



**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SELF NANOEMULSIFYING*
DRUG DELIVERY SYSTEM MELOKSIKAM MENGGUNAKAN
CASTOR OIL, CREMOPHOR DAN PEG 400**

SKRIPSI

Oleh:

Dana Febri Nuriyanto

NIM 162210101028

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2020



**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SELF NANOEMULSIFYING*
DRUG DELIVERY SYSTEM MELOKSIKAM MENGGUNAKAN
CASTOR OIL, *CREMOPHOR* DAN *PEG 400***

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan pendidikan dan mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)
di Fakultas Farmasi Universitas Jember

Oleh:

Dana Febri Nuriyanto

NIM 162210101028

BAGIAN FARMASETIKA

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS JEMBER

2020

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Orang tua saya, Ibu Ida Royani dan Bapak Musattrap yang senantiasa selalu mendoakan dan mendukung saya, serta telah berjerih payah berkorban baik tenaga maupun pikiran untuk memperjuangkan dan mendukung masa depan saya;
2. Adik kandung saya Nabila Laili Ramadhani dan keluarga besar “Saprawi” yang senantiasa memberika dukungan, nasehat, dan banyak pelajaran sehingga selalu mengingatkan saya untuk tetap semangat terus;
3. Dosen pembimbing skripsi saya, Ibu Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt. dan Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt. yang selalu senantiasa bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing saya hingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik;
4. Seluruh guru saya sejak di SDN Banbaru I, SMPN 2 Giligenting, SMAN I Sumenep, seluruh dosen dan civitas akademika Fakultas Farmasi Universitas Jember yang senantiasa dengan ketulusan hatinya telah mendidik dan membimbing, serta memberikan banyak ilmu yang bermanfaat bagi saya;
5. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember

MOTO

“ALLAH tidak membebani seseorang itu melainkan sesuai dengan kesanggupannya“

(QS. Al-Baqarah: 286)

“ Sesungguhnya ALLAH tidak akan mengubah keadaan suatu kaum sehingga mereka mengubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri”

(QS. Ar Ra'd: 11)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dana Febri Nuriyanto

NIM : 162210101028

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “formulasi dan karakterisasi self nanoemulsifying drug delivery system meloksikam menggunakan *castor oil*, cremophor dan PEG 400” 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 dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 26 Juni 2020
Yang menyatakan,

Dana Febri Nuriyanto
162210101028

SKRIPSI

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SELF NANOEMULSIFYING
DRUG DELIVERY SYSTEM* MELOKSIKAM MENGGUNAKAN
*CASTOR OIL, CREMOPHOR DAN PEG 400***

Oleh:

Dana Febri Nuriyanto

NIM 162210101028

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt.

Dosen Pembimbing Anggota : Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “formulasi dan karakterisasi self nanoemulsifying drug delivery system meloksikam menggunakan *castor oil*, cremophor dan PEG 400” karya Dana Febri Nuriyanto telah diuji dan disahkan pada :

hari, tanggal : Jumat, 26 Juni 2020

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP.197910192006042002

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

NIP. 197910032003122001

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

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

NIP.198004052005012005

Viddy Agustian R, S.Farm., M.Sc., Apt.

NIP.198608302009121007

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,

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

NIP.197604142002122001

RINGKASAN

Formulasi dan Karakterisasi Self Nanoemulsifying Drug Delivery System Meloksikam Menggunakan *Castor Oil*, Cremophor dan PEG 400: Dana Febri Nuriyanto: 162210101028; 98 Halaman; Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Meloksikam merupakan salah satu terapi osteoarthritis (OA) yang paling umum di seluruh dunia yang mempengaruhi sekitar 10% pria dan 18% wanita berusia di atas 60 tahun (Woolf dan Pfleger, 2003). Meloksikam memiliki aktivitas penghambatan siklooksigenase (COX-2) lebih besar dari pada (COX-I) (Noble dan Balfour, 1996). Meloksikam merupakan terapi pertama *rheumatoid* dalam jangka pendek dan simptomatik pada eksaserbasi akut OA (Sweetman, 2009). Meloksikam tergolong dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas 2 yaitu memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi terhadap membran dan *rate limiting step*-nya terletak pada laju disolusi obat tersebut (Oliveira dkk., 2009). Meloksikam mempunyai kelarutan yang sangat rendah dalam air yaitu sebesar 12 µg/mL (Elbary dkk., 2012). Permasalahan tersebut dapat mengakibatkan pelepasan, absorpsi, dan bioavailabilitas obat rendah sehingga diperlukan langkah untuk mengatasi kelarutan obat.

Sudah banyak dilakukan penelitian untuk meningkatkan kelarutan meloksikam, salah satunya adalah *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) . Penelitian membuktikan bahwa kelarutan meloksikam meningkat melalui pembentukan SNEDDS. SNEDDS adalah campuran isotropik dari minyak, surfaktan, kosurfaktan dan obat yang dengan cepat membentuk nanoemulsi minyak dalam air (o/w) dengan ukuran 20-200 nm ketika dimasukkan ke dalam media cair di bawah agitasi ringan (Kiparissides dan Kammona, 2013);(Constantinides, 1995). SNEDDS memiliki keuntungan yang lebih potensial untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dengan kelarutan rendah, secara fisik lebih stabil dibandingkan nanoemulsi/mikroemulsi (Wang dkk., 2010). Dalam setiap komponen SNEDDS harus memiliki kemampuan melarutkan zat aktif secara sempurna sehingga pemilihan komponen merupakan peranan penting dalam kelarutan obat. Fase minyak yang digunakan yaitu *castor oil* karena merupakan salah satu minyak yang dapat melarutkan meloksikam dengan baik

(Sapra dan Singh, 2013). Cremophor RH 40 dan PEG 400 dipilih sebagai surfaktan dan kosurfaktan karena berdasarkan penelitian skrining yang dilakukan oleh Badran dkk., (2014) menunjukkan bahwa cremophor RH 40 dan PEG 400 merupakan surfaktan dan kosurfaktan yang dapat melarutkan meloksikam paling tinggi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui formulasi dan karakterisasi yang terbaik dari formula SNEDDS meloksikam dengan menggunakan komponen *castor oil*, Cremophor RH 40 dan PEG 400 berdasarkan parameter terhadap % Transmittan, waktu emulsifikasi, *Thermodynamic stability studies*, *Robustness to dilution*, ukuran partikel, dan *in vitro dissolution profile*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada 15 formula SNEDDS *prototype* yang menunjukkan area nanoemulsi yaitu formula 1 hingga formula 9 dengan rentang persentase *castor oil* (10%-30%), cremophor RH 40 antara (40%-80%), dan PEG 400 (10%-30%). Formula yang dapat melarutkan meloksikam dengan sempurna hanya pada formula 1 sampai formula 5 SNEDDS meloksikam, sehingga 5 formula tersebut dilanjutkan untuk dilakukan karakterisasi SNEDDS meloksikam. Dari ke-5 formula yang dikarakterisasi ternyata formula 2 dengan perbandingan *castor oil*, cremophor RH 40, dan PEG 400 (1 : 7 : 2) yang memenuhi persyaratan pada berbagai karakterisasi yang dilakukan. Formula terbaik menghasilkan persen transmittan sebesar (99.049±0.121) %, waktu emulsifikasi sebesar (23.333±0.577) detik. Nilai signifikansi robustness pada analisis *Independent Sample T-Test* dan *One-Way ANOVA* yaitu $p > 0,05$ serta formula stabil dalam berbagai uji stabilitas termodinamika. Formula terbaik akan digunakan untuk uji selanjutnya yaitu uji ukuran partikel dan uji disolusi *in vitro*. Formula terbaik SNEDDS meloksikam memiliki ukuran partikel sebesar 20.0±17.1 nm; distribusi partikel monodispers dengan indeks polidispersitas sebesar 0,320. Pada penelitian ini, kelarutan dan laju disolusi dari formula terbaik SNEDDS meloksikam jika dibandingkan dengan meloksikam tanpa diformulasi menjadi SNEDDS mengalami peningkatan kelarutan dan laju disolusi berdasarkan pengujian statistik *Independent-Sample T-test* dari sampel mengalami perbedaan yang signifikan.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, nikmat, dan karuniaNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “formulasi dan karakterisasi self nanoemulsifying drug delivery system meloksikam menggunakan *castor oil*, cremophor dan PEG 400”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tentunya tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan nikmat dan kesempatan luar biasa kepada penulis sehingga skripsi ini bisa selesai;
2. Orang tua saya, Ibu Ida Royani dan Bapak Musatrap yang senantiasa selalu mendoakan dan mendukung saya, serta telah berjerih payah berkorban baik tenaga maupun pikiran untuk memperjuangkan dan mendukung masa depan saya;
3. Adik kandung saya Nabila Laili Ramadhani dan keluarga besar “Saprawi” yang senantiasa memberika dukungan, nasehat, dan banyak pelajaran sehingga selalu mengingatkan saya untuk tetap semangat terus;
4. Sintia Nafalia yang senantiasa memberikan motifasi dan dukungan meskipun dari jarak jauh, serta sabar terhadap penulis dalam keadaan apapun selama menyelesaikan skripsi ini;
5. Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
6. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si.,M.Sc.,Apt selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan arahan dan dukungan selama penulis menempuh pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Jember;
7. Ibu Dr. Lina Winarti, S.Farm., M.Sc., Apt. dan Ibu Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc., Apt. yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan

pikiran dalam membimbing saya hingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik;

8. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm., Apt. dan Bapak Viddy Agustian R, S.Farm.,M.Sc.,Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak masukan, kritik, dan saran yang sangat membangun dalam penulisan skripsi ini;
9. Guru-guru penulis di SDN Banbaru I, SMPN 2 Giligenting, SMAN I Sumenep, dan seluruh dosen Fakultas Farmasi yang telah mendidik dan membimbing, serta memberikan banyak ilmu yang bermanfaat bagi penulis;
10. Seluruh staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember, terima kasih atas ilmu yang diberikan, bimbingan dan bantuannya selama ini;
11. Ibu Itus, Mbak Titin, Ibu Wayan, Mbak Hani, Mbak Dinik, dan Mbak Indri yang telah membantu penulis selama melakukan penelitian di laboratorium.
12. Teman seperjuangan skripsi “BISMILLAH LANCAR”, Salsabila Ayundifa Putri dan Salma Aulia yang telah banyak membantu dan bekerja sama hingga dapat menyelesaikan skripsi ini, terima kasih atas pelajaran berharga, pengalaman, dan kebersamaannya selama ini;
13. Sahabat penulis Ajik, Didit, Rofiq, Febrian, Dimas, Ayik, Dika, Adam, Vivi, Eva, Tutik, Adita, Bela, Salma, Putri yang selalu memberikan doa dan support untuk penulis;
14. Keluarga KKN 04 Pucanganom, Yoaga, Ilona, Keke, Dies, Mahar, Rofik, Gias, dan Kevin yang telah memberikan doa dan semangat selama penulis menyelesaikan skripsi ini.
15. Teman seperjuangan skripsi di bagian Farmasetika Shafira, Yessika, Nada, Putri, Afalah, Regita, Nunu, Wulan, Sasa, Nanda, Lathifah, Jes, Lyta, Dimas, Heni, Yani, Dimas S, Sherly, Nofia, Adita, Ayu Samsuri, Feny, dan Novi yang saling memberikan semangat dalam menyelesaikan penelitian;

16. Keluarga besar “Kelas B Farmasi” yang tidak bisa saya sebut satu persatu terima kasih telah mewarnai kehidupan saya dalam menjalani perkuliahan, terima kasih atas keambisan, dukungan, suka, duka, canda tawa, kebersamaan dan kenangan yang telah dibagi bersama;
17. Keluarga besar “MORFIN 2016” yang telah berjuang bersama demi mendapat gelar Sarjana Farmasi dan telah memberikan bantuan, dukungan dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini;
18. Keluarga UKKI ASY-SYIFA’ yang telah banyak memberikan ilmu dan pengalaman berkesan semasa penulis kuliah;
19. Serta untuk setiap nama yang tidak dapat tertulis satu persatu, terima kasih kepada semua pihak yang telah berperan membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari skripsi ini jauh dari kata sempurna, sehingga penulis menerima kritik dan saran demi menyempurnakan skripsi ini. Penulis berharap, semoga skripsi ini bermanfaat dan berkah.

Jember, 26 Juni 2020

Penulis,

Dana Febri Nuriyanto

162210101028

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN SKRIPSI	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Meloksikam	5
2.2 <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)</i>	6
2.2.1. Minyak	7
2.2.2. Surfaktan	8
2.2.3. Kosurfaktan	10
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	12
3.1 Rancangan Penelitian	12
3.2 Bahan Penelitian.....	12
3.3 Alur Penelitian.....	13
3.4 Alat Penelitian	14
3.5 Lokasi Penelitian	14
3.6 Prosedur Penelitian.....	14

3.6.1	Uji Kelarutan Meloksikam Dalam Setiap Komponen SNEDDS	14
3.6.2	Pembuatan Diagram Fase Pseudoterner.....	15
3.6.3	Formulasi SNEDDS Meloksikam.....	16
3.6.4	Karakterisasi Formula SNEDDS.....	17
3.6.5	Penentuan Formula SNEDDS Meloksikam Terbaik.....	18
3.6.6	Pengujian Formula SNEDDS Meloksikam Terbaik	18
3.6.7	Analisis Data	19
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	22
4.1	Kelarutan Meloksikam dalam Minyak, Surfaktan, dan Kosurfaktan	22
4.2	Pembuatan Diagram Fase Pseudoterner	26
4.3	Formulasi SNEDDS Meloksikam	29
4.4	Karakterisasi Formula SNEDDS.....	30
4.5	Penentuan Formula SNEDDS Meloksikam Terbaik.....	39
4.6	Pengujian Formula SNEDDS Meloksikam Terbaik	40
BAB 5.	PENUTUP	47
5.1	Kesimpulan	47
5.2	Saran	47
	DAFTAR PUSTAKA	49
	LAMPIRAN.....	56
	Lampiran F. Sertifikat Analisis Meloksikam.....	96

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Struktur kimia meloksikam	5
Gambar 2. 2 Struktur kimia <i>castor oil</i>	7
Gambar 2. 3 Struktur kimia cremophor RH 40.....	9
Gambar 2. 4 Struktur kimia PEG 400	10
Gambar 4. 1 Grafik penentuan panjang gelombang maksimum Meloksikam pada konsentrasi 20 ppm dengan pelarut metanol.....	23
Gambar 4. 2 Kurva baku meloksikam dengan metanol sebagai pelarut	25
Gambar 4. 3 Hasil tampilan formula SNEDDS <i>prototype</i> pada pengujian % transmittan.....	28
Gambar 4. 4 Diagram Fase Pseudoterner SNEDDS <i>Prototype</i>	28
Gambar 4. 5 Hasil pembuatan sembilan formula SNEDDS meloksikam.....	29
Gambar 4. 6.....	31
Gambar 4. 7 Tampilan formula SNEDDS meloksikam saat uji stabilitas <i>freeze thaw cycle</i> dan <i>heating and cooling cycle</i> ; (a) pada suhu -21°C, (b) pada suhu +25°C, (c) pada suhu 4°C, dan (d) pada suhu +45°C.....	34
Gambar 4. 8 Hasil setelah pengujian stabilitas menggunakan sentrifugasi	35
Gambar 4. 9 Kurva panjang gelombang maksimum dalam dapar fosfat.....	41
Gambar 4. 10 Kurva baku meloksikam dengan dapar fosfat pH 6,8 sebagai pelarut	43
Gambar 4. 11 Grafik rata-rata persen (%) pelepasan <i>in vitro</i> antara meloksikam murni dengan SNEDDS meloksikam	44
Gambar 4. 12 Grafik rata-rata nilai DE ₀₋₆₀ dari SNEDDS meloksikam dan meloksikam murni	45

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1 Formula SNEDDS <i>Prototyppe</i>	16
Tabel 4. 1 Hasil absorbansi larutan baku meloksikam.....	24
Tabel 4. 2 Hasil kelarutan meloksikam dalam komponen SNEDDS.....	25
Tabel 4. 3 Nilai rata-rata persen transmitan dan visualisasi SNEDDS <i>prototype</i> .	26
Tabel 4. 4 Hasil Pengujian % Transmitan SNEDDS Meloksikam	30
Tabel 4. 5 Hasil pengujian waktu emulsifikasi SNEDDS Meloksikam.....	32
Tabel 4. 6 Hasil pengujian stabilitas formula SNEDDS meloksikam terhadap parameter visualisasi	35
Tabel 4. 7 Nilai persen transmitan SNEDDS meloksikam pada pengenceran 50x	36
Tabel 4. 8 Nilai persen transmitan SNEDDS meloksikam pada pengenceran 1000x.....	37
Tabel 4. 9 Hasil robustness pada pH yang berbeda dengan analisis <i>One-Way ANOVA</i>	38
Tabel 4. 10 Hasil robustness pada pengenceran yang berbeda dengan analisis <i>Independent Sample T-Test</i>	39
Tabel 4. 11 Hasil karakterisasi formula SNEDDS meloksikam	39
Tabel 4. 12 Hasil absorbansi larutan baku meloksikam.....	42
Tabel 4. 13 Hasil analisis persen pelepasan meloksikam pada menit ke-60 dan DE ₀₋₆₀ antara meloksikam murni dengan SNEDDS meloksikam	45

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi yang paling umum diseluruh dunia yang mempengaruhi sekitar 10% pria dan 18% wanita berusia diatas 60 tahun (Woolf dan Pfleger, 2003). Meloksikam merupakan terapi pertama *rheumatoid* dalam jangka pendek dan simtomatik pada eksaserbasi akut OA (Sweetman, 2009). Meloksikam mempunyai waktu paruh ($t_{1/2}$) yang cukup lama dalam sel target sehingga pemerriannya cukup sekali dalam sehari dengan dosis umum 7.5 mg atau 15 mg (Noble dan Balfour, 1996). Meloksikam dapat menurunkan terjadinya toksisitas pada lambung dan ginjal serta dosis terapi yang paling kecil dibandingkan obat golongan *Non Steroid Antiinflammatory Drugs* (NSAIDs) lainnya seperti diklofenak (100 atau 150 mg perhari), piroxicam (20 mg perhari) dan naproxen (500 mg 2 kali sehari) (Sweetman, 2009).

