



**OPTIMASI POLIMER HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA K-4M DAN
POLIVINILPIROLIDON K-30 PADA SEDIAAN *PATCH*
DISPERSI PADAT MELOKSIKAM**

SKRIPSI

Oleh

Imro'atul Mufidah

NIM 112210101080

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015



**OPTIMASI POLIMER HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA K-4M DAN
POLIVINILPIROLIDON K-30 PADA SEDIAAN *PATCH*
DISPERSI PADAT MELOKSIKAM**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Pendidikan Strata Satu Fakultas Farmasi
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

Imro'atul Mufidah

NIM 112210101080

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2015

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk :

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan ridho-Nya kepada setiap hamba-Nya yang selalu berjuang di jalan-Nya dalam kebaikan dan menuntut ilmu.
2. Orang tua penulis Bpk. Imam Nawawi dan Ibu Sarwasih, terima kasih atas jerih payah, kasih sayang, dorongan, nasihat dan do'a yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi keberhasilan penulis.
3. Guru-guru penulis sejak TK sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2011 dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“Manusia tidak merancang untuk gagal, mereka gagal untuk merancang”

(William J. Siegel)

“Bermimpilah setinggi langit. Jika engkau jatuh, engkau akan jatuh
diantara bintang-bintang” (Ir.Sukarno)

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan”

(Q.S Alam Nasyroh : 6)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Imro'atul Mufidah

NIM : 112210101080

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Polimer Hidroksipropil Metilselulosa K-4M Dan Polivinilpirolidon K-30 Pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Meloksikam” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah penulis sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Penulis bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari tidak benar.

Jember, 07 Juli 2015

Yang menyatakan,



Imro'atul Mufidah

NIM. 112210101080

SKRIPSI

**OPTIMASI POLIMER HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA K-4M DAN
POLIVINILPIROLIDON K-30 PADA SEDIAAN *PATCH*
DISPERSI PADAT MELOKSIKAM**

Oleh

Imro'atul Mufidah

NIM 112210101080

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.

Dosen Pembimbing Anggota : Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi Berjudul “Optimasi Polimer Hidroksipropil Metilselulosa K-4M Dan Polivinilpirolidon K-30 Pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Meloksikam” telah diuji dan disahkan pada :

Hari, tanggal : Selasa, 07 Juli 2015

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

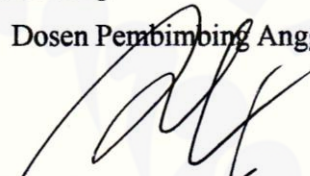
Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,



Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP 198004052005012005

Dosen Pembimbing Anggota,



Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP 198401242008011001

Tim Penguji

Dosen Penguji I,



Budipratiwi W., S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP 198112272006042003

Dosen Penguji II,



Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.
NIP 197503092001121001



Mengesahkan

Dekan,



Lesty Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Polimer Hidroksipropil Metilselulosa K-4M Dan Polivinilpirolidon K-30 Pada Sediaan Patch Dispersi Padat Meloksikam: Imro'atul Mufidah, 112210101080; 2015; 110 halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember.

Meloksikam merupakan obat golongan *Non Steroidal Anti-inflammatory Drug* (NSAID) dari kelas asam enolat yang lebih poten menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2) dibandingkan siklooksigenase-1 (COX-1) dan berperan penting dalam proses penurunan sintesis prostaglandin. Meloksikam digunakan dengan rute peroral dalam pengobatan *rheumatoid arthritis* (RA), *osteoarthritis*, nyeri pinggang dan berbagai penyakit sendi lainnya. Dosis peroral meloksikam sebesar 7,5-15 mg/hari. Efek samping meloksikam dengan rute peroral yaitu tukak lambung, dispepsia, mual dan muntah. Efek samping penggunaan secara peroral tersebut dapat dihindari dengan diberikan meloksikam dengan rute *transdermal*.

Rute pemberian obat secara *transdermal* merupakan rute pemberian obat melalui kulit hingga obat masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Rute pemberian secara *transdermal* memiliki keuntungan diantaranya, menghindari kontak langsung dengan mukosa lambung, dapat memperoleh konsentrasi obat terlokalisir pada tempat kerjanya, meningkatkan kepatuhan pasien dan meminimalkan efek samping overdosis. Salah satu contoh sediaan *transdermal* yaitu *patch*.

Salah satu komponen penting dalam sediaan *transdermal patch* adalah polimer. Polimer berfungsi untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan. Polimer yang digunakan sebagai pembawa ada dua jenis, yaitu polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik. Polimer hidrofilik dan hidrofobik yang dipilih pada penelitian ini yaitu hidroksipropil metilselulosa (HPMC) K-4M, polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etil selulosa (EC) N-22. Digunakan kombinasi kedua polimer tersebut agar diperoleh pelepasan obat yang lebih efektif.

Meloksikam tidak larut dalam air, sedikit larut dalam aseton, sangat sedikit larut dalam alkohol dan metil alkohol. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) meloksikam digolongkan ke dalam obat kelas II yakni memiliki kelarutan yang rendah tetapi memiliki permeabilitas yang tinggi, sehingga diperlukan suatu strategi untuk meningkatkan kelarutan meloksikam agar dapat memperbaiki profil pelepasannya. Strategi yang dipilih yaitu dibuat meloksikam dalam bentuk dispersi padat. Dispersi padat merupakan metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif obat dengan menggunakan bahan pembawa yang bersifat hidrofilik.

Penelitian ini akan dilakukan penentuan optimasi komposisi terbaik dari kombinasi polimer HPMC K-4M dan PVP K-30 terhadap kemampuan kecepatan pelepasan dan % *moisture content* sediaan *transdermal patch* menggunakan bahan aktif meloksikam 1,5 % b/b yang diformulasi dalam bentuk dispersi padat dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*. Evaluasi sediaan *transdermal patch* meloksikam yang lainnya antara lain : pengujian organoleptis, bobot, ketebalan, FTIR, ketahanan lipat, pH permukaan dan % kadar meloksikam dalam sediaan *patch*.

Hasil pengujian laju pelepasan menunjukkan bahwa *flux* $F_1 > F_2 > F_3$ dengan nilai berturut-turut sebesar $46,918 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$; $40,198 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ dan $19,237 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$. HPMC K-4M merupakan polimer yang berpengaruh dalam meningkatkan nilai *flux* sediaan *patch*. Hasil pengujian % *moisture content* menunjukkan bahwa nilai % *moisture content* $F_3 > F_2 > F_1$ dengan nilai berturut-turut sebesar 8,820 %; 6,260 % dan 4,640 %. HPMC K-4M merupakan polimer yang berpengaruh untuk menurunkan nilai % *moisture content* sediaan *patch*. Hasil penentuan formula optimum dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.0.4.1 menunjukkan terdapat satu titik optimum yang memenuhi persyaratan respon yang diinginkan yaitu formula dengan jumlah HPMC K-4M sebesar 13,612 % dan PVP sebesar 0 %.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Polimer Hidroksipropil Metilselulosa K-4M Dan Polivinilpirolidon K-30 Pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Meloksikam”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis menyampaikan terima kasih kepada :

1. Allah SWT atas izin-Nya penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini untuk pencapaian gelar Sarjana Farmasi.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
3. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberikan bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
4. Ibu Budipratiwi W., S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini.
5. Ibu Ayik Rosita P., S.Farm., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan bimbingannya kepada penulis.
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran, dan kritik kepada penulis.
7. Ibu Solihatus Sallamah, A. Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm selaku teknisi Laboratorium Farmasetika, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini.

8. Ayahanda Imam Nawawi, Ibunda Sarwasih, Adik Shifwatu Dzakiyyah, dan Muhammad Ali Yavie yang telah memberikan pengorbanan, semangat, perhatian, kasih sayang, tenaga, pikiran dan doa kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
9. Sahabat dan saudara seperjuangan Indarto Adikusumo, Nurul Imamah, Galuh Ajeng Probowati, Tintia Lintang Pratiwi, Mely Novvyandani, Yun Earning, Zahrotul Hikmah, Yuni Winarni, Icha Evita, Maulina Hari Pradipta, Alela Putri, Ichlasul Amalia, Nurhidayati Fadilah, Mokh. Khoirudin terima kasih atas keceriaan, kebersamaan, semangat, tawa, doa, *support*, dan inspirasi yang telah kalian berikan.
10. Teman-teman skripsi farmasetika Liliana Anggraini, Oktavia Catur, Defitri Trimardani, Arif Rahman, Lintang Ayu, Binta Dikara, Novia Danis, Kristin Dwi, Nindya Anggarsasi, Ditya Sagita, Aslini Putri, Nikmatur Rohmah yang selalu siap memberi bantuan tenaga dan pikiran.
11. Teman-teman seperjuangan angkatan 2011 ASMEF yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga.
12. Kakak-kakak kosan Kalimantan IV / 77A Adilah, Agustya, Jeany, Enis, Wulan, Elsi, Adinda, Tiara, Asri Dinar, Hayyu, Lely, Asti, Vemy yang telah bersama bertahun-tahun dalam suka dan duka, memberikan semangat dan perhatian kepada penulis.
13. Teman-teman KKN kelompok 89 Desa Karanganyar Kecamatan Yosowilangun, terima kasih sudah menjadi keluarga baru penulis.
14. Guru-guru TK Dharma Wanita, SDN Sumberejo 01, SMP 1 Lumajang, SMA 2 Lumajang. Terima kasih atas segala ilmu dan bimbingannya.
15. Karyawan umum, akademik, kemahasiswaan, teknisi laboratorium dan satpam Fakultas Farmasi.
16. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan pada skripsi yang telah penulis susun ini sehingga kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan. Hanya doa yang dapat penulis panjatkan semoga segala kebaikan dan dukungan yang diberikan kepada penulis mendapat balasan dari Allah SWT. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 07 Juli 2015

Penulis

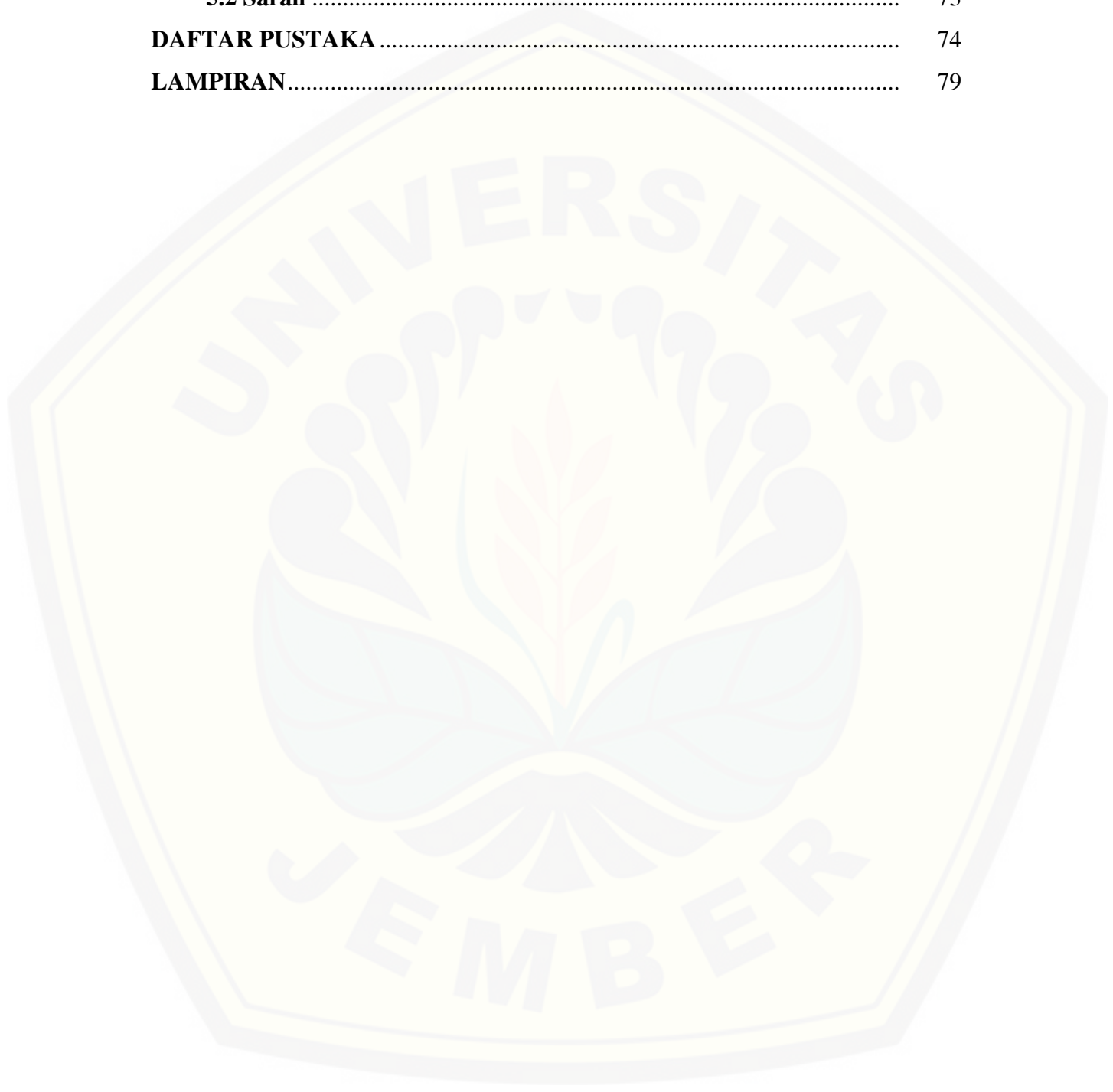
DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xx
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xxiii
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan Kulit	6
2.1.1 Definisi Kulit	6
2.1.2 Anatomi Kulit	7
2.2 Tinjauan Dispersi Padat	9

2.2.1 Definisi Dispersi Padat	9
2.2.2 Keuntungan Dispersi Padat.....	9
2.2.3 Metode Pembuatan Dispersi Padat	10
2.3 Tinjauan Sediaan <i>Transdermal</i>	11
2.3.1 Syarat Sediaan <i>Transdermal</i>	11
2.3.2 Keuntungan dan Kerugian Sediaan <i>Transdermal</i>	12
2.3.3 Bentuk <i>Transdermal Patch</i>	13
2.3.4 Komponen <i>Transdermal Patch</i>	16
2.4 Tinjauan Pelepasan Obat Melalui Kulit	19
2.5 Tinjauan Bahan Penelitian	22
2.5.1 Meloksikam.....	22
2.5.2 Etil Selulosa (EC)	23
2.5.3 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)	23
2.5.4 Polivinilpirolidon (PVP)	24
2.5.5 Propilen Glikol (PG).....	25
2.5.6 Polietilen Glikol (PEG).....	26
2.5.7 Trietanolamin (TEA)	27
2.6 <i>Simplex Lattice Design</i>	27
BAB III. METODE PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian	29
3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	29
3.2.1 Alat.....	29
3.2.2 Bahan	30
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	30
3.4 Prosedur Penelitian	31
3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam.....	31
3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Meloksikam.....	31
3.4.3 Pengujian DTA Dispersi Padat Meloksikam	32
3.4.4 Uji Keseragaman Kadar Dispersi Padat Meloksikam.....	32

3.4.5 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam <i>Patch</i>	34
3.4.6 Pengujian Organoleptis	35
3.4.7 Pengujian Ketebalan	36
3.4.8 Pengujian Bobot.....	36
3.4.9 Pengujian Ketahanan Lipat	36
3.4.10 Pengujian pH permukaan.....	36
3.4.11 Pengujian Kadar Dalam Meloksikam <i>Patch</i>	37
3.4.12 Pengujian FTIR Meloksikam <i>Patch</i>	38
3.4.13 Pengujian % <i>Moisture Content</i>	39
3.4.14 Uji Pelepasan Meloksikam	39
3.5 Analisis Data	40
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam	42
4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Meloksikam	43
4.3 Pengujian DTA Dispersi Padat Meloksikam	45
4.4 Pengujian Keseragaman Kadar Dispersi Padat Meloksikam	46
4.5 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam <i>Patch</i>	50
4.6 Evaluasi Hasil Sediaan Dispersi Padat Meloksikam <i>Patch</i>	51
4.6.1 Pengujian Organoleptis	51
4.6.2 Pengujian Ketebalan	53
4.6.3 Pengujian Bobot.....	54
4.6.4 Pengujian Ketahanan Lipat	55
4.6.5 Pengujian pH Permukaan.....	56
4.6.6 Pengujian Keseragaman Kadar Meloksikam <i>Patch</i>	56
4.6.7 Pengujian FTIR Meloksikam <i>Patch</i>	60
4.6.8 Pengujian % <i>Moisture Content</i>	66
4.6.9 Uji Pelepasan	67
4.7 Penentuan Formula Optimum	70
BAB V. PENUTUP	

5.1 Kesimpulan	73
5.2 Saran	73
DAFTAR PUSTAKA	74
LAMPIRAN	79



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi Kulit	6
2.2 Lapisan Kulit Epidermis	8
2.3 Skema <i>Matrix Diffusion-Controlled Systems</i>	14
2.4 Skema <i>Membrane Permeation-Controlled Systems</i>	15
2.5 Skema <i>Adhesive Dispersion-Type Systems</i>	15
2.6 Skema <i>Micro-Reservoir System</i>	16
2.7 Struktur Meloksikam	22
2.8 Struktur Etil Selulosa	23
2.9 Struktur HPMC	24
2.10 Struktur PVP	25
2.11 Struktur Propilen Glikol (PG)	25
2.12 Struktur Polietilen Glikol (PEG)	26
2.13 Struktur TEA	27
3.1 Skema Pembuatan Sediaan <i>Transdermal Patch</i> Dispersi Padat Meloksikam	30
3.2 Skema Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000	31
4.1 Hasil Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000	42
4.2 Hasil FTIR Meloksikam Murni	43
4.3 Hasil FTIR Dispersi Padat Meloksikam	44
4.4 Hasil DTA Dispersi Padat Meloksikam	45
4.5 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Meloksikam Dalam Larutan PBS pH $7,4 \pm 0,05$	47
4.6 Kurva Baku Meloksikam Dalam Larutan PBS pH $7,4 \pm 0,05$	48

4.7	Kurva Pengaruh Basis Dispersi Padat Terhadap Serapan Meloksikam.....	49
4.8	Sediaan <i>Patch</i>	52
4.9	Kurva Penentuan Panjang Gelombang Meloksikam Dalam Larutan Etanol 96%.....	57
4.10	Kurva Baku Meloksikam Dalam Larutan Etanol 96%.....	58
4.11	Perbandingan Kurva Serapan Meloksikam dengan Basis <i>Patch</i> Formula 1.....	59
4.12	Perbandingan Kurva Serapan Meloksikam dengan Basis <i>Patch</i> Formula 2.....	59
4.13	Perbandingan Kurva Serapan Meloksikam dengan Basis <i>Patch</i> Formula 3.....	59
4.14	Hasil FTIR Meloksikam Murni.....	61
4.15	Hasil FTIR Basis <i>Patch</i> Formula 1.....	62
4.16	Hasil FTIR Basis <i>Patch</i> Formula 2.....	62
4.17	Hasil FTIR Basis <i>Patch</i> Formula 3.....	63
4.18	Hasil FTIR <i>Patch</i> Meloksikam Formula 1.....	64
4.19	Hasil FTIR <i>Patch</i> Meloksikam Formula 2.....	64
4.20	Hasil FTIR <i>Patch</i> Meloksikam Formula 3.....	65
4.21	Profil Pelepasan Meloksikam Ketiga Formula.....	68
4.22	Kurva Hubungan Antara Proporsi <i>Versus Desirability</i>	71

DAFTAR TABEL

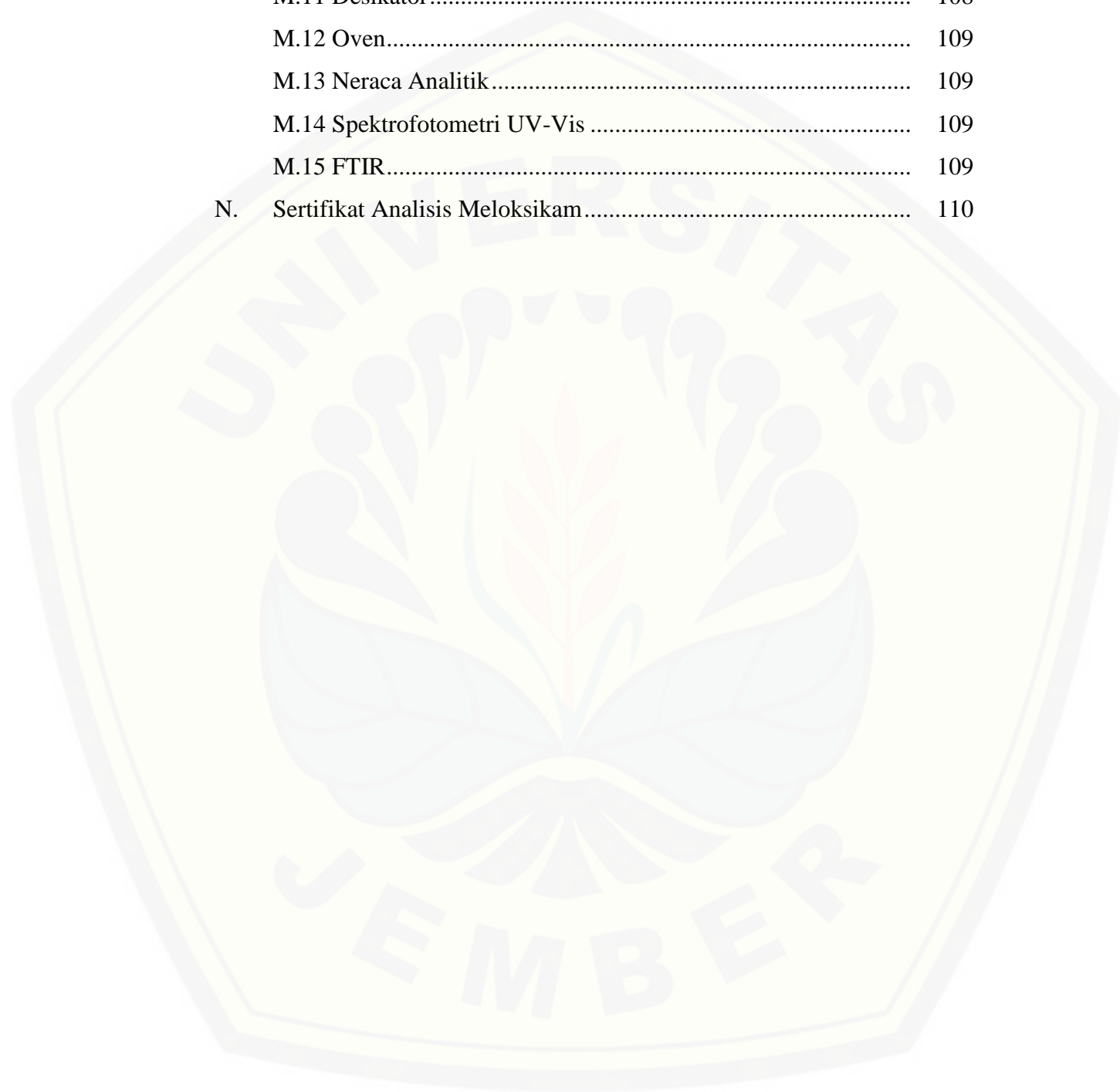
	Halaman
3.1 Rancangan Percobaan Umum Berdasarkan <i>Simplex Lattice Design</i>	34
3.2 Jumlah Faktor Berdasarkan Metode Optimasi <i>Simplex Lattice Design</i>	34
3.3 Susunan Formula <i>Transdermal Patch</i>	35
4.1 Serapan Larutan Baku Meloksikam	47
4.2 Hasil Penentuan Kadar Meloksikam Dalam Dispersi Padat Meloksikam.....	50
4.3 Komposisi HPMC dan PVP Berdasarkan Metode Optimasi <i>Simplex Lattice Design</i>	50
4.4 Hasil Pengamatan Organoleptis <i>Patch</i>	52
4.5 Hasil Pengamatan Ketebalan <i>Patch</i>	53
4.6 Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i>	54
4.7 Hasil Pengamatan Ketahanan Lipat <i>Patch</i>	55
4.8 Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i>	56
4.9 Hasil Pengujian Keseragaman Kadar <i>Patch</i>	60
4.10 Hasil Pengujian % <i>Moisture Content Patch</i>	66
4.11 Hasil Perhitungan Laju Pelepasan <i>Patch</i>	68
4.12 Hasil Respon yang Digunakan Untuk Menentukan Formula Optimum.....	71

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Tabulasi Randemen Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000	79
B. Tabulasi Hasil Serapan Meloksikam Dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ Pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .	79
C. Hasil Perhitungan Kurva Baku Meloksikam Dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$	81
D. Tabulasi Perhitungan Berat Dispersi Padat Meloksikam yang Digunakan Dalam Formula	81
E. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i>	82
E.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Formula 1	82
E.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Formula 2	83
E.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Formula 3	83
F. Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Patch</i>	83
F.1 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot Formula 1	83
F.2 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot Formula 2	84
F.3 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot Formula 3	84
G. Tabulasi Hasil Serapan Meloksikam Dalam Etanol 96% Pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	84
H. Tabulasi Serapan Larutan Baku Meloksikam Dalam Etanol 96%	86
I. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Kadar <i>Patch</i>	86
I.1 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Kadar Formula 1	87
I.2 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Kadar Formula 2	87
I.3 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Kadar Formula 3	88

J.	Tabulasi Hasil Perhitungan % <i>Moisture Content Patch</i>	89
	J.1 Tabulasi Hasil Perhitungan % <i>Moisture Content</i> Formula 1 ...	89
	J.2 Tabulasi Hasil Perhitungan % <i>Moisture Content</i> Formula 2...	90
	J.3 Tabulasi Hasil Perhitungan % <i>Moisture Content</i> Formula 3...	90
K.	Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan <i>Patch</i>	91
	K.1 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Formula 1	91
	K.2 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Formula 2	93
	K.3 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Formula 3	95
	K.4 Contoh Perhitungan Massa Meloksikam Tertransport Menggunakan Alat Uji Disolusi.....	97
	K.5 Grafik Penentuan nilai <i>Flux</i> Pelepasan Meloksikam Formula 1	98
	K.6 Grafik Penentuan nilai <i>Flux</i> Pelepasan Meloksikam Formula 2	98
	K.7 Grafik Penentuan nilai <i>Flux</i> Pelepasan Meloksikam Formula 3	99
L.	Penentuan Formula Optimum	99
	L.1 Hasil Pengujian Dengan <i>Software Design Expert</i> <i>trial</i> Versi 9.0.4.1	99
M.	Dokumentasi Alat Dan Pengujian	105
	M.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam	105
	M.2 Alat Pengujian DTA Dispersi Padat Meloksikam	105
	M.3 Pembuatan <i>Patch</i> Meloksikam	106
	M.4 Pengujian Ketebalan Dengan Jangka Sorong	106
	M.5 Pengujian Ketahanan Lipat.....	107
	M.6 Pengujian pH Permukaan Dengan pH Meter.....	107
	M.7 Pengujian % <i>Moisture Content</i>	107
	M.8 Penetapan Kadar <i>Patch</i>	108
	M.9 Alat Uji Disolusi	108

M.10 <i>Magnetic Stirer</i>	108
M.11 Desikator.....	108
M.12 Oven.....	109
M.13 Neraca Analitik.....	109
M.14 Spektrofotometri UV-Vis	109
M.15 FTIR.....	109
N. Sertifikat Analisis Meloksikam.....	110



DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

A

- A : Kadar permulaan obat dalam pembawa
Abs : Absorbansi

C

- C : Celcius
cm² : Centimeter kuadrat
CO₂ : Karbondioksida
Cs : Kelarutan obat dalam pembawa
CV : *Coefficient variation*
CW : Koreksi Wuster

D

- D : Koefisien difusi
Da : Dalton

E

- EC : Etil selulosa

F

- F : Formula

G

- G : Gram

J

J : *Flux*

K

K : Koefisien partisi

L

L : Liter

M

M : Jumlah senyawa yang melewati barrier

MC : *Moisture content*

Mg : Miligram

mL : Mililiter

mm : Milimeter

P

PEG : Polietilen glikol

pH : *Power of hydrogen*

ppm : *Part per million*

Q

Q : Jumlah obat yang terlepas pada waktu t per satuan luas

R

r : Koefisien korelasi

R : Replikasi

rpm : Rotasi per menit

S

SD : Standar deviasi

T

t : Waktu

$t^{1/2}$: Waktu paruh

TEA : Trietanolamin

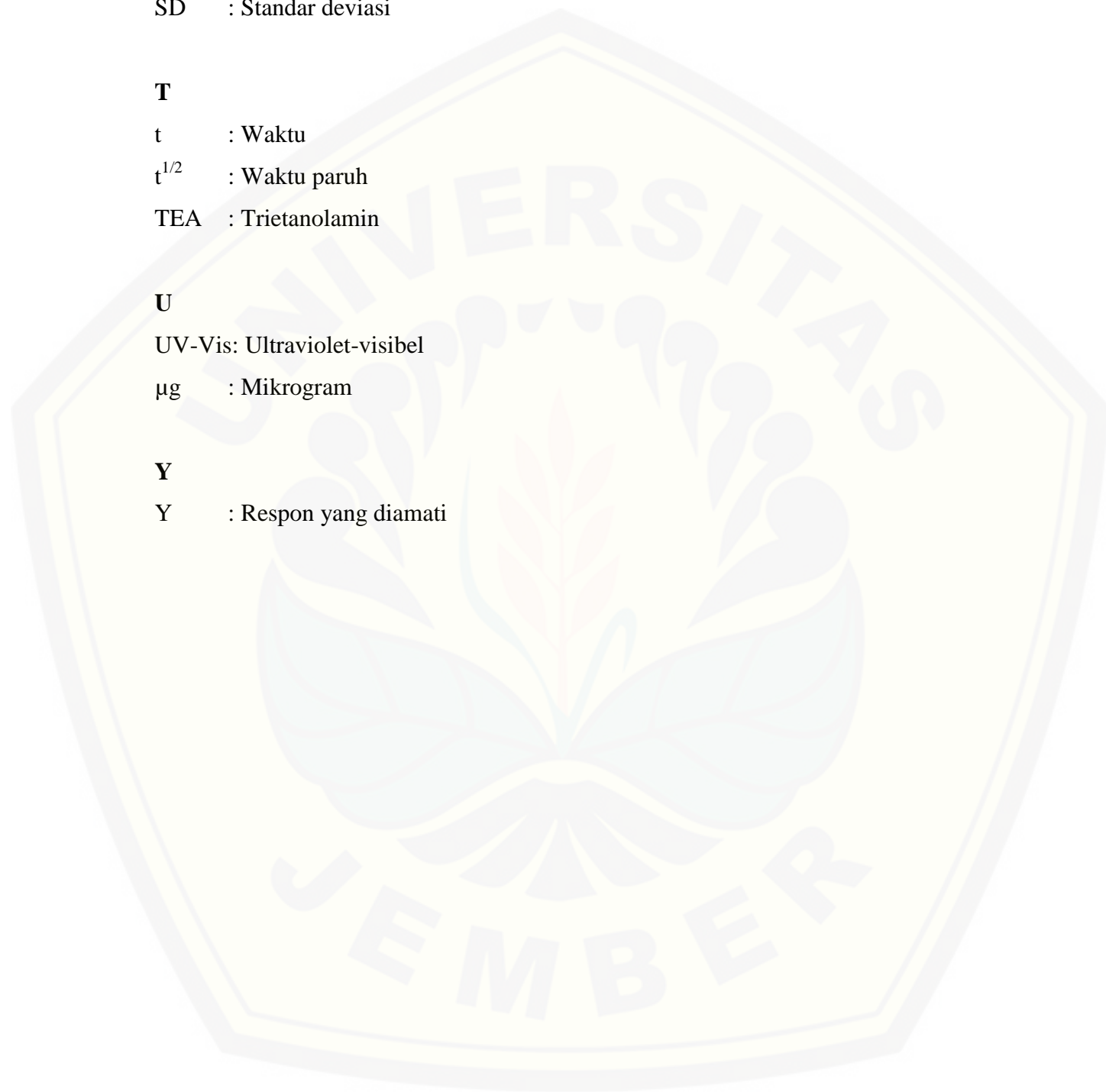
U

UV-Vis: Ultraviolet-visibel

μg : Mikrogram

Y

Y : Respon yang diamati



BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Meloksikam merupakan obat golongan *Non Steroidal Anti-inflammatory Drug* (NSAID) dari kelas asam enolat (Ah *et al.*, 2010). Meloksikam lebih poten menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2) dibandingkan siklooksigenase-1 (COX-1) dan berperan penting dalam proses penurunan sintesis prostaglandin. Kebanyakan obat ini digunakan dengan rute peroral dalam pengobatan berbagai macam penyakit rematik, termasuk *rheumatoid arthritis* (RA), *osteoarthritis*, nyeri pinggang dan berbagai penyakit sendi lainnya (Okyar *et al.*, 2012). Dosis peroral meloksikam paling kecil jika dibandingkan dengan obat NSAID lain yaitu sebesar 7,5 – 15 mg/hari (Jafar *et al.*, 2011). Efek samping meloksikam dalam penggunaan dengan rute peroral yaitu gangguan gastrointestinal, tukak lambung (Okyar *et al.*, 2012), dispepsia, mual, diare, sakit perut, bengkak dan kembung (Yener *et al.*, 2010). Efek samping tersebut dapat dihindari dengan cara pemberian meloksikam dengan rute lain, misalnya rute *transdermal*.

