



**OPTIMASI KOMBINASI DISPERSI PADAT MELOKSIKAM-PVP DAN
SUHU PENYIMPANAN TERHADAP SIFAT FISIKA KIMIA DAN
PELEPASAN GEL MELOKSIKAM SECARA IN VITRO**

SKRIPSI

Oleh

**Inka Dewi Nur Anggraini
NIM 092210101063**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**



**OPTIMASI KOMBINASI DISPERSI PADAT MELOKSIKAM-PVP DAN
SUHU PENYIMPANAN TERHADAP SIFAT FISIKA KIMIA DAN
PELEPASAN GEL MELOKSIKAM SECARA IN VITRO**

SKRIPSI

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

Oleh

Inka Dewi Nur Anggraini
NIM 092210101063

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Bapak Kafani dan Ibu Istianah yang tercinta di Lamongan, terima kasih atas jerih payah, kasih sayang, dorongan, nasihat dan air mata yang menetes dalam setiap untaian do'a yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi keberhasilanku.
2. Guru-guruku sejak TK sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
3. Teman-teman seperjuangan dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

Allah akan mengangkat orang yang beriman dari golonganmu dan juga orang yang dikaruniakan Ilmu Pengetahuan hingga beberapa derajat.

(terjemahan Surat *Al-Mujadalah* ayat 11)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Inka Dewi Nur Anggraini

NIM : 092210101063

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Kombinasi Dispersi Padat Meloksikam-PVP dan Suhu Penyimpanan Terhadap Sifat Fisika Kimia dan Pelepasan Gel Meloksikam Secara In Vitro” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 23 September 2013

Yang menyatakan,

Inka Dewi Nur Anggraini

NIM. 092210101063

SKRIPSI

OPTIMASI KOMBINASI DISPERSI PADAT MELOKSIKAM-PVP DAN SUHU PENYIMPANAN TERHADAP SIFAT FISIKA KIMIA DAN PELEPASAN GEL MELOKSIKAM SECARA IN VITRO

Oleh:

Inka Dewi Nur Anggraini

NIM. 092210101063

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : Budipratiwi W. S.Farm., Apt., M.Sc

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Kombinasi Dispersi Padat Meloksikam-PVP Dan Suhu Penyimpanan Terhadap Sifat Fisika Kimia Pelepasan Gel Meloksikam Secara In Vitro” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : 1 Oktober 2013

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Tim Penguji:

Ketua,

Sekretaris,

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

NIP 198112272006042003

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

NIP 197910032003122001

Penguji I,

Penguji II,

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

NIP 198004052005012005

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

NIP 197910192006042002

Mengesahkan

Dekan,

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

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Kombinasi Dispersi Padat Meloksikam-Pvp Dan Suhu Penyimpanan Terhadap Sifat Fisika Kimia Dan Pelepasan Gel Meloksikam Secara In Vitro :

Inka Dewi Nur Anggraini, 092210101063; 2013; 93 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Meloksikam adalah salah satu NSAID yang bekerja sebagai inhibitor selektif siklooksigenase -2 (COX-2) dan memiliki aktivitas analgesik, serta anti-inflamasi yang banyak digunakan dalam pengobatan arthritis, osteoarthritis dan penyakit sendi lainnya (Sweetman *et al.*, 2009). Pemberian meloksikam secara topikal dilakukan untuk mengurangi efek samping yang ditimbulkan pada rute per oral. Salah satu bentuk sediaan topikal adalah gel.

Salah satu syarat sediaan gel adalah obat harus terlarut pada basisnya. Obat yang memiliki kelarutan yang rendah akan sulit terlarut kedalam basisnya. Kelarutan obat yang rendah juga menyebabkan rendahnya kecepatan disolusi obat sehingga dapat mempengaruhi proses absorpsi obat. Meloksikam merupakan BCS kelas II, yang memiliki permeabilitas baik namun memiliki kelarutan rendah. Kelarutan meloksikam dalam air adalah 0,011 mg/ml sehingga merupakan tantangan besar dalam memformulasi sediaan gel (Saleem dan Bala, 2010). Metode yang digunakan dalam usaha meningkatkan kelarutan suatu obat, salah satunya yaitu dengan pembentukan dispersi padat (Anshu dan Jain, 2011).

Preparasi dan penyimpanan dispersi padat merupakan hal yang perlu diperhatikan karena dapat terjadi perubahan karakteristik disolusi obat tersebut (Verma *et al.*, 2011). Pada penelitian ini digunakan suhu penyimpanan 50°C selama 1 bulan (Huynh, 2008). Suhu penyimpanan yang dipilih berdasarkan ICH.

Pada penelitian ini dirancang 2 formula dengan variasi konsentrasi PVP yang berbeda dalam dispersi padat. Perbandingan meloksikam:PVP yang digunakan adalah

1:1 dan 1:7. Masing-masing gel dispersi padat meloksikam:PVP akan disimpan dalam suhu 25°C dan 50°C, gel disimpan selama 1 bulan.

