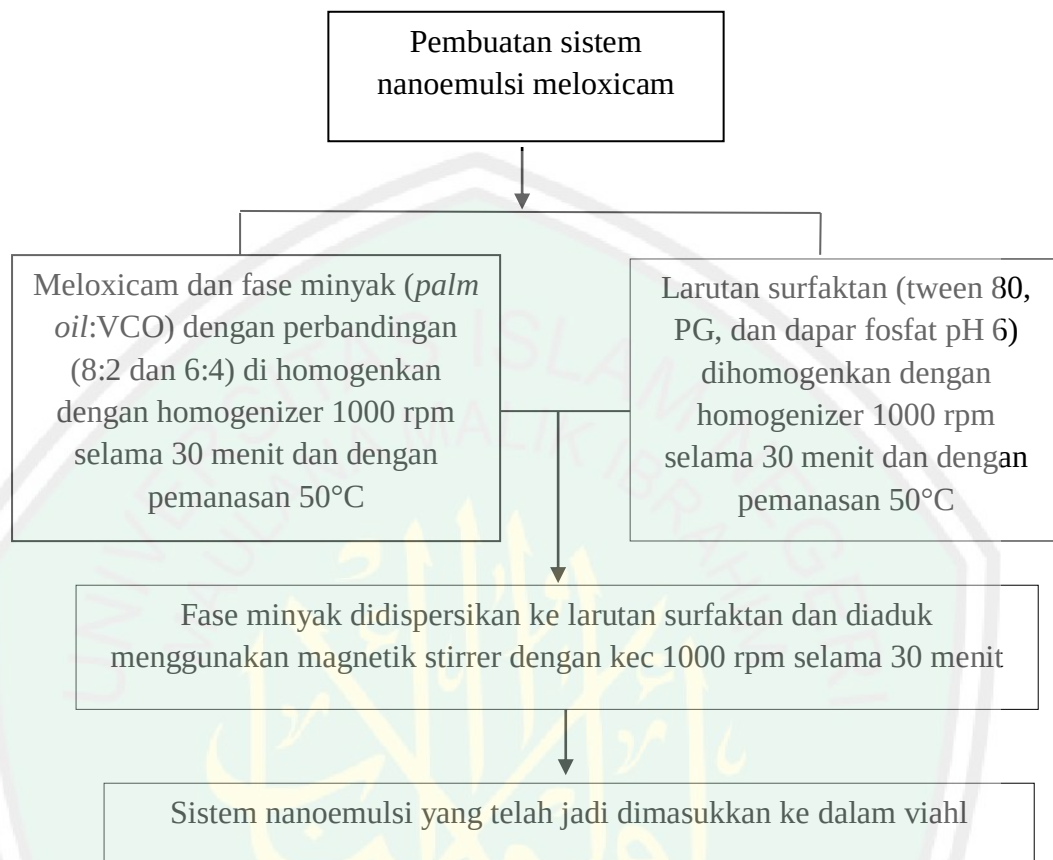
- Formula 1 merupakan formulasi sistem nanoemulsi dengan kombinasi perbandingan fase minyak *palm oil*:VCO (8%:2%) tanpa meloxicam.
- Formula 2 merupakan formulasi sistem nanoemulsi dengan kombinasi perbandingan fase minyak *palm oil*:VCO (6%:4%) tanpa meloxicam.

4.5.3 Pembuatan Sistem Nanoemulsi

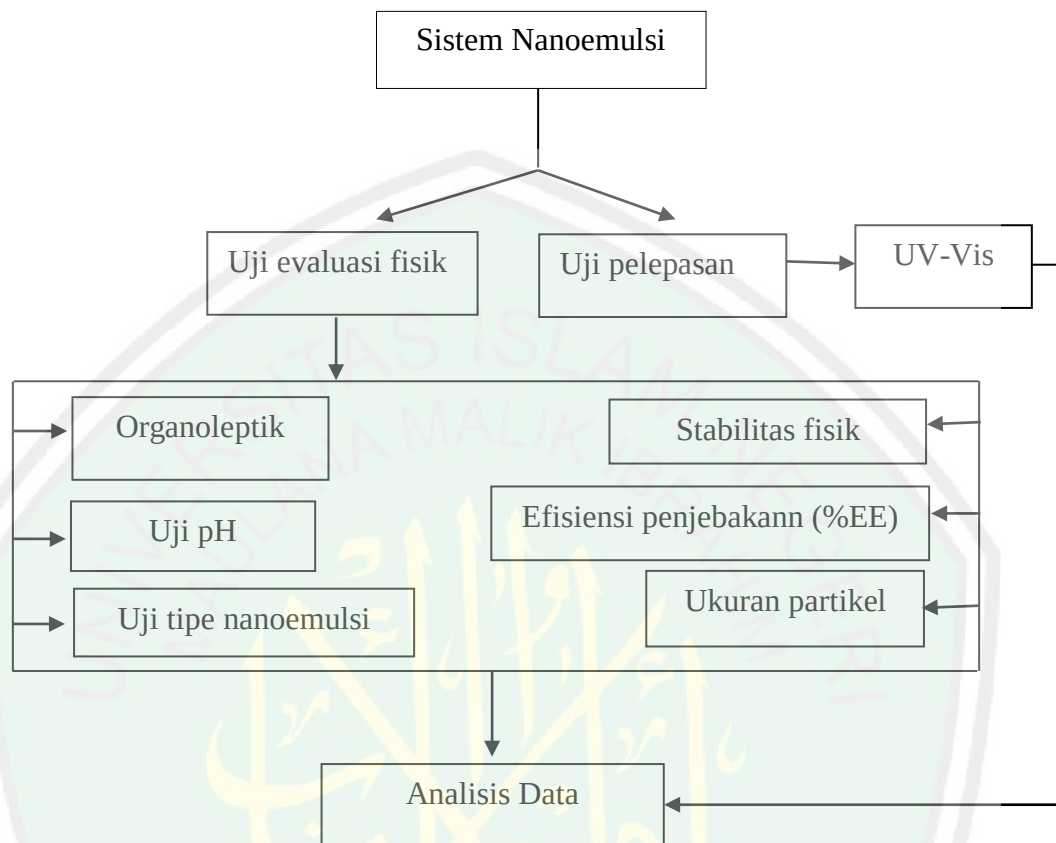
Aquadest dikondisikan pH-nya sesuai dengan pH meloxicam yaitu 6,0 sehingga dibuat dapar fosfat pH $6,0 \pm 0,05$ dari kalium hidroksi fosfat dan NaOH (natrium hidroksida) selanjutnya dapar fosfat 14,4 ml dilarutkan dengan surfaktan tween 80 sebanyak 10,8 ml serta kosurfaktan propilenglikol 1,5 ml lalu dihomogenkan menggunakan homogenizer dengan kecepatan 1000 rpm selama 30 menit, campuran ini disebut fase air. Kemudian meloxicam sebanyak 0,3 gram ditambahkan ke dalam campuran fase minyak yang terdiri dari *palm oil* dan minyak VCO sesuai dengan perbandingan pada masing-masing formula lalu dihomogenkan menggunakan homogenizer dengan kecepatan 1000 rpm selama 30 menit. Selanjutnya dimasukkan fase minyak ke dalam campuran fase air, lalu dihomogenkan. Dihomogenkan selama 30 menit dengan kecepatan 1000 rpm menggunakan magnet stirrer. Pembuatan nanoemulsi melewati beberapa tahap percobaan pendahuluan untuk mendapatkan formulasi yang tepat dalam membentuk sediaan yang stabil.

Setelah terbentuk sistem nanoemulsi kemudian dilakukan uji evaluasi fisik yang meliputi uji organoleptik, uji pH, uji tipe nanoemulsi, uji ukuran partikel, efisiensi penyerapan, dan uji stabilitas. Jika telah didapatkan sediaan sistem nanoemulsi yang optimal maka dilanjutkan dengan uji aktivitas yaitu uji pelepasan meloxicam dari sistem nanoemulsi melalui membran selofan.

4.5.3.1 Skema Kerja Pembuatan Sistem Nanoemulsi



4.5.3.2 Skema Kerja Karakterisasi Sistem Nanoemulsi



4.5.4 Evaluasi Sistem Nanoemulsi

4.5.4.1. Uji Organoleptik Nanoemulsi

Uji ini bertujuan untuk mengetahui bentuk, warna, dan bau dari sistem nanoemulsi meloxicam. Metode yang digunakan yaitu sistem nanoemulsi meloxicam dideskripsikan bentuk, warna, dan baunya (Utami, 2012).

4.5.4.2. Uji pH Nanoemulsi

Uji ini bertujuan untuk mengetahui pH sediaan sistem nanoemulsi meloxicam dan kesesuaian dengan pH kulit. Metode yang digunakan yaitu nilai pH diukur

dengan menggunakan pH meter (Schott) pada suhu $25^{\circ}\text{C}\pm 2$ (USP) (Yati *et al.*, 2011).

4.5.4.3 Uji Tipe Nanoemulsi

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

4.5.4.4 Uji Stabilitas Fisik Nanoemulsi

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

4.5.4.5 Uji Ukuran Partikel Nanoemulsi

Uji 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. Sistem nanoemulsi ditentukan ukuran partikelnya menggunakan teknik *Dynamic Light Scattering* dengan alat *Particle Size Analyzer*. (Sharma *et al.*, 2012).

Sampel nanoemulsi sebanyak 1 gram dilarutkan dalam 50 gram *aquadest* di dalam beaker glass atau labu ukur. Sebanyak 10 mL larutan tersebut diambil dan dimasukkan dalam kuvet. Kuvet yang digunakan harus bersih, kuvet yang telah diisi sampel dimasukkan dalam sample holder. Alat dinyalakan dipilih menu *particle size*. Alat akan mengukur sampel selama 15 menit. Setelah 15 menit, alat akan menghasilkan ukuran partikel dan kurva distribusi. Kuvet harus dibersihkan kembali. (Utami, 2012)

4.5.4.6 Uji Efisiensi Penjerapan

Uji ini bertujuan untuk mengetahui kadar senyawa aktif (meloxicam) yang terjerat dalam globul nanoemulsi, memastikan nanoemulsi mampu menjerat bahan aktif sehingga dapat melindungi bahan aktif dari oksidasi. Metode yang digunakan yaitu sediaan 1 gram nanoemulsi meloxicam ditambahkan dapar fosfat

pH $7,4 \pm 0,05$ hingga volume 10 mL. Selanjutnya dilakukan sentrifugasi pada 2500 rpm selama 45 menit. Meloxicam yang tidak terjebak dalam sistem nanoemulsi akan terdispersi dalam dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ sebagai supernatan. Selanjutnya dilakukan pengukuran konsentrasi obat bebas pada fase air pada dispersi nanoemulsi. Pengukuran persen efisiensi penjerapan dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Blanko yang digunakan ialah sistem nanoemulsi tanpa penambahan meloxicam dan dipreparasi sesuai sampel uji.

Interpretasi hasil presentase jerapan meloxicam dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$EE = \frac{Q_t - Q_s}{Q_t} \times 100\%$$

Keterangan:

EE : Presentase efisiensi penjerapan meloxicam dalam sistem

Q_t : Jumlah meloxicam yang ditambahkan pada sistem nanoemulsi

Q_s : Jumlah meloxicam yang tidak terjerap dalam sistem nanoemulsi

Semakin besar efisien penjerapan maka semakin bagus sistem nanoemulsi yang dihasilkan.

4.5.4.7 Uji Pelepasan Meloxicam dari Sistem Nanoemulsi

a. Pembuatan 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 bebas karbondioksida, lalu pH dapar dilihat dengan pH-meter pada nilai 7,4 (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

b. Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam Dalam Dapar Fosfat pH 7,4

Meloxicam standar ditimbang sebanyak 50 mg, dilarutkan dengan etanol secukupnya hingga larut, lalu ditambahkan larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ dalam labu ukur 100 mL hingga tanda batas, kemudian dikocok hingga homogen. Didapat larutan baku induk dengan konsentrasi 500 ppm.

Dibuat larutan baku kerja meloxicam melalui pengenceran larutan baku induk meloxicam dengan larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ sehingga diperoleh larutan baku kerja dengan konsentrasi serapan larutan baku kerja meloxicam dalam dapar fosfat pH 7,4 pada konsentrasi 1, 20, 50, 70, 90, 110, 130, dan 150 ppm. Larutan ini kemudian digunakan untuk menentukan panjang gelombang meloxicam dan membuat kurva baku. Larutan blanko yang digunakan adalah larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$.

c. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Meloxicam

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan menggunakan larutan baku kerja meloxicam 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.

d. Pembuatan Kurva Baku Meloxicam

Kurva baku dibuat dengan melakukan pengukuran serapan larutan baku kerja pada panjang gelombang 362,20 nm kemudian dibuat kurva absorban versus kadar larutan baku kerja meloxicam. Cara pengukuran absorban yaitu sampel larutan baku kerja dimasukkan kedalam kuvet kemudian diamati absorbannya

pada panjang gelombang 362,20 nm. Selanjutnya dibuat persamaan garis regresi linier.

e. Penyiapan Membran Uji Pelepasan (*Selofan*)

Membran untuk pelepasan digunakan membran selofan. Selofan dipotong sesuai dengan ukuran diameter sel difusi *franz* kemudian direndam dengan aquades hingga permukaannya lentur selama ± 12 jam. Setelah itu, membran ditiriskan dan membran siap untuk digunakan.

f. Uji Pelepasan

Uji ini bertujuan untuk mengetahui potensi pelepasan sediaan sistem nanoemulsi meloxicam agar dapat menembus stratum korneum secara *in vitro*, merupakan sistem permeasi tipe vertikal. Metode yang digunakan sel difusi *franz* dan lepasan membran selofan untuk mempelajari permeasi meloxicam ke kulit. Alat terdiri dari kompartemen donor dan reseptor. Kompartemen donor berisi sistem nanoemulsi meloxicam dan kompartemen reseptor berisi 16 mL buffer fosfat pH 7,4 pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan pengadukan dengan magnetik paling lambat 100 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. 1 mL sampel diambil dari kompartemen reseptor menggunakan mikropipet dengan interval waktu yang ditentukan yaitu selama 6 jam (10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360 menit). Larutan buffer fosfat pH 7,4 segera diisi kembali untuk menggantikan volume yang hilang dengan volume dan suhu yang sama.

Sampel diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum Meloxicam dengan spektrofotometer UV-Vis.

Jumlah kumulatif meloxicam yang terlepas per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dapat dihitung dengan rumus Wurster (Thakker *et al.*, 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 MLX ($\mu\text{g}/\text{mL}$) pada *sampling* pertama (menit ke-15) hingga sebelum menit ke-n

S = Volume sampling

A = Luas area membran (cm^2)

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

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

Dimana:

J = Fuks atau kecepatan pelepasan meloxicam

M = Jumlah meloxicam yang terlepas (μg)

S = Luas membran (cm^2)

T = Waktu (jam)

4.6 Analisis Data

Analisis data evaluasi fisikokimia sistem nanoemulsi meloxicam dilakukan secara deskriptif, data yang diperoleh dideskripsikan dan dibandingkan dengan persyaratan spesifikasi yang telah ditentukan. Data uji pH, efisiensi pengebakan, ukuran partikel, dan *fluks* pelepasan dianalisis menggunakan metode *independent t test* dengan menggunakan program SPSS dengan derajat kepercayaan 95%, untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna antara sistem nanoemulsi formula 1 dan 2. Apabila pada hasil diperoleh $p < 0,05$ maka menunjukkan adanya perbedaan bermakna.

Pada uji pelepasan variabel yang digunakan dalam analisis data ini merupakan jumlah kumulatif meloxicam yang terlepas dari sistem nanoemulsi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$). Jumlah kumulatif meloxicam dikonversi menggunakan rumus wuster untuk mengetahui jumlah kumulatif meloxicam yang terlepas dari sistem nanoemulsi. Selanjutnya dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif meloxicam yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu. Dari kurva yang dihasilkan antara jumlah kumulatif meloxicam yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu dapat dihitung suatu persamaan regresi, $y = bx + a$. Nilai *slope* merupakan nilai laju pelepasan meloxicam dari sistem nanoemulsi.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Formulasi dan Pembuatan Nanoemulsi Meloxicam

Nanoemulsi adalah sistem emulsi yang tembus cahaya atau *transparent*. Nanoemulsi merupakan disperse minyak air yang distabilkan oleh molekul surfaktan atau lapisan film dari surfaktan yang memiliki ukuran droplet 100-500 nm (Shah, 2010). Beberapa keuntungan dari nanoemulsi antara lain memiliki luas permukaan yang lebih besar serta bebas energi. Nanoemulsi tidak menunjukkan masalah dalam ketidakstabilan seperti pada mikroemulsi yaitu *creaming*, *flokulasi*, *koalesens*, dan *sedimentasi*. Selain itu nanoemulsi juga tidak toksik dan tidak mengiritasi, oleh karena itu dapat diaplikasikan dengan mudah melalui kulit maupun membran mukosa. Nanoemulsi juga dapat meningkatkan absorpsi dan penetrasi obat, membantu mensolubilisasikan zat aktif yang bersifat lipofil, serta memiliki efisiensi dan penetrasi yang cepat pada sebagian obat (Devarajan and Ravichandran, 2011).

