



**PENGARUH PROPILEN GLIKOL TERHADAP LAJU  
PENETRASI *IN VITRO* PATCH DISPERSI PADAT  
MELOKSIKAM-POLIETILEN GLIKOL**

**SKRIPSI**

Oleh :

**Galuh Sinoarsih**

**NIM. 122210101050**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2016**



**PENGARUH PROPILEN GLIKOL TERHADAP LAJU  
PENETRASI *IN VITRO* PATCH DISPERSI PADAT  
MELOKSIKAM-POLIETILEN GLIKOL**

**SKRIPSI**

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

Oleh

**Galuh Sinoarsih**

**NIM 122210101050**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2016**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya 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 Bapak Sunarno dan Ibu Sri Lestari, serta Kakak Tulazi Aniansih Merdeka Wati, Adik Dwi Ayu Yuniarsih, dan Adik Nasriya Pingkyarsih, terima kasih atas do'a, kasih sayang, pengorbanan, dukungan, nasihat, semangat yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi keberhasilan penulis.
3. Guru-guru penulis sejak SD 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 2012 dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

Sesungguhnya Allah tidak akan membebani seseorang kecuali sesuai dengan kesanggupannya.

(terjemahan Surat *Al-Baqarah* ayat 286)

Kita merancang, Allah merancang, dan ketahuilah Allah sebaik-baik perancang.

(terjemahan Surat *Al-Imran* ayat 54)

Sebaik-baik manusia adalah yang bermanfaat bagi sesama.

(HR. Thabrani dan Daruquthni)

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Galuh Sinoarsih

NIM : 122210101050

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Pengaruh Propilen Glikol Terhadap Laju Penetrasi *In Vitro Patch* Dispersi Padat Meloksikam-Polietilen Glikol 6000” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya 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 pernyataan ini tidak benar.

Jember, 18 Mei 2016

Yang menyatakan,

Galuh Sinoarsih

NIM 122210101050

**SKRIPSI**

**PENGARUH PROPILEN GLIKOL TERHADAP LAJU  
PENETRASI *IN VITRO* PATCH DISPERSI PADAT  
MELOKSIKAM-POLIETILEN GLIKOL**

Oleh

Galuh Sinoarsih

NIM 122210101050

Pembimbing

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

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

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Pengaruh Propilen Glikol terhadap Laju Penetrasi *In Vitro Patch* Dispersi Padat Meloksikam-Polietilen Glikol” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 18 Mei 2016

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

**Tim Pembimbing**

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

NIP. 198004052005012005

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

NIP. 198401242008011001

**Tim Penguji**

Tim Penguji I,

Tim Penguji II,

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

NIP. 197503092001121001

Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D.

NIP. 196902011994031002

Mengesahkan

Dekan,

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

NIP. 197604142002122001

## RINGKASAN

**Pengaruh Propilen Glikol terhadap Laju Penetrasi *In Vitro Patch* Dispersi Padat Meloksikam-Polietilen Glikol;** Galuh Sinoarsih, 122210101050; 2016; 107 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Meloksikam merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) golongan asam enolat turunan oksikam (Sweetman, 2009). Meloksikam bekerja dengan cara menghambat biosintesis prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi melalui hambatan yang lebih poten terhadap enzim siklooksigenase-2 dibandingkan siklooksigenase-1. Efek samping dari penggunaan meloksikam terutama rute peroral yaitu gangguan gastrointestinal, tukak lambung, dispepsia, mual, diare, sakit perut, bengkak dan kembung. Solusi untuk menghindari efek samping tersebut bisa melalui rute pemberian obat secara *transdermal*.

Efektifitas sediaan *transdermal patch* ditentukan oleh pelepasan obat dari bentuk sediaan, difusi obat terlarut dari pembawa ke permukaan kulit lalu absorpsi obat melalui kulit yang biasanya terjadi dengan cara penetrasi langsung melalui stratum korneum (Mehta, 2004). Pelepasan obat dari sediaan dipengaruhi oleh kelarutan obat. Salah satu strategi yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan meloksikam yaitu dibuat dalam teknik dispersi padat (Vasconcelos *et al.*, 2007) terutama meloksikam-PEG 6000(1:8) dengan menggunakan metode peleburan (Shenoy dan Pandey, 2008).

Laju penetrasi obat dapat meningkat melalui stratum korneum dengan memerlukan penambahan *penetration enhancer*. Salah satu contoh *penetration enhancer* yang sering digunakan adalah propilen glikol dengan mekanisme yaitu meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi lewat kulit (Williams dan Barry, 2004). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi propilen glikol terhadap laju penetrasi meloksikam dalam sediaan *patch* dispersi padat meloksikam-PEG 6000



dengan basis *patch* carbopol dan etil selulosa menggunakan kulit tikus. Berdasarkan hasil orientasi dan studi pustaka yang telah dilakukan, maka dipilih konsentrasi propilen glikol sebesar 0 mg, 50 mg, 100 mg, dan 150 mg untuk masing-masing formula.

Evaluasi sediaan meliputi pengujian organoleptis, bobot, ketebalan, FTIR, ketahanan lipat, pH, homogenitas, kadar, persen *moisture content* dan laju penetrasi. Berdasarkan evaluasi sediaan yang telah dilakukan seluruh formula memenuhi persyaratan dan setelah dilakukan analisis data dengan SPSS 17.0 dinyatakan bahwa adanya perbedaan konsentrasi propilen glikol pada tiap formula mempengaruhi persen *moisture content* dan laju penetrasi yakni semakin besar konsentrasi propilen glikol maka semakin meningkat persen *moisture content* dan laju penetrasi. Hasil pengujian persen *moisture content* menunjukkan bahwa semua *patch* memenuhi persyaratan <10 % dengan nilai berturut-turut sebesar 3,74%; 4,08 %; 4,42 % dan 5,22% sehingga  $F_3 > F_2 > F_1 > F_0$ . Hasil pengujian laju penetrasi yang telah dilakukan menunjukkan bahwa penetrasi *patch*  $F_3 > F_2 > F_1 > F_0$  dengan nilai fluks masing-masing 1,6324  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .menit; 1,2157  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ . menit; 1,0166  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ . menit, dan 0,7274  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .menit .

## PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Propilen Glikol Terhadap Laju Penetrasi *In Vitro Patch* Dispersi Padat Meloksikam-Polietilen Glikol 6000”. 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. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
2. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., Apt., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
3. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D. selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
4. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulis menjadi mahasiswa;
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran dan kritik kepada penulis;
6. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;

7. Orang tua penulis Bapak Sunarno dan Ibu Sri Lestari, serta Kakak Tulazi Aniansih Merdeka Wati, Adik Dwi Ayu Yuniarsih, dan Adik Nasriya Pingkyarsih, terima kasih atas do'a, kasih sayang, pengorbanan, dukungan, nasihat, semangat kepada penulis selama selama penyusunan skripsi ini;
8. Keluarga besar di Ngawi yang telah memberi dukungan, semangat, perhatian, doa, dan kasih sayang kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
9. Sahabat sekaligus saudara seperjuangan skripsi Mia Riswani terimakasih atas kerja sama, semangat dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini;
10. Sahabat kesayangan Hidayah Dwi Renggani, Novia Hilma, Vinastika Gita Yualanda, Anandini Aulia Safiera, Wilda Zidni Ilma, Baiq Wahyudyati K. Q, Mufitriatus Solikhah, Yayan Ika Rachmawati, Leriana Alyyu, Yasmin, Nanda Suryaning R., Putu Argianti Meyta Sari, Siti Rohmatillah, Mahmudatus Sholihah, Gati Dwi Sulistyaningrum, Aulia Putri Kandy, Nora Putri Narindra, Afifah, Juwita Permata S. G , Sarah Aisha, Arimbi, Farida Bahri, Nili Sufianti, Amelia Prastica, Nur Fauziah M, Wahyu Wahidatur, Chandranadia Rahma, Muhammad Hafidi H, Yodi setiadi, Dhany Alghifary, Tsabit Barki dan Muhammad Agus M, terimakasih atas semangat, doa, kebersamaan, dukungan selama ini, kalian sangat menginspirasi serta banyak membantu penulis dalam segala hal.
11. Teman-teman skripsi farmasetika Choirul Umam, Haris Raudhatuzakinah Dwi Putri, Lisa Ayu Wardani, Tuhfatul Ulya, Novia Kristanti, Bannan Muthi Atul A, Siti Uswatun Hasanah, Amalia Fadila, Nur Fatjria Susilowati, Ninda Sukmaningrum, Dessy Dwi Risky Ayuningtias, Trias Alfiliatiningsih, Nurul Qomariyah, Zarin Ilafah ,Fitria Mayangsari, Adquinta W. P , Rani Firda, Ifa Rosi Mahrifah, Herlita Putri Silalahi, Sendy Puspitosary Maharani Dwi Pratiwi dan Christyn Novyta S, yang selalu siap memberi bantuan tenaga dan pikiran, terima kasih kawan;
12. Teman-teman seperjuangan angkatan 2012 Petrok Rolas yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;

13. Teman-teman kos Kaldema Anggih Dwi Pratiwi, Awalia Annisafira, Indah Rizky Aruma N, Novida, Rizky, Tsulsiah dan Abdiana yang memberikan kenyamanan, semangat dan perhatian kepada penulis;
14. Teman-teman lomba karya tulis ilmiah Indarto Adikusumo, Awalia Annisafira, Maulana Fadil S, Mia Riswani, Nanda Suryaning R, Dwi Ayu Y, Nadia Dini Lestari, Jeany Laurensia dan Tinton Agung Laksono yang telah memberikan pengalaman menulis karya tulis ilmiah;
15. Teman-teman sekolah dari kanak-kanak hingga SMA, organisasi di kuliah dan KKN Pakis;
16. Guru-guru sejak bersekolah di SDN Kalang 1, MI GUPPI Ngancar 1, SMPN 2 Ngawi dan SMAN 2 Ngawi. Terima kasih atas segala ilmu yang kalian ajarkan pada penulis;
17. PT. Dexa Medica yang telah memberikan bantuan bahan obat kepada penulis;
18. PT. Hisamitsu Pharma Indonesia yang telah memberikan bahan *backing patch* untuk penelitian penulis;
19. Karyawan umum, akademik, kemahasiswaan, teknisi laboratorium dan satpam Fakultas Farmasi;
20. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan pada skripsi ini sehingga penulis juga menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Penulis

Jember, 18 Mei 2016

**DAFTAR ISI**

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	iii
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	iv
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	vi
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vii
<b>RINGKASAN</b> .....	viii
<b>PRAKATA</b> .....	x
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xix
<b>DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN</b> .....	xxii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	4
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	5
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	5
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
<b>2.1 Tinjauan Kulit</b> .....	6
2.1.1 Definisi Kulit .....	6
2.1.2 Anatomi Kulit .....	7
<b>2.2 Rute Penetrasi</b> .....	8
<b>2.3 Tinjauan Dispersi Padat</b> .....	9
2.3.1 Definisi Dispersi Padat .....	9
2.3.1 Keuntungan Dispersi Padat.....	9
2.3.3 Metode Dispersi Padat .....	10

<b>2.4 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat <i>Transdermal</i></b> .....	11
2.4.1 Definisi Sistem Penghantaran Obat <i>Transdermal</i> .....	11
2.4.2 Persyaratan Sediaan <i>Transdermal</i> .....	11
2.4.3 Keuntungan Kerugian Sistem Penghantaran Obat <i>Transdermal</i>	12
2.4.4 Bentuk Sediaan <i>Transdermal Patch</i> .....	13
2.4.5 Komponen Sediaan <i>Transdermal Patch</i> .....	15
<b>2.5 Tinjauan Laju Penetrasi <i>In Vitro</i></b> .....	17
<b>2.6 Tinjauan Bahan Penelitian</b> .....	18
2.6.1 Meloksikam.....	18
2.6.2 Etil Selulosa .....	19
2.6.3 Carbopol.....	20
2.6.4 Propilen Glikol.....	21
2.6.5 Polietilen Glikol (PEG).....	22
2.6.6 Trietanolamin (TEA) .....	22
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>	
<b>3.1 Rancangan Penelitian</b> .....	23
<b>3.2 Alat dan Bahan Penelitian</b> .....	23
3.2.1 Alat.....	23
3.2.2 Bahan .....	23
<b>3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian</b> .....	24
<b>3.4 Prosedur Penelitian</b> .....	25
3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam.....	25
3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Meloksikam.....	25
3.4.3 Uji Homogenitas Dispersi Padat Meloksikam .....	27
3.4.4 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Meloksikam .....	28
3.4.5 Pengujian Organoleptis.....	29
3.4.6 Pengujian Ketebalan .....	29
3.4.7 Pengujian Keseragaman Bobot.....	29
3.4.8 Pengujian Ketahanan Lipat .....	29
3.4.9 Pengujian pH Permukaan.....	30
3.4.10 Penetapan Kadar Meloksikam dalam Sediaan <i>Patch</i> .....	30

3.4.11 Pengujian FTIR <i>Patch</i> Dispersi Padat Meloksikam .....	32
3.4.12 Penetapan Persen <i>Moisture Content</i> Sediaan <i>Patch</i> .....	32
3.4.13 Uji Penetrasi <i>In Vitro</i> Meloksikam dari Basis <i>Patch</i> .....	32
<b>3.5 Analisa Data</b> .....	35
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
<b>4.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam</b> .....	36
<b>4.2 Evaluasi Hasil Sediaan Dispersi Padat Meloksikam</b> .....	37
4.2.1 Pengujian FTIR Dispersi Padat Meloksikam.....	37
4.2.2 Uji Homogenitas Dispersi Padat Meloksikam .....	40
<b>4.3 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Meloksikam</b> .....	44
<b>4.4 Evaluasi Hasil Sediaan <i>Patch</i> Meloksikam</b> .....	45
4.4.1 Pengujian Organoleptis <i>Patch</i> Meloksikam.....	45
4.4.2 Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Meloksikam .....	46
4.4.3 Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Meloksikam.....	49
4.4.4 Pengujian Ketahanan Lipat <i>Patch</i> Meloksikam.....	50
4.4.5 Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Meloksikam .....	50
4.4.6 Penetapan Kadar Meloksikam dalam Sediaan <i>Patch</i> .....	50
4.4.7 Pengujian FTIR <i>Patch</i> Meloksikam.....	55
4.4.8 Penetapan Persen <i>Moisture Content Patch</i> Meloksikam .....	59
4.4.9 Uji Penetrasi <i>In Vitro Patch</i> Meloksikam.....	61
<b>BAB 5. PENUTUP</b>	
<b>5.1 Kesimpulan</b> .....	64
<b>5.2 Saran</b> .....	65
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	66
<b>LAMPIRAN</b> .....	71

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
3.1 Susunan Formula <i>Transdermal Patch</i> Meloksikam.....	28
4.1 Hasil FTIR Meloksikam Murni dan Dispersi Padat Meloksikam .....	39
4.2 Serapan Larutan Baku Meloksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05.....	41
4.3 Hasil Uji Homogenitas Meloksikam dalam Dispersi Padat Meloksikam.....	44
4.4 Komposisi Propilen Glikol.....	45
4.5 Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan <i>Patch</i> .....	46
4.6 Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> .....	47
4.7 Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> .....	49
4.8 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat .....	50
4.9 Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> .....	50
4.10 Serapan Larutan Baku Meloksikam dalam Etanol 96% .....	52
4.11 Kadar Meloksikam dalam <i>Patch</i> .....	55
4.12 Hasil Pengujian FTIR Meloksikam Murni dan <i>Patch</i> .....	58
4.13 Hasil Pengujian Persen <i>Moisture Content</i> Sediaan <i>Patch</i> Meloksikam ...	60
4.14 Hasil Pengujian LSD Persen <i>Moisture Content</i> Sediaan <i>Patch</i> Meloksikam	61
4.15 Hasil Perhitungan Laju Penetrasi <i>Patch</i> Meloksikam .....	62
4.16 Hasil Pengujian LSD Laju Penetrasi <i>Patch</i> Meloksikam .....	64



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi Kulit .....	6
2.2 Rute Penetrasi.....	9
2.3 Gambar <i>Matrix Diffusion-Controlled Systems</i> .....	14
2.4 Gambar <i>Membrane Controlled Systems</i> .....	14
2.5 Struktur Meloksikam.....	19
2.6 Struktur Etil Selulosa .....	19
2.7 Struktur Carbopol.....	20
2.8 Struktur Propilen Glikol (PG ) .....	21
2.9 Struktur Polietilen Glikol (PEG .....	22
3.0 Struktur TEA.....	22
3.1 Skema Penelitian .....	24
3.2 Skema Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000 .....	25
4.1 Serbuk Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000 .....	37
4.2 Hasil FTIR Meloksikam Murni.....	38
4.3 Hasil FTIR Dispersi Padat.....	38
4.4 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Meloksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ .....	40
4.5 Kurva Baku Meloksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ .....	42
4.6 Kurva Pengaruh PEG 6000 terhadap Serapan Meloksikam.....	43
4.7 Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Meloksikam.....	47
4.8 Kurva Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Meloksikam dalam Etanol 96% .....	51
4.9 Kurva Baku Meloksikam dalam Larutan Etanol 96%.....	53
4.10 Perbandingan Kurva Serapan Meloksikam dengan <i>Patch</i> tanpa Meloksikam .....	54
4.11 Hasil FTIR <i>Patch</i> Meloksikam Formula 0 .....	56
4.12 Hasil FTIR <i>Patch</i> Meloksikam Formula 1 .....	56

4.13	Hasil FTIR <i>Patch</i> Meloksikam Formula 2.....	57
4.14	Hasil FTIR <i>Patch</i> Meloksikam Formula 3.....	58
4.15	Laju Penetrasi Meloksikam dari Empat Formula terhadap Menit .....	62



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Tabulasi Rendemen Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000 (1:8) .....	70
B. Tabulasi Hasil Serapan Meloksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	70
C. Hasil Perhitungan Kurva Baku Meloksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 .....	72
D. Tabulasi Perhitungan Bobot Dispersi Padat yang Digunakan dalam Formula <i>Patch</i> .....	72
E. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> .....	73
E.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Formula 0 .....	73
E.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Formula 1 .....	74
E.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Formula 2 .....	74
E.4 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Formula 3 .....	74
F. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> .....	75
F.1 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Formula 0 .	75
F.2 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Formula 1 .	75
F.3 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Formula 2 .	76
F.4 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Formula 3 .	76
G. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> .....	77
G.1 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 0 .....	77
G.2 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 1 .....	77
G.3 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 2 .....	77
G.4 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 3 .....	77
H. Tabulasi Hasil Serapan Meloksikam dalam Larutan Etanol 96% pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	77
I. Hasil Perhitungan Kurva Baku Meloksikam dalam Larutan Etanol 96%	79
J. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Meloksikam .....	79
J.1 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 0 .....	79