Rute pemberian obat secara *transdermal* merupakan rute pemberian obat melalui kulit hingga obat masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Rute ini memiliki beberapa keuntungan dibandingkan rute injeksi dan peroral, diantaranya menghindari obat dari *first pass metabolisme*, menghindari kontak langsung dengan mukosa lambung, dapat memperoleh konsentrasi obat terlokalisir pada tempat kerjanya (Ansel *et al.*, 1999), meningkatkan kepatuhan pasien, mudah dihilangkan apabila terjadi reaksi alergi dan meminimalkan efek samping overdosis (Kumar *et al.*, 2013^b). Meloksikam dapat diaplikasikan pada penggunaan kulit dan mukosa karena meloksikam memiliki toksisitas dan reaksi alergi pada jaringan yang lebih kecil

dibandingkan dengan obat golongan NSAID yang lainnya, seperti piroksikam, ketoprofen, indometasin, diklofenak, dan ibuprofen (Ah *et al.*, 2010). Selain itu, meloksikam juga memenuhi persyaratan sebagai obat yang dapat diformulasi dalam bentuk sediaan *transdermal* karena meloksikam memiliki berat molekul ≤ 500 Dalton yakni sebesar 351,4 (Jafar *et al.*, 2011), memiliki nilai koefisien partisi (log P) antara 1-4 yaitu sebesar 3,43 (Moffat *et al.*, 2005); tidak mengiritasi kulit dan memiliki indeks terapi sempit (Kumar *et al.*, 2013^b).

Transdermal patch merupakan suatu sistem penghantaran obat yang dapat mendistribusikan obat sampai sirkulasi sistemik dengan laju pelepasan terkontrol dengan menggunakan lapisan perekat. Berdasarkan metode formulasinya, *transdermal patch* dibagi menjadi dua yaitu tipe matriks dan tipe membran (Jhawar *et al.*, 2013). Pada tipe matriks, polimer berikatan dengan obat dan mengendalikan laju pelepasan obat dari *patch*, sedangkan pada tipe membran laju pelepasan obat dikontrol oleh membran (Metha, 2004). Penelitian ini menggunakan tipe matriks karena pada tipe ini akan membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan, serta proses pembuatan yang mudah, cepat dan murah (Venkatraman *et al.*, 2002).

Salah satu komponen penting dalam sediaan *transdermal patch* adalah polimer. Polimer berfungsi untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Yener *et al.*, 2010). Polimer yang digunakan sebagai pembawa ada dua jenis, yaitu polimer hidrofilik seperti hidroksipropil metilselulosa (HPMC), polivinilpirolidon (PVP), hidroksipropil selulosa (HPC) dan polimer hidrofobik seperti etil selulosa (EC) (Ubaidulla *et al.*, 2006). Penggunaan polimer hidrofilik saja akan menyebabkan polimer cepat larut sehingga obat akan cepat lepas dari sediaan, sedangkan penggunaan polimer hidrofobik saja dapat memperlambat laju pelepasan obat. Semakin tinggi konsentrasi polimer hidrofobik yang digunakan maka laju pelepasan obat akan semakin lama (Prabhakara *et al.*, 2010). Untuk memperoleh pelepasan obat yang lebih efektif maka perlu menggunakan campuran polimer yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik.

Penelitian ini digunakan kombinasi antara HPMC K-4M, PVP K-30 dan EC N-22. Pemilihan HPMC K-4M dikarenakan HPMC K-4M mudah terhidrasi oleh air, sehingga akan mengembang dan mempercepat pelepasan obat dari basisnya. Penggunaan polimer HPMC K-4M tanpa adanya *rate-controlling membrane* akan melepaskan obat dengan cepat selama uji disolusi (Kandavilli *et al.*, 2002). Penggunaan PVP K-30 dikarenakan PVP K-30 dapat kontak dengan air, sehingga akan membentuk suatu pori yang dapat membantu pelepasan obat dari basisnya (Utami, 2006). Penggunaan EC N-22 dikarenakan EC N-22 memiliki *barrier film* yang kuat sehingga akan menghasilkan sediaan *patch* yang baik. Penggunaan EC N-22 akan lebih menguntungkan apabila dikombinasi dengan polimer hidrofilik, seperti HPMC K-4M (Patel *et al.*, 2009). Kombinasi HPMC K-4M dan EC N-22 menunjukkan adanya sifat fisikokimia, karakteristik pelepasan obat, dan *drug content* yang baik pada sediaan *transdermal patch* dengan menggunakan bahan aktif lornosikam (Kavitha *et al.*, 2011), sedangkan kombinasi PVP K-30 dan EC N-22 akan membentuk suatu pori yang dapat meningkatkan pelepasan obat indometasin dari basisnya (Kandavilli *et al.*, 2002).

Meloksikam tidak larut dalam air, sedikit larut dalam aseton, sangat sedikit larut dalam alkohol dan metil alkohol, larut dalam dimetilformamida (Sweetman, 2009). Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) meloksikam digolongkan ke dalam obat kelas II yakni memiliki kelarutan yang rendah tetapi memiliki permeabilitas yang tinggi (Nassab *et al.*, 2006), sehingga diperlukan suatu strategi untuk meningkatkan kelarutan meloksikam agar dapat memperbaiki profil pelepasannya. Salah satu strategi yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan meloksikam yaitu dengan dibuat dalam bentuk dispersi padat (Vasconcelos *et al.*, 2007).

Dispersi padat diformulasikan untuk obat-obatan yang memiliki kelarutan rendah dalam air dengan menggunakan polimer hidrofilik, sehingga dapat meningkatkan kadar obat di dalam tubuh (Vasconcelos *et al.*, 2007). Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan dua metode, antara lain: metode peleburan

(*melting method*) dan metode penguapan pelarut (*solvent evaporation method*) (Chiou *et al.*, 1971). Berdasarkan penelitian Shenoy dan Pandey tahun 2008 menyatakan bahwa komposisi dispersi padat meloksikam-PEG 6000 dengan perbandingan 1:8 dengan metode peleburan dapat meningkatkan kelarutan meloksikam dalam sediaan tablet dan memiliki profil pelepasan yang paling baik. Informasi dalam penelitian tersebut, selanjutnya dijadikan acuan untuk menentukan komposisi dan metode pembuatan dispersi padat pada penelitian ini.

Penelitian ini akan dilakukan penentuan optimasi komposisi terbaik dari kombinasi polimer HPMC K-4M dan PVP K-30 terhadap laju pelepasan dan % *moisture content* sediaan *transdermal patch* menggunakan bahan aktif meloksikam 1,5 % b/b yang diformulasi dalam bentuk dispersi padat dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*. Evaluasi sediaan *transdermal patch* meloksikam yang lainnya antara lain : pengujian organoleptis, bobot, ketebalan, FTIR, ketahanan lipat, pH permukaan dan % kadar meloksikam dalam sediaan *patch*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh komposisi polimer HPMC K-4M dan PVP K-30 terhadap laju pelepasan sediaan dispersi padat meloksikam *patch* dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*?
2. Bagaimana pengaruh komposisi polimer HPMC K-4M dan PVP K-30 terhadap % *moisture content* sediaan dispersi padat meloksikam *patch* dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*?
3. Berapakah komposisi optimum kombinasi polimer HPMC K-4M dan PVP K-30 pada sediaan dispersi padat meloksikam *patch* dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh komposisi polimer HPMC K-4M dan PVP K-30 terhadap laju pelepasan sediaan dispersi padat meloksikam *patch* dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*.
2. Mengetahui pengaruh komposisi polimer HPMC K-4M dan PVP K-30 terhadap % *moisture content* sediaan dispersi padat meloksikam *patch* dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*.
3. Mengetahui komposisi optimum dari kombinasi polimer HPMC K-4M dan PVP K-30 pada sediaan dispersi padat meloksikam *patch* dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*.

1.4 Manfaat Penelitian

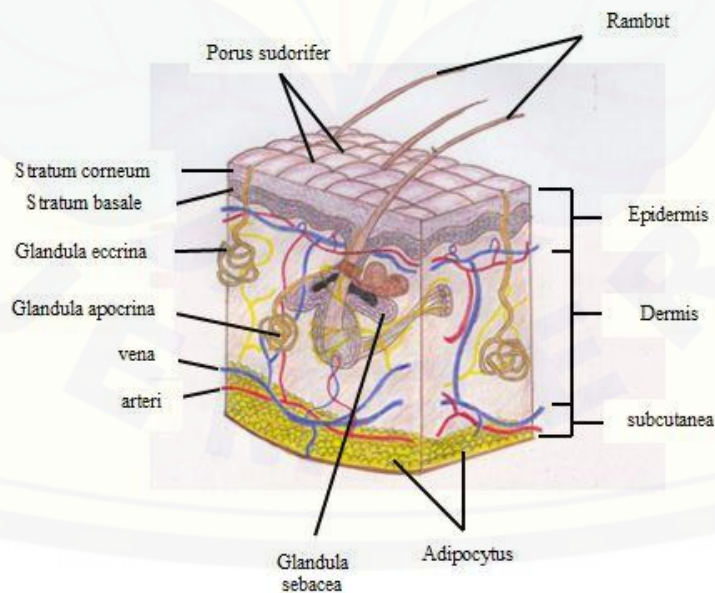
Dari hasil penelitian ini diharapkan diperoleh suatu data ilmiah mengenai perbandingan komposisi polimer HPMC K-4M dan PVP K-30 dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design* yang mampu meningkatkan laju pelepasan meloksikam dari sediaan *patch* sehingga dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formulasi *patch* meloksikam yang selanjutnya.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Kulit

2.1.1 Definisi Kulit

Kulit adalah organ multilayer yang terdiri dari beberapa lapisan histologi dan organ pembungkus seluruh permukaan luar tubuh yang terberat dan terbesar dari tubuh. Seluruh kulit beratnya sekitar 16 % dari berat tubuh. Pada orang dewasa sekitar 2,7- 3,6 kg dan luasnya sekitar 1,5 – 1,9 m². Tebal kulit bervariasi mulai dari 0,5 mm sampai 6 mm tergantung dari letak, umur dan jenis kelamin (Sharma *et al.*, 2013). Kulit berfungsi sebagai titik administrasi untuk pengantaran obat sistemik, pemberian obat topikal akan diserap, pertama ke dalam sirkulasi sistemik dan kemudian diangkut ke jaringan target (Sharma *et al.*, 2013); berfungsi sebagai perlindungan, metabolisme, pengatur suhu tubuh dan sistem ekskresi (Sloane, 2003). Skema dari lapisan kulit dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Anatomi Kulit (Eroschenko, 2010)

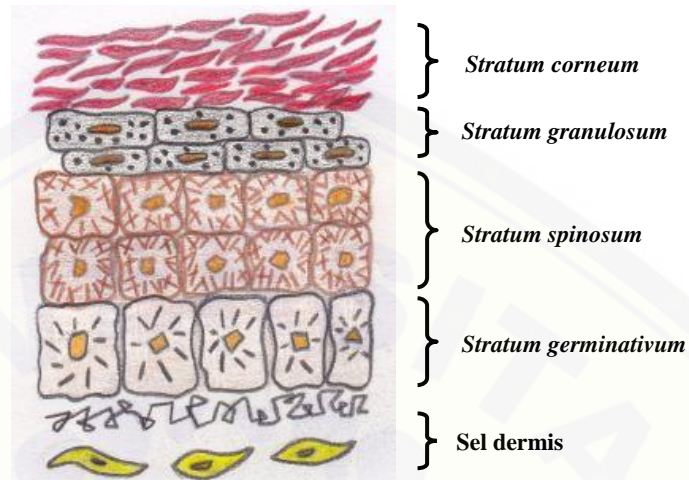
2.1.2 Anatomi Kulit

Berdasarkan anatominya kulit dibagi menjadi tiga lapisan, yakni lapisan epidermis, dermis dan subkutan.

a. Lapisan Epidermis

Epidermis merupakan bagian kulit terluar. Bagian ini tersusun dari jaringan epitel skuamosa bertingkat yang mengalami keratinasi, jaringan ini tidak memiliki pembuluh darah dan sel-selnya sangat rapat (Sloane, 2003). Bagian epidermis yang paling tebal dapat ditemukan pada telapak tangan dan telapak kaki. Epidermis terdiri dari lima lapisan, diantaranya : *Stratum corneum*, *Stratum lucidum*, *Stratum granulosum*, *Stratum spinosum*, dan *Stratum germinativum*.

Stratum corneum adalah lapisan terluar dari epidermis yang berbentuk polihedral seperti pelat penuh dengan keratin yang terdiri dari sel-sel mati tanpa inti. Lapisan ini terdiri dari 10 – 15 lapisan korneosit dengan ketebalan yang bervariasi (Dhiman *et al.*, 2011). *Stratum lucidum* merupakan lapisan jernih yang tembus cahaya dari sel-sel pipih tidak berinti yang mati atau hampir mati dengan ketebalan 4 – 7 lapis sel (Sloane, 2003). *Stratum granulosum* terdiri dari 3 – 5 lapisan sel dengan granula-granula keratohialin yang merupakan prekursor pembentukan keratin. Keratin merupakan protein keras dan resilien, anti air serta melindungi permukaan kulit yang terbuka (Sloane, 2003). *Stratum spinosum* merupakan lapisan sel spina atau tanduk. Spina adalah bagian penghubung intraselular yang disebut desmosom (Sloane, 2003). Lapisan *spinosum* terdiri dari beberapa sel dan merupakan lapisan yang paling tebal penyusun epidermis (Mitsui, 1997). *Stratum germinativum* merupakan lapisan tunggal sel-sel yang melekat pada jaringan ikat dari lapisan kulit dibawahnya, yaitu lapisan dermis. Pembelahan sel yang cepat berlangsung pada lapisan ini, dan sel baru didorong masuk ke lapisan berikutnya (Sloane, 2003). Skema lapisan kulit epidermis dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Lapisan Kulit Epidermis (Alonso dan Fuchs, 2003)

b. Lapisan Dermis

Dermis merupakan lapisan kulit inti dan paling besar (90%) terutama mengandung jaringan ikat dan memberikan dukungan pada lapisan kulit epidermis. Jaringan mikrovaskulatur yang luas ditemukan di dermis yang merupakan tempat resorpsi obat (Sharma *et al.*, 2013).

Dermis dipisahkan dari lapisan epidermis dengan adanya membran dasar atau lamina. Membran tersebut tersusun atas lapisan papilar dan lapisan retikular. Lapisan papilar merupakan jaringan ikat areolar renggang dengan fibroblas, sel mast dan makrofaq. Lapisan ini mengandung banyak pembuluh darah yang memberikan nutrisi pada epidermis di atasnya, sedangkan lapisan retikular terletak lebih dalam dari lapisan papilar. Lapisan ini tersusun atas jaringan ikat ureguler yang rapat (Sloane, 2003).

c. Subkutan

Subkutan adalah lapisan jaringan adiposa yang ditemukan di antara dermis, *aponeurosis* dan *fasciae* otot. Jaringan adiposa subkutan secara struktural dan fungsional terintegrasi baik dengan saraf dan jaringan pembuluh darah (Sharma *et al.*, 2013). Lapisan ini mengandung jumlah sel lemak yang beragam, bergantung pada

area tubuh dan nutrisi individu, serta berisi banyak pembuluh darah dan saraf (Sloane, 2003).

2.2 Tinjauan Dispersi Padat

2.2.1 Definisi Dispersi Padat

Dispersi padat diperkenalkan pada awal tahun 1970 yang mengacu pada produk solid yang terdiri dari sistem pembawa obat. Dispersi padat merupakan metode yang efisien dan efektif untuk mengatasi masalah insolubilitas, bioavaibilitas, disolusi dan permeabilitas obat melalui kulit (Ghugue *et al.*, 2014). Metode dispersi padat merupakan salah satu strategi yang paling sukses untuk meningkatkan pelepasan obat yang tidak larut dalam air (Vasconcelos *et al.*, 2007).

Dispersi padat dapat diartikan sebagai kelompok bahan padat yang terdiri dari dua produk yang berbeda, yakni obat hidrofobik dan matriks hidrofilik. Obat molekuler akan tersebar baik pada sistem matriks dalam bentuk amorf ataupun dalam bentuk kristal (Ghugue *et al.*, 2014).

2.2.2 Keuntungan Dispersi Padat

Keuntungan penggunaan metode dispersi padat dalam meningkatkan kelarutan dan profil pelepasan obat, antara lain :

a. Mengurangi ukuran partikel

Dispersi molekuler, misalnya dispersi padat dapat mengurangi ukuran partikel senyawa aktif ketika dilakukan proses pendispersian antara senyawa aktif dengan pembawa yang digunakan. Dispersi padat menerapkan prinsip bahwa obat dapat terlepas karena terbentuk campuran antara obat sukar larut dengan pembawa yang mudah larut. Tingginya luas permukaan yang terbentuk mengakibatkan disolusi obat meningkat dan akibatnya akan meningkatkan bioavaibilitas (Vasconcelos *et al.*, 2007).

b. Meningkatkan keterbasahan partikel (*Wettability*)

Faktor penting untuk meningkatkan kelarutan obat dengan metode dispersi padat yaitu peningkatan keterbasahan obat. Pembawa atau matriks secara signifikan dapat meningkatkan keterbasahan suatu obat sehingga akan mempengaruhi profil disolusi obatnya (Vasconcelos *et al.*, 2007).

c. Meningkatkan porositas partikel

Adanya partikel dalam dispersi padat dapat meningkatkan tingkat porositas. Peningkatan porositas juga tergantung pada sifat pembawa, misalnya dispersi padat yang mengandung polimer linier menghasilkan partikel yang lebih besar dan lebih berpori dari pada yang mengandung polimer retikular, sehingga akan meningkatkan kecepatan disolusi. Peningkatan porositas partikel pada dispersi padat juga mempercepat profil pelepasan obat (Vasconcelos *et al.*, 2007).

d. Obat berada dalam bentuk amorf

Obat yang sukar larut ketika berada dalam keadaan amorf cenderung memiliki kelarutan yang lebih tinggi karena tidak ada energi yang dibutuhkan untuk memecah kisi-kisi kristal selama proses disolusi (Vasconcelos *et al.*, 2007).

2.2.3 Metode Pembuatan Dispersi Padat

Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan dua metode yaitu metode peleburan (*melting method*) dan metode penguapan pelarut (*solvent evaporation method*).

a. Metode peleburan (*melting method*)

Metode ini pertama kali diperkenalkan oleh Sekiguchi. Metode peleburan dilakukan dengan mencairkan obat dalam pembawa larut air diikuti dengan pendinginan dan penggerusan dari campuran yang diperoleh (Vasconcelos *et al.*, 2007). Obat sukar larut dan pembawa mudah larut air dipanaskan secara langsung diatas *waterbath* sampai melebur. Campuran yang diperoleh dipadatkan dengan cepat dalam penangas yang diberi es dengan pengadukan yang kuat hingga terbentuk

campuran homogen dan massa padat. Massa padat yang didapatkan digerus, kemudian diayak dengan ayakan nomer tertentu. Kelemahan metode ini adalah kemungkinan terjadinya dekomposisi obat atau pembawa lebih besar karena menggunakan suhu yang tinggi, sedangkan keuntungan metode ini yaitu praktis dan ekonomis (Chiou *et al.*, 1971).

b. Metode penguapan pelarut (*solvent evaporation method*)

Metode penguapan pelarut terdiri dari solubilisasi obat dan pembawa dalam pelarut yang mudah menguap. Proses dasar dalam metode ini yaitu dengan melarutkan obat dan pembawa dalam pelarut umum, seperti etanol, kloroform ataupun campuran etanol dan diklorometana. Penguapan pelarut biasanya dilakukan dengan rotavapor. Adanya perbedaan dalam proses penguapan pelarut terkait dengan prosedur penguapan pelarutnya, yang biasanya mencakup *vacuum drying*, *spray drying*, *freeze drying*, cairan superkritikal (SCF), pemanasan campuran pada *hot plate*, dan penguapan pelarut pada temperatur yang rendah (Vasconcelos *et al.*, 2007). Residu dispersi padat hasil penguapan pelarut kemudian dijaga dalam refrigerator hingga terbentuk massa padat. Massa padat yang diperoleh selanjutnya digerus dan diayak dengan ayakan nomer tertentu. Keuntungan metode ini yaitu dapat menghindari dekomposisi obat atau pembawa karena penguapan pelarut terjadi pada suhu yang rendah, sedangkan kelemahan dari metode ini yaitu adanya kesulitan dalam pemilihan pelarut yang sesuai, sulit untuk menguapkan pelarut secara sempurna dan biaya yang relatif lebih mahal (Chiou *et al.*, 1971).

2.3 Tinjauan Sediaan *Transdermal*

2.3.1 Syarat Sediaan *Transdermal*

Rute pemberian *transdermal* merupakan rute pemberian obat melalui kulit. Salah satu jenis sediaan *transdermal* yaitu *transdermal patch*. *Transdermal patch* merupakan suatu sistem penghantaran obat dengan menggunakan perekat yang

memastikan obat terdistribusi ke sirkulasi sistemik dengan laju pelepasan terkontrol (Okyar *et al.*, 2012).

Tidak semua bahan obat dapat diformulasi dalam bentuk sediaan *transdermal*. Hanya bahan obat yang sesuai dengan persyaratan saja yang dapat diberikan secara *transdermal*, adapun syarat bahan obat yang dapat diberikan secara *transdermal* yaitu : berat molekul obat ≤ 500 Dalton, nilai koefisien partisi ($\log P$) antara 1-4, tidak mengiritasi kulit, memiliki indeks terapi sempit, bioavailabilitas obat peroral rendah, waktu paruh obat ($t^{1/2}$) kurang dari 10 jam, dan dapat larut dalam pelarut air ataupun pelarut lipofilik (Kumar *et al.*, 2013^b).

Selain bahan obat, pemilihan polimer juga perlu diperhatikan dalam formulasi sediaan *transdermal*. Sifat fisikokimia polimer yang digunakan merupakan faktor utama yang mempengaruhi mekanisme pelepasan obat. Kriteria polimer yang dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan *transdermal*, diantaranya (Kumar *et al.*, 2013^b)

- a. Polimer harus stabil.
- b. Polimer tidak boleh toksik.
- c. Polimer harus mampu melepaskan obat dalam jumlah yang besar.
- d. Polimer harus mudah diproduksi dan difabrikasi menjadi produk yang diinginkan dan tidak mahal.
- e. Polimer tidak boleh terdekomposisi dengan adanya bahan obat dan eksipien lain dalam formula.

2.3.2 Keuntungan dan Kerugian Sediaan *Transdermal*

Keuntungan rute pemberian obat secara *transdermal* antara lain (Kumar *et al.*, 2013^b).

1. Dapat menghindari *first pass metabolism* obat.
2. Dapat menghindari degradasi obat dalam saluran GIT.
3. Mengurangi konsentrasi obat dalam plasma dengan menurunkan efeknya.

4. Mengurangi fluktuasi kadar obat dalam plasma, pemanfaatan kandidat obat dengan waktu paruh pendek dan indeks terapi rendah.
5. Mudah dihilangkan saat terjadi toksisitas.
6. Pengurangan frekuensi dosis merupakan pengembangan dari kepatuhan pasien.
7. Dapat dengan mudah diterapkan pada pasien anak-anak, orang tua dan cacat mental.
8. Pemberian obat secara *transdermal* dapat meningkatkan efek terapeutik dari berbagai obat dengan menghindari masalah spesifik yang terkait dengan obat. Misalnya iritasi GI, absorpsi rendah, dekomposisi karena efek *first pass hepatic*.
9. *Transdermal patch* dapat diaplikasikan sendiri oleh pasien.

Sedangkan kerugian rute pemberian obat secara *transdermal* antara lain (Dhiman *et al.*, 2011).

1. Tidak cocok untuk bahan yang dapat mengiritasi kulit.
2. Dapat menyebabkan reaksi alergi.
3. Hanya untuk bahan obat yang memiliki sifat impermeabel terhadap kulit.
4. Hanya untuk obat dengan berat molekul kurang dari 500 Dalton.
5. Menyebabkan eritema, gatal-gatal dan lokal edema yang disebabkan karena obat, *adhesive*, dan eksipien yang digunakan dalam formulasi *patch*.

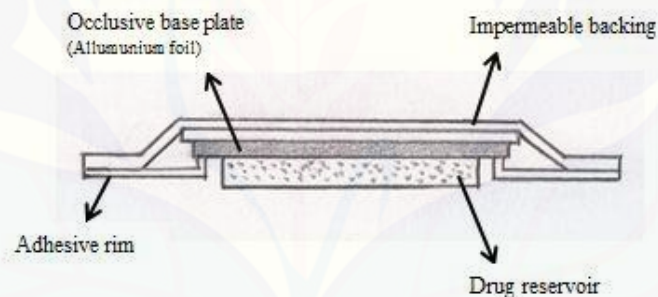
2.3.3 Bentuk *Transdermal Patch*

Secara umum berdasarkan metode formulasinya, bentuk sediaan *transdermal patch* dibagi menjadi dua yaitu *Matrix Diffusion-Controlled Systems* dan *Membrane Permeation-Controlled Systems*, sedangkan adanya modifikasi dari kedua tipe ini, maka bentuk sediaan *transdermal patch* dapat dikembangkan menjadi *Adhesive Dispersion-Type Systems* dan *Micro-Reservoir System* (Kumar *et al.*, 2013^b ; Jhawat *et al.*, 2013).

a. *Matrix Diffusion-Controlled Systems*

Pada tipe matriks, *reservoir* obat dibuat dengan mendispersikan partikel homogen obat dalam matriks polimer hidrofilik atau lipofilik. *Reservoir* obat dapat dibuat dengan melarutkan obat dan polimer dalam pelarut umum diikuti dengan penguapan pelarut dalam cetakan pada suhu tinggi atau vakum. *Reservoir* obat yang mengandung polimer kemudian disisipkan ke dalam pelat dasar oklusif pada kompartemen fabrikasi dari *backing* plastik (Kumar *et al.*, 2013^b). Pada tipe ini, polimer akan berikatan dengan obat dan mengendalikan laju pelepasan obat dari sediaan (Mehta, 2004).

Keuntungan dari sistem ini yaitu akan membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan, serta proses pembuatan yang mudah, cepat dan murah (Venkatraman *et al.*, 2002). Skema dari *Matrix Diffusion-Controlled Systems* dapat dilihat pada gambar 2.3.

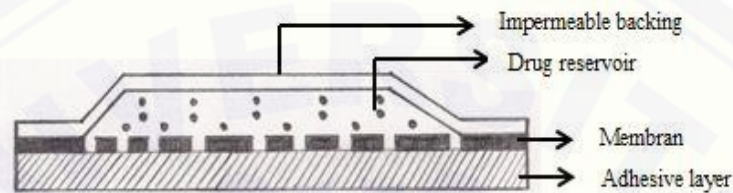


Gambar 2.3 Skema *Matrix Diffusion-Controlled Systems* (Kumar *et al.*, 2013^b)

b. *Membrane Permeation-Controlled Systems*

Sistem ini terdiri dari tiga komponen antara lain : *reservoir*, *rate controlling membrane* dan lapisan *adhesive* yang melekat pada kulit. Adanya membran yang melekat antara obat dan kulit akan mengendalikan laju pelepasan obat dari *reservoir* (Keleb *et al.*, 2010). Molekul obat hanya akan terlepas melalui *rate controlling membrane*. Bahan aktif dalam *reservoir* dapat didispersikan dalam bentuk padatan obat yang tersebar dalam matriks polimer padat, medium cair yang kental seperti pasta ataupun suspensi (Kumar *et al.*, 2013^b).

