



FORMULASI MELOKSIKAM DALAM BENTUK KOYO SEBAGAI ANALGESIK DAN ANTIINFLAMASI

FORMULATION OF TRANSDERMAL PATCH MELOXICAM AS ANALGESIC AND ANTIINFLAMATORY

Masyithah Suhaitamy^{1*}, Citra Sari Dewi Siregar¹

¹Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Kesehatan Helvetia, Medan, Sumatera Utara, Indonesia
No. Hp: +6285270817581
Email: masyithahsuhaitamy@helvetia.ac.id

ABSTRAK

Meloksikam digunakan sebagai antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang memperlambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Rute pemberian yang umum digunakan secara oral untuk mengobati beberapa penyakit reumatik, seperti artritis reumatoid (RA), osteoarthritis, nyeri punggung bawah, dan beberapa penyakit sendi lainnya. Namun, penggunaan meloksikam secara oral bisa mengakibatkan dampak gastrointestinal misalnya perdarahan, tukak lambung, mual, serta muntah. Untuk menghindari efek samping ini, namun dalam penelitian ini meloksikam diformulasikan menjadi dispersi padat patch transdermal (koyo). Pembuatan patch (koyo) transdermal meloksikam menggunakan larutan polimer yaitu hidroksipropil metilselulosa:etil selulosa:polivinil pirolidon beserta perbandingan terfokus pada peningkatan permeasi (*enhancer*) yaitu propilen glikol. Konsentrasi yang digunakan yakni F1 10%; F2 20%, serta F3 30%. Patch transdermal meloksikam yang telah dibuat dengan cara di eskekusi berdasarkan bermacam kriteria fisikokimia, organoleptik, kekebalan, keseragaman bobot, ketahanan lipatan, kadar air, dan sifat pengembangan. Interaksi antara zat aktif meloksikam serta polimer dianalisis menerapkan FTIR, struktur kristal dianalisis dengan difraksi sinar-X, dan penetrasi obat secara in-vitro (sel difusi Franz). Formula terbaik dievaluasi secara in vivo guna menimbangkan kegiatan analgesik serta antiinflamasinya menggunakan gel yang beredar di pasaran.

Hasil pengujian Patch transdermal dispersi padat meloksikam dengan tiga formula yakni memiliki warna kuning, tak memiliki bau, permukaannya kering serta rata, ketebalannya antara 0,0193 sampai 0,0212 cm, keseragaman bobot bobot 98,88 sampai 123,26 mg, ketahanan lipat 370 hingga 375 kali, kadar air 2,094 sampai 2,410% serta pengembangan 7,49 sampai 19,10%. Hasil penetrasi tertinggi dari F3 Patch transdermal dispersi padat meloksikam dengan penetrasi pada menit ke-480 mempunyai % penetrasi yakni 86,453%, nilai AUC sebanyak 1867,303 (% menit), oleh karena itu jika disimpulkan bahwa perbandingan konsentrasi propilen glikol sebagai enhancer memiliki pengaruh melepaskan obat secara transdermal. Hasil analisis menggunakan FTIR menampilkan terdapat interaksi zat aktif meloksikam dengan polimer. Efek analgetik F3 terkuat di menit ke-260 yakni 61,98 (detik), sebaliknya gel natrium diklofenak dalam menit ke-240 yaitu 43,51 (detik) dan persentase penghambatan antiinflamasi pada menit ke-480 yaitu 90,10%, dibandingkan gel natrium diklofenak pada menit ke-480 yakni 64,61%. Koyo transdermal meloksikam (F3) memiliki dampak terapi analgesik serta antiinflamasi yang lebih baik dari pada formulasi lain serta gel natrium diklofenak.

Kata kunci: Meloksikam, koyo, analgesic dan antiinflamasi

ABSTRACT

Meloxicam is used as a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that inhibits the enzyme cyclooxygenase-2 (COX-2). The most common route of administration is orally to treat several rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis, low back pain, and several other joint diseases. However, oral use of meloxicam can cause gastrointestinal side effects such as bleeding, gastric ulcers, nausea, and vomiting. To avoid these side effects, in this study, meloxicam was formulated into a solid dispersion transdermal patch. Meloxicam transdermal patches were made using a polymer mixture of hydroxypropyl methylcellulose: ethyl cellulose: polyvinyl pyrrolidone with a permeation enhancer concentration ratio of propylene glycol. The concentrations used were F1 10%; F2 20%, and F3 30%. The meloxicam transdermal patches that had been made were evaluated based on various physicochemical parameters, organoleptic, thickness, weight uniformity, fold resistance, water content, and swelling properties. The interaction between the



active substance of meloxicam and the polymer was analyzed using FTIR, the crystal structure was analyzed by X-ray diffraction, and drug penetration was analyzed in vitro (Franz diffusion cell). The best formula was evaluated in vivo to compare its analgesic and anti-inflammatory activities with gels on the market.

The test results of the meloxicam solid dispersion transdermal patch with three formulas are yellow, odorless, the surface is dry and flat, the thickness is between 0.0193 to 0.0212 cm, the weight uniformity is 98.88 to 123.26 mg, the folding resistance is 370 to 375 times, the water content is 2.094 to 2.410% and the swelling is 7.49 to 19.10%. The highest penetration result of the F3 meloxicam solid dispersion transdermal patch with penetration at the 480th minute has a penetration % of 86.453%, an AUC value of 1867.303 (% minute), therefore it is concluded that the comparison of the concentration of propylene glycol as an enhancer affects the release of the drug transdermally. The results of the analysis using FTIR showed no interaction of the active substance meloxicam with the polymer. The highest analgesic effect of F3 was at 260 minutes, namely 61.98 (seconds), while the diclofenac sodium gel at 240 minutes was 43.51 (seconds) and the percentage of anti-inflammatory inhibition at 480 minutes was 90.10%, while the diclofenac sodium gel at 480 minutes was 64.61%. Meloxicam transdermal patch (F3) has better analgesic and anti-inflammatory therapeutic effects than other formulas and diclofenac sodium gel.

