

**OPTIMASI FORMULA MELOXICAM DALAM SISTEM
SOLID LIPID NANOPARTICLE (SLN) SEBAGAI
PENGHANTARAN TRANSDERMAL**

SKRIPSI

Oleh:

**RADHINDA MEGAWATI
NIM. 14670001**



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2018**

**OPTIMASI FORMULA MELOXICAM DALAM SISTEM
SOLID LIPID NANOPARTICLE (SLN) SEBAGAI
PENGHANTARAN TRANSDERMAL**

SKRIPSI

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

**Oleh:
RADHINDA MEGAWATI
NIM. 14670001**

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2018**

**OPTIMASI FORMULA MELOXICAM DALAM SISTEM
SOLID LIPID NANOPARTICLE (SLN) SEBAGAI
PENGHANTARAN TRANSDERMAL**

SKRIPSI

Oleh :
RADHINDA MEGAWATI
NIM. 14670001

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji :
Tanggal : 30 November 2018

Pembimbing I

Rahmi Annisa, M.Farm, Apt
NIDT. 19890416 20170101 2 123

Pembimbing II

Begum Fauziah, S.Si., M.Farm
NIP. 19830628 200912 2 004



Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi

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

**OPTIMASI FORMULA MELOXICAM DALAM SISTEM
SOLID LIPID NANOPARTICLE (SLN) SEBAGAI
PENGHANTARAN TRANSDERMAL**

SKRIPSI

Oleh :
RADHINDA MEGAWATI
NIM. 14670001

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan untuk
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)
Tanggal : 30 November 2018

Ketua Penguji : Begum Fauziyah, S.Si.,M.Farm
NIP. 19830628 200912 2 004

Anggota Penguji : 1. Rahmi Annisa, M.Farm, Apt
NIDT. 19890416 20170101 2 123

2. Siti Maimunah, M.Farm., Apt.
NIP. 19870408 20160801 2 084

3. Achmad Nashichuddin, MA
NIP. 19730705 200003 1 002


(.....)


(.....)


(.....)


(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi




Dr. Rohatul Muli'ah, M.Kes., Apt
NIP. 19800203 200912 2 003

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Radhinda Megawati

NIM : 14670001

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Judul Penelitian : Optimasi Formula Meloxicam dalam Sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) sebagai Penghantaran Transdermal.

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

Malang, 30 November 2018

Yang membuat pernyataan,



Radhinda Megawati

NIM. 14670001

KATA PENGANTAR

Syukur alhamdulillah penulis haturkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **“OPTIMASI FORMULA MELOXICAM DALAM SISTEM SOLID LIPID NANOPARTICLE (SLN) SEBAGAI PENGHANTARAN TRANSDERMAL ”**dengan baik. Shalawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada junjungan kita baginda Rasulullah Muhammad SAW yang telah membawa ajaran agama islam kepada ummatnya sehingga kita dapat membedakan hal yang haq dan yang bathil. Skripsi ini merupakan salah satu syarat menyelesaikan program Strata-1 (S-1) di Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

Seiring terselesaikannya penyusunan skripsi ini, penulis ucapkan terima kasih seiring Do'a dan harapan jazakumullah ahsanal jaza' kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. Abd Haris, M.Ag selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. Dr. Bambang Pardjianto, Sp.B, Sp. BP-RE (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Ibu Dr. Roihatul Muti'ah, M.Kes., Apt selaku ketua Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Ibu Rahmi Annisa, M.Farm.,Apt dan Ibu Begum Fauziyah.S.Si.,M.Farm selaku dosen pembimbing skripsi, yang telah banyak memberikan pengarahan dan pengalaman yang berharga.
5. Ibu Siti Maimunah, M. Farm., Apt. selaku dosen penguji utama yang selalu memberi saran terbaiknya.
6. Bapak Achmad Nashichuddin, M.A selaku dosen penguji agama yang selalu memberi saran terbaiknya.
7. Mama, yang telah memberikan dukungan dan doanya serta membantu kelancara dalam penyusunan proposal skripsi ini.
8. Kakak-kakak dan adik serta keluarga besar yang selalu memberikan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan proposal skripsi ini.
9. Teman-teman yang senantiasa memberi semangat serta membantu dalam belajar dan memberi inspirasi menyelesaikan skripsi ini.

Penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan keterbatasan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu 'alaikum Wr. Wb

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
ABSTRAK	ix
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.4 Manfaat Penelitian	8
1.4.1 Manfaat Akademik	8
1.4.2 Manfaat Praktis.....	8
1.5 Batasan Masalah	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN).....	10
2.1.1 Pengertian <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN)	10
2.1.2 Tipe <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN).....	11
2.1.3 Keuntungan <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN).....	13
2.1.4 Komponen <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN)	14
2.1.5 Metode <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN).....	15
2.1.5.1 <i>High Shear Homogenization</i> dan <i>Ultrasonikasi</i>	15
2.1.5.2 HPH (<i>High Pressure Homogenization</i>).....	16
2.1.5.3 HSH (<i>High Shear Homogenization</i>).....	17
2.1.5.4 Metode Penguapan Pelarut.....	18
2.1.5.5 Ultrasonikasi atau Homogenisasi Kecepatan Tinggi.....	18
2.2 Anatomi dan Fisiologi Kulit	19

2.2.1 Anatomi Kulit.....	19
2.3 Penetrasi Perkutane.....	23
2.3.1 Rute Penetrasi Perkutane.....	23
2.3.2 Tahapan Penetrasi Perkutane.....	23
2.3.3 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkutane.....	25
2.3.3.1 Fisiologi Kulit.....	25
2.3.3.2 Sifat Fisikokimia Bahan Aktif.....	26
2.3.3.3 Pengaruh Pembawa	27
2.4 Pelepasan Obat.....	28
2.5 Surfaktan.....	28
2.6 Spektrofotometer UV-Vis	31
2.6.1 Komponen-Komponen Spektrofotometer UV-Vis.....	32
2.6.2 Cara Kerja dari Spektrofotometer.....	33
2.6.3 Keuntungan dari Spektrofotometer UV-Vis.....	33
2.7 <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM)	34
2.8 Bahan Penelitian	35
2.8.1 Meloxicam.....	35
2.8.2 <i>Gliseril Monostearat (GMS)</i>	36
2.8.3 Propilenglikol	37
2.8.4 Tween 80	38
2.8.5 Dapar Fosfat	39
2.9 Tinjauan Islam	41
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	
3.1 Bagan Kerangka Konseptual.....	45
3.2 Uraian Kerangka Konseptual	46
3.2 Hipotesis Penelitian	48
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	49
4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	50
4.2.1 Variabel Penelitian.....	50
4.2.2 Definisi Operasional	50
4.3 Waktu dan Tempat Penelitian.....	52
4.3.1 Waktu Penelitian.....	52
4.3.1 Tempat Penelitian.....	52

4.4	Alat dan Bahan Penelitian.....	53
4.4.1	Alat-alat Penelitian	53
4.4.2	Bahan-bahan Penelitian	53
4.5	Tahapan Penelitian.....	54
4.5.1	Dosis Meloxicam.....	54
4.5.2	Tahapan Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	55
4.5.2.1	Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	55
4.5.2.2	Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	55
4.5.3	Rancangan Formula.....	56
4.5.4	Pembuatan Meloxicam dalam sistem <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN)	58
4.5.5	<i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN) Base	58
4.5.6	Pembuatan Meloxicam dalam Basis Krim	58
4.5.7	Pembuatan Basis Krim	59
4.5.8	Evaluasi Sediaan.....	59
4.5.8.1	Uji Organoleptik.....	59
4.5.8.2	Pengukuran pH.....	60
4.5.8.3	Uji Viskositas	60
4.5.8.4	Pengukuran Ukuran Partikel	61
4.5.8.5	<i>Drug Entrapment</i>	62
4.5.8.6	Uji Kelembaban (<i>Moisture Analyzer</i>)	63
4.5.8.7	Uji Stabilitas Fisik.....	63
4.6	Analisis Statistika.....	64
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		
5.1	Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	66
5.1.1	Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	66
5.1.2	Penentuan Panjang Gelombang Meloxicam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	67
5.1.3	Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	67
5.2	Pembuatan <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN) Meloxicam.....	68
5.3	Pembuatan Krim Meloxicam	73

5.4 Evaluasi Fisik <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN) Meloxicam dan Krim Meloxicam.....	74
5.4.1 Uji Organoleptik.....	74
5.4.2 Uji Pengukuran pH.....	76
5.4.3 Uji Viskositas	80
5.4.4 Uji Pengukuran Partikel	84
5.4.5 Uji <i>Drug Entrapment</i>	87
5.4.6 Uji kelembaban (<i>Moisture Analyzer</i>)	88
5.4.7 Uji stabilitas fisik.....	91
5.4.8 Morfologi Partikel	102
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 Kesimpulan.....	104
6.2 Saran.....	105
DAFTAR PUSTAKA	106
LAMPIRAN.....	113

DAFTAR TABEL

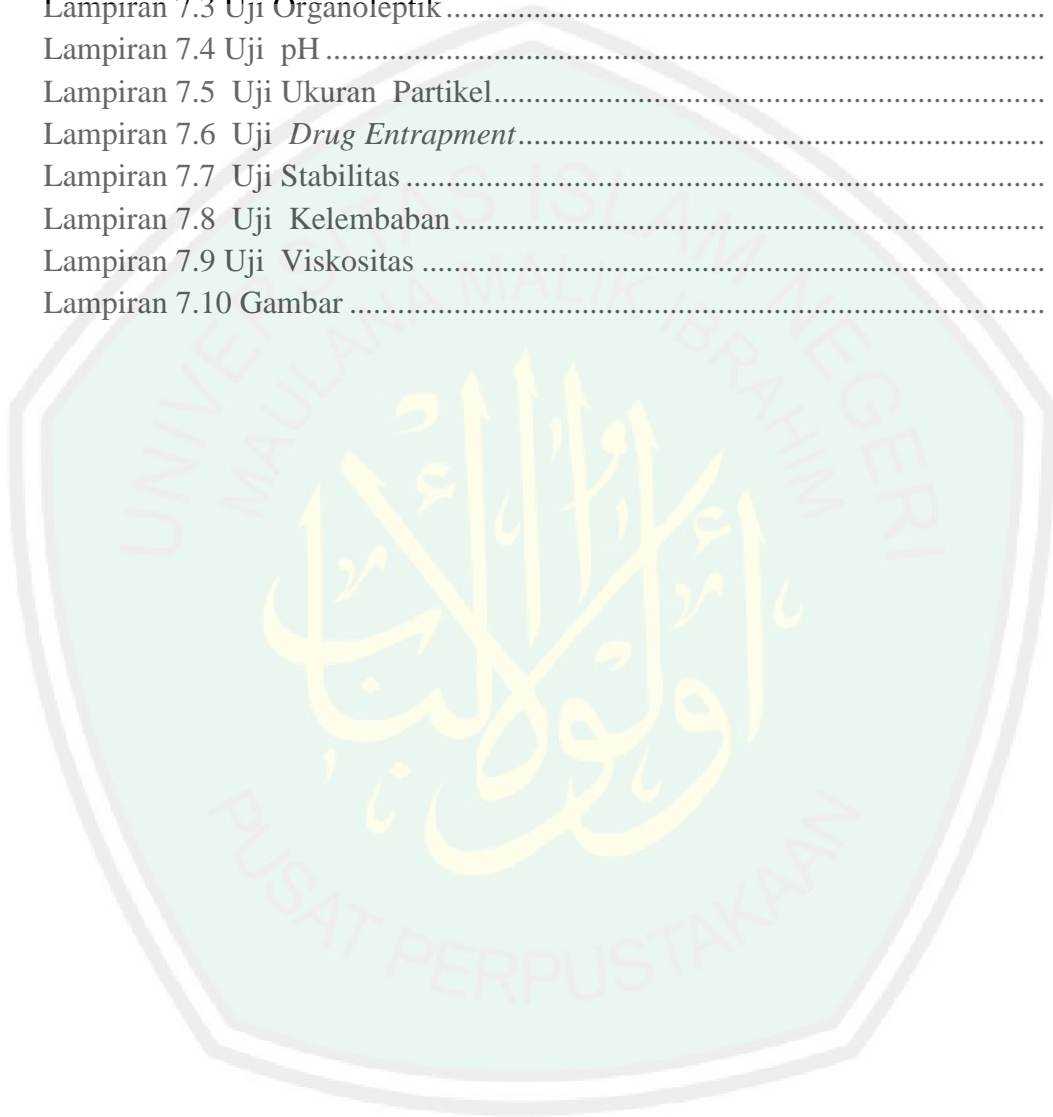
Tabel 4.1 Formula Meloxicam dalam Sistem <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN) ...	56
Tabel 4.2 Formula Sistem <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN) Tanpa Bahan Aktif..	57
Tabel 4.3 Formula Krim Meloxicam	57
Tabel 4.4 Formula Krim Meloxicam Tanpa Bahan Aktif.....	57
Tabel 5.1 Data Organoleptik <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN) Meloxicam.....	74
Tabel 5.2 Data Organoleptik Krim Meloxicam	76
Tabel 5.3 Hasil pengukuran pH <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN) Meloxicam	77
Tabel 5.4 Hasil pengukuran pH Krim Meloxicam.....	77
Tabel 5.5 Viskositas <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN) Meloxicam.....	80
Tabel 5.6 Viskositas Krim Meloxicam	80
Tabel 5.7 Ukuran Partikel <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN) Meloxicam.....	84
Tabel 5.8 Ukuran Partikel Krim Meloxicam.....	84
Tabel 5.9 Hasil Uji <i>drug entrapment Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN) Meloxicam	87
Tabel 5.10 Kelembaban <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> (SLN) Meloxicam	89
Tabel 5.11 Kelembaban Krim Meloxicam.....	89

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 <i>Sistem Solid Lipid Nanoparticle (SLN)</i>	10
Gambar 2.2 Tipe (SLN) berdasarkan letak bahan aktif	11
Gambar 2.3 Struktur Penampang Kulit	19
Gambar 2.4 Struktur Penampang Lapisan Epidermis	20
Gambar 2.5 Struktur Surfaktan	29
Gambar 2.6 Rumus Bangun Meloxicam	35
Gambar 3.1 Skema Kerangka Konseptual	45
Gambar 4.1 Tahapan Penelitian	54
Gambar 5.1 Panjang Gelombang Meloxicam	67
Gambar 5.2 Kurva baku meloxicam dalam larutan dapar fosfat pH 7,4	68
Gambar 5.3 Sediaan <i>Solid Lipid Nanoparticle (SLN)</i> Meloxicam	71
Gambar 5.4 Sediaan Krim Meloxicam	73
Gambar 5.5 a) Sediaan SLN base (b) SLN meloxicam	75
Gambar 5.6 a) Sediaan krim base (b) krim meloxicam	76
Gambar 5.7 Grafik Uji pH <i>Solid Lipid Nanoparticle (SLN)</i> Meloxicam	79
Gambar 5.8 Grafik Uji pH Krim Meloxicam	79
Gambar 5.9 Grafik Viskositas <i>Solid Lipid Nanoparticle (SLN)</i> Meloxicam	83
Gambar 5.10 Grafik Viskositas Krim Meloxicam	83
Gambar 5.11 Grafik Ukuran Partikel <i>Solid Lipid Nanoparticle (SLN)</i> Meloxicam	85
Gambar 5.12 Grafik Ukuran Partikel Krim Meloxicam	85
Gambar 5.13 <i>drug entrapment Solid Lipid Nanoparticle (SLN)</i>	88
Gambar 5.14 Hasil Uji Kelembaban <i>Solid Lipid Nanoparticle (SLN)</i> Meloxicam	89
Gambar 5.15 Hasil Uji Kelembaban Krim Meloxicam	89
Gambar 5.16 Grafik Uji Stabilitas (SLN) Meloxicam Pada Suhu Ruang ($28 \pm 2^{\circ}\text{C}$)	92
Gambar 5.17 Grafik Uji Stabilitas Krim Meloxicam Pada Suhu Ruang ($28 \pm 2^{\circ}\text{C}$)	92
Gambar 5.18 Grafik Uji Stabilitas <i>Solid Lipid Nanoparticle (SLN)</i> meloxicam pada Suhu Tinggi ($40 \pm 20^{\circ}\text{C}$)	95
Gambar 5.19 Grafik Uji Stabilitas Krim Meloxicam pada Suhu Tinggi ($40 \pm 20^{\circ}\text{C}$)	96
Gambar 5.20 Grafik Uji Stabilitas <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> pada Suhu Rendah	99
Gambar 5.21 Grafik Uji Stabilitas Krim Meloxicam pada Suhu Rendah	99
Gambar 5.22 Morfologi <i>Solid Lipid Nanoparticle</i> meloxicam	103

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 7.1 Perhitungan.....	113
Lampiran 7.2 Skema Kerja	115
Lampiran 7.3 Uji Organoleptik.....	118
Lampiran 7.4 Uji pH	119
Lampiran 7.5 Uji Ukuran Partikel.....	122
Lampiran 7.6 Uji <i>Drug Entrapment</i>	123
Lampiran 7.7 Uji Stabilitas	123
Lampiran 7.8 Uji Kelembaban.....	142
Lampiran 7.9 Uji Viskositas	146
Lampiran 7.10 Gambar	147



ABSTRAK

Megawati, Radhinda. 2018. Optimalisasi Formula Meloxicam dalam Sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Sebagai Penghantaran Transdermal. Skripsi. Jurusan Farmasi. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I: Rahmi Annisa, M. Farm., Apt; Pembimbing II: Begum Fauziah, S.Si., M.Farm; Penguji: Siti Maimunah, M.Farm., Apt; Penguji Agama : Achmad Nashichuddin. M.A

Pembimbing: (I) Rahmi Annisa, M. Farm., Apt
(II) Begum Fauziah, S.Si., M.Farm

Meloxicam memiliki kelarutan yang rendah dalam air, untuk meningkatkan kelarutan maka dibuat dalam sistem penghantaran *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh konsentrasi Tween 80 sebagai surfaktan dengan konsentrasi F1 (10%), F2 (11%), dan F3 (12%). Pengembangan sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan bahan aktif meloxicam menggunakan metode *High Shear Homogenization*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam dengan variasi konsentrasi Tween 80 menunjukkan hasil yang sesuai dengan spesifikasi yang telah ditentukan. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam memiliki tekstur yang lebih lembut dibandingkan krim meloxicam, kelembaban kedua sediaan > 60% dengan nilai *p-value* < 0,05, viskositas kedua sediaan < 3000 cPs dengan nilai *p-value* > 0,05. Kedua sediaan memiliki nilai pH yang sesuai dengan pH kulit yaitu 4,5-6,5, juga dikatakan stabil karena tidak mengalami perubahan fisik dan kimia pada saat penyimpanan dengan nilai *p-value* > 0,05. Ukuran partikel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam F1 (596,00 nm), F2(507,00 nm), dan F3 (297,40 nm), lebih kecil dibanding dengan krim meloxicam F1 (4180,00 nm), F2 (2905,00 nm) dengan nilai *p-value* < 0,05, dan F3 (1919,00 nm). Formula optimal pada *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam yaitu formula 3 dengan konsentrasi surfaktan Tween 80 sebesar 12% yang menghasilkan ukuran partikel paling kecil (297,40 nm) dengan *polydispersity index* (PDI) sebesar 0,10 dan memiliki *drug entrapment* yang paling besar yaitu (92,59%).

Kata kunci: meloxicam, *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN), krim, Tween 80, karakteristik, ukuran partikel, *drug entrapment*.

ABSTRACT

Megawati, Radhinda. 2018. Optimization of the Meloxicam Formula in *Solid Lipid Nanoparticle (SLN) System as Transdermal Delivery*. Thesis. Department of Pharmacist, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisor I: Rahmi Annisa, M. Farm., Apt; Advisor II: Begum Fauziyah, S.Si., M.Farm ; Examiner : Siti Maimunah, M.Farm., Apt; Religious Examiner : Achmad Nashichuddin. M.A.

Advisors: (I) Rahmi Annisa, M. Farm., Apt
(II) Begum Fauziyah, S.Si., M.Farm

Meloxicam has a low solubility on water. To increase its solubility, then made in the delivery system of Solid Lipid Nanoparticle (SLN). This study conducted to determine Tween 80 as a surfactant with various concentrations of 10% (F1), 11% (F2), and 12% (F3). The development of SLN system with meloxicam as an active ingredient used an High Shear Homogenization method.

The research showed that meloxicam SLN and meloxicam cream with concentration variations of Tween 80 had an appropriate result with predetermined specification. Meloxicam SLN had a softer texture than meloxicam cream. Both of meloxicam SLN and meloxicam cream had a humidity > 60% with p-value < 0,05, the viscosity of the two preparations < 3000 cPs with p-value > 0.05. Both preparations have a value of pH which was appropriate with skin pH, it was 4.5-6.5. Furthermore, both of them were stable because they did not change physically and chemically during the storage process with a p-value > 0,05. Particle size of meloxicam Solid Lipid Nanoparticles (SLN) are F1 (596,00 nm), F2 (507,00 nm), and F3 (297,40 nm). They were smaller than meloxicam creams (F1 (4180,00 nm), F2 (2905,00 nm) , and F3 (1919,00 nm)). The optimal formula of meloxicam Solid Lipid Nanoparticles (SLN) was formula 3 (F3) with a concentration of Tween 80 surfactant was 12%. Which was produced the smallest particle size (297,40 nm) with *polydispersity index (PDI)* of 0,10 and it had the highest absorption efficiency (92,59 %).

Keywords: meloxicam, *Solid Lipid Nanoparticle (SLN)*, cream, Tween 80, characteristics, particle size.

مستخلص البحث

ميغاوتي، راديندا. ٢٠١٨. **تفعيل صيغة ميلوكسيكام في نظام الجسيمات النانوية الشحمية الصلبة (SLN) كتوصيل الدواء عبر الجلد**. البحث الجامعي، قسم الصيدلة، كلية الطب والعلوم الصحية بجامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف الأول: رحمي أنيسة، الماجستير. المشرف الثاني: بغوم فوزية، الماجستير.

الكلمات الرئيسية: ميلوكسيكام، الجسيمات النانوية الشحمية الصلبة، كريم، توين ٨٠، خصائص، حجم الجسيمات.

ميلوكسيكام له ذوبان منخفض في الماء، ويتم صياغته في نظام توصيل الجسيمات النانوية الشحمية الصلبة. يهدف هذا البحث إلى معرفة أثر تركيز توين ٨٠ كسورفاكتانت بتركيزات مختلفة من ١٠٪ و ١١٪ و ١٢٪. يكون تطوير نظام الجسيمات النانوية الشحمية الصلبة مع المكونة النشطة ميلوكسيكام باستخدام طريقة خلط القص العالي. وأظهرت نتائج هذا البحث أن الجسيمات النانوية الشحمية الصلبة لميلوكسيكام و كريم ميلوكسيكام بتركيزات توين ٨٠ المختلفة تتوافقا مع مواصفات محددة. تكون الجسيمات النانوية الشحمية الصلبة لميلوكسيكام ملمسا وأكثر نعومة من كريم ميلوكسيكام. درجة حموضتهما أكبر من ٦٠٪ بقيمة احتمالية $> ٠,٠٠٥$ ، ودرجة لزوجتهما أصغر من ٣٠٠٠ ج ف س بقيمة احتمالية $< ٠,٠٠٥$. لكلتا الشكلين درجة الحموضة متساوية مع درجة حموضة الجلد، والتي كانت تتراوح بين ٤,٥ إلى ٦,٥. وهما ثابتان لأنهما لم تتغيرا فيزيائيا وكيميائيا أثناء التخزين. حجم الجسيمات النانوية الشحمية الصلبة لميلوكسيكام ١ هو ٥٩٦٠٠ نم، ف ٢ هو ٥٠٧,٠٠ نم، ف ٣ هو ٢٩٧,٤٠ نم وكل ذلك أقل من حجم كريم ميلوكسيكام ١ هو ٤١٨,٠٠ نم، ف ٢ هو ٢٩٠,٥٠٠ نم، ف ٣ هو ١٩١٩,٠٠ نم. الصيغة الفعالة من الجسيمات النانوية الشحمية الصلبة لميلوكسيكام هي الصيغة الثالثة بتركيز سورفاكتانت توين ٨٠ بمقدار ١٢٪ والتي أنتجت أصغر حجم للجسيمات (٢٩٧,٤٠ نم) مع مؤشر التشتت المتعدد بمقدار ٠,١٠ ولديها أعلى تفعيل الامتصاص (٩٢,٥٩٪).

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit reumatik merupakan penyakit yang banyak diderita oleh masyarakat Indonesia. Jumlah penderita reumatik di Asia 26% sementara di Indonesia mencapai 44%. Beberapa penyakit yang dapat digolongkan dalam golongan penyakit reumatik adalah *Osteoarthritis* (OA), *Arthritis Reumatoid* (AR), dan *Gout Arthritis*. Gejala utama yang sering dikeluhkan para penderita penyakit reumatik yaitu nyeri. Nyeri pada penyakit reumatik umumnya disebabkan oleh inflamasi (Waranugraha dkk., 2010).

Nyeri timbul karena aktivasi dan sensitisasi sistem nosiseptif, baik perifer maupun sentral, dalam keadaan normal, reseptor tersebut tidak aktif. Namun dalam keadaan patologis, misalnya inflamasi, nosiseptor menjadi sensitive bahkan hipersensitif reseptor tersebut aktif. Adanya pencederaan jaringan akan membebaskan berbagai jenis mediator inflamasi, seperti prostaglandin, bradikinin, histamin dan sebagainya. Mediator inflamasi dapat mengaktivasi nosiseptor yang menyebabkan munculnya nyeri (Lelo, 2001).

Berbagai usaha dilakukan untuk menghilangkan atau meringankan keluhan nyeri pada penderita reumatik, salah satunya menggunakan NSAID (*Non Steroid Anti Inflammatory Drug*). Meloxicam merupakan NSAID (*Non Steroid Anti Inflammatory Drug*) golongan asam enolat turunan oksikam yang memiliki mekanisme kerja menghambat sintesis enzim siklooksigenase-2 (COX-2) dan

prostaglandin, sehingga merupakan salah satu jenis obat yang telah banyak digunakan dalam mengatasi gejala nyeri pada penyakit *Osteoarthritis* (OA), *Arthritis Reumatoid* (AR), dan nyeri pada persendian yang bersifat lokal.

Meloxicam memiliki sedikit efek samping gangguan gastrointestinal, dispepsia, mual diare dan infeksi saluran cerna atas (Khusna dkk., 2015). Meloxicam diketahui memiliki kelarutan yang sukar dalam air bahkan praktis tidak larut air. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), meloxicam merupakan golongan obat BCS kelas II, Obat golongan BCS kelas II memiliki karakteristik kelarutan rendah dan permeabilitasnya tinggi dan 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 NSAID yang lain yaitu sebesar 7,5-15 mg/hari (Sweetman, 2009).

Karakteristik fisikokimia bahan aktif farmasi, bentuk sediaan, dan rute pemberian obat sangat berperan penting dalam menentukan kinerja, keamanan dan khasiat dari suatu produk obat (Shargel, 2004). Obat yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air, perlu dilakukan modifikasi dalam pembuatan sediaan farmasi untuk mencegah terjadinya efek samping seperti gangguan gastrointestinal, dispepsia, mual diare dan infeksi saluran cerna atas, maka penggunaan meloxicam dapat dikembangkan dalam bentuk sediaan topikal (Khusna dkk., 2015).

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). Sejauh ini belum ada modifikasi meloxicam untuk sediaan topikal, Oleh karena itu penggunaan topikal dapat menjadi solusi penghantaran obat golongan NSAID (*Non Steroid Anti Inflammatory Drug*) secara langsung menuju target penyakit sebagai bentuk modifikasi pengembangan formulasi sediaan farmasi yang baru, dengan demikian meloxicam dapat diformulasi dalam bentuk sediaan *transdermal*.

Sediaan transdermal yang ditujukan untuk memberikan efek sistemik, obat dengan sistem transdermal lebih fokus pada proses penetrasinya yang melalui kulit sehingga obat mencapai efek terapeutik. Sistem penghantaran transdermal memiliki beberapa keuntungan yakni, mengontrol penghantaran obat, sesuai untuk obat yang memiliki waktu paruh dan indeks terapi kecil, *menghindari first pass metabolisme*, mencegah iritasi pada saluran pencernaan, serta mencegah obat dari reaksi enzimatik pada dinding saluran cerna (Ameliana, 2013).

Tidak ada gejala yang tidak ada obatnya, hal ini mengingatkan pada sebuah hadits yang menyebutkan bahwa Allah telah menciptakan segala penyakit itu sudah ada obatnya yaitu sabda Rasulullah yang diriwayatkan oleh imam Ahmad sebagai berikut:

عن ابن مسعود قال المناوي بإسناد جيد سأله صلى الله عليه وسلم أعرابي، فقال: يا رسول الله أنتدأوى؟ قال: نعم فإن الله لم ينزل داء إلا أنزل له الشفاء، علمه من علمه وجهله من جهله، أخرجه أحمد والطبراني

Artinya: “Seorang Arab pedalaman telah bertanya kepada Rasulullah SAW: Wahai Rasulullah apakah kami (bila sakit harus) berobat? Rasulullah menjawab Ya, karena sesungguhnya Allah tidaklah menurunkan penyakit kecuali juga menurunkan obatnya. Orang yang tahu akan memahami dan orang yang bodoh tidaklah memahami” (al-Jauziyyah, 2008).

Nanopartikel merupakan sistem penghantaran partikulat yang banyak digunakan karena memiliki ukuran partikel dari 10 hingga 1000 nm. Penggunaannya ditujukan untuk memperbaiki indeks terapetik dari obat yang dienkapsulasi baik untuk melindungi dari degradasi enzimatik, memperbaiki profil farmakokinetika, menurunkan toksisitas atau mendapatkan pelepasan zat aktif terkendali. Menurut Amalia dkk (2015) nanopartikel telah muncul sebagai variasi pengganti untuk liposom sebagai pembawa obat. Keberhasilan penggunaan nanopartikel untuk penghantaran obat tergantung pada kemampuan nanopartikel untuk menembus membran, pelepasan kandungan zat aktif dan stabilitas nanopartikel dalam ukuran nanometer. Perkembangan teknologi nanopartikel merekomendasikan *lipid* sebagai pembawa alternatif. Nanopartikel ini dikenal sebagai nanopartikel *lipid* padat (*Solid Lipid Nanoparticle*).

Solid Lipid Nanoparticle (SLN) merupakan sistem pembawa berbasis nano teknologi yang tersusun atas sistem partikulat koloid dengan ukuran submikron (50-1000 nm) yang terdiri dari komponen *lipid* yang kompatibel, serta tetap berbentuk padat pada suhu kamar (Muller *et al.*, 2000). *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) telah banyak dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas dari obat dengan kelarutan dalam air yang rendah, dengan memperbaiki laju disolusinya (Muller *et al.*, 2000). Pemilihan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) sebagai sistem pembawa dikarenakan *lipid* penyusun *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dapat membentuk lapisan film pada permukaan kulit sehingga akan meningkatkan oklusi kulit dan menurunkan *transepidermal water loss*, dengan demikian efektivitas terapi akan meningkat (Muller *et al.*, 2009).

Beberapa keuntungan dari *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yaitu memungkinkan pelepasan obat terkendali obat yang di targetkan, meningkatkan stabilitas obat, tidak adanya toksisitas pembawa, menghindari penggunaan pelarut organik serta mudah apabila digunakan dalam produksi skala besar (Mehnert *et al.*, 1997). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Pallavi dan Kamalinder (2006) karena ukuran *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yang kecil maka dapat menyebabkan hidrasi kulit yang lebih baik, karena ukuran partikel yang kecil menutupi permukaan kulit dengan mengurangi air transdermal dan penguapan air pada kulit, sehingga kelembaban stratum korneum tinggi dan meningkatkan penetrasi obat.

Sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) memerlukan suatu penyusun polimer yang bisa membantu dalam proses penghantaran obat. Surfaktan merupakan salah satu komponen yang dapat membantu dalam proses penghantaran. Mekanisme kerja surfaktan adalah adsorpsi molekul surfaktan di permukaan cairan akan menurunkan tegangan permukaan dan apabila adsorpsi terjadi di antara cairan maka akan menurunkan tegangan antarmuka. Tween 80 merupakan salah satu surfaktan yang dapat digunakan dalam pembuatan sediaan semisolid. Tween 80 termasuk golongan surfaktan nonionik (Rowe *et al.*, 2006). Surfaktan yang dipilih Tween 80 dengan pertimbangan Tween 80 merupakan surfaktan yang aseptabel yang dapat menstabilkan nanopartikel dengan melapisi bentukan (Wang *et al.*, 2006). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Sukmawati dan Suprpto (2010) penggunaan Tween 80 sebagai surfaktan nonionik dirasa tepat karena dapat meningkatkan penetrasi 1,5 kali lipat.

Berdasarkan uraian sebelumnya, upaya dalam melakukan penelitian guna pengembangan teknologi dalam bidang pengobatan dapat dikatakan sebagai salah satu hal yang inovatif dan bermanfaat. Hal ini mengingatkan kita pada Ayat yang menggambarkan bahwa Allah SWT tidak menciptakan sesuatu dengan sia-sia, dan sebagai seorang mahasiswa farmasi harus bisa menjadikan ilmu pada bidang yang dilakukan dapat bermanfaat dan berguna. Allah swt berfirman Q.S. Ali-Imran (3):191

الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

Artinya : “(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” (Departemen Agama, 2005).

Tahap akhir dalam penelitian ini yaitu hasil formulasi meloxicam *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) menggunakan bahan aktif meloxicam dengan variasi konsentrasi surfaktan Tween 80 sebesar 10%, 11%, dan 12% yang akan dibandingkan dengan sediaan topikal krim meloxicam dengan variasi konsentrasi surfaktan Tween 80 sebesar 10%, 11%, dan 12%, krim meloxicam digunakan sebagai pembanding karena memiliki basis yang sama dengan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN), sehingga pada penelitian ini dapat diketahui apakah meloxicam dalam sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) menjadi sediaan yang lebih stabil, dengan tingkat solubilisasi yang tinggi, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas serta memiliki karakteristik yang lebih baik yang dari sediaan krim meloxicam.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimana perbandingan karakteristik *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dengan krim meloxicam menggunakan variasi Tween 80 (10%, 11%, dan 12%) pada berbagai uji karakteristik (organoleptik, pH, kelembaban, viskositas, stabilitas fisik, ukuran partikel, *drug entrapment* dan morfologi partikel)?
2. Berapa konsentrasi Tween 80 sebagai surfaktan pada sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yang memberikan hasil optimal?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas maka tujuan penelitian ini diantaranya adalah:

1. Mengetahui perbandingan karakteristik sistem meloxicam *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan krim meloxicam menggunakan variasi Tween 80 (10%, 11%, dan 12%) pada berbagai uji karakteristik (organoleptik, pH, kelembaban, viskositas, stabilitas fisik, ukuran partikel, *drug entrapment* dan morfologi partikel)
2. Mengetahui berapa konsentrasi tween 80 sebagai surfaktan pada sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yang memberikan hasil optimal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan kontribusi mengenai manfaat dan kelebihan adanya inovasi sediaan meloxicam dalam sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) menggunakan menggunakan variasi surfaktan Tween 80 (10%, 11%, dan 12%).

2. Bagi Penyusun

Menambah wawasan dan motivasi untuk terus berinovasi untuk dapat memberikan informasi mengenai karakteristik sediaan meloxicam dalam sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) menggunakan variasi surfaktan Tween 80 (10%, 11%, dan 12%).

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Bagi Masyarakat

Memberikan kontribusi informasi kepada masyarakat tentang sediaan meloxicam dalam sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) menggunakan variasi surfaktan Tween 80 (10%, 11%, dan 12%).

2. Bagi Peneliti Lain

Memberikan kontribusi dasar pemikiran untuk dilakukan penelitian selanjutnya.