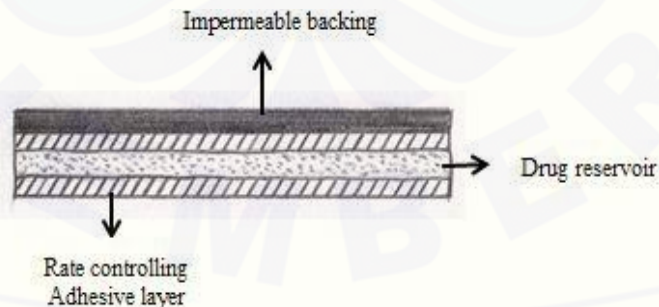
Keuntungan utama pada tipe membran yaitu terjadinya pelepasan obat secara konstan, tetapi apabila terjadi kerusakan yang tidak disengaja pada membran maka dapat menyebabkan terjadinya *dose dumping* dan pelepasan obat akan cepat (Kumar *et al.*, 2013^b). Skema dari *Membrane Permeation-Controlled Systems* dapat dilihat pada gambar 2.4.



Gambar 2.4 Skema *Membrane Permeation-Controlled Systems* (Kumar *et al.*, 2013^b)

c. *Adhesive Dispersion-Type Systems*

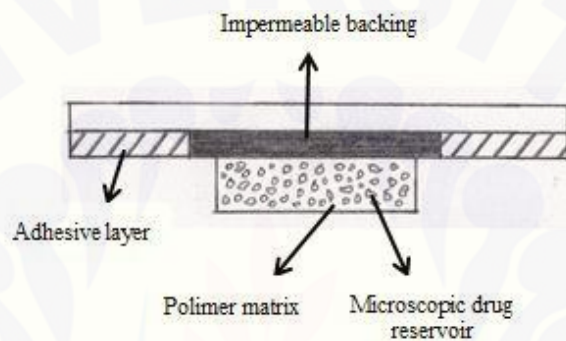
Sistem ini merupakan bentuk sederhana dari *Membrane Permeation-Controlled System* (Kumar *et al.*, 2013^b). Obat dalam sistem ini tersebar pada *adhesive layer* pada *patch*. *Adhesive layer* tidak hanya berfungsi untuk melindungi komponen *patch* dengan kulit, tetapi juga mengontrol kecepatan pelepasan obat pada kulit. Pada *single layer patch* komponen *single* obat terdapat pada *adhesive layer*, tetapi pada *multilayer patch* maka satu *layer* berfungsi untuk melepaskan obat secara cepat dan *layer* yang lainnya untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat (Jhawat *et al.*, 2013). Skema dari *Adhesive Dispersion-Type Systems* dapat dilihat pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 Skema *Adhesive Dispersion-Type Systems* (Jhawat *et al.*, 2013)

d. *Micro-Reservoir System*

Sistem ini merupakan kombinasi dari matriks dan *reservoir system* (Jhawat *et al.*, 2013). *Reservoir* obat dibentuk dengan terlebih dahulu melarutkan padatan obat dalam larutan berair dari polimer hidrofilik, misalnya PEG. Suspensi yang terbentuk kemudian dicampur dengan polimer lipofilik, misalnya silikon dengan menggunakan *high shear mechanical stirrer* (Kumar *et al.*, 2013^b). Skema dari *Micro-Reservoir System* dapat dilihat pada gambar 2.6.



Gambar 2.6 Skema *Micro-Reservoir System* (Jhawat *et al.*, 2013)

2.3.4 Komponen *Transdermal Patch*

Beberapa komponen yang terdapat dalam *transdermal patch* antara lain :

a. *Backing Layer*

Backing layer berfungsi untuk melindungi *reservoir* obat dan polimer dari lingkungan luar (Jhawat *et al.*, 2013). *Backing layer* harus memiliki elastisitas yang optimum, fleksibel dan tidak dapat ditembus sehingga dapat mencegah obat keluar dari sediaan melalui bagian atas dari *patch* (Kumar *et al.*, 2013^b), harus kompatibel dengan polimer, bahan tambahan dan obat-obatan, tidak menyebabkan reaksi apapun pada kulit. *Backing layer* biasanya terbuat dari aluminium foil, polietilen, poliester, dan polivinil klorida (Jhawat *et al.*, 2013).

b. Polimer

Polimer merupakan bagian utama dari sistem penghantaran *transdermal*. Fungsi dari polimer yaitu untuk menentukan dan mengontrol pemuatan obat, kecepatan pelepasan obat dan adhesi dari *patch* terhadap kulit. Polimer matriks terbentuk ketika obat dalam polimer terjepit diantara lapisan *backing* dan laminasi. Polimer harus mampu menggabungkan berbagai obat-obatan dalam jumlah besar dan mempunyai kemampuan difusi obat ke seluruh tubuh. Polimer yang digunakan harus biokompatibel dengan kulit dan kompatibel dengan obat dan eksipien lain yang digunakan dalam formulasi. Klasifikasi polimer yang digunakan dalam sistem penghantaran *transdermal* diantaranya :

- Polimer alami, contohnya gelatin, waxes, dan chitosan.
- Polimer sintesis, contohnya PVA, polipropilen, poliurea, PVP, polietilen, dan poliamid.
- Sintesis elastomer, contohnya silikon rubber, nitril, polibutadin, poliisobutilen dan poliuretan.
- Biopolimer, contohnya kolagen, xanthan, elastin, gelatin, dan asam polilaktik (Jhawat *et al.*, 2013).

c. Obat

Obat harus memenuhi persyaratan fisikokimia untuk dapat diaplikasikan pada penggunaan kulit. Obat harus memiliki berat molekul rendah, titik lebur rendah, waktu paruh singkat, poten, dan tidak mengiritasi (Jhawat *et al.*, 2013).

d. *Adhesive*

Adhesive berfungsi untuk mempertahankan *patch* agar tetap kontak dengan kulit dan harus mampu mempertahankan *patch* berada di tempat aksi untuk waktu yang lama (Jhawat *et al.*, 2013). *Adhesive* yang digunakan harus memenuhi kriteria, diantaranya tidak mengiritasi, harus mudah dilepas, tidak meninggalkan residu pada kulit, dapat kontak dengan kulit, dan kompatibel dengan bahan lain dalam formulasi (Kumar *et al.*, 2013^b).

e. *Plasticizer*

Adanya penambahan *plasticizer* akan merubah parameter fisika dan kimia dari polimer, sehingga akan menyebabkan fleksibilitas dan meningkatkan kerapuhan polimer. Contoh zat yang berfungsi sebagai *plasticizer* yaitu derivat gliserol, ester asam olet, ester asam sebasat dan alkohol (Jhawat *et al.*, 2013).

f. *Enhancer*

Enhancer dapat meningkatkan kelarutan obat dan akan meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit dengan cara mengganggu struktur lapisan terluar kulit yaitu *stratum corneum*. Gangguan tersebut berupa gangguan kimia yang dapat mempengaruhi baik struktur intraseluler maupun ekstraseluler sel. Gangguan dimungkinkan terjadi karena denaturasi protein dan randomisasi dari lemak intaseluler atau ekstraseluler (Sharma *et al.*, 2013). *Enhancer* idealnya harus aman, tidak toksik, inert, tidak mengiritasi dan tidak menyebabkan alergi (Kumar *et al.*, 2013^b). Macam-macam *enhancer* yang digunakan dalam sistem pengiriman *transdermal*, diantaranya :

- *Physical enhancer*, merupakan metode yang digunakan untuk meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit secara fisika. Contoh *physical enhancers* yaitu *iontophoresis*, *elektrophoresis*, *microneedle*, *phonophoresis* atau *sonophoresis*.
- *Particulate system*, contoh *particulate system* yang dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit yaitu dengan obat dibuat dalam bentuk liposom, mikroemulsi, transferosom, niosom dan nanopartikel.
- *Chemical enhancer*, berfungsi untuk meningkatkan permeabilitas obat melalui kulit dengan menyebabkan kerusakan pada *stratum corneum* dan dengan meningkatkan koefisien partisi obat sehingga pelepasan obat dari pembawa ke kulit semakin cepat (Sharma *et al.*, 2013).

g. *Release Liner*

Release liner merupakan bagian dari kemasan primer yang berfungsi untuk mencegah hilangnya obat dari polimer matriks, mencegah kontaminasi *patch* dari

lingkungan luar selama proses penyimpanan dan transportasi. *Release liner* dilepas saat *patch* akan digunakan (Jhawat *et al.*, 2013). Terdapat dua bentuk *release liner* yakni bentuk oklusif seperti polietilen, PVC dan non oklusif seperti kain paper (Kumar *et al.*, 2013^b).

2.4 Tinjauan Pelepasan Obat Melalui Kulit

Suatu obat diberikan secara *transdermal* maka obat akan lepas dari pembawanya, difusi obat terlarut dari pembawa ke permukaan kulit, dan penetrasi obat melalui lapisan-lapisan kulit (Martin *et al.*, 1993). Proses pelepasan obat dari pembawa menggunakan sistem difusi pasif. Difusi pasif merupakan bagian terbesar dari proses transmembran pada obat-obatan. Tenaga pendorong untuk difusi pasif merupakan perbedaan konsentrasi obat pada kedua sisi membran sel (Sinko, 2011).

Pelepasan obat dari sediaan *transdermal* bergantung pada afinitas bahan pembawa dengan obat, sifat fisikokimia pembawa dan obat seperti kelarutan dan viskositas, serta koefisien partisi pembawa ke *stratum corneum*. Salah satu cara untuk meningkatkan pelepasan obat adalah dengan menggunakan bahan pembawa yang sesuai. Zat-zat terlarut yang terikat longgar dengan pembawanya akan menghasilkan koefisien aktivitas yang tinggi, sebaliknya zat-zat yang terikat kuat oleh pembawanya akan menghasilkan koefisien aktivitas yang rendah, sehingga akan menyebabkan laju pelepasan dari kombinasi obat dan pembawanya sangat rendah (Idson dan Lazarus, 1994).

Proses transport obat melalui barrier didasari oleh hukum Fick 1, menyatakan bahwa jumlah molekul senyawa obat yang melewati setiap unit barrier dalam setiap satuan waktu, yang dinyatakan sebagai *flux* (J) (Sinko, 2011) :

$$J = \frac{dM}{S.dt} \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan :

- M : jumlah senyawa yang dapat melewati barrier (gram)
 S : luas permukaan barrier (cm²)
 T : waktu (menit)

Flux obat melalui barrier sebanding dengan gradien konsentrasi, sehingga *flux* dapat dinyatakan sebagai :

$$J = -D \frac{dC}{dx} \dots \dots \dots (2)$$

Keterangan :

- D : koefisien difusi (cm²/menit)
 C : konsentrasi fase donor (gram/cm³)
 X : tebal membran (cm)

Koefisien difusi (D) atau difusivitas tidak selalu tetap, karena bisa berubah nilainya pada konsentrasi yang lebih tinggi. Harga D juga dipengaruhi oleh temperatur, tekanan, sifat pelarut dan sifat kimia difusan (Sinko, 2011). Kondisi yang penting selama proses difusi adalah keadaan tunak (*steady state*), yaitu suatu kondisi dengan jumlah obat yang lepas dari fase donor setiap saat konstan. Pelepasan sediaan kadang didapatkan kurva yang awal pelepasan berbentuk lengkung, tetapi untuk waktu berikutnya membentuk kurva linier. Jika kurva liniernya diekstrapolasikan dengan waktu, maka akan diperoleh titik potong yang disebut *lag time*.

Persamaan Higuchi merupakan persamaan yang diturunkan dari hukum Fick. Persamaan ini digunakan untuk menentukan jumlah obat yang lepas dari basis yang digambarkan sebagai pelepasan obat dari suatu matriks yang homogen, berikut merupakan persamaan Higuchi (Sinko, 2011) :

$$Q = \frac{q}{x} = [Dt(2A - Cs)Cs]^{1/2} \dots \dots \dots (3)$$

Keterangan :

- Q = jumlah obat yang terlepas pada waktu t persatuan luas (x)
 D = koefisien difusi obat dalam pembawa
 A = kadar permulaan obat dalam pembawa
 Cs = kelarutan obat dalam pembawa
 t = waktu

Jumlah obat yang lepas persatuan luas dapat diketahui dengan menggunakan rumus koreksi Wurster. Penggunaan rumus ini dikarenakan pada setiap pengambilan cuplikan sampel disolusi akan dilakukan penambahan media disolusi dengan jumlah dan temperatur yang sama. Berikut ini merupakan rumus koreksi Wurster (Aronson, 1993) :

$$C_n = C'n + \frac{a}{b} \sum_{s=1}^{N-1} C_s \dots \dots \dots (4)$$

Keterangan :

- C_n = kadar sebenarnya setelah dikoreksi
 C'n = kadar yang terbaca oleh spektrofotometer UV-Vis
 C_s = kadar yang terbaca dari sampel sebelumnya
 a = volume sampel yang diambil
 b = volume media

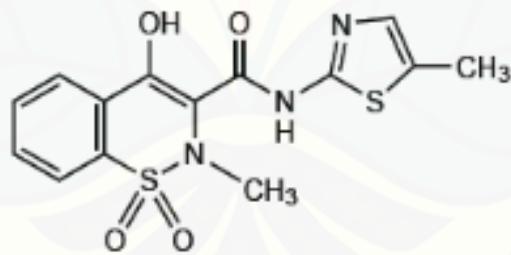
Laju pelepasan dapat digambarkan dengan membuat kurva hubungan antara Q yaitu jumlah obat yang lepas per satuan waktu dan \sqrt{t} yaitu waktu^{1/2}. *Slope* yang diperoleh merupakan *flux* pelepasan yang menunjukkan banyaknya obat lepas tiap satuan luas pada waktu tertentu.

2.5 Tinjauan Bahan Penelitian

2.5.1 Meloksikam

Meloksikam memiliki nama kimia 4- hidoksi -2- metil - N - (5 - metil - 2 - thiazolil) - 2H -1,2 - benzothiazine - 3 - karboksamid - 1,1 - dioxide. Meloksikam merupakan obat NSAID dari kelas asam enolat (Ah *et al.*, 2009). Meloksikam lebih poten menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2) dibandingkan siklooksigenase-1 (COX-1). Kebanyakan obat ini digunakan untuk pengobatan berbagai macam penyakit rematik, termasuk *rheumatoid arthritis* (RA), *osteoarthritis*, nyeri pinggang dan berbagai penyakit sendi lainnya (Okyar *et al.*, 2011). Meloksikam dianjurkan diberikan dengan dosis 7,5 mg per hari untuk pencegahan resiko efek samping dan dosis ditingkatkan hingga maksimal 15 mg per hari sebagai dosis tunggal. Dosis 7,5 mg/hari dari meloksikam direkomendasikan untuk pengobatan jangka panjang pada pasien lanjut usia (Sweetman, 2009).

Efek samping meloksikam dalam penggunaan dengan rute peroral yaitu gangguan gastrointestinal, mengalami *first pass metabolism*, dispepsia, mual, diare, sakit perut, bengkak dan kembung (Aronson, 2005). Struktur meloksikam dapat dilihat pada gambar 2.7

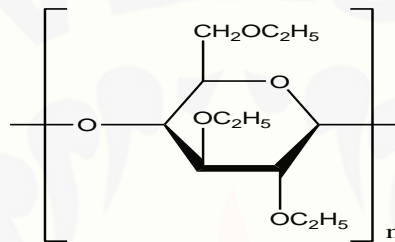


Gambar 2.7. Struktur Meloksikam

Meloksikam merupakan serbuk berwarna kuning, praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam aseton, larut dalam dimetilformamida, sangat sedikit larut dalam etanol (96%) dan dalam metanol (Vallender *et al.*, 2009). Meloksikam memiliki rumus empiris $C_{14}H_{13}N_3O_4S$, koefisien partisi dalam n-oktanol/air 3,43; BM 351,4 Dalton; pKa1 1,1 dan pKa2 4,2 (Moffat *et al.*, 2005).

2.5.2 Etil Selulosa (EC)

Etil selulosa memiliki rumus molekul $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5$, “n” menentukan bobot molekul yang bervariasi. EC adalah etil eter dari selulosa yang merupakan polimer rantai panjang dari unit β -anhidroglukosa yang digabungkan bersama ikatan asetal. EC banyak digunakan pada formulasi sediaan farmasi baik oral maupun topikal (Rowe *et al.*, 2009). Struktur etil selulosa dapat dilihat pada gambar 2.8



Gambar 2.8. Struktur Etil Selulosa

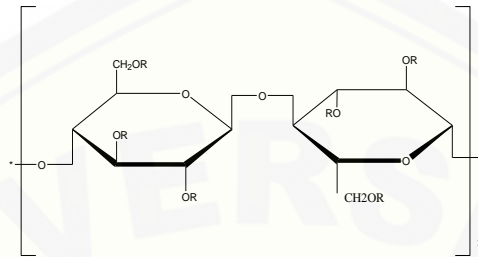
Etil selulosa bersifat praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. EC memiliki gugus etoksi < 46,5 %, mudah larut dalam kloroform, metilasetat, dan tetrahidrofur dan campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%) (Rowe *et al.*, 2009).

Etil selulosa merupakan salah satu contoh polimer hidrofobik semisintetik yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan *transdermal patch* (Yadav *et al.*, 2011 ; Arunachalam *et al.*, 2010). Penggunaan EC sebagai matriks polimer akan membentuk *barrier film* yang kuat sehingga akan menghasilkan sediaan *patch* yang baik (Petel *et al.*, 2009).

2.5.3 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

HPMC memiliki rumus molekul $CH_3CH(OH)CH_2$ merupakan polimer gugus semisintetik yang dapat digunakan sebagai polimer matriks dalam sediaan *transdermal patch*. HPMC dalam sediaan farmasi dapat digunakan sebagai bahan

pensuspensi, pengemulsi, bahan penstabil dan *thickening agent* dalam sediaan topikal khususnya gel dan salep (Rowe *et al.*, 2009). Struktur HPMC dapat dilihat pada gambar 2.9

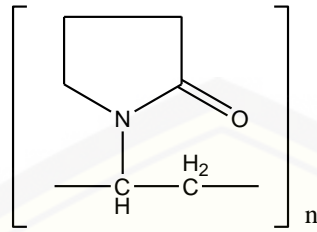


Gambar 2.9. Struktur HPMC

HPMC berupa serbuk granul tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih atau seputih krim, larut dalam air dingin, membentuk larutan koloid kental, praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol (95%), dan eter, tetapi larut dalam campuran metanol, diklorometana, campuran air dan alkohol. HPMC juga larut dalam larutan air aseton, campuran diklorometana dan propan-2-ol dan pelarut organik lainnya (Rowe *et al.*, 2009). HPMC merupakan agen penstabil pelepasan yang baik sehingga pelepasan bahan aktif obat akan stabil (Amjad *et al.*, 2011).

2.5.4 Polivinilpirolidon (PVP)

PVP dengan rumus molekul C₆H₉NO memiliki nama lain polividon, povidonum, polivinilpirrolidon, *povipharm*, kolidon dan plasdon, sedangkan nama kimianya yaitu 1-etenil-2-pirrolidon homopolimer. Secara kimia PVP merupakan zat tambahan yang inert dan tidak toksik, serta tidak bersifat antigenik. PVP digunakan sebagai polimer hidrofilik, disintegran, zat pensuspensi, pembawa untuk obat 10 - 25%, bahan pendispersi dan *suspending agent* dalam sediaan farmasi (Rowe *et al.*, 2009). Struktur PVP dapat dilihat pada gambar 2.10



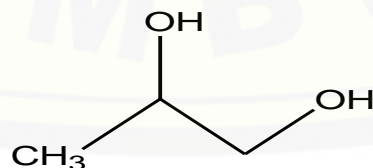
Gambar 2.10. Struktur PVP

PVP merupakan serbuk halus, putih sampai putih kekuningan, tidak berbau serta bersifat higroskopis. Kelarutan PVP dalam asam, kloroform, etanol (95%), metanol dan air sangat tinggi. Praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon, dan minyak mineral. PVP merupakan polimer linier, perbedaan tingkat polimerisasi akan menghasilkan bermacam-macam PVP dengan berat molekul yang berbeda. Berat molekul berpengaruh terhadap viskositas PVP dalam medium air. Semakin besar berat molekulnya maka semakin rendah kelarutan PVP dalam medium air (Rowe *et al.*, 2009).

2.5.5 Propilen Glikol (PG)

Propilen glikol memiliki rumus molekul $C_3H_8O_2$ dengan nama kimia 1,2-propanadiol. Propilen glikol dalam sediaan farmasi dapat digunakan sebagai humektan pada sediaan topikal sebanyak 15%, sebagai *solvent* atau *co-solvent* pada sediaan topikal sebanyak 5 - 80% (Rowe *et al.*, 2009).

Propilen glikol merupakan cairan kental yang higroskopis, jernih, praktis tidak berbau, memiliki rasa manis, larut dalam eter, dan dapat bercampur dengan air, aseton dan kloroform (Sweetman *et al.*, 2009). Struktur propilen glikol dapat dilihat pada gambar 2.11

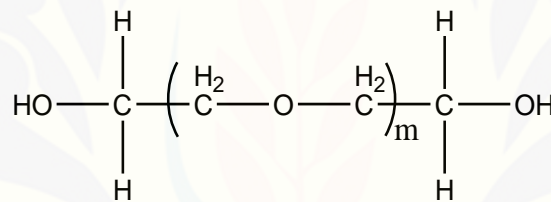


Gambar 2.11. Struktur Propilen glikol

Propilen glikol merupakan salah satu zat peningkat penetrasi. Mekanisme propilen glikol yaitu meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yaitu dengan melunakkan lapisan keratin pada *stratum corneum* sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi lewat kulit (Williams *et al.*, 2004).

2.5.6 Polietilen Glikol (PEG)

PEG memiliki rumus molekul $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ dimana “m” menunjukkan jumlah oksietilen. PEG merupakan zat hidrofilik yang *nonirritant* pada kulit dan tidak mudah menembus kulit meskipun polietilen glikol dapat larut dalam air (Rowe *et al.*, 2009). Struktur polietilen glikol dapat dilihat pada gambar 2.12



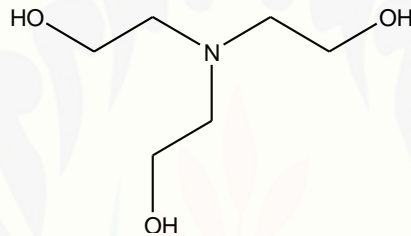
Gambar 2.12. Struktur Polietilen Glikol

Fungsi dari polietilen glikol sebagai sediaan farmasi yaitu sebagai basis *ointment*, *plasticizer*, pelarut, dan pelubrikan. *Plasticizer* sangat penting dalam sediaan *transdermal* karena dapat menjamin sifat mekanik, fleksibilitas dan juga dapat meningkatkan difusi polimer. Permeabilitas ketika menggunakan PEG sebagai *plasticizer* dapat meningkat dibandingkan dengan menggunakan *dibutyl phthalate* (Rowe *et al.*, 2009).

PEG cair biasanya digunakan sebagai *solvent* larut air. Pada konsentrasi sekitar 30% v/v, PEG 400 dapat digunakan sebagai penghantar sediaan parenteral. PEG 400 sebagai cairan memiliki karakteristik jernih, tidak berwarna atau sedikit kuning dan kental. PEG 6000 sebagai padatan memiliki karakteristik berwarna putih dan berupa serbuk *free-flowing* (Rowe *et al.*, 2009).

2.5.7 Trietanolamin (TEA)

TEA merupakan campuran basa dengan rumus molekul $C_6H_{15}NO_3$ dan berat molekul 149,19. TEA telah digunakan secara luas dalam sediaan topikal sebagai *alkalizing agent* dan *emulsifying agent*. TEA berupa cairan kental yang sangat higroskopis, dengan bau amoniak ringan, jernih, tidak berwarna sampai kuning pucat. Kelarutan TEA pada $20^{\circ}C$ yaitu larut dalam etil eter 1:63, larut dalam benzena 1:24 dan dapat bercampur dengan air, aseton dan metanol (Rowe *et al.*, 2009). Struktur TEA dapat dilihat pada gambar 2.13



Gambar 2.13. Struktur TEA

2.6 Simplex Lattice Design

Simplex Lattice Design merupakan sebuah teknik aplikasi persamaan regresi yang digunakan untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. *Simplex Lattice Design* dengan dua proporsi berarti ada dua proporsi (misal A dan B) yang masing-masing faktor diuji pada *level* yang berbeda, yaitu 100% A 0% B, 0% A 100% B, dan 50% A 50% B. Proporsi merupakan nilai atau tetapan untuk faktor. Pada percobaan ini perlu ditetapkan level rendah (0) dan level tinggi (1) (Bolton, 1997).

Pendisainan *Simplex Lattice Design* terdiri atas penyiapan berbagai formulasi yang berbeda-beda dari kombinasi bahannya. Kombinasi tersebut dibentuk sedemikian rupa sehingga melalui percobaan dapat diperhitungkan respon dari daerah *simplex* dengan cara yang mudah dan efisien. Daerah *simplex* merupakan bagian yang

terasir oleh berbagai bahan terpilih untuk percobaan. Kombinasi dari desain *simplex* dipilih berdasarkan cara simetrikal. Hasil dari percobaan digunakan untuk mengestimasi suatu persamaan *polynomial* (sederhana) yang digunakan untuk mengestimasi respon permukaan (Bolton, 1997).

Persamaan yang dihasilkan adalah persamaan empiris yang dapat menjelaskan pola respon di dalam daerah *simplex*. Persamaan umum dari *Simplex Lattice Design* adalah sebagai berikut :

$$Y = Ba (A) + Bb (B) + Bab (A)(B) \dots\dots\dots(5)$$

Keterangan :

Y = Respon hasil atau sifat yang diamati

Ba, Bb, Bab = Koefisien

A, B = Komposisi komponen formula atau proporsi

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Dalam penelitian ini tahapan yang dilakukan diantaranya : 1) Pembuatan dispersi padat meloksikam; 2) Penentuan kadar meloksikam dalam dispersi padat; 3) Pengujian FTIR dispersi padat meloksikam; 4) Pengujian DTA dispersi padat meloksikam; 5) Rancangan formula *Simplex Lattice Design*; 6) Pembuatan *patch*; 7) Pengamatan sifat fisika dan kimia (organoleptis, bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan), keseragaman kadar, FTIR, % *moisture content* dan *flux* pelepasan meloksikam; 8) Analisis data. Secara skematis, langkah kerja dapat dilihat pada Gambar 3.1

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

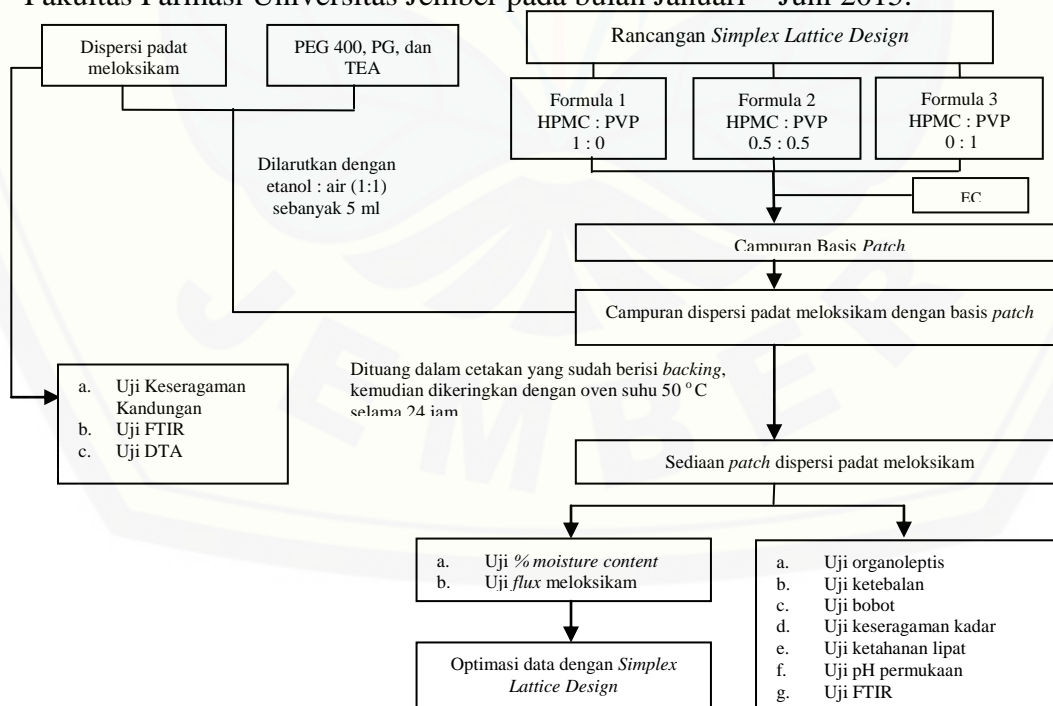
Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer (*Genesys 10S UV-vis*), alat uji disolusi tipe dayung (*Pharmeq*), sel difusi, pH meter (*Elmetron*), alat uji DTA (*Mettler Toledo*), *magnetic stirrer* (Ika C-Mag HS7), neraca analitik (*Centarus Scale*), jangka sorong, desikator (*Normax*), oven (*memmert*), *moisture analyzer* (*Adam Equipment*), FTIR (*Bruker*), *software Design Expert trial* versi 9.0.4.1 dan alat-alat gelas.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Meloksikam (diperoleh dari PT. Dexa Medica), Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) K-4M (diperoleh dari PT. Lawsim Zecha), Etil Selulosa (EC) N-22 (diperoleh dari PT. Lawsim Zecha), Polivinilpirolidon (PVP) K-30 (diperoleh dari PT. Lawsim Zecha), Trietanolamin (TEA) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Propilen glikol (PG) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Polietilenglikol (PEG) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Etanol (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), *Backing patch* (diperoleh dari PT. Hisamitsu Pharma Indonesia), Kalium Klorida (KCl) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Kalium Fosfat dibasik (KH_2PO_4) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Natrium Fosfat Dibasik (Na_2HPO_4) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), dan Aquadestilata.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Januari – Juni 2015.