Key words: *Meloxicam, transdermal patch, analgesic and anti-inflammatory*

PENDAHULUAN

Saat ini Transdermal Drug Delivery System (TDDS) pendekatan yang menjanjikan dalam system pengiriman obat baru. Rute pemberian obat secara transdermal memiliki keunggulan dibandingkan injeksi dan rute oral cara pemberiannya mengurangi rasa sakit, meningkatkan kepatuhan pasien, dan menghindari metabolisme lintas pertama (K., 2012) Rute pemberian secara transdermal telah jadi fokus paling sukses serta inovatif untuk penelitian pada penghantaran obat. Salah satu bentuk sediaan transdermal disediakan dalam bentuk sediaan patch. Koyo (patch) adalah bentuk sediaan yang bertujuan untuk mengangkut obat melalui kulit ke sirkulasi darah (pelepasan secara sistemik). Dalam sistem ini (transdermal drug delivery), reservoir obat dienkapsulasi dalam kompartemen yang dibentuk dari obat. Dengan lapisan pendukung kedap air peningkat penetrasi dan membran polimer pengontrol laju dengan metode disperse padat. Dispersi padat terdiri dari dua kompartemen yang berbeda yaitu matriks hidrofilik dan hidrofobik. Dalam kompartemen reservoir obat, partikel obat terdispersi atau tersuspensi dalam matriks polimer padat (bentuk kristal ataupun amorf). Diharapkan bahwa sistem penghantaran obat transdermal dapat dirancang untuk memasukkan obat pada tingkat yang sesuai untuk mempertahankan tingkat obat plasma yang sesuai untuk kemanjuran terapeutik, tanpa penundaan berkala ke dalam konsentrasi plasma yang akan menyertai toksisitas atau kurangnya efek terapi yang selalu berefek samping yang tak diharapkan. Jika terjadi kendala dalam pengobatan transdermal patch ini akan mudah dihentikan dengan pelepasan patch dari kulit. Hilangnya bioavailabilitas karena metabolisme hepatic lintas pertama dan degradasi enzimatis di saluran pencernaan yang terlihat



dengan pemberian obat oral dihindari, yang memungkinkan untuk menggunakan dosis obat yang lebih rendah untuk mencapai efek terapeutik.

Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) memiliki beberapa efek terapeutik, diantaranya anti inflamasi, anti piretik dan analgesik. Penggunaan OAINS dipilih pada kasus nyeri akut paska trauma atau nyeri kronis pada osteoarthritis dan rheumatoid arthritis, karena OAINS memiliki potensi analgesik dan efek anti inflamasi yang baik (Pinandita et al., 2018)

Inflamasi adalah suatu reaksi protektif yang bertujuan menghilangkan organisme penyebab cedera maupun akibat dari cedera. Pada kegiatan terjadinya inflamasi, dimana senyawa radikal bebas dihasilkan. Radikal bebas bisa mengakibatkan rusaknya jaringan yang memicu biosintesis asam arakidonat jadi prostaglandin sebagai mediator inflamasi. Mekanisme kerja antiinflamasi yaitu pada system saraf perifer yang memperkambat pelepasan mediator hingga aktivitas enzim siklooksigenase terhambat serta sintesis prostaglandin tak terjadi. Obat analgetik bekerja dengan berbagai cara dalam sistem saraf perifer dan pusat.

Meloksikam sebagai antiinflamasi digunakan pada pengobatan sendi meliputi rheumatoid arthritis serta osteoarthritis dalam kategori akut ataupun kronik. sistem kerja dalam meloksikam yakni lebih lambat cyclooxygenase 2 (COX-2) daripada cyclooxygenase 1 (COX-1) maka dari itu konversi asam arakhidonat jadi PGG₂ bermasalah. Meloxicam dan OAINS lainnya diberi selama masa inflamasi (2-7 hari) guna membatasi efek dari aktivitas inflamasi itu. Meloksikam terdapat pada pengelompokan Biopharmaceutical Classification System (BCS) kelas II mempunyai permeabilitas tinggi serta campuran rendah yakni meloksikam praktis tak larut air (Najih et al., 2021) maka dari itu kajian ini akan memaparkan perihal persiapan transdermal patch meloksikam dengan metode disperse padat dengan aktivitas analgesic dan antiinflamasi.

ALAT DAN BAHAN

Berang-barang yang diterapkan pada kajian tersebut adalah Meloksikam (PT. Kimia Farma Tbk), Gel natrium diklofenak[®] (Sanbe), Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) (Dowchemical Pacific (Singapore) Private Limited), Polivinilpirolidon (Nanhang Industrial Co., Ltd, China), Etil selulosa (Dowchemical Pacific (Singapore) Private Limited), Propilen glikol (Merck), Natrium Hidroksida (Merck), Kalium dihidrogen fosfat (Merck), Kalium Bromida (Merck), λ-karagenan (Sigma-Aldrich), Etanol (Merck), Diklorometana (Merck), Akuades (Brataco).

METODE

Pembuatan transdermal patch meloksikam dengan metode disperse padat

Tabel 1. formula *transdermal patch* dispersi padat meloksikam

Komposisi	Formula		
	F1	F2	F3
Meloksikam	0,135	0,135	0,135
HPMC	32	32	32
EC	32	32	32
PVP	32	32	32
Propilen Glikol	9,6	19,2	28,8
Jumlah (mg)	105,7	115,3	124,9

Keterangan:

F 1;2;3 : Konsentrasi *enhancer* (propilen glikol berturut-turut 10%, 20%, 30%)

Transdermal patch meloksikam dibuat dengan metode pelarutan, yaitu zat aktif meloksikam dilarutkan dalam campuran pelarut diklorometana:etanol sebanyak (5ml), ditambahkan polimer (HPMC-ECP-PVP) diaduk menggunakan stirrer hingga homogen. Ditambahkan propilen glikol serta dicampur kembali memakai stirrer hingga homogen. Kemudian cairan yang berasal dari tuangan pada cetakan yang telah memiliki lapisan aluminium foil. Pelarut dibiarkan menguap dalam suhu 32°C dalam rentan waktu 1 hari kemudian dilakukan evaluasi patch.

Evaluasi karakteristik *transdermal patch* dispersi padat meloksikam

Organoleptis

Pengamatan organoleptis yang dilaksanakan meliputi bau warna, serta permukaan *patch* Uji ketebalan sebagai ketebalan seragam film yang diinginkan, ketebalan film diukur di tiga tempat yang berbeda menggunakan mikrometer, dan nilai rata-rata dihitung

Uji keseragaman bobot

Keseragaman bobot diuji dengan cara memilih lima buah *patch* secara acak dan ditimbang bobot tiap-tiap *patch* lalu di jumlahkan nilai rata-rata

Ketahanan lipat

Uji ini dilaksanakan guna mendapati kelenturan dalam kerapuhan film transdermal. Uji ketahanan lipatan dilaksanakan dengan melipat film berulang kali dalam tempat yang sama



hingga film itu patah. Hasil yang diperoleh tersebut dianggap menjadi nilai ketahanan pada lipatan.