Meloksikam tergolong dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas 2 yaitu memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi terhadap membran dan *rate limiting step*-nya terletak pada laju disolusi obat tersebut (Oliveira dkk., 2009). Meloksikam diketahui praktis tidak larut dalam air dengan kelarutan hanya sebesar 12 $\mu\text{g/mL}$ (Elbary dkk., 2012). Permasalahan tersebut dapat mengakibatkan pelepasan, absorpsi, dan bioavailabilitas obat rendah sehingga diperlukan langkah untuk mengatasi kelarutan obat.

Beberapa metode untuk meningkatkan kelarutan obat diantaranya mikroemulsi/nanoemulsi, *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS), *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) dan liposom. Pengembangan SNEDDS dari beberapa metode tersebut memiliki keuntungan yang lebih potensial untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dengan kelarutan rendah, secara fisik lebih stabil dibandingkan nanoemulsi/mikroemulsi (Wang dkk., 2010). Ukuran tetesan obat lebih kecil dari pada SMEDDS sehingga luas permukaan lebih besar. Lebih mudah dalam preparasi dan pembuatannya dibandingkan liposom.

SNEDDS merupakan suatu sistem yang stabil dalam saluran pencernaan dan suatu campuran isotropik yang terdiri dari fase minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai emulgator yang menurunkan tegangan antar muka fase minyak dan air, dan kosurfaktan sebagai emulgator yang membantu surfaktan dalam menjaga kestabilan pada lapisan film antara minyak dan air, bersama obat yang dengan cepat membentuk nanoemulsi minyak dalam air (o/w) ketika dimasukkan ke dalam media cair di bawah agitasi ringan (Tianjing Zhao, 2015). Pembentukan emulsi minyak dalam air (o/w) secara spontan tidak hanya meningkatkan solubilitas obat namun juga meningkatkan pelepasan dan penyerapan obat karena obat sudah dalam bentuk ukuran tetesan yang berkisar pada rentang 20-200 nm serta memiliki luas permukaan yang besar (Kamble dkk., 2012). Tetesan yang berukuran nano tersebut diyakini mampu meningkatkan kecepatan disolusi dan absorpsi oral sehingga secara signifikan meningkatkan bioavailabilitas dalam tubuh dan memberikan profil *Blood concentration-time* yang reproduisibel (Wahyuningsih dkk., 2015).

Penelitian ini dilakukan untuk memformulasi dan mengkarakterisasi SNEDDS meloksikam menggunakan komponen fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan. Fase minyak yang digunakan yaitu *castor oil* karena termasuk dalam kelas *Long Chain Triglycerides* (LCT) yang mampu meningkatkan kelarutan dan absorpsi obat serta mampu meningkatkan transport obat melalui jalur limfatik sehingga dapat mengurangi *first past effect* (Čerpnjak dkk., 2013), *castor oil* merupakan salah satu minyak yang mampu melarutkan meloksikam paling tinggi yaitu 3,8 mg/mL (Sapra dan Singh, 2013). Cremophor RH 40 dan PEG 400 dipilih sebagai surfaktan dan kosurfaktan karena berdasarkan penelitian skrining yang dilakukan oleh Badran dkk., (2014) menunjukkan bahwa cremophor RH 40 dan PEG 400 merupakan surfaktan dan kosurfaktan yang dapat melarutkan meloksikam paling tinggi yaitu masing-masing sebesar $9,783 \pm 0,121$ (mg/g) dan $5,186 \pm 0,222$ (mg/g). Kemampuan SNEDDS untuk mempertahankan obat dalam bentuk terlarut sangat dipengaruhi oleh kelarutan obat dalam fase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan (Kim dkk., 2000). Formulasi dan karakterisasi dilakukan untuk mendapatkan formula SNEDDS meloksikam yang sesuai dengan

syarat pada literature. Karakterisasi formula SNEDDS meloksikam dilakukan pada berbagai parameter diantaranya, diagram fase terner yang dibuat untuk merepresentasikan formula SNEDDS yang menghasilkan area nanoemulsi, persen transmitan, waktu emulsifikasi, *Thermodynamic stability studies*, *Robustness to dilution*, ukuran partikel, dan *in vitro dissolution profile*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Berapa rentang persentase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan pada formula SNEDDS *prototype* yang menunjukkan area nanoemulsi pada diagram fase pseudoterner ?
2. Berapa perbandingan *castor oil*, cremophor RH 40, dan PEG 400 pada formula SNEDDS meloksikam terpilih yang memiliki karakteristik terbaik ?
3. Bagaimana karakteristik SNEDDS meloksikam terpilih dengan menggunakan *castor oil*, cremophor RH 40, dan PEG 400 ?
4. Bagaimana profil disolusi *in vitro* pada formula terbaik sediaan SNEDDS meloksikam jika dibandingkan dengan meloksikam tanpa diformulasi menjadi SNEDDS ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui rentang persentase minyak, surfaktan, dan kosurfaktan pada formula SNEDDS *prototype* yang menunjukkan area nanoemulsi pada diagram fase pseudoterner.
2. Untuk mengetahui perbandingan *castor oil*, cremophor RH 40, dan PEG 400 pada formula SNEDDS meloksikam terpilih yang memiliki karakteristik terbaik.
3. Untuk mengetahui karakteristik SNEDDS meloksikam terpilih dengan menggunakan *castor oil*, cremophor RH 40, dan PEG 400.

4. Untuk mengetahui profil disolusi *in vitro* pada formula terbaik sediaan SNEDDS meloksikam jika dibandingkan dengan meloksikam tanpa diformulasi menjadi SNEDDS.

1.4 Manfaat Penelitian

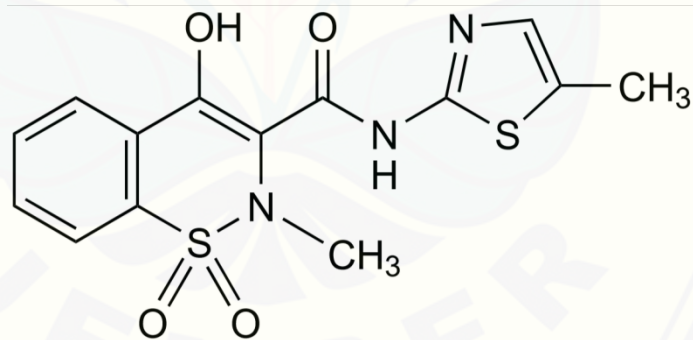
Hasil penelitian ini diharapkan :

1. Dapat menjadi bukti ilmiah dan informasi ilmu pengetahuan untuk pembuatan dan pengembangan sediaan SNEDDS meloksikam, sehingga dapat menjadi pertimbangan dan acuan dalam formulasi meloksikam dengan komponen *castor oil*, cremophor RH 40, dan PEG 400.
2. Dapat menjadi referensi bagi instansi maupun mahasiswa yang ingin melakukan penelitian lebih lanjut, sehingga bisa bermanfaat bagi masyarakat.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Meloksikam

Meloksikam merupakan salah satu derivat oksikam (fenolat) yang termasuk golongan *Non Steroid Antiinflammatory Drugs* (NSAIDs) yang memiliki aktivitas penghambatan yang lebih besar terhadap isoform siklooksigenase (COX-2) daripada terhadap isoform (COX-I) (Noble dan Balfour, 1996). Obat ini telah diakui di Prancis dan beberapa negara lainnya sebagai terapi penyakit inflamasi seperti simptomatik akut jangka pendek yang mengalami eksaserbasi OA dan penyakit reumatik lainnya. Efek samping meloksikam secara per oral yaitu diare, gangguan gastrointestinal, mual, dispepsia, dan infeksi saluran cerna atas (Cetika dkk., 2015). Metabolisme meloxicam sebagian besar dimediasi melalui sitokrom P450 2C yaitu pada isoenzim 2C9. Empat metabolit utama meloxicam (AF-UH 1 SE, UH-AC 110 SE, BIBO 8032 dan DS-AC 2 SE) tidak memiliki aktivitas biologis (Schmid dkk., 1995). Struktur kimia meloksikam dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2. 1 Struktur kimia meloksikam

Meloksikam memiliki tata nama kimia 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide, memiliki rumus molekul (C₁₄H₁₃N₃O₄S₂) dan memiliki sifat fisika kimia diantaranya yaitu berat molekul sebesar 351,4 g/mol; koefisien partisi oktanol/air (log P oktanol/air) sebesar 3,43; pKa meloksikam sebesar 1,1 dan 4,2 di mana termasuk asam lemah (Sweetman, 2009). Karakteristik meloksikam berupa serbuk kuning pucat larut

dalam dimetilformamid, sedikit larut dalam aseton, etanol (96%) dan metanol (Towers, 2009), serta praktis tidak larut dalam air dengan kelarutan hanya sebesar 12 µg/mL (Elbary dkk., 2012).

Meloksikam tergolong dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas 2 yaitu memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi terhadap membran dan *rate limiting step*-nya terletak pada laju disolusi obat tersebut sehingga dapat menyebabkan absorpsi dan bioavailabilitasnya rendah (Oliveira dkk., 2009). Meloksikam mempunyai keuntungan antara lain efek samping terhadap GI track yang lebih rendah dari pada piroksikam dan diklofenak. Meloksikam mempunyai waktu paruh ($t_{1/2}$) yang cukup lama dalam sel target sehingga pemeriannya cukup sekali dalam sehari dengan dosis umum 7,5 mg atau 15 mg (Noble dan Balfour, 1996). Meloksikam dapat menurunkan terjadinya toksisitas pada lambung dan ginjal serta dosis terapi yang paling kecil dibandingkan obat golongan NSAIDs lainnya seperti diklofenak (100 atau 150 mg perhari), piroxicam (20 mg perhari) dan naproxen (500 mg 2 kali sehari) (Sweetman, 2009).

2.2 Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)

Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System atau yang biasa disebut SNEDDS adalah campuran isotropik dari minyak, surfaktan, kosurfaktan dan obat yang dengan cepat membentuk nanoemulsi minyak dalam air (o/w) dengan ukuran 20-200 nm ketika dimasukkan ke dalam media cair di bawah agitasi ringan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat (Kiparissides dan Kammona, 2013);(Constantinides, 1995).

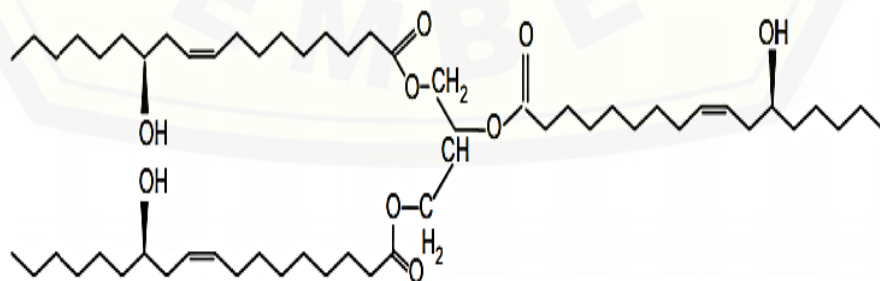
SNEDDS terdiri dari komponen utama yaitu fase minyak sebagai pembawa obat, surfaktan sebagai emulgator yang menurunkan tegangan permukaan antara minyak dan air, dan kosurfaktan sebagai emulgator yang membantu surfaktan dalam menjaga kestabilan pada lapisan film antara minyak dan air, bersama obat. Pemberian rute peroral dari SNEDDS dapat diberikan dalam sediaan kapsul lunak dan keras karena bersifat anhidrat, yang dapat

menghasilkan viabilitas komersial yang menarik dan meningkatkan penerimaan pasien (Tianjing Zhao, 2015). SNEDDS secara fisik lebih stabil dan meningkatkan bioavailabilitas dibandingkan nanoemulsi (Wang dkk., 2010).

Keuntungan SNEDDS diantaranya meningkatkan ketersediaan hayati oral yang dapat memungkinkan pengurangan dosis, dapat dengan mudah disimpan karena termasuk dalam sistem stabil termodinamika, tetesan minyak kecil dapat meningkatkan luas permukaan dan mendorong distribusi obat yang luas ke seluruh GIT, sehingga meminimalkan iritasi yang sering ditemui selama kontak yang lama antara zat obat dan dinding saluran cerna (Makadia, 2013). Berikut ini komponen utama pembentuk SNEDDS :

2.2.1. Minyak

Fase minyak sangat penting dalam formulasi SNEDDS karena sifat fisikokimia minyak (polaritas dan viskositas) secara signifikan mengatur spontanitas proses nanoemulsifikasi, ukuran tetesan nanoemulsi, dan kelarutan obat. Minyak yang dipilih harus memiliki potensi kelarutan maksimum untuk kandidat obat dan harus dapat menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran tetesan kecil (Date dkk., 2010). Lipofilisitas dan konsentrasi fase minyak pada SNEDDS berbanding lurus dengan ukuran nanoemulsi (Makadia, 2013). Pemilihan fase minyak sering kali berdasarkan kemampuannya untuk melarutkan obat dan untuk memfasilitasi pembentukan nanoemulsi dengan karakteristik yang diinginkan (Sadurní dkk., 2005). Pada penelitian kali ini fase minyak yang digunakan adalah *castor oil* (minyak jarak). Struktur kimia *castor oil* dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2. 2 Struktur kimia *castor oil*

Castor oil merupakan trigliserida asam lemak yang termasuk dalam kelas *Long Chain Triglycerides* (LCT) yang berupa cairan kental berwarna kuning pucat, bau dan rasa hambar, dengan komponen asam lemak sebagai berikut; *approxim ricinoleic acid* (87%)(C18); asam oleat (7%)(C18); asam linoleat (3%)(C18); asam palmitat (2%)(C16); asam stearat (1%)(C18), dan sedikit *dihydroxystearic acid*, serta dikenal dengan nama lain *EmCon CO*; *Lipovol CO*; *oleum ricini*; *ricini oleum virginale*; *ricinoleum*; *ricinus communis*; *ricinus oil*; *tangantangan*. Titik didihnya sebesar 313°C dan memiliki nilai HLB sebesar 14. (Čerpnjak dkk., 2013);(Rowe dkk., 2012). *Castor oil* bersifat polar dan tetap bertahan dalam bentuk cair pada suhu tinggi maupun rendah yang dikarenakan adanya gugus fungsi pada *approxim ricinoleic acid* (Widodo dan Sumarsih, 2007). *Castor oil* memiliki nilai *specific gravity*, viskositas, dan nilai keasaman yang tinggi tinggi (Prihandana dan Hendroko, 2008).