Meloxicam (MLX) merupakan *non steroidal anti inflammatory drugs*, yang menghambat COX-2 secara selektif, digunakan secara oral untuk mengurangi gejala rheumatoid arthritis (Bertram & Katzung, 2009). Namun penggunaan meloxicam peroral masih menunjukkan efek samping pada gastrointestinal, resiko kejadian trombotik arteri, kegagalan fungsi ginjal, disfungsi hati pada dosis tinggi dan pengobatan jangka panjang. Pemberian rute topikal merupakan alternative untuk mengatasi permasalahan tersebut dan juga memberikan banyak keuntungan,

termasuk menghindari iritasi gastrointestinal, toksisitas sistemik minimal, menghindari metabolisme hepatic, kadar dalam plasma stabil dan meningkatkan kepatuhan pasien.

Meloxicam diklasifikasikan sebagai obat kelas BCS II (permeabilitas tinggi dan kelarutan rendah), memiliki nilai log P 3,42 dan sulit terbasahi dengan air sehingga menyebabkan kesulitan dalam desain formulasi farmasi. Selain itu sifat penghalang kulit juga membatasi permeabilitas berbagai zat aktif farmasi, sehingga diperlukan sistem penghantaran obat yang sesuai agar menghasilkan efek terapi yang optimal. Nanoemulsi merupakan suatu sistem emulsi berukuran nano yang dapat meningkatkan penetrasi dari bahan obat lipofil.

Nanoemulsi meloxicam dibuat dengan cara *emulsifikasi*, menggunakan pembawa kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO (8:2) dan (6:4). Langkah pertama dalam pembuatan nanoemulsi meloxicam yaitu melarutkan meloxicam pada campuran fase minyak *palm oil* dan VCO 10% di dalam beaker glass dan diaduk hingga homogen campuran tersebut menggunakan magnetik stirer dan hot plate dengan kecepatan 1000 rpm selama 30 menit dengan pemanasan 50°C. Ukuran nano diperoleh juga akibat adanya tumbukan antarmolekul. Semakin cepat dan lama putaran akan memperbesar intensitas bersentuhan antar molekul, sehingga menghasilkan ukuran nanoemulsi yang kecil. Konsentrasi fase minyak yang digunakan adalah 10% dengan perbandingan *palm oil*:VCO (8:2) dan (6:4). Dalam sediaan nanoemulsi, minyak yang diinginkan adalah *palm oil*. Namun dengan penggunaan *palm oil* dapat membuat sediaan nanoemulsi membeku pada suhu 4°C. Hal ini disebabkan karena komponen dalam *palm oil* mengandung asam

lemak jenuh yang tinggi. Semakin banyak komponen asam lemak jenuh maka semakin tinggi titik beku atau titik cair tersebut (Pasaribu, 2004). Oleh karena itu, penggunaan *palm oil* dikombinasikan dengan penggunaan *virgin coconut oil* (VCO). Dengan adanya penambahan VCO ini diharapkan sediaan tidak membeku, karena VCO mengandung *Medium Chain Triglycerides* (MCT) atau asam lemak rantai menengah dimana MCT ini sangat stabil pada suhu yang sangat rendah dan tinggi (Syah & Sumangat, 2005). Suci syafitri, 2012 melakukan percobaan pembuatan nanoemulsi dengan kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO 10% dengan perbandingan konsentrasi 5:5. Pada perbandingan kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO (8:2) dan (6:4) ini sediaan yang dihasilkan tidak membeku pada suhu 4°C sehingga penggunaannya sudah tepat.

Surfaktan yang digunakan adalah tween 80 karena jenis surfaktan non ionik memiliki potensi iritasi dan toksisitas yang rendah (Flanagan *et al.*, 2006). Penggunaan tween 80 dipilih karena memiliki nilai HLB yang besar yaitu 15, selain itu tween 80 stabil terhadap elektrolit, asam lemah, dan basa (Rowe *et al.*, 2009). Konsentrasi awal yang digunakan adalah 39%, namun dalam konsentrasi tersebut belum bisa menstabilkan nanoemulsi sehingga sediaan menjadi mudah padat seperti gel. Kemudian konsentrasi surfaktan diturunkan menjadi 36%, dengan penambahan konsentrasi 36% didapatkan emulsi yang jernih dan stabil. Maka konsentrasi penggunaan surfaktan yang dipilih ialah 36%.

Pada pembuatan nanoemulsi juga digunakan propilen glikol sebagai kosurfaktan yang berfungsi membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan sehingga sediaan nanoemulsi dapat terbentuk stabil. Untuk

meningkatkan stabilitas droplet yang dihasilkan penggunaan kosurfaktan sangat bermanfaat. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Chanana and sheth dalam Afina, (2015) bahwa penambahan propilen glikol dalam emulsi sebagai kosurfaktan membantu menurunkan ukuran partikel dan meningkatkan stabilitas fisika yang disebabkan oleh viskositas emulsi. Selain berfungsi sebagai kosurfaktan propilen glikol juga dapat berfungsi sebagai *enhancer* yang dapat meningkatkan penghantaran obat melalui kulit (Vitorino *et al.*, 2013). Propilen glikol merupakan salah satu kosurfaktan yang sering digunakan dalam pembuatan nanoemulsi maupun mikroemulsi. Penggunaan propilen glikol sebagai kosurfaktan yang baik berada pada rentang 5-80% (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 5.1: Sediaan Nanoemulsi Meloxicam

5.2 Evaluasi Fisik Nanoemulsi Meloxicam

Evaluasi karakteristik fisik nanoemulsi meloxicam meliputi uji organoleptik, uji pH, uji tipe nanoemulsi, stabilitas fisik, efisiensi penjemuran, dan uji ukuran partikel dilakukan untuk membandingkan karakteristik dari kedua sediaan nanoemulsi tersebut.

5.2.1 Uji Organoleptik

Pemeriksaan organoleptis sediaan nanoemulsi dilakukan secara visual meliputi bentuk, warna, dan bau.

Tabel 5.1 Hasil pemeriksaan kualitatif nanoemulsi

Pemeriksaan organoleptis	Nanoemulsi blanko	Nanoemulsi meloxicam
• Bentuk • Pemisahan fase • Warna • Bau	Cairan jernih Tidak ada Bening transparan Khas	Cairan keruh Tidak ada Kuning pucat Khas

*Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi

Pengamatan organoleptis nanoemulsi blanko tanpa meloxicam pada minggu ke-0 setelah sediaan dibuat menghasilkan organoleptis jernih, transparan, cair, tidak ada pemisahan fase dan bau khas. Sedangkan nanoemulsi meloxicam memiliki warna kuning dan tampak keruh hal ini disebabkan karena zat aktif meloxicam tidak mudah larut dalam sediaan, bentuk nanoemulsi cair, tidak ada pemisahan fase dan bau khas. Hal ini sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan.

5.2.2 Uji pH

Spesifikasi pH yang diinginkan dalam sediaan adalah pH yang berada pada rentang pH kulit, yaitu antara 4,5-6,5. pH tidak boleh terlalu basa karena dapat membuat kulit bersisik dan pH tidak boleh terlalu asam karena dapat mengiritasi kulit. Pengukuran pH dilakukan menggunakan alat pH meter. pH kedua sediaan nanoemulsi dapat dilihat dalam tabel berikut:

Tabel 5.2 Pengukuran pH nanoemulsi blanko minggu ke-0

Formula	Rerata $\pm$ SD
1(8:2)	5.93 $\pm$ 0.06
2(6:4)	5.97 $\pm$ 0.06

*Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi

Tabel 5.3 Pengukuran pH nanoemulsi Meloxicam minggu ke-0

Formula	Rerata $\pm$ SD
1(8:2)	5.67 $\pm$ 0.06
2(6:4)	5.73 $\pm$ 0.12

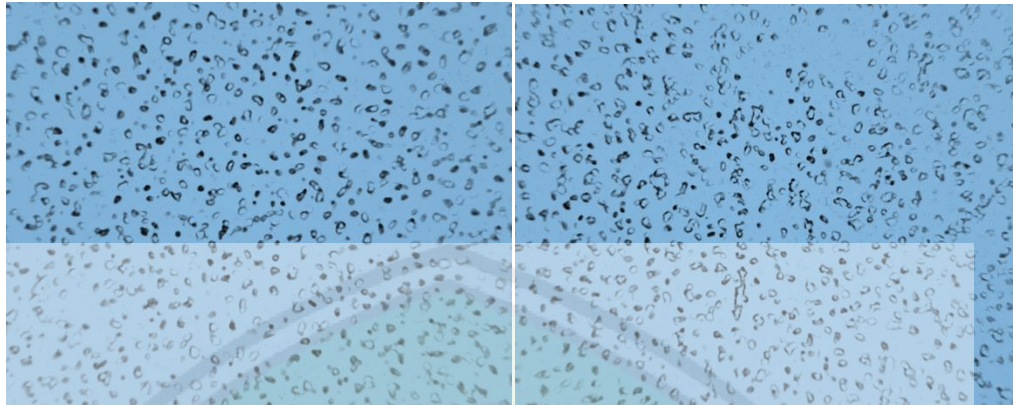
*Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi

Kedua formula nanoemulsi menghasilkan pH pada rentang 5,5-6,0. pH nanoemulsi meloxicam ini sesuai spesifikasi yang diinginkan, karena berada pada rentang pH kulit yang diperbolehkan, yaitu antara pH 4,5-6,5 (Anggraeni *et al.*, 2017). Formula nanoemulsi meloxicam memberikan nilai pH yang lebih asam daripada nanoemulsi blanko, hal ini dipengaruhi oleh adanya penambahan bahan aktif meloxicam yang bersifat asam. Berdasarkan hasil analisa statistika *independet sample t-test* pada pengujian pH nanoemulsi meloxicam, diperoleh nilai *p value (sig)* sebesar 0,422 lebih besar dari *p* tabel (0,05) dengan nilai akurasi 95%. Hal ini menunjukkan bahwa formula nanoemulsi dengan kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO (8:2) tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap nilai pH jika dibandingkan dengan formula nanoemulsi dengan kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO (6:4).

5.2.3 Uji Tipe Nanoemulsi

Sistem pembawa (*delivery system*) untuk memfasilitasi dispersi komponen bioaktif lipofilik dalam sistem hidrofilik sangat diperlukan dalam penghantaran obat transdermal (McClements *et al.*, 2007). Sistem pembawa berbasis nanoemulsi minyak dalam air (oil in water, o/w) merupakan cara yang sangat cocok untuk enkapsulasi, perlindungan dan membawa komponen bioaktif (*nutraceutical*) yang tidak larut air dalam rangka meningkatkan solubilitas, stabilitas, bioaksesibilitas, dan bioaktivitasnya (Chakraborty *et al.*, 2009; McClements *et al.*, 2010; Huang *et al.*, 2010). Nanoemulsi o/w terdiri atas droplet minyak yang dikelilingi oleh lapisan antarmuka tipis yang terdiri dari molekul-molekul emulsifier, terdispersi dalam fase kontinyu yang *aqueous* (McClements *et al.*, 2007).

Pengujian tipe sistem nanoemulsi dilakukan dengan menggunakan metilen biru yang ditetaskan diatas sediaan yang sudah dipreparasi lalu diamati di bawah mikroskop elektron dengan perbesaran 40×10. Berdasarkan hasil uji tipe nanoemulsi, dapat diketahui bahwa sistem yang dibuat termasuk dalam tipe o/w atau minyak dalam air karena metilen biru terdispersi merata ke dalam sediaan. Hasil tersebut sesuai spesifikasi yang ditentukan, karena basis emulsi minyak dalam air mudah dihilangkan dari kulit. Selain itu HLB dari minyak dan surfaktan yang digunakan juga sesuai untuk pembentukan tipe nanoemulsi o/w. Hal ini disebabkan sebagian besar dari komponen yang terdapat di dalam formula bersifat hidrofilik atau polar sehingga walaupun terdapat komponen yang bersifat hidrofob, tipe nanoemulsi dari sediaan bersifat minyak dalam air (o/w) (Utami, 2012).



Gambar 5.2 : Tipe Nanoemulsi Minyak Dalam Air Formula 1 dan Formula 2

5.2.4 Uji Stabilitas Fisik

Uji stabilitas fisik bertujuan untuk melihat stabilitas fisik dari kedua formulasi nanoemulsi pada kondisi suhu yang berbeda. Stabilitas fisik nanoemulsi diamati pada tiga kondisi suhu penyimpanan, yaitu suhu rendah $4\pm 2^{\circ}\text{C}$, suhu kamar $28\pm 2^{\circ}\text{C}$, dan suhu tinggi $40\pm 2^{\circ}\text{C}$. Kemudian dilakukan pengamatan organoleptis nanoemulsi dan pH nanoemulsi dengan waktu pengamatan yaitu hari ke-7, 14, 21, dan 28.

5.2.4.1 Pengamatan Stabilitas Organoleptis

Sediaan nanoemulsi dikatakan stabil apabila dapat mempertahankan sifat fisiknya selama penyimpanan. Secara organoleptis nanoemulsi meloxicam menunjukkan ketidakstabilan yang ditandai dengan munculnya kekeruhan pada penampilan sediaan walaupun tidak muncul pemisahan fase pada penyimpanan suhu rendah. Pada minggu ke-0 formula nanoemulsi meloxicam berbentuk cairan kuning keruh dengan bau khas tanpa ada pemisahan fase. Setelah disimpan selama 4 minggu di penyimpanan suhu rendah ($4\pm 2^{\circ}\text{C}$) formula nanoemulsi meloxicam mengalami perubahan bentuk cairan yang sedikit kental, warna kuning pucat keruh

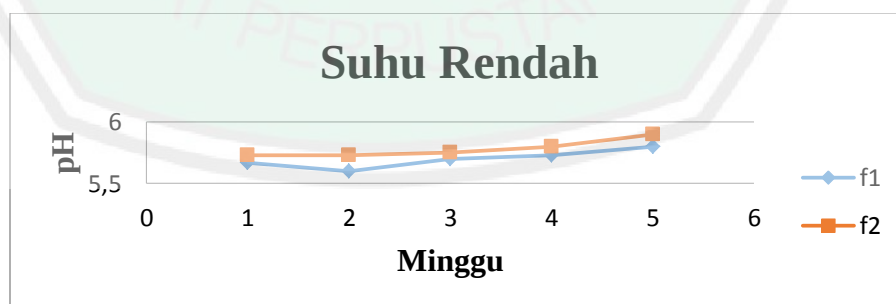
hampir putih dan bau khas. Pada penyimpanan suhu ruang ($28\pm 2^{\circ}\text{C}$) setelah 4 minggu formula nanoemulsi meloxicam tidak mengalami perubahan yang signifikan, karena sediaan berbentuk cair berwarna kuning keruh, dan berbau khas. Sedangkan pada penyimpanan suhu tinggi ($40\pm 2^{\circ}\text{C}$) sediaan nanoemulsi meloxicam memiliki bentuk yang lebih cair, berwarna kuning terang dan berbau khas. Hal ini sesuai dengan teori viskositas dan ketergantungan temperatur, ketika suatu sediaan cair diletakkan pada temperatur tinggi akan mengalami penurunan viskositas dan kenaikan fluiditas. Dari hasil pengamatan fisik kedua formula tidak membeku pada penyimpanan suhu yang berbeda, hal ini karena pemilihan kedua komposisi minyak sudah tepat sehingga tidak membuat sediaan beku pada suhu rendah ($4\pm 2^{\circ}\text{C}$). Hasil pengamatan stabilitas organoleptis dapat dilihat di lampiran.

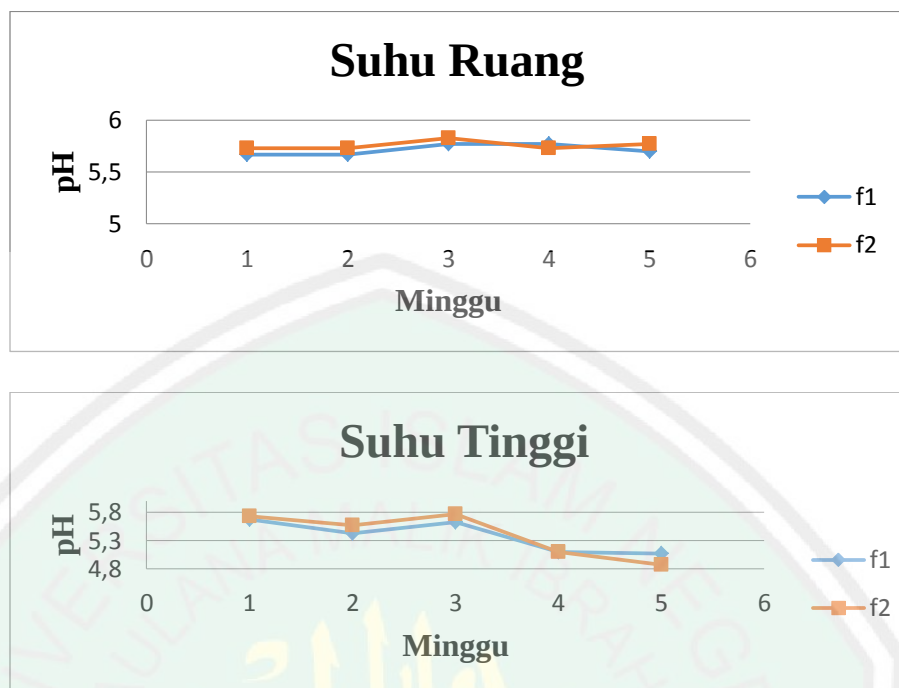
5.2.4.2 Pengujian Stabilitas pH

Pada pengukuran pH kedua formula mengalami sedikit perubahan dari pH awal, namun perubahan pH yang ditunjukkan masih sesuai rentang pH aplikasi untuk kulit. pH yang diinginkan untuk sediaan ialah yang sesuai dengan pH kulit, yaitu berkisar antara 4,5-6,5. Nilai pH setelah penyimpanan suhu rendah mengalami sedikit kenaikan, pH setelah penyimpanan pada suhu ruang masih stabil dan pH setelah penyimpanan pada suhu tinggi mengalami sedikit penurunan. Perubahan pH pada 2 minggu sekali selama 4 minggu dapat dilihat pada gambar 5.3.

