



**PENGARUH *PENETRATION ENHANCER* PROPILEN GLIKOL
TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN LAJU PENETRASI
PATCH DISPERSI PADAT MELOKSIKAM**

SKRIPSI

Oleh

**Mia Riswani
NIM 122210101042**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2016**



**PENGARUH *PENETRATION ENHANCER* PROPILEN GLIKOL
TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN LAJU PENETRASI
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

Mia Riswani
NIM 122210101042

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2016**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya 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. Bapak Riyadi, Ibunda Nanik, Kakak Ludi Yanto, Kakak Susi Irianti, dan Adik Adel Fiantika Sari yang tercinta di rumah, terima kasih atas kasih sayang, jerih payah, dukungan, nasihat, pengorbanan, dorongan, semangat, dan do'a yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi perjuangan dan keberhasilan penulis.
3. Guru-guru penulis sejak SD sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
4. Teman-teman seperjuangan dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat.

(terjemahan Surat *Al-Mujadalah* ayat 11)

Sesungguhnya Allah tidak merubah keadaan suatu kaum sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri.

(terjemahan Surat *Ar-Ra'd* ayat 11)

Barang siapa menginginkan kebahagiaan di dunia dan di akhirat maka haruslah memiliki banyak ilmu.

(HR. Ibnu Asakir)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Mia Riswani

NIM : 122210101042

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Pengaruh *Penetration Enhancer* Propilen Glikol terhadap Karakteristik Fisik dan Laju Penetrasi *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, 18 Mei 2016

Yang menyatakan,



Mia Riswani
NIM 122210101042

SKRIPSI

**PENGARUH *PENETRATION ENHANCER* PROPILLEN GLIKOL
TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN LAJU PENETRASI
PATCH DISPERSI PADAT MELOKSIKAM**

Oleh

Mia Riswani
NIM 122210101042

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Pengaruh *Penetration Enhancer* Propilen Glikol terhadap Karakteristik Fisik dan Laju Penetrasi *Patch* Dispersi Padat Meloksikam” telah diuji dan disahkan pada:

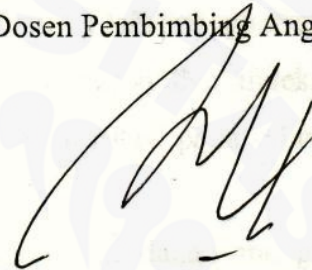
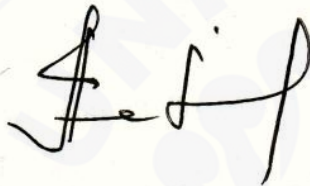
hari, tanggal : Rabu, 18 Mei 2016

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



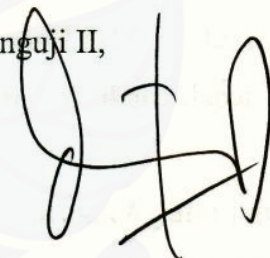
Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.
NIP 198004052005012005

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

Tim Penguji

Tim Penguji I,

Tim Penguji II,

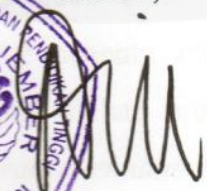


Lusia Oktora R.K.S., S. F., M. Sc., Apt.
NIP 197910032003122001

Dian Agung P., S. Farm., M. Farm., Apt.
NIP 198410082008121004

Mengesahkan

Dekan,



Lestyo Wulandari, S. Si., Apt., M. Farm.
NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Pengaruh *Penetration Enhancer* Propilen Glikol terhadap Karakteristik Fisik dan Laju Penetrasi *Patch* Dispersi Padat Meloksikam; Mia Riswani, 122210101042; 2016: 100 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Sistem penghantaran obat *transdermal* atau *transdermal patch* merupakan salah satu bentuk sistem penghantaran obat dengan cara ditempel melalui kulit dan telah ditentukan lamanya waktu pemberian (Kesarwani *et al.*, 2013). Keuntungan penghantaran obat *transdermal* antara lain mengontrol penghantaran obat, sesuai untuk obat yang memiliki waktu paruh dan indeks terapi kecil, menghindari *first pass metabolism* dan mencegah iritasi pada saluran pencernaan (Zadeh dan Hasani, 2010).

Meloksikam adalah obat AINS yang ampuh dalam menghambat enzim siklooksigenase-2 dan memiliki aktivitas analgesik dan anti inflamasi (Saleem dan Bala, 2010). Sifat fisika kimia meloksikam yakni memiliki koefisien partisi ($\log P_{\text{oct/air}}$) 3,43 (Moffat *et al.*, 2005) dan memiliki berat molekul rendah (354,1 Dalton), dosis terapi harian yang rendah yaitu sebesar 7,5-15 mg/hari (Sweetman, 2009). Berdasarkan karakteristik tersebut, maka meloksikam dapat diformulasi menjadi sediaan *transdermal patch*.

Faktor yang menentukan efektifitas dari sediaan *patch* yaitu laju pelepasan dan laju penetrasi dari obat (Vikas *et al.*, 2011). Jumlah obat yang terlepas dipengaruhi oleh kelarutan bahan aktif. Barhate *et al.* (2009) menyatakan, kelemahan meloksikam yakni memiliki kelarutan dalam air sangat rendah, sehingga diperlukan upaya meningkatkan kelarutannya yaitu dengan pembuatan dispersi padat meloksikam-PEG 6000 (1:8) dengan metode peleburan. Laju penetrasi juga merupakan faktor penentu efektifitas sediaan *patch*. Stratum korneum adalah penghalang utama dalam proses penetrasi obat melalui kulit, sehingga dibutuhkan suatu *penetration enhancer* untuk membawa obat menembus *barrier* kulit (Vikas *et al.*, 2011). Propilen glikol merupakan salah satu contoh

penetration enhancer golongan glikol yang paling banyak digunakan dalam sediaan topikal dan *transdermal* (Lane, 2013).

Pada penelitian ini dilakukan pengembangan formula sediaan *transdermal patch* dispersi padat meloksikam dengan menggunakan berbagai konsentrasi propilen glikol sebagai *penetration enhancer*. Evaluasi yang dilakukan meliputi uji homogenitas dispersi padat, FTIR, organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan, penetapan kadar meloksikam dalam sediaan *patch*, persen *moisture content*, dan laju penetrasi *in vitro*.

Hasil pengujian persen *moisture content* menunjukkan bahwa nilai persen *moisture content* $F_0 < F_1 < F_2 < F_3$ dengan nilai persen *moisture content* sediaan berturut-turut sebesar 3,52%; 3,74%; 3,86% dan 4,43%. Hasil pengujian laju penetrasi dengan sel difusi menunjukkan bahwa fluks $F_0 < F_1 < F_2 < F_3$ dengan nilai fluks berturut-turut sebesar 0,2929 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$; 0,6740 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$; 0,8474 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$ dan 1,4388 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$. Propilen glikol merupakan *penetration enhancer* yang dapat meningkatkan nilai fluks dan mempengaruhi nilai persen *moisture content* sediaan *patch* karena bersifat higroskopis. Hasil penentuan formula yang dapat memberikan persen *moisture content* yang memenuhi persyaratan dan laju penetrasi terbesar yaitu *patch* meloksikam formula 3 dengan jumlah propilen glikol 150 mg.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh *Penetration Enhancer* Propilen Glikol terhadap Karakteristik Fisik dan Laju Penetrasi *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., M.Sc., Apt. 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 Lusya Oktora R.K.S., S. F., M. Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Bapak Dian Agung P., S. Farm., M. Farm., Apt. selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
4. Ibu Lusya Oktora R.K.S., S. F., M. Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulis menjadi mahasiswa;
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran, dan kritik kepada penulis;
6. Ibu Solihatus Sallamah, A. Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;

7. Bapak Riyadi, Ibunda Nanik, Kakak Ludi Yanto, Kakak Susi Irianti, dan Adik Adel Fiantika Sari yang tercinta di rumah, terima kasih atas kasih sayang, jerih payah, dukungan, nasihat, pengorbanan, dorongan, do'a, dan semangat yang besar pada penulis terutama selama perjuangan dalam penyusunan skripsi ini;
8. Keluarga besar di Jember dan di Kalimantan yang telah memberi dukungan, semangat, perhatian, do'a, dan kasih sayang kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
9. Rekan, sahabat dan saudara seperjuangan skripsi Galuh Sinoarsih terima kasih atas kerja sama dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini;
10. Sahabat dan saudara Novia Hilma, Wilda Zidni Ilma, Hidayah Dwi Renggani, Anandini Aulia Safiera, Vinastika Gita Yualanda, Baiq Wahyudyati K. Q., Nanda Suryaning R., Yasmin, Putu Argianti Meyta Sari, Mahmudatus Sholihah, Gati Dwi Sulistyaningrum, Yayan Ika Rachmawati, Muhammad Hafidi H., Lailatul Maghfiroh, Ika Nur Masruroh, Tri Rizqi Muharoma, Mufitriatus Sholikhah, Shahnaz Apsari, Siti Rohmatillah, Aulia Putri Kandy, Elok Dea Orens Ubung Wisnu, Aulia Aditya A., Dwi Citra Nur Utami, Nidia Rizqi I., Nora Putri Narindra, Afifah, Sarah Aisha, Leriana Alyyu, Juwita Permata S. G., Novialda Nitiyacassari, Firdausia Irawanda Rachmi, dan Putri Kartika Ningsih terimakasih atas keceriaan, kebersamaan, semangat, tawa, do'a, dukungan selama ini, baik saat di atas dan bahkan ketika sedang jatuh. Terima kasih karena kalian selalu ada untuk memberikan senyuman terhangat yang tidak akan pernah penulis lupakan;
11. Teman-teman skripsi "Pharmaceutical Engineering Squad" Choirul Umam, Haris Raudhatuzakinah Dwi Putri, Lisa Ayu Wardani, Nur Fatjria Susilowati, Amalia Fadila, Ninda Sukmaningrum, Christyn Novyta S., Trias Alfiliatiningsih, Nurul Qomariyah, Zarin Ilafah, Tuhfatul Ulya, Fitria Mayangsari, Adquinta W. P., Dessy Dwi Risky Ayuningtias, Bannan Muthi Atul A., Siti Uswatun Hasanah, Herlita Putri Silalahi, Sendy Puspitosary, Novia Kristanti, Rani Firda N. I. A., Ifa Rosi Mahrifah, dan Maharani Dwi

Pratiwi yang selalu siap memberi bantuan tenaga dan pikiran, terimakasih kawan;

12. Teman-teman seperjuangan angkatan 2012 Petrok Rolass yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
13. Teman-teman lomba karya tulis ilmiah Indarto Adikusumo S.Farm., Awalia Annisafira S.Farm., Maulana Fadil S.Farm., Galuh Sinoarsih, Nanda Suryaning R., Dwi Ayu Y. yang telah memberikan pengalaman menulis karya tulis ilmiah;
14. Teman-teman sekolah dari kanak-kanak hingga SMA, organisasi di kuliah dan KKN Kapongan;
15. Guru-guru sejak bersekolah di SDN Pecoro 3, SMPN 1 Rambipuji dan SMAN Rambipuji. Terima kasih atas segala ilmu yang kalian ajarkan pada penulis;
16. PT. Dexa Medica yang telah memberikan bantuan bahan obat kepada penulis;
17. PT. Hisamitsu Pharma Indonesia yang telah memberikan bahan *backing patch* untuk penelitian penulis;
18. Karyawan umum, akademik, kemahasiswaan, teknisi laboratorium dan satpam Fakultas Farmasi;
19. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

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

Jember, Mei 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xxii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tinjauan Kulit	6
2.1.1 Definisi dan Fungsi Kulit.....	6
2.1.2 Anatomi Kulit	7
2.2 Rute Penetrasi	8
2.2.1 Penetrasi <i>Transepidermal</i>	8
2.2.2 Penetrasi <i>Transappendageal</i>	9
2.3 Tinjauan Dispersi Padat	10
2.3.1 Definisi dan Metode-Metode Dispersi Padat.....	10

2.3.2 Keuntungan Dispersi Padat.....	11
2.4 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat <i>Transdermal</i>	12
2.4.1 Definisi Sistem Penghantaran Obat <i>Transdermal</i>	12
2.4.2 Keuntungan Sistem Penghantaran Obat <i>Transdermal</i>	12
2.4.3 Kerugian Sistem Penghantaran Obat <i>Transdermal</i>	13
2.4.4 Persyaratan Sediaan <i>Transdermal</i>	13
2.4.5 Bentuk Sediaan <i>Transdermal Patch</i>	13
2.5 Tinjauan <i>Penetration Enhancer</i>	15
2.6 Tinjauan Laju Penetrasi <i>In Vitro</i>	16
2.7 Tinjauan Bahan Penelitian.....	17
2.7.1 Meloksikam	17
2.7.2 Etil Selulosa (EC)	19
2.7.3 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC).....	19
2.7.4 Polietilen Glikol (PEG)	20
2.7.5 Propilen Glikol (PG)	21
BAB 3. METODE PENELITIAN	23
3.1 Rancangan Penelitian	23
3.2 Alat dan Bahan Penelitian	23
3.2.1 Alat.....	23
3.2.2 Bahan	23
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	24
3.4 Prosedur Penelitian.....	25
3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam	25
3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Meloksikam.....	25
3.4.3 Uji Homogenitas Dispersi Padat Meloksikam.....	26
3.4.4 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Meloksikam.....	28
3.4.5 Pengujian Organoleptis <i>Patch</i> Meloksikam	29
3.4.6 Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Meloksikam.....	29
3.4.7 Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Meloksikam.....	29
3.4.8 Pengujian Ketahanan Lipat <i>Patch</i> Meloksikam.....	29
3.4.9 Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Meloksikam	30

3.4.10 Penetapan Kadar Meloksikam dalam Sediaan <i>Patch</i>	30
3.4.11 Pengujian FTIR <i>Patch</i> Meloksikam	31
3.4.12 Penetapan Persen <i>Moisture Content Patch</i> Meloksikam.	32
3.4.13 Uji Penetrasi <i>In Vitro Patch</i> Meloksikam.....	32
3.5 Analisa Data	34
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam	35
4.2 Evaluasi Hasil Sediaan Dispersi Padat Meloksikam	36
4.2.1 Pengujian FTIR Dispersi Padat Meloksikam.....	36
4.2.2 Uji Homogenitas Dispersi Padat Meloksikam.....	38
4.3 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Meloksikam	43
4.4 Evaluasi Hasil Sediaan <i>Patch</i> Meloksikam	44
4.4.1 Pengujian Organoleptis <i>Patch</i> Meloksikam	44
4.4.2 Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Meloksikam.....	45
4.4.3 Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Meloksikam.....	47
4.4.4 Pengujian Ketahanan Lipat <i>Patch</i> Meloksikam.....	48
4.4.5 Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Meloksikam	49
4.4.6 Penetapan Kadar Meloksikam dalam Sediaan <i>Patch</i>	50
4.4.7 Pengujian FTIR <i>Patch</i> Meloksikam	54
4.4.8 Penetapan Persen <i>Moisture Content Patch</i> Meloksikam...	58
4.4.9 Uji Penetrasi <i>In Vitro Patch</i> Meloksikam.....	60
BAB 5. PENUTUP	64
5.1 Kesimpulan	64
5.2 Saran	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	70

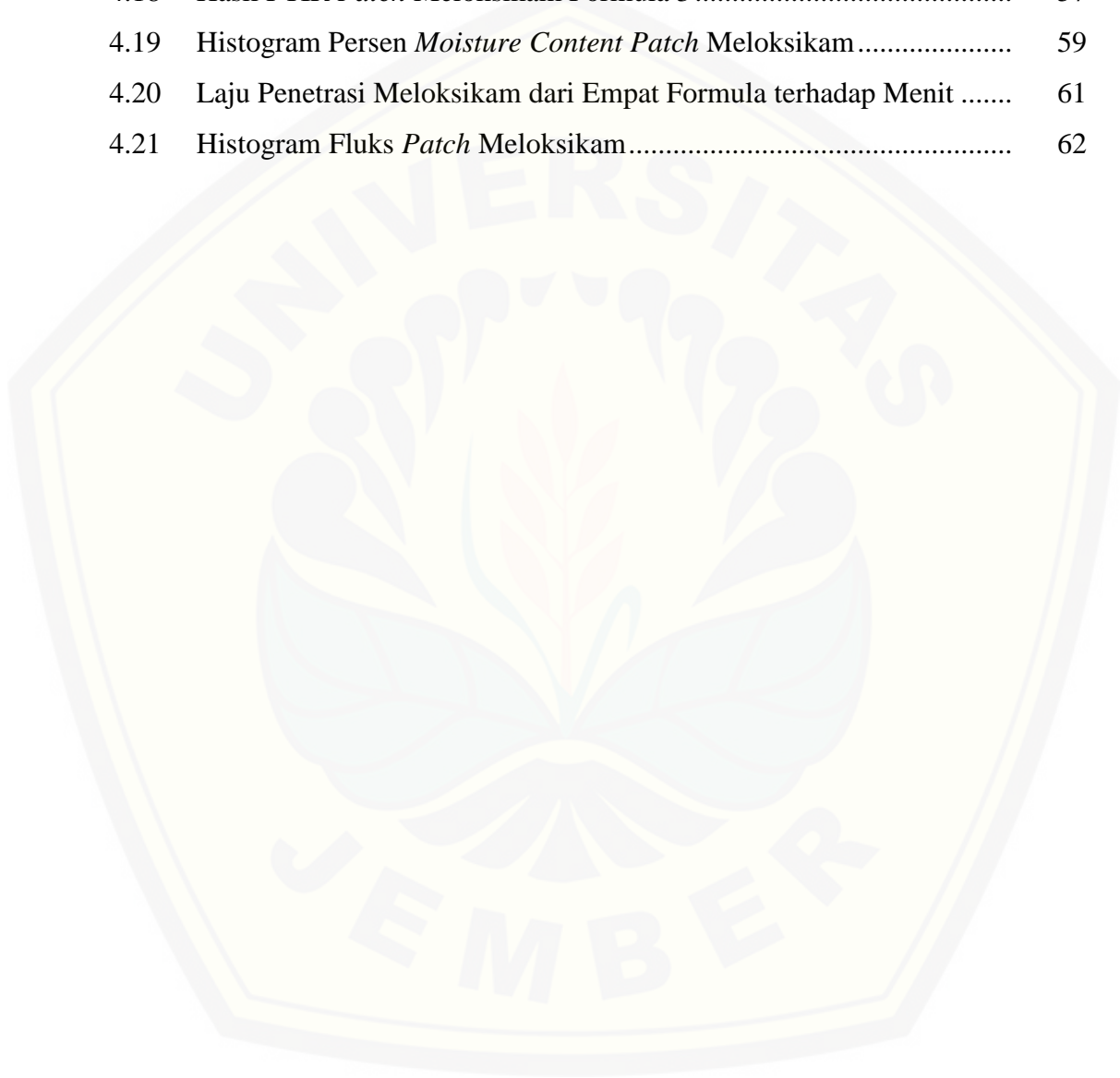
DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Susunan Formula <i>Transdermal Patch</i> Meloksikam.....	28
4.1 Hasil FTIR Meloksikam Murni dan Dispersi Padat Meloksikam.....	38
4.2 Serapan Larutan Baku Meloksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4±0,05.....	40
4.3 Hasil Uji Homogenitas Meloksikam dalam Dispersi Padat Meloksikam.....	42
4.4 Komposisi Propilen Glikol.....	43
4.5 Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan <i>Patch</i>	44
4.6 Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i>	46
4.7 Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i>	47
4.8 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat.....	48
4.9 Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i>	49
4.10 Serapan Larutan Baku Meloksikam dalam Etanol 96%.....	51
4.11 Kadar Meloksikam dalam <i>Patch</i>	54
4.12 Hasil Pengujian FTIR Meloksikam Murni dan <i>Patch</i>	57
4.13 Hasil Pengujian Persen <i>Moisture Content</i> Sediaan <i>Patch</i> Meloksikam	58
4.14 Hasil Uji LSD Persen <i>Moisture Content</i> Sediaan <i>Patch</i> Meloksikam.	60
4.15 Hasil Perhitungan Laju Penetrasi <i>Patch</i> Meloksikam.....	61
4.16 Hasil Uji LSD Fluks Sediaan <i>Patch</i> Meloksikam.....	63

