



**OPTIMASI POLIMER HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA K-4M DAN  
CARBOPOL 940 PADA SEDIAAN *PATCH* DISPERSI  
PADAT MELOKSIKAM**

**SKRIPSI**

Oleh :

**Indarto Adikusumo**

**NIM. 112210101036**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2015**



**OPTIMASI POLIMER HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA K-4M DAN  
CARBOPOL 940 PADA SEDIAAN *PATCH* DISPERSI  
PADAT MELOKSIKAM**

**SKRIPSI**

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

Oleh :

**Indarto Adikusumo**

**NIM. 112210101036**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2015**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan anugerah-Nya kepada setiap hamba-Nya yang selalu berjuang di jalan-Nya dalam kebaikan dan menuntut ilmu.
2. Ayah Handrijantono Koesoemo Poetro, Ibunda Lilik Priyantini, Adik Ariyanto Adi Kusumo, Adik Karina Putri Kinanti dan Hajar Dewi F.P. tercinta di rumah, terima kasih atas pengorbanan, usaha, kasih sayang, dorongan, nasehat, semangat dan doa yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi perjuangan dan keberhasilan penulis.
3. Guru-guru sejak TK sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah membimbing dengan penuh kesabaran.
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2011 dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

“Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah nasib suatu kaum kecuali kaum itu sendiri yang mengubah apa apa yang pada diri mereka”.

(terjemahan QS Ar-Ra'd ayat 11)

“Ilmu itu lebih baik daripada harta, ilmu menjaga engkau dan engkau menjaga harta. Ilmu itu penghukum dan harta terhukum. Harta akan berkurang apabila dibelanjakan tapi, ilmu bertambah bila dibelanjakan.”

(Ali bin Abi Talib)

**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Indarto Adikusumo

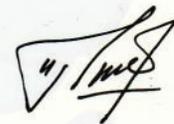
NIM : 112210101036

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Polimer Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Carbopol 940 pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Meloksikam” 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 ini tidak benar.

Jember, 8 Juli 2015

Yang menyatakan,



Indarto Adikusumo

NIM. 112210101036

**SKRIPSI**

**OPTIMASI POLIMER HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA K-4M DAN  
CARBOPOL 940 PADA SEDIAAN *PATCH* DISPERSI  
PADAT MELOKSIKAM**

Oleh

Indarto Adikusumo

NIM. 112210101036

Pembimbing

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

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

**PENGESAHAN**

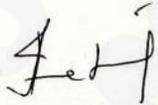
Skripsi berjudul “Optimasi Polimer Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Carbopol 940 pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Meloksikam” telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal : Rabu, 8 Juli 2015

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

**Tim Pembimbing**

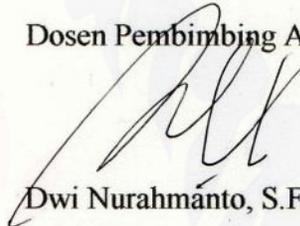
Dosen Pembimbing Utama,



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

NIP 198004052005012005

Dosen Pembimbing Anggota,

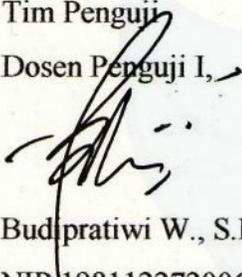


Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP 198204062006042001

Tim Penguji

Dosen Penguji I,



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

NIP 198112272006042003

Dosen Penguji II,



Lusiana Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt.

NIP 197910032003122001

Mengesahkan

Dekan,



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

NIP 197604142002122001

## RINGKASAN

**Optimasi Polimer Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Carbopol 940 pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Meloksikam** : Indarto Adikusumo, 112210101036; 2015; 97 halaman; Fakultas Farmasi; Universitas Jember.

Meloksikam merupakan *Non Steroid Anti Inflammation Drug* (NSAID) dari kelas asam enolat (Ah *et al.*, 2010). Meloksikam lebih poten menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2) dibandingkan siklooksigenase-1 (COX-1) dan berperan penting dalam proses penurunan sintesis prostaglandin. Meloksikam digunakan untuk meringankan inflamasi dari penyakit *arthritis, rheumatic, osteoarthritis, ankylosing spondylitis*, dan penyakit sendi. Dalam penggunaannya secara peroral, meloksikam mempunyai efek samping yaitu gangguan gastrointestinal, dispepsia, mual, diare, infeksi saluran cerna atas, sakit perut, bengkak, dan kembung.

Sistem penghantaran *transdermal* merupakan rute yang sangat potensial untuk pemberian meloksikam. Sistem penghantaran *transdermal* memiliki beberapa keuntungan yakni menghindari obat dari efek metabolisme lintas pertama, menghindari kontak langsung obat dengan mukosa lambung sehingga mengurangi efek samping obat pada sistem pencernaan, dan untuk memperoleh konsentrasi obat terlokalisir pada tempat kerjanya. Salah satu bentuk sediaan *transdermal* yaitu *Patch*.

*Patch* merupakan sistem penghantaran obat melalui kulit yang memastikan obat terdistribusi dengan laju pelepasan terkontrol. *Patch* dibagi menjadi dua kelompok yaitu tipe membran dan tipe matriks. Dipilih tipe matriks karena memiliki beberapa keuntungan dibandingkan tipe membran yaitu tidak terjadi kebocoran sehingga tidak terjadi pelepasan obat dalam jumlah besar, tipe matriks akan membentuk suatu sediaan *Patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan, serta proses pembuatan yang mudah, cepat dan murah. Pada tipe matriks, matriks yang digunakan adalah polimer yang mempunyai peranan penting dalam

mengontrol pelepasan. Terdapat dua tipe polimer yaitu polimer hidrofil dan hidrofob . Polimer hidrofobik yang dipilih dalam penelitian ini adalah EC N-22. Polimer hidrofilik yang digunakan adalah HPMC K-4M dan Carbopol 940. Digunakan kombinasi dari dua macam polimer tersebut agar menghasilkan pelepasan obat yang efektif.

Salah satu faktor penting dalam formulasi suatu sediaan adalah kelarutan bahan aktif obat. Meloksikam praktis tidak dapat larut dalam air, sehingga diperlukan suatu upaya untuk meningkatkan kelarutan meloksikam agar dapat memperbaiki profil pelepasan dan penetrasinya, yaitu dengan teknik dispersi padat meloksikam : PEG 6000 (1:8) dengan metode peleburan.

Pada penelitian ini, dilakukan penentuan komposisi terbaik dari bahan matriks HPMC K-4M dan Carbopol 940 menggunakan dispersi padat yang setara dengan 7,5 mg meloksikam dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design* terhadap kemampuan kecepatan pelepasan dan sifat fisik *transdermal Patch* yaitu % *moisture content*. Evaluasi yang akan dilakukan dalam penelitian ini meliputi pengujian organoleptis, bobot, ketebalan, ketahanan lipat, dan % kadar meloksikam dalam sediaan *Patch* dan pH permukaan.

Hasil pengujian laju pelepasan menunjukkan bahwa *flux*  $F_1 < F_2 < F_3$  dengan nilai *flux* berturut-turut sebesar  $39,853 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ ,  $46,807 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ ,  $63,640 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ . Carbopol 940 merupakan polimer yang berpengaruh dalam meningkatkan nilai flux sediaan *Patch*. Hasil pengujian % *moisture content* menunjukkan bahwa nilai % *moisture content*  $F_1 < F_2 < F_3$ , dengan nilai berturut-turut sebesar 3,18%; 4,15%; 5,17%. Carbopol 940 merupakan polimer yang berpengaruh untuk menaikkan nilai % *moisture content* sediaan *Patch*. Hasil penentuan formula optimum dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.04.1 menunjukan terdapat satu titik optimum yang memenuhi persyaratan respon yang diinginkan yaitu formula dengan jumlah HPMC K-4 sebesar 0 mg dan Carbopol 940 sebesar 75 mg.

## PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Polimer Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Carbopol 940 pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Meloksikam”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. 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. Ibu Budipratiwi Wisudyaningsih, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang membangun demi kesempurnaan skripsi ini.
4. Ibu Evi Umayah Ulfa, S.Si., M.Si Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis selama kuliah.
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. selaku teknisi Laboratorium Farmasetika, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini.

7. Ayah Handrijantono Koesoemo Poetro, Ibunda Lilik Priyantini, Adik Ariyanto Adi Kusumo, Adik Karina Putri Kinanti, dan Hajar Dewi F.P. yang telah memberikan pengorbanan yang tak terhingga, perhatian, kasih sayang, tenaga, pikiran, doa dan semangat yang besar pada penulis terutama selama penyusunan skripsi ini.
8. Keluarga di Lumajang yang telah memberi dukungan, perhatian, doa dan kasih sayang kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Sahabat dan saudara seperjuangan Imro'atul Mufida, Fracilia Arinda, Moh. Sulthon Habibi, Vita Ariati, Maulana Fadlil S. , Pratama Putra R., Arif Rahman A, Yora Utami, Lukman Fakhruddin A. ,Elisa Nur Afrida Dewi, Liliana Anggraini Indah K, Imamah Listiya Annisa, Hilmia Lukman, Oktavia Catur X, Prisma Wahyuning Inayah, terimakasih atas keceriaan, kebersamaan, semangat, tawa, doa, support selama ini, baik saat diatas dan bahkan ketika sedang jatuh.
10. Teman-teman skripsi farmasetika seperjuangan Galuh Ajeng P., Nurul Imamah, Binta Rusydaya Dikara, Tintia Lintang P, Lintang Ayu P., Novia Danis Astika, Nikmatur Rohmah, Dhitya Sagita R, Aslyni Putri S.B., Kristine Dwi P, Nidya Anggarsasi, Defitri Trimardani, yang selalu siap memberi bantuan tenaga dan pikiran, terimakasih kawan.
11. Teman-teman seperjuangan angkatan 2011 Asmef yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga.
12. Teman-teman lomba karya tulis ilmiah Awalia Annisafira, Galuh Sinoarsih, Mia Riswani, Dini Syarifah, Fatimah Indah Fikriyah, Agka Enggar Niken P. yang telah memberikan pengalaman menulis karya tulis ilmiah
13. Teman-teman sekolah dari kanak-kanak hingga SMA, organisasi di kuliah dan KKN Badean dan Sukorejo

14. Guru-guru sejak bersekolah di TK Al-Ikhlas, SDN Jogotrunan I Lumajang, SMPN 5 Lumajang dan SMK Farmasi Jember. Terima kasih atas segala ilmu yang kalian ajarkan pada penulis.
15. Karyawan umum, akademik, kemahasiswaan, teknisi laboratorium dan satpam Fakultas Farmasi.
16. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan pada skripsi yang telah penulis susun ini sehingga kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan dari para pembaca untuk menyempurnakan penyusunan selanjutnya di masa mendatang. Semoga Allah SWT memberikan hidayah dan anugerah, serta lindungannya kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini. Amin.

Jember, 8 Juli 2015

Penulis

**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 GAMBAR</b> .....	xvii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xix
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xx
<b>DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN</b> .....	xxiii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	3
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	4
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	4
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
<b>2.1 Tinjauan Kulit</b> .....	5
2.1.1 Definisi Kulit .....	5
2.1.2 Anatomi Kulit .....	6
<b>2.2 Tinjauan Dispersi Padat</b> .....	7
2.2.1 Metode Pembuatan Dispersi Padat .....	7
2.2.2 Keuntungan Dispersi Padat.....	8

<b>2.3 Tinjauan Sediaan <i>Transdermal</i></b> .....	9
2.3.1 Keuntungan dan Kerugian Sediaan <i>Transdermal</i> .....	9
2.3.2 Persyaratan Sediaan <i>Transdermal</i> .....	9
2.3.3 Bentuk <i>Transdermal Patch</i> .....	10
<b>2.4 Tinjauan Pelepasan Obat</b> .....	12
<b>2.5 Tinjauan Bahan Penelitian</b> .....	13
2.5.1 Meloksikam.....	13
2.5.2 Etil Selulosa (EC) .....	15
2.5.3 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) .....	15
2.5.4 Carbopol .....	16
2.5.5 Polietilen Glikol (PEG).....	17
2.5.6 Trietanolamin (TEA) .....	17
2.5.7 Propilen Glikol.....	18
<b>2.6 <i>Simplex Lattice Design</i></b> .....	19
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>	
<b>3.1 Rancangan Penelitian</b> .....	20
<b>3.2 Alat dan Bahan Penelitian</b> .....	20
3.2.1 Alat.....	20
3.2.2 Bahan .....	20
<b>3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian</b> .....	21
<b>3.4 Prosedur Penelitian</b> .....	22
3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam.....	22
3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Meloksikam.....	22
3.4.3 Pengujian DTA Dispersi Padat Meloksikam .....	23
3.4.4 Uji Keseragaman Kadar Dispersi Padat Meloksikam.....	23
3.4.5 Pembuatan Sediaan Dispersi Padat Meloksikam <i>Patch</i> .....	24
3.4.6 Pengujian Organoleptis.....	26
3.4.7 Pengujian Ketebalan .....	26
3.4.8 Pengujian Bobot.....	26

3.4.9 Pengujian Ketahanan Lipat .....	26
3.4.10 Pengujian pH permukaan .....	27
3.4.11 Pengujian Kadar Meloksikam <i>Patch</i> .....	27
3.4.12 Pengujian % <i>Moisture Content</i> .....	28
3.4.13 Pengujian FTIR Meloksikam <i>Patch</i> .....	28
3.4.14 Uji Pelepasan Meloksikam .....	28
<b>3.5 Analisa Data</b> .....	30

#### **BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN**

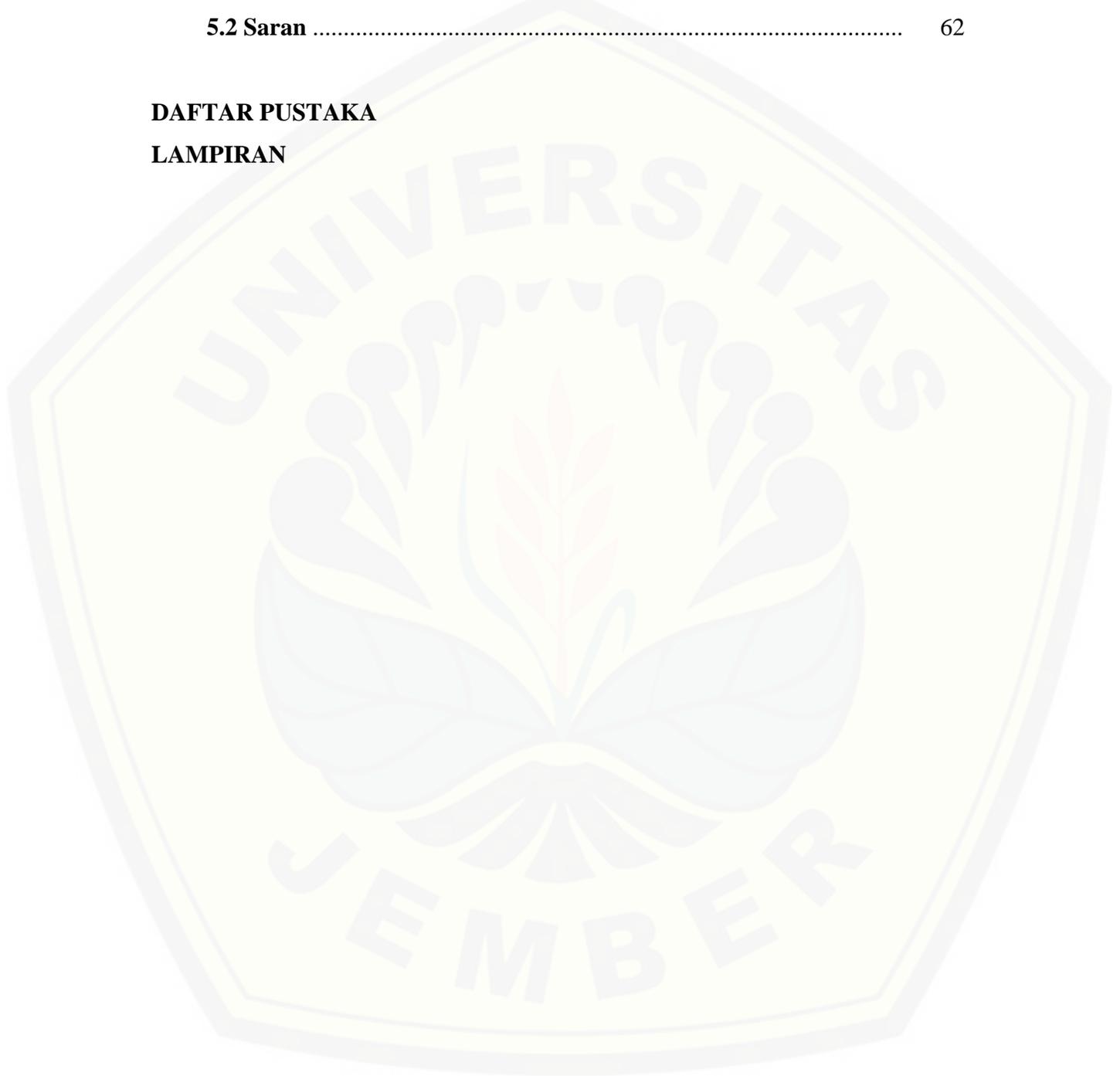
<b>4.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam</b> .....	31
<b>4.2 Evaluasi Hasil Sediaan Dispersi Padat Meloksikam <i>Patch</i></b> .....	32
4.2.1 Pengujian FTIR Dispersi Padat Meloksikam.....	32
4.2.2 Pengujian DTA Dispersi Padat Meloksikam .....	34
4.2.3 Pengujian Keseragaman Kadar Dispersi Padat Meloksikam....	35
<b>4.3 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam <i>Patch</i></b> .....	49
<b>4.4 Evaluasi Hasil Sediaan Dispersi Padat Meloksikam <i>Patch</i></b> .....	40
4.4.1 Pengujian Organoleptis .....	40
4.4.2 Pengujian Ketebalan .....	41
4.4.3 Pengujian Bobot.....	42
4.4.4 Pengujian Ketahanan Lipat .....	43
4.4.5 Pengujian pH permukaan .....	44
4.4.6 Pengujian Kadar Meloksikam <i>Patch</i> .....	44
4.4.7 Pengujian % <i>Moisture Content</i> .....	49
4.4.8 Pengujian FTIR Meloksikam <i>Patch</i> .....	51
4.4.9 Uji Pelepasan Meloksikam .....	56
4.4.10 Penentuan Formula Optimum .....	59

**BAB V. PENUTUP**

<b>5.1 Kesimpulan</b> .....	62
<b>5.2 Saran</b> .....	62

**DAFTAR PUSTAKA**

**LAMPIRAN**



**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
2.1 Anatomi Kulit .....	5
2.2 Gambar <i>Membrane Controlled Systems</i> .....	11
2.3 Gambar Matriks <i>Controlled Systems</i> .....	11
2.4 Struktur Meloksikam .....	14
2.5 Struktur Etil Selulosa .....	15
2.6 Struktur HPMC .....	16
2.7 Struktur Carbopol .....	16
2.8 Struktur Polietilen Glikol (PEG) .....	17
2.9 Struktur TEA .....	17
2.10 Struktur Propilen Glikol .....	18
3.1 Skema Pembuatan Sediaan <i>Transdermal Patch</i> Dispersi Padat Meloksikam .....	21
3.2 Skema Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000 .....	22
4.1 Hasil Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000 .....	31
4.2 Hasil FTIR Meloksikam Murni .....	32
4.3 Hasil FTIR Dispersi Padat Meloksikam .....	33
4.4 Hasil DTA Dispersi Padat Meloksikam .....	34
4.5 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Meloksikam Dalam Larutan PBS pH $7,4 \pm 0,05$ .....	36
4.6 Kurva Baku Meloksikam Dalam Larutan PBS pH $7,4 \pm 0,05$ .....	37
4.7 Kurva Pengaruh Basis Dispersi Padat Terhadap Serapan Meloksikam .....	38
4.8 Sediaan <i>Patch</i> .....	42

4.9	Kurva Penentuan Panjang Gelombang Meloksikam Dalam Larutan Etanol 96% .....	45
4.10	Kurva Baku Meloksikam Dalam Larutan Etanol 96% .....	46
4.11	Kurva Pengaruh Basis <i>Patch</i> Formula 1 Terhadap Serapan Meloksikam .....	47
4.12	Kurva Pengaruh Basis <i>Patch</i> Formula 2 Terhadap Serapan Meloksikam .....	47
4.13	Kurva Pengaruh Basis <i>Patch</i> Formula 3 Terhadap Serapan Meloksikam .....	48
4.14	Hasil FTIR Meloksikam Murni .....	52
4.15	Hasil FTIR <i>Patch</i> Meloksikam Formula 1 .....	53
4.16	Hasil FTIR <i>Patch</i> Meloksikam Formula 2 .....	54
4.17	Hasil FTIR <i>Patch</i> Meloksikam Formula 3 .....	55
4.18	Profil Pelepasan Meloksikam Ketiga Formula.....	57
4.22	<i>Countour plot</i> uji % <i>moisture content</i> .....	60
4.23	<i>Countour plot</i> uji <i>flux</i> pelepasan.....	61
4.24	Kurva Hubungan Antara Proposi <i>versus Desirability</i> .....	61

DAFTAR TABEL

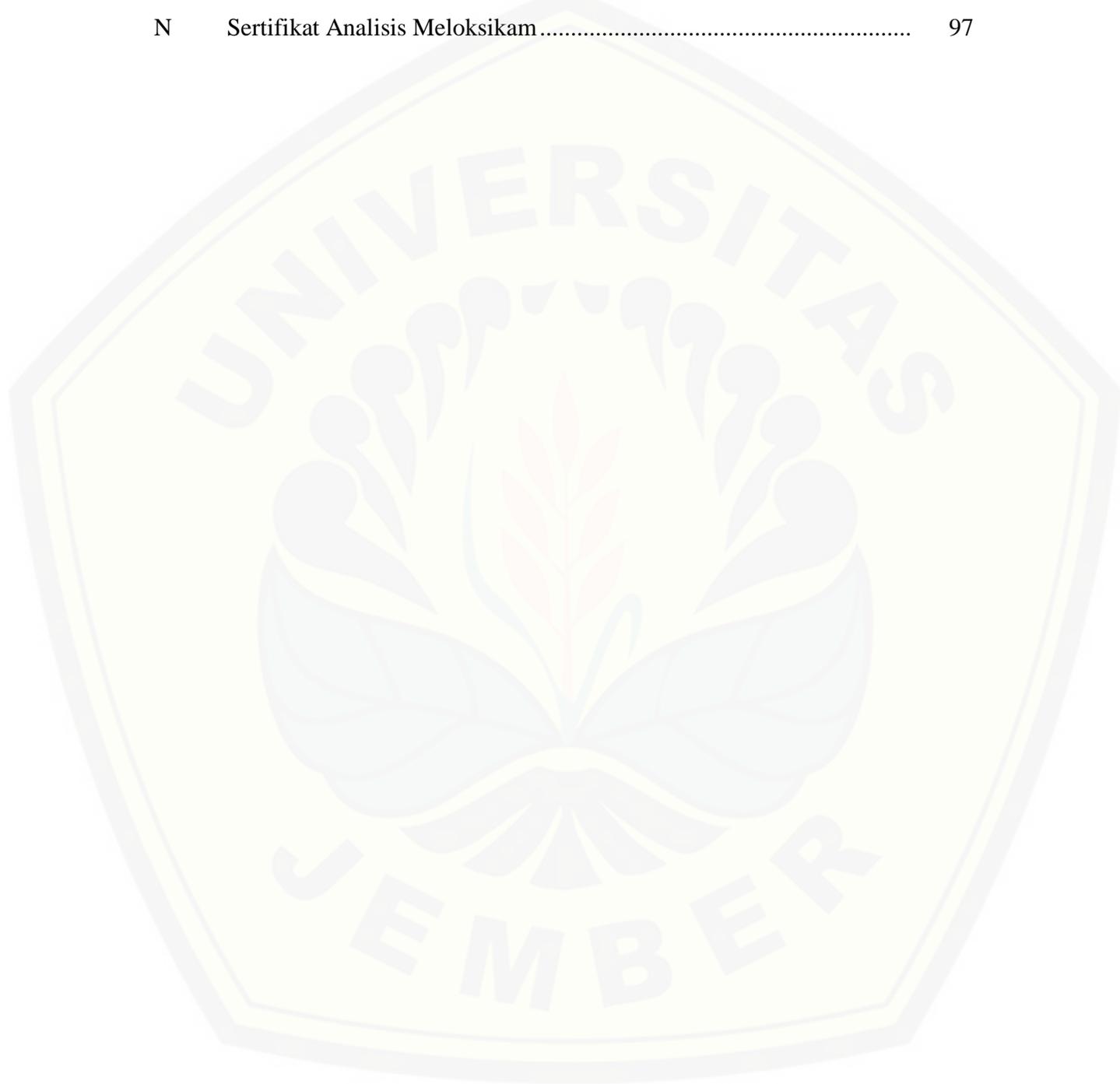
	Halaman
3.1 Rancangan Percobaan Umum Berdasarkan <i>Simplex Lattice Design</i> .....	25
3.2 Jumlah Faktor Berdasarkan Metode Optimasi <i>Simplex Lattice Design</i> .....	25
3.3 Susunan Formula <i>Transdermal Patch</i> .....	25
4.1 Hasil FTIR Meloksikam dan Dispersi Pada Meloksikam .....	33
4.2 Serapan Larutan Baku Meloksikam dalam PBS pH 7,4 .....	36
4.3 Hasil Penentuan Kadar Meloksikam dalam Dispersi Padat .....	39
4.4 Komposisi HPMC dan Carbopol Berdasarkan Metode Optimasi <i>Simplex Lattice Design</i> .....	40
4.5 Hasil Pengamatan Organoleptis <i>Patch</i> .....	40
4.6 Hasil Pengamatan Ketebalan <i>Patch</i> .....	42
4.7 Hasil Pengamatan Bobot <i>Patch</i> .....	43
4.8 Hasil Pengamatan Ketahanan Lipat <i>Patch</i> .....	43
4.9 Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> .....	44
4.10 Serapan Larutan Baku Meloksikam dalam Etanol 96%.....	46
4.11 Hasil Pengujian Keseragaman Kadar <i>Patch</i> .....	49
4.12 Hasil Pengujian % <i>Moisture Content Patch</i> .....	49
4.13 Hasil FTIR Meloksikam dan <i>Patch</i> .....	56
4.14 Hasil Perhitungan Laju Pelepasan <i>Patch</i> .....	57
4.15 Hasil Respon yang Digunakan Untuk Menentukan Formula Optimum .....	59

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Tabulasi Rendemen Dispersi Padat .....	67
B. Tabulasi Hasil Serapan Meloksikam Dalam PBS pH 7,4 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	67
C. Hasil Perhitungan Kurva Baku Meloksikam dalam PBS pH 7,4 .....	69
D. Tabulasi Perhitungan Berat Dispersi Padat yang Digunakan dalam Formula .....	69
E. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Pacth</i> .....	70
E.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Pacth</i> Formula 1 .....	70
E.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Pacth</i> Formula 2 .....	70
E.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Pacth</i> Formula 3 .....	70
F. Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Pacth</i> .....	71
F.1 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Pacth</i> Formula 1 .....	71
F.2 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Pacth</i> Formula 2 .....	71
F.3 Tabulasi Hasil Pengujian Bobot <i>Pacth</i> Formula 3 .....	71
G. Tabulasi Hasil Serapan Meloksikam Dalam Etanol 96% pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	71
H. Tabulasi Serapan Larutan Baku Meloksikam Dalam Etanol 96% .....	73
I. Tabulasi Hasil Pengujian Kadar <i>Pacth</i> .....	73
I.1 Tabulasi Hasil Pengujian Kadar <i>Pacth</i> Formula 1 .....	73
I.2 Tabulasi Hasil Pengujian Kadar <i>Pacth</i> Formula 2 .....	74
I.3 Tabulasi Hasil Pengujian Kadar <i>Pacth</i> Formula 3 .....	74
J. Tabulasi Hasil Perhitungan % <i>Moisture Content</i> <i>Pacth</i> .....	75
J.1 Tabulasi Hasil Perhitungan % <i>Moisture Content</i> Formula 1 .....	75
J.2 Tabulasi Hasil Perhitungan % <i>Moisture Content</i> Formula 2 .....	75