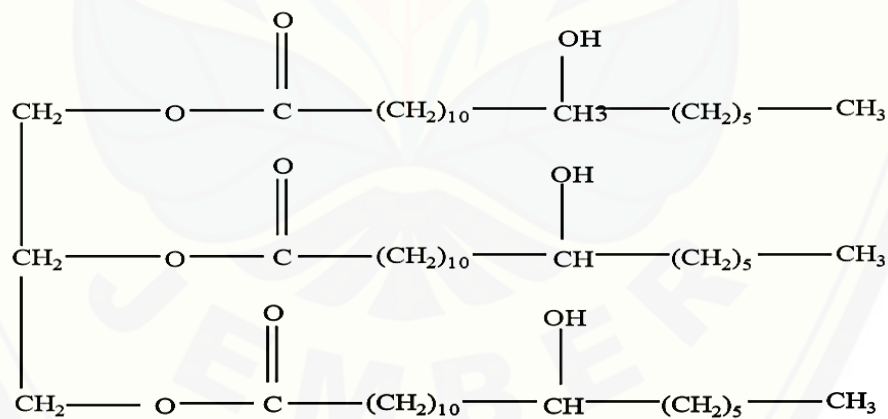
Senyawa *Long Chain Triglycerides* (LCT) mampu meningkatkan kelarutan dan absorpsi obat serta meningkatkan kemampuan transport obat melalui jalur limfatik sehingga mampu mengurangi first past effect (Čerpnjak dkk., 2013). Pembuluh limfatik yang disebut lakteal berada di awal saluran pencernaan, terutama di usus halus. Sementara sebagian besar obat yang diserap oleh usus halus diteruskan ke sistem vena portal untuk mengalir melalui portal vena ke dalam hati untuk diproses, sedangkan obat dengan basis lemak (lipid) diteruskan ke sistem limfatik untuk diangkut ke sirkulasi darah melalui toraks. *Castor oil* merupakan salah satu minyak yang mampu malarutkan meloksikam paling tinggi yaitu 3,8 mg/mL (Sapra dan Singh, 2013). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa minyak jarak digunakan sebagai fase minyak dalam formulasi mikro/nanoemulsi levosulpiride (Poorani dkk., 2016), quercetin (Tran dkk., 2014), valsartan (Chopra, 2014), puerarin (Zhang dkk., 2012), bupivacaine (Larsen dkk., 2002), meskipun profil kelarutan obat di atas dalam minyak jarak berbeda.

2.2.2. Surfaktan

Surfaktan juga penting dalam formulasi SNEDDS yang berperan sebagai emulgator untuk menurunkan tegangan permukaan dan menstabilkan 2 fase yang

tidak saling tercampur. Surfaktan memiliki bagian yang bersifat hidrofil dan lipofil (amfifilik) (Tianjing Zhao, 2015). Sifat-sifat surfaktan, seperti HLB (dalam minyak), viskositas dan afinitas, memiliki pengaruh besar pada proses nanoemulsifikasi, daerah self-nanoemulsifikasi dan ukuran tetesan nanoemulsi (Makadia, 2013). Secara umum, surfaktan yang digunakan dalam SNEDDS memiliki nilai HLB yang tinggi (>12) untuk membentuk sistem emulsi o/w (Krstić dkk., 2015). Semakin tinggi nilai HLB maka semakin kecil ukuran tetesannya dan semakin mudah menyebar dalam media cair sehingga dapat meningkatkan kelarutan obat (Rachmawati dkk., 2010).

Konsentrasi surfaktan dalam SNEDDS memiliki pengaruh besar pada ukuran tetesan nanoemulsi. Semakin besar konsentrasi surfaktan akan mengecilkan ukuran tetesan nanoemulsi, tetapi pada surfaktan tertentu dapat menyebabkan iritasi pada mukosa lambung dengan konsentrasi yang lebih tinggi (Makadia, 2013). Oleh karena itu, surfaktan non ionik lebih dipilih dari pada surfaktan ionik karena toksisitasnya lebih rendah (Čerpnjak dkk., 2013). Struktur kimia cremophor RH 40 dapat dilihat pada Gambar 2.3.



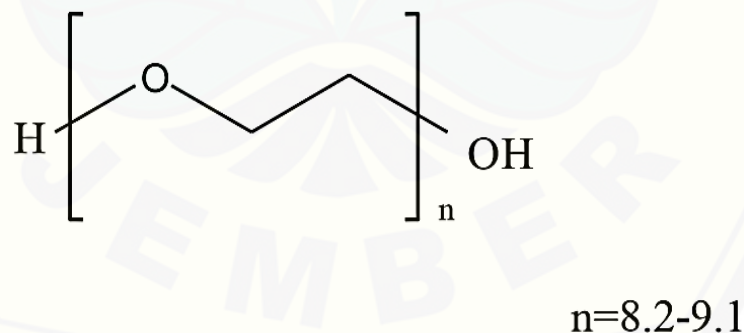
Gambar 2. 3 Struktur kimia cremophor RH 40

Pada penelitian kali ini yang dipilih sebagai surfaktan dalam SNEDDS adalah Cremophor RH 40 yang dikenal dengan *Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil*. Cremophor RH 40 berwarna putih kekuningan, berbau enak, tidak berasa, berupa pasta pada suhu 20°C serta cair pada suhu 30°C. Cremophor RH 40 memiliki pH 6-7, titik lelehnya pada suhu $\pm 30^\circ\text{C}$ dan nilai HLB nya sebesar 14-

16. Stabilitasnya baik dalam larutan air dan alkohol. Cremophor RH 40 dapat disterilisasi menggunakan autoklaf pada suhu 121°C (Rowe dkk., 2012). Berdasarkan penelitian (Badran dkk., 2014) Cremophor RH 40 memiliki kemampuan yang tinggi untuk melarutkan meloksikam (9,783±0,121 mg/g). Cremophor RH 40 merupakan surfaktan nonionik (Larsen dkk., 2012) yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan permeabilitas dan penyerapan obat-obatan yang rentan terhadap *efflux* yang dimediasi oleh P-glikoprotein (Makadia, 2013).

2.2.3. Kosurfaktan

Kosurfaktan merupakan salah satu komponen yang penting dalam sediaan SNEDDS yang berperan sebagai emulgator yang membantu surfaktan dalam menjaga kestabilan pada lapisan film antara minyak dan air, serta meningkatkan kapasitas pelarutan obat (Čerpnjak dkk., 2013) sehingga meminimalkan penggunaan surfaktan. Kosurfaktan yang sering digunakan yaitu gliserin, propilen glikol (Kovvasu dkk., 2019), PEG (Polietilen glikol) 400 dan etanol (Larsen dkk., 2012). Penggunaan alkohol atau kosurfaktan lainnya yang mudah menguap dapat menyebabkan presipitasi obat (Khan dkk., 2012). Struktur kimia PEG 400 dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2. 4 Struktur kimia PEG 400

Pada penelitian kali ini yang dipilih sebagai kosurfaktan dalam SNEDDS adalah PEG 400. Karakteristik PEG 400 berupa cairan jernih, tidak berwarna atau sedikit kekuningan, tidak berbau dan rasanya pahit. PEG 400 larut dalam air, aseton, alkohol, benzena, gliserin dan glikol. Bobot molekulnya sebesar 380-420,

memiliki pH 4-7, kerapatan jenis sebesar 1,120 g/mL, viskositas sebesar 90 mm²/s pada suhu 25°C dan 7,4 mm²/s pada suhu 99°C, dan memiliki titik beku pada suhu 4-8°C. Batas aman penggunaan PEG 400 dalam sehari (ADI atau *Acceptable Daily Intake*) yaitu 10 mg/kg BB (Rowe dkk., 2012).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Badran dkk. (2014), PEG 400 memiliki kemampuan dalam melarutkan meloksikam paling tinggi dibandingkan propilen glikol, masing-masing sebesar 5,186±0,222 mg/g dan 0,289±0,006 mg/g. Selain itu, PEG 400 tidak bersifat toksik atau pun iritatif.



BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental laboratorik menggunakan variasi jumlah dari *castor oil*, cremophor RH 40, dan PEG 400 yang berperan sebagai variabel bebas. Variabel terikat pada penelitian ini adalah hasil yang ingin diketahui dari parameter uji SNEDDS meloksikam yaitu persen transmitan, waktu emulsifikasi, *Thermodynamic stability studies*, *Robustness to dilution*, ukuran partikel, *Polydispersity Index (PDI)* dan *in vitro dissolution profile* sedangkan variabel kontrolnya adalah peralatan yang digunakan untuk penelitian, metode analisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis, dan metode pelarutan, kondisi analisis seperti pengukuran panjang gelombang, suhu, volume total sediaan, jumlah bahan aktif, jenis komponen formula SNEDDS meloksikam. Tahapan yang akan dilakukan dalam penelitian ini adalah:

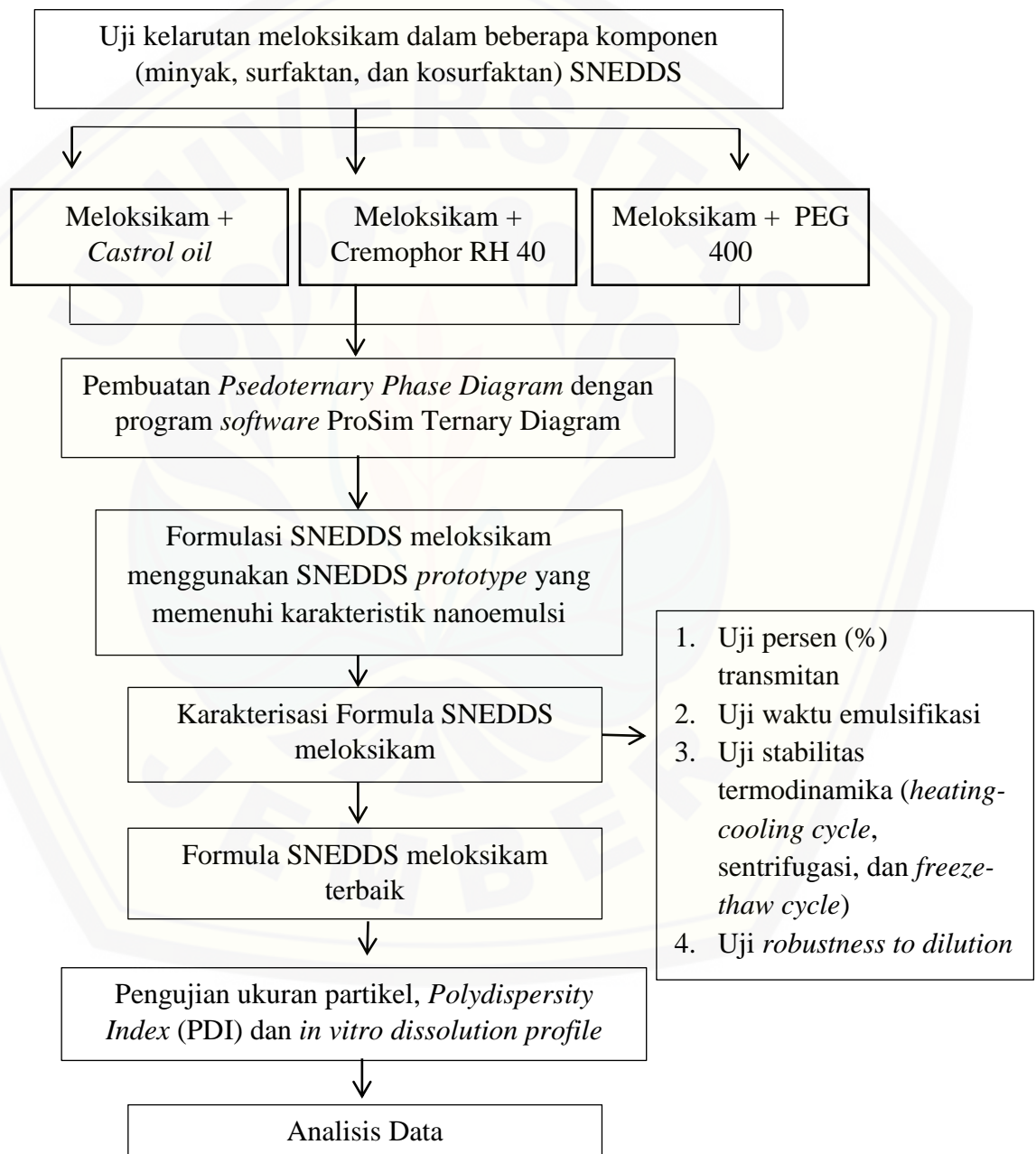
1. Skrining kelarutan meloksikam dalam komponen SNEDDS yaitu minyak, surfaktan dan kosurfaktan
2. Pembuatan *Pseudoternary Phase Diagram* dari komponen SNEDDS *prototype*
3. Formulasi SNEDDS meloksikam menggunakan SNEDDS *prototype* yang memenuhi karakteristik nanoemulsi
4. Karakterisasi formula SNEDDS meloksikam dengan parameter persen transmitan, waktu emulsifikasi, *Thermodynamic stability studies*, *Robustness to dilution*
5. Pengujian ukuran partikel, *Polydispersity Index (PDI)* dan *in vitro dissolution profile* pada formula SNEDDS meloksikam terbaik
6. Analisis data.

3.2 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain adalah Meloksikam (PT. Kimia Farma Tbk.), *Castor oil* (PT. Brataco Chemika), *Cremophor RH 40*

(CV. Cipta Anugerah Bakti Mandiri), PEG 400 (PT. Brataco Chemika), HCl (PT. Brataco Chemika), KH_2PO_4 (PT. Brataco Chemika), NaOH (UD. Aneka Kimia), Metanol (CV. Makmur Sejati), dan Akuades (CV. Makmur Sejati).

3.3 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Skema penelitian SNEDDS Meloksikam

3.4 Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain adalah timbangan analitik digital (*OHAUS*), *software* prosim ternary diagram *open access*, *software* SPSS 22.0 *for windows*, mikropipet sekrup, vortex, *magnetic stirrer*, *hotplate* (*Ika C Mag*), pH meter (*Elmeiron tipe CP 502*), PSA (*Particle Size Analyzer*), spektrofotometer UV-Vis (*Genesys tipe 10S*), *orbital shaker*, *sentrifuge*, alat uji disolusi tipe keranjang (*Logan Instrumen*), lemari pendingin (kulkas), oven, labu ukur berbagai mL (*Pyrex*) dan alat-alat gelas lainnya.

