ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

SKRIPSI

I GUSTI NGURAH JEMMY ANTON PRASETIA

PENGARUH POLIMER KOMBINASI POLIVINILPIROLIDON (PVP) K-30 DAN ETILSELULOSE (EC) N-22 TERHADAP LAJU PELEPASAN PIROKSIKAM DALAM SEDIAAN *PATCH*

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
BAGIAN FARMASETIKA
SURABAYA
2007

Lembar Pengesahan

PENGARUH POLIMER KOMBINASI POLIVINILPIROLIDON (PVP) K-30 DAN ETILSELULOSE (EC) N-22 TERHADAP LAJU PELEPASAN PIROKSIKAM DALAM SEDIAAN *PATCH*

SKRIPSI

Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai
gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Airlangga
2007

Oleh :
I Gusti Ngurah Jemmy Anton Prasetia
050312766

Skripsi ini disetujui
Oleh :

Pembimbing Utama,	Pembimbing Serta,
Dra. Hj. Esti Hendradi, M.Si., PhD., Apt	**Dra. Tutiek Purwanti, M.Si., Apt**
NIP. 131 694 600	**NIP. 131 569 385**

"Bhadram karnebih rnuyamadewa bhadram pasyemaksabhiryayatrah. Athirairanggaisstuwamsastanubhirwy acemahi dewahitam yadayuh."

Artinya :

"O Dewa-dewa semoga telinga kami mendengar apa yang suci, semoga mata kami melihat apa yang baik, yang suci. Memujamu dengan tangan dan badan yang kuat, semoga kami mencapai umur yang ditetapkan oleh Hyang Widhi"

Sama Weda (II. 9. 3. 9. Sloka 2)

KATA PENGANTAR

"OM SWASTIASTU"

Segala puja dan puji syukur saya panjatkan kehadirat Ida Sang Hyang Widhi Wasa, Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi saya yang berjudul **"PENGARUH POLIMER KOMBINASI POLIVINILPIROLIDON (PVP) K-30 DAN ETILSELULOSE (EC) N-22 TERHADAP LAJU PELEPASAN PIROKSIKAM DALAM SEDIAAN *PATCH*"** sebagai salah satu syarat dalam mencapai gelar sarjana farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, telah dapat saya selesaikan dengan sebaik-baiknya.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, saya banyak menerima bantuan baik secara moral maupun material dari berbagai pihak. Untuk itu, saya ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Prof. Dr. H. Achmad Syahrani, MS., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
2. Ibu Dra. Hj. Esti Hendradi, M.Si., PhD., Apt selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan serta arahan dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Ibu Dra. Tutiek Purwanti, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing serta yang telah banyak menuntun dan mengarahkan saya dalam menyusunan skripsi ini.
4. Bapak Drs. H. Achmad Radjaram dan Ibu Dra. Noorma Rosita, M.Si selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan saran dan perbaikan pada skripsi ini.
5. Bapak I Nyoman Wijaya, S.Si., SpFRS.,Apt selaku dosen wali saya selama 4 tahun belakangan ini, yang telah banyak menuntun dan memberikan motivasi kepada saya selama menempuh pendidikan sarjana di Fakultas Farmasi ini.
6. Para karyawan Laboratorium Praformulasi dan Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Airlangga yang telah banyak memberikan bantuan kepada saya dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Kedua orang tua saya, Drs. I Gusti Ngurah Wandira dan Ni Gusti Ayu Putu Sri Kencana, S.Pd yang telah membesarkan, mendidik, dan membina saya

hingga saat ini. Jasa kalian tak kan mampu saya balas sepenuhnya. Gelar sarjana ini saya persembahkan untuk kalian berdua.