	J.3 Tabulasi Hasil Perhitungan % <i>Moisture Content</i> Formula 3.....	76
K.	Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan <i>Pacth</i> .....	76
	K.1 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan <i>Pacth</i> Formula 1 .....	76
	K.2 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan <i>Pacth</i> Formula 2.....	78
	K.3 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan <i>Pacth</i> Formula 3.....	80
	K.4 Contoh Perhitungan Masa Meloksikam Tertransport Menggunakan Alat Uji Disolusi.....	82
	K.5 Grafik Penentuan nilai Fluks Pelepasan Meloksikam Formula 1 .....	83
	K.6 Grafik Penentuan nilai Fluks Pelepasan Meloksikam Formula 3 .....	83
	K.6 Grafik Penentuan nilai Fluks Pelepasan Meloksikam Formula 2 .....	84
L.	Penentuan Formula Optimum Menggunakan <i>Software Design</i> <i>Expert Trial Version 9.0.4.1</i> .....	84
M.	Dokumentasi Alat dan Pengujian .....	91
	M.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam .....	91
	M.2 Alat Pengujian DTA .....	91
	M.3 Pembuatan <i>Patch</i> Meloksikam .....	92
	M.4 Pengujian Ketebalan dengan Jangka Sorong .....	92
	M.5 Pengujian Ketahanan Lipat .....	93
	M.6 Pengujian pH dengan pH Meter .....	93
	M.7 Pengujian % <i>Moisture Content</i> .....	94
	M.8 Pengujian Penetapan Kadar <i>Patch</i> .....	94
	M.9 Alat Uji Disolusi .....	95
	M.10 <i>Magnetik Stirer</i> .....	95
	M.11 <i>Desikator</i> .....	95
	M.12 Oven.....	95
	M.13 Neraca Analitik.....	95

M.14 Spektrofotometri UV-Vis.....	96
M.15 FTIR.....	96
N Sertifikat Analisis Meloksikam.....	97



**DAFTAR SINGKATAN DAN NOTASI**

**A**

A : Kadar permulaan obat dalam pembawa

**C**

C : Celcius

cm : Centimeter

CO<sub>2</sub> : Karbondioksida

Cs : Kelarutan obat dalam pembawa

CV : *Coefficient variation*

CW : Koreksi Wurster

**D**

D : Koefisien difusi obat dalam pembawa

Da : Dalton

**F**

F : Formula

**G**

g : Gram

**J**

J : *Flux*

**K**

K : Koefisien partisi

kg : Kilogram

**L**

L : Liter

**M**

M : Jumlah senyawa yang melewati barier

mg : Miligram

mm : Milimeter

ml : Mililiter

**N**

nm : Nanometer

**O**

Oct : Oktanol

**P**

pH : *Power of hydrogen*

ppm : *Part per million*

PT : Perseroan Terbatas

**Q**

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

**R**

r : Koefisien korelasi

rpm : Rotasi per menit

**S**

SD : Standar deviasi

**T**

t : Waktu

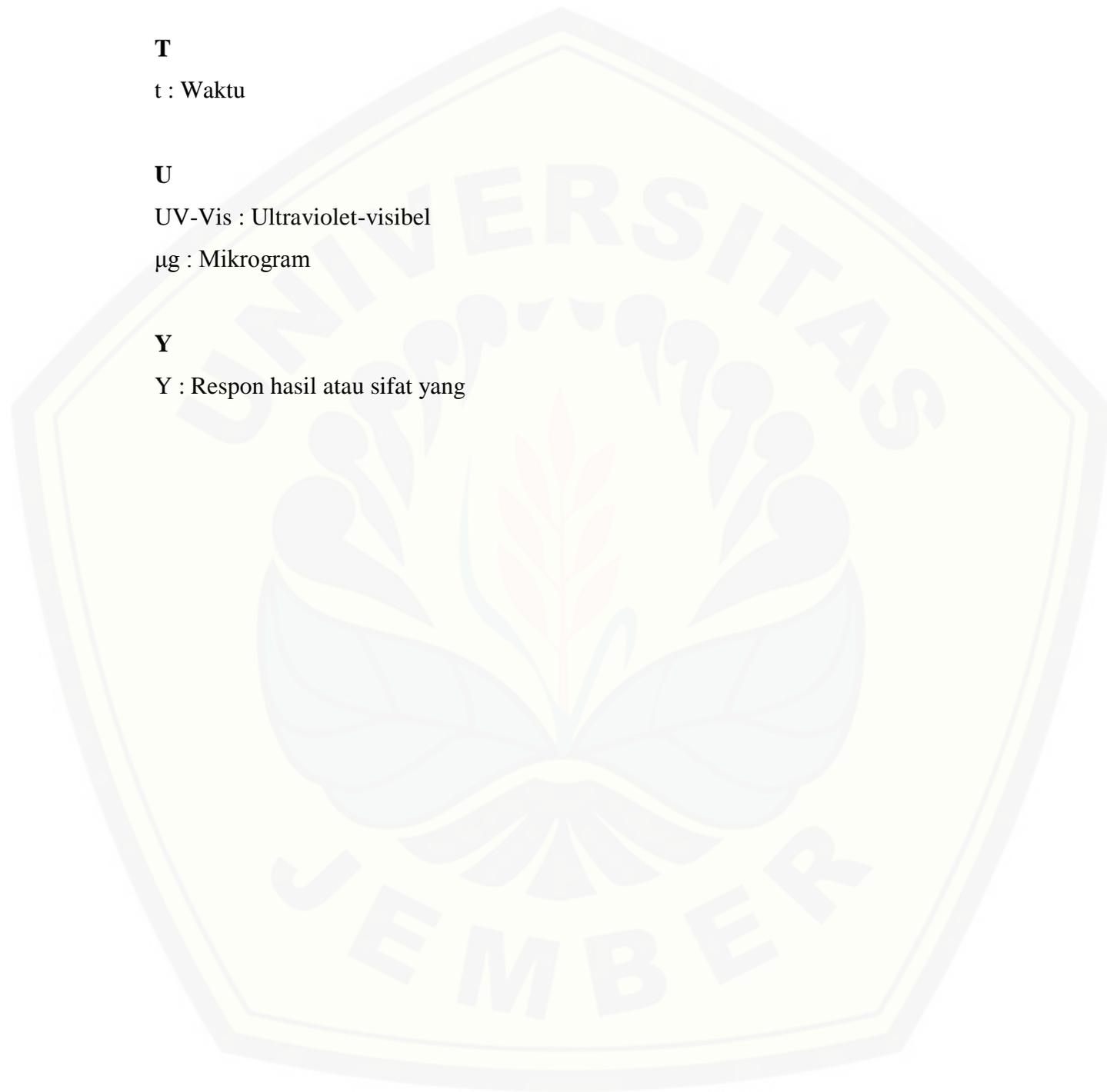
**U**

UV-Vis : Ultraviolet-visibel

$\mu\text{g}$  : Mikrogram

**Y**

Y : Respon hasil atau sifat yang



## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Meloksikam merupakan *Non Steroid Anti Inflammation Drug* (NSAID) dari kelas asam enolat (Ah *et al.*, 2010). Meloksikam lebih poten menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2) dibandingkan siklooksigenase-1 (COX-1) dan berperan penting dalam proses penurunan sintesis prostaglandin. Meloksikam digunakan untuk meringankan inflamasi dari penyakit *arthritis, rheumatic, osteoarthritis, ankylosing spondylitis*, dan penyakit sendi lainnya (Okyar *et al.*, 2012). Dalam penggunaannya secara peroral, meloksikam mempunyai efek samping yaitu gangguan gastrointestinal, dispepsia, mual, diare, infeksi saluran cerna atas, sakit perut, bengkak, dan kembung. Efek samping ini dilaporkan terjadi antara 15 - 20 % pasien (Aronson., 2006). Efek samping ini dapat dihindari dengan pemakaian meloksikam secara transdermal. Telah dilaporkan bahwa meloksikam dapat diaplikasikan pada penggunaan kulit dan mukosa karena meloksikam memiliki toksisitas dan efek samping pada jaringan yang lebih kecil dibandingkan dengan obat golongan NSAID yang lainnya, yaitu piroksikam, ketoprofen, indometasin, diklofenak, dan ibuprofen (Ah *et al.*, 2010)

Sistem penghantaran *transdermal* merupakan rute yang sangat potensial untuk pemberian meloksikam. Sistem penghantaran *transdermal* memiliki beberapa keuntungan yakni menghindari obat dari efek metabolisme lintas pertama, menghindari kontak langsung obat dengan mukosa lambung sehingga mengurangi efek samping obat pada sistem pencernaan, dan untuk memperoleh konsentrasi obat terlokalisir pada tempat kerjanya (Ansel *et al.*, 1999). Meloksikam juga memenuhi persyaratan sebagai obat yang dapat diformulasi dalam bentuk sediaan *transdermal*

karena meloksikam memiliki berat molekul  $\leq 500$  dalton yakni sebesar 351,4; memiliki nilai koefisien partisi ( $\log P$ ) antara 1-4 (Kumar *et al.*, 2013) yaitu sebesar 3,43 (Yener *et al.*, 2010), tidak mengiritasi kulit dan memiliki indeks terapi sempit (Kumar *et al.*, 2013). Salah satu bentuk sediaan transdermal yaitu *patch*.

*Patch* merupakan sistem penghantaran obat melalui kulit yang memastikan obat terdistribusi dengan laju pelepasan terkontrol. Berdasarkan metode formulasinya, *patch* dibagi menjadi dua kelompok yaitu tipe membran dan tipe matriks (Okyar *et al.*, 2010). Dalam penelitian ini digunakan tipe matriks karena memiliki beberapa keuntungan dibandingkan tipe membran yaitu jika terjadi kerusakan pada polimer tidak terjadi kebocoran sehingga tidak terjadi pelepasan obat dalam jumlah besar (Sharma *et al.*, 2013), akan membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan, serta proses pembuatan yang mudah, cepat dan murah (Venkrataman *et al.*, 2002)

Pada tipe matriks, matriks yang digunakan adalah polimer dalam bentuk campuran yaitu polimer hidrofilik seperti hidroksipropil metilselulosa (HPMC K-4M), carbopol, hidroksipropil selulosa, polietilenglikol, polivinilpirolidin (PVP), dan karboksi metil selulosa natrium, sedangkan polimer yang hidrofobik seperti etil selulosa (EC). Penggunaan polimer hidrofobik saja seperti etil selulosa akan membentuk *barrier* kuat yang menyebabkan terjadi jebakan bahan aktif dalam sediaan sehingga bahan aktif sulit dilepaskan. Penggunaan polimer hidrofilik saja menyebabkan polimer akan larut sehingga tidak ada *barrier* penahan pelepasan obat. Untuk memperbaiki masalah tersebut, maka digunakan kombinasi polimer dalam bentuk campuran. Polimer hidrofobik sebagai *barrier* penahan sedangkan polimer hidrofilik akan membentuk pori untuk membantu pelepasan obat (Utami 2007).

Polimer hidrofobik yang dipilih dalam penelitian ini adalah EC N-22. Penggunaan EC sebagai polimer hidrofobik dikarenakan EC memiliki *barrier* film yang kuat yang biasanya dikombinasikan dengan HPMC K-4M. Polimer hidrofilik yang digunakan adalah HPMC K-4M dan Carbopol 940, dipilih karena Carbopol 940 mempunyai kekuatan mengembang yang tinggi (Rowe *et al.*, 2009). Penggunaan

HPMC K-4M dikarenakan HPMC K-4M merupakan agen penstabil pelepasan yang baik sehingga pelepasan bahan aktif obat akan terkontrol (Amjad *et al.*, 2011). Kombinasi HPMC dan Carbopol tersebut dimaksudkan agar mendapatkan *patch* dengan kecepatan pelepasan bahan aktif obat yang tinggi dan terkontrol

Salah satu faktor penting dalam formulasi suatu sediaan adalah kelarutan bahan aktif obat. Meloksikam praktis tidak dapat larut dalam air (Jafar & Ali 2011), sehingga diperlukan suatu upaya untuk meningkatkan kelarutan meloksikam agar dapat memperbaiki profil pelepasan dan penetrasinya, yaitu dengan teknik dispersi padat meloksikam : PEG 6000 (1:8) dengan metode peleburan. Metode peleburan memiliki beberapa keuntungan dibandingkan metode yang lainnya, yakni tidak membutuhkan pelarut, lebih murah, dan mudah

Pada penelitian ini, dilakukan penentuan komposisi terbaik dari bahan matriks HPMC K-4M dan Carbopol 940 menggunakan dispersi padat yang setara dengan 7,5 mg meloksikam dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design* terhadap kemampuan kecepatan pelepasan dan sifat fisik *transdermal patch* yaitu % *moisture content*. Evaluasi yang akan dilakukan dalam penelitian ini meliputi pengujian organoleptis, bobot, ketebalan, ketahanan lipat, dan % kadar meloksikam dalam sediaan *patch* dan pH permukaan.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh komposisi polimer HPMC K-4M dan Carbopol 940 terhadap % *moisture content* sediaan *patch* meloksikam ?
2. Bagaimanakah pengaruh komposisi polimer HPMC K-4M , dan Carbopol 940 terhadap kecepatan pelepasan sediaan *patch* meloksikam ?
3. Berapakah komposisi optimum kombinasi polimer HPMC K-4M dan Carbopol 940 pada sediaan *patch* meloksikam ?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh komposisi polimer HPMC K-4M dan Carbopol 940 terhadap % *moisture content* sediaan *patch* meloksikam
2. Mengetahui pengaruh komposisi polimer HPMC K-4M dan Carbopol 940 terhadap kecepatan pelepasan sediaan *patch* meloksikam .
3. Mengetahui komposisi optimum dari kombinasi polimer HPMC K-4M dan Carbopol 940 pada sediaan *patch* meloksikam.

### 1.4 Manfaat Penelitian

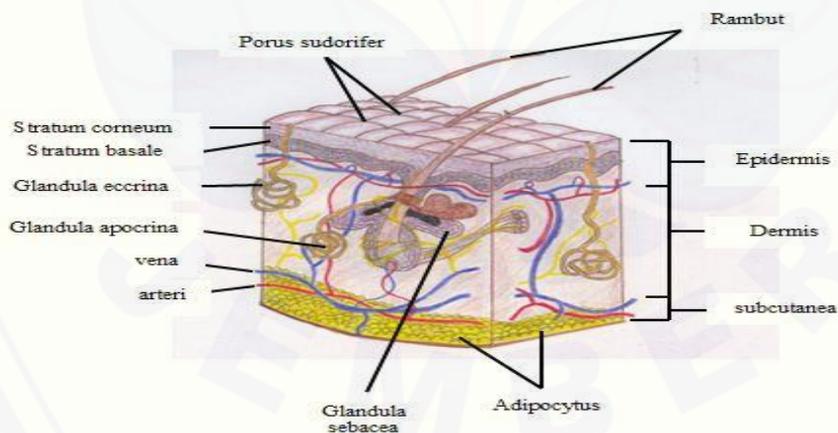
Dari hasil penelitian ini diharapkan diperoleh suatu data ilmiah mengenai perbandingan komposisi polimer HPMC K-4M dan Carbopol 940 dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design* yang mampu meningkatkan laju pelepasan meloksikam dari sediaan *patch* sehingga dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formulasi *patch* meloksikam.

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tinjauan Kulit

#### 2.1.1 Definisi dan Fungsi Kulit

Kulit merupakan suatu organ besar yang berlapis-lapis, pada orang dewasa beratnya kira-kira 8 pon, tidak termasuk lemak. Kulit menutupi permukaan lebih dari 20.000 cm<sup>2</sup> dan mempunyai bermacam-macam fungsi dan kegunaan (Idson dan Lazarus, 1994). Fungsi utama kulit adalah sebagai pelindung dari berbagai macam gangguan dan rangsangan luar. Fungsi perlindungan meliputi perlindungan kulit dari adanya bahaya lingkungan, seperti bahan kimia, bakteri, alergen, jamur, dan radiasi. Fungsi kulit dalam mempertahankan homeostasis terutama dalam hal komposisi, regulasi panas, kontrol tekanan darah, ekskresi, dan untuk mempertahankan suhu konstan melalui kontrol termoregulatori kulit (Roberts *et al.*, 1998). Skema dari lapisan kulit dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Anatomi kulit (Eroschenko, 2010)

## 2.1.2 Anatomi Kulit

### a. Lapisan Epidermis

Epidermis merupakan lapisan kulit terluar, terdiri dari beberapa lapis sel epitel skuamosa dengan ketebalan 0,1-0,3 mm. Ketebalan epidermis berbeda-beda pada berbagai bagian tubuh, yang paling tebal berukuran 1 milimeter, misalnya pada telapak kaki dan telapak tangan, dan lapisan yang tipis berukuran 0,1 milimeter terdapat pada kelopak mata, pipi, dahi, dan perut. Lapisan epidermis tersusun atas lima lapis sel. Susunan lapisan epidermis dari yang teratas yakni *stratum corneum*, *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, *stratum germinativum*. Selain itu, di epidermis terdapat empat tipe sel yakni melanosit, keratinosit, sel langerhans, dan sel merkel (Roberts *et al.*, 1998).

*Stratum corneum* merupakan lapisan kulit yang paling luar dan terdiri atas beberapa lapis sel pipih yang mati, tidak berinti, dan protoplasmanya berubah menjadi keratin (zat tanduk). *Stratum lucidum* terletak tepat di bawah *stratum corneum*, merupakan lapisan yang tipis dan jernih. *Stratum lucidum* 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. Pada *stratum granulosum* terdapat sel langerhans (Roberts *et al.*, 1998).

*Stratum spinosum*, pada *stratum spinosum* terdapat berkas-berkas filamen yang dinamakan tonofibril, dianggap filamen memegang peranan penting untuk mempertahankan kohesi sel dan melindungi epidermis. Epidermis pada tempat yang terus mengalami gesekan dan tekanan mempunyai *stratum spinosum* dengan lebih banyak tonofibril. *Stratum basal* dan *stratum spinosum* disebut sebagai lapisan malfigi. *Stratum germinativum* atau *Stratum basal* terdapat aktifitas mitosis yang hebat dan bertanggung jawab dalam regenerasi sel epidermis secara konstan. Epidermis diperbaharui setiap 28 hari untuk migrasi ke permukaan, hal ini bergantung pada letak, usia dan faktor lain. *Stratum basal* merupakan satu lapis sel yang mengandung melanosit. *Stratum basal* merupakan bagian yang paling penting di

kulit yang sering disebut sebagai *true skin*. Pada lapisan ini terdiri atas jaringan ikat yang menyokong epidermis dan menghubungkannya dengan jaringan subkutan (Roberts *et al.*, 1998).

b. Lapisan Dermis

Merupakan lapisan di bawah epidermis yang jauh lebih tebal daripada epidermis. Lapisan ini terdiri atas lapisan elastis dan fibrosa dengan elemen-elemen seluler dan folikel rambut. Secara garis besar dibagi menjadi dua bagian yaitu, *pars papilare* dan *pars retikulare*. *Pars papilare*, yaitu bagian yang menonjol ke epidermis, berisi ujung serabut saraf dan pembuluh darah. *Pars retikulare*, yaitu bagian dibawahnya yang menonjol kearah subkutan, bagian ini terdiri atas serabut-serabut penunjang misalnya serabut kolagen, elastin, dan retikulin (Roberts *et al.*, 1998).

c. Lapisan Hipodermis (Subkutan)

Merupakan lapisan di bawah dermis atau hipodermis yang terdiri dari lapisan lemak. Lapisan ini terdapat jaringan ikat yang menghubungkan kulit secara longgar dengan jaringan di bawahnya. Jumlah dan ukurannya berbeda-beda menurut daerah di tubuh dan keadaan nutrisi individu. Lapisan ini berfungsi untuk menunjang suplai darah ke dermis untuk regenerasi. Fungsi lain lapisan subkutis / hipodermis adalah melekatkan lapisan kulit ke struktur dasar, isolator panas, cadangan kalori (Roberts *et al.*, 1998).

## 2.2 Tinjauan Dispersi Padat

### 2.2.1 Metode-Metode Dispersi Padat

Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan beberapa metode, antara lain: metode peleburan (*melting method*), metode pelarutan (*solvent method*), dan metode campuran (*melting-solvent method*)

1. Metode peleburan

Metode ini pertama kali diperkenalkan oleh Sekiguchi dan Obi yang mengembangkan persiapan campuran fisik dari obat dan pembawa larut air yang

dipanaskan secara langsung sampai melebur. Campuran ini dipadatkan dengan cepat dalam penangas yang berisi es dengan pengadukan yang kuat. 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).

## 2. Metode pelarutan

Metode ini bertujuan untuk melarutkan senyawa obat dan pembawa (biasanya polimer) secara simultan pada pelarut yang sesuai, kemudian dilanjutkan dengan penguapan pelarut (Chiou *et al.*, 1971). Penguapan biasanya dilakukan dengan menggunakan rotavapor. Metode ini memiliki keuntungan yaitu dapat menghindari atau mengurangi dekomposisi obat atau pembawa dengan cara menggunakan suhu yang relatif rendah pada proses penguapan pelarut, penguapan pada tekanan yang rendah. Kelemahan metode ini meliputi : kesulitan dalam pemilihan pelarut sesuai yang dapat melarutkan kedua komponen, biaya relatif lebih mahal, biasanya sulit untuk menguapkan pelarut secara sempurna (Chiou *et al.*, 1971).

## 3. Metode pelarutan-peleburan ( campuran)

Metode ini merupakan kombinasi dua metode di atas yaitu dengan melarutkan obat ke dalam pelarut yang sesuai dan mencampurkan larutan ini dengan pembawa yang sudah dilebur, diikuti dengan pendinginan sehingga menghasilkan padatan (Chiou *et al.*, 1971).

### 2.2.2 Keuntungan

Menurut Chiou *et al.*, 1971, metode dispersi padat memiliki beberapa keuntungan, antara lain :

#### 1. Mengurangi ukuran partikel

Salah satu keuntungan dispersi padat adalah mengurangi ukuran partikel senyawa aktif ketika dilakukan proses pendispersian antara senyawa aktif dan polimer yang digunakan. Senyawa aktif akan mengalami dispersi secara molekular

sehingga dapat mengurangi ukuran partikelnya. Hal tersebut dapat meningkatkan kelarutan suatu obat.

## 2. Meningkatkan keterbasahan

Pembawa/matrik secara signifikan akan meningkatkan keterbasahan suatu obat sehingga akan mempengaruhi profil disolusi obatnya. Peningkatan keterbasahan suatu obat dalam dispersi padat merupakan hal yang utama pada peningkatan kelarutan obat.

## 3. Obat berada dalam bentuk amorf

Senyawa obat dalam bentuk amorf cenderung memiliki kelarutan yang lebih tinggi karena tidak ada energi yang dibutuhkan untuk memecahkan kisi-kisi kristal selama proses disolusi.

## 2.3 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat Transdermal

### 2.3.1 Keuntungan dan Kerugian Transdermal

Menurut (Ansel *et al.*, 2011), keuntungan sediaan transdermal antara lain: menghindari masalah terkait dengan absorpsi di saluran cerna, dapat menghantarkan obat yang memiliki indeks terapi sempit, digunakan untuk obat dengan waktu paruh yang singkat, dapat mengontrol penghantaran obat, menghindari *first pass metabolisme* dari efek samping meloksikam, dan memiliki kemampuan untuk menjadikan terapi obat dengan satu kali pemakaian.

Kerugian sediaan transdermal menurut (Ansel *et al.*, 2011) antara lain: tidak cocok untuk bahan yang mudah mengiritasi kulit dan hanya untuk bahan obat yang memiliki sifat *impermeable* terhadap kulit.

### 2.3.2 Persyaratan sediaan transdermal

Salah satu bentuk sediaan transdermal adalah *patch*. Bahan obat yang diberikan pada sediaan *patch* adalah bahan obat dengan dosis pemberian yang kecil, tidak toksik, memiliki berat molekul yang kecil dan tidak menimbulkan iritasi pada kulit (Ansel *et al.*, 2011). Selain itu, persyaratan lainnya adalah kemampuan

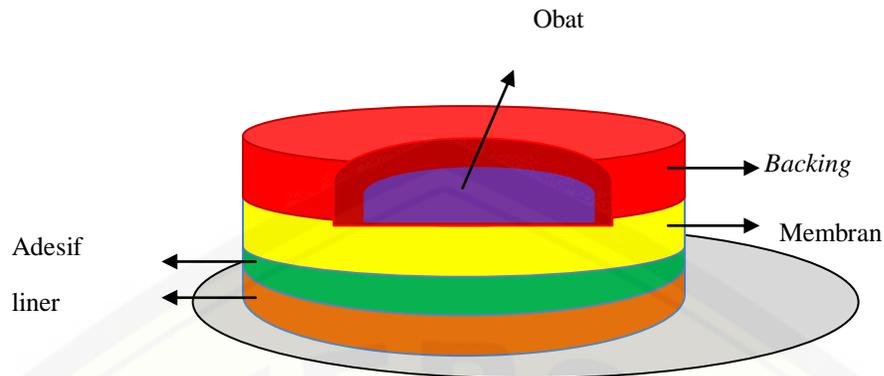
pelepasan obat dari polimer harus diperhatikan yaitu, partikel obat pertama-tama harus terlarut hingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati polimer, kemudian obat akan berpenetrasi melewati barrier. Persyaratan sediaan *patch* antara lain (Ansel *et al.*, 2011): obat memiliki berat molekul yang cukup kecil ( $\leq 400$  Dalton), memiliki lipofilitas ( $\log p$  1–4), dosis sistemik harian obat  $\leq 20$  mg, dan tidak mengiritasi kulit (Ansel *et al.*, 2011). Sifat fisika kimia meloksikam yaitu, memiliki berat molekul 351,4; praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam aseton, larut dalam dimetilformamida, larut dalam etanol (96 %) dan metanol (Yener *et al.*, 2010). Berdasarkan persyaratan diatas, meloksikam telah memenuhi persyaratan untuk dibuat dalam bentuk sediaan *patch* transdermal.

### 2.3.3 Bentuk Transdermal *Patch*

Sediaan transdermal *patch* dapat dibedakan menjadi dua yaitu tipe membran dan tipe matriks. Komponen dari transdermal *patch* adalah *matriks* polimer, obat, *enhancers*, *adhesive*, *backing* dan *liner* (Dhiman *et al.*, 2011).

#### a. 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* (Yadav *et al.*, 2011). Bahan aktif dalam *reservoir* dapat didispersikan dalam bentuk larutan, larutan, suspensi, gel atau didispersikan dalam *matriks* polimer padat (Yadav *et al.*, 2011). Skema dari *membrane controlled system* dapat dilihat pada gambar 2.2.

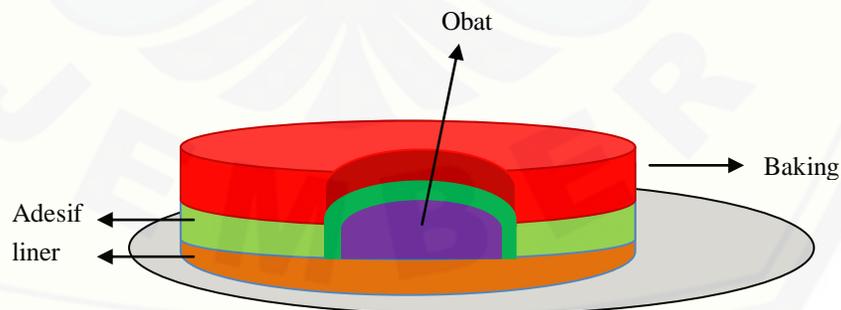


Gambar 2.2 *Membrane controlled system* (Sharma *et al.*, 2013)

b. Tipe matriks

Pada sistem ini, 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* (Venkrataman *et al.*, 2002).