1.5 Batasan Masalah

1. Bahan aktif yang digunakan adalah meloxicam.
2. Bentuk sediaan meloxicam pada penelitian ini adalah sediaan *Solid Lipid Nanoparticle (SLN)* dengan menggunakan menggunakan variasi surfaktan Tween 80 (10%, 11%, dan 12%).
3. Pengujian pada penelitian ini meliputi uji karakteristik fisik (organoleptik, pH, kelembaban (*moisture analyzer*), viskositas, stabilitas fisik, ukuran partikel, dan *drug entrapment*).
4. Meloxicam dalam sistem *Solid Lipid Nanoparticle (SLN)* akan dibandingkan dengan sediaan krim meloxicam untuk melihat formula yang hasilnya paling optimum.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN)

2.1.1 Pengertian *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN)

Solid Lipid Nanoparticle (SLN) merupakan suatu partikel yang dibuat dari lemak padat yang didispersikan dalam air sebagai fase luar dan distabilkan dengan surfaktan, dengan ukuran molekul 50 – 1000 nm (Muller *et al.*, 2009).



Gambar 2.1 Sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) (Ekambaram *et al.*, 2012)

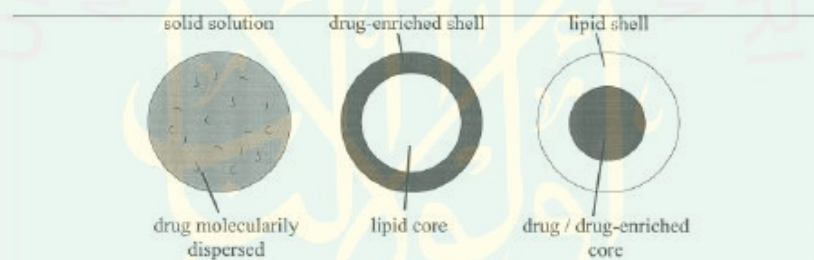
Solid Lipid Nanoparticle (SLN) diketahui dapat menjadi solusi dari permasalahan yang sering menyebabkan kegagalan dari suatu terapi diantaranya adalah ketidakcukupan konsentrasi obat, rendahnya kelarutan obat dalam larutan, tingginya fluktuasi kadar dalam plasma akibat bioavailabilitas tidak terkontrol. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) juga dapat menjadi solusi untuk formulasi sediaan dengan senyawa aktif yang tidak stabil terhadap oksidasi maupun cahaya (Muller *et al.*, 2002).

Solid Lipid Nanoparticle (SLN) dibuat dengan cara mendispersikan dalam air sebagai fase luar dan distabilkan dengan surfaktan. Surfaktan yang dapat

digunakan untuk menstabilkan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) misalnya Tween 80, *Sodium Dodecyl Sulfate* (SDS), dan *lecithin*. Alternatif yang lain selain menggunakan surfaktan yaitu menggunakan stabilizer steric misalnya Polaxamer 188 atau menggunakan bahan yang dapat meningkatkan viskositas fase luar misalnya *ethyl cellulose* (Wise, 2000).

2.1.2 Tipe *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN)

Terdapat tiga tipe *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) berdasarkan letak distribusi obat pada partikel SLN, yaitu :



Keterangan : Kiri : *Homogenous Matrix Model*
 Tengah : *Drug Enriched Shell Model*
 Kanan : *Drug Enriched Core Model*

Gambar 2.2 Tipe (SLN) berdasarkan letak bahan aktif (Ekambaram *et al.*, 2012)

a. *Homogenous Matrix Model*

Struktur ini diperoleh ketika menggunakan metode produksi cold homogenisation atau ketika mendispersikan obat yang sangat lipofilik dalam *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan metode *hot homogenization* lemak mengandung obat dalam bentuk terlarut secara molekuler, sehingga ketika lemaknya dipecah menjadi nanopartikel akan terbentuk struktur matriks lemak yang homogen dengan bahan obat didalamnya. Cara yang sama diperoleh

dengan metode *hot homogenization*, yaitu ketika droplet minyak mengalami pendinginan tanpa pemisahan fase. Model ini juga dapat diperoleh dengan tanpa penambahan surfaktan (Muller *et al.*, 2009).

b. Drug Enriched Shell Model

Tipe kulit terluar yang mengandung banyak bahan aktif dapat diperoleh selama proses pendinginan dari droplet minyak cair ke bentuk lemak padat ukuran nanopartikel. Bahan obat yang terlarut dalam fase air (mengandung emulgator atau surfaktan) mengalami penurunan kelarutan ketika pendinginan sehingga obat berpartisipasi ke fase minyak (Muller *et al.*, 2009).

c. Drug Enriched Core Model

Model ini diperoleh ketika obat mengalami presipitasi lebih dahulu sebelum *lipid* mengalami rekristalisasi, sehingga kulit luar menjadi kurang akan bahan obat. Hal ini dapat tercapai ketika melarutkan obat dalam lelehan *lipid* pada kelarutan jenuhnya. Pendinginan yang berlanjut menyebabkan rekristalisasi lemak disekitar inti sehingga obat terselubungi seperti membran. Akhirnya diperoleh inti yang kaya obat dikelilingi oleh lapisan lemak (Muller *et al.*, 2009). Struktur tersebut diperoleh karena pengaruh perbedaan komposisi formula (*lipid* dan surfaktan) dan kondisi produksi (Muller *et al.*, 2009).

2.1.3 Keuntungan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN)

Keuntungan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) menurut Muller *et al* (2009) antara lain :

- a. Matriks padat mampu memberikan fleksibilitas dalam mengontrol pelepasan bahan obat sehingga mobilitas obat dalam *lipid* padat menjadi lebih rendah.
- b. Meningkatkan stabilitas obat, matriks padat mampu melindungi degradasi bahan aktif dari reaksi kimia misalnya oksidasi.
- c. Meningkatkan hidrasi kulit.
- d. Meningkatkan penetrasi obat masuk ke kulit, *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) memberikan efek oklusi sehingga dapat meningkatkan penetrasi bahan aktif melalui stratum korneum dengan meningkatkan hidrasi.
- e. Toksisitas rendah, preparasi *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) hanya dengan melelehkan lemak padat kemudian mendispersikannya dalam fase air dengan menggunakan emulgator atau surfaktan yang bahan- bahannya tidak toksik bagi tubuh.

Solid Lipid Nanoparticle (SLN) menggabungkan keuntungan dan menghindari kelemahan dari pembawa koloid lain, namun *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) juga memiliki kelemahan seperti dapat menyebabkan degradasi obat jika pembuatannya menggunakan tekanan tinggi dan dapat terjadi fenomena gelasi yang menggambarkan perubahan viskositas dispersi nanopartikel *lipid* padat dari viskositas yang rendah menjadi kental seperti gel. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dibuat melalui homogenisasi dispersi cair dari *lipid* dan emulgator. *Lipid* yang digunakan disini dalam arti luas dan semua golongan

emulgator telah digunakan untuk menstabilkan dispersi *lipid* (Mehnert *et al.*, 1997).

2.1.4 Komponen *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN)

Komponen umum yang terdapat dalam *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meliputi, lemak padat, emulgator (surfaktan), dan air (Muller *et al.*, 2009).

a. *Lipid* Padat

Lipid padat sebagai bahan penyusun *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) umumnya tidak iritatif, sering digunakan pada sediaan farmasi. *Lipid* tersebut antara lain trigliserida (misalnya, tristearin, witepsol, dan dynasan), partial glycerides (misalnya, imwitor, dan compritol 888), asam lemak (misalnya, asam stearat, dan asam palmitat), steroid (misalnya, kolesterol), dan wax (misalnya, setil palmitat). Kehadiran mono dan diglyceride dalam lemak yang digunakan sebagai bahan matriks, membantu solubilisasi obat (Muller *et al.*, 2009).

b. Emulgator

Emulgator berfungsi menstabilkan dispersi *lipid*. Semua jenis emulgator dapat digunakan, namun yang paling sering digunakan adalah polaxamer, polisorbate, dan leticin. Kombinasi emulgator lebih efisien dalam mencegah aglomerasi partikel (Mehnert *et al.*, 1997).

Kelarutan obat dalam lelehan *lipid* dapat ditingkatkan dengan penambahan solubilizer. Tegangan permukaan berkurang secara linier dengan kenaikan konsentrasi surfaktan. Konsentrasi emulgator yang tinggi menurunkan tegangan permukaan dan memudahkan partisi partikel selama homogenisasi. Pengecilan

ukuran partikel berkaitan dengan peningkatan luas permukaan, dimana kelebihan molekul emulgator segera menyelubungi permukaan yang baru terbentuk karena lelehan lemak (Mehnert *et al.*, 1997).

2.1.5 Metode *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN)

Terdapat beberapa teknik dalam membuat *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) antara lain : *High Pressure Homogenization*, teknik mikroemulsi, *Emulsification-solven Evaporation*, *Emulsification Solven Diffusion*, injeksi pelarut, fase inversi, multiple emulsion, dan ultrasonikasi (Muller *et al.*, 2009). Pada penelitian ini menggunakan metode *High Shear Homogenization* karena pada metode ini akan memiliki hasil ukuran partikel yang lebih kecil.

2.1.5.1 *High Shear Homogenization* dan *Ultrasonikasi*

Solid Lipid Nanoparticle (SLN) dapat dibuat dengan pengadukan kecepatan tinggi atau dengan sonikasi. Keunggulan dari metode ini adalah alat yang digunakan banyak tersedia di setiap laboratorium. Permasalahan pada metode ini adalah distribusi ukuran partikel yang luas pada ukuran mikrometer. Hal ini dapat mengakibatkan ketidakstabilan secara fisika seperti agregasi partikel pada saat penyimpanan. Kontaminasi logam juga sangat mungkin terjadi pada proses ultrasonikasi sehingga untuk membuat formula yang stabil digunakan kombinasi antara pengadukan kecepatan tinggi dan sonikasi dengan pelelehan *lipid*. Tahap penting pada metode ini adalah tahap emulsifikasi dengan kecepatan tinggi antara fase lemak dan fase air yang kemudian dilanjutkan dengan tahap pendinginan

dimana emulsi yang terbentuk diaduk dengan kecepatan yang lebih rendah sampai suhu mencapai suhu kamar atau didispersikan dalam air dingin (Mukherjee *et al.*, 2009)

2.1.5.2 HPH (*High Pressure Homogenization*)

Salah satu keuntungan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dapat diproduksi dengan teknik homogenisasi tekanan tinggi. Teknik Homogenisasi Tekanan Tinggi (*High Pressure Homogenization*) ini mendorong cairan dengan tekanan tinggi (100-2000 bar) melalui celah sempit (dalam kisaran beberapa mikron) (Mehnert *et al.*, 1997).

Dua metode dasar untuk produksi *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan teknik ini adalah homogenisasi panas dan homogenisasi dingin, untuk kedua teknik ini obat dilarutkan dalam *lipid* yang telah dilelehkan pada suhu sekitar 5-10°C diatas titik lelehnya. Untuk teknik homogenisasi panas, obat yang telah dilarutkan dalam *lipid* dicampur dalam larutan surfaktan panas dengan suhu yang sama, kemudian dihomogenisasi menggunakan homogenizer. Untuk senyawa yang sensitif terhadap suhu dapat digunakan teknik homogenisasi dingin. Obat yang telah dilarutkan dalam *lipid* didinginkan, kemudian didispersikan dalam larutan surfaktan dingin. Selanjutnya dihomogenisasi pada atau dibawah suhu kamar (Muller *et al.*,2000).

Secara umum dibandingkan dengan teknik homogenisasi panas, ukuran partikel lebih besar dan distribusi ukuran partikel lebih luas dari sampel yang dihasilkan dengan teknik homogenisasi dingin. Kekurangan dari teknik

homogenisasi tekanan tinggi adalah dapat menyebabkan degradasi obat karena tekanan tinggi (Mehnert *et al.*, 1997).

2.1.5.3 HSH (*High Shear Homogenization*)

High Shear Homogenization adalah teknik dispersi yang pada awalnya digunakan untuk menghasilkan nanodispersi lipid padat. Keuntungannya adalah mudah dalam penanganannya dan penyebaran partikelnya luas. Namun kualitas dispersi sering terganggu oleh adanya mikropartikel (Mehnert *et al.*, 1997).

Pembuatan sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) menggunakan metode *High Shear Homogenization* dibagi menjadi 2, yaitu *Hot Homogenization* dan *Cold Homogenization*. *Hot Homogenization* dilakukan di atas titik lebur lemak. Pada teknik *hot homogenization* dapat digunakan homogenizer dengan tekanan yang tinggi dengan intensitas tinggi. Kelemahan metode ini adalah karena dilakukan pada suhu yang tinggi, maka kondisi ini akan memicu degradasi dari bahan aktif dan adanya kontaminasi logam dengan adanya intensitas ultrasonik yang tinggi (Mukherjee *et al.*, 2009). Sedangkan *Cold Homogenization* dikembangkan untuk mengatasi masalah yang ada pada metode *Hot Homogenization* seperti temperatur yang tinggi menyebabkan bahan aktif lebih cepat terdegradasi. Langkah pada teknik ini sama dengan *hot homogenization* hanya saja pada lemak yang sudah meleleh proses pendinginan dibuat cepat menggunakan es atau nitrogen cair untuk mendistribusikan bahan aktif ke dalam matriks lemak. Ukuran partikel yang dihasilkan dengan menggunakan *Cold*

Homogenization lebih besar dibandingkan dengan *Hot Homogenization* (Mukherjee *et al.*, 2009).

Metode pembuatan yang dipilih pada penelitian ini adalah *High Shear Homogenization* dengan pertimbangan ketersediaan alat dalam laboratorium dan prosesnya mudah dilakukan (Mukherjee *et al.*, 2009).

2.1.5.4 Metode Penguapan Pelarut

Metode ini dikarakterisasi dengan kebutuhan akan pelarut organik. Bahan lipofilik dilarutkan dalam pelarut organik kemudian diemulsifikasi dalam fase air. Setelah itu dilakukan penguapan pelarut sehingga *lipid* mengendap membentuk nanopartikel *lipid* padat. Keuntungan prosedur ini adalah proses homogenisasi dapat menghindari tegangan panas. Sedangkan kelemahannya adalah menggunakan pelarut organik (Mehnert *et al.*, 1997).

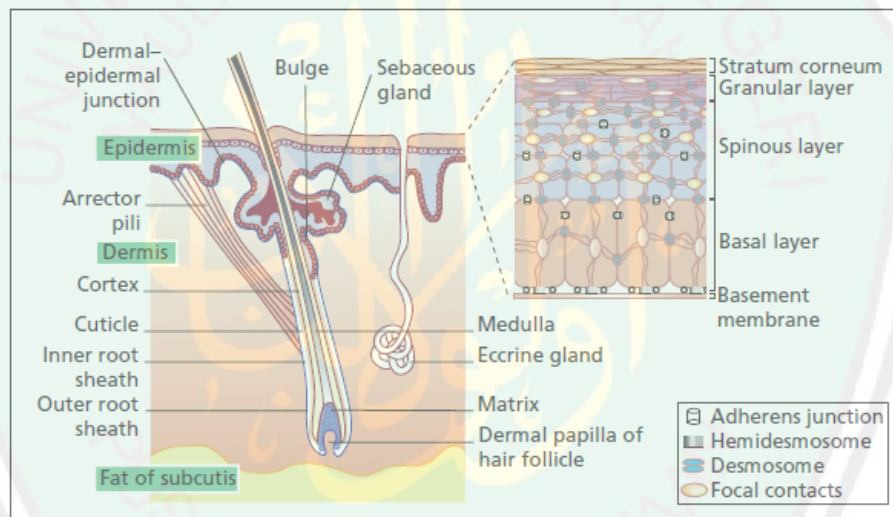
2.1.5.5 Ultrasonikasi atau Homogenisasi Kecepatan Tinggi

Solid Lipid Nanoparticle (SLN) juga dapat dikembangkan melalui teknik homogenisasi dengan kecepatan tinggi atau ultrasonikasi, yang paling menguntungkan dari kedua teknik ini adalah peralatan yang digunakan sederhana dan sangat umum di setiap laboratorium. Masalah pada teknik ini adalah distribusi ukuran partikel yang luas mulai dari kisaran mikrometer dan ketidakstabilan ukuran partikel pada saat penyimpanan. Untuk membuat formulasi yang stabil dapat dilakukan dengan menggabungkan teknik homogenisasi kecepatan tinggi dan ultrasonikasi dan dilakukan pada suhu relatif tinggi (Eldem *et al.*, 1991).

2.2 Anatomi dan Fisiologi Kulit

2.2.1 Anatomi Kulit

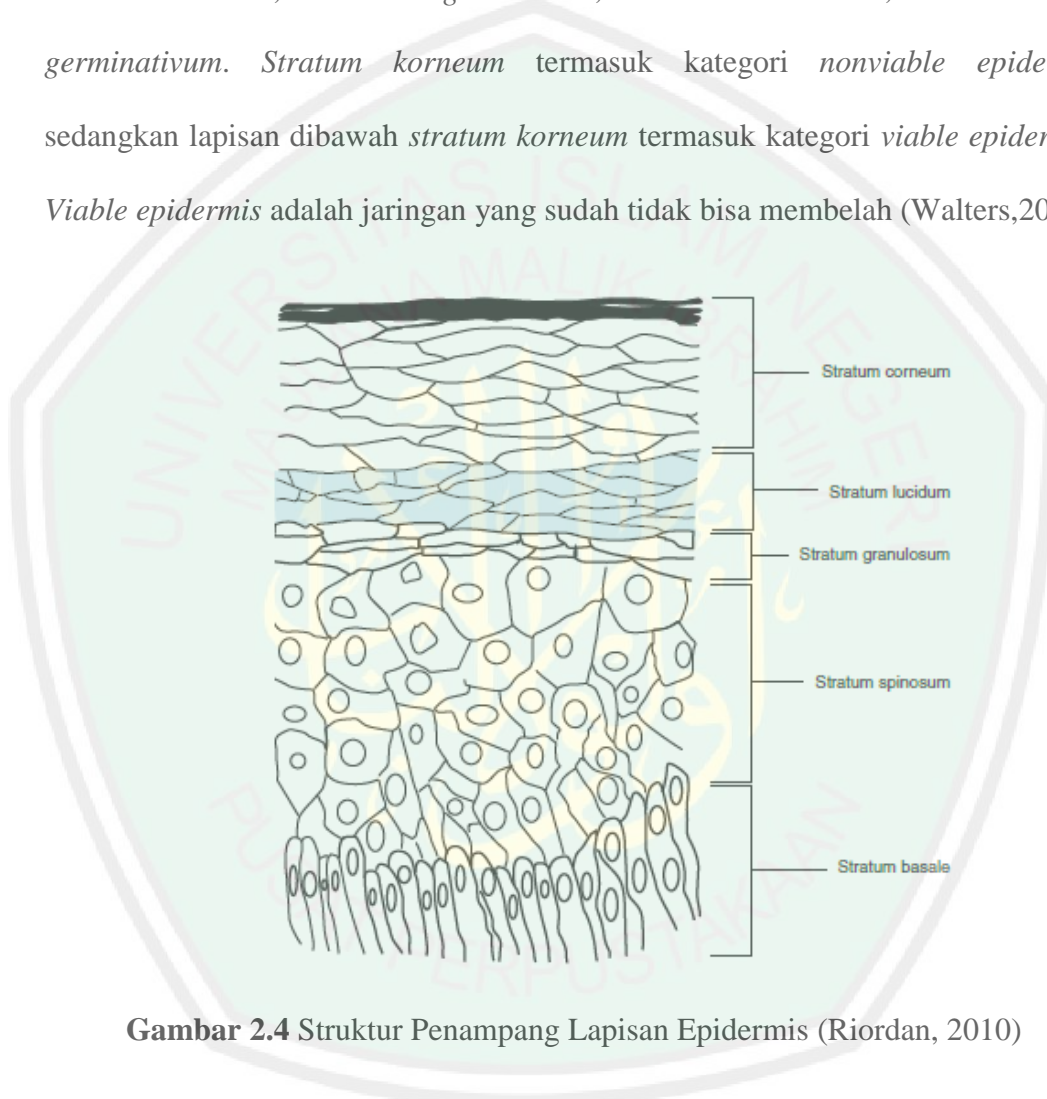
Kulit merupakan organ tubuh manusia yang paling luas dan tersebar hampir merata di seluruh tubuh. Kulit memiliki tebal 0,05-1 mm yang bagian luarnya lebih tebal dari bagian dalamnya (Walters, 2007). Kulit tersusun dari tiga lapisan, yaitu lapisan epidermis, dermis, dan subkutan, dimana masing masing lapisan tersusun oleh bermacam-macam jaringan dan sel (Primadiati, 2001).



Gambar 2.3 Struktur Penampang Kulit (McGrath, 2004)

a. Lapisan Epidermis

Lapisan epidermis tersusun dari beberapa lapis yaitu *stratum korneum*, *stratum lusidum*, *stratum granulosum*, *stratum mukosum*, dan *stratum germinativum*. *Stratum korneum* termasuk kategori *nonviable epidermis* sedangkan lapisan dibawah *stratum korneum* termasuk kategori *viable epidermis*. *Viable epidermis* adalah jaringan yang sudah tidak bisa membelah (Walters,2007)



Gambar 2.4 Struktur Penampang Lapisan Epidermis (Riordan, 2010)

Berikut ini adalah macam-macam lapisan epidermis :

1. *Stratum corneum*

Stratum corneum merupakan lapisan epidermis yang paling atas, dan menutupi semua lapisan epidermis dalam. *Stratum corneum* terdiri atas beberapa lapis sel pipih, tidak memiliki inti, tidak mengalami proses metabolisme, tidak

bewarna merupakan lapisan epidermis yang paling atas, dan menutupi semua lapisan epidermis dalam. *Stratum corneum* terdiri atas beberapa lapis sel pipih, tidak memiliki inti, tidak mengalami proses metabolisme, tidak bewarna dan sangat sedikit sekali mengandung air. Pada telapak tangan dan telapak kaki jumlah baris keratonosit jauh lebih banyak, karena dibagian ini lapisan *stratum corneum* jauh lebih tebal. *Stratum corneum* ini sebagian besar terdiri dari keratin yaitu sejenis protein yang tidak larut dalam air dan sangat resisten terhadap bahan-bahan kimia (Harien, 2010).

2. *Stratum lucidum*

Stratum lucidum disebut juga lapisan barier, terletak tepat di bawah *stratum corneum* dan dianggap sebagai penyambung *stratum corneum* dengan lapisan berbutir. *Stratum lucidum* terdiri dari protoplasma sel-sel jernih yang lebih kecil, tipis dan bersifat translusen sehingga dapat dilewati sinar (tembus cahaya). Lapisan ini sangat tampak jelas pada telapak tangan dan telapak kaki (Harien, 2010).

3. *Stratum Granulosum*

Stratum Granulosum ditandai oleh 3-5 lapis sel polygonal gepeng yang intinya ditengah dan sitoplasma terisi oleh granula basofilik kasar yang dinamakan granula keratohialin yang mengandung protein kaya akan histidin, terdapat sel langerhans (Perdanakusuma, 2007).

4. Stratum Spinosum

Terdapat berkas-berkas filamen yang dinamakan tonofibril, dianggap filamen-filamen tersebut memegang peranan penting untuk mempertahankan kohesi sel dan melindungi terhadap efek abrasi (Perdanakusuma, 2007).

5. Stratum Basale

Terdapat aktifitas mitosis yang hebat dan bertanggung jawab dalam pembaharuan sel epidermis secara konstan. Epidermis diperbaharui setiap 28 hari untuk migrasi ke permukaan, hal ini tergantung letak, usia dan faktor lain. Merupakan satu lapis sel yang mengandung melanosit (Perdanakusuma, 2007).

b. Lapisan Dermis

Merupakan bagian paling penting di kulit yang terdiri atas jaringan ikat yang menyokong epidermis dan menghubungkannya dengan jaringan subkutis. Tebalnya bervariasi, yang paling tebal pada telapak kaki sekitar 3 mm. Dermis terdiri dari 2 lapisan dengan batas tak nyata yaitu stratum papilare dan stratum reticular. Dermis mempunyai banyak jaringan pembuluh darah. Dermis juga mengandung beberapa derivat epidermis yaitu folikel rambut, kelenjar sebacea dan kelenjar keringat. Kualitas kulit tergantung banyak tidaknya derivat epidermis di dalam dermis (Perdanakusuma, 2007).

c. Lapisan Subkutan

Subkutan merupakan lapisan kulit yang terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya. Lemak subkutan ini tersebar pada seluruh tubuh sebagai lapisan fibrofatty, kecuali pada kelopak mata dan daerah kelamin laki-laki. Sel lemak berbentuk bulat, berukuran besar, dan dengan inti terletak

dipinggir karena sitoplasma lemak yang bertambah. Sel-sel ini membentuk kelompok yang dipisahkan satu dan lainnya oleh trabekula fibrosa. Lapisan subkutan berfungsi sebagai perlindungan terhadap suhu dan mekanik (Barry, 1983).

2.3 Penetrasi Perkulatan

Penetrasi perkulatan adalah suatu proses penembusan membran kulit oleh obat dan bahan kimia. Proses tersebut terjadi pada saat pemakaian sediaan topikal baik ditujukan sebagai antimikroba, pengobatan penyakit kulit, pemakaian sistemik, maupun untuk nutrisi kulit (Lachman *et al.*, 1994).

2.3.1 Rute Penetrasi Perkulatan

Bila suatu obat digunakan secara topikal, maka obat akan keluar dari pembawa dan berpenetrasi melalui stratum korneum (Lachman *et al.*, 1994). Penetrasi bahan melewati kulit dapat terjadi melewati tiga rute, yaitu melewati folikel rambut dengan kelenjar sebaseousnya, melewati kelenjar keringat, atau menembus stratum korneum (Barry, 1983).

2.3.2 Tahapan Penetrasi Perkulatan

Penetrasi transepidermal dapat secara interseluler dan intraseluler. Penetrasi interseluler merupakan jalur yang dominan, obat akan menembus stratum korneum melalui ruang antar sel pada lapisan *lipid* yang mengelilingi sel korneosit. Difusi dapat berlangsung pada matriks *lipid* protein dari stratum

korneum. Setelah berhasil menembus stratum korneum obat akan menembus lapisan epidermis sehat di bawahnya, hingga akhirnya berdifusi ke pembuluh kapiler. Penetrasi secara intraseluler terjadi melalui difusi obat menembus dinding stratum korneum sel korneosit yang mati dan juga melintasi matriks *lipid* protein stratum korneum, kemudian melewatinya menuju sel yang berada di lapisan bawah sampai pada kapiler di bawah stratum basal epidermis dan berdifusi ke kapiler (Yanhendri, 2012).

Penetrasi perkutan meliputi disolusi obat dalam pembawanya, difusi obat terlarut (solut) dari pembawa menuju permukaan kulit, dan penetrasi obat melalui lapisan kulit, yaitu stratum korneum. Dari ketiga proses tersebut, proses melewati stratum korneum adalah proses yang paling lambat. Oleh sebab itu, proses yang ketiga merupakan rate limiting step yang mengontrol permeasi (Martin, 1993).

Partikel obat harus terlarut sehingga partikel obat dapat berdifusi ke dalam pembawa untuk mencapai permukaan antara stratum korneum dan pembawa. Kemudian obat mengalami partisi dalam stratum korneum dan berdifusi ke lapisan epidermis berikutnya. Sebagian obat terikat pada tempat depo, sisanya berpartisi dan kemudian berdifusi ke bagian viable epidermis. Selanjutnya molekul obat berpartisi ke dermis dan mengalami berbagai proses, antara lain berinteraksi dengan reseptor atau mengalami partisi ke dalam lapisan lemak subkutan untuk disimpan dalam depo lemak (Barry, 1983).

2.3.3 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkutan

Faktor – faktor yang mempengaruhi penetrasi perkutan antara lain : fisiologi kulit, sifat fisikokimia bahan aktif, dan sifat pembawa.

2.3.3.1 Fisiologi Kulit

1. Umur kulit

Semakin bertambah umur, permeabilitas kulit semakin berkurang. Hal ini disebabkan oleh hilangnya air dari epidermis (Barry, 1983).

2. Kondisi kulit

Kondisi kulit yang tidak sempurna seperti luka akan merubah permeabilitas dari kulit terhadap penetrasi obat. Penetrasi akan lebih besar pada kulit yang rusak jika dibandingkan dengan kulit yang utuh (Barry, 1983).

3. Lokasi kulit

Pada individu yang sama dengan lokasi yang berbeda, terdapat perbedaan permeabilitas. Penetrasi tergantung pada perbedaan anatomi dan tebalnya lapisan membran (Barry, 1983).

4. Hidrasi kulit

Hidrasi mempengaruhi penetrasi, hal ini disebabkan karena hidrasi mempengaruhi jaringan kulit secara fisik dan juga akan mengubah koefisien difusi dari bahan obat sehingga meningkatkan kecepatan penetrasi. Derajat hidrasi kulit dipengaruhi oleh kelembaban lingkungan dan pengeluaran keringat, semakin lembab udara maka hidrasi kulit semakin besar (Ansel, 1985).

5. Variasi jenis

Karakteristik kulit manusia dan hewan mempunyai perbedaan yang besar, misalnya ketebalan stratum korneum, jumlah lubang apendiks, dan kelenjar keringat. Perbedaan struktur akan memberikan efek yang berbeda terhadap rute penetrasi dan resistensi dari kulit (Barry, 1983).

6. Aliran darah

Jika aliran darah meningkat maka bahan obat yang menuju sistemik akan meningkat. Jika terjadi penyempitan dari pembuluh darah yang menuju dermis maka kecepatan penetrasi melalui kulit akan menurun (Banker, 1979).

7. Temperatur kulit

Melalui mekanisme fisiologi kulit yang normal, temperatur kulit berubah-ubah dalam rentang yang sempit. Kecepatan penetrasi bahan obat melewati kulit dapat berubah bila kondisi tubuh mengalami peningkatan temperatur. Temperatur kulit akan meningkat pada keadaan oklusif (Barry, 1983). Dalam keadaan oklusif, air pada kulit tidak akan menguap, sehingga akan meningkatkan hidrasi. Hidrasi yang meningkat akan melunakkan jaringan stratum korneum dan timbul efek sponging yang akan meningkatkan penetrasi (Ansel, 1985).

2.3.3.2 Sifat Fisikokimia Bahan Aktif

1. Koefisien partisi

Koefisien partisi merupakan perbandingan konsentrasi obat dalam stratum korneum dengan kadar obat dalam pembawa. Bila suatu obat mempunyai nilai koefisien partisi besar, maka obat lebih larut dalam stratum korneum daripada

dalam pembawa sehingga kadar obat dalam stratum korneum lebih besar daripada kadar obat dalam pembawa. Koefisien partisi lemak atau air mempengaruhi kecepatan transpor (Lachman, 1994).

2. Kelarutan obat

Kelarutan bahan obat dalam air menentukan konsentrasinya untuk terabsorpsi. Semakin banyak bahan obat yang tersedia dalam keadaan terlarut maka semakin besar pula ketersediaan bahan obat yang akan menembus membran (Lachman, 1994).

3. Koefisien Difusi

Koefisien difusi menggambarkan perjalanan obat yang terpenetrasi melalui stratum korneum. Koefisien difusi obat dalam stratum korneum biasanya sangat rendah karena pergerakan molekul obat dalam lapisan ini sangat pelan sehingga merupakan faktor yang menentukan dalam penetrasi percutan. Jika koefisien difusi besar, maka kecepatan penetrasi juga besar (Aulthon, 1988). Jika kulit dalam keadaan sakit atau jika difusi obat dalam pembawa sangat pelan, maka tahap penentu kecepatan dalam proses penetrasi percutan adalah pelepasan obat dari pembawa (Ansel, 1985).

2.3.3.3 Pengaruh Pembawa

Pembawa dapat mengubah kondisi fisik serta permeabilitas kulit terhadap obat. Pemilihan jenis dan komposisi bahan pembawa sediaan kulit diharapkan dapat memperbaiki kecepatan dan jumlah difusi zat aktif sesuai tujuan pembuatan sediaan. Pembawa yang dapat meningkatkan jumlah air yang tertahan pada kulit

umumnya mempengaruhi absorpsi obat. Pembawa yang bersifat lipofilik bekerja sebagai penghalang air sehingga air tidak dapat keluar dan tertahan dalam stratum korneum sehingga menyebabkan hidrasi kulit. Hidrasi pada stratum korneum ini akan meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit (Lachman, 1994).

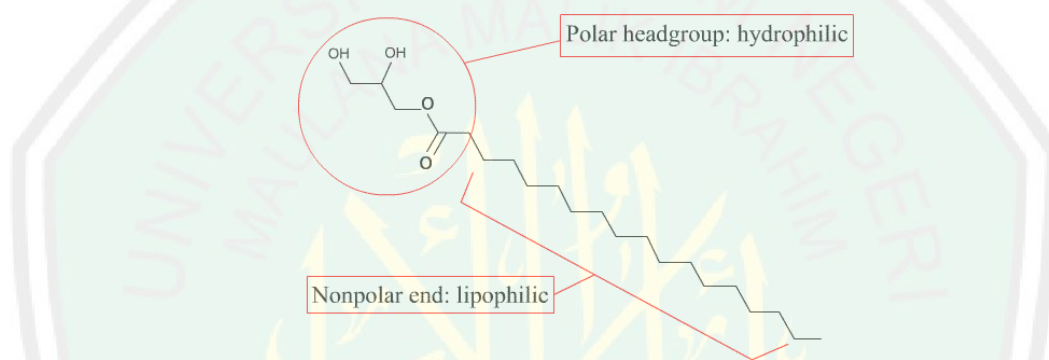
2.4 Pelepasan Obat

Sejumlah obat yang terdapat pada kulit luar dan permukaan partikel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) lepas secara cepat (*burst release*), sedangkan obat yang terdapat pada inti lepas dalam waktu yang lama (*prolong release*). Semakin tinggi temperatur produksi dan kadar surfaktan akan meningkatkan burst release yang terjadi (Muller *et al*, 2009). Faktor yang menyebabkan pelepasan cepat (burst release) adalah luas permukaan yang besar dari partikel *lipid*, sehingga jarak difusi menjadi semakin kecil dan koefisien difusi meningkat (Muhlen *et al.*, 1997).

2.5 Surfaktan

Surfaktan adalah suatu bahan yang aktif pada antarmuka antara dua fase, seperti pada antarmuka antara fase hidrofilik dan hidrofobik. Molekul surfaktan akan berkumpul pada antarmuka dan menurunkan tegangan permukaannya (Atkins, 1994). Surfaktan menurunkan tegangan permukaan air dengan cara mengadsorpsi pada antarmuka gas-cair. Surfaktan juga mengurangi tegangan permukaan minyak dan air dengan cara mengadsorpsi pada antarmuka cair-cair (Schramm, 2000). Salah satu fungsi surfaktan adalah sebagai pengemulsi, yaitu

sebagai pendispersi suatu cairan ke dalam cairan lain yang tidak saling campur karena surfaktan memiliki gugus polar dan gugus non polar sekaligus dalam satu molekulnya. Sehingga satu sisi surfaktan akan mengikat minyak yang bersifat non polar dan sisi lainnya akan mengikat air yang bersifat polar. Penambahan surfaktan ke dalam suatu campuran minyak-air dimaksudkan agar substrat (minyak) lebih larut dalam air.



Gambar 2.5 Struktur Surfaktan

Larutnya substrat non polar ini, proses metabolisme dapat berlangsung dengan cepat. Surfaktan berperan sebagai elektrolit dalam larutan encer, tetapi dalam konsentrasi yang lebih tinggi menghasilkan peran yang berbeda. Hal ini dijelaskan melalui bentuk formasi agregat dari molekul yang besar disebut dengan misel (Schramm, 2000). Surfaktan digunakan secara luas dan ditemukan dalam berbagai aplikasi seperti pada industri perminyakan karena kemampuannya yang baik sekali dalam memengaruhi sifat-sifat permukaan dan antarmuka. Sifat yang luar biasa dari larutan encer surfaktan berasal dari keberadaan gugus hidrofilik (kepala) dan gugus hidrofobik (ekor) pada molekulnya. Gugus polar atau ionik biasanya berinteraksi kuat dengan lingkungan berair melalui interaksi dipol-dipol. Sifat dasar dari gugus polar ini yang digunakan dalam pembagian kategori

surfaktan (Schramm, 2000). Gugus hidrofilik adalah gugus polar seperti karboksilat, sulfonat, sulfat, fosfat, garam aluminium kuartener, dan lain-lain, sedangkan gugus hidrofobik adalah rantai karbon dengan panjang 8 hingga 22.