J.2	Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 1 .....	80
J.3	Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 2 .....	81
J.4	Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 3 .....	81
K.	Tabulasi Hasil Perhitungan Persen <i>Moisture Content Patch</i> .....	82
K.1	Tabulasi Hasil Perhitungan Persen <i>Moisture Content</i> Formula 0 .....	82
K.2	Tabulasi Hasil Perhitungan Persen <i>Moisture Content</i> Formula 1 .....	82
K.3	Tabulasi Hasil Perhitungan Persen <i>Moisture Content</i> Formula 2 .....	82
K.4	Tabulasi Hasil Perhitungan Persen <i>Moisture Content</i> Formula 3 .....	83
L.	Tabulasi Hasil Uji Penetrasi <i>Patch</i> .....	83
L.1	Tabulasi Hasil Uji Penetrasi <i>Patch</i> Formula 0 .....	83
L.2	Tabulasi Hasil Uji Penetrasi <i>Patch</i> Formula 1 .....	85
L.3	Tabulasi Hasil Uji Penetrasi <i>Patch</i> Formula 2 .....	86
L.4	Tabulasi Hasil Uji Penetrasi <i>Patch</i> Formula 3 .....	88
L.5	Contoh Perhitungan Massa Meloksikam Tertransport .....	89
L.6	Grafik Penentuan nilai Fluks Meloksikam Formula 0 .....	90
L.7	Grafik Penentuan nilai Fluks Meloksikam Formula 1 .....	91
L.8	Grafik Penentuan nilai Fluks Meloksikam Formula 2.....	92
L.9	Grafik Penentuan nilai Fluks Meloksikam Formula 3.....	93
L.10	Perhitungan nilai Fluks Meloksikam.....	94
M.	Analisa Data Menggunakan SPSS versi 17.....	97
M.1	Analisa Data persen <i>Moisture Content</i> .....	97
M.2	Analisa Data Laju Penetrasi Meloksikam .....	98
N.	Dokumentasi Alat dan Pengujian .....	100
N.1	Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam .....	100
N.2	Pembuatan Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4.....	100
N.3	Pembuatan Kurva Baku dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 .....	100
N.4	Pembuatan <i>Patch</i> Meloksikam.....	101
N.5	Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> dengan Jangka Sorong .....	101
N.6	Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Meloksikam .....	102
N.7	Pengujian Ketahanan Lipat .....	102
N.8	Pengujian pH Permukaan dengan pH Meter.....	102

N.9 Pembuatan Kurva Baku dalam Etanol 96 % .....	103
N.10 Penetapan Kadar <i>Patch</i> Meloksikam .....	103
N.11 Pengujian Persen <i>Moisture Content</i> .....	103
N.12 Pengujian FTIR <i>Patch</i> Meloksikam.....	104
N.13 Uji Penetrasi <i>In Vitro Patch</i> Meloksikam .....	104
N.14 <i>Water bath</i> .....	105
N.15 <i>Hot Plate Magnetic Stirer</i> .....	105
N.16 Timbangan Analitik.....	105
N.17 Ultrasonik.....	105
N.18 Oven .....	105
N.19 pH Meter .....	105
N.20 <i>Moisture Analyzer</i> .....	106
N.21 FTIR .....	106
N.22 Spektrofotometer Uv-Vis .....	106
N.23 Alat Uji Disolusi Tipe Dayung .....	106
O. Sertifikat Analisis Meloksikam.....	107

**DAFTAR SINGKATAN DAN NOTASI**

**A**

a : Intersep

**B**

b : Slope atau kemiringan kurva

**C**

C : Celcius

cm : Centimeter

CO<sub>2</sub> : Karbondioksida

CV : *Coefficient variation*

**D**

Da : Dalton

**F**

F : Formula

**G**

g : Gram

**J**

J : Fluks

**L**

L : Liter

**M**

M : Jumlah senyawa yang melewati barrier

mg : Miligram

mm : Milimeter

mL : Mililiter

## **N**

nm : Nanometer

## **O**

Oct : Oktanol

## **P**

P : Koefisien partisi

p : Nilai signifikansi

pH : *Power of hydrogen*

ppm : *Part per million*

PT : Perseroan Terbatas

## **R**

r : Koefisien korelasi

rpm : Rotasi per menit

## **S**

S : Luas Kulit

SD : Standar deviasi

## **T**

t : Waktu

## **U**

UV-Vis : Ultraviolet-visibel

µg : Mikrogram

**X**

x : Konsentrasi (ppm)

**Y**

Y : Respon hasil atau sifat yang diamati





## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Meloksikam merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) golongan asam enolat turunan oksikam (Sweetman, 2009). Meloksikam bekerja dengan cara menghambat biosintesis prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi melalui hambatan yang lebih poten terhadap enzim siklooksigenase-2 dibandingkan siklooksigenase-1 (Ah *et al.*, 2010). Kegunaan meloksikam antara lain untuk pengobatan *arthritis, rheumatic, osteoarthritis, ankylosing spondylitis* dan penyakit sendi lainnya (Saleem dan Bala, 2010). Telah dilaporkan bahwa meloksikam menunjukkan efikasi yang sama untuk mengurangi nyeri dan gejala inflamasi tetapi memiliki toksisitas lebih rendah dibandingkan dengan obat golongan AINS yang lainnya seperti piroksikam, ketoprofen, indometasin, diklofenak, dan ibuprofen sehingga meloksikam juga dapat diaplikasikan pada penggunaan kulit dan mukosa (Ah *et al.*, 2010). Efek samping penggunaan meloksikam secara rute peroral yaitu gangguan gastrointestinal, tukak lambung, dispepsia, mual, diare, sakit perut, bengkak dan kembung (Shirsand *et al.*, 2012). Solusi untuk menghindari efek samping tersebut bisa dengan melalui rute pemberian obat secara *transdermal*.

Sistem penghantaran *transdermal* merupakan rute penghantaran obat melalui kulit (Kesarwani *et al.*, 2013). Rute ini memiliki beberapa keuntungan antara lain mengontrol penghantaran obat, menghindari *first pass metabolism*, dan mencegah iritasi pada saluran pencernaan, meningkatkan kepatuhan pasien, mudah dihilangkan apabila terjadi reaksi alergi dan meminimalkan efek samping *overdosis* (Kumar *et al.*, 2013<sup>b</sup>).

Bahan obat yang dapat diformulasi dalam bentuk sediaan *transdermal* harus memenuhi beberapa syarat diantaranya bahan obat harus memiliki bobot molekul

yang cukup kecil (<500 Da) (Benson, 2005), memiliki nilai koefisien partisi oktanol/air (log  $P_{oktanol/air}$ ) antara 1–4, dan dosis pemakaian kecil (<20 mg perhari (Yadav *et al.*, 2012). Sifat fisika kimia meloksikam yaitu memiliki bobot molekul sebesar 351,4 Da (Jafar dan Ali, 2011) , nilai koefisien partisi (log P) sebesar 3,43 (Moffat *et al.*, 2005), dosis efisien meloksikam peroral paling kecil jika dibandingkan dengan obat AINS lain yaitu sebesar 7,5-15 mg/hari (Sweetman, 2009) serta tidak mengiritasi kulit (Kumar *et al.*, 2013<sup>b</sup>). Berdasarkan hal tersebut maka meloksikam dapat diformulasi dalam bentuk sediaan *transdermal patch*.

*Transdermal patch* merupakan suatu sistem penghantaran obat yang dapat mendistribusikan obat melalui kulit dengan laju pelepasan terkontrol dengan menggunakan lapisan perekat (Okyar *et al.*, 2012). Ada dua jenis *transdermal patch* berdasarkan metode formulasinya 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 (Mehta, 2004). Tipe matriks memiliki beberapa keuntungan yakni 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).

Efektifitas sediaan *transdermal patch* ditentukan oleh pelepasan obat dari bentuk sediaanannya, difusi obat terlarut dari pembawa ke permukaan kulit lalu absorpsi obat melalui kulit yang biasanya terjadi dengan cara penetrasi langsung melalui stratum korneum (Mehta, 2004). Pelepasan obat dari sediaan dipengaruhi oleh kelarutan obat. Meloksikam memiliki karakteristik 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 pelepasan. Salah satu strategi yang dapat digunakan untuk meningkatkan

kelarutan meloksikam yaitu dibuat dalam teknik dispersi padat (Vasconcelos *et al.*, 2007) terutama meloksikam-PEG 6000 (1:8) dengan menggunakan metode peleburan sebab tidak membutuhkan pelarut, lebih murah, dan mudah (Shenoy dan Pandey, 2008).

Laju penetrasi obat dapat meningkat melalui stratum korneum dengan memerlukan penambahan *penetration enhancer*. *Penetration enhancer* memiliki mekanisme meningkatkan permeabilitas kulit dengan mengganggu struktur stratum korneum, berinteraksi dengan protein interseluler, dan meningkatkan koefisien partisi obat, *co-enhancer* atau pelarut terhadap stratum korneum (Patel *et al.*, 2009). *Penetration enhancer* yang memiliki mekanisme dengan memodifikasi sifat penghalang yang kuat dari stratum korneum dikarenakan stratum korneum merupakan lapisan terluar dari kulit yang merupakan *barrier* kulit yang kuat dan penghambat utama dalam penetrasi obat. *Penetration enhancer* dapat digunakan dalam formulasi obat *transdermal* untuk memperbaiki fluks obat yang melewati membran. Fluks obat yang melewati membran dipengaruhi oleh koefisien difusi obat melewati stratum korneum, konsentrasi efektif obat terlarut dalam pembawa, koefisien partisi antara obat dengan stratum korneum dan tebal lapisan membran. (Williams dan Barry, 2004).

Salah satu contoh *penetration enhancer* yang sering digunakan adalah propilen glikol bagian dari golongan glikol dengan mekanisme yaitu meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi lewat kulit (Williams dan Barry, 2004). Propilen glikol sebagai *penetration enhancer* pada sediaan topikal digunakan sebanyak 5-50% (Trottet *et al.*, 2004). Penggunaan propilen glikol pada sediaan *transdermal* dengan konsentrasi 30% mampu meningkatkan fluks, koefisien permeabilitas dan pelepasan obat tortelodine (Pandit *et al.*, 2009). Pemilihan propilen glikol sebagai *penetration enhancer* dalam penelitian ini karena mempertimbangkan kenyamanan terkait viskositasnya lebih rendah dan hanya mengiritasi ringan jika dibanding gliserin (Rowe *et al.*, 2009).

Penelitian ini menggunakan polimer hidrofilik yakni carbopol, dipilih karena carbopol mempunyai kekuatan mengembang yang tinggi. Selain itu carbopol memiliki stabilitas dan kompatibilitas yang tinggi serta toksisitasnya rendah (Lu dan Jun, 1998). Carbopol juga memiliki kemampuan dapat kontak dengan air, sehingga akan membentuk suatu pori yang dapat membantu pelepasan obat dari basisnya (Utami, 2006). Polimer hidrofobik menggunakan etil selulosa sebab memiliki *barrier* film yang kuat sehingga mampu menghasilkan sediaan *patch* yang baik (Patel *et al.*, 2009). Penggunaan carbopol tanpa kombinasi dengan hidroksi propil metil selulosa (HPMC) sebagai polimer hidrofilik dan etil selulosa sebagai polimer hidrofobik mampu meningkatkan laju pelepasan sediaan *patch* meloksikam dibandingkan dengan kombinasi antara carbopol dan HPMC (Indarto, 2015).

Dalam penelitian ini dilakukan pengembangan formula sediaan *patch transdermal* dispersi padat meloksikam dalam basis carbopol dan etil selulosa dengan beberapa konsentrasi propilen glikol sebagai *penetration enhancer*. Kemudian tiap formula akan dibandingkan untuk menentukan *patch* yang memiliki memenuhi persyaratan <10% dan laju penetrasi terbesar (Kumar *et al.*, 2012<sup>a</sup>). Evaluasi dalam penelitian ini meliputi pengujian organoleptis, bobot, ketebalan, FTIR, ketahanan lipat, pH permukaan, homogenitas, persen kadar meloksikam dalam sediaan *patch*, persen *moisture content* serta laju penetrasi.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi propilen glikol dengan konsentrasi 0, 50, 100 dan 150 mg per *patch* sebagai *penetration enhancer* terhadap persen *moisture content* sediaan *patch* dispersi padat meloksikam dengan basis carbopol dan etil selulosa ?
2. Bagaimanakah pengaruh konsentrasi propilen glikol dengan konsentrasi 0, 50, 100 dan 150 mg per *patch* sebagai *penetration enhancer* terhadap laju penetrasi sediaan *patch* dispersi padat meloksikam dengan basis carbopol dan etil selulosa ?

3. Pada formula berapakah propilen glikol dengan konsentrasi 0, 50, 100 dan 150 mg per *patch* sebagai *penetration enhancer* dapat memberikan persen *moisture content* yang memenuhi persyaratan dan laju penetrasi terbesar pada sediaan *patch* dispersi padat meloksikam?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi propilen glikol dengan konsentrasi 0, 50, 100 dan 150 mg per *patch* sebagai *penetration enhancer* terhadap persen *moisture content* sediaan *patch* dispersi padat meloksikam dengan basis carbopol dan etil selulosa.
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi propilen glikol dengan konsentrasi 0, 50, 100 dan 150 mg per *patch* sebagai *penetration enhancer* terhadap laju penetrasi sediaan *patch* dispersi padat meloksikam dengan basis carbopol dan etil selulosa.
3. Mengetahui formula sediaan *patch* dispersi padat meloksikam dengan konsentrasi 0, 50, 100 dan 150 mg per *patch* yang dapat memberikan persen *moisture content* yang memenuhi persyaratan dan laju penetrasi terbesar.

### 1.4 Manfaat Penelitian

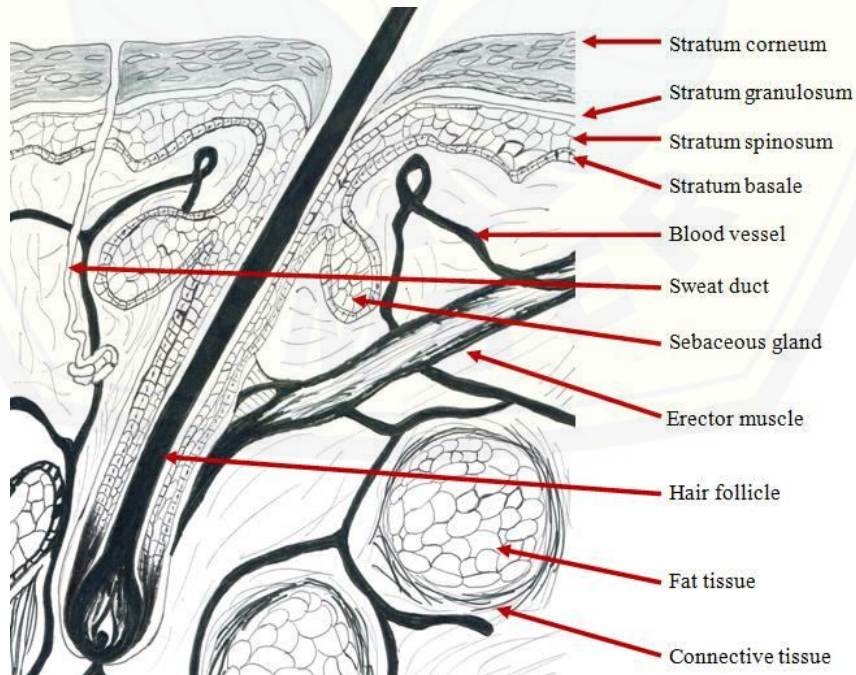
Dari hasil penelitian ini diharapkan diperoleh suatu data ilmiah mengenai pengaruh beberapa konsentrasi propilen glikol sebagai *penetration enhancer* pada sediaan *patch* dispersi padat meloksikam dalam basis carbopol dan etil selulosa terhadap persen *moisture content* dan laju penetrasi sehingga dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formulasi *patch* meloksikam.

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tinjauan Kulit

#### 2.1.1 Definisi Kulit

Kulit merupakan organ yang terdiri dari beberapa lapisan histologi dan membungkus seluruh permukaan luar tubuh dengan tebal bervariasi mulai dari 0,5 mm sampai 6 mm tergantung dari letak, umur dan jenis kelamin (Sharma *et al.*, 2013). Kulit menutupi permukaan lebih dari 20.000 cm<sup>2</sup> dan mempunyai bermacam-macam fungsi dan kegunaan. Kulit berfungsi untuk perlindungan terhadap eksternal fisik, kimia, dan serangan biologis, serta pencegahan hilangnya air dari tubuh dan berperan dalam termoregulasi. Ada tiga lapisan struktur kulit meliputi lapisan epidermis, dermis dan subkutan (Walters dan Roberts, 2002). Skema dari lapisan kulit dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Anatomi kulit (Walters dan Roberts, 2002)

### 2.1.2 Anatomi Kulit

#### a. Lapisan Epidermis

Epidermis merupakan bagian lapisan luar dengan sel-sel utama penyusun lapisan epidermis adalah keratinosit yang mensintesis protein keratin sehingga mampu sebagai penghalang fisik dan kimia yang berasal dari lingkungan internal dan eksternal tubuh (Sharma *et al.*, 2013). Susunan lapisan epidermis dari yang teratas yakni stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, stratum germinativum (Walters dan Roberts, 2002).

Stratum korneum adalah lapisan terluar dari epidermis yang berbentuk polihedral seperti pelat penuh dengan keratin yang terdiri dari sel-sel mati tanpa inti dan terdiri dari 10 – 15 lapisan korneosit dengan ketebalan yang bervariasi (Kesarwani *et al.*, 2013). Stratum lusidum terletak tepat di bawah stratum korneum, merupakan lapisan yang tipis dan jernih. Stratum lusidum tersusun atas sel mati yang datar, jernih tak berinti. Stratum granulosum ditandai oleh 3-5 lapis sel poligonal gepeng yang intinya di tengah dan sitoplasma terisi oleh granula basofilik kasar yang dinamakan granula keratohialin yang mengandung protein kaya akan histidin dan pada stratum granulosum terdapat sel langerhans (Walters dan Roberts, 2002). Peran dari sel-sel langerhans adalah sebagai sel antigen dalam sistem kekebalan kulit, dan memiliki fungsi untuk mengambil alergen yang kontak pada kulit (Gibson, 2009). Stratum spinosum merupakan lapisan sel spina atau tanduk dengan spina sebagai bagian penghubung intraselular yang disebut *desmosome* (Walters dan Roberts, 2002). Stratum germinativum atau stratum basal merupakan lapisan tunggal sel-sel yang melekat pada jaringan ikat dari lapisan kulit dibawahnya, yaitu lapisan dermis dan mengandung melanosit yang berperan untuk menghasilkan melanin untuk pigmentasi kulit (Gibson, 2009).