*Patch transdermal* yang paling sering digunakan di pasaran saat ini adalah *patch matriks* (Yadav *et al.*, 2011). Keuntungan dari sistem *matriks* yaitu akan membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan serta proses pembuatan yang mudah, cepat dan murah (Venkrataman *et al.*, 2002). Skema dari *matriks system* dapat dilihat pada gambar 2.3.



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

## 2.4 Tinjauan Pelepasan Obat

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

Pelepasan obat dapat dijelaskan menggunakan sistem difusi pasif. Difusi pasif merupakan bagian terbesar dari proses transmembran bagi umumnya obat-obat. Tenaga pendorong untuk difusi pasif ini adalah perbedaan konsentrasi obat pada kedua sisi membran sel. Proses transpor obat melalui barier didasari oleh hukum Fick I, yaitu jumlah molekul senyawa yang melewati setiap unit barier dalam setiap satuan waktu, yang dinyatakan sebagai *flux* (J) (Sinko, 2011).

Parameter pelepasan obat yang digunakan adalah *flux*. *Flux* pelepasan dapat ditentukan dengan menggunakan persamaan Higuchi. Persamaan Higuchi merupakan persamaan yang diturunkan dari hukum Fick pertama yang berbunyi molekul obat berdifusi dari daerah dengan konsentrasi obat tinggi ke daerah dengan konsentrasi obat rendah. Persamaan ini untuk menentukan jumlah obat yang lepas dari basis yang digambarkan sebagai pelepasan obat dari suatu *matriks* yang homogen (Sinko, 2011). Berikut ini adalah persamaan Higuchi.

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

Keterangan:

Q = jumlah obat (q) yang terlepas pada waktu t per satuan luas (x)

D = koefisien difusi obat dalam pembawa

A = kadar permulaan obat dalam pembawa

$C_s$  = kelarutan obat dalam pembawa

$t$  = waktu

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

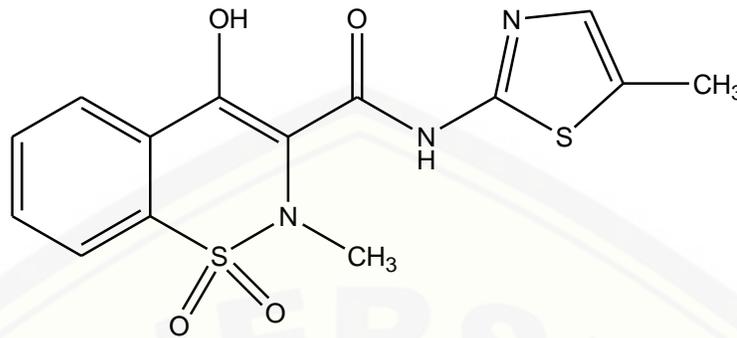
$$C_n = C'_n + \frac{a}{b} \sum_{s=1}^{N-1} C_s$$

$C_n$  adalah kadar sebenarnya setelah dikoreksi,  $C'_n$  kadar yang terbaca oleh spektrofotometer Uv-vis,  $C_s$  adalah kadar yang terbaca dari sampel sebelumnya,  $a$  adalah volume sampel yang diambil dan  $b$  adalah volume media (Aronson., 1993). Laju pelepasan dapat digambarkan dengan membuat kurva hubungan antara  $Q$  (jumlah obat yang lepas persatuan luas) dan  $t$  (waktu<sup>1/2</sup>). *Slope* yang diperoleh merupakan *flux* pelepasan yang menunjukkan banyaknya obat lepas tiap satuan luas pada waktu tertentu.

## 2.5 Tinjauan Bahan Penelitian

### 2.5.1 Meloksikam

Meloksikam dengan nama kimia 4-Hidroksi-2-metil -N-(5-metil-2-tiazol)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamida 1,1-dioksida, memiliki rumus empiris  $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ , berat molekul 351,4 pKa 1 1,1 dan pKa 2 4,2 dan koefisien partisi dalam n-oktanol/air 3,43 (Moffat *et al.*, 2003). 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 methanol (Vallender *et al.*, 2009) . Struktur Meloksikam dapat dilihat pada Gambar 2.4.

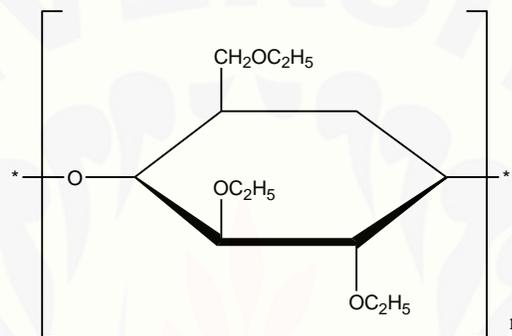


Gambar 2.4. Struktur meloksikam

Meloksikam merupakan salah satu obat dari golongan obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) yang mekanisme kerjanya menghambat enzim siklooksigenase 2 (COX-2). Bioavailabilitas meloksikam sekitar 89% memiliki lipofilitas tinggi sehingga absorpsi dan disolusinya terbatas akibatnya onset dari obat lambat. Efek samping meloksikam pada gastrointestinal lebih rendah dibandingkan dengan golongan AINS non selektif lainnya. Hal ini dikarenakan hambatan meloksikam terhadap COX-2 lebih dominan dibanding hambatan COX-1, sedangkan efek samping pada gastrointestinal maupun ginjal dikarenakan adanya hambatan terhadap COX-1 (Sweetman 2009). Pada umumnya meloksikam digunakan untuk mengurangi rasa nyeri dan inflamasi dari arthritis rheumatoid, osteoarthritis, dan spondilitis ankilosa. Meloksikam juga dapat digunakan untuk pengobatan arthritis idiopatik pada anak-anak. Dosis meloksikam yang digunakan dalam pengobatan arthritis rheumatoid dan spondilitis ankilosa adalah 15 mg/hari sebagai dosis tunggal. Dosis 7,5 mg/hari dari meloksikam direkomendasikan untuk pengobatan jangka panjang pada pasien lanjut usia. Pemakaian obat ini harus hati-hati pada pasien tukak lambung karena dapat menyebabkan pendarahan. Pemakaian meloksikam tidak direkomendasikan selama masa kehamilan (Sweetman., 2009). Penggunaan meloksikam peroral memiliki banyak efek samping, diantaranya gangguan gastrointestinal, dispepsia, mual, diare, infeksi saluran cerna atas, dan kembung (Aronson., 2006).

### 2.5.2 Etil Selulosa (EC)

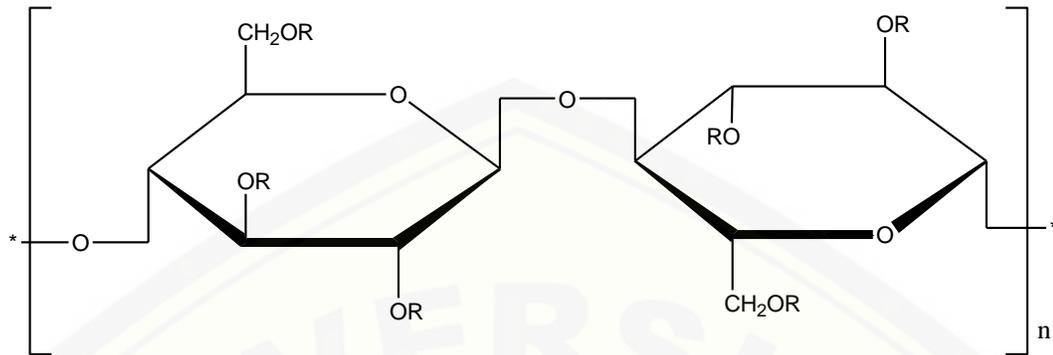
EC adalah sebuah etil eter dari selulosa yang merupakan polimer rantai panjang dari unit beta-anhidroglukosa yang digabungkan bersama ikatan asetal. Etil Selulosa banyak digunakan pada formulasi sediaan farmasi baik oral maupun topikal (Rowe *et al.*, 2009). EC merupakan salah satu contoh polimer hidrofobik semisintetik yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan transdermal *patch* (Sharma *et al.*, 2013; Yadav *et al.*, 2011)). Struktur Etil Selulosa pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 struktur Etil Selulosa

### 2.5.3 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)

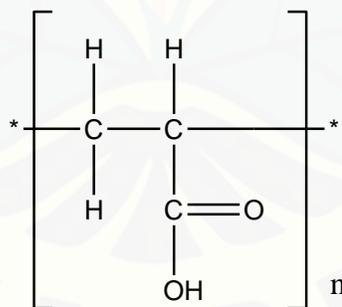
HPMC disebut juga hipromelosa dengan rumus molekul  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ , merupakan bagian dari selulose O-metil dan O-(2-hidroksietil). HPMC berupa serbuk granul tidak berbau dan tidak berasa, bewrna putih atau seputih krim. HPMC larut dalam air dingin, membentuk larutan koloid kental, praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol (95%), dan eter, tetapi larut dalam campuran methanol, diklorometana, dan campuran air dan alcohol. HPMC juga larut dalam air aseton, campuran diklorometana dan propan-2-ol, dan pelarut organik lainnya (Rowe *et al.*, 2009). HPMC merupakan polimer gugus semi sintetik yang dapat digunakan sebagai polimer matriks dalam sediaan transdermal *patch*. Rumus struktur dari HPMC dapat dilihat pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6 Struktur Hidroksipropil Metilselulosa

#### 2.5.4 Carbopol

Carbopol 971 sebagian dari *cross-link poly(acrylic acid)*. Dengan konsentrasi 0,5% dalam air carbopol memiliki pH antara 2,7-3,5 sedangkan dalam konsentrasi 1% dalam air carbopol memiliki pH 2,5-3,0. Carbopol memiliki sifat yang higroskopis yang dapat menyerap air hingga 2% w/w. Pada suhu 25°C dan kelembapan 50% carbopol memiliki % *moisture content* antara 8-10%. Carbopol mempunyai rasio swelling yang tinggi dalam air (Rowe *et al.*, 2009). Carbopol dapat digunakan sebagai polimer hidrofil dalam pembuatan *patch*. Rumus struktur dari carbopol dapat dilihat pada gambar 2.7.

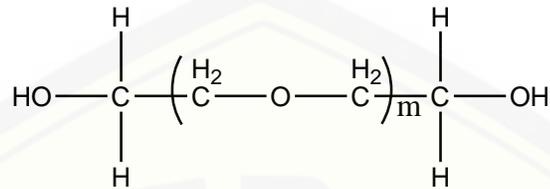


Gambar 2.7 Rumus struktur Carbopol

#### 2.5.5 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 2.8.

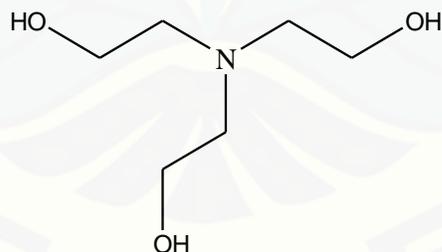


Gambar 2.8 Struktur Polietilen Glikol

*Plasticizer* sangat penting dalam sediaan *transdermal* karena dapat menjamin sifat mekanik, fleksibilitas dan juga dapat meningkatkan difusi polimer. Permeabilitas ketika menggunakan PEG sebagai *plasticizer* dapat meningkat dibandingkan dengan *dibutyl phthalate*.

#### 2.5.6 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 berat molekul dari trietanolamin adalah  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}_3$  dan 149,19. 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 2.9.



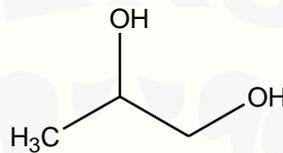
Gambar 2.9 Struktur Trietanolamin

Kelarutan trietanolamin pada 20°C yaitu larut dalam etil eter 1:63, larut dalam benzena 1:24 dan dapat bercampur dengan air, aseton dan metanol. Trietanolamin mengalami inkompatibilitas terhadap amin tersier yang mengandung gugus hidroksi dan bahan ini akan membentuk garam yang larut air serta memiliki karakteristik

seperti sabun jika direaksikan dengan asam lemak bermolekul tinggi. Trietanolamin telah digunakan secara luas dalam sediaan topikal sebagai alkalizing agent dan emulsifying agent (Rowe *et al.*, 2009).

### 2.5.7 Propilen Glikol

Propilen glikol dengan rumus molekul ( $C_3H_8O_2$ ) mempunyai nama kimia 1,2-propanadiol. Struktur propilen glikol dapat dilihat pada Gambar 2.10.



Gambar 2.10 Struktur Propilen Glikol

Propilen glikol merupakan cairan kental yang higroskopis, jernih, berwarna, praktis tidak berbau, memiliki rasa manis, larut dalam eter dan dapat bercampur dengan air, aseton dan kloroform (Sweetman 2009). Propilen glikol dalam sediaan farmasi dapat digunakan sebagai humektan pada sediaan topikal sebanyak 15%, sebagai solven atau ko-solven pada sediaan topikal sebanyak 5-80% (Rowe *et al.*, 2009). Propilen glikol juga sering digunakan pengawet dalam formulasi sediaan parenteral dan non parenteral. Propilen glikol merupakan salah satu jenis zat peningkat penetrasi. Mekanisme propilen glikol yaitu meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada stratum corneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi lewat kulit (William, 2004). Propilen glikol lebih nyaman digunakan dibanding gliserin karena viskositasnya lebih rendah. Selain itu kelebihan dari propilen glikol sebagai bahan peningkat penetrasi yaitu memiliki iritasi yang lebih ringan dibanding gliserin (Rowe *et al.*, 2009).

## 2.6 *Simplex Lattice Design*

*Simplex Lattice Design* merupakan aplikasi persamaan regresi, yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. *Simplex Lattice Design* digunakan dalam percobaan untuk menentukan secara simulasi efek dari proporsi dan interaksinya yang signifikan. *Simplex Lattice Design* dengan dua proporsi berarti ada dua proporsi (misal A dan B) yang masing-masing faktor diuji pada level yang berbeda, yaitu 100% A 0% B, 0% A 100% B, dan 50% A 50% B. Respon merupakan sifat atau hasil percobaan yang diamati. Respon yang diukur harus dikuantitatifkan (Bolton ., 2004).

Pendesainan *Simplex Lattice Design* terdiri atas penyiapan berbagai formulasi yang berbeda-beda kombinasi bahannya. Kombinasi-kombinasi tersebut dibentuk sedemikian rupa sehingga melalui percobaan kita dapat memperhitungkan respon dari daerah simplex dengan cara yang mudah dan efisien (Bolton., 2004). Daerah simplex adalah bagian yang terarsir oleh berbagai bahan terpilih untuk percobaan. Kombinasi dari desain simplex dipilih berdasarkan cara simetrikal. Hasil dari percobaan digunakan untuk mengestimasi suatu persamaan polynomial (sederhana) yang digunakan untuk mengestimasi respon permukaan. Sama halnya dengan metode optimasi lainnya, ekstrapolasi dengan kombinasi di luar rentang tidak dianjurkan. Persamaan yang dihasilkan adalah persamaan empiris yang dapat menjelaskan pola respon di dalam daerah simplex.

Persamaan umum dari *Simplex Lattice Design* adalah sebagai berikut:

$$Y = B_a (A) + B_b (B) + B_{ab} (A) (B)$$

Keterangan: Y = Respon hasil atau sifat yang diamati

B<sub>a</sub>, B<sub>b</sub>, B<sub>ab</sub> = Koefisien

A, B = Komposisi komponen formula atau proporsi

### **BAB III. METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Dalam penelitian ini tahapan yang dilakukan diantaranya : 1) Pembuatan dispersi padat; 2) Penentuan kadar meloksikam dalam dispersi padat; 3) Pengujian FTIR dispersi padat meloksikam; 4) Rancangan formula *Simplex Lattice Design*; 5) Pembuatan *patch*; 6) Pengamatan sifat fisika dan kimia (organoleptis, bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan), keseragaman kadar, *% moisture content* dan fluks meloksikam; 7) Analisis data. Secara skematis, langkah kerja dapat dilihat pada Gambar 3.1 dan Gambar 3.2.

#### **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)*, neraca analitik (*Centarus Scale*), jangka sorong, desikator (*Normax*), oven (*memmert*), *moisture analyzer (Adam Equipment)*, FTIR (*Bruker*), *software Design Expert trial* versi 9.0.4.1 dan alat-alat gelas.

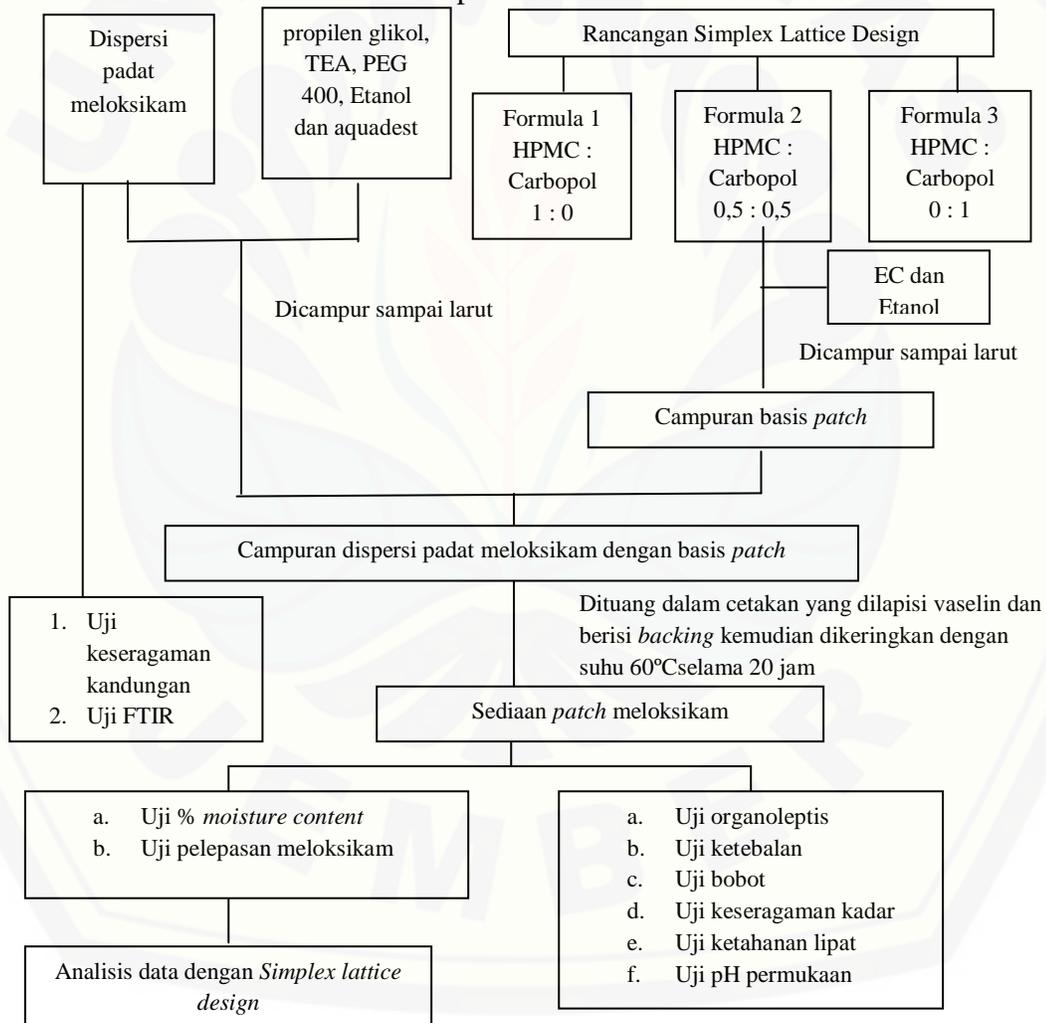
##### **3.2.2 Bahan**

Bahan yang digunakan adalah Meloksikam (diperoleh dari PT Dexa Medica), Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) (PT. Lawsim Zecha), Etil Selulosa (EC) (PT. Lawsim Zecha), Carbopol (PT. Lawsim Zecha), Trietanolamin (TEA) (PT. Brataco Chemika), Propilen glikol (PG) (PT. Brataco Chemika), Polietilenglikol (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 (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) (PT. Brataco Chemika), Natrium Klorida (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 Januari – Juni 2015.

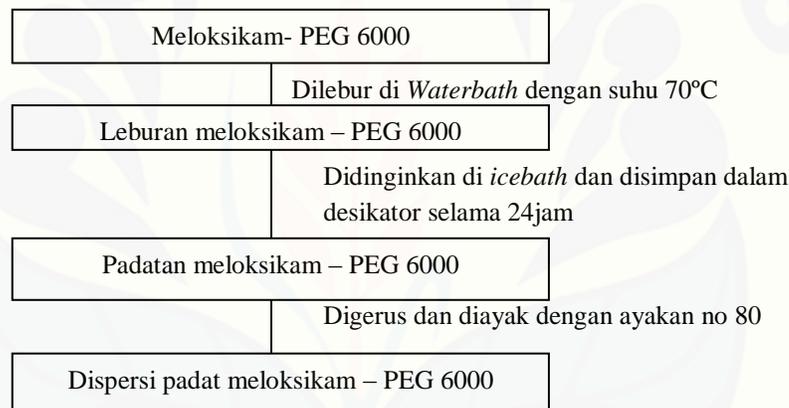


Gambar 3.1 Skema penelitian

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam

Studi pustaka digunakan untuk menentukan komposisi dispersi padat Meloksikam-PEG 6000. Komposisi dispersi padat Meloksikam-PEG 6000 1 : 8. Metode yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat adalah metode fusi atau peleburan. Metode ini dipersiapkan dengan menimbang sejumlah meloksikam dan PEG 6000 sesuai komposisi. Pembawa (PEG 6000) dicampur dengan meloksikam dan dilebur pada suhu 70°C di atas *waterbath*. Campuran ini segera didinginkan di *icebath* kemudian disimpan dalam desikator selama 24 jam sebelum dihaluskan menggunakan mortir dan stamper. Dispersi padat kemudian diayak dengan ayakan no.80. Berikut ini skema pembuatan dispersi padat meloksikam-PEG 6000.



Gambar 3.2 Skema pembuatan dispersi padat

#### 3.4.2 Pengujian FTIR dispersi Padat Meloksikam

Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui interaksi antara meloksikam dengan PEG 6000. Meloksikam murni dan 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.

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

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

### 3.4.4 Uji Keseragaman Kadar Dispersi Padat Meloksikam

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

Larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  dibuat dengan menimbang  $1,44\text{ g}$   $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $0,27\text{ g}$   $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $8\text{ g}$   $\text{NaCl}$ , dan  $0,2\text{ g}$   $\text{KCl}$  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  $\text{NaOH}$  atau  $\text{HCl}$  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  $\pm 25,0\text{ mg}$  meloksikam, dimasukkan labu ukur  $100\text{ mL}$ , 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  $250\text{ ppm}$ ). Dipipet  $4\text{ mL}$  dan dimasukkan labu ukur  $25\text{ mL}$  sehingga didapat kadar  $10\text{ ppm}$ . Diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang  $200\text{-}400\text{ nm}$ . Ditentukan panjang gelombang maksimumnya.

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

Larutan baku induk meloksikam dalam larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  ( $250\text{ ppm}$ ), dibuat pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi  $1$

ppm; 2,5 ppm; 5 ppm; 7,5 ppm; 10 ppm; 15 ppm; 20 ppm; 25 ppm. Masing-masing larutan ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva kadar meloksikam terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya.

d. Pemeriksaan Pengaruh Basis PEG 6000 Terhadap Serapan Meloksikam

Ditimbang 50 mg meloksikam dan dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 dan 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. PEG 6000 sebagai basis juga di perlakukan seperti diatas kemudian dibandingkan serapan antara Meloksikam-PEG 6000 dan PEG 6000.

e. Penentuan Kadar Meloksikam Dalam Dispersi Padat Meloksikam

Dispersi padat ditimbang setara dengan 50 mg meloksikam dan dilarutkan dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sebanyak 100 ml. Kemudian dipipet 1 ml dimasukkan dalam labu ukur 50 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. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV- Vis pada panjang gelombang maksimum. Menurut Huber (2007), rentang kadar yang memenuhi syarat pada pengujian % *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 10 ppm adalah 80-110% . Pengujian ini dilakukan dengan replikasi sebanyak 3 kali

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

Penelitian ini dilakukan berdasarkan rancangan formula *Simplex Lattice Design*. Penelitian menggunakan tiga rancangan formula dengan variabel terikat Y dan dua variabel bebas A dan B. Variabel bebas A adalah jumlah HPMC K4 dan B adalah carbopol 971. Variabel terikat Y meliputi profil pelepasan dan % *moisture content* dari sediaan transdermal *patch*. Jumlah faktor antara HPMC K4 dan carbopol

971 ditentukan berdasarkan rancangan formula optimal *Simplex Lattice Design*. Jumlah faktor berdasarkan optimasi Simplex Lattice Design dicantumkan pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Rancangan percobaan umum berdasarkan *simplex lattice design*

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

Jumlah tersebut didapat dari rancangan percobaan umum berdasarkan *simplex lattice design* yang dapat dilihat pada tabel 3.2. Sedangkan rancangan formula *patch* dapat dilihat pada tabel 3.3.

Tabel 3.2 Jumlah faktor berdasarkan metode optimasi *simplex lattice design*

Proporsi	Percobaan		
	1	2	3
HPMC	75	37,5	0
Carbopol	0	37,5	75

Tabel 3.3 Susunan Formula *Transdermal Patch* Meloksikam

Komposisi	Fungsi	Formula (mg)		
		1	2	3
Dispersi padat meloksikam	Bahan aktif	*	*	*
EC	<i>Polymer hidrofobik</i>	100	100	100
HPMC	<i>Polymer hidrofilik</i>	75	37,5	0
Carbopol	<i>Polymer hidrofilik</i>	0	37,5	75
Propilen Glikol	<i>Co-Solven</i>	150	150	150
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	150	150	150
TEA	<i>Alkalizing agent</i>	10	10	10
Jumlah		553,5	553,5	553,5

\*hasil pengujian keseragaman kadar dispersi padat yang setara dengan 7,5 mg meloksikam .

Larutan meloksikam dibuat sebanyak 5 ml dari campuran 68,5 mg dispersi padat meloksikam (\*setara dengan 7,5 mg meloksikam), 150 mg propilen glikol, 150 mg polietilen glikol, dan 6,6 mg Trietanolamin dengan pelarut etanol dan air

perbandingan 1:1. Polimer Carbopol 971, HPMC K4, dan EC dilarutkan dengan 2 ml etanol kemudian ditambahkan ke larutan meloksikam. Larutan polimer dan obat yang sudah dicampur dituang ke dalam cetakan, dikeringkan pada suhu 50°C selama 24 jam. Cetakan yang digunakan pada penelitian ini adalah cetakan bentuk lingkaran dengan diameter 3,9 cm.

#### 3.4.6 Pengujian organoleptis

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

#### 3.4.7 Pengujian Ketebalan

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

#### 3.4.8 Pengujian Bobot

Pengujian dilakukan untuk mengetahui bobot dari sediaan *patch*. Replikasi dilakukan sebanyak 5 kali. Masing-masing sediaan ditimbang, kemudian dikurangi dengan berat *backing patch* dan dihitung nilai rerata dan standar deviasi dari hasil pengukuran bobot tersebut (Yadav *et al.*, 2011)

#### 3.4.9 Pengujian Ketahanan Lipat

Pengujian ketahanan lipat bertujuan untuk menentukan kapasitas lipat dari polimer *patch* (Sharma *et al.*, 2013). Uji ini dilakukan secara manual dengan cara melipat *patch* berulang kali pada satu titik yang sama sampai rusak atau dilipat hingga 300 kali (Jhawat *et al.*, 2013). Banyaknya lipatan yang dilakukan pada titik yang sama tanpa adanya kerusakan merupakan nilai dari ketahanan lipat (Kumar *et al.*, 2013<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 (Jhawat *et al.*, 2013)

#### 3.4.10 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 (Tranggono dan Latifa., 2007)

#### 3.4.11 Pengujian Kadar Meloksikam dalam Sediaan *Patch*

##### a. Pemeriksaan Pengaruh Basis terhadap Serapan Dispersi Padat 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 ultrasonik. 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.