Data hasil pengujian stabilitas pH selanjutnya dianalisis menggunakan *Multivariate of anova* (MANOVA). Nilai pH suhu rendah, suhu ruang, dan suhu tinggi merupakan variabel terikat sedangkan lama penyimpanan (minggu) dan

formula merupakan variabel bebas. Langkah awal pengujian yaitu uji normalitas menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* tes, data menunjukkan signifikansi $p > 0.05$, yang berarti sebaran data normal. Selanjutnya uji homogenitas dengan *Levene's Test*, jika nilai signifikansi $p > 0.05$, maka data tersebut memiliki distribusi data yang homogen. Hasil uji MANOVA menunjukkan bahwa formula 1 dan formula 2 tidak memiliki perbedaan secara signifikan pada penyimpanan suhu rendah, suhu ruang, dan suhu tinggi karena nilai $sig > 0.05$. Nilai sig suhu rendah, suhu ruang, dan suhu tinggi berturut-turut adalah 0,113; 0,199; dan 0,902. Sedangkan lama penyimpanan pada suhu tinggi mempengaruhi nilai pH secara bermakna karena nilai sig 0,001 lebih kecil dari p table 0,05, sedangkan pada suhu ruang nilai sig 0,235 dan suhu rendah nilai sig 0,156 hal ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada suhu ruang dan suhu rendah, karena nilai $sig > 0.05$. Pada penyimpanan suhu tinggi minggu ke-3 dan 4 memiliki perbedaan bermakna pada nilai pH terhadap minggu ke-0, minggu ke-1, dan minggu ke-2. Hal tersebut dapat dilihat dari nilai sig yang lebih kecil dari p table 0,05 menggunakan uji *post hoc test*. Hasil statistik stabilitas pH dapat dilihat secara lengkap pada lampiran.





Gambar 5.3: Pengujian stabilitas pH pada suhu yang berbeda

5.2.5 Uji Ukuran Partikel

Pengujian ukuran partikel dilakukan menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA). *Particle Size Analyzer* adalah alat yang mampu mengukur partikel distribusi ukuran emulsi, suspensi dan bubuk kering (Hossaen, 2000). PSA dengan tipe *Dynamic Light Scattering* memiliki prinsip kerja penembakan sinar laser mengenai partikel dalam sampel sehingga menghasilkan hamburan cahaya. Cahaya yang dihamburkan tersebut akan dibaca oleh detektor foton pada sudut tertentu secara cepat. Hasil dari pengukuran droplet dinyatakan sebagai diameter dari droplet yang terdapat pada medium dispers (Volker, 2009 dalam Stephanie, 2015).

Ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel merupakan faktor penting dalam nanoemulsi, dimana nanoemulsi dengan distribusi ukuran partikel luas

menunjukkan variasi yang signifikan dalam pemuatan dan pelepasan obat, bioavailabilitas, serta efikasi (Kharia *et al.*, 2012).

Tabel 5.4 Hasil pengujian ukuran partikel nanoemulsi meloxicam

Formula	Rerata $\pm$ SD	
	Ukuran partikel (nm)	Indeks polidispersitas
1 (8:2)	169.6 $\pm$ 0.6	0,822 $\pm$ 0,1
2 (6:4)	336.4 $\pm$ 22.0	0,499 $\pm$ 0,003

*Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi

Data diatas menunjukkan bahwa ukuran partikel sistem nanoemulsi meloxicam sesuai spesifikasi yang diinginkan karena berada pada rentang 100-500 nm (Shah, 2010). Formula nanoemulsi 1 dengan rasio fase minyak *palm oil*:VCO (8:2) memiliki ukuran partikel 169,6 $\pm$ 0,6 lebih kecil dibandingkan formula nanoemulsi 2 dengan rasio fase minyak *palm oil*:VCO (6:4) yang memiliki ukuran partikel sebesar 336,4 $\pm$ 22,0. Simpangan baku yang didapat pada pengujian ukuran droplet formula 2 cukup besar. Simpangan baku yang besar ini disebabkan oleh karena droplet yang dihasilkan tidak seragam. Hal ini diindikasikan karena formula 1 memiliki lebih banyak jumlah LCT dari *palm oil* daripada MCT dari minyak VCO. MCT mempunyai sifat lebih polar dibandingkan LCT sehingga mempunyai afinitas lebih besar terhadap medium dispers dan menyebabkannya cenderung mempunyai ukuran lebih besar. Ukuran partikel nanoemulsi dapat membantu meningkatkan pelepasan obat. Semakin kecil ukuran partikel, maka semakin besar jumlah obat yang berinteraksi dengan stratum korneum (Pathak & Deepak, 2009). Semakin besar ukuran partikel sistem

maka jarak difusi yang perlu ditempuh molekul bahan aktif terlepas dari sistem semakin besar, sehingga pelepasan dapat diperlambat (Dubey, 2012).

Tabel 5.4 memperlihatkan bahwa distribusi ukuran partikel droplet nanoemulsi lebih baik pada formula 2 dengan kombinasi fase minyak *palm oil* dan VCO 6:4. Indeks polidispersitas (Pdl) kedua nanoemulsi kurang baik, yaitu 0,822 untuk formula 1 dan 0,499 untuk formula 2. Indeks polidispersitas (Pdl) adalah parameter yang menyatakan distribusi ukuran partikel dari sistem nanoemulsi (Nidhin *et al.*, 2008), dimana rentang nilai 0,1-0,25 menunjukkan distribusi ukuran yang sempit, sementara nilai lebih dari 0,5 menunjukkan distribusi yang luas. Semakin mendekati nol berarti distribusinya semakin baik (Haryono *et al.*, 2012). Pengukuran distribusi ukuran partikel formula 1 dan formula 2 menunjukkan indeks polidispersitas di atas 0,25 yang berarti memiliki distribusi ukuran luas. Formula 1 memiliki ukuran partikel yang lebih kecil namun menghasilkan penurunan transmitansi (%) lebih besar dibandingkan formula 2. Hal ini disebabkan jumlah nanoemulsi yang dihasilkan pada formula 2 lebih sedikit dibandingkan formula 1.

Berdasarkan hasil analisa statistika *independent sample T-test* pada pengujian ukuran partikel nanoemulsi meloxicam, diperoleh nilai *p value (sig)* sebesar 0,000 lebih kecil dari *p* tabel (0,05). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara pengaruh penggunaan kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO terhadap ukuran partikel sistem nanoemulsi formula 1 dan formula 2. Sehingga berdasarkan uji *independent t test* dengan taraf kepercayaan 95% terhadap dua buah grup sampel dengan masing-masing 3 kali pengulangan dapat

diketahui bahwa formula 1 dengan kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO (8:2) memberikan pengaruh terhadap ukuran partikel sistem nanoemulsi hasil lebih baik secara signifikan yaitu rata-rata 169,5 bila dibandingkan formula 2 dengan kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO (6:4) yang rata-ratanya 336,4.

5.2.6 Uji Efisiensi Penjebakan

Pengukuran efisiensi penjebakan bertujuan untuk mengetahui seberapa besar persentase zat aktif meloxicam yang terjebak di dalam sistem nanoemulsi. Pengukuran persen efisiensi penjebakan dilakukan dengan menggunakan metode sentrifugasi dan spektrofotometri UV Vis. Sebanyak 1 gram sediaan nanoemulsi meloxicam dicampur dengan dapar fosfat pH 7,4 sampai 10 ml kemudian disentrifuse selama 30 menit dengan kecepatan 2500 rpm. Minyak dalam sediaan akan memisah dengan filtrat meloxicam dalam dapar. Filtrat meloxicam dalam dapar kemudian di pipet dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi, untuk kemudian di ukur kadarnya menggunakan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 362,20. Serapan yang didapat kemudian diplotkan ke dalam kurva kalibrasi meloxicam.

Pembuatan kurva baku meloxicam dilakukan pada rentang panjang gelombang 200-500 nm, karena pada panjang gelombang tersebut meloxicam memberikan serapan terbesar. Kurva baku dibuat dari pengukuran absorban larutan baku kerja meloxicam pada dapar fosfat salin $7,4 \pm 0,05$ pada kadar 1 ppm hingga 150 ppm. Dari hasil penentuan kurva baku diperoleh persamaan regresi $y = 0,0173x + 0,0498$ dan koefisien korelasi $(r) = 0,9975$.

Tabel 5.5 Hasil pengukuran efisiensi penjebakan sistem nanoemulsi meloxicam

Formula	Rerata $\pm$ SD
1(8:2)	89.41 $\pm$ 0.53
2(6:4)	82.36 $\pm$ 0.43

*Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi

Dari hasil pengukuran efisiensi penjebakan dapat diketahui bahwa pembentukan sistem nanoemulsi dengan kombinsai fase minyak *palm oil* dan VCO menghasilkan persentase efisiensi penjebakan meloxicam yang cukup tinggi yaitu diatas 80% hal ini sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan. Meloxicam merupakan obat antiinflamasi dan termasuk golongan BCS kelas II. Senyawa semacam itu meresap secara efisien melewati membran biologis namun memiliki kelarutan dalam air yang terbatas dan dengan demikian membutuhkan formulasi yang tepat agar bisa diterima tingkat bioavailabilitas dan efek terapeutik. Efisiensi penjebakan dari sistem nanoemulsi dihitung sebagai 89,41% dan 82,36% masing-masing menunjukkan penjebakan obat yang sangat efisien di dalam sistem nanoemulsi. Pada formula 1 menunjukkan jumlah obat yang terjebak sistem nanoemulsi sebanyak 268 mg dan formula 2 menunjukkan jumlah obat yang terjebak sebanyak 247,1 mg dari total jumlah meloxicam yang ada pada sediaan yaitu 300 mg. Maka sisa jumlah bahan aktif berada di luar sistem nanoemulsi.

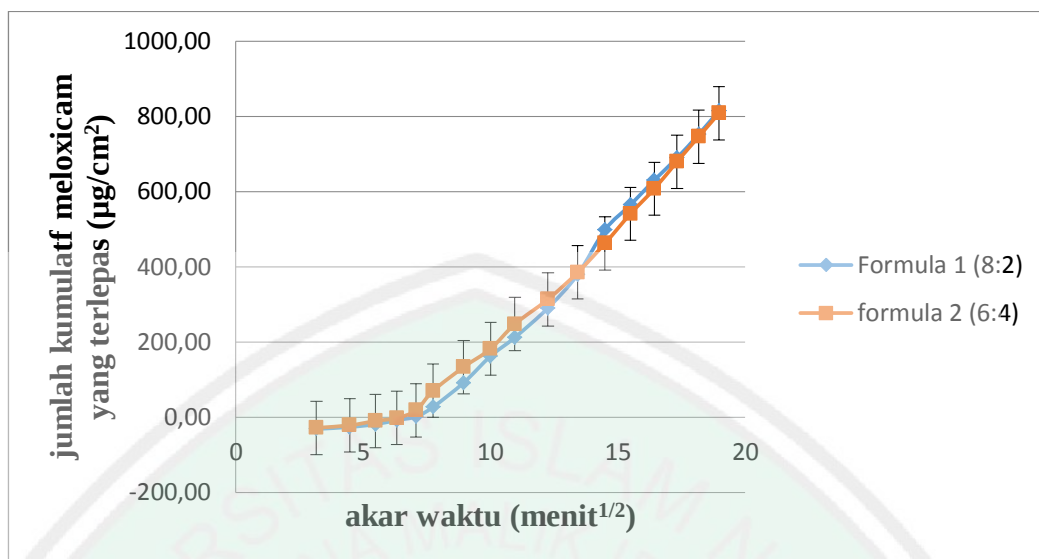
Formula 1 dengan kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO (8:2) memberikan hasil penjebakan lebih tinggi dibandingkan formula 2 dengan kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO (6:4). Absorpsi transdermal terjadi melalui proses difusi yang lambat yang ditentukan oleh gradien konsentrasi obat, dari

konsentrasi tinggi menuju konsentrasi rendah. Semakin besar jumlah meloxicam yang terjebak dalam pembawa fase minyak, maka semakin cepat penetrasinya karena semakin besar gradien konsentrasi yang mendorong terjadinya proses difusi pasif dalam penetrasi obat.

Berdasarkan hasil analisa statistika *independent sample T-test* pada pengujian efisiensi penjebakan nanoemulsi meloxicam, diperoleh nilai *p value* (*sig*) sebesar 0,000 lebih kecil dari *p* tabel (0,05). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara pengaruh penggunaan kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO terhadap efisiensi penjebakan sistem nanoemulsi formula 1 dan formula 2. Sehingga berdasarkan uji *independent t test* dengan taraf kepercayaan 95% terhadap dua buah grup sampel dengan masing-masing 3 kali pengulangan dapat diketahui bahwa formula 1 dengan kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO (8:2) memberikan pengaruh terhadap efisiensi penjebakan sistem nanoemulsi hasil lebih baik secara signifikan yaitu rata-rata 89,41% bila dibandingkan formula 2 dengan kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO (6:4) yang rata-ratanya 82,36%. Nanoemulsi dengan fase minyak kombinasi *palm oil* dan VCO formula terpilih memiliki viskositas yang sangat rendah. Fanun (2010) menyatakan bahwa salah satu sifat unik nanoemulsi adalah viskositasnya yang sangat rendah. Pada sistem nanoemulsi dimana basis yang digunakan adalah minyak/ lipid cair memiliki kelebihan dalam hal penjebakan, karena bahan obat memiliki kelarutan yang lebih besar pada minyak/lipid cair daripada dibandingkan dengan lipid padat. Kapasitas penjebakan yang tinggi ini lebih baik juga, karena dapat menghasilkan pelepasan *prolonged release* (Chen *et al.*, 2010).

5.3 Uji Pelepasan Perkutan Secara *In Vitro* Menggunakan Sel Difusi Franz

Uji pelepasan dilakukan untuk mengetahui adanya pengaruh sistem nanoemulsi terhadap pelepasan meloxicam dari basis kombinasi fase minyak *palm oil*: VCO (8:2) dan kombinasi fase minyak *palm oil*: VCO (6:4). Uji pelepasan meloxicam dari sistem nanoemulsi meloxicam dilakukan dengan menggunakan sel difusi *franz*. Sel difusi *franz* terbagi atas kompartemen reseptor dan kompartemen donor. Kompartemen reseptor diisi dengan larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,5$ sampai penuh 16 ml, dapar fosfat ini menggambarkan sistem aliran darah di bawah kulit. Membran yang digunakan untuk uji pelepasan adalah membran selofan dengan luas $2,26 \text{ cm}^2$. Selofan dipasang hati-hati agar udara tidak terperangkap di kompartemen reseptor dan dapat menghambat pelepasan karena dapat menghalangi selofan dengan cairan penerima. Sistem nanoemulsi meloxicam sebanyak 1 gram diletakkan diatas membran selofan pada sel difusi *franz*. Selanjutnya sel difusi *franz* diletakkan pada bejana berisi air dan dipasang thermometer. Suhu untuk uji pelepasan dibuat sama yakni suhu $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Pengujian sampel dilakukan selama 6 jam dan pengambilan sampel pada setiap pengujian juga dibuat sama yakni 2 ml. Selanjutnya kadar meloxicam dalam sampel diamati serapannya menggunakan spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum meloxicam 362,2 nm. Kadar yang terukur dikoreksi menggunakan persamaan wurster. Lalu dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif meloxicam yang terlepas per satuan luas membran ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) pengambilan sampel. Slope yang diperoleh merupakan *fluks* pelepasan yang menunjukkan banyaknya obat terlepas per satuan waktu.



Gambar 5.4. Kurva hubungan antara akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) vs jumlah kumulatif $\pm\text{SD}$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) meloxicam yang terlepas dari sistem nanoemulsi formula 1 dan formula 2. Data merupakan rerata dari tiga replikasi.

Jumlah kumulatif meloxicam yang terlepas pada masing-masing formula dapat dilihat pada gambar 5.4. Formula 1 (8:2) memiliki jumlah kumulatif rata-rata sebesar $814,82 \pm 2,23$ lebih besar dibandingkan formula 2 (6:4) memiliki jumlah kumulatif rata-rata sebesar $808,01 \pm 10,77$. Jumlah kumulatif kedua formula masih menunjukkan grafik yang linear dalam artian jumlah kumulatif yang terlepas mengalami kenaikan secara terus menerus. Hal ini dapat mempermudah perhitungan *fluks*.