#### b. Lapisan Dermis

Lapisan dermis merupakan lapisan dibawah epidermis yang jauh lebih tebal daripada epidermis dan sebagai tempat resorpsi obat karena terdapat jaringan mikrovaskulatur yang luas di dermis (Sharma *et al.*, 2013). Lapisan dermis mengandung jaringan pembuluh darah yang luas dengan banyak anastomosis

arteriovenosa, yang penting untuk fungsi regulasi panas dan kontrol pembuluh darah (Gibson, 2009). Terdapat pemisah antara dermis serta epidermis berupa membran yang tersusun atas lapisan papilar dan retikular. Adanya lapisan papiler tersebut mampu memberikan nutrisi pada epidermis di atasnya, sedangkan lapisan retikular terletak lebih dalam dari lapisan papilar (Walters dan Roberts, 2002).

c. Lapisan Subkutan

Subkutan merupakan lapisan di bawah dermis atau hipodermis yang terdiri dari lapisan lemak. Hipodermis atau jaringan lemak subkutan ini mendukung lapisan dermis dan epidermis (Kesarwani *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 (Walters dan Roberts, 2002).

## 2.2 Rute Penetrasi

Penetrasi melintasi stratum korneum dapat terjadi melalui penetrasi *transepidermal* dan penetrasi *transappendageal* (Sharma *et al.*, 2013).

a. Penetrasi Epidermal

- Penetrasi transeuler

Molekul obat yang dapat melewati dengan rute transeuler ini harus memiliki kemampuan agar dapat melewati struktur lipid pada struktur korneum dan sitoplasma dari keratonsit yang telah mati (Yadav *et al.*, 2012). Ini adalah rute yang paling banyak digunakan oleh berbagai jenis obat. Rute transeuler ini obat akan melewati korneosit dari stratum korneum dan matriks (sitoplasma) dari sel-sel. Rute ini cocok untuk obat hidrofilik. (Jhawat *et al.*, 2013).

- Penetrasi Intersuler

Pada rute intersuler ini terdapat sel-sel korneosit sehingga proses perpindahan molekul terjadi diantara sel-sel tersebut (Sharma *et al.*, 2013). Rute intersuler merupakan rute yang cocok untuk obat-obatan yang bersifat lipofilik (Jhawat *et al.*, 2013).

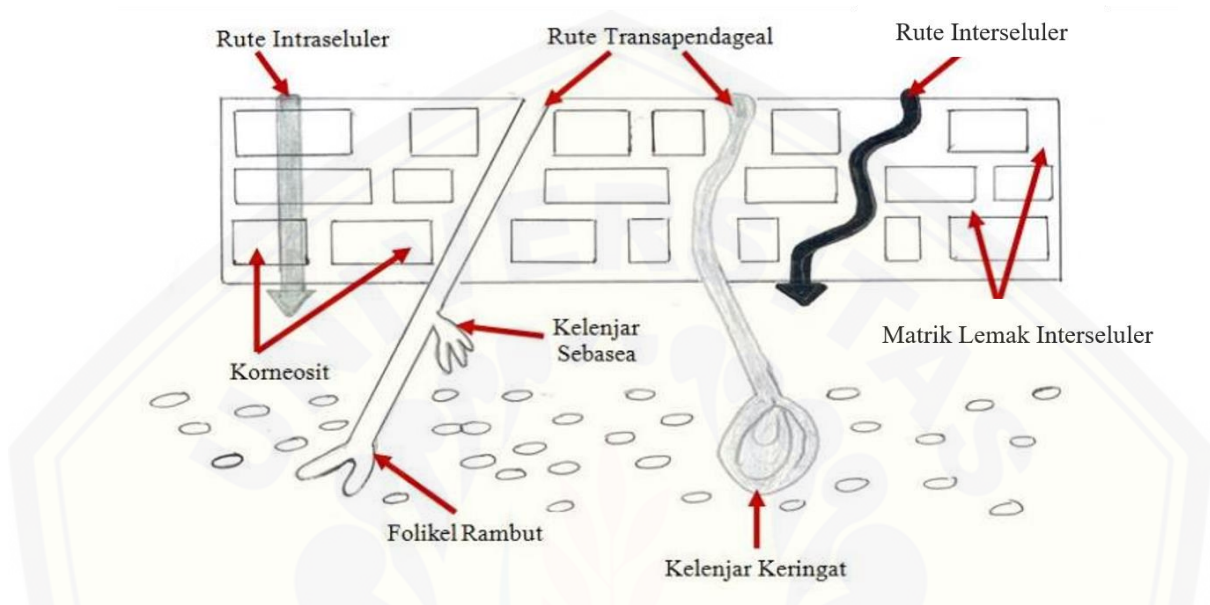
b. Penetrasi *transappendageal*

Penetrasi obat dengan rute *transappendageal* ini akan melalui folikel rambut, kelenjar sebaceous, dan kelenjar keringat. Rute *transappendageal* ini



merupakan rute yang kurang berperan sebab hanya terjadi pada 0,1% dari total seluruh daerah kulit (Sharma *et al.*, 2013).

Gambar rute penetrasi obat dapat dilihat pada Gambar 2.2



Gambar 2.2 Rute Penetrasi Obat (Walters dan Roberts, 2002)

## 2.3 Tinjauan Dispersi Padat

### 2.3.1 Definisi Dispersi Padat

Dispersi padat merupakan dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa *inert* atau matriks pada keadaan padat yang dilakukan dengan metode pelelehan, pelarutan, atau pelelehan-pelarutan (Chiou *et al.*, 1971). Dispersi padat juga merupakan metode yang efisien dan efektif untuk mengatasi masalah insolubilitas, bioavaibilitas, disolusi dan permeabilitas obat melalui kulit (Dehghan dan Jafar, 2006).

### 2.3.2 Keuntungan Dispersi Padat

Menurut Vasconcelos *et al.*, (2007), metode dispersi padat memiliki beberapa keuntungan, antara lain :

- a. Mengurangi ukuran partikel

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 mudah larut.

b. Meningkatkan keterbasahan partikel

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.

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.

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.

### 2.3.3 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). Teknik metode ini yaitu dengan memanaskan secara langsung dengan *waterbath* antara obat dan pembawa larut air sampai melebur. Campuran ini dipadatkan dengan cepat dalam penangas yang berisi es dengan pengadukan

yang kuat sampai campuran homogen dan terbentuk massa padat. Massa padat yang didapatkan digerus dan diserbuk kemudian diayak dengan ayakan nomor tertentu. Kelemahan metode ini adalah kemungkinan terjadinya dekomposisi obat atau pembawa lebih besar karena menggunakan suhu yang tinggi. Keuntungan metode ini adalah 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. 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 (Dehghan dan Jafar, 2006). 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).

## 2.4 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat *Transdermal*

### 2.4.1 Definisi Sistem Penghantaran Obat *Transdermal*

Sistem penghantaran *transdermal* merupakan rute penghantaran obat melalui kulit atau dengan absorpsi perkutan sehingga memberikan efek terapeutik (Ansel *et al.*, 2015). Sistem penghantaran obat *transdermal* ini mampu meningkatkan pelepasan obat serta mengurangi efek samping obat saat diberikan secara peroral (Saroja *et al.*, 2011).

### 2.4.2 Persyaratan Sediaan *Transdermal*

Salah satu bentuk sediaan dari sistem penghantaran obat *transdermal* yaitu *transdermal patch*. *Transdermal patch* merupakan suatu sistem penghantaran obat

yang dapat mendistribusikan obat melalui kulit dengan laju pelepasan terkontrol dengan menggunakan lapisan perekat (Okyar *et al.*, 2012). Bahan obat yang dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan *transdermal* harus memenuhi beberapa syarat diantaranya bahan obat harus memiliki bobot molekul yang cukup kecil (<500 Da) (Benson, 2005), memiliki nilai koefisien partisi oktanol/air ( $\log P$ ) antara 1–4, dan dosis pemakaian kecil (<20 mg perhari), serta bioavailabilitas obat secara oral rendah (Yadav *et al.*, 2012). Sifat fisika kimia dari meloksikam yaitu memiliki bobot molekul sebesar 351,4 (Jafar dan Ali, 2011), nilai koefisien partisi ( $\log P$ ) sebesar 3,43 (Moffat *et al.*, 2005), dosis efisien meloksikam peroral paling kecil jika dibandingkan dengan obat AINS lain yaitu sebesar 7,5-15 mg/hari (Sweetman, 2009) serta tidak mengiritasi kulit (Kumar *et al.*, 2013<sup>b</sup>). Berdasarkan hal tersebut maka meloksikam dapat diformulasi dalam bentuk sediaan *transdermal patch*.

Tidak hanya obat saja yang memerlukan perhatian dalam memformulasikan suatu sediaan *transdermal* melainkan sifat fisika kimia polimer juga menjadi faktor penting dalam mempengaruhi mekanisme pelepasan dan penetrasi obat. Kriteria polimer yang dapat diformulasi dalam bentuk sediaan *transdermal*, diantaranya (Kumar *et al.*, 2013<sup>b</sup>)

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

#### **2.4.3 Keuntungan dan Kerugian Sistem Penghantaran Obat *Transdermal***

Rute ini memiliki beberapa keuntungan antara lain mengontrol penghantaran obat, sesuai untuk obat yang memiliki waktu paruh dan indeks terapi kecil, menghindari *first pass metabolism* dan mencegah iritasi pada saluran pencernaan, memfasilitasi obat menuju organ target (Zadeh dan Hasani, 2010),

meningkatkan kepatuhan pasien, mudah dihilangkan apabila terjadi reaksi alergi dan meminimalkan efek samping overdosis (Kumar *et al.*, 2013<sup>b</sup>).

Kerugian dari rute pemberian obat secara *transdermal* yaitu tidak cocok untuk bahan yang dapat mengiritasi kulit, hanya untuk bahan obat yang memiliki sifat impermeabel dengan kulit, hanya untuk obat dengan bobot molekul kurang dari 500 Da, serta obat atau bahan pengisi lainnya saat formulasi bisa menyebabkan eritema ataupun gatal-gatal (Kesarwani *et al.*, 2013).

#### 2.4.4 Bentuk *Transdermal Patch*

Terdapat dua jenis *transdermal patch* berdasarkan metode formulasinya yaitu tipe matriks dan tipe membran. Komponen dari *transdermal patch* adalah bahan aktif (obat), matriks polimer, *penetration enhancer*, *adhesive*, *backing* dan *liner* serta bahan tambahan lainnya seperti *plasticizer* dan solven (Jhawat *et al.*, 2013).

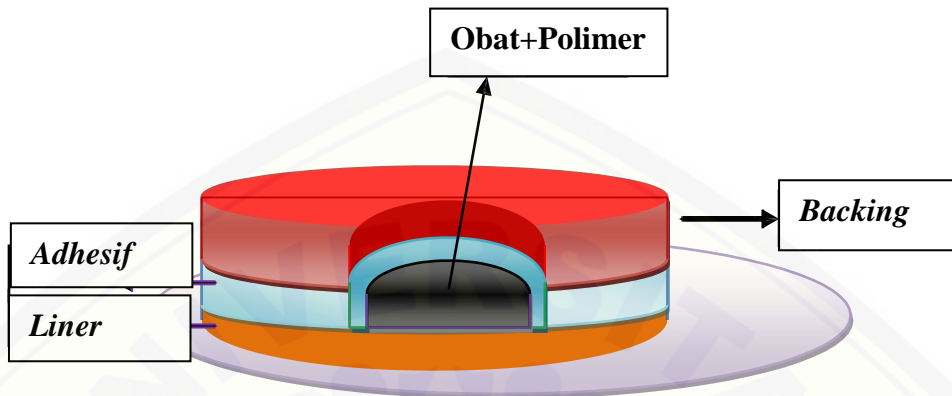
##### a. Tipe matriks

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 (Kumar *et al.*, 2013<sup>b</sup>). *Patch* dengan tipe matriks ini dengan dispersi obat di dalam *reservoir* digantikan oleh *adhesive*. Obat dan bahan-bahan tambahan seperti polimer, *enhancer* diformulasikan menjadi satu ke dalam larutan *adhesive*, yang kemudian pelarutnya diuapkan untuk membentuk film matriks. Selanjutnya film matriks dan *adhesive* tersebut ditempelkan pada *backing* film. Komponen utama dari sistem matriks yaitu bahan *adhesive* dan *backing* (Venkatraman *et al.*, 2002). Pada tipe matriks, polimer berikatan dengan obat dan mengendalikan laju pelepasan obat dari *patch* (Mehta, 2004).

Tipe matriks karena memiliki beberapa keuntungan yakni 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). Sedangkan kelemahan tipe matriks ini yakni tidak terdapatnya

membran sehingga tidak ada yang mengontrol pelepasan obat secara konstan (Jhawat et al., 2013)

Skema dari *matrix system* dapat dilihat pada Gambar 2.3.

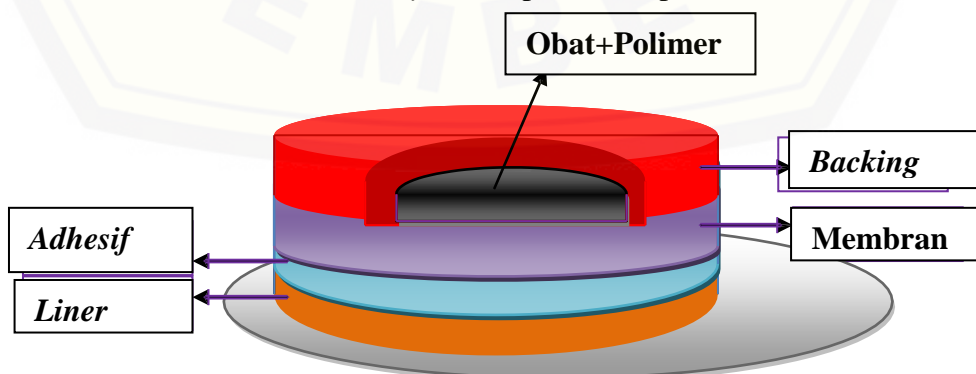


Gambar 2.3 *Matrix controlled system* (Sharma et al., 2013)

b. Tipe membran

Sistem ini terdiri dari tiga komponen antara lain: *reservoir*, *rate controlling membrane* dan lapisan *adhesive* yang melekat pada kulit. Membran yang terletak di antara obat dan kulit mengendalikan laju pelepasan obat dari *reservoir*. (Mehta, 2004). Bahan aktif dalam *reservoir* dapat didispersikan dalam bentuk larutan, larutan, suspensi, gel atau didispersikan dalam matriks polimer padat (Yadav et al., 2011). 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<sup>b</sup>).

Skema dari *membrane controlled system* dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 *Membrane controlled system* (Sharma et al., 2013)

### 2.4.5 Komponen *Transdermal Patch*

Komponen *transdermal patch* terdiri dari berikut ini :

a. Polimer

Salah satu komponen penting dalam sediaan *transdermal patch* adalah polimer. Polimer berfungsi untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Yener *et al.*, 2010). Penggunaan polimer hendaknya harus kompatibel dan tidak berinteraksi dengan obat dan eksipien lain ketika dalam formulasi.

Klasifikasi polimer dalam sistem penghantaran *transdermal* antara lain:

- Polimer alami, contohnya gelatin 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).

b. Obat

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

c. *Adhesive*

*Adhesive* berfungsi untuk mempertahankan *patch* agar tetap kontak dengan kulit dan harus mampu mempertahankan *patch* berada di tempat aksi untuk waktu yang lama . *Adhesive* yang sering digunakan antara lain silikon, poliisobutilen, dan poliakrilat. (Jhawat *et al.*, 2013).

d. *Penetration Enhancer*

*Penetration enhancer* atau bahan peningkat penetrasi merupakan zat tambahan yang membantu difusi obat melewati stratum korneum. *Penetration enhancer* memiliki mekanisme meningkatkan permeabilitas kulit dengan mengganggu struktur stratum korneum, berinteraksi dengan protein interseluler, dan meningkatkan koefisien partisi obat, *co-enhancer* atau pelarut terhadap stratum

korneum (Patel *et al.*, 2009). *Penetration enhancer* mampu meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit dengan cara mengganggu struktur lapisan terluar kulit yaitu stratum korneum. Gangguan yang dimaksud yaitu berupa gangguan kimia yang dapat mempengaruhi baik struktur intraseluler maupun ekstraseluler sel. Gangguan dimungkinkan terjadi karena denaturasi protein dan randomisasi dari lemak interseluler atau ekstraseluler (Sharma *et al.*, 2013).

*Penetration enhancer* dapat digunakan dalam formulasi obat *transdermal* untuk memperbaiki fluks obat yang melewati membran. Fluks obat yang melewati membran dipengaruhi oleh koefisien difusi obat melewati stratum korneum, konsentrasi efektif obat yang terlarut dalam pembawa, koefisien partisi antara obat dengan stratum korneum dan tebal lapisan membran. Peningkat penetrasi yang efektif dapat meningkatkan koefisien difusi obat ke dalam stratum korneum dengan mengganggu sifat penghalangan dari stratum korneum (Williams dan Barry, 2004).

Karakteristik ideal *penetration enhancer* yaitu tidak toksik, tidak mengiritasi, inert farmakologi, tidak menyebabkan alergi, kompatibel dengan obat maupun eksipien lain serta stabil fisika kima (Williams dan Barry, 2004). Bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai *penetration enhancer* antara lain dimetil sulfoksida, etanol, propilen glikol, gliserin, PEG, urea, dimetil asetamid, sodium lauril sulfat, span, tween, terpen, dan banyak lainnya (Ansel *et al.*, 2015). Salah satu contoh *penetration enhancer* yang sering digunakan adalah propilen glikol sebab lebih nyaman dan tidak mengiritasi dibanding gliserin (Rowe *et al.*, 2009).

e. *Plasticizer*

*Plasticizer* mampu menyebabkan fleksibilitas dan meningkatkan kerapuhan polimer. Contoh zat yang berfungsi sebagai *plasticizer* yaitu turunan gliserol, ester asam olet, ester asam, polietilenglikol dan alkohol (Jhawat *et al.*, 2013).

f. *Liner*

*Liner* dilepas saat *patch* akan digunakan dan berfungsi untuk mencegah hilangnya obat dari polimer matriks, mencegah kontaminasi *patch* dari lingkungan luar selama proses penyimpanan dan transportasi (Jhawat *et al.*, 2013).



g. *Backing*

*Backing* berfungsi untuk melindungi *reservoir* obat dan polimer dari lingkungan luar dan biasanya terbuat dari aluminium foil, poliester, dan polivinil alkohol (Jhawat *et al.*, 2013).