##### b. Pengujian Kadar Dispersi Padat Meloksikam dalam Sediaan *Patch*

*Patch* yang mengandung meloksikam dilarutkan dalam etanol 96 %. Selanjutnya diekstraksi dengan menggunakan *magnetik stirer* selama 60 menit. Larutan hasil ekstraksi kemudian disaring, dimasukkan dalam labu ukur 50 ml dan ditambah dengan etanol 96 % sampai tanda batas. Pengenceran dilakukan dengan memipet 1 ml larutan dimasukkan dalam 10 ml labu ukur kemudian ditambah dengan etanol 96 % sampai tanda batas. Secara teoritis dalam larutan mengandung meloksikam dengan konsentrasi 15 ppm. Selanjutnya amati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Blanko yang

digunakan dalam pengujian adalah larutan etanol 96 %. Rentang kadar yang memenuhi persyaratan pada pengujian % *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 15 ppm adalah 80-110% (Huber, 2007)

#### 3.4.12 Pengujian % *Moisture Content* Sediaan *Patch*

Pengujian % *moisture content* bertujuan untuk mengetahui kandungan air dalam sediaan *patch* yang dapat mempengaruhi stabilitas dari sediaan. Apabila kandungan air terlalu tinggi maka dapat menyebabkan kontaminasi mikroorganisme sehingga stabilitas sediaan akan berkurang (Shivaraj *et al.*, 2010). % *Moisture Content* yang diharapkan antara 1-10% (Kumar *et al.*, 2012) Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture Analyzer* pada suhu 100 °C

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

Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh basis *patch* terhadap bahan obat meloksikam. Basis yang digunakan merupakan kombinasi antara EC, HPMC 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 panjang gelombang meloksikam, maka hal tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi gugus fungsi yang dapat mempengaruhi efek terapi meloksikam (Anisree *et al.*, 2012).

#### 3.4.13 Uji Pelepasan Meloksikam dari Basis *Patch*

##### a. Penyiapan Alat Uji Pelepasan

Uji pelepasan 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.

b. Penyiapan Sel Difusi

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

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

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 pelepasan tersebut dilakukan selama 8 jam. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 ml pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 dan 480. Setiap pengambilan sampel dilakukan penambahan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  yang baru sebanyak 5,0 ml.

d. Penentuan nilai *Flux* Pelepasan

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

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

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

### 3.5 Analisa Data

Dari data pengujian profil pelepasan dan % *moisture content* dispersi padat meloksikam dalam sediaan *transdermal patch* didapatkan harga untuk masing-masing respon. Persamaan umum  $Y = B_a (A) + B_b (B) + B_{ab} (A) (B)$  dapat dilengkapi, sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (% *moisture content* dan profil pelepasan meloksikam). Berdasarkan persamaan yang didapat, maka dapat dihitung nilai  $B_a$ ,  $B_b$ , dan  $B_{ab}$  sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon serta efek kombinasi faktor terhadap respon. Model *Simplex Lattice Design* akan menghasilkan persamaan untuk masing-masing parameter, *contour plot*, dan *superimposed contour plot* dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.0.4.1. Formula optimum didapat dari menggabungkan *countour plot* antara kedua respon, sehingga didapat titik perpotongan pada *superimposed contour plot*. Titik perpotongan yang diperoleh merupakan formula optimum dimana memiliki laju pelepasan paling baik dan % *moisture content* yang memasuki rentang 1-10%

## BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000

Dispersi padat meloksikam dibuat dengan metode peleburan, menggunakan pembawa PEG 6000 dengan perbandingan meloksikam : PEG 6000 yaitu 1:8. Langkah pertama dalam pembuatan dispersi padat meloksikam yaitu melebur 4,2 g meloksikam dan 33,6 g PEG 6000 di atas *waterbath* pada suhu 70°C selama 4 jam dengan pengadukan sampai homogen. Leburan didinginkan di atas *icebath* sampai memadat kemudian disimpan di desikator selama 24 jam. Padatan ini digerus menggunakan mortir dan stamper kemudian diayak dengan ayakan mesh no 80. Serbuk yang dihasilkan berwarna kuning, hal ini menunjukkan bahwa meloksikam telah terdispersi dalam pembawa secara merata. Serbuk hasil pengayakan ditimbang kemudian dihitung rendemen . Hasil % *Recovery* yang didapat yaitu sebesar 98,67%. % *Recovery* yang dihasilkan tidak mencapai 100%, kehilangan masa dispersi padat ini terjadi karena ada dispersi padat yang menempel pada mortir saat penggerusan dan kehilangan bobot pada saat pengayakan. Serbuk dispersi padat ini kemudian akan dievaluasi. Hasil dispersi padat dapat dilihat pada Gambar 4.1 dan selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran A.



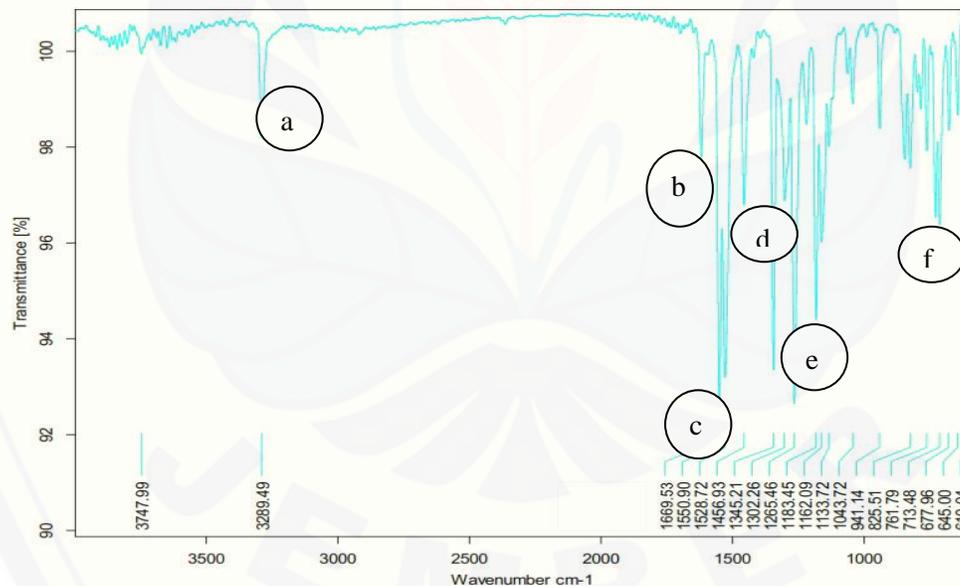
Gambar 4.1 Serbuk dispersi padat Meloksikam-PEG 6000

## 4.2 Hasil Evaluasi Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000

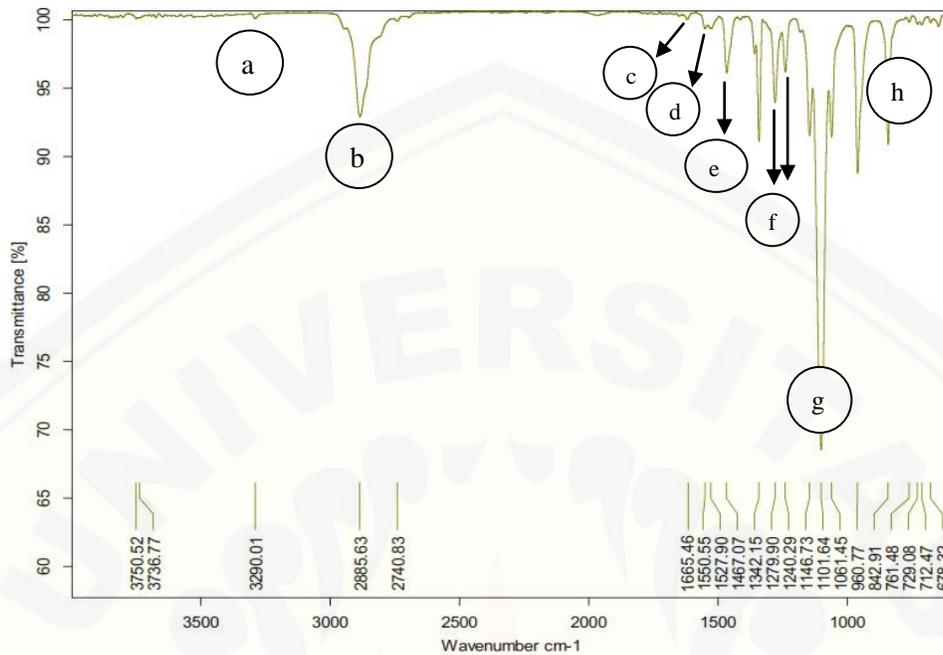
### 4.2.1 Uji FTIR

Pengujian menggunakan FTIR bertujuan untuk mengetahui kemungkinan terjadinya interaksi antara meloksikam sebagai bahan aktif dengan bahan pembawa yang digunakan yaitu PEG 6000. Hasil pengujian dengan FTIR dapat dilihat pada Gambar 4.2 dan Gambar 4.3.

Identifikasi spektra dilakukan pada panjang gelombang  $3200\text{-}3550\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus ( $-\text{OH}$ ),  $1550\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus ( $-\text{C-NH-}$ ),  $1350\text{-}1470\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus ( $\text{CH}_3$ ),  $1600\text{-}1760\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus ( $\text{C=O}$ ),  $1346\text{-}1163\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus ( $\text{S=O}$ ), dan  $675\text{-}870$  yang menunjukkan gugus ( $-\text{CH}$  aromatik dan heteroatomik) (Barhate *et al.*, 2009). Identifikasi pada rentang panjang gelombang ini dikarenakan karakteristik meloksikam dapat terlihat pada panjang gelombang tersebut.



Gambar 4.2 Hasil FTIR meloksikam murni (a)  $\lambda = 3289,49\text{ cm}^{-1}$ ; (b)  $\lambda = 1669,53\text{ cm}^{-1}$ ; (c)  $\lambda = 1550,90\text{ cm}^{-1}$ ; (d)  $\lambda = 1456,93\text{ cm}^{-1}$ ; (e)  $\lambda = 1265,46\text{ cm}^{-1}$ ; (f)  $\lambda = 610,04\text{ cm}^{-1} - 825,51\text{ cm}^{-1}$



Gambar 4.3 Hasil FTIR dispersi padat (a)  $\lambda = 3290,01 \text{ cm}^{-1}$ ; (b)  $\lambda = 2885,63 \text{ cm}^{-1}$ ; (c)  $\lambda = 1665,46 \text{ cm}^{-1}$ ; (d)  $\lambda = 1550,55 \text{ cm}^{-1}$ ; (e)  $\lambda = 1467,07 \text{ cm}^{-1}$ ; (f)  $\lambda = 1279,90 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\lambda = 1240,29 \text{ cm}^{-1}$ ; (g)  $\lambda = 1101,64 \text{ cm}^{-1}$ ; (h)  $\lambda = 676,32 \text{ cm}^{-1} - 842,91 \text{ cm}^{-1}$

Tabel 4.1 Hasil FTIR meloksikam murni dan dispersi padat meloksikam

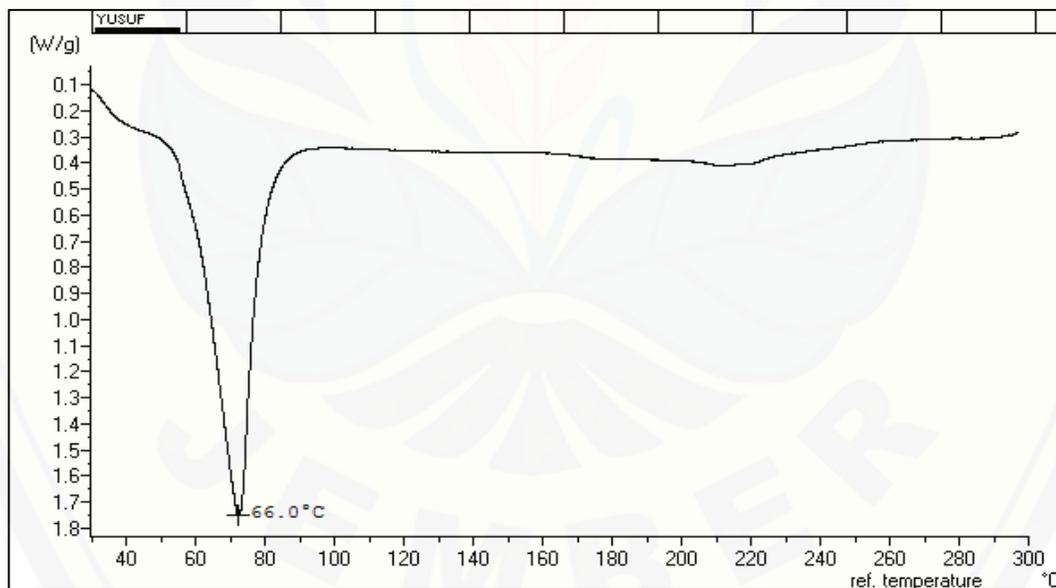
Gugus Fungsi	Panjang gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ )	
	Meloksikam	Dispersi Padat
-OH	3289,49	3290,01
C=O	1669,53	1665,46
-C-NH	1550,90	1550,55
CH <sub>3</sub>	1456,93	1467,07
S=O	1265,46	1240,29
CH-	610,04 – 825,51	676,32-842,91
C-O-		1101,64
C-H (alkana)		2885,63

Hasil pengujian FTIR meloksikam murni dan dispersi padat meloksikam menunjukkan bahwa spektra yang teridentifikasi sudah masuk ke dalam rentang spektra karakteristik meloksikam. Hasil FTIR dispersi padat meloksikam menunjukkan adanya penambahan gugus fungsi (C-H alkana) pada panjang

gelombang  $2885,63 \text{ cm}^{-1}$  dan gugus fungsi (C-O) pada panjang gelombang  $1101,64 \text{ cm}^{-1}$ . Kedua gugus fungsi ini merupakan gugus fungsi dari basis yang digunakan yaitu PEG 6000. Hasil pengujian dengan FTIR dapat dikatakan bahwa pembuatan meloksikam dalam bentuk dispersi padat dengan menggunakan bahan pembawa PEG 6000 tidak membentuk interaksi yang dapat mengubah gugus fungsi meloksikam dan tidak mempengaruhi efek terapi meloksikam.

#### 4.2.2 Pengujian DTA (*Differential Thermal Analysis*) Dispersi Padat Meloksikam

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



Gambar 4.4 Hasil DTA Dispersi padat meloksikam

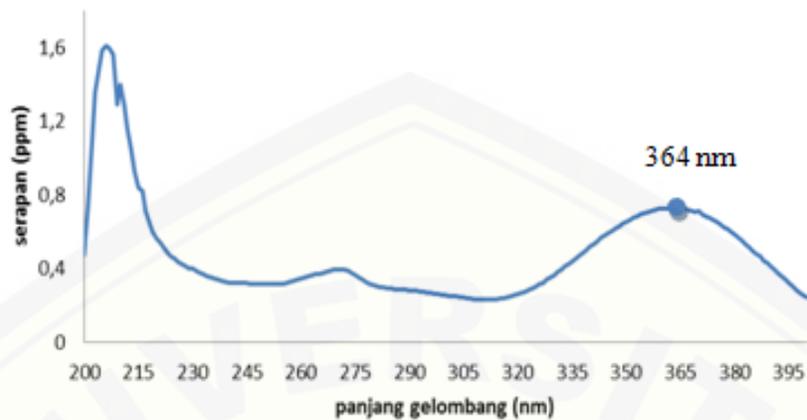
Pengujian DTA dilakukan dengan menimbang  $\pm 17 \text{ mg}$  dispersi padat meloksikam dan dimasukkan kedalam *aluminium pan* yang kedap udara. *Aluminium*

*pan* diletakkan dalam alat DTA pada *set* suhu antara 30-300°C dengan kecepatan kenaikan suhu 10 °C per menit. Hasil pengujian DTA menunjukkan termogram dispersi padat meloksikam mempunyai puncak endotermik sebesar 66 °C. Berdasarkan Moffat *et al* (2005) menyatakan bahwa kristal meloksikam memiliki titik leleh 254 °C, sedangkan berdasarkan Rowe *et al* (2009) PEG 6000 akan meleleh pada suhu 55-63 °C. Hasil ini menunjukkan bahwa terjadi penurunan titik leleh dispersi padat meloksikam. Adanya penurunan titik leleh tersebut dapat mengindikasikan adanya perubahan bahan obat dari kristal menjadi bentuk amorf. Perubahan bentuk ini terjadi karena proses rekristalisasi yang terjadi secara cepat. Obat yang berada dalam keadaan amorf memiliki kelarutan yang lebih tinggi karena tidak ada energi yang dibutuhkan untuk memecah kristal selama proses pelarutan.

#### 4.2.3 Uji Keseragaman Kadar

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

Panjang gelombang maksimum meloksikam dalam larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  ditentukan dengan membuat larutan meloksikam konsentrasi 15,00 ppm dalam dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  kemudian diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa meloksikam memberikan serapan maksimum sebesar 0,729 pada panjang gelombang 364 nm. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa panjang gelombang maksimum meloksikam adalah 364 nm. Kurva serapan ultraviolet meloksikam dapat dilihat pada Gambar 4.5 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran B.



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

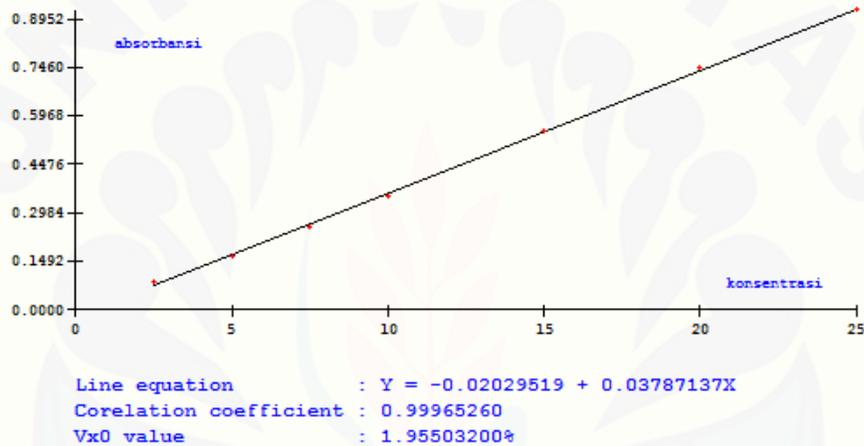
b. Hasil Pembuatan Kurva Baku Meloksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH  $7,4 \pm 0,05$

Pembuatan kurva baku meloksikam dilakukan dengan membuat beberapa larutan baku meloksikam dalam beberapa konsentrasi yaitu 1 ppm; 2,5 ppm; 5 ppm; 7,5 ppm; 10 ppm; 15 ppm; 20 ppm dan 25 ppm. Pembuatan larutan baku tersebut dilakukan dengan melakukan pengenceran terhadap larutan baku induk meloksikam 250 ppm. Selanjutnya kurva baku ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 364 nm. Kurva baku meloksikam dapat dilihat pada Tabel 4.2 dan kurva baku meloksikam dapat dilihat pada Gambar 4.6 dan selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran C.

Tabel 4.2 Serapan larutan baku meloksikam

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

Hasil pengukuran kurva baku meloksikam dalam larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  diperoleh suatu persamaan regresi linier yaitu  $y = 0,0379x - 0,0203$  dengan nilai  $r = 0,9996$ ; sedangkan nilai  $V_{x0} = 1,955$  dan nilai  $X_p = 1,1608$ . Nilai  $r$  dikatakan baik apabila mendekati 1, nilai  $V_{x0}$  dikatakan baik berada dalam rentang 0 – 5 dan nilai  $X_p$  dikatakan baik apabila lebih kecil dari konsentrasi terendah larutan kurva baku yang digunakan. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran C.

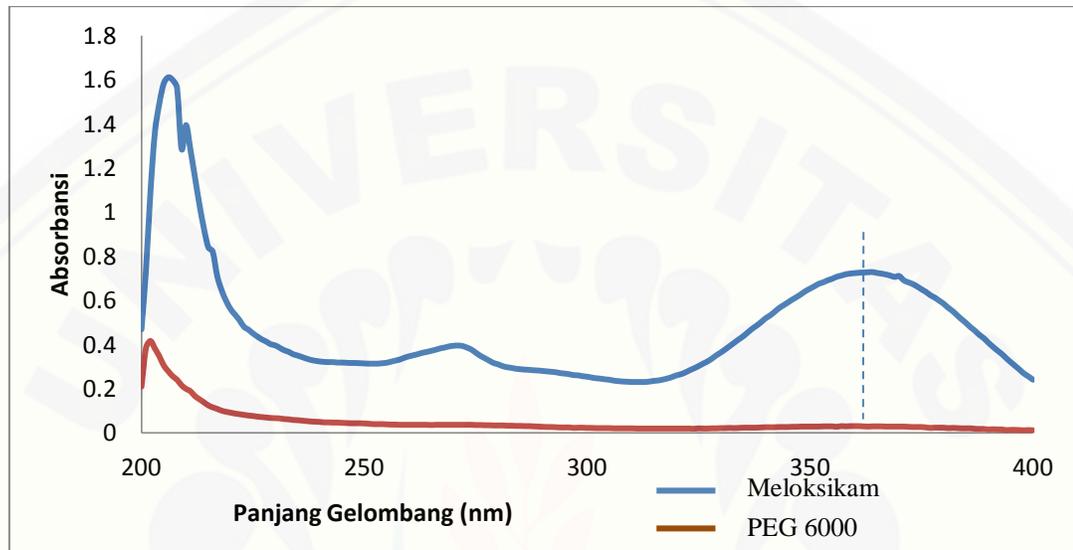


Gambar 4.6 Kurva baku meloksikam dalam dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$

c. Pengaruh PEG 6000 Terhadap Serapan Meloksikam dalam Dispersi Padat Meloksikam

Pengujian pengaruh PEG 6000 terhadap serapan meloksikam dalam dispersi padat dilakukan untuk mengetahui apakah PEG 6000 juga memiliki serapan pada panjang gelombang maksimal meloksikam. Hal ini perlu dilakukan karena jika basis PEG 6000 juga memiliki serapan pada panjang gelombang meloksikam maka akan mengganggu nilai absorbansi dan pengukuran kadar meloksikam yang terlepas. Meloksikam dan PEG 6000 yang telah dipreparasi diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil uji

menunjukkan bahwa PEG 6000 tidak menunjukkan serapan pada panjang gelombang maksimum meloksikam, sehingga PEG 6000 tidak mempengaruhi serapan meloksikam. Perbandingan kurva serapan antara meloksikam dengan PEG 6000 dalam dapar fosfat salin dapat dilihat pada Gambar 4.7.



Gambar 4.7 Kurva pengaruh basis dispersi padat terhadap serapan meloksikam

d. Hasil Keseragaman Kadar Meloksikam dalam Dispersi Padat Meloksikam

Pengujian keseragaman kadar dilakukan untuk mengetahui kadar meloksikam dalam dispersi padat. Dispersi padat yang telah dipreparasi diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 364 nm. Nilai serapan yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan regresi linier untuk mengetahui kadar meloksikam dalam dispersi padat. Pengujian kadar ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi kemudian dihitung nilai rata-rata % *Recovery*. Larutan meloksikam yang diuji memiliki konsentrasi 10 ppm, sehingga rentang kadar yang dipersyaratkan pada pengujian % *Recovery* bahan aktif sediaan yaitu 80-110% (Huber., 2007). Nilai rata-rata % *Recovery* inilah yang menentukan jumlah dispersi padat yang akan digunakan dalam formula *patch*. Hasil pengujian keseragaman kandungan dapat dilihat pada Tabel 4.3 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran D.

Tabel 4.3 Hasil Keseragaman Kadar Meloksikam dalam Dispersi Padat Meloksikam

	Kadar (ppm)	% Recovery
Replikasi 1	9,745	97,450 %
Replikasi 2	9,853	98,530%
Replikasi 3	9,906	99,060%
Rata-rata $\pm$ SD		98,347% $\pm$ 0,082

Dari hasil penujian ini didapatkan % *Recovery* sebesar 98,347%. Hasil perhitungan % *Recovery* pada penelitian ini sudah memenuhi rentang kadar yang dipersyaratkan yakni 80-110 %. Nilai rata-rata % *Recovery* akan digunakan untuk menentukan jumlah yang diperlukan dispersi padat meloksikam sehingga setara dengan 7,5 mg meloksikam dalam formula *patch*. Dari perhitungan pada lampiran diperoleh jumlah dispersi padat yang setara dengan 7,5 mg meloksikam sebanyak 68,5 mg.

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

*Patch* dibuat dalam tiga formula yang dirancang dengan menggunakan metode optimasi *Simplex Lattice Design*. Rancangan formula tersebut dilakukan dengan mengubah secara bersamaan komposisi variabel bebas dan menjaga total konsentrasi tetap konstan. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan dua variabel bebas yaitu polimer Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) dan Carbopol. Komposisi HPMC dan Carbopol berdasarkan metode *Simplex Lattice Design* dapat dilihat pada Tabel 4.4.

Langkah pertama pada pembuatan *patch* dispersi padat meloksikam ini adalah membuat larutan meloksikam sebanyak 5ml. Larutan ini dibuat dengan mencampur 68,5 mg dispersi padat meloksikam (setara dengan 7,5 mg meloksikam), 150 mg propilenglikol, 150 mg PEG 400, dan 12,5 mg trietanolamin dengan pelarut etanol dan air dengan perbandingan 1:1 sampai volume larutan mencapai 5 ml kemudian diaduk sampai larut. Larutan yang dihasilkan berwarna kuning bening yang merupakan warna meloksikam yang telah larut. Pada larutan ini propilenglikol

berfungsi sebagai *co-solvent* yang dapat meningkatkan kelarutan meloksikam. PEG 400 berfungsi sebagai *Plasticizer*. Dan trietanolamin berfungsi untuk menjadikan sediaan memiliki pH yang sesuai dengan pH kulit yaitu 4,5-6,5.

Tabel 4.4 Komposisi HPMC dan Carbopol

Formula	Komposisi (mg)	
	HPMC	Carbopol
1	75	0
2	37,5	37,5
3	0	75

Polimer EC dilarutkan dengan sedikit etanol, kemudian ditambahkan dengan polimer HPMC, Carbopol dan 5 ml larutan meloksikam. Campuran kemudian diaduk sampai homogen dan didiamkan selama 24 jam. Campuran yang telah didiamkan dicetak ke cetakan yang berisi backing kemudian di oven selama 24 jam pada suhu 50°C. Hasil sediaan *patch* dispersi padat meloksikam yang dibuat akan dievaluasi.

#### 4.4 Hasil Evaluasi Sediaan *Patch* Dispersi Padat Meloksikam

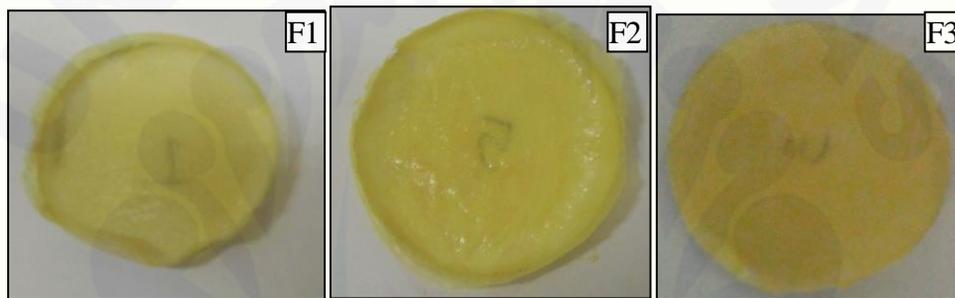
##### 4.4.1 Uji Organoleptis

Pengujian organoleptis dilakukan secara visual untuk mengetahui kondisi estetika *patch*. Pengujian ini meliputi bentuk, warna, bau, dan kondisi permukaan dari masing-masing formula. Pengujian ini dilakukan oleh 4 orang agar menjamin keselarasan hasil dari kondisi *patch* secara visual. Hasil pengujian organoleptis dapat dilihat pada tabel 4.5.