8. Kedua kakak perempuan saya, Ni Gusti Ayu Putu Harry Saptarini, S.Kom dan Ni Gusti Made Fanny Herawati, S.E , yang memberikan dukungan moral dan material kepada saya selama di Surabaya.
9. My Band, SELAE Band (Jombang, Nove, Charlie, Yudha, Tokek). Terima kasih atas semangat kalian untuk kelangsungan hidup saya di Surabaya ini. Nove, terima kasih sudah menemani saya 4 tahun di Surabaya.
10. My best friends Paundra, Rudy Salam, Rulli Sulaeman (jangan pernah sentuh alkohol lagi, kecuali saat praktikum). Buat Oenink, Tia Imut, Nevi, Dini, Phe2, Picca, Olive, Cecile, Yessica, Dian, Folis, Aries, Reza, Dita, Titri, Eva dan semua wanita reg B (kalian yang membuat saya rajin kuliah)
11. Teman-teman Farmasi angkatan 2003. Senang rasanya hidup diantara wanita-wanita cantik di fakultas kita. Terima kasih atas dukungan kalian semua.
12. The *Patch-ers*'03 (Novi dan Sari) yang telah bersama-sama saya berjuang membuat *Piroxicam Patch*. Anak-anak gel dan krim yang sudah saling berebut alat disolusi bersama kami. Terima kasih atas pinjaman *tissue* kalian.
13. Anak-anak Hindu Farmasi 2003 (Reza, Santi, Desi, Marwinari, Paundra), 2004, 2005 dan 2006. Jaga kekompakan kalian. 2Gek Anie, terima kasih atas segalanya.
14. Cak Sur. Terima kasih karena sudah menjaga kendaraan saya selama 4 tahun.
15. Nisa, terima kasih atas semangat dan dukungannya. Pipit, tetap ceria.
16. The Wisper's, Tu2x, Leper, Kolag, Indra dan Lanang. Tetap kompak dan jaga nama baik anak Bali di Surabaya.
17. Anak-anak ITS 2003, (Noya, Om, Doni, Munir, Emon, Gatot, Danang). "Cangkruan" *is not a crime*.
18. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu di sini. Terima kasih atas bantuannya.

Akhir kata, saya berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, almamater kita yang kita cintai dan kita banggakan ini.

"OM SANTHI SANTHI SANTHI OM"

RINGKASAN

PENGARUH POLIMER KOMBINASI POLIVINILPIROLIDON (PVP) K-30 DAN ETILSELULOSE (EC) N-22 TERHADAP LAJU PELEPASAN PIROKSIKAM DALAM SEDIAAN *PATCH*

I Gusti Ngurah Jemmy Anton Prasetia

Salah satu bentuk sediaan transdermal adalah *patch* atau *medicated plaster*, yaitu sediaan yang digunakan untuk membawa obat secara langsung melalui kulit dengan melapiskannya pada suatu pita atau plester berperekat. Pada penelitian ini, dibuat sediaan *patch* dengan bahan obat piroksikam berdasarkan metode *matrix controlled*. Polimer yang digunakan adalah kombinasi antara polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 dalam berbagai perbandingan (1:5; 1:2; dan 2:3). Bahan tambahan digunakan *menthol* sebagai *enhancer* dan metil akrilat sebagai *adhesive layer*.

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh penggunaan polimer kombinasi hidrofil dan hidrofob, yaitu polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 terhadap laju pelepasan piroksikam serta menentukan komposisi kombinasi polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 yang tepat sehingga mampu meningkatkan laju pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* piroksikam.

Sediaan *patch* piroksikam yang dihasikan kemudian dilakukan penentuan karakteristik fisik, meliputi uji organoleptis, variasi berat (*weight variation*) dan kandungan lengas (*moisture content*), serta penentuan pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* piroksikam.

Uji organoleptis menunjukkan bahwa penggunaan polimer kombinasi PVP K-30 dan EC N-22 menyebabkan sediaan *patch* piroksikam menjadi lebih kompak, tidak mudah rapuh dan menghasilkan warna sediaan yang lebih cerah jika dibandingkan dengan kontrol yang hanya menggunakan polimer EC N-22.

Uji variasi berat (*weight variation*) menunjukkan data yang merupakan rerata dari 3 replikasi ± SD yaitu kontrol sebesar 1,0773 ± 0,0097 gram; formula 1 sebesar 1,1089 ± 0,0188 gram; formula 2 sebesar 1,1064 ± 0,0151 gram; dan formula 3 sebesar 1,0958 ± 0,0091 gram. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat keseragaman berat antar replikasi dalam satu formula.

Berdasarkan uji kandungan lengas (*moisture* content) diperoleh nilai % *moisture content* yang merupakan rerata dari 3 replikasi ± SD yaitu kontrol sebesar 3,14 ± 0,10 %; formula 1 sebesar 6,25 ± 0,37 %; formula 2 sebesar 7,29 ± 0,25 % dan formula 3 sebesar 8,11 ± 0,19 %. Hasil analisa statistika ANOVA *one way* menunjukkan nilai F hitung (232,742) lebih besar dari $F_{3,8}$ tabel (4,0662). Hal ini membuktikan bahwa terdapat perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Untuk mengetahui formula yang berbeda bermakna maka dilakukan uji HSD pada derajat kepercayaan 95% (α=0,05). Berdasarkan hasil uji HSD terbukti bahwa terdapat perbedaan bermakna antar formula.