## 2.5 Tinjauan Laju Penetrasi *In Vitro*

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 (Mehta, 2004). Permeabilitas kulit dan absorpsi perkutan telah menjadi subyek dari banyak penelitian untuk mengoptimalkan penghantaran obat *transdermal*. Absorpsi perkutan adalah absorpsi bahan dari luar kulit ke posisi di bawah kulit tercakup masuk ke dalam aliran darah. Absorpsi perkutan meliputi: (a) disolusi obat dalam pembawanya, (b) difusi obat terlarut dari pembawa ke permukaan kulit, dan (c) penetrasi obat melalui lapisan-lapisan kulit, terutama lapisan stratum korneum (Ansel, 2015).

Meskipun banyak metode dan model penelitian yang telah digunakan, tetapi banyak yang menggunakan salah satu dari dua kategori yaitu *in vivo* atau *in vitro*. Uji *in vitro* merupakan pengujian yang dilakukan pada suatu kondisi atau keadaan yang disesuaikan dengan kondisi asli, bisa menggunakan kulit hewan atau manusia (Ansel *et al.*, 2015). Uji penetrasi secara *in vitro* bisa menggunakan sel difusi untuk mengukur tingkat pelepasan obat dari sediaan topikal. Penggunaan kulit sebagai membran uji untuk memisahkan dua larutan. Difusi obat melalui kulit dapat ditentukan dengan pengambilan sampel secara periodik dan uji kandungan obat dalam larutan reseptor. Kulit juga dapat dianalisis untuk menunjukkan tingkat permeasi dan atau retensi di kulit (Ansel *et al.*, 2015).

Proses transpor obat melalui barrier didasari oleh hukum Fick I, menyatakan bahwa jumlah molekul senyawa yang melewati setiap unit *barrier* dalam setiap satuan waktu, yang dinyatakan sebagai fluks (J) (Sinko, 2011).

Berikut persamaan Hukum Fick I yakni :

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

Keterangan antara lain J adalah fluks, M adalah jumlah bahan aktif yang tertransport, S adalah luas kulit dan t = waktu (Sinko, 2011).

Fungsi waktu dihitung dan diplot berdasarkan jumlah total obat yang terakumulasi menembus area permukaan difusi. Perhitungan Fluks (J) diperoleh dari kemiringan dari kurva penetrasi dan dinyatakan sebagai jumlah obat dalam 1 cm<sup>2</sup> kulit tiap satuan waktu.

Faktor-faktor yang mempengaruhi penetrasi kulit sangat bergantung pada sifat fisika kimia obat dan juga bergantung pada zat pembawa dan konsentrasi. Perbedaan fisiologis melibatkan kondisi kulit yakni apakah kulit dalam keadaan baik atau terluka, umur kulit, perbedaan spesies dan kelembaban yang dikandung oleh kulit (Lachman *et al.*, 1994).

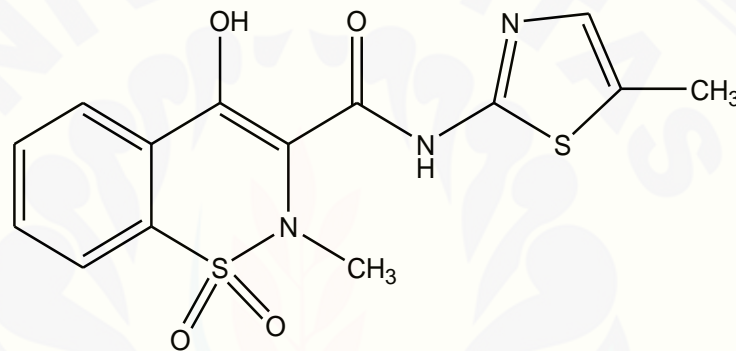
## 2.6 Tinjauan Bahan Penelitian

### 2.6.1 Meloksikam

Meloksikam dengan nama kimia 4-Hidroksi-2-metil -N-(5-metil-2-tiazol)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamida 1,1-dioksida (Ah *et al.*, 2010). Meloksikam merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) golongan asam enolat turunan oksikam (Sweetman, 2009). Meloksikam bekerja dengan cara menghambat biosintesis prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi melalui hambatan lebih poten terhadap enzim siklooksigenase-2 dibandingkan siklooksigenase-1 (Ah *et al.*, 2010). Kegunaan dari obat ini antara lain untuk pengobatan *arthritis, rheumatic, osteoarthritis, ankylosing spondylitis* dan penyakit sendi lainnya (Saleem dan Bala, 2010). Telah dilaporkan bahwa meloksikam menunjukkan efikasi yang sama untuk mengurangi nyeri dan gejala inflamasi tetapi memiliki toksisitas lebih rendah dibandingkan dengan obat golongan NSAID yang lainnya seperti piroksikam, ketoprofen, indometasin, diklofenak, dan ibuprofen sehingga meloksikam juga dapat diaplikasikan pada penggunaan kulit dan

mukosa (Ah *et al.*, 2010). Efek samping dari penggunaan meloksikam terutama rute peroral yaitu gangguan gastrointestinal, tukak lambung, dispepsia, mual, diare, sakit perut, bengkak dan kembung (Shirsand *et al.*, 2012).

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 (Sweetman, 2009). Meloksikam memiliki rumus empiris  $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ , koefisien partisi dalam n-oktanol/air 3,43; BM 351,4 Dalton; pK<sub>1</sub> 1,1 dan pK<sub>a2</sub> 4,2 (Moffat *et al.*, 2005). Struktur Meloksikam dapat dilihat pada Gambar 2.5



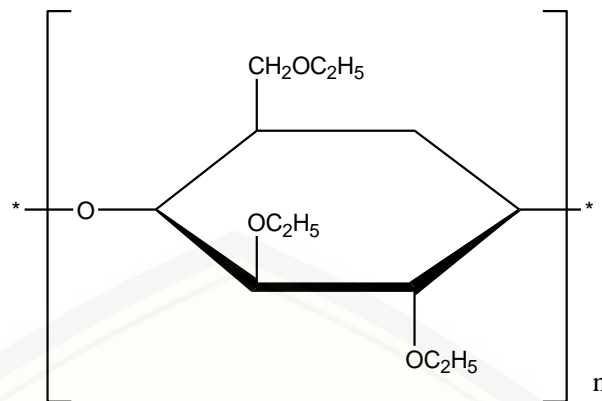
Gambar 2.5 Struktur meloksikam (Sweetman, 2009)

### 2.6.2 Etil Selulosa

Etil selulosa merupakan salah satu contoh polimer hidrofobik semi sintetik yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan *transdermal patch* (Sharma *et al.*, 2013).

Etil selulosa bersifat praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. Etil selulosa 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).

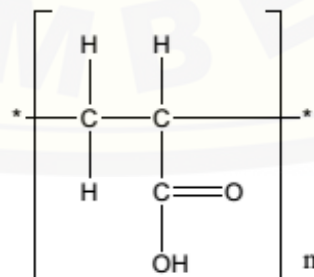
Struktur etil selulosa pada Gambar 2.6

Gambar 2.6 Etil Selulosa (Rowe *et al.*, 2009)

### 2.6.3 Carbopol

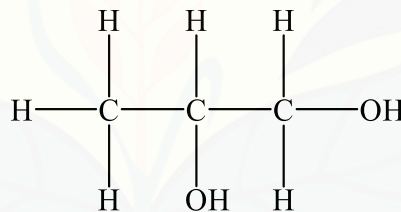
Carbopol dapat digunakan sebagai polimer hidrofil dalam pembuatan *patch*. Kosentrasi 0,5% dalam air carbopol memiliki pH antara 2,7-3,5 sedangkan dalam kosentrasi 1% dalam air carbopol memiliki pH 2,5-3,0. Carbopol memiliki sifat yang higroskopis (Patel *et al.*, 2009). Pada formulasi yang mengandung air atau pelarut polar, gelasi carbopol dapat diinduksi dengan penambahan basa organik, misalnya sodium atau potasium hidroksida. Pada sistem yang kurang polar maupun nonpolar maka dinetralkan dengan penambahan basa amina seperti diisopropanolamin, aminoetil propanol dan dietanolamin. Tetapi netralisasi yang berlebihan pada carbopol mengakibatkan turunnya viskositas dari carbopol. Carbopol dapat dinetralkan dengan menggunakan trietanolamin, etanolamin, dan diidopropanolamin (Voight, 1995).

Struktur dari carbopol dapat dilihat pada Gambar 2.7.

Gambar 2.7 Stuktur Carbopol (Rowe *et al.*, 2009).

#### 2.6.4 Propilen glikol

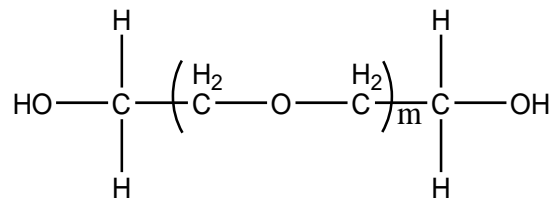
Propilen glikol memiliki rumus molekul  $C_3H_8O_2$  dengan nama kimia 1,2-propanadiol. Propilen glikol dalam sediaan farmasi dapat digunakan sebagai humektan pada sediaan topikal sebanyak 15%, sebagai *solvent* atau *co-solvent* pada sediaan topikal sebanyak 5-80% (Rowe *et al.*, 2009). Propilen glikol merupakan salah satu jenis *penetration enhancer*. Mekanisme propilen glikol yaitu meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi lewat kulit (Williams dan Barry, 2004). Propilen glikol sebesar 5-50% juga dapat meningkatkan penetrasi pada obat Loperamid Hidroklorida (Trottet *et al.*, 2004). Penggunaan propilen glikol pada sediaan *transdermal* dengan konsentrasi 30% mampu meningkatkan fluks, koefisien permeabilitas dan pelepasan obat tortelodine (Pandit *et al.*, 2009). Struktur propilen glikol dapat dilihat pada Gambar 2.8.



Gambar 2.8 .Struktur Propilen Glikol (Rowe *et al.*, 2009)

#### 2.6.5 Polietilen Glikol (PEG)

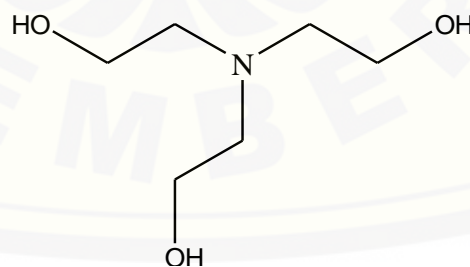
PEG merupakan zat hidrofilik yang dasarnya *nonirritant* pada kulit dan tidak mudah menembus kulit meskipun polietilen glikol larut dalam air. Fungsi dari polietilen glikol sebagai sediaan farmasi adalah basis *ointment*, *plasticizer*, pelarut, dan *lubricant* kapsul (Rowe *et al.*, 2009). Struktur polietilen glikol dapat dilihat pada Gambar 2.9

Gambar 2.9 Struktur Polietilen Glikol (Rowe *et al.*, 2009)

PEG cair biasa digunakan sebagai solven 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). PEG sebagai *plasticizer* dapat meningkat dibandingkan dengan *dibutyl phthalate* (Snejdrova dan Dittrich, 2012).

### 2.6.5 Trietanolamin (TEA)

Trietanolamin merupakan campuran basa yang tersusun atas 2,2',2''-nitilotrietanol, 2,2'-iminobisetanol (dietanolamin) dan sejumlah kecil 2-aminoetanol (monoetanolamin). Rumus empiris dan b molekul dari trietanolamin adalah  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}_3$  dan 149,19 Dalton. Trietanolamin berupa cairan kental yang sangat higroskopis dengan bau amoniak ringan, jernih, tidak berwarna sampai kuning pucat (Rowe *et al.*, 2009). Struktur trietanolamin dapat dilihat pada Gambar 2.10

Gambar 2.10 Struktur Trietanolamin (Rowe *et al.*, 2009).

## 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; 2) Uji homogenitas dispersi padat; 3) Pengujian FTIR dispersi padat meloksikam; 4) Rancangan formula; 5) Pembuatan *patch*; 6) Pengujian sifat fisika dan kimia (organoleptis, bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan), penetapan kadar, persen *moisture content* dan laju penetrasi meloksikam; 7) 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*), *ultrasonic homogenizer* (*Elmasonic E 30H*), *hot plate magnetic stirrer* (Ika c-mag HS7), timbangan analitik (*Centarus Scale*), jangka sorong, desikator (*Normax*), oven (*memmert*), *moisture analyzer* (*Adam Equipment*), FTIR (*Bruker*), *Software SPPS* Versi 17,0 dan alat-alat gelas.

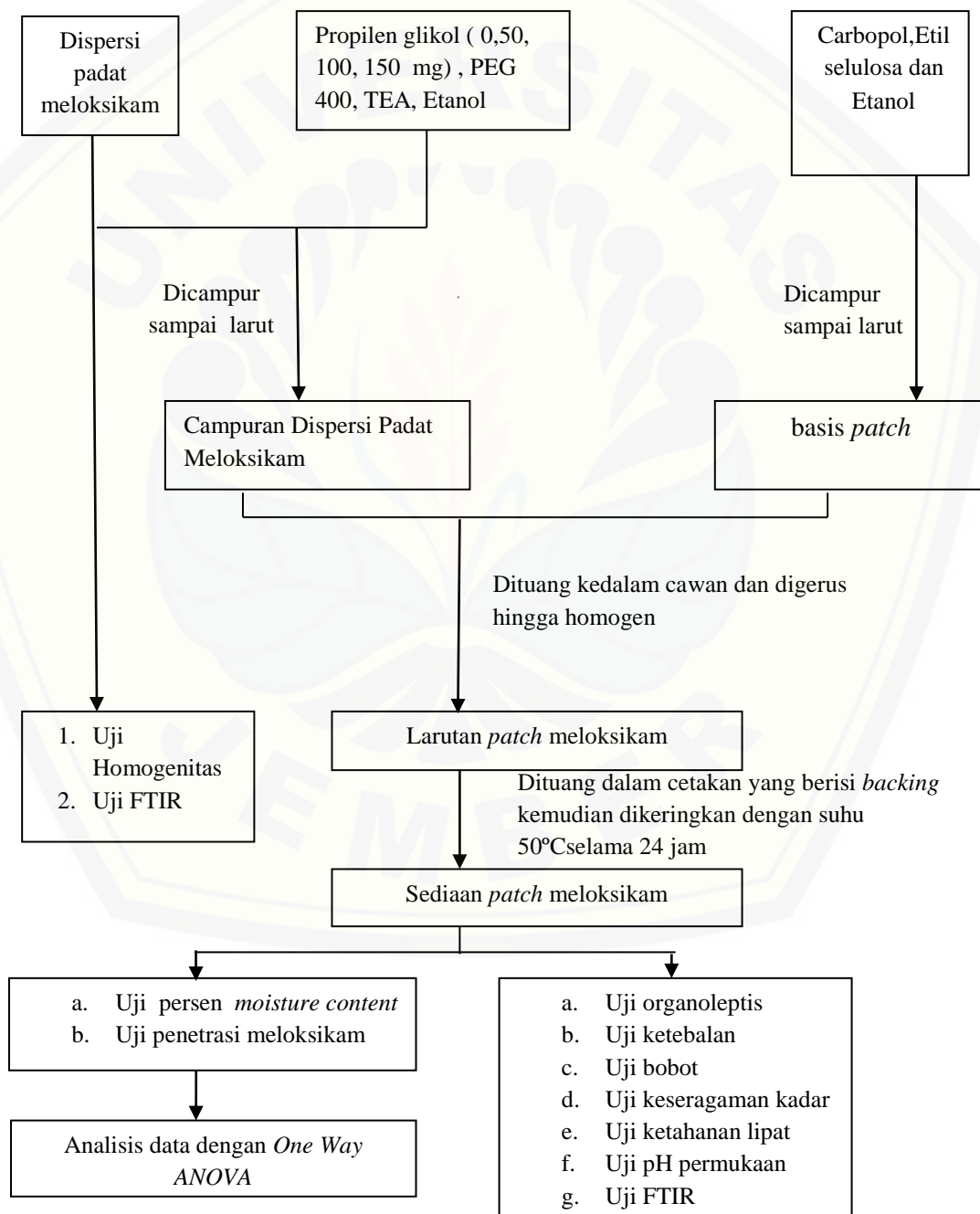
#### 3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah Meloksikam (diperoleh dari PT Dexa Medica), Carbopol (PT. Lawsim Zecha), Etil Selulosa (PT. Lawsim Zecha), Trietanolamin (TEA) (PT. Brataco Chemika), Propilen glikol (PG) (PT. Brataco Chemika), Polietilen glikol (PEG) (PT. Brataco Chemika), Etanol (PT. Brataco Chemika), *Backing patch* (PT. Hisamitsu Pharma Indonesia), Kalium Klorida (KCl) (PT. Brataco Chemika), Kalium Fosfat Dibasik (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) (PT. Brataco

Chemika), Natrium Fosfat Dibasik ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) (PT. Brataco Chemika), Natrium Klorida ( $\text{NaCl}$ ) (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 Oktober 2015 – April 2016.



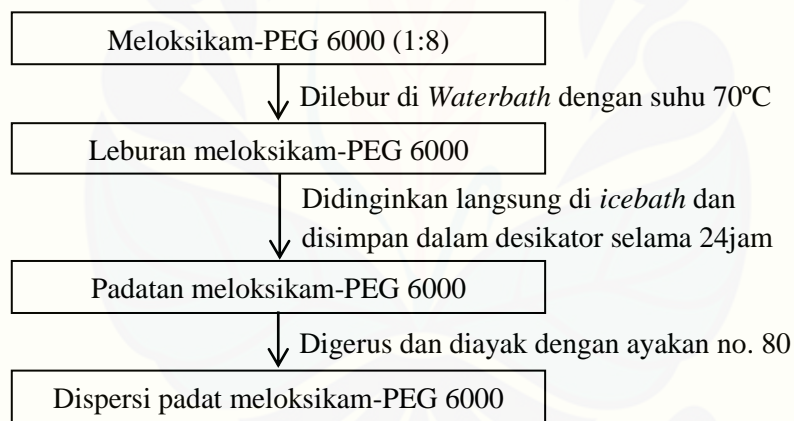
Gambar 3.1 Skema Penelitian



### 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 diatas *waterbath* pada suhu  $70\pm 5^{\circ}$  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 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. *Fourier transform infrared* (FTIR) merupakan teknik yang digunakan untuk mempelajari interaksi fisika dan kimia antara obat dan bahan tambahan (Prajapati *et al.*, 2011). 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 dan dispersi padat

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

### 3.4.3 Uji Homogenitas 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  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0,27 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 8 g NaCl, dan 0,2 g KCl dimasukkan kedalam beaker glass 1 liter, tambahkan dengan aquadest bebas  $\text{CO}_2$  sampai tanda dan dilarutkan. Kemudian dilakukan pengukuran pH larutan dapar 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 kembali sampai tanda batas (larutan baku 250 ppm). Pengenceran dilakukan dengan memipet 1 mL dan dimasukkan dalam labu ukur 25 mL sehingga didapat kadar 10 ppm. Serapan meloksikam diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm dan selanjutnya ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

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

Dibuat larutan baku induk meloksikam dalam larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$ . Ditimbang  $\pm 25,0$  mg dan  $\pm 40,0$  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 kembali sampai tanda batas (larutan baku 250 ppm dan 400 ppm). Dilakukan pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 2 ppm; 2,5 ppm; 3 ppm; 4 ppm; 5 ppm; 8 ppm; 10 ppm; 12,5 ppm; 15 ppm; 20 ppm dan 25 ppm. Masing-masing larutan baku 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 Terhadap Serapan Meloksikam dalam Dispersi Padat

Dispersi padat ditimbang setara dengan 25 mg meloksikam dan dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 dan dimasukkan dalam labu ukur 100 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas (larutan 250 ppm). Kemudian dipipet 4 mL dimasukkan dalam labu ukur 100 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas sehingga didapat kadar 10 ppm. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. PEG 6000 sebagai basis juga di perlakukan seperti diatas kemudian dibandingkan serapan antara Meloksikam-PEG 6000 dan PEG 6000.

e. Uji Homogenitas Meloksikam Dalam Dispersi Padat Meloksikam

Dispersi padat ditimbang pada 5 titik yang berbeda dan ditimbang setara dengan 25 mg meloksikam dan dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sebanyak 100 mL (larutan 250 ppm). Dipipet 4 mL dan dimasukkan labu ukur 10 mL sehingga didapat kadar 100 ppm. Selanjutnya dipipet 1 mL dimasukkan dalam labu ukur 10 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas. Secara teoritis mengandung meloksikam dengan konsentrasi 10 ppm. Blanko yang digunakan dalam pengujian adalah larutan dapar fosfat pH 7,4. Kemudian serapannya diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Menurut Huber (2007) , rentang kadar yang memenuhi syarat pada pengujian persen *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 10 ppm adalah 80-110% . Pengujian ini dilakukan dengan replikasi sebanyak 3 kali.