Tabel 4.5 Hasil pengujian organoleptis sediaan *patch*

Formula	Bentuk	Bau	Warna	Kondisi Permukaan
1	<i>Patch</i>	Tidak berbau	Kuning	Kering, Tidak retak
2	<i>Patch</i>	Tidak berbau	Kuning	Kering, Tidak retak
3	<i>Patch</i>	Tidak berbau	Kuning	Kering, Tidak retak

Hasil pengujian organoleptis menunjukkan bahwa sediaan *patch* berbentuk bulat seperti cetakan *patch* yang digunakan, tidak menimbulkan bau, dan berwarna kuning yang menunjukkan meloksikam telah tersebar merata di atas permukaan backing *patch* secara homogen. Sediaan *patch* yang dihasilkan mempunyai permukaan yang kering dan tidak retak. Kondisi ini menunjukkan bahwa proses pengeringan selama 24 jam pada suhu 50°C merupakan kondisi yang optimum dalam pembuatan *patch* dispersi padat meloksikam ini. Gambar sediaan *patch* dapat dilihat dalam Gambar 4.8.



Gambar 4.8 Sediaan *patch* dispersi padat meloksikam

#### 4.4.2 Pengujian Ketebalan

Pengujian ketebalan *patch* dilakukan dengan mengukur *patch* pada 5 titik yang berbeda dengan menggunakan jangka sorong. Rata-rata ketebalan dan standar deviasi dihitung untuk memastikan ketebalan pada tiap-tiap *patch*. Pengujian ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi dan dihitung nilai SD tiap formula. Ketebalan *patch* yang berbeda dapat dipengaruhi oleh teknik penuangan larutan *patch* ke dalam cetakan, dan juga jenis polimer yang digunakan. Hasil pengujian ketebalan dapat dilihat pada Tabel 4.6, dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran E.

Tabel 4.6 Hasil Pengujian Ketebalan *Patch*

Replikasi	Ketebalan <i>Patch</i> (cm)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	0,062	0,064	0,064
2	0,062	0,062	0,064
3	0,062	0,064	0,064
Rata-rata $\pm$ SD	0,062 $\pm$ 0	0,063 $\pm$ 0,001	0,064 $\pm$ 0

Dilihat dari tabel bahwa ketebalan *patch* dalam pengujian ini berkisar antara 0,060-0,068 cm. Hasil pengujian tiap-tiap formula menunjukkan bahwa  $F1 < F2 < F3$ . Formula 1 memiliki rata-rata ketebalan 0,062 cm  $\pm$  SD 0; formula 2 memiliki rata-rata ketebalan 0,063 cm  $\pm$  SD 0,001 dan formula 3 memiliki rata-rata ketebalan 0,064 cm  $\pm$  SD 0. Kecilnya nilai SD dari ketiga formula menunjukkan bahwa ketebalan antar permukaan dari masing-masing *patch* seragam. Faktor yang mempengaruhi perbedaan ketebalan antar formula yaitu sifat fisika kimia dari polimer penyusunnya. Pada formula 3 memiliki nilai ketebalan paling tinggi dibandingkan formula 1 dan formula 2. Hal ini dikarenakan pada formula 3 menggunakan polimer Carbopol dalam jumlah paling banyak. Carbopol memiliki sifat *swelling* yang tinggi, sehingga akan mengembang apabila dilarutkan dengan pelarut yang sesuai (Rowe *et al.*, 2009). Semakin tinggi jumlah Carbopol yang digunakan maka *patch* yang dihasilkan akan semakin tebal.

#### 4.4.3 Pengujian Bobot

Pengujian bobot dilakukan untuk mengetahui keseragaman bobot dari tiap-tiap *patch* dan untuk memastikan bahwa *patch* yang dihasilkan memiliki bobot yang sesuai dengan yang diinginkan. Bobot yang diinginkan sebesar  $\pm 553,5$  mg yang merupakan bobot total sediaan. Pengujian ini dilakukan dengan menimbang bobot masing-masing *patch* yang dipilih secara acak, kemudian dihitung rata-rata bobot dan *standart deviasi* hasil pengukurannya (Sharma *et al.*, 2013). Hasil dari pengujian bobot *patch* dapat dilihat pada Tabel 4.7 dan selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran F.

Bobot *patch* pada penelitian ini antara 0,43-0,48 mg. Hasil pengujian bobot menunjukkan bahwa sediaan memiliki bobot rata-rata tidak mencapai 553,5 mg. Kurangnya bobot sediaan dikarenakan banyaknya bahan yang tertinggal selama proses pencampuran dan penuangan ke dalam cetakan.

Tabel 4.7 Hasil pengujian bobot *patch*

<i>Patch</i>	Bobot (g) <i>patch</i>		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	0,430	0,480	0,430
2	0,450	0,460	0,440
3	0,430	0,460	0,440
4	0,440	0,460	0,440
5	0,450	0,470	0,430
Rata-rata $\pm$ SD	0,440 $\pm$ 0,010	0,466 $\pm$ 0,009	0,436 $\pm$ 0,005

#### 4.4.4 Pengujian Ketahanan Lipat

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui ketahanan lipat dari masing-masing formula sediaan *patch*. Ketahanan lipat dapat menunjukkan kemampuan dari *Plasticizer* yang digunakan yaitu PEG 400. Pengujian ini dilakukan secara manual dengan melipat *patch* pada satu titik secara berulang hingga terjadi keretakan atau kerusakan lain pada permukaan sediaan *patch*. Hasil pengujian ketahanan lipat dapat dilihat pada Tabel 4.8.

Tabel 4.8 Hasil pengujian ketahanan lipat

Replikasi	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	>600	>600	>600
2	>600	>600	>600
3	>600	>600	>600

Hasil dari pengujian ketahanan lipat menunjukkan nilai ketahanan lipat dari ketiga formula lebih dari 600 kali lipatan. Hal ini disebabkan pada saat pengujian mencapai nilai lebih dari 300 kali, *Patch* masih dalam keadaan baik, tidak rusak maupun retak. Dari hasil pengujian ini dapat diketahui bahwa *patch* yang dihasilkan sudah sesuai persyaratan, yakni polimer tidak rusak dengan dilipat lebih dari 300 kali (Jhawati *et al.*, 2013).

#### 4.4.5 Pengujian pH Permukaan

Pengujian pH dilakukan untuk mengetahui pH sediaan dan memastikan bahwa pH sediaan memenuhi kriteria rentang pH yang dapat ditoleransi kulit. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui pH permukaan dari masing-masing formula sediaan *patch* dengan menggunakan pH Meter. Hasil pengujian pH permukaan dapat dilihat pada Tabel 4.9.

Tabel 4.9 Hasil pengujian pH permukaan *patch*

Replikasi	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	6,01	4,72	4,61
2	6,02	4,74	4,61
3	6,06	4,73	4,63
Rata-rata ± SD	6,03 ± 0,026	4,72 ± 0,01	4,61 ± 0,12

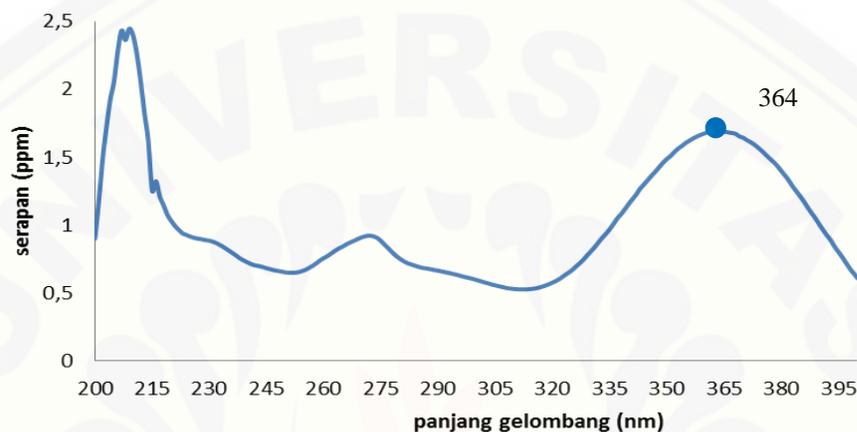
Pada Tabel 4.9 dapat dilihat bahwa pH sediaan yang dihasilkan dari ketiga formula telah memenuhi kriteria rentang pH yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5 – 6,5 (Tranggono & Latifa., 2007). Faktor yang mempengaruhi pH akhir dari sediaan adalah pH masing-masing polimer. Formula 3 memiliki pH yang lebih asam dibandingkan dengan formula lainnya, ini disebabkan komposisi carbopol paling banyak terdapat pada formula 3. Carbopol memiliki sifat yang lebih asam dari pada HPMC. Carbopol memiliki pH 2,5-3,0 dalam konsentrasi 1 % w/v dalam air sedangkan HPMC memiliki pH 5,5-8,0 dalam konsentrasi 1 % w/v dalam air (Rowe *et al.*, 2009).

#### 4.4.6 Pengujian Kadar Meloksikam

##### a. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Meloksikam dalam Etanol 96%

Panjang gelombang maksimum meloksikam dalam larutan etanol 96% ditentukan dengan membuat larutan meloksikam konsentrasi 15,00 ppm dalam etanol 96% kemudian diamati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa meloksikam

memberikan serapan maksimum sebesar 0,729 pada panjang gelombang 364 nm. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa panjang gelombang maksimum meloksikam adalah 364 nm (Shivappa *et al.*, 2011). Kurva serapan ultraviolet meloksikam dapat dilihat pada Gambar 4.9 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran G



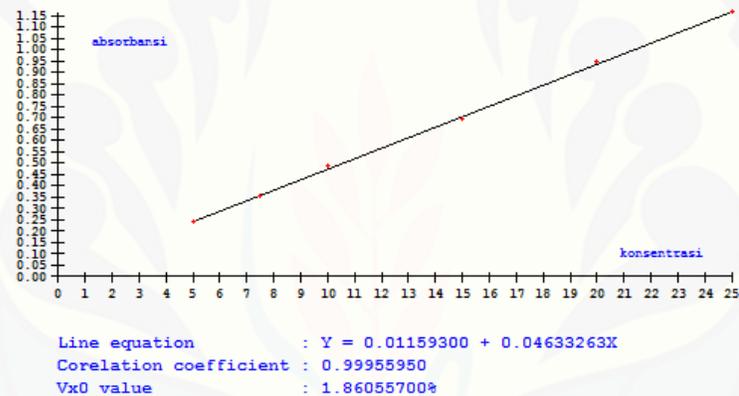
Gambar 4.9 Kurva penetapan panjang gelombang maksimum meloksikam dalam etanol 96%

b. Hasil Pembuatan Kurva Baku Meloksikam dalam Etanol 96%

Pembuatan kurva baku meloksikam dalam larutan etanol 96 % dilakukan dengan membuat larutan meloksikam pada enam titik konsentrasi, diantaranya 5 ppm; 7,5 ppm; 10 ppm; 15 ppm; 20 ppm; dan 25 ppm. Selanjutnya masing-masing larutan ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 364 nm. Hasil pengukuran kurva baku meloksikam dalam larutan etanol 96 % diperoleh suatu persamaan regresi linier yaitu  $y = 0,0464x + 0,0113$  dengan nilai  $r = 0,9995$ , nilai  $V_{x0} = 1,8605$  dan nilai  $X_p = 1,4379$ . Nilai  $r$  dikatakan baik apabila mendekati 1, nilai  $V_{x0}$  dikatakan baik berada dalam rentang 0 – 5 dan nilai  $X_p$  dikatakan baik apabila lebih kecil dari konsentrasi terendah larutan kurva baku yang digunakan. Hasil kurva baku meloksikam dalam larutan etanol 96 % dapat dilihat pada Tabel 4.10, Gambar 4.10 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran H.

Tabel 4.10 Kurva baku meloksikam dalam etanol 96%

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

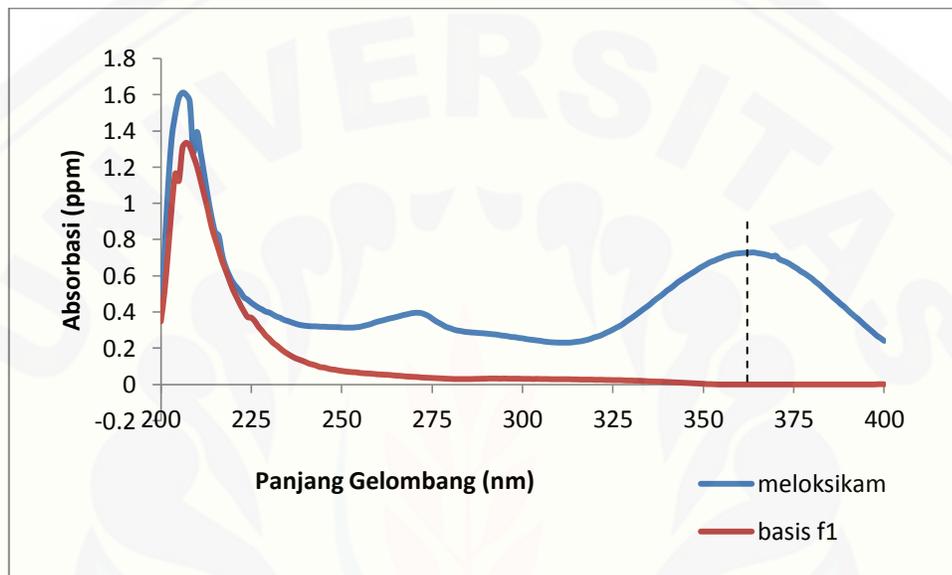


Gambar 4.10 Kurva baku meloksikam dalam larutan etanol 96%

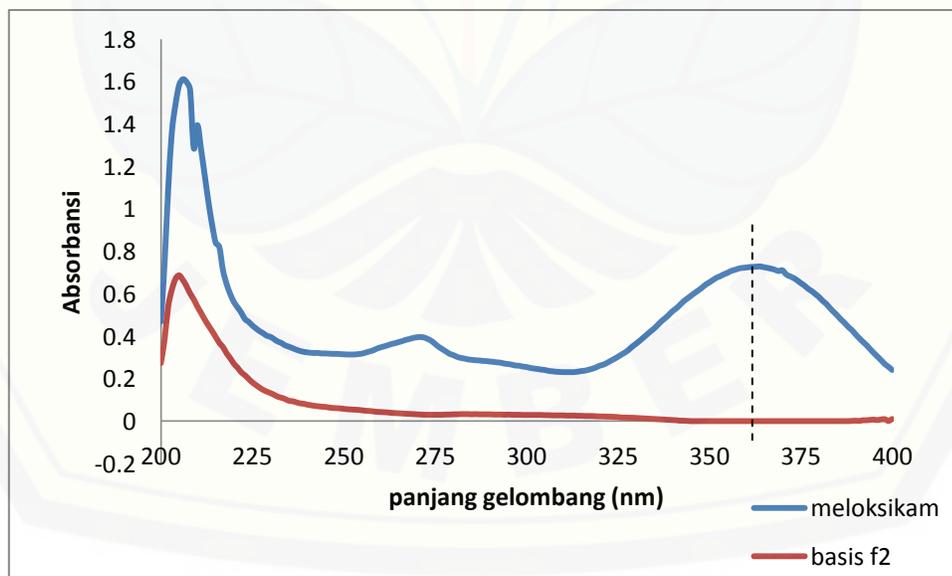
c. Pengaruh Basis Terhadap Serapan Meloksikam dalam *Patch*

Pengujian pengaruh basis *patch* terhadap serapan meloksikam dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya serapan yang dihasilkan oleh basis pada panjang gelombang 200-400 nm yang dapat mempengaruhi serapan meloksikam pada panjang gelombang maksimumnya. Basis yang digunakan dalam formula yaitu EC, HPMC dan Carbopol. Hasil dari pengujian ini diharapkan tidak adanya serapan basis pada panjang gelombang maksimum meloksikam sehingga tidak mempengaruhi serapan dan kadar meloksikam. Basis *patch* diekstraksi dengan etanol 96 % dengan bantuan magnetik stirer selama 60 menit dan diamati serapannya dengan spektrofotometri UV-Vis. Hasil pengujian pengaruh basis *patch* terhadap serapan meloksikam

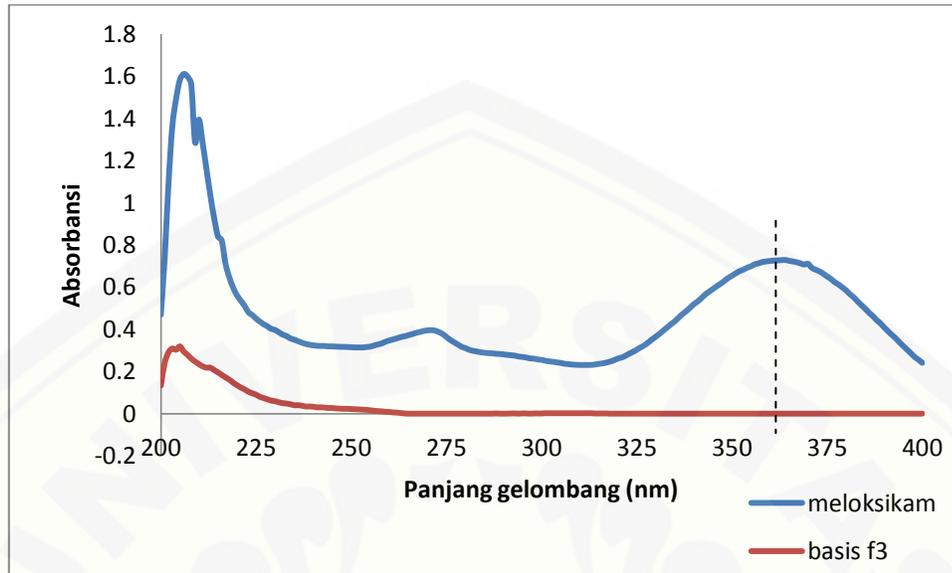
menunjukkan bahwa basis *patch* yaitu EC, HPMC dan Carbopol tidak menunjukkan adanya serapan pada panjang gelombang maksimum meloksikam, sehingga tidak akan mempengaruhi absorpsi meloksikam. Perbandingan kurva serapan antara meloksikam dengan basis *patch* tanpa meloksikam dalam etanol 96 % dapat dilihat pada Gambar 4.11 – 4.13.



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



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



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

d. Hasil Pengujian Kadar Meloksikam dalam Sediaan *Patch*

Pengujian keseragaman kadar dilakukan untuk mengetahui keseragaman kadar meloksikam dalam sediaan *patch*. *Patch* di ekstraksi dengan menggunakan etanol 96 % dengan bantuan magnetik stirer selama 60 menit, kemudian dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 364 nm. Pengujian ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi pada tiap-tiap formula, dan selanjutnya dihitung nilai SD dan CV tiap formula. Secara teoritis dalam larutan mengandung meloksikam dengan konsentrasi 15 ppm. Menurut Huber (2007), rentang kadar yang dipersyaratkan pada pengujian % *Recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi 15 ppm adalah 80-110% dengan nilai CV kurang dari 7,3 %. Hasil keseragaman kadar *patch* dapat dilihat pada Tabel 4.11 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran I.

Tabel 4.11 Kadar meloksikam dalam *Patch*

Replikasi	Kadar Meloksikam (%)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	103,00%	98,53%	98,73%
2	100,33%	102,00%	101,73%
3	99,27%	101,67%	101,93%
Rata-rata ± SD	100,87% ± 1,92%	100,73% ± 1,91%	100,80% ± 1,79%
CV	1,91%	1,90%	1,78%

Tabel 4.11 dapat diketahui bahwa keseragaman kadar *patch* berkisar antara 100,73% – 100,87 %, sehingga dari ketiga formula telah memenuhi rentang yang dipersyaratkan yaitu 80-110%. Sedangkan nilai CV berkisar antara 1,78 – 1,91 %, dan ketiga formula juga sudah memenuhi rentang persyaratan nilai CV yaitu kurang dari 7,3 % (Huber, 2007).

#### 4.4.7 Pengujian % *Moisture content*

Salah satu syarat sediaan *patch* adalah mengandung sedikit air sehingga dilakukan uji % *moisture content* untuk mengetahui besar kandungan air pada sediaan *patch*. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui besar kandungan air pada sediaan *patch* yang dapat mempengaruhi efektivitasnya karena kadar air yang besar dapat mempengaruhi pertumbuhan mikroba. Pengujian % *moisture content* ini dilakukan sebanyak 3 kali replikasi kemudian dihitung nilai CV-nya. Hasil pengujian % *moisture content* dapat dilihat pada Tabel 4.12 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran J.

Tabel 4.12 Hasil pengujian % *moisture content* sediaan *patch* meloksikam

Replikasi	Formula1	Formula 2	Formula 3
1	3,20%	4,13%	5,14%
2	3,19%	4,16%	5,18%
3	3,16%	4,14%	5,18%
Rata-rata ± SD	3,18% ± 0,02 %	4,15 % ± 0,1%	5,17 % ± 0,03%
CV	0,60 %	0,26 %	0,53%

Studi fisika kimia % *moisture content* menunjukkan stabilitas suatu sediaan *patch*. Penyerapan air dari polimer yang terdapat dalam *patch* akan mempengaruhi sifat mekanik dan profil pelepasan obat. Kapasitas penyerapan air dari sediaan *patch* tergantung dari *Plasticizer* dan polimer yang digunakan. *Plasticizer* yang digunakan adalah PEG 400 yang bersifat hidrofilik sehingga akan membantu meningkatkan % *moisture content* (Snejdrova dan Dittrich., 2012). Polimer hidrofilik pada formula *patch* lebih banyak dibandingkan dengan polimer hidrofobik, sehingga akan mempengaruhi % *moisture content* sediaan *patch*. Propilenglikol, Carbopol, dan HPMC memiliki sifat higroskopis yang lebih mudah untuk menyerap kelembapan dari lingkungan sekitar, sehingga mempengaruhi % *moisture content* (Rowe *et al.*, 2009).

Sediaan *patch* yang baik memiliki sedikit kandungan air dengan rentang antara 1-10 % (Kumar *et al.*, 2012). Dari hasil percobaan, dapat kita ketahui bahwa F1, F2, dan F3 memenuhi persyaratan sediaan *patch* yang baik. Berdasarkan Tabel dapat dilihat bahwa % *moisture content* meningkat dari F3>F2>F1. Peningkatan % *moisture content* pada formula disebabkan karena peningkatan komposisi polimer Carbopol pada formula yaitu F3>F2>F1. Berdasarkan data pengujian % *moisture content patch* melokasikan maka didapat persamaan:

*Final Equation in Term of Real Component:*

$$Y_1 = 3,183 A + 5,167 B - 0,127 A \cdot B$$

Keterangan: Y = *moisture content* (%)

A = proporsi HPMC yang digunakan

B = proporsi Carbopol yang digunakan

*Final Equation in Term of Actual Component:*

$$Y_1 = 0,235 A + 0,381 B - 6,899E A \cdot B$$

Keterangan: Y = *moisture content* (%)

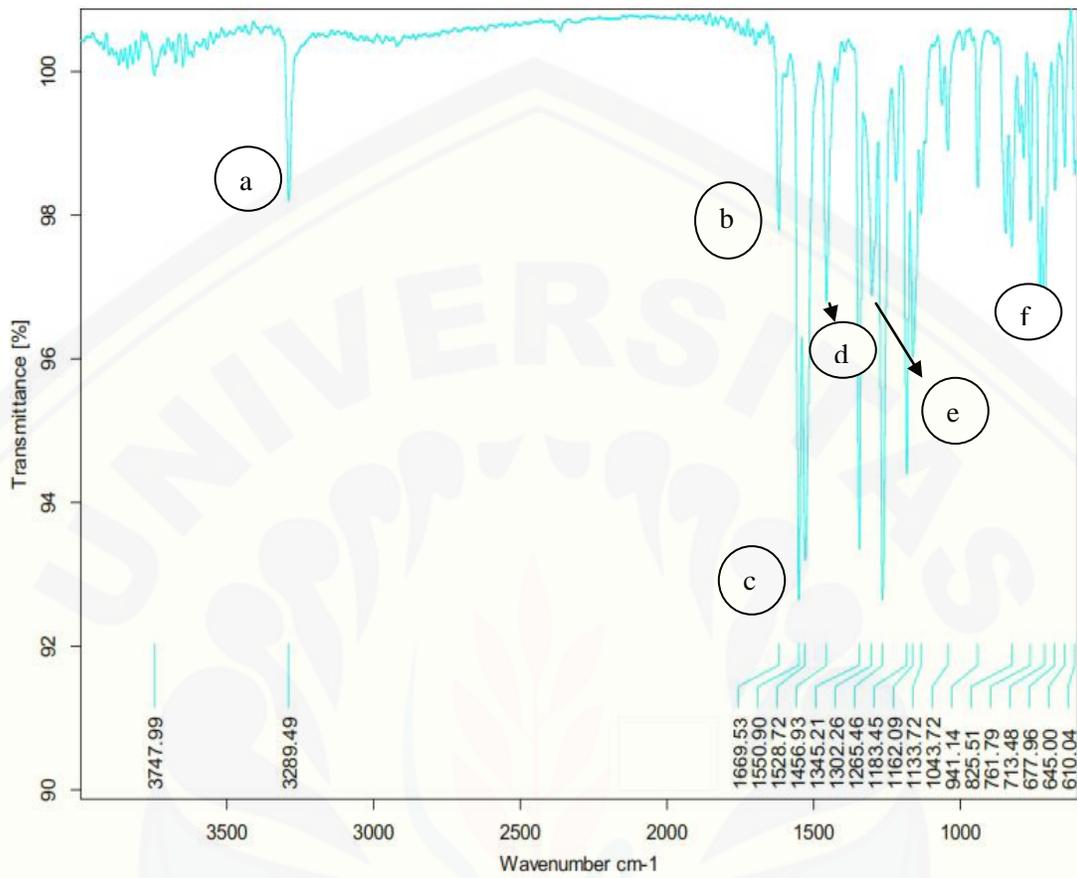
A = jumlah HPMC yang digunakan (%)

B = jumlah Carbopol yang digunakan (%)

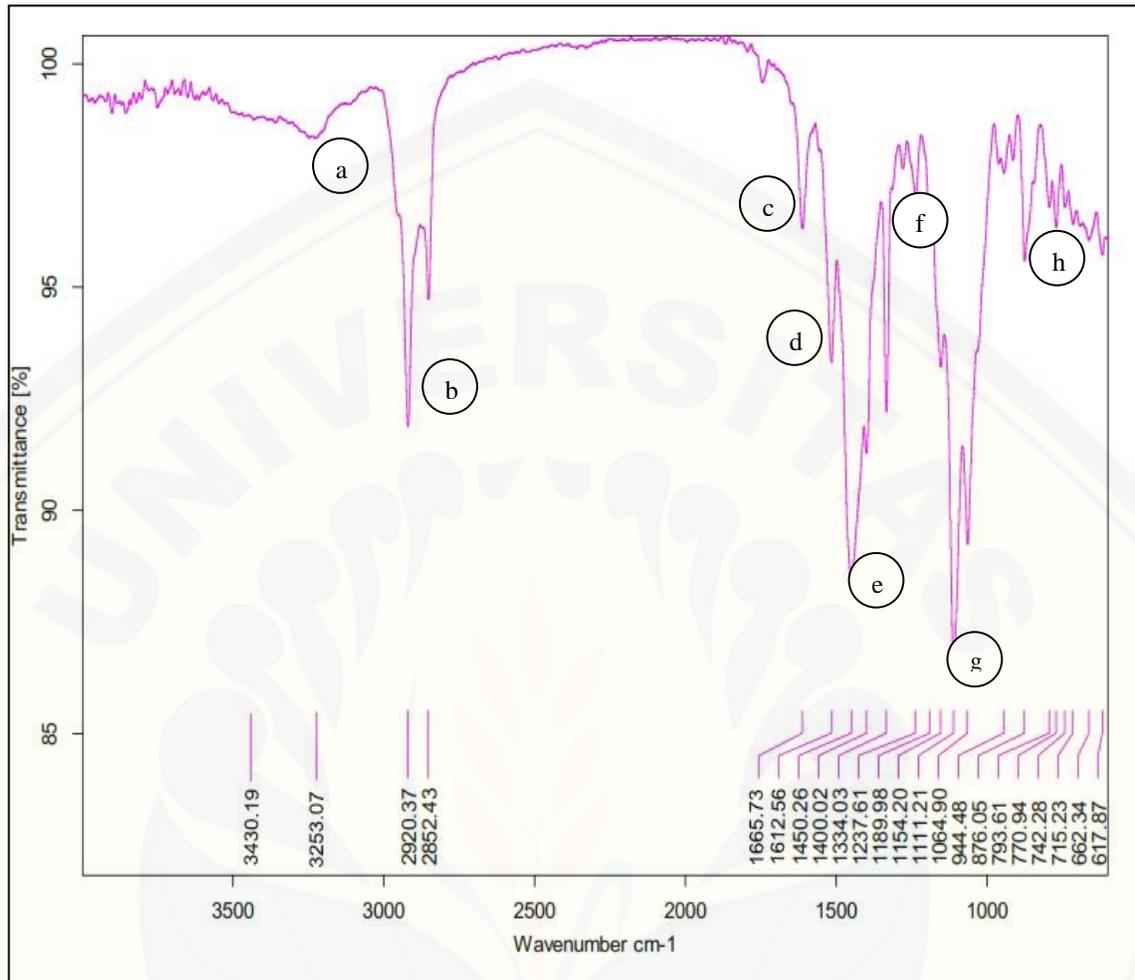
Berdasarkan nilai koefisien dari persamaan di atas, maka penggunaan polimer HPMC (3,183) dan Carbopol (5,167) sebagai basis dapat meningkatkan nilai % *moisture content*, sedangkan interaksi antara HPMC dan Carbopol (-0,127) dapat menurunkan nilai % *moisture content* sediaan *patch* meloksikam. Carbopol (5,167) berpengaruh memberikan nilai % *moisture content* yang lebih tinggi dibandingkan HPMC (3,183). Berdasarkan Rowe *et al* tahun (2009), peningkatan nilai % *moisture content* pada formula 3 dikarenakan carbopol memiliki sifat higroskopis yang lebih tinggi daripada HPMC.