Berdasarkan gugus hidrofilik, surfaktan dibagi menjadi tiga, yaitu ionik (kationik dan anionik), nonionik (gugus hidrofilik tidak bermuatan), dan amfoterik (dapat bermuatan positif dan negatif). Surfaktan nonionik berbeda dari surfaktan anionik dan kationik, molekulnya tidak bermuatan ketika dilarutkan dalam media berair. Kehidrofilikannya disebabkan oleh ikatan hidrogen antara molekul surfaktan dengan molekul-molekul air. Umumnya surfaktan nonionik mengandung rantai poli-etilen oksida sebagai gugus hidrofilik. Poli-etilen oksida adalah polimer yang larut dalam air (Tharwat, 2005). Rantai poli-etilen oksida dari surfaktan non ionik biasanya sangat panjang sedangkan rantai yang sedang dan lebih pendek dimiliki oleh surfaktan kationik (Holmberg *et al.* 2002).

Polioksietilen sorbitan monooleat yang biasa disebut juga dengan Tween 80 termasuk dalam jenis surfaktan nonionik yang berasal dari sorbitan polioksilat dan asam oleat. Rumus molekulnya adalah $C_{64}H_{124}O_{26}$. Tween 80 memiliki bobot molekul 1310 gram/mol, densitas sebesar 1.06-1.09 gram/mL. Tween 80 berupa cairan kental berwarna kuning dan larut dalam air. Gugus hidrofiliknya adalah polieter yang disebut juga gugus polioksietilen (polimer dari etilen oksida). Tween 80 biasa digunakan dalam es krim dan obat tetes mata. Tween 80 merupakan surfaktan nonionik yang bersifat biodegradabel dan tidak toksik (Quintero *et al.* 2005).

2.6 Spektrofotometer UV-Vis

Spektrofotometer UV-Visible adalah alat yang umum digunakan di laboratorium kimia. Alat ini biasanya digunakan untuk analisa kimia kuantitatif, namun dapat juga digunakan untuk analisa kimia semi kualitatif. Prinsip kerja spektrofotometer UV-Vis, didasarkan pada fenomena penyerapan sinar oleh spesi kimia tertentu di daerah ultra lembayung (ultra violet) dan sinar tampak (visible) (Huda, 2001). Interaksi radiasi dengan suatu spesi dapat berupa penyerapan (absorpsi), pemendaran (luminesensi), tergantung pada sifat materi. Pada spektrofotometri UV-Vis, interaksi yang diamati adalah adanya absorpsi pada panjang gelombang tertentu di daerah UV-Vis (Huda, 2001).

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

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

Dimana:

A = Absorbansi dari sampel yang akan diukur

T = Transmittansi

I_0 = Intensitas sinar masuk

I_t = Intensitas sinar yang diteruskan

ϵ = Serapan molar

b = Tebal kuvet yang digunakan

C = Konsentrasi dari sampel

2.6.1 Komponen-Komponen Spektrofotometer UV-Vis

Komponen-komponen peralatan spektrofotometer UV-Vis menurut Sitorus (2009) sebagai berikut:

1. Sumber Cahaya

Sebagai sumber radiasi UV digunakan lampu Hidrogen (H) atau lampu Deuterium (D). Sedangkan sumber radiasi tampak yang juga menghasilkan sinar Infra Merah (IR) dekat menggunakan lampu filament tungsten yang dapat menghasilkan tenaga radiasi 350-3500 nm.

2. Monokromator

Radiasi yang diperoleh dari berbagai sumber radiasi adalah sinar polikromatis (banyak panjang gelombang). Monokromator berfungsi untuk mengurai sinar tersebut menjadi monokromatis sesuai yang diinginkan. Monokromator terbuat dari bahan optic yang berbentuk prisma.

3. Tempat Sampel

Tempat sampel (sel penyerap) dikenal dengan istilah kuvet. Kuvet ada yang berbentuk tabung (silinder) tapi ada juga yang berbentuk kotak. Syarat bahan yang dapat dijadikan kuvet adalah tidak menyerap sinar yang dilewatkan sebagai sumber radiasi dan tidak bereaksi dengan sampel dan pelarut.

4. Detektor

Detektor berfungsi untuk mengubah tenaga radiasi menjadi arus listrik atau peubah panas lainnya dan biasanya terintegrasi dengan pencatat (printer). Tenaga cahaya yang diubah menjadi tenaga listrik akan mencatat secara kuantitatif tenaga cahaya tersebut

2.6.2 Cara Kerja dari Spektrofotometer

Cara kerja dari spektrofotometer menurut Sitorus (2009) sebagai berikut :

1. Sumber cahaya polikromatis masuk ke dalam monokromator (disini terjadi penyebaran cahaya).
2. Dari monokromator kemudian keluar menuju ke sel sampel, pada sel sampel ini terjadi proses penyerapan cahaya oleh zat yang ada dalam sel sampel (dimana cahaya yang masuk lebih terang dibandingkan cahaya setelah keluar).
3. Selanjutnya cahaya ditangkap oleh detektor dan mengubahnya menjadi arus listrik.

2.6.3 Keuntungan dari Spektrofotometer UV-Vis

Keuntungan dari spektrofotometer UV-Vis menurut Sitorus (2009) adalah sebagai berikut:

1. Penggunaannya luas, dapat digunakan untuk senyawa anorganik, organik dan biokimia yang diabsorpsi di daerah ultra lembayung atau daerah tampak.
2. Sensitivitasnya tinggi, batas deteksi untuk mengabsorpsi pada jarak 10^{-4} sampai 10^{-5} M. Jarak ini dapat diperpanjang menjadi 10^{-6} sampai 10^{-7} M dengan prosedur modifikasi yang pasti.
3. Selektivitasnya sedang sampai tinggi, jika panjang gelombang dapat ditemukan dimana analit mengabsorpsi sendiri, persiapan pemisahan menjadi tidak perlu.
4. Ketelitiannya baik, kesalahan relatif pada konsentrasi yang ditemui dengan tipe spektrofotometer UV-Vis ada pada jarak dari 1% sampai 5%. Kesalahan

tersebut dapat diperkecil hingga beberapa puluh persen dengan perlakuan yang khusus.

5. Mudah digunakan, spektrofotometer mengukur dengan mudah dan kinerjanya cepat dengan instrumen modern, daerah pembacaannya otomatis.

2.7 *Scanning Electron Microscopy (SEM)*

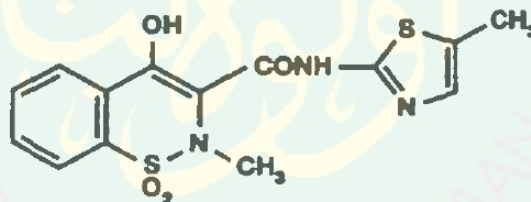
Bentuk dan permukaan karakteristik *Solid Lipid Nanoparticle (SLN)* diamati dengan pemindaian mikroskop elektron atau *Scanning Electron Microscopy (SEM)* salah satu contohnya adalah dengan alat JSM-T20 dari Kyoto, Jepang. Sampel nanopartikel dipasang pada logam (aluminium), menggunakan dua sisi pita karbon perekat dan dipotong dengan silet. Sampel dilapisi dengan percikan emas atau palladium selama 120 detik pada 14 mA di bawah atmosfer argon untuk elektron sekunder yang memancarkan SEM. Kemudian dapat diamati morfologi nanopartikel pada tegangan percepatan 15 kV. *Scanning electron microscopy (SEM)* dengan sebuah sekunder detector elektron dapat memvisualisasikan bentuk kristal, morfologi permukaan, nanopartikel terdispersi dan teraglomerasi, dan fungsionalisasi permukaan.

SEM dapat memeriksa setiap partikel, termasuk agregat partikel, secara individu. Dengan demikian, metode ini dianggap pengukuran absolute ukuran partikel. SEM bisa digabungkan untuk analisis penampakan sampel pada layar komputer dalam pemeriksaan setiap bidang untuk distribusi partikel. Namun, kedalaman fokus hanya 0,5 μm dengan resolusi 1000 dan meningkatkan efek difraksi pada partikel kecil yang menyebabkan kabur di tepi partikel (Musmade dkk., 2013).

2.8 Bahan Penelitian

2.8.1 Meloxicam

Meloxicam (4-hidroksi-2-metil-N- (5-metil-2-tiazol)-2H-1,2-benzo-tiazin-3-karboksamin-1, 1 dioksid) ($C_{14}H_{13}N_3 O_4S_2$) merupakan golongan *Anti Inflamasi Non Steroid* (NSAID) derivat asam fenolat yang bekerja dengan cara menghambat biosintesis prostaglandin. Prostaglandin merupakan mediator inflamasi penghambat *cyclooxygenase 2* (COX-2), sehingga terjadinya proses inflamasi dapat dihambat tanpa terjadi efek samping terhadap ginjal dan gastro intestinal. Timbulnya efek samping pada kedua organ ini merupakan ciri khas pada penggunaan obat-obatan *Anti Inflamasi Non Steroid* (NSAID) selama ini (Mutiatikum dan Mariana, 2010).



Gambar 2.6 Rumus Bangun Meloxicam (Mutiatikum dan Mariana, 2010)

Meloxicam digunakan untuk pengobatan osteoarthritis dan rheumatoid arthritis dengan dosis 7,5mg satu hari sekali. Obat ini harus digunakan secara hati-hati jika akan diberikan kepada pasien yang memiliki tukak lambung, gagal ginjal, kegagalan fungsi hati, hipertensi, dan asma. Obat ini juga dapat menimbulkan gangguan pencernaan yang serius (Mutiatikum dan Mariana, 2010).

Meloxicam memiliki karakteristik tidak larut dalam air dan memiliki nilai logP 3.42, sehingga pada sediaan yang sebagian besar komponennya adalah air, kelarutan meloxicam akan sangat kecil dan dengan nilai logP tersebut berarti meloxicam lebih bersifat non polar (Annisa, 2016), Oleh karena itu, pada pengembangan sistem penghantaran topikal meloxicam ini, dibuat *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) sebagai pembawa untuk meningkatkan penetrasi meloxicam ke dalam kulit.

2.8.2 Gliseril Monostearat (GMS)

Gliseril Monostearat (GMS) memiliki nama lain *Asam Oktadekanoid, Monoester With 1,2,3- Propanetriol*. Pemerian berwarna putih, wax padat yang berbentuk serpihan atau serbuk. memiliki titik lebur 55-60°C serta kelarutan yang larut dalam etanol panas, eter, kloroform, aseton panas, minyak mineral, dan fixed oils. praktis tidak larut dalam air (Rowe, 2009).

Fungsi Gliseril Monostearat (GMS) biasanya sebagai *emolien, emulsifying agent, solubilizing agent*. stabilitas jika disimpan pada tempat yang hangat akan terjadi peningkatan tingkat keasaman. penyimpanan seharusnya dilakukan di wadah yang tertutup pada tempat yang sejuk, kering dan terhindar dari cahaya. selain itu memiliki inkompatibilitas dengan bahan yang bersifat asam (Rowe, 2009).

2.8.3 Propilenglikol

Propilenglikol mempunyai nama lain *1,2-dihidroxypropane; E1520; 2-hydroxypropanol; methyl ethylene-glycol; methyl glycol, propane-1,2-diol; propylenglicolum*. Pemerianaanya berupa cairan tidak berbau, berwarna, jernih, viskus dengan rasa yang agak manis. Memiliki titik lebur -59°C dan titik didih 188°C serta kelarutan yang campur dengan aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan air. Larut dalam eter (1:6), tidak campur dengan *light mineral oils or fixed oil* (Rowe, 2009). Biasanya berfungsi sebagai pengawet, *Humektan, Solvent, Stabilizing agent, Kosolven*. Stabilitasnya stabil pada penyimpanan wadah tertutup pada temperatur sejuk. Pada temperatur panas akan mengalami oksidasi. Inkompatibilitas dengan reagen oksidator seperti Pottasium permanganat.

Penggunaan propilenglikol digunakan sebagai ko-surfaktan yaitu membantu fungsi dari surfaktan untuk menurunkan tegangan antarmuka antara fase air dan fase minyak (Wilhelmina, 2011). Adanya penambahan surfaktan akan mengakibatkan adanya peningkatan solubilisasi gugus nonpolar dan meningkatkan mobilitas ekor hidrokarbon sehingga penetrasi minyak pada ekor menjadi lebih besar (Swarbirck, 2007). Ko-surfaktan (yang berhubungan dengan surfaktan) mampu menyediakan luas kontak yang lebih besar dan mampu meningkatkan adsorpsi permukaan zat aktif. Variasi efisiensi *drug entrapment* yang dihasilkan oleh berbagai ko-surfaktan terjadi karena adanya interaksi yang berbeda pula antara ko-*emulsifier* dan surfaktan. Surfaktan yang banyak digunakan untuk metode ini yaitu surfaktan non-ionik.

2.8.4 Tween 80

Tween 80 memiliki nama lain *Polysorbate 80* pemerian tween 80 memiliki bau yang khas dan rasanya pahit (cairan berminyak berwarna kuning) serta kelarutan yang larut dalam etanol dan air, tidak larut dalam minyak mineral dan minyak nabati. Fungsi dari Tween 80 biasanya digunakan sebagai *dispersing agent, emulsifying agent, nonionic surfactant, solubilizing agent, suspending agent, wetting agent* karena memiliki stabilitas yang stabil terhadap elektrolit, basa dan asam lemah Penyimpanan harus disimpan dalam wadah tertutup pada tempat yang kering, sejuk dan terhindar dari cahaya. Inkompatibilitas berupa hilangnya warna atau presipitasi terjadi terhadap senyawa seperti fenol, dan tanin (Rowe, 2009).

Pada formulasi, Tween 80 ini digunakan sebagai surfaktan. Tween 80 merupakan surfaktan yang aseptabel yang dapat menstabilkan nanopartikel dengan melapisi bentukan *lipid* (Wang *et al.*, 2006). Surfaktan terdiri atas gugus non polar dan polar sehingga apabila surfaktan ditambahkan pada sistem yang terdiri dari air dan minyak maka gugus polar akan mengarah ke fase air sedangkan gugus non polar akan mengarah ke fase minyak. Gugus polar lebih kuat pada surfaktan sehingga cenderung akan membentuk tipe minyak dalam air (w/a). Mekanisme kerja surfaktan adalah adsorpsi molekul surfaktan di permukaan cairan akan menurunkan tegangan permukaan dan apabila adsorpsi terjadi di antara cairan maka akan menurunkan tegangan antarmuka.

Terjadinya pembentukan film antarmuka pada campuran surfaktan yang memiliki tingkat cakupan tinggi serta viskositas yang cukup untuk dapat

meningkatkan stabilitas nanopartikel. Kehadiran penstabil dapat meningkatkan efisiensi *drug entrapment* sebab zat aktif tidak mudah dilepaskan ke matriks.

2.8.5 Dapar Fosfat

Larutan dapar adalah larutan yang bersifat mempertahankan pH-nya, jika ditambahkan sedikit asam atau sedikit basa atau diencerkan. Larutan dapar merupakan campuran asam lemah dengan basa konjugasinya atau campuran basa lemah dengan asam konjugasinya. Nilai pH larutan dapar tidak berubah (konstan) setelah penambahan sejumlah asam, basa, maupun air. Larutan dapar mampu menetralkan penambahan asam maupun basa dari luar (Utami, 2009).

Dapar fosfat termasuk kedalam dapar basa, karena 30 mL asam fosfat dicampurkan dengan 70 mL natrium hidroksida akan membentuk pH sekitar 8. pH 8 merupakan pH basa. Dapar fosfat dalam ilmu pangan digunakan sebagai bubuk pengembang, agen pengemulsi dan pemberi rasa untuk minuman bersoda tertentu. Umumnya larutan penyangga berfungsi untuk menjaga keseimbangan pH pada suatu produk.

Larutan dapar bisa dibuat bukan dari campuran antara basa lemah dengan garamnya saja. Larutan dapar dapat juga berupa campuran hasil reaksi dari basa lemah dan asam kuat asalkan banyaknya basa lemah lebih banyak dari pada asam kuat yang dicampurkan. Larutan dapar dapat dibuat dengan berbagai cara. Larutan dapar asam dapat dibuat dengan cara mencampurkan sejumlah larutan asam lemah dengan larutan basa konjugasinya secara langsung. Selain itu, larutan dapar asam juga dapat dibuat dengan mencampurkan sejumlah larutan basa kuat dengan

larutan asam lemah berlebih. Setelah reaksi selesai, campuran dari larutan basa konjugasi yang terbentuk dan sisa larutan asam lemah membentuk larutan dapar asam. Larutan dapar basa juga dapat dibuat melalui dua cara. Pertama, mencampurkan sejumlah larutan basa lemah dengan larutan asam konjugasinya secara langsung. Cara kedua, mencampurkan sejumlah larutan asam kuat dengan larutan basa lemah berlebih. Setelah reaksi selesai, campuran dari larutan asam konjugasi yang terbentuk dan sisa larutan basa lemah membentuk larutan dapar basa (Andy, 2009).

Jenis-jenis larutan dapar berdasarkan Chyntia (2014), yaitu:

1. Larutan dapar yang bersifat asam, larutan ini mempertahankan pH pada daerah asam ($\text{pH} < 7$). Untuk mendapatkan larutan ini dapat dibuat dari asam lemah dan garamnya yang merupakan basa konjugasi dari asamnya. Adapun cara lainnya yaitu mencampurkan suatu asam lemah dengan suatu basa kuat dimana asam lemahnya dicampurkan dalam jumlah berlebih. Campuran akan menghasilkan garam yang mengandung basa konjugasi dari asam lemah yang bersangkutan. Pada umumnya basa kuat yang digunakan seperti natrium, kalium, barium, kalsium, dan lain-lain. Contoh yang biasa merupakan campuran asam etanoat dan natrium etanoat dalam larutan. Pada kasus ini, jika larutan mengandung konsentrasi molar yang sebanding antara asam dan garam, maka campuran tersebut akan memiliki pH 4,76. Ini bukan suatu masalah dalam hal konsentrasinya, sepanjang keduanya memiliki konsentrasi yang sama. Kita dapat mengubah pH larutan penyangga dengan mengubah

rasio asam terhadap garam, atau dengan memilih asam yang berbeda dan salah satu garamnya.

2. Larutan dapar yang bersifat basa, apabila suatu basa lemah dicampur dengan asam konjugasinya maka akan terbentuk suatu larutan dapar basa. Larutan ini akan mempertahankan pH pada daerah basa ($\text{pH} > 7$). Misalnya larutan campuran NH_3 dengan ion amonium (NH_4^+). Larutan dapar basa juga dapat terjadi dari campuran suatu basa lemah dengan suatu asam kuat dimana basa lemah dicampurkan berlebih. Jika ke dalam larutan ditambahkan suatu asam kuat, maka ion H^+ yang berasal dari asam itu akan mengikat atau bereaksi dengan ion OH^- . Hal itu menyebabkan kesetimbangan larutan menjadi bergeser ke kanan sehingga konsentrasi ion OH^- dapat dipertahankan atau dengan kata lain pH larutan stabil atau dapat bertahan. Demikian juga pada penambahan suatu basa kuat, jumlah ion OH^- dalam larutan akan bertambah. Hal ini akan menyebabkan kesetimbangan larutan menjadi bergeser ke kiri sehingga konsentrasi ion OH^- dapat dipertahankan dan pH larutan tidak berubah.

2.9 Tinjauan Islam

Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi dalam dunia kefarmasian menjadikan para peneliti berusaha untuk mengembangkan teknologi di dunia kesehatan. Islam mengatur segala aspek kehidupan umat manusia, termasuk di dalamnya adalah masalah kesehatan. Mengobati suatu gejala dari suatu penyakit merupakan hal yang dirasa sangat penting, karena suatu penyakit dapat memiliki beberapa gejala yang dirasa sangat perlu untuk diatasi guna

memulihkan kesehatan manusia. Allah SWT. dalam Q.S al-Isra' ayat 82 menyatakan:

وَنُزِّلُ مِنَ الْقُرْآنِ مَا هُوَ شِفَاءٌ وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ وَلَا يَزِيدُ الظَّالِمِينَ إِلَّا خَسَارًا ﴿٨٢﴾

Artinya: “Dan Kami turunkan dari al-Quran suatu yang menjadi penyembuh (obat) dan rahmat bagi orang-orang yang beriman, dan al-Quran itu tidaklah menambah kepada orang-orang yang dzalim selain kerugian”.

Hal ini didukung juga diperkuat oleh sabda Rasulullah yang diriwayatkan oleh imam Ahmad sebagai berikut:

عن ابن مسعود قال المناوي بإسناد جيد سأله صلى الله عليه وسلم أعراي، فقال: يا رسول الله أنتداوى؟ قال:

نعم فإن الله لم ينزل داء إلا أنزل له الشفاء، علمه من علمه وجهله من جهله، أخرجه أحمد والطبراني

Artinya: “Seorang Arab pedalaman telah bertanya kepada Rasulullah SAW: Wahai Rasulullah apakah kami (bila sakit harus) berobat? Rasulullah menjawab Ya, karena sesungguhnya Allah tidaklah menurunkan penyakit kecuali juga menurunkan obatnya. Orang yang tahu akan memahami dan orang yang bodoh tidaklah memahami” (al-Jauziyyah, 2008).

Asbabul wurud dari hadits di atas tampak terlihat dari hadits itu sendiri.

Dalam kitab Mu'jam Shoghir dijelaskan bahwa ketika para sahabat Rasulullah sedang berkumpul datanglah sekelompok orang Arab pedalaman dan bertanya kepada Rasulullah tentang kemungkinan terjadinya kesulitan hidup dan dosa yang akan dialaminya. Dalam percakapan tersebut seorang Arab menanyakan haruskah ia berobat, dan selanjutnya Rasulullah menjelaskan haditsnya.

Pada Hadits diatas terdapat kata *tadaawu* yang merupakan kalimat perintah. Sehingga jelaslah perintah kepada kita untuk berobat ketika sakit. Berdasarkan pemaparan tersebut, Islam menaruh perhatian serius terhadap kesehatan, baik jasmani maupun rohani. Kesehatan rohani dibahas dalam ilmu tersendiri yang dikenal dengan ilmu tasawuf atau yang sesamanya, sedangkan

kesehatan jasmani atau fisik dibahas dalam ilmu kesehatan, termasuk di dalamnya mengenai obat dan cara pengobatannya.

Upaya dalam melakukan penelitian guna pengembangan teknologi dalam bidang pengobatan dapat dikatakan sebagai salah satu hal yang inovatif dan bermanfaat. Hal ini mengingatkan kita pada Ayat yang menggambarkan bahwa Allah SWT tidak menciptakan sesuatu dengan sia-sia, dan sebagai seorang mahasiswa farmasi harus bisa menjadikan ilmu pada bidang yang dilakukan dapat bermanfaat dan berguna. Ilmu pengetahuan dan teknologi menjadi bagian yang penting bagi umat Islam sebagai pengembangan Al-Qur'an yang memerlukan pengkajian dan pembuktian ilmiah. Dengan mengkaji secara mendalam dan membuktikan secara ilmiah maka kita akan menemukan misteri yang luar biasa dari Al-Qur'an. Seseorang yang mendalami, meneliti dan mengembangkan Al-Qur'an dengan sarana ilmu pengetahuan dan teknologi akan mengakui kebesaran Allah SWT. Allah swt berfirman Q.S. Ali-Imran (3):191

الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

Artinya : “(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” (Departemen Agama, 2005).

Al-Qur'an sebagai pedoman hidup manusia didalamnya memuat banyak hal dalam kehidupan ini, mulai dari urusan yang kecil hingga dalam pengaturan suatu negara termasuk didalamnya adalah mengenai ilmu pengobatan dan kefarmasian. Demikian pentingnya ilmu pengetahuan, termasuk dalam bidang

pengobatan merupakan hasil karya manusia dalam pengembangan dibidang teknologi seperti halnya upaya pembuatan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam untuk mengetahui mana yang memiliki hasil yang terbaik demi kepentingan kedepannya, sehingga melahirkan sebuah alternatif baru dibidang farmasi untuk memberi kenyamanan pasien dalam penggunaannya.

Konsentrasi atau kadar yang tepat diperlukan agar dapat menghasilkan produk yang baik dan stabil, hal ini juga dijelaskan dalam al-qur'an tentang bagaimana Allah menciptakan segala sesuatu itu sesuai dengan ukuran atau kadar masing-masing, tidak kurang dan tidak lebih. Yang dijelaskan dalam Al-Qur'an surat al Furqon (25):2

الَّذِي لَهُ مُلْكُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَلَمْ يَتَّخِذْ وَلَدًا وَلَمْ يَكُن لَّهُ شَرِيكٌ فِي الْمُلْكِ وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ فَقَدَرَهُ تَقْدِيرًا ﴿٢﴾

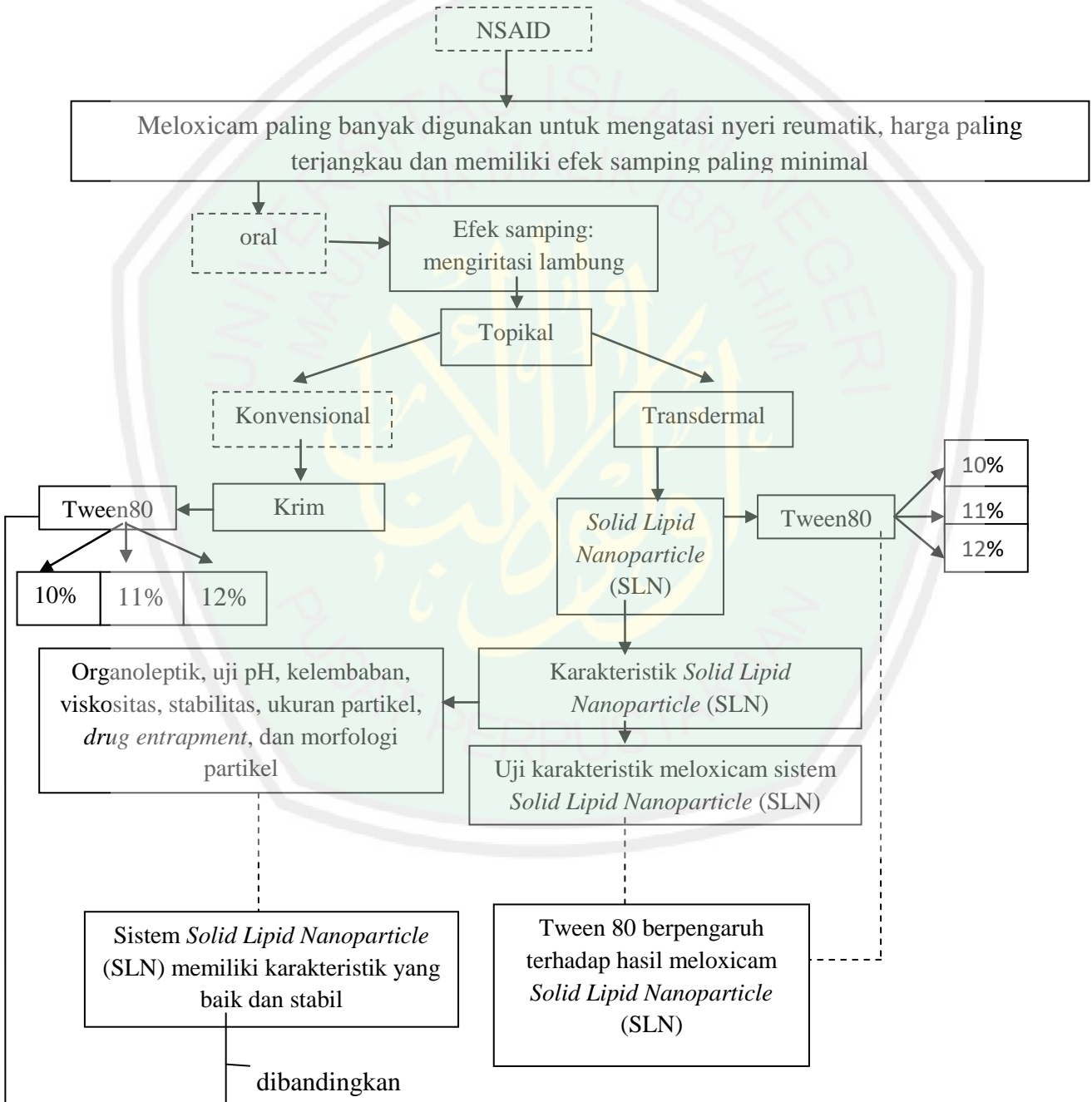
Artinya: "Yang kepunyaan-Nya-lah kerajaan langit dan bumi, dan Dia tidak mempunyai anak, dan tidak ada sekutu bagi-Nya dalam kekuasaan(Nya), dan dia telah menciptakan segala sesuatu, dan Dia menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapi-rapinya".

Ayat ini menjadi dasar pedoman bahwa variasi konsentrasi Tween 80 pada sediaan dibuat untuk mendapatkan kadar atau konsentrasi yang tepat sehingga diperoleh sediaan yang baik dan stabil. Allah telah menetapkan segala sesuatu di muka bumi sesuai dengan ukurannya dan serapi-rapinya, sebagai farmasis harus berusaha mendapatkan kadar atau ukuran yang telah ditetapkan oleh Allah tersebut dengan niat yang ikhlas serta ikhtiar dengan bekerja atau berbuat dengan sungguh-sungguh sehingga Allah akan memberikan balasan yang sesuai dengan yang kita harapkan dan atas seizin Allah sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) benar benar memberi manfaat untuk mengatasi gejala dari penyakit.






BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Bagan Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Skema Kerangka Konseptual

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

3.2 Uraian Kerangka Konseptual

Meloxicam merupakan salah satu obat *Nonsteroid Anti Inflammatory* (NSAID) yang diindikasikan pada terapi simptomatik berbagai jenis reumatik. Meloxicam biasa digunakan untuk mengatasi gejala nyeri pada penderita reumatik yaitu golongan *Nonsteroid Anti Inflammatory* (NSAID) preferential COX-2.

Mekanisme kerja meloxicam sebagai efek anti-inflamasi, analgesik, dan antipiretik melalui penghambatan biosintesa prostaglandin yang diketahui berfungsi sebagai mediator peradangan. Penggunaan per-oral, meloxicam dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal, dispepsia, diare, infeksi saluran cerna atas, mual dan kembung (Aronson, 2005). Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), meloxicam merupakan golongan obat BCS kelas II, Obat golongan BCS kelas II memiliki karakteristik kelarutan rendah dan permeabilitasnya tinggi dan 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 NSAID yang lain yaitu sebesar 7,5-15 mg/hari (Sweetman, 2009). Penelitian ini akan mengembangkan penggunaan meloxicam dalam bentuk sediaan topikal. Sediaan topikal konvensional seperti krim, gel dan salep merupakan sediaan yang ditujukan untuk penggunaan lokal. Sediaan transdermal ditujukan untuk memberikan efek

sistemik, obat dengan sistem transdermal lebih fokus pada proses penetrasinya yang melalui kulit sehingga obat mencapai efek terapeutik.

Jenis sediaan obat dengan rute transdermal salah satunya adalah *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) merupakan sistem pembawa berbasis nanoteknologi yang tersusun atas sistem partikulat koloid dengan ukuran submikron (50-1,000 nm) yang terdiri dari komponen *lipid* yang kompatibel, serta tetap berbentuk padat pada suhu kamar. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) memiliki sifat yang unik seperti, ukuran partikel yang relatif kecil, efisiensi enkapsulasi yang tinggi, dan dapat dijadikan pembawa pada sistem penghantaran obat sehingga dapat meningkatkan kinerja obat. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) sebagai sistem partikulat koloid memiliki keuntungan dengan penggabungan dari polimer emulsi lemak dan liposom (Muller *et al.*, 2000).

Tween 80 dipakai sebagai surfaktan. Tween 80 termasuk golongan surfaktan nonionik (Rowe *et al.*, 2006). Mekanisme kerja surfaktan adalah adsorpsi molekul surfaktan di permukaan cairan akan menurunkan tegangan permukaan dan apabila adsorpsi terjadi di antara cairan maka akan menurunkan tegangan antarmuka (Wilhemina, 2011).

Evaluasi fisikokimia system *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) diantaranya organoleptik, pH, kelembaban (*moisture analyzer*), viskositas, stabilitas fisik, ukuran partikel, *drug entrapment* dan morfologi partikel. Berdasarkan uji yang dilakukan diharapkan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam memiliki karakteristik yang baik dan stabil dibandingkan dengan sediaan krim meloxicam.

3.2 Hipotesis Penelitian

1. Meloxicam dalam sistem *Solid lipid nanoparticle* (SLN) menggunakan variasi surfaktan (10%, 11%, dan 12%) memiliki hasil spesifikasi yang baik, memiliki karakteristik ukuran partikel yang kecil, stabil secara fisik, dan memiliki daya *drug entrapment* yang besar dan memiliki hasil yang baik pada berbagai uji karakteristik (organoleptik, pH, kelembaban, viskositas, stabilitas fisik, ukuran partikel, *drug entrapment* dan morfologi partikel).
2. Meloxicam dalam sistem *Solid lipid nanoparticle* (SLN) menggunakan variasi surfaktan (10%, 11%, dan 12%) memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan dengan meloxicam dalam sistem krim yang menggunakan variasi surfaktan Tween 80 (10%, 11%, dan 12%).

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan penelitian *True Experimental* dengan tahapan sebagai berikut:

1. Membuat formulasi sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dengan variasi Tween 80 (10%, 11%, 12%).
2. Membuat sediaan krim meloxicam yang akan digunakan sebagai pembanding.
3. Melakukan berbagai uji karakterisasi sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam meliputi (organoleptik, pH, kelembaban (*moisture analyzer*), viskositas, stabilitas fisik, ukuran partikel, *drug entrapment* dan morfologi partikel).
4. Melakukan berbagai uji karakterisasi krim meloxicam meliputi (organoleptik, pH, kelembaban (*moisture analyzer*), viskositas, stabilitas fisik, dan ukuran partikel).
5. Membandingkan hasil sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dengan sediaan krim meloxicam.

4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.2.1 Variabel Penelitian

Variabel penelitian dibagi menjadi tiga , yaitu:

1. Variabel bebas pada penelitian ini adalah formulasi meloxicam sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan variasi konsentrasi surfaktan Tween 80 sebesar 10%, 11%, dan 12%.
2. Variabel terikat pada penelitian ini adalah hasil uji karakteristik pada meloxicam sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam antara lain (organoleptik, pH, kelembaban (*moisture analyzer*), viskositas, stabilitas fisik, ukuran partikel, *drug entrapment* dan morfologi partikel).
3. Variabel kontrol pada penelitian ini meliputi pH, suhu, serta kecepatan dan lama pengadukan pada saat pembuatan meloxicam sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) maupun meloxicam dalam sistem krim.