#### 3.4.4 Pembuatan Sediaan *Patch* Dispersi Padat Meloksikam

Larutan meloksikam dibuat sebanyak 5 mL dari campuran dispersi padat meloksikam setara dengan 7,5 mg meloksikam, propilen glikol (50 mg untuk formula 1; 100 mg untuk formula 2 dan 150 mg untuk formula 3), 150 mg polietilen glikol, dan 10 mg trietanolamin dengan pelarut etanol. Polimer carbopol dan etil selulosa dilarutkan dengan 2 mL etanol kemudian ditambahkan ke larutan meloksikam. Larutan sediaan *patch* meloksikam yang terbentuk akan dituang ke dalam cetakan yang berisi *backing* dan dikeringkan dengan oven selama 24 jam pada suhu 50<sup>0</sup> C. Cetakan yang digunakan pada penelitian ini adalah cetakan bentuk lingkaran dengan diameter 3,6 cm.

Propilen glikol yang digunakan pada penelitian ini berbeda di masing-masing formula, yaitu 0 mg (0%), 50 mg (11,04%), 100 mg (19,88%) dan 150 mg (27,12%). Jumlah propilen glikol yang digunakan sebagai *penetration enhancer* tersebut berdasarkan acuan rentang dari jurnal penelitian yakni berkisar 5-50% (Trottet *et al.*, 2004) dan dengan konsentrasi optimum 30% mampu meningkatkan penetrasi sediaan *transdermal* tortelodine (Pandit *et al.*, 2009). Konsentrasi propilen glikol yang berbeda ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan propilen glikol terhadap profil penetrasi *patch* meloksikam. Konsentrasi basis yakni carbopol dan etil selulosa masing-masing 75 mg dan 100 mg diperoleh berdasarkan optimasi penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dengan hasil mampu meningkatkan pelepasan sediaan *patch* meloksikam (Indarto, 2015). Rancangan formula *patch* dapat dilihat pada tabel 3.1.

Tabel 3.1 Susunan Formula *Transdermal Patch* Meloksikam

Komposisi	Fungsi	Formula (mg)			
		0	1	2	3
Dispersi Padat meloksikam	Bahan aktif	68,1*	68,1*	68,1*	68,1*
Etil selulosa	<i>Polymer hidrofobik</i>	100	100	100	100
Carbopol	<i>Polymer hidrofilik</i>	75	75	75	75
<b>Propilen Glikol</b>	<b><i>Penetration Enhancer</i></b>	<b>0</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>150</b>
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	150	150	150	150
TEA	<i>Alkalizing agent</i>	10	10	10	10
	Jumlah	403,1	453,1	503,1	553,1

\*setara dengan 7,5 mg meloksikam

#### 3.4.5 Pengamatan organoleptis

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

#### 3.4.6 Pengujian Ketebalan

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui ketebalan *patch* pada jumlah propilen glikol yang berbeda, dengan menggunakan jangka sorong (Yadav *et al.*, 2011). Pengujian ketebalan *patch* dilakukan dengan mengukur *patch* pada 3 titik yang berbeda dengan menggunakan jangka sorong. Rata-rata ketebalan dan standar deviasi dihitung untuk memastikan ketebalan pada tiap-tiap *patch* (Nair *et al.*, 2013).

#### 3.4.7 Pengujian Keseragaman Bobot

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui bobot dari sediaan *patch*. Sediaan *patch* diambil sejumlah 10 buah dan masing-masing sediaan ditimbang dan dilihat variasi bobotnya (Saroja *et al.*, 2011).

#### 3.4.8 Pengujian Ketahanan Lipat

Evaluasi ketahanan lipat yaitu bertujuan untuk menentukan kapasitas lipat

dari polimer *patch*. Ketahanan lipat ditentukan dengan melipat berulang kali *patch* di tempat yang sama sampai pecah (Saroaha *et al.*, 2011). 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<sup>b</sup>), kemudian dihitung nilai rata-rata ketahanan lipat dan standar deviasi dari hasil pengukuran ketahanan lipat tersebut. Sediaan *patch* dikatakan baik apabila memiliki nilai ketahanan lipat lebih dari 300 kali.

#### 3.4.9 Pengujian pH Permukaan

Pengujian pH permukaan dilakukan untuk menjamin pH permukaan *patch* sesuai dengan pH kulit. Uji ini dilakukan dengan memberikan *patch* dengan 5 mL aquadest bebas CO<sub>2</sub> dan diuji dengan menggunakan pH meter. Kriteria rentang pH yang dapat diterima agar tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5 – 6,5 (Walters dan Roberts, 2002).

#### 3.4.10 Penetapan Kadar Meloksikam dalam Sediaan 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 10 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%

Dibuat larutan baku induk meloksikam dalam etanol 96% dengan menimbang  $\pm 25,0$  mg dan  $\pm 40,0$  mg meloksikam, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan etanol 96% dan dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan etanol 96% kembali sampai tanda batas (larutan baku 250 ppm dan 400 ppm).

Selanjutnya diencerkan hingga diperoleh delapan titik konsentrasi, diantaranya 2 ppm; 2,5 ppm; 3 ppm; 4 ppm; 5 ppm; 8 ppm; 10 ppm; 12,5 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 dalam *Patch*

*Patch* yang masing-masing mengandung meloksikam dan tanpa meloksikam dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 dan selanjutnya diekstraksi selama 60 menit dengan bantuan *hotplate magnetik stirrer*. Masing-masing sediaan yang sudah diekstraksi dimasukkan dalam labu ukur 50 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas. Kemudian dipipet 1 mL dimasukkan dalam labu ukur 10 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

d. Penetapan Kadar Dispersi Padat Meloksikam dalam Sediaan *Patch*

*Patch* yang mengandung meloksikam dilarutkan dalam etanol 96 %. Selanjutnya diekstraksi dengan menggunakan *hotplate magnetik stirrer* 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 persen *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 15 ppm adalah 80-110% (Huber, 2007).

#### 3.4.11 Pengujian FTIR *Patch* Dispersi Padat Meloksikam

*Analisis Fourier Transform Infrared* (FTIR) dilakukan untuk melihat interaksi antara obat dan bahan tambahan pada sediaan *transdermal patch* (Yener *et al.*, 2010). Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh basis *patch* terhadap bahan obat meloksikam. Basis yang digunakan merupakan kombinasi antara Etil selulosa dan Carbopol. Sediaan dispersi padat meloksikam *patch* diuji dengan menggunakan FTIR (*Bruker*). Apabila hasil pengujian ini tidak menunjukkan adanya pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada bilangan gelombang meloksikam dan dispersi padat meloksikam, maka hal tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi gugus fungsi yang dapat mempengaruhi efek terapi meloksikam (Anisree *et al.*, 2012).

#### 3.4.12 Penetapan Persen *Moisture Content* Sediaan *Patch*

Penetapan persen *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. Uji ini dilakukan dengan *content* menggunakan *patch* sebanyak 6 formula yang digabung menjadi satu, sehingga akan sesuai dengan bobot minimal bahan yang dapat diukur oleh alat *Moisture Analyzer*, yaitu sebesar 3 gram. Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture Analyzer* pada suhu 100 °C. Syarat persen *moisture content* yang dikehendaki yaitu 1 - 10 % (Kumar *et al.*, 2012<sup>a</sup>).

#### 3.4.12 Uji Penetrasi *in Vitro* Meloksikam dari Basis *Patch*

##### a. Persiapan Kulit Tikus

Kulit tikus diperoleh dari tikus jantan galur Wistar dengan usia sekitar 2-3 bulan dengan bobot 150-180 g melalui dislokasi leher, dicukur rambutnya dengan menggunakan alat cukur. Setelah itu diambil kulit abdomennya serta dibersihkan dari lemak-lemak yang menempel. Selanjutnya dipotong seukuran sel difusi.



- b. Persiapan media kompartemen Reseptor (Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4)

Larutan dapar fosfat salin pH 7,4 digunakan sebagai media pada kompartemen aseptor. Larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 1000 mL dibuat dengan mencampurkan  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  sebanyak 1,44g , KCl sebanyak 0,27 g dan larutan  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sebanyak 0,2 g. Pada campuran tersebut ditambahkan NaCl 8 gram. Larutan diaduk dengan stirer agar lebih homogen dan larut serta pH larutan ditepatkan menjadi 7,4 dengan penambahan salah satu komponen dapar yang sesuai.

- c. Penyiapan Alat Uji Penetrasi

Pengujian penetrasi meloksikam dari sediaan *patch* dispersi padat meloksikam 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  $7,4 \pm 0,05$  sebanyak 500 mL kemudian diatur suhunya pada  $37 \pm 0,5$  °C.

- c. Penyiapan Sel Difusi

*Patch* dimasukkan pada bagian tengah cakram bagian bawah, sedangkan kulit dipasang antara kompartemen sel difusi, dengan epidermis menghadap ke atas ke dalam kompartemen donor (Yadav *et al.*, 2012). 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.

- d. Uji Penetrasi *in Vitro Patch* Meloksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH  $7,4 \pm 0,05$

Cakram dimasukkan ke dalam alat uji disolusi *paddle* (dayung) dipasang hingga jarak ujung *paddle* dengan cakram  $\pm 2$  cm. Kecepatan putar *paddle* diatur 50 rpm dan suhu diatur  $37 \pm 0,5$  °C. Tombol *start* ditekan untuk memulai kerja alat. Uji penetrasi tersebut dilakukan selama 8 jam. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 mL pada menit ke- 0, 30, 60, 90, 120, 150,

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. Kemudian setiap pengambilan sampel 5 mL maka digantikan dengan penambahan 5 mL. Sampel yang diambil kemudian disaring dengan kertas saring dan selanjutnya dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum (Yadav *et al.*, 2012).

e. Penentuan Laju Penetrasi *Patch* Meloksikam

Sampel hasil pengambilan setiap interval waktu kemudian dianalisis pada panjang gelombang terpilih. Konsentrasi meloksikam yang tertransportasi lalu dimasukkan ke dalam persamaan Hukum Fick I :

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

dimana J adalah fluks, M adalah jumlah bahan aktif yang tertransportasi, S adalah luas kulit dan t = waktu (Sinko, 2011).

Hasil meloksikam yang tertransportasi terhadap waktu dibuat untuk mengetahui profil penetrasi bahan aktif pada tiap formula yang berbeda. Kurva profil penetrasi yang diperoleh digunakan agar dapat menentukan waktu yang diperlukan hingga mencapai kondisi *steady state* yakni merupakan kondisi dimana konsentrasi propilen glikol yang tertransportasi selalu tetap terhadap waktu (Sinko, 2011).

### 3.5 Analisa Data

Pengujian statistika digunakan untuk menguji apakah ada perbedaan yang bermakna pada hasil penelitian yang dilakukan, yakni persen *Moisture Content* dan laju penetrasi meloksikam dalam sediaan *patch* dispersi padat meloksikam-PEG 6000 antar formula dengan perbedaan konsentrasi propilen glikol. Pengujian statistika yang dipilih adalah uji ANOVA (*Analysis of Variance*) satu arah tingkat kepercayaan 95% dengan syarat uji homogenitas dan uji normalitas memenuhi persyaratan uji yaitu harga  $p > 0,05$ . Bila terdapat perbedaan bermakna pada uji ANOVA, analisis dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significantly Different*) dengan menggunakan program SPSS. Hasil uji ANOVA satu arah dan LSD dikatakan signifikan atau bermakna bila didapatkan harga  $p < 0,05$  ( $\alpha = 0,05$ ) (Sudjana, 1996).

Jika uji homogenitas dan uji normalitas tidak memenuhi persyaratan, maka dipilih analisis statistika uji Kruskal-Wallis. Kemudian dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney jika terdapat perbedaan yang bermakna.

## BAB V. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Penambahan propilen glikol dengan konsentrasi 0, 50, 100 dan 150 mg tiap *patch* dapat meningkatkan nilai persen *moisture content* pada sediaan *patch* dispersi padat meloksikam dengan basis carbopol dan etil selulosa.
2. Penambahan propilen glikol dengan konsentrasi 0, 50, 100 dan 150 mg tiap *patch* dapat meningkatkan nilai laju penetrasi pada sediaan *patch* dispersi padat meloksikam dengan basis carbopol dan etil selulosa.
3. Formula *patch* ketiga dengan konsentrasi propilen glikol 150 mg memiliki persen *moisture content* yang memenuhi persyaratan  $< 10\%$  sebesar 5,22% dan laju penetrasi terbesar yakni  $1,6324 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$ .

### 5.1 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan :

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui pengaruh lama penyimpanan terhadap stabilitas fisika kimia sediaan *patch* meloksikam.
2. Perlu dilakukan pengujian secara *in vivo* terhadap tikus untuk mengetahui efektifitas *patch* meloksikam.

## 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. *Int. J. Pharm.* 12–19.
- Anisree, G.S., Ramasamy, C., Wesley, J., dan Koshy, B.M. 2012. Formulation of Transdermal Drug Delivery System of Metoprolol Tatrata and its Evaluation. *J. Pharm. Sci.* 1939-1942.
- Ansel, H.C., Allen, L.V., dan Popovich, N.G. 2015. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Ninth Edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
- Benson, H.A.E. 2005. Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Techniques. *J. Pharm. Sci.* 23-33.
- Barhate, S.D., Shankpal, G.A., Sharma, A.S., dan Nerkar, P.D. 2009. Formulation of Fast Dissolving Tablet of Meloxicam. *J. Pharm. Res.* .646-650.
- Bharkatiya, M., Nema, R.K., dan Bhatnagar, M. 2010. Designing and Characterization of Drug Free Patches for Transdermal Application. *Int. J. Pharm.Sci.Res.* 35-39.
- Chiou, W.L., dan Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical Applications Of Solid Dispersion Systems. *J. Pharm. Sci.* .1281–1302.
- Dehghan, M. H., dan Jafar, M. 2006. Improving Dissolution of Meloxicam Using Solid Dispersions. *Iranian J. Pharm. Res.* 231-238.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Garala, K.C., Shinde, A.J., dan Shah, P.H. 2009. Formulation and In Vitro Characterization of Monolithic Matrix Transdermal Systems Using HPMC/Eudragits 100 Polymer Blends. *Int.J. Pharm.Sci.*108-120.
- Gibson, M. 2009. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation Second Edition: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*. UK: Informa Healthcare USA, Inc.

- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*. Second Edition. New York : Informa USA, Inc.
- Indarto, A. 2015. *Optimasi Polimer HPMC dan Carbopol Sediaan Patch Dispersi Padat Meloksikam*. Jember: Skripsi.
- Jafar, M. dan Ali, S. 2011. Studies On Meloxicam Solid Dispersion Incorporated Buccal Patches. *Int. Res. J. Pharm.* 220–227.
- Jhawat, C.V., 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.* 47-56.
- Kesarwani, A., Yadav, K.A., Singh, S., Gautam, H., Singh, H.N., Sharma, A., dan Yadav, C. 2013. Theoretical Aspects of Transdermal Drug Delivery System. *Bull. Pharm. Res.* 78-89.
- Kumar, S. D., Sairam, R., Anandbabu, S., Karpagavalli, L., Maheswaran, A., dan Narayanan, N. 2012<sup>a</sup>. Formulation and Evaluation Of Transdermal Patches Of Salbutamol. *Res. J. Pharm., Bio., & Chem. Sci.* 1132-1139.
- Kumar, S.V., Tarun, P., dan Kumar, T.A. 2013<sup>b</sup>. Transdermal Drug Delivery System for Non-Steroidal Anti Inflammatory Drug : A Review. *J. Contr. Release* 3588-3605.
- Lachman, L., Lieberman, H.A dan Karig, K.L. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi ketiga. Jakarta : Universitas Indonesia Press.
- Lu, G dan Jun, H.W. 1998. Diffusion of Methotrexate in Carbopol and Poloxamer Gels . *Int. J. Pharm* 44-49
- Mehta, R. 2004. Topical and Transdermal Drug Delivery: What a Pharmacist Needs to Know. *Int. J. Pharm* . 1-10.
- 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.
- Nair, S.L., Ling, N.T., Shukkoor, A.S., dan Manickam, B. 2013. Matrix Type Transdermal Patches Of Captopril: Ex Vivo Permeation Studies Through Excised Rat Skin. *J. Pharm. Res.* 774–779.
- Nassab, P.R., Rajko, R., dan Revesz, P. 2006. Physicochemical Characterization of Meloxicam–Mannitol Binary Systems. *J. Pharm and Biomed Analys.* 1191–1197.