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi Kulit.....	6
2.2 Rute Penetrasi.....	9
2.3 <i>Membrane Controlled Systems</i>	14
2.4 <i>Matrix Controlled Systems</i>	15
2.5 Struktur Meloksikam.....	18
2.6 Struktur Etil Selulosa.....	19
2.7 Struktur Hidroksi Propil Metil Selulosa.....	20
2.8 Struktur Polietilen Glikol (PEG).....	20
2.9 Struktur Propilen Glikol (PG).....	21
3.1 Skema Penelitian.....	24
3.2 Skema Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000.....	25
4.1 Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000.....	36
4.2 Hasil FTIR Meloksikam Murni.....	37
4.3 Hasil FTIR Dispersi Padat.....	37
4.4 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Meloksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4±0,05.....	39
4.5 Kurva Baku Meloksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4±0,05.....	40
4.6 Kurva Pengaruh PEG 6000 terhadap Serapan Meloksikam.....	41
4.7 Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Meloksikam.....	45
4.8 Histogram Ketebalan <i>Patch</i> Meloksikam.....	46
4.9 Histogram Bobot <i>Patch</i> Meloksikam.....	48
4.10 Histogram pH <i>Patch</i> Meloksikam.....	50
4.11 Kurva Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Meloksikam dalam Etanol 96%.....	50
4.12 Kurva Baku Meloksikam dalam Larutan Etanol 96%.....	52
4.13 Perbandingan Kurva Serapan Meloksikam dengan <i>Patch</i> Formula 3 tanpa Meloksikam.....	53

4.14	Histogram Kadar <i>Patch</i> Meloksikam.....	54
4.15	Hasil FTIR <i>Patch</i> Meloksikam Formula 0.....	55
4.16	Hasil FTIR <i>Patch</i> Meloksikam Formula 1.....	56
4.17	Hasil FTIR <i>Patch</i> Meloksikam Formula 2.....	56
4.18	Hasil FTIR <i>Patch</i> Meloksikam Formula 3.....	57
4.19	Histogram Persen <i>Moisture Content Patch</i> Meloksikam.....	59
4.20	Laju Penetrasi Meloksikam dari Empat Formula terhadap Menit	61
4.21	Histogram Fluks <i>Patch</i> Meloksikam.....	62



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Tabulasi Rendemen Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000 (1:8)	70
B. Tabulasi Hasil Serapan Meloksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4±0,05 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	70
C. Hasil Perhitungan Kurva Baku Meloksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4±0,05	71
D. Tabulasi Perhitungan Berat Dispersi Padat yang Digunakan dalam Formula <i>Patch</i>	72
E. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i>	73
E.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Formula 0.....	73
E.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Formula 1	74
E.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Formula 2.....	74
E.4 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Formula 3.....	74
F. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i>	75
F.1 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Formula 0..	75
F.2 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Formula 1 ..	75
F.3 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Formula 2..	76
F.4 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Formula 3..	76
G. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i>	76
G.1 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 0.....	76
G.2 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 1	77
G.3 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 2.....	77
G.4 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 3.....	77
H. Tabulasi Hasil Serapan Meloksikam dalam Larutan Etanol 96% pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	77
I. Hasil Perhitungan Kurva Baku Meloksikam dalam Larutan Etanol 96%	78
J. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Meloksikam	78
J.1 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 0.....	79

J.2	Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 1	79
J.3	Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 2	80
J.4	Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 3	81
K.	Tabulasi Hasil Perhitungan Persen <i>Moisture Content Patch</i>	81
K.1	Tabulasi Hasil Perhitungan Persen <i>Moisture Content</i> Formula 0.	81
K.2	Tabulasi Hasil Perhitungan Persen <i>Moisture Content</i> Formula 1.	81
K.3	Tabulasi Hasil Perhitungan Persen <i>Moisture Content</i> Formula 2.	82
K.4	Tabulasi Hasil Perhitungan Persen <i>Moisture Content</i> Formula 3.	82
L.	Tabulasi Hasil Uji Penetrasi <i>Patch</i>	82
L.1	Tabulasi Hasil Uji Penetrasi <i>Patch</i> Formula 0	82
L.2	Tabulasi Hasil Uji Penetrasi <i>Patch</i> Formula 1	84
L.3	Tabulasi Hasil Uji Penetrasi <i>Patch</i> Formula 2	85
L.4	Tabulasi Hasil Uji Penetrasi <i>Patch</i> Formula 3	87
L.5	Contoh Perhitungan Massa Meloksikam Tertranspor	88
L.6	Tabulasi Profil Massa Meloksikam Tertranspor pada Pengujian Penetrasi Sediaan <i>Patch</i> Meloksikam Formula 0.....	89
L.7	Tabulasi Profil Massa Meloksikam Tertranspor pada Pengujian Penetrasi Sediaan <i>Patch</i> Meloksikam Formula 1.....	89
L.8	Tabulasi Profil Massa Meloksikam Tertranspor pada Pengujian Penetrasi Sediaan <i>Patch</i> Meloksikam Formula 2.....	90
L.9	Tabulasi Profil Massa Meloksikam Tertranspor pada Pengujian Penetrasi Sediaan <i>Patch</i> Meloksikam Formula 3.....	90
L.10	Tabulasi Hasil Penentuan nilai Fluks Meloksikam Formula 0....	90
L.11	Tabulasi Hasil Penentuan nilai Fluks Meloksikam Formula 1	91
L.12	Tabulasi Hasil Penentuan nilai Fluks Meloksikam Formula 2....	91
L.13	Tabulasi Hasil Penentuan nilai Fluks Meloksikam Formula 3	91
M.	Analisa Data Menggunakan SPSS versi 17.....	92
M.1	Analisa Data persen <i>Moisture Content</i>	92
M.2	Analisa Data Laju Penetrasi Meloksikam	93
N.	Dokumentasi Alat dan Pengujian	95
N.1	Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam.....	95

N.2	Pembuatan Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4.....	95
N.3	Pembuatan Kurva Baku dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4	95
N.4	Penimbangan Bahan <i>Patch</i> Meloksikam.....	95
N.5	Pembuatan <i>Patch</i> Meloksikam.....	96
N.6	Hasil <i>Patch</i> Meloksikam	96
N.7	Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> dengan Jangka Sorong	96
N.8	Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Meloksikam	96
N.9	Pengujian Ketahanan Lipat	97
N.10	Pengujian pH Permukaan dengan pH Meter	97
N.11	Pembuatan Kurva Baku dalam Etanol 96%	97
N.12	Penetapan Kadar <i>Patch</i> Meloksikam	97
N.13	Pengujian Persen <i>Moisture Content</i>	98
N.14	Pengujian FTIR <i>Patch</i> Meloksikam.....	98
N.15	Uji Penetrasi <i>In Vitro Patch</i> Meloksikam	98
N.16	<i>Water bath</i>	98
N.17	<i>Hot Plate Magnetic Stirer</i>	98
N.18	Neraca Analitik	99
N.19	Oven	99
N.20	Desikator	99
N.21	pH Meter	99
N.22	<i>Moisture Analyzer</i>	99
N.23	FTIR	99
N.24	Spektrofotometer Uv-Vis	99
N.25	Alat Uji Disolusi Tipe Dayung	99
O.	Sertifikat Analisis Meloksikam.....	100

DAFTAR SINGKATAN DAN NOTASI

A

a : Intersep

B

b : Slope atau kemiringan kurva

C

C : Celcius

cm : Centimeter

CO₂ : Karbondioksida

CV : *Coefficient variation*

F

F : Formula

G

g : Gram

J

J : Fluks

L

L : Liter

M

M : Jumlah bahan aktif yang tertransportasi

m : Meter

mg : Miligram

mm : Milimeter

mL : Mililiter

N

nm : Nanometer

O

Oct : Oktanol

P

P : Koefisien partisi

p : Nilai signifikansi

pH : *Power of hydrogen*

ppm : *Part per million*

PT : Perseroan Terbatas

R

r : Koefisien korelasi

rpm : Rotasi per menit

S

S : Luas kulit

SD : Standar deviasi

T

t : Waktu

U

UV-Vis : Ultraviolet-visibel

µg : Mikrogram

X

x : Konsentrasi (ppm)

Y

Y : Respon hasil atau sifat yang diamati



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obat yang dihantarkan melalui kulit dapat memiliki efek pada jaringan terdekat dengan lokasi aplikasi (penghantaran topikal) atau memiliki efek setelah didistribusikan ke sistem peredaran darah (penghantaran sistemik) (Saroaha *et al.*, 2011). Menurut Kesarwani *et al.* (2013), sistem penghantaran obat *transdermal* atau *transdermal patch* merupakan salah satu bentuk sistem penghantaran obat dengan cara ditempel melalui kulit dan telah ditentukan lamanya waktu pemberian. Penghantaran *transdermal* merupakan penghantaran obat melalui berbagai lapisan kulit. Dalam perkembangannya, sistem penghantaran ini sering digunakan sebagai usaha untuk menyembuhkan penyakit karena memiliki berbagai keuntungan (Ranade dan Hollinger, 2004).

Keuntungan penghantaran obat *transdermal* antara lain mengontrol penghantaran obat, sesuai untuk obat yang memiliki waktu paruh dan indeks terapi kecil, menghindari *first pass metabolism* dan mencegah iritasi pada saluran pencernaan (Zadeh dan Hasani, 2010). Menurut Gaikwad (2013), sistem penghantaran *transdermal* dapat menghindari kesulitan absorpsi obat melalui gastrointestinal yang disebabkan oleh pH pencernaan, aktivitas enzim, dan interaksi obat dengan makanan, minuman, dan obat oral lainnya. Kerugian dari sistem penghantaran ini yaitu tidak cocok untuk obat yang dapat menyebabkan iritasi dan alergi pada kulit (Ansel *et al.*, 2011).

Bahan obat yang dapat diformulasikan menjadi sediaan *transdermal* harus memenuhi beberapa syarat diantaranya bahan obat harus memiliki berat molekul yang cukup kecil (<400 Dalton) (Ansel *et al.*, 2011), dosis pemakaian kecil (<20 mg perhari) dan memiliki nilai koefisien partisi ($\log P_{oct/air}$) antara 1–4, waktu paruh <10 jam, bioavailabilitas obat secara oral rendah (Yadav *et al.*, 2012).

Meloksikam merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) golongan asam enolat turunan oksikam (Sweetman, 2009). Meloksikam adalah obat AINS yang ampuh dalam menghambat enzim siklooksigenase-2 dan memiliki aktivitas analgesik dan anti inflamasi (Saleem dan Bala, 2010), serta banyak digunakan dalam pengobatan *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, *ankylosing spondylitis* dan penyakit sendi lainnya (Jafar dan Ali, 2011). Ah *et al.* (2010) menyatakan, meloksikam memiliki efek samping reaksi alergi paling rendah yang berkaitan dengan intoleransi obat AINS sehingga meloksikam menjadi alternatif yang baik untuk pasien yang tidak toleran terhadap obat AINS lainnya. Formulasi meloksikam dalam bentuk sediaan gel (Gupta *et al.*, 2002) dan mikroemulsi (Yuan *et al.*, 2006) memiliki kelemahan dalam penghantaran obat karena pelepasannya yang tidak dapat dikontrol sedangkan pemberian meloksikam secara peroral dapat menyebabkan efek samping terkait dengan gangguan gastrointestinal dan menurunkan kepatuhan pasien (Ah *et al.*, 2010).

Meloksikam dapat diaplikasikan pada kulit dan mukosa karena memiliki toksisitas pada jaringan lebih rendah dibandingkan dengan obat AINS lainnya seperti piroksikam, ketoprofen, indometasin, diklofenak, dan ibuprofen (Shirsand *et al.*, 2012). Menurut Okyar *et al.* (2012), meloksikam memiliki efek sebagai anti inflamasi yang lebih baik jika dibandingkan dengan piroksikam. Meskipun meloksikam relatif lebih aman daripada obat AINS lainnya, efek samping yang berkaitan dengan gastrointestinal masih menjadi kelemahan dari meloksikam (Ah *et al.*, 2010). Shirsand *et al.* (2012) menyatakan, efek samping dari penggunaan meloksikam terutama rute peroral yaitu gangguan gastrointestinal, tukak lambung, dispepsia, mual, diare, sakit perut dan kembung.

Sifat fisika kimia meloksikam yakni memiliki koefisien partisi ($\log P_{oct/air}$) 3,43 (Moffat *et al.*, 2005), memiliki berat molekul rendah (354,1 Dalton), dan dosis terapi harian yang rendah (Jafar dan Ali, 2011). Dosis efisien meloksikam yang digunakan peroral paling kecil jika dibandingkan dengan obat AINS lainnya yaitu sebesar 7,5-15 mg/hari (Sweetman, 2009). Berdasarkan karakteristik tersebut, maka meloksikam dapat diformulasi menjadi sediaan *transdermal patch*.

Patch merupakan sistem penghantaran obat melalui kulit yang memastikan obat dapat terdistribusi dengan laju pelepasan terkontrol. Berdasarkan metode formulasinya, *patch* dibagi menjadi dua yaitu tipe *matrix controlled* dan *membrane controlled* (Okyar *et al.*, 2012). Pada penelitian ini tipe *matrix controlled* dipilih sebagai sistem pembuatan sediaan *patch* karena menghasilkan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman digunakan serta proses pembuatannya yang mudah, cepat dan murah (Venkatraman *et al.*, 2002). Pada tipe *membrane controlled* jika terjadi kerusakan membran dapat menyebabkan terjadinya *dose dumping* dan pelepasan obat akan cepat (Sharma *et al.*, 2013).

Faktor yang menentukan efektifitas dari sediaan *patch* yaitu laju pelepasan dan laju penetrasi dari obat (Vikas *et al.*, 2011). Jumlah obat terlepas dipengaruhi oleh kelarutan bahan aktif. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) meloksikam digolongkan ke dalam obat kelas II yakni memiliki kelarutan rendah tetapi memiliki permeabilitas tinggi (Nassab *et al.*, 2006). Barhate *et al.* (2009) menyatakan, kelemahan meloksikam yakni memiliki kelarutan dalam air sangat rendah, yang menghasilkan bioavailabilitas rendah saat pemberian oral, sehingga diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan meloksikam agar dapat memperbaiki profil pelepasan melalui pembuatan dispersi padat meloksikam-PEG 6000 (1:8) dengan metode peleburan (Shenoy dan Pandey, 2008).

Selain laju pelepasan obat, laju penetrasi juga merupakan faktor penentu efektifitas sediaan *patch*. Stratum korneum adalah penghalang utama dalam proses penetrasi obat melalui kulit, sehingga dibutuhkan suatu *penetration enhancer* untuk membawa obat menembus *barrier* kulit (Vikas *et al.*, 2011). *Penetration enhancer* dapat meningkatkan permeabilitas stratum korneum sehingga mencapai tingkat terapeutik obat yang lebih tinggi melalui interaksi dengan komponen stratum korneum seperti protein atau lipid (Saroja *et al.*, 2011). Mekanisme dari *penetration enhancer* yaitu mengubah sifat atau memodifikasi stratum korneum sehingga menyebabkan *swelling* dan meningkatkan hidrasi, mempengaruhi desmosom mempertahankan kohesi antara korneosit, memodifikasi domain lipid interseluler, mengubah sifat kelarutan dari stratum korneum (Williams dan Barry, 2004).

Propilen glikol merupakan salah satu contoh *penetration enhancer* golongan glikol yang paling banyak digunakan dalam sediaan topikal dan *transdermal* (Lane, 2013). Mekanisme propilen glikol yaitu meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yakni melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi melalui kulit (Williams dan Barry, 2004). Menurut Trotter *et al.* (2004), propilen glikol sebagai *penetration enhancer* pada sediaan topikal digunakan sebanyak 5-50%. Propilen glikol menunjukkan permeasi melalui stratum korneum yang sangat baik (Williams dan Barry, 2004) dan penggunaannya lebih nyaman karena viskositasnya lebih rendah (Rowe *et al.*, 2009).

Polimer yang digunakan yakni etil selulosa (EC) dan hidroksi propil metil selulosa (HPMC) sebagai polimer hidrofob dan hidrofil. Penggunaan polimer EC menyebabkan terbentuknya *barrier* sehingga bahan aktif terjebak dalam sediaan yang mengakibatkan bahan aktif tidak mudah dilepaskan dari basisnya sedangkan polimer hidrofilik seperti HPMC menyebabkan terbentuknya pori-pori sehingga membantu pelepasan bahan aktif dari basisnya (Utami, 2006).

Pada penelitian ini akan dilakukan pengembangan formula sediaan *transdermal patch* dispersi padat meloksikam menggunakan berbagai konsentrasi propilen glikol sebagai *penetration enhancer*. Kemudian antar formula dibandingkan untuk menentukan *patch* yang memenuhi persyaratan persen *moisture content* dan memiliki laju penetrasi terbesar. Persen *moisture content* menunjukkan kandungan air dalam sediaan *patch*. Kandungan air yang rendah dalam formulasi akan menjaga sediaan *patch* tetap stabil dan kering serta melindungi dari kontaminasi mikroba (Prajapati *et al.*, 2011). Menurut Kumar *et al.* (2012), persen *moisture content* yang baik yaitu <10%. Evaluasi yang dilakukan dalam penelitian ini meliputi uji homogenitas dispersi padat, FTIR, organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan, penetapan kadar meloksikam dalam sediaan *patch*, persen *moisture content*, dan laju penetrasi *in vitro*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh *penetration enhancer* propilen glikol terhadap persen *moisture content* sediaan *transdermal patch* dispersi padat meloksikam?
2. Bagaimanakah pengaruh *penetration enhancer* propilen glikol terhadap laju penetrasi sediaan *transdermal patch* dispersi padat meloksikam?
3. Pada formula berapa *penetration enhancer* propilen glikol dapat memberikan persen *moisture content* yang memenuhi persyaratan dan laju penetrasi terbesar pada sediaan *transdermal patch* dispersi padat meloksikam?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh *penetration enhancer* propilen glikol terhadap persen *moisture content* sediaan *transdermal patch* dispersi padat meloksikam
2. Mengetahui pengaruh *penetration enhancer* propilen glikol terhadap laju penetrasi sediaan *transdermal patch* dispersi padat meloksikam
3. Mengetahui pada formula berapa *penetration enhancer* propilen glikol dapat memberikan persen *moisture content* yang memenuhi persyaratan dan laju penetrasi terbesar pada sediaan *transdermal patch* dispersi padat meloksikam.