4.2.2 Definisi Operasional

1. Meloxicam merupakan obat yang biasa digunakan untuk mengobati golongan penyakit reumatik seperti *Osteoarthritis* (OA), *Arthritis Reumatoid* (AR), dan nyeri sendi yang bersifat lokal, namun Obat ini juga dapat menimbulkan gangguan pencernaan yang serius.
2. Variasi konsentrasi tween 80 sebagai surfaktan sebesar 10%, 11%, dan 12%.
4. Karakterisasi meloxicam sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan mengevaluasi karakteristik fisik yang terdiri dari :

- a. Organoleptik : Uji ini untuk mengetahui dan mengidentifikasi karakteristik meloxicam pada sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). Hasil uji organoleptik dilakukan dengan cara mengamati terjadinya perubahan warna, perubahan bau, pemisahan fase atau pecahnya sediaan. Apabila sediaan tidak mengalami perubahan fisik dan kimia setelah pembuatan berarti sediaan dapat dikatakan stabil.
- b. pH : Pengujian pH dilakukan untuk mengetahui keamanan sediaan, bahwa pH sediaan *Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dalam kisaran pH kulit, yaitu antara 4,5-6,5.
- c. Viskositas : Viskositas merupakan ukuran kekentalan sediaan. viskositas yang baik pada sediaan semisolid adalah sebesar 4000-40.000 cPs
- d. Ukuran partikel : Pengujian ukuran partikel ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui ukuran partikel sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam. Ukuran partikel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam berada pada kisaran 50 – 1000 nm.
- e. *Drug entrapment*: Uji *drug entrapment* bertujuan untuk mengetahui jumlah meloxicam yang terjebak dalam formula *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). Semakin banya bahan aktif yang terjebak dalam sistem maka semakin baik.
- f. Uji kelembaban (*moisture analyzer*) : Uji kelembaban menggunakan alat *Moisture Analyzer* di tujukan untuk mengetahui kadar kelembaban sediaan. Sediaan dikatakan baik apabila mengandung kadar air tidak kurang dari 60%.

- g. Stabilitas fisik: Uji stabilitas fisik dilakukan untuk mengetahui stabilitas sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). Uji stabilitas fisik ini dilakukan dengan menempatkan sediaan di kondisi yang berbeda suhunya. Sediaan dikatakan stabil apabila tidak mengalami perubahan fisik dan kimia saat penyimpanan pada berbagai suhu yang berbeda.
 - h. Morfologi partikel: Hasil morfologi *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam yang terbentuk adalah *Drug Enriched Core Model*
5. Pembuatan meloxicam dalam sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) diaduk dengan Ultra Turax IKA T-25 dengan kecepatan 5.000 rpm selama 60 menit.

4.3 Waktu dan Tempat Penelitian

4.3.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama 6 bulan dimulai dari bulan Februari hingga bulan juli 2018.

4.3.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi untuk pembuatan meloxicam sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) beserta serangkaian uji karakteristik fisik (organoleptik, pH, kelembaban, viskositas, stabilitas fisik, ukuran partikel, *drug entrapment* dan morfologi partikel).

4.4 Alat dan Bahan Penelitian

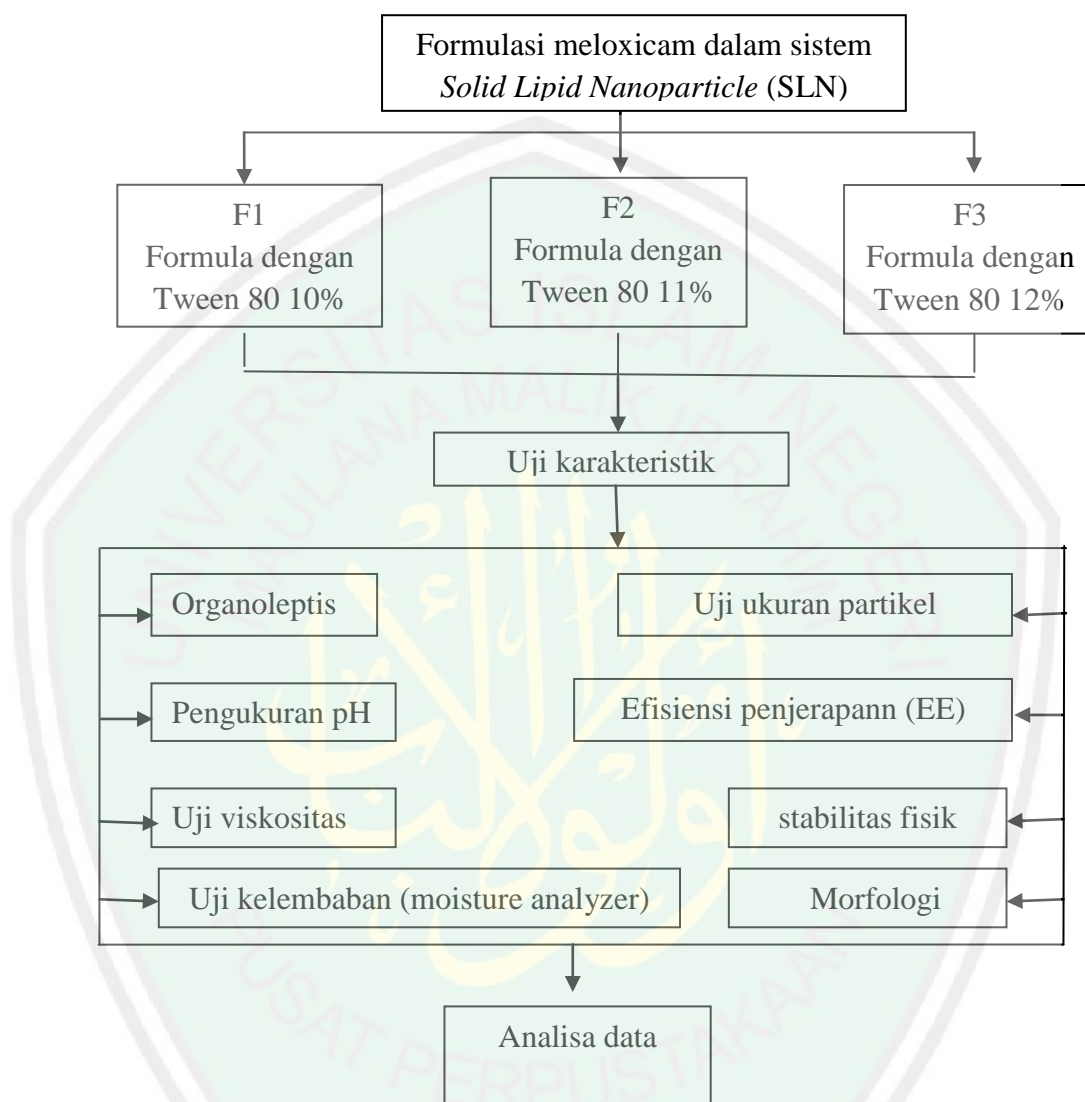
4.4.1 Alat-alat Penelitian

Alat- alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1601), pH meter tipe 510 (Eutech Instrument), lemari Pendingin (LG), *Particel Size Analyzer (Microtrac)*, Pengaduk Magnetik (IKA), timbangan analitik tipe 210-LC (ADAM), *viscometer cone plate Scanning*, *Electron Microscopy (SEM) JSM-T20*, dan alat-alat gelas.

4.4.2 Bahan-bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Meloxicam, Tween 80, Propilen glikol, *Glyceryl Monostearate (GMS)*, kalium hidroksi fosfat pH 6, kalium hidroksi fosfat pH 7 etanol, dan aquadest.

4.5 Tahapan Penelitian



Gambar 4.1 Tahapan Penelitian

4.5.1 Dosis Meloxicam

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

4.5.2 Tahapan Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

4.5.2.1 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

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

4.5.2.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

Meloxicam standar ditimbang sebanyak 50 mg, dilarutkan dengan sedikit etanol, lalu dimasukkan dalam labu ukur 100 mL hingga tanda batas. Didapat larutan baku induk dengan konsentrasi 500 ppm. Selanjutnya dibuat larutan baku kerja meloxicam dengan cara mengencerkan larutan baku induk dengan dapar fosfat pH 7,4 sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 1, 20, 50, 70, 90 dan 110 ppm. Masing-masing konsentrasi diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Setelah didapat serapan pada masing-masing konsentrasi kemudian dihitung persamaan regresi liniernya.

4.5.3 Rancangan Formula

Formula dirancang sebanyak 30 g untuk formula 1, 2 dan 3, masing-masing formula akan direplikasi sebanyak 3 kali. Pada formulasi ini Tween 80 yang digunakan yaitu sebesar 10%, 11% dan 12%. Bahan-bahan yang digunakan dalam formulasi sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yaitu meloxicam sebanyak 0,3 g, Tween 80 berturut turut sebanyak 3 g, 3,3 g, dan 3,6 g, *Glyceryl Monostearate* (GMS) sebanyak 3 g, propilen glikol sebanyak 6 g, dan dapar pH 6 dicukupkan sampai 100%.

Kadar meloxicam diperoleh dari penelitian yang dilakukan oleh Hestiary (2015) yang menggunakan meloxicam dengan kadar 1%. Tween 80 yang digunakan pada penelitian ini berfungsi sebagai surfaktan di dalam sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). *Glyceryl Monostearate* (GMS) sebagai lipid dan propilen glikol sebagai kosurfaktan dengan kadar 20% .

Tabel 4.1 Formula Meloxicam dalam Sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN)

Bahan	Fungsi	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
Meloxicam	Bahan aktif	1	1	1
Tween 80	Surfaktan non-ionik	10	11	12
GMS	Lipid	10	10	10
Propilen Glikol	Ko-surfaktan	20	20	20
Dapar pH 6	Fase air	Add 100		

Keterangan:

- F1: Formula Meloxicam dalam Sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan konsentrasi Tween 80 10 %
- F2: Formula Meloxicam dalam Sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan konsentrasi Tween 80 11%
- F3: Formula Meloxicam dalam Sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan konsentrasi Tween 80 12 %

Tabel 4.2 Formula Sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Tanpa Bahan Aktif

Bahan	Fungsi	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
Meloxicam	Bahan aktif	-	-	-
Tween 80	Surfaktan non-ionik	10	11	12
GMS	<i>Lipid</i>	10	10	10
Propilen Glikol	Ko-surfaktan	20	20	20
Dapar pH 6	Fase air	Add 100		

Keterangan:

F1: Formula Meloxicam dalam Sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan konsentrasi Tween 80 10% tanpa bahan aktif.

F2: Formula Meloxicam dalam sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). dengan konsentrasi Tween 80 11% tanpa bahan aktif.

F3: Formula Meloxicam dalam Sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan konsentrasi Tween 80 12 % tanpa bahan aktif.

Tabel 4.3 Formula Krim Meloxicam

Bahan	Fungsi	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
Meloxicam	Bahan aktif	1	1	1
Tween 80	Surfaktan non-ionik	10	11	12
GMS	<i>Lipid</i>	10	10	10
Propilen Glikol	Ko-surfaktan	20	20	20
Dapar pH 6	Fase air	Add 100		

Keterangan:

F1: Formula Krim Meloxicam dengan konsentrasi Tween 80 10 %

F2: Formula Krim Meloxicam dengan konsentrasi Tween 80 11%

F3: Formula Krim Meloxicam dengan konsentrasi Tween 80 12 %

Tabel 4.4 Formula Krim Meloxicam Tanpa Bahan Aktif

Bahan	Fungsi	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
Meloxicam	Bahan aktif	-	-	-
Tween 80	Surfaktan non-ionik	10	11	12
GMS	<i>Lipid</i>	10	10	10
Propilen Glikol	Ko-surfaktan	20	20	20
Dapar pH 6	Fase air	Add 100		

Keterangan:

F1: Formula Krim Meloxicam dengan konsentrasi Tween 80 10 %

F2: Formula Krim Meloxicam dengan konsentrasi Tween 80 11%

F3: Formula Krim Meloxicam dengan konsentrasi Tween 80 12 %

4.5.4 Pembuatan Meloxicam dalam sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN).

Lipid dilelehkan di atas hot plate pada suhu 80° dalam gelas beaker, kemudian dimasukkan meloxicam sebagai bahan aktifnya, aduk perlahan. Selanjutnya ditambahkan Tween 80 yang telah dipanaskan dan diaduk dengan kecepatan 200 rpm selama 5 menit di atas hot plate stirrer. Kemudian ditambahkan propilen glikol dan dapar fosfat pH 6, diaduk dengan Ultra Turax IKA T-25 dengan kecepatan 5000 rpm selama 60 menit. Selanjutnya dilakukan tahap pendinginan sampai mencapai suhu kamar. Timbang bobot akhir sediaan.

4.5.5 *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Base

Pembuatan sediaan ini dilakukan sesuai prosedur di atas tetapi dibuat tanpa bahan aktif. *Lipid* dilelehkan di atas hot plate pada suhu 80° dalam gelas beaker, Selanjutnya ditambahkan Tween 80 yang telah dipanaskan dan diaduk dengan kecepatan 200 rpm selama 5 menit di atas hot plate stirrer. Kemudian ditambahkan propilen glikol dan dapar fosfat pH 6, diaduk dengan Ultra Turax IKA T-25 dengan kecepatan 5000 rpm selama 60 menit. Selanjutnya dilakukan tahap pendinginan sampai mencapai suhu kamar. Timbang bobot akhir sediaan.

4.5.6 Pembuatan Meloxicam dalam Basis Krim

Lipid dilelehkan di atas hot plate pada suhu 80° dalam mortar, kemudian dimasukkan meloxicam sebagai bahan aktifnya, aduk perlahan. Selanjutnya ditambahkan Tween 80 yang telah dipanaskan dan diaduk di atas mortar.

Kemudian ditambahkan campuran dapar fosfat pH 6 dan propilenglikol, diaduk dan dilanjutkan sampai mencapai suhu kamar. Timbang bobot akhir sediaan.

4.5.7 Pembuatan Basis Krim

Pembuatan sediaan uji ini dilakukan sesuai prosedur di atas tetapi dibuat tanpa bahan aktif. *Lipid* dilelehkan di atas hot plate pada suhu 80° dalam mortar aduk perlahan. Selanjutnya ditambahkan Tween 80 yang telah dipanaskan dan diaduk di atas mortar. Kemudian ditambahkan campuran dapar fosfat pH 6 dan propilenglikol, diaduk dan dilanjutkan sampai mencapai suhu kamar. Timbang bobot akhir sediaan.

4.5.8 Evaluasi Sediaan

4.5.8.1 Uji Organoleptik

Uji organoleptik meloxicam sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) menggunakan variasi Tween 80 dilakukan secara visual meliputi, konsistensi, warna, dan bau. Uji ini untuk mengetahui dan mengidentifikasi karakteristik meloxicam pada sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). Uji organoleptik dilakukan dengan cara mengamati terjadinya perubahan warna, perubahan bau, pemisahan fase atau pecahnya sediaan dan kejernihan (Utami, 2012).

4.5.8.2 Pengukuran pH

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

Interpretasi hasil dari pengukuran pH yaitu didapatkan nilai pH kulit yaitu antara 4-6. Sediaan ditentukan pH-nya menggunakan pH meter. Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH meter pada suhu 27 – 29°C. Cara pengukuran pH adalah elektrode pH meter dicuci dengan aquades lalu dibilas dan dikeringkan dengan tissue. Kemudian pH meter distandarisasi dengan larutan dapar pH 7,0. Ditimbang 2 g sediaan lalu, kemudian pH diukur menggunakan pH meter. Angka yang ditunjukkan oleh pH meter dicatat dalam tabel pengamatan pH. Dilakukan replikasi sebanyak tiga kali.

4.5.8.3 Uji Viskositas

Uji viskositas meloxicam sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) menggunakan variasi Tween 80 dilakukan menggunakan alat *viscometer cone plate*. Sampel diletakkan sekitar 1 g pada *cone*. Pengukuran dilakukan dengan meningkatkan laju geser dari 0,5/detik sampai 100/detik dan viskositas dibaca pada setiap putaran per menit. Viskositas adalah parameter penting untuk dipertimbangkan. Kental dan sifat elastis dispersi penting untuk diaplikasikan ke kulit. Viskositasnya bervariasi antara 0,02 dan 0,05 Pa s menurut jenis formulasi.

4.5.8.4 Pengukuran Ukuran Partikel

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

Pengukuran Distribusi ukuran partikel bertujuan untuk menentukan intensitas distribusi spasial dari cahaya terhambur yang diakibatkan oleh sinar laser. Distribusi ukuran partikel dapat diketahui dari intensitas distribusi parsial dari cahaya terhambur tersebut. Ukuran partikel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) diukur menggunakan alat *Particel size Analyzer* (PSA) seri *Microtrac* alat ini memiliki sensitivitas 3 - 10.000 nm dan mampu mengukur partikel dan molekul yang berada pada rentang 0,15 - 10 μm . Prinsip kerja alat ini yaitu adanya hamburan cahaya yang terjadi akibat penembakan sinar laser yang mengenai partikel dalam sampel. Cahaya yang dihamburkan akan dibaca oleh detektor foton pada sudut tertentu sehingga dapat menentukan ukuran partikel.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Rosita dkk (2014) menunjukkan bahwa rasio kosong *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) memiliki ukuran partikel terkecil $192,8 \pm 14,6$ nm. *Polydispersity index* (PDI) terkecil (0,108) dibandingkan dengan yang lain, hal ini menunjukkan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) sebagai sistem yang paling homogen. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) memiliki karakteristik ukuran partikel yang kecil, stabil secara fisik, dan memiliki daya *Drug Entrapment* yang besar.

4.5.8.5 Drug Entrapment

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

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

Keterangan:

EE: Presentase *drug entrapment* meloxicam dalam sistem

Qt: Jumlah meloxicam yang ditambahkan pada sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN).

Qs: Jumlah meloxicam yang tidak terjebak dalam sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Pople dan Singh (2014) Telah diketahui bahwa bahan aktif yang terjebak dalam *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) menggunakan *Gliseril Monostearat* (GMS) pada rasio yaitu sebesar (84,69 ± 5,42).

4.5.8.6 Uji Kelembaban (*Moisture Analyzer*)

Kadar air ditentukan dengan menggunakan alat moisture analyzer. Langkah pertama alat dipanaskan terlebih dahulu. Setelah itu sebanyak kurang lebih 2 gram sediaan ditimbang dan diletakan pada alumunium dalam alat. Alat kemudian dinyalakan dan akan mati setelah mencapai kadar air yang konstan. Nilai kadar air yang terbaca pada alat dicatat.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Nurahmanto dkk (2017), uji kelembaban pada sediaan transdermal dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture Analyzer* yang diatur pada suhu 100° C.

4.5.8.7 Uji Stabilitas Fisik

Uji stabilitas fisik dilakukan untuk mengetahui stabilitas sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). Uji stabilitas fisik ini dilakukan dengan menempatkan sediaan di kondisi yang berbeda suhunya.

a. Penyimpanan pada suhu rendah ($4\pm 2^{\circ}\text{C}$)

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

b. Penyimpanan pada suhu kamar ($28\pm 2^{\circ}\text{C}$)

Sampel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) disimpan pada suhu kamar ($28\pm 2^{\circ}\text{C}$) selama 4 minggu, kemudian dilakukan pengamatan organoleptik

(perubahan warna, bau, pemisahan fase) dan pengukuran pH, dengan pengamatan setiap 1 minggu sekali.

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

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

4.6 Analisis Statistika

Analisis data yang pertama pada penelitian ini dilakukan secara deskriptif, dimana data yang diperoleh dideskripsikan dan dibandingkan dengan persyaratan spesifikasi yang telah ditentukan. Data yang dianalisa yaitu data uji organoleptik, pH, viskositas, ukuran partikel, *drug entrapment*, dan kelembaban.

Analisis data selanjutnya data hasil uji pH dan kelembaban dilakukan analisis perbandingan atau hubungan analisis menggunakan metode analisis varian (ANOVA) *one way* untuk mengetahui apakah ada perbedaan bermakna antara sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) formula 1, 2 dan 3. Apabila pada hasil diperoleh $p < 0,05$ menunjukkan adanya perbedaan bermakna, apabila data dinyatakan tidak normal pada uji normalitas atau tidak homogen pada uji homognitas maka dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis Test*. Kemudian dilanjutkan uji *paired T-test* untuk mengetahui perbedaan antara sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam.

Sedangkan untuk uji stabilitas digunakan analisis MANOVA untuk mengetahui stabilitas tiap minggunya antara pengaruh suhu terhadap kestabilan dan pengaruh formula terhadap pH sediaan.

Sedangkan analisis data untuk uji viskositas dan ukuran partikel menggunakan *Paired t-test* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam. Apabila pada hasil diperoleh $p < 0,05$ menunjukkan adanya perbedaan bermakna.



BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

5.1 Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

5.1.1 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

Penelitian ini menggunakan dapar fosfat pH 7,4 sebagai media, dikarenakan sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) merupakan sediaan dengan rute penghantaran sistemik yang akan masuk dalam aliran darah, maka dapar pH 7,4 merupakan media yang sesuai karena sama seperti pH darah didalam tubuh manusia. Dapar fosfat pH 7,4 dibuat dengan mencampurkan KH_2PO_4 sebanyak 6,804 gram dilarutkan dengan aquadest pada labu ukur 250 ml, selanjutnya dibuat larutan NaOH dengan cara melarutkan 2 gram NaOH dengan aquadest ke dalam labu ukur 250 ml. Kemudian larutan KH_2PO_4 250 ml dimasukkan ke dalam labu ukur 1000 ml, selanjutnya ditambah larutan NaOH sebanyak 195,5 ml, lalu ditambah aquadest sampai tanda batas. Setelah dihomogenkan pH diukur menggunakan pH meter hingga menjadi pH 7,4. Dapar fosfat terbuat dari asam lemah dan basa kuat. Kalium dihidrofosfat merupakan asam lemah dan Natrium hidroksida sebagai basa kuat.

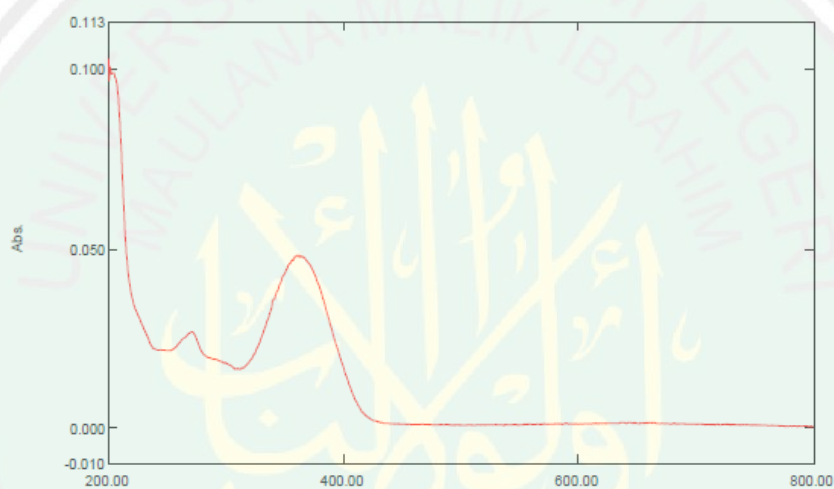
5.1.2 Penentuan Panjang Gelombang Meloxicam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

Penelitian ini didapatkan hasil penentuan panjang gelombang panjang gelombang maksimum meloxicam sebesar 360,5 nm.

Laboratorium Instrumentasi Farmasi
Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan
Universitas Islam Maulana Malik Ibrahim Malang

09/07/2018 12:31:08 PM

Data Set: PGM Meloxicam 1 ppm - RawData



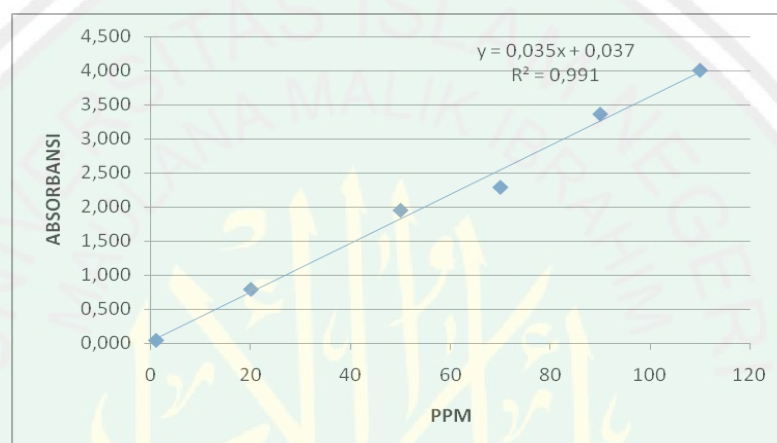
No.	P/V	Wavelength	Abs.	Description
1	⊕	360.50	0.048	
2	⊕	271.00	0.027	

Gambar 5.1 Panjang Gelombang Meloxicam

5.1.3 Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

Kurva kalibrasi meloxicam standar dilakukan dengan melarutkan meloxicam sebanyak 50 mg dengan dapar pH 7,4 dalam labu ukur 100 ml, didapatkan larutan baku dengan konsentrasi 500 ppm. Selanjutnya dari

konsentrasi tersebut diencerkan kembali hingga didapatkan konsentrasi 1, 20, 50, 70, 90 dan 110. Kemudian diukur masing-masing serapannya pada panjang gelombang 360,5 nm. Hasil serapan tersebut kemudian dimasukkan ke dalam persamaan regresi linier dan didapat $r = 0,991$ dengan persamaan $y = 0,035x + 0,037$.



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

5.2 Pembuatan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan pengaruh variasi Tween 80 terhadap ukuran partikel dan bahan aktif yang terjebak dalam sistem. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) merupakan suatu partikel yang dibuat dari padat yang didispersikan dalam air sebagai fase luar dan distabilkan dengan surfaktan, dengan ukuran molekul 50 – 1000 nm (Muller *et al.*, 2009). *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) adalah generasi baru emulsi lipid yang berukuran submikron dimana lipid cair (minyak) telah digantikan oleh lipid padat. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) menawarkan sifat unik seperti ukuran partikel yang relatif kecil, luas area permukaan yang besar,

tingkat *drug entrapment* yang tinggi serta berpotensi sebagai pembawa sediaan yang dapat meningkatkan kinerja obat-obatan. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) merupakan sistem pembawa alternatif untuk pembawa koloid lainnya (emulsi, liposom dan polimer mikro dan nanopartikel) yang dapat digunakan untuk meningkatkan ketersediaan hayati dari obat dengan kelarutan yang rendah. Metode pembuatan yang dipilih pada penelitian ini adalah *High Shear Homogenization* dengan pertimbangan ketersediaan alat dalam laboratorium dan prosesnya mudah dilakukan (Mukherjee *et al*, 2009).

High shear homogenization merupakan teknik dispersi yang pertama kali digunakan untuk produksi nanodispersi *lipid* padat. Metode ini dapat dikembangkan dan mudah untuk dilakukan. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dalam penelitian ini terdiri dari meloxicam sebagai bahan aktif, Tween 80 sebagai surfaktan, *Gliseril monostearat* sebagai fase *lipid*, Propilen Glikol sebagai Co-surfaktan dan dapar pH 6 sebagai fase air.

Konsentrasi Tween 80 dalam *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dibuat untuk mendapatkan kadar atau konsentrasi yang tepat sehingga diperoleh *Lipid Nanoparticle* (SLN) yang baik dan stabil. Fase *lipid* merupakan komponen yang penting dalam membuat *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dibuat dengan cara mendispersikan dalam air sebagai fase luar dan distabilkan dengan surfaktan. Surfaktan yang dapat digunakan untuk menstabilkan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) misalnya Tween 80, *Sodium Dodecyl Sulfate* (SDS), dan *lecithin*. Alternatif yang lain selain menggunakan surfaktan yaitu menggunakan stabilizer steric misalnya Polaxamer 188 atau

menggunakan bahan yang dapat meningkatkan viskositas fase luar misalnya *ethyl cellulose* (Wise, 2000).

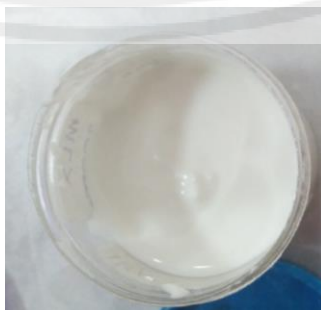
Surfaktan yang digunakan pada pembuatan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yaitu Tween 80 yang termasuk golongan surfaktan non ionik yang memiliki toksisitas rendah dan tidak mengiritasi kulit (American pharmaceutical Association, 1994). Sebelum menentukan konsentrasi surfaktan yang tepat, terlebih dahulu dilakukan optimasi. Mula-mula konsentrasi surfaktan yang digunakan adalah 8%, 9%, dan 10% dengan konsentrasi *lipid* 10% perbandingan antara *besswax* dan gliseril monosterat 50 : 50, namun pada pada konsentrasi tersebut *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan pengadukan 24.000 rpm selama 30 menit dihasilkan tekstur yang masih terlalu cair masih memisah setelah didiamkan selama semalam dan kurang stabil serta masih didapatkan ukuran partikel yang masih terlalu besar pada masing masing formulasi, yaitu 6000 nm, 5730 nm, dan 962 nm. Berdasarkan percobaan tersebut kemungkinan konsentrasi Tween 80 dan *lipid* serta metode yang digunakan belum sepenuhnya sempurna, kemudian konsentrasi Tween 80 ditingkatkan menjadi variasi 10%, 11%, 12% dan tidak digunakan perpaduan *lipid* seperti sebelumnya, jadi hanya menggunakan *lipid* tunggal yaitu gliseril monostearat sebesar 10% dengan menggunakan kecepatan pengadukan sebesar 5000 rpm selama 1 jam dan dihasilkan sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yang tidak memisah dan stabil.

Ko-surfaktan juga merupakan salah satu bahan pembuat *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yang penting untuk membantu surfaktan dalam menurunkan tegangan permukaan sehingga *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yang terbentuk

stabil. Kosurfaktan yang digunakan dalam *Lipid Nanoparticle* (SLN) ini yaitu propilenglikol dengan konsentrasi 20%.

Pembuatan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam diawali dengan *Lipid* dilelehkan di atas hot plate pada suhu 80° dalam gelas beaker, kemudian dimasukkan meloxicam sebagai bahan aktifnya, aduk perlahan. Selanjutnya ditambahkan Tween 80 yang telah dipanaskan dan diaduk dengan kecepatan 200 rpm selama 5 menit di atas hot plate stirrer. Kemudian ditambahkan propilenglikol dan dapar fosfat pH 6, diaduk dengan Ultra Turax IKA T-25 dengan kecepatan 5000 rpm selama 60 menit. Selanjutnya dilakukan tahap pendinginan sampai mencapai suhu kamar. Timbang bobot akhir sediaan.

Fase air pada pembuatan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam terdiri dari Tween 80, propilen glikol dan dapar pH 6. Penggunaan dapar pH 6 disesuaikan dengan pH meloxicam. Dapar pH 6 dibuat dengan mencampurkan asam lemah dan basa kuat. dalam hal ini kalium dihidrofosfat merupakan asam lemah dan natrium hidroksida sebagai basa kuat. Kemudian diukur pH hingga mencapai pH 6. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



Gambar 5.3 Sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam

Optimasi dilakukan untuk mendapatkan formula yang optimum agar diperoleh sediaan yang baik sehingga sediaan tersebut dapat bermanfaat untuk manusia. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dibuat dengan tujuan untuk mengurangi efek samping obat apabila diminum secara peroral. Untuk membuat *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dibutuhkan usaha dan kerja keras serta waktu yang lama supaya bisa mendapatkan sediaan yang baik dan efektif. Penjelasan mengenai usaha dan kerja keras manusia juga dijelaskan dalam Al-Qur'an surat Al-Insyiqaq ayat 6:

يَتَأْتِيهَا الْإِنْسَانُ إِنَّكَ كَادِحٌ إِلَىٰ رَبِّكَ كَدًّا ۚ فَمُلْقِيهِ ۖ

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

Berdasarkan ayat di atas menjelaskan bahwa Allah menciptakan manusia di bumi dengan sebaik-baiknya dan telah dilimpahkan karunia-Nya. Manusia harus bekerja keras karena dia tidak akan mendapatkan apa-apa kecuali dengan usaha dan kerja keras mencoba dan trus mencoba sampai didapatkan hasil yang baik serta selalu percaya bahwa Allah senantiasa memberi kemudahan disetiap proses yang dilalui. Kalaupun bukan kerja secara fisik, maka kerja keras pikiran dan perasaan, berhasil atau tidak yang berbeda adalah jenis kepayahannya. (Quthb, 2001). Jika kita menginginkan sesuatu harus dengan usaha dan kerja keras. Untuk menghasilkan suatu sediaan yang efektif dan efisien dibutuhkan usaha dan kerja keras agar sediaan yang dibuat bisa bermanfaat dan dapat digunakan dengan sebaik-baiknya.

5.3 Pembuatan Krim Meloxicam

Krim merupakan salah satu sediaan emulsi setengah padat dengan kandungan air tidak kurang dari 60% serta dimaksudkan untuk pemakaian luar atau topikal. Selama ini krim paling banyak digunakan sebagai sediaan topikal, namun pada penelitian ini krim digunakan sebagai pembanding. Karena sebelumnya belum pernah ada krim yang menggunakan bahan aktif meloxicam sebagai sediaan topikal, maka penulis ingin mengetahui apakah sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam akan memiliki karakteristik yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan konvensional krim meloxicam.



Gambar 5.4 Sediaan Krim Meloxicam

Pembuatan sediaan krim meloxicam berbeda dengan pembuatan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) karena masih menggunakan metode konvensional dengan pengadukan di atas mortar yang dipanaskan di atas hot late. Langkah pertama pembuatan krim diawali dengan *lipid* dilelehkan di atas hot plate pada suhu 80° dalam mortar, konsentrasi *lipid* yang digunakan sama engan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yaitu sebesar 10% gliseril monosterat, kemudian dimasukkan meloxicam sebagai bahan aktifnya, aduk perlahan. Selanjutnya ditambahkan Tween 80 yang telah dipanaskan dan diaduk di atas mortar. Tween 80 yang

digunakan memiliki variasi konsentrasi yang sama dengan pembuatan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam yaitu sebesar 10%, 11%, dan 12%. Kemudian ditambahkan campuran dasar fosfat pH 6 dan propilenglikol, diaduk dan dilanjutkan sampai mencapai suhu kamar. Timbang bobot akhir sediaan.

5.4 Evaluasi Fisik *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam dan Krim Meloxicam

5.4.1 Uji Organoleptik

Uji organoleptik yang diamati meliputi warna, bau, fase dan tekstur. Hasil pengujian organoleptik pada sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.1 Data Organoleptik *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam

Formula	Pemeriksaan	(SLN) Base	(SLN) Meloxicam
F1 (10%)	Warna Bau Fase pemisahan Tekstur	Putih Khas <i>lipid</i> Tidak memisah Lembut	Kuning muda Khas <i>lipid</i> Tidak memisah Lembut
F2 (11%)	Warna Bau Fase pemisahan Tekstur	Putih Khas <i>lipid</i> Tidak memisah Lembut	Kuning muda Khas <i>lipid</i> Tidak memisah Lembut
F3 (12%)	Warna Bau Fase pemisahan Tekstur	Putih Khas <i>lipid</i> Tidak memisah Lembut	Kuning muda Khas <i>lipid</i> Tidak memisah Lembut



(a)

(b)

Gambar 5.5 a) Sediaan SLN base (b) SLN meloxicam (basis SLN dan basis Krim berwarna putih)

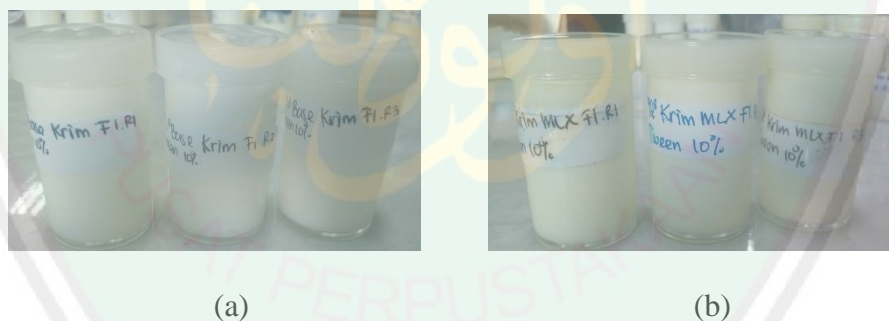
Pengujian organoleptik ini dilakukan dengan mengamati sediaan pada minggu ke-0, hasil pengamatan pada *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) tanpa bahan aktif (blanko) yaitu sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) berwarna putih, berbau khas *lipid*, karena sediaan ini mengandung Tween 80 yang cukup tinggi, tidak terjadi pemisahan fase dan sediaan ini tampak stabil dan kompak. Sedangkan untuk *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dengan meloxicam menghasilkan warna kuning yang berasal dari bahan aktif, berbau khas *lipid* dan tidak terjadi pemisahan fase, sediaan ini tetap stabil. Variasi konsentrasi Tween 80 antara formula 1, 2, dan 3 memberikan hasil organoleptik yang sama.