3.5 Lokasi Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Oktober 2019 hingga bulan maret 2020.

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Uji Kelarutan Meloksikam Dalam Setiap Komponen SNEDDS

Uji kelarutan meloksikam dalam setiap komponen SNEDDS bertujuan untuk mengetahui bahwa meloksikam mempunyai kelarutan yang tinggi dalam basis SNEDDS yang digunakan yaitu minyak, surfaktan, dan kosurfaktan. Berdasarkan uji kelarutan yang telah dilakukan dalam penelitian Sapra dan Singh, (2013) dan Badran dkk., (2014) terhadap beberapa minyak, surfaktan dan kosurfaktan didapatkan bahwa *castor oil*, cremophor RH 40, dan PEG 400 mampu melarutkan meloksikam paling tinggi dibandingkan dengan komponen SNEDDS lainnya yaitu masing-masing sebesar 3,8 mg/ml; 9,783 mg/g dan 5,186 mg/g.

a. *Scanning* panjang gelombang (λ) maksimal

Meloksikam sebanyak 20 mg dilarutkan dengan metanol 100 mL untuk membuat larutan standar induk. Lalu dibuat pengenceran larutan standar induk dengan konsentrasi 20 ppm dari 5 mL larutan standar induk

dalam labu 50 mL. Lalu dibaca absorbansinya dengan panjang gelombang 200-400 nm pada spektrofotometer UV-Vis.

b. Pembuatan kurva baku

Larutan standar induk dibuat berbagai seri kadar yaitu 2;4;6;8;10; dan 12 ppm dengan cara masing-masing larutan induk dipipet sebanyak 1;2;3;4;5; dan 6 mL dalam labu 10 mL ditambahkan metanol hingga tanda batas. Kemudian dibaca absorbansinya dengan panjang gelombang maksimum yang didapat pada spektrofotometer UV-Vis. Perhitungan kadar sampel meloksikam yang terlarut dilakukan menggunakan persamaan kurva baku.

c. Uji kelarutan meloksikam

Pengujian dilakukan dengan penambahan meloksikam berlebih yaitu 37,5 mg (5x dosis umum) yang ditambahkan kedalam 1 mL *castor oil*, 1 mL cremophor RH 40 dan 1 mL PEG 400. Sampel dihomogenkan dengan menggunakan *orbital shaker* selama 72 jam kemudian diletakkan dalam oven pada suhu 37°C selama 1 jam, setelah itu sampel disentrifugasi dengan kecepatan 5000 rpm selama 30 menit. Supernatan diambil dan ditambahkan dengan 10 ml metanol sebagai pelarut dalam labu ukur. Sampel disaring menggunakan membran filter 0,45 mm. Kemudian sampel dianalisis dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum (Badran dkk., 2014).

3.6.2 Pembuatan Diagram Fase Pseudoterner

Diagram fase dibuat untuk menggambarkan bagian dari segitiga yang dapat mengidentifikasi daerah *self-nanoemulsi* menggunakan *software ProSim open access* dengan dilakukan *plotting* komponen sistem tanpa obat. Dilakukan pembuatan rasio perbandingan minyak : Smix (*Surfactant Mixture*) yaitu (1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5) dari campuran SNEDDS *prototype* dengan volume total masing-masing 5 mL. Masing- masing komponen sesuai formula pada tabel 3.1 diambil dan dimasukkan dalam vial kemudian dipanaskan menggunakan *hot plate* pada suhu 35°C dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 30 menit dengan putaran 300 rpm. Area nanoemulsi ditentukan berdasarkan persen transmittan >90

% (Syukri dkk., 2018), dan pengkategorian SNEDDS menurut Poorani dkk., (2016) memiliki tampilan jernih serta tidak terjadi pemisahan antar bahan sehingga dapat terbentuk nanoemulsi dalam gastrointestinal dan dapat digunakan untuk pengujian selanjutnya. Di bawah ini merupakan tabel yang menunjukkan perbandingan minyak dan Smix.

Tabel 3. 1 Formula SNEDDS *Prototype*

Formula	Perbandingan Minyak:Smix	Minyak = <i>castor oil</i> (%)	Surfaktan = cremophor RH 40 (%)	Kosurfaktan = PEG 400 (%)
F1	1:9	10	80	10
F2		10	70	20
F3		10	60	30
F4	2:8	20	70	10
F5		20	60	20
F6		20	50	30
F7	3:7	30	60	10
F8		30	50	20
F9		30	40	30
F10	4:6	40	50	10
F11		40	40	20
F12		40	30	30
F13	5:5	50	40	10
F14		50	30	20
F15		50	20	30

Keterangan :

Smix (*Surfactant Mixture*) = Campuran surfaktan dan kosurfaktan

3.6.3 Formulasi SNEDDS Meloksikam

Formulasi SNEDDS meloksikam dalam volume total 1 mL dilakukan dengan penimbangan sebanyak 7,5 mg meloksikam lalu dicampur dengan fase minyak (*castor oil*), surfaktan (cremophor RH 40), dan kosurfaktan (PEG 400) sesuai dengan formula yang memenuhi kriteria sistem nanoemulsi. Masing-masing formulasi dipanaskan menggunakan *hot plate* pada suhu 35°C dan diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 300 rpm selama 30 menit. Sediaan disimpan dalam suhu ruang untuk pengujian karakterisasi.

3.6.4 Karakterisasi Formula SNEDDS

a. Uji Persen (%) Transmittan

Masing-masing formula SNEDDS meloksikam dipipet sebanyak 10 µl dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan dilarutkan dengan aquadest hingga tanda batas lalu divortex selama 5 menit dan diukur persen (%) transmittannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan serapan di daerah *visible* pada panjang gelombang 650 nm (Nasr dkk., 2016). Aquadest digunakan sebagai blanko.

b. Uji Waktu Emulsifikasi

Pengujian dilakukan dengan cara memipet 200 µL dalam gelas beaker 200 mL berisi media dapar fosfat pH 6,8 (simulasi cairan usus tanpa enzim) pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, lalu distirer pada kecepatan 100 rpm dan dicatat waktunya hingga terbentuk nanoemulsi secara spontan (Weerapol dkk., 2014).

c. Uji Stabilitas Termodinamika

1) Sentrifugasi

Setiap formula SNEDDS meloksikam dilakukan sentrifugasi pada putaran 5000 rpm selama 30 menit. Lalu formula diamati secara visual untuk melihat stabilitas sediaan seperti pemisahan fase dan presipitasi (Kassem dkk., 2016).

2) *Heating and cooling cycle*

Setiap formula SNEDDS meloksikam yang lolos dalam uji sebelumnya dilakukan penyimpanan pada suhu 4°C dan 45°C masing-masing suhu selama 12 jam sebanyak tiga siklus. Lalu formula diamati secara visual untuk melihat stabilitas sediaan seperti pemisahan fase dan presipitasi (Syukri dkk., 2019)(Kassem dkk., 2016).

3) *Freeze thaw cycle*

Setiap formula SNEDDS meloksikam yang lolos dalam uji sebelumnya dilakukan penyimpanan pada suhu -21°C dan $+25^{\circ}\text{C}$ masing-masing suhu selama 12 jam sebanyak tiga siklus. Lalu formula diamati secara visual untuk melihat stabilitas sediaan seperti

pemisahan fase dan presipitasi (Syukri dkk., 2019)(Kassem dkk., 2016).

d. *Robustness to dilution*

Setiap masing-masing formula SNEDDS diencerkan menggunakan aquadest, HCl 0,1N pH 1,2, dan dapar fosfat pH 6,8 (Shukla dkk., 2016) sebesar 50 dan 1000 kali (Suresh dan Sharma, 2011). Sampel diukur persen (%) transmittannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

3.6.5 Penentuan Formula SNEDDS Meloksikam Terbaik

Formula SNEDDS meloksikam yang terbaik dipilih berdasarkan hasil karakterisasi yang memenuhi kriteria pada semua uji yang dilakukan. Formula terbaik akan digunakan untuk uji ukuran partikel, *Polydispersity Index* (PDI) dan uji profil disolusi *in vitro*.

3.6.6 Pengujian Formula SNEDDS Meloksikam Terbaik

a. Uji ukuran partikel dan *Polydispersity Index* (PDI)

Pengujian dilakukan dengan memipet 1 mL SNEDDS dilarutkan kedalam 250 mL aquadest kemudian diaduk perlahan menggunakan *magnetic stirrer* sehingga terbentuk nanoemulsi. Kemudian sampel dibaca nilai *Polydispersity Index* dan ukuran partikel dengan menggunakan menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*) (Romdhoni dan Mufid, 2017).

b. Uji profil disolusi *in vitro*.

1) *Scanning* panjang gelombang (λ) maksimal

Penambahan meloksikam sebanyak 20 mg meloksikam dilarutkan dengan media disolusi yaitu dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 100 mL untuk membuat larutan standar induk. Lalu dilakukan pengenceran dengan konsentrasi 20 ppm dari larutan standar induk sebanyak 5 mL dalam labu 50 mL. Kemudian dibaca absorbansinya dengan panjang gelombang 200-400 nm pada spektrofotometer UV-Vis.

2) Pembuatan kurva baku

Larutan standar induk dibuat berbagai seri kadar yaitu 2;4;6;8;10; dan 12 ppm dengan cara masing-masing larutan induk dipipet sebanyak

1;2;3;4;5; dan 6 mL dalam labu 10 mL ditambahkan media disolusi hingga tanda batas. Absorbansi dibaca dengan panjang gelombang maksimum yang didapat pada spektrofotometer UV-Vis. Kadar sampel meloksikam yang terlarut dihitung menggunakan persamaan kurva baku.

3) Uji disolusi *in vitro*

Uji disolusi *in vitro* dilakukan dengan masing-masing memasukkan 1 mL SNEDDS meloksikam dan 7,5 mg meloksikam murni kedalam cangkang kapsul gelatin keras no. 00 (Syukri dkk., 2018). Masing-masing kapsul gelatin keras dimasukkan ke media disolusi *in vitro*. Alat uji disolusi *in vitro* yang digunakan adalah tipe keranjang dengan 900 mL media disolusi. Media yang digunakan dapat mensimulasikan cairan usus tanpa enzim (dapar fosfat pH 6,8) dengan kondisi analisis pada suhu $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan kecepatan putaran 100 rpm.

Dilakukan pengambilan sampel sebanyak 5 mL pada menit ke 5,10,15,30,45, dan 60. Setiap selesai pengambilan sampel ditambahkan kembali 5 mL cairan media disolusi kedalam labu disolusi (Reddy dan Sowjanya, 2015). Sampel yang diambil lalu disaring menggunakan membran filter 0.45 mm (Senapati dkk., 2016). Kemudian absorbansi sampel diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis untuk menentukan kadar meloksikam.

3.6.7 Analisis Data

a. Uji Persen Transmitan

Pengujian persen transmitan bertujuan untuk mengetahui tingkat kejernihan sampel. Sampel dikatakan nanoemulsi apabila kejernihannya seperti air dan persen transmitan $>90\%$ (Syukri dkk., 2018).

b. Uji Waktu Emulsifikasi

Waktu emulsifikasi adalah waktu yang dibutuhkan SNEDDS untuk membentuk nanoemulsi dari sejak awal penetesannya hingga terbentuk konsistensi nanoemulsi ketika bertemu dengan media cair dengan adanya agitasi ringan. Parameter efisiensi nanoemulsi yaitu kecepatan waktu, transparansi, dan pemisahan fase. Kemampuan pembentukan sistem

nanoemulsi dilakukan dengan penilaian yaitu ketika nanoemulsi yang terbentuk cepat dalam waktu kurang dari 1 menit (Savale dan State, 2015).

c. Stabilitas Termodinamika

Stabilitas termodinamika bertujuan untuk mengetahui stabilitas dari sistem. Sampel dikatakan stabil apabila setelah diamati tidak terjadi adanya pemisahan fase dan presipitasi (Senapati dkk., 2016).

d. *Robustness to dilution*

Parameter ini bertujuan untuk mengetahui ketahanan sistem nanoemulsi yang terbentuk dan tidak adanya perubahan yang signifikan terhadap nilai persen (%) transmisi yaitu >90% (Syukri dkk., 2018) setelah dilakukan pengenceran yang berbeda (Elnaggar dkk., 2009) dan pada pH yang berbeda.

e. Uji ukuran partikel dan *Polydispersity Index* (PDI)

Polydispersity Index merupakan suatu nilai yang menunjukkan tingkat homogenitas dari sediaan SNEDDS. Nilai *Polydispersity Index* di bawah 0,5 menunjukkan bahwa sediaan SNEDDS yang bersifat homogen. Uji ukuran partikel bertujuan untuk mengetahui ukuran partikel yang terbentuk dari sistem nanoemulsi. Kriteria ukuran SNEDDS sekitar 20-200 nm (Wang dkk., 2009).

f. Uji disolusi *in vitro*

Parameter uji disolusi *in vitro* dianalisis berdasarkan nilai persen (%) kumulatif terlepas selama 60 menit dan nilai disolusi efisiensi DE_{60} kemudian dibandingkan antara SNEDDS meloksikam dan meloksikam murni tanpa diformulasi menjadi SNEDDS. Nilai disolusi efisiensi (DE) dapat dihitung dengan persamaan $DE = \frac{AUC_{0-60}}{\text{Permukaan segi empat } (y100 \times t)} \times 100\%$ (Khan and Rhodes, 1972).

g. Analisis Statistik

Analisis statistik dilakukan untuk mengetahui adanya tidaknya perbedaan hasil dari adanya perbedaan perlakuan pada sampel. Analisis statistik dilakukan menggunakan uji statistik *Independent-Sample T-test*

(uji profil disolusi *in vitro* dan uji robustness berbagai pengenceran), ANOVA (uji robustness berbagai pH) dengan program SPSS 22.0 *for windows* dengan tingkat kepercayaan sebesar 95%, jika $p < 0,05$ data dapat dikatakan berbeda signifikan dan jika $p > 0,05$ dapat dikatakan tidak berbeda signifikan. Untuk mengetahui sebaran data dilakukan uji Shapiro-Wilk terlebih dahulu dengan nilai signifikansi $> 0,05$ untuk menyatakan bahwa distribusi sampel normal.



BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

- a. Formula SNEDDS *prototype* menunjukkan area nanoemulsi yaitu formula 1 sampai formula 9 dengan rentang persentase *castor oil* (10%-30%), cremophor RH 40 antara (40%-80%), dan PEG 400 (10%-30%).
- b. Formula 2 merupakan formula SNEDDS meloksikam terpilih dengan perbandingan *castor oil*, cremophor RH 40, dan PEG 400 (1 : 7 : 2) karena memenuhi persyaratan pada berbagai karakterisasi yang dilakukan.
- c. Karakteristik formula terbaik menghasilkan % transmitan sebesar (99.05 ± 0.12) %, waktu emulsifikasi sebesar (23.33 ± 0.58) detik. Pada pengujian *robustness to dilution* formula terbaik tahan terhadap pengenceran dan pH yang berbeda serta formula stabil dalam ke-3 parameter uji stabilitas termodinamika.
- d. Disolusi dari formula terbaik SNEDDS meloksikam jika dibandingkan dengan meloksikam tanpa diformulasi menjadi SNEDDS mengalami peningkatan kelarutan dan laju disolusi yang signifikan yaitu pada menit ke-60 kadar meloksikam dengan rata-rata persen (%) terlepas dari SNEDDS meloksikam dan meloksikam murni masing-masing sebesar $(94,44 \pm 4,17)\%$ dan $(21,13 \pm 1,12)\%$ sedangkan rata-rata nilai DE_{0-60} SNEDDS meloksikam dan meloksikam murni masing-masing sebesar $62,87 \pm 0,84$ dan $12,28 \pm 1,33$.

5.2 Saran

- a. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dalam optimasi SNEDDS Meloksikam dengan menggunakan design optimasi untuk menentukan formula optimum.
- b. Perlu dilakukan pengujian lebih lanjut mengenai kadar meloksikam untuk menentukan dosis meloksikam dalam sediaan jadi

- c. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk modifikasi pembuatan sediaan SNEDDS meloksikam menjadi solid-SNEDDS meloksikam dalam upaya meningkatkan kualitas sediaan farmasi.



DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Badran, M. M., E. I. Taha, M. M. Tayel, dan S. A. Al-Suwayeh. 2014. Ultra-fine self nanoemulsifying drug delivery system for transdermal delivery of meloxicam: dependency on the type of surfactants. *Journal of Molecular Liquids*. 190:16–22.
- Brittain, H. G. 2020. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*. Edisi 1. United Kingdom: Zoe Kruze.
- Čerpnjak, K., A. Zvonar, M. Gašperlin, dan F. Vrečer. 2013. Lipid-based systems as a promising approach for enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Acta Pharmaceutica*. 63(4):427–445.
- Cetika, R. K., L. Ameliana, dan L. Winarti. 2015. Optimasi gom xanthan dan natrium karboksimetilselulosa terhadap mutu fisik dan laju pelepasan gel meloksikam in vitro (optimization of xanthan gum and carboxymethylcellulose sodium on physical characteristic and in vitro release of meloxicam from gel). *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*. 3(1):50–55.
- Chopra, M. 2014. Formulation, characterization and in vivo evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery system for oral delivery of valsartan. *Current Nanoscience*. 10(2):8.
- Constantinides, P. P. 1995. Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects. *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 12(11):1561–1572.
- Date, A. A., N. Desai, R. Dixit, dan M. Nagarsenker. 2010. Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances. *Nanomedicine*. 5(10):1595–1616.
- Dewi, R., E. Anwar, dan Y. K. S. 2014. Uji stabilitas fisik formula krim yang mengandung ekstrak kacang kedelai (glycine max). *Pharmaceutical Sciences and Research*. 1(3):194–208.

- Elbary, A. A., A. A. Ali, dan Heba M. Aboud. 2012. Enhanced dissolution of meloxicam from orodispersible tablets prepared by different methods. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. 50(2):89–97.
- Elnaggar, Y. S. R., M. A. El-Massik, dan O. Y. Abdallah. 2009. Self-nanoemulsifying drug delivery systems of tamoxifen citrate: design and optimization. *International Journal of Pharmaceutics*. 380(1–2):133–141.
- Gozali, D. dan Dkk. 2014. Karakterisasi dan peningkatan disolusi kalsium artovastatin melalui proses mikrokristalisasi. *Bionatura-Jurnal Ilmu-Ilmu Hayati Dan Fisik*. 16(1):16–20.
- Kamble, M. S., V. G. Borwandkar, S. S. Mane, O. R. Mane, P. P. Aute, dan P. D. Chaudhari. 2012. Formulation and evaluation of lipid based nanoemulsion of glimepiride using self-emulsifying technology. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 2(9):1011–1025.
- Kassem, A. A., A. M. Mohsen, R. S. Ahmed, dan T. M. Essam. 2016. Self-nanoemulsifying drug delivery system (snedds) with enhanced solubilization of nystatin for treatment of oral candidiasis: design, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *Journal of Molecular Liquids*. 218:219–232.
- Kealey, D. dan Haines, P.J. 2002. *Instant Notes: Analytical Chemistry*. New York: BIOS Scientific Publisher Limited.
- Khan, A. W., S. Kotta, S. H. Ansari, R. K. Sharma, dan J. Ali. 2012. Potentials and challenges in self-nanoemulsifying drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 9(10):1305–1317.
- Khan, K. A. & Rhodes, C. T. (1972). The concept of dissolution efficiency *Pharm. Acta Helv.*, 41, 594-607.
- Kim, H. J., K. A. Yoon, M. Hahn, E. S. Park, dan S. C. Chi. 2000. Preparation and in vitro evaluation of self-microemulsifying drug delivery systems containing idebenone. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 26(5):523–529.
- Kiparissides, C. dan O. Kammona. 2013. Nanoscale carriers for targeted delivery of drugs and therapeutic biomolecules. *Canadian Journal of Chemical Engineering*. 91(4):638–651.

- Kovvasu, S. P., P. Kunamaneni, dan R. Joshi. 2019. Self-emulsifying drug delivery systems and their marketed products: a review. *Asian Journal of Pharmaceutic*. 13(2):73–84.
- Krstić, M., M. Popović, V. Dobričić, dan S. Ibrić. 2015. Influence of solid drug delivery system formulation on poorly water-soluble drug dissolution and permeability. *Molecules*. 20(8):14684–14698.
- Larsen, A. T., A. Ogbonna, R. Abu-Rmaileh, B. Abrahamsson, J. Østergaard, dan A. Müllertz. 2012. SNEDDS containing poorly water soluble cinnarizine; development and in vitro characterization of dispersion, digestion and solubilization. *Pharmaceutics*. 4(4):641–665.
- Larsen, D. B., S. Joergensen, N. V. Olsen, S. H. Hansen, dan C. Larsen. 2002. In vivo release of bupivacaine from subcutaneously administered oily solution. comparison with in vitro release. *Journal of Controlled Release*. 81(1–2):145–154.
- Makadia. 2013. Self-nano emulsifying drug delivery system (snedds): future aspects. *Department of Pharmaceutics, S.J. Thakkar Pharmacy College, Kalawad Road, Rajkot-360005. Gujarat, India*. 3(1):20–26.
- Moosavi, S. M. dan S. Ghassabian. 2018. Linearity of calibration curves for analytical methods: a review of criteria for assessment of method reliability. IntechOpen
- Mou, D., H. Chen, D. Du, C. Mao, J. Wan, H. Xu, dan X. Yang. 2008. Hydrogelthickened nanoemulsion system for topical delivery of lipophilic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 353(1–2):270–276.
- Nasr, A., A. Gardouh, H. Ghonaim, E. Abdelghany, dan M. Ghorab. 2016. Effect of oils, surfactants and cosurfactants on phase behavior and physicochemical properties of self-nanoemulsifying drug delivery system (snedds) for irbesartan and olmesartan. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 8(1):13–24.
- Noble, S. dan J. A. Balfour. 1996. Meloxicam. *Adis International Limited*. 51(3):424–430.

- Oliveira, É. D. F. S., R. D. C. P. Azevedo, R. Bonfilio, D. B. De Oliveira, G. P. Ribeiro, dan M. B. De Araújo. 2009. Dissolution test optimization for meloxicam in the tablet pharmaceutical form. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 45(1):67–73.
- Parekh, V. J., N. D. Desai, S. Mushtaque, dan U. A. Shinde. 2016. Self nanoemulsifying granules (snegs) of meloxicam: preparation, characterization, molecular modeling and evaluation of in vivo anti-inflammatory activity. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 0(1–34):000.
- Pouton, C. W. dan C. J. H. Porter. 2008. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: materials, methods and strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 60:625–637.
- Poorani, G., S. Uppuluri, dan K. B. Uppuluri. 2016. Formulation, characterization, in vitro and in vivo evaluation of castor oil based self-nano emulsifying levosulpiridpoorani, g., s. uppuluri, dan k. b. uppuluri. 2016. formulation, characterization, in vitro and in vivo evaluation of castor oil based sel. *Journal of Microencapsulation*. 33(6):535–543.
- Prabowo, M. H., A. Wibowo, dan L. Fauziyah. 2012. Pengembangan dan validasi metode analisis rifampicin isoniazid-pirazinamid dalam fixed dose combination dengan metode kromatografi lapis tipis-densitometri. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 9(2)
- Pratiwi P.D, Akhmad K.N, dan Endang L. 2020. Optimasi tablet lepas cepat levofloksasin hidroklorida menggunakan crospovidone sebagai disintegran dan studi disolusi efisiensi. *Majalah Farmaseutik*. 16(1):58-63
- Rachmawati, H., D. H. Rasaputri, R. A. Susilowidodo, T. Darijanto, dan Y. C. Sumirtapura. 2010. The influence of oils and surfactants on the formation of self-nano emulsifying drug delivery system (snedds) containing therapeutic protein, materials science and technology. *Materials Science and Technology*. 248–252.
- Reddy, M. S. dan N. Sowjanya. 2015. Formulation and in-vitro characterization of solid self nanoemulsifying drug delivery system (s-snedds) of simvastatin. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 5(4):132–137.

- Romdhoni dan A. Mufid. 2017. Optimasi Dan Formulasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Glimepirid Menggunakan Fase Minyak Myritol 318, Surfaktan Tween 80, Dan Ko-Surfaktan PEG 400. *Skripsi*. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan M. E. Fenton. 2012. *Handbook of Pharmaceutical Excipients: Pharmaceutical Excipients*. American Pharmacists Association.
- Ruan, J., J. Liu, D. Zhu, T. Gong, F. Yang, X. Hao, dan Z., Zhang. 2010. Preparation and evaluation of self nanoemulsified drug delivery system (snedds) of matrine based on drug - phospholipid complex technique. 386:282-290
- Sadurní, N., C. Solans, N. Azemar, dan M. J. García-Celma. 2005. Studies on the formation of o/w nano-emulsions, by low-energy emulsification methods, suitable for pharmaceutical applications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 26(5):438–445.
- Sapra, K. dan S. K. Singh. 2013. Formulation development and optimization of self emulsifying drug delivery system (sedds) of meloxicam. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 5(SUPPL. 2):524–530.
- Savale, S. K. dan M. State. 2015. A review - self nanoemulsifying drug delivery system (snedds). *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*. 4(6):385–397.
- Schmid, J., U. Busch, G. Trummlitz, A. Prox, S. Kaschke, dan H. Wachsmuth. 1995. Meloxicam: metabolic profile and biotransformation products in the rat. *Xenobiotica*. 25(11):1219–1236.
- Senapati, P. C., S. K. Sahoo, dan A. N. Sahu. 2016. Mixed surfactant based (snedds) self-nanoemulsifying drug delivery system presenting efavirenz for enhancement of oral bioavailability. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 80:42–51.
- Shukla, S. N., D. C. Modi, dan D. P. Shah. 2016. A review on solid self-nanoemulsifying drug delivery system: an approach for bioavailability enhancement. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 5(5):302–316.

- Sisinty, S. P., C. H. Jen, dan M. Sciences. 2019. Formulation and evaluation of solid-self nano emulsifying drug delivery system (s-snedds) for. *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*. 8(1):307–320.
- Suresh, P. K. dan S. Sharma. 2011. Formulation and in-vitro characterization of self-nanoemulsifying drug delivery system of cinnarizine. *Pharmacie Globale*. 2(9):8.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference 36th. The Pharmaceutical Press*.
- Syukri, Y., H. Fitriani, H. Pandapotan, dan B. H. Nugroho. 2019. Formulation , characterization and stability of ibuprofen-loaded self- nano emulsifying drug delivery system (snedds). *Indonesian Journal of Pharmacy*. 30(2):105–113.
- Syukri, Y., R. Martien, E. Lukitaningsih, dan A. E. Nugroho. 2018. Novel self-nano emulsifying drug delivery system (snedds) of andrographolide isolated from *andrographis paniculata* nees: characterization, in-vitro and in-vivo assessment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 47(June):514–520.
- Towers, M. 2009. *British Pharmacopoeia 2009. British Pharmacopia*.
- Tran, T. H., Y. Guo, D. Song, R. S. Bruno, dan X. Lu. 2014. Quercetin-containing self-nanoemulsifying drug delivery system for improving oral bioavailability. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 103(3):840–852.
- Wahyuningsih, I., Sugiyanto, A. Yuswanto, dan R. Martien. 2015. Uji kelarutan untuk seleksi fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan dalam preparasi self-nano emulsifying rug delivery system (snedds) furosemid. *Prosiding Seminar Nasional Peluang Herbal Sebagai Alternatif Medicine*. 99–104.
- Wang, L., J. Dong, J. Chen, J. Eastoe, dan X. Li. 2009. Design and optimization of a new self-nanoemulsifying drug delivery system. *Journal of Colloid and Interface Science*. 330(2):443–448.

- Wang, Z., J. Sun, Y. Wang, X. Liu, Y. Liu, Q. Fu, P. Meng, dan Z. He. 2010. Solid self-emulsifying nitrendipine pellets: preparation and in vitro/in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 383(1–2):1–6.
- Weerapol, Y., S. Limmatvapirat, J. Nunthanid, dan P. Sriamornsak. 2014. Self-nanoemulsifying drug delivery system of nifedipine: impact of hydrophilic-lipophilic balance and molecular structure of mixed surfactants. *AAPS PharmSciTech*. 15(2):456–464.
- Woolf, A. D. dan B. Pflieger. 2003. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*. 81(9):646–656.
- Wulandari, E., A. Alverina, dan R. Martien. 2016. SNEDDS (selfnanoemulsifying drug delivery system) formulation of β -carotene in olive oil (*olea europaea*). *International Journal of Advanced Research*. 4(11):1031– 1043.
- Zhang, Y., R. Wang, J. Wu, dan Q. Shen. 2012. Characterization and evaluation of self-microemulsifying sustained-release pellet formulation of puerarin for oral delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 427(2):337–344.
- Zhao, Tianjing. 2015. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) for the Oral Delivery of Lipophilic Drugs. *Thesis*. Italy: University of Trento.

LAMPIRAN

Lampiran A. Perhitungan Uji Kelarutan Meloksikam dalam Komponen SNEDDS

A.1 Tabel Serapan Meloksikam pada Panjang Gelombang 200-400 nm

λ (nm)	Abs.	λ (nm)	Abs.	λ (nm)	Abs.	λ (nm)	Abs.
200	0,204	251	0,133	302	0,188	353	0,308
201	0,294	252	0,134	303	0,186	354	0,315
202	0,487	253	0,135	304	0,185	355	0,318
203	0,63	254	0,136	305	0,183	356	0,326
204	0,723	255	0,139	306	0,181	357	0,33
205	0,761	256	0,143	307	0,18	358	0,331
206	0,765	257	0,147	308	0,178	359	0,336
207	0,762	258	0,152	309	0,176	360	0,339
208	0,733	259	0,157	310	0,174	361	0,34
209	0,697	260	0,163	311	0,173	362	0,339
210	0,645	261	0,167	312	0,171	363	0,339
211	0,577	262	0,172	313	0,17	364	0,338
212	0,506	263	0,178	314	0,168	365	0,338
213	0,438	264	0,183	315	0,167	366	0,338
214	0,382	265	0,188	316	0,165	367	0,337
215	0,34	266	0,193	317	0,164	368	0,337
216	0,308	267	0,198	318	0,163	369	0,333
217	0,283	268	0,202	319	0,162	370	0,329
218	0,268	269	0,206	320	0,162	371	0,328
219	0,252	270	0,21	321	0,162	372	0,327
220	0,242	271	0,214	322	0,162	373	0,324
221	0,234	272	0,217	323	0,162	374	0,317
222	0,228	273	0,218	324	0,164	375	0,314

223	0,224	274	0,218	325	0,165	376	0,311
224	0,221	275	0,217	326	0,167	377	0,306
225	0,22	276	0,214	327	0,169	378	0,301
226	0,216	277	0,211	328	0,172	379	0,296
227	0,216	278	0,209	329	0,175	380	0,29
228	0,215	279	0,206	330	0,179	381	0,283
229	0,213	280	0,203	331	0,183	382	0,277
230	0,211	281	0,202	332	0,187	383	0,269
231	0,21	282	0,201	333	0,191	384	0,261
232	0,206	283	0,201	334	0,196	385	0,253
233	0,203	284	0,2	335	0,2	386	0,245
234	0,197	285	0,2	336	0,207	387	0,236
235	0,189	286	0,201	337	0,213	388	0,228
236	0,185	287	0,201	338	0,218	389	0,22
237	0,177	288	0,201	339	0,224	390	0,212
238	0,17	289	0,202	340	0,23	391	0,203
239	0,165	290	0,202	341	0,237	392	0,196
240	0,159	291	0,202	342	0,243	393	0,188
241	0,154	292	0,201	343	0,25	394	0,179
242	0,15	293	0,2	344	0,256	395	0,171
243	0,147	294	0,2	345	0,262	396	0,164
244	0,145	295	0,199	346	0,268	397	0,155
245	0,142	296	0,198	347	0,274	398	0,146
246	0,139	297	0,196	348	0,281	399	0,139
247	0,137	298	0,195	349	0,287	400	0,132
248	0,136	299	0,194	350	0,295		
249	0,135	300	0,192	351	0,3		
250	0,134	301	0,19	352	0,306		

A.2 Perhitungan Kurva Baku Meloksikam dalam Metanol

- Pembuatan standar induk:

Jumlah meloksikam yang ditimbang = 21 mg

$$\frac{21 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 = 210 \text{ ppm}$$

$$\frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 210 \text{ ppm} = 21 \text{ ppm}$$

- Pengenceran:

$$\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 21 \text{ ppm} = 2,1 \text{ ppm}$$

$$\frac{2 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 21 \text{ ppm} = 4,2 \text{ ppm}$$