1.4 Manfaat Penelitian

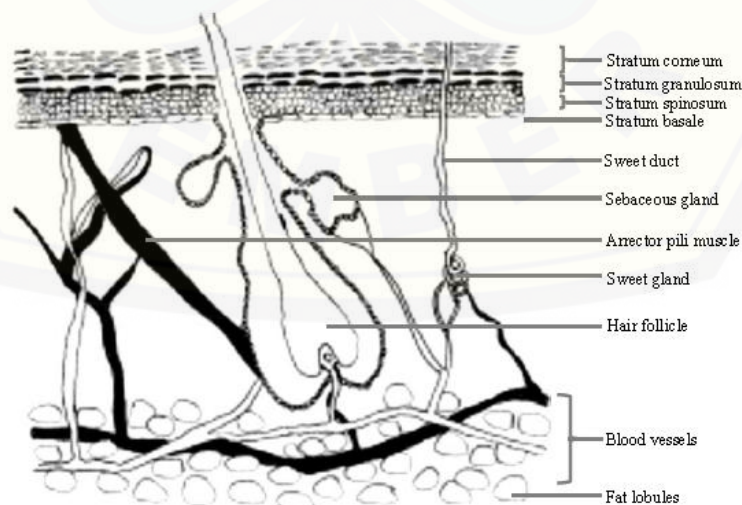
Dari hasil penelitian ini diharapkan diperoleh suatu data ilmiah mengenai konsentrasi *penetration enhancer* propilen glikol pada sediaan *transdermal patch* dispersi padat meloksikam yang mampu meningkatkan laju penetrasi meloksikam sehingga dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formulasi *patch* meloksikam.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Kulit

2.1.1 Definisi dan Fungsi Kulit

Kulit memiliki luas permukaan 1,8 m² (Golara dan Howard, 2004). Kulit memiliki banyak fungsi penting, seperti perlindungan secara fisik, kimia, dan biologis, mencegah hilangnya air dan berperan dalam termoregulasi tubuh. Kulit memiliki kemampuan untuk dapat merasakan karena terdapat reseptor sentuh, nyeri, suhu, dan tekanan (Kumar *et al.*, 2015). Fungsi kulit yang penting lainnya yaitu membentuk perlindungan fisik terhadap lingkungan, membatasi keluar masuknya air, elektrolit dan berbagai zat serta memberikan perlindungan terhadap mikroorganisme, radiasi ultraviolet, dan senyawa beracun (Golara dan Howard, 2014). Kulit adalah organ dinamis yang selalu mengalami perubahan konstan, sel dari lapisan terluar terus akan terlepas dan digantikan oleh sel-sel dalam yang bergerak naik ke permukaan. Ada tiga lapisan struktur kulit meliputi lapisan epidermis, dermis dan subkutan (Gaikwad, 2013). Skema dari lapisan kulit dapat dilihat pada Gambar 2.1



Gambar 2.1 Anatomi Kulit (Gaikwad, 2013)

2.1.2 Anatomi Kulit

a. Lapisan Epidermis

Epidermis adalah lapisan luar, yang berfungsi sebagai penghalang fisik dan kimia yang berasal dari lingkungan internal dan eksternal tubuh. Sel-sel utama penyusun lapisan epidermis adalah keratinosit, yang mensintesis protein keratin. Epidermis terdiri dari empat lapis yang perbedaannya terletak pada kematangan dari keratin. Epidermis memiliki ketebalan yang bervariasi misalnya kelopak mata memiliki ketebalan 0,05 mm, telapak kaki dan telapak tangan memiliki ketebalan $0,8 \pm 1,5$ mm (Golara dan Howard, 2014). Susunan lapisan epidermis dari yang teratas yakni stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basal (Gaikwad, 2013).

Stratum korneum adalah lapisan terluar kulit disebut juga sebagai lapisan tanduk. Stratum korneum merupakan lapisan kulit yang memiliki ketebalan sekitar 10 sampai 20 mm, terdiri dari 15 sampai 25 lapisan mati. Stratum korneum adalah penghalang utama untuk penetrasi obat melalui kulit (Kesarwani *et al.*, 2013). Setiap sel stratum korneum terdiri dari keratin (70%) dan lipid (20%) yang terbungkus dalam sel amplop. Terjadi deskuamasi terus-menerus dari lapisan terluar dari stratum korneum, dengan total omset terjadi sekali setiap dua sampai tiga minggu (Gibson, 2009).

Stratum korneum bertanggung jawab untuk mengontrol hilangnya air dan masuknya bahan kimia yang berpotensi membahayakan (Gibson, 2009). Perkembangan stratum korneum melibatkan beberapa tahap diferensiasi sel. Sel-sel berkembang dari stratum basal menjadi stratum spinosum, stratum granulosum, dan stratum lusidum sampai menjadi stratum korneum. Omset perubahan dari stratum basal ke stratum korneum diperkirakan selama 21 hari (Swarbrick, 2007).

Sel-sel germinatif epidermis terletak pada lamina basal antara dermis dan epidermis. Dalam lapisan ini, ada sel-sel seperti melanosit, langerhans, dan merkel. Sel melanosit adalah jenis sel fungsional epidermis pada lapisan basal yang berperan untuk menghasilkan melanin untuk pigmentasi kulit. Sel

langerhans adalah sel antigen yang berperan dalam sistem kekebalan kulit, dan fungsi utamanya untuk mengambil alergen yang kontak pada kulit. Sel merkel terkait erat dengan ujung saraf, yang berfungsi sebagai reseptor sensorik dari sistem saraf (Gibson, 2009).

b. Lapisan Dermis

Lapisan dermis memberikan dukungan kepada lapisan epidermis dan juga berperan dalam mengatur suhu, tekanan, dan nyeri. Lapisan dermis terutama terdiri dari serat kolagen yang memberikan dukungan dan jaringan ikat yang elastis sehingga memberikan elastisitas (Gibson, 2009). Lapisan dermis memiliki ketebalan yang bervariasi, yakni 0,6 mm pada kelopak mata sedangkan pada telapak tangan dan kaki ketebalannya 3 mm. Lapisan dermis terdiri dari dua lapisan yaitu lapisan papiler tipis dan lapisan retikular tebal (Golara dan Howard, 2014).

c. Lapisan Subkutan

Lapisan subkutan merupakan lapisan di bawah dermis yang terdiri dari lapisan lemak. Lapisan subkutan terdiri dari jaringan ikat longgar dan lemak, yang bisa mencapai ketebalan 3 cm pada perut (Golara dan Howard, 2014). Penghantaran obat *transdermal*, obat harus menembus tiga lapisan ini dan mencapai ke sirkulasi sistemik (Kesarwani *et al.*, 2013).

2.2 Rute Penetrasi

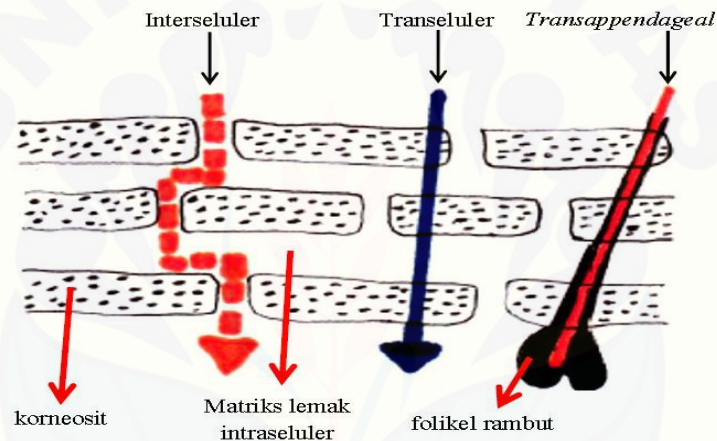
Rute penetrasi obat ke dalam kulit dengan cara difusi dapat melalui 2 jalur yaitu penetrasi *transepidermal* dan penetrasi *transappendageal* (Vikas *et al.*, 2011).

2.2.1 Penetrasi *Transepidermal*

Jalur *transepidermal* dibagi menjadi dua yakni jalur penetrasi transeuler dan penetrasi interseluler. Pada kulit normal, jalur penetrasi umumnya melalui *transepidermal* dibandingkan dengan *transappendageal* (Swarbrick, 2007). Pada jalur transeuler, obat melewati kulit dengan menembus secara langsung lapisan lipid stratum korneum dan sitoplasma dari keratinosit yang mati. Molekul obat yang melewati jalur transeuler harus memiliki kemampuan untuk dapat melewati

bagian lipofilik maupun hidrofilik dari struktur kulit (Trommer dan Neubert, 2006). Pada jalur interseluler, transpor molekul obat terjadi diantara sel-sel korneosit (Sharma *et al.*, 2013). Obat-obatan yang bersifat hidrofilik akan berpenetrasi ke dalam stratum korneum melalui jalur transeuler sedangkan obat-obatan yang bersifat lipofilik melalui jalur intraseluler (Swarbrick, 2007).

Jalur penetrasi *transepidermal* ini merupakan jalur terpendek, tetapi obat mengalami resistensi yang signifikan karena harus menembus struktur lipofilik dan hidrofilik. Jalur yang lebih umum bagi obat untuk berpenetrasi melalui kulit adalah jalur interseluler (Trommer dan Neubert, 2006). Gambar 2.2 menunjukkan rute penetrasi.



Gambar 2.2 Rute Penetrasi (Lane, 2013)

2.2.2 Penetrasi *Transappendageal*

Penetrasi melalui rute *transappendageal* adalah jalur masuknya obat melalui kelenjar folikel yang ada pada kulit, sehingga penetrasi akan membawa senyawa obat melalui kelenjar keringat (transekrinal) dan kelenjar rambut (transfolikular) yang berhubungan dengan kelenjar *sebaceus* disebabkan adanya pori-pori. Rute *transappendageal* cocok untuk penetrasi senyawa polar yang berukuran besar (Gaikwad, 2013). Penetrasi obat melalui jalur *transepidermal* lebih baik daripada jalur *transappendageal* karena luas permukaan pada jalur *transappendageal* lebih kecil (Swarbrick, 2007) biasanya 0,1% dari luas permukaan kulit (Yadav *et al.*, 2012).

2.3 Tinjauan Dispersi Padat

2.3.1 Definisi dan Metode-Metode Dispersi Padat

Dispersi padat adalah dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat yang dilakukan dengan metode peleburan (*melting method*), metode pelarutan (*solvent method*), atau metode peleburan-pelarutan (*melting-solvent method*). Mekanisme dispersi padat dalam meningkatkan kelarutan obat yaitu dengan meningkatkan absorpsi dari obat yang sangat sukar larut dalam air dengan bahan pembawa yang mudah larut dalam air. Fraksi tertentu dari obat dapat terdispersi secara molekular pada matriks dengan membentuk larutan padat, yang pada penentuan berikutnya menunjukkan bahwa obat terjerap pada matriks sebagai bahan amorf (Chiou dan Riegelman, 1971).

a. Metode peleburan

Metode peleburan dilakukan dengan cara obat dan pembawa yang larut air dilebur secara langsung sampai melebur. Campuran tersebut didinginkan dan dibekukan pada penangas berisi es (*ice bath*) dengan pengadukan kuat. Massa padat dihancurkan, diserbuk dan diayak. Massa padat tersebut biasanya membutuhkan penyimpanan satu hari atau lebih dalam desikator pada suhu kamar untuk pengerasan dan kemudahan diserbuk (Chiou dan Riegelman, 1971).

Keuntungan utama metode ini adalah sederhana dan ekonomis. Sebagai tambahan dapat dicapai supersaturasi zat terlarut atau obat pada sistem dengan mengkristalkan leburan langsung secara cepat dari temperatur tinggi. Kekurangannya adalah banyak obat atau pembawa, dapat terurai atau menguap selama proses peleburan pada suhu tinggi (Chiou dan Riegelman, 1971).

b. Metode pelarutan

Metode ini telah lama digunakan dalam pembuatan dispersi padat atau kristal campuran senyawa organik dan anorganik (Chiou dan Riegelman, 1971). Dispersi padat dibuat dengan melarutkan campuran dua komponen padat dalam suatu pelarut umum, diikuti dengan penguapan pelarut. Salah satu syarat penting untuk pembuatan dispersi padat dengan metode pelarutan

adalah bahwa obat dan pembawa cukup larut dalam pelarut. Suhu yang digunakan untuk penguapan pelarut biasanya terletak pada kisaran 23-65⁰ C (Launer dan Dressman, 2000).

Keuntungan utama dari metode ini adalah penguraian obat atau pembawa dapat dicegah karena penguapan pelarut terjadi pada suhu rendah. Kekurangannya adalah biaya mahal, kesukaran memisahkan pelarut secara sempurna, pemilihan pelarut yang mudah menguap, dan kesukaran menghasilkan kembali bentuk kristal (Chiou dan Riegelman, 1971).

c. 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 di bawah suhu 70° C, tanpa memisahkan pelarut serta diikuti dengan pendinginan sehingga menghasilkan padatan (Chiou dan Riegelman, 1971).

2.3.2 Keuntungan Dispersi Padat

Metode dispersi padat memiliki beberapa keuntungan, antara lain :

a. Mengurangi ukuran partikel

Salah satu keuntungan dispersi padat adalah mengurangi ukuran partikel bahan aktif ketika dilakukan proses pendispersian antara bahan aktif dan polimer yang digunakan. Bahan aktif akan mengalami dispersi secara molekular sehingga dapat mengurangi ukuran partikelnya dan dapat meningkatkan kelarutan suatu obat (Launer dan Dressman, 2000).

b. Meningkatkan keterbasahan

Pembawa/matriks secara signifikan akan meningkatkan keterbasahan suatu obat sehingga akan mempengaruhi profil disolusinya. Peningkatan keterbasahan suatu obat dalam dispersi padat merupakan hal yang utama pada peningkatan kelarutan obat (Kang *et al.*, 2004).

c. Meningkatkan porositas partikel

Adanya partikel dalam dispersi padat dapat meningkatkan tingkat porositas. Peningkatan porositas juga tergantung pada sifat pembawa,

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

d. Obat berada dalam bentuk amorf

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 (Taylor dan Zografi, 1997).

2.4 Tinjauan Sistem Penghantaran Obat *Transdermal*

2.4.1 Definisi Sistem Penghantaran Obat *Transdermal*

Sistem penghantaran obat *transdermal* merupakan sarana untuk memperpanjang durasi pelepasan obat serta mengurangi efek samping obat saat diberikan secara peroral (Saroaha *et al.*, 2011). Penghantaran obat *transdermal* dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan menghindari *first pass metabolism* jika dibandingkan dengan rute peroral dan injeksi. *Transdermal patch* terdiri dari membran khusus untuk mengontrol obat dalam reservoir sehingga dapat melewati kulit dan menuju ke aliran darah (Kesarwani *et al.*, 2013).

2.4.2 Keuntungan Sistem Penghantaran Obat *Transdermal*

Keuntungan sediaan *transdermal* antara lain meningkatkan bioavailabilitas dan memberikan efek lebih lama sehingga mengurangi frekuensi pemberian obat. Sistem penghantaran ini merupakan rute yang efektif untuk obat yang tidak tahan terhadap asam lambung atau terdegradasi oleh hati. *Transdermal patch* merupakan alternatif untuk pasien yang tidak bisa menggunakan obat secara peroral, pasien yang tidak sadar dan mual (Kesarwani *et al.*, 2013). Keuntungan lainnya yaitu menghindari *first pass metabolism* dan mencegah iritasi pada saluran pencernaan (Zadeh dan Hasani, 2010). Selain itu, dapat juga menghindari kesulitan absorpsi obat melalui gastrointestinal yang disebabkan oleh pH

pencernaan, aktivitas enzim, dan interaksi obat dengan makanan, minuman, dan obat oral lainnya (Ansel *et al.*, 2011).

2.4.3 Kerugian Sistem Penghantaran Obat *Transdermal*

Kerugian sediaan *transdermal* antara lain obat dengan struktur hidrofilik memiliki permeasi kulit rendah sehingga tidak mungkin mencapai efek terapeutik, obat atau bahan tambahan lainnya saat diformulasi bisa menyebabkan eritema, gatal, dan edema lokal dan tidak dapat dikembangkan untuk obat dengan ukuran molekul yang besar (Kesarwani *et al.*, 2013). Selain itu sediaan *transdermal* tidak cocok untuk bahan yang mudah mengiritasi kulit dan hanya untuk bahan obat yang memiliki sifat *impermeable* terhadap kulit (Ansel *et al.*, 2011).

2.4.4 Persyaratan Sediaan *Transdermal*

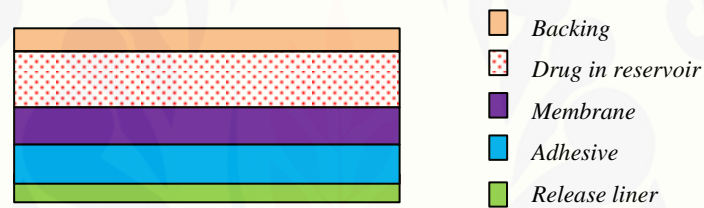
Bahan obat yang dapat diformulasi menjadi sediaan *transdermal* harus memenuhi beberapa syarat diantaranya bahan obat harus memiliki berat molekul yang cukup kecil (<400 Dalton) (Ansel *et al.*, 2011), dosis pemakaian kecil (<20 mg perhari) dan memiliki nilai koefisien partisi ($\log P_{oct/air}$) antara 1–4, waktu paruh <10 jam (Yadav *et al.*, 2012). Kulit memiliki pH 4,2-5,6 sehingga sediaan yang dibuat harus dalam kisaran pH tersebut untuk menghindari kerusakan kulit serta obat tersebut tidak dapat menyebabkan iritasi dan alergi pada kulit (Gaikwad, 2013). Selain itu, persyaratan lainnya bioavailabilitas obat saat digunakan secara oral harus rendah dan indeks terapeutik juga harus rendah (Saroaha *et al.*, 2011).

2.4.5 Bentuk Sediaan *Transdermal patch*

Transdermal patch dapat dikategorikan menjadi dua jenis yaitu *matrix controlled system* dan *membrane controlled system* (Ansel *et al.*, 2011). Komponen dari *transdermal patch* adalah bahan aktif (obat), matriks polimer, *penetration enhancer*, *adhesive*, *backing* dan *liner* serta bahan tambahan lainnya seperti *plasticizer* dan pelarut (Alam *et al.*, 2013).

a. Tipe *membrane controlled system*

Sistem ini terdiri dari tiga komponen antara lain: *reservoir*, *rate controlling membrane* dan lapisan *adhesive* yang melekat pada kulit. Membran yang terletak diantara obat dan kulit mengendalikan laju pelepasan obat dari *reservoir* (Saroha *et al.*, 2011). Bahan obat dalam *reservoir* bisa dibuat dalam bentuk larutan, suspensi, atau gel atau didispersikan dalam matriks polimer padat (Yadav *et al.*, 2012). Sistem ini memiliki keuntungan yaitu larutan obat dalam reservoir tetap jenuh, laju pelepasan obat melalui membran tetap konstan (Ansel *et al.*, 2011) tetapi jika terjadi kerusakan membran dapat menyebabkan terjadinya *dose dumping* dan pelepasan obat akan cepat (Sharma *et al.*, 2013). Skema dari *membrane controlled system* dapat dilihat pada Gambar 2.3



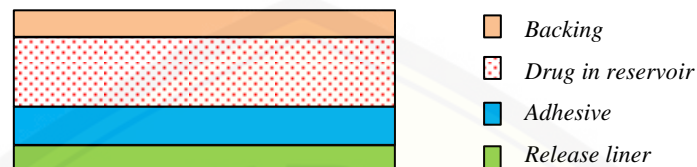
Gambar 2.3 Membrane Controlled System (Tiwari *et al.*, 2013)

b. Tipe *matrix controlled system*

Sistem matriks terdiri dari lapisan obat yang mengandung matriks semi padat berisi larutan atau suspensi obat. Komponen utama dari sistem matriks yaitu bahan *adhesive* dan *backing* (Venkatraman *et al.*, 2002). Lapisan *adhesive* di *patch* ini mengelilingi lapisan obat sebagian melapisinya (Kesarwani *et al.*, 2013). Obat dan bahan-bahan tambahan seperti polimer dan *enhancer* diformulasikan menjadi satu ke dalam larutan *adhesive*, kemudian pelarutnya diuapkan untuk membentuk film matriks. Selanjutnya film matriks dan *adhesive* tersebut ditempelkan pada *backing* film (Saroha *et al.*, 2011).