Sedangkan pengujian organoleptik pada krim base hasil pengamatan pada tanpa bahan aktif (blanko) yaitu sediaan krim berwarna putih, berbau khas *lipid*, karena sediaan ini mengandung Tween 80 yang cukup tinggi, tidak terjadi pemisahan fase dan sediaan ini tampak stabil dan kompak namun tekstur krim tidak selembut *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). Sedangkan untuk krim dengan meloxicam menghasilkan warna kuning yang berasal dari bahan aktif, berbau khas *lipid* dan tidak terjadi pemisahan fase, sediaan ini tetap stabil. Variasi

konsentrasi Tween 80 antara formula 1, 2, dan 3 memberikan hasil organoleptik yang sama.

Tabel 5.2 Data Organoleptik Krim Meloxicam

Formula	Pemeriksaan	Krim Base	Krim Meloxicam
F1 (10%)	Warna Bau Fase pemisahan Tekstur	Putih Khas <i>lipid</i> Tidak memisah Padat krim	Kuning muda Khas <i>lipid</i> Tidak memisah Padat krim
F2 (11%)	Warna Bau Fase pemisahan Tekstur	Putih Khas <i>lipid</i> Tidak memisah Padat krim	Kuning muda Khas <i>lipid</i> Tidak memisah Padat krim
F3 (12%)	Warna Bau Fase pemisahan Tekstur	Putih Khas <i>lipid</i> Tidak memisah Padat krim	Kuning muda Khas <i>lipid</i> Tidak memisah Padat krim



Gambar 5.6 a) Sediaan krim base (b) krim meloxicam (SLN meloxicam dan Krim meloxicam bewarna kuning muda)

5.4.2 Uji Pengukuran pH

Pengujian pH dilakukan untuk mengetahui keamanan sediaan, bahwa pH sediaan *Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam masih dalam kisaran pH kulit, yaitu antara 4,5-6,5. pH tidak boleh terlalu asam karena dapat mengiritasi kulit dan juga tidak boleh terlalu basa karena dapat menyebabkan kulit

bersisik. pH sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.3 Hasil pengukuran pH *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam

Formula	Nilai pH*
I (10%)	5,43 ± 0,06
II (11%)	5,47 ± 0,06
III (12%)	5,87 ± 0,23

*) Data disajikan sebagai rerata ± SD dari 3 replikasi

Tabel 5.4 Hasil pengukuran pH Krim Meloxicam

Formula	Nilai pH*
I (10%)	5,33 ± 0,06
II (11%)	5,47 ± 0,06
III (12%)	5,90 ± 0,17

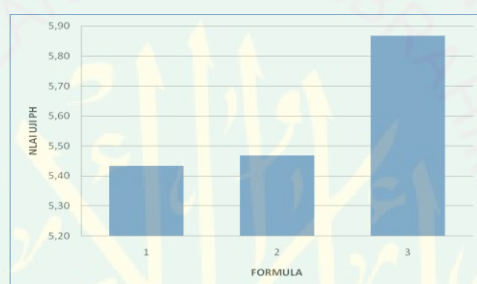
*) Data disajikan sebagai rerata ± SD dari 3 replikasi

Pengukuran pH yang dilakukan tidak menunjukkan perbedaan yang terlalu jauh dan dari ketiga formula tersebut memiliki pH yang masih dalam rentang pH kulit. Namun dapat dilihat dari ketiga formula baik sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam menunjukkan peningkatan pH dari formula 1 sebesar (5,43 ± 0,06) ke formula 2 sebesar (5,47 ± 0,06) dan formula 3 sebesar (5,87 ± 0,23), sedangkan pada krim meloxicam juga mengalami peningkatan pH dari formula 1 sebesar (5,33 ± 0,06) ke formula 2 sebesar (5,47 ± 0,06) dan formula 3 sebesar (5,90 ± 0,17), hal ini dikarenakan variasi konsentrasi Tween 80, diketahui Tween 80 memiliki pH yang cenderung basa, kenaikan pH pada sediaan terjadi karena pengaruh dari Tween 80 yang semakin tinggi.

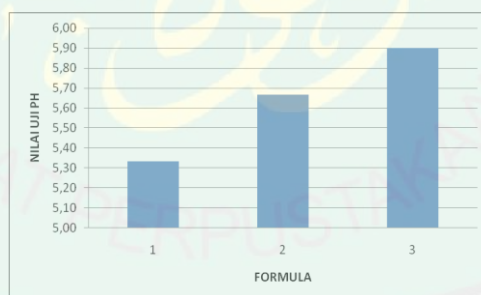
Langkah selanjutnya data pH sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam tersebut dianalisis menggunakan uji normalitas, uji homogenitas dan Uji ANOVA menggunakan *software* SPSS 16.0. Uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*. Hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.200. Hal itu menunjukkan bahwa nilai pH ketiga formula normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Selanjutnya uji homogenitas menggunakan *One Way ANOVA*. Nilai signifikan yang didapat yaitu 0.02 yang artinya $p\text{-value} < 0.05$, maka nilai pH tersebut dinyatakan tidak homogen. Setelah dinyatakan tidak homogen, maka dilakukan uji *Kruskal-Wallis Test*. Hasil uji *Kruskal-Wallis Test* pada ketiga formula memiliki nilai signifikan 0.048 ($p\text{-value} < 0.05$) artinya ada perbedaan yang bermakna pH *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam pada tiap formula karena $p\text{-value} < 0.05$.

Kemudian selanjutnya data pH sediaan krim meloxicam juga dianalisis menggunakan uji normalitas, uji homogenitas dan Uji ANOVA menggunakan *software* SPSS 16.0. Uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*. Hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.114. Hal itu menunjukkan bahwa nilai pH ketiga formula normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Selanjutnya uji homogenitas menggunakan *One Way ANOVA*. Nilai signifikan yang didapat yaitu 0.039 yang artinya $p\text{-value} < 0.05$, maka nilai pH tersebut dinyatakan tidak homogen. Setelah dinyatakan tidak homogen, maka dilakukan uji *Kruskal-Wallis Test*. Hasil uji *Kruskal-Wallis Test* pada ketiga formula memiliki nilai signifikan 0.033 ($p\text{-value} < 0.05$) artinya ada perbedaan yang bermakna pH krim meloxicam pada tiap formula karena $p\text{-value} < 0.05$.

Kemudian untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara pengukuran pH pada sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam maka dilakukan uji analisis menggunakan *Paired t-test*. Berdasarkan hasil yang diperoleh nilai *p-value* pada uji *Paired t-test* ini yaitu 0.401 dimana *p-value* > 0.05 sehingga dapat dikatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dari pengukuran pH antara sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam.



Gambar 5.7 Grafik Uji pH *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam (semakin tinggi konsentrasi Tween 80, maka semakin tinggi nilai pH)



Gambar 5.8 Grafik Uji pH Krim Meloxicam

(semakin tinggi konsentrasi Tween 80, maka semakin tinggi nilai pH)

Hasil uji pH untuk sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam dan krim meloxicam menunjukkan peningkatan pH dari formula 1 ke formula 2 dan formula 3, hal ini diarencanakan variasi konsentrai Tween 80, diketahui Tween 80 memiliki pH yang cenderung basa, sehingga dimungkinkan kenaikan pH pada sediaan terjadi karena pengaruh dari Tween 80 yang semakin tinggi.

5.4.3 Uji Viskositas

Viskositas merupakan ukuran suatu kekentalan sediaan. Secara umum suhu tinggi dapat mengecilkan ukuran partikel karena menurunnya viskositas fase cair (Menhnert and Mader, 2001). Uji viskositas dilakukan untuk mengetahui tingkat kekentalan dari sediaan yang dihasilkan. Viskositas merupakan pernyataan dari suatu cairan untuk mengalir, makin tinggi viskositasnya makin sulit untuk mengalir atau semakin besar tahanannya. Viskositas sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam dapat dilihat pada tabel berikut ini:

Tabel 5.5 Viskositas *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam

Formulasi	Viskositas
I (10%)	1141,00 cPs
II (11%)	1281,00 cPs
III (12%)	1325,00 cPs

Tabel 5.6 Viskositas Krim Meloxicam

Formulasi	Viskositas
I (10%)	1390,00 cPs
II (11%)	1812,00 cPs
III (12%)	2834,00 cPs

Persyaratan viskositas yang baik pada sediaan semisolid adalah sebesar 4000-40.000 cPs (Wasiaatmadja, 1997). Berdasarkan hasil pada tabel diatas viskositas *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam formula 1 (1141,00 cPs), formula 2 (1281,00 cPs) dan formula 3(1325,00 cPs) mengalami peningkatan, sedangkan viskositas krim meloxicam juga mengalami peningkatan tiap formulanya, yaitu pada formula 1 (1390,00 cPs), formula 2 (1812,00 cPs), dan

formula 3 (2834,00 cPs), hal ini karena pengaruh besar konsentrasi Tween 80. Semakin tinggi konsentrasi Tween 80 maka viskositas sediaan semakin besar dan kental. Secara penampakan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) tidak berbeda jauh teksturnya seperti krim, oleh karena itu tidak terlalu berbeda viskositas antara *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dan krim meloxicam.

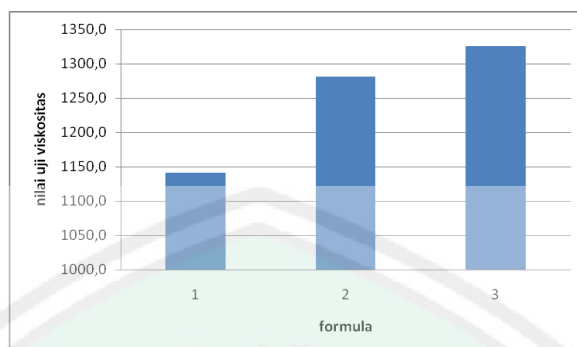
Menerut penelitian Kartika dan Retno (2015) Kecepatan pengadukan akan memperkecil viskositas dari emulsi yang terbentuk Pengadukan memiliki kemampuan untuk menurunkan tegangan antar muka akan memperluas permukaan. Kecepatan pengadukan selain dapat memperkecil ukuran partikel secara tidak langsung dapat menaikkan temperatur. Hal ini dapat dikaitkan dengan penelitian ini karena pada penelitian ini menggunakan alat pengadukan T-25 Ultra Turax dengan kecepatan yang cukup tinggi yaitu 5000 rpm sehingga suhu juga mengalami peningkatan saat proses pengadukan pada pembuatan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). Oleh karena itu viskositas *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam lebih kecil dibandingkan dengan viskositas krim meloxicam yang masih menggunakan pengadukan manual.

Peningkatan suhu pada proses pembuatan sediaan dapat menurunkan viskositas hal ini dapat mengakibatkan meningkatnya laju reaksi, yang berdampak pada naiknya suhu reaksi yang diakibatkan oleh meningkatnya jumlah tumbukkan antar partikel. Kenaikan suhu yang terjadi yang diakibatkan kenaikan kecepatan pengadukan dan lama pengadukan dimana molekul-molekul cairan bergerak sehingga gaya interaksi antar molekul melemah, dengan demikian viskositas cairan mengalami penurunan dengan kenaikan temperature, suhu berpengaruh

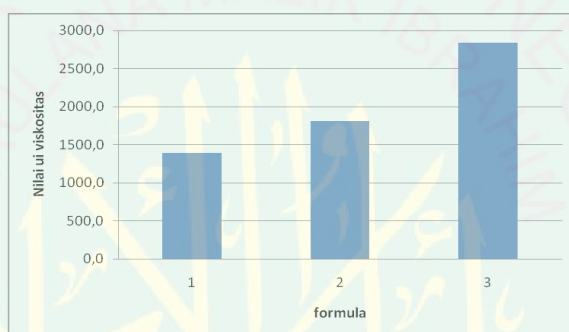
dalam penurunan viskositas, yang artinya terjadi penurunan tegangan antar muka (Kartika dan Retno, 2015).

Dapat disimpulkan pada penelitian ini kecepatan pengadukan dapat menurunkan viskositas, semakin kecil viskositas semakin lama proses pemisahan. Fungsi surfaktan yang sesuai untuk meningkatkan kestabilan dan menaikkan viskositas dari campuran, untuk system tanpa bantuan surfaktan maka kecepatan pengadukan masih berpengaruh baik terhadap tingkat stabilitas emulsi namun dalam jangka waktu yang singkat, pada penelitian ini tidak dilakukan penambahan surfaktan sebagai zat penstabil.

Kemudian untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara pengukuran viskositas pada sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam maka dilakukan uji analisis menggunakan *Paired t-test* antara sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dan krim meloxicam. Berdasarkan hasil yang diperoleh nilai *p-value* pada uji *Paired t-test* ini yaitu 0.184 dimana $p\text{-value} > 0.05$ sehingga dapat dikatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dari pengukuran viskositas antara sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam. Grafik viskositas *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam dapat dilihat sebagai berikut:



Gambar 5.9 Grafik Viskositas *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam (semakin tinggi konsentrasi Tween 80, maka semakin tinggi viskositas)



Gambar 5.10 Grafik Viskositas Krim Meloxicam

(semakin tinggi konsentrasi Tween 80, maka semakin tinggi viskositas)

Viskositas mempengaruhi mobilitas dan kemudahan pergerakan bahan aktif untuk lepas dari pembawa. Semakin tinggi viskositas sediaan maka akan semakin besar hambatan pelepasan yang berakibat semakin lama waktu difusi bahan aktif, sebaliknya semakin encer sediaan mobilitas molekul bahan aktif akan meningkat sehingga tidak ada hambatan dalam pelepasan (Anggraeni, *et al.*, 2012).

5.4.4 Uji Pengukuran Partikel

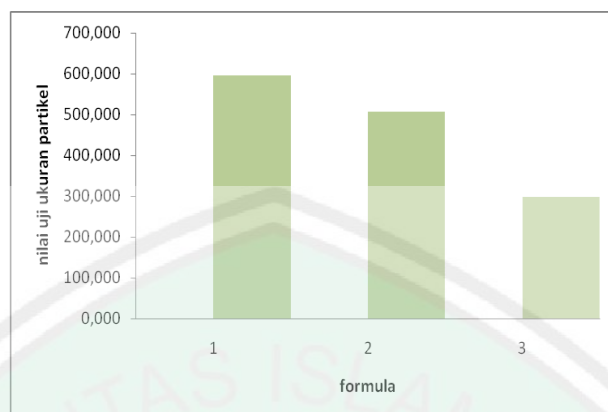
Pengujian ukuran partikel ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui ukuran partikel sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan untuk membuktikan bahwa sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) memiliki ukuran yang lebih kecil dibandingkan dengan sediaan krim konvensional. Pengukuran ukuran partikel untuk masing-masing formula menggunakan *Particel size Analyzer* (PSA) seri *Zetasizer (Microtrac)*, alat ini memiliki sensitivitas 3-10.000 nm dan mampu mengukur partikel dan molekul yang berada pada rentang 0,15-10 μm . Prinsip kerja alat ini yaitu adanya hamburan cahaya yang terjadi akibat penembakan sinar laser yang mengenai partikel dalam sampel. Cahaya yang dihamburkan akan dibaca oleh detektor foton pada sudut tertentu sehingga dapat menentukan ukuran partikel. Kisaran ukuran partikel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) adalah 50 – 1000 nm (Muller *et al.*, 2009). Hasil pengukuran partikel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

Tabel 5.7 Ukuran Partikel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam

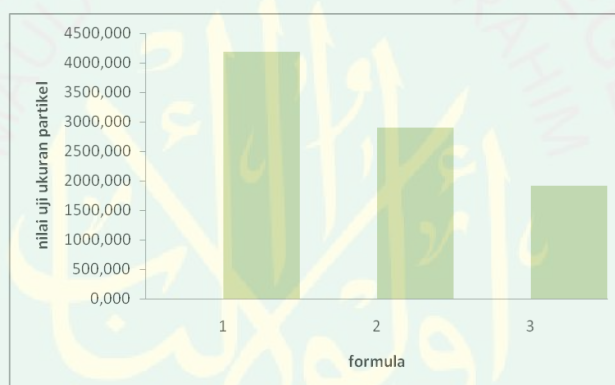
Formula	PDI	Ukuran Partikel (nm)
I (10%)	0,17	596,00
II (11%)	0,17	507,00
III (12%)	0,10	297,40

Tabel 5.8 Ukuran Partikel Krim Meloxicam

Formula	PDI	Ukuran Partikel (nm)
I (10%)	0,04	4180,00
II (11%)	0,37	2905,00
III (12%)	0,07	1919,00



Gambar 5.11 Grafik Ukuran Partikel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam (semakin tinggi konsentrasi Tween 80, maka semakin kecil ukuran partikel)



Gambar 5.12 Grafik Ukuran Partikel Krim Meloxicam

(semakin tinggi konsentrasi Tween 80, maka semakin kecil ukuran partikel)

Berdasarkan data hasil pengukuran ukuran partikel pada sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam dapat dilihat semakin tinggi konsentrasi Tween 80 maka ukuran partikel semakin kecil. Hal ini menunjukkan bahwa penambahan konsentrasi Tween 80 mempengaruhi ukuran partikel suatu sediaan. Hal ini menunjukkan bahwa variasi konsentrasi Tween 80 memiliki pengaruh yang signifikan terhadap ukuran partikel. Ukuran partikel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam pada formula 1 (596,00 nm), formula 2 (507,00 nm), dan formula 3 (297,40 nm), dari ketiga formula memiliki nilai ukuran partikel yang sesuai dengan kisaran ukuran *Solid Lipid Nanoparticle*

(SLN). Sedangkan pada sediaan krim juga demikian, semakin tinggi konsentrasi Tween 80 juga semakin memperkecil ukuran partikel krim meloxicam, pada formula 1 (4180,00 nm), formula 2 (2905,00 nm), dan formula 3 (1919,00 nm).

Partikel dengan ukuran lebih kecil (ukuran nano) memiliki kelebihan dibandingkan dengan partikel yang berukuran besar (makro) sebagai sistem penghantaran obat. Umumnya nanopartikel memiliki serapan yang lebih luas dibandingkan dengan makropartikel, karena semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar luas permukaan partikel, sehingga penyerapannya pun semakin luas (Jahanshahi and Babaei, 2008).

Semakin kecil ukuran partikel obat, maka semakin besar pula luas permukaan partikel obat tersebut. Sehingga penyerapan obat dalam tubuh lebih tinggi dan sasaran biologis lebih luas dibandingkan dengan obat yang memiliki ukuran partikel makro (Jahanshahi and Babaei, 2008). Penurunan ukuran partikel dapat meningkatkan laju absorpsi. Ukuran dan distribusi partikel merupakan karakteristik yang paling penting dalam sistem nanopartikel. Secara fisik sistem disperse nanopartikel tidak dapat dilihat secara kasat mata sehingga terlihat jernih dan transparan. Ukuran partikel yang kecil menyebabkan Gerak Brown yang terjadi semakin cepat. Gerak Brown yang semakin cepat akan mencegah proses sedimentasi dan mengakibatkan larutan semakin jernih (Sumardjo, 2006).

Sedangkan *polydispersity index* (PDI) merupakan jumlah yang dihitung dari dua parameter sederhana untuk data korelasi (*cumulants*). Nanopartikel dengan nilai *polydispersity index* (PDI) adalah 1 memiliki distribusi ukuran yang sangat luas dan mengandung partikel besar atau agregat yang dapat mengalami sedimentasi.

Nilai *polydispersity index* (PDI) di bawah 0,05 biasanya dimiliki oleh system monodispersi. Untuk partikel berukuran 100-300 nm, nilai *polydispersity index* (PDI) umumnya di bawah 0,3 maka dapat dikatakan baik. Partikel dengan ukuran di atas 500 nm dan memiliki nilai *polydispersity index* (PDI) di atas 0,5 dikatakan besar dan teraglomerasi.

Selanjutnya untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan pada pengujian ukuran partikel antara *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam, maka dilakukan analisis statistik menggunakan metode *Paired t-test*. Hasil yang diperoleh yaitu 0.047 dimana $p\text{-value} < 0.05$ sehingga dapat dikatakan bahwa *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam memiliki perbedaan yang signifikan dalam pengujian ukuran partikel.

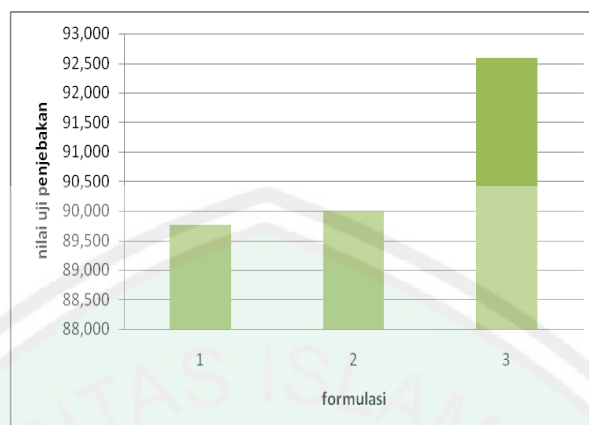
5.4.5 Uji Drug Entrapment

Uji *drug entrapment* ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui jumlah meloxicam yang terjerap dalam sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). Pengujian ini dilakukan menggunakan alat sentrifugasi. Hasil dari uji *drug entrapment* dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 5.9 Hasil Uji *drug entrapment Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam

Formula	EE (%)
I (10%)	89,77
II (11%)	89,98
III (12%)	92,59

Perbedaan *drug entrapment* tiap formula dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 5.13 *drug entrapment Solid Lipid Nanoparticle (SLN) Meloxicam*

(semakin tinggi konsentrasi Tween 80, semakin tinggi kadar obat yang terjebak)

Gambar diatas menunjukkan bahwa nilai EE(%) yaitu $F3 < F2 < F1$. Dari hasil tersebut diketahui bahwa F3 memiliki nilai EE(%) tertinggi yaitu sebesar 92,59%. Absorpsi transdermal terjadi melalui proses difusi yang ditentukan oleh gradien konsentrasi obat, dari konsentrasi tinggi menuju konsentrasi rendah. Semakin besar meloxicam yang terjebak dalam sediaan, maka aktivitas penetrasinya juga semakin cepat. Obat-obat yang lebih larut lemak lebih mudah melewati membran sel dari pada obat yang kurang larut dalam lemak (Shargel,1988).

Berdasarkan penelitian Pople dan Singh jumlah meloxicam yang terjebak dalam sistem 84,69%.

5.4.6 Uji kelembaban (*Moisture Analyzer*)

Uji kelembaban dengan menggunakan alat *Moisture Analyzer* di tujuan untuk mengetahui kadar kelembaban sediaan. Krim adalah sediaan setengah padat berupa emulsi kental mengandung tidak kurang dari 60% air, dimaksudkan untuk pemakaian luar. Data hasil uji kelambaban pada sediaan *Solid Lipid Nanoparticle*

(SLN) meloxicam dan krim meloxicam dapat dilihat pada tabel dan grafik berikut:

Tabel 5.10 Kelembaban *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam

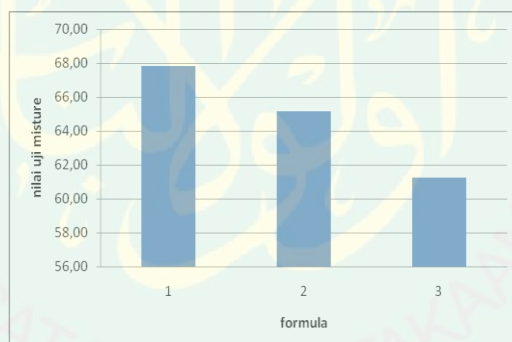
Formula	Nilai kelembaban*
I (10%)	67,84 ± 2,19
II (11%)	65,17 ± 3,02
III (12%)	61,25 ± 6,68

*) Data disajikan sebagai rerata ± SD dari 3 replikasi

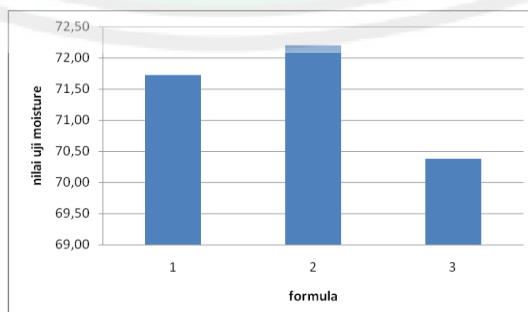
Tabel 5.11 Kelembaban Krim Meloxicam

Formula	Nilai kelembaban*
I (10%)	71,72 ± 1,90
II (11%)	72,20 ± 4,85
III (12%)	70,38 ± 0,77

*) Data disajikan sebagai rerata ± SD dari 3 replikasi



Gambar 5.14 Hasil Uji Kelembaban *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam (hasil uji kelembaban masih memenuhi kriteria yaitu tidak kurang dari 60%)



Gambar 5.15 Hasil Uji Kelembaban Krim Meloxicam (hasil uji kelembaban masih memenuhi kriteria yaitu tidak kurang dari 60%)

Berdasarkan hasil uji kedua sediaan baik *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam maupun krim meloxicam kadar airnya dikatakan baik karena tidak kurang dari 60%. Pada sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam formula 1 sebesar $67,84\% \pm 2,19$, formula 2 sebesar $65,17 \pm 3,02$ dan formula 3 sebesar $61,25 \pm 6,68$. Sedangkan pada sediaan krim meloxicam formula 1 sebesar $71,72 \pm 1,90$, formula 2 sebesar $72,20 \pm 4,85$ dan formula 3 sebesar $70,38 \pm 0,77$. Selanjutnya dari data yang diperoleh tersebut dianalisis menggunakan uji normalitas, uji homogenitas dan Uji ANOVA menggunakan *software* SPSS 16.0. Pertama pada sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) di uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*. Hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.200. Hal itu menunjukkan bahwa nilai ketiga formula normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Selanjutnya uji homogenitas menggunakan *One Way ANOVA*. Nilai signifikan yang didapat yaitu 0.216 yang artinya $p\text{-value} > 0.05$, maka nilai tersebut dinyatakan homogen. Setelah dinyatakan homogen, maka dilakukan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan kelembaban pada tiap formula. Hasil uji *One Way ANOVA* pada ketiga formula memiliki nilai signifikan 0.759 ($p\text{-value} > 0.05$) artinya bahwa variasi konsentrasi Tween 80 tersebut tidak menunjukkan perbedaan kelembaban pada sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam yang signifikan.

Selanjutnya sediaan krim meloxicam di uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*. Hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.200. Hal itu menunjukkan bahwa nilai ketiga formula normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Selanjutnya uji homogenitas menggunakan *One Way*

ANOVA. Nilai signifikan yang didapat yaitu 0.179 yang artinya $p\text{-value} > 0.05$, maka nilai tersebut dinyatakan homogen. Setelah dinyatakan homogen, maka dilakukan uji *One Way* ANOVA untuk mengetahui perbedaan pada tiap formula. Hasil uji *One Way* ANOVA pada ketiga formula memiliki nilai signifikan 0.799 ($p\text{-value} > 0.05$) artinya bahwa variasi konsentrasi Tween 80 tersebut tidak menunjukkan perbedaan kelembaban pada sediaan krim meloxicam yang signifikan.

Kemudian untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan pada pengujian kelembaban antara *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam, maka dilakukan analisis statistik menggunakan metode *Paired t-test*. Hasil yang diperoleh yaitu 0.048 dimana $p\text{-value} < 0.05$ sehingga dapat dikatakan bahwa *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam memiliki perbedaan yang signifikan dalam pengujian kelembaban.

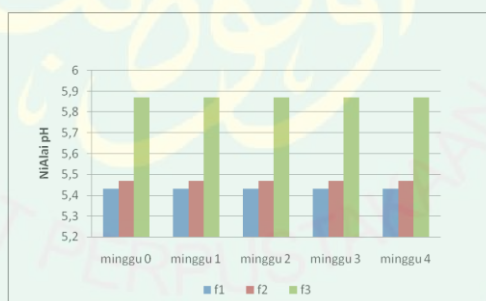
5.4.7 Uji stabilitas fisik

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

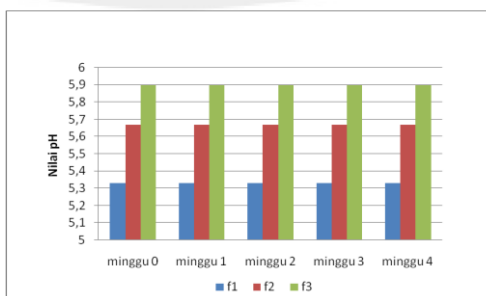
1. Pada suhu kamar ($28 \pm 2^\circ\text{C}$)

Penyimpanan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam pada suhu kamar selama 4 minggu yang diamati setiap 1 minggu sekali tidak mengalami perubahan. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam berwarna kuning yang berasal dari bahan aktif dan tidak mengalami perubahan bau maupun fase. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan stabil pada suhu kamar.

Pengukuran pH yang dilakukan setiap minggu selama 1 bulan mengalami fluktuasi namun masih menunjukkan kestabilan pH jika diaplikasikan melalui kulit karena masih masuk rentang pH kulit. Hasil pengukuran pH pada minggu 1 sampai 4 pada sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 5.16 Grafik Uji Stabilitas (SLN) Meloxicam Pada Suhu Ruang ($28 \pm 2^\circ\text{C}$)



Gambar 5.17 Grafik Uji Stabilitas Krim Meloxicam Pada Suhu Ruang ($28 \pm 2^\circ\text{C}$)

Data pH tersebut selanjutnya diuji analisis menggunakan *software* SPSS 16.0. Adapun tahap pengujiannya yang pertama pada sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam yaitu uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*, hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.001 yang menunjukkan bahwa data tersebut tidak normal karena $p\text{-value} < 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene's test*, hasil yang diperoleh yaitu nilai signifikan sebesar 0.889 yang berarti data tersebut dinyatakan homogen karena memiliki $p > 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects* untuk mengetahui adanya perbedaan antara minggu ke-1 hingga minggu ke-4 pada suhu ruang. Hasilnya nilai signifikan sebesar 0.000 ($p < 0.05$) yang berarti pada data tersebut terdapat perbedaan yang signifikan. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan signifikan antara minggu ke-1 sampai minggu ke-4. Karena pada data ini dinyatakan homogen, maka Uji *Post Hoc* yang digunakan yaitu uji *Bonferroni*. Hasil uji *Bonferroni* menunjukkan bahwa *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam ketika diuji pada suhu ruang semua data menunjukkan pH yang tidak berbeda signifikan. Semua memiliki nilai signifikan yaitu 1,000 ($p > 0.05$).

Data analisis kemudian masih dilanjutkan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan formula pada tiap suhu. Uji yang digunakan yaitu uji *Leneve's Test*, hasilnya nilai signifikan sebesar 0.455 ($p > 0.05$) yang berarti data tersebut homogen. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects*, hasilnya nilai signifikan yaitu 0.000 ($p < 0.05$), hal ini menunjukkan bahwa ada

perbedaan formula pada suhu ruang yang telah disimpan selama 4 minggu. Jadi, pada uji stabilitas ini lama penyimpanan tidak mempengaruhi nilai pH sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan formula sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam mempengaruhi nilai pH.

Selanjutnya yang kedua pada sediaan krim meloxicam yaitu uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*, hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.200 yang menunjukkan bahwa data tersebut normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene's test*, hasil yang diperoleh yaitu nilai signifikan sebesar 0.931 yang berarti data tersebut dinyatakan homogen karena memiliki $p > 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects* untuk mengetahui adanya perbedaan antara minggu ke-1 hingga minggu ke-4 pada suhu ruang. Hasilnya nilai signifikan sebesar 0.000 ($p < 0.05$) yang berarti pada data tersebut terdapat perbedaan yang signifikan. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan signifikan antara minggu ke-1 sampai minggu ke-4. Karena pada data ini dinyatakan homogen, maka Uji *Post Hoc* yang digunakan yaitu uji *Bonferroni*. Hasil uji *Bonferroni* menunjukkan bahwa krim meloxicam ketika diuji pada suhu ruang semua data menunjukkan pH yang tidak berbeda signifikan. Semua memiliki nilai signifikan yaitu 1,000 ($p > 0.05$).

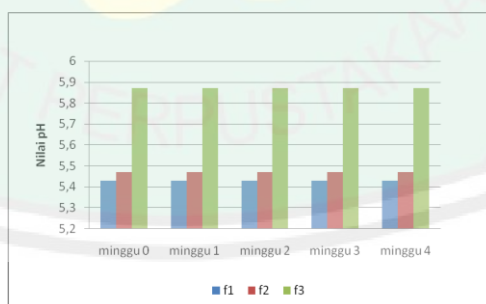
Data analisis kemudian masih dilanjutkan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan formula pada tiap suhu. Uji yang digunakan yaitu uji *Leneve's Test*, hasilnya nilai signifikan sebesar 0.021 ($p < 0.05$) yang berarti data tersebut tidak homogen. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects*,

hasilnya nilai signifikan yaitu 0.000 ($p < 0.05$), hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan formula pada suhu ruang yang telah disimpan selama 4 minggu. Jadi, pada uji stabilitas ini lama penyimpanan tidak mempengaruhi nilai pH sediaan krim meloxicam dan formula sediaan krim meloxicam mempengaruhi nilai pH.

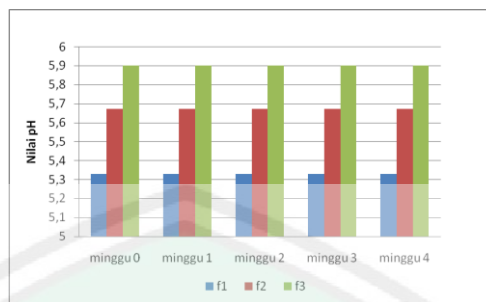
Kemudian dilakukan analisis statistik menggunakan metode *Paired t-test*, untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan stabilitas antara *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dengan krim meloxicam. Didapatkan nilai signifikansi 0,254, yang artinya $p\text{-value} > 0,05$, artinya kedua sediaan tidak memiliki perbedaan dalam stabilitasnya pada suhu ruang di minggu terakhir.

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

Penyimpanan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam pada suhu tinggi selama 4 minggu tidak menunjukkan adanya perubahan. Sediaan tidak mengalami perubahan fase, warna dan bau. Hasil pengukuran pH pada minggu 1 sampai 4 dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 5.18 Grafik Uji Stabilitas *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam pada Suhu Tinggi ($40 \pm 20^{\circ}\text{C}$)



Gambar 5.19 Grafik Uji Stabilitas Krim Meloxicam pada Suhu Tinggi($40\pm 20^{\circ}\text{C}$)

Data pH tersebut selanjutnya diuji analisis menggunakan *software* SPSS 16.0. Adapun tahap pengujiannya yang pertama pada sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam yaitu uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*, hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.01 yang menunjukkan bahwa data tersebut tidak normal karena $p\text{-value} < 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene's test*, hasil yang diperoleh yaitu nilai signifikan sebesar 0.387 yang berarti data tersebut dinyatakan homogen karena memiliki $p > 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects* untuk mengetahui adanya perbedaan antara minggu ke-1 hingga minggu ke-4 pada suhu tinggi. Hasilnya nilai signifikan sebesar 0.000 ($p < 0.05$) yang berarti pada data tersebut terdapat perbedaan yang signifikan. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan signifikan antara minggu ke-1 sampai minggu ke-4. Karena pada data ini dinyatakan homogen, maka Uji *Post Hoc* yang digunakan yaitu uji *Bonferroni*. Hasil uji *Bonferroni* menunjukkan bahwa *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam ketika diuji pada suhu panas semua data

menunjukkan pH yang tidak berbeda signifikan. Semua memiliki nilai signifikan yaitu 1,000 ($p > 0.05$).