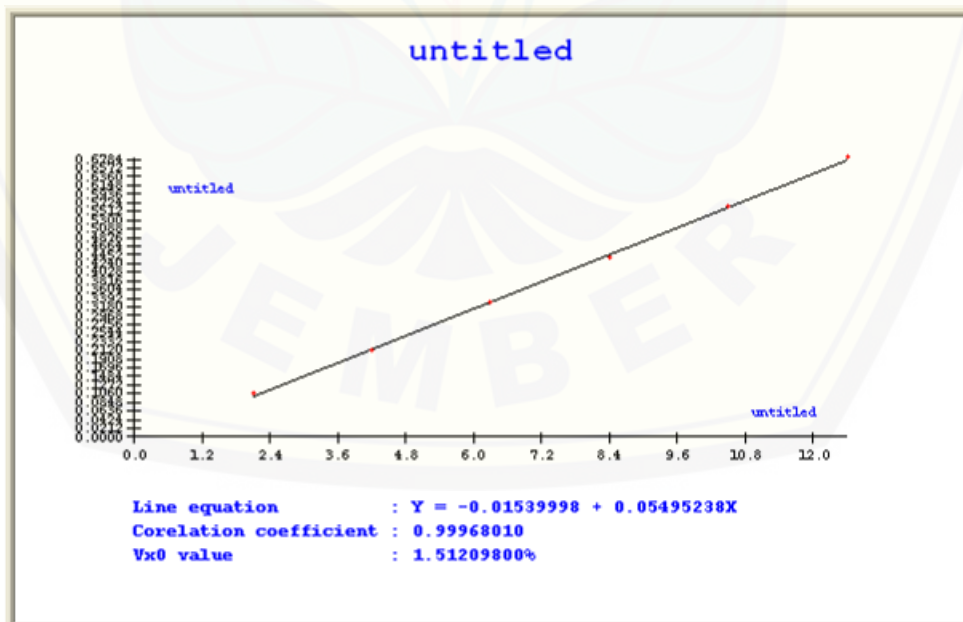
$$\frac{3 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 21 \text{ ppm} = 6,3 \text{ ppm}$$

$$\frac{2 \text{ mL}}{5 \text{ mL}} \times 21 \text{ ppm} = 8,4 \text{ ppm}$$

$$\frac{5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 21 \text{ ppm} = 10,5 \text{ ppm}$$

$$\frac{3 \text{ mL}}{5 \text{ mL}} \times 21 \text{ ppm} = 12,6 \text{ ppm}$$

A.3 Linieritas Kurva Baku Meloksikam dalam Metanol



Method	: Linearity
Probability	: 95%
Number of data	: 6
Line equation	: $Y = -0.01539998 + 0.05495238X$
Corelation coefficient	: 0.99968010
Sy value	: 0.00610736
Vx0 value	: 1.51209800%
Xp value	: 0.63692250
The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)	
The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)	
The Xp value is OK (< 2.10000000)	

A.4 Hasil Kelarutan Meloksikam dalam Komponen SNEDDS

Komponen SNEDDS	Absorbansi			Kadar MLX
	R1	R2	R3	
Cremophor RH 40	0,821	0,833	0,840	384,875±0,013
PEG 400	0,612	0,628	0,622	289,117±0,007
<i>Castor oil</i>	0,296	0,288	0,307	28,400±0,008

A.5 Perhitungan Kadar Meloksikam dalam Komponen SNEDDS

Persamaan regresi $\rightarrow y = 0,055x - 0,0154$

Meloksikam dalam:

a. *Castor oil*

- Replikasi 1

Serapan setelah pengenceran 5 kali = 0,296

$$0,296 = 0,055x - 0,0154$$

$$0,311 = 0,055x$$

$$5,662 \text{ ppm} = x \quad \rightarrow 5,662 \text{ ppm (5)} = 28,309 \text{ ppm}$$

- Replikasi 2

Serapan setelah pengenceran 5 kali = 0,288

$$0,288 = 0,055x - 0,0154$$

$$0,303 = 0,055x$$

$$5,516 \text{ ppm} = x \quad \rightarrow 5,662 \text{ ppm (5)} = 27,582 \text{ ppm}$$

- Replikasi 3
Serapan setelah pengenceran 5 kali = 0,307
 $0,307 = 0,055x - 0,0154$
 $0,322 = 0,055x$
 $5,862 \text{ ppm} = x \rightarrow 5,862 \text{ ppm (5)} = 29,309 \text{ ppm}$
- b. Cremophor RH 40
 - Replikasi 1
Serapan setelah pengenceran 25 kali = 0,821
 $0,821 = 0,055x - 0,0154$
 $0,836 = 0,055x$
 $15,207 \text{ ppm} = x \rightarrow 15,207 \text{ ppm (25)} = 380,182 \text{ ppm}$
 - Replikasi 2
Serapan setelah pengenceran 25 kali = 0,833
 $0,833 = 0,055x - 0,0154$
 $0,848 = 0,055x$
 $15,425 \text{ ppm} = x \rightarrow 15,425 \text{ ppm (25)} = 385,636 \text{ ppm}$
 - Replikasi 3
Serapan setelah pengenceran 25 kali = 0,840
 $0,840 = 0,055x - 0,0154$
 $0,855 = 0,055x$
 $15,553 \text{ ppm} = x \rightarrow 15,553 \text{ ppm (25)} = 388,818 \text{ ppm}$
- c. PEG 400
 - Replikasi 1
Serapan setelah pengenceran 25 kali = 0,612
 $0,612 = 0,055x - 0,0154$
 $0,627 = 0,055x$
 $11,407 \text{ ppm} = x \rightarrow 11,407 \text{ ppm (25)} = 285,182 \text{ ppm}$
 - Replikasi 2
Serapan setelah pengenceran 25 kali = 0,628
 $0,612 = 0,055x - 0,0154$
 $0,643 = 0,055x$
 $11,698 \text{ ppm} = x \rightarrow 11,698 \text{ ppm (25)} = 292,455 \text{ ppm}$
 - Replikasi 3
Serapan setelah pengenceran 25 kali = 0,622
 $0,612 = 0,055x - 0,0154$
 $0,637 = 0,055x$
 $11,589 \text{ ppm} = x \rightarrow 11,589 \text{ ppm (25)} = 289,727 \text{ ppm}$

Lampiran B. Nilai Persen (%) Transmittan dan visualisasi SNEDDS *prototype*

Formula	Replikasi			Rata-rata±SD	Visual
	R1	R2	R3		
F1	98,489	98,231	98,914	98.545±0,335	Stabil
F2	98,326	98,216	98,407	98.316±0.096	Stabil
F3	97,649	97,177	97,986	97.604±0.406	Stabil
F4	97,213	97,653	97,315	97.394±0.230	Stabil

F5	96,727	96,231	96,567	96.508±0.253	Stabil
F6	95,554	95,221	95,443	95.406±0.169	Stabil
F7	92,130	92,765	92,212	92.369±0.345	Stabil
F8	91,654	92,054	91,993	91.900±0.206	Stabil
F9	90,285	90,765	90,116	90.389±0.337	Stabil
F10	68,055	67,975	68,212	68.081±0,121	Memisah
F11	44,892	44,521	45,121	44.845±0.303	Memisah
F12	42,870	42,511	42,110	42.497±0.380	Memisah
F13	40,356	40,115	39,890	40.120±0.233	Memisah
F14	35,913	35,516	36,215	35.881±0.351	Memisah
F15	32,910	32,516	33,115	32.847±0.304	Memisah

Lampiran C. Karakterisasi Formula SNEDDS Meloksikam

C.1 Nilai Uji Persen (%) Transmitan

Formula	Replikasi			Rata-rata±SD
	R1	R2	R3	
F1	99,662	99,273	99,284	99.406±0.221
F2	99,074	99,156	98,918	99.049±0.121
F3	98,810	98,557	98,816	98.728±0.147
F4	95,703	96,011	95,905	95.873±0.156
F5	94,698	94,881	94,911	94.830±0.115

C.2 Nilai Waktu Emulsifikasi

Formula	Replikasi			Rata-rata±SD
	R1	R2	R3	
F1	119	117	117	117.67±1.16
F2	23	23	24	23.33±0.58
F3	19	19	17	18.33±1.16
F4	178	180	181	179.67±1.53
F5	75	78	78	76.33±1.53

C.3 Nilai Persen (%) Transmitan pada Uji *Robustness to Dilution* (50 mL)

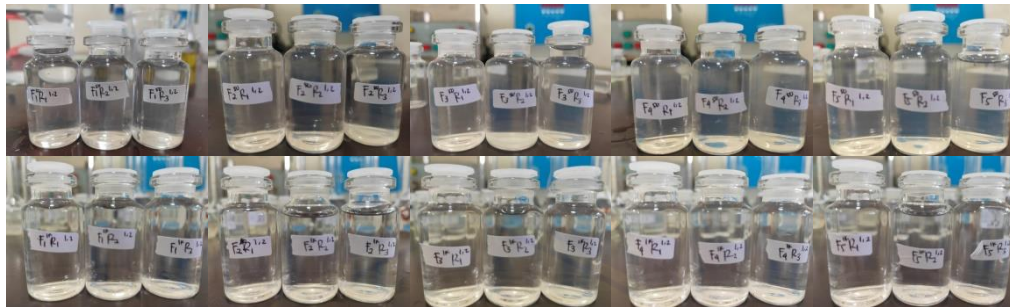
Formula		Persen (%) Transmitan		
		Dapar fosfat pH 6,8	Aquadest	HCl 0,1N pH 1,2
F1	R1	99,003	99,743	99,554
	R2	99,611	99,212	99,321
	R3	99,231	98,88	98,998
Rata-rata±SD		99,282±0,307	99,278±0,435	99,291±0,279
F2	R1	99,432	99,1	99,221
	R2	98,991	98,992	98,994
	R3	98,874	99,199	99,045
Rata-rata±SD		99,099±0,294	99,097±0,104	99,087±0,119

F3	R1	97,025	97,352	97,457
	R2	97,111	97,625	96,883
	R3	97,977	97,213	97,699
Rata-rata±SD		97,371±0,527	97,397±0,209	97,346±0,419
F4	R1	96,496	96,629	94,781
	R2	96,982	96,832	94,593
	R3	96,661	96,797	94,021
Rata-rata±SD		96,713±0,247	96,753±0,109	94,465±0,396
F5	R1	94,675	95,135	87,879
	R2	94,223	95,571	88,123
	R3	94,004	95,432	87,571
Rata-rata±SD		94,301±0,342	95,379±0,223	87,858±0,277

C.4 Nilai Persen (%) Transmittan pada Uji *Robustness to Dilution* (1000 mL)

Formula	Persen (%) Transmittan			
	Dapar fosfat pH 6,8	Aquadest	HCl 0,1N pH 1,2	
F1	R1	99,235	99,231	99,627
	R2	99,437	99,453	99,011
	R3	99,216	99,214	99,125
Rata-rata±SD		99,296±0,122	99,299±0,133	99,254±0,328
F2	R1	99,112	99,021	98,977
	R2	98,894	99,232	99,204
	R3	99,256	99,002	99,101
Rata-rata±SD		99,087±0,182	99,085±0,127	99,094±0,114
F3	R1	98,899	98,772	98,854
	R2	98,967	98,845	98,988
	R3	98,988	98,912	98,971
Rata-rata±SD		98,951±0,047	98,843±0,070	98,938±0,073
F4	R1	98,17	97,865	97,221
	R2	98,221	97,668	97,055
	R3	98,482	97,234	97,115
Rata-rata±SD		98,291±0,167	97,589±0,322	97,130±0,084
F5	R1	95,677	98,231	97,713
	R2	96,774	97,45	97,527
	R3	95,123	97,54	97,011
Rata-rata±SD		95,858±0,840	97,740±0,427	97,417±0,364

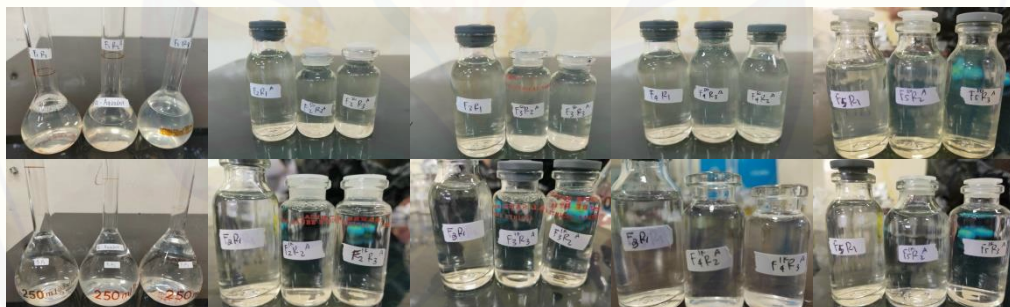
Robustness 50 mL dan 1000 mL HCl 0,1N pH 1,2



Robustness 50 mL dan 1000 mL Dapar fosfat pH 6,8



Robustness 50 mL dan 1000 mL Akuadest



C.5 Hasil Analisis *One-Way* ANOVA (Robustness 50 mL)

a. F1

Tests of Normality

	pH	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transmitan	6,8	.232	3	.	.980	3	.726
	Aquadest	.227	3	.	.983	3	.747
	1,2	.209	3	.	.991	3	.822

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Transmitan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.371	2	6	.705

ANOVA

Transmitan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.000	2	.000	.001	.999
Within Groups	.724	6	.121		
Total	.724	8			

b. F2

Tests of Normality

pH	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transmitan 6,8	.310	3	.	.899	3	.382
Aquadest	.178	3	.	.999	3	.952
1,2	.303	3	.	.908	3	.412

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Transmitan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.384	2	6	.104

ANOVA

Transmitan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.000	2	.000	.004	.996
Within Groups	.223	6	.037		
Total	.223	8			

c. F3

Tests of Normality

	pH	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transmitan	6,8	.356	3	.	.817	3	.156
	Aquadest	.251	3	.	.966	3	.645
	1,2	.271	3	.	.948	3	.559

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Transmitan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.962	2	6	.221

ANOVA

Transmitan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.004	2	.002	.011	.989
Within Groups	.994	6	.166		
Total	.998	8			

d. F4

Tests of Normality

	pH	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hasil	6,8	.250	3	.	.967	3	.650
	Aquadest	.325	3	.	.875	3	.309
	1,2	.293	3	.	.922	3	.458

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Hasil

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.593	2	6	.154

ANOVA

Hasil

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	10.288	2	5.144	67.233	.000
Within Groups	.459	6	.077		
Total	10.748	8			

e. F5

Tests of Normality

pH	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hasil 6,8	.256	3	.	.961	3	.622
Aquadest	.260	3	.	.958	3	.606
1,2	.197	3	.	.996	3	.872

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Hasil

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.319	2	6	.739

ANOVA

Hasil

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	99.251	2	49.626	612.143	.000
Within Groups	.486	6	.081		
Total	99.738	8			

C.6 Hasil Analisis *One-Way* ANOVA (Robustness 1000 ml)

a. F1

Tests of Normality

pH	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transmitan 6,8	.357	3	.	.814	3	.148

	Aquadest	.362	3	.	.803	3	.122
	1,2	.320	3	.	.883	3	.334

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Transmitan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.647	2	6	.092

ANOVA

Transmitan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.004	2	.002	.040	.961
Within Groups	.280	6	.047		
Total	.284	8			

b. F2

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
pH		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transmitan	6,8	.220	3	.	.986	3	.776
	Aquadest	.359	3	.	.811	3	.142
	1,2	.191	3	.	.997	3	.898

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Transmitan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.423	2	6	.673

ANOVA

Transmitan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.000	2	.000	.003	.997
Within Groups	.125	6	.021		
Total	.125	8			

c. F3

Tests of Normality

	pH	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transmitan	6,8	.299	3	.	.915	3	.435
	Aquadest	.178	3	.	.999	3	.953
	1,2	.343	3	.	.843	3	.223

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Transmitan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.392	2	6	.692

ANOVA

Transmitan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.021	2	.010	2.528	.160
Within Groups	.025	6	.004		
Total	.046	8			

d. F4

Tests of Normality

	pH	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hasil	6,8	.329	3	.	.869	3	.292
	Aquadest	.263	3	.	.955	3	.592
	1,2	.239	3	.	.975	3	.697

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Hasil

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.795	2	6	.139

ANOVA

Hasil

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.050	2	1.025	22.079	.002
Within Groups	.279	6	.046		
Total	2.329	8			

e. F5

Tests of Normality

pH	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hasil 6,8	.252	3	.	.965	3	.642
Aquadest	.288	3	.	.929	3	.484
1,2	.218	3	.	.987	3	.784

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Hasil

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4.590	2	6	.062

ANOVA

Hasil

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3.160	2	1.580	6.237	.034
Within Groups	1.520	6	.253		
Total	4.680	8			

C.7 Hasil Analisis *Independent Sample T-Test*

a. Analisis pada media dapar fosfat pH 6,8

- **F1**

Tests of Normality

Pengenceran	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transmitan 1000X	.357	3	.	.814	3	.148
50X	.232	3	.	.980	3	.726

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Transmitan	Equal variances assumed	1.989	.231	.075	4
	Equal variances not assumed			.075	2.620

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Transmitan	Equal variances assumed	.944	.014333	.190912
	Equal variances not assumed	.946	.014333	.190912

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Transmitan	Equal variances assumed	-.515724	.544390
	Equal variances not assumed	-.646201	.674868

- **F2**

Tests of Normality

Pengenceran	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.