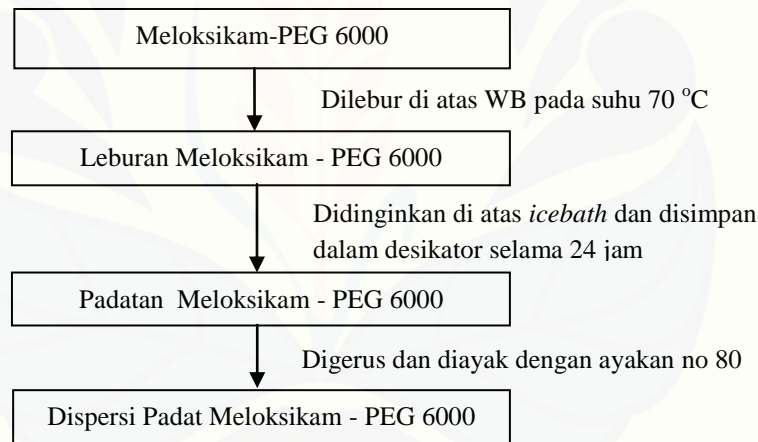


Gambar 3.1 Skema Pembuatan Sediaan *Transdermal Patch* Dispersi Padat

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam

Pembuatan dispersi padat Meloksikam : PEG 6000 dibuat dengan komposisi 1 : 8. Metode yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat yaitu dengan menggunakan metode peleburan (*melting method*). Metode ini dipersiapkan dengan menimbang sejumlah meloksikam dan PEG 6000 sesuai komposisi. PEG 6000 dicampurkan dengan meloksikam kemudian dilebur di atas *waterbath* pada suhu 70 ± 5 °C sampai mencair. Campuran Meloksikam : PEG 6000 segera didinginkan di atas *icebath* kemudian disimpan selama 24 jam dalam desikator pada suhu ruang. Dispersi padat Meloksikam : PEG 6000 kemudian dihaluskan menggunakan mortir dan stamper dan diayak dengan ayakan nomer 80. Pembuatan dispersi padat Meloksikam : PEG 6000 dapat dilihat pada skema gambar 3.2



Gambar 3.2 Skema Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000

3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Meloksikam

Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui interaksi antara meloksikam dengan PEG 6000. Meloksikam murni dan dispersi padat Meloksikam : PEG 6000 (1 : 8) diuji dengan menggunakan FTIR (*Bruker*). Apabila hasil pengujian ini tidak menunjukkan adanya pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada bilangan

gelombang meloksikam, maka hal tersebut menunjukkan bahwa tidak ada interaksi gugus fungsi yang dapat mempengaruhi efek terapi meloksikam (Anisree *et al.*, 2012).

3.4.3 Uji DTA (*Differential Thermal Analysis*) Dispersi Padat Meloksikam

Pengujian DTA digunakan untuk mengetahui perubahan titik leleh meloksikam. Pengujian ini dilakukan dengan memanaskan dispersi padat meloksikam pada *aluminium pan* kedap udara dengan kecepatan pemanasan 10 °C per menit antara 30-300 °C. Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan alat uji DTA (*Mettler Toledo*). Terjadinya perubahan titik leleh dapat mengindikasikan adanya transisi kristal meloksikam menjadi bentuk amorf sehingga akan meningkatkan kelarutan meloksikam (Barhate *et al.*, 2009).

3.4.4 Uji Keseragaman Kadar Dispersi Padat Meloksikam

a. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$

Larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dibuat dengan menimbang 1,44 g Na_2HPO_4 , 0,27 g KH_2PO_4 , 8 g NaCl, dan 0,2 g KCl dimasukkan kedalam *beaker glass* 1 liter, tambahkan dengan aquades bebas CO_2 sampai tanda dan dilarutkan. Kemudian dilakukan pengukuran pH larutan dapar fosfat salin dengan menggunakan pH meter hingga pH $7,4 \pm 0,05$. Apabila pH tidak sesuai, tambahkan NaOH atau HCl yang dapat membantu untuk mencapai pH yang diinginkan. (Depkes RI, 1995)

b. Penentuan Panjang Gelombang Meloksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$

Ditimbang $\pm 25,0$ mg meloksikam, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ sampai tanda batas, maka akan

diperoleh larutan baku induk dengan konsentrasi 250 ppm. Selanjutnya dipipet 1 mL dan dimasukkan labu ukur 25 mL sehingga didapat kadar 10 ppm. Diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

- c. Pembuatan Kurva Baku Meloksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 \pm 0,05

Dari larutan baku induk meloksikam dengan konsentrasi 250 ppm, selanjutnya diencerkan hingga diperoleh delapan titik konsentrasi, diantaranya 1 ppm; 2,5 ppm; 5 ppm; 7,5 ppm; 10 ppm; 15 ppm; 20 ppm; dan 25 ppm. Masing-masing larutan ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva kadar meloksikam terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya.

- d. Pemeriksaan Pengaruh Basis Dispersi Padat Terhadap Serapan Meloksikam

Meloksikam dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 \pm 0,05 kemudian dimasukkan dalam labu ukur 50 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 \pm 0,05 sampai tanda batas. Kemudian dipipet 1 mL, dimasukkan dalam labu ukur 10 mL dan ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 \pm 0,05 sampai tanda batas. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. PEG 6000 sebagai basis juga dipreparasi dengan cara yang sama, kemudian dibandingkan serapan antara meloksikam dengan PEG 6000.

- e. Penentuan Kadar Meloksikam Dalam Dispersi Padat Meloksikam

Dispersi padat ditimbang setara dengan 25 mg meloksikam yaitu sebesar 225 mg dan dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 \pm 0,05 sebanyak 50 ml. Kemudian dipipet 1 ml dimasukkan dalam labu ukur 50 ml ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 \pm 0,05 sampai tanda batas. Secara teoritis mengandung meloksikam dengan konsentrasi 10 ppm. Blanko yang digunakan dalam pengujian

yaitu larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV- Vis pada panjang gelombang maksimum. Rentang kadar yang memenuhi persyaratan pada pengujian % *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 10 ppm yaitu 80-110 % dengan nilai CV kurang dari 7,3 % (Huber, 2007).

3.4.5 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam *Patch*

Penelitian ini dilakukan berdasarkan rancangan formula *Simplex Lattice Design*. Penelitian menggunakan tiga rancangan formula dengan variabel terikat Y dan dua variabel bebas A dan B. Variabel terikat Y merupakan respon dari uji pelepasan dispersi padat meloksikam dalam *patch* dan % *moisture content*, sedangkan variabel bebas A merupakan jumlah HPMC dan B adalah jumlah PVP. Jumlah faktor antara HPMC dan PVP ditentukan berdasarkan rancangan metode optimasi *Simplex Lattice Design*. Rancangan percobaan umum berdasarkan *Simplex Lattice Design* dapat dilihat pada tabel 3.1

Tabel 3.1 Rancangan percobaan umum berdasarkan *Simplex Lattice Design*

Proporsi	Percobaan		
	1	2	3
HPMC	1	0,5	0
PVP	0	0,5	1

Jumlah faktor berdasarkan metode optimasi *Simplex Lattice Design* dicantumkan pada tabel 3.2. Sedangkan rancangan formula *patch* dapat dilihat pada tabel 3.3

Tabel 3.2 Jumlah faktor berdasarkan metode optimasi *Simplex Lattice Design*

Proporsi	Percobaan		
	1	2	3
HPMC (mg)	75	37,5	0
PVP (mg)	0	37,5	75

Tabel 3.3 Susunan Formula *Transdermal Patch*

Komposisi	Fungsi	Formula (mg)		
		1	2	3
Dispersi Padat Meloksikam	Bahan aktif	68,5	68,5	68,5
EC	<i>Polymer hidrofobik</i>	100	100	100
HPMC	<i>Polymer hidrofilik</i>	75	37,5	0
PVP	<i>Polymer hidrofilik</i>	0	37,5	75
Propilen Glikol	<i>Co-Solven</i>	150	150	150
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	150	150	150
TEA	<i>Alkalizing agent</i>	7,5	7,5	7,5
Jumlah		551	551	551

Larutan dispersi padat meloksikam dibuat sebanyak 5 ml dari campuran 68,5 mg dispersi padat meloksikam, 150 mg propilen glikol, 150 mg polietilen glikol 400, 7,5 mg trietanolamin dengan menggunakan pelarut air dan etanol perbandingan 1 : 1, sehingga dalam larutan 5 ml dispersi padat meloksikam mengandung 7,5 mg meloksikam murni. Polimer HPMC, PVP dan EC dicampur dengan penambahan sedikit etanol. Larutan dispersi padat meloksikam kemudian dituangkan ke dalam campuran polimer, lakukan pengadukan hingga semua tercampur dengan homogen. Kemudian dituang dalam cetakan bentuk lingkaran dengan diameter 3,9 cm, dikeringkan dengan oven pada suhu 50 °C selama 24 jam.

3.4.6 Pengujian organoleptis

Pengujian organoleptis dilakukan dengan pengamatan secara visual meliputi bau, bentuk, warna, dan kondisi permukaan *patch* yang dihasilkan.

3.4.7 Pengujian Ketebalan

Pengujian ketebalan *patch* dilakukan dengan mengukur *patch* pada lima titik yang berbeda dengan menggunakan jangka sorong. Rata-rata ketebalan dan *standart deviasi* dihitung untuk memastikan ketebalan pada tiap *patch* yang sama (Shirsand *et al.*, 2012; Anisree *et al.*, 2012).

3.4.8 Pengujian Bobot

Pengujian variasi bobot dilakukan dengan menimbang bobot 5 *patch* yang dipilih secara acak (Bharkatiya *et al.*, 2010). Masing-masing *patch* ditimbang, kemudian dihitung rata-rata bobot dan *standart deviasi* dari hasil pengukuran tersebut (Sharma *et al.*, 2013).

3.4.9 Pengujian Ketahanan Lipat

Pengujian ketahanan lipat bertujuan untuk menentukan kapasitas lipat dari polimer *patch* (Sharma *et al.*, 2013). Uji ini dilakukan secara manual dengan cara melipat *patch* berulang kali pada satu titik yang sama sampai rusak atau dilipat hingga 300 kali (Jhawat *et al.*, 2013). Banyaknya lipatan yang dilakukan pada titik yang sama tanpa adanya kerusakan merupakan nilai dari ketahanan lipat (Kumar *et al.*, 2013^b), kemudian dihitung nilai rata-rata ketahanan lipat dan *standart deviasi* dari hasil pengukuran ketahanan lipat tersebut. Sediaan *patch* dikatakan baik apabila memiliki nilai ketahanan lipat lebih dari 300 kali.

3.4.10 Pengujian pH Permukaan

Pengujian pH permukaan dilakukan untuk menjamin pH permukaan *patch* sesuai dengan pH kulit. Uji ini dilakukan dengan menambahkan 10 ml aquades bebas

CO₂ ke dalam *patch* dan didiamkan selama 1 jam. Pengujian pH permukaan dilakukan dengan menggunakan pH meter (Bharkatiya *et al.*, 2010). Kriteria rentang pH yang dapat diterima agar tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5 – 6,5 (Tranggono dan Latifah, 2007).

3.4.11 Pengujian Kadar Dalam Meloksikam *Patch*

a. Penentuan Panjang Gelombang Meloksikam dalam Larutan Etanol 96 %

Ditimbang \pm 25,0 mg meloksikam, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan etanol 96% dan dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan larutan etanol 96% sampai tanda batas, maka akan diperoleh larutan baku induk dengan konsentrasi 250 ppm. Selanjutnya dipipet 1 mL dan dimasukkan labu ukur 25 mL sehingga didapat kadar 10 ppm. Diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

b. Pembuatan Kurva Baku Meloksikam dalam Larutan Etanol 96 %

Dari larutan baku induk meloksikam dengan konsentrasi 250 ppm, selanjutnya diencerkan hingga diperoleh delapan titik konsentrasi, diantaranya 1 ppm; 2,5 ppm; 5 ppm; 7,5 ppm; 10 ppm; 15 ppm; 20 ppm; dan 25 ppm. Masing-masing larutan ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva kadar meloksikam terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya.

c. Pemeriksaan Pengaruh Basis *Patch* terhadap Serapan Meloksikam

Patch tanpa mengandung meloksikam dilarutkan dalam etanol 96 %. Selanjutnya diekstraksi dengan menggunakan magnetik stirer selama 60 menit. Larutan hasil ekstraksi kemudian disaring, dimasukkan dalam labu ukur 50 ml dan ditambah dengan etanol 96 % sampai tanda batas. Pengenceran dilakukan dengan

memipet 1 ml larutan dimasukkan dalam 10 ml labu ukur kemudian ditambah dengan etanol 96 % sampai tanda batas. Selanjutnya amati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

d. Pengujian Kadar Meloksikam dalam Sediaan *Patch*

Patch yang mengandung meloksikam dilarutkan dalam etanol 96 %. Selanjutnya diekstraksi dengan menggunakan magnetik stirer selama 60 menit. Larutan hasil ekstraksi kemudian disaring, dimasukkan dalam labu ukur 50 ml dan ditambah dengan etanol 96 % sampai tanda batas. Pengenceran dilakukan dengan memipet 1 ml larutan dimasukkan dalam 10 ml labu ukur kemudian ditambah dengan etanol 96 % sampai tanda batas. Secara teoritis dalam larutan mengandung meloksikam dengan konsentrasi 15 ppm. Selanjutnya amati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Blanko yang digunakan dalam pengujian adalah larutan etanol 96 %. Rentang kadar yang memenuhi persyaratan pada pengujian % *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 15 ppm yaitu 80-110 % dengan nilai CV kurang dari 7,3 % (Huber, 2007).

3.4.12 Pengujian FTIR Meloksikam *Patch*

Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya interaksi antara basis *patch* dengan bahan obat meloksikam. Basis yang digunakan merupakan kombinasi antara EC, HPMC dan PVP. Sediaan dispersi padat meloksikam *patch* diuji dengan menggunakan FTIR (*Bruker*). Apabila hasil pengujian ini tidak menunjukkan adanya pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada panjang gelombang meloksikam, maka hal tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi gugus fungsi yang dapat mempengaruhi efek terapi meloksikam (Anisree *et al.*, 2012).

3.4.13 Pengujian % *Moisture Content*

Pengujian % *moisture content* bertujuan untuk mengetahui kandungan air dalam sediaan *patch* yang dapat mempengaruhi stabilitas sediaan. Apabila kandungan air terlalu tinggi maka dapat menyebabkan kontaminasi mikroorganisme sehingga stabilitas sediaan akan berkurang (Shivaraj *et al.*, 2010). Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture Analyzer* yang diatur pada suhu 100 °C. Uji % *moisture content* menggunakan *patch* sebanyak 6 formula yang digabung menjadi satu, sehingga akan sesuai dengan berat minimal bahan yang dapat diukur oleh alat *Moisture Analyzer*, yaitu sebesar 3 gram. Syarat % *moisture content* yang dikehendaki yaitu 1 - 10 % (Kumar *et al.*, 2012^a).

$$\% \text{ Moisture Content} = \frac{\text{Berat awal} - \text{Berat akhir}}{\text{Berat awal}} \times 100 \%$$

3.4.14 Uji Pelepasan Meloksikam

a. Penyiapan Alat Uji Pelepasan

Uji pelepasan meloksikam dari sediaan dispersi padat meloksikam *patch* secara *in-vitro* dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung yang dilengkapi dengan sel difusi. Alat uji disolusi diisi dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05 sebanyak 500 ml kemudian diatur suhunya pada 37 ± 0,5 °C.

b. Penyiapan Sel Difusi

Patch dimasukkan pada bagian tengah cakram bagian bawah, kemudian dipasang karet berwarna hitam di atas *patch* agar melekat dengan cakram bagian bawah. Cakram bagian atas dengan cakram bagian bawah digabungkan dengan menggunakan baut.

c. Uji Pelepasan Meloksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05

Cakram dimasukkan ke dalam alat uji disolusi *paddle* (dayung) dipasang hingga jarak ujung *paddle* dengan cakram ± 2 cm. Kecepatan putar *paddle* diatur 50 rpm dan

suhu diatur $37 \pm 0,5$ °C. Tombol start ditekan untuk memulai kerja alat. Uji pelepasan tersebut dilakukan selama 8 jam. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 ml pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 dan 480. Setiap pengambilan sampel dilakukan penambahan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ yang baru sebanyak 5,0 ml.

d. Penentuan nilai *Flux* Pelepasan

Kurva profil pelepasan yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan waktu yang dibutuhkan hingga pelepasan obat mencapai kondisi tunak (*steady state*). Kondisi tunak ditunjukkan dengan konsentrasi meloksikam yang tertransport selalu tetap terhadap waktu (Sinko, 2011). Laju pelepasan meloksikam dapat diketahui dengan membuat kurva hubungan antara Q (jumlah obat yang tertransport persatuan luas) dan \sqrt{t} (waktu)^{1/2}. *Slope* dari persamaan yang diperoleh merupakan *flux* pelepasan yang menunjukkan banyaknya obat yang terlepas tiap satuan luas pada waktu tertentu. Hal tersebut sesuai dengan persamaan Higuchi berikut ini :

$$Q = \frac{q}{x} = [Dt(2A - C_s)C_s]^{\frac{1}{2}}$$

Q merupakan jumlah obat yang tertransport pada waktu t persatuan luas (x), D merupakan koefisien difusi obat dalam pembawa, A merupakan kadar permulaan obat dalam pembawa, C_s merupakan kelarutan obat dalam pembawa, dan t merupakan waktu (Sinko, 2011). Rentang nilai *flux* yang dikehendaki yaitu ≥ 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$.

3.5 Analisis Data

Dari data pengujian *flux* pelepasan dan % *moisture content* dispersi padat meloksikam dalam sediaan *transdermal patch* didapatkan harga untuk masing-masing respon. Persamaan umum $Y = B_a (A) + B_b (B) + B_{ab} (A) (B)$ dapat dilengkapi,

sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (% *moisture content* dan *flux* pelepasan meloksikam). Berdasarkan persamaan yang didapat, maka dapat dihitung nilai B_a , B_b , dan B_{ab} sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon serta efek kombinasi faktor terhadap respon. Model *Simplex Lattice Design* akan menghasilkan persamaan untuk masing-masing parameter, *contour plot*, dan *superimposed contour plot* dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.0.4.1. Formula optimum didapat dari menggabungkan *countour plot* antara kedua respon, sehingga didapat titik perpotongan pada *superimposed contour plot*. Titik perpotongan yang diperoleh merupakan formula optimum yang memiliki *flux* pelepasan paling besar dan % *moisture content* paling kecil.

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam

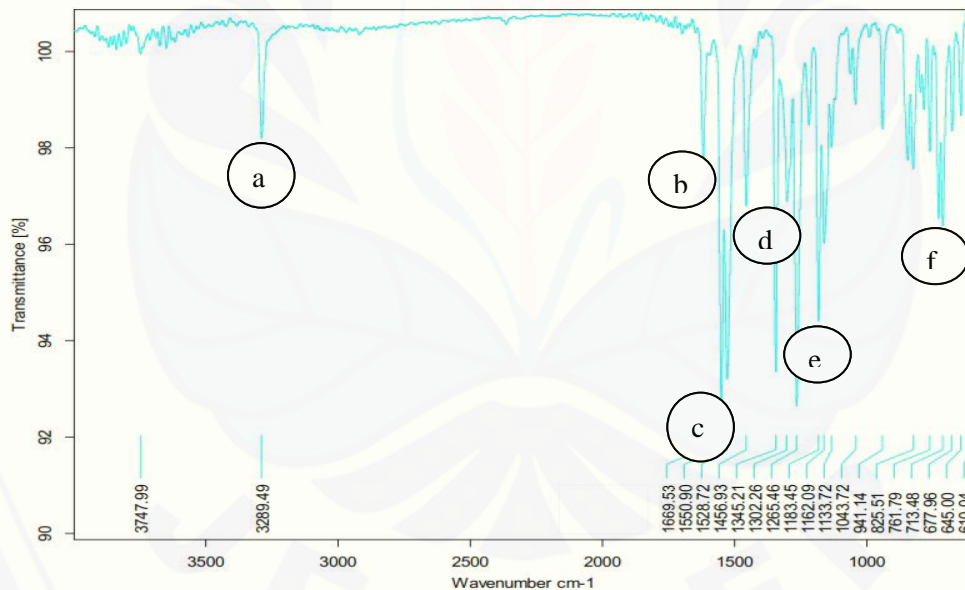
Dispersi padat meloksikam – PEG 6000 dibuat dengan metode peleburan (*melting method*) dengan perbandingan 1 : 8. Dispersi padat dibuat dengan menimbang meloksikam sebanyak 4,2 gram dan PEG 6000 sebanyak 33,6 gram. Tiap-tiap bahan ditambahkan 5 % dalam penimbangan, hal ini bertujuan untuk mencegah hilangnya bahan selama proses pembuatan dispersi padat meloksikam. PEG 6000 dicampurkan dengan meloksikam, kemudian dilebur diatas *waterbath* pada suhu 70 ± 5 °C sampai mencair. Campuran meloksikam - PEG 6000 segera didinginkan diatas *icebath* kemudian disimpan selama 24 jam dalam desikator pada suhu ruang. Dispersi padat meloksikam - PEG 6000 kemudian dihaluskan menggunakan mortir dan stamper, selanjutnya diayak dengan ayakan nomer 80. Hasil dispersi padat berupa serbuk berwarna kuning dan randemen yang dihasilkan sebesar 98,67 %. Warna kuning tersebut merupakan warna asli dari meloksikam sehingga dapat dipastikan bahwa meloksikam sudah tercampur dengan PEG 6000. Hasil dispersi padat meloksikam – PEG 6000 dapat dilihat pada Gambar 4.1 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran A.



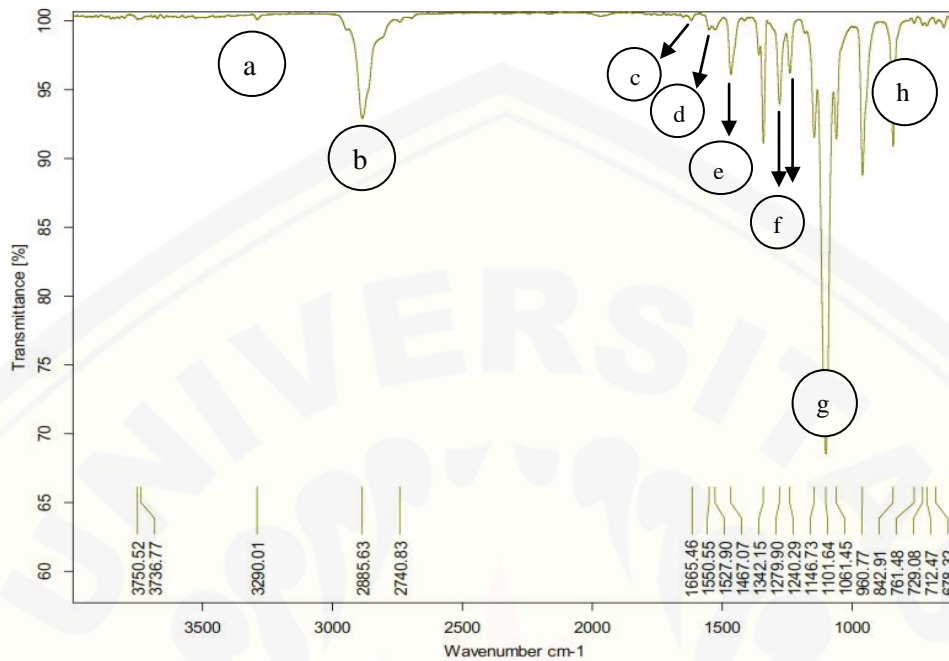
Gambar 4.1 Dispersi padat Meloksikam-PEG 6000 yang dihasilkan

4.2. Pengujian FTIR Dispersi Padat Meloksikam

Pengujian menggunakan FTIR bertujuan untuk mengetahui kemungkinan terjadinya interaksi antara meloksikam sebagai bahan aktif dengan bahan pembawa yang digunakan yaitu PEG 6000. Identifikasi spektra dilakukan pada panjang gelombang 3200-3550 cm^{-1} yang menunjukkan gugus (-OH), 1665-1760 cm^{-1} yang menunjukkan gugus (C=O *stretching*), 1550-1650 cm^{-1} yang menunjukkan gugus (-C-NH-), 1350-1470 cm^{-1} yang menunjukkan gugus (CH_3), 1163-1346 cm^{-1} yang menunjukkan gugus (S=O), dan 567-846 yang menunjukkan gugus (-CH aromatik dan heteroatomik) (Barhate *et al.*, 2009). Identifikasi pada rentang panjang gelombang ini dikarenakan karakteristik meloksikam dapat terlihat pada panjang gelombang tersebut. Hasil pengujian dengan FTIR dapat dilihat pada Gambar 4.2 dan Gambar 4.3



Gambar 4.2 Hasil FTIR meloksikam murni (a) $\lambda = 3289,49 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (-OH); (b) $\lambda = 1669,53 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C=O); (c) $\lambda = 1550,90 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (-C-NH); (d) $\lambda = 1456,93 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH_3); (e) $\lambda = 1265,46 \text{ cm}^{-1}$, $\lambda = 1183,45 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (S=O); (f) $\lambda = 610,04 \text{ cm}^{-1} - 825,51 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH-).



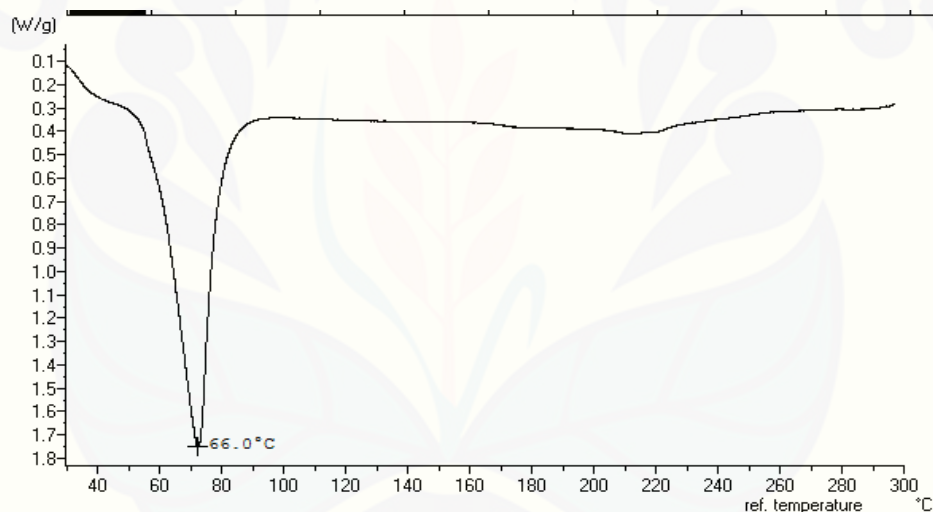
Gambar 4.3 Hasil FTIR dispersi padat meloksikam (a) $\lambda = 3290,01 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (-OH); (b) $\lambda = 2885,63 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C-H *stretch* alkana); (c) $\lambda = 1665,46 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C=O); (d) $\lambda = 1550,55 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (-C-NH); (e) $\lambda = 1467,07 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH₃); (f) $\lambda = 1279,90 \text{ cm}^{-1}$, $\lambda = 1240,29 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (S=O); (g) $\lambda = 1101,64 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C-O *stretch* alkohol, asam karboksilat, ester, eter); (h) $\lambda = 676,32 \text{ cm}^{-1}$ – $842,91 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH-).

Hasil pengujian FTIR meloksikam murni dan dispersi padat meloksikam menunjukkan bahwa spektra yang teridentifikasi sudah masuk kedalam rentang spektra karakteristik meloksikam. Hasil FTIR dispersi padat meloksikam menunjukkan adanya penambahan gugus fungsi (C-H *stretch* alkana) pada panjang gelombang $2885,63 \text{ cm}^{-1}$ dan gugus fungsi (C-O *stretch* alkohol, asam karboksilat, ester, eter) pada panjang gelombang $1101,64 \text{ cm}^{-1}$. Kedua gugus fungsi ini merupakan gugus fungsi dari basis yang digunakan yaitu PEG 6000. Hasil pengujian dengan FTIR dapat dikatakan bahwa pembuatan meloksikam dalam bentuk dispersi padat dengan menggunakan bahan pembawa PEG 6000 tidak membentuk interaksi yang dapat

mengubah gugus fungsi meloksikam dan tidak mempengaruhi efek terapi meloksikam.

4.3. Pengujian DTA (*Differential Thermal Analysis*) Dispersi Padat Meloksikam

Pengujian DTA digunakan untuk mengetahui titik leleh dan melihat adanya transisi kristal bahan obat menjadi bentuk amorf. Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan alat uji DTA (*Mettler Toledo*). Hasil pengujian ini dapat diketahui dengan membandingkan titik leleh meloksikam secara teoritis dengan titik leleh dispersi padat meloksikam yang diperoleh. Hasil pengujian DTA dispersi padat meloksikam dapat dilihat pada Gambar 4.4



Gambar 4.4 Hasil DTA Dispersi Padat Meloksikam

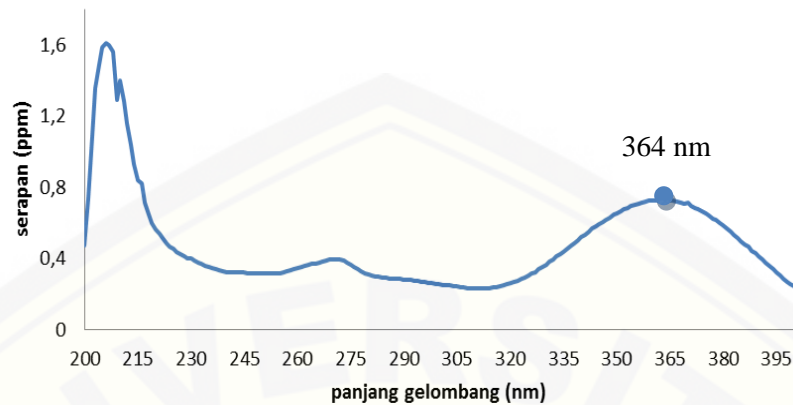
Pengujian DTA dilakukan dengan memanaskan dispersi padat meloksikam pada *aluminium pan* kepap udara dengan kecepatan pemanasan 10 °C per menit antara 30-300 °C. Gambar 4.4 dapat diketahui bahwa termogram dispersi padat meloksikam memperlihatkan puncak endotermik pada suhu 66 °C, sehingga titik leleh dispersi padat meloksikam yaitu pada suhu 66 °C. Berdasarkan Moffat *et al* (2005) menyatakan bahwa titik leleh dari kristal meloksikam murni pada suhu 254 °C, sedangkan titik leleh dari PEG 6000 pada suhu 55-63 °C (Rowe *et al.*, 2009). Hasil

pengujian DTA dapat diketahui bahwa terjadi penurunan titik leleh meloksikam. Adanya penurunan titik leleh tersebut dapat mengindikasikan adanya perubahan meloksikam dari bentuk kristal menjadi bentuk amorf. Obat berada dalam keadaan amorf cenderung memiliki kelarutan yang lebih tinggi karena tidak ada energi yang dibutuhkan untuk memecah kisi-kisi kristal selama proses pelarutan (Vasconcelos *et al.*, 2007). Selain terjadi perubahan bentuk kristal meloksikam menjadi bentuk amorf, pembuatan dispersi padat meloksikam-PEG 6000 dapat membentuk ikatan hidrogen antara atom O dari meloksikam dengan atom H dari PEG 6000. Terbentuknya ikatan hidrogen tersebut yang dapat meningkatkan kelarutan meloksikam dalam air (Margaret, 2008).