Tabel 5.6 Nilai *fluks* pelepasan meloxicam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$) yang terlepas dari sistem nanoemulsi meloxicam

Formula	Rerata $\pm\text{SD}$
1 (8:2)	58.951 $\pm$ 0.479
2 (6:4)	56.664 $\pm$ 0.526

*Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi

Berdasarkan hasil uji pelepasan, nilai slope/*fluks* pelepasan formula 1 (8:2) sebesar $58,951 \pm 0,479$ dan formula 2 (6:4) sebesar $56,664 \pm 0,526$. Pada uji pelepasan kedua formula nanoemulsi diperoleh *fluks* pelepasan berbeda bermakna setelah diuji dengan *independent t test* dengan nilai *sig* 0,005 lebih kecil dari *p* tabel 0,05. Maka berdasarkan uji *independent t test* terhadap dua buah grup sampel dengan masing-masing 3 kali pengulangan dapat diketahui bahwa formula 1 dengan kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO (8:2) memberikan pengaruh terhadap *fluks* pelepasan sistem nanoemulsi hasil lebih baik secara signifikan yaitu rata-rata 58,951 bila dibandingkan formula 2 dengan kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO (6:4) yang rata-ratanya 56,664.

Formula 1 memiliki afinitas lebih rendah karena kandungan *Long Chain Triglyceride* (LCT) dari *palm oil* lebih banyak dibandingkan *Medium Chain Triglyceride* (MCT) dari VCO, oleh karena itu formula 1 mempunyai *fluks* pelepasan lebih tinggi daripada formula 2. Untuk formula 2 yang mempunyai jumlah MCT lebih banyak, maka ikatan antara bahan obat dan basis menjadi lebih kuat. Bahan obat yang afinitasnya tinggi akan sulit terlepas dari basis (Martin *et al.*, 1993). Selain itu, meloxicam memiliki sifat lebih lipofil, maka meloxicam lebih mudah berikatan dengan gugus hidrofob pada surfaktan dan fase minyak sehingga meloxicam mudah ikut terlepas melalui membran yang semipermeabel.

Secara teori laju pelepasan suatu obat dipengaruhi oleh ukuran partikel dan efisiensi penjerapan obat dalam sistem (Sinko dan Singh, 2011). Berdasarkan hukum Fick II, luas permukaan partikel berbanding lurus dengan jumlah obat yang berdifusi, semakin kecil ukuran partikel semakin luas permukaannya

sehingga jumlah yang berdifusi semakin besar. Adanya *palm oil* dengan jumlah yang lebih banyak dalam sistem nanoemulsi menyebabkan afinitas meloxicam dalam sistem lebih kecil sehingga mempercepat pelepasan. Sediaan semisolid dapat memberikan efek jika bahan obat telah lepas dari basis dan berpenetrasi ke dalam kulit. Penetrasi ke dalam kulit ini dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain adalah faktor fisiologis kulit serta bahan obat harus dapat lepas dari basis.

5.4 Integrasi Kajian Islam Dalam Ilmu Kefarmasian

Sediaan nanoemulsi meloxicam merupakan pengembangan produk obat baru menggunakan kombinasi fase minyak *palm oil*:VCO dengan penentuan rentang ukuran yang sesuai pada setiap formulasi setelah melewati tahap optimasi. Optimasi yang telah dilakukan untuk menentukan setiap kadar yang digunakan dalam penelitian merupakan langkah cara berpikir ulul albab, bahwa setiap yang diciptakan Allah tidak ada yang sia-sia dan sungguh besar rahmat Allah SWT. Firman Allah dalam surah Al Furqan ayat 2 yang berbunyi:

الَّذِي لَهُ مُلْكُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَلَمْ يَتَّخِذْ وَلَدًا وَلَمْ يَكُنْ لَهُ شَرِيكٌ فِي الْمُلْكِ وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ فَقَدَرَهُ تَقْدِيرًا ۝

Artinya: “Yang memiliki kerajaan langit dan bumi, tidak mempunyai anak, tidak ada sekutu bagi-Nya dalam kekuasaan(Nya), dan Dia menciptakan segala sesuatu, lagi menetapkan ukuran-ukurannya dengan tepat”.

Berdasarkan ayat tersebut dalam tafsir Al Aisar dijelaskan lafadz *faqaddarohu taqdiro* yang berarti ukuran dengan serapi-rapinya, yaitu Dia (Allah) telah menetapkan suatu ukuran dengan serapi-rapinya tanpa ada cela atau

kebengkokan di dalamnya, tidak perlu ada penambahan atau pengurangan walaupun dengan alasan untuk suatu hikmah atau maslahat. Dan semua yang Dia tentukan adalah demi kemaslahatan manusia (Al Jazairi, 2008).

Sebagaimana yang dijelaskan di atas maka Allah SWT telah menciptakan segala sesuatu termasuk dalam ilmu pengobatan ukuran-ukuran yang sudah ditetapkan dengan tepat, sebagai makhluk ulul albab kita hendaknya memikirkan tentang kemampuan, ilmu serta hikmah dari Allah SWT. Keyakinan yang teguh harus dimiliki oleh peneliti bahwa Allah adalah Tuhan yang memiliki kerajaan langit dan bumi dan tidak ada sekutu bagi-Nya, hanya ada ketentuan Allah yang berlaku di atas bumi. Allah satu-satunya dzat yang menciptakan segala sesuatu dengan serapi-rapinya. Dengan melakukan penelitian-penelitian termasuk optimasi dalam pembuatan obat, merupakan suatu bentuk ikhtiar untuk mengetahui ukuran-ukuran yang sesuai dan tepat untuk suatu pengobatan. Jika suatu ukuran atau kadar dalam pembuatan obat yang tepat sudah ditemukan, pastilah dengan izin Allah obat tersebut bisa bermanfaat untuk masyarakat luas. Seperti halnya dalam penelitian ini yang sudah ditentukan ukuran perbandingan kombinasi fase minyak yang tepat untuk pembuatan nanoemulsi meloxicam yang stabil dan sesuai spesifikasi yang diinginkan yaitu kombinasi *palm oil* dan VCO dengan rasio perbandingan 8:2 dan 6:4, kadar tween 80 sebagai surfaktan yaitu 36% dan kadar propilen glikol sebagai kosurfaktan yaitu 5%.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

- 1) Karakteristik fisik dari formulasi sistem nanoemulsi meloxicam sesuai dengan spesifikasi yang ditentukan. Nilai pH sediaan nanoemulsi sesuai rentang yakni berada pada kisaran 5,5-6,0 memiliki bentuk cair, warna kuning dan bau khas. Dalam penyimpanan selama 4 minggu pada suhu yang berbeda-beda tampak sediaan tetap stabil dan tipe nanoemulsi minyak dalam air. Nanoemulsi meloxicam formula 1 dan formula 2 memiliki ukuran partikel berturut-turut sebesar $169,6 \pm 0,6$ dan $336,4 \pm 22,0$ serta efisiensi pengebakan yang cukup tinggi yaitu 89,41% untuk formula 1 dan 82,36% untuk formula 2.
- 2) Kombinasi fase minyak *palm oil* dan VCO konsentrasi 10% dengan rasio perbandingan 8:2 dan 6:4 dalam sistem nanoemulsi mempengaruhi laju pelepasan meloxicam. Formula 1 dengan kombinasi *palm oil*: VCO (8:2) memiliki *fluks* pelepasan lebih tinggi yaitu $58,951 \pm 0,479 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ dibandingkan formula 2 dengan kombinasi fase minyak *palm oil*: VCO (6:4) yang memiliki *fluks* pelepasan sebesar $56,664 \pm 0,526 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$.
- 3) Sistem nanoemulsi meloxicam formula 1 dengan konsentrasi perbandingan fase minyak *palm oil* dan VCO 8:2 merupakan formula paling optimal berdasarkan uji karakteristik fisik yang lebih baik dan nilai *fluks* pelepasan besar.

6.2 Saran

1. Pengembangan uji penetrasi menggunakan membran kulit hewan coba.
2. Pengembangan penelitian selanjutnya diperlukan pengamatan morfologi partikel sistem nanoemulsi.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait optimasi surfaktan tween 80 dan kosurfaktan propilen glikol untuk dapat menghasilkan nanoemulsi meloxicam dengan stabilitas fisik yang baik.
4. Diharapkan penelitian ini bisa dilanjutkan pada uji in vivo menggunakan hewan coba.

DAFTAR PUSTAKA

- Afina FA. 2015. *Pengaruh Kadar Asam Oleat Pada Sistem NLC Dengan Lipid Setil Alkohol: Asam Oleat Dibandingkan Dengan SLN Terhadap Laju Pelepasan APMS*. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- Al Jazairi, Syaikh Abu Bakar Jabir. 2008. *Tafsir Al Qur'an Al Aisar (Jilid 5)*. Jakarta: Darus Sunnah.
- Al Maraghi, Ahmad M. 1993. *Tafsir Al Maraghi (Juz 4)*. Semarang: CV. Toha Putra Semarang.
- Al Qurthubi, S.I. 2009. *Tafsir Al-Qurthubi*, diterjemahkan oleh Khotib, Ahmad. Jakarta: Pustaka Azzam.
- American Pharmaceutical Association. (1994). *Handbook of Pharmaceutical Excipients (2nd ed)*. London: The Pharmaceutical Press.
- Anggraeni, Y., Haryanto, IY., Hendradi, E. 2017. Physical and Chemical Characteristics of Meloxicam from Nanostructured Lipid Carriers System Using Some Concentration Ratios of Monosterain and Alpha-Tocopherol Acetate Lipid Matrix. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. Vol 10.
- Ansel, H.C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi (4th ed.)* (Farida Ibrahim, Penerjemah). Jakarta: UI Press.
- Aronson, J. K. 2005. *Meyler's Side Effects of Drug, fiftrnth Editien*. Oxford: Pharmaceutical Press.
- Asnah, M. 2012. *Kimia Analisis Farmasi*. Makassar: Dua Satu Press.
- Avachat, A. M., Patel, V.G., *Self Nanoemulsifying Drug delivery System of Stabilized Ellagic Acid-phospholipid Complex with improved Dissolution and Pemeability*. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2015, 23:276-289.
- Bertram, G., and Katzung, MD., 2009. *Basic and Clinical Pharmacology, 11 th Ed*, United States: McGraw-Hill Companies Inc, pp 817-819.
- Chen, C. C., Tsai, T. H., Huang, Z. R., & Fang, J. Y. 2010. Effects of Lipophilic Emulsifiers on The Oral Administration of Lovastatin from Nanostructured Lipid Carriers: Physicochemical Characterization and Pharmacokinetics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* Vol.74 , p.474-482.

- Dahlan, S. M., 2011. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*, Salemba Medika. Jakarta.
- Devarajan V., Ravichandran V., 2011. Nanoemulsions : as modified drug delivery tool. *International journal of comprehensive pharmacy*.
- Dubey, A., P., P., & J., V. K. 2012. Nanostructured Lipid Carriers: A Novel Topical Drug Delivery Sistem. *International Journal of PharmTech Research Vol.4 No.2* , p.705-714.
- Ewing, J. 1975. *Principles of Electronic Instrumentation*. W.B. Saunders. Philadelphia. P. 150-155.
- Fanun, M., 2008. A Study of the Properties of Mixed Nonionic Surfactants Microemulsion by NMR, SAXS, Viscosity and Conductivity. *Journal of Molecular Liquids* 142, p. 10-110.
- Flanagan, J. dan Singh, H. 2006. Micoemulsion: a Potential Delivery System for Bioactive in Food. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 4:221-237.
- Gupta, P.K., Pandit, J.K., Kumar, A., Swaroop, P., dan Gupta, S. (2010). *Pharmaceutical nanotechnology Novel Nanoemulsion-High Energy Emulsification preparation, Evaluatin, and Application*. The Pharma Research.
- Harwansh, Ranjit Kumar., Patra, Kartik Ch., Pareta, Surendra K., 2011. *Nanoemulsion as potential vehicles for transdermal delivery of pure phytopharmaceuticals and poorly soluble drug*. *International Journal of Drug Delivery*.
- Haryono, A., Restu, W. K., & Harmami, S. B. 2012. Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Alumunium Fosfat. *Indonesian J. of Mat. Sci.: Vol. 14, No.1*.
- Jaiswal, M., Dudhe, R., Sharma, P. K., *Nanoemulsion: An Advanced Mode Of Drug Delivery System*. Biotech, 2015, 5:123-127.
- Kaur L and Kaur P. 2014. Formulation and Evaluation of Topical Gel of Meloxicam: Sri Sai College of Pharmacy, Badhani, Pathankot, Punjab, *IJRPC*. 4(3), 619-623.
- Kharia, A. A., Singhai, A. K., & Verma, R. 2012. Formulation and Evaluation of Polymeric Nanoparticles of an Antiviral Drug for Gastroretention. *Int. J. of Pharmaceutical Sci. and Nanotechnology*, Vol. 4, Issue 4.
- Khurana, S., Jain NK., Bedi, PMS. 2013 *Nanoemulsion based gel for transdermal delivery of meloxicam: Physico-chemical, mechanistic investigation*: Gour University, Sagar 383-392.

- Komaiko, J. and McClements, DJ. 2014 Optimization of isothermal low-energy nanoemulsion formation: Hydrocarbon oil, non-ionic surfactant, and water systems; University of Massachusetts, Amherst. *ELSEVIER* 59-66.
- Kusantati, H., Prihatin, P.T., dan Wiana, W. (2008). *Tata Kecantikan Kulit*. Jakarta : Direktorat Pembinaan Sekolah Menengah Kejuruan.
- Langley, & Lenny Lester. (1958). *Dynamic anatomy and physiology*. USA: Mc Graww Hill.
- Lund, W. (1994). *The Pharmaceutical Codex, 12th edition*. London: The Pharmaceutical Press.
- Makadia, H. A., Bhatt, Ami Y., Parmar, R. B., Paun, J. S., Tank, H.M., *Self-nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS): Future Aspects*. *Asian J. Pharm.* 2013, Res. 3(1) :21-27.
- Martin, A., J. Swarbrick & A. Cammarata. 1993. *Farmasi Fisik Jilid II Edisi III*. Terjemahan dari *Physical Pharmacy : physical chemical Principles in The Pharmaceutical Sciences* oleh Joshita. UI Press. Jakarta.
- McClements,DJ., Decker, EA., dan Weiss, J. 2007. Emulsion-based Delivery Systems for Liphophilic Bioactive Components. *Journal of Food Science* 72(8): R109-R124
- 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.
- Nidhin, M., Indumathy, R., Sreeram, K.J.,& Nair, B., U. 2008. Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles of Narrow Size Distribution on Polysaccharide Templates. *Buletin. Mat. Sci.* 31 (1), 93-96.
- Pasaribu, Nurhida. (2004). *Minyak Buah Kelapa Sawit*. Sumatera Utara: Departemen Kimia FMIPA Universitas Sumatera Utara.
- Pathak, Yashwant & Deepak Thassu. 2009. *Drug delivery nanoparticles formulation and characterization*. Drugs and pharmaceutical sciences vol 191. USA.
- Patil, S. Y., et al. *Self Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS): A Review*. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2012, 2 (2):42-52.
- PermeGear Franz Cell. 3 Februari 2017. <http://www.pearmegear.com/franz.htm>
- Primahadi, Yoga. (2006). *Pengaruh Variasi Jenis Minyak Pada Emulsi Air Dalam Minyak Menggunakan Emulsifier Fosfolipid*.

- Rachmawati, H., Rassaputri, D.H., Susilowidodo, R. A., Darijanto, S.T., Sumirtapura Y. C. 2011. *The Influence of Oils And Surfactans On the Formation of Self Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Containing Therapeutic Protein*. *Materials Sciences And Technology*, 247-252.
- Ratih, H., Alatas, F., Naftali, FM. 2015. Formulasi Sediaan Emulgel Meloksikam Menggunakan Basis Pluronic Lecithin Organogel dalam: Prosiding Seminar Nasional & Workshop “Perkembangan Terkini Sains Farmasi & Klinis 5” padang, 6-7 November 2015.
- Rowe, R.C., Sheckey, P.J., and Quinn, M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical excipients, Sixth Edition*. Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association, London.
- Shah P, Bhalodia D, Shelat P. 2010. *Nanoemulsion : A Pharmaceutical Review*. Sys Rev Pharm :India.
- Shankar, R., et al. 2015. Formulation and Evluation of Nanoemulsion for Solubility Enhancement of Ketokonazole. *International Journal of Research in pharmaceutical and nano Sciences*; India.
- Shargel, Leon, et al. 2004. Physiologic factors related to drug absorption. In: *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics 5th ed*. 2004.
- Shihab, MQ., 2002. *Tafsir Al-Misbah: Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Qur'an*. Jakarta: Lentera Hati.
- Sinko, PJ., dan Singh, Y. 2011. *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Science-Physical Chemical and Biopharmaceutical Principle in The Pharmaceutical Science 6th Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, a Wolters Kluwer Business.
- Singhvi, G., Singh M., Review: In-Vitro Drug Release Characterization of Models, *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*. 2011, 2 (1): 77-84.
- Stephanie. 2015. *Pengaruh Variasi Fase Minyak Virgin Coconut Oil dan Medium Chain Triglycerides Oil Terhadap Stabilitas Fisik Nanoemulsi Minyak Biji Delima dengan Kombinasi Surfaktan Tween 80 dan Kosurfaktan PEG 400*. Skripsi. Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta.
- Sweetman, S.C. 2009. *Martindale : The Complete Drug Reference. Thirty-sixth Edition*. London : Pharmaceutical Press.
- Syah, A.N.A, & Sumangat, D. (2005). *Medium Chain Triglyceride (MCT) : Trigliserida Pada Minyak Kelapa dan Pemanfaatannya*. Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Pasca Panen Pertanian.