Transmitan	1000X	.220	3	.	.986	3	.776
	50X	.310	3	.	.899	3	.382

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Transmitan	Equal variances assumed	1.241	.328	-.058	4
	Equal variances not assumed			-.058	3.338

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Transmitan	Equal variances assumed	.956	-.011667	.199839
	Equal variances not assumed	.957	-.011667	.199839

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Transmitan	Equal variances assumed	-.566507	.543174
	Equal variances not assumed	-.612751	.589418

- **F3**

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transmitan	Pengenceran 1000X	.299	3	.	.915	3	.435
	50X	.356	3	.	.817	3	.156

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Transmitan	Equal variances assumed	12.465	.024	5.178	4
	Equal variances not assumed			5.178	2.031

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Transmitan	Equal variances assumed	.007	1.580333	.305200
	Equal variances not assumed	.034	1.580333	.305200

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Transmitan	Equal variances assumed	.732963	2.427703
	Equal variances not assumed	.286319	2.874347

- **F4**

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Pengenceran	1000x	.329	3	.	.869	3	.292
	50x	.250	3	.	.967	3	.650

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df

Hasil	Equal variances assumed	.491	.522	9.157	4
	Equal variances not assumed			9.157	3.516

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means			
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
					Lower
Hasil	Equal variances assumed	.001	1.578000	.172325	1.099548
	Equal variances not assumed	.001	1.578000	.172325	1.072399

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Upper	
Hasil	Equal variances assumed	2.056452	
	Equal variances not assumed	2.083601	

- **F5**

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
Pengenceran		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hasil	1000x	.252	3	.	.965	3	.642
	50x	.256	3	.	.961	3	.622

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Hasil	Equal variances assumed	2.297	.204	2.973	4
	Equal variances not assumed			2.973	2.646

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means			
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
Lower					
Hasil	Equal variances assumed	.041	1.557333	.523802	.103026
	Equal variances not assumed	.069	1.557333	.523802	-.243374

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Upper	
Hasil	Equal variances assumed	3.011641	
	Equal variances not assumed	3.358041	

b. Analisis pada media aquadest

- **F1**

Tests of Normality

Pengenceran		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transmitan	1000X	.362	3	.	.803	3	.122
	50X	.227	3	.	.983	3	.747

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Transmitan	Equal variances assumed	2.710	.175	.080	4
	Equal variances not assumed			.080	2.372

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Transmitan	Equal variances assumed	.940	.021000	.262853
	Equal variances not assumed	.943	.021000	.262853

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Transmitan	Equal variances assumed	-.708796	.750796
	Equal variances not assumed	-.955868	.997868

- F2

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
Pengenceran		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transmitan	1000X	.359	3	.	.811	3	.142
	50X	.178	3	.	.999	3	.952

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Transmitan	Equal variances assumed	.447	.540	-.126	4
	Equal variances not assumed			-.126	3.836

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Transmitan	Equal variances assumed	.905	-.012000	.094896

Equal variances not assumed	.906	-.012000	.094896
-----------------------------	------	----------	---------

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Transmitan	Equal variances assumed	-.275475	.251475
	Equal variances not assumed	-.279964	.255964

• **F3**

Tests of Normality

Pengenceran	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
1000X	.178	3	.	.999	3	.953
50X	.251	3	.	.966	3	.645

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Transmitan	Equal variances assumed	3.080	.154	11.336	4
	Equal variances not assumed			11.336	2.441

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Transmitan	Equal variances assumed	.000	1.446333	.127587
	Equal variances not assumed	.004	1.446333	.127587

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Transmitan	Equal variances assumed	1.092095	1.800572

Equal variances not assumed	.982258	1.910408
-----------------------------	---------	----------

• F4

Tests of Normality

Pengenceran	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hasil 1000x	.263	3	.	.955	3	.592
50x	.325	3	.	.875	3	.309

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Hasil	Equal variances assumed	3.275	.145	4.253	4
	Equal variances not assumed			4.253	2.446

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means			
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
Hasil	Equal variances assumed	.013	.836333	.196636	.290384
	Equal variances not assumed	.035	.836333	.196636	.122259

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	Upper
Hasil	Equal variances assumed		1.382283
	Equal variances not assumed		1.550408

- F5

Tests of Normality

Pengenceran	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hasil 1000	.288	3	.	.929	3	.484
50	.260	3	.	.958	3	.606

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Hasil	Equal variances assumed	.512	.514	12.158	4
	Equal variances not assumed			12.158	3.551

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means			95% Confidence Interval of the Difference Lower
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	
Hasil	Equal variances assumed	.000	1.899000	.156193	1.465339
	Equal variances not assumed	.001	1.899000	.156193	1.442843

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference Upper	
Hasil	Equal variances assumed	2.332661	
	Equal variances not assumed	2.355157	

c. Analisis pada media HCl 0,1N pH 1,2

- F1

Tests of Normality

Pengenceran		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transmitan	1000X	.320	3	.	.883	3	.334
	50X	.209	3	.	.991	3	.822

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Transmitan	Equal variances assumed	.238	.651	-.148	4
	Equal variances not assumed			-.148	3.902

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Transmitan	Equal variances assumed	.890	-.036667	.248575
	Equal variances not assumed	.890	-.036667	.248575

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Transmitan	Equal variances assumed	-.726821	.653488
	Equal variances not assumed	-.733746	.660412

- F2

Tests of Normality

Pengenceran		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transmitan	1000X	.191	3	.	.997	3	.898

50X	.303	3	.	.908	3	.412
-----	------	---	---	------	---	------

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Transmitan	Equal variances assumed	.067	.808	.077	4
	Equal variances not assumed			.077	3.991

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Transmitan	Equal variances assumed	.942	.007333	.095050
	Equal variances not assumed	.942	.007333	.095050

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Transmitan	Equal variances assumed	-.256567	.271234
	Equal variances not assumed	-.256794	.271461

- **F3**

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Transmitan	1000X	.343	3	.	.843	3	.223
	50X	.271	3	.	.948	3	.559

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Transmitan	Equal variances assumed	5.791	.074	6.479	4
	Equal variances not assumed			6.479	2.121

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means		
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Transmitan	Equal variances assumed	.003	1.591333	.245609
	Equal variances not assumed	.020	1.591333	.245609

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper
Transmitan	Equal variances assumed	.909413	2.273254
	Equal variances not assumed	.590322	2.592344

- F4

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Pengenceran	1000x	.239	3	.	.975	3	.697
	50x	.293	3	.	.922	3	.458

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Hasil	Equal variances assumed	6.200	.067	11.408	4

Equal variances not assumed			11.408	2.180
-----------------------------	--	--	--------	-------

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means			
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
Lower					
Hasil	Equal variances assumed	.000	2.665333	.233633	2.016664
	Equal variances not assumed	.006	2.665333	.233633	1.735588

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Upper	
Hasil	Equal variances assumed	3.314003	
	Equal variances not assumed	3.595079	

- F5

Tests of Normality

Pengenceran		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hasil	1000	.218	3	.	.987	3	.784
	50	.197	3	.	.996	3	.872

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Hasil	Equal variances assumed	.475	.529	47.529	4
	Equal variances not assumed			47.529	3.370

Independent Samples Test					
		t-test for Equality of Means			
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
					Lower
Hasil	Equal variances assumed	.000	8.969000	.188708	8.445064
	Equal variances not assumed	.000	8.969000	.188708	8.404057

Independent Samples Test		
		t-test for Equality of Means
		95% Confidence Interval of the Difference
		Upper
Hasil	Equal variances assumed	9.492936
	Equal variances not assumed	9.533943

Lampiran D. Sertifikat Pengujian Ukuran Partikel dan Polidispers Indeks Pada Formula SNEDDS Meloksikam Terpilih



Lampiran E. Perhitungan Disolusi *In Vitro* SNEDDS Meloksikam Terpilih

E.1 Tabel Serapan Meloksikam dalam Dapar Fosfat pH 6,8

λ (nm)	Abs.	λ (nm)	Abs.	λ (nm)	Abs.	λ (nm)	Abs.
200	0,677	224	0,528	248	0,385	272	0,486
201	1,009	225	0,518	249	0,381	273	0,484
202	1,314	226	0,509	250	0,379	274	0,479
203	1,5	227	0,504	251	0,377	275	0,471
204	1,666	228	0,499	252	0,378	276	0,461
205	1,758	229	0,495	253	0,379	277	0,451
206	1,819	230	0,485	254	0,381	278	0,441
207	1,815	231	0,473	255	0,386	279	0,432
208	1,777	232	0,469	256	0,393	280	0,424
209	1,708	233	0,46	257	0,4	281	0,419
210	1,592	234	0,458	258	0,408	282	0,414
211	1,453	235	0,456	259	0,418	283	0,412
212	1,29	236	0,447	260	0,43	284	0,41
213	1,131	237	0,436	261	0,442	285	0,408
214	1,003	238	0,428	262	0,455	286	0,407
215	0,904	239	0,424	263	0,459	287	0,406
216	0,815	240	0,421	264	0,469	288	0,406
217	0,748	241	0,415	265	0,474	289	0,405
218	0,695	242	0,41	266	0,475	290	0,405
219	0,649	243	0,405	267	0,479	291	0,404
220	0,612	244	0,402	268	0,481	292	0,404
221	0,583	245	0,397	269	0,482	293	0,403
222	0,56	246	0,392	270	0,483	294	0,401
223	0,542	247	0,388	271	0,486	295	0,4
296	0,398	323	0,46	350	0,933	377	0,839
297	0,396	324	0,475	351	0,945	378	0,822

298	0,394	325	0,481	352	0,957	379	0,802
299	0,392	326	0,496	353	0,968	380	0,78
300	0,39	327	0,52	354	0,977	381	0,759
301	0,388	328	0,539	355	0,985	382	0,736
302	0,385	329	0,548	356	0,992	383	0,712
303	0,383	330	0,568	357	0,998	384	0,689
304	0,382	331	0,587	358	1,002	385	0,667
305	0,38	332	0,607	359	1,004	386	0,642
306	0,379	333	0,626	360	1,006	387	0,617
307	0,377	334	0,644	361	1,007	388	0,593
308	0,377	335	0,663	362	1,006	389	0,569
309	0,377	336	0,684	363	1,005	390	0,543
310	0,378	337	0,705	364	1,001	391	0,517
311	0,379	338	0,725	365	0,995	392	0,496
312	0,381	339	0,745	366	0,989	393	0,473
313	0,384	340	0,765	367	0,981	394	0,447
314	0,388	341	0,784	368	0,972	395	0,424
315	0,392	342	0,804	369	0,962	396	0,402
316	0,397	343	0,822	370	0,951	397	0,379
317	0,404	344	0,841	371	0,938	398	0,358
318	0,411	345	0,857	372	0,923	399	0,336
319	0,419	346	0,873	373	0,909	400	0,317
320	0,43	347	0,888	374	0,893		
321	0,439	348	0,904	375	0,876		
322	0,449	349	0,92	376	0,858		

E.2 Perhitungan Kurva Baku Meloksikam dalam Dapar fosfat pH 6,8

- Pembuatan standar induk:

Jumlah meloksikam yang ditimbang = 20,1 mg

$$\frac{20,1 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 201 \text{ ppm}$$

Method	: Linearity
Probability	: 95%
Number of data	: 6
Line equation	: $Y = 0.00546667 + 0.02810235X$
Corelation coefficient	: 0.99977890
Sy value	: 0.00248519
Vx0 value	: 1.25705100%
Xp value	: 0.50819790
The Correlation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)	
The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)	
The Xp value is OK (< 2.01000000)	

E.4 Hasil Uji Disolusi *In Vitro* SNEDDS Meloksikam

Meloksikam Murni

- Replikasi 1

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm) (mg/L)	MLX dalam 0,9 L (mg)	Faktor Koreksi Wuster (mg)	Jumlah Total (mg)	% MLX Terlepas
0	0	0	0	0	0	0
5	0,021	0,552	0,497	0	0,497	6,627
10	0,026	0,730	0,657	0,003	0,660	8,800
15	0,028	0,801	0,721	0,006	0,727	9,693
30	0,036	1,085	0,997	0,01	0,987	13,160
45	0,050	1,584	1,426	0,016	1,442	19,227
60	0,057	1,833	1,650	0,024	1,674	22,320

Perhitungan AUC Replikasi 1

Waktu (menit)	Perhitungan AUC	AUC
0-5	$\frac{1}{2} \times 5 \times 6,627$	16,568
5-10	$\frac{1}{2} \times (6,627 + 8,8) \times 5$	38,568
10-15	$\frac{1}{2} \times (8,8 + 9,693) \times 5$	46,233
15-30	$\frac{1}{2} \times (9,693 + 13,16) \times 15$	171,398
30-45	$\frac{1}{2} \times (13,16 + 19,227) \times 15$	242,903

45-60	$\frac{1}{2} \times (19,227 + 22,320) \times 15$	311,603
	AUC ₀₋₆₀	827,273

$$\text{Perhitungan DE}_{0-60} = \frac{\text{AUC}_{0-60}}{\text{Permukaan segi empat } (y_{100} \times t)} \times 100\%$$

$$\text{DE}_{0-60} = \frac{827,273}{100 \times 60} \times 100\%$$

$$\text{DE}_{0-60} = 13,788\%$$

- Replikasi 2

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm) (mg/L)	MLX dalam 0,9 L (mg)	Faktor Koreksi Wuster (mg)	Jumlah Total (mg)	% MLX Terlepas
0	0	0	0	0	0	0
5	0,013	0,267	0,240	0	0,240	3,2
10	0,021	0,552	0,497	0,001	0,498	6,640
15	0,023	0,623	0,561	0,004	0,565	7,533
30	0,031	0,907	0,816	0,007	0,823	10,973
45	0,042	1,300	1,170	0,012	1,182	15,760
60	0,052	1,655	1,490	0,018	1,508	20,107

Perhitungan AUC Replikasi 2

Waktu (menit)	Perhitungan AUC	AUC
0-5	$\frac{1}{2} \times 5 \times 3,2$	8
5-10	$\frac{1}{2} \times (3,2 + 6,64) \times 5$	24,6
10-15	$\frac{1}{2} \times (6,64 + 7,533) \times 5$	35,433
15-30	$\frac{1}{2} \times (7,533 + 10,973) \times 15$	138,795
30-45	$\frac{1}{2} \times (10,973 + 15,76) \times 15$	200,498
45-60	$\frac{1}{2} \times (15,76 + 20,107) \times 15$	269,003
	AUC ₀₋₆₀	676,329

$$\text{Perhitungan DE}_{0-60} = \frac{\text{AUC}_{0-60}}{\text{Permukaan segi empat } (y_{100} \times t)} \times 100\%$$

$$\text{DE}_{0-60} = \frac{676,329}{100 \times 60} \times 100\%$$

$$\text{DE}_{0-60} = 11,272\%$$

- Replikasi 3

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm) (mg/L)	MLX dalam 0,9 L (mg)	Faktor Koreksi Wuster (mg)	Jumlah Total (mg)	% MLX Terlepas
0	0	0	0	0	0	0
5	0,012	0,231	0,2079	0	0,208	2,773
10	0,023	0,623	0,561	0,001	0,562	7,493
15	0,025	0,694	0,625	0,004	0,629	8,387
30	0,032	0,943	0,849	0,008	0,857	11,427
45	0,043	1,335	1,202	0,012	1,214	16,187
60	0,054	1,726	1,553	0,019	1,572	20,960