4.4. Pengujian Keseragaman Kadar Dispersi Padat Meloksikam

- a. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Meloksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$

Penentuan panjang gelombang meloksikam dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dilakukan dengan membuat larutan meloksikam dengan konsentrasi 10 ppm dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ kemudian diamati serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa meloksikam memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang 364 nm sebesar 0,729. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa panjang gelombang maksimum meloksikam sebesar 364 nm (Shivappa *et al.*, 2011). Kurva penentuan panjang gelombang meloksikam dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dapat dilihat pada Gambar 4.5 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran B.



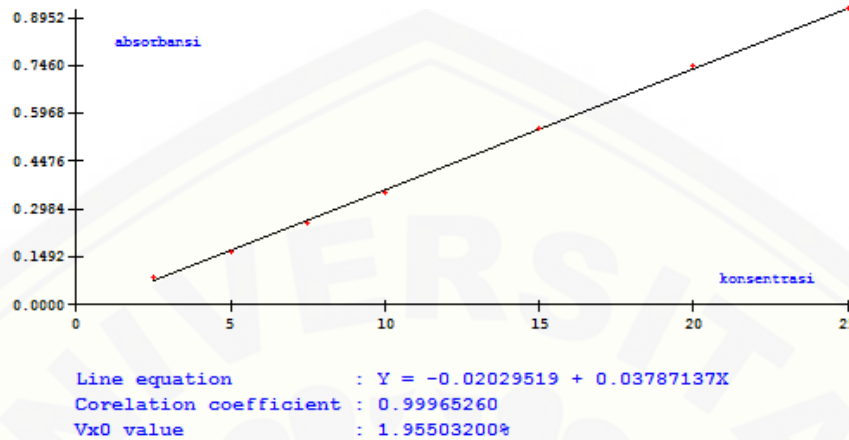
Gambar 4.5 Kurva penentuan panjang gelombang meloksikam dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$

- b. Hasil Pembuatan Kurva Baku Meloksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$

Pembuatan kurva baku meloksikam dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dilakukan dengan membuat larutan meloksikam pada delapan titik konsentrasi, diantaranya 1 ppm; 2,5 ppm; 5 ppm; 7,5 ppm; 10 ppm; 15 ppm; 20 ppm; dan 25 ppm. Selanjutnya masing-masing larutan ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 364 nm. Hasil serapan larutan baku meloksikam dapat dilihat pada Tabel 4.1 dan kurva baku meloksikam dapat dilihat pada Gambar 4.6.

Tabel 4.1 Serapan Larutan Baku Meloksikam

Standart	Konsentrasi (ppm)	Serapan pada 364 nm
1	2,50	0,086
2	5,00	0,165
3	7,50	0,254
4	10,0	0,352
5	15,0	0,552
6	20,0	0,746
7	25,0	0,922

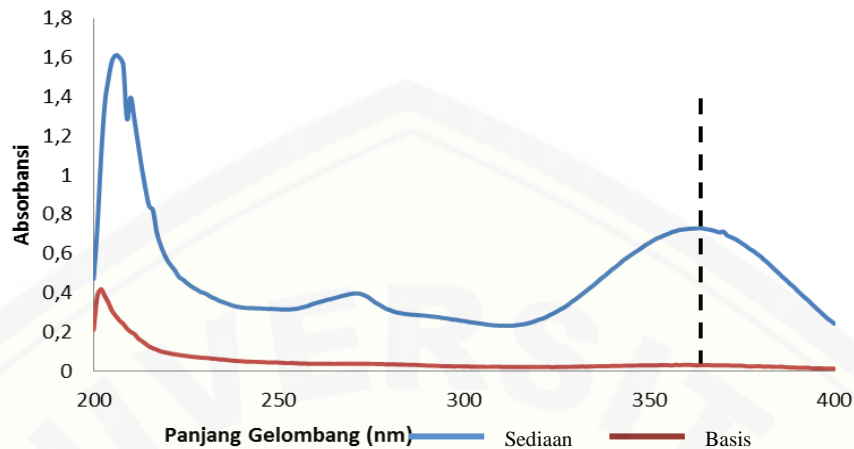


Gambar 4.6 Kurva Baku Meloksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$

Hasil pengukuran kurva baku meloksikam dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ diperoleh suatu persamaan regresi linier yaitu $y = 0,0379x - 0,0203$ dengan nilai $r = 0,9996$; sedangkan nilai $Vx0 = 1,955$ dan nilai $Xp = 1,1608$. Nilai r dikatakan baik apabila mendekati 1, nilai $Vx0$ dikatakan baik apabila berada dalam rentang 0 – 5 dan nilai Xp dikatakan baik apabila lebih kecil dari konsentrasi terendah larutan kurva baku yang digunakan. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran C.

c. Hasil Pengujian Pengaruh Basis Dispersi Padat Terhadap Serapan Meloksikam

Pengujian pengaruh basis dispersi padat dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya serapan yang dihasilkan oleh basis pada panjang gelombang 200-400 nm yang dapat mempengaruhi serapan meloksikam pada panjang gelombang maksimumnya. Basis yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat yaitu PEG 6000. Hasil dari pengujian ini diharapkan tidak adanya serapan PEG 6000 pada panjang gelombang maksimum meloksikam sehingga tidak mempengaruhi serapan dan kadar meloksikam. Kurva pengaruh basis dispersi padat terhadap serapan meloksikam dapat dilihat pada Gambar 4.7



Gambar 4.7 Kurva Pengaruh Basis Dispersi Padat Terhadap Serapan Meloksikam

Hasil pengujian pengaruh basis terhadap serapan meloksikam menunjukkan bahwa basis dispersi padat yaitu PEG 6000 tidak menunjukkan adanya serapan pada panjang gelombang 364 nm, sehingga tidak akan mempengaruhi absorbansi meloksikam.

d. Hasil Penentuan Kadar Meloksikam Dalam Dispersi Padat Meloksikam

Penentuan kadar meloksikam dalam dispersi padat meloksikam dilakukan dengan menimbang dispersi padat sebanyak 225 mg yang setara dengan 25 mg meloksikam murni. Selanjutnya dilarutkan dengan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dalam labu ukur 50 ml, dan diencerkan hingga diperoleh larutan meloksikam dengan konsentrasi 10 ppm. Pengujian ini dilakukan sebanyak tiga kali replikasi untuk menjamin keseragaman kadarnya. Serapan meloksikam diamati dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 364 nm. Larutan meloksikam yang diuji memiliki konsentrasi 10 ppm, sehingga rentang kadar yang dipersyaratkan pada pengujian *% recovery* bahan aktif sediaan yaitu 80-110 % dengan nilai CV kurang dari 7,3 % (Huber, 2007). Hasil penentuan kadar meloksikam dalam dispersi padat meloksikam dapat dilihat pada Tabel 4.2

Tabel 4.2 Hasil Penentuan Kadar Meloksikam Dalam Dispersi Padat Meloksikam

Replikasi	Kadar (ppm)
1	9,745
2	9,853
3	9,906
Rata-rata \pm SD	9,835 \pm 0,082
CV	0,834 %
% Recovery	98,346 %

Penentuan kadar meloksikam dalam dispersi padat meloksikam pada ketiga replikasi mempunyai rata-rata 9,835 ppm dengan CV 0,834%, sedangkan % recovery yang dihasilkan sebesar 98,346%. Hasil perhitungan % recovery pada penelitian ini sudah memenuhi rentang kadar yang dipersyaratkan yakni 80-110 %.

4.5. Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam *Patch*

Pembuatan *patch* dispersi padat meloksikam dibuat dalam tiga rancangan formula berdasarkan metode optimasi *Simplex Lattice Design*. Penelitian ini menggunakan dua variabel bebas yaitu HPMC dan PVP dengan variabel terikat yang merupakan respon dari uji pelepasan dispersi padat meloksikam dalam sediaan *patch* dan % *moisture content*. Komposisi HPMC dan PVP berdasarkan metode optimasi *Simplex Lattice Design* dapat dilihat pada Tabel 4.3

Tabel 4.3 Proporsi HPMC dan PVP berdasarkan metode optimasi *Simplex Lattice Design*

Proporsi	Percobaan		
	1	2	3
HPMC (mg)	75	37,5	0
PVP (mg)	0	37,5	75

Langkah awal yang dilakukan dalam pembuatan *patch* yaitu dengan membuat larutan dispersi padat meloksikam sebanyak 5 ml dari campuran 68,5 mg dispersi padat meloksikam yang setara dengan 7,5 mg meloksikam murni, 150 mg propilen glikol, 150 mg PEG 400, dan 7,5 mg TEA dengan menggunakan pelarut etanol dan

air perbandingan 1 : 1. Larutan yang dihasilkan berwarna kuning bening yang merupakan warna dari meloksikam. Meloksikam dibuat dalam bentuk dispersi padat karena meloksikam tergolong kedalam obat BCS kelas II yang memiliki kelarutan dalam air sangat rendah, sehingga dengan dibuat meloksikam dalam bentuk dispersi padat maka akan meningkatkan kelarutan meloksikam dan memperbaiki profil pelepasannya.

Penambahan propilen glikol dalam formula berfungsi sebagai kosolven sehingga akan melarutkan meloksikam lebih banyak. Propilen glikol dapat berfungsi sebagai kosolven pada sediaan topikal sebanyak 5 - 80% (Rowe *et al.*, 2009). Penambahan PEG 400 berfungsi sebagai *plasticizer* yang akan meningkatkan fleksibilitas dari *patch* yang dihasilkan. Penambahan TEA berfungsi sebagai *alkalizing agent* yang dapat mempengaruhi pH sediaan, sehingga *patch* yang dihasilkan akan memiliki pH yang sesuai dengan pH kulit yaitu 4,5 – 6,5.

Polimer EC dilarutkan dengan penambahan etanol sedikit lalu ditambahkan dengan HPMC, PVP dan 5 ml larutan meloksikam yang sudah dibuat sebelumnya. Selanjutnya dilakukan pengadukan hingga semua bahan tercampur homogen, lalu dituang ke dalam cetakan lingkaran dengan diameter 3,9 cm yang sudah dilapisi *backing* dan dioven selama 24 jam pada suhu 50 °C. Hasil akhir sediaan *patch* yang dibuat selanjutnya akan dievaluasi.

4.6. Hasil Evaluasi Sediaan Dispersi Padat Meloksikam Patch

4.6.1 Pengujian Organoleptis

Pengujian organoleptis dilakukan secara visual dengan melihat bentuk, warna, bau dan kondisi permukaan *patch* yang dihasilkan. Pengujian ini dilakukan oleh 4 orang untuk menjamin keselarasan hasil dari kondisi *patch* secara visual. Hasil pengamatan organoleptis *patch* dapat dilihat pada Tabel 4.4 dan hasil sediaan *patch* yang dibuat dapat dilihat pada Gambar 4.8

Tabel 4.4 Hasil Pengamatan Organoleptis *Patch*

Formula	Bentuk	Warna	Bau	Kondisi Permukaan
F1	<i>Patch</i>	Kuning	Tidak berbau	Kering dan tidak retak
F2	<i>Patch</i>	Kuning	Tidak berbau	Kering dan tidak retak
F3	<i>Patch</i>	Kuning	Tidak berbau	Kurang kering (sedikit basah) dan tidak retak

Gambar 4.8 Sediaan *patch* yang dihasilkan

Hasil pengamatan organoleptis menunjukkan bahwa *patch* yang dihasilkan berbentuk lingkaran berwarna kuning dan tidak berbau. Warna kuning dari *patch* merupakan warna meloksikam dan warna kuning tersebut terdapat pada seluruh permukaan *patch*, sehingga dapat dikatakan bahwa bahan aktif meloksikam sudah tersebar secara merata pada sediaan *patch* yang dibuat. Pada formula 1 dan formula 2 *patch* yang dihasilkan memiliki kondisi permukaan yang kering dan tidak retak, tetapi pada formula 3 *patch* yang dihasilkan masih kurang kering atau sedikit basah dan tidak retak. Hal ini dikarenakan pada formula 3 polimer yang digunakan yaitu PVP yang bersifat higroskopis. Sifat higroskopis ini yang dapat mengikat uap air di lingkungan selama proses penimbangan *patch*, sehingga akan meningkatkan kelembaban dari PVP itu sendiri. *Patch* dikeringkan dengan menggunakan oven selama 24 jam pada suhu 50 °C merupakan kondisi optimum pengeringan untuk formula 1 dan formula 2, tetapi untuk formula 3 masih membutuhkan waktu yang lebih lama lagi agar menghasilkan sediaan *patch* yang kering sempurna.

4.6.2 Pengujian Ketebalan

Pengujian ketebalan berfungsi untuk mengetahui keseragaman ketebalan *patch* yang dihasilkan. Ketebalan yang diperoleh menunjukkan adanya keseragaman larutan *patch* yang dituang pada cetakan (Shirsand *et al.*, 2012). Pengujian ini dilakukan dengan mengukur *patch* pada lima titik yang berbeda dengan menggunakan jangka sorong. Rata-rata ketebalan dan *standart deviasi* dihitung untuk memastikan ketebalan pada tiap *patch* yang sama (Shirsand *et al.*, 2012; Anisree *et al.*, 2012). Pengujian ketebalan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali pada tiap-tiap formula. Hasil dari pengujian ketebalan dapat dilihat pada Tabel 4.5 dan selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran E.

Tabel 4.5 Hasil Pengujian Ketebalan *Patch* Meloksikam

Replikasi	Ketebalan (cm)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	0,062	0,050	0,030
2	0,062	0,050	0,030
3	0,060	0,050	0,030
Rata-rata \pm SD	0,062 \pm 0,029	0,050 \pm 0	0,030 \pm 0

Dilihat dari tabel bahwa ketebalan *patch* dalam pengujian ini berkisar antara 0,030 – 0,062 cm. Hasil pengujian tiap-tiap formula menunjukkan bahwa $F_1 > F_2 > F_3$. Formula 1 memiliki rata-rata ketebalan 0,062 cm dengan nilai SD 0,029; formula 2 memiliki rata-rata ketebalan 0,050 cm dan formula 3 memiliki rata-rata ketebalan 0,030 cm dengan nilai SD dari kedua formula 0. Kecilnya nilai SD dari ketiga formula menunjukkan bahwa ketebalan antar permukaan dari masing-masing *patch* seragam. Faktor yang mempengaruhi perbedaan ketebalan antar formula yaitu sifat fisika kimia dari polimer penyusunnya. Pada formula 1 memiliki nilai ketebalan paling tinggi dibandingkan formula 2 dan formula 3. Hal ini dikarenakan pada formula 1 menggunakan polimer HPMC dalam jumlah paling banyak. HPMC memiliki sifat *swelling*, sehingga akan mengembang apabila dilarutkan dengan pelarut yang sesuai (Rowe *et al.*, 2009). Semakin tinggi jumlah HPMC yang digunakan maka *patch* yang dihasilkan akan semakin tebal.

4.6.3 Pengujian Bobot

Pengujian bobot dilakukan untuk mengetahui keseragaman bobot dari tiap-tiap *patch* dan untuk memastikan bahwa *patch* yang dihasilkan memiliki bobot yang sesuai dengan yang diinginkan. Bobot yang diinginkan sebesar ± 551 mg yang merupakan bobot total sediaan. Pengujian ini dilakukan dengan menimbang bobot masing-masing *patch* yang dipilih secara acak, kemudian dihitung rata-rata bobot dan *standart deviasi* hasil pengukurannya (Sharma *et al.*, 2013). Hasil dari pengujian bobot *patch* dapat dilihat pada Tabel 4.6 dan selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran F.

Tabel 4.6 Hasil Pengujian Bobot *Patch*

No	Bobot (mg) <i>patch</i>		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	490	510	540
2	480	530	530
3	470	510	530
4	470	540	550
5	470	540	550
Rata – rata \pm SD	476 \pm 8,94	526 \pm 15,16	540 \pm 10,00

Berat bobot dari masing-masing *patch* berkisar antara 470 – 540 mg. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa rata-rata bobot dari ketiga formula tidak mencapai 551 mg. Kurangnya bobot sediaan dikarenakan adanya bahan yang tertinggal selama proses pencampuran dan penuangan ke dalam cetakan. Adanya variasi berat dari sediaan dapat disebabkan oleh sifat fisika kimia polimer yang digunakan. Pada formula 3 memiliki rata-rata berat paling tinggi dibandingkan formula 2 dan formula 1. Hal ini dikarenakan pada formula 3 menggunakan polimer PVP dengan konsentrasi paling tinggi. Menurut Rowe *et al* (2009) PVP bersifat higroskopis, sehingga mampu menyerap udara sekitar.

4.6.4 Pengujian Ketahanan Lipat

Pengujian ketahanan lipat bertujuan untuk menentukan kapasitas lipat dari polimer *patch* (Sharma *et al.*, 2013). Pengujian ini dapat menunjukkan kemampuan dari *plasticizer* yang digunakan yaitu PEG 400 dan kekuatan *patch* yang dipreparasi dengan menggunakan polimer yang berbeda (Shirsand *et al.*, 2012). Pengujian ketahanan lipat dilakukan secara manual dengan cara melipat *patch* berulang kali pada satu titik yang sama sampai rusak atau dilipat hingga 300 kali (Jhawat *et al.*, 2013). Pengujian ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi, kemudian dihitung rata-rata dan *standart deviasi* dari tiap-tiap formula. Hasil pengujian ketahanan lipat *patch* dapat dilihat pada Tabel 4.7

Tabel 4.7 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat *Patch*

Replikasi	Ketahanan Lipat		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	Lebih dari 300 kali	Lebih dari 300 kali	160 kali
2	Lebih dari 300 kali	Lebih dari 300 kali	166 kali
3	Lebih dari 300 kali	Lebih dari 300 kali	170 kali
Rata-rata \pm SD			165 kali \pm 5,00

Secara visual *patch* pada formula 1 dan formula 2 memiliki bentuk permukaan yang rata, kering dan tidak retak, tetapi pada formula 3 permukaan *patch* yang dihasilkan masih kurang kering atau sedikit basah. Adanya perbedaan bentuk visual dapat menyebabkan adanya perbedaan pula dari hasil ketahanan lipatnya. *Patch* formula 1 dan formula 2 dilipat hingga lebih dari 300 kali tetapi masih memiliki kondisi permukaan yang baik, sedangkan pada formula 3 *patch* yang dihasilkan memiliki rata-rata ketahanan lipat 165 kali. Adanya kerusakan polimer pada formula 3 yaitu menggunakan polimer PVP ditandai dengan lengketnya polimer dari kedua sisi lipatan. Hasil ketahanan lipat formula 1 dan formula 2 sudah sesuai persyaratan, yakni polimer tidak rusak dengan dilipat hingga 300 kali (Jhawat *et al.*, 2013). Formula 1 dan formula 2 menggunakan polimer HPMC. HPMC dapat digunakan sebagai *binder* atau bahan pengikat (Rowe *et al.*, 2009). Adanya ikatan yang kuat pada HPMC dapat menghasilkan *patch* dengan ketahanan lipat yang besar.

4.6.5 Pengujian pH Permukaan

Pengujian pH permukaan bertujuan untuk menjamin pH permukaan *patch* sesuai dengan pH kulit, sehingga tidak akan menyebabkan terjadinya iritasi pada saat diaplikasikan pada kulit. Pengujian pH permukaan dilakukan dengan menggunakan pH meter (Bharkatiya *et al.*, 2010). Kriteria rentang pH yang dapat diterima agar tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5 – 6,5 (Tranggono dan Latifah, 2007). Pengujian ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi pada tiap-tiap formula, kemudian dihitung rata-rata dan *standart deviasi*. Hasil pengujian pH permukaan dapat dilihat pada Tabel 4.8

Tabel 4.8 Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch*

Replikasi	pH Permukaan		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	5,580	5,420	5,260
2	5,580	5,440	5,260
3	5,570	5,450	5,300
Rata-rata ± SD	5,577 ± 0,057	5,437 ± 0,015	5,273 ± 0,023

Hasil pengujian pH permukaan menunjukkan bahwa sediaan memiliki pH permukaan yang sudah memasuki rentang pH kulit yaitu 4,5 – 6,5. Faktor yang mempengaruhi pH akhir dari sediaan adalah pH masing-masing bahan yang digunakan dalam formula dan penambahan TEA sebagai *alkalizing agent* dalam jumlah yang sama tiap formula yaitu 7,5 mg.

4.6.6 Pengujian Keseragaman Kadar Meloksikam *Patch*

- a. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Meloksikam dalam Larutan Etanol 96 %
 Penentuan panjang gelombang meloksikam dalam larutan etanol 96 % dilakukan dengan membuat larutan meloksikam dengan konsentrasi 10 ppm dalam larutan etanol 96 % kemudian diamati serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa meloksikam memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang 364 nm sebesar 1,690. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa panjang gelombang maksimum meloksikam sebesar

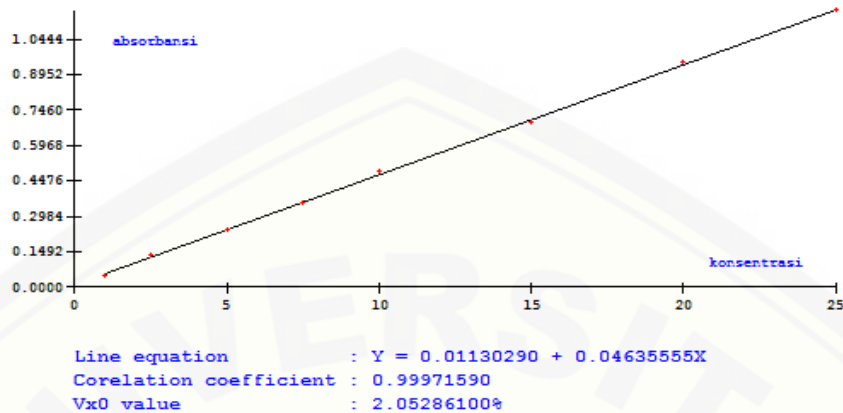
364 nm (Shivappa *et al.*, 2011). Kurva penentuan panjang gelombang meloksikam dalam larutan etanol 96 % dapat dilihat pada Gambar 4.9 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran G.



Gambar 4.9 Kurva penentuan panjang gelombang meloksikam dalam larutan etanol 96 %

b. Hasil Pembuatan Kurva Baku Meloksikam dalam Larutan Etanol 96 %

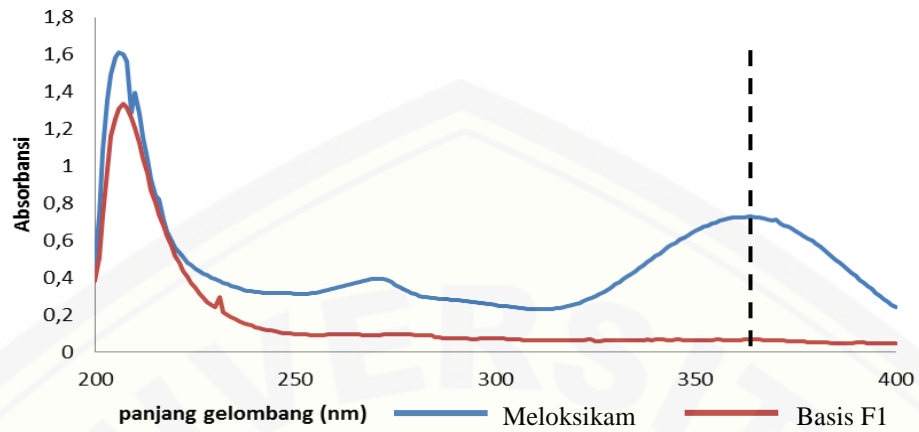
Pembuatan kurva baku meloksikam dalam larutan etanol 96 % dilakukan dengan membuat larutan meloksikam pada delapan titik konsentrasi, diantaranya 1 ppm; 2,5 ppm; 5 ppm; 7,5 ppm; 10 ppm; 15 ppm; 20 ppm; dan 25 ppm. Selanjutnya masing-masing larutan ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 364 nm. Hasil pengukuran kurva baku meloksikam dalam larutan etanol 96 % diperoleh suatu persamaan regresi linier yaitu $y = 0,0464x + 0,0113$ dengan nilai $r = 0,9997$, nilai $V_{x0} = 2,0529$ dan nilai $X_p = 0,9888$. Nilai r dikatakan baik apabila mendekati 1, nilai V_{x0} dikatakan baik apabila berada dalam rentang 0 – 5 dan nilai X_p dikatakan baik apabila lebih kecil dari konsentrasi terendah larutan kurva baku yang digunakan. Hasil kurva baku meloksikam dalam larutan etanol 96 % dapat dilihat pada Gambar 4.10 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran H.



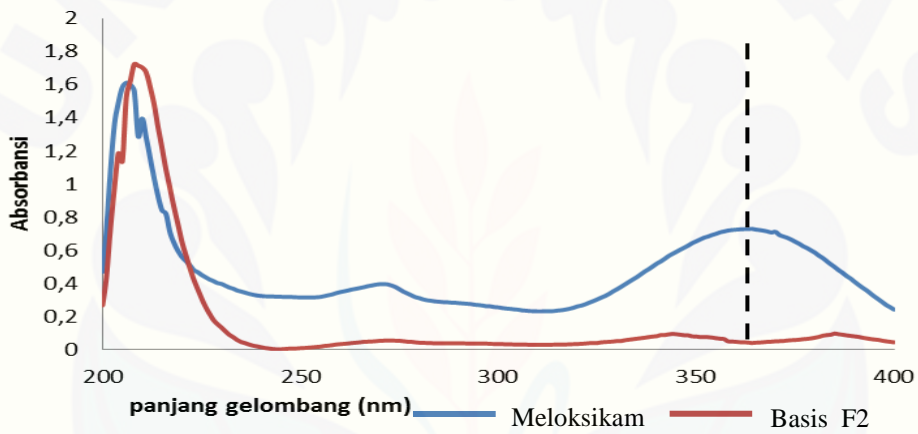
Gambar 4.10 Kurva Baku Meloksikam dalam Larutan Etanol 96 %

c. Hasil Pemeriksaan Pengaruh Basis *Patch* terhadap Serapan Meloksikam

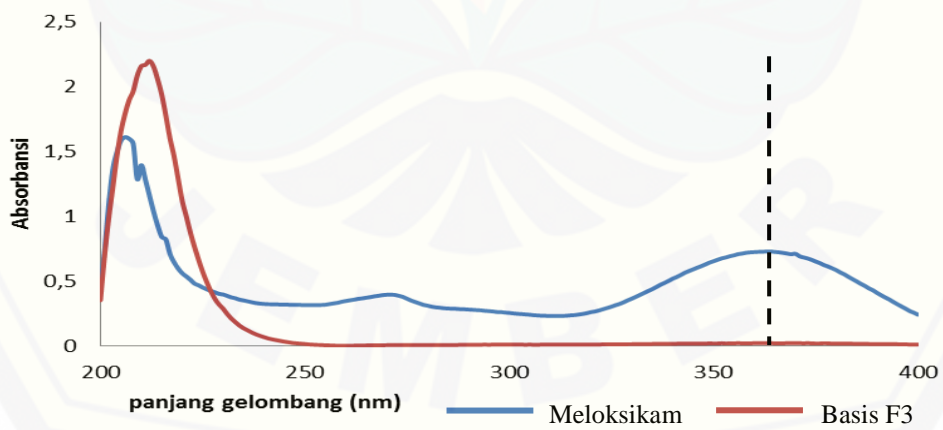
Pengujian pengaruh basis *patch* terhadap serapan meloksikam dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya serapan yang dihasilkan oleh basis pada panjang gelombang 200-400 nm yang dapat mempengaruhi serapan meloksikam pada panjang gelombang maksimumnya. Basis yang digunakan dalam formula yaitu EC, HPMC dan PVP. Hasil dari pengujian ini diharapkan tidak adanya serapan basis pada panjang gelombang maksimum meloksikam sehingga tidak mempengaruhi serapan dan kadar meloksikam. Basis *patch* diekstraksi dengan etanol 96 % dengan bantuan magnetik stirer selama 60 menit dan diamati serapannya dengan spektrofotometri UV-Vis. Hasil pengujian pengaruh basis *patch* terhadap serapan meloksikam menunjukkan bahwa basis *patch* yaitu EC, HPMC dan PVP tidak menunjukkan adanya serapan pada panjang gelombang maksimum meloksikam, sehingga tidak akan mempengaruhi absorbansi meloksikam. Perbandingan kurva serapan antara meloksikam dengan basis *patch* tanpa meloksikam dalam etanol 96 % dapat dilihat pada Gambar 4.11 – 4.13 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran B.



Gambar 4.11 Perbandingan Kurva Serapan Meloksikam dengan Basis *Patch* F1



Gambar 4.12 Perbandingan Kurva Serapan Meloksikam dengan Basis *Patch* F2



Gambar 4.13 Perbandingan Kurva Serapan Meloksikam dengan Basis *Patch* F3

d. Hasil Pengujian Keseragaman Kadar Meloksikam dalam Sediaan *Patch*

Pengujian keseragaman kadar dilakukan untuk mengetahui keseragaman kadar meloksikam dalam sediaan *patch*. *Patch* diekstraksi dengan menggunakan etanol 96 % dengan bantuan magnetik stirer selama 60 menit, kemudian dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 364 nm. Pengujian ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi pada tiap-tiap formula, dan selanjutnya dihitung nilai SD dan CV tiap formula. Secara teoritis dalam larutan mengandung meloksikam dengan konsentrasi 15 ppm. Menurut Huber (2007), rentang kadar yang dipersyaratkan pada pengujian % *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi 15 ppm adalah 80 – 110 % dengan nilai CV kurang dari 7,3 %. Hasil keseragaman kadar *patch* dapat dilihat pada Tabel 4.9 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran I.