- Thakker, Kailas D. & Wendy H. Chern. 2003. Development and validation of in vitro release tests for semisolid dosage forms case study. *In: Dissolution Technologies. 2003.*
- Timoti, Hana. (2005). *Aplikasi Teknologi Membran Pada Pembuatan Virgin Coconut Oil (VCO)*. PT Nawapanca Adhi Cipta.
- Uchechi, O., Ogbonna, J. D. N., & Attama, A.a. 2014. Nanoparticles for Dermal and Transdermal Drug Delivery. *Application of Nanotechnology in Drug Delivery*, 193-235.
- 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.
- Vitorino, C., Alves, L., Antunes, F. E., Sousa, J. J., & Pais, A. C. 2013. Design of Dual Nanostructured Lipid Carrier Formulation Based on Physicochemical, Rheological, and Mechanical Properties. *J. Nanopart Res* , p.1-14.
- Widyaningsih, Linda. 2009. *Pengaruh Penambahan Kosolven Propilen Glikol Terhadap Kelarutan Asam Mefenamat*. Surakarta: Skripsi. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Wunas, Yeanny dan Susanti. 2011. *Analisa Kimia Farmasi Kuantitatif (revisi kedua)*. Makassar: Laboratorium Kimia Farmasi Fakultas Farmasi UNHAS.
- Yati K, Lucida H, Ben E. S. 2011. *Evaluasi Stabilitas Fisik Mikroemulsi Natrium Askorbil Fosfat Berbasis Minyak Kelapa Murni (Virgin Coconut Oil)*. FARMASAINS, Jurusan Farmasi UHAMKA & Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Jakarta & Padang Vol.1 No.3.

The logo is a green shield-shaped emblem. It features a central yellow calligraphic design. The text "UNIVERSITAS ISLAM NEGERI" is written in a semi-circle at the top, and "MAULANA MALIK IBRAHIM" is written in a semi-circle below it. At the bottom, the text "PUSAT PERPUSTAKAAN" is written in a semi-circle.

LAMPIRAN – LAMPIRAN

Lampiran 1: Skema Kerja Pembuatan Dapar Fosfat

A. Penimbangan Bahan Dapar fosfat pH 6

KH_2PO_4 0,2M= 50 ml pada labu ukur 200 ml dan ditambah 5,6 ml NaOH 0,2 N, jika dibuat 1000 ml, maka semua bahan dikali 5.

$$\text{KH}_2\text{PO}_4 \rightarrow M = \frac{gr}{Mr} \times \frac{1000}{V}$$

$$0,2 = \frac{gr}{136,08} \times \frac{1000}{250}$$

$$0,2 = \frac{1000 gr}{34020}$$

$$gr = 6,804 \text{ gram}$$

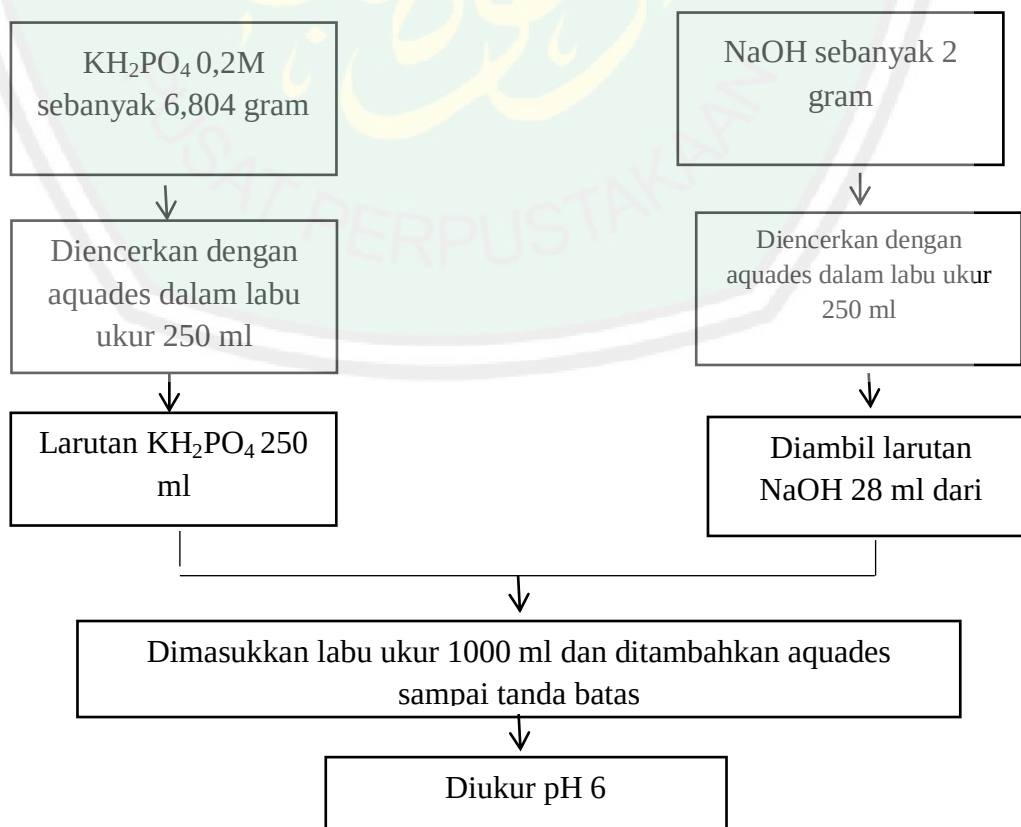
$$\text{NaOH} \rightarrow M = \frac{gr}{Mr} \times \frac{1000}{V}$$

$$0,2 = \frac{gr}{40} \times \frac{1000}{250}$$

$$0,2 = \frac{1000 gr}{10000}$$

$$gr = 2 \text{ gram}$$

B. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6



C. Penimbangan Bahan Dapar Fosfat pH 7,4

KH_2PO_4 0,2M= 50 ml pada labu ukur 200 ml dan ditambah 39,1 ml NaOH 0,2 N, jika dibuat 1000 ml, maka semua bahan dikali 5.

$$\text{KH}_2\text{PO}_4 \rightarrow M = \frac{gr}{Mr} \times \frac{1000}{V}$$

$$0,2 = \frac{gr}{136,08} \times \frac{1000}{250}$$

$$0,2 = \frac{1000 \text{ gr}}{34020}$$

$$gr = 6,804 \text{ gram}$$

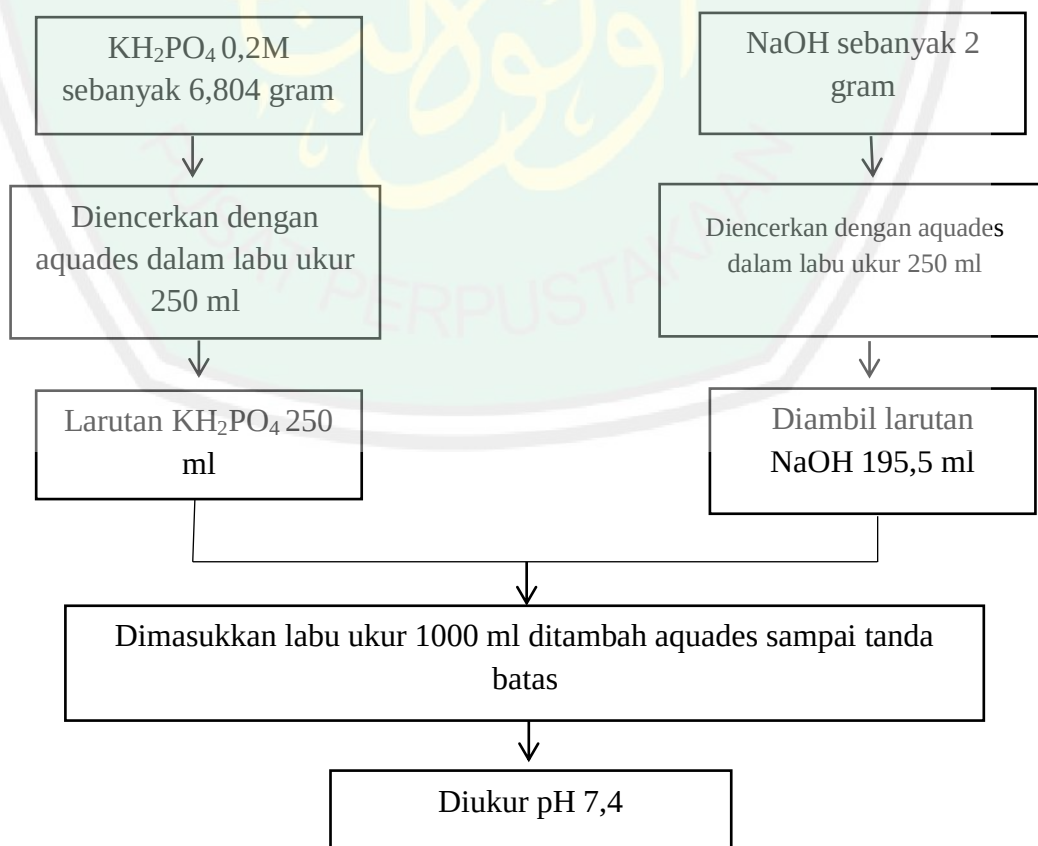
$$\text{NaOH} \rightarrow M = \frac{gr}{Mr} \times \frac{1000}{V}$$

$$0,2 = \frac{gr}{40} \times \frac{1000}{250}$$

$$0,2 = \frac{1000 \text{ gr}}{10000}$$

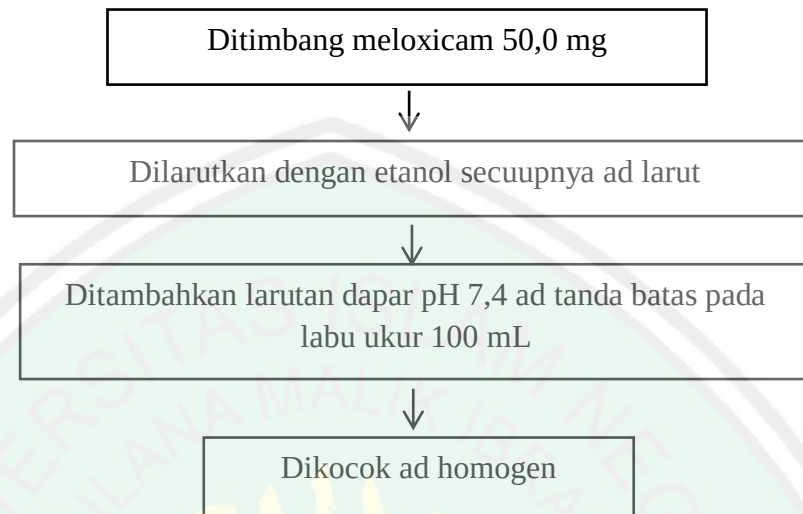
$$gr = 2 \text{ gram}$$

D. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

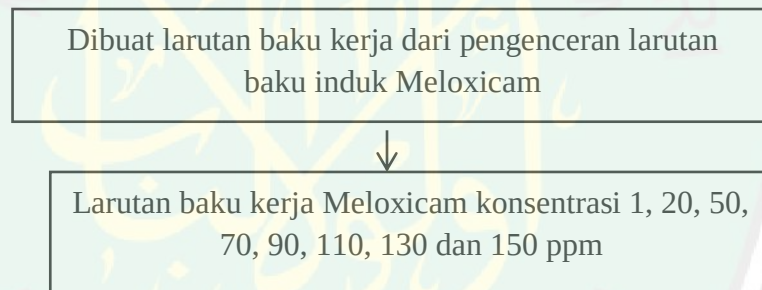


Lampiran 2: Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam

- ✓ Pembuatan Larutan Baku Induk Meloxicam 500 ppm



- ✓ Pembuatan Larutan Baku Kerja Meloxicam



+ Perhitungan Pembuatan Larutan Baku Kerja Meloxicam

- 150 ppm
 $M_1V_1 = M_2V_2$
 $150 \text{ ppm} \cdot 10 \text{ ml} = 500 \text{ ppm} \cdot V_2$
 $V_2 = 3 \text{ ml (dari larutan 500 ppm)}$
- 130 ppm
 $M_1V_1 = M_2V_2$
 $130 \text{ ppm} \cdot 10 \text{ ml} = 500 \text{ ppm} \cdot V_2$
 $V_2 = 2,6 \text{ ml (dari larutan 500 ppm)}$
- 110 ppm
 $M_1V_1 = M_2V_2$
 $110 \text{ ppm} \cdot 10 \text{ ml} = 500 \text{ ppm} \cdot V_2$
 $V_2 = 2,2 \text{ ml (dari larutan 500 ppm)}$

- 90 ppm
 $M_1V_1 = M_2V_2$
 $90 \text{ ppm} \cdot 10 \text{ ml} = 500 \text{ ppm} \cdot V_2$
 $V_2 = 1,8 \text{ ml}$ (dari larutan 500 ppm)
- 70 ppm
 $M_1V_1 = M_2V_2$
 $70 \text{ ppm} \cdot 10 \text{ ml} = 500 \text{ ppm} \cdot V_2$
 $V_2 = 1,4 \text{ ml}$ (dari larutan 500 ppm)
- 50 ppm
 $M_1V_1 = M_2V_2$
 $50 \text{ ppm} \cdot 25 \text{ ml} = 500 \text{ ppm} \cdot V_2$
 $V_2 = 2,5 \text{ ml}$ (dari larutan 500 ppm)
- 20 ppm
 $M_1V_1 = M_2V_2$
 $20 \text{ ppm} \cdot 25 \text{ ml} = 500 \text{ ppm} \cdot V_2$
 $V_2 = 1 \text{ ml}$ (dari larutan 500 ppm)
- 1 ppm
 $M_1V_1 = M_2V_2$
 $1 \text{ ppm} \cdot 100 \text{ ml} = 500 \text{ ppm} \cdot V_2$
 $V_2 = 0,2 \text{ ml}$ (dari larutan 500 ppm)

✓ Penentuan Panjang Gelombang maksimal Meloxicam

Panjang gelombang maksimal ditentukan menggunakan larutan baku kerja MLX konsentrasi 20 ppm



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

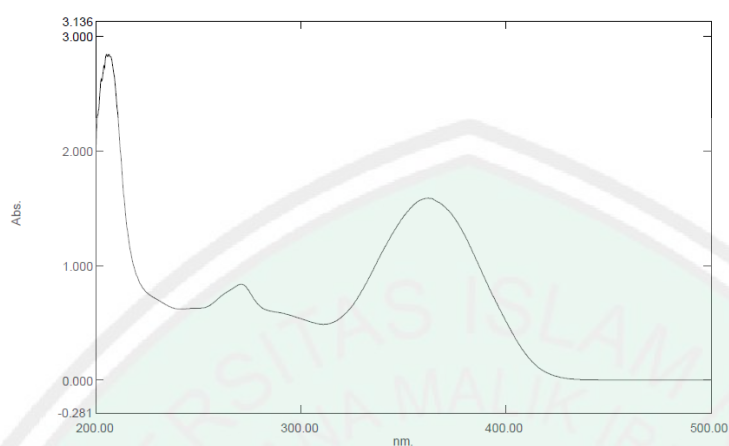


Panjang gelombang maksimal adalah panjang gelombang dengan absorbansi maksimal

Spectrum Peak Pick Report

09/06/2017 11:34:57 AM

Data Set: File_170609_112700 - RawData



[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	①	362.20	1.595	
2	②	270.80	0.843	
3	③	205.00	2.852	

- ✓ Pembuatan Kurva Baku Meloxicam

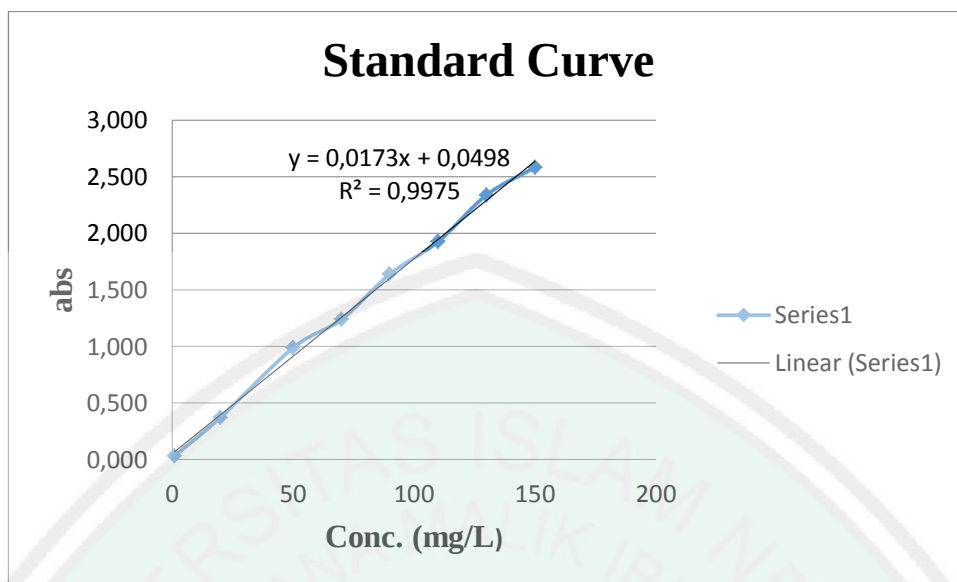
Diukur serapan larutan baku kerja pada panjang gelombang 362,20 nm