Uji pengembangan patch

Tes ini dilakukan untuk memeriksa pengembangan *patch* karena adanya polimer. Pengukuran pengembangan patch dilakukan dengan cara meletakkan patch dari setiap formula berukuran 2x2 cm² ke dalam cawan petri yang telah berisi larutan dapar fosfat dengan pH 7,4. Sebelum menakar, bobot patch dikeringkan terlebih dahulu menggunakan tisu. Proses penimbangan berlangsung setiap 5 menit hingga diperoleh berat yang stabil. Tingkat pengembangan dihitung menggunakan rumus yang ada.

Kandungan lembab (*Moisture content*)

Patch yang telah disiapkan, masing – masing ditimbang (bobot awal) serta melakukan penyimpanan pada desikator yang berisi silika gel selama satu hari. *Patch* kemudian diitung kembali (bobot akhir)

Pemeriksaan X-Ray Diffraction (XRD).

Kondisi fisik dari serbuk meloksikam, polimer serta meloksikam yang telah bercampur ke dalam matrik polimer dapat ditentukan dengan uji XRD. Matriks patch yang terbentuk dari metode *solvent evaporation* merupakan salah satu metoda pembuatan dispersi padat. Melalui uji XRD ini, akan terlihat apakah bentuk dari meloksikam berubah atau tidak. Meloksikam merupakan senyawa yang sukar larut dalam air dengan serbuk berbentuk kristal. Campurannya dengan polimer memungkinkan terjadinya perubahan bentuk kristal menjadi amorf yang bersifat mudah larut dalam air. Sampel sebanyak 1000 mg diuji dengan cara menggunakan D8 Advanced X-ray difraktometer (Bruker AXS GmbH, Jerman). Sampel diberi sinar radiasi Cu K α di bawah tegangan 40 kV dan arus 40 mA. Sampel dianalisa dalam sudut 2 θ dengan rentang 2° hingga 40° dalam waktu 0,3 detik

Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR)

Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR) diperoleh menggunakan spektrofotometer FT-IR. Sampel zat aktif meloksikam, polimer HPMC, polimer EC, polimer PVP dan dispersi padat meloksikam, masing-masing dicampur kalium bromida kemudian diberikan tekanan pada serbuk sebesar 5 ton selama 5 menit menggunakan penekanan hidrolik. Pengukuran persen transmittan menggunakan bilangan gelombang 400-4000 cm⁻¹



Pengujian penetrasi in-vitro

Pernyiapan Membran Biologis

Dalam studi ini, digunakan kulit dari kelinci jantan yang memiliki berat antara 1,5 hingga 2 kilogram. dilakukan pencukuran pada daerah perut kelinci memakai pisau cukur. Pencukuran dilaksanakan 24 jam sebelum kulit digunakan agar kondisi kulit sesuai lingkungan. Sebelum dilakukan pemotongan kulit kelinci, kelinci dibius terlebih dahulu menggunakan kloroform serta kulit pada perut dipotong menggunakan pisau bedah. Kotoran lemak yang ada dibersihkan, dicuci dengan air murni, dibungkus dengan foil aluminium, dan disimpan segera dalam lemari pembeku sampai eksperimen dilakukan. Pada saat penggunaan, dilakukan perendaman kulit menggunakan larutan NaCl 0,9% selama 24 jam

Uji penetrasi *transdermal patch* secara in-vitro

Uji penetrasi dilaksanakan dengan memakai sel difusi franz tipe horizontal. Bagian kompartemen donor diletakkan sediaan *transdermal patch* meloksikam. Membran pemisah kompartemen donor serta kompartemen reseptor ialah kulit kelinci. Membran ditempatkan antar departemen donor serta departemen reseptor dengan sisi dermis pada kompartemen reseptor. Kompartemen reseptor berisi larutan dapar fosfat Ph 7,4 sebanyak 5 ml serta diaduk dengan pengaduk *magnetic stirrer* pada suhu $37 \pm 0,5$ °C. Pengamatan dilakukan selama 8 jam dan sampel diambil pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 dan 480 setiap kali mengambil *sample* sebanyak 1 ml dilaksanakan dengan menambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4 senilai 1 ml. Pengambilan *sample* dipindahkan ke labu tertakar 10 ml serta ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4 hingga mencapai garis tanda. Serapan diukur dalam panjang gelombang serapan maksimal dan ditentukan jumlah obat yang terpenetrasi.

Pengujian efek analgesik dengan metode plantar test

Tikus putih laki-laki senilai 27 ekor sebagai hewan uji dikelompokkan menjadi 3 bagian dengan jumlah tiap-tiap 9 ekor dengan cara acak, yaitu:

Kelompok I : diberikan *transdermal patch* tanpa zat aktif meloksikam (kontrol negatif)

Kelompok II : gel natrium diklofenak merek dagang (Flamar[®])

Kelompok III : *transdermal patch* dispersi padat meloksikam (F3)

Prinsip dari uji coba ini ialah mengamati waktu reaksi tikus yang ditempatkan dalam tempat plantar serta yang dipanaskan menggunakan generator inframerah bergerak. Pemanasan dilakukan pada telapak kaki tikus, dan respons dari hewan uji bisa menarik menarik ataupun menjilat kaki.

Pengujian Efek antiinflamasi dengan metode *paw edema*

Pengujian antiinflamasi dari *transdermal patch* dispersi padat meloksikam dilakukan dengan menginduksi λ -karagenan pada telapak kaki tikus putih laki-laki sebanyak 27 ekor kelompok pengujian terbagi menjadi 3 bagian dengan jumlah 9 ekor dengan cara acak, yaitu:

Kelompok I : diberikan *transdermal patch* tanpa zat aktif meloksikam (kontrol negatif)

Kelompok II : gel natrium diklofenak merek dagang (Flamar[®])

Kelompok III : *transdermal patch* dispersi padat meloksikam (F3)

Analisis Statistik

Dari hasil uji efek analgesik dan antiinflamasi dianalisis dengan menggunakan perangkat lunak IBM SPSS Statistics 21. Kemudian, analisis dilakukan melalui cara One Way ANOVA untuk mengidentifikasi perbedaan rata-rata antar kelompok. Jika ditemukan adanya perbedaan, diuji lebih lanjut dengan uji Post Hoc Tukey HSD guna mengamati perbedaan yang signifikan antara perilakunya.