- Okyar, A., Ozsoy, Y., dan Gungor, S. 2012. Novel Formulation Approaches for Dermal and Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-Inflammanatory Drugs, Rheumatoid Arthritis – Treatment, Dr. Andrew Lemmey. Europe : InTech Europe.
- Pandit, V., Aisha, A., Bhaskaran, S dan Banu, V. 2009. Formulation and Evaluation of Transdermal Films for the Treatment of Overactive Bladder. *J. Pharm. Res.* 799-804.
- Patel, P.D., Trivedi, M.C., Bhandari, dan Shah, T. 2009. Penetration Enhancer for Transdermal Drug Delivery System. *AAPS. Pharm. Sci. Tech.* 68-80.
- Prajapati, S.T., Patel, C.G., dan Patel, C.N. 2011. Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Repaglinide. *Int. Schol. Res.* 1-9.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. dan Owen, S.C. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th edition. UK: Pharmaucetical Press And American Pharmaceutical Association.
- Saleem, M.A., dan Bala, S. 2010. Formulation & Evaluation of Meloxicam Solid Dispersion Incorporated Topical Gels. *Int. J. Pharm & Bio Sci.* 1-9.
- Saroha, K., Yadav, B., dan Sharma, B. 2011. Transdermal Patch, A Discrete Dosage Form. *Int. J. Curr. Pharm. Res.* 98–108.
- Sharma, A., Saini, S., dan Kumar, A. 2013. A Review: Transdermal Drug Delivery System : A Tool For Novel Drug Delivery System. *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.* 70-84.
- Shenoy, V. dan Pandey, S. 2008. Meloxicam-PEG 6000 Solid Dispersions in Rapidly Disintegrating Tablets: Preparation, *In Vitro* And *In Vivo* Characterization. *Asian J. Pharm. Sci.* 142–150.
- Shirsand, S.B., Ladhane, G.M., Prathap, S., dan Prakash P.V. 2012. Design And Evaluation of Matrix Transdermal Patches of Meloxicam. *RGUHS J. Pharm. Sci.* 58-65.
- Sinko, P. J. 2011. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Jakarta: EGC Kedokteran.
- Smith, W.E., Maibach, H.L. 2006. *Percutaneous Penetration Enhancers*. 2nd Edition. USA : CRC Press.
- Snejdrova, E. dan Dittrich, M. 2012. Pharmaceutical Applications Of Plasticizer Polymer. *Rec. Adv. Plast.* 69-90.

- Sudjana. 1996. *Teknik Analisis Regresi Dan Korelasi*. Tarsito: Bandung.
- 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.
- Trottet, L., Merly,C., Mirza,M., Hadgraft,J dan Davis, A . 2004. Effect Finite Doses of Propylene Glycol on Enhancement *In Vitro* Percutaneous Permeation Loperamide Hydrochloride. *Int. J. Pharm.* 213-219
- Utami, A.W. 2006. *Pengaruh Kadar Metilselulose 4000 cps terhadap Pelepasan Na Diklofenak dalam Sediaan Lepas Lambat dengan Matriks Etilselulose 10 cps*. Surabaya : Skripsi.
- Vasconcelos, T., Sarmiento, B., dan Costa, P. 2007. Solid Dispersions As Strategy To Improve Oral Bioavailability Of Poor Water Soluble Drugs. *Els. Drug.Disc.*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 : Marcell Dekker, Inc.
- Voight, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta:UGM Press.
- Walters, K.A. dan Roberts, M.S. 2002. "The Structure and Function of Skin". Dalam Walters, K. A. *Dermatological and Transdermal Formulation*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Williams, A.C. dan Barry, B.W. 2004. Penetration Enhancers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 603 –618.
- Yadav, B., Saroha, K., dan Sharma, B. 2012. Transdermal Drug Delivery: A Technical Writeup. *J. Pharm. Sci. Innov.* 5-12.
- 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.* 1466–1473.
- Zadeh, B.S., dan Hasani, M.H. 2010. The Effect of Chemical and Physical Enhancers on Trolamine Salicylate Permeation through Rat Skin. *Trop. J. Pharm. Res.* 541-548.



## LAMPIRAN

## A. Tabulasi Randemen Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000

$$\begin{aligned} \text{Bobot bahan awal} &= 22,50 \text{ gram} \\ \text{Bobot dispersi padat} &= 20,92 \text{ gram} \\ \text{Persen randemen} &= \frac{20,92 \text{ gram}}{22,50 \text{ gram}} \times 100\% \\ &= 92,98\% \end{aligned}$$

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

$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs
200	0,414	251	0,173	302	0,135	353	0,341
201	0,671	252	0,172	303	0,133	354	0,344
202	0,753	253	0,173	304	0,132	355	0,347
203	0,769	254	0,174	305	0,130	356	0,350
204	0,768	255	0,174	306	0,129	357	0,354
205	0,766	256	0,176	307	0,128	358	0,355
206	0,753	257	0,179	308	0,127	359	0,358
207	0,734	258	0,181	309	0,126	360	0,359
208	0,716	259	0,184	310	0,125	361	0,360
209	0,673	260	0,188	311	0,125	<b>362</b>	<b>0,361</b>
210	0,631	261	0,190	312	0,125	363	0,360
211	0,585	262	0,193	313	0,125	364	0,360
212	0,522	263	0,196	314	0,126	365	0,359
213	0,465	264	0,197	315	0,127	366	0,358
214	0,420	265	0,199	316	0,128	367	0,355
215	0,374	266	0,201	317	0,130	368	0,353
216	0,339	267	0,204	318	0,133	369	0,350
217	0,310	268	0,206	319	0,135	370	0,346
218	0,289	269	0,209	320	0,138	371	0,343
219	0,271	270	0,210	321	0,142	372	0,338
220	0,256	271	0,210	322	0,145	373	0,334
221	0,245	272	0,208	323	0,149	374	0,328
222	0,235	273	0,206	324	0,154	375	0,323

223	0,227	274	0,201	325	0,158	376	0,317
224	0,221	275	0,195	326	0,164	377	0,310
225	0,216	276	0,188	327	0,169	378	0,304
226	0,210	277	0,182	328	0,175	379	0,298
227	0,207	278	0,177	329	0,182	380	0,291
228	0,203	279	0,172	330	0,189	381	0,282
229	0,200	280	0,167	331	0,195	382	0,274
230	0,199	281	0,164	332	0,202	383	0,265
231	0,196	282	0,162	333	0,209	384	0,257
232	0,193	283	0,160	334	0,216	385	0,249
233	0,190	284	0,158	335	0,223	386	0,240
234	0,186	285	0,156	336	0,231	387	0,232
235	0,182	286	0,155	337	0,239	388	0,224
236	0,181	287	0,155	338	0,246	389	0,214
237	0,179	288	0,154	339	0,253	390	0,205
238	0,176	289	0,153	340	0,261	391	0,197
239	0,175	290	0,152	341	0,267	392	0,189
240	0,173	291	0,150	342	0,275	393	0,182
241	0,173	292	0,150	343	0,283	394	0,172
242	0,173	293	0,149	344	0,289	395	0,164
243	0,173	294	0,146	345	0,296	396	0,156
244	0,173	295	0,145	346	0,302	397	0,148
245	0,174	296	0,144	347	0,308	398	0,140
246	0,173	297	0,141	348	0,314	399	0,132
247	0,173	298	0,141	349	0,320	400	0,125
248	0,174	299	0,139	350	0,326		
249	0,174	300	0,138	351	0,331		
250	0,173	301	0,136	352	0,336		

**C. Hasil Perhitungan Kurva Baku Meloksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05**

Method	: Linearity
Probability	: 95%
Number of data	: 8
Line equation	: $Y = 0.04665929 + 0.03061816X$
Corelation coefficient	: 0.99950220
Sy value	: 0.00655131
Vx0 value	: 2.53591800%
Xp value	: 0.96757410

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 Bobot Dispersi Padat yang Digunakan dalam Formula Patch**

- Preparasi dispersi padat meloksikam
  - Menimbang dispersi padat 225 mg (mengandung 25 mg meloksikam) pada 5 titik yang berbeda:  $\frac{25 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 500 \text{ ppm}$
  - Pengenceran I :  $\frac{2 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 500 \text{ ppm} = 100 \text{ ppm}$
  - Pengenceran II :  $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$
- Persamaan regresi penetapan kadar meloksikam dalam dispersi padat meloksikam
 
$$y = 0,0306x + 0,0467$$
- Hasil uji homogenitas dispersi padat meloksikam dengan spektrofotometri UV-Vis
  - Replikasi 1 = 9,882 ppm
  - Replikasi 2 = 9,969 ppm
  - Replikasi 3 = 9,904 ppm
  - Replikasi 4 = 9,920 ppm
  - Replikasi 5 = 9,916 ppm

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,882 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,82\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,969 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,69\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,904 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,04\%$$

- Replikasi 4

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,920 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,20\%$$

- Replikasi 5

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,916 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,16\%$$

**rata – rata % recovery**

$$= \frac{98,82\% + 99,69\% + 99,04\% + 99,20\% + 99,16\%}{5} = 99,18\%$$

$$\text{sehingga, } \frac{99,18}{100} \times 25 \text{ mg} = 24,795 \text{ mg}$$

$$\text{jadi, } \frac{7,5 \text{ mg}}{24,795 \text{ mg}} \times 225 \text{ mg} = 68,1 \text{ mg}$$

## E. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Patch

### E.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan Patch Formula 0

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,220	0,230	0,230
Titik 2	0,200	0,220	0,230
Titik 3	0,220	0,210	0,200
Rata-rata ± SD	0,213 ± 0,011	0,220 ± 0,010	0,220 ± 0,017
Total rata-rata ± SD		0,218 ± 0,003	

E.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch* Formulasi 1

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,240	0,230	0,250
Titik 2	0,240	0,250	0,240
Titik 3	0,230	0,240	0,250
Rata-rata $\pm$ SD	0,237 $\pm$ 0,005	0,2400 $\pm$ 0,010	0,247 $\pm$ 0,005
Total rata-rata $\pm$ SD	0,241 $\pm$ 0,002		

E.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch* Formulasi 2

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,260	0,260	0,270
Titik 2	0,270	0,260	0,270
Titik 3	0,260	0,260	0,260
Rata-rata $\pm$ SD	0,263 $\pm$ 0,005	0,260 $\pm$ 0,000	0,267 $\pm$ 0,005
Total rata-rata $\pm$ SD	0,263 $\pm$ 0,003		

E.4 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch* Formulasi 3

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,280	0,290	0,290
Titik 2	0,300	0,280	0,300
Titik 3	0,300	0,280	0,290
Rata-rata $\pm$ SD	0,293 $\pm$ 0,010	0,280 $\pm$ 0,000	0,293 $\pm$ 0,005
Total rata-rata $\pm$ SD	0,290 $\pm$ 0,003		

**F. Tabulasi Hasil Pengujian Bobot Patch****F.1 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot Patch Formula 0**

No .	Bobot Patch (mg)	Bobot Backing (mg)	Bobot Sediaan (mg)
1	684,4	303,5	380,9
2	685,7	305,1	380,6
3	678,9	296,8	382,1
4	684,2	302,9	381,3
5	682,9	301,6	381,3
6	678,1	299,2	378,9
7	681,8	302,3	379,5
8	684,6	304,8	379,8
9	680,8	301,2	379,6
10	681,4	299,5	381,9
Rata-rata ± SD			380,59 ± 1,092

**F.2 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot Patch Formula 1**

No	Bobot Patch (mg)	Bobot Backing (mg)	Bobot Sediaan (mg)
1	735,2	301,6	433,6
2	732,4	304,4	428,0
3	730,1	298,3	431,8
4	735,7	304,8	430,9
5	729,8	300,5	429,3
6	733,5	304,4	429,1
7	735,8	304,7	431,1
8	730,6	299,1	431,5
9	732,2	301,5	430,7
10	733,5	302,9	430,6
Rata-rata ± SD			430,66 ± 1,572

F.3 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot *Patch* Formula 2

No	Bobot <i>Patch</i> (mg)	Bobot <i>Backing</i> (mg)	Bobot Sediaan (mg)
1	773,3	300,3	473,0
2	775,1	303,8	471,3
3	770,4	301,5	468,9
4	769,4	300,1	469,3
5	773,8	302,3	471,5
6	771,9	303,5	468,4
7	769,8	304,7	465,1
8	775,7	304,5	471,2
9	774,1	303,8	470,3
10	775,5	305,1	470,4
Rata-rata ± SD			469,94 ± 2,182

F.4 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot *Patch* Formula 3

No	Bobot <i>Patch</i> (mg)	Bobot <i>Backing</i> (mg)	Bobot Sediaan (mg)
1	822,6	300,4	522,2
2	825,3	301,8	523,5
3	825,8	304,3	521,5
4	824,5	305,2	519,3
5	827,1	304,8	522,3
6	826,2	302,1	524,1
7	825,5	300,3	525,2
8	819,7	303,2	516,5
9	826,3	301,5	524,8
10	825,7	300,3	525,4
Rata-rata ± SD			522,48 ± 2,827

**G. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan Patch****G.1 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan Patch Formula 0**

Replikasi	pH permukaan patch
1	5,33
2	5,31
3	5,33
Rata-rata $\pm$ SD	5,32 $\pm$ 0,01

**G.2 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan Patch Formula 1**

Replikasi	pH permukaan patch
1	5,05
2	5,06
3	5,08
Rata-rata $\pm$ SD	5,06 $\pm$ 0,015

**G.3 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan Patch Formula 2**

Replikasi	pH permukaan patch
1	5,24
2	5,24
3	5,21
Rata-rata $\pm$ SD	5,230 $\pm$ 0,017

**G.4 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan Patch Formula 3**

Replikasi	pH permukaan patch
1	5,31
2	5,29
3	5,32
Rata-rata $\pm$ SD	5,31 $\pm$ 0,015

**H. Tabulasi Hasil Serapan Meloksikam dalam Larutan Etanol 96 % pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum**

$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs
200	0,778	251	0,249	302	0,223	353	0,458
201	1,049	252	0,247	303	0,219	354	0,466



202	1,243	253	0,248	304	0,217	355	0,471
203	1,344	254	0,249	305	0,214	356	0,477
204	1,384	255	0,25	306	0,211	357	0,481
205	1,396	256	0,252	307	0,209	358	0,487
206	1,377	257	0,257	308	0,206	359	0,489
207	1,337	258	0,261	309	0,204	360	0,495
208	1,276	259	0,267	310	0,202	361	0,497
209	1,210	260	0,271	311	0,200	<b>362</b>	<b>0,503</b>
210	1,125	261	0,276	312	0,199	363	0,502
211	1,009	262	0,282	313	0,199	364	0,502
212	0,905	263	0,287	314	0,197	365	0,502
213	0,807	264	0,292	315	0,197	366	0,502
214	0,715	265	0,297	316	0,198	367	0,502
215	0,656	266	0,301	317	0,199	368	0,500
216	0,606	267	0,305	318	0,200	369	0,497
217	0,563	268	0,308	319	0,202	370	0,495
218	0,543	269	0,313	320	0,204	371	0,491
219	0,519	270	0,316	321	0,207	372	0,488
220	0,501	271	0,318	322	0,21	373	0,483
221	0,493	272	0,32	323	0,213	374	0,477
222	0,480	273	0,321	324	0,217	375	0,471
223	0,467	274	0,319	325	0,22	376	0,465
224	0,458	275	0,315	326	0,227	377	0,457
225	0,448	276	0,308	327	0,232	378	0,451
226	0,439	277	0,302	328	0,239	379	0,444
227	0,430	278	0,295	329	0,246	380	0,435
228	0,422	279	0,287	330	0,254	381	0,425
229	0,415	280	0,281	331	0,262	382	0,416
230	0,410	281	0,277	332	0,270	383	0,405
231	0,402	282	0,272	333	0,277	384	0,395
232	0,390	283	0,269	334	0,287	385	0,385
233	0,379	284	0,266	335	0,295	386	0,374
234	0,369	285	0,263	336	0,305	387	0,363
235	0,357	286	0,26	337	0,315	388	0,352
236	0,347	287	0,258	338	0,324	389	0,340
237	0,338	288	0,256	339	0,334	390	0,329
238	0,325	289	0,253	340	0,343	391	0,315
239	0,315	290	0,252	341	0,354	392	0,305
240	0,307	291	0,249	342	0,364	393	0,293

241	0,297	292	0,247	343	0,374	394	0,281
242	0,289	293	0,245	344	0,383	395	0,269
243	0,285	294	0,243	345	0,392	396	0,259
244	0,279	295	0,24	346	0,401	397	0,247
245	0,273	296	0,238	347	0,410	398	0,234
246	0,266	297	0,235	348	0,419	399	0,224
247	0,261	298	0,233	349	0,428	400	0,213
248	0,258	299	0,231	350	0,436		
249	0,256	300	0,228	351	0,444		
250	0,252	301	0,225	352	0,452		

### I. Hasil Perhitungan Kurva Baku Meloksikam dalam Larutan Etanol 96%

Method : Linearity  
 Probability : 95%  
 Number of data : 8  
 Line equation :  $Y = 0.03351733 + 0.04789769X$   
 Corelation coefficient : 0.99916680  
 Sy value : 0.00983119  
 Vx0 value : 2.73671800%  
 Xp value : 0.96031080

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 )

### J. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar Patch Meloksikam

- Persamaan regresi penetapan kadar meloksikam dalam patch meloksikam

$$y = 0,0479x + 0,0335$$

- Kadar meloksikam secara teoritis

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

$$- \text{Pengenceran} : \frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 150 \text{ ppm} = 15 \text{ ppm}$$

#### J.1 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar Patch Formula 0

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Recovery
1	0,747	14,89	99,27
2	0,742	14,80	98,67
3	0,740	14,76	97,40
Rata-rata ± SD			98,78 ± 0,44
CV			0,45 %

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,89 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,27\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,80 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,67\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,76 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,40\%$$

$$\text{rata - rata } \% \text{ recovery} = \frac{99,27\% + 98,67\% + 97,40\%}{3} = 98,78\%$$

### J.2 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar Patch Formula 1

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen Recovery
1	0,745	14,85	99,00
2	0,746	14,87	99,13
3	0,742	14,80	98,67
Rata-rata ± SD			98,93 ± 0,24
CV			0,24 %

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,85 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,00\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,87 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,13\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,80 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,67\%$$

$$\text{rata - rata } \% \text{ recovery} = \frac{99,00\% + 99,13\% + 98,67\%}{3} = 98,93\%$$

J.3 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Patch* Formula 2

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen <i>Recovery</i>
1	0,748	14,92	99,47
2	0,748	14,92	99,47
3	0,747	14,89	99,27
Rata-rata ± SD			99,40 ± 0,12
CV			0,12%

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,92 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,47\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,92 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,47\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,89 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,27\%$$

$$\text{rata - rata } \% \text{ recovery} = \frac{99,47\% + 99,47\% + 99,27\%}{3} = 99,40\%$$

J.4 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Patch* Formula 3

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen <i>Recovery</i>
1	0,746	14,87	99,13
2	0,751	14,98	99,87
3	0,751	14,98	99,87
Rata-rata ± SD			99,62 ± 0,42
CV			0,39 %