Berdasarkan penentuan pelepasan dihasilkan harga *fluks* yang merupakan rerata dari 3 replikasi ± SD yaitu kontrol sebesar 3,50 ± 0,08 $\mu g/cm^2/menit^{1/2}$;

formula 1 sebesar 3,94 ± 0,16 μg/cm²/menit^{½}; formula 2 sebesar 7,75 ± 0,17 μg/cm²/menit^{½}; formula 3 sebesar 13,84 ± 0,66 μg/cm²/menit^{½}. Hasil analisa statistika ANOVA *one way*, menunjukkan bahwa nilai F hitung (551,178) lebih besar dari $F_{3,8}$ tabel (4,0662). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Untuk mengetahui formula yang berbeda bermakna maka dilakukan uji HSD pada derajat kepercayaan 95% (α=0,05). Berdasarkan hasil uji HSD terbukti bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kontrol terhadap formula 2 dan formula 3.

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa penggunaan kombinasi polivinilpirolidon K-30 dan etilselulose N-22 dapat meningkatkan laju pelepasan piroksikam dan formula 3 dengan kombinasi PVP K-30 dan EC N-22 (2 : 3) merupakan kombinasi yang optimal untuk sediaan *patch* piroksikam. Hal ini disebabkan pada kombinasi tersebut diperoleh harga *fluks* pelepasan piroksikam yang paling besar sehingga diharapkan konsentrasi piroksikam yang berpenetrasi menembus kulit juga lebih besar.

ABSTRACT

THE INFLUENCE OF POLYMER COMBINATION POLYVINYLPYRROLIDONE (PVP) K-30 AND ETHYLCELLULOSE (EC) N-22 TO ACCELERATING RELEASED OF PIROXICAM IN PATCHES

In this study, matrix-type transdermal patches containing piroxicam were prepared using polymeric combination of polyvinylpyrrolidone (PVP) K-30 and ethylcellulose (EC) N-22 in different ratios (1:5; 1:2; and 2:3), and chloroform as a solvent with used solvent evaporation technique. All the prepared formulations were subjected to physical studies (organoleptic, weight variation and moisture content) and in vitro released studies. The prepared patches were marked then weighed individually and kept in a desiccator containing silica gel. The percentage of moisture content was calculated as a difference between initial and final weight with respect to final weight. Dissolution test were carried out in 500 mL of buffer solution pH 1,2 ± 0,05 at temperature 37 ± 0,5°C with speed of swirl 50 rpm. From dissolution test we got flux. Flux was the amount of piroxicam that had been release from patches per μg per cm^2 per minute. Results were analyzed by statistic programmed of SPSS using one way analysis of variance with degree of believed 95% (α = 0,05). From all of this test, the polymeric combination PVP K-30 and EC N-22 in composition 2:3 is the best choice for manufacturing transdermal patches of piroxicam among the formulations studies.

Keyword : transdermal patches; piroxicam; polymeric combination; polyvinylpyrrolidone K-30; ethylcellulose N-22; moisture content; released study

DAFTAR ISI

Halaman

KATA PENGANTAR iii
RINGKASAN v
ABSTRACT vii
DAFTAR ISI viii
DAFTAR TABEL xii
DAFTAR GAMBAR xiv
DAFTAR LAMPIRAN xvi
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar Belakang Masalah 1
1.2 Perumusan Masalah 4
1.3 Tujuan Penelitian 4
1.4 Manfaat Penelitian 4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 6
2.1 Sistem Penghantaran Obat secara Transdermal 6
2.1.1 Tinjauan umum 6
2.1.2 Keuntungan dan kerugian sistem transdermal 6
2.1.3 Persyaratan sediaan *patch* 7
2.1.4 Desian sediaan *patch* 8
2.1.5 Formula sediaan *patch* 9
2.2 Anatomi dan Fisiologi Kulit 10
2.2.1 Anatomi kulit 10
2.2.2 Fisiologi kulit 13
2.3 Tinjauan tentang Inflamasi 14
2.4 Piroksikam 16
2.4.1 Tinjauan umum piroksikam 16
2.4.2 Sifat fisika-kimia piroksikam 16
2.4.3 Mekanisme kerja piroksikam 17
2.5 Pelepasan Obat dari Basis 17
2.5.1 Faktor-faktor yang mempengaruhi pelepasan obat 17