Uji Iritasi

Pengujian iritasi *transdermal patch* dilakukan menggunakan metode *draize test*. Hewan uji yang dipakai ialah tikus Galur Wistar berat 180 hingga 200 gram. Tikus terlebih dahulu dicukur bagian punggung sebelum diaplikasikan *transdermal patch*. Kelompok pengujian dibagi jadi 2 kelompok yakni,

kelompok 1: (kontrol, diberikan larutan formalin (0,8%))

kelompok 2: (diberikan *transdermal patch* dispersi padat meloksikam),

Patch yang diaplikasikan pada kulit tikus berukuran $2 \times 2 \text{ cm}^2$. kemudian dilakukan pengamatan pada area kulit tikus untuk melihat terjadinya eritema setelah 2, 4 dan 8 jam setelah pengaplikasian. Skor eritema dicatat tergantung pada tingkat eritema:

Tidak ada eritema = 0

Eritema ringan = 1 (merah muda hampir tidak terlihat)

Eritema sedang = 2 (merah muda gelap)

Eritema sedang hingga berat = 3 (merah terang)

Eritema berat = 4 (kemerahan ekstrem)

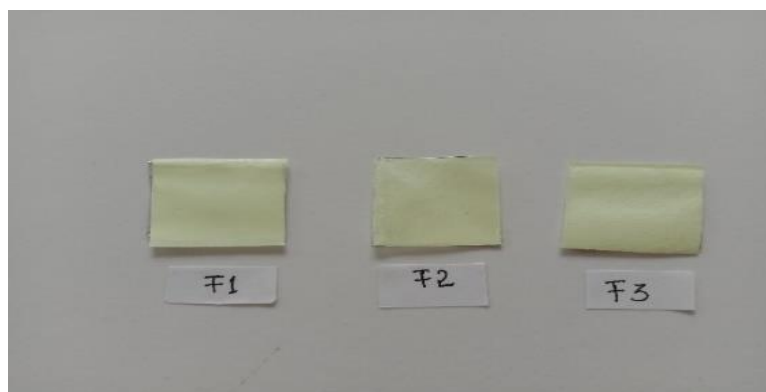
HASIL DAN PEMBAHASAN

Formulasi *Transdermal Patch* Dispersi Padat Meloksikam

Transdermal patch meloksikam diterapkan menggunakan metode pelarutan, yaitu zat aktif meloksikam dilarutkan dalam campuran pelarut diklorometana:etanol sebanyak (5ml), ditambahkan polimer (HPMC-ECP-PVP). Polimer Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) bersifat hidrofilik, penggunaannya dalam sediaan dikarenakan gampang terhidrasi air, sehingga segera mengembang serta mempercepat pelepasan obat dari basisnya (Adikusumo et al., 2015) Polimer etil selulosa (EC) merupakan polimer yang tidak memiliki karakteristik mengembang namun mempunyai *barrier* film yang kokoh hingga akan mendapatkan persediaan *patch* yang bagus dan memiliki fungsi guna mengatur ataupun menahan lepasnya obat, hingga obat tersebut bisa dipakai dalam rentan waktu yang panjang. Polimer polivinilpirolidon (PVP) adalah polimer hidrofilik yang bisa mengoptimalkan mengakhiri obat untuk membuat pori serta menghalangi kristalisasi obat pada matriks. Polimer yang ditambahkan dicampur menerapkan stirrer hingga homogen. Ditambahkan propilen glikol, variasi konsentrasi *enhancer* digunakan untuk meningkatkan permeasi obat melalui kulit, kemudian propilen glikol dicampur kembali memakai stirrer hingga homogen. Campuran yang digunakan dituang ke pada cetakan yang telah ditutupi dengan aluminium foil. campuran dibiarkan menguap dalam suhu 40°C rentan waktu 24 jam.

Hasil Evaluasi Karakteristik *Transdermal Patch* Dispersi Padat Meloksikam

Hasil transdermal patch berwarna kuning dan berukuran 2x2 cm. Warna kuning dari berasal dari zat aktif meloksikam. Warna kuning yang tersebar merata pada permukaan patch menunjukkan bahwa zat aktif meloksikam tersebar dengan rata pada seluruh permukaan patch.



Gambar 1. Hasil pengamatan visual *patch* meloksikam



Pengamatan yang dilakukan pada formula 1 dan 2 menunjukkan hasil permukaan yang rata dan kering, sedangkan dalam formula 3 menunjukkan hasil permukaan yang rata dan sedikit basah. Hal disebabkan oleh penggunaan *enhancer* (propilen glikol) yang lebih banyak yakni 30% dari total jumlah polimer dan zat aktif. Propilen glikol memiliki sifat higroskopik yang bisa menjaga embun dari lingkungan, makadari itu bisa mengoptimalkan kelembaban hasil organoleptis.

Uji Ketebalan

hasil menunjukkan bahwa ketebalan patch pada uji coba ini antar 0,0194–0,0212 cm, capaian hasil uji pada tiap formula memaparkan adanya $F_3 > F_2 > F_1$. Formula 1 mempunyai average tebal serta SD $0,0193 \pm 0,0001$, formula 2 mempunyai rata-rata ketebalan dan SD $0,0203 \pm 0,0001$. Formula 3 mempunyai rata-rata ketebalan dan SD $0,0212 \pm 0,0002$. Kecilnya nilai SD dari ke 3 formula menampilkan bahwa ketebalan *patch* dari tiap tiap formula adalah selaras. Faktor yang memiliki prngaruh dalam perbedaan tebalnya antar formula yakni adanya sifat fisika kimia pada polimer yang disusun. Pada formula 3 mempunyai nilai ketebalan yang sangat tinggi daripada formula 1 dan 2. Fenomena tersebut disebabkan dalam formula 3 menerapkan *enhancer* (propilen glikol) dalam jumlah paling banyak. *Enhancer* (propilen glikol) mempunyai sifat higroskopis, hingga akan akan mengikat uap air dilingkungan, sehingga *patch* yang dihasilkan lebih tebal (Syarifah et al., 2023)