Tabel 4.9 Hasil Pengujian Keseragaman Kadar *Patch*

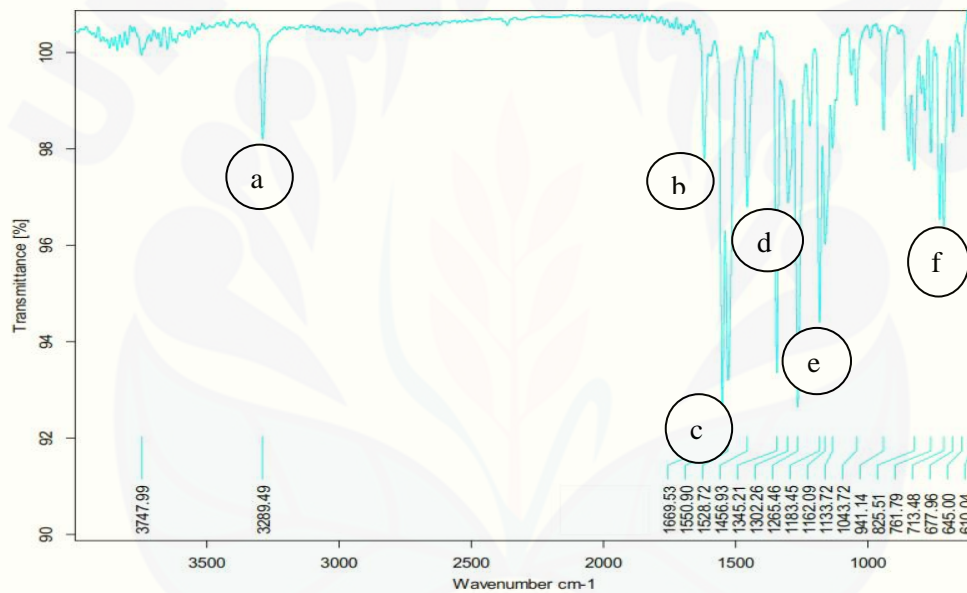
Replikasi	Keseragaman Kadar (%)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	97,513	95,787	98,953
2	99,090	96,080	97,660
3	100,240	96,373	101,107
Rata-rata ± SD	98,947 ± 1,369	96,080 ± 0,293	99,240 ± 1,741
CV	1,384	0,305	1,754

Tabel 4.9 dapat diketahui bahwa keseragaman kadar *patch* berkisar antara 96,080 – 99,240 %, sehingga dari ketiga formula telah memenuhi rentang yang dipersyaratkan yaitu 80 – 110%, sedangkan nilai CV berkisar antara 0,0293 – 1,741 %, dan ketiga formula juga sudah memenuhi rentang persyaratan nilai CV yaitu kurang dari 7,3 % (Huber, 2007).

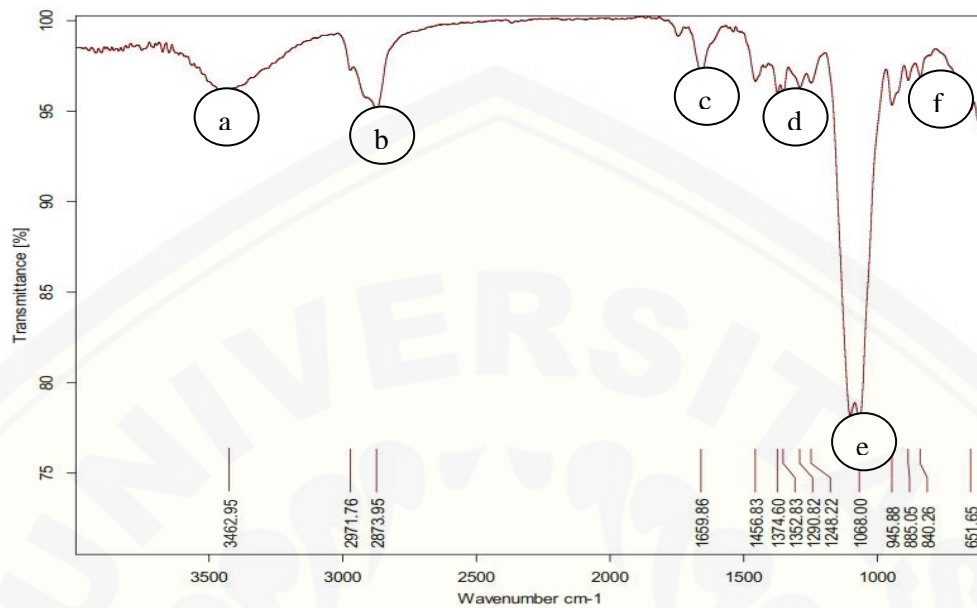
4.6.7 Pengujian FTIR Meloksikam *Patch*

Pengujian dengan menggunakan FTIR bertujuan untuk mengetahui kemungkinan terjadinya interaksi antara meloksikam sebagai bahan aktif dengan polimer *patch* yaitu EC, HPMC, dan PVP. Hasil pengujian FTIR dapat diketahui

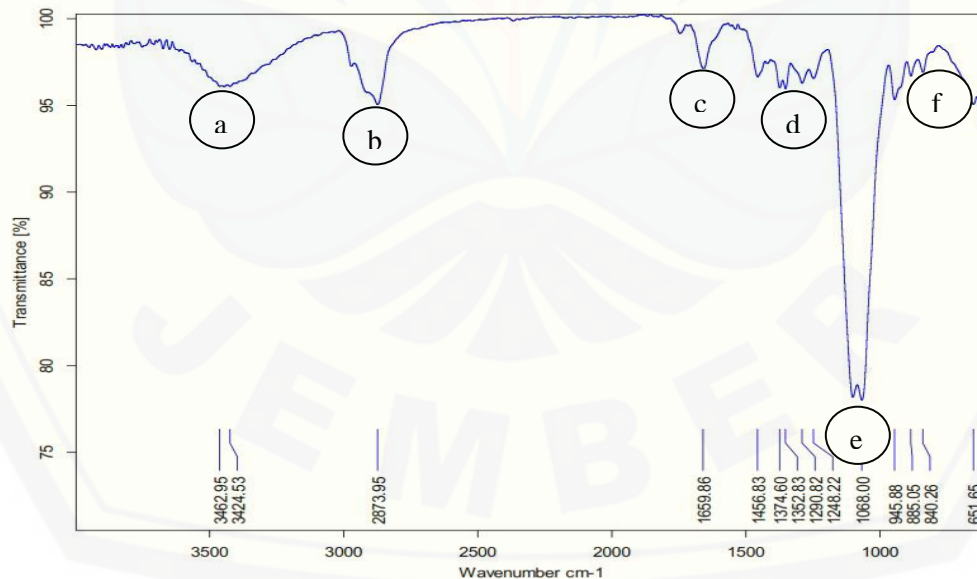
dengan mengidentifikasi karakteristik panjang gelombang meloksikam pada basis *patch* tanpa mengandung meloksikam dan *patch* yang mengandung meloksikam. Identifikasi spektra dilakukan pada panjang gelombang 3200-3550 cm^{-1} yang menunjukkan gugus (-OH), 1550-1650 cm^{-1} yang menunjukkan gugus (-C-NH-), 1350-1470 cm^{-1} yang menunjukkan gugus (CH_3), 1665-1760 cm^{-1} yang menunjukkan gugus (C=O *stretching*), 1163-1346 cm^{-1} yang menunjukkan gugus (S=O), dan 567-846 yang menunjukkan gugus (-CH aromatik dan heteroatomik) (Barhate *et al.*, 2009). Hasil dari pengujian FTIR meloksikam dan basis *patch* dapat dilihat pada Gambar 4.14- 4.17.



Gambar 4.14 Hasil FTIR meloksikam murni (a) $\lambda = 3289,49 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (-OH); (b) $\lambda = 1669,53 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C=O); (c) $\lambda = 1550,90 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (-C-NH-); (d) $\lambda = 1456,93 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH_3); (e) $\lambda = 1265,46 \text{ cm}^{-1}$, $\lambda = 1183,45 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (S=O); (f) $\lambda = 610,04 \text{ cm}^{-1} - 825,51 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH-).

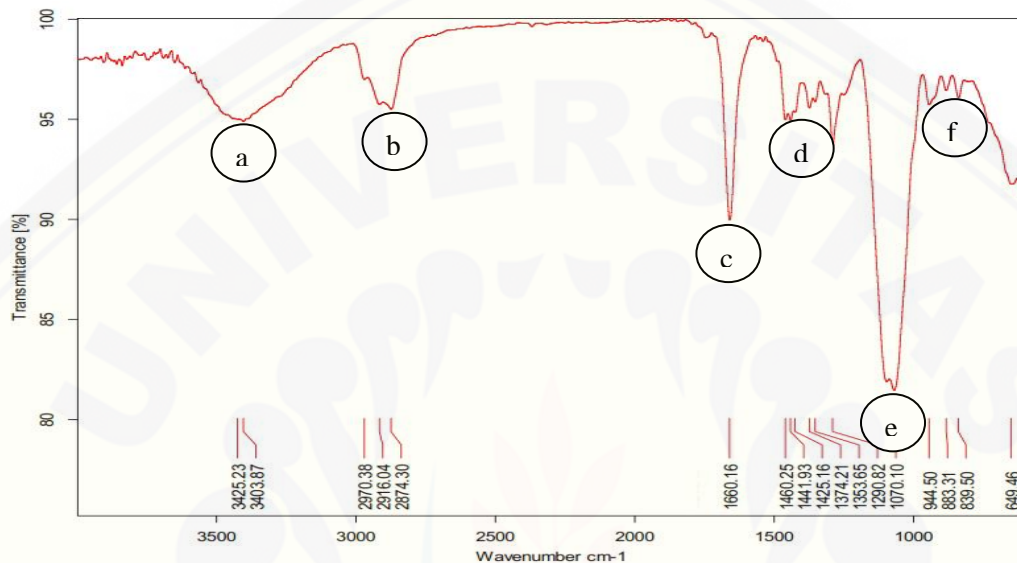


Gambar 4.15 Hasil FTIR basis *patch* formula 1 (a) $\lambda = 3462,95 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (-OH); (b) $\lambda = 2873,95 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C-H *stretch* alkana); (c) $\lambda = 1659,86 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C=C); (d) $\lambda = 1352,83 \text{ cm}^{-1}$ - $\lambda = 1456,83 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH₃); (e) $\lambda = 1068,00 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C-O *stretch* alkohol, asam karboksilat, ester, eter); (f) $\lambda = 651,65 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH-).



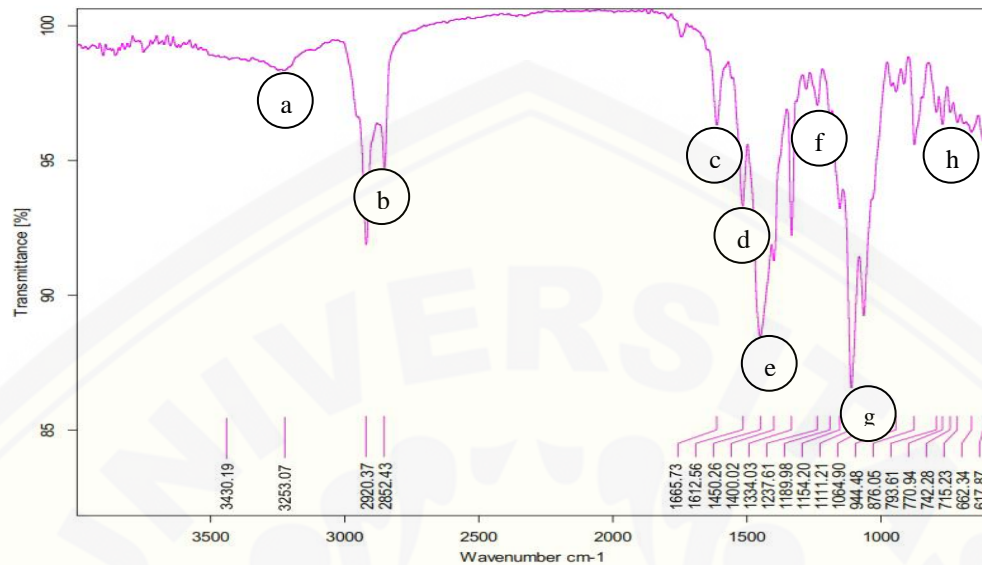
Gambar 4.16 Hasil FTIR basis *patch* formula 2 (a) $\lambda = 3424,53 \text{ cm}^{-1}$, $\lambda = 3462,95 \text{ cm}^{-1}$

merupakan gugus (-OH); (b) $\lambda = 2873,95 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C-H *stretch* alkana); (c) $\lambda = 1659,86 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C=C); (d) $\lambda = 1352,83 \text{ cm}^{-1}$ - $\lambda = 1456,83 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH₃); (e) $\lambda = 1068,00 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C-O *stretch* alkohol, asam karboksilat, ester, eter); (f) $\lambda = 651,65 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH-).

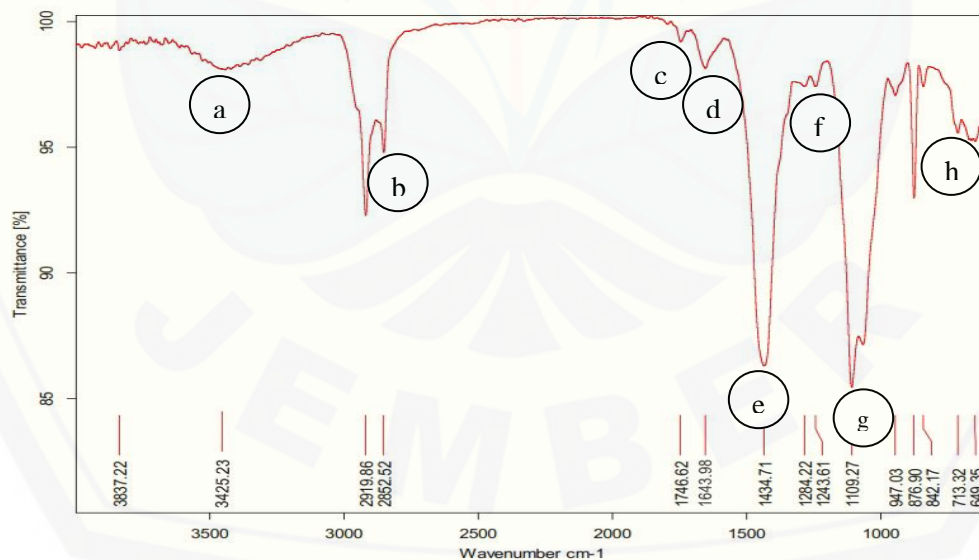


Gambar 4.17 Hasil FTIR basis *patch* formula 3 (a) $\lambda = 3425,23 \text{ cm}^{-1}$, $\lambda = 3403,87 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (-OH); (b) $\lambda = 2874,30 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C-H *stretch* alkana); (c) $\lambda = 1660,16 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C=C); (d) $\lambda = 1353,65 \text{ cm}^{-1}$ - $\lambda = 1460,25 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH₃); (e) $\lambda = 1070,10 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C-O *stretch* alkohol, asam karboksilat, ester, eter); (f) $\lambda = 649,46 \text{ cm}^{-1}$ - $\lambda = 839,50 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH-).

Hasil pengujian FTIR basis *patch* dapat diketahui bahwa panjang gelombang yang teridentifikasi pada basis F1, F2 dan F3 bukan merupakan panjang gelombang utama dari meloksikam, sehingga penggunaan basis EC, HPMC, dan PVP tidak mempengaruhi gugus fungsi meloksikam. Hal ini sesuai dengan penelitian Jayaprakash *et al* (2011) yang menyatakan bahwa penggunaan polimer EC, HPMC dan PVP kompatibel atau tidak menunjukkan adanya interaksi dengan bahan aktif meloksikam. Hasil pengujian FTIR sediaan *patch* dapat dilihat pada Gambar 4.18-4.20

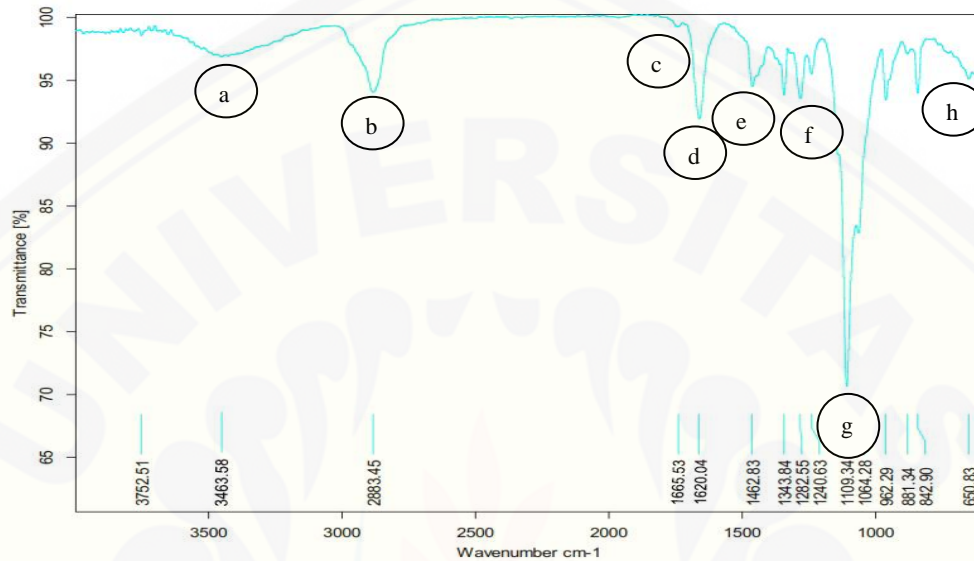


Gambar 4.18 Hasil FTIR *patch* meloksikam formula 1 (a) $\lambda = 3253,07 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (-OH); (b) $\lambda = 2920,37 \text{ cm}^{-1}$, $\lambda = 2852,43 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C-H *stretch* alkana); (c) $\lambda = 1665,73 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C=O); (d) $\lambda = 1612,56 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (-C-NH); (e) $\lambda = 1400,02 \text{ cm}^{-1}$ - $\lambda = 1450,26 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH_3); (f) $\lambda = 1189,98 \text{ cm}^{-1}$ - $\lambda = 1334,03 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (S=O); (g) $\lambda = 1111,21 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C-O *stretch* alkohol, asam karboksilat, ester, eter); (h) $\lambda = 617,87 \text{ cm}^{-1}$ - $\lambda = 793,61 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH-).



Gambar 4.19 Hasil FTIR *patch* meloksikam formula 2 (a) $\lambda = 3425,23 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (-OH); (b) $\lambda = 2919,86 \text{ cm}^{-1}$, $\lambda = 2852,52 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C-H *stretch* alkana); (c) $\lambda = 1746,62 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C=O); (d) $\lambda = 1643,98 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (-C-NH);

(e) $\lambda = 1434,71 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH_3); (f) $\lambda = 1243,61 \text{ cm}^{-1} - \lambda = 1284,22 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus ($\text{S}=\text{O}$); (g) $\lambda = 1109,27 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C-O stretch alkohol, asam karboksilat, ester, eter); (h) $\lambda = 649,35 \text{ cm}^{-1} - \lambda = 842,17 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH-).



Gambar 4.20 Hasil FTIR *patch* meloksikam formula 3 (a) $\lambda = 3463,58 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus ($-\text{OH}$); (b) $\lambda = 2883,45 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C-H stretch alkana); (c) $\lambda = 1665,53 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus ($\text{C}=\text{O}$); (d) $\lambda = 1620,04 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus ($-\text{C-NH}$); (e) $\lambda = 1462,83 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH_3); (f) $\lambda = 1240,63 \text{ cm}^{-1} - \lambda = 1343,84 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus ($\text{S}=\text{O}$); (g) $\lambda = 1109,34 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (C-O stretch alkohol, asam karboksilat, ester, eter); (h) $\lambda = 650,83 \text{ cm}^{-1} - \lambda = 842,90 \text{ cm}^{-1}$ merupakan gugus (CH-).

Hasil pengujian FTIR *patch* meloksikam F1, F2, dan F3 menunjukkan bahwa panjang gelombang yang diperoleh masuk ke dalam rentang panjang gelombang karakteristik meloksikam. Hasil pengujian FTIR menunjukkan tidak adanya pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada panjang gelombang yang dihasilkan, sehingga tidak menyebabkan adanya interaksi gugus fungsi yang dapat mempengaruhi efek terapi meloksikam (Anisree *et al.*, 2012).

4.6.8 Pengujian % *Moisture Content*

Pengujian % *moisture content* bertujuan untuk mengetahui kandungan air dalam sediaan *patch* yang dapat mempengaruhi stabilitas sediaan. Apabila kandungan air terlalu tinggi maka dapat menyebabkan kontaminasi mikroorganisme sehingga stabilitas sediaan akan berkurang (Shivaraj *et al.*, 2010). Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture Analyzer* sebanyak 3 kali replikasi pada tiap-tiap formula, selanjutnya dihitung nilai SD-nya. Hasil pengujian % *moisture content* dapat dilihat pada Tabel 4.10 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran J.

Tabel 4.10 Hasil Pengujian % *Moisture Content Patch*

Replikasi	% <i>moisture content</i>		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	4,770	6,250	8,650
2	4,590	6,340	8,820
3	4,560	6,180	8,980
Rata-rata ± SD	4,640 ± 0,114	6,260 ± 0,080	8,820 ± 0,163

Suatu *patch* dikatakan baik apabila *patch* tersebut kering dan memiliki kandungan air yang sedikit, sehingga stabilitas *patch* akan baik. Rentang kadar air yang dipersyaratkan yaitu 1 – 10% (Kumar *et al.*, 2012^a). Hasil pengujian % *moisture content* menunjukkan bahwa semua *patch* pada tiap formula memiliki nilai yang sudah memenuhi rentang yang dipersyaratkan. Faktor yang dapat mempengaruhi % *moisture content* yaitu sifat fisika kimia dari bahan yang digunakan, seperti *plasticizer* dan polimer. *Plasticizer* yang digunakan yaitu PEG 400 yang bersifat hidrofilik, dan formula menggunakan polimer HPMC dan PVP yang bersifat hidrofilik, sehingga bahan-bahan tersebut dapat meningkatkan nilai % *moisture content* (Snejdrova dan Dittrich, 2012).

Hasil pengujian tiap formula menunjukkan bahwa F3 > F2 > F1 seperti yang ditunjukkan pada Tabel 4.10, sehingga dapat diketahui bahwa PVP memiliki kemampuan untuk meningkatkan % *moisture content* yang lebih besar dibandingkan HPMC. PVP dan HPMC merupakan polimer hidrofilik, tetapi sifat higroskopisitas PVP lebih besar dari pada HPMC, sehingga kemampuan PVP untuk menyerap

kelembaban lingkungan lebih besar dari pada HPMC (Rowe *et al.*, 2009). Nilai % *moisture content* akan proporsional dengan kenaikan jumlah PVP yang digunakan (Anisree *et al.*, 2012).

Berdasarkan data pengujian % *moisture content patch* maka didapat persamaan:

Final Equation in Terms of Real Component

$$Y_1 = 4,64 A + 8,817 B - 1,887 A.B$$

Keterangan , Y = *Moisture content* (%)

A = Proporsi HPMC yang digunakan

B = Proporsi PVP yang digunakan

Final Equation in Terms of Actual Component

$$Y_2 = 0,34 A + 0,647 B - 0,0102 A.B$$

Keterangan , Y = *Moisture content* (%)

A = Jumlah HPMC yang digunakan (%)

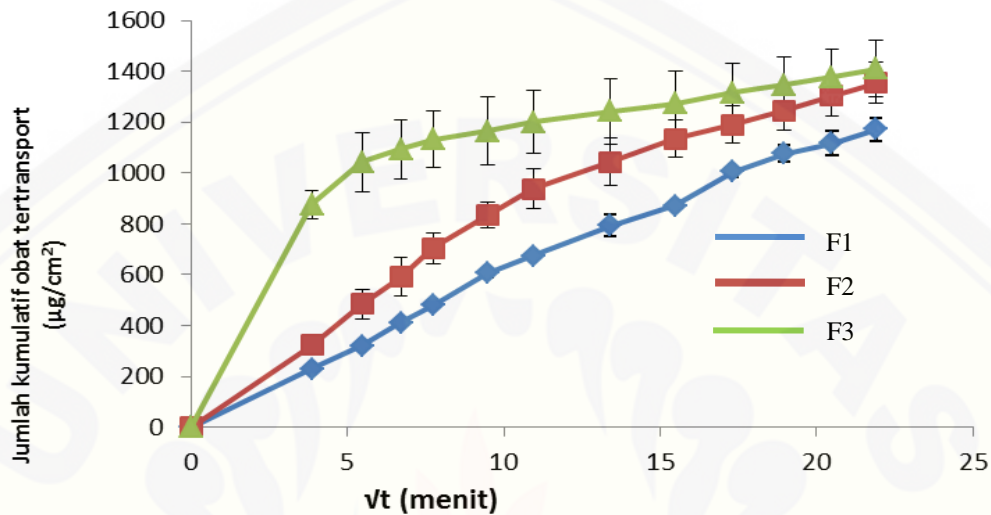
B = Jumlah PVP yang digunakan (%)

Berdasarkan nilai koefisien maka kombinasi antara polimer HPMC dan PVP dapat menurunkan nilai % *moisture content* (-1,887) dari pada penggunaan polimer HPMC (4,64) ataupun PVP (8,817) tanpa kombinasi. Nilai koefisien polimer HPMC dan PVP tanpa kombinasi menunjukkan nilai positif yang dapat diartikan bahwa kedua polimer tersebut dapat meningkatkan nilai % *moisture content*, tetapi penggunaan PVP (8,817) sendiri akan berpengaruh lebih besar untuk meningkatkan % *moisture content* dari pada penggunaan HPMC (4,64) sendiri. Hal ini dikarenakan HPMC dan PVP merupakan polimer yang bersifat higroskopis, tetapi sifat higroskopisitas PVP lebih besar dari pada HPMC (Rowe *et al.*, 2009).

4.6.9 Uji Pelepasan

Pengujian pelepasan dilakukan untuk mengetahui jumlah meloksikam yang tertransport melalui *backing patch* tiap satuan luas dan tiap satuan waktu. Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan alat disolusi metode *paddle over disk* (POD) dan

kemudian dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 364 nm. Hasil uji pelepasan dapat dilihat pada Gambar 4.21 dan Tabel 4.11 Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran K.



Gambar 4.21 Profil pelepasan meloksikam dari tiga formula terhadap menit^{1/2}

Tabel 4.11 Hasil perhitungan laju pelepasan *patch* meloksikam

Replikasi	Laju pelepasan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$)					
	Formula 1	r*	Formula 2	r*	Formula 3	r*
1	46,649	0,994	40,099	0,984	18,177	0,998
2	44,573	0,984	39,426	0,991	21,685	0,989
3	49,533	0,993	41,069	0,976	17,848	0,994
Rata-rata ± SD	46,918 ± 2,490		40,198 ± 0,825		19,237 ± 2,126	

*r = hasil *steady state* dari menit ke-90 sampai ke-480

Hasil uji pelepasan menunjukkan bahwa semakin bertambahnya waktu maka jumlah kumulatif obat yang terlepaskan semakin meningkat. Laju pelepasan meloksikam dapat diketahui dengan membuat kurva hubungan antara Q (jumlah obat yang tertransport persatuan luas) dan \sqrt{t} (waktu)^{1/2}, selanjutnya akan diperoleh suatu persamaan regresi $y = bx + a$. Nilai b adalah *slope* dari persamaan yang diperoleh

yang merupakan *flux* pelepasan. *Flux* pelepasan menunjukkan banyaknya obat yang terlepas tiap satuan luas pada waktu tertentu (Sinko, 2011).

Tabel 4.11 dapat diketahui bahwa rata-rata laju pelepasan pada F1> F2> F3 dengan nilai *flux* pelepasan 46,918 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$ pada formula 1; 40,198 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$ pada formula 2; dan 19,237 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$ pada formula 3. Hasil pengujian pelepasan sediaan *patch* menunjukkan bahwa titik *steady state* dimulai dari menit ke-90 sampai menit ke-480. Kondisi *steady state* ditunjukkan dengan gambaran kurva yang linier. Kurva linier memiliki nilai koefisien korelasi (r) mendekati 1 (Sinko, 2011). Nilai r tabel dengan menggunakan 8 titik yaitu sebesar 0,707 (Suliyanto, 2012), sedangkan nilai r hasil perhitungan pelepasan berkisar antara 0,976 – 0,998 sehingga kurva penentuan laju pelepasan dengan menggunakan 8 titik sudah dapat dikatakan linier.

Berdasarkan data pengujian *flux* pelepasan *patch* maka didapat persamaan :

Final Equation in Terms of Real Component

$$Y_1 = 46,916 A + 19,236 B + 28,480 A.B$$

Keterangan , Y = *flux* ($\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$)

A = Proporsi HPMC yang digunakan

B = Proporsi PVP yang digunakan

Final Equation in Terms of Actual Component

$$Y_2 = 3,446 A + 1,413 B + 0,153 A.B$$

Keterangan , Y = *flux* ($\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$)

A = Jumlah HPMC yang digunakan (%)

B = Jumlah PVP yang digunakan (%)

Berdasarkan nilai koefisien diatas, maka penggunaan polimer HPMC (46,916), PVP (19,236) dan kombinasi HPMC – PVP (28,480) sebagai basis *patch* dapat meningkatkan laju pelepasan meloksikam. *Patch* pada F1 memiliki nilai koefisien *flux* pelepasan yang lebih besar dibandingkan F2 dan F3. Hal ini dikarenakan F1 merupakan formula dengan komposisi polimer HPMC paling banyak. HPMC merupakan polimer hidrofilik yang dapat mengembang (*swellable*) apabila berada

dalam pelarut yang sesuai (Rowe *et al.*, 2009). Polimer yang dapat mengembang (*swellable*) dapat meningkatkan tortuositas dan difusi bahan aktif sehingga mengakibatkan pelepasan obat lebih cepat. Semakin tinggi polimer HPMC yang digunakan maka dapat meningkatkan proses penyerapan air dan hidrasi dari polimer matriks, sehingga obat akan lebih mudah terlepas (Kumar *et al.*, 2012^a).