#### 4.4.8 Pengujian FTIR

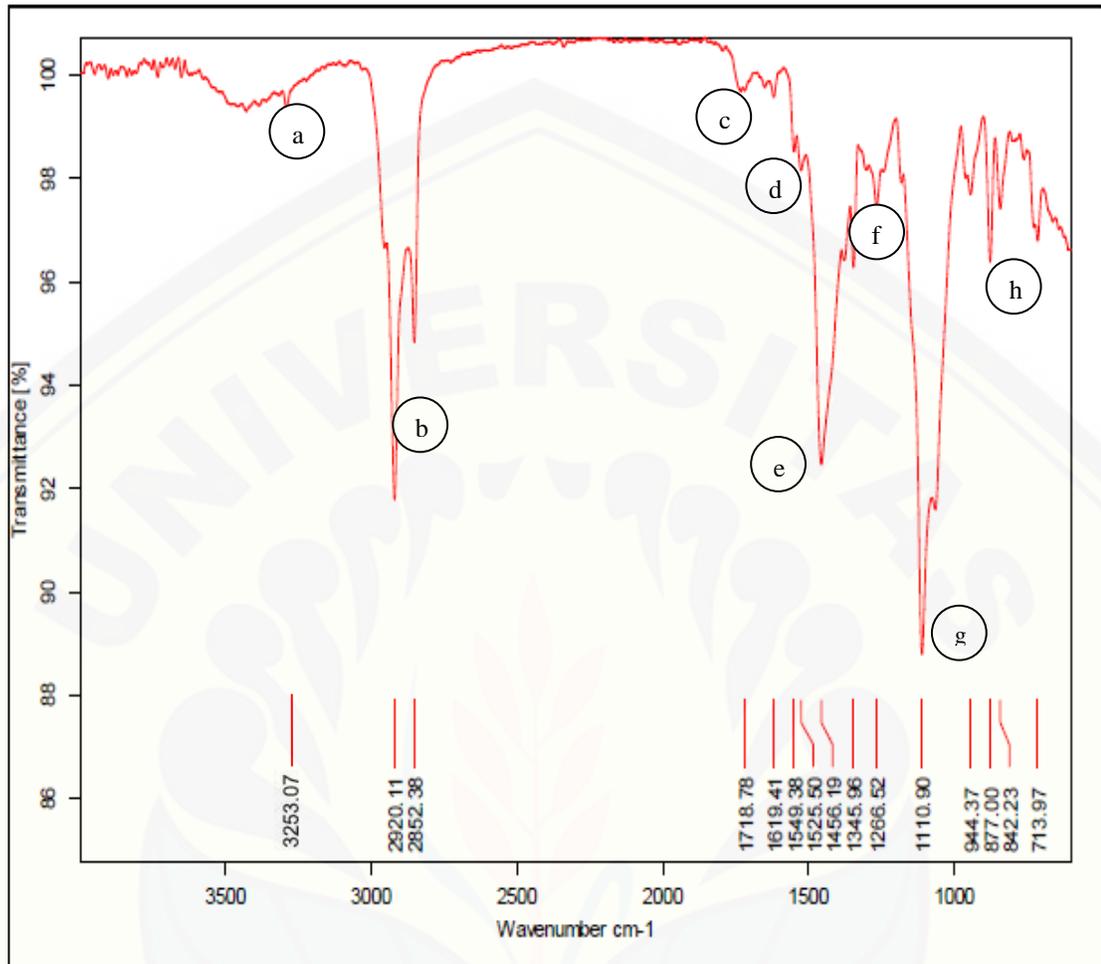
Pengujian dengan menggunakan FTIR bertujuan untuk mengetahui kemungkinan terjadinya interaksi antara meloksikam sebagai bahan aktif dengan bahan pembawa *patch* yaitu EC, HPMC, dan Carbopol. Hasil pengujian FTIR dapat diketahui dengan mengidentifikasi karakteristik panjang gelombang meloksikam pada sediaan basis *patch* tanpa mengandung meloksikam dan sediaan *patch* yang mengandung. Identifikasi spektra dilakukan pada panjang gelombang 3200-3550  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus (-OH), 1550-1650  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus (-C-NH-), 1350-1470  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus ( $\text{CH}_3$ ), 1620  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus (C=O stretching), 1346-1163  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus (S=O), dan 846-567 yang menunjukkan gugus (-CH aromatik dan heteroatomik) (Barhate *et al.*, 2009). Hasil dari pengujian FTIR meloksikam dan Hasil pengujian FTIR sediaan *patch* dapat dilihat pada Gambar 4.14-4.17.



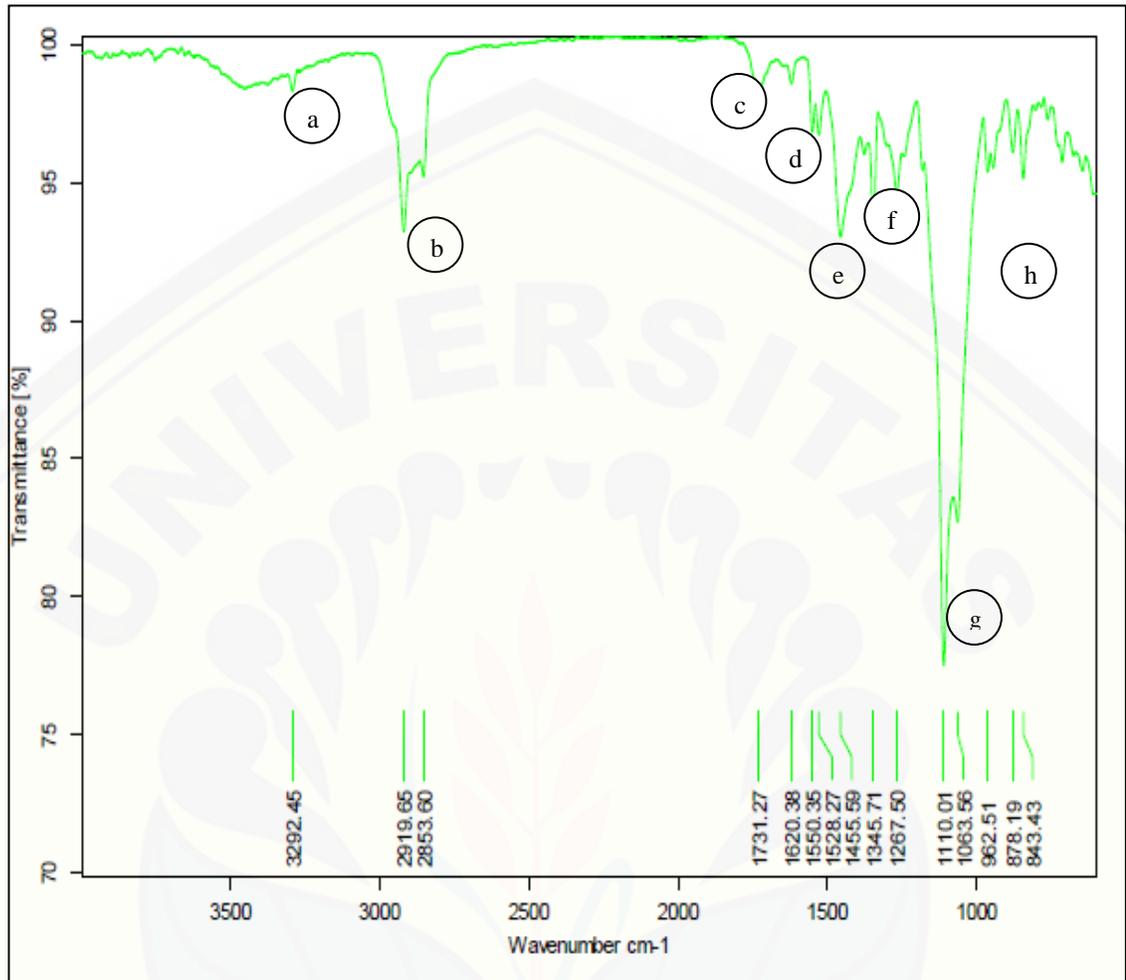
Gambar 4.14 Hasil FTIR meloxicam murni (a)  $\lambda = 3289,49 \text{ cm}^{-1}$ ; (b)  $\lambda = 1669,53 \text{ cm}^{-1}$ ; (c)  $\lambda = 1550,90 \text{ cm}^{-1}$ ; (d)  $\lambda = 1456,93 \text{ cm}^{-1}$ ; (e)  $\lambda = 1265,46 \text{ cm}^{-1}$ ; (f)  $\lambda = 610,04 \text{ cm}^{-1} - 825,51 \text{ cm}^{-1}$



Gambar 4.15 Hasil FTIR *patch* meloksikam formula 1 (a)  $\lambda = 3253,07 \text{ cm}^{-1}$ ; (b)  $\lambda = 2920,37 \text{ cm}^{-1}$ ; (c)  $\lambda = 1665,73 \text{ cm}^{-1}$ ; (d)  $\lambda = 1612,56 \text{ cm}^{-1}$  ; (e)  $\lambda = 1450,26 \text{ cm}^{-1}$  ; (f)  $\lambda = 1237,61 \text{ cm}^{-1}$  ; (g)  $\lambda = 1111,21 \text{ cm}^{-1}$ ; (h)  $\lambda = 617,87 \text{ cm}^{-1} - \lambda = 793,61 \text{ cm}^{-1}$



Gambar 4.16 Hasil FTIR *patch* meloksikam formula 2 (a)  $\lambda = 3253,97 \text{ cm}^{-1}$ ; (b)  $\lambda = 2920,11 \text{ cm}^{-1}$ ; (c)  $\lambda = 1718,78 \text{ cm}^{-1}$ ; (d)  $\lambda = 1549,38 \text{ cm}^{-1}$ ; (e)  $\lambda = 1456,19 \text{ cm}^{-1}$ ; (f)  $\lambda = 1266,52 \text{ cm}^{-1}$ ; (g)  $\lambda = 1110,90 \text{ cm}^{-1}$ ; (h)  $\lambda = 713,97 \text{ cm}^{-1}$  -  $\lambda = 944,37 \text{ cm}^{-1}$



Gambar 4.17 Hasil FTIR *patch* meloksikam formula 3 (a)  $\lambda = 3292,45 \text{ cm}^{-1}$ ; (b)  $\lambda = 2919,65 \text{ cm}^{-1}$ ; (c)  $\lambda = 1731,27 \text{ cm}^{-1}$ ; (d)  $\lambda = 1550,35 \text{ cm}^{-1}$ ; (e)  $\lambda = 1455,59 \text{ cm}^{-1}$ ; (f)  $\lambda = 1267,50 \text{ cm}^{-1}$ ; (g)  $\lambda = 1110,01 \text{ cm}^{-1}$ ; (h)  $\lambda = 843,43 \text{ cm}^{-1}$  -  $\lambda = 962,51 \text{ cm}^{-1}$

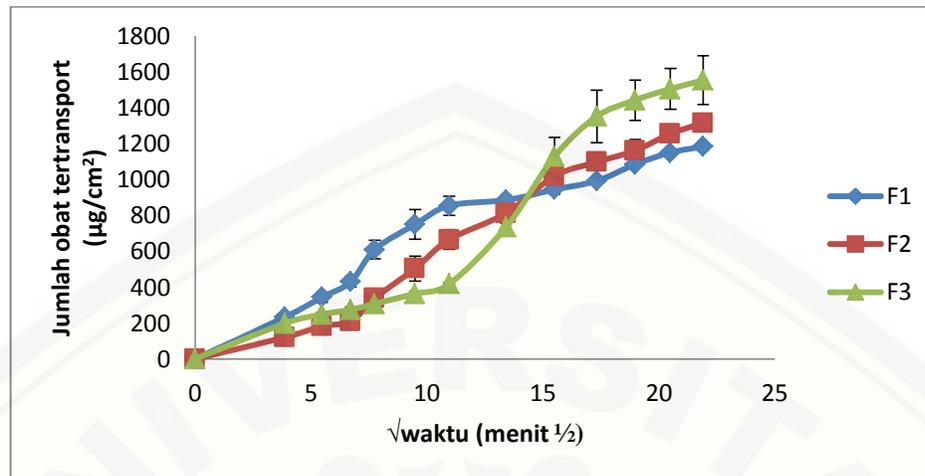
Tabel 4.13 Hasil pengujian FTIR meloksikam murni dan *patch*

Gugus Fungsi	Panjang gelombang (cm <sup>-1</sup> )			
	Meloksikam	<i>Patch</i> F1	<i>Patch</i> F2	<i>Patch</i> F3
-OH	3289,49	3253,07	3253,97	3292,45
C=O	1669,53	1665,37	1718,78	1731,27
-C-NH	1550,90	1612,56	1549,38	1550,35
CH <sub>3</sub>	1456,93	1450,26	1456,19	1455,59
S=O	1265,46	1237,61	1266,52	1267,50
CH-	610,04 – 825,51	617,87 – 793,61	713,97 – 944,37	843,43 -962,51
C-O-		1111,21	1110,90	1110,01
C-H (alkana)		2920,37	2920,11	2919,65

Hasil pengujian FTIR meloksikam murni, *patch* F1, F2 dan F3 menunjukkan bahwa spektra yang teridentifikasi sudah masuk ke dalam rentang spektra karakteristik meloksikam. Hasil FTIR *patch* menunjukkan adanya penambahan gugus fungsi (C-H alkana) dan gugus fungsi (C-O). Kedua gugus fungsi ini merupakan gugus fungsi dari basis yang digunakan. Hasil pengujian dengan FTIR dapat dikatakan bahwa pembuatan meloksikam dalam bentuk *patch* tidak membentuk interaksi yang dapat mengubah gugus fungsi meloksikam dan tidak mempengaruhi efek terapi meloksikam.

#### 4.4.9 Uji Pelepasan

Pengujian pelepasan bertujuan untuk mengetahui jumlah meloksikam yang tertransportasi melalui backing *patch* tiap satuan luas dan tiap satuan waktu. Pengujian pelepasan dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi metode *paddle over disk*. Sediaan *patch* diletakkan pada sel difusi yang dimasukkan pada *chamber* berisi larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  saat suhu medium mencapai  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Profil pelepasan meloksikam dalam sediaan *patch* yang telah dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 364 nm diperlihatkan pada Gambar 4.18 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran K.

Gambar 4.18 Profil pelepasan meloksikam dari tiga formula terhadap  $\sqrt{\text{menit}}$ Tabel 4.14 Hasil perhitungan laju pelepasan *patch* meloksikam

Replikasi	Laju pelepasan ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ )					
	Formula 1	r	Formula 2	r	Formula 3	R
1	38,920	0,988	47,290	0,988	60,680	0,919
2	39,950	0,960	49,710	0,959	68,070	0,899
3	40,690	0,983	43,420	0,986	62,170	0,921
Rata-rata $\pm$ SD	$39,853 \pm 0,889$		$46,807 \pm 3,172$		$63,640 \pm 3,908$	

Pada penelitian ini, digunakan kombinasi polimer hidrofilik HPMC dan Carbopol dan polimer hidrofobik EC untuk mencapai tingkat penghantaran obat yang terkendali. Hasil pengujian pelepasan sediaan *patch* meloksikam F1, F2, dan F3 menunjukkan bahwa titik *steady state* dimulai dari menit ke-240 hingga menit ke-480. Slope hasil regresi antara massa tertransport tiap satuan luas terhadap waktu pada kondisi *steady state* digunakan untuk menentukan nilai *flux*. Kondisi *steady state* ditunjukkan dengan gambaran kurva yang linier. Kurva linier memiliki nilai koefisien korelasi (r) sama dengan atau mendekati 1, jadi untuk menghitung *flux* digunakan kurva yang memiliki nilai koefisien korelasi (r) mendekati 1 (Sinko, 2011). Nilai r tabel dengan menggunakan 5 titik yaitu sebesar 0,878 dan nilai r hasil perhitungan

laju pelepasan memiliki rentang 0,899-0,988 sehingga 5 titik penentuan nilai laju pelepasan sudah dalam kondisi linier.

Hasil uji pelepasan menunjukkan bahwa semakin bertambahnya waktu maka jumlah kumulatif obat yang terlepas semakin meningkat. Pada tabel 4.11 menunjukkan nilai rata-rata *flux patch*  $F1 < F2 < F3$ . Nilai *flux* F1 sebesar  $39,853 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ , nilai *flux* F2 sebesar  $46,807 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ , nilai *flux* F3 sebesar  $63,640 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ . Berdasarkan data uji pelepasan *patch* meloksikam, maka didapat persamaan nilai *flux* sebagai berikut:

*Final Equation in Term of Real Component:*

$$Y^2 = 39,643 A + 63,640 B - 19,340 A \cdot B$$

Keterangan:  $Y = \text{flux } (\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2})$

A = proporsi HPMC yang digunakan

B = proporsi Carbopol yang digunakan

*Final Equation in Term of Actual Component:*

$$Y^2 = 2,926 A + 4,697 B - 0,105 A \cdot B$$

Keterangan:  $Y = \text{flux } (\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2})$

A = jumlah HPMC yang digunakan (%)

B = jumlah Carbopol yang digunakan (%)

Berdasarkan nilai koefisien persamaan di atas, maka penggunaan polimer HPMC (39,643) dan carbopol (63,640) sebagai basis dapat meningkatkan kecepatan pelepasan, sedangkan interaksi antara HPMC dan Carbopol (-19,340) dapat menurunkan nilai kecepatan pelepasan sediaan *patch* meloksikam. Carbopol (63,640) berpengaruh memberikan nilai *flux* yang lebih tinggi dibandingkan dengan HPMC (39,643). *Patch* F3 memiliki nilai *flux* yang lebih besar dibandingkan dengan F1 dan F2 karena memiliki komposisi polimer Carbopol yang tinggi. Adanya polimer Carbopol dalam formulasi akan meningkatkan laju pelepasan sediaan obat. Hal ini dikarenakan Carbopol merupakan komponen yang dapat mengembang (*swellable*). Menurut Kumar *et al.* (2012), polimer yang dapat mengembang (*swellable*) lebih

meningkatkan tortuositas dan difusi bahan aktif sehingga mengakibatkan pelepasan obat lebih terkontrol. Ketika kontak dengan medium disolusi maka akan terbentuk pori-pori sehingga akan membantu kontrol pelepasan obat dalam sediaan (Kumar *et al.*, 2013).

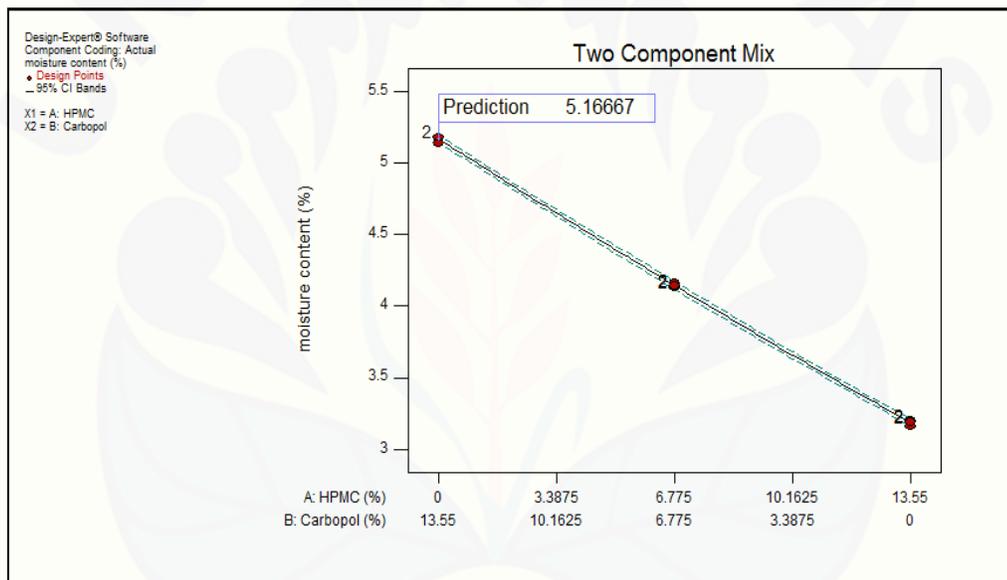
#### 4.4.10 Penentuan Formula Optimum

Formula optimum dapat ditentukan dengan mengolah data respon yang memenuhi persyaratan. Data respon yang dipilih adalah nilai *flux* dan % *moisture content*. Rentang nilai *flux* yang diharapkan adalah lebih dari  $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ , oleh sebab itu persyaratan yang dimasukkan ke dalam *software Design Expert trial versi 9.0.4* untuk nilai *flux* adalah maksimum dengan batas bawah  $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ . Nilai % *moisture content* sediaan *patch* yang baik memiliki sedikit kandungan air dengan rentang 1-10 % (Kumar *et al.*, 2012), oleh sebab itu persyaratan yang dimasukkan ke dalam *software Design Expert trial versi 9.0.4* untuk nilai % *moisture content* adalah *in range* dengan *range* 1-10%. Daerah optimum diasumsikan sebagai daerah yang memenuhi kriteria respon dan rentang faktor dari analisis dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*. Hasil respon yang digunakan untuk menentukan daerah optimum dapat dilihat pada Tabel 4.15

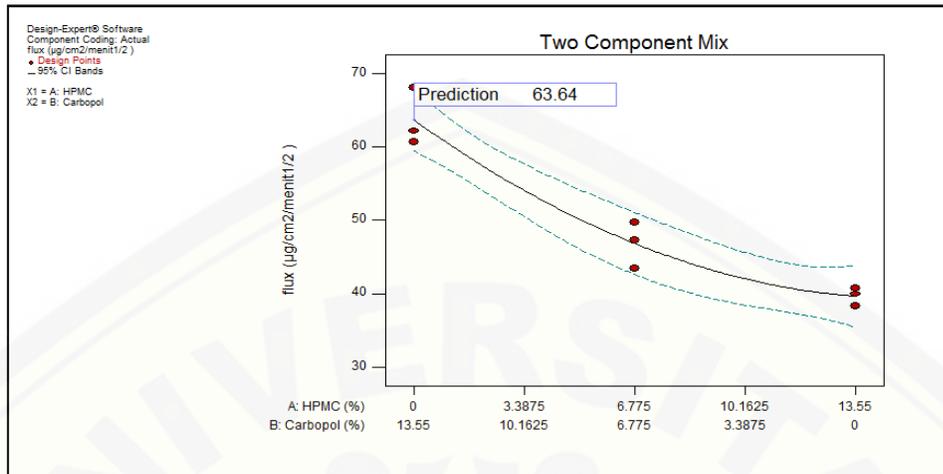
Tabel 4.15 Hasil respons untuk formula optimum

Formula	Komposisi		<i>Moisture content</i> (%)	<i>Flux</i> ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ )
	HPMC	Carbopol		
1-1	75	0	3,200	38,920
1-2	75	0	3,160	39,950
1-3	75	0	3,190	40,690
2-1	37,5	37,5	4,130	47,290
2-2	37,5	37,5	4,160	49,710
2-3	37,5	37,5	4,140	43,420
3-1	0	75	5,140	60,680
3-2	0	75	5,180	68,070
3-3	0	75	5,180	62,170

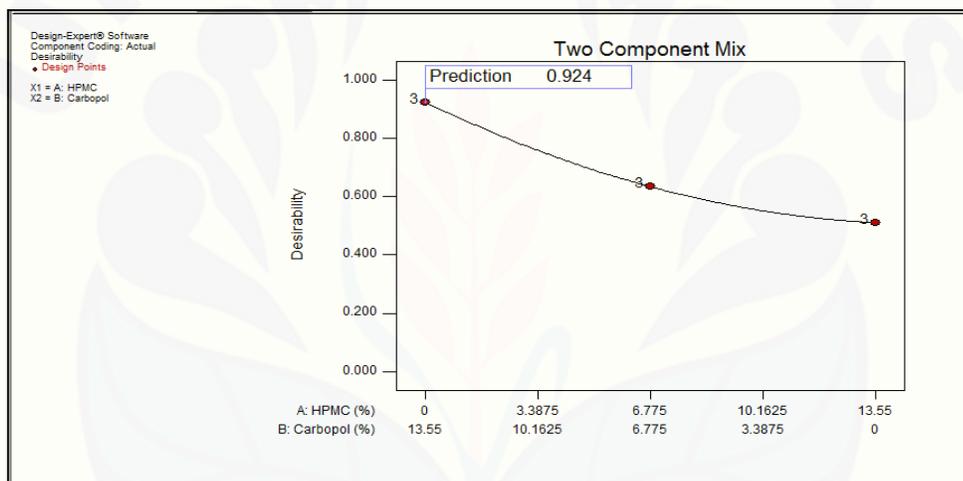
Data masing masing respon kemudian dianalisis dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.0.4.1 untuk mengetahui efek masing masing faktor yaitu HPMC dan Carbopol terhadap respon yang dihasilkan. Penentuan formula optimum dilakukan dengan menggabungkan *contour plot* kedua respon yang diamati menjadi suatu kurva hubungan antara proporsi *versus desirability*. Kurva *contourplot* kedua respons dapat dilihat pada gambar 4.19-4.20 dan kurva hubungan antara proporsi *versus desirability* dapat dilihat pada Gambar 4.21 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran L



Gambar 4.19 *Countour plot* uji % *moisture content*



Gambar 4.20 Countour plot flux pelepasan



Gambar 4.21 Kurva hubungan antara proporsi versus desirability

Berdasarkan analisis menggunakan *software Design Expert trial* versi 9.0.4.1 ditemukan satu titik optimum dengan nilai desirability 0,924 pada formula dengan jumlah HPMC sebanyak 0% dan Carbopol 100% dengan nilai *moisture content* sebesar 5,193% dan nilai *flux* sebesar 5,193% dan nilai *flux* sebesar 63,640  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ . Hal ini dikarenakan formula dengan jumlah tersebut memberikan hasil yang paling optimum terhadap nilai % *moisture content* dan *flux*. Prediksi yang dihasilkan oleh *software Design Expert trial versi 9.0.4.1* ini adalah satu titik yang memenuhi persyaratan respon yang diinginkan yaitu formula dengan jumlah HPMC 0 mg dan Carbopol 75 mg.