Transdermal patch yang paling sering digunakan di pasaran saat ini adalah *patch* matriks (Saroha *et al.*, 2011). Keuntungan dari sistem matriks yaitu tidak terjadi *dose dumping* (Alam *et al.*, 2013) dan membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan serta

proses pembuatan yang mudah, cepat dan murah (Venkatraman *et al.*, 2002). Kerugian dari sistem ini yaitu tidak ada membran yang mengontrol pelepasan obatnya (Jhawar *et al.*, 2013). Skema dari *matrix controlled system* dapat dilihat pada Gambar 2.4



Gambar 2.4 *Matrix Controlled System* (Tiwari *et al.*, 2013)

2.5 Tinjauan *Penetration Enhancer*

Kulit adalah organ terbesar dan paling mudah dijangkau dari tubuh untuk penghantaran obat. Pemberian obat melalui kulit memiliki banyak keuntungan di farmasi dan produk kosmetik. Namun, penetrasi obat ke dalam kulit menjadi tantangan serius. Kulit memiliki permeabilitas yang rendah sehingga membatasi penghantaran molekul obat. Hambatan penghantaran obat berada di lapisan terluar kulit yaitu stratum korneum, yang terdiri dari sel-sel kaya keratin yang berada di lapisan lipid (Kumar *et al.*, 2015).

Salah satu pendekatan untuk meningkatkan penghantaran obat *transdermal* dengan menggunakan *penetration enhancer* (Yadav *et al.*, 2012). Tujuan dari meningkatkan permeabilitas stratum korneum yaitu untuk mencapai tingkat terapi obat yang lebih tinggi. *Penetration enhancer* berinteraksi dengan komponen struktural stratum korneum yaitu protein atau lipid (Alam *et al.*, 2013). Lebih dari 275 senyawa kimia berfungsi sebagai *penetration enhancer* yaitu termasuk aseton, *azone*, dimetil asetamida, dimetil formamida, dimetil sulfoksida, etanol, asam oleat, polietilen glikol, propilen glikol, dan natrium lauril sulfat (Ansel *et al.*, 2011).

Mekanisme dari *penetration enhancer* yaitu mengubah sifat atau memodifikasi stratum korneum sehingga menyebabkan *swelling* dan meningkatkan hidrasi, mempengaruhi desmosom mempertahankan kohesi antara korneosit, memodifikasi domain lipid interseluler untuk mengurangi resistensi

barrier lipid bilayer, mengubah sifat kelarutan dari stratum korneum untuk memodifikasi partisi obat ke dalam jaringan (Williams dan Barry, 2004). Beberapa syarat yang harus dipenuhi sebagai bahan *penetration enhancer* meliputi harus bersifat non toksik, non iritasi dan non alergi, bekerja dengan cepat; aktivitas dan durasi dapat diprediksi, tidak memiliki aktivitas farmakologis dalam tubuh, yaitu tidak dapat mengikat reseptor, ketika dihilangkan dari kulit sifat *barrier* harus kembali cepat serta penetrasi harus kompatibel dengan obat dan eksipien lainnya (Yadav *et al.*, 2012).

Penetration enhancer harus bekerja searah, yaitu memasukkan agen terapeutik ke dalam tubuh sementara mencegah hilangnya bahan endogen dari tubuh (Williams dan Barry, 2004). Pemilihan *penetration enhancer* harus didasarkan tidak hanya pada kemanjurannya dalam meningkatkan permeasi kulit, tetapi juga pada sifat toksisitas terhadap kulit yang rendah dan kompatibel dengan komponen *patch* lainnya (Ansel *et al.*, 2011).

2.6 Tinjauan Laju Penetrasi *In Vitro*

Permeabilitas kulit dan absorpsi perkutan telah menjadi subyek dari banyak penelitian untuk mengoptimalkan pengiriman obat *transdermal*. Meskipun banyak metode dan model penelitian yang telah digunakan, tetapi banyak yang menggunakan salah satu dari dua kategori yaitu *in vivo* atau *in vitro* (Ansel *et al.*, 2011).

Penetrasi kulit pada uji *in vitro* menggunakan berbagai jaringan kulit (seluruh kulit, dermis, atau epidermis manusia atau hewan) dalam sel difusi. Penelitian penetrasi *in vitro* menggunakan kulit manusia terbatas karena kesulitan dalam hal pengadaan, penyimpanan, biaya, dan variasi dalam penetrasi. Kulit hewan jauh lebih permeabel dari kulit manusia (Ansel *et al.*, 2011).

Sistem sel difusi *in vitro* digunakan untuk mengukur tingkat pelepasan obat dari sediaan topikal. Dalam sistem ini, membran kulit atau membran sintesis dapat digunakan sebagai hambatan aliran obat dan untuk mensimulasikan sistem biologis. Sel difusi memiliki dua chamber yaitu di setiap sisi dari membran uji difusi. Pengatur suhu larutan obat ditempatkan dalam satu chamber dan larutan

reseptor di chamber lain. Kulit digunakan sebagai membran uji untuk memisahkan dua larutan. Difusi obat melalui kulit dapat ditentukan dengan pengambilan sampel secara periodik dan uji kandungan obat dalam larutan reseptor. Kulit juga dapat dianalisis untuk menunjukkan tingkat permeasi dan atau retensi di kulit (Ansel *et al.*, 2011).

Proses transpor obat melalui *barrier* didasari oleh hukum Fick I, yaitu jumlah molekul senyawa yang melewati setiap unit *barrier* dalam setiap satuan waktu, yang dinyatakan sebagai fluks (J) (Sinko, 2011). Berikut persamaan Hukum Fick I yakni :

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

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

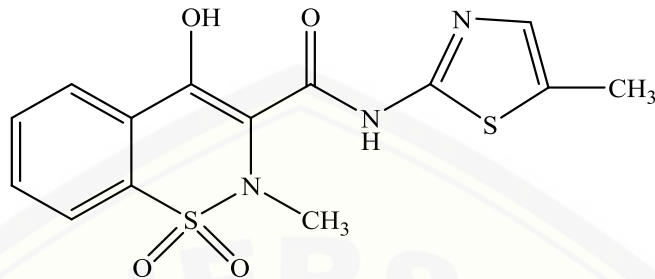
Akumulasi jumlah obat yang menembus area permukaan difusi ke reseptor dihitung dan diplot sebagai fungsi waktu. Fluks (J) dihitung dari kemiringan dari kurva penetrasi dan dinyatakan sebagai jumlah obat dalam 1 cm² kulit tiap satuan waktu. Faktor-faktor yang mempengaruhi penetrasi kulit sangat bergantung pada konsentrasi obat, luas area pemakaian, koefisien partisi obat, hidrasi kulit, lama penggunaan obat, penggunaan pada daerah dengan stratum korneum lebih tipis, obat dengan berat molekul 100-800 Dalton dan memiliki kelarutan dalam lemak dan air (Ansel *et al.*, 2011).

2.7 Tinjauan Bahan Penelitian

2.7.1 Meloksikam

Meloksikam dengan nama kimia 4-hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamida 1,1-dioksida (Ah *et al.*, 2010), memiliki rumus empiris C₁₄H₁₃N₃O₄S₂, berat molekul 351,4 Dalton (Jafar dan Ali, 2011), dua nilai pKa yaitu pKa 1 1,09 dan pKa 2 4,18 (Ah *et al.*, 2010), dan koefisien partisi dalam oktanol/air 3,43 (Moffat *et al.*, 2005). Meloksikam merupakan serbuk berwarna kuning, praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam aseton, larut dalam dimetilformamida, sangat sedikit larut dalam etanol (96%) dan dalam

metanol (Vallender *et al.*, 2007). Meloksikam praktis tidak larut dalam air dan mencapai level darah antara 2-3 jam setelah pemberian peroral (Barhate *et al.*, 2009). Struktur Meloksikam dapat dilihat pada Gambar 2.5



Gambar 2.5 Struktur Meloksikam (Sweetman, 2009)

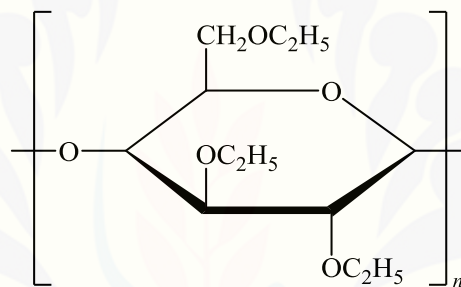
Meloksikam merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) (Dehghan dan Jafar, 2006). Meloksikam adalah obat golongan asam enolat dan turunan dari oksikam (Barhate *et al.*, 2009). Mekanisme kerjanya menghambat enzim siklooksigenase-2. Bioavailabilitas meloksikam sekitar 89% yang memiliki lipofilitas tinggi sehingga absorpsi dan disolusinya terbatas akibatnya onset dari obat lambat (Singh dan Singh, 2009). Efek samping meloksikam pada gastrointestinal lebih rendah dibandingkan dengan golongan AINS non selektif lainnya. Hal ini dikarenakan hambatan meloksikam terhadap siklooksigenase-2 lebih dominan dibanding hambatan siklooksigenase-1, sedangkan efek samping pada gastrointestinal maupun ginjal dikarenakan adanya hambatan terhadap siklooksigenase-1 (Sweetman, 2009).

Pada umumnya meloksikam digunakan untuk mengurangi rasa nyeri dan inflamasi dari *arthritis rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, dan *ankylosing spondylitis*. Meloksikam juga dapat digunakan untuk pengobatan *idiopathic arthritis* pada anak-anak. Dosis meloksikam yang digunakan dalam pengobatan *rheumatoid arthritis* dan *ankylosing spondylitis* 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 meloksikam 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, nyeri perut, dan ulkus duodenum (Dehghan dan Jafar, 2006).

2.7.2 Etil Selulosa (EC)

Etil selulosa adalah sebuah etil eter dari selulosa yang merupakan polimer rantai panjang dari unit beta-anhidroglukosa yang digabungkan bersama ikatan asetal. EC banyak digunakan pada formulasi sediaan farmasi baik oral maupun topikal (Rowe *et al.*, 2009). EC merupakan salah satu contoh polimer hidrofobik semi sintetik yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan *transdermal patch* (Sharma *et al.*, 2013). Struktur Etil Selulosa pada Gambar 2.6



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

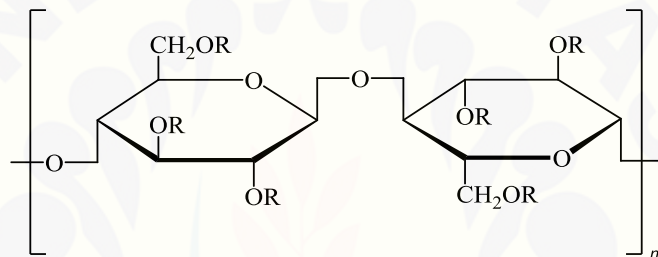
EC bersifat praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. EC yang memiliki gugus etoksi <46,5% mudah larut dalam kloroform, metilasetat dan tetrahidrofur dan campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%). EC yang mengandung etoksi >46,5% mudah larut dalam kloroform, etanol 95%, etilasetat,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

2.7.3 Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC)

HPMC dengan rumus molekul CH₃CH(OH)CH₂-, merupakan bagian dari selulose O-metil dan O-(2-hidroksietil) (Rowe *et al.*, 2009). HPMC juga dikenal sebagai *hypromellose*, adalah sebagian besar dalam eter selulosa yang digunakan dalam pengembangan matriks hidrofilik (Phadtare *et al.*, 2014). HPMC berupa serbuk granul tidak berbau dan tidak berasa, berwarna 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 metanol, diklorometana, dan campuran air dan alkohol. HPMC juga larut dalam air aseton, campuran diklorometana dan propan-2-ol, dan pelarut organik lainnya. HPMC memiliki pH 5,0-8,5 dalam 1% b/v larutan berair (Rowe *et al.*, 2009).

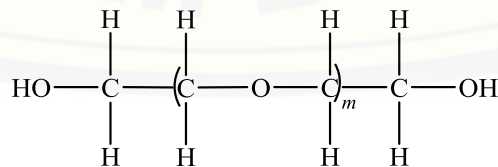
HPMC memberikan pelepasan obat dengan cara terkontrol, efektif meningkatkan durasi pelepasan obat untuk memperpanjang efek terapeutik. HPMC merupakan matriks hidrofilik yang paling umum digunakan dan memiliki aplikasi terluas diberbagai sifat zat obat (Phadtare *et al.*, 2014). HPMC merupakan polimer gugus semi sintetik yang dapat digunakan sebagai polimer matriks dalam sediaan *transdermal patch*. Struktur HPMC pada Gambar 2.7



Gambar 2.7 Struktur Hidroksi Propil Metil Selulosa (Rowe *et al.*, 2009)

2.7.4 Polietilen Glikol (PEG)

Polietilen glikol memiliki rumus molekul $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$, m menunjukkan rata-rata jumlah grup oksietilen. PEG merupakan senyawa hidrofilik yang stabil, tidak mengiritasi 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 pada Gambar 2.8



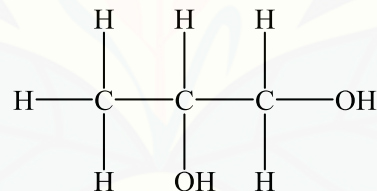
Gambar 2.8 Struktur Polietilen Glikol (Rowe *et al.*, 2009)

PEG cair biasa digunakan sebagai *solvent* larut air. PEG memiliki pH 4,5-7,5 pada 5% larutan. PEG 400 sebagai cairan memiliki karakteristik jernih, tidak

berwarna atau sedikit kuning dan kental. PEG 6000 sebagai padatan memiliki karakteristik berwarna putih dan berupa serbuk *free-flowing* (Rowe *et al.*, 2009). Menurut Prajapati *et al.* (2011), PEG 400 dapat digunakan sebagai *plasticizer* dengan konsentrasi 30% karena menghasilkan *patch* yang fleksibel dan tidak rapuh. *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 dibutil pthalat (Snejdrova dan Dittrich, 2012).

2.7.5 Propilen Glikol (PG)

Propilen glikol dengan rumus molekul ($C_3H_8O_2$) mempunyai nama kimia 1,2-propandiol. 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 (Rowe *et al.*, 2009), larut dalam 6 bagian eter, tidak dapat campur dengan eter minyak tanah dan dengan minyak lemak (Depkes RI, 1995). Struktur propilen glikol pada Gambar 2.9

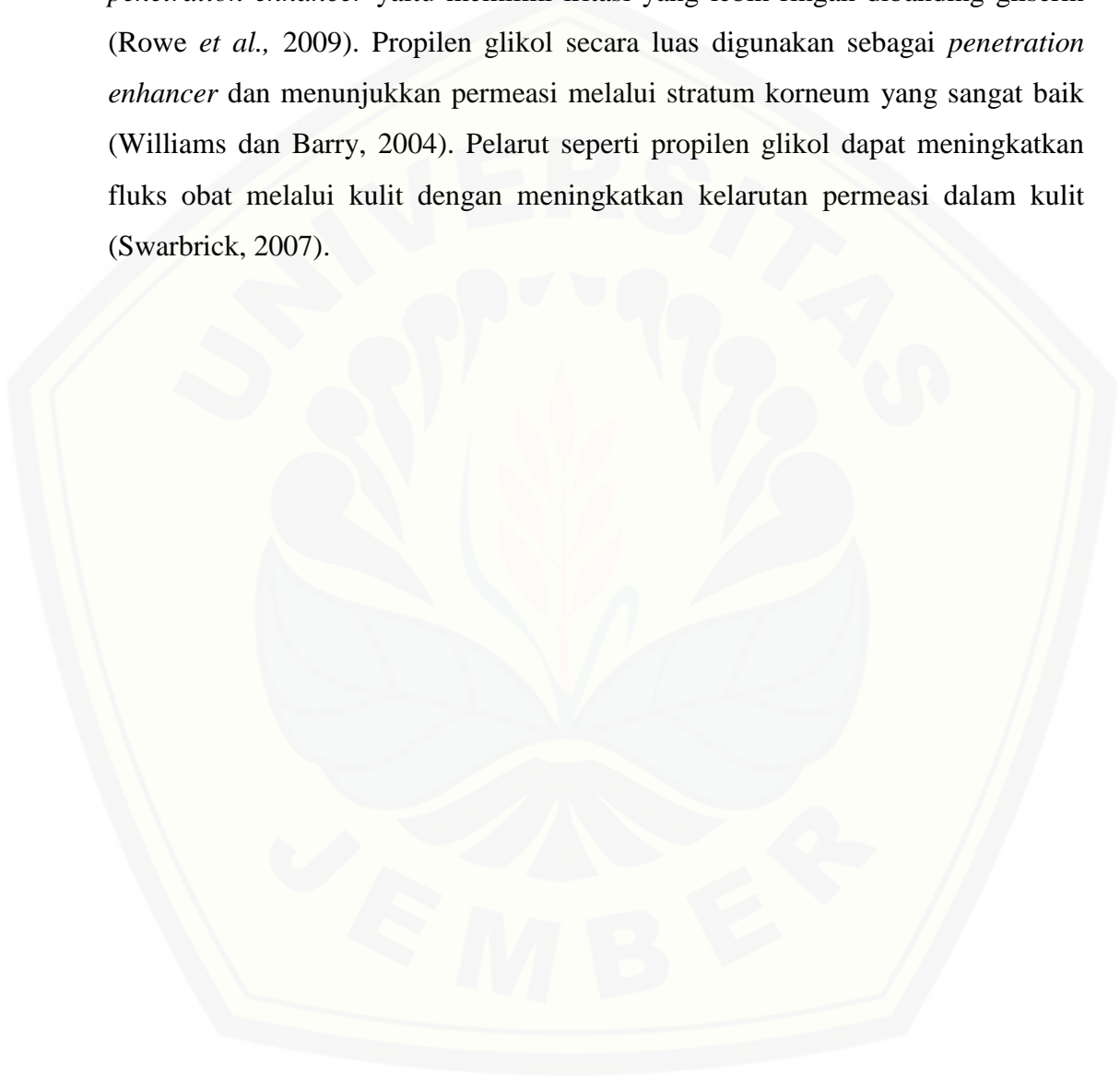


Gambar 2.9 Struktur Propilen Glikol (Rowe *et al.*, 2009)

Propilen glikol dalam sediaan farmasi dapat digunakan sebagai *penetration enhancer* pada sediaan topikal sebanyak 5-50% (Trottet *et al.*, 2004). Propilen glikol juga sering digunakan pengawet dalam formulasi sediaan parenteral dan non parenteral. Propilen glikol digunakan secara luas dalam formulasi sediaan farmasi, industri makanan maupun kosmetik, dan dapat dikatakan relatif non toksik (Rowe *et al.*, 2009).