Keseragaman Bobot

Hasil menampilkan bahwa bobot rata-rata dari tiap-tiap patch dari rentan $98,88 \pm 0,258844$ sampai $123,26 \pm 0,384708$ mg. Kurangnya bobot kesediaan disebabkan terdapat bahan yang tertinggal dalam aktivitas pelarutan serta menuangkan ke cetakan. terdapat variasi berat pada peyediaan juga sangat didominasi dengan sifat fisika kimia polimer yang diterapkan. Berdasarkan capaian pengujian masing-masing formula menampilkan bahwa $F_3 > F_2 > F_1$, pada formula 3 mempunyai *average* berat paling tinggi, hal ini disebabkan pada formula 3 menampilkan *enhancer* (propilen glikol) dengan konsentrasi yang sangat tinggi.

Ketahanan Lipat

Penggunaan propilen glikol sebagai *plasticizer* memperlihatkan ketahanan lipatan yang baik dari setiap formula. Adanya perbedaan bentuk visual bisa mengakibatkan perbedaan daya ketahanan lipat dari sediaan *patch*. Formula 1 memiliki nilai rata-rata ketahanan lipat sebesar



331±1,15. Formula 2 memiliki nilai rata-rata ketahanan lipat sebesar 356±2,52, Formula 3 memiliki nilai rata-rata ketahanan lipat sebesar 375±3,06. Hasil ketahanan lipat formula 1, 2 serta 3 sudah selaras persyaratan, ialah polimer nggak rusak dengan dilipat sampai 300x (Kouchak & Azarpanah, 2015)

Kandungan Kelembaban (*Moisture Content*)

Suatu tambalan dianggap baik jika tambalan tersebut kering dan mengandung sedikit air, yang akan membuat stabilitas tambalan tersebut sangat baik. Kadar air yang ditetapkan adalah antara 1 hingga 10% (Kumar et al., 2018). Hasil pengujian persen kandungan kelembapan menampilkan bahwa seluruh tambalan dari setiap formula telah memenuhi rentang yang telah ditentukan. Beberapa elemen yang dapat memengaruhi kandungan kelembapan adalah karakteristik fisikokimia dari bahan yang dipakai, meliputi polimer serta plasticizer. *Plasticizer* yang dipakai yakni propilen glikol yang memiliki sifat hidrofilik, serta formula menggunakan polimer PVP serta HPMC yang memiliki sifat hidrofilik, hingga bahan-bahan tersebut dapat mengoptimalkan nilai *moisture content* (Adikusumo et al., 2015)

Pengembangan (*swelling*)

Persen derajat pengembangan dari masing-masing formula *patch* didapatkan hasil derajat pengembangan terbesar adalah $F3 > F2 > F1$. Adanya mengoptimalkan bobot sesudah dilaksanakan perendaman beberapa waktu dalam medium dapar fosfat pH 7,4 mengakibatkan adanya absorpsi air. berdasarkan mengamati persen derajat pengembangan menampilkan bahwa semakin lama waktu perendaman akan meningkatkan derajat pengembangan *patch*. Penggunaan propilen glikol yang bersifat higroskopis mampu mengikat air bersamaan dengan peningkatan waktu perendaman (Adikusumo et al., 2015)

Hasil Uji XRD

Spektrum dari polimer hidroksipropil metilselulosa, etil selulosa dan polivinilpirolidon menunjukkan intensitas puncak yang sedikit. Spektrum yang dihasilkan pada *transdermal patch* dispersi padat meloksikam menunjukkan tidak adanya pengurangan intensitas puncak dari meloksikam, terlihat beberapa puncak tajam yang sama dengan obat meloksikam, hal ini menunjukkan bahwa meloksikam tidak mengalami perubahan dari bentuk kristal menjadi lebih amorf, namun meloksikam telah dibungkus dalam polimer hidrofilik dan hidrofobik, sehingga



pelepasan obat dikontrol oleh polimer yang lebih amorf yang dapat gampang larut pada air, semakin gampang obat larut pada air maka proses difusi obat untuk penetrasi semakin baik (Kouchak & Azarpanah, 2015)

Pengujian Inkompabilitas

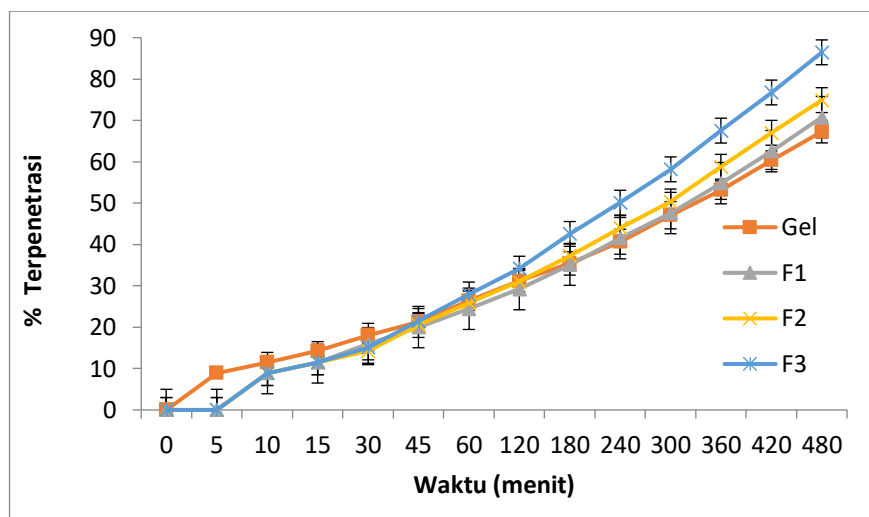
Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR)