Pengujian terhadap gel dilakukan sebelum dan sesudah penyimpanan pada suhu dan waktu yang telah ditentukan. Pengujian gel setelah penyimpanan akan dianalisis dengan menggunakan desain faktorial. Evaluasi sediaan meliputi pengujian organoleptis, pH, viskositas, daya sebar, uji sifat alir, dan pengujian homogenitas bahan aktif dalam sediaan.

Berdasarkan evaluasi sediaan yang telah dilakukan, semua formula telah memenuhi persyaratan seluruh pengujian dan dapat disimpulkan bahwa PVP memberikan pengaruh terhadap nilai viskositas, fluks dan daya sebar sediaan. Gel dispersi padat meloksikam:PVP 1:7 memiliki viskositas yang rendah, serta nilai daya sebar dan fluks yang lebih tinggi dibandingkan Gel dispersi padat meloksikam:PVP 1:1. Suhu penyimpanan tidak mempengaruhi nilai pH, viskositas, dan daya sebar sediaan, namun mempengaruhi nilai fluks sediaan. Hasil pengujian pelepasan yang telah dilakukan menunjukkan bahwa laju pelepasan gel dispersi padat meloksikam 1:7 dan disimpan dalam suhu 25°C memiliki nilai fluks paling tinggi, yakni 328,727 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{menit}^{1/2}$. Nilai fluks terendah ditunjukkan pada gel dispersi padat meloksikam:PVP 1:1 yang disimpan dalam suhu 50°C, yakni 134,594 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{menit}^{1/2}$.

Hasil uji optimasi dengan menggunakan *design expert*, menunjukkan terdapat pada titik tersebut. Berdasarkan optimasi dengan metode desain faktorial ini diperoleh 34 kombinasi jumlah PVP dan suhu penyimpanan yang dapat menghasilkan gel dengan nilai pH, viskositas dan fluks sesuai kriteria yang diinginkan. Rentang PVP yang dapat digunakan adalah 3,9-7,0 sedangkan suhu penyimpanan yang dapat digunakan adalah 25-50°C.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Kombinasi Dispersi Padat Meloksikam-Pvp Dan Suhu Penyimpanan Terhadap Sifat Fisika Kimia Dan Pelepasan Gel Meloksikam Secara In Vitro”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm.,Apt. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
2. Ibu Budipratiwi W, S.Farm., Apt., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lusia Oktora R. K. S. S.F.,M.Sc.,Apt selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik.;
3. Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lina Winarti S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritiknya;
4. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis;
5. PT. Dixa Medica yang telah memberikan bantuan bahan obat kepada penulis.
6. Keluargaku, Bapak, Ibu dan adik-adikku (Sigit, Ana, Diva) serta Arie Widhi Saputra yang telah memberikan pengorbanan yang tak terhingga, perhatian, kasih sayang, tenaga, pikiran, doa dan semangat yang besar pada penulis terutama selama penyusunan skripsi ini;

7. Sahabat-sahabat terbaikku, Aya, Rizka, Bino dan Mia yang memberiku semangat dan menghibur disaat jenuh mengerjakan skripsi;
8. Teman kerja penelitian di laboratorium farmasetika, Dita, Nunung Madura, Nunung Bangil, Asa, Mala, Iwut, Endah, Rosi dan Andreas, terimakasih atas bantuan dan semangat yang diberikan;
9. Anak-anak kost 13 (Nurma, Mama, Ntut, Ela, Riris, Santi, Rima, Titik Sela, Ina dan lain-lain) terima kasih telah mengisi hari-hariku yang sarat akan canda dan tawa;
10. Rekan-rekan seperjuangan angkatan 2009 yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu menjadi sebuah keluarga;
11. Ibu Itus dan Mbak Titin selaku laboran laboratorium farmasetika atas bimbingan dan bantuannya selama ini;
12. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Hanya doa yang dapat penulis panjatkan semoga segala kebaikan dan dukungan yang diberikan kepada penulis mendapat balasan dari Tuhan. Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, September 2013

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tinjauan Dispersi Padat	5
2.1.1 Keuntungan dispersi padat	6
2.1.2 Metode pembuatan dispersi padat	7
2.2 Tinjauan Sediaan Gel	9
2.3 Tinjauan Pelepasan Obat	10
2.4 Tinjauan Stabilitas Obat	11
2.5 Tinjauan Bahan Penelitian	13
2.5.1 Tinjauan Meloksikam	13