Propilen glikol merupakan salah satu jenis *penetration enhancer*. Mekanisme propilen glikol yaitu meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek

hidrasi pada kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi lewat kulit (Williams dan Barry, 2004). Propilen glikol lebih nyaman digunakan dibanding gliserin karena viskositasnya lebih rendah. Selain itu kelebihan dari propilen glikol sebagai bahan *penetration enhancer* yaitu memiliki iritasi yang lebih ringan dibanding gliserin (Rowe *et al.*, 2009). Propilen glikol secara luas digunakan sebagai *penetration enhancer* dan menunjukkan permeasi melalui stratum korneum yang sangat baik (Williams dan Barry, 2004). Pelarut seperti propilen glikol dapat meningkatkan fluks obat melalui kulit dengan meningkatkan kelarutan permeasi dalam kulit (Swarbrick, 2007).



BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

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

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer (*Genesys 10S Uv-vis*), alat uji disolusi tipe dayung (*Pharmeq*), sel difusi, pH meter (*Elmetron*), *water bath*, *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 Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) versi 17 dan alat-alat gelas.

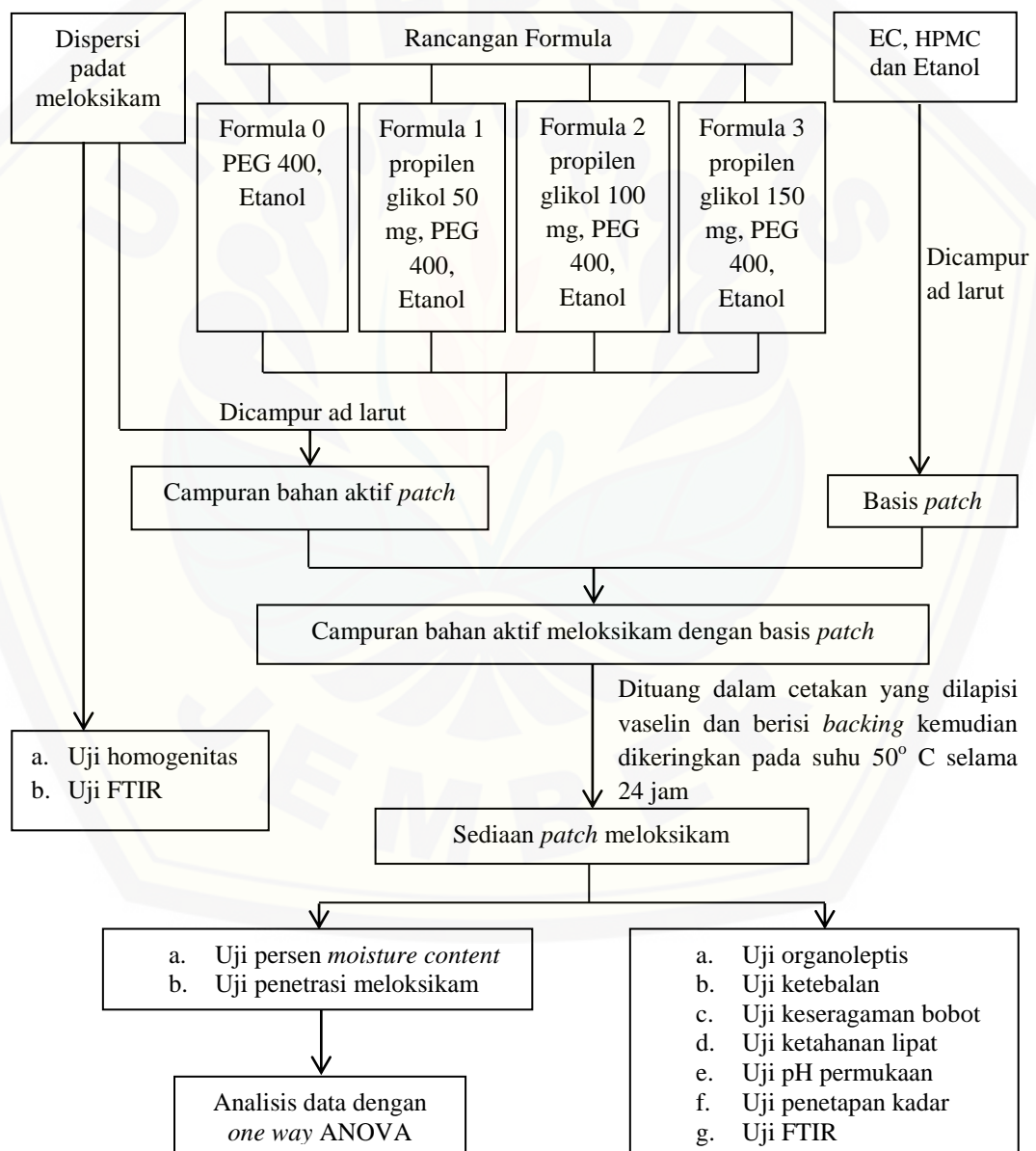
3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah Meloksikam (diperoleh dari PT Dexa Medica), Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) (PT. Lawsim Zecha), Etil Selulosa (EC) (PT. Lawsim Zecha), Propilen glikol (PG) (PT. Brataco Chemika), Polietilen glikol (PEG) (PT. Brataco Chemika), Etanol (PT. Brataco Chemika), *Backing patch* (PT. Hisamitsu Pharma Indonesia), Kalium Klorida (KCl) (PT.

Brataco Chemika), Kalium Fosfat Dibasik (KH_2PO_4) (PT. Brataco Chemika), Natrium Fosfat Dibasik (Na_2HPO_4) (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 November 2015 – April 2016.

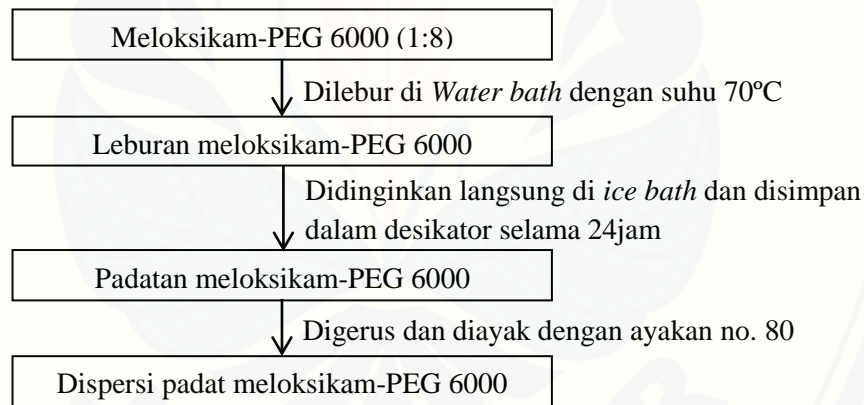


Gambar 3.1 Skema Penelitian

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 yang digunakan yakni meloksikam-PEG 6000 1:8 (Shenoy dan Pandey, 2008). PEG 6000 dapat meningkatkan kelarutan dan waktu keterbasahan dari meloksikam (Dehgan dan Jafar, 2006). Metode yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat adalah metode fusi atau peleburan. Metode ini dipersiapkan dengan menimbang sejumlah meloksikam dan PEG 6000 sesuai komposisi. PEG 6000 dicampur dengan meloksikam dan dilebur pada suhu $70 \pm 5^{\circ} \text{C}$ di atas *water bath* (Shenoy dan Pandey, 2008). Campuran ini segera didinginkan di *ice bath* 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 Meloksikam-PEG 6000

3.4.2 Pengujian FTIR dispersi Padat Meloksikam

Fourier transform infrared (FTIR) merupakan teknik yang digunakan untuk mempelajari interaksi fisika dan kimia antara obat dan bahan tambahan (Prajapati *et al.*, 2011). 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 yang dapat mempengaruhi efek terapi meloksikam.

3.4.3 Uji Homogenitas Dispersi Padat Meloksikam

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

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

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

Ditimbang $\pm 25,0$ mg meloksikam, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4\pm 0,05$ dan dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat salin kembali sampai tanda batas (larutan baku 250 ppm). Pengenceran dilakukan dengan memipet 1 mL dan dimasukkan dalam labu ukur 25 mL sehingga didapat kadar 10 ppm. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan cara mengamati serapan meloksikam konsentrasi 10 ppm menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

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

Dibuat larutan baku induk meloksikam dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4\pm 0,05$. Ditimbang $\pm 25,0$ mg dan $\pm 40,0$ mg meloksikam, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4\pm 0,05$ dan dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan larutan dapar fosfat salin kembali sampai tanda batas (larutan baku 250 ppm dan 400 ppm). Dilakukan pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 2 ppm; 2,5 ppm; 3

ppm; 4 ppm; 5 ppm; 8 ppm; 10 ppm; 12,5 ppm; 15 ppm; 20 ppm dan 25 ppm. Masing-masing larutan baku ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Kemudian dibuat kurva kadar meloksikam terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya.

d. Pemeriksaan Pengaruh PEG 6000 terhadap Serapan Meloksikam dalam Dispersi Padat

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

e. Uji Homogenitas Dispersi Padat Meloksikam

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

3.4.4 Pembuatan Sediaan *Patch* Meloksikam

a. Rancangan Formula

Propilen glikol yang digunakan pada penelitian ini berbeda masing-masing formulanya. Konsentrasi propilen glikol yang berbeda ini digunakan untuk mengetahui pengaruh propilen glikol sebagai *penetration enhancer* terhadap persen *moisture content* dan laju penetrasi *patch* meloksikam. Penentuan konsentrasi propilen glikol yang digunakan pada penelitian ini berdasarkan hasil orientasi dengan hasil uji organoleptis harus memenuhi persyaratan. Konsentrasi basis HPMC dan EC masing-masing 75 mg dan 100 mg diperoleh berdasarkan optimasi penelitian sebelumnya dengan hasil mampu meningkatkan pelepasan *patch* meloksikam yang optimum (Mufidah, 2015). Susunan formula *patch* dapat dilihat pada Tabel 3.1

Tabel 3.1 Susunan Formula *Transdermal Patch* Meloksikam

Komposisi	Formula (mg)				Fungsi
	0	1	2	3	
Dispersi padat meloksikam	68,1*	68,1*	68,1*	68,1*	Bahan aktif
EC	100	100	100	100	Polimer hidrofobik
HPMC	75	75	75	75	Polimer hidrofilik
Propilen glikol	0	50	100	150	<i>Penetration enhancer</i>
PEG 400	150	150	150	150	<i>Plasticizer</i>
Total	393,1	443,1	493,1	543,1	

* setara dengan dosis 7,5 mg meloksikam (Jayaprakash *et al.*, 2011)

b. Cara Pembuatan *Patch* Meloksikam

Larutan meloksikam dibuat sebanyak 5 mL dari campuran 68,1 mg dispersi padat meloksikam (setara dengan 7,5 mg meloksikam), propilen glikol dan 150 mg PEG 400 dengan pelarut etanol. Polimer HPMC dan EC dilarutkan dengan 2 mL etanol kemudian ditambahkan ke larutan meloksikam. Larutan sediaan *patch* meloksikam yang terbentuk akan dituang ke dalam cetakan yang berisi *backing* dan dikeringkan dengan oven selama 24 jam pada suhu 50°C. Cetakan yang digunakan pada penelitian ini adalah cetakan bentuk lingkaran dengan diameter 3,6 cm.

3.4.5 Pengujian Organoleptis *Patch* Meloksikam

Pengujian organoleptis dilakukan dengan pengamatan secara visual meliputi bentuk, bau, warna, dan kondisi permukaan *patch* yang dihasilkan. Hasil yang diharapkan yakni *patch* yang dihasilkan berbentuk lingkaran, tidak menimbulkan bau, berwarna kuning dan kondisi permukaan kering dan tidak retak.

3.4.6 Pengujian Ketebalan *Patch* Meloksikam

Uji ini dilakukan untuk mengetahui ketebalan *patch* pada jumlah propilen glikol yang berbeda, dengan menggunakan jangka sorong (Yadav *et al.*, 2012). Pengujian ketebalan *patch* dilakukan dengan mengukur *patch* pada 3 titik yang berbeda dan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali untuk masing-masing formula (Nair *et al.*, 2013). Rata-rata ketebalan dan standar deviasi dihitung dari hasil pengukuran tersebut untuk memastikan ketebalan pada tiap-tiap *patch*.

3.4.7 Pengujian Keseragaman Bobot *Patch* Meloksikam

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui bobot dari sediaan *patch*. Sediaan *patch* diambil sebanyak 10 buah untuk setiap formula dan masing-masing sediaan ditimbang dan dilihat variasi bobotnya (Saroha *et al.*, 2011). Bobot yang diinginkan untuk formula 0 sebesar $\pm 393,1$ mg; formula 1 sebesar $\pm 443,1$ mg; formula 2 sebesar $\pm 493,1$ mg dan formula 3 sebesar $\pm 543,1$ mg.

3.4.8 Pengujian Ketahanan Lipat *Patch* Meloksikam

Evaluasi ketahanan lipat yaitu bertujuan untuk menentukan kapasitas lipat dari polimer *patch* (Sharma *et al.*, 2013). Ketahanan lipat dilakukan secara manual dengan cara melipat berulang kali *patch* di tempat yang sama sampai pecah (Saroha *et al.*, 2011). Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali untuk masing-masing formula, kemudian dihitung nilai rerata dan standar deviasi dari hasil pengukuran ketahanan lipat tersebut. Banyaknya lipatan yang dilakukan pada titik yang sama tanpa adanya kerusakan merupakan nilai dari ketahanan lipat (Kumar *et al.*, 2012). Sediaan *patch* dikatakan baik apabila memiliki nilai ketahanan lipat lebih dari 300 kali (Jhawar *et al.*, 2013).

3.4.9 Pengujian pH Permukaan *Patch* Meloksikam

Pengujian pH permukaan dilakukan untuk menjamin pH permukaan *patch* sesuai dengan pH kulit. Uji ini dilakukan dengan memberikan *patch* dengan 5 mL aquadest bebas CO₂ dan diuji dengan menggunakan pH meter. Kriteria rentang pH yang dapat diterima agar tidak mengiritasi kulit yaitu 4,2-5,6 sehingga sediaan yang dibuat harus dalam kisaran pH tersebut untuk menghindari kerusakan kulit (Gaikwad, 2013).

3.4.10 Penetapan Kadar Meloksikam dalam Sediaan *Patch*

a. Penentuan Panjang Gelombang Meloksikam dalam Etanol 96%

Ditimbang $\pm 25,0$ mg meloksikam, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan etanol 96% dan dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan etanol 96% kembali sampai tanda batas (larutan baku 250 ppm). Pengenceran dilakukan dengan memipet 1 mL dan dimasukkan dalam labu ukur 25 mL sehingga didapat kadar 10 ppm. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan cara mengamati serapan meloksikam konsentrasi 10 ppm menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

b. Pembuatan Kurva Baku Meloksikam dalam Etanol 96%

Dibuat larutan baku induk meloksikam dalam etanol 96% dengan menimbang $\pm 25,0$ mg dan $\pm 40,0$ mg meloksikam, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan etanol 96% dan dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan etanol 96% kembali sampai tanda batas (larutan baku 250 ppm dan 400 ppm). Selanjutnya dilakukan pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 2 ppm; 2,5 ppm; 3 ppm; 4 ppm; 5 ppm; 8 ppm; 10 ppm; 12,5 ppm; 15 ppm; 20 ppm dan 25 ppm. Masing-masing larutan baku ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Kemudian dibuat kurva kadar meloksikam terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya.

c. Pemeriksaan Pengaruh Propilen Glikol terhadap Serapan Meloksikam dalam *Patch*

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

d. Penetapan Kadar Meloksikam dalam Sediaan *Patch*

Patch yang mengandung meloksikam dilarutkan dalam etanol 96%. Selanjutnya diekstraksi dengan menggunakan *magnetic stirrer* selama 60 menit. Larutan hasil ekstraksi kemudian disaring, dimasukkan dalam labu ukur 50 mL dan ditambah dengan etanol 96% sampai tanda batas. Pengenceran dilakukan dengan memipet 1 mL larutan dimasukkan dalam 10 mL labu ukur kemudian ditambah dengan etanol 96% sampai tanda batas. Secara teoritis dalam larutan mengandung meloksikam dengan konsentrasi 15,75 ppm. Selanjutnya amati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Blanko yang digunakan dalam pengujian adalah larutan etanol 96%. Rentang kadar yang memenuhi persyaratan pada pengujian persen *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 15,75 ppm adalah 80-110% (Huber dan Ludwig, 2007). Pengujian ini dilakukan dengan replikasi sebanyak 3 kali untuk masing-masing formula.

3.4.11 Pengujian FTIR *Patch* Meloksikam

Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR) dilakukan untuk melihat interaksi antara obat dan bahan tambahan pada sediaan *transdermal patch* (Yener *et al.*, 2010). Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya

pengaruh basis *patch* terhadap bahan obat meloksikam. Basis yang digunakan merupakan kombinasi antara EC dan HPMC.

3.4.12 Pengujian Persen *Moisture Content Patch* Meloksikam

Pengujian persen *moisture content* bertujuan untuk mengetahui kandungan air dalam sediaan *patch* yang dapat mempengaruhi stabilitas dari sediaan. Persen *Moisture Content* yang diharapkan kurang dari 10% (Kumar *et al.*, 2012) Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture Analyzer* pada suhu 100 °C.

3.4.13 Uji Penetrasi *In Vitro Patch* Meloksikam

Uji penetrasi *in vitro* meloksikam dilakukan melalui beberapa langkah sebagai berikut:

a. Persiapan Cairan Reseptor (Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4)

Larutan dapar fosfat salin pH 7,4 digunakan sebagai media pada kompartemen reseptor (Gaikwad, 2013). Larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sebanyak 1000 mL dibuat dengan mencampurkan NaH_2PO_4 sebanyak 2,86 g dan larutan KH_2PO_4 sebanyak 0,2 g. Pada campuran tersebut ditambahkan NaCl 8 gram. Larutan diaduk dengan stirer dan pH larutan ditepatkan menjadi 7,4. Apabila pH tidak sesuai, dapat ditambahkan NaOH atau HCl untuk mencapai pH yang diinginkan.

b. Persiapan Membran Uji

Membran uji penetrasi *in vitro* yang digunakan yaitu menggunakan kulit tikus bagian abdomen. Kulit tikus yang digunakan yakni tikus jantan galur Wistar dengan usia sekitar 2-3 bulan dengan berat 200–250 g (Yadav *et al.*, 2012). Tikus dibius dengan menggunakan eter kemudian dikorbankan melalui dislokasi leher, dan dicukur rambutnya dengan menggunakan gunting. Lemak yang ada pada sisi dermis dihilangkan dengan skalpel. Kulit yang sudah bersih dapat langsung digunakan.

c. Penyiapan Alat Uji Penetrasi

Uji penetrasi meloksikam dari sediaan *patch* dispersi padat meloksikam secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe yaitu

paddle (USP Apparatus V) yang dilengkapi dengan sel difusi (Jhawat *et al.*, 2013). Alat uji disolusi diisi dengan larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ sebanyak 500 mL (Gaikwad, 2013) kemudian diatur suhunya pada $37 \pm 0,5$ °C.

d. Penyiapan Sel Difusi

Patch dimasukkan pada bagian tengah cakram bagian bawah, sedangkan kulit dipasang antara kompartemen sel difusi, dengan epidermis menghadap ke atas ke dalam kompartemen donor (Yadav *et al.*, 2012). Kemudian dipasang karet berwarna hitam di atas *patch* agar melekat dengan cakram bagian bawah. Cakram bagian atas dengan cakram bagian bawah digabungkan dengan menggunakan baut.