## V. PENUTUP

### 5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Penggunaan polimer HPMC K-4M, Carbopol 940 sama-sama dapat meningkatkan laju pelepasan sediaan dispersi padat meloksikam *patch*, tetapi kombinasi HPMC K-4M dan Carbopol 940 dapat menurunkan laju pelepasan sediaan dispersi padat meloksikam *patch*. Penggunaan Carbopol 940 tanpa kombinasi dapat meningkatkan laju pelepasan paling besar.
2. Penggunaan polimer Carbopol 940 dapat meningkatkan % *moisture content* yang lebih besar dibandingkan penggunaan polimer Carbopol 940, sedangkan kombinasi antara HPMC K-4M dan Carbopol 940 dapat menurunkan nilai % *moisture content* sediaan dispersi padat meloksikam *patch*.
3. Komposisi optimum dari kombinasi polimer HPMC K-4M dan Carbopol 940 pada sediaan dispersi padat meloksikam *patch* yaitu formula dengan komposisi polimer HPMC K-4M 0 mg dan Carbopol 940 75 mg

### 5.2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disarankan :

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas sediaan *patch* meloksikam.
2. Perlu dilakukan pengujian menggunakan kulit tikus untuk mengetahui laju penetrasi *patch* meloksikam secara *in vitro*

**DAFTAR PUSTAKA**

- Ah, Y. C., Choi, J. K., Choi, Y. K., Ki, H. M., dan Bae, J. H. 2010. A Novel Transdermal Patch Incorporating Meloxicam : In Vitro and In Vivo Characterization. *International Journal of Pharmaceutics* 385 : 12-19.
- Amjad, M., Estheshamuddin. M., Hanifa, S. C., Sabreesh, M., Asia, R., dan Kumar, G. S. 2011. Formulasi and Evaluasi Transdermal Patches of Atenolol. *International Journal for Pharmaceutic and Allied Research*. ISSN 2250 – 0744. Vol. 1 (2). P: 109-119.
- Anisree, G. S., Ramasamy, C., Wesley, J., dan Koshy, B. M. 2012. Formulation of Transdermal Drug Delivery System of Metoprolol Ttrate and its Evaluation. *Journal Pharmaceutical Sciences and Research*. ISSN 0975-1459. Vol. 4 : 1939-1942.
- Ansel, H.C., Allen, L.V., dan Popovich, N.G. 1999. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Seventh Edition*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
- Aronson, H. 1993. Correction Factor for Dissolution Profile Calculation. *JPC*, 82 (1) : 1-3.
- Aronson, J. K. 2005. *Meyler's Side effects of Drug*, Fifteenth Edition. Oxford: Pharmaceutical Press.
- Barhate, S. D., Shankhpal, G. A., Sharma, A. S., dan Nerkar, P. D. 2009. Formulation of Fast Dissolving Tablet of Meloxicam. *Journal of Pharmacy Research*. ISSN 0974-6943. Vol 2 (4). P: 646-650.
- Bolton, S. 1997. *Pharmaceutical Statistic Pratical and Clinical Application*, 3 ed. Marcel Dekker inc, New York.
- Chiou, W. L., dan Riegelman, S. 1971. Pharmaceuticl Applications of Solid Dispersion System. *J. Pharm. Sci.* Vol. 60 (9) : 1281-1302.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dhiman, S., Singh, T. G., dan Rehni, A. K. 2011. Transdermal Patch : A Recent Approach To New Drug Delivery System. *Internatioanl Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. ISSN 0975-149. Vol. 3. P: 26-34.

- Eroschenko, V. P. *Atlas Histologi diFiore : Dengan Korelasi Fungsional, Ed. 11*. Terjemahan oleh Bram U. Pendit. 2010. Penerbit Buku Kedokteran, EGC.
- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. New York : Informa USA, Inc.
- Idson, B., dan Lazarus, J. 1994. "Semipadat". In: Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*. Edisi Ketiga. No 2 Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Jafar, M., dan Ali, S. 2011. Studies On Meloxicam Solid Dispersion Incorporated Buccal Patches. *International Research Journal of Pharmacy*. ISSN 2230-84072. Vol. (5) : 220-227.
- Jhawat, V. C., Saini, V., Kamboj, S., dan Maggon, N. 2013. Transdermal Drug Delivery System : Approaches and Advancements in Drug Absorption through Skin. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*. ISSN : 0976-044X. Vol. 20 (1). P: 47-56.
- Kumar S, D., Sairam R., Anandbabu S., Karpagavalli L., Maheswaran A., dan Narayanan N. 2012. Formulation and Evaluation Of *Transdermal Patches* Of Salbutamol. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. Vol. 3. Issue 3. P:1132-1139.
- Kumar, S. V., Tarun, P., dan Kumar, T. A., 2013. Transdermal Drug Delivery System for Non-Steroidal Anti Inflammatory Drug : A Review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. ISSN 2231-6876. Vol 3. Issue 3. P: 1132-1139.
- 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.
- Okyar, A., Ozsoy, Y., dan Gungor, S. 2012. *Novel Formulation Approaches for Dermal and Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-Inflammantory Drugs, Rheumatoid Arthritis – Treatment, Dr. Andrew Lemmey*. Europe : InTech Europe.
- Roberts, M. S., dan Walters, K. A. 2002. "The Structure and Function of Skin". Dalam Walters, K. A. *Dermatological and Transdermal Formulation*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th Edition. UK: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.

- Sharma, A., Saini, S., dan Rana, A. C. 2013. Transdermal Drug Delivery system : A Review. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. ISSN 2229-3701. Vol. 4 (1). P: 286-292.
- Shirsand, S. B., Ladhane, G. M., Prathap S., dan Prakash P. V. 2012. Design And Evaluation Of Matrix Transdermal Patches Of Meloxicam. *RGUSH J. Pharmacy*. Vol 2 (4): 58-62.
- Shivappa, N., Rao, K. P., Nagoba, B. S., dan Kasture, R. M. 2011. Studies on Meloxicam Microcrystals for Improved Drug Therapy. *Research Journal of Pharmaceutical*. Vol. 2 Issue 3: 480.
- Shivaraj, A., Selvam, R. P., Mani, T. T., dan Sivakumar, T. 2010. Design And Evaluation of Transdermal Drug Delivery of Ketotifen Fumarate. *Int J Pharm Biomed Research*. ISSN 0976-0350. Vol (2) : 42-47.
- Sinko, P. J. 2011. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Jakarta: EGC Kedokteran.
- Snjedrova, E dan Dittrich, M. 2012. Pharmaceutical Applications of Plasticizer Polymers. Dalam Luqman M. (Eds), *Recent Advances in Plasticizer*. P 69 – 90.
- 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.
- Utami, A.W. 2006. *Pengaruh Kadar Metilselulose 4000 cps terhadap Pelepasan Na Diklofenak dalam Sediaan Lepas Lambat dengan Matriks Etilselulose 10 cps*. Surabaya: Skripsi.
- Vallender, M., Gaur, R., Azizi, M., Gan, J., Hansal, P., Harper, K., Mannan, R., Panchal, A., Patel, K., Rana, J., dan Rogowska, A. 2009. *British Pharmacopoeia 2009*. London: The Stationery Office.
- Venkatraman, S., Davar, N., Chester, A., dan Kleiner, L. 2002. An Overview of Controlled Release System. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Williams, A. C. dan Barry, B. W. 2004. Penetration Enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56: 603 –618.
- Yadav, B., Saroha, K., dan Sharma, B. 2011. Transdermal Patch : A Discrete Dosage Form. *Int J Curr Pharm. Res*. Vol.3 (3): 98-108.

Yener, G., Uner, M., Ganullu, U., Yildirim, S., dan Kilic, P. 2010. Design of Meloxicam and Lornoxicam Transdermal Patches : Preparation, Physical Characterization, ex Vivo and in vivo Studies. *Chem. Pharm. Bull* 58 (11), 1466-1473.



## LAMPIRAN

**A. Tabulasi Randemen Dispersi Padat Meloksikam – PEG 6000**

Berat bahan awal = 37,80 gram

Berat disperi padat = 37,30 gram

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

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

$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs
200	0,469	251	0,314	302	0,248	353	0,683
201	0,734	252	0,314	303	0,246	354	0,692
202	1,087	253	0,314	304	0,243	355	0,699
203	1,358	254	0,316	305	0,241	356	0,708
204	1,491	255	0,318	306	0,237	357	0,713
205	1,583	256	0,323	307	0,235	358	0,719
206	1,611	257	0,328	308	0,233	359	0,722
207	1,599	258	0,333	309	0,232	360	0,724
208	1,562	259	0,341	310	0,231	361	0,726
209	1,287	260	0,347	311	0,231	362	0,727
210	1,395	261	0,352	312	0,231	363	0,728
211	1,282	262	0,357	313	0,231	<b>364</b>	<b>0,729</b>
212	1,159	263	0,363	314	0,233	365	0,725
213	1,036	264	0,367	315	0,236	366	0,722
214	0,928	265	0,372	316	0,238	367	0,718
215	0,841	266	0,377	317	0,242	368	0,713
216	0,821	267	0,383	318	0,247	369	0,707
217	0,711	268	0,387	319	0,253	370	0,711
218	0,646	269	0,392	320	0,261	371	0,692
219	0,598	270	0,395	321	0,266	372	0,683
220	0,561	271	0,396	322	0,274	373	0,675
221	0,536	272	0,394	323	0,284	374	0,664
222	0,511	273	0,387	324	0,293	375	0,651
223	0,481	274	0,378	325	0,303	376	0,639

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

### C. Hasil Perhitungan Kurva Baku Meloksikam Dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05

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

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

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

- Preparasi dispersi padat meloksikam

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

$$\frac{1 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} \times 500 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$$

- Hasil percobaan penetapan kadar dispersi padat meloksikam dengan spektrofotometri UV-Vis
  - ✓ Replikasi 1 = 9,745 ppm
  - ✓ Replikasi 2 = 9,853 ppm
  - ✓ Replikasi 3 = 9,906 ppm
- Perhitungan
  - Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,745 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100 \% = 97,45 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,853 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100 \% = 98,53 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{9,906 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100 \% = 99,06 \%$$

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

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

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

### E. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch*

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

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,060	0,060	0,060
Titik 2	0,070	0,060	0,060
Titik 3	0,070	0,060	0,060
Titik 4	0,060	0,070	0,060
Titik 5	0,060	0,070	0,070
Rata-rata ± SD	0,062 ± 0,004	0,062 ± 0,004	0,062 ± 0,004
Total rata-rata ± SD		0,062 ± 0	

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

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,060	0,060	0,070
Titik 2	0,060	0,060	0,060
Titik 3	0,070	0,060	0,060
Titik 4	0,070	0,070	0,060
Titik 5	0,060	0,070	0,060
Rata-rata ± SD	0,064 ± 0,005	0,064 ± 0,005	0,062 ± 0,004
Total rata-rata ± SD		0,063 ± 0,001	

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

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,060	0,070	0,060
Titik 2	0,070	0,060	0,060
Titik 3	0,070	0,060	0,070
Titik 4	0,060	0,060	0,060
Titik 5	0,060	0,070	0,070
Rata-rata ± SD	0,064 ± 0,005	0,064 ± 0,005	0,064 ± 0,005
Total rata-rata ± SD		0,064 ± 0	

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

No	Bobot Patch (gram)	Bobot Backing (gram)	Bobot Sediaan (gram)
1	9,06	8,63	0,43
2	9,37	8,92	0,45
3	9,31	8,88	0,43
4	9,18	8,74	0,44
5	9,05	8,6	0,45
Rata-rata $\pm$ SD			0,44 $\pm$ 0,01

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

No	Bobot Patch (gram)	Bobot Backing (gram)	Bobot Sediaan (gram)
1	11,470	10,990	0,480
2	9,040	8,580	0,460
3	9,210	8,750	0,460
4	9,000	8,540	0,460
5	9,370	8,900	0,470
Rata-rata $\pm$ SD			0,466 $\pm$ 0,009

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

No	Bobot Patch (gram)	Bobot Backing (gram)	Bobot Sediaan (gram)
1	9,710	9,280	0,430
2	9,040	8,600	0,440
3	8,930	8,490	0,440
4	9,860	9,420	0,440
5	11,510	11,080	0,430
Rata-rata $\pm$ SD			0,436 $\pm$ 0,005

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

$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\Lambda$	Abs	$\Lambda$	Abs
200	0,899	251	0,649	302	0,579	353	1,564
201	1,171	252	0,649	303	0,572	354	1,584
202	1,482	253	0,651	304	0,563	355	1,606
203	1,720	254	0,658	305	0,556	356	1,623
204	1,920	255	0,668	306	0,549	357	1,640
205	2,060	256	0,682	307	0,543	358	1,654

206	2,283	257	0,698	308	0,536	359	1,666
207	2,433	258	0,717	309	0,532	360	1,676
208	2,362	259	0,739	310	0,529	361	1,684
209	2,447	260	0,756	311	0,527	362	1,689
210	2,396	261	0,772	312	0,526	363	1,690
211	2,255	262	0,791	313	0,526	364	1,690
212	2,056	263	0,811	314	0,528	365	1,688
213	1,820	264	0,828	315	0,531	366	1,683
214	1,615	265	0,842	316	0,536	367	1,678
215	1,253	266	0,859	317	0,544	368	1,672
216	1,323	267	0,873	318	0,553	369	1,653
217	1,210	268	0,885	319	0,564	370	1,643
218	1,145	269	0,898	320	0,576	371	1,625
219	1,075	270	0,910	321	0,590	372	1,610
220	1,031	271	0,918	322	0,606	373	1,591
221	0,993	272	0,922	323	0,626	374	1,568
222	0,964	273	0,918	324	0,645	375	1,544
223	0,938	274	0,906	325	0,665	376	1,516
224	0,927	275	0,883	326	0,690	377	1,489
225	0,915	276	0,854	327	0,715	378	1,464
226	0,906	277	0,827	328	0,742	379	1,434
227	0,900	278	0,798	329	0,774	380	1,399
228	0,895	279	0,772	330	0,804	381	1,364
229	0,889	280	0,751	331	0,835	382	1,327
230	0,885	281	0,733	332	0,871	383	1,284
231	0,877	282	0,719	333	0,905	384	1,247
232	0,865	283	0,709	334	0,935	385	1,210
233	0,850	284	0,700	335	0,969	386	1,170
234	0,833	285	0,691	336	1,008	387	1,127
235	0,814	286	0,684	337	1,050	388	1,086
236	0,795	287	0,680	338	1,081	389	1,048
237	0,776	288	0,675	339	1,117	390	1,003
238	0,755	289	0,669	340	1,156	391	0,962
239	0,739	290	0,664	341	1,192	392	0,922
240	0,725	291	0,658	342	1,227	393	0,887
241	0,712	292	0,652	343	1,269	394	0,840
242	0,703	293	0,646	344	1,300	395	0,802
243	0,698	294	0,639	345	1,332	396	0,763
244	0,691	295	0,633	346	1,365	397	0,721
245	0,682	296	0,625	347	1,394	398	0,678

246	0,675	297	0,617	348	1,427	399	0,644
247	0,667	298	0,611	349	1,460	400	0,608
248	0,662	299	0,604	350	1,487		
249	0,657	300	0,596	351	1,510		
250	0,651	301	0,588	352	1,539		

#### H. Tabulasi Serapan Larutan Baku Meloksikam Dalam Etanol 96 %

Method	: Linearity
Probability	: 95%
Number of data	: 6
Line equation	: $Y = 0.01159300 + 0.04633263X$
Correlation coefficient	: 0.99955950
Sy value	: 0.01185312
Vx0 value	: 1.86055700%
Xp value	: 1.43787500
The Correlation coefficient is fullfilled the requirement ( > 0.99 )	
The Vx0 value is fullfilled the requirement ( 0% to 5% )	
The Xp value is OK ( < 5.00000000 )	

#### I. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Kadar *Patch* Meloksikam

- Persamaan regresi penetapan kadar meloksikam

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

- Kadar meloksikam secara teoritis

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

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

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

Replikasi 1	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,714	15,45	103,00%
2	0,698	15,05	100,33%
3	0,689	14,89	99,27%
Rata – rata ± SD		100,87% ± 1,92%	
CV		1,91%	

- Replikasi 1  

$$\% \text{ recovery} = \frac{15,45 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 103\%$$
- Replikasi 2  

$$\% \text{ recovery} = \frac{15,05 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 100,33\%$$
- Replikasi 3  

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

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,678	14,78	98,53%
2	0,709	15,3	102,00%
3	0,701	15,25	101,67%
Rata – rata ± SD		100,73% ± 1,91%	
CV		1,90%	

- Replikasi 1  

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,81 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,53\%$$
- Replikasi 2  

$$\% \text{ recovery} = \frac{15,3 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 102,00\%$$
- Replikasi 3  

$$\% \text{ recovery} = \frac{15,25 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 101,67\%$$

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

Replikasi 1	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,680	14,81	98,73%
2	0,702	15,26	101,73%
3	0,705	15,29	101,93%
Rata – rata ± SD		100,80% ± 1,79%	
CV		1,78%	

- Replikasi 1  

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,81 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,73\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{15,26 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 101,73\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{15,29 \text{ ppm}}{15 \text{ ppm}} \times 100\% = 101,93\%$$

#### J. Hasil Tabulasi Perhitungan % *Moisture Content*

$$\% \text{ MC} = \frac{B_0 - B_1}{B_0} \times 100\%$$

Keterangan, % MC : Kadar *Moisture Content*

B<sub>0</sub> : Berat awal *patch*

B<sub>1</sub> : Berat akhir *patch*

##### J.1 Tabulasi Hasil *Moisture Content Patch F1*

$$\% \text{ MC} = \frac{4,38 - 4,24}{4,38} \times 100\% = 3,20\%$$

$$\% \text{ MC} = \frac{4,39 - 4,25}{4,39} \times 100\% = 3,19\%$$

$$\% \text{ MC} = \frac{4,43 - 4,29}{4,43} \times 100\% = 3,16\%$$

Replikasi	Berat awal (gram)	Berat akhir (gram)	% <i>Moisture content</i>
Replikasi 1	4,38	4,24	3,20%
Replikasi 2	4,39	4,25	3,19%
Replikasi 3	4,43	4,29	3,16%
Rata-rata ± SD			3,18 % ± 0,02 %

##### J.2 Tabulasi Hasil *Moisture Content Patch F2*

$$\% \text{ MC} = \frac{3,87 - 3,71}{3,89} \times 100\% = 4,13 \%$$

$$\% \text{ MC} = \frac{3,85 - 3,69}{3,69} \times 100\% = 4,16 \%$$

$$\% \text{ MC} = \frac{3,86 - 3,7}{3,86} \times 100\% = 4,15 \%$$

Formula 2	Berat awal (gram)	Berat akhir (gram)	% <i>Moisture content</i>
Replikasi 1	3,87	3,71	4,13%
Replikasi 2	3,85	3,69	4,16%

Replikasi 3	3,86	3,7	4,15%
Rata-rata ± SD			4,15 % ± 0,01 %

### J.3 Tabulasi Hasil *Moisture Content Patch* F3

$$\% MC = \frac{4,63 - 4,39}{4,63} \times 100\% = 5,18 \%$$

$$\% MC = \frac{4,24 - 4,02}{4,24} \times 100\% = 5,19 \%$$

$$\% MC = \frac{4,67 - 4,43}{4,67} \times 100\% = 5,14 \%$$

Formula 3	Berat awal (gram)	Berat akhir (gram)	% <i>Moisture content</i>
Replikasi 1	4,63	4,39	5,18%
Replikasi 2	4,24	4,02	5,19%
Replikasi 3	4,67	4,43	5,14%
Rata-rata ± SD			5,17% ± 0,03 %

## K. Hasil Pengujian Pelepasan Meloksikam

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

- Replikasi 1

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	absorbansi	absorbansi tn-t0	kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,102	0,102	3,159	0,000	1579,730	223,599
30	5,477	0,150	0,150	4,457	0,032	2244,176	317,647
45	6,708	0,225	0,225	6,484	0,076	3279,973	464,257
60	7,746	0,325	0,325	9,186	0,141	4663,743	660,119
90	9,487	0,418	0,418	11,700	0,233	5966,432	844,506
120	10,954	0,449	0,449	12,538	0,350	6443,851	912,081
180	13,416	0,442	0,442	12,349	0,475	6411,946	907,565
240	15,492	0,466	0,466	12,997	0,599	6798,014	962,210
300	17,321	0,487	0,487	13,565	0,729	7146,784	1011,576
360	18,974	0,522	0,522	14,511	0,864	7687,581	1088,122
420	20,494	0,555	0,555	15,403	1,009	8206,081	1161,512
480	21,909	0,569	0,569	15,781	1,163	8472,284	1199,191

- Replikasi 2

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	absorbansi	absorbansi tn-t0	kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,106	0,106	3,268	0,000	1633,784	231,250
30	5,477	0,180	0,180	5,268	0,033	2650,122	375,106
45	6,708	0,200	0,200	5,808	0,085	2946,730	417,088
60	7,746	0,300	0,300	8,511	0,143	4327,122	612,473
90	9,487	0,354	0,354	9,970	0,229	5099,405	721,784
120	10,954	0,415	0,415	11,619	0,328	5973,581	845,517
180	13,416	0,434	0,434	12,132	0,444	6288,432	890,082
240	15,492	0,464	0,464	12,943	0,566	6754,500	956,051
300	17,321	0,473	0,473	13,186	0,695	6940,838	982,426
360	18,974	0,525	0,525	14,592	0,827	7709,473	1091,221
420	20,494	0,554	0,554	15,376	0,973	8174,324	1157,017
480	21,909	0,565	0,565	15,673	1,127	8399,851	1188,939

- Replikasi 3

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	absorbansi	absorbansi tn-t0	kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,113	0,113	3,457	0,000	1728,378	244,640
30	5,477	0,161	0,161	4,754	0,035	2394,311	338,897
45	6,708	0,196	0,196	5,700	0,082	2891,054	409,208
60	7,746	0,271	0,271	7,727	0,139	3933,068	556,697
90	9,487	0,335	0,335	9,457	0,216	4836,568	684,581
120	10,954	0,395	0,395	11,078	0,311	5694,662	806,039
180	13,416	0,419	0,419	11,727	0,422	6074,378	859,785
240	15,492	0,443	0,443	12,376	0,539	6457,338	913,990
300	17,321	0,475	0,475	13,241	0,663	6951,649	983,956
360	18,974	0,518	0,518	14,403	0,795	7598,932	1075,574
420	20,494	0,543	0,543	15,078	0,939	8008,784	1133,586
480	21,909	0,553	0,553	15,349	1,090	8219,311	1163,384

- Kumulatif R1, R2 dan R3

t (menit)	kadar meloksikam per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
	F1 R1	F1 R2	F1 R3	Rata-Rata $\pm$ SD
0	0,000	0,000	0,000	0,000 $\pm$ 0,000
15	223,599	231,250	244,640	233,163 $\pm$ 10,650
30	317,647	375,106	338,897	343,883 $\pm$ 29,052
45	464,257	417,088	409,208	430,184 $\pm$ 29,769
60	660,119	612,473	556,697	609,763 $\pm$ 51,764
90	844,506	721,784	684,581	750,290 $\pm$ 83,686
120	912,081	845,517	806,039	854,546 $\pm$ 53,595
180	907,565	890,082	859,785	885,811 $\pm$ 24,175
240	962,210	956,051	913,990	944,084 $\pm$ 26,243
300	1011,576	982,426	983,956	992,653 $\pm$ 16,406
360	1088,122	1091,221	1075,574	1084,972 $\pm$ 8,285
420	1161,512	1157,017	1133,586	1150,705 $\pm$ 14,995
480	1199,191	1188,939	1163,384	1183,838 $\pm$ 18,440

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

- Replikasi 1

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	absorbansi	absorbansi tn-t0	Kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,047	0,047	1,673	0,000	836,486	118,399
30	5,477	0,083	0,083	2,646	0,017	1331,338	188,441
45	6,708	0,097	0,097	3,024	0,043	1533,757	217,092
60	7,746	0,165	0,165	4,862	0,073	2467,797	349,299
90	9,487	0,254	0,254	7,268	0,122	3694,811	522,974
120	10,954	0,322	0,322	9,105	0,195	4650,068	658,184
180	13,416	0,408	0,408	11,430	0,286	5857,757	829,123
240	15,492	0,490	0,490	13,646	0,400	7023,014	994,057
300	17,321	0,528	0,528	14,673	0,537	7604,757	1076,399
360	18,974	0,550	0,550	15,268	0,683	7975,419	1128,863
420	20,494	0,594	0,594	16,457	0,836	8646,351	1223,829
480	21,909	0,628	0,628	17,376	1,001	9188,095	1300,509

- Replikasi 2

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	absorbansi	absorbansi tn-t0	Kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,047	0,047	1,673	0,000	836,486	118,399
30	5,477	0,083	0,083	2,646	0,017	1331,338	188,441
45	6,708	0,097	0,097	3,024	0,043	1533,757	217,092
60	7,746	0,165	0,165	4,862	0,073	2467,797	349,299
90	9,487	0,204	0,204	5,916	0,122	3019,135	427,337
120	10,954	0,300	0,300	8,511	0,181	4346,014	615,147
180	13,416	0,398	0,398	11,159	0,266	5712,892	808,619
240	15,492	0,500	0,500	13,916	0,378	7147,068	1011,616
300	17,321	0,527	0,527	14,646	0,517	7581,514	1073,109
360	18,974	0,548	0,548	15,214	0,664	7938,527	1123,641
420	20,494	0,614	0,614	16,997	0,816	8906,486	1260,649
480	21,909	0,638	0,638	17,646	0,986	9315,797	1318,584

- Replikasi 3

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	absorbansi	absorbansi tn-t0	Kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,050	0,050	1,754	0,000	877,027	124,137
30	5,477	0,074	0,074	2,403	0,018	1210,122	171,284
45	6,708	0,085	0,085	2,700	0,042	1370,784	194,025
60	7,746	0,149	0,149	4,430	0,069	2249,149	318,351
90	9,487	0,275	0,275	7,835	0,113	3974,000	562,491
120	10,954	0,356	0,356	10,024	0,191	5107,770	722,968
180	13,416	0,394	0,394	11,051	0,291	5671,405	802,747
240	15,492	0,520	0,520	14,457	0,402	7429,365	1051,573
300	17,321	0,563	0,563	15,619	0,547	8082,730	1144,052
360	18,974	0,604	0,604	16,727	0,703	8714,878	1233,528
420	20,494	0,623	0,623	17,241	0,870	9055,270	1281,708
480	21,909	0,641	0,641	17,727	1,042	9384,716	1328,339

- Kumulatif R1, R2, dan R3

t (menit)	kadar meloksikam per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
	F2 R1	F2 R2	F2 R3	Rata-Rata $\pm$ SD
0	0,000	0,000	0,000	0,000 $\pm$ 0,000
15	118,399	118,399	124,137	120,311 $\pm$ 3,313
30	188,441	188,441	171,284	182,722 $\pm$ 9,906
45	217,092	217,092	194,025	209,403 $\pm$ 13,318
60	349,299	349,299	318,351	338,983 $\pm$ 17,868
90	522,974	427,337	562,491	504,267 $\pm$ 69,492
120	658,184	615,147	722,968	665,433 $\pm$ 54,275
180	829,123	808,619	802,747	813,496 $\pm$ 13,848
240	994,057	1011,616	1051,573	1019,082 $\pm$ 29,476
300	1076,399	1073,109	1144,052	1097,853 $\pm$ 40,043
360	1128,863	1123,641	1233,528	1162,011 $\pm$ 61,991
420	1223,829	1260,649	1281,708	1255,396 $\pm$ 29,295
480	1300,509	1318,584	1328,339	1315,811 $\pm$ 14,121