2.5.2 Tinjauan PVP	14
2.5.3 Tinjauan Karbopol	14
2.5.4 Tinjauan Propilen Glikol.....	16
2.6 Tinjauan Desain Faktorial	17
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	18
3.1 Rancangan Penelitian	18
3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	18
3.2.1 Alat	18
3.2.2 Bahan.....	18
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	20
3.4 Prosedur Penelitian.....	20
3.4.1 Rancangan formula	20
3.4.2 Pembuatan dispersi padat meloksikam:PVP	21
3.4.3 Pembuatan sediaan gel Meloksikam	21
3.5 Evaluasi sediaan gel	22
3.5.1 Pengaruh suhu terhadap stabilitas gel meloksikam.....	22
3.5.2 Pengamatan organoleptis	22
3.5.3 Pengujian viskositas	23
3.5.4 Pengujian daya sebar.....	23
3.5.5 Pengujian sifat alir gel	23
3.5.6 Pengujian pH.....	23
3.5.7 Pembuatan kurva baku Meloksikam	24
1). Pembuatan larutan dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$	24
2). Penentuan panjang gelombang maksimum Meloksikam	24
3). Pembuatan kurva baku Meloksikam dalam	
larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$	24
3.5.8 Pemeriksaan Pengaruh Basis terhadap Serapan	
Meloksikam dalam Gel	24
3.5.9 Homogenitas	25

3.5.10 Uji pelepasan meloksikam secara <i>in vitro</i>	25
a. Preparasi membran <i>cellophane</i>	25
b. Penyiapan alat uji pelepasan	25
c. Penyiapan sel difusi.....	26
d. Uji pelepasan.....	26
3.6 Analisis Data.....	26
3.6.1 Analisis laju difusi Meloksikam.....	27
3.6.2 Pengujian statistika	27
3.6.3 Analisis desain faktorial	28
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	29
4.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam.....	29
4.2 Pembuatan Gel Meloksikam.....	30
4.3 Hasil Evaluasi Sediaan Gel Meloksikam.....	31
4.3.1 Pengaruh suhu terhadap stabilitas gel meloksikam.....	31
4.3.2 Pengujian organoleptis.....	32
4.3.3 Hasil pengujian viskositas sediaan.....	33
4.3.4 Hasil pengujian daya sebar sediaan.....	37
4.3.5 Hasil pengujian sifat alir gel.	38
4.3.6 Hasil pengujian pH sediaan.....	40
4.3.7 Pembuatan kurva baku Meloksikam.....	43
4.3.7.1 Hasil penentuan panjang gelombang maksimum meloksikam dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$	43
4.3.7.2 Hasil pembuatan kurva baku meloksikam dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$	44
4.3.8 Hasil pengujian pengaruh basis terhadap serapan Meloksikam dalam gel	44
4.2.8 Hasil pengujian homogenitas sediaan	45
4.2.9 Hasil uji pelepasan.....	46

4.4 Hasil Penentuan Daerah Optimum	51
BAB 5. PENUTUP	53
5.1 Kesimpulan	53
5.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	58
LAMPIRAN-LAMPIRAN.....	60

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Pembentukan dispersi padat dengan metode pelarutan.....	8
2.2 Rumus struktur Meloksikam	13
2.3 Rumus struktur povidon (PVP)	14
2.4 Rumus struktur asam akrilat penyusun Carbopol.....	15
2.5 Rumus struktur Propilen Glikol.....	16
3.1 Skema langkah kerja penelitian.....	19
4.1 Foto larutan meloksikam:PVP yang dihasilkan	29
4.2 Sediaan gel meloksikam:PVP yang dihasilkan pada minggu ke-0.....	32
4.3 Hasil sediaan gel dispersi padat meloksikam:PVP minggu ke-4	33
4.4 Histogram nilai viskositas sediaan gel dispersi padat meloksikam:PVP minggu ke-0 dan ke-4.....	35
4.5 <i>Contour plot</i> dan <i>overlay plot</i> viskositas.....	36
4.6 Profil daya sebar sediaan gel dispersi padat meloksikam:PVP minggu ke-0 dan ke-4	38
4.7 Profil rheologi sediaan gel dispersi padat meloksikam:PVP minggu ke-0 dan ke-4	39
4.8 Histogram nilai pH sediaan gel dispersi padat meloksikam:PVP minggu ke-0 dan ke-4	41
4.9 <i>Contour plot</i> dan <i>overlay plot</i> pH.....	42
4.10 Kurva serapan Meloksikam dengan kadar 15,00 ppm dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$	43
4.11 Kurva baku Meloksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$	44
4.12 Perbandingan kurva serapan antara meloksikam dengan basis	45
4.13 Profil Pelepasan formula gel meloksikam:PVP pada minggu ke-0 dan minggu ke-4.....	48
4.14 <i>contour plot</i> dan <i>overlay plot fluks</i>	51
4.15 <i>overlay plot</i> daerah optimum.....	52