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

Cakram dimasukkan ke dalam alat uji disolusi *paddle* (dayung) dipasang hingga jarak ujung *paddle* dengan cakram $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ (Gaikwad, 2013). Kecepatan putar *paddle* diatur 50 rpm dan suhu diatur $37 \pm 0,5$ °C (Jhawat *et al.*, 2013). Tombol start ditekan untuk memulai kerja alat. Uji penetrasi tersebut dilakukan selama 8 jam. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 mL (Gaikwad, 2013) pada menit ke-0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420 dan 480 (Jafar dan Ali, 2011). Setiap pengambilan sampel dilakukan penambahan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ yang baru sebanyak 5,0 mL (Prajapati *et al.*, 2011). Sampel yang diambil kemudian disaring dengan kertas saring dan selanjutnya dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum (Yadav *et al.*, 2012).

f. Penentuan Laju Penetrasi *Patch* Meloksikam

Penentuan laju penetrasi meloksikam menggunakan metode spektrofotometri. Hasil pengambilan sampel tiap interval waktu dianalisis serapannya pada panjang gelombang maksimum. Konsentrasi meloksikam yang tertransporter kemudian dimasukkan ke dalam persamaan Hukum Fick I yakni :

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

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

Hasil meloksikam tertransportasi terhadap waktu dibuat untuk mengetahui profil penetrasi bahan aktif tiap formula. Kurva profil penetrasi yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan waktu yang diperlukan hingga dicapai kondisi tunak (*steady state condition*) yang ditandai dengan nilai konsentrasi meloksikam tertransportasi selalu tetap terhadap waktu (Sinko, 2011).

3.5 Analisa Data

Pengujian statistika digunakan untuk menguji apakah ada perbedaan yang bermakna pada hasil penelitian yang dilakukan, yakni perbedaan sifat fisika kimia dan laju penetrasi meloksikam dalam sediaan *patch* dispersi padat meloksikam-PEG 6000 antar formula dengan perbedaan konsentrasi propilen glikol. Pengujian statistika yang dipilih adalah uji ANOVA (*Analysis of Variance*) satu arah tingkat kepercayaan 95% dengan syarat uji homogenitas dan uji normalitas memenuhi persyaratan uji yaitu harga $p > 0,05$. Bila terdapat perbedaan bermakna pada uji ANOVA, analisis dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significantly Different*) dengan menggunakan program SPSS versi 17. Hasil uji ANOVA satu arah dan LSD dikatakan signifikan atau bermakna bila didapatkan harga $p < 0,05$ ($\alpha = 0,05$) (Sudjana, 1996).

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Penambahan *penetration enhancer* propilen glikol (0 mg, 50 mg, 100 mg dan 150 mg) pada sediaan *transdermal patch* dispersi padat meloksikam dapat meningkatkan nilai persen *moisture content*.
2. Penambahan *penetration enhancer* propilen glikol (0 mg, 50 mg, 100 mg dan 150 mg) pada sediaan *transdermal patch* dispersi padat meloksikam dapat meningkatkan nilai fluks meloksikam.
3. *Patch* formula 3 dengan *penetration enhancer* propilen glikol 150 mg memberikan persen *moisture content* yang memenuhi persyaratan sebesar 4,43% dan laju penetrasi terbesar yaitu $1,4388 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disarankan :

1. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui pengaruh lama penyimpanan terhadap stabilitas fisika kimia sediaan *patch* meloksikam.
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh *plasticizer* untuk mendapatkan formula *patch* meloksikam yang memiliki fleksibilitas yang baik, tidak rapuh dan tidak mudah pecah.
3. Perlu dilakukan pengujian secara *in vivo* terhadap tikus untuk mengetahui laju pelepasan *patch* meloksikam.

DAFTAR PUSTAKA

- Ah, Choi, Choi, Ki, dan Bae. 2010. A Novel Transdermal Patch Incorporating Meloxicam : In Vitro and In Vivo Characterization. *Int. J. Pharm.* 12-19.
- Alam, Alam, Singh, Alam, Ali, Anwer, dan Safhi. 2013. Type, Preparation And Evaluation Of Transdermal Patch: A Review. *J. Pharm. Sci.* ISSN 2278-4357. Vol. 2 (4): 2199-2233.
- Ansel, H.C., Allen, L.V., dan Popovich, N.G. 2011. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Ninth Edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
- Barhate, Shankpal, Sharma, dan Nerkar. 2009. Formulation of Fast Dissolving Tablet of Meloxicam. *J. Pharm. Res.* ISSN 0974-6943. Vol 2 (4): 646-650.
- Chiou, W.L. dan Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. *J. Pharm. Sci.* Vol. 60 (9): 1281–1302.
- Dehghan, M. H. G., dan Jafar, M. 2006. Improving Dissolution of Meloxicam Using Solid Dispersions. *Iranian J. Pharm. Res.* 231-238.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Gaikwad, A. K. 2013. Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspects and Evaluation. *Compr. J. Pharm. Sci.* Vol. 1 (1): 1-10.
- Gal, A., dan Nussinovitch, A. 2009. Plasticizers in Macnufacture of Novel skin-Bioadhesive Patches. *Int. J. Pharm.* Vol. 370: 103-109.
- Garala, K. C., Anil J.S., dan Pratik H. S. 2009. Formulation and In-Vitro Characterization of Monolithic Matrix Transdermal System Using HPMC/Eudagrit S 100 Polymer Blends. *Int. J. Pharm. and Pharm. Sci.* Vol. 1: 108-120.
- Gibson, M. 2009. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation Second Edition : A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*. UK: Informa Healthcare USA, Inc.
- Golara, H., dan Howard M. *Skin Structure and Function*. Applied Dermatotoxicology. 1-10. Available from: Science Direct.

- Gupta, Bansal, Bhardwaj, Jaiswai, dan Velpandian. 2002. Comparison of Analgesic and Anti Inflammatory Activity of Meloxicam Gel with Dichlofenac and Piroxicam Gel in Animal Models: Pharmacokinetic Parameters after Topical Application. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 105–111.
- Huber dan Ludwig. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*. Second Edition. New York: Informa USA, Inc.
- Jafar, M. dan Ali, S. 2011. Development and Evaluation of Meloxicam Solid Dispersion Loaded Buccal Patches. *Int. Res. J. Pharm.* Vol. 01 (03): 77-82.
- Jayaprakash, Ramkanth, Anitha, Alagusundaram, Saleem, dan Chetty. 2011. Design and Evaluation of Monolithic Drug in Adhesive Transdermal Patches of Meloxicam. *Malay. J. Pharm. Sci.* Vol. 8 (2): 25-43.
- Jhawat, Saini, Kamboj, dan Maggon. 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): 47-56.
- Kang, Lee, Chon, Jeong, dan Yuk. 2004. Development of Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) for Oral Bioavailability Enhancement of Simvastatin in Beagle dog. *Int. J. Pharm.* 65-73.
- Kesarwani, Yadav, Singh, Gautam, Singh, Sharma, dan Yadav. 2013. Theoretical Aspects of Transdermal Drug Delivery System. *Bull. Pharm. Res.* ISSN 2249-9245. Vol. 3 (2): 78-89.
- Kumar, Sairam, Anandbabu, Karpagavalli, Maheswaran, dan Narayanan. 2012. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Salbutamol. *Res. J. Pharm. Bio, & Chem. Sci.* Vol. 3 (3):1132-1139.
- Kumar, Zakrewsky, Chen, Menegatti, Muraski, dan Mitragotri. 2015. Peptides as Skin Penetration Enhancers: Mechanisms of Action. *J. Contr. Release.* 168-178.
- Lane, M. E. 2013. Skin Penetration Enhancers. *Int. J. Pharm.* 12–21.
- Launer, C., dan Dressman, J. 2000. Improving drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersion. *Eur J. Pharm. Biopharm.* Vol. 50 (3): 47-60.
- Moffat, Osselton, Widdop, dan Galichet. 2005. *Clarke's Analysis of Drugs and Poison*. Third Edition. UK: Pharmaceutical Press.

- Mufidah, I. 2015. *Optimasi Polimer Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Polivinilpirolidon K-30 pada Sediaan Patch Dispersi Padat Meloksikam*. Jember: Skripsi.
- Nair, Ling, Shukkoor, dan Manickam. 2013. Matrix Type Transdermal Patches of Captopril: Ex Vivo Permeation Studies Through Excised Rat Skin. *J. Pharm. Res.* 774–779.
- Nassab, P. R., Rajko, R., dan Revesz, P. S. 2006. Physicochemical Characterization of Meloxicam–Mannitol Binary Systems. *J. Pharm and Biomed Analys.* Vol 4:1191–1197.
- Okyar, A., Ozsoy, Y., dan Gungor, S. 2012. *Novel Formulation Approaches for Dermal and Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-Inflammanatory Drugs, Rheumatoid Arthritis – Treatment, Dr. Andrew Lemmey*. Europe : InTech Europe.
- Phadtare, D., Phadtare, G., dan Asawat, M. 2014. Hypromellose – A Choice of Polymer in Extended Release Tablet Formulation. *J. Pharm. Sci.* ISSN 2278 – 4357. Vol. 3 (9): 551-566.
- Prajapati, S. T., Patel, C. G., dan Patel, C. N. 2011. Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Repaglinide. *Int. Schol. Res. Network.* 1-9.
- Ranade, V. V., dan Hollinger, M. A. 2004. *Drug Delivery Systems*. Second Edition. New York: CRC Press LLC.
- Rowe, R.C., Sheskey, P. J., dan Owen, S. C. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth Edition. UK: Pharmaucetical Press and American Pharmaceutical Association.
- Saleem, M. A., dan Bala, S. 2010. Formulation & Evaluation of Meloxicam Solid Dispersion Incorporated Topical Gels. *Int. J. Pharm & Bio Sci.* ISSN 0975-6299. Vol. 1 (3): 1-9.
- Saroja, K., Yadav, B., dan Sharma, B. 2011. Transdermal Patch, A Discrete Dosage Form. *Int. J. Curr. Pharm. Res.* ISSN 0975-7066. Vol. 3 (3): 98–108.
- Sharma, A., Saini, S., dan Rana, A. C., 2013. Transdermal Drug Delivery System : A Review. *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.* ISSN 2229-3701. Vol. 4 (1): 286-292.
- Shenoy, V. S., dan Pandey, S. 2008. Meloxicam-PEG6000 Solid Dispersions in Rapidly Disintegrating Tablets: Preparation, In Vitro and In Vivo Characterization. *Asian J. Pharm. Sci.* Vol. 3 (4): 142–150.

- Shirsand, Ladhane, Prathap, dan Prakash. 2012. Design and Evaluation of Matrix Transdermal Patches of Meloxicam. *RGUHS J. Pharm. Sci.* Vol. 2 (4): 58-65.
- Singh, J., dan Singh, R. 2009. Optimization and Formulation of Orodispersible Tablets of Meloxicam. *Trop. J. Pharm. Res.* Vol. 8 (2): 153-159.
- Sinko, P. J. 2011. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Jakarta: EGC Kedokteran.
- Smith, E. W., dan Maibach, H. I. 2006. *Percutaneous Penetration Enhancers*. Second Edition. Newyork: Taylor and Francis Group.
- Snejdrova, E., dan Dittrich, M. 2012. Pharmaceutical Applications of Plasticizer Polymer. Dalam Luqman M. (Eds). *Recent Advances In Plasticizer*. 69-90.
- Sudjana. 1996. *Teknik Analisis Regresi Dan Korelasi*. Tarsito: Bandung.
- Swarbrick, J. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Third Edition. New York: Informa Healthcare is an Informa business.
- Sweetman, S.C., 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. Thirty-sixth Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Taylor, L. S., dan Zografi, G. 1997. The Quantitative Analysis of Crystallinity using FT-Raman Spectroscopy. *J. Pharm. Res.* Vol. 15 (5): 755-761.
- Tiwari, Jaimini, Mohan, dan Sharma. 2013. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *Int. J. Ther. App.* Vol. 14: 22-28.
- Trommer, H., dan Neubert, R. H. H. 2006. Overcoming The Stratum corneum: The Modulation of Skin Penetration. *Skin Pharmacol. Physiol.* 106-121.
- Trottet, Merly, Mirza, Hadgraft, dan Davis. 2004. Effect of Finite Doses of Propylene Glycol on Enhancement of In Vitro Percutaneous Permeation of Loperamide Hydrochloride. *Int. J. Pharm.* 213-219.
- Utami, A. W. 2006. *Pengaruh Kadar Metil selulosa 4000 cps terhadap Pelepasan Na Diklofenak dalam Sediaan Lepas Lambat dengan Matriks Etil selulosa 10 cps*. Surabaya: Skripsi.
- Vallender, *et al.* 2009. *British Pharmacopoeia 2009*. London: The Stationery Office.

- Vasconcelos, T., Sarmiento, B., dan Costa, P. 2007. Solid Dispersions as Strategy to Improve Oral Bioavailability of Poor Water Soluble Drugs. *Elsevier: Drug Discov. Today*. Vol.12 (24): 1068-1075.
- Venkatraman, Davar, Chester, dan Kleiner. 2002. An Overview of Controlled Release System. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Vikas, Seema, Gurpreet, Rana, dan Baibhav. 2011. Penetration Enhancers: A Novel Strategy For Enhancing Transdermal Drug Delivery. *Int. Res. J. Pharm.* ISSN 2230-8407. Vol. 2 (12): 32-36.
- Williams, A. C., dan Barry, B. W. 2004. Penetration Enhancers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 603–618.
- Yadav, Bhai, Mamatha, dan Prasanth. 2012. Transdermal Drug Delivery: A Technical Writeup. *J. Pharm. Sci. Innov.* Vol. 1 (1): 5-12.
- Yener, Uner, Ganullu, Yildirim, dan Kilic. 2010. Design of Meloxicam and Lornoxicam Transdermal Patches: Preparation, Physical Characterization, Ex Vivo and In Vivo Studies. *Chem. Pharm bull.* Vol. 58 (11): 1466–1473.
- Yuan, Li, Mo, dan Zhong. 2006. Investigation of Microemulsion System for Transdermal Delivery of Meloxicam. *Int. J. Pharm.* 117–123.
- Zadeh, B. S. M., dan Hasani, M. H. 2010. The Effect of Chemical and Physical Enhancers on Trolamine Salicylate Permeation through Rat Skin. *Trop. J. Pharm. Res.* Vol. 9 (6): 541-548.

LAMPIRAN

A. Tabulasi Randemen Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000 (1:8)

Berat bahan awal = 22,50 gram

Berat dispersi padat = 20,92 gram

Persen randemen = $\frac{20,92 \text{ gram}}{22,50 \text{ gram}} \times 100\%$

= 92,98%

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

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,414	234	0,186	268	0,206	302	0,135	336	0,231	370	0,346
201	0,671	235	0,182	269	0,209	303	0,133	337	0,239	371	0,343
202	0,753	236	0,181	270	0,210	304	0,132	338	0,246	372	0,338
203	0,769	237	0,179	271	0,210	305	0,130	339	0,253	373	0,334
204	0,768	238	0,176	272	0,208	306	0,129	340	0,261	374	0,328
205	0,766	239	0,175	273	0,206	307	0,128	341	0,267	375	0,323
206	0,753	240	0,173	274	0,201	308	0,127	342	0,275	376	0,317
207	0,734	241	0,173	275	0,195	309	0,126	343	0,283	377	0,310
208	0,716	242	0,173	276	0,188	310	0,125	344	0,289	378	0,304
209	0,673	243	0,173	277	0,182	311	0,125	345	0,296	379	0,298
210	0,631	244	0,173	278	0,177	312	0,125	346	0,302	380	0,291
211	0,585	245	0,174	279	0,172	313	0,125	347	0,308	381	0,282
212	0,522	246	0,173	280	0,167	314	0,126	348	0,314	382	0,274
213	0,465	247	0,173	281	0,164	315	0,127	349	0,320	383	0,265
214	0,420	248	0,174	282	0,162	316	0,128	350	0,326	384	0,257
215	0,374	249	0,174	283	0,160	317	0,130	351	0,331	385	0,249
216	0,339	250	0,173	284	0,158	318	0,133	352	0,336	386	0,240
217	0,310	251	0,173	285	0,156	319	0,135	353	0,341	387	0,232
218	0,289	252	0,172	286	0,155	320	0,138	354	0,344	388	0,224
219	0,271	253	0,173	287	0,155	321	0,142	355	0,347	389	0,214
220	0,256	254	0,174	288	0,154	322	0,145	356	0,350	390	0,205
221	0,245	255	0,174	289	0,153	323	0,149	357	0,354	391	0,197
222	0,235	256	0,176	290	0,152	324	0,154	358	0,355	392	0,189

223	0,227	257	0,179	291	0,150	325	0,158	359	0,358	393	0,182
224	0,221	258	0,181	292	0,150	326	0,164	360	0,359	394	0,172
225	0,216	259	0,184	293	0,149	327	0,169	361	0,360	395	0,164
226	0,210	260	0,188	294	0,146	328	0,175	362	0,361	396	0,156
227	0,207	261	0,190	295	0,145	329	0,182	363	0,360	397	0,148
228	0,203	262	0,193	296	0,144	330	0,189	364	0,360	398	0,140
229	0,200	263	0,196	297	0,141	331	0,195	365	0,359	399	0,132
230	0,199	264	0,197	298	0,141	332	0,202	366	0,358	400	0,125
231	0,196	265	0,199	299	0,139	333	0,209	367	0,355		
232	0,193	266	0,201	300	0,138	334	0,216	368	0,353		
233	0,190	267	0,204	301	0,136	335	0,223	369	0,350		

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

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

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

- Preparasi larutan induk meloksikam 250 ppm dan 400 ppm
 - Menimbang meloksikam 25 mg : $\frac{25 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 250 \text{ ppm}$
 - Menimbang meloksikam 40 mg : $\frac{40 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 400 \text{ ppm}$
- Pengenceran larutan kurva baku meloksikam
 - Konsentrasi 2 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 20 \text{ ppm} = 2 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 2,5 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 25 \text{ ppm} = 2,5 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 3 ppm : $\frac{2 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 15 \text{ ppm} = 3 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 4 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 40 \text{ ppm} = 4 \text{ ppm}$