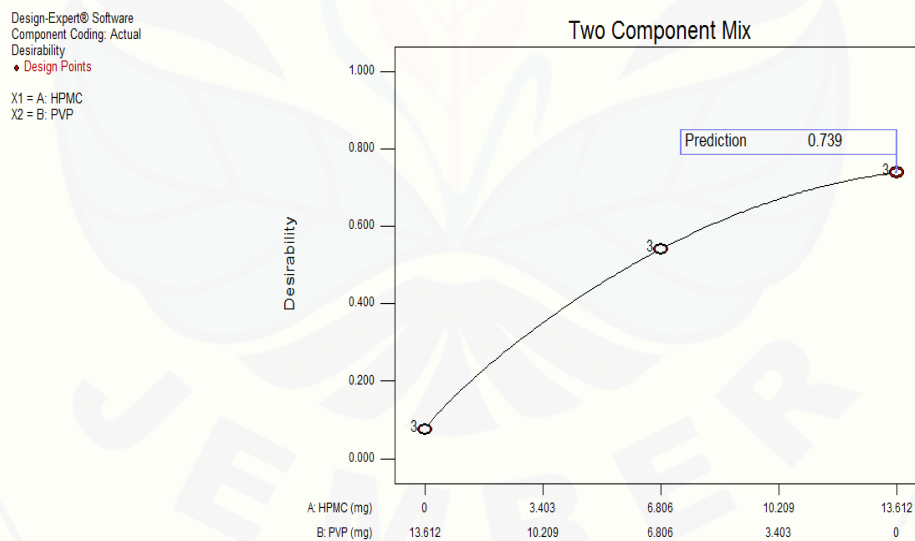
4.7. Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum dapat dilakukan dengan mengolah data respon yang memenuhi persyaratan dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.0.4.1. Respon yang dipilih dalam penentuan formula optimum yaitu nilai % *moisture content* dan *flux* pelepasan. % *moisture content* dipilih karena respon tersebut menunjukkan besarnya kandungan air dalam sediaan *patch* yang dapat mempengaruhi stabilitas sediaan, sedangkan *flux* pelepasan dipilih karena respon *flux* menunjukkan banyaknya jumlah obat yang terlepas dari sediaan. Syarat nilai *flux* yang diharapkan yaitu lebih dari $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ sehingga persyaratan yang dimasukkan ke dalam *software Design Expert trial* versi 9.0.4.1 untuk nilai *flux* adalah maksimum, sedangkan syarat % *moisture content* yang diharapkan yaitu 1 – 10 %. Suatu sediaan akan mempunyai stabilitas yang baik apabila sediaan tersebut mengandung sedikit air sehingga tidak akan mudah terkontaminasi mikroorganisme, oleh karena itu persyaratan yang dimasukkan ke dalam *software Design Expert trial* versi 9.0.4.1 untuk % *moisture content* adalah minimum. Hasil respon yang digunakan untuk menentukan daerah optimum dapat dilihat pada Tabel 4.12

Tabel 4.12 Hasil respon yang digunakan untuk menentukan formula optimum

Formula	Komposisi (%)		Moisture Content (%)	Flux $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$
	HPMC	PVP		
1-1	13,612	0	4,770	46,649
1-2	13,612	0	4,590	44,573
1-3	13,612	0	4,560	49,533
2-1	6,806	6,806	6,250	40,099
2-2	6,806	6,806	6,340	39,426
2-3	6,806	6,806	6,180	41,069
3-1	0	13,612	8,650	18,177
3-2	0	13,612	8,820	21,685
3-3	0	13,612	8,980	17,848

Data masing-masing respon kemudian dianalisis dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.0.4.1 untuk mengetahui efek variabel bebas yaitu HPMC dan PVP terhadap respon. Formula optimum diperoleh dengan menggabungkan *contour plot* dari kedua respon sehingga membentuk suatu kurva hubungan antara proporsi *versus desirability*. Kurva hubungan antara proporsi *versus desirability* dapat dilihat pada Gambar 4.22 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran L.

Gambar 4.22 Kurva hubungan antara proporsi *versus desirability*

Analisis menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.0.4.1 hanya didapatkan satu *solution* yang merupakan titik optimum. Titik optimum ditunjukkan

dengan adanya perpotongan pada titik dengan jumlah HPMC 13,612 % dan jumlah PVP 0 % dengan nilai *moisture content* sebesar 4,640 % dan nilai *flux* sebesar 46,917 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$. Hal ini dikarenakan komposisi HPMC 13,612 % dalam formula *patch* menunjukkan hasil yang paling optimum terhadap nilai % *moisture content* dan *flux* pelepasan. Prediksi formula optimum yang dihasilkan dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.0.4.1 adalah titik yang memenuhi persyaratan yang diinginkan yaitu formula dengan komposisi HPMC 13,612 % dan PVP 0 %.



V. PENUTUP

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Penggunaan polimer HPMC K-4M, PVP K-30 dan kombinasi HPMC K-4M dan PVP K-30 sama-sama dapat meningkatkan laju pelepasan sediaan dispersi padat meloksikam *patch*, tetapi penggunaan HPMC K-4M tanpa kombinasi dapat meningkatkan laju pelepasan lebih besar dibandingkan penggunaan HPMC K-4M yang dikombinasi dengan PVP K-30.
2. Penggunaan polimer PVP K-30 dapat meningkatkan % *moisture content* yang lebih besar dibandingkan penggunaan polimer HPMC K-4M, sedangkan kombinasi antara HPMC K-4M dan PVP K-30 dapat menurunkan nilai % *moisture content* sediaan dispersi padat meloksikam *patch*.
3. Komposisi optimum dari kombinasi polimer HPMC K-4M dan PVP K-30 pada sediaan dispersi padat meloksikam *patch* yaitu formula dengan komposisi polimer HPMC K-4M 13,612 % dan PVP K-30 0 %.

5.2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disarankan :

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas sediaan *patch* tersebut.
2. Perlu dilakukan pengujian menggunakan kulit tikus untuk mengetahui penetrasi dispersi padat meloksikam *patch* secara *in vitro*
3. Perlu dilakukan uji *in vivo* untuk mengetahui efektifitas sediaan *patch*.

DAFTAR PUSTAKA

- Ah, Y. C., Choi, J. K., Choi, Y. K., Ki, H. M., dan Bae, J. H. 2010. A Novel Transdermal Patch Incorporating Meloxicam : In Vitro and In Vivo Characterization. *International Journal of Pharmaceutics* 385 : 12-19.
- Alonso, L dan Fuchs, E. 2003. *Stem Cells of the Skin Epithelium*. USA : Proc Natl Acad Sci.
- Amjad, M., Estheshamuddin. M., Hanifa, S. C., Sabreesh, M., Asia, R., dan Kumar, G. S. 2011. Formulasi and Evaluasi Transdermal Patches of Atenolol. *International Journal for Pharmaceutival and Allied Research*. ISSN 2250 – 0744. Vol. 1 (2). P: 109-119.
- Anisree, G. S., Ramasamy, C., Wesley, J., dan Koshy, B. M. 2012. Formulation of Transdermal Drug Delivery System of Metoprolol Tatrte and its Evaluation. *Journal Pharmaceutical Sciences and Research*. ISSN 0975-1459. Vol. 4 : 1939-1942.
- Ansel, H.C., Allen, L.V., dan Popovich, N.G. 1999. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Seventh Edition*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
- Aronson, H. 1993. Correction Factor for Dissolution Profile Calculation. *JPC*, 82 (1) : 1-3.
- Aronson, J. K. 2005. *Meyler's Side effects of Drug*, Fifteenth Edition. Oxford: Pharmaceutical Press.
- Arunachalam, A., Karthikeyan, M., Kumar, D. V., Prathap. M., Sethuraman, S., Ashutoshkumar, S., dan Manidipa, S. 2010. *Transdermal Drug Delivery System: A Review*. *Current Pharma Research*. Vol. 1 (1): 70-81.
- Barhate, S. D., Shankhpal, G. A., Sharma, A. S., dan Nerkar, P. D. 2009. Formulation of Fast Dissolving Tablet of Meloxicam. *Journal of Pharmacy Research*. ISSN 0974-6943. Vol 2 (4). P: 646-650.
- Bharkatiya, M., Nema, R. K., dan Bhatnagar, M. 2010. Designing and Characterization of Drug Free Patches for Transdermal Application.

- International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. ISSN 0975-248X. Vol. 2 (1) : 35-39.
- Bolton, S. 1997. *Pharmaceutical Statistic Pratical and Clinical Application*, 3 ed. Marcel Dekker inc, New York.
- Chiou, W. L., dan Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System. *J. Pharm. Sci.* Vol. 60 (9) : 1281-1302.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dhiman, S., Singh, T. G., dan Rehni, A. K. 2011. Transdermal Patch : A Recent Approach To New Drug Delivery System. *Internatioanl Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. ISSN 0975-149. Vol. 3. P: 26-34.
- Eroschenko, V. P. *Atlas Histologi diFiore : Dengan Korelasi Fungsional, Ed. 11*. Terjemahan oleh Bram U. Pendit. 2010. Penerbit Buku Kedokteran, EGC.
- Ghughe, S. A., Darekar, A. B., dan Saudagar, R. B. 2014. Solid Dispersion Incorporated Gel system : A Novel Approach In Transdermal Drug Delivery. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. ISSN 2278 – 4357. Vol. (3) : 1752-1766.
- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Anaytical Laboratories Second Edition*. New York : Informa USA, Inc.
- Idson, B., dan Lazarus, J. 1994. ”Semipadat”. In: Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*. Edisi Ketiga. No 2 Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Jafar, M., dan Ali, S. 2011. Studies On Meloxicam Solid Dispersion Incorporated Buccal Patches. *International Research Journal of Pharmacy*. ISSN 2230-84072. Vol. (5) : 220-227.
- Jayaprakash S., Ramkanth S., Anitha P., Alagusundaram M., Saleem M., dan Chetty M.C. 2011. Design and evaluation of monolithic drug in adhesive *transdermal patches* of meloxicam. *Malaysian Journal Of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 8 (2): 25-43.
- Jhawat, V. C., Saini, V., Kamboj, S., dan Maggon, N. 2013. Transdermal Drug Delivery System : Approaches and Advancements in Drug Absorption through Skin. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*. ISSN : 0976-044X. Vol. 20 (1). P: 47-56.

- Kandavilli, S., Nair, V., dan Panchagnula, R. 2002. Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems. *Pharmaceutical Technology Education and Research*.
- Kavitha, K., dan Rajendra, M. M. 2011. Design And Evaluation Of transdermal Films Of Lornoxicam. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. ISSN : 0975-6299. Vol 2. Issue 2. P: 54-62.
- Keleb, E., Sharma R. K., Mosa E. B., Aljahwi, Z., dan Abd-alkadar. 2010. Transdermal Drug Delivery System- Design and Evaluation. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*. Vol. 1 : 201-211.
- Kumar, S. D., Sairam, R., Anandbabu, S., Karpagavalli, L., Maheswaran, A., dan Narayanan, N. 2012^a. Formulation and Evaluation Of Transdermal Patches Of Salbutamol. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. ISSN 0975-8585. Vol. 3. Issue 3. P: 1132-1139.
- Kumar, S. V., Tarun, P., dan Kumar, T. A., 2013^b. Transdermal Drug Delivery System for Non-Steroidal Anti Inflammatory Drug : A Review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. ISSN 2231-6876. Vol 3. Issue 5. P: 3588-3605.
- Margaret, 2008. *Peningkatan Kelarutan Ibuprofen Dengan Metode Dispersi Padat Menggunakan Polietilenglikol 6000*. Depok : Skripsi.
- Martin, A., Swarbrick, J., dan Cammarata, A. 1993. *Farmasi Fisik*, Edisi Ketiga, Jilid 2. Jakarta: UI-Press.
- Mehta, R. 2004. *Topical And Transdermal Drug Delivery*. Grendale : InetCE 221-146-04-054-H01.
- Mitsui, T. 1997. *New Cosmetics Science*. Amsterdam: Elsevier Science B. V.
- Moffat, A. C., Osselton, M. D., Widdop, B., dan Galichet, L. Y. 2005. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, Third Edition. UK: Pharmaceutical Press.
- Nassab, P. R., Rajko, R., dan Revesz, P. S. 2006. Physicochemical Characterization Of Meloxicam–Mannitol Binary Systems. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Vol 41, 1191–1197.
- Okyar, A., Ozsoy, Y., dan Gungor, S. 2012. *Novel Formulation Approaches for Dermal and Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-Inflammantory Drugs, Rheumatoid Arthritis – Treatment, Dr. Andrew Lemmey*. Europe : InTech Europe.
- Patel, D. P., Setty, C. M., Mistry, G. N., Patel, S. L., Patel, T. J., Mistry, P. C., Rana, A. K., Patel, P. K., dan Mishra, R. S. 2009. Development and Evaluation Of

- Ethyl Cellulose-Based Transdermal Films Of Flosemide For Improved In Vitro Skin Permeation. *AAPS Pharm Sci Tech.* Vol. 10 (2). P: 437-442.
- Prabhakara, P., Koland, M., Vijaynarayana, K., Harris, N. M., Shankar, G., Ahmed, M. G., Charyulu, N., dan Satyanarayana, D. 2010. Preperation and Evaluation of Transdermal Patches of Papaverin Hydrochloride. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* ISSN: 0975-7538. Vol 1, Issue 3, 259-266.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* 6th Edition. UK: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Sharma, A., Saini, S., dan Rana, A. C. 2013. Transdermal Drug Delivery system : A Review. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences.* ISSN 2229-3701. Vol. 4 (1). P: 286-292.
- Shenoy, V. S., dan Pandey, S. 2008. Meloxicam-PEG 6000 Solid Dispersion in Rapidly Disintegration Tablets : Preparation, in Vitro and in Vivo Characterization. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 3 (4) : 142-150
- Shirsand, S. B., Ladhane, G. M., Prathap S., dan Prakash P. V. 2012. Design And Evaluation Of Matrix Transdermal Patches Of Meloxicam. *RGUSH J. Pharmacy.* Vol 2 (4): 58-62.
- Shivappa, N., Rao, K. P., Nagoba, B. S., dan Kasture, R. M. 2011. Studies on Meloxicam Microcrystals for Improved Drug Therapy. *Research Journal of Pharmaceutical.* Vol. 2 Issue 3: 480.
- Shivaraj, A., Selvam, R. P., Mani, T. T., dan Sivakumar, T. 2010. Design And Evaluation of Transdermal Drug Delivery of Ketotifen Fumarate. *Int J Pharm Biomed Research.* ISSN 0976-0350. Vol (2) : 42-47.
- Sinko, P. J. 2011. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5.* Jakarta: EGC Kedokteran.
- Sloane, E. 2003. *Anatomi dan Fisiologi Untuk Pemula.* Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran, EGC.
- Snjedrova, E dan Dittrich, M. 2012. Pharmaceutical Applications of Plasticizer Polymers. Dalam Luqman M. (Eds), *Recent Advances in Plasticizer.* P 69 – 90.
- Suliyanto. 2012. *Analisis Statistik – Pendekatan Praktis Dengan Microsoft Excel.* Yogyakarta : CV Andi Offset.

- Sweetman, S.C. 2009. *Martindale : The Complete Drug Reference*. Thirty-sixth Edition. London : Pharmaceutical Press.
- Tranggono, R.I dan Latifah, F. 2007. *Buku Pegangan Ilmu pengetahuan Kosmetik*. Jakarta : PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Ubaidulla, U., Reddy, M. V. S., Ruckmani, K., Ahmad, F. J., dan Khar, R. K. 2007. Transdermal Therapeutic System of Carvedilol : Effect of Hydrophilic and Hydrophobic Matrix on In Vitro and In Vivo Characteristics. *AAPS Pharm Sci Tech*. Vol 8(1). P: 1-8.
- Utami, A.W. 2006. *Pengaruh Kadar Metilselulose 4000 cps terhadap Pelepasan Na Diklofenak dalam Sediaan Lepas Lambat dengan Matriks Etilselulose 10 cps*. Surabaya: Skripsi.
- Vallender, M., Gaur, R., Azizi, M., Gan, J., Hansal, P., Harper, K., Mannan, R., Panchal, A., Patel, K., Rana, J., dan Rogowska, A. 2009. *British Pharmacopoeia 2009*. London: The Stationery Office.
- Vasconcelos, T., Sarmiento, B., dan Costa, P. 2007. Solid Dispersions As Strategy To Improve Oral Bioavailability Of Poor Water Soluble Drugs. *Elsevier : Drug Discovery Today*. Vol 12, Number 23/24. P: 1068-1075.
- Venkatraman, S., Davar, N., Chester, A., dan Kleiner, L. 2002. An Overview of Controlled Release System. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Williams, A. C. dan Barry, B. W. 2004. Penetration Enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56: 603 –618.
- Yadav, B., Saroha, K., dan Sharma, B. 2011. Transdermal Patch : A Discrete Dosage Form. *Int J Curr Pharm. Res*. Vol.3 (3): 98-108.
- Yener, G., Uner, M., Ganullu, U., Yildirim, S., dan Kilic, P. 2010. Design of Meloxicam and Lornoxicam Transdermal Patches : Preparation, Physical Characterization, ex Vivo and in vivo Studies. *Chem. Pharm. Bull* 58 (11), 1466-1473

LAMPIRAN

A. Tabulasi Randemen Dispersi Padat Meloksikam – PEG 6000

Berat bahan awal = 37,80 gram

Berat dispersi padat = 37,30 gram

% Randemen = $\frac{37,30 \text{ gram}}{37,80 \text{ gram}} \times 100\% = 98,67\%$

B. Tabulasi Hasil Serapan Meloksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 Pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,469	251	0,314	302	0,248	353	0,683
201	0,734	252	0,314	303	0,246	354	0,692
202	1,087	253	0,314	304	0,243	355	0,699
203	1,358	254	0,316	305	0,241	356	0,708
204	1,491	255	0,318	306	0,237	357	0,713
205	1,583	256	0,323	307	0,235	358	0,719
206	1,611	257	0,328	308	0,233	359	0,722
207	1,599	258	0,333	309	0,232	360	0,724
208	1,562	259	0,341	310	0,231	361	0,726
209	1,287	260	0,347	311	0,231	362	0,727
210	1,395	261	0,352	312	0,231	363	0,728
211	1,282	262	0,357	313	0,231	364	0,729
212	1,159	263	0,363	314	0,233	365	0,725
213	1,036	264	0,367	315	0,236	366	0,722
214	0,928	265	0,372	316	0,238	367	0,718
215	0,841	266	0,377	317	0,242	368	0,713
216	0,821	267	0,383	318	0,247	369	0,707
217	0,711	268	0,387	319	0,253	370	0,711
218	0,646	269	0,392	320	0,261	371	0,692
219	0,598	270	0,395	321	0,266	372	0,683
220	0,561	271	0,396	322	0,274	373	0,675
221	0,536	272	0,394	323	0,284	374	0,664

222	0,511	273	0,387	324	0,293	375	0,651
223	0,481	274	0,378	325	0,303	376	0,639
224	0,468	275	0,364	326	0,314	377	0,624
225	0,451	276	0,35	327	0,324	378	0,613
226	0,437	277	0,339	328	0,337	379	0,599
227	0,424	278	0,328	329	0,352	380	0,585
228	0,414	279	0,317	330	0,365	381	0,567
229	0,402	280	0,311	331	0,379	382	0,552
230	0,397	281	0,303	332	0,394	383	0,533
231	0,386	282	0,298	333	0,409	384	0,515
232	0,375	283	0,295	334	0,424	385	0,498
233	0,368	284	0,291	335	0,438	386	0,479
234	0,357	285	0,289	336	0,455	387	0,463
235	0,351	286	0,287	337	0,472	388	0,444
236	0,344	287	0,286	338	0,486	389	0,429
237	0,337	288	0,284	339	0,502	390	0,409
238	0,331	289	0,283	340	0,519	391	0,391
239	0,327	290	0,281	341	0,532	392	0,374
240	0,324	291	0,279	342	0,548	393	0,358
241	0,322	292	0,277	343	0,565	394	0,339
242	0,321	293	0,275	344	0,578	395	0,321
243	0,321	294	0,271	345	0,591	396	0,304
244	0,319	295	0,269	346	0,604	397	0,287
245	0,319	296	0,266	347	0,616	398	0,269
246	0,318	297	0,262	348	0,629	399	0,256
247	0,317	298	0,261	349	0,643	400	0,241
248	0,317	299	0,257	350	0,654		
249	0,316	300	0,255	351	0,665		
250	0,315	301	0,251	352	0,676		

C. Hasil Perhitungan Kurva Baku Meloksikam Dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$

Method	: Linearity
Probability	: 95%
Number of data	: 7
Line equation	: $Y = -0.02029519 + 0.03787137X$
Corelation coefficient	: 0.99965260
Sy value	: 0.00899054
Vx0 value	: 1.95503200%
Xp value	: 1.16084700

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)
 The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)
 The Xp value is OK (< 2.50000000)

D. Tabulasi Perhitungan Berat Dispersi Padat Meloksikam yang Digunakan dalam Formula

- Preparasi dispersi padat meloksikam

$$\frac{25 \text{ mg}}{50 \text{ mg}} \times 1000 \text{ ppm} = 500 \text{ ppm}$$

$$\frac{1 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} \times 500 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$$
- Hasil percobaan penetapan kadar dispersi padat meloksikam dengan spektrofotometri UV-Vis
 - ✓ Replikasi 1 = 9,745 ppm
 - ✓ Replikasi 2 = 9,853 ppm
 - ✓ Replikasi 3 = 9,906 ppm
- Perhitungan
 - Replikasi 1 → 9,745 ppm dalam 50 ml

$$= 9,745 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 50 \text{ ml}$$

$$= 487,25 \text{ } \mu\text{g}, \text{ setara dalam 1 ml}$$

$$\rightarrow 487,25 \times 50 \text{ ml}$$

$$= 24362,5 \text{ } \mu\text{g}$$

$$= 24,3625 \text{ mg}$$

$$\frac{24,3625 \text{ mg}}{25 \text{ mg}} \times 100 \% = 97,45 \%$$
 - Replikasi 2 → 9,853 ppm dalam 50 ml

$$= 9,853 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 50 \text{ ml}$$

$$\begin{aligned}
 &= 492,65 \mu\text{g}, \text{ setara dalam } 1 \text{ ml} \\
 &\rightarrow 492,65 \times 50 \text{ ml} \\
 &= 24632,5 \mu\text{g} \\
 &= 24,6325 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

$$\frac{24,6325 \text{ mg}}{25 \text{ mg}} \times 100 \% = 98,53 \%$$

- Replikasi 3 \rightarrow 9,906 ppm dalam 50 ml
 - = 9,906 $\mu\text{g/ml}$ \times 50 ml
 - = 495,30 μg , setara dalam 1 ml
 - \rightarrow 495,30 \times 50 ml
 - = 24765 μg
 - = 24,765 mg

$$\frac{24,765 \text{ mg}}{25 \text{ mg}} \times 100 \% = 99,06 \%$$

$$\text{rata-rata, } \frac{97,45 \% + 98,53 \% + 99,06 \%}{3} = 98,35 \%$$

$$\text{sehingga, } \frac{98,35 \%}{100} \times 25 \text{ mg} = 24,5875 \text{ mg}$$

$$\text{jadi, } \frac{7,5 \text{ mg}}{24,5875 \text{ mg}} \times 225 \text{ mg} = 68,5 \text{ mg}$$

E. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch*

E.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch* Formula 1

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,060	0,060	0,060
Titik 2	0,070	0,060	0,060
Titik 3	0,060	0,060	0,060
Titik 4	0,060	0,060	0,060
Titik 5	0,060	0,070	0,060
Rata-rata \pm SD	0,062 \pm 0,044	0,062 \pm 0,044	0,060 \pm 0
Total rata-rata \pm SD		0,062 \pm 0,029	

E.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch* Formula 2

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,050	0,050	0,050
Titik 2	0,050	0,050	0,050
Titik 3	0,050	0,050	0,050
Titik 4	0,050	0,050	0,050
Titik 5	0,050	0,050	0,050
Rata-rata ± SD	0,050 ± 0	0,050 ± 0	0,050 ± 0
Total rata-rata ± SD		0,050 ± 0	

E.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch* Formula 3

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,030	0,030	0,030
Titik 2	0,030	0,030	0,030
Titik 3	0,030	0,030	0,030
Titik 4	0,030	0,030	0,030
Titik 5	0,030	0,030	0,030
Rata-rata ± SD	0,030 ± 0	0,030 ± 0	0,030 ± 0
Total rata-rata ± SD		0,030 ± 0	

F. Tabulasi Hasil Pengujian Bobot *Patch*F.1 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot *Patch* Formula 1

No	Bobot <i>Backing</i> (mg)	Bobot <i>Patch</i> (mg)	Bobot Sediaan (mg)
1	320	810	490
2	330	810	480
3	320	790	470
4	320	790	470
5	330	800	470
Rata-rata ± SD			476 ± 8,94

F.2 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot *Patch* Formula 2

No	Bobot <i>Backing</i> (mg)	Bobot <i>Patch</i> (mg)	Bobot Sediaan (mg)
1	330	840	510
2	320	850	530
3	300	810	510
4	310	850	540
5	320	860	540
Rata-rata \pm SD			526 \pm 15,16

F.3 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot *Patch* Formula 3

No	Bobot <i>Backing</i> (mg)	Bobot <i>Patch</i> (mg)	Bobot Sediaan (mg)
1	310	850	540
2	300	830	530
3	330	860	530
4	320	870	550
5	330	880	550
Rata-rata \pm SD			540 \pm 10

G. Tabulasi Hasil Serapan Meloksikam dalam Larutan Etanol 96 % Pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,899	251	0,649	302	0,579	353	1,564
201	1,171	252	0,649	303	0,572	354	1,584
202	1,482	253	0,651	304	0,563	355	1,606
203	1,720	254	0,658	305	0,556	356	1,623
204	1,920	255	0,668	306	0,549	357	1,640
205	2,060	256	0,682	307	0,543	358	1,654
206	2,283	257	0,698	308	0,536	359	1,666
207	2,433	258	0,717	309	0,532	360	1,676
208	2,362	259	0,739	310	0,529	361	1,684
209	2,447	260	0,756	311	0,527	362	1,689
210	2,396	261	0,772	312	0,526	363	1,690
211	2,255	262	0,791	313	0,526	364	1,690
212	2,056	263	0,811	314	0,528	365	1,688
213	1,820	264	0,828	315	0,531	366	1,683
214	1,615	265	0,842	316	0,536	367	1,678

215	1,253	266	0,859	317	0,544	368	1,672
216	1,323	267	0,873	318	0,553	369	1,653
217	1,210	268	0,885	319	0,564	370	1,643
218	1,145	269	0,898	320	0,576	371	1,625
219	1,075	270	0,910	321	0,590	372	1,610
220	1,031	271	0,918	322	0,606	373	1,591
221	0,993	272	0,922	323	0,626	374	1,568
222	0,964	273	0,918	324	0,645	375	1,544
223	0,938	274	0,906	325	0,665	376	1,516
224	0,927	275	0,883	326	0,690	377	1,489
225	0,915	276	0,854	327	0,715	378	1,464
226	0,906	277	0,827	328	0,742	379	1,434
227	0,900	278	0,798	329	0,774	380	1,399
228	0,895	279	0,772	330	0,804	381	1,364
229	0,889	280	0,751	331	0,835	382	1,327
230	0,885	281	0,733	332	0,871	383	1,284
231	0,877	282	0,719	333	0,905	384	1,247
232	0,865	283	0,709	334	0,935	385	1,210
233	0,850	284	0,700	335	0,969	386	1,170
234	0,833	285	0,691	336	1,008	387	1,127
235	0,814	286	0,684	337	1,050	388	1,086
236	0,795	287	0,680	338	1,081	389	1,048
237	0,776	288	0,675	339	1,117	390	1,003
238	0,755	289	0,669	340	1,156	391	0,962
239	0,739	290	0,664	341	1,192	392	0,922
240	0,725	291	0,658	342	1,227	393	0,887
241	0,712	292	0,652	343	1,269	394	0,840
242	0,703	293	0,646	344	1,300	395	0,802
243	0,698	294	0,639	345	1,332	396	0,763
244	0,691	295	0,633	346	1,365	397	0,721
245	0,682	296	0,625	347	1,394	398	0,678
246	0,675	297	0,617	348	1,427	399	0,644
247	0,667	298	0,611	349	1,460	400	0,608
248	0,662	299	0,604	350	1,487		
249	0,657	300	0,596	351	1,510		
250	0,651	301	0,588	352	1,539		

H. Tabulasi Serapan Larutan Baku Meloksikam Dalam Etanol 96 %

Konsentrasi (ppm)	Serapan pada 364 nm
1,00	0,052
2,50	0,133
5,00	0,240
7,50	0,354
10,0	0,490
15,0	0,694
20,0	0,949
25,0	1,165

```

Method          : Linearity
Probability     : 95%
Number of data  : 8
Line equation   : Y = 0.01130290 + 0.04635555X
Correlation coefficient : 0.99971590
Sy value       : 0.01022986
Vx0 value     : 2.05286100%
Xp value      : 0.98880530

The Correlation coefficient is fullfilled the requirement ( > 0.99 )
The Vx0 value is fullfilled the requirement ( 0% to 5% )
The Xp value is OK ( < 1.00000000 )

```

I. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Kadar Patch Meloksikam

- Persamaan regresi penetapan kadar meloksikam

$$y = 0,0464x + 0,0113$$

- Kadar meloksikam secara teoritis

$$\frac{7,5 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \times 1000 \text{ ppm} = 150 \text{ ppm}$$

$$\frac{1 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 150 \text{ ppm} = 15 \text{ ppm}$$

I.1 Tabulasi Hasil Kadar Meloksikam dalam Sediaan *Patch* F1

Formula 1	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1-1	0,690	14,627	97,513 %
1-2	0,701	14,864	99,090 %
1-3	0,709	15,036	100,240 %
Rata – rata ± SD		98,947 ± 1,369 %	
CV		1,384 %	

- Kadar 1-1

$$y = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,690 = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,0464 x = 0,690 - 0,0113$$

$$x = 14,627 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{14,627 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,513\%$$

- Kadar 1-2

$$y = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,701 = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,0464 x = 0,701 - 0,0113$$

$$x = 14,864 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{14,864 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,090\%$$

- Kadar 1-3

$$y = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,709 = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,0464 x = 0,709 - 0,0113$$

$$x = 15,036 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{15,036 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 100,24\%$$

I.2 Tabulasi Hasil Kadar Meloksikam dalam Sediaan *Patch* F2

Formula 2	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
2-1	0,678	14,368	95,787 %
2-2	0,680	14,412	96,080 %
2-3	0,682	14,456	96,373 %
Rata – rata ± SD		96,080 ± 0,293 %	
CV		0,305 %	

- Kadar 2-1

$$y = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,678 = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,0464 x = 0,678 - 0,0113$$

$$x = 14,368 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{14,368 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,787\%$$

- Kadar 2-2

$$y = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,680 = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,0464 x = 0,680 - 0,0113$$

$$x = 14,412 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{14,412 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,080\%$$

- Kadar 2-3

$$y = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,682 = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,0464 x = 0,682 - 0,0113$$

$$x = 14,456 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{14,456 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,373\%$$

I.3 Tabulasi Hasil Kadar Meloksikam dalam Sediaan *Patch* F3

Formula 2	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
3-1	0,700	14,843	98,953 %
3-2	0,691	14,649	97,660 %
3-3	0,715	15,166	101,107 %
Rata – rata ± SD			99,240 ± 1,741 %
CV			1,754 %

- Kadar 3-1

$$y = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,700 = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,0464 x = 0,700 - 0,0113$$

$$x = 14,843 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{14,843 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,953\%$$

- Kadar 3-2

$$y = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,691 = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,0464 x = 0,691 - 0,0113$$

$$x = 14,649 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{14,649 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,660\%$$

- Kadar 3-3

$$y = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,715 = 0,0464x + 0,0113$$

$$0,0464 x = 0,715 - 0,0113$$

$$x = 15,166 \text{ ppm}$$

$$\% \text{ Recovery} = \frac{15,166 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 101,107\%$$