Data analisis kemudian masih dilanjutkan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan formula pada tiap suhu. Uji yang digunakan yaitu uji *Leneve's Test*, hasilnya nilai signifikan sebesar 0.012 ($p < 0.05$) yang berarti data tersebut tidak homogen. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects*, hasilnya nilai signifikan yaitu 0.000 ($p > 0.05$), hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan formula pada suhu panas yang telah simpan selama 4 minggu. Jadi, pada uji stabilitas ini lama penyimpanan tidak mempengaruhi nilai pH sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan formula sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam mempengaruhi nilai pH.

Selanjutnya yang kedua pada sediaan krim meloxicam yaitu uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*, hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.200 yang menunjukkan bahwa data tersebut normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene's test*, hasil yang diperoleh yaitu nilai signifikan sebesar 0.938 yang berarti data tersebut dinyatakan homogen karena memiliki $p > 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects* untuk mengetahui adanya perbedaan antara minggu ke-1 hingga minggu ke-4 pada suhu tinggi. Hasilnya nilai signifikan sebesar 0.000 ($p < 0.05$) yang berarti pada data tersebut terdapat perbedaan yang signifikan. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan signifikan antara minggu ke-1 sampai minggu ke-4. Karena pada data ini dinyatakan homogen, maka Uji *Post Hoc* yang

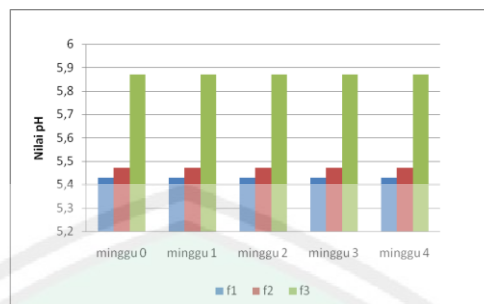
digunakan yaitu uji *Bonferroni*. Hasil uji *Bonferroni* menunjukkan bahwa krim meloxicam ketika diuji pada suhu panas semua data menunjukkan pH yang tidak berbeda signifikan. Semua memiliki nilai signifikan yaitu 1,000 ($p > 0.05$).

Data analisis kemudian masih dilanjutkan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan formula pada tiap suhu. Uji yang digunakan yaitu uji *Leneve's Test*, hasilnya nilai signifikan sebesar 0.002 ($p < 0.05$) yang berarti data tersebut tidak homogen. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects*, hasilnya nilai signifikan yaitu 0.000 ($p > 0.05$), hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan formula pada suhu panas yang telah disimpan selama 4 minggu. Jadi, pada uji stabilitas ini lama penyimpanan tidak mempengaruhi nilai pH sediaan krim meloxicam dan formula sediaan krim meloxicam mempengaruhi nilai pH.

Kemudian dilakukan analisis statistik menggunakan metode *Paired t-test*, untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan stabilitas antara *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dengan krim meloxicam. Didapatkan nilai signifikansi 0,305, yang artinya $p\text{-value} > 0,05$, artinya kedua sediaan tidak memiliki perbedaan dalam stabilitasnya pada suhu tinggi di minggu terakhir.

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

Penyimpanan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam pada suhu rendah selama 4 minggu tidak mengalami perubahan. Hasil pengukuran pH pada minggu 1 sampai 4 dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 5.20 Grafik Uji Stabilitas *Solid Lipid Nanoparticle* pada Suhu Rendah ($4 \pm 2^\circ\text{C}$)



Gambar 5.21 Grafik Uji Stabilitas Krim Meloxicam pada Suhu Rendah ($4 \pm 2^\circ\text{C}$)

Data pH tersebut selanjutnya diuji analisis menggunakan *software* SPSS 16.0. Adapun tahap pengujiannya yang pertama pada sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam yaitu uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*, hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.026 yang menunjukkan bahwa data tersebut tidak normal karena $p\text{-value} < 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene's test*, hasil yang diperoleh yaitu nilai signifikan sebesar 0.952 yang berarti data tersebut dinyatakan homogen karena memiliki $p > 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects* untuk mengetahui adanya perbedaan antara minggu ke-1 hingga minggu ke-4 pada suhu ruang. Hasilnya nilai signifikan sebesar 0.000 ($p < 0.05$) yang berarti pada data tersebut

terdapat perbedaan yang signifikan. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan signifikan antara minggu ke-1 sampai minggu ke-4. Karena pada data ini dinyatakan homogen, maka Uji *Post Hoc* yang digunakan yaitu uji *Bonferroni*.

Hasil uji *Bonferroni* menunjukkan bahwa *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam ketika diuji pada suhu dingin semua data menunjukkan pH yang tidak berbeda signifikan. Semua memiliki nilai signifikan yaitu 1,000 ($p > 0.05$).

Data analisis kemudian masih dilanjutkan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan formula pada tiap suhu. Uji yang digunakan yaitu uji *Leneve's Test*, hasilnya nilai signifikan sebesar 0.366 ($p > 0.05$) yang berarti data tersebut homogen. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects*, hasilnya nilai signifikan yaitu 0.000 ($p > 0.05$), hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan formula pada suhu dingin yang telah disimpan selama 4 minggu. Jadi, pada uji stabilitas ini lama penyimpanan tidak mempengaruhi nilai pH sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan formula sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam mempengaruhi nilai pH.

Selanjutnya yang kedua pada sediaan krim meloxicam yaitu uji normalitas menggunakan *One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*, hasil uji normalitas tersebut didapatkan nilai signifikan sebesar 0.200 yang menunjukkan bahwa data tersebut normal karena $p\text{-value} > 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene's test*, hasil yang diperoleh yaitu nilai signifikan sebesar 0.995 yang berarti data tersebut dinyatakan homogen karena memiliki $p > 0.05$. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects*

untuk mengetahui adanya perbedaan antara minggu ke-1 hingga minggu ke-4 pada suhu tinggi. Hasilnya nilai signifikan sebesar 0.000 ($p < 0.05$) yang berarti pada data tersebut terdapat perbedaan yang signifikan. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc* untuk mengetahui perbedaan signifikan antara minggu ke-1 sampai minggu ke-4. Karena pada data ini dinyatakan homogen, maka Uji *Post Hoc* yang digunakan yaitu uji *Bonferroni*. Hasil uji *Bonferroni* menunjukkan bahwa krim meloxicam ketika diuji pada suhu panas semua data menunjukkan pH yang tidak berbeda signifikan. Semua memiliki nilai signifikan yaitu 1,000 ($p > 0.05$).

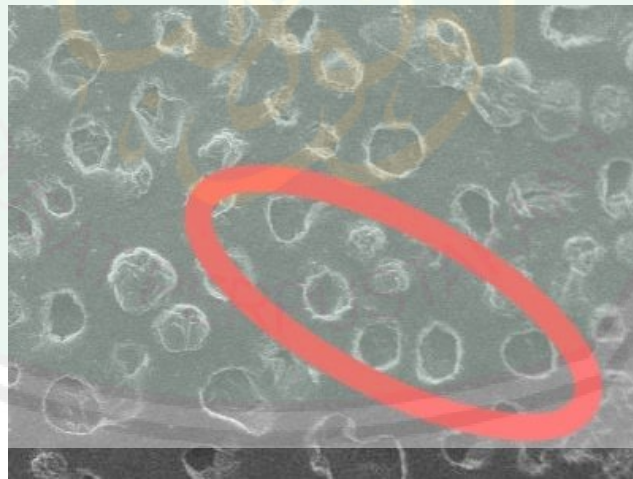
Data analisis kemudian masih dilanjutkan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan formula pada tiap suhu. Uji yang digunakan yaitu uji *Leneve's Test*, hasilnya nilai signifikan sebesar 0.594 ($p > 0.05$) yang berarti data tersebut homogen. Kemudian dilanjutkan dengan *Test of Between-Subjects Effects*, hasilnya nilai signifikan yaitu 0.000 ($p > 0.05$), hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan formula pada suhu dingin yang telah disimpan selama 4 minggu. Jadi, pada uji stabilitas ini lama penyimpanan tidak mempengaruhi nilai pH sediaan krim meloxicam dan formula sediaan krim meloxicam mempengaruhi nilai pH.

Kemudian dilakukan analisis statistik menggunakan metode *Paired t-test*, untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan stabilitas antara *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dengan krim meloxicam. Didapatkan nilai signifikansi 0,287, yang artinya $p\text{-value} > 0,05$, artinya kedua sediaan tidak memiliki perbedaan dalam stabilitasnya pada suhu dingin di minggu terakhir.

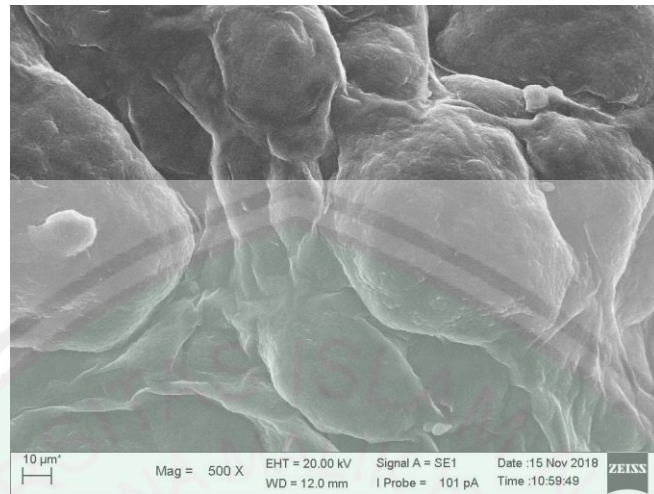
5.4.8 Morfologi Partikel

Pemeriksaan morfologi partikel sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam di lakukan menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) JSM-T20 dari Kyoto, Jepang. Hasil morfologi menunjukkan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yang terbentuk *Drug Enhriched Core Model*.

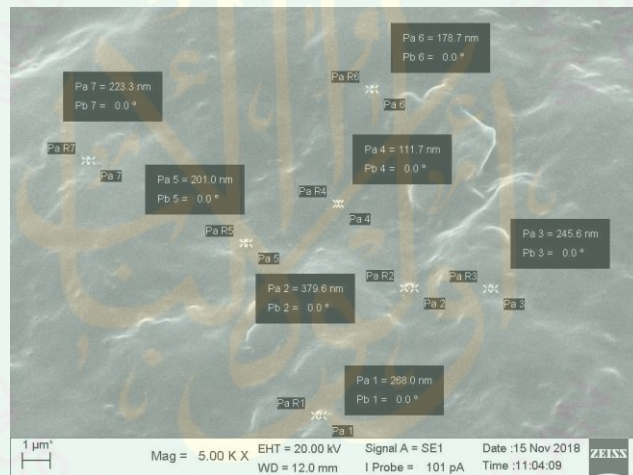
Model ini diperoleh ketika obat mengalami presipitasi lebih dahulu sebelum *lipid* mengalami rekristalisasi, sehingga. Hal ini dapat tercapai ketika melarutkan obat dalam lelehan *lipid* pada kelarutan jenuhnya. Pendinginan yang berlanjut menyebabkan rekristalisasi lemak disekitar inti sehingga obat terselubungi seperti membran. Akhirnya diperoleh inti yang kaya obat dikelilingi oleh lapisan lemak (Muller *et al.*, 2009).



(Perbesaran 20x tipe Drug Enhriched Core Model)



(Perbesaran 500x)



(diketahui ukuran partikel 11,7 nm, 178,7 nm, 201,0 nm, 223,3 nm, 245,6 nm, 268,0 nm, 379,6 nm)

Gambar 5.22 Morfologi *Solid Lipid Nanoparticle* meloxicam

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat perbedaan karakteristik antara *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam dengan variasi konsentrasi Tween 80.
 - a. *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam memiliki tekstur yang lebih lembut dibandingkan krim meloxicam.
 - b. - pH *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dengan variasi Tween 80 [10%; 11%; 12% = $(5,43 \pm 0,06)$; $(5,47 \pm 0,06)$; $(5,87 \pm 0,23)$]
 - pH krim meloxicam variasi Tween 80 [10%; 11%; 12% = $(5,33 \pm 0,06)$; $(5,47 \pm 0,06)$; $(5,90 \pm 0,17)$].
 - c. - Viskositas *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam dengan variasi Tween 80 [10%; 11%; 12% = $(1141,00 \text{ cPs})$; $(1281,00 \text{ cPs})$; $(1325,00 \text{ cPs})$]
 - Viskositas krim meloxicam dengan variasi Tween 80 [10%; 11%; 12% = $(1390,00 \text{ cPs})$; $(1812,00 \text{ cPs})$; $(2834,00 \text{ cPs})$].
 - d. - Ukuran partikel *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dengan variasi Tween 80 [10%; 11%; 12% = $(596,00 \text{ nm})$; $(507,00 \text{ nm})$; $(297,40 \text{ nm})$].
 - Ukuran partikel krim meloxicam dengan variasi Tween 80 [10%; 11%; 12% = $(4180,00 \text{ nm})$; $(2905,00 \text{ nm})$; $(1919,00 \text{ nm})$].

- e. - Kelembaban *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dengan variasi Tween 80 [10%; 11%; 12% = $(67,84\% \pm 2,19)$; $(65,17 \pm 3,02)$; $(61,25 \pm 6,68)$].
- Kelembaban krim meloxicam dengan variasi Tween 80 [10%; 11%; 12% = $(71,72 \pm 1,90)$; $(72,20 \pm 4,85)$; $(70,38 \pm 0,77)$].
- f. Dan pada uji stabilitas kedua sediaan juga dikatakan stabil karena tidak mengalami perubahan fisik dan kimia pada saat penyimpanan.
2. Formula optimal pada *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam yaitu formula 3 dengan konsentrasi surfaktan Tween 80 sebesar 12% yang menghasilkan ukuran partikel paling kecil (297,40 nm) dengan *polydispersity index* (PDI) sebesar 0,10 serta memiliki efisiensi penjerapan yang paling besar yaitu (92,59%).

6.2 Saran

Saran yang dapat diberikan untuk penelitian ini adalah:

1. Diperlukan kombinasi *lipid* yang tepat untuk menghasilkan sediaan *solid lipid nanoparticle* yang memiliki ukuran partikel kecil.
2. Proses pemanasan *lipid* harus selalu dipantau menggunakan thermometer agar proses pelelehan sempurna dan tidak merusak stabilitas *lipid* yang digunakan.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-jauziyah, Ibnu Qayyim. 2008. *Praktek Kedokteran Nabi*, penerjemeh Abu firly. Jogjakarta: Hikam Putra.
- Amalia, Anisa; Jufri, Effionora; Anwar. 2015. Preparasi dan Karakterisasi Sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Gliklazid. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. Vol. 13, No. 1, Hal: 108-114.
- Ameliana, Lidya. 2013. Pengembangan Sediaan Transdermal Patch Meloksikam Tipe Matriks dalam Beberapa Kombinasi Polimer. Universitas Jember.
- American Pharmaceutical Assosiation. 1994. *Handbook of Pharmaceutical Excipients (2nd ed)*. London: The Pharmaceutical Press.
- Andy. 2009. Larutan Penyangga. <http://andykimia03.wordpress.com/2009/11/30/larutan-penyangga-buffer/>, 19/03/2012.
- Anggraeni, Y; Hendrawati, E; dan Purwanti, T. 2012. Karakteristik Sediaan Dan Pelepasan Natrium Diklofenak Dalam Sistem Niosom Dengan Basis Gel Carbomer 940, *Pharma Scientia*, 1(1): 7-12.
- Ansel, H.C. 1985. *Introduction To Pharmaceutical Dosage Form Design*. Eidenburgh: Churcill Livingstone P. 381 – 406.
- Aronson, J. K. 2005. *Meyley's Side Effectsof Drug*, Fiftennth Edition. Oxford: Pharmaceutical Press.
- Atkins, P.W. 1994. *Kimia Fisika Jilid 1*. Erlangga: Jakarta.
- Aulton. M.E. 1988. *Pharmaceutics : The Science Of Dosage Form Design*. Edinburgh: Churcill Livingstone, P. 381-411.
- Banker, G.S; Rhodes, C.T. 1979. *Modern Pharmaceutic*. New York And Basel: Marcel Dekker Inc, P. 247.
- Barry, B.W. 1983. *Dermatological Formulation Percutaneous Absorption*. New York: Marcel Dekker Inc, P. 300 – 304.
- Benson, A.E.H. 2005. Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Tecniques. *Bentham Science Publisher Ltd Current Drug Deliver*. (2): 23- 33.
- Chyntia. 2014. Jenis Larutan Buffer. <http://inschemist.blogspot.com/2012/06/buffer-ala-chyntia-p-xi-ipa-5-08.html>, [10 Februari, 2014], Makassar.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia. Edisi IV*, Jakarta: Departemen Kesehatan RI, Hal. 48.
- Devarajanv; Ravichandran V., 2011. Nanoemulsions: As Modified Drug Delivery Tool. *International Journal Of Comprehensive Pharmacy*.
- Ekambaram P; A. Sathali, Abdul Hasan; And K. Priyanka. 2012. Solid Lipid Nanoparticles. *Sci. Revs. Chem. Commun.*, 80-102 Issn 2277-2669.
- Eldem T, *et al.* 1991. Polymorphic behavior of sprayed *lipid* micropellets and its evaluation by differential scanning calorimetry and scanning electron microscopy. *Pharm Res*.
- Harien. 2010. Anatomi Fisiologi Kulit dan Penyembuhan Luka. <http://harien.student.umm.ac.id/2010/02/11/anatomi-fisiologi-kulit-dan-penyembuhan-luka/>.
- Hestiary R; Alatasn F; dan Naftali F M. 2015. Formula Sediaan Emulgel Meloksikam Menggunakan Basis Pluronic Lecithin Organogel. Di Dalam: *Seminar Nasional & Workshop. Prosiding Seminar Nasional & Workshop "Perkembangan Terkini Sains Farmasi & Klinik 5"* Padang, 6 -7 November 201.
- Holmberg, Krister; Onsson, Bo J; Bengt, Kronberg; and Lindman, Bj Orn. 2002. *Surfactants And Polymers In Aqueous Solution*. ISBN: 0-471-49883-1
- Huda, Nurul. 2001. Pemeriksaan Kinerja Spektrofotometer UV-Vis GBC 911A Menggunakan Pewarna Tartrazine CL 19140. *Sigms Epsilon*. NO. 20-21.
- Jahanshahi, Mohsen; and Babaei, Zahra. 2008. Protein Nanoparticle: A Unique System As Drug Delivery Vehicles Nanobiotechnology Research Center, Faculty Of Chemical Engineering, Babol University Of Technology, Iran. *African Journal Of Biotechnology* .Vol. 7 (25), Pp. 4926-4934, 29 Issn 1684-5315 © 2008 Academic Journals.
- Kartika, Denni Sari ; Retno; Sulistyoy, Dhamar; Lestari. 2015. Pengaruh Waktu dan Kecepatan Pengadukan Terhadap Emulsi Minyak Biji Matahari (*Helianthus Annuus L.*) dan Air. *Jurnal Integrasi Prose*. Vol. 5, No. 3 (Desember 2015) 155 - 159 155.
- Khusna ,Yudistirawati; Irawan, Eka Deddy; Lusya; Oktora Ruma; Kumala Sari. 2015. Optimasi Komposisi Pelarut Gliserin Dan Propilen Glikol Terhadap Disolusi Tablet Meloksikam Metode Likuisolid Menggunakan *Simplex Lattice Design*. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*, Vol. 3 (No. 2).

- Lachman, L; Lieberman, H.A; Kanig, J.L. 1994. *Teori Dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi Ke-3, Jakarta: Universitas Indonesia Press P.223-228, 1091- 1096.
- Lelo, A. 2001. Pertimbangan Yang Muncul Dari OAINS Yang Digunakan dalam Naskah Lengkap Temu Ilmiah Rematologi. Jakarta: *Ikatan Reumatologi Indonesia*. Pp:96-9.
- Martin, A; Swarbrick, J; & Commarata, A. 1993. *Farmasi Fisik : Dasar-Dasar Kimia Fisik Dalam Ilmu Farmasetik* (Terjemahan Yoshita). Edisi Ke-3, Jakarta: Universitas Indonesia Press, Hal. 845 – 847.
- McGrath, J.A; Eady, R.A.J; and Pope, F.M. 2004. *Anatomy and Organization of Human Skin' in Rook's Textbook of Dermatology*, 7 th ed. John Wiley & Sons, Inc., New Jersey.
- Mehnert; Muhlen, A.Z; Schwarz C W. 1997. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) For Controlled Drug Delivery – Drug Release And Release Mechanism. *Eur J Pharm Biopharm* 45: 149 – 155.
- Menhnert, W; dan Mader, K. 2001. “Solid Lipid Nanoparticles, Production, Characterization, And Application”, *Advanted Drug Delivery*, 47, 165-196.
- Moffat, A.C; Osselton,M.D; Widodo,B; dan Galichet,L.Y. 2005. *Clarke's Analysis of Drugsand Poisons*, Third Edition. UK: Pharmaceutical Press.
- Muhlen, A.Z; Schwarz, C; Mehnert, W. 1997. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) For Controlled Drug Delivery- Drug Release And Release Mechanism. *Eur J Pharm Biopharm* 45: 149-155.
- Mukherjee, S; Ray, S; Thakur, R. S. 2009. Solid Lipid Nanoparticle: A Modern Formulation Approach In Drug Delivery System.
- Muller, R.H; Radtke, M; And Wissing, S. A. 2000. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) And Nanostructured Lipid Carriers (NLC) In Cosmetic And Dermatological Preparations. *Adv Drug Deliv Rev*, P. 131-55.
- Muller R. H ; Wissing S. A. 2001. A Novel Sunscreen System Based On Tocopherol Acetate Incorporated Into Solid Lipid Nanoparticles. *International Journal Of Cosmetic Science* Volume 23, Page 233-243.
- Muller R. H ; Wissing S. A. 2002. Solid Lipid Nanoparticles As Carrier For Sunscreens : In Vitro Release And In Vivo Skin Penetration. *Journal Of Controlled Release* Volume 81, Page 225-233.

- Muller, R.H; Radtke, M; And Wissing, S. A. 2002. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) And Nanostructured Lipid Carriers (NLC) In Cosmetic And Dermatological Preparations. *Adv Drug Deliv Rev*, P. 131-55.
- Muller, R.H., Hommoss, A., And Pardeike, J. 2009. Lipid Nanoparticles (SLN, NLC) In Cosmetic And Pharmaceutical Dermal Products. *International Journal Of Pharmaceutics*. Hal 366: 170 – 184.
- Musmade, K., Praful, B. D., Prashant B, M., Naseer , M., A Rajinth, K., M. Sreenivasa, R. 2013. Methotrexate-Loaded Biodegradable Nanoparticles: Preparation, Characterization and Evaluation of Its Cytotoxic Potential Against U-343 MGa Human Neuronal Glioblastoma Cells. Manipal: *Manipal College of Pharmaceutical Sciences, Manipal University*.
- Mutiaticum D; Mariana,Raini. 2010. Profil Disolusi Dan Penetapan Kadar Tablet Meloksikam Inovator Dan Generik Bermerek Dengan Kc'kt (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi). *Pusat Penelitian Dan Pengembangan Biomedis Dan Farmasi*, Jakarta Penelitian Kesehatan.Vol. 38, No.3, 2010:140 – 146.
- Nurahmanto, Dwi ; Shalikha, Nurul; Ameliana, Lidya. 2017. Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa K-4m Dan Carbopol® 940 Pada Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam : *Jurnal Ilmiah Farmasi*. Farmasi Universitas Jember, 5(2), 80-86 P-Issn 2354-6565 /E-Issn 2502-3438.
- Perdanakusuma, D.S. 2007. *Anatomi Fisiologi Kulit Dan Penyembuhan Luka*. Surabaya: Airlangga University School Of Medicine – Dr. Soetomo General Hospital. Hal.1-8.
- Primadiati, Rachmi. 2001. Kecantikan, *Kosmetika, Dan Estetika*. Jakarta: P.T Gramedia Pustaka Utama, Hal 49 – 66.
- Quintero, Felipe; Sócrates Acevedo; Belsay Borges; Vincent Piscitelly; And Luis B. Gutierrez. 2005. Asphaltenes And Other Natural Surfactants From Cerro Negro Crude Oil. Stepwise Adsorption At The Water/Toluene Interface: Film Formation And Hydrophobic Effects. Venezuela: *Universidad Central De Venezuela*, Facultad De Ciencias, Caracas 1049, 19 (5), Pp 1948–1953.
- Qutb, Sayyid. 2007. Al-Qiyamah : Mengungkap Berita-Berita Besar Tentang Hari Akhir Dalam Al-Qur'an. Yogyakarta : Uswah.

- Riordan, J. 2010. The Biological Specificity of Breastmilk. In J. Riordan, & K. Wambach, *Breastfeeding and Human Lactation* (p. 134). Boston: Jones and Bartlett Publisher.
- Rosita, Norma; Dwi Setyawan; Widji Soeratri; Suwaldi Mrtodihardjo. 2014. Physical Characterization Of Beeswax And Glyceryl Monostearat Binary System To Predict Characteristics Of Solid Lipid Nanoparticle (SLN) Loaded Para Methoxy Cinnamic Acid (Pmca). Yogyakarta: *International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. Issn-0975-1491 Vol 6 Suppl 2.
- Rowe, R.C; Sheskey, P.J; And Weller, P.J. 2006. *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*. 5th Edition, London: The Pharmaceutical Press:P. 111,155,580,624, And 794.
- Rowe, Raymond C; Sheskey, Paul J; Quinn, Marian E. 2009. *Handbook Of Pharmaceuticals Excipients Sixth Edition*. Pharmaceutical Press: London-Chicago.
- Rowe, Raymond C; Sheskey Paul J; Quinn Marian E. 2009. *Handbook Of Pharmaceuticals Excipients Sixth Edition*. Pharmaceutical Press: London- Chicago. Aiache, J.M., Devissaguet, J., Dan Hermann, A.M.G. 1993. Biofarmasi. Edisi II. Penerjemah: Widji Soeratri. Surabaya: Airlangga University Press. Hal. 240.
- Schramm, Laurier L. 2000. Surfaktan Fundamentals And Applications In The Petroleum Industry. Cambridge University Press.
- Shargel, L. 2004, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. diterjemahkan oleh Siti Sjamsiah, Edisi Kedua, Hal 85-99, Airlangga University Press, Surabaya.
- Shargel, L., Dan Yu, A, B, C. 1988, *Biofarmasetika Dan Farmakokinetika Terapan Diterjemahkan Oleh Siti Sjamsiah, Edisi Kedua, Hal 85-99, Airlangga University Press, Surabaya.*
- Sitorus, M. 2009. *Spektroskopi Elusidasi Struktur Molekul Organik Edisi Pertama*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Sukmawati, Anita dan Suprpto. 2010. Efek Berbagai Peningkat Penetrasi Terhadap Penetrasi Perkutan Gel Natrium Diklofenak Secara In Vitro. *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*. (11): 117 – 125.
- Sumardjo, Damin. 2006. *Pengantar Kimia: Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran Dan Program Strata 1 Fakultas Bioeksakta*. Jakarta: Egc.

- Swarbrick, J. 2007. *Rncyclopedia Of Pharmaceutical Technology* (Edition 3) Volume 1. New York: *Informa Healthcare* Usa 1561-1564.
- Sweetman, S.C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference*, Thirty Sixth Edition. New York: *Pharmaceutical Press*.
- Team Penerjemah Departemen Agama. 2005. *Al- Quran dan Terjemahannya*, Bandung: CVJ ART.
- Tharwat, F Tadros. 2005. *Applied Surfactant: Principles Dan Application*. WILEY-VCH Verlag Gmbh & Co. Kгаа, Weinheim.
- Utami, Budi. 2009. *Kimia 2 untuk SMA/MA Kelas XI Program Ilmu Alam*. Departemen Pendidikan Nasional. Jakarta.
- 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.
- Walters, K. A. 2007. 'Drug Delivery : Topical and Transdermal Routes', in Swarbrick, J., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3, Informa Healthcare, USA, pp 1311-1325.
- Wang, X; Jiang, Y. Wang, Y.W; Huang, M.T; Hoa, C.T; and Huang, Q. 2008. *Enhancing Anti-Inflammation Activity of Curcumin through O/W Nanoemulsions*. *J. Food Chemistry*. 108:419-424.
- Wasitaatmadja, S.M. 1997. *Penuntun Ilmu Kosmetik Medik*. Jakarta: UI Press.
- Wilhelmina, C.E. 2011. *Pembuatan dan Penentuan Nilai SPF Nanoemulsi Tabir Surya Menggunakan Minyak Kencur (Kaempferia galanga L.) Sebagai Fase Minyak*. *Skripsi dipublikasikan*. Depok. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Farmasi Universitas Indonesia.
- Wise, Donald L. 2000. *Handbook Of Pharmacetical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker Inc, P. 377 – 378.
- Waranugraha, Yoga; Bp Putra; Suryana Bogi Pratomo. 2010. *Hubungan Pola Penggunaan Oains Dengan Gejala Klinis Gastropati Pada Pasien Reumatik*. *Jurnal Kedokteran Brawijaya Vol. 26, No. 2*.
- Yadav, V; Bhai, M.S.A; Mamatha, Y; dan Prasanth, V.V. 2012. *Transdermal Drug Delivery: A Technical Writeup*. *Journal of Pharmaceutical And Scientific Innovation*. 1(1).

Yanhendri, Satya W.Y. 2012. Berbagai Bentuk Sediaan Topikal Dalam Dermatologi Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Andalas RS Dr. M. Djamil. Padang, Indonesia. CDK-194/ Vol. 39 No. 6423.



LAMPIRAN

Lampiran 7.1 Perhitungan

Perhitungan Pengambilan Bahan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) (F1)

- Meloxicam ($\frac{b}{b}$) = $\frac{1}{100} \times 30 \text{ g} = 0,3 \text{ g}$
- Tween 80 ($\frac{b}{b}$) = $\frac{10}{100} \times 30 \text{ g} = 3 \text{ g}$
- GMS($\frac{b}{b}$) = $\frac{10}{100} \times 30 \text{ g} = 3 \text{ g}$
- Propilen glikol ($\frac{b}{b}$) = $\frac{20}{100} \times 30 \text{ g} = 6 \text{ g}$
- Dapar pH 6($\frac{b}{b}$) = $\frac{59}{100} \times 30 \text{ g} = 17,7 \text{ g}$

Perhitungan Pengambilan Bahan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) (F2)

- Meloxicam ($\frac{b}{b}$) = $\frac{1}{100} \times 30 \text{ g} = 0,3 \text{ g}$
- Tween 80 ($\frac{b}{b}$) = $\frac{11}{100} \times 30 \text{ g} = 3,3 \text{ g}$
- GMS($\frac{b}{b}$) = $\frac{10}{100} \times 30 \text{ g} = 3 \text{ g}$
- Propilen glikol ($\frac{b}{b}$) = $\frac{20}{100} \times 30 \text{ g} = 6 \text{ g}$
- Dapar pH 6($\frac{b}{b}$) = $\frac{58}{100} \times 30 \text{ g} = 17,4 \text{ g}$

Perhitungan Pengambilan Bahan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) (F3)

- Meloxicam ($\frac{b}{b}$) = $\frac{1}{100} \times 30 \text{ g} = 0,3 \text{ g}$
- Tween 80 ($\frac{b}{b}$) = $\frac{12}{100} \times 30 \text{ g} = 3,6 \text{ g}$
- GMS($\frac{b}{b}$) = $\frac{10}{100} \times 30 \text{ g} = 3 \text{ g}$
- Propilen glikol ($\frac{b}{b}$) = $\frac{20}{100} \times 30 \text{ g} = 6 \text{ g}$
- Dapar pH 6($\frac{b}{b}$) = $\frac{57}{100} \times 30 \text{ g} = 17,1 \text{ g}$

Perhitungan Pengambilan Bahan Krim (F1)

- Meloxicam ($\frac{b}{b}$) = $\frac{1}{100} \times 30 \text{ g} = 0,3 \text{ g}$
- Tween 80 ($\frac{b}{b}$) = $\frac{10}{100} \times 30 \text{ g} = 3 \text{ g}$
- GMS($\frac{b}{b}$) = $\frac{10}{100} \times 30 \text{ g} = 3 \text{ g}$
- Propilen glikol ($\frac{b}{b}$) = $\frac{20}{100} \times 30 \text{ g} = 6 \text{ g}$
- Dapar pH 6($\frac{b}{b}$) = $\frac{59}{100} \times 30 \text{ g} = 17,7 \text{ g}$

Perhitungan Pengambilan Bahan Krim (F2)

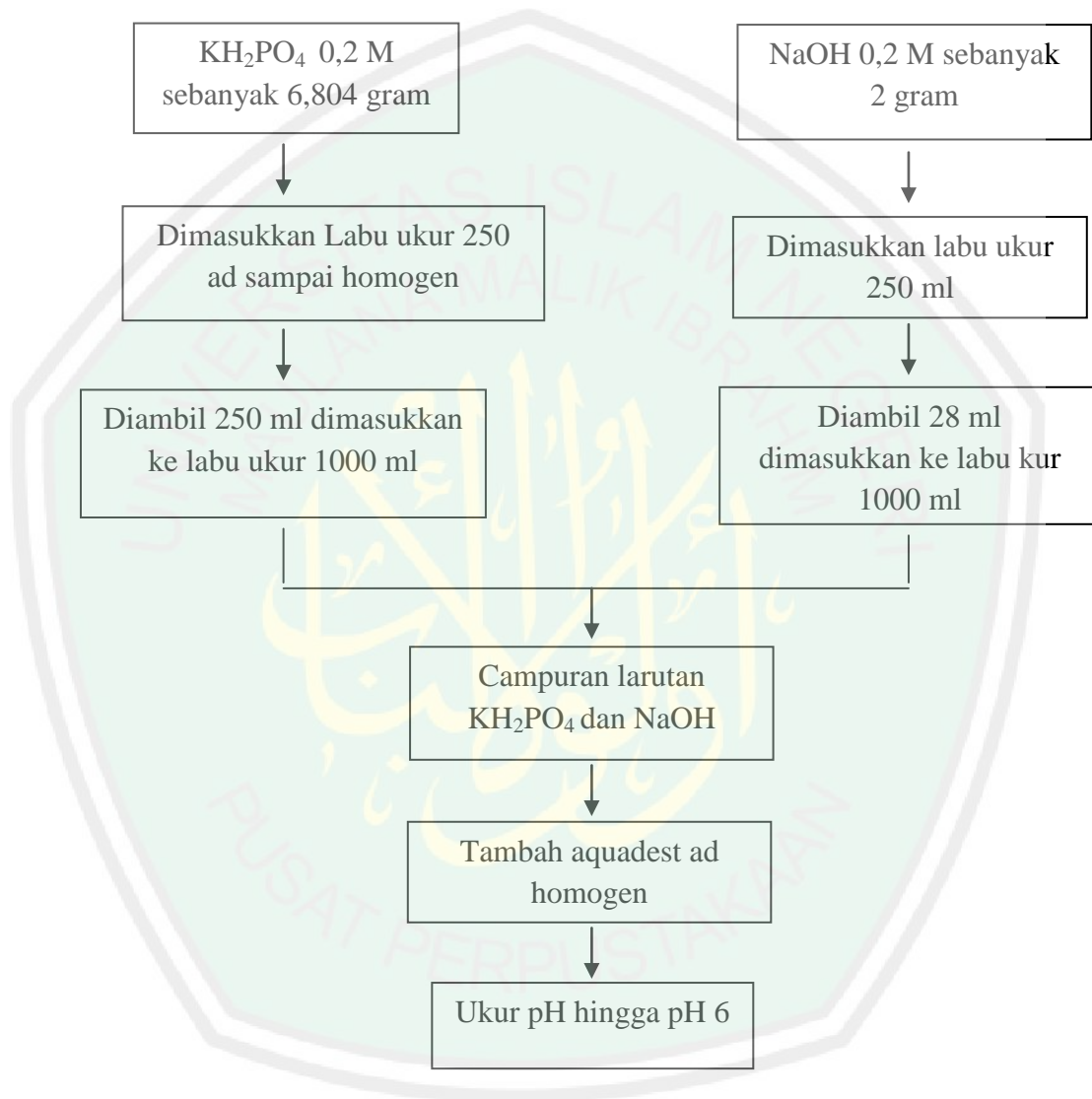
- Meloxicam (b/b) = $\frac{1}{100} \times 30 \text{ g} = 0,3 \text{ g}$
- Tween 80 (b/b) = $\frac{11}{100} \times 30 \text{ g} = 3,3 \text{ g}$
- GMS(b/b) = $\frac{10}{100} \times 30 \text{ g} = 3 \text{ g}$
- Propilen glikol (b/b) = $\frac{20}{100} \times 30 \text{ g} = 6 \text{ g}$
- Dapar pH 6(b/b) = $\frac{58}{100} \times 30 \text{ g} = 17,4 \text{ g}$