- Konsentrasi 5 ppm : $\frac{2 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 25 \text{ ppm} = 5 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 8 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 400 \text{ ppm} = 8 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 10 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 250 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 12,5 ppm : $\frac{0,5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 250 \text{ ppm} = 12,5 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 15 ppm : $\frac{3 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 250 \text{ ppm} = 15 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 20 ppm : $\frac{0,5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 400 \text{ ppm} = 20 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 25 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 250 \text{ ppm} = 25 \text{ ppm}$
- Konsentrasi 40 ppm : $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 400 \text{ ppm} = 40 \text{ ppm}$

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

- Preparasi dispersi padat meloksikam
 - Menimbang dispersi padat 225 mg (mengandung 25 mg meloksikam) pada 5 titik yang berbeda: $\frac{25 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 500 \text{ ppm}$
 - Pengenceran I : $\frac{2 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 500 \text{ ppm} = 100 \text{ ppm}$
 - Pengenceran II : $\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$
- Persamaan regresi penetapan kadar meloksikam dalam dispersi padat

$$y = 0,0306x + 0,0467$$
- Hasil uji homogenitas dispersi padat dengan spektrofotometri UV-Vis
 - Replikasi 1 = 9,882 ppm
 - Replikasi 2 = 9,969 ppm
 - Replikasi 3 = 9,904 ppm
 - Replikasi 4 = 9,920 ppm
 - Replikasi 5 = 9,916 ppm

- Perhitungan

- Replikasi 1

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

- Replikasi 2

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

- Replikasi 3

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

- Replikasi 4

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

- Replikasi 5

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

rata – rata % recovery

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

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

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

E. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan *Patch*

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

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,200	0,210	0,220
Titik 2	0,200	0,200	0,200
Titik 3	0,210	0,220	0,200
Rata-rata	0,203	0,210	0,207
Rata-rata ± SD	0,203 ± 0,006	0,210 ± 0,010	0,207 ± 0,012
Total rata-rata ± SD		0,207 ± 0,009	

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

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,230	0,240	0,240
Titik 2	0,220	0,230	0,240
Titik 3	0,240	0,230	0,230
Rata-rata	0,230	0,233	0,237
Rata-rata \pm SD	0,230 \pm 0,010	0,233 \pm 0,006	0,237 \pm 0,006
Total rata-rata \pm SD		0,233 \pm 0,007	

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

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,250	0,260	0,250
Titik 2	0,250	0,270	0,250
Titik 3	0,250	0,250	0,260
Rata-rata	0,250	0,260	0,253
Rata-rata \pm SD	0,250 \pm 0,000	0,260 \pm 0,010	0,253 \pm 0,006
Total rata-rata \pm SD		0,254 \pm 0,007	

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

	Replikasi 1 (cm)	Replikasi 2 (cm)	Replikasi 3 (cm)
Titik 1	0,270	0,280	0,290
Titik 2	0,270	0,280	0,270
Titik 3	0,280	0,270	0,270
Rata-rata	0,273	0,277	0,277
Rata-rata \pm SD	0,273 \pm 0,006	0,277 \pm 0,006	0,277 \pm 0,012
Total rata-rata \pm SD		0,276 \pm 0,007	

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

No.	Bobot <i>Patch</i> (mg)	Bobot <i>Backing</i> (mg)	Bobot Sediaan (mg)
1	667,5	298,4	369,1
2	671,1	305,7	365,4
3	686,7	312,8	373,9
4	661,0	289,5	371,5
5	683,5	302,4	381,1
6	675,1	323,9	351,2
7	668,7	296,7	372,0
8	685,9	328,5	357,4
9	674,7	315,9	358,8
10	660,5	291,8	368,7
Rata-rata ± SD			366,9 ± 8,9

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

No.	Bobot <i>Patch</i> (mg)	Bobot <i>Backing</i> (mg)	Bobot Sediaan (mg)
1	752,5	328,9	423,6
2	698,3	289,7	408,6
3	694,6	297,3	397,3
4	690,1	290,5	399,6
5	754,8	339,5	415,3
6	697,1	300,1	397,0
7	693,6	294,8	398,8
8	696,2	287,9	408,3
9	753,1	324,8	428,3
10	695,3	298,5	396,8
Rata-rata ± SD			407,4 ± 11,7

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

No.	Bobot <i>Patch</i> (mg)	Bobot <i>Backing</i> (mg)	Bobot Sediaan (mg)
1	773,4	300,9	472,5
2	772,2	302,7	469,5
3	783,5	331,9	451,6
4	788,2	324,7	463,3
5	775,8	299,5	476,3
6	770,9	303,2	467,7
7	780,2	314,9	465,3
8	771,5	304,5	467,0
9	789,4	315,8	473,6
10	780,6	304,8	475,8
Rata-rata \pm SD			468,3 \pm 7,3

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

No.	Bobot <i>Patch</i> (mg)	Bobot <i>Backing</i> (mg)	Bobot Sediaan (mg)
1	819,7	313,9	505,8
2	826,6	312,4	514,2
3	824,2	300,8	523,4
4	833,6	319,4	514,2
5	837,2	328,7	508,5
6	820,6	308,5	512,1
7	843,3	332,4	510,9
8	851,2	327,3	523,9
9	825,4	306,1	519,3
10	832,2	307,4	524,8
Rata-rata \pm SD			515,7 \pm 6,8

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

Replikasi	pH permukaan <i>patch</i>
1	4,48
2	4,48
3	4,49
Rata-rata \pm SD	4,48 \pm 0,01

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

Replikasi	pH permukaan <i>patch</i>
1	4,44
2	4,45
3	4,43
Rata-rata \pm SD	4,44 \pm 0,01

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

Replikasi	pH permukaan <i>patch</i>
1	4,38
2	4,39
3	4,38
Rata-rata \pm SD	4,38 \pm 0,01

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

Replikasi	pH permukaan <i>patch</i>
1	4,36
2	4,35
3	4,35
Rata-rata \pm SD	4,35 \pm 0,01

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

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,778	234	0,369	268	0,308	302	0,223	336	0,305	370	0,495
201	1,049	235	0,357	269	0,313	303	0,219	337	0,315	371	0,491
202	1,243	236	0,347	270	0,316	304	0,217	338	0,324	372	0,488
203	1,344	237	0,338	271	0,318	305	0,214	339	0,334	373	0,483
204	1,384	238	0,325	272	0,320	306	0,211	340	0,343	374	0,477
205	1,396	239	0,315	273	0,321	307	0,209	341	0,354	375	0,471
206	1,377	240	0,307	274	0,319	308	0,206	342	0,364	376	0,465
207	1,337	241	0,297	275	0,315	309	0,204	343	0,374	377	0,457
208	1,276	242	0,289	276	0,308	310	0,202	344	0,383	378	0,451
209	1,210	243	0,285	277	0,302	311	0,200	345	0,392	379	0,444
210	1,125	244	0,279	278	0,295	312	0,199	346	0,401	380	0,435
211	1,009	245	0,273	279	0,287	313	0,199	347	0,410	381	0,425
212	0,905	246	0,266	280	0,281	314	0,197	348	0,419	382	0,416
213	0,807	247	0,261	281	0,277	315	0,197	349	0,428	383	0,405
214	0,715	248	0,258	282	0,272	316	0,198	350	0,436	384	0,395
215	0,656	249	0,256	283	0,269	317	0,199	351	0,444	385	0,385

216	0,606	250	0,252	284	0,266	318	0,200	352	0,452	386	0,374
217	0,563	251	0,249	285	0,263	319	0,202	353	0,458	387	0,363
218	0,543	252	0,247	286	0,260	320	0,204	354	0,466	388	0,352
219	0,519	253	0,248	287	0,258	321	0,207	355	0,471	389	0,340
220	0,501	254	0,249	288	0,256	322	0,210	356	0,477	390	0,329
221	0,493	255	0,250	289	0,253	323	0,213	357	0,481	391	0,315
222	0,480	256	0,252	290	0,252	324	0,217	358	0,487	392	0,305
223	0,467	257	0,257	291	0,249	325	0,220	359	0,489	393	0,293
224	0,458	258	0,261	292	0,247	326	0,227	360	0,495	394	0,281
225	0,448	259	0,267	293	0,245	327	0,232	361	0,497	395	0,269
226	0,439	260	0,271	294	0,243	328	0,239	362	0,503	396	0,259
227	0,430	261	0,276	295	0,240	329	0,246	363	0,502	397	0,247
228	0,422	262	0,282	296	0,238	330	0,254	364	0,502	398	0,234
229	0,415	263	0,287	297	0,235	331	0,262	365	0,502	399	0,224
230	0,410	264	0,292	298	0,233	332	0,270	366	0,502	400	0,213
231	0,402	265	0,297	299	0,231	333	0,277	367	0,502		
232	0,390	266	0,301	300	0,228	334	0,287	368	0,500		
233	0,379	267	0,305	301	0,225	335	0,295	369	0,497		

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

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

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)

The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)

The Xp value is OK (< 2.50000000)

J. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar Patch Meloksikam

- Persamaan regresi penetapan kadar meloksikam dalam *patch* meloksikam

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

- Kadar meloksikam secara teoritis (penambahan 5%)

$$- \frac{7,875 \text{ mg}}{50 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 157,5 \text{ ppm}$$

$$\text{- Pengenceran : } \frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 157,5 \text{ ppm} = 15,75 \text{ ppm}$$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen <i>Recovery</i>
1	0,746	14,87	94,41
2	0,736	14,67	93,14
3	0,735	14,65	93,02
Rata-rata ± SD			93,52 ± 0,722
CV			0,826%

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,87 \text{ ppm}}{15,75 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,41\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,67 \text{ ppm}}{15,75 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,14\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,65 \text{ ppm}}{15,75 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,02\%$$

$$\text{rata-rata \% recovery} = \frac{94,41\% + 93,14\% + 93,02\%}{3} = 93,52\%$$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen <i>Recovery</i>
1	0,750	14,96	94,98
2	0,752	15,01	95,30
3	0,745	14,85	94,29
Rata-rata ± SD			94,86 ± 0,520
CV			0,548%

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,96 \text{ ppm}}{15,75 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,98\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{15,01 \text{ ppm}}{15,75 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,30\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,85 \text{ ppm}}{15,75 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,29\%$$

$$\text{rata - rata} \% \text{ recovery} = \frac{94,98\% + 95,30\% + 94,29\%}{3} = 94,86\%$$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen <i>Recovery</i>
1	0,740	14,74	93,59
2	0,732	14,58	92,57
3	0,727	14,47	91,87
Rata-rata ± SD			92,68 ± 0,862
CV			0,930%

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,74 \text{ ppm}}{15,75 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,59\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,58 \text{ ppm}}{15,75 \text{ ppm}} \times 100\% = 92,57\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,47 \text{ ppm}}{15,75 \text{ ppm}} \times 100\% = 91,87\%$$

$$\text{rata - rata} \% \text{ recovery} = \frac{93,59\% + 92,57\% + 91,87\%}{3} = 92,68\%$$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	Persen <i>Recovery</i>
1	0,753	15,03	95,43
2	0,747	14,89	94,54
3	0,747	14,89	94,54
Rata-rata ± SD			94,84 ± 0,513
CV			0,541%

- Perhitungan

- Replikasi 1

$$\% \text{ recovery} = \frac{15,03 \text{ ppm}}{15,75 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,43\%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,89 \text{ ppm}}{15,75 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,54\%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ recovery} = \frac{14,89 \text{ ppm}}{15,75 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,54\%$$

$$\text{rata-rata} \% \text{ recovery} = \frac{95,43\% + 94,54\% + 94,54\%}{3} = 94,84\%$$

K. Tabulasi Hasil Perhitungan Persen *Moisture Content Patch*K.1 Tabulasi Hasil Perhitungan Persen *Moisture Content* Formula 0

Replikasi	Persen <i>moisture content</i>
1	3,55%
2	3,49%
3	3,52%
Rata-rata ± SD	3,52% ± 0,03

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

Replikasi	Persen <i>moisture content</i>
1	3,75%
2	3,77%
3	3,69%
Rata-rata ± SD	3,74% ± 0,04

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

Replikasi	Persen <i>moisture content</i>
1	3,80%
2	3,85%
3	3,93%
Rata-rata \pm SD	3,86% \pm 0,07

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

Replikasi	Persen <i>moisture content</i>
1	4,45%
2	4,32%
3	4,51%
Rata-rata \pm SD	4,43% \pm 0,10

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

- Replikasi 1

t (Menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar Kumulatif Meloksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,017	0,016	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,026	0,025	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,039	0,038	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,048	0,047	0,010	0,000	0,694	0,694
150	0,049	0,048	0,042	0,000	3,014	3,707
180	0,049	0,048	0,042	0,001	3,044	6,751
240	0,051	0,050	0,108	0,001	7,699	14,450
300	0,053	0,052	0,173	0,002	12,401	26,852
360	0,056	0,055	0,271	0,004	19,462	46,314
420	0,056	0,055	0,271	0,006	19,654	65,968
480	0,059	0,058	0,369	0,009	26,784	92,752

- Replikasi 2

t (Menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar Kumulatif Meloksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,010	0,008	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,024	0,022	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,033	0,031	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,040	0,038	0,000	0,000	0,000	0,000
150	0,049	0,047	0,010	0,000	0,694	0,694
180	0,051	0,049	0,075	0,000	5,326	6,020
240	0,053	0,051	0,141	0,001	10,005	16,025
300	0,054	0,052	0,173	0,002	12,417	28,443
360	0,055	0,053	0,206	0,004	14,853	43,295
420	0,059	0,057	0,337	0,006	24,250	67,545
480	0,063	0,061	0,467	0,009	33,739	101,284

- Replikasi 3

t (Menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar Kumulatif Meloksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,019	0,014	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,035	0,030	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,043	0,038	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,047	0,042	0,000	0,000	0,000	0,000
150	0,052	0,047	0,010	0,000	0,694	0,694
180	0,053	0,048	0,042	0,000	3,014	3,707
240	0,056	0,051	0,141	0,001	9,982	13,689
300	0,059	0,054	0,239	0,002	17,020	30,709
360	0,061	0,056	0,304	0,004	21,814	52,523
420	0,062	0,057	0,337	0,007	24,342	76,866
480	0,066	0,061	0,467	0,011	33,832	110,697

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

• Replikasi 1

t (Menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar Kumulatif Meloksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,009	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,022	0,013	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,034	0,025	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,042	0,033	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,052	0,043	0,000	0,000	0,000	0,000
150	0,057	0,048	0,042	0,000	3,007	3,007
180	0,062	0,053	0,206	0,000	14,601	17,607
240	0,070	0,061	0,467	0,002	33,249	50,856
300	0,075	0,066	0,631	0,007	45,143	95,999
360	0,072	0,063	0,533	0,013	38,651	134,651
420	0,077	0,068	0,696	0,019	50,592	185,243
480	0,078	0,069	0,729	0,026	53,398	238,641

• Replikasi 2

t (Menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar Kumulatif Meloksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,023	0,021	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,030	0,028	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,036	0,034	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,038	0,036	0,000	0,000	0,000	0,000
150	0,049	0,047	0,010	0,000	0,694	0,694
180	0,050	0,048	0,042	0,000	3,014	3,707
240	0,053	0,051	0,141	0,001	9,982	13,689
300	0,063	0,061	0,467	0,002	33,209	46,899
360	0,069	0,067	0,663	0,007	47,417	94,316
420	0,072	0,070	0,761	0,013	54,825	149,140
480	0,080	0,078	1,023	0,021	73,866	223,006

- Replikasi 3

t (Menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar Kumulatif Meloksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,023	0,019	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,037	0,033	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,042	0,038	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,049	0,045	0,000	0,000	0,000	0,000
150	0,052	0,048	0,042	0,000	3,007	3,007
180	0,053	0,049	0,075	0,000	5,349	8,356
240	0,058	0,054	0,239	0,001	16,967	25,323
300	0,066	0,062	0,500	0,004	35,638	60,961
360	0,070	0,066	0,631	0,009	45,243	106,203
420	0,073	0,069	0,729	0,015	52,628	158,831
480	0,075	0,071	0,794	0,022	57,769	216,600

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

- Replikasi 1

t (Menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar Kumulatif Meloksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,013	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,026	0,013	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,037	0,024	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,043	0,030	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,057	0,044	0,000	0,000	0,000	0,000
150	0,061	0,048	0,042	0,000	3,007	3,007
180	0,069	0,056	0,304	0,000	21,539	24,546
240	0,073	0,060	0,435	0,003	31,005	55,551
300	0,078	0,065	0,598	0,008	42,877	98,428
360	0,080	0,067	0,663	0,014	47,926	146,353
420	0,084	0,071	0,794	0,020	57,646	204,000
480	0,089	0,076	0,958	0,028	69,772	273,772

- Replikasi 2

t (Menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar Kumulatif Meloksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,025	0,023	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,026	0,024	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,034	0,032	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,037	0,035	0,000	0,000	0,000	0,000
150	0,050	0,048	0,042	0,000	3,007	3,007
180	0,052	0,050	0,108	0,000	7,662	10,669
240	0,065	0,063	0,533	0,002	37,805	48,474
300	0,069	0,067	0,663	0,007	47,433	95,907
360	0,075	0,073	0,859	0,013	61,779	157,686
420	0,077	0,075	0,925	0,022	67,013	224,699
480	0,082	0,080	1,088	0,031	79,232	303,931

- Replikasi 3

t (Menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar Kumulatif Meloksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,026	0,021	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,039	0,034	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,043	0,038	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,051	0,046	0,000	0,000	0,000	0,000
150	0,065	0,060	0,435	0,000	30,760	30,760
180	0,067	0,062	0,500	0,004	35,693	66,453
240	0,070	0,065	0,598	0,009	42,986	109,439
300	0,069	0,064	0,565	0,015	41,096	150,535
360	0,071	0,066	0,631	0,021	46,122	196,657
420	0,075	0,070	0,761	0,027	55,819	252,476
480	0,079	0,074	0,892	0,035	65,609	318,085

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

• Replikasi 1

t (Menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar Kumulatif Meloksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,017	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,028	0,011	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,046	0,029	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,055	0,038	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,061	0,044	0,000	0,000	0,000	0,000
150	0,079	0,062	0,500	0,000	35,386	35,386
180	0,086	0,069	0,729	0,005	51,929	87,315
240	0,092	0,075	0,925	0,012	66,322	153,636
300	0,098	0,081	1,121	0,022	80,853	234,489
360	0,101	0,084	1,219	0,033	88,585	323,074
420	0,108	0,091	1,448	0,045	105,637	428,711
480	0,110	0,093	1,513	0,059	111,287	539,997

• Replikasi 2

t (Menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar Kumulatif Meloksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,012	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,028	0,016	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,044	0,032	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,051	0,039	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,058	0,046	0,000	0,000	0,000	0,000
150	0,073	0,061	0,467	0,000	33,073	33,073
180	0,063	0,051	0,141	0,005	10,276	43,349
240	0,078	0,066	0,631	0,006	45,067	88,416
300	0,091	0,079	1,056	0,012	75,580	163,995
360	0,096	0,084	1,219	0,023	87,891	251,886
420	0,108	0,096	1,611	0,035	116,507	368,393
480	0,119	0,107	1,971	0,051	143,088	511,481