Diamati absorbansinya



Dibuat persamaan regresi linear absorban vc kadar larutan baku kerja MLX



Lampiran 3: Perhitungan Pengambilan Bahan Nanoemulsi Meloxicam

A. Formula 1

- Meloxicam (b/v) $= \frac{1}{100} \times 30 \text{ ml} = 0,3 \text{ g}$
- VCO (v/v) $= \frac{2}{100} \times 30 \text{ ml} = 0,6 \text{ ml}$
- Palm oil (v/v) $= \frac{8}{100} \times 30 \text{ ml} = 2,4 \text{ ml}$
- Tween 80 (v/v) $= \frac{36}{100} \times 30 \text{ ml} = 10,8 \text{ ml}$
- Propilen glikol (v/v) $= \frac{5}{100} \times 30 \text{ ml} = 1,5 \text{ ml}$
- Dapar pH 6 (v/v) $= \frac{48}{100} \times 30 \text{ ml} = 14,4 \text{ ml}$

B. Formula 2

- Meloxicam (b/v) $= \frac{1}{100} \times 30 \text{ ml} = 0,3 \text{ g}$
- VCO (v/v) $= \frac{4}{100} \times 30 \text{ ml} = 1,2 \text{ ml}$
- Palm oil (v/v) $= \frac{6}{100} \times 30 \text{ ml} = 1,8 \text{ ml}$
- Tween 80 (v/v) $= \frac{36}{100} \times 30 \text{ ml} = 10,8 \text{ ml}$
- Propilen glikol (v/v) $= \frac{5}{100} \times 30 \text{ ml} = 1,5 \text{ ml}$
- Dapar pH 6 (v/v) $= \frac{48}{100} \times 30 \text{ ml} = 14,4 \text{ ml}$

Lampiran 4: Hasil Uji Organoleptis**A. Nanoemulsi Blanko**

Pemeriksaan	F1			F2		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Bentuk	Cairan jernih	Cairan jernih	Cairan jernih	Cairan jernih	Cairan jernih	Cairan jernih
Pemisahan fase	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
Warna	Bening transparan	Bening transparan	Bening transparan	Bening transparan	Bening transparan	Bening transparan
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas

B. Nanoemulsi Meloxicam

Pemeriksaan	F1			F2		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Bentuk	Cairan keruh	Cairan keruh	Cairan keruh	Cairan keruh	Cairan keruh	Cairan keruh
Pemisahan fase	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
Warna	Kuning pucat	Kuning pucat	Kuning pucat	Kuning pucat	Kuning pucat	Kuning pucat
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas	Khas

Lampiran 5: Hasil Uji pH Nanoemulsi**A. Pengujian pH Nanoemulsi blanko**

Formula	pH			Rerata±SD
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III	
1(8:2)	5.9	5.9	6	5.93±0.06
2(6:4)	6	5.9	6	5.97±0.06

B. Pengujian pH Nanoemulsi Meloxicam

Formula	pH			Rerata±SD
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III	
1(8:2)	5.6	5.7	5.7	5.67±0.06
2(6:4)	5.6	5.8	5.8	5.73±0.12

C. Hasil Uji Normalitas pH Nanoemulsi Meloxicam

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		ph
N		6
Normal Parameters ^a	Mean	5.7000
	Std. Deviation	.08944
Most Extreme Differences	Absolute	.202
	Positive	.202
	Negative	-.202
Kolmogorov-Smirnov Z		.494
Asymp. Sig. (2-tailed)		.968
a. Test distribution is Normal.		

D. Hasil Uji pH Independent T Test

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	99% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ph	Equal variances assumed	3.200	.148	-.894	4	.422	-.06667	.07454	-.40984	.27650
	Equal variances not assumed			-.894	2.941	.438	-.06667	.07454	-.51077	.37743

Lampiran 6: Hasil Uji Stabilitas Fisik Nanoemulsi

A. Uji Normalitas Stabilitas Fisik Nanoemulsi

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		ph_rendah	ph_ruang	ph_tinggi
N		10	10	10
Normal Parameters ^a	Mean	5.7410	5.7370	5.3940
	Std. Deviation	.08117	.04990	.32844
Most Extreme Differences	Absolute	.156	.156	.215
	Positive	.156	.156	.215
	Negative	-.146	-.146	-.204
Kolmogorov-Smirnov Z		.493	.493	.679
Asymp. Sig. (2-tailed)		.968	.968	.746
a. Test distribution is Normal.				

B. Uji Homogenitas Stabilitas Fisik Nanoemulsi

Levene's Test of Equality of Error Variances^a

	F	df1	df2	Sig.
Suhurendah	.008	1	8	.930
Suhuruang	.610	1	8	.457
Suhutinggi	1.780	1	8	.219

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

C. Uji Manova Stabilitas Fisik Nanoemulsi

➤ Stabilitas pH dengan Variabel Bebas Formula

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_rendah	.017 ^a	1	.017	3.166	.113	3.166	.348
	ph_ruang	.004 ^c	1	.004	1.960	.199	1.960	.235
	ph_tinggi	.002 ^d	1	.002	.016	.902	.016	.051
Intercept	ph_rendah	329.591	1	329.591	6.207E4	.000	62069.832	1.000
	ph_ruang	329.132	1	329.132	1.463E5	.000	146280.751	1.000
	ph_tinggi	290.952	1	290.952	2.402E3	.000	2402.381	1.000
formula	ph_rendah	.017	1	.017	3.166	.113	3.166	.348
	ph_ruang	.004	1	.004	1.960	.199	1.960	.235
	ph_tinggi	.002	1	.002	.016	.902	.016	.051

a. R Squared = .284 (Adjusted R Squared = .194)

b. Computed using alpha = .05

c. R Squared = .197 (Adjusted R Squared = .096)

d. R Squared = .002 (Adjusted R Squared = -.123)

➤ Stabilitas pH dengan Variabel Bebas Minggu

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_rendah	.040 ^a	4	.010	2.661	.156	10.644	.366
	ph_ruang	.014 ^c	4	.003	1.988	.235	7.954	.283
	ph_tinggi	.929 ^d	4	.232	28.063	.001	112.251	1.000
Intercept	ph_rendah	329.591	1	329.591	8.696E4	.000	86963.274	1.000
	ph_ruang	329.132	1	329.132	1.902E5	.000	190249.532	1.000
	ph_tinggi	290.952	1	290.952	3.514E4	.000	35139.174	1.000
minggu	ph_rendah	.040	4	.010	2.661	.156	10.644	.366
	ph_ruang	.014	4	.003	1.988	.235	7.954	.283
	ph_tinggi	.929	4	.232	28.063	.001	112.251	1.000

a. R Squared = .680 (Adjusted R Squared = .425)

b. Computed using alpha = .05

c. R Squared = .614 (Adjusted R Squared = .305)

d. R Squared = .957 (Adjusted R Squared = .923)

➤ Post Hoc Test Stabilitas Fisik

Multiple Comparisons

				Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
Dependent Variable	(I)	(J)	minggu				Lower Bound	Upper Bound
suhurendah Bonferroni	minggu0	minggu1		.1200	.07393	1.000	-.2938	.5338
		minggu2		-.0250	.07393	1.000	-.4388	.3888
	minggu1	minggu2		-.1450	.07393	1.000	-.2938	.5338

		minggu3		-.0650	.07393	1.000	-.4788	.3488
		minggu4		-.1500	.07393	1.000	-.5638	.2638
	minggu1	minggu0		-.1200	.07393	1.000	-.5338	.2938
		minggu2		-.1450	.07393	1.000	-.5588	.2688
		minggu3		-.1850	.07393	.666	-.5988	.2288
		minggu4		-.2700	.07393	.217	-.6838	.1438
	minggu2	minggu0		.0250	.07393	1.000	-.3888	.4388
		minggu1		.1450	.07393	1.000	-.2688	.5588
		minggu3		-.0400	.07393	1.000	-.4538	.3738
		minggu4		-.1250	.07393	1.000	-.5388	.2888
	minggu3	minggu0		.0650	.07393	1.000	-.3488	.4788
		minggu1		.1850	.07393	.666	-.2288	.5988
		minggu2		.0400	.07393	1.000	-.3738	.4538
		minggu4		-.0850	.07393	1.000	-.4988	.3288
	minggu4	minggu0		.1500	.07393	1.000	-.2638	.5638
		minggu1		.2700	.07393	.217	-.1438	.6838
		minggu2		.1250	.07393	1.000	-.2888	.5388
		minggu3		.0850	.07393	1.000	-.3288	.4988
Games-Ho	minggu0	minggu1		.1200	.15297	.909	-3.1998	3.4398
well		minggu2		-.0250	.03905	.954	-.3369	.2869
		minggu3		-.0650	.04610	.679	-.4294	.2994
		minggu4		-.1500	.05831	.375	-.7313	.4313
	minggu1	minggu0		-.1200	.15297	.909	-3.4398	3.1998
		minggu2		-.1450	.15207	.857	-3.6299	3.3399
		minggu3		-.1850	.15403	.776	-3.3305	2.9605
		minggu4		-.2700	.15811	.615	-2.8969	2.3569
	minggu2	minggu0		.0250	.03905	.954	-.2869	.3369
		minggu1		.1450	.15207	.857	-3.3399	3.6299
		minggu3		-.0400	.04301	.866	-.4139	.3339
		minggu4		-.1250	.05590	.460	-.7831	.5331

suhuruang Bonferroni	minggu3	minggu0	.0650	.04610	.679	-.2994	.4294
		minggu1	.1850	.15403	.776	-2.9605	3.3305
		minggu2	.0400	.04301	.866	-.3339	.4139
		minggu4	-.0850	.06103	.690	-.6230	.4530
	minggu4	minggu0	.1500	.05831	.375	-.4313	.7313
		minggu1	.2700	.15811	.615	-2.3569	2.8969
		minggu2	.1250	.05590	.460	-.5331	.7831
		minggu3	.0850	.06103	.690	-.4530	.6230
	minggu1	minggu0	.0000	.03256	1.000	-.1822	.1822
		minggu2	-.1000	.03256	.372	-.2822	.0822
		minggu3	-.0500	.03256	1.000	-.2322	.1322
		minggu4	-.0350	.03256	1.000	-.2172	.1472
	minggu2	minggu0	.1000	.03256	.372	-.0822	.2822
		minggu1	.1000	.03256	.372	-.0822	.2822
		minggu3	.0500	.03256	1.000	-.1322	.2322
		minggu4	.0650	.03256	1.000	-.1172	.2472
	minggu3	minggu0	.0500	.03256	1.000	-.1322	.2322
		minggu1	.0500	.03256	1.000	-.1322	.2322
		minggu2	-.0500	.03256	1.000	-.2322	.1322
		minggu4	.0150	.03256	1.000	-.1672	.1972
	minggu4	minggu0	.0350	.03256	1.000	-.1472	.2172
		minggu1	.0350	.03256	1.000	-.1472	.2172
		minggu2	-.0650	.03256	1.000	-.2472	.1172
		minggu3	-.0150	.03256	1.000	-.1972	.1672
Games-Ho well	minggu0	minggu1	.0000	.04243	1.000	-.3264	.3264
		minggu2	-.1000	.04243	.385	-.4264	.2264
		minggu3	-.0500	.03606	.693	-.3795	.2795
		minggu4					

				minggu4	-.0350	.04610	.923	-.3994	.3294
minggu1	minggu0		.0000	.04243	1.000	-.3264	.3264		
	minggu2		-.1000	.04243	.385	-.4264	.2264		
	minggu3		-.0500	.03606	.693	-.3795	.2795		
	minggu4		-.0350	.04610	.923	-.3994	.3294		
minggu2	minggu0		.1000	.04243	.385	-.2264	.4264		
	minggu1		.1000	.04243	.385	-.2264	.4264		
	minggu3		.0500	.03606	.693	-.2795	.3795		
	minggu4		.0650	.04610	.679	-.2994	.4294		
minggu3	minggu0		.0500	.03606	.693	-.2795	.3795		
	minggu1		.0500	.03606	.693	-.2795	.3795		
	minggu2		-.0500	.03606	.693	-.3795	.2795		
	minggu4		.0150	.04031	.992	-.4047	.4347		
minggu4	minggu0		.0350	.04610	.923	-.3294	.3994		
	minggu1		.0350	.04610	.923	-.3294	.3994		
	minggu2		-.0650	.04610	.679	-.4294	.2994		
	minggu3		-.0150	.04031	.992	-.4347	.4047		
suhutinggi Bonferroni	minggu0	minggu1	.2000	.09930	1.000	-.3558	.7558		
		minggu2	.0000	.09930	1.000	-.5558	.5558		
		minggu3	.6000*	.09930	.038	.0442	1.1558		
		minggu4	.7300*	.09930	.018	.1742	1.2858		
	minggu1	minggu0	-.2000	.09930	1.000	-.7558	.3558		
		minggu2	-.2000	.09930	1.000	-.7558	.3558		
		minggu3	.4000	.09930	.158	-.1558	.9558		
		minggu4	.5300	.09930	.059	-.0258	1.0858		
	minggu2	minggu0	.0000	.09930	1.000	-.5558	.5558		
		minggu1	.2000	.09930	1.000	-.3558	.7558		
		minggu3	.6000*	.09930	.038	.0442	1.1558		
		minggu4	.7300*	.09930	.018	.1742	1.2858		
	minggu3	minggu0	-.6000*	.09930	.038	-1.1558	-.0442		
		minggu1	-.4000	.09930	.158	-.9558	.1558		
		minggu2	-.6000*	.09930	.038	-1.1558	-.0442		

			minggu4	.1300	.09930	1.000	-.4258	.6858
Games-Ho well	minggu4	minggu0	-.7300*	.09930	.018	-1.2858	-.1742	
		minggu1	-.5300	.09930	.059	-1.0858	.0258	
		minggu2	-.7300*	.09930	.018	-1.2858	-.1742	
		minggu3	-.1300	.09930	1.000	-.6858	.4258	
	minggu0	minggu1	.2000	.07616	.400	-.8323	1.2323	
		minggu2	.0000	.07616	1.000	-1.0323	1.0323	
		minggu3	.6000	.03000	.066	-.1866	1.3866	
		minggu4	.7300	.10440	.149	-1.1327	2.5927	
	minggu1	minggu0	-.2000	.07616	.400	-1.2323	.8323	
		minggu2	-.2000	.09899	.470	-.9617	.5617	
		minggu3	.4000	.07000	.225	-1.4354	2.2354	
		minggu4	.5300	.12207	.165	-.5460	1.6060	
	minggu2	minggu0	.0000	.07616	1.000	-1.0323	1.0323	
		minggu1	.2000	.09899	.470	-.5617	.9617	
		minggu3	.6000	.07000	.152	-1.2354	2.4354	
		minggu4	.7300	.12207	.097	-.3460	1.8060	
	minggu3	minggu0	-.6000	.03000	.066	-1.3866	.1866	
		minggu1	-.4000	.07000	.225	-2.2354	1.4354	
		minggu2	-.6000	.07000	.152	-2.4354	1.2354	
		minggu4	.1300	.10000	.749	-2.4921	2.7521	
	minggu4	minggu0	-.7300	.10440	.149	-2.5927	1.1327	
		minggu1	-.5300	.12207	.165	-1.6060	.5460	
		minggu2	-.7300	.12207	.097	-1.8060	.3460	
		minggu3	-.1300	.10000	.749	-2.7521	2.4921	

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = .010.

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

Lampiran 7: Hasil Uji Ukuran Partikel Nanoemulsi

A. Pengujian Ukuran Partikel Nanoemulsi Meloxicam

Formula	Replikasi	Ukuran partikel (nm)	Rerata±SD
1 (8:2)	I	170	169.6±0.6
	II	169.8	
	III	168.9	
2 (6:4)	I	360.3	336.4±22.0
	II	331.9	
	III	317	

B. Pengujian Indeks Polidispersitas

Formula	Replikasi	Indeks Polidispersitas	Rerata±SD
1 (8:2)	I	0,937	0,822±0,1
	II	0,764	
	III	0,765	
2 (6:4)	I	0,502	0,499±0,003
	II	0,497	
	III	0,499	

C. Hasil Uji Particle Size Analyzer Nanoemulsi Meloxicam

❖ Formula 1 Replikasi 1

Size Distribution Report by Volume
v2.2

Sample Details

Sample Name: Ayunin F1 1

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: Sinta Aprillia.dts

Dispersant Name: Water

Record Number: 66

Dispersant RI: 1.330

Material RI: 1.33

Viscosity (cP): 0.8872

Material Absorbtion: 0.500

Measurement Date and Time: Thursday, August 03, 201...