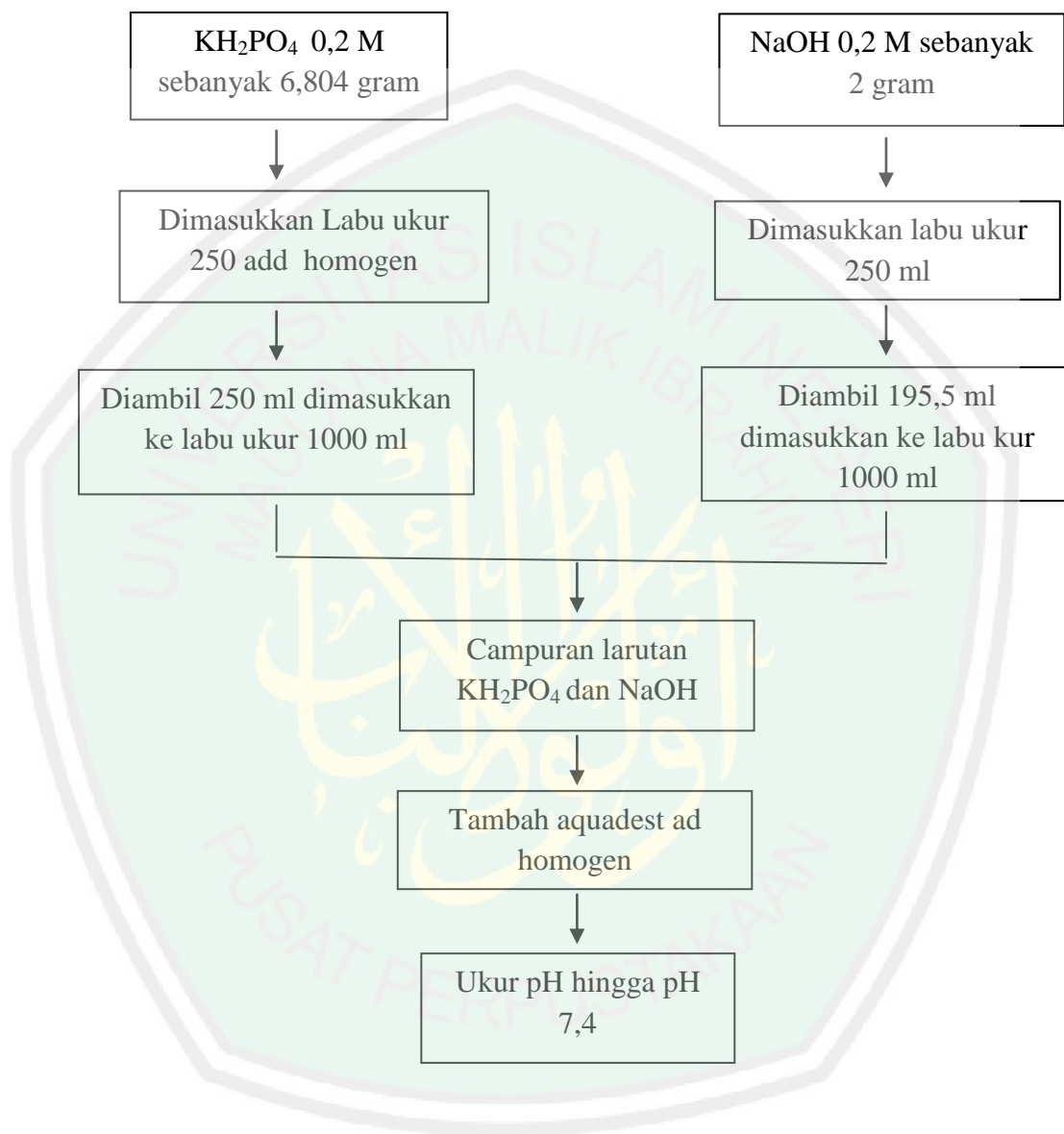
Perhitungan Pengambilan Bahan Krim (F3)

- Meloxicam (b/b) = $\frac{1}{100} \times 30 \text{ g} = 0,3 \text{ g}$
- Tween 80 (b/b) = $\frac{12}{100} \times 30 \text{ g} = 3,6 \text{ g}$
- GMS(b/b) = $\frac{10}{100} \times 30 \text{ g} = 3 \text{ g}$
- Propilen glikol (b/b) = $\frac{20}{100} \times 30 \text{ g} = 6 \text{ g}$
- Dapar pH 6(b/b) = $\frac{57}{100} \times 30 \text{ g} = 17,1 \text{ g}$

Lampiran 7.2 Skema Kerja

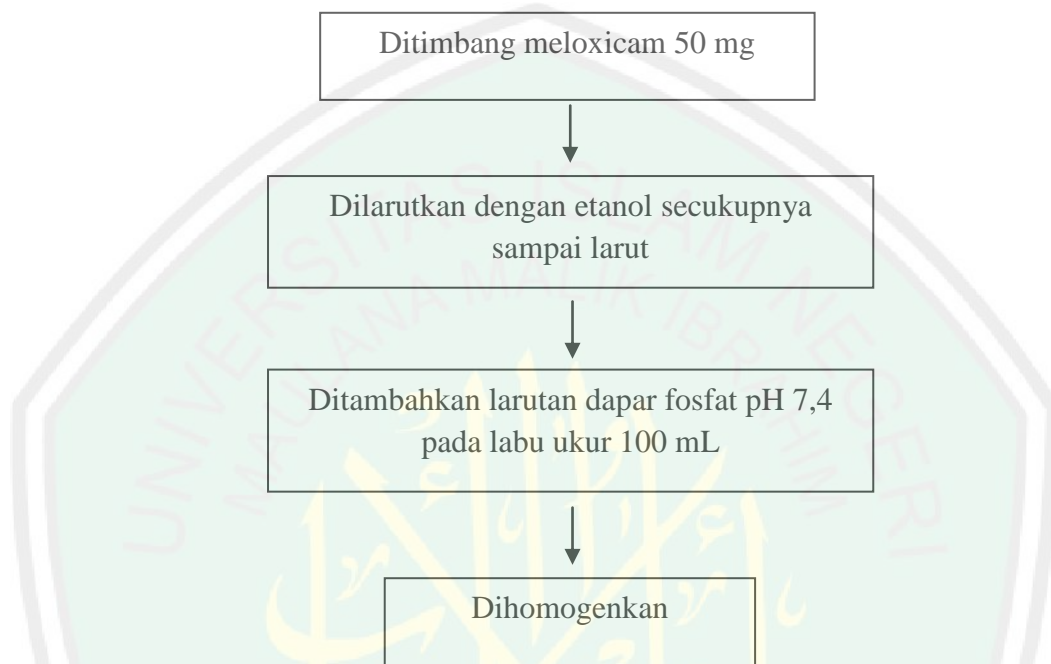
A. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6



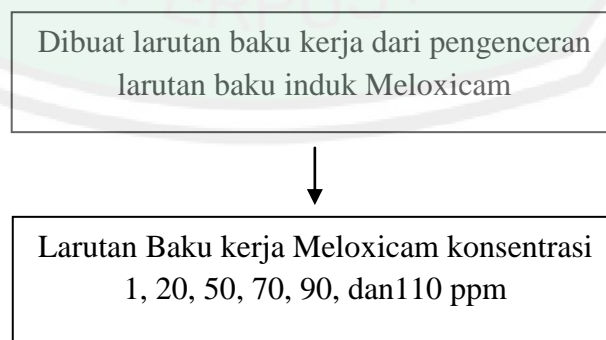
B. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

C. Pembuatan Kurva Kalibrasi Meloxicam

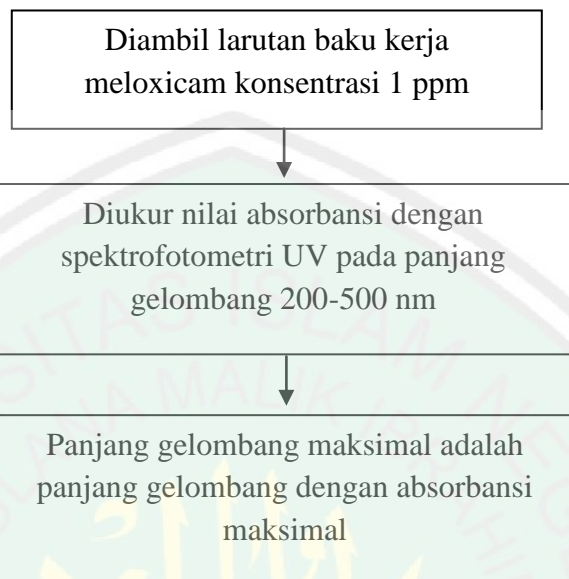
- Pembuatan Larutan Baku Induk Meloxicam 500 ppm



- Pembuatan Larutan Baku Kerja Meloxicam



- Penentuan Panjang Gelombang Maksimal Meloxicam



Lampiran 7.3 Uji Organoleptik

A. Pemeriksaan SLN Base

Pemeriksaan SLN Base	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih
Bau	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Tekstur	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut

B. Pemeriksaan SLN Meloxicam

Pemeriksaan SLN Base	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Tekstur	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut

C. Pemeriksaan Krim Base

Pemeriksaan SLN Base	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih
Bau	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Tekstur	Khas Krim	Khas Krim	Khas Krim	Khas Krim	Khas Krim	Khas Krim	Khas Krim	Khas Krim	Khas Krim

D. Pemeriksaan Krim Meloxicam

Pemeriksaan SLN Base	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning	Kuning
Bau	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Tekstur	Khas Krim	Khas Krim	Khas Krim	Khas Krim	Khas Krim	Khas Krim	Khas Krim	Khas Krim	Khas Krim

Lampiran 7.4 Uji pH

FORMULASI	R1	R2	R3	RATA RATA	SD
SLN BASE F1	5,00	5,20	5,00	5,07	0,12
SLN BASE F2	5,30	5,50	5,40	5,40	0,10
SLN BASE F3	5,60	5,70	5,70	5,67	0,06
SLN MLX F1	5,40	5,40	5,50	5,43	0,06
SLN MLX F2	5,40	5,50	5,50	5,47	0,06
SLN MLX F3	6,00	5,60	6,00	5,87	0,23
KRIM BASE F1	5,20	5,30	5,20	5,23	0,06
KRIM BASE F2	5,30	5,30	5,40	5,33	0,06
KRIM BASE F3	5,60	6,00	6,00	5,87	0,23
KRIM MLX F1	5,30	5,40	5,30	5,33	0,06
KRIM MLX F2	5,70	5,60	5,70	5,67	0,06
KRIM MLX F3	6,00	5,70	6,00	5,90	0,17

A. Hasil pengukuran Uji Normalitas pH SLN Meloxicam

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Unstandardized Residual
N		9
Normal Parameters	Mean	,0000000
	Std. Deviation	,15023130
Most Extreme Differences	Absolute	,167
	Positive	,167
	Negative	-,129
Test Statistic		,167
Asymp. Sig. (2-tailed)		,200

a. Test distribution is Normal.

Keterangan : karena p-value > 0,05 maka data dinyatakan normal dan dapat dilanjutkan untuk uji homogenitas.

B. Hasil Uji Homogenitas pH SLN Meloxicam

Test of Homogeneity of Variances

pH	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
	8,000	2	6	,020

Keterangan : karena p-value < 0,05 maka data dinyatakan tidak homogen, maka tidak bisa dilanjutkan analisis ANOVA, selanjutnya di lakukan uji kruskal-wallis.

C. Kruskal-Wallis Test pH SLN Meloxicam

Test Statistics^{a,b}

	pH
Chi-Square	6,054
Df	2
Asymp. Sig.	,048

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
formula

Keterangan : karena p-value < 0,05 maka artinya terdapat perbedaan pH pada tiap formula.

D. Hasil pengukuran Uji Normalitas pH Krim Meloxicam

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Unstandardized Residual
N		9
Normal Parameters	Mean	,0000000
	Std. Deviation	,09895285
Most Extreme Differences	Absolute	,249
	Positive	,200
	Negative	-,249
Test Statistic		,249
Asymp. Sig. (2-tailed)		,114

a. Test distribution is Normal.

Keterangan : karena p-value > 0,05 maka data dinyatakan normal dan dapat dilanjutkan untuk uji homogenitas.

E. Hasil Uji Homogenitas Krim Meloxicam

Test of Homogeneity of Variances

pH				
Levene Statistic	df1	df2	Sig.	
5,818	2	6	,039	

Keterangan : karena p-value < 0,05 maka data dinyatakan tidak homogen, maka tidak bisa dilanjutkan analisis ANOVA, selanjutnya di lakukan uji kruskal-wallis.

F. Kruskal-Wallis Test pH Krim Meloxicam

Test Statistics^{a,b}

pH	
Chi-Square	6,830
Df	2
Asymp. Sig.	,033

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
formula

Keterangan : karena p-value < 0,05 maka artinya terdapat perbedaan pH pada tiap formula.

G. Uji Paired t-test pH SLN Meloxicam dan Krim Meloxicam

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	PH SLN MLX	5,5900	3	,24331	,14048
	PH KRIM MLX	4,9667	3	1,15855	,66889

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	PH SLN MLX & PH KRIM MLX	3	,636	,561

Paired Samples Test

		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
Pair 1	PH SLN MLX - PH KRIM MLX	,6233	1,02109	,58953	-1,91321	3,15987	1,057	2	,401
		3							

Keterangan : karena p-value > 0,05 maka artinya tidak terdapat perbedaan pH tiap formula antara *Sediaan Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam.

Lampiran 7.5 Uji Ukuran Partikel

Formula	PDI	Ukuran Partikel (nm)
SLN BASE F1	0,956	246,4
SLN BASE F2	0,522	197,6
SLN BASE F3	0,362	109,2
SLN MLX F1	0,173	596,0
SLN MLX F2	0,171	507,0
SLN MLX F3	0,101	297,4
KRIM BASE F1	0,284	3550,0
KRIM BASE F2	0,300	3360,0
KRIM BASE F3	0,358	3070,0
KRIM MLX F1	0,038	4180,0
KRIM MLX F2	0,370	2905,0
KRIM MLX F3	0,073	1919,0

A. Uji Paired t-test Ukuran Partikel SLN Meloxicam dan Krim Meloxicam

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	UKURAN PARTIKEL SLN MLX	466,80	3	153,30532	88,51087
	UKURAN PARTIKEL KRIM MLX	3001,3333	3	1133,57414	654,46934

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	UKURAN PARTIKEL SLN MLX & UKURAN PARTIKEL KRIM MLX	3	,955	,193

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	UKURAN PARTIKE L SLN MLX - UKURAN PARTIKE L KRIM MLX	-2534,5333	988,29877	570,59456	-4989,60357	-79,46310	-4,442	2	,047

Keterangan : karena p-value < 0,05 maka artinya terdapat perbedaan ukuran partikel antara *Sediaan Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam.

Lampiran 7.6 Uji Drug Entrapment

Formula	Kadar Hitung (ppm) (x)	Absorbansi (y)	Intercept (a)	Slop (b)	% EE
SLN MLX F1	1023,143	3,618	0,037	0,035	89,769
SLN MLX F2	1001,714	3,543	0,037	0,035	89,983
SLN MLX F3	740,57	2,629	0,037	0,035	92,594

Lampiran 7.7 Uji Stabilitas

A. Hasil Uji Stabilitas Fisik Lipid Nanoparticle (SLN) Meloxicam

A1. Minggu Ke-1

• Uji Organoleptik SLN Meloxicam

Pemeriksaan SLN MLX	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih
Bau	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Tekstur	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut

• Uji Organoleptik Krim Meloxicam

Pemeriksaan Krim MLX	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih
Bau	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Tekstur	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut

• Uji Stabilitas pH

SUHU RUANG

FORMULASI	R1	R2	R3	RATA RATA	SD
SLN BASE F1	5,00	5,20	5,00	5,07	0,12
SLN BASE F2	5,30	5,50	5,40	5,40	0,10
SLN BASE F3	5,60	5,70	5,70	5,67	0,06
SLN MLX F1	5,40	5,40	5,30	5,37	0,06
SLN MLX F2	5,40	5,50	5,50	5,47	0,06
SLN MLX F3	6,00	5,60	6,00	5,87	0,23
KRIM BASE F1	5,20	5,30	5,20	5,23	0,06
KRIM BASE F2	5,30	5,30	5,40	5,33	0,06
KRIM BASE F3	5,60	6,00	6,00	5,87	0,23
KRIM MLX F1	5,30	5,40	5,30	5,33	0,06
KRIM MLX F2	5,70	5,60	5,70	5,67	0,06
KRIM MLX F3	6,00	6,00	6,00	6,00	0,00

SUHU DINGIN

FORMULASI	R1	R2	R3	RATA RATA	SD
SLN BASE F1	5,20	5,20	5,30	5,23	0,06
SLN BASE F2	5,30	5,40	5,50	5,40	0,10
SLN BASE F3	5,70	5,70	5,70	5,70	0,00
SLN MLX F1	5,30	5,40	5,40	5,37	0,06
SLN MLX F2	5,50	5,60	5,50	5,53	0,06
SLN MLX F3	6,00	5,70	6,00	5,90	0,17
KRIM BASE F1	5,20	5,40	5,20	5,27	0,12
KRIM BASE F2	5,30	5,50	5,50	5,43	0,12
KRIM BASE F3	5,70	6,00	6,00	5,90	0,17
KRIM MLX F1	5,50	5,40	5,40	5,43	0,06
KRIM MLX F2	5,50	5,70	5,70	5,63	0,12
KRIM MLX F3	6,00	6,00	6,00	6,00	0,00

SUHU PANAS

FORMULASI	R1	R2	R3	RATA RATA	SD
SLN BASE F1	5,00	5,20	5,30	5,17	0,15
SLN BASE F2	5,30	5,50	5,50	5,43	0,12
SLN BASE F3	5,70	5,70	5,70	5,70	0,00
SLN MLX F1	5,40	5,40	5,40	5,40	0,00
SLN MLX F2	5,50	5,40	5,50	5,47	0,06
SLN MLX F3	6,00	6,00	6,00	6,00	0,00
KRIM BASE F1	5,20	5,20	5,20	5,20	0,00
KRIM BASE F2	5,30	5,50	5,40	5,40	0,10
KRIM BASE F3	5,60	6,00	6,00	5,87	0,23
KRIM MLX F1	5,30	5,40	5,40	5,37	0,06
KRIM MLX F2	5,60	5,60	5,70	5,63	0,06
KRIM MLX F3	6,00	6,00	5,70	5,90	0,17

A2. Minggu Ke-2

- Uji Organoleptik SLN Meloxicam

Pemeriksaan SLN MLX	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih
Bau	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Tekstur	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut

• **Uji Organoleptik Krim Meloxicam**

Pemeriksaan Krim MLX	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih
Bau	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Tekstur	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut

• **Uji Stabilitas pH**

SUHU RUANG

FORMULASI	R1	R2	R3	RATA RATA	SD
SLN BASE F1	5,00	5,20	5,20	5,13	0,12
SLN BASE F2	5,30	5,50	5,40	5,40	0,10
SLN BASE F3	5,70	5,70	5,70	5,70	0,00
SLN MLX F1	5,30	5,40	5,40	5,37	0,06
SLN MLX F2	5,30	5,40	5,50	5,40	0,10
SLN MLX F3	6,00	5,70	6,00	5,90	0,17
KRIM BASE F1	5,20	5,20	5,20	5,20	0,00
KRIM BASE F2	5,30	5,30	5,40	5,33	0,06
KRIM BASE F3	5,60	6,00	6,00	5,87	0,23
KRIM MLX F1	5,30	5,40	5,30	5,33	0,06
KRIM MLX F2	5,70	5,60	5,60	5,63	0,06
KRIM MLX F3	6,00	6,00	6,00	6,00	0,00

SUHU DINGIN

FORMULASI	R1	R2	R3	RATA RATA	SD
SLN BASE F1	5,20	5,00	5,30	5,17	0,15
SLN BASE F2	5,30	5,30	5,50	5,37	0,12
SLN BASE F3	5,70	5,70	5,70	5,70	0,00
SLN MLX F1	5,30	5,40	5,40	5,37	0,06
SLN MLX F2	5,30	5,60	5,50	5,47	0,15
SLN MLX F3	5,70	5,70	6,00	5,80	0,17
KRIM BASE F1	5,00	5,40	5,20	5,20	0,20
KRIM BASE F2	5,30	5,40	5,50	5,40	0,10
KRIM BASE F3	5,50	6,00	6,00	5,83	0,29
KRIM MLX F1	5,50	5,40	5,30	5,40	0,10
KRIM MLX F2	5,50	5,60	6,00	5,70	0,26
KRIM MLX F3	6,00	5,70	6,00	5,90	0,17

SUHU PANAS

FORMULASI	R1	R2	R3	RATA RATA	SD
SLN BASE F1	5,00	5,00	5,30	5,10	0,17
SLN BASE F2	5,30	5,40	5,50	5,40	0,10
SLN BASE F3	5,70	5,60	5,70	5,67	0,06
SLN MLX F1	5,40	5,40	5,40	5,40	0,00
SLN MLX F2	5,50	5,50	5,50	5,50	0,00
SLN MLX F3	6,00	5,60	6,00	5,87	0,23
KRIM BASE F1	5,20	5,00	5,20	5,13	0,12
KRIM BASE F2	5,30	5,40	5,40	5,37	0,06
KRIM BASE F3	5,60	5,50	6,00	5,70	0,26
KRIM MLX F1	5,30	5,30	5,40	5,33	0,06
KRIM MLX F2	5,60	5,60	5,70	5,63	0,06
KRIM MLX F3	5,60	5,70	5,70	5,67	0,06

A3. Minggu Ke-3

- **Uji Organoleptik SLN Meloxicam**

Pemeriksaan SLN MLX	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih
Bau	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Tekstur	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut

- **Uji Organoleptik Krim Meloxicam**

Pemeriksaan Krim MLX	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih
Bau	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Tekstur	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut

- Uji Stabilitas pH

SUHU RUANG

FORMULASI	R1	R2	R3	RATA RATA	SD
SLN BASE F1	5,00	5,20	5,00	5,07	0,12
SLN BASE F2	5,30	5,50	5,50	5,43	0,12
SLN BASE F3	5,70	5,70	5,60	5,67	0,06
SLN MLX F1	5,40	5,20	5,30	5,30	0,10
SLN MLX F2	5,20	5,40	5,40	5,33	0,12
SLN MLX F3	6,00	5,70	6,00	5,90	0,17
KRIM BASE F1	5,20	5,20	5,20	5,20	0,00
KRIM BASE F2	5,30	5,30	5,40	5,33	0,06
KRIM BASE F3	5,60	6,00	5,70	5,77	0,21
KRIM MLX F1	5,30	5,40	5,40	5,37	0,06
KRIM MLX F2	5,70	5,60	5,70	5,67	0,06
KRIM MLX F3	6,00	6,00	6,00	6,00	0,00

SUHU DINGIN

FORMULASI	R1	R2	R3	RATA RATA	SD
SLN BASE F1	5,00	5,00	5,30	5,10	0,17
SLN BASE F2	5,00	5,00	5,50	5,17	0,29
SLN BASE F3	5,60	5,40	5,70	5,57	0,15
SLN MLX F1	5,30	5,30	5,40	5,33	0,06
SLN MLX F2	5,30	5,50	5,50	5,43	0,12
SLN MLX F3	5,70	5,60	6,00	5,77	0,21
KRIM BASE F1	5,00	5,00	5,20	5,07	0,12
KRIM BASE F2	5,30	5,30	5,50	5,37	0,12
KRIM BASE F3	5,50	6,00	5,70	5,73	0,25
KRIM MLX F1	5,50	5,40	5,00	5,30	0,26
KRIM MLX F2	5,50	5,60	5,50	5,53	0,06
KRIM MLX F3	6,00	5,70	6,00	5,90	0,17

SUHU PANAS

FORMULASI	R1	R2	R3	RATA RATA	SD
SLN BASE F1	5,00	5,00	5,00	5,00	0,00
SLN BASE F2	5,30	5,40	5,40	5,37	0,06
SLN BASE F3	5,70	5,60	5,50	5,60	0,10
SLN MLX F1	5,40	5,40	5,30	5,37	0,06
SLN MLX F2	5,50	5,50	5,40	5,47	0,06
SLN MLX F3	6,00	5,60	5,70	5,77	0,21
KRIM BASE F1	5,20	5,00	5,00	5,07	0,12
KRIM BASE F2	5,30	5,30	5,30	5,30	0,00
KRIM BASE F3	5,60	5,50	5,60	5,57	0,06
KRIM MLX F1	5,30	5,30	5,20	5,27	0,06
KRIM MLX F2	5,60	5,60	5,50	5,57	0,06
KRIM MLX F3	5,60	5,70	5,60	5,63	0,06

A4. Minggu Ke-4

• Uji Organoleptik SLN Meloxicam

Pemeriksaan SLN MLX	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih
Bau	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Tekstur	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut

• Uji Organoleptik Krim Meloxicam

Pemeriksaan Krim MLX	F1			F2			F3		
	R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
Warna	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih	Putih
Bau	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid	Khas Lipid
Fase	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah	Tidak memisah
Tekstur	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut	Lembut

• Uji Stabilitas pH

SUHU RUANG

FORMULASI	R1	R2	R3	RATA RATA	SD
SLN BASE F1	5,00	5,20	5,20	5,13	0,12
SLN BASE F2	5,40	5,50	5,40	5,43	0,06
SLN BASE F3	5,70	5,70	5,70	5,70	0,00
SLN MLX F1	5,40	5,30	5,30	5,33	0,06
SLN MLX F2	5,30	5,40	5,40	5,37	0,06
SLN MLX F3	5,70	5,70	6,00	5,80	0,17
KRIM BASE F1	5,20	5,20	5,20	5,20	0,00
KRIM BASE F2	5,40	5,20	5,40	5,33	0,12
KRIM BASE F3	5,70	6,00	5,70	5,80	0,17
KRIM MLX F1	5,40	5,40	5,50	5,43	0,06
KRIM MLX F2	5,70	5,50	5,70	5,63	0,12
KRIM MLX F3	6,00	5,70	5,70	5,80	0,17

SUHU DINGIN

FORMULASI	R1	R2	R3	RATA RATA	SD
SLN BASE F1	5,20	5,00	5,00	5,07	0,12
SLN BASE F2	5,00	5,00	5,30	5,10	0,17
SLN BASE F3	5,50	5,40	5,70	5,53	0,15
SLN MLX F1	5,20	5,30	5,40	5,30	0,10
SLN MLX F2	5,30	5,50	5,40	5,40	0,10
SLN MLX F3	5,70	5,60	5,70	5,67	0,06
KRIM BASE F1	5,00	5,00	5,00	5,00	0,00
KRIM BASE F2	5,30	5,30	5,40	5,33	0,06
KRIM BASE F3	5,50	6,00	5,60	5,70	0,26
KRIM MLX F1	5,40	5,40	5,00	5,27	0,23
KRIM MLX F2	5,40	5,60	5,60	5,53	0,12
KRIM MLX F3	5,70	5,70	6,00	5,80	0,17

SUHU PANAS

FORMULASI	R1	R2	R3	RATA RATA	SD
SLN BASE F1	5,00	5,20	5,00	5,07	0,12
SLN BASE F2	5,30	5,30	5,40	5,33	0,06
SLN BASE F3	5,70	5,50	5,50	5,57	0,12
SLN MLX F1	5,40	5,50	5,30	5,40	0,10
SLN MLX F2	5,50	5,60	5,40	5,50	0,10
SLN MLX F3	5,70	5,60	5,70	5,67	0,06
KRIM BASE F1	5,20	5,20	5,00	5,13	0,12
KRIM BASE F2	5,20	5,30	5,30	5,27	0,06
KRIM BASE F3	5,60	5,40	5,60	5,53	0,12
KRIM MLX F1	5,30	5,20	5,20	5,23	0,06
KRIM MLX F2	5,60	5,50	5,50	5,53	0,06
KRIM MLX F3	5,60	5,50	5,60	5,57	0,06

A. Hasil Uji Normalitas Stabilitas pH SLN Meloxicam

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pH_Dingin	pH_Panas	pH_Ruang
N		15	15	15
Normal Parameters	Mean	5,5407	5,5727	5,5453
	Std. Deviation	,20513	,20717	,24175
Most Extreme Differences	Absolute	,235	,304	,289
	Positive	,235	,304	,289
	Negative	-,135	-,164	-,187
Test Statistic		,235	,304	,289
Asymp. Sig. (2-tailed)		,026	,001	,001

B. Hasil Homogenitas Stabilitas pH SLN Meloxicam

- Homogenitas antara Suhu dengan Minggu

Levene's Test of Equality of Error Variances^a

	F	df1	df2	Sig.
pH_Dingin	,163	4	10	,952
pH_Panas	1,153	4	10	,387
pH_Ruang	,272	4	10	,889

- Homogenitas antara Suhu dengan Formula

Levene's Test of Equality of Error Variances^a

	F	df1	df2	Sig.
pH_Dingin	1,095	2	12	,366
pH_Panas	6,610	2	12	,012
pH_Ruang	,842	2	12	,455

C. Hasil Uji Test of Between-Subjects Effects SLN Meloxicam

- Test of Between-Subjects Effects Suhu dengan Minggu

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Noncent. Parameter	Observed Power ^d
Corrected Model	pH_Dingin	,042 ^a	4	,010	,192	,937	,767	,077
	pH_Panas	,021 ^b	4	,005	,089	,984	,357	,062
	pH_Ruang	,018 ^c	4	,005	,057	,993	,226	,057
Intercept	pH_Dingin	460,485	1	460,485	8416,318	,000	8416,318	1,000
	pH_Panas	465,819	1	465,819	8028,597	,000	8028,597	1,000
	pH_Ruang	461,261	1	461,261	5765,280	,000	5765,280	1,000
Minggu	pH_Dingin	,042	4	,010	,192	,937	,767	,077
	pH_Panas	,021	4	,005	,089	,984	,357	,062
	pH_Ruang	,018	4	,005	,057	,993	,226	,057
Error	pH_Dingin	,547	10	,055				
	pH_Panas	,580	10	,058				
	pH_Ruang	,800	10	,080				
Total	pH_Dingin	461,074	15					
	pH_Panas	466,420	15					
	pH_Ruang	462,079	15					
Corrected Total	pH_Dingin	,589	14					
	pH_Panas	,601	14					
	pH_Ruang	,818	14					

a. R Squared = ,071 (Adjusted R Squared = -,300)

b. R Squared = ,034 (Adjusted R Squared = -,352)

c. R Squared = ,022 (Adjusted R Squared = -,369)

d. Computed using alpha = ,05

- Test of Between-Subjects Effects Suhu dengan Formula

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Noncent. Parameter	Observed Power ^d
Corrected Model	pH_Dingin	,537 ^a	2	,269	62,130	,000	124,259	1,000
	pH_Panas	,537 ^b	2	,268	50,334	,000	100,667	1,000
	pH_Ruang	,787 ^c	2	,393	149,546	,000	299,093	1,000
Intercept	pH_Dingin	460,485	1	460,485	106511,520	,000	106511,520	1,000
	pH_Panas	465,819	1	465,819	87341,101	,000	87341,101	1,000
	pH_Ruang	461,261	1	461,261	175384,345	,000	175384,345	1,000
Formula	pH_Dingin	,537	2	,269	62,130	,000	124,259	1,000
	pH_Panas	,537	2	,268	50,334	,000	100,667	1,000
	pH_Ruang	,787	2	,393	149,546	,000	299,093	1,000
Error	pH_Dingin	,052	12	,004				
	pH_Panas	,064	12	,005				
	pH_Ruang	,032	12	,003				
Total	pH_Dingin	461,074	15					
	pH_Panas	466,420	15					
	pH_Ruang	462,079	15					
Corrected Total	pH_Dingin	,589	14					
	pH_Panas	,601	14					
	pH_Ruang	,818	14					

a. R Squared = ,912 (Adjusted R Squared = ,897)

b. R Squared = ,893 (Adjusted R Squared = ,876)

c. R Squared = ,961 (Adjusted R Squared = ,955)

d. Computed using alpha = ,05

D. Hasil Uji Post Hoc SLN Meloxicam

- Post Hoc antara Suhu dengan Minggu

Multiple Comparisons

Dependent Variable	(I) Minggu	(J) Minggu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
pH_Dingin	Bonferroni	minggu 0	minggu 1	-,0100	,19099	1,000	-,6940	,6740
		minggu 2	,0433	,19099	1,000	-,6407	,7273	
		minggu 3	,0800	,19099	1,000	-,6040	,7640	
		minggu 4	,1333	,19099	1,000	-,5507	,8173	
	minggu 1	minggu 0	,0100	,19099	1,000	-,6740	,6940	
		minggu 2	,0533	,19099	1,000	-,6307	,7373	

		minggu 3	,0900	,19099	1,000	-,5940	,7740	
		minggu 4	,1433	,19099	1,000	-,5407	,8273	
	minggu 2	minggu 0	-,0433	,19099	1,000	-,7273	,6407	
		minggu 1	-,0533	,19099	1,000	-,7373	,6307	
		minggu 3	,0367	,19099	1,000	-,6473	,7207	
		minggu 4	,0900	,19099	1,000	-,5940	,7740	
	minggu 3	minggu 0	-,0800	,19099	1,000	-,7640	,6040	
		minggu 1	-,0900	,19099	1,000	-,7740	,5940	
		minggu 2	-,0367	,19099	1,000	-,7207	,6473	
		minggu 4	,0533	,19099	1,000	-,6307	,7373	
	minggu 4	minggu 0	-,1333	,19099	1,000	-,8173	,5507	
		minggu 1	-,1433	,19099	1,000	-,8273	,5407	
		minggu 2	-,0900	,19099	1,000	-,7740	,5940	
		minggu 3	-,0533	,19099	1,000	-,7373	,6307	
Games-Howell	minggu 0	minggu 1	-,0100	,21063	1,000	-,9524	,9324	
		minggu 2	,0433	,19134	,999	-,8100	,8967	
		minggu 3	,0800	,19356	,991	-,7818	,9418	
		minggu 4	,1333	,17873	,934	-,6845	,9512	
	minggu 1	minggu 0	,0100	,21063	1,000	-,9324	,9524	
		minggu 2	,0533	,20374	,998	-,8690	,9757	
		minggu 3	,0900	,20583	,989	-,8378	1,0178	
		minggu 4	,1433	,19195	,933	-,7623	1,0490	
	minggu 2	minggu 0	-,0433	,19134	,999	-,8967	,8100	
		minggu 1	-,0533	,20374	,998	-,9757	,8690	
		minggu 3	,0367	,18604	1,000	-,7907	,8640	
		minggu 4	,0900	,17055	,979	-,6784	,8584	
	minggu 3	minggu 0	-,0800	,19356	,991	-,9418	,7818	
		minggu 1	-,0900	,20583	,989	-1,0178	,8378	
		minggu 2	-,0367	,18604	1,000	-,8640	,7907	
		minggu 4	,0533	,17304	,997	-,7297	,8364	
	minggu 4	minggu 0	-,1333	,17873	,934	-,9512	,6845	
		minggu 1	-,1433	,19195	,933	-1,0490	,7623	
		minggu 2	-,0900	,17055	,979	-,8584	,6784	
		minggu 3	-,0533	,17304	,997	-,8364	,7297	
pH_Panas	Bonferroni	minggu 0	minggu 1	-,0333	,19667	1,000	-,7377	,6710
			minggu 2	,0000	,19667	1,000	-,7044	,7044
			minggu 3	,0533	,19667	1,000	-,6510	,7577
			minggu 4	,0667	,19667	1,000	-,6377	,7710
	minggu 1	minggu 0	,0333	,19667	1,000	-,6710	,7377	
		minggu 2	,0333	,19667	1,000	-,6710	,7377	
		minggu 3	,0867	,19667	1,000	-,6177	,7910	
		minggu 4	,1000	,19667	1,000	-,6044	,8044	
	minggu 2	minggu 0	,0000	,19667	1,000	-,7044	,7044	
		minggu 1	-,0333	,19667	1,000	-,7377	,6710	
		minggu 3	,0533	,19667	1,000	-,6510	,7577	
		minggu 4	,0667	,19667	1,000	-,6377	,7710	
	minggu 3	minggu 0	-,0533	,19667	1,000	-,7577	,6510	
		minggu 1	-,0867	,19667	1,000	-,7910	,6177	
		minggu 2	-,0533	,19667	1,000	-,7577	,6510	
		minggu 4	,0133	,19667	1,000	-,6910	,7177	
	minggu 4	minggu 0	-,0667	,19667	1,000	-,7710	,6377	
		minggu 1	-,1000	,19667	1,000	-,8044	,6044	
		minggu 2	-,0667	,19667	1,000	-,7710	,6377	
		minggu 3	-,0133	,19667	1,000	-,7177	,6910	
Games-Howell	minggu 0	minggu 1	-,0333	,23582	1,000	-1,1289	1,0622	
		minggu 2	,0000	,20042	1,000	-,8911	,8911	