- Replikasi 3

t (Menit)	Absorbansi F0	Absorbansi tn-t0	Kadar Meloksikam (ppm)	Kadar Koreksi Wurster (ppm)	Kadar Meloksikam dalam 500 mL per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Kadar Kumulatif Meloksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,011	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,034	0,023	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,037	0,026	0,000	0,000	0,000	0,000
90	0,048	0,037	0,000	0,000	0,000	0,000
120	0,058	0,047	0,010	0,000	0,694	0,694
150	0,065	0,054	0,239	0,000	16,890	17,584
180	0,076	0,065	0,598	0,002	42,500	60,084
240	0,083	0,072	0,827	0,008	59,113	119,197
300	0,087	0,076	0,958	0,017	68,949	188,146
360	0,094	0,083	1,186	0,026	85,816	273,962
420	0,100	0,089	1,382	0,038	100,532	374,494
480	0,108	0,097	1,644	0,052	120,013	494,507

L.5 Contoh Perhitungan Massa Meloksikam Tertransportasi

Pengambilan sampel formula 0 replikasi 1 pada waktu 120 menit

Diketahui :

$$\text{Diameter sel difusi} = 3,0 \text{ cm}$$

$$\text{Jari-jari sel difusi} = 1,5 \text{ cm}$$

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

$$\text{Serapan menit ke-120} = 0,048$$

$$\begin{aligned} t_{120}-t_0 &= 0,048-0,001 \\ &= 0,047 \end{aligned}$$

$$\text{Persamaan regresi } y = 0,0306x + 0,0467$$

$$0,047 = 0,0306x + 0,0467$$

$$0,0003 = 0,0306x$$

$$\text{Kadar meloksikam } x = 0,098 \mu\text{g/mL}$$

$$\text{Faktor koreksi wuster} = \frac{5 \text{ mL}}{500 \text{ mL}} \times (Ct_0 - t_{90})$$

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

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

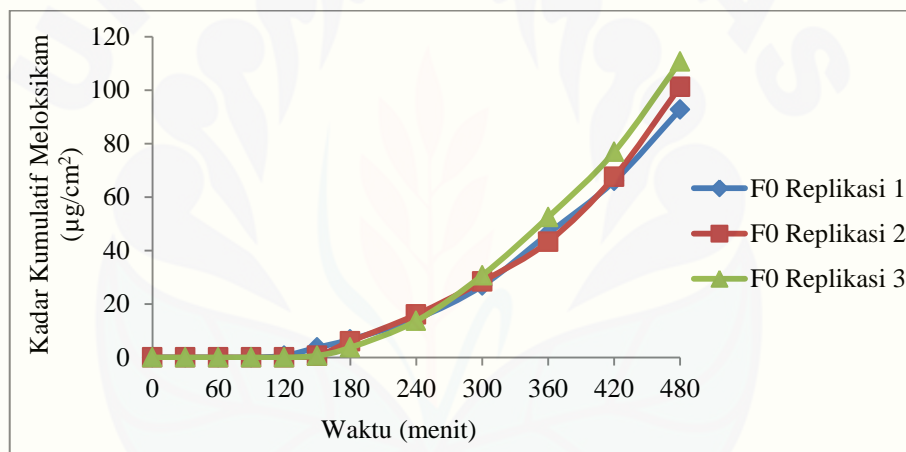
Kadar meloksikam dalam 500mL PBS pH 7,4±0,5 per satuan luas ($\mu\text{g/cm}^2$)

$$\frac{\text{kadar meloksikam} + \text{koreksi wurster}}{\text{luas permukaan}} \times 500 \text{ mL} = \frac{0,098 \frac{\mu\text{-g}}{\text{mL}} + 0 \mu\text{g/mL}}{7,065 \text{ cm}^2} \times 500 \text{ mL}$$

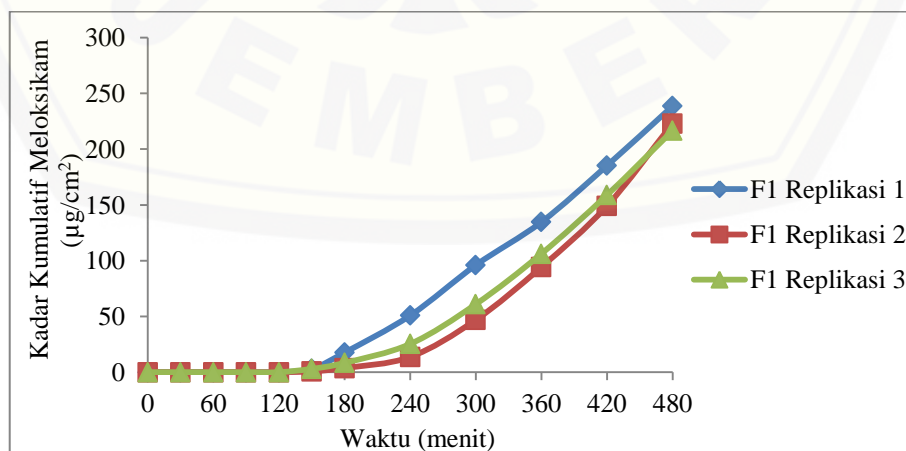
$$= 0,694 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$$

Maka kadar kumulatif meloksikam menit ke-120, adalah
 $(0 + 0 + 0 + 0 + 0,694) \text{ } \mu\text{g/cm}^2 = 0,694 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$

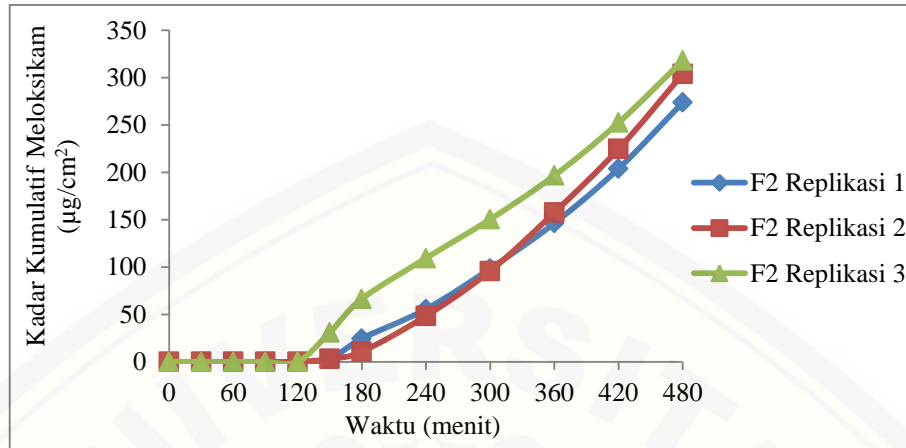
L.6 Tabulasi Profil Massa Meloksikam Tertransportasi pada Pengujian Penetrasi Sediaan Patch Meloksikam Formula 0



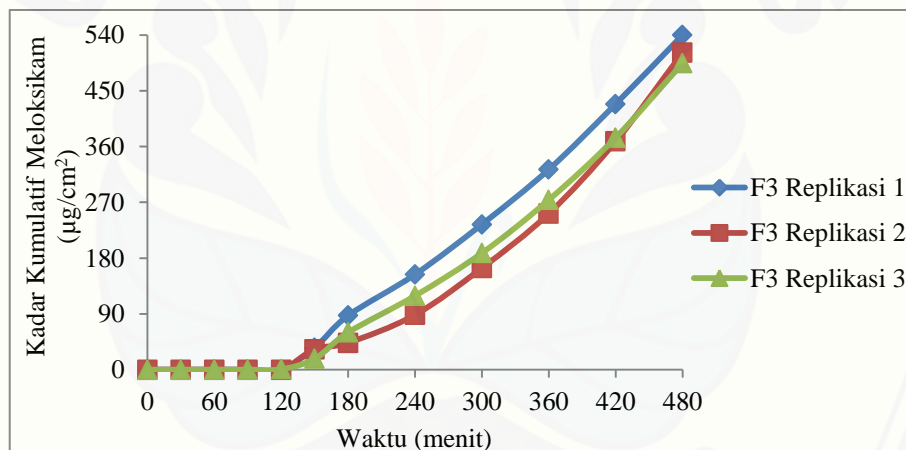
L.7 Tabulasi Profil Massa Meloksikam Tertransportasi pada Pengujian Penetrasi Sediaan Patch Meloksikam Formula 1



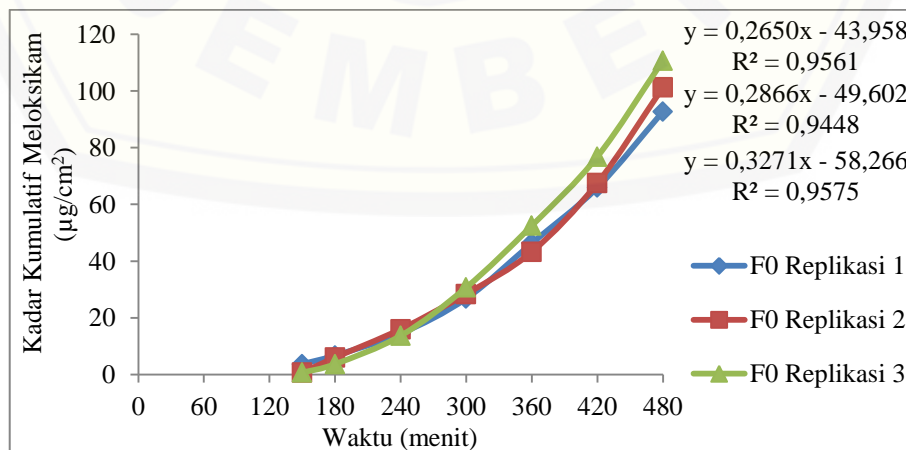
L.8 Tabulasi Profil Massa Meloksikam Tertranspor pada Pengujian Penetrasi Sediaan Patch Meloksikam Formula 2



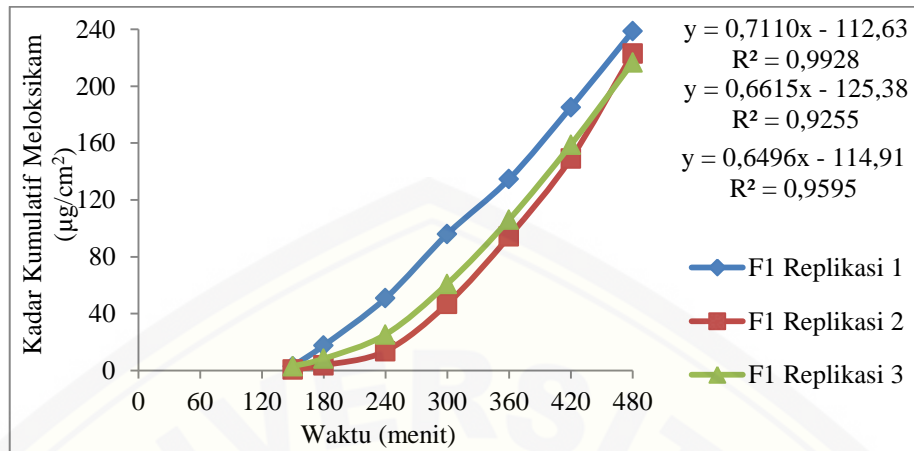
L.9 Tabulasi Profil Massa Meloksikam Tertranspor pada Pengujian Penetrasi Sediaan Patch Meloksikam Formula 3



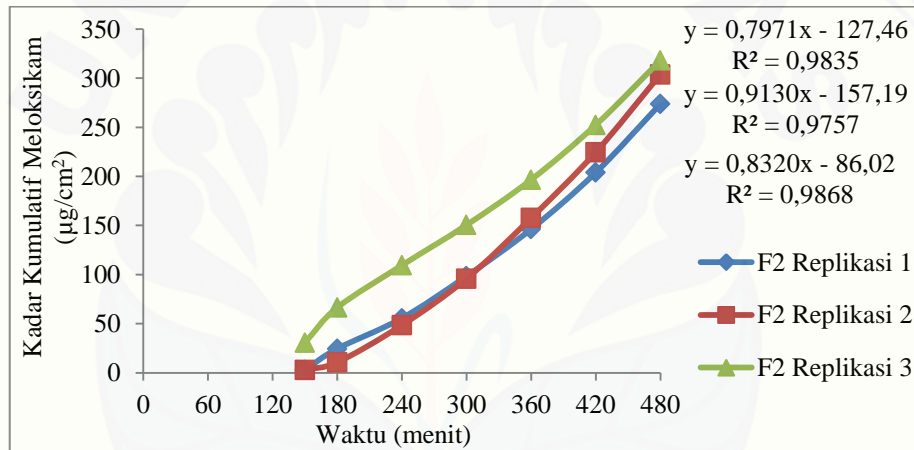
L.10 Tabulasi Hasil Penentuan nilai Fluks Meloksikam Formula 0



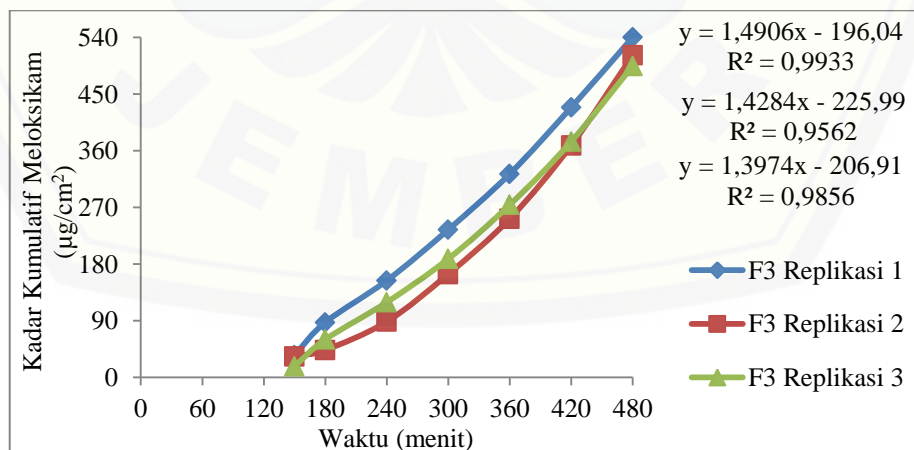
L.11 Tabulasi Hasil Penentuan nilai Fluks Meloksikam Formula 1



L.12 Tabulasi Hasil Penentuan nilai Fluks Meloksikam Formula 2



L.13 Tabulasi Hasil Penentuan nilai Fluks Meloksikam Formula 3



M. Analisa Data Menggunakan SPSS versi 17**M.1 Analisa Data persen *Moisture Content***

- Hasil Pengujian Persen *Moisture Content* Sediaan *Patch* Meloksikam

Replikasi	Formula 0	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	3,55%	3,75%	3,80%	4,45%
2	3,49%	3,77%	3,85%	4,32%
3	3,52%	3,69%	3,93%	4,51%
Rata-rata \pm SD	3,52% \pm 0,03	3,74% \pm 0,04	3,86% \pm 0,07	4,43% \pm 0,10

- Hasil Uji Statistik Persen *Moisture Content* Sediaan *Patch* Meloksikam
 - Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
MC	.207	12	.165	.871	12	.067

- a. Lilliefors Significance Correction

- Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

MC

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.700	3	8	.244

- Uji *One Way ANOVA*

ANOVA

MC

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1.348	3	.449	109.797	.000
Within Groups	.033	8	.004		
Total	1.380	11			

- Uji LSD

Multiple Comparisons

MC
LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 0	Formula 1	-.21667*	.05223	.003	-.3371	-.0962
	Formula 2	-.34000*	.05223	.000	-.4604	-.2196
	Formula 3	-.90667*	.05223	.000	-1.0271	-.7862
Formula 1	Formula 0	.21667*	.05223	.003	.0962	.3371
	Formula 2	-.12333*	.05223	.046	-.2438	-.0029
	Formula 3	-.69000*	.05223	.000	-.8104	-.5696
Formula 2	Formula 0	.34000*	.05223	.000	.2196	.4604
	Formula 1	.12333*	.05223	.046	.0029	.2438
	Formula 3	-.56667*	.05223	.000	-.6871	-.4462
Formula 3	Formula 0	.90667*	.05223	.000	.7862	1.0271
	Formula 1	.69000*	.05223	.000	.5696	.8104
	Formula 2	.56667*	.05223	.000	.4462	.6871

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

M.2 Analisa Data Laju Penetrasi Meloksikam

- Hasil Perhitungan Laju Penetrasi *Patch* Meloksikam

Replikasi	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)			
	Formula 0	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	0,2650	0,7110	0,7971	1,4906
2	0,2866	0,6615	0,9130	1,4284
3	0,3271	0,6496	0,8320	1,3974
Rata-rata \pm SD	0,2929 \pm 0,0315	0,6740 \pm 0,0325	0,8474 \pm 0,0594	1,4388 \pm 0,0475
CV	10,76%	4,83%	7,02%	3,30%

- Hasil Uji Statistik Laju Penetrasi Sediaan *Patch* Meloksikam

- Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Fluks	.161	12	.200*	.899	12	.153

a. Lilliefors Significance Correction

- Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

Fluks

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.757	3	8	.549

- Uji One Way ANOVA

ANOVA

Fluks

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.048	3	.683	348.181	.000
Within Groups	.016	8	.002		
Total	2.064	11			

- Uji LSD

Multiple Comparisons

Fluks

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 0	Formula 1	-.3811333*	.0361528	.000	-.464502	-.297765
	Formula 2	-.5544667*	.0361528	.000	-.637835	-.471098
	Formula 3	-1.1459000*	.0361528	.000	-1.229269	-1.062531
Formula 1	Formula 0	.3811333*	.0361528	.000	.297765	.464502
	Formula 2	-.1733333*	.0361528	.001	-.256702	-.089965
	Formula 3	-.7647667*	.0361528	.000	-.848135	-.681398
Formula 2	Formula 0	.5544667*	.0361528	.000	.471098	.637835
	Formula 1	.1733333*	.0361528	.001	.089965	.256702
	Formula 3	-.5914333*	.0361528	.000	-.674802	-.508065
Formula 3	Formula 0	1.1459000*	.0361528	.000	1.062531	1.229269
	Formula 1	.7647667*	.0361528	.000	.681398	.848135
	Formula 2	.5914333*	.0361528	.000	.508065	.674802

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

N. Dokumentasi Alat dan Pengujian

N.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam



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



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



N.4 Penimbangan Bahan Patch Meloksikam



N.5 Pembuatan *Patch* Meloksikam



N.6 Hasil *Patch* Meloksikam



N.7 Pengujian Ketebalan *Patch* dengan Jangka Sorong



N.8 Pengujian Keseragaman Bobot *Patch* Meloksikam



N.9 Pengujian Ketahanan Lipat



N.10 Pengujian pH Permukaan dengan pH Meter



N.11 Pembuatan Kurva Baku dalam Etanol 96%



N.12 Penetapan Kadar Patch Meloksikam



N.13 Pengujian Porsen *Moisture Content*



N.14 Pengujian FTIR *Patch Meloksikam*



N.15 Uji Penetrasi *In Vitro Patch Meloksikam*



N.16 *Water Bath*



N.17 *Hot Plate Magnetic Stirrer*



N.18 Neraca Analitik



N.19 Oven



N.20 Desikator



N.21 pH Meter



N.22 Moisture Analyzer



N.23 FTIR



N.24 Spektrofotometer Uv-Vis



N.25 Alat Uji Disolusi Tipe Dayung



O. Sertifikat Analisis Meloksikam

Certificate of Analysis

Item Number : C-30200-00
 Description : MELOXICAM
 Batch No. : 400192014
 Manufacturing Date : 01-JUN-13
 Expired Date : 31-MAY-18

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

09 October 2013



Effendi S.Si. Apt
 Quality Manager