Pada zat aktif meloksikam menunjukkan adanya regangan dalam bilangan gelombang 3375,43 cm^{-1} menampilkan ada gugus N-H, regangan dalam bilangan 2916,37 cm^{-1} menampilkan adanya gugus $-\text{CH}_3$, dalam bilangan 2117,84 cm^{-1} menampilkan terdapat adanya gugus $\text{C}\equiv\text{C}$ pada bilangan 1585,49 cm^{-1} menampilkan adanya gugus $\text{C}=\text{C}$ aromatik, pada bilangan 1392,61 cm^{-1} menampilkan adanya gugus $-\text{CH}_3$, pada angka 1149,57 cm^{-1} memaparkan adanya gugus S-O, pada angka 1076,28 cm^{-1} menampilkan adanya gugus C-O, pada bilangan 717,52 cm^{-1} sampai 891,11 cm^{-1} menampilkan adanya gugus $\text{C}=\text{H}$ (Zakir et al., 2023) Pada dispersi padat meloksikam menunjukkan adanya regangan pada bilangan 3290,56 cm^{-1} sampai 3552,88 cm^{-1} memaparkan terdapat adanya gugus O-H, pada bilangan 3460,30 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus N-H, pada bilangan 2873,94 cm^{-1} sampai 3051,39 cm^{-1} adanya gugus $-\text{CH}_3$, pada bilangan 2121,70 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus $\text{C}\equiv\text{C}$, pada bilangan 1454,33 cm^{-1} sampai 1535,34 cm^{-1} menampilkan adanya gugus $\text{C}=\text{C}$ aromatic, pada bilangan 1172,72 cm^{-1} sampai 1153,43 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus S-O, pada bilangan 1053,13 cm^{-1} sampai menetapkan adanya gugus C-O dan pada bilangan 721,38 cm^{-1} sampai 941,26 cm^{-1} menampilkan adanya gugus $\text{C}=\text{H}$ (Zakir et al., 2023) berlandaskan uraian di atas menunjukkan bahwa tidak terjadinya reaksi antara bahan obat meloksikam dengan polimer HPMC, EC dan PVP.

Pengujian Secara In-Vitro

Uji Penetrasi Transdermal Patch dispersi padat meloksikam secara in-vitro

Pengujian penetrasi dilaksanakan guna tahu nominal meloksikam yang terpenetrasi. Pengujian ini dilaksanakan dengan menggunakan difusi sel franz tipe horizontal dan lalu dianalisa dengan spektrofotometri UV-Vis dalam panjang gelombang 271 nm. Penentuan penetrasi diawali dengan menentukan jumlah kumulatif meloksikam yang terpenetrasi, dihitung dari konsentrasi yang didapatkan tiap waktu ($\mu\text{g/mL}$) dikalikan dengan faktor pengenceran (10 mL), lalu dikali dengan media dalam sel difusi (5 mL). Capaian dari uji penetrasi meloksikam *patch* dengan cara in vitro bisa dilihat pada gambar



Gambar 2. Grafik uji penetrasi *transdermal patch* meloksikam secara in vitro

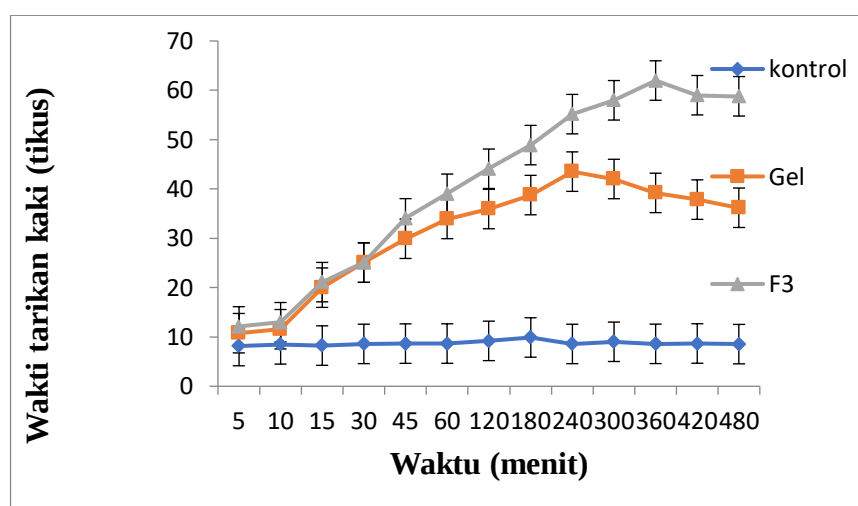
Hasil uji penetrasi menunjukkan bahwa penetrasi yang paling tinggi ditunjukkan pada F3 yang mengandung propilen glikol paling banyak yaitu 30% dengan jumlah penetrasi 86,453%. Jumlah penetrasi pada F2 adalah 74.899%, jumlah penetrasi pada F1 adalah 70.773% dan Gel Flamar yang digunakan sebagai pembanding menunjukkan hasil penetrasi sebesar 67,274%. Uji penetrasi dilakukan selama 480 menit (8 jam), dari semua sediaan yang diuji penetrasi adalah $F3 > F2 > F1 > \text{Gel}$.

Etil selulosa merupakan polimer netral yang hidrofobik, matriks etil selulosa akan memberi rintangan guna penetrasi cairan kedalam matriks, yang diakibatkan difusi obat akan dengan lambat. Polimer PVP dan HPMC adalah polimer hidrofilik yang bisa mengoptimalkan pelepasan obat, dengan tidak adanya *rate controlling* membrane, polimer hidrofilik akan melepas obat dengan mudah selama uji disolusi (Zakir et al., 2023) Kombinasi HPMC-EC-PVP menunjukkan penetrasi *transdermal patch* dispersi padat dapat dikendalikan. EC dengan fungsi guna membatasi pelepasan dengan menghalangi penetrasi cairan kedalam matriks (Syarifah et al., 2023)

Berdasarkan hasil area dibawah kurva (*Area Under The Curve* atau AUC) persenan kumulatif meloksikam terpenetrasi tersebut AUC diperoleh hasil $F3 > F2 > F1 > \text{Gel}$. Semakin besar nilai AUC yang diperoleh menunjukkan bahwa zat aktif meloksikam terlepas semakin besar, sehingga dapat meningkatkan efek terapi. Berdasarkan hasil statistik diperoleh F3 berbeda signifikan dengan F2-F1-Gel.

Hasil Uji Efek Analgesik

Metode pengujian analgesik yang diterapkan dalam percobaan ini adalah metode plantar test *Infrared* (IR). Respon nyeri setelah diinduksi panas *infrared* dalam tikus ditampilkan dengan menjilat kaki atau mengangkat kaki. Analisis dilaksanakan dengan cara membandingkan waktu yang dibutuhkan hewan uji guna menahan pemanas dari *infrared*, setelah pemberian *transdermal patch* dispersi padat meloksikam (F3) dibandingkan dengan gel natrium diklofenak merek dagang (gel Flamar[®]). Data pengujian efek analgesik untuk mengetahui waktu respon nyeri terhadap induksi *infrared*.