System

Temperature (°C): 25.0

Duration Used (s): 70

Count Rate (kcps): 194.0

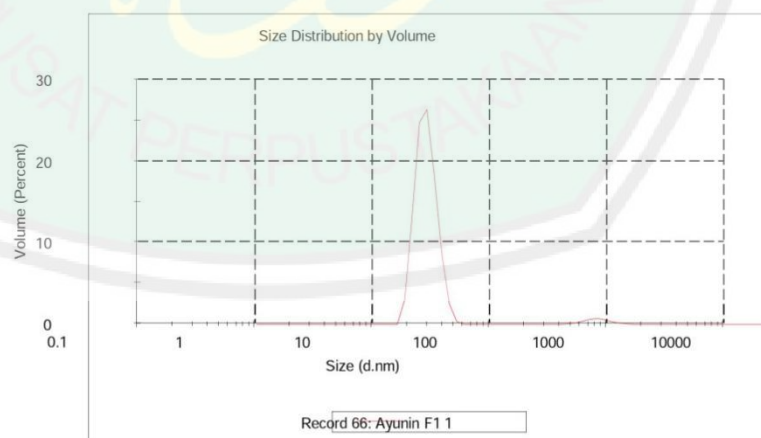
Measurement Position (mm): 4.65

Cell Description: Disposable sizing cuvette

Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Volume:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 170.0	Peak 1: 348.4	3.0	90.55
Pdl: 0.937	Peak 2: 11.66	97.0	2.421
Intercept: 0.953	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality **Refer to quality report**

❖ Formula 1 Replikasi 2

Size Distribution Report by Volume

v2.2



Sample Details

Sample Name: Ayunin F1 2

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: SintaAprillia.dts

Dispersant Name: Water

Record Number: 67

Dispersant RI: 1.330

Material RI: 1.33

Viscosity (cP): 0.8872

Material Absorbtion: 0.500

Measurement Date and Time: Thursday, August 03, 201...

System

Temperature (°C): 25.0

Duration Used (s): 70

Count Rate (kcps): 188.3

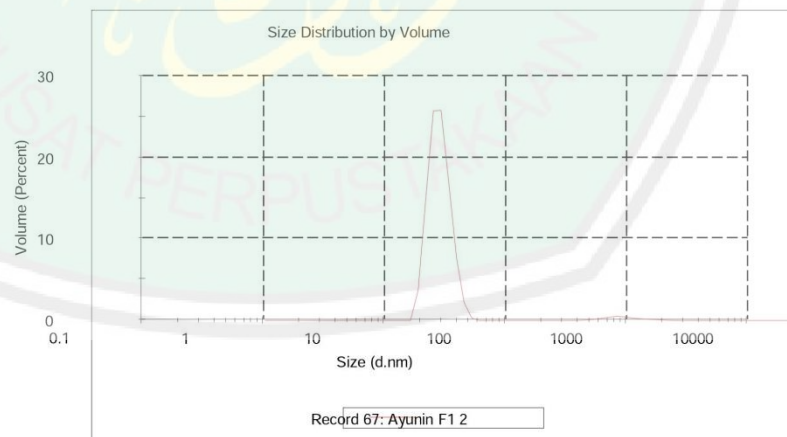
Measurement Position (mm): 4.65

Cell Description: Disposable sizing cuvette

Attenuator: 8

Results

		Size (d.n...	% Volume:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 169.8	Peak 1:	398.2	2.8	155.2
Pdl: 0.764	Peak 2:	11.48	97.2	2.391
Intercept: 0.956	Peak 3:	0.000	0.0	0.000
Result quality Refer to quality report				



❖ Formula 1 Replikasi 3

Size Distribution Report by Volume

v2.2



Sample Details

Sample Name: Ayunin F1 3

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: Sinta Aprillia.dts

Dispersant Name: Water

Record Number: 68

Dispersant RI: 1.330

Material RI: 1.33

Viscosity (cP): 0.8872

Material Absorbion: 0.500

Measurement Date and Time: Thursday, August 03, 201...

System

Temperature (°C): 25.0

Duration Used (s): 70

Count Rate (kcps): 182.7

Measurement Position (mm): 4.65

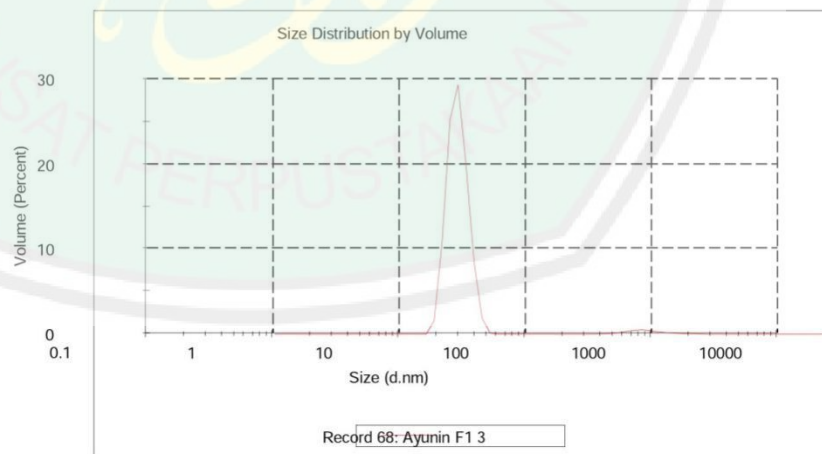
Cell Description: Disposable sizing cuvette

Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Volume:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 168.9	Peak 1: 379.4	2.7	147.6
Pdi: 0.765	Peak 2: 11.75	97.3	2.221
Intercept: 0.957	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality **Refer to quality report**



❖ Formula 2 Replikasi 1

Size Distribution Report by Volume

v2.2



Sample Details

Sample Name: Ayunin F2 1

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: Sinta Aprillia.dts

Dispersant Name: Water

Record Number: 63

Dispersant RI: 1.330

Material RI: 1.33

Viscosity (cP): 0.8872

Material Absorbion: 0.500

Measurement Date and Time: Thursday, August 03, 201...

System

Temperature (°C): 25.0

Duration Used (s): 60

Count Rate (kcps): 337.1

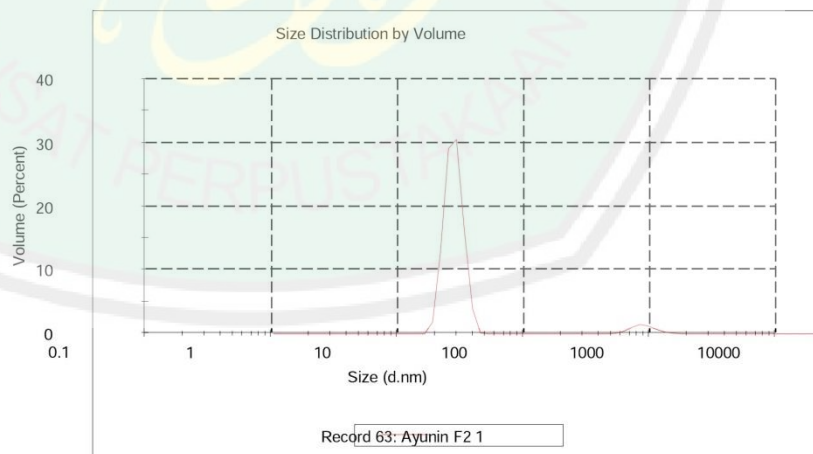
Measurement Position (mm): 4.65

Cell Description: Disposable sizing cuvette

Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Volume:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 360.3	Peak 1: 372.6	5.5	84.32
Pdl: 0.502	Peak 2: 11.21	94.5	1.843
Intercept: 0.933	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality **Refer to quality report**

❖ Formula 2 Replikasi 2

Size Distribution Report by Volume

v2.2



Sample Details

Sample Name: Ayunin F2 2

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: Sinta Aprillia.dts

Dispersant Name: Water

Record Number: 64

Dispersant RI: 1.330

Material RI: 1.33

Viscosity (cP): 0.8872

Material Absorbtion: 0.500

Measurement Date and Time: Thursday, August 03, 201...

System

Temperature (°C): 25.0

Duration Used (s): 60

Count Rate (kcps): 317.1

Measurement Position (mm): 4.65

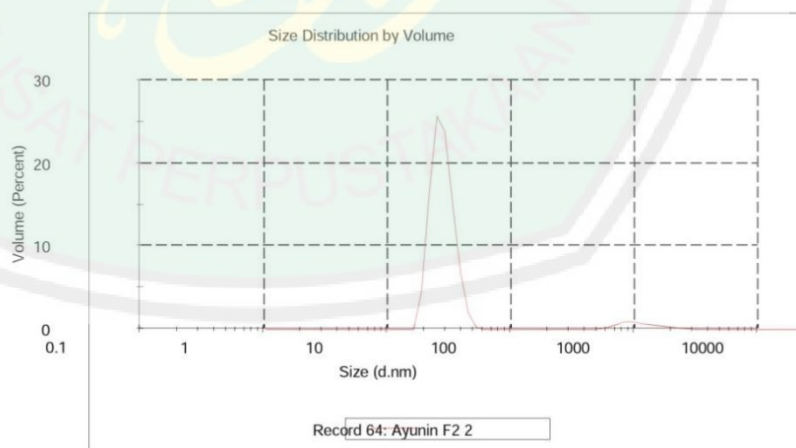
Cell Description: Disposable sizing cuvette

Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Volume:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 331.9	Peak 1: 481.5	5.6	192.1
Pdl: 0.497	Peak 2: 11.30	94.4	2.393
Intercept: 0.948	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality **Refer to quality report**



❖ Formula 2 Replikasi 3

Size Distribution Report by Volume
v2.2

Sample Details

Sample Name: Ayunin F2 3

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: Sinta Aprillia.dts

Dispersant Name: Water

Record Number: 65

Dispersant RI: 1.330

Material RI: 1.33

Viscosity (cP): 0.8872

Material Absorbion: 0.500

Measurement Date and Time: Thursday, August 03, 201...

System

Temperature (°C): 25.0

Duration Used (s): 60

Count Rate (kcps): 315.4

Measurement Position (mm): 4.65

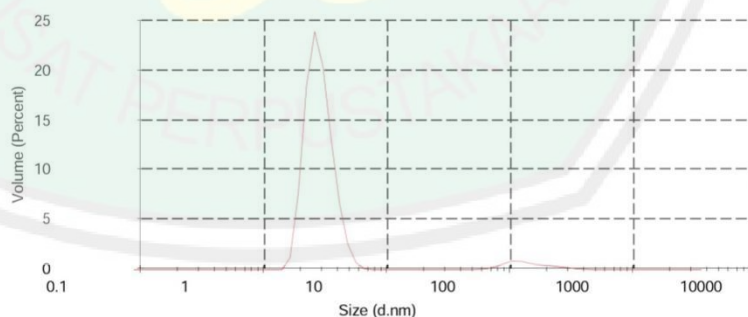
Cell Description: Disposable sizing cuvette

Attenuator: 8

Results

	Size (d.n...	% Volume:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 317.0	Peak 1: 474.0	5.2	194.1
Pdl: 0.499	Peak 2: 11.10	94.8	2.706
Intercept: 0.936	Peak 3: 0.000	0.0	0.000
Result quality Refer to quality report			

Size Distribution by Volume



Record 65: Ayunin F2 3

D. Hasil Uji Normalitas Ukuran Partikel Nanoemulsi Meloxicam

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		partikel
N		6
Normal Parameters ^a	Mean	2.5298E2
	Std. Deviation	9.24322E1
Most Extreme Differences	Absolute	.315
	Positive	.315
	Negative	-.256
Kolmogorov-Smirnov Z		.772
Asymp. Sig. (2-tailed)		.590
a. Test distribution is Normal.		

E. Hasil Uji Independent T Test Ukuran Partikel Nanoemulsi Meloxicam

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Droplet	Equal variances assumed	6.977	.057	-13.131	4	.000	-166.83333	12.70503	-202.1081 5	-131.5585 2
	Equal variances not assumed			-13.131	2.003	.006	-166.83333	12.70503	-221.4245 0	-112.2421 4

Lampiran 8: Hasil Uji Efisiensi Penjebakan Nanoemulsi

A. Hasil Uji Efisiensi Penjebakan Nanoemulsi Meloxicam

No	Formula	Replikasi	Abs (y)	kadar hitung	intercept (a)	slop (b)	% EE	rerata	SD
1	08:02	I	0.223	1001.156	0.0498	0.0173	89.988	89.410	0.52978
		II	0.235	1070.520	0.0498	0.0173	89.295		
		III	0.241	1105.202	0.0498	0.0173	88.948		
2	06:04	I	0.345	1706.358	0.0498	0.0173	82.936	82.455	0.42608
		II	0.356	1769.942	0.0498	0.0173	82.301		
		III	0.359	1787.283	0.0498	0.0173	82.127		

B. Contoh Perhitungan Efisiensi Penjebakan Meloxicam dengan Alat Sentrifugasi

Pada pengambilan 1 ml sampel (replikasi 1) F(1)

Diketahui :

Serapan hasil sentrifugasi = 0.223

Faktor pengenceran 100

Konsentrasi meloxicam dalam sampel 10000 ppm

Persamaan regresi y = 0,0173x + 0,0498

$$\begin{aligned}
 \checkmark \text{ Kadar hitung} &= \frac{\text{absorbansi} - \text{intercept}}{\text{slope}} \times \text{faktor pengenceran} \\
 &= \frac{0,223 - 0,0498}{0,0173} \times 100 = \\
 &1001,156
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \checkmark \%EE &= \frac{100 - \text{kadar hitung}}{10000} \times 100\% \\
 &= \frac{100 - 1001,156}{10000} \times 100\% = 89,98\%
 \end{aligned}$$

C. Hasil Uji Normalitas Efisiensi Penjebakan Nanoemulsi Meloxicam

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Penjebakan
N		6
Normal Parameters ^a	Mean	85.9325
	Std. Deviation	3.83394
Most Extreme Differences	Absolute	.284
	Positive	.283
	Negative	-.284
Kolmogorov-Smirnov Z		.696
Asymp. Sig. (2-tailed)		.718
a. Test distribution is Normal.		

D. Hasil Uji Independent T Test Efisiensi Penjebakan Nanoemulsi Meloxicam

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
penjebakan	Equal variances assumed	.146	.722	17.730	4	.000	6.95567	.39230	5.86646	8.04488
	Equal variances not assumed			17.730	3.824	.000	.39230	5.84640		8.06493

Lampiran 9: Hasil Uji Pelepasan Nanoemulsi Meloxicam

A. Hasil Uji Pelepasan Nanoemulsi Meloxicam Menggunakan Sel Difusi Franz Dengan Membran Selofan.

➤ Formula 1 replikasi 1

menit (t)	$\sqrt{t}$	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah kumulatif per satuaan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1	F1 - blanko			
0	0.00	0	0	0	0	0	0
10	3.16	0.000	-0.055	-0.055	-6.058	0.000	-42.887
20	4.47	0.002	-0.027	-0.029	-4.555	-0.757	-37.608
30	5.48	0.002	0.000	-0.002	-2.994	-1.327	-30.590
40	6.32	0.002	0.012	0.010	-2.301	-1.701	-28.329
50	7.07	0.001	0.077	0.076	1.514	-1.988	-3.356
60	7.74	0.004	0.158	0.154	6.023	-1.799	29.904
80	8.94	0.003	0.279	0.276	13.075	-1.046	85.160
100	10.00	0.002	0.393	0.391	19.72	0.588	143.79
120	10.95	0.004	0.475	0.471	24.35	3.05	193.98
150	12.25	0.003	0.608	0.605	32.09	6.10	270.37
180	13.42	0.002	0.754	0.752	40.59	10.11	358.92
210	14.49	0.004	0.982	0.978	53.65	15.18	487.33
240	15.49	0.001	1.044	1.043	57.41	21.89	561.41
270	16.43	0.002	1.082	1.08	59.55	29.07	627.36
300	17.32	0.005	1.089	1.084	59.78	36.51	681.69
330	18.17	0.003	1.105	1.102	60.82	43.98	741.96
360	18.97	0.003	1.154	1.151	63.65	51.58	815.84

➤ Formula 1 replikasi 2

menit (t)	$\sqrt{t}$	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1	F1 - blanko			
0	0.00	0	0	0	0	0	0
10	3.16	0.001	-0.008	-0.009	-3.399	0.000	-24.063
20	4.47	0.003	0.021	0.018	-1.838	-0.425	-16.021
30	5.48	0.002	0.043	0.041	-0.509	-0.655	-8.236
40	6.32	0.002	0.067	0.065	0.879	-0.718	1.136
50	7.07	0.005	0.084	0.079	1.688	-0.608	7.642
60	7.74	0.003	0.124	0.121	4.116	-0.397	26.324
80	8.94	0.006	0.293	0.287	13.711	0.117	97.898
100	10.00	0.004	0.426	0.422	21.51	1.831	165.28
120	10.95	0.000	0.554	0.554	29.14	4.52	238.33
150	12.25	0.002	0.635	0.633	33.71	8.16	296.46
180	13.42	0.002	0.794	0.792	42.90	12.38	391.36
210	14.49	0.005	0.979	0.974	53.42	17.74	503.80
240	15.49	0.003	1.009	1.006	55.27	24.42	564.17
270	16.43	0.001	1.052	1.051	57.87	31.33	631.50
300	17.32	0.000	1.074	1.074	59.20	38.56	692.13
330	18.17	0.002	1.096	1.094	60.36	45.96	752.70
360	18.97	0.003	1.112	1.109	61.23	53.51	812.26