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,87 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,13\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,98 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,87\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,98 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,87\%$$

$$\text{rata - rata } \% \text{ recovery} = \frac{99,13\% + 99,87\% + 99,87\%}{3} = 99,62\%$$

### K. Hasil Tabulasi Perhitungan Persen *Moisture Content*

#### K.1 Tabulasi Perhitungan Persen *Moisture Content* Formula 0

Replikasi	Persen <i>Moisture Content</i>
1	3,53%
2	4,40%
3	3,25%
Rata-rata ± SD	3,730 % ± 0,59

#### K.2 Tabulasi Perhitungan Persen *Moisture Content* Formula 1

Replikasi	Persen <i>Moisture Content</i>
1	4,40%
2	3,86%
3	3,98%
Rata-rata ± SD	4,08 % ± 0,28

#### K.3 Tabulasi Perhitungan Persen *Moisture Content* Formula 2

Replikasi	Persen <i>Moisture Content</i>
1	4,45%
2	4,38%
3	4,42%
Rata-rata ± SD	4,42 % ± 0,03

K.4 Tabulasi Perhitungan Persen *Moisture Content* Formula 3

Replikasi	Persen <i>Moisture Content</i>
1	5,10%
2	5,20%
3	5,35%
Rata-rata $\pm$ SD	5,22% $\pm$ 0,13

L. Tabulasi Hasil Uji Penetrasi *Patch*L.1 Tabulasi Hasil Uji Penetrasi *Patch* Formula 0

- Replikasi 1

t (menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Kadar Kumulatif Meloksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,020	0,017	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,029	0,026	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,035	0,032	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,047	0,044	0,000	0,000	0,000	0,000
150	0,051	0,048	0,042	0,000	3,007	3,007
180	0,057	0,054	0,239	0,000	16,913	19,920
240	0,064	0,061	0,467	0,003	33,272	53,192
300	0,067	0,064	0,565	0,007	40,541	93,733
360	0,068	0,067	0,663	0,013	47,879	141,612
420	0,071	0,068	0,696	0,020	50,662	192,274
480	0,073	0,070	0,761	0,027	55,780	248,054

- Replikasi 2

t (menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Kadar Kumulatif Meloksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,018	0,014	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,030	0,026	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,037	0,033	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,041	0,037	0,000	0,000	0,000	0,000
150	0,047	0,043	0,000	0,000	0,000	0,000
180	0,059	0,055	0,271	0,000	19,196	19,196
240	0,066	0,062	0,500	0,003	35,578	54,774
300	0,067	0,063	0,533	0,008	38,244	93,018
360	0,069	0,065	0,598	0,013	43,247	136,265
420	0,071	0,067	0,663	0,019	48,296	184,561
480	0,075	0,071	0,794	0,026	58,016	242,577

- Replikasi 3

t (menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Kadar Kumulatif Meloksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,006	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,024	0,018	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,028	0,022	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,041	0,035	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,054	0,048	0,043	0,000	3,046	3,046
150	0,056	0,050	0,109	0,000	7,764	10,810
180	0,063	0,057	0,341	0,002	24,245	35,055
240	0,068	0,062	0,507	0,005	36,204	71,259
300	0,069	0,063	0,540	0,010	38,906	110,164
360	0,070	0,064	0,573	0,015	41,631	151,795
420	0,073	0,067	0,672	0,021	49,067	200,862
480	0,076	0,070	0,772	0,028	56,573	257,435

L.2 Tabulasi Hasil Uji Penetrasi *Patch* Formula 1

## • Replikasi 1

t (menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 ml per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Kadar Kumulatif Meloksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,022	0,019	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,034	0,031	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,041	0,038	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,050	0,047	0,010	0,000	0,694	0,694
150	0,054	0,051	0,141	0,000	9,952	10,646
180	0,063	0,060	0,435	0,002	30,867	41,512
240	0,069	0,066	0,631	0,006	45,051	86,563
300	0,074	0,071	0,794	0,012	57,061	143,624
360	0,077	0,074	0,892	0,020	64,562	208,186
420	0,081	0,078	1,023	0,029	74,444	282,630
480	0,082	0,079	1,056	0,039	77,481	360,111

## • Replikasi 2

t (menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Kadar Kumulatif Meloksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,027	0,022	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,035	0,030	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,045	0,040	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,054	0,049	0,075	0,000	5,319	5,319
150	0,056	0,051	0,141	0,001	9,998	15,318
180	0,066	0,061	0,467	0,002	33,226	48,543
240	0,071	0,066	0,631	0,007	45,120	93,663
300	0,075	0,070	0,761	0,013	54,818	148,481
360	0,078	0,073	0,859	0,021	62,295	210,776
420	0,080	0,075	0,925	0,029	67,529	278,305
480	0,083	0,078	1,023	0,039	75,122	353,427



- Replikasi 3

t (menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Kadar Kumulatif Meloksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,029	0,025	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,036	0,032	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,040	0,036	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,054	0,050	0,108	0,000	7,632	7,632
150	0,057	0,053	0,206	0,001	14,647	22,279
180	0,065	0,061	0,467	0,003	33,295	55,574
240	0,071	0,067	0,663	0,008	47,502	103,076
300	0,073	0,069	0,729	0,014	52,597	155,674
360	0,076	0,072	0,827	0,022	60,052	215,726
420	0,080	0,076	0,958	0,030	69,888	285,614
480	0,083	0,079	1,056	0,040	77,504	363,117

L.3 Tabulasi Hasil Uji Penetrasi *Patch* Formula 2

- Replikasi 1

t (menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Kadar Kumulatif Meloksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,006	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,032	0,026	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,049	0,043	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,053	0,047	0,010	0,000	0,694	0,694
120	0,057	0,051	0,141	0,000	9,952	10,646
150	0,062	0,056	0,304	0,002	21,615	32,261
180	0,070	0,064	0,565	0,005	40,333	72,594
240	0,077	0,071	0,794	0,010	56,922	129,516
300	0,081	0,077	0,990	0,018	71,361	200,877
360	0,084	0,079	1,056	0,028	76,688	277,565
420	0,087	0,081	1,121	0,039	82,060	359,625
480	0,091	0,085	1,252	0,050	92,105	451,730

- Replikasi 2

t (menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Kadar Kumulatif Meloksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,009	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,037	0,028	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,051	0,042	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,056	0,047	0,010	0,000	0,694	0,694
120	0,058	0,049	0,075	0,000	5,326	6,020
150	0,061	0,052	0,173	0,001	12,318	18,338
180	0,070	0,061	0,467	0,003	33,256	51,594
240	0,079	0,070	0,761	0,007	54,401	105,995
300	0,084	0,075	0,925	0,015	66,504	172,500
360	0,088	0,079	1,056	0,024	76,410	248,910
420	0,090	0,081	1,121	0,035	81,783	330,692
480	0,092	0,083	1,186	0,046	87,201	417,894

- Replikasi 3

t (menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Kadar Kumulatif Meloksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,007	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,040	0,033	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,048	0,041	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,054	0,047	0,010	0,000	0,694	0,694
120	0,057	0,050	0,108	0,000	7,639	8,333
150	0,061	0,054	0,239	0,001	16,967	25,300
180	0,069	0,062	0,500	0,004	35,638	60,937
240	0,076	0,069	0,729	0,009	52,181	113,119
300	0,082	0,075	0,925	0,016	66,574	179,692
360	0,085	0,078	1,023	0,025	74,167	253,859
420	0,088	0,081	1,121	0,035	81,829	335,688
480	0,093	0,086	1,284	0,047	94,186	429,874

L.4 Tabulasi Hasil Uji Penetrasi *Patch* Formula 3

## • Replikasi 1

t (menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Kadar Kumulatif Meloksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,012	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,038	0,026	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,059	0,047	0,010	0,000	0,694	0,694
90	0,062	0,050	0,108	0,000	7,639	8,333
120	0,068	0,056	0,304	0,001	21,592	29,925
150	0,071	0,059	0,402	0,004	28,746	58,671
180	0,082	0,070	0,761	0,008	54,471	113,142
240	0,091	0,079	1,056	0,016	75,825	188,967
300	0,096	0,084	1,219	0,026	88,136	277,102
360	0,098	0,086	1,284	0,039	93,624	370,727
420	0,103	0,091	1,448	0,051	106,097	476,824
480	0,109	0,097	1,644	0,066	120,998	597,822

## • Replikasi 2

t (menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Kadar Kumulatif Meloksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,009	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,031	0,022	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,042	0,033	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,057	0,048	0,042	0,000	3,007	3,007
120	0,060	0,051	0,141	0,000	9,975	12,982
150	0,064	0,055	0,271	0,002	19,326	32,307
180	0,079	0,070	0,761	0,005	54,210	86,517
240	0,088	0,079	1,056	0,012	75,564	162,080
300	0,093	0,084	1,219	0,023	87,874	249,955
360	0,097	0,088	1,350	0,035	97,988	347,943
420	0,102	0,093	1,513	0,048	110,507	458,451
480	0,111	0,102	1,807	0,064	132,393	590,844

- Replikasi 3

t (menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Kadar Kumulatif Meloksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,041	0,036	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,055	0,050	0,108	0,000	7,632	7,632
90	0,057	0,052	0,173	0,001	12,334	19,966
120	0,065	0,060	0,435	0,003	30,959	50,925
150	0,068	0,063	0,533	0,007	38,205	89,130
180	0,079	0,074	0,892	0,012	64,023	153,153
240	0,085	0,080	1,088	0,021	78,531	231,684
300	0,089	0,084	1,219	0,032	88,552	320,236
360	0,093	0,088	1,350	0,044	98,666	418,902
420	0,097	0,092	1,480	0,058	108,872	527,774
480	0,106	0,101	1,775	0,073	130,735	658,509

#### L.5 Contoh Perhitungan Massa Meloksikam Tertransport Kulit Menggunakan Alat *Dissolution Tester*

Pada pengambilan sampel formula FOR1 diambil 5,0 mL sampel pada waktu 240 menit

Diketahui :

Diameter sel difusi = 3,0 cm

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

Persamaan regresi  $y = 0,0306x + 0,0467$

Serapan menit ke-240 = 0,064

$T_{240-t_0} = 0,064 - 0,003$   
 = 0,061

Persamaan regresi  $y = 0,0306x + 0,0467$

$$0,061 = 0,0306x + 0,0467$$

$$0,0143 = 0,0306x$$

Kadar meloksikam  $x = 0,467 \mu\text{g/mL}$

Faktor koreksi wuster  $= \frac{5 \text{ mL}}{500 \text{ mL}} \times (Ct_0 - t_{180})$

$$= \frac{5 \text{ mL}}{500 \text{ mL}} \times (0 + 0,03)$$

$$= 0,003 \mu\text{g/mL}$$

Kadar meloksikam dalam 500mL PBS pH 7,4±0,5 per satuan luas ( $\mu\text{g/cm}^2$ )

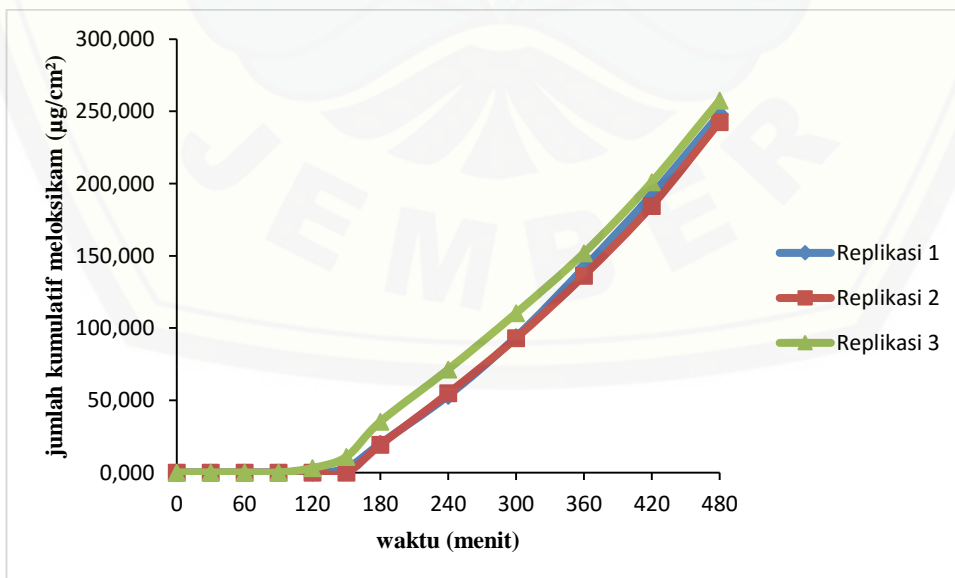
$$\frac{\text{kadar meloksikam} + \text{koreksi wurster}}{\text{luas permukaan}} \times 500 \text{ mL}$$

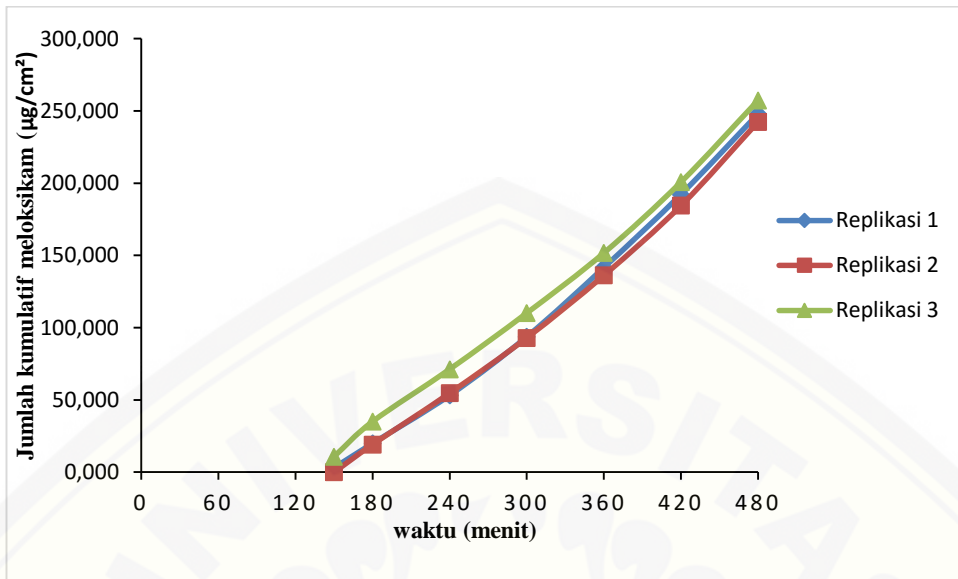
$$\frac{0,467 \mu\text{g/mL} + 0,003 \mu\text{g/mL}}{7,065 \text{ cm}^2} \times 500 \text{ mL} = 33,272 \mu\text{g/cm}^2$$

Maka kadar kumulatif meloksikam menit ke-240, adalah

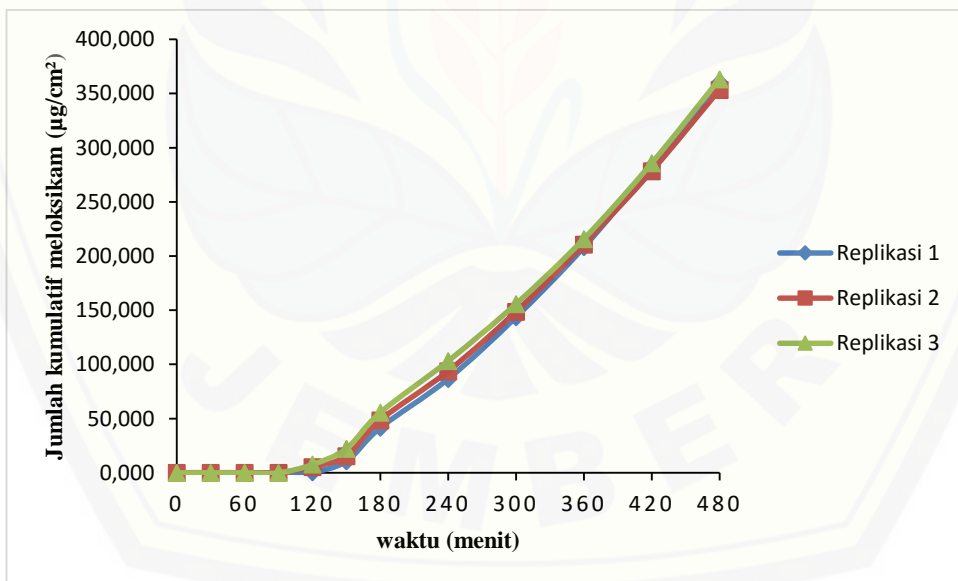
$$(0 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 + 3,007 + 19,920) \mu\text{g/cm}^2 = 53,192 \mu\text{g/cm}^2$$

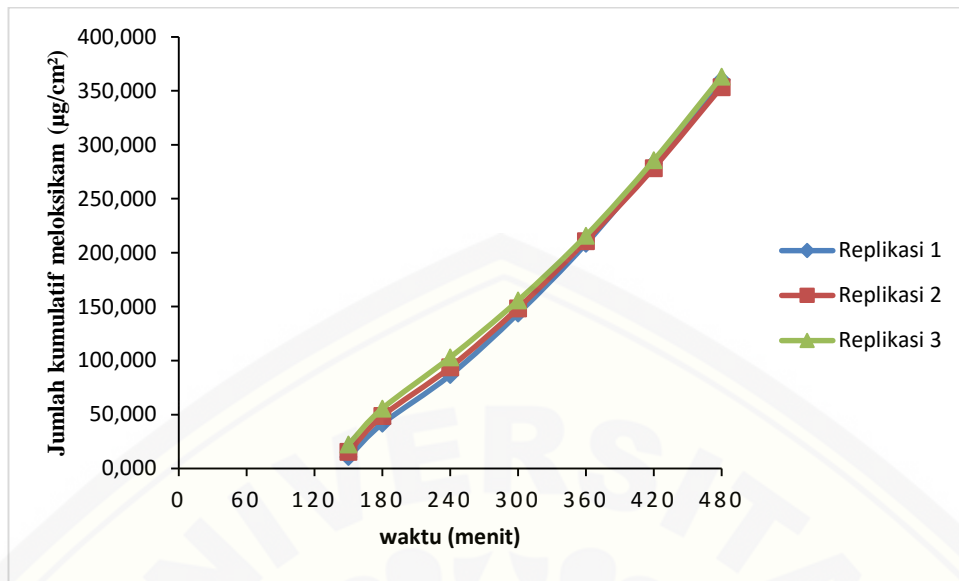
L.6 Grafik Penentuan nilai Fluks Meloksikam Formula 0