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

- Replikasi 1

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	absorbansi	absorbansi tn-t0	Kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,087	0,087	2,754	0,000	1377,027	194,908
30	5,477	0,120	0,120	3,646	0,028	1836,743	259,978
45	6,708	0,126	0,126	3,808	0,064	1936,054	274,035
60	7,746	0,148	0,148	4,403	0,102	2252,392	318,810
90	9,487	0,176	0,176	5,159	0,146	2652,784	375,482
120	10,954	0,201	0,201	5,835	0,198	3016,419	426,952
180	13,416	0,370	0,370	10,403	0,256	5329,378	754,335
240	15,492	0,600	0,600	16,619	0,360	8489,500	1201,628
300	17,321	0,711	0,711	19,619	0,526	10072,595	1425,703
360	18,974	0,743	0,743	20,484	0,722	10603,122	1500,796
420	20,494	0,760	0,760	20,943	0,927	10935,270	1547,809
480	21,909	0,790	0,790	21,754	1,137	11445,392	1620,013

- Replikasi 2

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	absorbansi	absorbansi tn-t0	Kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,096	0,096	2,997	0,000	1498,649	212,123
30	5,477	0,112	0,112	3,430	0,030	1729,851	244,848
45	6,708	0,134	0,134	4,024	0,064	2044,297	289,356
60	7,746	0,146	0,146	4,349	0,105	2226,581	315,157
90	9,487	0,167	0,167	4,916	0,148	2532,108	358,402
120	10,954	0,193	0,193	5,619	0,197	2908,041	411,612
180	13,416	0,361	0,361	10,159	0,253	5206,405	736,929
240	15,492	0,588	0,588	16,295	0,355	8324,770	1178,311
300	17,321	0,723	0,723	19,943	0,518	10230,568	1448,063
360	18,974	0,751	0,751	20,700	0,717	10708,662	1515,734
420	20,494	0,783	0,783	21,565	0,924	11244,595	1591,592
480	21,909	0,802	0,802	22,078	1,140	11609,176	1643,195

- Replikasi 3

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	absorbansi	Absorbansi tn-t0	Kadar meloksikam (ppm)	kadar koreksi wuster (ppm)	kadar meloksikam dalam 500 ml	kadar meloksikam per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,084	0,084	2,673	0,000	1336,486	189,170
30	5,477	0,110	0,110	3,376	0,027	1701,203	240,793
45	6,708	0,118	0,118	3,592	0,060	1826,189	258,484
60	7,746	0,133	0,133	3,997	0,096	2046,851	289,717
90	9,487	0,167	0,167	4,916	0,136	2526,297	357,579
120	10,954	0,195	0,195	5,673	0,186	2929,257	414,615
180	13,416	0,351	0,351	9,889	0,242	5065,730	717,018
240	15,492	0,497	0,497	13,835	0,341	7088,149	1003,277
300	17,321	0,586	0,586	16,241	0,480	8360,027	1183,302
360	18,974	0,648	0,648	17,916	0,642	9279,068	1313,385
420	20,494	0,675	0,675	18,646	0,821	9733,514	1377,709
480	21,909	0,678	0,678	18,727	1,008	9867,284	1396,643

- Kumulatif R1, R2, dan R3

T (menit)	kadar meloksikam per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
	F3 R1	F3 R2	F3 R3	Rata-Rata $\pm$ SD
0	0,000	0,000	0,000	0,000 $\pm$ 0,000

15	194,908	212,123	189,170	198,734 ± 11,945
30	259,978	244,848	240,793	248,540 ± 10,111
45	274,035	289,356	258,484	273,958 ± 15,436
60	318,810	315,157	289,717	307,895 ± 15,848
90	375,482	358,402	357,579	363,821 ± 10,107
120	426,952	411,612	414,615	417,727 ± 8,130
180	754,335	736,929	717,018	736,094 ± 18,673
240	1201,628	1178,311	1003,277	1127,739 ± 108,416
300	1425,703	1448,063	1183,302	1352,356 ± 146,832
360	1500,796	1515,734	1313,385	1443,305 ± 112,761
420	1547,809	1591,592	1377,709	1505,703 ± 112,987
480	1620,013	1643,195	1396,643	1553,284 ± 136,149

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

- Pengambilan sampel formula 1 replikasi 1, diketahui :

$$\text{Serapan menit ke-30} = 0,150$$

$$t_{30} - t_0 = 0,150 - 0,000$$

$$= 0,150$$

- Diameter sel difusi = 3 cm

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

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

$$0,150 = 0,0379x - 0,0203$$

$$0,1703 = 0,0379x$$

$$x = 4,754 \text{ ppm } (\mu\text{g}/\text{cm}^2)$$

- Faktor koreksi wuster =  $5/500 \times (0 + 3,229)$

$$= 0,035 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

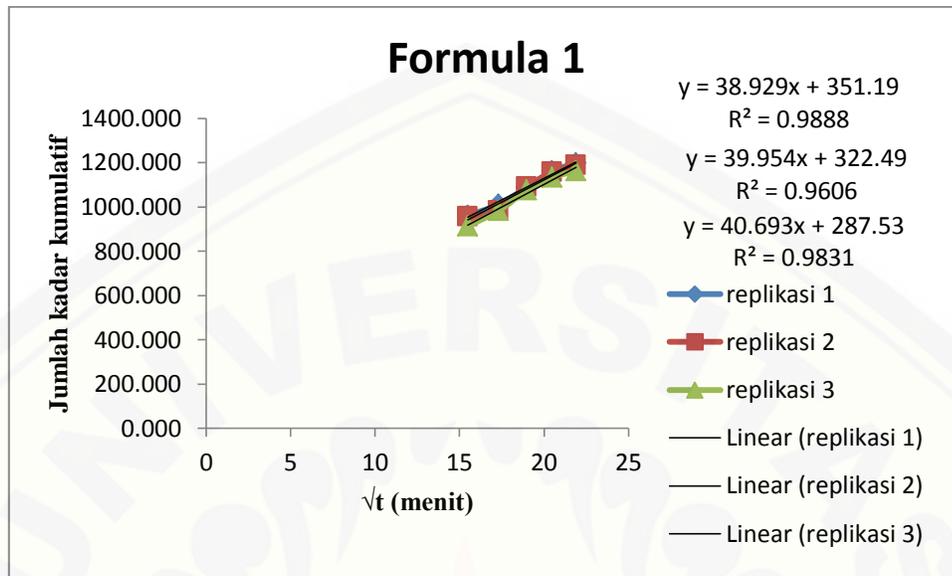
- Kadar meloksikam dalam 500 ml PBS  $7,4 \pm 0,05$

$$(4,754 + 0,035) \times 500 \text{ ml} = 2394,311 \mu\text{g}$$

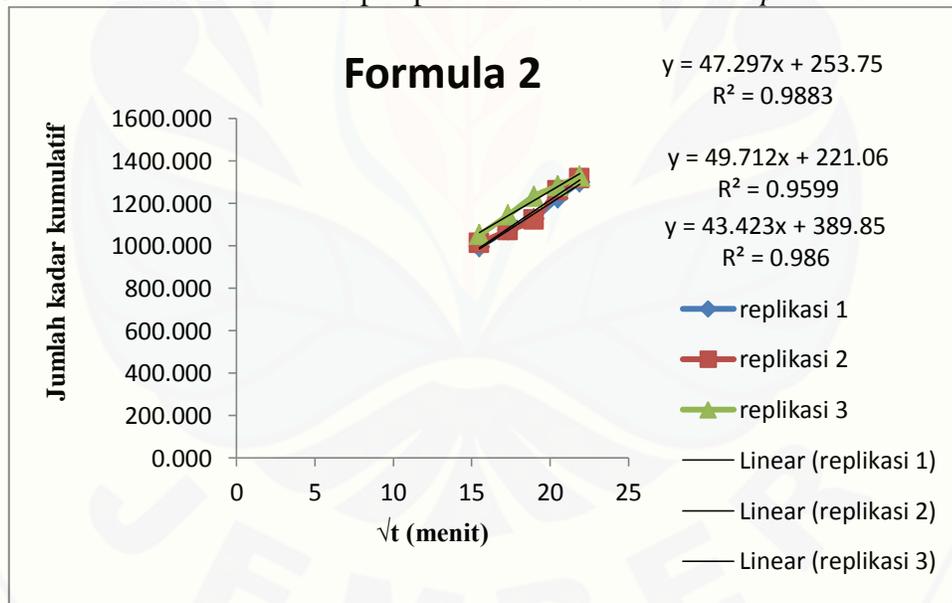
- Kadar meloksikam per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )

$$2394,311 / 7,065 = 338,897 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

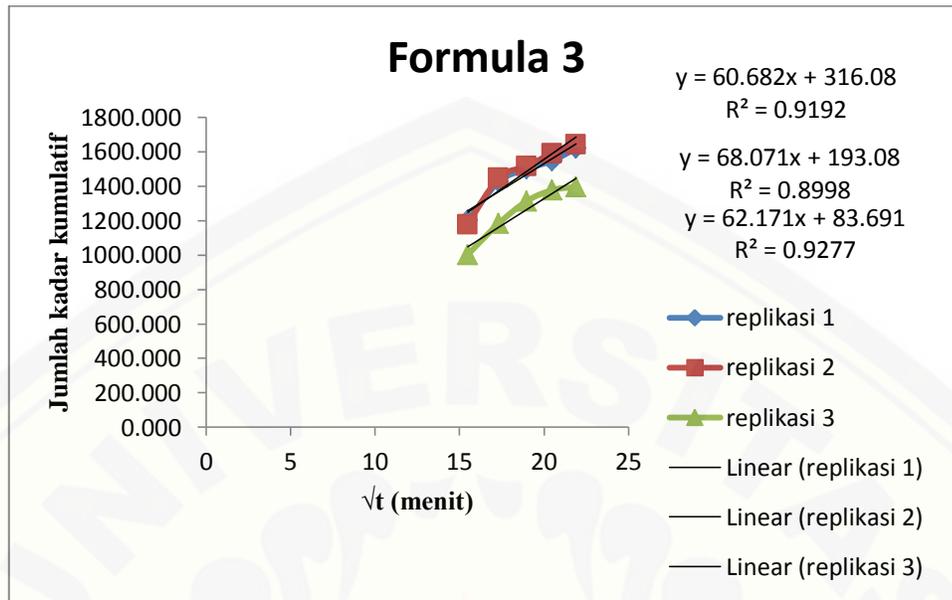
K.5 Grafik Penentuan nilai fluks pelepasan meloksikam sediaan *patch* formula 1



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



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



**L. Penentuan Formula Optimum**

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

**Response 1 flux**

**ANOVA for Quadratic Mixture model**

\*\*\* Mixture Component Coding is L\_Pseudo. \*\*\*

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value
Model	897.52	2	448.76	51.52	0.0002 significant
Linear Mixture	848.71	1	848.71	97.44	< 0.0001
AB	48.81	1	48.81	5.60	0.0557
Pure Error	52.26	6	8.71		
Cor Total	949.78	8			

The Model F-value of 51.52 implies the model is significant. There is only a 0.02% chance that an F-value this large could occur due to noise.

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

In this case A, B are significant model terms.

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

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

Std. Dev. 2.95 R-Squared 0.9450  
 Mean 50.10 Adj R-Squared 0.9266  
 C.V. % 5.89 Pred R-Squared 0.8762  
 PRESS 117.59 Adeq Precision 13.960

The "Pred R-Squared" of 0.8762 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9266; i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 13.960 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
A-HPMC	39.85	1	1.70	35.68	44.02	1.25
B-Carbopol	63.64	1	1.70	59.47	67.81	1.25
AB	-19.76	1	8.35	-40.19	0.67	1.50

**Final Equation in Terms of L\_Pseudo Components:**

$$\begin{aligned} \text{flux} = & \\ & +39.85 * A \\ & +63.64 * B \\ & -19.76 * AB \end{aligned}$$

**Final Equation in Terms of Real Components:**

$$\begin{aligned} \text{flux} = & \\ & +39.85333 * \text{HPMC} \\ & +63.64000 * \text{Carbopol} \\ & -19.76000 * \text{HPMC} * \text{Carbopol} \end{aligned}$$

**Final Equation in Terms of Actual Components:**

$$\begin{aligned} \text{flux} = & \\ & +2.94121 * \text{HPMC} \\ & +4.69668 * \text{Carbopol} \\ & -0.10762 * \text{HPMC} * \text{Carbopol} \end{aligned}$$

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

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

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

### Response 2 moisture content

#### ANOVA for Quadratic Mixture model

\*\*\* Mixture Component Coding is L\_Pseudo. \*\*\*

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value
Model	5.90	2	2.95	7378.03	< 0.0001 significant
<i>Linear Mixture</i>	5.90	1	5.90	14751.04	< 0.0001
AB	2.006E-003	1	2.006E-003	5.01	0.0664
Pure Error	2.400E-003	6	4.000E-004		
Cor Total	5.90	8			

The Model F-value of 7378.03 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

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

In this case A, B are significant model terms.

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

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

model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0.020	R-Squared	0.9996
Mean	4.16	Adj R-Squared	0.9995
C.V. %	0.48	Pred R-Squared	0.9991
PRESS	5.400E-003	Adeq Precision	171.762

The "Pred R-Squared" of 0.9991 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9995;

i.e. the difference is less than 0.2.

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

ratio of 171.762 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI		
	Estimate	df	Error	Low	High VIF
A-HPMC	3.18	1	0.012	3.16	3.21 1.25
B-Carbopol	5.17	1	0.012	5.14	5.19 1.25
AB	-0.13	1	0.057	-0.27	0.012 1.50

#### Final Equation in Terms of L\_Pseudo Components:

$$\begin{aligned} \text{moisture content} = & \\ & +3.18 * A \\ & +5.17 * B \\ & -0.13 * AB \end{aligned}$$

#### Final Equation in Terms of Real Components:

$$\begin{aligned} \text{moisture content} = & \\ & +3.18333 * \text{HPMC} \\ & +5.16667 * \text{Carbopol} \\ & -0.12667 * \text{HPMC} * \text{Carbopol} \end{aligned}$$

#### Final Equation in Terms of Actual Components:

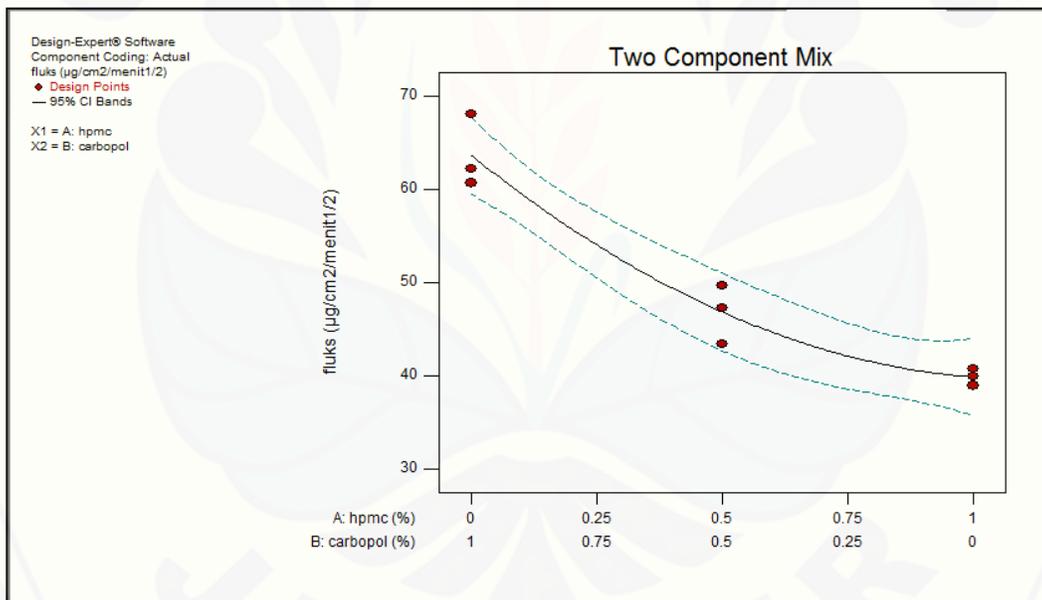
$$\begin{aligned} \text{moisture content} = & \\ & +0.23493 * \text{HPMC} \\ & +0.38130 * \text{Carbopol} \\ & -6.89896\text{E-}004 * \text{HPMC} * \text{Carbopol} \end{aligned}$$

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

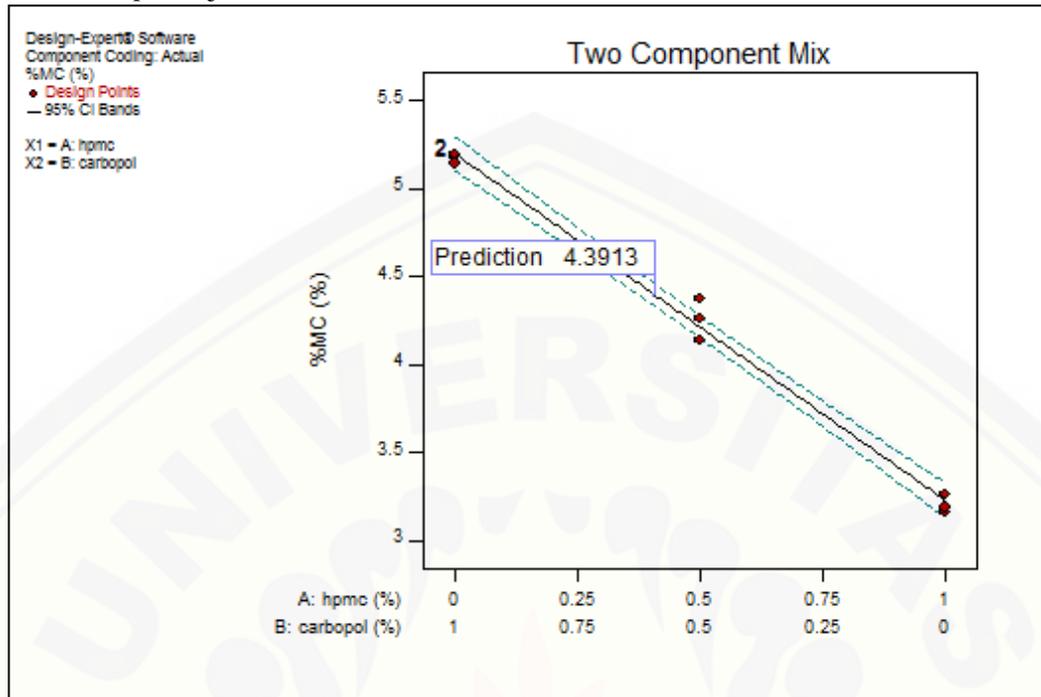
- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

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

#### *Countour plot flux pelepasan*



Countour plot uji % moisture content

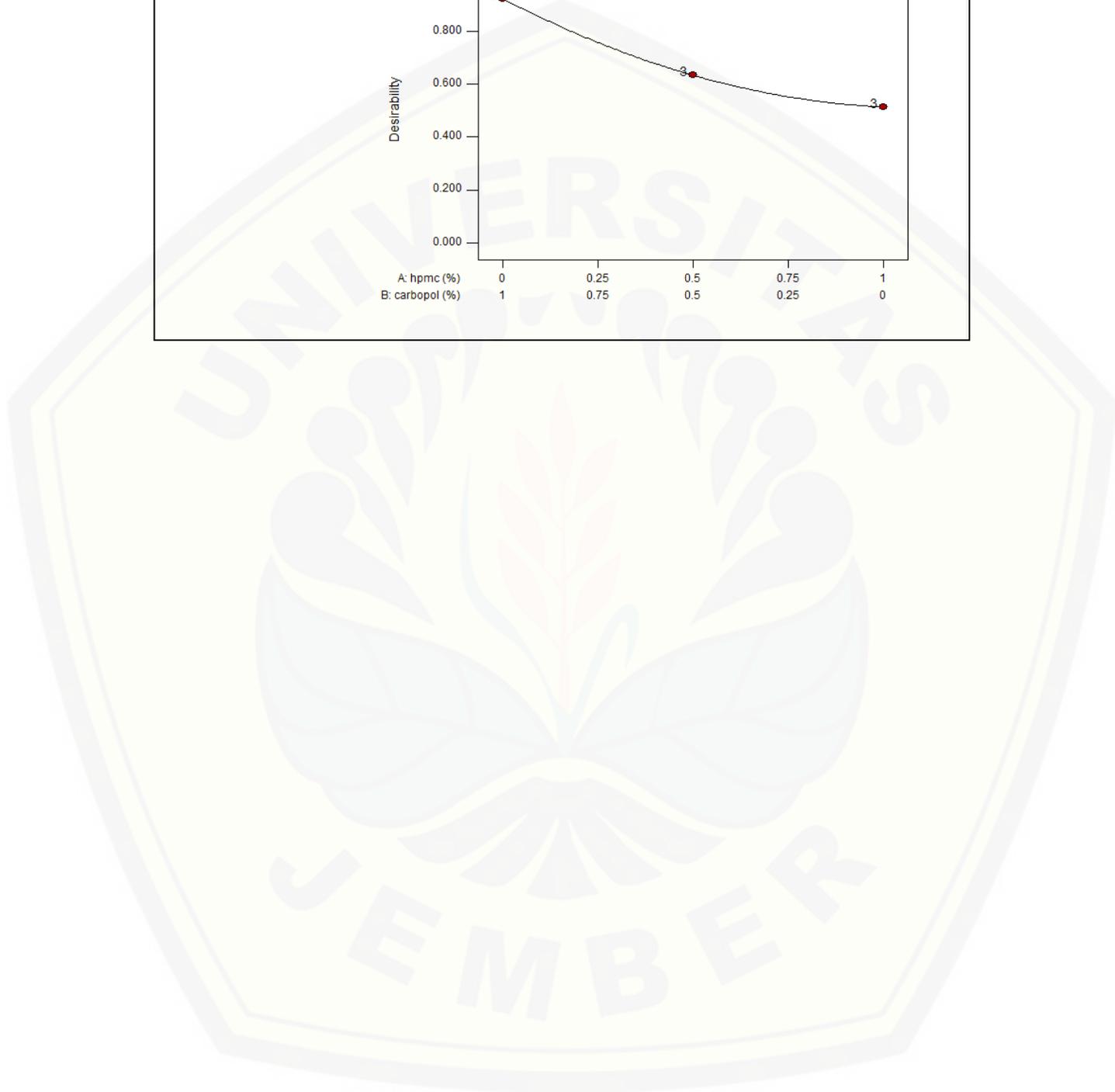
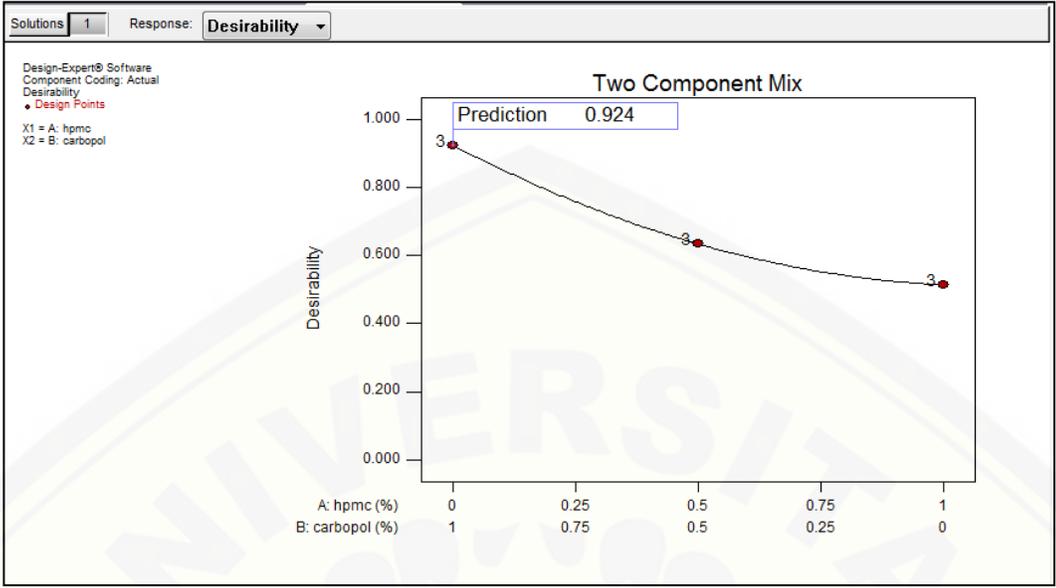


**Constraints**

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:hpmc	is in range	0	1	1	1	3
B:carbopol	is in range	0	1	1	1	3
fluks	maximize	10	68.07	1	1	3
%MC	is in range	1	10	1	1	3

**Solutions**

Number	hpmc	carbopol	fluks	%MC	Desirability
1	0.000	1.000	63.640	5.193	0.924 Selected



**M. Dokumentasi Alat dan Pengujian**

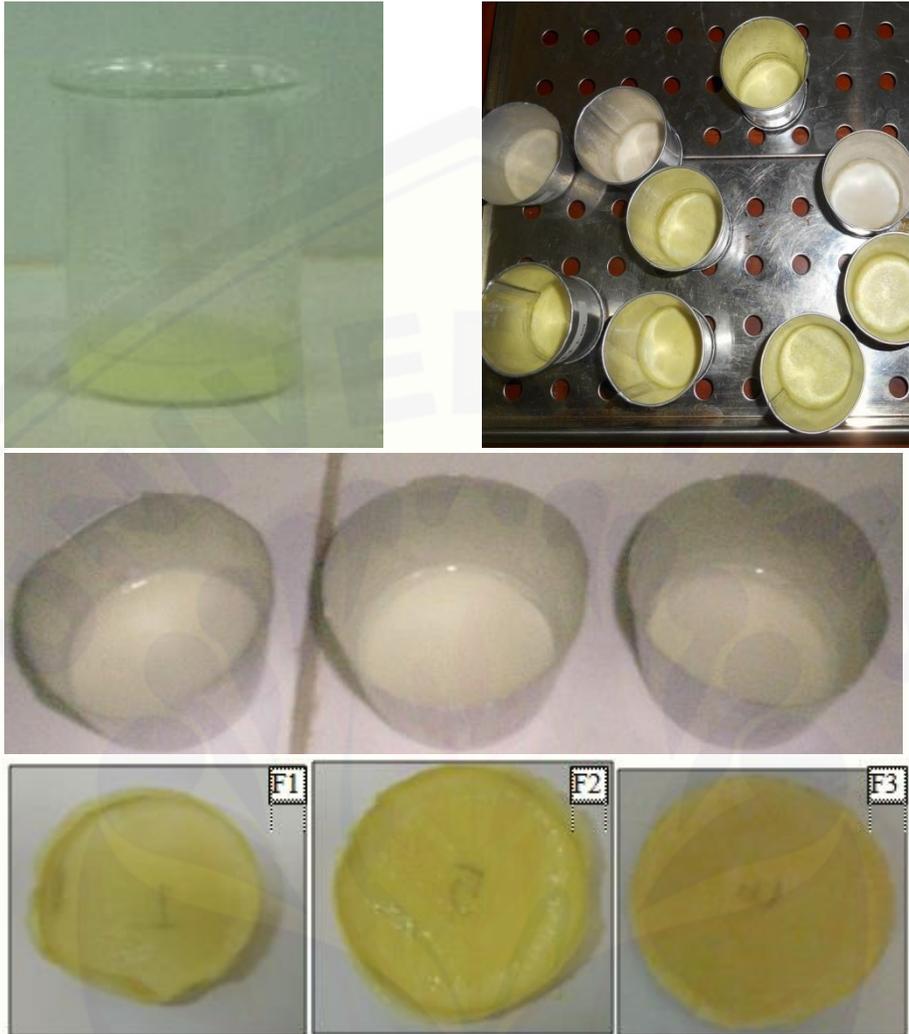
**M.1 Pembuatan dispersi padat meloksikam**



**M.2 Pengujian DTA dispersi padat meloksikam**



M.3 Pembuatan *patch* meloksikam



M.4 Pengujian ketebalan dengan jangka sorong





M.5 Pengujian ketahanan lipat



M.6 Pengujian pH permukaan dengan pH meter



M.7 Pengujian % moisture content



M.8 Penetapan kadar patch meloksikam



M.9 Alat uji disolusi



M.10 Magnetik stirer



M.11 Desikator



M.12 Oven



M.13 Neraca analitik



M.14 Spektrofotometri UV-Vis



M.15 FTIR



## Certificate of Analysis

Item Number : C-3000-09  
 Description : MELOXICAM  
 Batch No. : 460192014

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