➤ Formula 1 replikasi 3

menit (t)	$\sqrt{t}$	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F1	F1 - blanko			
0	0.00	0	0	0	0	0	0
10	3.16	0.003	-0.015	-0.018	-3.919	0.000	-27.746
20	4.47	0.003	0.000	-0.003	-3.052	-0.490	-25.075
30	5.48	0.000	0.021	0.021	-1.665	-0.871	-17.955
40	6.32	0.001	0.079	0.078	1.630	-1.079	3.898
50	7.07	0.001	0.065	0.064	0.821	-0.876	-0.389
60	7.74	0.003	0.127	0.124	4.289	-0.773	24.891
80	8.94	0.002	0.279	0.277	13.133	-0.237	91.299
100	10.00	0.005	0.465	0.460	23.71	1.405	177.81
120	10.95	0.004	0.475	0.471	24.35	4.37	203.29
150	12.25	0.007	0.671	0.664	35.50	7.41	303.82
180	13.42	0.002	0.794	0.792	42.90	11.85	387.62
210	14.49	0.001	0.982	0.981	53.83	17.21	502.93
240	15.49	0.004	1.026	1.022	56.20	23.94	567.34
270	16.43	0.003	1.063	1.06	58.39	30.97	632.63
300	17.32	0.002	1.085	1.083	59.72	38.26	693.71
330	18.17	0.000	1.118	1.118	61.75	45.73	760.89
360	18.97	0.006	1.126	1.12	61.86	53.45	816.35

➤ Formula 2 replikasi 1

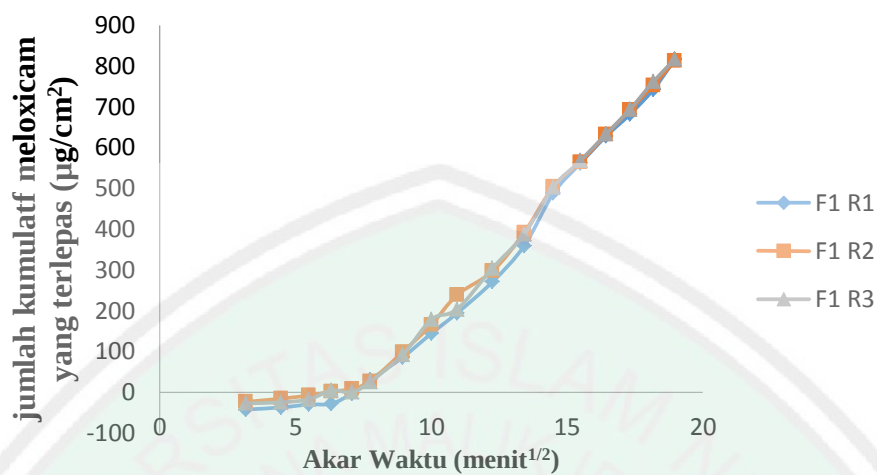
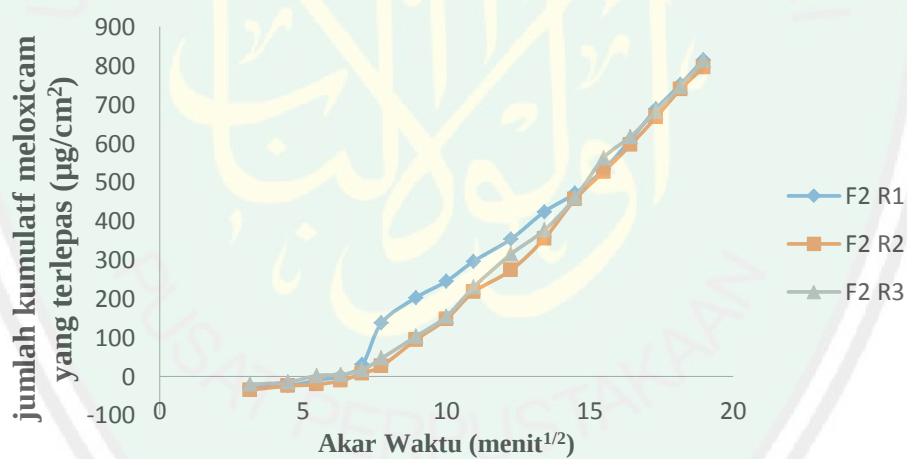
menit (t)	$\sqrt{t}$	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F2	F2 - blanko			
0	0.00	0	0	0	0	0	0
10	3.16	0.001	-0.020	-0.021	-4.092	0.000	-28.973
20	4.47	0.002	0.001	-0.001	-2.936	-0.512	-24.410
30	5.48	0.000	0.039	0.039	-0.624	-0.879	-10.640
40	6.32	0.002	0.070	0.068	1.052	-0.957	0.675
50	7.07	0.004	0.143	0.139	5.156	-0.825	30.66
60	7.74	0.005	0.394	0.389	19.607	-0.181	137.53
80	8.94	0.002	0.507	0.505	26.312	2.270	202.35
100	10.00	0.003	0.554	0.551	28.97	5.559	244.46
120	10.95	0.003	0.617	0.614	32.61	9.18	295.88
150	12.25	0.002	0.685	0.683	36.60	13.26	352.98
180	13.42	0.003	0.779	0.776	41.98	17.83	423.43
210	14.49	0.005	0.806	0.801	43.42	23.08	470.81
240	15.49	0.007	0.865	0.858	46.72	28.51	532.56
270	16.43	0.003	0.947	0.944	51.69	34.35	609.10
300	17.32	0.001	1.027	1.026	56.428	40.808	688.39
330	18.17	0.001	1.059	1.058	58.277	47.861	751.42
360	18.97	0.003	1.091	1.088	60.012	55.146	815.27

➤ Formula 2 replikasi 2

menit (t)	$\sqrt{t}$	Absorbansi		Absorbansi	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F2	F2- blanko			
0	0.00	0	0	0	0	0	0
10	3.16	0.001	-0.035	-0.036	-4.960	0.000	-35.112
20	4.47	0.001	0.000	-0.001	-2.936	-0.620	-25.178
30	5.48	0.002	0.017	0.015	-2.012	-0.987	-21.229
40	6.32	0.000	0.043	0.043	-0.393	-1.238	-11.550
50	7.07	0.001	0.091	0.090	2.324	-1.288	7.335
60	7.74	0.002	0.133	0.131	4.694	-0.997	26.170
80	8.94	0.002	0.288	0.286	13.653	-0.410	93.754
100	10.00	0.000	0.387	0.387	19.49	1.296	147.17
120	10.95	0.003	0.518	0.515	26.89	3.73	216.80
150	12.25	0.005	0.599	0.594	31.46	7.09	272.92
180	13.42	0.002	0.728	0.726	39.09	11.03	354.78
210	14.49	0.004	0.892	0.888	48.45	15.91	455.67
240	15.49	0.002	0.959	0.957	52.44	21.97	526.78
270	16.43	0.002	1.014	1.012	55.62	28.52	595.69
300	17.32	0.001	1.068	1.067	58.80	35.48	667.42
330	18.17	0.002	1.117	1.115	61.57	42.83	739.10
360	18.97	0.003	1.123	1.12	61.86	50.52	795.63

➤ Formula 2 replikasi 3

menit (t)	$\sqrt{t}$	Absorbansi		Absorban si	Kadar (ppm)	Koreksi Wuster (ppm)	Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
		Blanko	F2	F2- blanko			
0	0.00	0	0	0	0	0	0
10	3.16	-0.003	-0.005	-0.002	-2.994	0.000	-21.198
20	4.47	0.000	0.019	0.019	-1.780	-0.374	-15.254
30	5.48	0.004	0.068	0.064	0.821	-0.597	1.586
40	6.32	0.003	0.071	0.068	1.052	-0.494	3.949
50	7.07	0.002	0.099	0.097	2.728	-0.363	16.748
60	7.74	0.003	0.166	0.163	6.543	-0.022	46.171
80	8.94	0.002	0.289	0.287	13.711	0.796	102.706
100	10.00	0.002	0.384	0.382	19.20	2.510	153.72
120	10.95	0.001	0.526	0.525	27.47	4.91	229.23
150	12.25	0.005	0.678	0.673	36.02	8.34	314.10
180	13.42	0.002	0.749	0.747	40.30	12.85	376.26
210	14.49	0.001	0.865	0.864	47.06	17.88	459.81
240	15.49	0.002	1.015	1.013	55.68	23.77	562.43
270	16.43	0.003	1.029	1.026	56.43	30.73	617.02
300	17.32	0.004	1.067	1.063	58.57	37.78	682.10
330	18.17	0.004	1.098	1.094	60.36	45.10	746.62
360	18.97	0.002	1.128	1.126	62.21	52.65	813.13

Profil Pelepasan Formula 1**Profil Pelepasan Formula 2**

B. Contoh Perhitungan Masa Meloxicam Terlepas Melalui Membran Selofan Menggunakan Alat Sel Difusi Franz.

Pada pengambilan sampel (replikasi 1) F(1) sebanyak 1 ml sampel

Diketahui :

Serapan menit ke-30 = 0,039 (setelah dikurangi serapan basis)

Persamaan regresi $y = 0,0173x + 0,0498$

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

✓ Pengambilan sampel menit ke-30

$$0,039 = 0,0173x + 0,0498$$

$$x = -0,624 \text{ ppm } (\mu\text{g/ml})$$

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

$$= \frac{2}{16} \times ((-0,624) + (-2,936)) = -0,879$$

✓ Jumlah kumulatif meloxicam persatuan luas

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

$$= \frac{-0,624 + (-0,879)}{2,26} \times 16 = -10,640 \mu\text{g/cm}^2$$

C. Hasil Uji Fluks Pelepasan Nanoemulsi Meloxicam

Formula	Replikasi	Fluks Pelepasan	Rerata $\pm$ SD
1 (8:2)	I	59,318	58.951 $\pm$ 0.479
	II	59,126	
	III	58,41	
2 (6:4)	I	56.079	56.664 $\pm$ 0.526
	II	56,812	
	III	57,1	

D. Hasil Uji Normalitas Fluks Pelepasan Nanoemulsi Meloxicam

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pelepasan
N		6
Normal Parameters ^a	Mean	57.8075
	Std. Deviation	1.33134
Most Extreme Differences	Absolute	.202
	Positive	.202
	Negative	-.175
Kolmogorov-Smirnov Z		.496
Asymp. Sig. (2-tailed)		.967
a. Test distribution is Normal.		

E. Hasil Uji Independent T Test Fluks Pelepasan Nanoemulsi Meloxicam

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
pelepasan	Equal variances assumed	.030	.870	5.570	4	.005	2.28767	.41073	1.14728	3.42805
	Equal variances not assumed			5.570	3.964	.005	2.28767	.41073	1.14321	3.43213

Lampiran 10: Sertifikat Analisis

A. Meloxicam

APEX HEALTHCARE LIMITED
Plot No.: 4710 - G.I.D.C., Ankleshwar-393 002, Gujarat. (India)

QUALITY CONTROL DEPARTMENT
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Name of the Product : MELOXICAM BP					
Batch No. :	MLAH051011516	Date of Receipt :	08.01.2016	A. R. No. :	FPMLAH0511516
Mfg. Date :	JAN. 2016	Sampled Qty. :	3 x 15 gm	A. R. Date :	13.01.2016
Exp. Date :	DEC. 2020 ✓	Packing :	-	Qty. Released :	207.00 Kgs.
Batch Size :	207.00 Kgs.	Drug Lic. No. :	G/25/1642 dt. 27.07.2007		

TESTS	SPECIFICATIONS	RESULTS
Description	A Pale yellow powder.	Pale yellow powder.
Solubility	Practically insoluble in water; soluble in dimethylformamide; very slightly soluble in ethanol (96%).	Complies
Identification	The infrared absorption spectrum is concordant with the reference spectrum.	Complies
Related Substances	Impurity A : NMT 0.1 % Impurity B : NMT 0.1 % Impurity C : NMT 0.05 % Impurity D : NMT 0.05 % Single Unknown Impurity : NMT 0.1 % Total Impurities : NMT 0.3 %	Not Detected 0.0215 % Not Detected 0.0365 0.0621 % 0.2590 %
Heavy Metals	Not more than 20 ppm	Complies
Loss on Drying	Not more than 0.5 % w/w	0.19 % w/w
Sulphated Ash	Not more than 0.1 % w/w	0.064 % w/w
Assay (On dried basis)	NLT 99.00 % and NMT 101.00 % of $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$.	99.67 % w/w

The Product Complies with respects to above tests and Prescribed Standard Specification as per BP²⁰¹⁵.

Analysed By: [Signature] Checked By: [Signature] Approved By: [Signature]
Date: 13.01.2016 Date: 13.01.2016 Date: 13.01.2016

PT. TRIDAYA [Signature]

B. Virgin Coconut Oil

LOBA Chemie
LABORATORY REAGENTS
& FINE CHEMICALS

ISO 9001:2008 REGISTERED

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name : - VIRGIN COCONUT OIL
Code no. : - 02582
CAS no. : - 8001-79-4
Lot no. : - L166771507
Mfg date : - JUL-2015
Exp date : - JUN-2020

Analyzed on: - 02/07/15

Sr. no.	Tests	Specifications	Results
1	Description	Colourless viscous liquid	Colourless viscous liquid
2	Free fatty acids	Passes test	Passes test
3	Specific gravity at 25°C	0.957 - 0.961	0.959
4	Hydroxyl Value	160 - 168	160
5	Saponification value	178.0 - 182.0	180.94
6	Iodine value	83.0 - 88.0	83
7	Acid value	Max. 2.0	0.77
8	Unsataponifiable matter	Max. 0.8%	<0.8%

This above product complies as per the specifications of LOBA CHEMIE PVT. LTD.

This document has been produced electronically and it is valid without signature.

Loba Chemie Pvt. Ltd.
Works : Plot No. D-22, MIDC, Tarapur Industrial Area, Boisar, Taluka-Palghar, District - Palghar, Pin - 401508 Tel: 91 02525-300000/300030
Regd office : 107 Wide House Road, Jehangir Villa, Colaba, Mumbai - 400005 Tel: 91 22 6663 6663, Fax: 91 22 22151099
info@lobachemie.com - www.lobachemie.com

LOBA/QC/FM/01 Rev.: 01/23.02 2015

C. Tween 80



Certificate of Analysis

8.22187.1000 Tween® 80 for synthesis
Batch S7252587

Batch Values	
Density (d 20 °C/ 4 °C)	1.077
Saponification value	53
Hydroxyl value	69
Identity (IR)	passes test

Due to its specific melting range the product may be solid, liquid, a solidified melt or a supercooled melt.

Date of examination (DD.MM.YYYY) 10.06.2016
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 30.06.2018

Dr. Oliver Schramel
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany): +49 6151 72-0
EMD Millipore Corporation - a subsidiary of Merck KGaA, Darmstadt, Germany
290 Concord Road, Billerica, MA 01821, USA, Phone: (978) 715-4321
SALSA Version 433637 /990000340233/ Date: 10.06.2016

Page 1 of 1

Lampiran 11: Dokumentasi Alat dan Pengujian

A. Hasil Nanoemulsi Blanko



B. Hasil Nanoemulsi Meloxicam



C. Uji Stabilitas Suhu Rendah



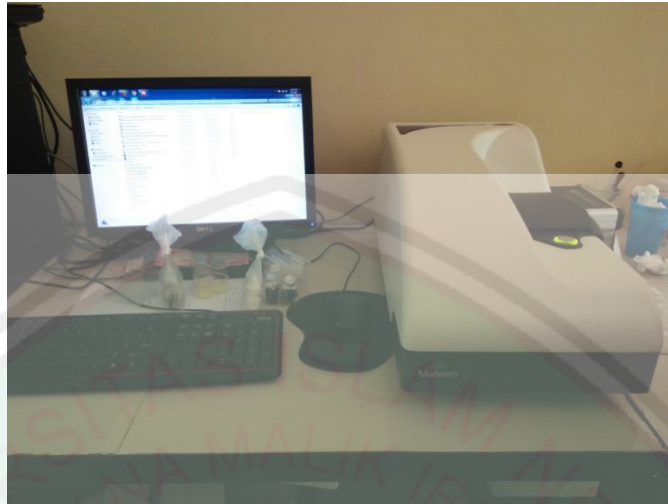
D. Uji Stabilitas Suhu Ruang



E. Uji Stabilitas Suhu Tinggi



F. Pengujian Ukuran Partikel dengan Alat *Particle Size Analyzer*



G. Pengujian Efisiensi Penjebakan dengan Sentrifugasi



H. Hasil Sentrifugasi



I. Pengujian Pelepasan dengan Sel Difusi Franz