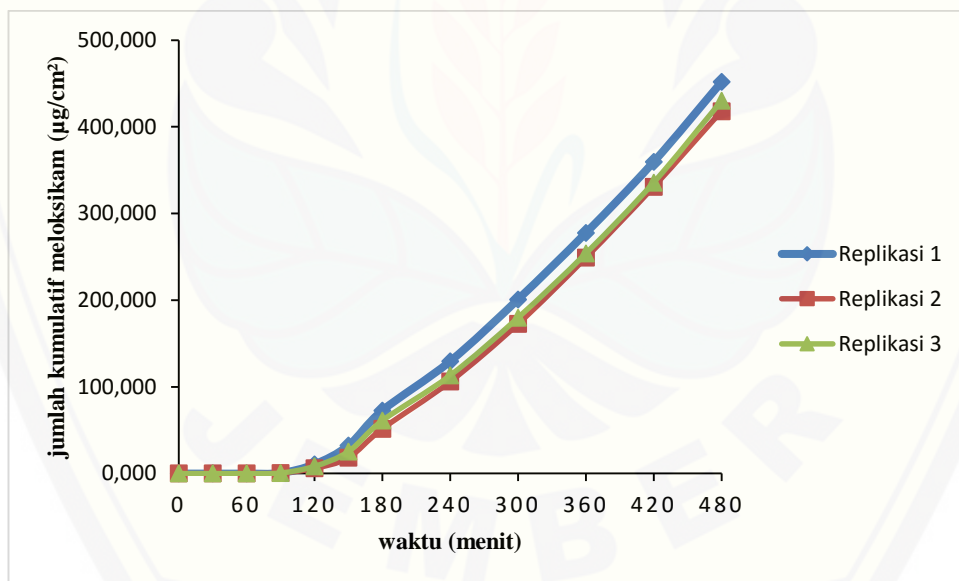


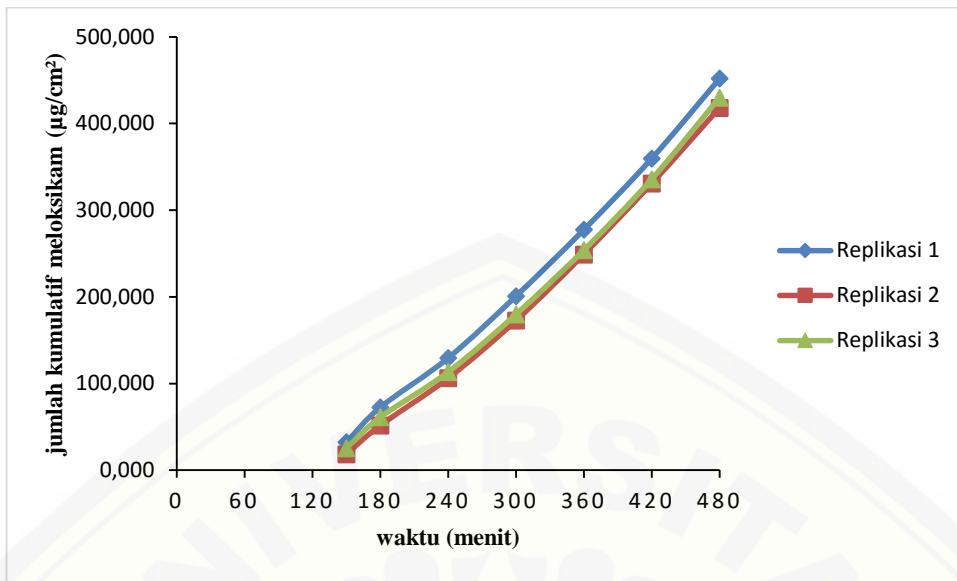
L.7 Grafik Penentuan nilai Fluks Meloksikam Formula 1



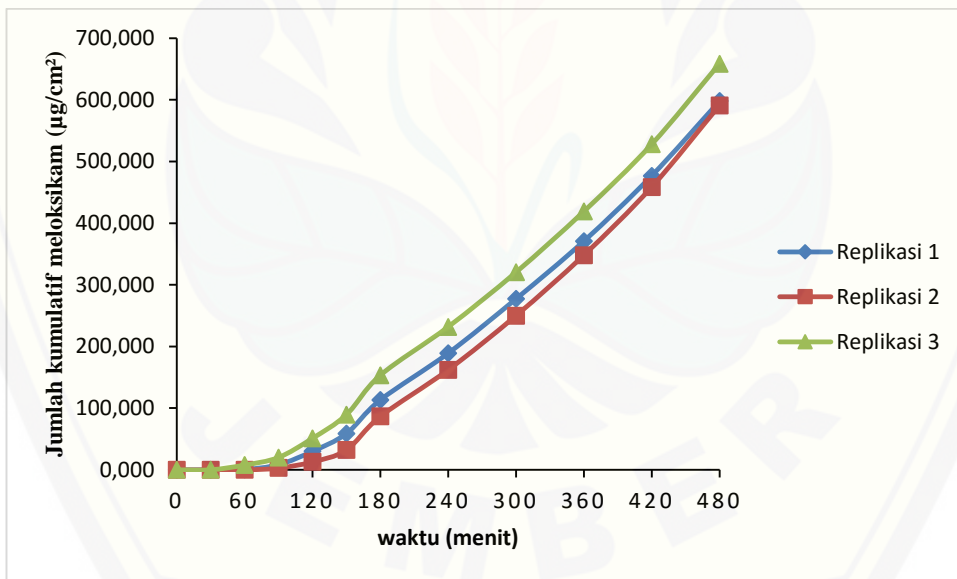


L.8 Grafik Penentuan nilai Fluks Meloksikam Formula 2

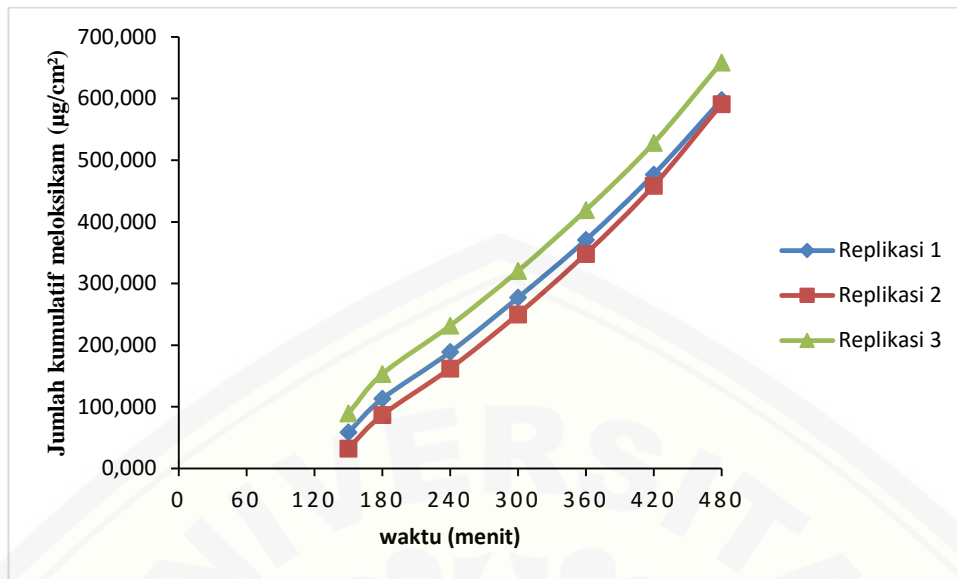




L.9 Grafik Penentuan nilai Fluks Meloksikam Formula 3







#### L.10 Perhitungan Fluks

##### Formula 0

- F0R1 (menit 150-480)  
 $y = bx + a$   
 $y = 0,7377x - 117,08$   
 $r = 0,9913$   
 Fluks =  $0,7377 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$
- F0R2 (menit 150-480)  
 $y = bx + a$   
 $y = 0,719x - 114,45$   
 $r = 0,9925$   
 Fluks =  $0,719 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$
- F0R3 (menit 150-480)  
 $y = bx + a$   
 $y = 0,7255x - 101,14$   
 $r = 0,9945$   
 Fluks =  $0,7255 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$
- Rata-rata fluks =  $\frac{0,7377 + 0,719 + 0,7255}{3} = 0,7274$
- $SD = \sqrt{\frac{(0,7377 - 0,7274)^2 + (0,719 - 0,7274)^2 + (0,7255 - 0,7274)^2}{2}} = 0,0095$
- $CV = \frac{0,0095}{0,7274} \times 100 \% = 1,31 \%$

## Formula 1

- F1R1 (menit 150-480)  
 $y = bx + a$   
 $y = 1,0422x - 155,22$   
 $r = 0,9919$   
 Fluks =  $1,0422 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$
- F1R2 (menit 150-480)  
 $y = bx + a$   
 $y = 1,0025x - 140,96$   
 $r = 0,9941$   
 Fluks =  $1,0025 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$
- F1R3 (menit 150-480)  
 $y = bx + a$   
 $y = 1,0051x - 134,26$   
 $r = 0,9932$   
 Fluks =  $1,0051 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$
- Rata-rata fluks =  $\frac{1,0422 + 1,0025 + 1,0051}{3} = 1,0166$
- $SD = \sqrt{\frac{(1,0422 - 1,0166)^2 + (1,0025 - 1,0166)^2 + (1,0051 - 1,0166)^2}{2}} = 0,0222$
- $CV = \frac{0,0222}{1,0166} \times 100 \% = 2,18 \%$

## Formula 2

- F2R1 (menit 150-480)  
 $y = bx + a$   
 $y = 1,2478x - 161,96$   
 $r = 0,9953$   
 Fluks =  $1,2478 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$
- F2R2 (menit 150-480)  
 $y = bx + a$   
 $y = 1,1983x - 172,34$   
 $r = 0,9938$   
 Fluks =  $1,1983 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$
- F3R3 (menit 150-480)  
 $y = bx + a$   
 $y = 1,2009x - 165,62$   
 $r = 0,9918$   
 Fluks =  $1,2009 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$

- Rata-rata fluks =  $\frac{1,2478+1,1983+1,2009}{3}=1,2157$
- $SD = \sqrt{\frac{(1,2478-1,2157)^2+(1,1983-1,2157)^2+(1,2009-1,2157)^2}{2}} = 0,0279$
- $CV = \frac{0,0279}{1,2157} \times 100 \% = 2,30 \%$

## Formula 3

- F3R1 (menit 150-480)  
 $y=bx+a$   
 $y=1,5911x - 186,54$   
 $r= 0,9951$   
 Fluks = 1,5911  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$
- F3R2 (menit 150-480)  
 $y=bx + a$   
 $y=1,6418x-224,13$   
 $r=0,9924$   
 Fluks= 1,6418  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$
- F3R3 (menit 150-480)  
 $y=bx + a$   
 $y=1,6643x-163,64$   
 $r=0,9943$   
 Fluks= 1,6643  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$
- Rata-rata fluks =  $\frac{1,5911+1,6418+1,6643}{3}=1,6324$
- $SD = \sqrt{\frac{(1,5911-1,6324)^2+(1,6418-1,6424)^2+(1,6643-1,6324)^2}{2}} = 0,0375$
- $CV = \frac{0,0375}{1,6324} \times 100 \% = 2,30 \%$

**M. Analisa Data Menggunakan SPSS versi 17**

**M.1 Analisa Data persen *Moisture Content***

- Uji Normalitas

**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
PersenMC	.156	12	.200*	.944	12	.556

a. Lilliefors Significance Correction

\*. This is a lower bound of the true significance.

- Uji Homogenitas

**Test of Homogeneity of Variances**

PersenMC

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.318	3	8	.078

- Uji One Way ANOVA

**ANOVA**

PersenMC

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5.166	3	1.722	58.827	.000
Within Groups	.234	8	.029		
Total	5.401	11			

- Uji LSD Persen *Moisture Content*

**Multiple Comparisons**

PersenMC

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 0	Formula 1	-.686667*	.139702	.001	-1.00882	-.36451
	Formula 2	-1.023333*	.139702	.000	-1.34549	-.70118
	Formula 3	-1.823333*	.139702	.000	-2.14549	-1.50118
Formula 1	Formula 0	.686667*	.139702	.001	.36451	1.00882
	Formula 2	-.336667*	.139702	.043	-.65882	-.01451
	Formula 3	-1.136667*	.139702	.000	-1.45882	-.81451
Formula 2	Formula 0	1.023333*	.139702	.000	.70118	1.34549
	Formula 1	.336667*	.139702	.043	.01451	.65882
	Formula 3	-.800000*	.139702	.000	-1.12215	-.47785
Formula 3	Formula 0	1.823333*	.139702	.000	1.50118	2.14549
	Formula 1	1.136667*	.139702	.000	.81451	1.45882
	Formula 2	.800000*	.139702	.000	.47785	1.12215

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

**M.2 Analisa Data Laju Penetrasi Meloksikam**

- Uji Normalitas

**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
fluks	.151	12	.200*	.900	12	.160

a. Lilliefors Significance Correction

\*. This is a lower bound of the true significance.

- Uji Homogenitas

**Test of Homogeneity of Variances**

Fluks

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.103	3	8	.178

- Uji One Way ANOVA

**ANOVA**

Fluks

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1.300	3	.433	626.907	.000
Within Groups	.006	8	.001		
Total	1.306	11			

- Uji LSD Laju Penetrasi

**Multiple Comparisons**

Fluks

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 0	Formula 1	-.2892000*	.0214681	.000	-.338706	-.239694
	Formula 2	-.4882667*	.0214681	.000	-.537772	-.438761
	Formula 3	-.9050000*	.0214681	.000	-.954506	-.855494
Formula 1	Formula 0	.2892000*	.0214681	.000	.239694	.338706
	Formula 2	-.1990667*	.0214681	.000	-.248572	-.149561
	Formula 3	-.6158000*	.0214681	.000	-.665306	-.566294
Formula 2	Formula 0	.4882667*	.0214681	.000	.438761	.537772
	Formula 1	.1990667*	.0214681	.000	.149561	.248572
	Formula 3	-.4167333*	.0214681	.000	-.466239	-.367228
Formula 3	Formula 0	.9050000*	.0214681	.000	.855494	.954506
	Formula 1	.6158000*	.0214681	.000	.566294	.665306
	Formula 2	.4167333*	.0214681	.000	.367228	.466239

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

## N. Dokumentasi Alat dan Pengujian

### N.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam



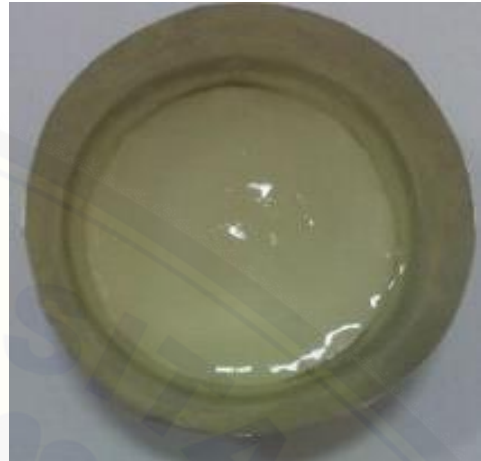
### N.2 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4



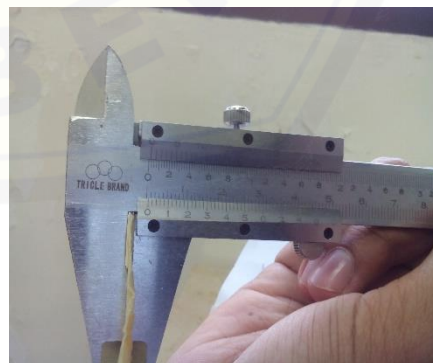
### N.3 Pembuatan Kurva Baku dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4



N.4 Pembuatan *Patch* Meloksikam



N.5 Pengujian Ketebalan *Patch* dengan Jangka Sorong





N.6 Pengujian Keseragaman Bobot *Patch* Meloksikam



N.7 Pengujian Ketahanan Lipat



N.8 Pengujian pH Permukaan dengan pH Meter



N.9 Pembuatan Kurva Baku dalam Etanol 96 %



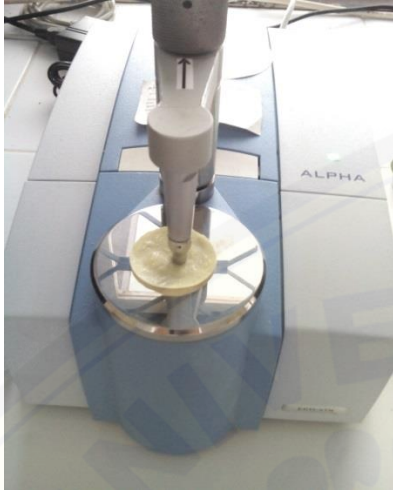
N.10 Penetapan Kadar Patch Meloksikam



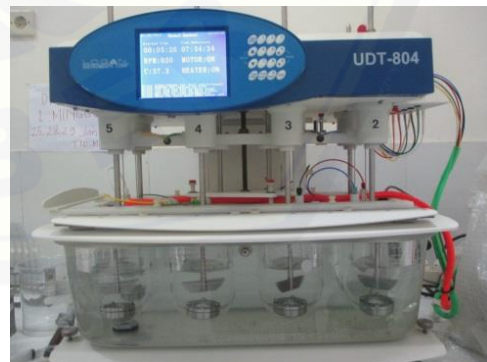
N.11 Pengujian Persen *Moisture Content*



N.12 Pengujian FTIR *Patch* Meloksikam



N.13 Uji Penetrasi *In Vitro* *Patch* Meloksikam



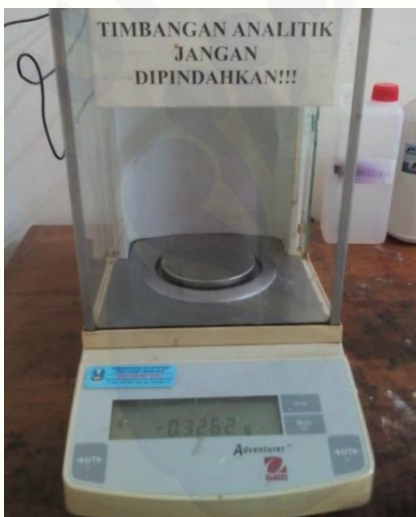
N.14 Water Bath



N.15 Hot Plate Magnetic Stirrer



N.16 Timbangan Analitik



N.17 Ultrasonic



N.18 Oven



N.19 pH Meter



N.20 Moisture Analyzer



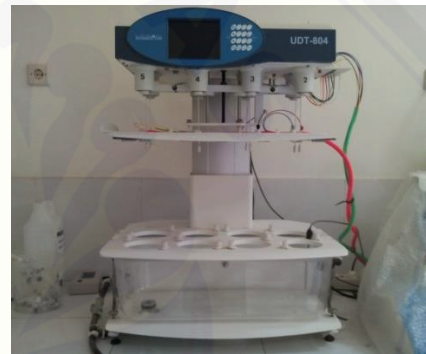
N.21 FTIR



N.22 Spektrofotometer Uv-Vis



N.23 Alat Uji Disolusi Tipe Dayung



O. 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