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Rancangan formula gel.....	20
3.2 Susunan <i>level</i> faktor berdasarkan desain faktorial.....	21
3.3 Rancangan desain faktorial.....	21
4.1 Hasil rendemen dispersi padat meloksikam:PVP	30
4.2 Komposisi dispersi padat dan suhu penyimpanan sediaan gel meloksikam.....	31
4.3 Hasil pengujian organoleptis gel minggu ke-0.....	32
4.4 Hasil pengujian organoleptis gel meloksikam:PVP minggu ke-4	33
4.5 Hasil pengujian viskositas sediaan gel dispersi padat meloksikam:PVP minggu ke-0 (F1 dan F2) dan minggu ke-4 (F(1),F(a),F(b) dan F(ab)).....	34
4.6 Nilai efek faktor PVP, suhu, dan interaksi keduanya terhadap respon viskositas.....	36
4.7 Hasil pengujian daya sebar sediaan gel dispersi padat meloksikam:PVP minggu ke-0 (F1 dan F2) dan minggu ke-4 (F(1),F(a),F(b) dan F(ab)).....	37
4.8 Tabulasi pengujian sifat alir sediaan gel dispersi padat meloksikam:PVP minggu ke-0 (F1 dan F2) dan minggu ke-4 (F(1),F(a),F(b) dan F(ab)).....	39
4.9 Hasil pengujian pH sediaan gel dispersi padat meloksikam:PVP minggu ke-0 (F1 dan F2) dan minggu ke-4 (F(1),F(a),F(b) dan F(ab)).....	40
4.10 Nilai efek faktor PVP, suhu, dan interaksi keduanya terhadap respon pH.....	42
4.11 Hasil perhitungan kadar meloksikam minggu ke-0 (F1 dan F2) dan minggu ke-4 (F(1),F(a),F(b) dan F(ab)).....	46
4.12 Hasil perhitungan fluks pelepasan dalam setiap formula pada minggu ke-0 (F1 dan F2) dan minggu ke-4 (F(1),F(a),F(b) dan F(ab)).....	47
4.17 Nilai efek faktor PVP, suhu dan interaksi keduanya terhadap respon fluks.....	50

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Hasil Pengujian Daya Sebar	60
A.1 Tabulasi hasil diameter sebar gel pada pengujian daya sebar gel F1	60
A.2 Tabulasi hasil diameter sebar gel pada pengujian daya sebar gel F2	61
A.3 Tabulasi hasil diameter sebar gel pada pengujian daya sebar gel F(1)	61
A.4 Tabulasi hasil diameter sebar gel pada pengujian daya sebar gel F(a).....	61
A.5 Tabulasi hasil diameter sebar gel pada pengujian daya sebar gel F(b)	62
A.6 Tabulasi hasil diameter sebar gel pada pengujian daya sebar gel F(ab).....	62
B. Hasil Viskositas Gel pada Pengujian Sifat Alir.....	62
B.1 Tabulasi hasil viskositas gel pada pengujian sifat alir minggu ke-0.....	62
B.1 Tabulasi hasil viskositas gel pada pengujian sifat alir minggu ke-4.....	63
C. Hasil Pembuatan Kurva Baku Meloksikam.....	63
C.1 Tabulasi hasil serapan Meloksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 pada penentuan panjang gelombang maksimum	63
C.2 Hasil pengukuran serapan kurva baku Meloksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05.....	63
C.3 Kurva serapan basis gel karbopol dan gel dispersi padat meloksikam:PVP	64
D. Hasil Pengujian Homogenitas	65

D.1	Tabulasi hasil serapan meloksikam pada pengujian homogenitas minggu ke-0	65
D.2	Tabulasi hasil serapan meloksikam pada pengujian homogenitas minggu ke-4.....	65
E.	Hasil Pengujian Pelepasan Meloksikam.....	67
E.1	Hasil pengujian pelepasan meloksikam pada sediaan gel F1	67
E.2	Hasil pengujian pelepasan meloksikam pada sediaan gel F2	69
E.3	Hasil pengujian pelepasan meloksikam pada sediaan gel F(1)	71
E.4	Hasil pengujian pelepasan meloksikam pada sediaan gel F(a).....	73
E.5	Hasil pengujian pelepasan meloksikam pada sediaan gel F(b)	75
E.6	Hasil pengujian pelepasan meloksikam pada sediaan gel F(ab).....	77
E.7	Contoh perhitungan massa meloksikam tertransport.....	79
F.	Hasil Analisis Data	80
F.1	Hasil uji analisis data viskositas	80
F.2	Hasil uji analisis data pH.....	82
F.3	Hasil uji analisis data fluks	84
F.4	Contoh nilai perhitungan efek faktor terhadap respon.....	84
F.3	Hasil optimasi	87
G.	Foto Alat dan Pengujian Pelepasan	88
H.	Sertifikat Analisis Meloksikam	91