Gambar 3. Waktu respon nyeri terhadap induksi *infrared*

Berdasarkan pengujian analgesik metode plantar test *infrared* dapat dilihat bahwa semakin lama waktu respon nyeri terhadap rangsangan *infrared*, maka semakin tinggi efek analgesiknya. Dari pengamatan selama 480 menit, *transdermal patch* dispersi padat meloksikam (F3) mempunyai puncak tertinggi efek analgesik pada menit ke-360 yakni 61,98 detik, sebaliknya gel natrium diklofenak (Flamar[®]) mempunyai puncak tertinggi efek analgesik dalam menit ke-240 yakni 43,51 detik.

Kelompok kontrol tidak menunjukkan adanya efek analgesik selama waktu pengamatan 480 menit, serta kelompok yang menunjukkan efek analgesik yang tertinggi ditunjukkan oleh kelompok *transdermal patch* dispersi padat meloksikam (F3) dan kelompok pembanding (natrium diklofenak) memiliki efek analgesik yang lebih kecil.

Guna memahami lebih jauh adanya perbedaan waktu menahan induksi nyeri antara sediaan *transdermal patch* dispersi padat meloksikam (F3) dengan gel Flamar[®] dilakukan analisis secara statistik ANAVA searah dengan tingkat kepercayaan 95%.

Analisis variansi menampilkan bahwa memiliki perbedaan *feedback* dari tikus menahan induksi nyeri yang signifikan antar kelompok perilaku anatra menit ke-5 hingga dengan menit ke-480 ($P < 0,05$)

Penentuan perbedaan yang nyata antar kelompok dengan melakukan uji Post Hoc yang dianalisis dengan uji Tukey. Uji beda rata-rata Tukey bergua guna lihat kelompok perlakuan mana yang memiliki efek yang sama ataupun berbeda. Uji Tukey menit ke-5 sampai dengan menit ke-480 menampilkan hasil yang berbeda signifikan antara kelompok *transdermal patch* dispersi padat meloksikam (F3) terhadap kelompok gel natrium diklofenak (Flamar[®]) dan kelompok kontrol,

Berdasarkan hal yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa *transdermal patch* dispersi padat meloksikam (F3) memiliki efek analgesik yang lebih baik dari pada gel natrium diklofenak (Flamar[®]).

Berdasarkan hasil area dibawah kurva (*Area Under the Curve* atau AUC) yang bisa dilihat bahwa *transdermal patch* dispersi padat meloksikam memiliki nilai AUC yang paling tinggi. Semakin tinggi nilai AUC yang diperoleh menunjukkan bahwa zat aktif meloksikam yang terlepas semakin besar sehingga dapat meningkatkan efek terapi.

Hasil Uji Efek Antiinflamasi

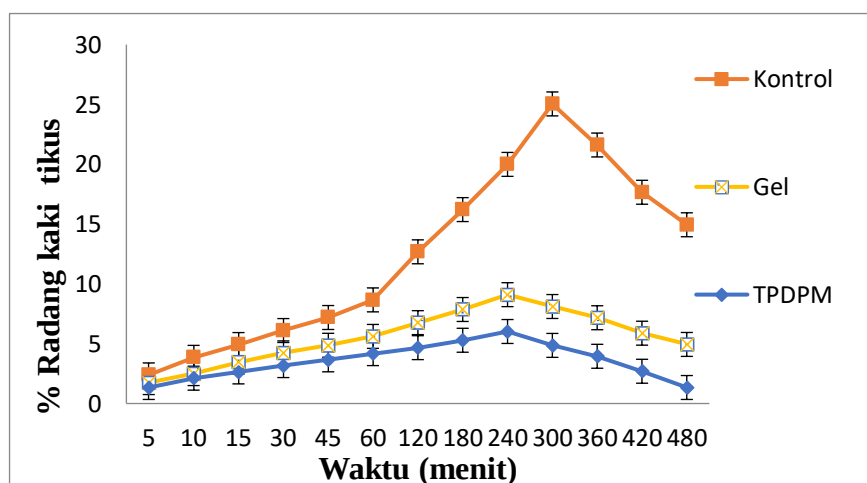
Pengujian efek antiinflamasi dilaksanakan memakai alat pletismometer digital (Ugo Basile). Pengujian ini menggunakan *transdermal patch* dispersi padat meloksikam (F3) dan gel Flamar[®]. Induksi radang dilaksanakan dengan cara kimia memakai cairan λ -karagenan 1%, yang disuntikkan pada telapak kaki tikus sebesar 0,05 ml.

Dari perubahan volume kaki tikus bisa dikalkulasikan persen radang dalam kaki tikus. Kelompok persen radang kaki tikus yang lebih kecil dari kelompok kontrol (-) menampilkan bahwa bahan uji dapat menekan radang yang diakibatkan oleh λ -karagenan.

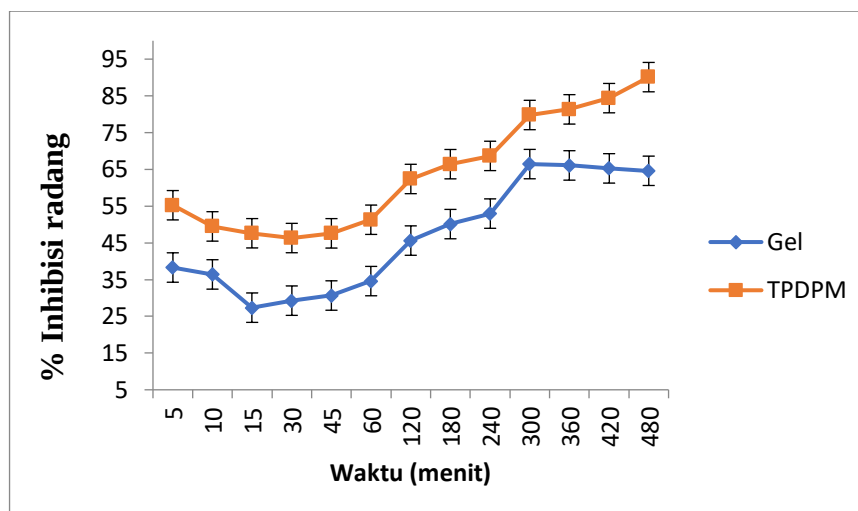
Pada gambar 3 Menunjukkan persen radang *average* tertinggi ialah kelompok kontrol (-), sedangkan kelompok uji mempunyai % radang rata-rata dibawah persen radang rata-rata