Perhitungan AUC Replikasi 3

Waktu (menit)	Perhitungan AUC	AUC
0-5	$\frac{1}{2} \times 5 \times 2,773$	6,933
5-10	$\frac{1}{2} \times (2,773 + 7,493) \times 5$	25,665
10-15	$\frac{1}{2} \times (7,493 + 8,387) \times 5$	39,7
15-30	$\frac{1}{2} \times (8,387 + 11,427) \times 15$	148,605
30-45	$\frac{1}{2} \times (11,427 + 16,187) \times 15$	207,105
45-60	$\frac{1}{2} \times (16,187 + 20,96) \times 15$	278,603
	AUC ₀₋₆₀	706,611

$$\text{Perhitungan DE}_{0-60} = \frac{\text{AUC}_{0-60}}{\text{Permukaan segi empat } (y_{100} \times t)} \times 100\%$$

$$\text{DE}_{0-60} = \frac{706,611}{100 \times 60} \times 100\%$$

$$\text{DE}_{0-60} = 11,777 \%$$

- Rata-rata ± SD % MLX terlepas

Waktu (menit ke-)	Persen MLX yang terdisolusi (%)			
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata ± SD
5	6,627	3,2	2,773	4,200 ± 2,113
10	8,800	6,640	7,493	7,644 ± 1,088
15	9,693	7,533	8,387	8,538 ± 1,088
30	13,160	10,973	11,427	11,853 ± 1,154
45	19,227	15,760	16,187	17,058 ± 1,891
60	22,320	20,107	20,960	21,129 ± 1,116

SNEDDS Meloksikam

- Replikasi 1

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm) (mg/L)	MLX dalam 0,9 L (mg)	Faktor Koreksi Wuster (mg)	Jumlah Total (mg)	Persen MLX Terlepas (%)
0	0	0	0	0	0	0
5	0,039	1,192	1,073	0	1,072	14,304
10	0,097	3,256	2,930	0,006	2,936	39,152
15	0,111	3,754	3,379	0,022	3,401	45,347
30	0,178	6,138	5,525	0,041	5,566	74,213
45	0,194	6,708	6,037	0,072	6,109	81,456
60	0,221	7,669	6,902	0,105	7,007	93,428

Perhitungan AUC Replikasi 1

Waktu (menit)	Perhitungan AUC	AUC
0-5	$\frac{1}{2} \times 5 \times 14,304$	35,760
5-10	$\frac{1}{2} \times (14,304 + 39,152) \times 5$	133,640
10-15	$\frac{1}{2} \times (39,152 + 45,347) \times 5$	211,248
15-30	$\frac{1}{2} \times (45,347 + 74,213) \times 15$	896,700
30-45	$\frac{1}{2} \times (74,213 + 81,456) \times 15$	1167,518
45-60	$\frac{1}{2} \times (81,456 + 93,428) \times 15$	1311,630
	AUC ₀₋₆₀	3756,496

$$\text{Perhitungan DE}_{0-60} = \frac{\text{AUC}_{0-60}}{\text{Permukaan segi empat } (y_{100} \times t)} \times 100\%$$

$$\text{DE}_{0-60} = \frac{3756,496}{100 \times 60} \times 100\%$$

$$\text{DE}_{0-60} = 62,608\%$$

- Replikasi 2

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm) (mg/L)	MLX dalam 0,9 L (mg)	Faktor Koreksi Wuster (mg)	Jumlah Total (mg)	Persen MLX Terlepas (%)
0	0	0	0	0	0	0
5	0,067	2,189	1,970	0	1,970	26,268
10	0,090	3,007	2,706	0,011	2,717	36,231
15	0,107	3,612	3,251	0,026	3,277	43,693
30	0,174	5,996	5,396	0,044	5,440	72,533
45	0,198	6,851	6,165	0,074	6,240	83,200

60	0,234	8,132	7,318	0,108	7,426	99,024
----	-------	-------	-------	-------	-------	--------

Perhitungan AUC Replikasi 2

Waktu (menit)	Perhitungan AUC	AUC
0-5	$\frac{1}{2} \times 5 \times 26,268$	65,670
5-10	$\frac{1}{2} \times (26,268 + 36,231) \times 5$	156,248
10-15	$\frac{1}{2} \times (36,231 + 43,693) \times 5$	199,810
15-30	$\frac{1}{2} \times (43,693 + 72,533) \times 15$	871,695
30-45	$\frac{1}{2} \times (72,533 + 83,200) \times 15$	1167,998
45-60	$\frac{1}{2} \times (83,200 + 99,024) \times 15$	1366,680
AUC ₀₋₆₀		3828,101

$$\text{Perhitungan DE}_{0-60} = \frac{\text{AUC}_{0-60}}{\text{Permukaan segi empat (y100 x t)}} \times 100\%$$

$$\text{DE}_{0-60} = \frac{3828,101}{100 \times 60} \times 100\%$$

$$\text{DE}_{0-60} = 63,802 \%$$

- Replikasi 3

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar (ppm) (mg/L)	MLX dalam 0,9 L (mg)	Faktor Koreksi Wuster (mg)	Jumlah Total (mg)	% MLX Terlepas
0	0	0	0	0	0	0
5	0,051	1,619	1,457	0	1,457	19,428
10	0,087	2,900	2,610	0,008	2,618	34,908
15	0,116	3,932	3,539	0,023	3,562	47,493
30	0,171	5,889	5,300	0,042	5,342	71,228
45	0,196	6,779	6,101	0,072	6,173	82,307
60	0,215	7,456	6,710	0,106	6,816	90,880

Perhitungan AUC Replikasi 3

Waktu (menit)	Perhitungan AUC	AUC
0-5	$\frac{1}{2} \times 5 \times 19,428$	48,570
5-10	$\frac{1}{2} \times (19,428 + 34,908) \times 5$	135,840
10-15	$\frac{1}{2} \times (34,908 + 47,493) \times 5$	206,003
15-30	$\frac{1}{2} \times (47,493 + 71,228) \times 15$	890,408
30-45	$\frac{1}{2} \times (71,228 + 82,307) \times 15$	1151,513

45-60	$\frac{1}{2} \times (82,307 + 90,880) \times 15$	1298,903
	AUC ₀₋₆₀	3731,237

$$\text{Perhitungan DE}_{0-60} = \frac{\text{AUC}_{0-60}}{\text{Permukaan segi empat } (y_{100} \times t)} \times 100\%$$

$$\text{DE}_{0-60} = \frac{3731,237}{100 \times 60} \times 100\%$$

$$\text{DE}_{0-60} = 62,187 \%$$

- Rata-rata ± SD % MLX terlepas

Waktu (menit ke-)	Persen MLX yang terlepas (%)			
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata ± SD
5	14,304	26,268	19,428	20,000±6,002
10	39,152	36,231	34,908	36,764±2,172
15	45,347	43,693	47,493	45,511±1,905
30	74,213	72,533	71,228	72,658±1,496
45	81,456	83,200	82,307	82,321±0,872
60	93,428	99,024	90,880	94,444±4,166

Contoh Perhitungan pada Uji Disolusi

Pada Pengambilan Meloksikam Murni Replikasi 1 (waktu : 10 menit)

- Perhitungan kadar (x)
Diketahui absorbansi pada waktu 10 menit = 0,260 (y)
Persamaan Regresi : $y = 0,0281x + 0,0055$
 $0,260 = 0,0281x + 0,0055$
 $0,730 \text{ ppm} = x$
- Perhitungan jumlah MLX dalam 900mL
 $0,730 \text{ ppm} = \frac{0,730 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} \rightarrow \text{maka dalam } 900\text{mL} = 0,657 \text{ mg}$
- Perhitungan Faktor Koreksi Wuster
Volume yang diambil = 5mL
Volume media disolusi = 900mL
MLX dalam 900mL pada menit ke-5 (menit sebelumnya) = 0,497 mg
Faktor koreksi = $\frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times (0,497 \text{ mg}) = 0,003 \text{ mg}$
- Jumlah Total (mg) = MLX dalam 900mL + Faktor Koreksi
 $= 0,657 \text{ mg} + 0,003 \text{ mg}$
 $= 0,660 \text{ mg}$
- Persen (%) MLX terlepas = $\frac{\text{Jumlah Total MLX percobaan}}{\text{Kandungan MLX Teoritis}} \times 100\%$
 $= \frac{0,660}{7,5} \times 100\% = 8,8 \%$

E.5 Hasil Analisis *Independent Sample T-Test* Persen (%) Pelepasan Meloksikam pada Menit ke-60

Tests of Normality

Persen Terlepas ke-60		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hasil	SNEDDS Meloksikam	.263	3	.	.955	3	.594
	Meloksikam Murni	.227	3	.	.983	3	.749

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Hasil	Equal variances assumed	4.171	.111	29.443	4
	Equal variances not assumed			29.443	2.286

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means			
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
					Lower
Hasil	Equal variances assumed	.000	73.315000	2.490056	66.401496
	Equal variances not assumed	.001	73.315000	2.490056	63.787301

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
		95% Confidence Interval of the Difference	
		Upper	
Hasil	Equal variances assumed	80.228504	
	Equal variances not assumed	82.842699	

E.6 Hasil Analisis *Independent Sample T-Test* DE₀₋₆₀

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Persen Terlepas ke-60							
Hasil	SNEDDS Meloksikam	.287	3	.	.929	3	.485
	Meloksikam Murni	.314	3	.	.893	3	.365

a. Lilliefors Significance Correction

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
Hasil	Equal variances assumed	1.179	.339	55.712	4
	Equal variances not assumed			55.712	3.370

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means			
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
Hasil	Equal variances assumed	.000	50.586667	.908005	48.065642
	Equal variances not assumed	.000	50.586667	.908005	47.868328

Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means	
			95% Confidence Interval of the Difference
Hasil	Equal variances assumed		53.107692
	Equal variances not assumed		53.305005

Lampiran F. Sertifikat Analisis Meloxicam

LA_20151109_0001.jpg

Kode Dokumen : FQC-01-0178/04
Tgl. Berlaku Dokumen : 28 April 2014

kimia farma


LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

Nama Bahan Baku : MELOXICAM		No. Batch : CML20150513H Exp. Date/Re-test (*) : 29-04-2020
Kode Bahan : 3012280 Origin : Zhejiang Excel Pharmaceutical Co., Ltd-China	Supplier : Epic Ingredients SDN BHD Tgl. Sampling : 29-10-2015 Tgl. Selesai : 30-10-2015	Jumlah : 20 kg Pemeriksa : Taslimudin No. BTBS : B150641
No. LA : B150641 No. SP : P153170		

No.	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1.	Pemerian (R)	Serbuk warna kuning pucat.	Serbuk warna kuning pucat
2.	Kelarutan	Sangat sukar larut dalam alkohol, praktis tidak larut dalam air.	Sesuai
3.	Identifikasi (R)	Spektrum serapan ultraviolet larutan uji menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Meloxicam baku	Sesuai
4.	Kejernihan larutan	Larutan 5,0% dalam dimetilformamide jernih	Sesuai
5.	Susut Pengerangan (R)	Tidak lebih dari 0,5%	0,08%
6.	Sisa Pemijaran	Tidak lebih dari 0,1%	0,02%
7.	Logam Berat	Tidak lebih dari 0,001%	Sesuai
8.	Kadar (R)	Antara 99,0% dan 100,5%, dihitung terhadap berat kering	100,32%

Pustaka : USP 34 Hal. 3403 dan 1023, BP 2009 Hal. 1300

Kesimpulan : Memenuhi syarat


Bandung, 02 - 11 - 2015
Penanggung Jawab :
AMPM

(Nurul Fatonah, S.Farm., Apt)

Ket. (*) Coret yang tidak perlu

Halaman 1 dari 1

II. Pajajaran No. 29-31
Bandung 40171
Indonesia
Telp. (022) 4304043, 4204044
Fax. (022) 4237079

COA_20151109_0001.jpg



浙江精进药业有限公司

ZHEJIANG EXCEL PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Address: 9 Dasha Road, Huangyan Economic Development Zone, Taizhou, Zhejiang, China
Tel: +86 576 84160008 Fax: +86 576 84160000 PC: 318020

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product name: Meloxicam 产品名称: 美洛昔康		Date of Mfg.: 2015-04-30 生产日期:	
Batch No.: CML20150513H 批号		Report Date: 2015-06-09 报告日期:	
Batch Size: 222 kg 批重:		Retest Date: 2020-04-29 复验期:	
Quality Specification: EP9.0 质量规格:		Package: 25 kg/drum 包装:	
Subject 项目	Specification 标准	Result 结果	
Appearance 外观	A pale yellow powder 淡黄色粉末	A pale yellow powder 淡黄色粉末	
Identification 鉴别	Should comply with the IR spectrum 红外吸收光谱应与对照图谱一致	Comply with the IR spectrum 与对照图谱一致	
Related substances 相关物质	Impurity A 杂质 A	≤0.1 %	<0.03 %
	Impurity B 杂质 B	≤0.1 %	Not detected 未检出
	Impurity C 杂质 C	≤0.05 %	Not detected 未检出
	Impurity D 杂质 D	≤0.05 %	0.03 %
	Any other impurity 其它最大单个杂质	≤0.10 %	<0.03 % (260nm)
	Total impurities 总杂质	≤0.3 %	0.08%
Heavy metals 重金属	≤20 ppm	< 20 ppm	
Loss on drying 干燥失重	≤0.5 %	0.03%	
Sulphated ash 硫酸盐灰份	≤0.1 %	0.04%	
Assay, on dried basis 含量, 以干燥品计	99.0 %-101.0 %	100.1%	
Residual solvents 残留溶剂	Ethanol 乙醇	≤5000 ppm	264ppm
	Xylene 二甲苯	≤2170 ppm	Not detected 未检出
Conclusion: Up to standard. 结论: 合格			
Prepared by: 苏博 陈前明 魏群花		Reviewed by: 潘文敏	Approved by: 潘文敏
			Date: 2015-06-09

**Certificate of Analysis /
 Inspection Certificate DIN EN 10204 3.1**

Material TAGAT CH 40
 Material No. 99105844
 Spec.Code K00, STANDARD
 Lot Y119112396
 Quantity 1,600.00 KG
 Date of Manufact. 27.01.2019
 Expiration Date 16.01.2021

Order Data

Sales Order 2003287782
 Delivery Note 3005062368
 Customer No. 7000062985
 Customer Order 7140017121
 Ship Date 10.04.2019

Parameter	Method	Limits	Value	Unit
Dioxane	GM_0616_01	<= 5	< 5	ppm
Ethylenoxide	GM_0616_01	<= 1	< 1	ppm
Hydroxyl value	GM_0020_01	60.0-75.0	66.5	mg KOH/g
Iodine Value	GM_0050_01	<= 1.0	0.5	g I/100g
pH Value 10 %	GM_0131_01	6.00-7.00	6.35	
Acid Value	GM_0010_01	<= 1.00	0.97	mg KOH/g
Saponification Value	GM_0030_01	50.0-60.0	58.0	mg KOH/g
Water Content	GM_0080_01	<= 2.00	1.35	%

before sampling, product has to be homogenize

Print Date: 09.04.2019
 TONY LU

Manager Quality Services QC Laboratory Shanghai Organics
 No. 66, Lianhe Road, Shanghai Chemical Industry Park, Shanghai, China