		minggu 3	,0533	,18487	,998	-,7788	,8855	
		minggu 4	,0667	,16107	,991	-,7599	,8932	
	minggu 1	minggu 0	,0333	,23582	1,000	-1,0622	1,1289	
		minggu 2	,0333	,23730	1,000	-1,0639	1,1305	
		minggu 3	,0867	,22433	,993	-1,0103	1,1837	
		minggu 4	,1000	,20516	,983	-1,0895	1,2895	
	minggu 2	minggu 0	,0000	,20042	1,000	-,8911	,8911	
		minggu 1	-,0333	,23730	1,000	-1,1305	1,0639	
		minggu 3	,0533	,18676	,998	-,7898	,8964	
		minggu 4	,0667	,16323	,991	-,7769	,9102	
	minggu 3	minggu 0	-,0533	,18487	,998	-,8855	,7788	
		minggu 1	-,0867	,22433	,993	-1,1837	1,0103	
		minggu 2	-,0533	,18676	,998	-,8964	,7898	
		minggu 4	,0133	,14372	1,000	-,6811	,7078	
	minggu 4	minggu 0	-,0667	,16107	,991	-,8932	,7599	
		minggu 1	-,1000	,20516	,983	-1,2895	1,0895	
		minggu 2	-,0667	,16323	,991	-,9102	,7769	
		minggu 3	-,0133	,14372	1,000	-,7078	,6811	
pH_Ruang	Bonferroni	minggu 0	minggu 1	,0200	,23095	1,000	-,8071	,8471
			minggu 2	,0333	,23095	1,000	-,7938	,8605
			minggu 3	,0800	,23095	1,000	-,7471	,9071
			minggu 4	,0900	,23095	1,000	-,7371	,9171
	minggu 1	minggu 0	-,0200	,23095	1,000	-,8471	,8071	
		minggu 2	,0133	,23095	1,000	-,8138	,8405	
		minggu 3	,0600	,23095	1,000	-,7671	,8871	
		minggu 4	,0700	,23095	1,000	-,7571	,8971	
	minggu 2	minggu 0	-,0333	,23095	1,000	-,8605	,7938	
		minggu 1	-,0133	,23095	1,000	-,8405	,8138	
		minggu 3	,0467	,23095	1,000	-,7805	,8738	
		minggu 4	,0567	,23095	1,000	-,7705	,8838	
	minggu 3	minggu 0	-,0800	,23095	1,000	-,9071	,7471	
		minggu 1	-,0600	,23095	1,000	-,8871	,7671	
		minggu 2	-,0467	,23095	1,000	-,8738	,7805	
		minggu 4	,0100	,23095	1,000	-,8171	,8371	
	minggu 4	minggu 0	-,0900	,23095	1,000	-,9171	,7371	
		minggu 1	-,0700	,23095	1,000	-,8971	,7571	
		minggu 2	-,0567	,23095	1,000	-,8838	,7705	
		minggu 3	-,0100	,23095	1,000	-,8371	,8171	
Games-Howell		minggu 0	minggu 1	,0200	,20753	1,000	-,9059	,9459
			minggu 2	,0333	,22199	1,000	-,9741	1,0408
			minggu 3	,0800	,24049	,996	-1,0470	1,2070
			minggu 4	,0900	,20583	,990	-,8273	1,0073
	minggu 1	minggu 0	-,0200	,20753	1,000	-,9459	,9059	
		minggu 2	,0133	,22995	1,000	-1,0163	1,0430	
		minggu 3	,0600	,24786	,999	-1,0756	1,1956	
		minggu 4	,0700	,21440	,996	-,8832	1,0232	
	minggu 2	minggu 0	-,0333	,22199	1,000	-1,0408	,9741	
		minggu 1	-,0133	,22995	1,000	-1,0430	1,0163	
		minggu 3	,0467	,26009	1,000	-1,1192	1,2126	
		minggu 4	,0567	,22842	,999	-,9681	1,0815	
	minggu 3	minggu 0	-,0800	,24049	,996	-1,2070	1,0470	
		minggu 1	-,0600	,24786	,999	-1,1956	1,0756	
		minggu 2	-,0467	,26009	1,000	-1,2126	1,1192	
		minggu 4	,0100	,24644	1,000	-1,1233	1,1433	
	minggu 4	minggu 0	-,0900	,20583	,990	-1,0073	,8273	
		minggu 1	-,0700	,21440	,996	-1,0232	,8832	

	minggu 2	-,0567	,22842	,999	-1,0815	,9681
	minggu 3	-,0100	,24644	1,000	-1,1433	1,1233

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = ,080.

- Post Hoc antara Suhu dengan Formula

Multiple Comparisons

Dependent Variable		(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
pH_Dingin	Bonferroni	formula 1	formula 2	-,1000*	,04159	,100	-,2156	,0156
			formula 3	-,4420*	,04159	,000	-,5576	-,3264
		formula 2	formula 1	,1000	,04159	,100	-,0156	,2156
			formula 3	-,3420*	,04159	,000	-,4576	-,2264
		formula 3	formula 1	,4420*	,04159	,000	,3264	,5576
			formula 2	,3420*	,04159	,000	,2264	,4576
	Games-Howell	formula 1	formula 2	-,1000*	,03098	,029	-,1885	-,0115
			formula 3	-,4420*	,04598	,000	-,5820	-,3020
		formula 2	formula 1	,1000	,03098	,029	,0115	,1885
			formula 3	-,3420*	,04598	,001	-,4820	-,2020
		formula 3	formula 1	,4420*	,04598	,000	,3020	,5820
			formula 2	,3420*	,04598	,001	,2020	,4820
pH_Panas	Bonferroni	formula 1	formula 2	-,0820*	,04619	,304	-,2104	,0464
			formula 3	-,4360*	,04619	,000	-,5644	-,3076
		formula 2	formula 1	,0820*	,04619	,304	-,0464	,2104
			formula 3	-,3540*	,04619	,000	-,4824	-,2256
		formula 3	formula 1	,4360*	,04619	,000	,3076	,5644
			formula 2	,3540*	,04619	,000	,2256	,4824
	Games-Howell	formula 1	formula 2	-,0820*	,01200	,000	-,1167	-,0473
			formula 3	-,4360*	,05609	,003	-,6308	-,2412
		formula 2	formula 1	,0820*	,01200	,000	,0473	,1167
			formula 3	-,3540*	,05577	,006	-,5496	-,1584
		formula 3	formula 1	,4360*	,05609	,003	,2412	,6308
			formula 2	,3540*	,05577	,006	,1584	,5496
pH_Ruang	Bonferroni	formula 1	formula 2	-,0480*	,03243	,494	-,1382	,0422
			formula 3	-,5080*	,03243	,000	-,5982	-,4178
		formula 2	formula 1	,0480*	,03243	,494	-,0422	,1382
			formula 3	-,4600*	,03243	,000	-,5502	-,3698
		formula 3	formula 1	,5080*	,03243	,000	,4178	,5982
			formula 2	,4600*	,03243	,000	,3698	,5502
	Games-Howell	formula 1	formula 2	-,0480*	,03527	,406	-,1499	,0539
			formula 3	-,5080*	,02853	,000	-,5901	-,4259
		formula 2	formula 1	,0480*	,03527	,406	-,0539	,1499
			formula 3	-,4600*	,03314	,000	-,5578	-,3622
		formula 3	formula 1	,5080*	,02853	,000	,4259	,5901
			formula 2	,4600*	,03314	,000	,3622	,5578

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = ,003.

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

E. Hasil Uji Normalitas Stabilitas pH Krim Meloxicam

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		pH_Dingin	pH_Panas	pH_Ruang
N		15	15	15
Normal Parameters	Mean	5,6193	5,5487	5,6507
	Std. Deviation	,24359	,20774	,25192
Most Extreme Differences	Absolute	,142	,146	,143
	Positive	,115	,146	,143
	Negative	-,142	-,141	-,134
Test Statistic		,142	,146	,143
Asymp. Sig. (2-tailed)		,200	,200	,200

a. Test distribution is Normal.

F. Hasil Uji Homogenitas Stabilitas pH Krim Meloxicam

- Homogenitas antara Suhu dengan Minggu

Levene's Test of Equality of Error Variances^a

	F	df1	df2	Sig.
pH_Dingin	,047	4	10	,995
pH_Panas	,190	4	10	,938
pH_Ruang	,203	4	10	,931

- Homogenitas antara Suhu dengan Formula

Levene's Test of Equality of Error Variances^a

	F	df1	df2	Sig.
pH_Dingin	,545	2	12	,594
pH_Panas	11,636	2	12	,002
pH_Ruang	5,456	2	12	,021

G. Hasil Uji Test Between-Subjects Effects Krim Meloxicam

- Hasil Uji Test of Between-Subjects Effects Suhu dengan Minggu

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Noncent. Parameter	Observed Power ^d
Corrected Model	pH_Dingin	,049 ^a	4	,012	,155	,956	,621	,071
	pH_Panas	,087 ^b	4	,022	,419	,792	1,676	,112
	pH_Ruang	,007 ^c	4	,002	,020	,999	,080	,053
Intercept	pH_Dingin	473,654	1	473,654	6055,919	,000	6055,919	1,000
	pH_Panas	461,816	1	461,816	8924,546	,000	8924,546	1,000
	pH_Ruang	478,951	1	478,951	5433,974	,000	5433,974	1,000
Minggu	pH_Dingin	,049	4	,012	,155	,956	,621	,071
	pH_Panas	,087	4	,022	,419	,792	1,676	,112
	pH_Ruang	,007	4	,002	,020	,999	,080	,053
Error	pH_Dingin	,782	10	,078				

	pH_Panas	,517	10	,052				
	pH_Ruang	,881	10	,088				
Total	pH_Dingin	474,484	15					
	pH_Panas	462,420	15					
	pH_Ruang	479,839	15					
Corrected Total	pH_Dingin	,831	14					
	pH_Panas	,604	14					
	pH_Ruang	,888	14					

a. R Squared = ,058 (Adjusted R Squared = -,318)

b. R Squared = ,144 (Adjusted R Squared = -,199)

c. R Squared = ,008 (Adjusted R Squared = -,389)

d. Computed using alpha = ,05

- Hasil Uji Test of Between-Subjects Effects Suhu dengan Formula

Source	Dependent Variable	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Noncent. Parameter	Observed Power ^d
Corrected Model	pH_Dingin	,768 ^a	2	,384	73,114	,000	146,227	1,000
	pH_Panas	,483 ^b	2	,241	23,821	,000	47,642	1,000
	pH_Ruang	,847 ^c	2	,423	122,148	,000	244,296	1,000
Intercept	pH_Dingin	473,654	1	473,654	90219,735	,000	90219,735	1,000
	pH_Panas	461,816	1	461,816	45588,897	,000	45588,897	1,000
	pH_Ruang	478,951	1	478,951	138158,800	,000	138158,800	1,000
Formula	pH_Dingin	,768	2	,384	73,114	,000	146,227	1,000
	pH_Panas	,483	2	,241	23,821	,000	47,642	1,000
	pH_Ruang	,847	2	,423	122,148	,000	244,296	1,000
Error	pH_Dingin	,063	12	,005				
	pH_Panas	,122	12	,010				
	pH_Ruang	,042	12	,003				
Total	pH_Dingin	474,484	15					
	pH_Panas	462,420	15					
	pH_Ruang	479,839	15					
Corrected Total	pH_Dingin	,831	14					
	pH_Panas	,604	14					
	pH_Ruang	,888	14					

a. R Squared = ,924 (Adjusted R Squared = ,912)

b. R Squared = ,799 (Adjusted R Squared = ,765)

c. R Squared = ,953 (Adjusted R Squared = ,945)

d. Computed using alpha = ,05

H. Hasil Uji Post Hoc Krim Meloxicam

- Post Hoc antara Suhu dengan Minggu
Multiple Comparisons

Dependent Variable	(I) minggu	(J) minggu	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
						Lower Bound	Upper Bound	
pH_Dingin	Bonferroni	minggu 0	minggu 1	-,0533	,22835	1,000	-,8711	,7645
			minggu 2	-,0333	,22835	1,000	-,8511	,7845
			minggu 3	,0567	,22835	1,000	-,7611	,8745
			minggu 4	,1000	,22835	1,000	-,7178	,9178
	minggu 1	minggu 0	minggu 1	,0533	,22835	1,000	-,7645	,8711
			minggu 2	,0200	,22835	1,000	-,7978	,8378
			minggu 3	,1100	,22835	1,000	-,7078	,9278
			minggu 4	,1533	,22835	1,000	-,6645	,9711
	minggu 2	minggu 0	minggu 0	,0333	,22835	1,000	-,7845	,8511
			minggu 1	-,0200	,22835	1,000	-,8378	,7978
			minggu 3	,0900	,22835	1,000	-,7278	,9078
			minggu 4	,1333	,22835	1,000	-,6845	,9511
	minggu 3	minggu 0	minggu 0	-,0567	,22835	1,000	-,8745	,7611
			minggu 1	-,1100	,22835	1,000	-,9278	,7078
			minggu 2	-,0900	,22835	1,000	-,9078	,7278
			minggu 4	,0433	,22835	1,000	-,7745	,8611
	minggu 4	minggu 0	minggu 0	-,1000	,22835	1,000	-,9178	,7178
			minggu 1	-,1533	,22835	1,000	-,9711	,6645
			minggu 2	-,1333	,22835	1,000	-,9511	,6845
			minggu 3	-,0433	,22835	1,000	-,8611	,7745
Games-Howell	minggu 0	minggu 1	minggu 1	-,0533	,23514	,999	-1,0987	,9920
			minggu 2	-,0333	,22028	1,000	-1,0212	,9546
			minggu 3	,0567	,24074	,999	-1,0152	1,1285
			minggu 4	,1000	,22544	,989	-,9054	1,1054
	minggu 1	minggu 0	minggu 0	,0533	,23514	,999	-,9920	1,0987
			minggu 2	,0200	,22133	1,000	-,9738	1,0138
			minggu 3	,1100	,24171	,988	-,9657	1,1857
			minggu 4	,1533	,22647	,952	-,8574	1,1641
	minggu 2	minggu 0	minggu 0	,0333	,22028	1,000	-,9546	1,0212
			minggu 1	-,0200	,22133	1,000	-1,0138	,9738
			minggu 3	,0900	,22728	,993	-,9381	1,1181
			minggu 4	,1333	,21100	,962	-,8060	1,0727
	minggu 3	minggu 0	minggu 0	-,0567	,24074	,999	-1,1285	1,0152
			minggu 1	-,1100	,24171	,988	-1,1857	,9657
			minggu 2	-,0900	,22728	,993	-1,1181	,9381
			minggu 4	,0433	,23228	1,000	-,9987	1,0854
	minggu 4	minggu 0	minggu 0	-,1000	,22544	,989	-1,1054	,9054
			minggu 1	-,1533	,22647	,952	-1,1641	,8574
			minggu 2	-,1333	,21100	,962	-1,0727	,8060
			minggu 3	-,0433	,23228	1,000	-1,0854	,9987
pH_Panas	Bonferroni	minggu 0	minggu 1	,0000	,18574	1,000	-,6652	,6652
			minggu 2	,0900	,18574	1,000	-,5752	,7552
			minggu 3	,1433	,18574	1,000	-,5219	,8085
			minggu 4	,1900	,18574	1,000	-,4752	,8552
	minggu 1	minggu 0	minggu 0	,0000	,18574	1,000	-,6652	,6652
			minggu 2	,0900	,18574	1,000	-,5752	,7552
			minggu 3	,1433	,18574	1,000	-,5219	,8085
			minggu 4	,1900	,18574	1,000	-,4752	,8552
	minggu 2	minggu 0	minggu 0	-,0900	,18574	1,000	-,7552	,5752

		minggu 1		-0,0900	,18574	1,000		-7,7552	,5752	
		minggu 3		,0533	,18574	1,000		-,6119	,7185	
		minggu 4		,1000	,18574	1,000		-,5652	,7652	
	minggu 3	minggu 0		-,1433	,18574	1,000		-,8085	,5219	
		minggu 1		-,1433	,18574	1,000		-,8085	,5219	
		minggu 2		-,0533	,18574	1,000		-,7185	,6119	
		minggu 4		,0467	,18574	1,000		-,6185	,7119	
	minggu 4	minggu 0		-,1900	,18574	1,000		-,8552	,4752	
		minggu 1		-,1900	,18574	1,000		-,8552	,4752	
		minggu 2		-,1000	,18574	1,000		-,7652	,5652	
		minggu 3		-,0467	,18574	1,000		-,7119	,6185	
	Games-Howell	minggu 0	minggu 1	,0000	,22544	1,000		-1,0054	1,0054	
			minggu 2	,0900	,19729	,987		-,8674	1,0474	
			minggu 3	,1433	,19953	,940		-,8123	1,0990	
			minggu 4	,1900	,19729	,858		-,7674	1,1474	
	minggu 1	minggu 0		,0000	,22544	1,000		-1,0054	1,0054	
		minggu 2		,0900	,18687	,985		-,7928	,9728	
		minggu 3		,1433	,18924	,930		-,7406	1,0272	
		minggu 4		,1900	,18687	,837		-,6928	1,0728	
	minggu 2	minggu 0		-,0900	,19729	,987		-1,0474	,8674	
		minggu 1		-,0900	,18687	,985		-,9728	,9728	
		minggu 3		,0533	,15463	,996		-,6346	,7413	
		minggu 4		,1000	,15173	,956		-,5745	,7745	
	minggu 3	minggu 0		-,1433	,19953	,940		-1,0990	,8123	
		minggu 1		-,1433	,18924	,930		-1,0272	,7406	
		minggu 2		-,0533	,15463	,996		-,7413	,6346	
		minggu 4		,0467	,15463	,997		-,6413	,7346	
	minggu 4	minggu 0		-,1900	,19729	,858		-1,1474	,7674	
		minggu 1		-,1900	,18687	,837		-1,0728	,6928	
		minggu 2		-,1000	,15173	,956		-,7745	,5745	
		minggu 3		-,0467	,15463	,997		-,7346	,6413	
	pH_Ruang	Bonferroni	minggu 0	minggu 1	-,0333	,24240	1,000		-,9015	,8348
				minggu 2	-,0200	,24240	1,000		-,8881	,8481
				minggu 3	-,0467	,24240	1,000		-,9148	,8215
				minggu 4	,0133	,24240	1,000		-,8548	,8815
	minggu 1	minggu 0		,0333	,24240	1,000		-,8348	,9015	
		minggu 2		,0133	,24240	1,000		-,8548	,8815	
		minggu 3		-,0133	,24240	1,000		-,8815	,8548	
		minggu 4		,0467	,24240	1,000		-,8215	,9148	
	minggu 2	minggu 0		,0200	,24240	1,000		-,8481	,8881	
		minggu 1		-,0133	,24240	1,000		-,8815	,8548	
		minggu 3		-,0267	,24240	1,000		-,8948	,8415	
		minggu 4		,0333	,24240	1,000		-,8348	,9015	
	minggu 3	minggu 0		,0467	,24240	1,000		-,8215	,9148	
		minggu 1		,0133	,24240	1,000		-,8548	,8815	
		minggu 2		,0267	,24240	1,000		-,8415	,8948	
		minggu 4		,0600	,24240	1,000		-,8081	,9281	
	minggu 4	minggu 0		-,0133	,24240	1,000		-,8815	,8548	
		minggu 1		-,0467	,24240	1,000		-,9148	,8215	
		minggu 2		-,0333	,24240	1,000		-,9015	,8348	
		minggu 3		-,0600	,24240	1,000		-,9281	,8081	
	Games-Howell	minggu 0	minggu 1	-,0333	,25460	1,000		-1,1793	1,1126	
			minggu 2	-,0200	,25486	1,000		-1,1675	1,1275	
			minggu 3	-,0467	,24599	1,000		-1,1453	1,0519	
			minggu 4	,0133	,19709	1,000		-,9442	,9709	
	minggu 1	minggu 0		,0333	,25460	1,000		-1,1126	1,1793	

	minggu 2	,0133	,27378	1,000	-1,2038	1,2305
	minggu 3	-,0133	,26554	1,000	-1,1961	1,1694
	minggu 4	,0467	,22101	,999	-1,0942	1,1876
minggu 2	minggu 0	,0200	,25486	1,000	-1,1275	1,1675
	minggu 1	-,0133	,27378	1,000	-1,2305	1,2038
	minggu 3	-,0267	,26579	1,000	-1,2107	1,1574
	minggu 4	,0333	,22131	1,000	-1,1100	1,1766
minggu 3	minggu 0	,0467	,24599	1,000	-1,0519	1,1453
	minggu 1	,0133	,26554	1,000	-1,1694	1,1961
	minggu 2	,0267	,26579	1,000	-1,1574	1,2107
	minggu 4	,0600	,21103	,998	-1,0028	1,1228
minggu 4	minggu 0	-,0133	,19709	1,000	-,9709	,9442
	minggu 1	-,0467	,22101	,999	-1,1876	1,0942
	minggu 2	-,0333	,22131	1,000	-1,1766	1,1100
	minggu 3	-,0600	,21103	,998	-1,1228	1,0028

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = ,088.

- Post Hoc antara Suhu dengan Formula

Multiple Comparisons

Dependent Variable		(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
pH_Dingin	Bonferroni	formula 1	formula 2	-,2660	,04583	,000	-,3934	-,1386
			formula 3	-,5540	,04583	,000	-,6814	-,4266
		formula 2	formula 1	,2660	,04583	,000	,1386	,3934
			formula 3	-,2880	,04583	,000	-,4154	-,1606
		formula 3	formula 1	,5540	,04583	,000	,4266	,6814
			formula 2	,2880	,04583	,000	,1606	,4154
	Games-Howell	formula 1	formula 2	-,2660	,04637	,001	-,3992	-,1328
			formula 3	-,5540	,04366	,000	-,6788	-,4292
		formula 2	formula 1	,2660	,04637	,001	,1328	,3992
			formula 3	-,2880	,04737	,001	-,4237	-,1523
		formula 3	formula 1	,5540	,04366	,000	,4292	,6788
			formula 2	,2880	,04737	,001	,1523	,4237
pH_Panas	Bonferroni	formula 1	formula 2	-,3000	,06366	,002	-,4769	-,1231
			formula 3	-,4280	,06366	,000	-,6049	-,2511
	formula 2	formula 1	,3000	,06366	,002	,1231	,4769	
		formula 3	-,1280	,06366	,202	-,3049	,0489	
	formula 3	formula 1	,4280	,06366	,000	,2511	,6049	
		formula 2	,1280	,06366	,202	-,0489	,3049	

Games-Howell	formula 1	formula 2	-,3000	,03510	,000	-,4003	-,1997
		formula 3	-,4280	,07391	,005	-,6685	-,1875
	formula 2	formula 1	,3000	,03510	,000	,1997	,4003
		formula 3	-,1280	,07391	,282	-,3685	,1125
	formula 3	formula 1	,4280	,07391	,005	,1875	,6685
		formula 2	,1280	,07391	,282	-,1125	,3685
pH_Ruang	Bonferroni	formula 1	-,2960	,03724	,000	-,3995	-,1925
		formula 3	-,5820	,03724	,000	-,6855	-,4785
	formula 2	formula 1	,2960	,03724	,000	,1925	,3995
		formula 3	-,2860	,03724	,000	-,3895	-,1825
	formula 3	formula 1	,5820	,03724	,000	,4785	,6855
		formula 2	,2860	,03724	,000	,1825	,3895
Games-Howell	formula 1	formula 2	-,2960	,02191	,000	-,3636	-,2284
		formula 3	-,5820	,04454	,000	-,7199	-,4441
	formula 2	formula 1	,2960	,02191	,000	,2284	,3636
		formula 3	-,2860	,04118	,003	-,4258	-,1462
	formula 3	formula 1	,5820	,04454	,000	,4441	,7199
		formula 2	,2860	,04118	,003	,1462	,4258

I. Uji *Paired t-test* Stabilitas *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam Dan Krim Meloxicam Pada Suhu Ruang

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SLN meloxicam	5,5000	3	,26058	,15044
	Krim meloxicam	5,6200	3	,18520	,10693

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	SLN meloxicam & Krim meloxicam	3	,881	,314

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	SLN meloxicam - Krim meloxicam	-,12000	,13115	,07572	-,44579	,20579	-1,585	,254	

Keterangan : karena $p\text{-value} > 0,05$ maka artinya tidak terdapat perbedaan stabilitas pH antara sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam pada suhu ruang di minggu ke-4.

J. Uji Paired *t*-test Stabilitas *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam Dan Krim Meloxicam Pada Suhu Panas

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SLN meloxicam	5,5233	3	,13650	,07881
	Krim meloxicam	5,4433	3	,18583	,10729

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	SLN meloxicam & Krim meloxicam	3	,845	,359

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	SLN meloxicam - Krim meloxicam	,08000	,10149	,05859	-,17211	,33211	1,365	,305	

Keterangan : karena $p\text{-value} > 0,05$ maka artinya tidak terdapat perbedaan stabilitas pH antara sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam pada suhu panas di minggu ke-4.

K. Uji *Paired t-test* Stabilitas *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) Meloxicam Dan Krim Meloxicam Pada Suhu Dingin

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SLN meloxicam	5,4567	3	,19140	,11050
	Krim meloxicam	5,5333	3	,26502	,15301

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	SLN meloxicam & Krim meloxicam	3	,969	,158

Paired Samples Test

		Paired Differences						Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval of the Difference		t		df
					Lower	Upper			
Pair 1	SLN meloxicam - Krim meloxicam	-,07667	,09238	,05333	-,30614	,15281	-1,438	,287	

Keterangan : karena $p\text{-value} > 0,05$ maka artinya tidak terdapat perbedaan stabilitas pH antara sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam pada suhu dingin di minggu ke-4.

Lampiran 7.8 Uji Kelembaban

FORMULASI	MOISTURE CONTENT			RATA-RATA	SD
	R1	R2	R3		
SLN BASE F1	63,64	69,67	62,65	65,32	3,80
SLN BASE F2	74,16	69,40	65,95	69,84	4,12
SLN BASE F3	71,91	66,54	66,86	68,44	3,01
SLN MLX F1	69,92	65,56	68,03	67,84	2,19
SLN MLX F2	66,21	67,53	61,76	65,17	3,02
SLN MLX F3	68,57	54,98	60,20	61,25	6,86
KRIM BASE F1	75,89	75,45	71,32	74,22	2,52
KRIM BASE F2	68,35	72,44	71,43	70,74	2,13
KRIM BASE F3	69,82	69,92	69,80	69,85	0,06
KRIM MLX F1	70,52	70,73	73,91	71,72	1,90
KRIM MLX F2	66,60	75,20	74,80	72,20	4,85
KRIM MLX F3	70,95	69,50	70,69	70,38	0,77

A. Hasil Uji Normalitas Kelembaban SLN Meloxicam

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Unstandardized Residual
N		9
Normal Parameters	Mean	,0000000
	Std. Deviation	3,91495566
Most Extreme Differences	Absolute	,128
	Positive	,128
	Negative	-,111
Test Statistic		,128
Asymp. Sig. (2-tailed)		,200

a. Test distribution is Normal.

Keterangan : karena p-value > 0,05 maka data dinyatakan normal dan dapat dilanjutkan untuk uji homogenitas.

B. Hasil Uji Homogenitas Kelembaban SLN Meloxicam

Test of Homogeneity of Variances

Unstandardized Residual				
Levene Statistic	df1	df2	Sig.	
2,001	2	6	,216	

Keterangan : karena p-value > 0,05 maka data dinyatakan homogen dan dapat dilanjutkan untuk uji ANOVA.

C. Hasil Uji ANOVA Kelembaban SLN Meloxicam

ANOVA

kelembaban						
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	
Between Groups	5,338	2	2,669	,288	,759	
Within Groups	55,532	6	9,255			
Total	60,870	8				

Keterangan : karena p-value > 0,05 maka artinya tidak terdapat perbedaan kelembaban pada masing-masing formula.

D. Hasil Uji Post Hoc Kelembaban SLN Meloxicam

Multiple Comparisons

Dependent Variable: kelembaban

	(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	formula 1	formula 2	-,48000	2,48398	,980	-8,1015	7,1415
		formula 3	1,34000	2,48398	,855	-6,2815	8,9615
	formula 2	formula 1	,48000	2,48398	,980	-7,1415	8,1015
		formula 3	1,82000	2,48398	,754	-5,8015	9,4415
	formula 3	formula 1	-1,34000	2,48398	,855	-8,9615	6,2815
		formula 2	-1,82000	2,48398	,754	-9,4415	5,8015

Bonferroni	formula 1	formula 2	-,48000	2,48398	1,000	-8,6460	7,6860
		formula 3	1,34000	2,48398	1,000	-6,8260	9,5060
	formula 2	formula 1	,48000	2,48398	1,000	-7,6860	8,6460
		formula 3	1,82000	2,48398	1,000	-6,3460	9,9860
	formula 3	formula 1	-1,34000	2,48398	1,000	-9,5060	6,8260
		formula 2	-1,82000	2,48398	1,000	-9,9860	6,3460

Kelembaban

	formula	N	Subset for alpha = 0.05 1
Tukey HSD ^a	formula 3	3	70,3800
	formula 1	3	71,7200
	formula 2	3	72,2000
	Sig.		,754

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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

E. Hasil Uji Normalitas Kelembaban Krim Meloxicam

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Unstandardized Residual
N		9
Normal Parameters	Mean	,0000000
	Std. Deviation	2,14423015
Most Extreme Differences	Absolute	,167
	Positive	,167
	Negative	-,088
Test Statistic		,167
Asymp. Sig. (2-tailed)		,200

a. Test distribution is Normal.

Keterangan : karena p-value > 0,05 maka artinya data terdistribusi normal, dan dilanjutkan uji homogenitas.

F. Hasil Uji Homogenitas Kelembaban Krim Meloxicam

Test of Homogeneity of Variances

		Unstandardized Residual		
Levene Statistic	df1	df2	Sig.	
2,318	2	6	,179	

Keterangan : karena p-value > 0,05 maka data dinyatakan homogen dan dapat dilanjutkan uji ANOVA.

G. Hasil Uji ANOVA Kelembaban Krim Meloxicam

ANOVA

		Unstandardized Residual				
	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.	
Between Groups	2,645	2	1,323	,232	,799	
Within Groups	34,137	6	5,689			
Total	36,782	8				

Keterangan : karena p-value > 0,05 maka artinya tidak terdapat perbedaan kelembaban pada masing masing formula.

H. Hasil Uji Post Hoc Kelembaban Krim Meloxicam

Multiple Comparisons

Dependent Variable: kelembaban

	(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	formula 1	formula 2	-,48000	2,48398	,980	-8,1015	7,1415
		formula 3	1,34000	2,48398	,855	-6,2815	8,9615
	formula 2	formula 1	,48000	2,48398	,980	-7,1415	8,1015
		formula 3	1,82000	2,48398	,754	-5,8015	9,4415
	formula 3	formula 1	-1,34000	2,48398	,855	-8,9615	6,2815
		formula 2	-1,82000	2,48398	,754	-9,4415	5,8015
Bonferroni	formula 1	formula 2	-,48000	2,48398	1,000	-8,6460	7,6860
		formula 3	1,34000	2,48398	1,000	-6,8260	9,5060
	formula 2	formula 1	,48000	2,48398	1,000	-7,6860	8,6460
		formula 3	1,82000	2,48398	1,000	-6,3460	9,9860
	formula 3	formula 1	-1,34000	2,48398	1,000	-9,5060	6,8260
		formula 2	-1,82000	2,48398	1,000	-9,9860	6,3460

Kelembaban

	formula	N	Subset for alpha
			= 0,05
Tukey HSD ^a	formula 3	3	70,3800
	formula 1	3	71,7200
	formula 2	3	72,2000
	Sig.		,754

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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

I. Uji Paired t-test Kelembaban SLN Meloxicam dan Krim Meloxicam

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	MOISTURE SLN MLX	64,7533	3	3,31470	1,91374
	MOISTURE KRIM MLX	71,4333	3	,94326	,54459

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	MOISTURE SLN MLX & MOISTURE KRIM MLX	3	,783	,428

Paired Samples Test

		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	d f	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
Pair 1	MOISTUR E SLN MLX - MOISTUR E KRIM MLX	-6,6800	2,64244	1,52561	-13,24419	-,11581	4,379	2	,048

Keterangan : karena $p\text{-value} > 0,05$ maka artinya tidak terdapat perbedaan kelembaban antara sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam.

Lampiran 7.9 Uji Viskositas

FORMULASI	VISKOSITAS
SLN BASE F1	514,3
SLN BASE F2	548,4
SLN BASE F3	718,7
SLN MLX F1	1141,0
SLN MLX F2	1281,0
SLN MLX F3	1325,0
KRIM BASE F1	1458,0
KRIM BASE F2	1632,0
KRIM BASE F3	1812,0
KRIM MLX F1	1390,0
KRIM MLX F2	1812,0
KRIM MLX F3	2834,0

A. Uji *Paired t-test* Viskositas SLN Meloxicam dan Krim Meloxicam

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	VISKOSITAS SLN MLX	1249,0000	3	96,08330	55,47372
	VISKOSITAS KRIM MLX	2012,0000	3	742,48502	428,67392

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	VISKOSITAS SLN MLX & VISKOSITAS KRIM MLX	3	,864	,336

Paired Samples Test

		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	d f	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
Pair 1	VISKOSITAS SLN MLX - VISKOSITAS KRIM MLX	-763,0000	661,26243	381,78004	-2405,66694	879,66694	-1,999	2	,184

Keterangan : karena $p\text{-value} > 0,05$ maka artinya tidak terdapat perbedaan viskositas antara sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) meloxicam dan krim meloxicam.

Lampiran 7.10 Gambar



Pembuatan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN)



Pengadukan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN)



Pengukuran pH dapur



Pengukuran pH sedian



Pembuatan krim



Hasil sentrifugasi



Hasil sedian krim



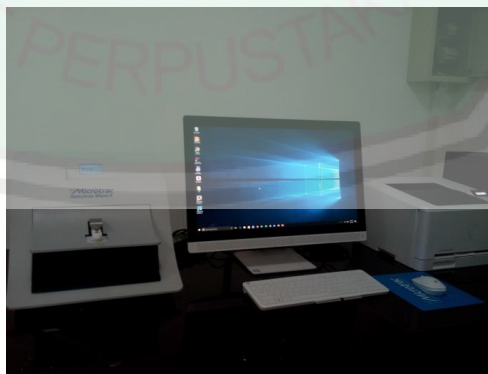
Hasil sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN)



Perbandingan sediaan *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) dan krim



Sediaan setelah penyimpanan pada suhu tinggi



PSA (Partikel Size Analyzer)