kelompok kontrol. Persen radang rata-rata tertinggi kelompok gel Flamar[®] adalah 9,10% pada menit ke-240 serta mulai turun di menit ke-300 dengan persen radang rata-rata 8,11%. Kelompok *transdermal patch* dispersi padat meloksikam (F3) memiliki nilai persen radang rata-rata tertinggi pada menit ke-240 menit yakni 6,02% serta mulai turun di menit ke-300 dengan nilai rata-rata persen radang 4,86%. Dapat dinyatakan bahwa kelompok uji memiliki efek antiinflamasi dibandingkan kelompok kontrol berdasarkan hasil persen radang rata-rata yang diperoleh.

Besarnya persen inhibisi radang menunjukkan kemampuan dari sediaan uji dalam menghambat peradangan. Dapat dilihat bahwa bahan uji pada menit ke-5 telah memberikan efek, hasil perhitungan persen inhibisi radang gel flamar[®] mencapai 38,28%-64,61% dalam menit ke-5 sampai menit ke-480. Kelompok *transdermal patch* dispersi padat meloksikam memiliki persen inhibisi radang mencapai 55,23% - 90,10% pada menit ke-5 sampai dengan menit ke-480, hasil rata-rata persen inhibisi radang bisa dilihat pada 4



Gambar 4. Persen radang rata-rata telapak kaki tikus (a). Kontrol negatif tanpa obat (b). Gel pembanding flamar[®], (c).TPDPM *transdermal patch* dispersi padat meloksikam F3, propilen glikol 30%



Gambar 5. Persen inhibisi persen radang kaki tikus. (a). Gel pembanding flamar[®], (b) *Transdermal patch* dispersi padat meloksikam F3 propilen glikol 30%

Untuk menganalisis lebih jauh adanya perbedaan persentase radang antar sediaan *transdermal patch* dispersi padat meloksikam dengan gel Flamar dilakukan analisis dengan cara statistik ANAVA searah dengan taraf kepercayaan 95%.

Berdasarkan capaian analisis variansi menampilkan bahwa terdapat perbedaan persentase radang yang signifikan antara kelompok perilaku diantara menit ke-5 hingga menit ke-480 ($P < 0,005$)

Perbedaan yang nyata antar kelompok dilakukan uji Post Hoc yang dianalisis dengan uji Tukey. Uji beda rata-rata Tukey diterapkan guna meninjau kelompok perilaku mana yang mempunyai dampak yang selaras ataupun berbeda. Uji Tukey menit ke-5 hingga dengan menit ke-480 menampilkan hasil yang berbeda signifikan antara kelompok *transdermal patch* dispersi padat meloksikam (F3) terhadap kelompok gel natrium diklofenak (Flamar[®]) dan kelompok kontrol.

Dari capaian yang didapat bisa dirangkum bahwa *transdermal patch* dispersi padat meloksikam (F3) mempunyai efek antiinflamasi yang lebih baik jika dibandingkan dengan gel natrium diklofenak (Flamar[®])



Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa sediaan transdermal patch meloksikam (F3) dengan konsentrasi propilen glikol sebagai *enhancer* 30% menunjukkan efek terapi yang optimum dibandingkan konsentrasi yang lainnya. Ini menampilkan bahwa semakin tinggi konsentrasi *enhancer* yang dipergunakan dalam *transdermal patch* akan memperoleh efek terapi terbaik.

DAFTAR PUSTAKA

- Adikusumo, I., Ameliana, L., & Nurrahmanto, D. (2015). Optimasi Polimer Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Carbopol 940 pada Sediaan Patch Dispersi Padat Meloksikam. *Pustaka Kesehatan*, 3(3), 436–442.
- K., J. (2012). Studies on genetic variability for morphological, water use efficiency, yield and yield traits in early segregating generation of groundnut (*Arachis hypogaea* L). *International Journal of Biodiversity and Conservation*, 4(13), 446–452. <https://doi.org/10.5897/ijbc11.200>
- Kouchak, M., & Azarpanah, A. (2015). Preparation and in Vitro evaluation of chitosan nanoparticles containing diclofenac using the ion-gelation method. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 10(2), 1–7. <https://doi.org/10.17795/jjnpp-23082>
- Najih, Y. A., Nailufa, Y., Rakhma, D. N., Widjaja, B., Silvyah, L., & Mujahida, C. (2021). Karakterisasi Sistem Dispersi Padat Meloksikam Dengan Matriks PEG 6000 Dan Poloxamer 188 Dibuat Dengan Menggunakan Metode Peleburan. *Journal of Islamic Pharmacy*, 6(1), 46–51. <https://doi.org/10.18860/jip.v6i1.11284>
- Pinandita, T., Ismono, D., Ismiarto, Y. D., & Chaidir, M. R. (2018). Efek Pemberian Meloxicam Yang Diberikan Selama Fase Inflamasi Terhadap Proses Penyembuhan Tulang Tikus Paska Open Reduction Internal Fixation K-Wire Dinilai Secara Radiologis. *Jurnal Sistem Kesehatan*, 3(3), 135–141. <https://doi.org/10.24198/jsk.v3i3.16989>
- Syarifah, A., Nabila, N., Kanina, I., & Charisma, S. L. (2023). Evaluation of Patch Ethanol Extract of *Zingiber officinale* Rosc. Var *Amarum* For Antiemetic. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage*, 10(2), 66–74.



<http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/>

Zakir, M., Ahuja, N., Surksha, M. A., Sachdev, R., Kalariya, Y., Nasir, M., Kashif, M., Shahzeen, F., Tayyab, A., Khan, M. S. moazzam, Junejo, M., Manoj Kumar, F., Varrassi, G., Kumar, S., Khatri, M., & Mohamad, T. (2023). Cardiovascular Complications of Diabetes: From Microvascular to Macrovascular Pathways. *Cureus*, 15(9).
<https://doi.org/10.7759/cureus.45835>