J. Hasil Tabulasi Perhitungan % Moisture Content

$$\% \text{ MC} = \frac{B0 - B1}{B0} \times 100\%$$

Keterangan, % MC : Kadar *Moisture Content*

B0 : Berat awal *patch*

B1 : Berat akhir *patch*

J.1 Tabulasi Hasil *Moisture Content Patch F1*

$$\% \text{ MC} = \frac{4,61 - 4,39}{4,61} \times 100\% = 4,77\%$$

$$\% \text{ MC} = \frac{4,79 - 4,57}{4,79} \times 100\% = 4,59\%$$

$$\% \text{ MC} = \frac{4,59 - 4,38}{4,59} \times 100\% = 4,64\%$$

Formula 1	Berat awal (gram)	Berat akhir (gram)	% <i>Moisture content</i>
Replikasi 1	4,610	4,390	4,770 %
Replikasi 2	4,790	4,570	4,590 %
Replikasi 3	4,590	4,380	4,560 %
Rata-rata ± SD			4,640 ± 0,114 %

J.2 Tabulasi Hasil *Moisture Content Patch F2*

$$\% MC = \frac{4,16 - 3,90}{4,16} \times 100\% = 6,25 \%$$

$$\% MC = \frac{4,57 - 4,28}{4,57} \times 100\% = 6,34 \%$$

$$\% MC = \frac{4,85 - 4,55}{4,85} \times 100\% = 6,18 \%$$

Formula 2	Berat awal (gram)	Berat akhir (gram)	% <i>Moisture content</i>
Replikasi 1	4,160	3,900	6,250 %
Replikasi 2	4,570	4,280	6,340 %
Replikasi 3	4,850	4,550	6,180 %
Rata-rata ± SD			6,260 ± 0,080 %

J.3 Tabulasi Hasil *Moisture Content Patch F3*

$$\% MC = \frac{4,16 - 3,80}{4,16} \times 100\% = 8,65 \%$$

$$\% MC = \frac{4,08 - 3,72}{4,08} \times 100\% = 8,82 \%$$

$$\% MC = \frac{4,12 - 3,75}{4,12} \times 100\% = 8,98 \%$$

Formula 3	Berat awal (gram)	Berat akhir (gram)	% <i>Moisture content</i>
Replikasi 1	4,160	3,800	8,650 %
Replikasi 2	4,080	3,720	8,820 %
Replikasi 3	4,120	3,750	8,980 %
Rata-rata ± SD			8,820 ± 0,163 %

K. Hasil Pengujian Pelepasan Meloksikam

K.1 Tabulasi hasil kadar meloksikam tertransport pada pengujian pelepasan meloksikam pada sediaan *patch* formula 1

- Replikasi 1

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	absorbansi	absorbansi tn-t0	kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,8730	0,103	0,103	3,253	0	1626,500	230,2194
30	5,4772	0,146	0,146	4,388	0,03253	2210,265	312,8471
45	6,7082	0,196	0,196	5,707	0,07641	2891,705	409,3001
60	7,7460	0,226	0,226	6,498	0,13348	3315,740	469,3192
90	9,4868	0,302	0,302	8,504	0,19846	4351,230	615,8854
120	10,954	0,336	0,336	9,402	0,28350	4842,250	685,3857
180	13,416	0,405	0,405	11,222	0,37751	5799,755	820,9137
240	15,492	0,434	0,434	11,987	0,48973	6238,365	882,9958
300	17,321	0,494	0,494	13,569	0,60960	7089,300	1003,439
360	18,974	0,533	0,533	14,599	0,74529	7672,145	1085,937
420	20,494	0,555	0,555	15,179	0,89128	8035,140	1137,316
480	21,909	0,572	0,572	15,628	1,04307	8335,535	1179,835

- Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	absorbansi	absorbansi tn-t0	kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,8730	0,095	0,095	3,042	0	1521,000	215,2870
30	5,4772	0,153	0,153	4,572	0,03042	2301,210	325,7200
45	6,7082	0,194	0,194	5,654	0,07614	2865,070	405,5300
60	7,7460	0,235	0,235	6,736	0,13268	3434,340	486,1060
90	9,4868	0,285	0,285	8,055	0,20004	4127,520	584,2210
120	10,954	0,322	0,322	9,031	0,28059	4655,800	658,9940
180	13,416	0,364	0,364	10,139	0,37090	5254,950	743,8000

240	15,492	0,419	0,419	11,591	0,47229	6031,650	853,7360
300	17,321	0,486	0,486	13,359	0,58820	6973,600	987,0630
360	18,974	0,510	0,510	13,992	0,72179	7356,900	1041,320
420	20,494	0,515	0,515	14,124	0,86171	7492,860	1060,560
480	21,909	0,542	0,542	14,836	1,00295	7919,480	1120,940

- Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	absorbansi	absorbansi $t_n - t_0$	kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,8730	0,110	0,110	3,438	0	1719,000	234,3120
30	5,4772	0,153	0,153	4,572	0,03438	2303,190	326,0000
45	6,7082	0,201	0,201	5,839	0,08010	2959,550	418,9030
60	7,7460	0,232	0,232	6,657	0,13849	3397,750	480,9260
90	9,4868	0,302	0,302	8,504	0,20506	4354,530	616,3520
120	10,954	0,332	0,332	9,295	0,29010	4792,550	678,3510
180	13,416	0,401	0,401	11,116	0,38305	5749,530	813,8040
240	15,492	0,431	0,431	11,907	0,49421	6200,610	877,6510
300	17,321	0,506	0,506	13,886	0,61328	7249,640	1026,130
360	18,974	0,542	0,542	14,836	0,75214	7794,070	1103,190
420	20,494	0,564	0,564	15,417	0,90050	8158,750	1154,810
480	21,909	0,589	0,589	16,076	1,05467	8565,340	1212,360

- Kumulatif R1, R2 dan R3

t (menit)	kadar meloksikam per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	F1 R1	F1 R2	F1 R3	Rata-Rata \pm SD
0	0	0	0	0 \pm 0
15	230,2194	215,2870	234,3120	226,606 \pm 10,014
30	312,8471	325,7200	326,0000	321,522 \pm 7,5140
45	409,3001	405,5300	418,9030	411,244 \pm 6,8950
60	469,3192	486,1060	480,9260	478,783 \pm 8,5959
90	615,8854	584,2210	616,3520	605,486 \pm 18,417
120	685,3857	658,9940	678,3510	674,243 \pm 13,666
180	820,9137	743,8000	813,8040	792,839 \pm 42,618
240	882,9958	853,7360	877,6510	871,460 \pm 15,581

300	1003,439	987,0630	1026,130	1005,54 ± 19,618
360	1085,937	1041,320	1103,190	1076,81 ± 31,927
420	1137,316	1060,560	1154,810	1117,56 ± 50,134
480	1179,835	1120,940	1212,360	1171,04 ± 46,339

K.2 Tabulasi hasil kadar meloksikam tertransport pada pengujian pelepasan meloksikam pada sediaan *patch* formula 2

- Replikasi 1

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	absorbansi	absorbansi tn-t0	Kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,8730	0,145	0,145	4,361	0	2180,500	308,6340
30	5,4772	0,228	0,228	6,551	0,04361	3297,310	466,7100
45	6,7082	0,298	0,298	8,398	0,10912	4253,560	602,0610
60	7,7460	0,358	0,358	9,981	0,19310	5087,050	720,0350
90	9,4868	0,418	0,418	11,564	0,29291	5928,460	839,1300
120	10,954	0,473	0,473	13,016	0,40855	6712,280	950,0740
180	13,416	0,524	0,524	14,361	0,53871	7449,860	1054,470
240	15,492	0,566	0,566	15,469	0,68232	8075,660	1143,050
300	17,321	0,576	0,576	15,734	0,83701	8285,510	1172,750
360	18,974	0,602	0,602	16,419	0,99435	8706,680	1232,370
420	20,494	0,636	0,636	17,316	1,15854	9237,270	1307,470
480	21,909	0,669	0,669	18,187	1,33170	9759,350	1381,370

- Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	absorbansi	absorbansi tn-t0	Kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,8730	0,144	0,144	4,335	0	2167,500	306,7940
30	5,4772	0,213	0,213	6,155	0,04335	3099,180	438,6660
45	6,7082	0,248	0,248	7,079	0,10490	3591,950	508,4150

60	7,7460	0,315	0,315	8,847	0,17569	4511,350	638,5480
90	9,4868	0,387	0,387	10,747	0,26416	5505,580	779,2750
120	10,954	0,422	0,422	11,670	0,37163	6020,820	852,2030
180	13,416	0,469	0,469	12,910	0,48833	6699,170	948,2190
240	15,492	0,523	0,523	14,335	0,61743	7476,220	1058,200
300	17,321	0,555	0,555	15,179	0,76078	7969,890	1128,080
360	18,974	0,575	0,575	15,707	0,91257	8309,790	1176,190
420	20,494	0,594	0,594	16,208	1,06964	8638,820	1222,760
480	21,909	0,610	0,610	16,630	1,23172	8930,860	1264,100

- Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	absorbansi	absorbansi $t_n - t_0$	Kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,8730	0,168	0,168	4,968	0	2484,000	351,5920
30	5,4772	0,271	0,271	7,686	0,04968	3867,840	547,4649
45	6,7082	0,328	0,328	9,189	0,12654	4657,770	659,2738
60	7,7460	0,377	0,377	10,483	0,21843	5350,720	757,3552
90	9,4868	0,440	0,440	12,145	0,32326	6234,130	882,3963
120	10,954	0,504	0,504	13,834	0,44471	7139,360	1010,524
180	13,416	0,563	0,563	15,390	0,58305	7986,530	1130,435
240	15,492	0,597	0,597	16,287	0,73695	8511,980	1204,808
300	17,321	0,627	0,627	17,079	0,89982	8989,410	1272,386
360	18,974	0,650	0,650	17,686	1,07061	9378,310	1327,432
420	20,494	0,671	0,671	18,240	1,24747	9743,740	1379,155
480	21,909	0,685	0,685	18,609	1,42987	10019,40	1418,179

- Kumulatif R1, R2, dan R3

T (menit)	kadar meloksikam per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	F2 R1	F2 R2	F2 R3	Rata-Rata \pm SD
0	0	0	0	0 \pm 0
15	308,6340	306,7940	351,5920	322,340 \pm 25,349
30	466,7100	438,6660	547,4649	484,280 \pm 56,487
45	602,0610	508,4150	659,2738	589,916 \pm 76,159
60	720,0350	638,5480	757,3552	705,312 \pm 60,756

90	839,1300	779,2750	882,3963	833,600 ± 51,782
120	950,0740	852,2030	1010,524	937,600 ± 79,894
180	1054,470	948,2190	1130,435	1044,374 ± 91,526
240	1143,050	1058,200	1204,808	1135,352 ± 73,606
300	1172,750	1128,080	1272,386	1191,072 ± 73,877
360	1232,370	1176,190	1327,432	1245,330 ± 76,449
420	1307,470	1222,760	1379,155	1303,128 ± 78,288
480	1381,370	1264,100	1418,179	1354,549 ± 80,464

K.3 Tabulasi hasil kadar meloksikam tertransport pada pengujian pelepasan meloksikam pada sediaan *patch* formula 3

- Replikasi 1

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	absorbansi	absorbansi tn-t0	Kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,8730	0,440	0,440	12,145	0	6072,500	859,5187
30	5,4772	0,529	0,529	14,493	0,12145	7307,225	1034,285
45	6,7082	0,548	0,548	14,994	0,26638	7630,190	1079,998
60	7,7460	0,577	0,577	15,759	0,41632	8087,660	1144,750
90	9,4868	0,590	0,590	16,103	0,57391	8338,455	1180,248
120	10,954	0,601	0,601	16,393	0,73494	8563,970	1212,168
180	13,416	0,620	0,620	16,849	0,89997	8896,435	1259,226
240	15,492	0,631	0,631	17,185	1,06781	9126,405	1291,777
300	17,321	0,640	0,640	17,422	1,23966	9330,830	1320,711
360	18,974	0,653	0,653	17,765	1,41388	9589,440	1357,316
420	20,494	0,661	0,661	17,976	1,59153	9783,765	1384,821
480	21,909	0,667	0,667	18,134	1,77129	9952,645	1408,725

- Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	absorbansi	absorbansi tn-t0	Kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,8730	0,426	0,426	11,775	0	5887,500	833,3333
30	5,4772	0,474	0,474	13,042	0,11775	6579,875	931,3340
45	6,7082	0,497	0,497	13,649	0,24817	6948,585	983,5223
60	7,7460	0,508	0,508	13,939	0,38466	7161,830	1013,705
90	9,4868	0,509	0,509	13,965	0,52405	7244,525	1025,410
120	10,954	0,528	0,528	14,467	0,66370	7565,350	1070,820
180	13,416	0,541	0,541	14,810	0,80837	7809,185	1105,334
240	15,492	0,551	0,551	15,074	0,95647	8015,235	1134,498
300	17,321	0,580	0,580	15,839	1,10721	8473,105	1199,307
360	18,974	0,591	0,591	16,129	1,26560	8697,300	1231,040
420	20,494	0,603	0,603	16,446	1,42689	8936,445	1264,889
480	21,909	0,616	0,616	16,789	1,59135	9190,175	1300,803

- Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0	0	0	0	0	0	0
15	3,8730	0,483	0,483	13,279	0	6639,500	939,7735
30	5,4772	0,597	0,597	16,287	0,13279	8209,895	1162,051
45	6,7082	0,620	0,62	16,894	0,29566	8594,830	1216,536
60	7,7460	0,623	0,623	16,974	0,46460	8719,300	1234,154
90	9,4868	0,647	0,647	17,607	0,63434	9120,670	1290,965
120	10,954	0,656	0,656	17,844	0,81041	9327,205	1320,198
180	13,416	0,672	0,672	18,266	0,98885	9627,425	1362,692
240	15,492	0,680	0,680	18,477	1,17151	9842,255	1390,552
300	17,321	0,692	0,692	18,794	1,35628	10075,14	1426,064
360	18,974	0,699	0,699	18,979	1,54422	10261,61	1452,457
420	20,494	0,709	0,709	19,243	1,73401	10488,50	1484,572
480	21,909	0,722	0,722	19,586	1,92644	10756,22	1522,465

- Kumulatif R1, R2, dan R3

t (menit)	kadar meloksikam per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	F3 R1	F3 R2	F3 R3	Rata-Rata \pm SD
0	0	0	0	0 ± 0
15	859,5187	833,3333	939,7735	$877,542 \pm 55,461$
30	1034,285	931,3340	1162,051	$1042,556 \pm 115,58$
45	1079,998	983,5223	1216,536	$1093,352 \pm 117,07$
60	1144,750	1013,705	1234,154	$1130,869 \pm 110,87$
90	1180,248	1025,410	1290,965	$1165,541 \pm 133,38$
120	1212,168	1070,820	1320,198	$1201,062 \pm 125,05$
180	1259,226	1105,334	1362,692	$1242,417 \pm 129,49$
240	1291,777	1134,498	1390,552	$1272,275 \pm 129,14$
300	1320,711	1199,307	1426,064	$1315,360 \pm 113,47$
360	1357,316	1231,040	1452,457	$1346,937 \pm 111,07$
420	1384,821	1264,889	1484,572	$1378,094 \pm 109,99$
480	1408,725	1300,803	1522,465	$1410,664 \pm 110,84$

K.4 Contoh perhitungan massa meloksikam tertransport menggunakan alat uji disolusi

- Pengambilan sampel formula 1 replikasi 1, diketahui :

$$\begin{aligned} \text{Serapan menit ke-30} &= 0,146 \\ t_{30} - t_0 &= 0,146 - 0,000 \\ &= 0,146 \end{aligned}$$

- Diameter sel difusi = 3 cm

- Luas penampang membran = πr^2
 $= 3,14 \times (1,5)^2$
 $= 7,065 \text{ cm}^2$

- Persamaan regresi $\rightarrow y = 0,0379x - 0,0203$

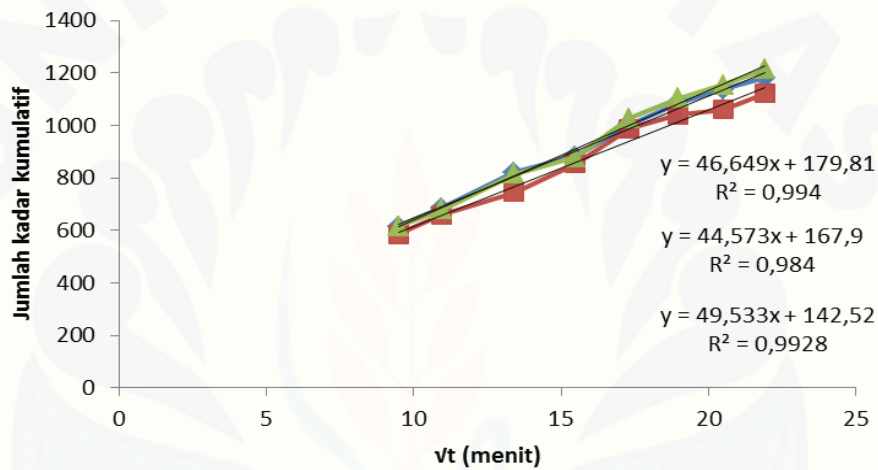
$$0,146 = 0,0379x - 0,0203$$

$$0,1663 = 0,0379x$$

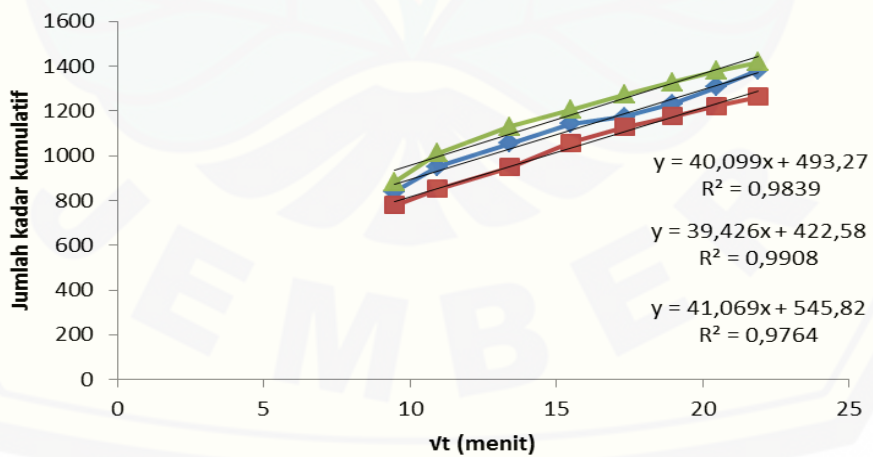
$$x = 4,388 \text{ ppm } (\mu\text{g}/\text{cm}^2)$$

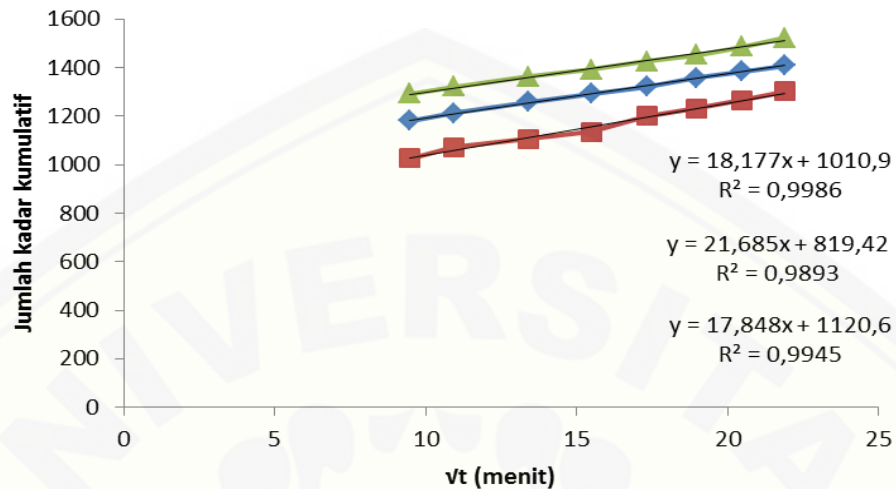
- Faktor koreksi wuster = $5/500 \times (0 + 3,253)$
= $0,03253 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
- Kadar meloksikam dalam 500 ml PBS $7,4 \pm 0,05$
 $(4,388 + 0,03253) \times 500 \text{ ml} = 2210,265 \mu\text{g}$
- Kadar meloksikam per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
 $2210,265/7,065 = 312,847 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

K.5 Grafik Penentuan nilai fluks pelepasan meloksikam sediaan *patch* formula 1



K.6 Grafik Penentuan nilai fluks pelepasan meloksikam sediaan *patch* formula 2



K.7 Grafik Penentuan nilai fluks pelepasan meloksikam sediaan *patch* formula 3

L. Penentuan Formula Optimum

L.1 Hasil pengujian dengan *software Design Expert trial* versi 9.0.4.1

Response 1 % MC

ANOVA for Quadratic Mixture model

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

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob > F
Model	26.61	2	13.31	857.21	< 0.0001	significant
Linear Mixture	26.17	1	26.17	1685.76	< 0.0001	
AB	0.44	1	0.44	28.66	0.0017	
Pure Error	0.093	6	0.016			
Cor Total	26.70	8				

The Model F-value of 857.21 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant.

In this case A, B, AB are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant.

If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev. 0.12 R-Squared 0.9965
 Mean 6.57 Adj R-Squared 0.9953
 C.V. % 1.90 Pred R-Squared 0.9922
 PRESS 0.21 Adeq Precision 58.065

The "Pred R-Squared" of 0.9922 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9953;

i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 58.065 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI			
	Estimate	df	Error	Low	High	VIF
A-HPMC	4.64	1	0.072	4.46	4.82	1.25
B-PVP	8.82	1	0.072	8.64	8.99	1.25
AB	-1.89	1	0.35	-2.75	-1.02	1.50

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned} \% \text{ MC} = & \\ & +4.64 * A \\ & +8.82 * B \\ & -1.89 * AB \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Real Components:

$$\begin{aligned} \% \text{ MC} = & \\ & +4.64000 * \text{HPMC} \\ & +8.81667 * \text{PVP} \\ & -1.88667 * \text{HPMC} * \text{PVP} \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\begin{aligned} \% \text{ MC} = & \\ & +0.34088 * \text{HPMC} \end{aligned}$$

$$+0.64771 * PVP$$

$$-0.010182 * HPMC * PVP$$

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

Response 2 fluks

ANOVA for Quadratic Mixture model

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

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value
Model	1250.66	2	625.33	164.72	< 0.0001 significant
<i>Linear Mixture</i>	<i>1149.27</i>	<i>1</i>	<i>1149.27</i>	<i>302.72</i>	<i>< 0.0001</i>
<i>AB</i>	<i>101.39</i>	<i>1</i>	<i>101.39</i>	<i>26.71</i>	<i>0.0021</i>
Pure Error	22.78	6	3.80		
Cor Total	1273.44	8			

The Model F-value of 164.72 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant.

In this case A, B, AB are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant.

If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy),

model reduction may improve your model.

Std. Dev. 1.95 R-Squared 0.9821

Mean 35.45 Adj R-Squared 0.9762

C.V. % 5.50 Pred R-Squared 0.9598

PRESS 51.25 Adeq Precision 24.606

The "Pred R-Squared" of 0.9598 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9762;

i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your

ratio of 24.606 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient		Standard Error	95% CI		High VIF
	Estimate	df		Low	High	
A-HPMC	46.92	1	1.12	44.16	49.67	1.25
B-PVP	19.24	1	1.12	16.48	21.99	1.25
AB	28.48	1	5.51	14.99	41.97	1.50

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned} \text{fluks} = & \\ & +46.92 * A \\ & +19.24 * B \\ & +28.48 * AB \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Real Components:

$$\begin{aligned} \text{fluks} = & \\ & +46.91667 * \text{HPMC} \\ & +19.23667 * \text{PVP} \\ & +28.48000 * \text{HPMC} * \text{PVP} \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Components:

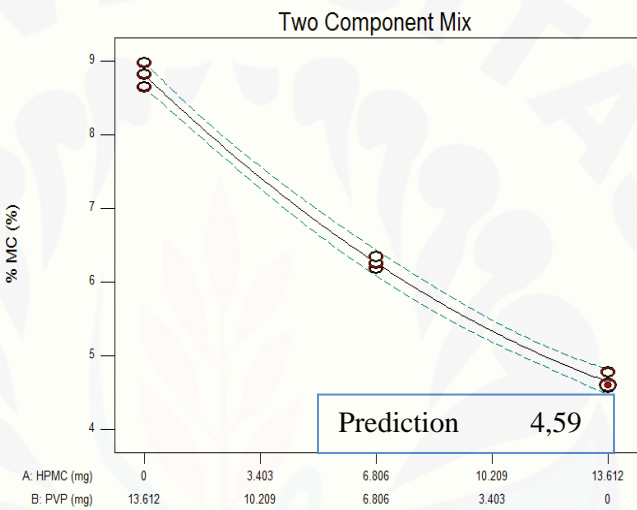
$$\begin{aligned} \text{fluks} = & \\ & +3.44671 * \text{HPMC} \\ & +1.41321 * \text{PVP} \\ & +0.15371 * \text{HPMC} * \text{PVP} \end{aligned}$$

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
 - 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
 - 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
 - 4) Box-Cox plot for power transformations.
- If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

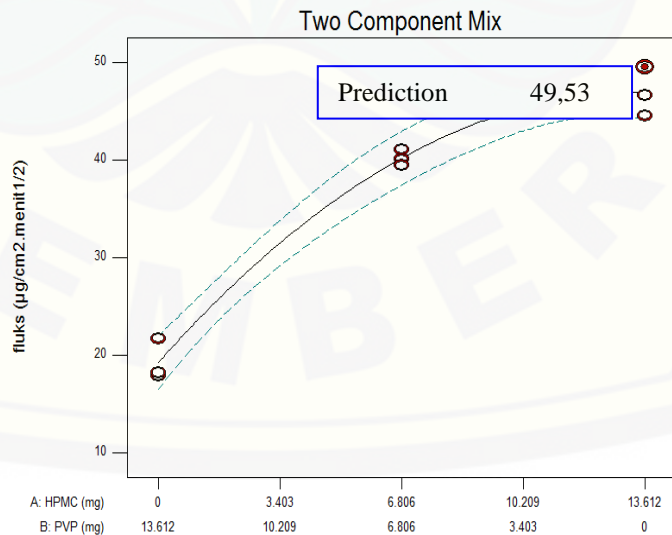
Contour plot uji % moisture content

Design-Expert® Software
 Component Coding: Actual
 % MC (%)
 • Design Points
 - 95% CI Bands
 Std # 9 Run # 3
 Y = % MC (%) = 4.59
 X1 = A: HPMC = 13.612
 X2 = B: PVP = 0



Contour plot flux pelepasan

Design-Expert® Software
 Component Coding: Actual
 fluks (µg/cm2.menit1/2)
 • Design Points
 - 95% CI Bands
 Std # 1 Run # 5
 Y = fluks (µg/cm2.menit1/2) = 49.53
 CI = (16.4841, 21.9893)
 X1 = A: HPMC = 13.612
 X2 = B: PVP = 0



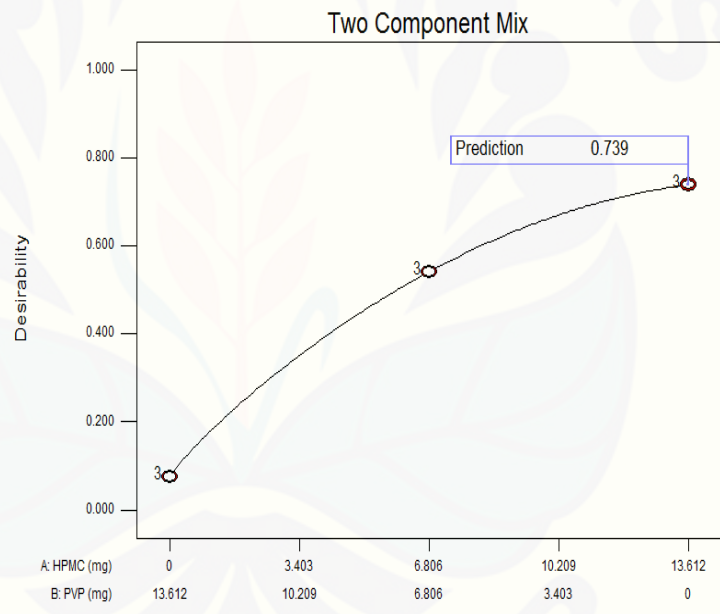
Constraints

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:HPMC	is in range	0	13.612	1	1	3
B:PVP	is in range	0	13.612	1	1	3
% MC	minimize	1	10	1	1	3
fluks	maximize	17.85	49.53	1	1	3

Solutions

Number	HPMC	PVP	% MC	fluks	Desirability	
1	13.612	0.000	4.640	46.917	0.739	Selected

Design-Expert® Software
 Component Coding: Actual
 Desirability
 ♦ Design Points
 X1 = A: HPMC
 X2 = B: PVP



M. Dokumentasi Alat dan Pengujian

M.1 Pembuatan dispersi padat meloksikam



M.2 Alat Pengujian DTA dispersi padat meloksikam



M.3 Pembuatan *patch* meloksikam



M.4 Pengujian ketebalan dengan jangka sorong



M.5 Pengujian ketahanan lipat



M.6 Pengujian pH permukaan dengan pH meter



M.7 Pengujian % moisture content



M.8 Penetapan kadar *patch* meloksikam



M.9 Alat uji disolusi



M.10 Magnetik stirer



M.11 Desikator



M.12 Oven



M.13 Neraca analitik



M.14 Spektrofotometri UV-Vis



M.15 FTIR



N. Sertifikat Analisis Meloksikam

Certificate of Analysis

Item Number : C-30200-00
 Description : MELOXICAM
 Batch No. : 400192014

Manufacturing Date : 01-JUN-13
 Expired Date : 31-MAY-18

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	A pale yellow powder	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water, slightly soluble in acetone, soluble in dimethylformamide, very slightly soluble in ethanol and methanol	Conform		Accept
30	Infrared absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
31	UV absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
40	Loss on drying	≤ 0.5 %	0.2	%	Accept
50	Sulphated ash	≤ 0.1 %	0.0	%	Accept
60	Heavy metals	≤ 10 ppm(Method I)	≤ 10	ppm	Accept
70	Clarity of solution	Conform (Clear for 5.0 % solution in dimethylformamide)	Conform		Accept
80	Assay	99.0 % - 100.5 % (Calculated on the dried basis)	100.00	%	Accept

09 October 2013



Effendi, S.Si, Apt
 Quality Manager