2.5.2 Metode pelepasan obat 18
2.5.3 Macam-macam metode pelepasan obat 22
2.6 Polimer 23
2.6.1 Tinjauan umum polimer 23
2.6.2 Persyaratan polimer sebagai basis matriks sediaan *patch*.. 24
2.6.3 Mekanisme pelepasan polimer 24
2.6.4 Tinjauan tentang polivinilpirolidon (PVP) 24
2.6.5 Tinjauan tentang etilselulose (EC) 26
2.6.6 Tinjauan tentang metil akrilat 26
2.7 *Enhancer* 28
2.7.1 Persyaratan *enhancer* 28
2.7.2 Mekanisme *enhancer* 29
2.7.3 Tinjauan tentang *menthol* 29
2.8 Evaluasi Sediaan *Patch* 30
2.8.1 Uji fisik 30
2.8.2 Uji efektifitas 32
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL 34
BAB IV METODE PENELITIAN 37
4.1 Bahan Penelitian 37
4.2 Alat Penelitian 37
4.3 Tahapan Penelitian 37
4.3.1 Skema kerja 37
4.3.2 Identifikasi kualitatif piroksikam 38
4.3.3 Identifikasi kualitatif polivinilpirolidon (PVP) K-30..... 39
4.3.4 Identifikasi kualitatif etilselulose (EC) N-22 39
4.4 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam 39
4.4.1 Pembuatan larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 39
4.4.2 Pembuatan larutan baku induk piroksikam 40
4.4.3 Pembuatan larutan baku kerja piroksikam 40
4.4.4 Penentuan panjang gelombang maksimum 40
4.4.5 Pembuatan kurva baku piroksikam 40
4.5 Pembuatan Sediaan *Patch* Piroksikam 40

4.5.1 Formula 40
4.5.2 Cara pembuatan 41
4.6 Penentuan Karakteristik Fisik Sediaan *Patch* Piroksikam 42
4.6.1 Pemeriksaan organoleptis 42
4.6.2 *Weight variation*..... 42
4.6.3 Uji *moisture content*..... 42
4.7 Penentuan Pelepasan Piroksikam dari Sediaan *Patch* 43
4.7.1 Persiapan alat uji pelepasan 43
4.7.2 Pembuatan media disolusi 43
4.7.3 Uji pelepasan piroksikam 43
4.7.4 Penentuan jumlah kumulatif piroksikam 43
4.7.5 Penentuan profil pelepasan 44
4.7.6 Penentuan kecepatan pelepasan (*fluks*) piroksikam 44
4.8 Analisis Data 44
BAB V HASIL PENELITIAN 45
5.1 Hasil Identifikasi Kualitatif Bahan Penelitian 45
5.1.1 Piroksikam 45
5.1.2 Polivinilpirolidon (PVP) K-30 47
5.1.3 Etilselulose (EC) N-22 49
5.2 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam 50
5.2.1 Penentuan panjang gelombang maksimum 50
5.2.2 Pembuatan kurva baku piroksikam 51
5.3 Penentuan Karakteristik Fisik Sediaan *patch* Piroksikam 52
5.3.1 Pemeriksaan organoleptis 52
5.3.2 Variasi berat (*weight variation*) 53
5.3.3 Kandungan lengas (*moisture content*) 53
5.4 Penentuan Pelepasan Piroksikam dari Sediaan *Patch* Piroksikam 54
5.4.1 Penentuan jumlah kumulatif piroksikam 54
5.4.2 Penentuan profil pelepasan piroksikam 59
5.4.3 Penentuan kecepatan pelepasan (*fluks*) piroksikam 60
BAB VI PEMBAHASAN 63
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN 68

7.1 Kesimpulan 68
7.2 Saran 68
DAFTAR PUSTAKA 69
LAMPIRAN 72

DAFTAR TABEL

Tabel — Halaman

II.1 Karakter lapisan kulit 12

II.2 Mediator inflamasi akut dan efeknya..... 15

II.3 Tingkatan polivinilpirolidon berdasarkan nilai K..... 25

II.4 *Grade* etilselulose 27

IV.1 Rancangan formula sediaan *patch* piroksikam 41

V.1 Hasil identifikasi kualitatif piroksikam 45

V.2 Hasil identifikasi kualitatif polivinilpirolidon (PVP) K-30 47

V.3 Hasil identifikasi kualitatif etilselulose (EC) N-22 49

V.4 Serapan larutan baku kerja piroksikam 10,0 dan 20,0 µg/mL dalam larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada rentang panjang gelombang 200-400 nm 50

V.5 Hasil pengukuran serapan larutan baku kerja piroksikam dalam larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada panjang gelombang maksimum 333,00 nm 51

V.6 Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan *patch* piroksikam 52

V.7 Hasil penimbangan berat sediaan *patch* piroksikam 53

V.8 Hasil pemeriksaan uji kandungan lengas sediaan *patch* piroksikam.. 53

V.9 Hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari kontrol dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05pada suhu 37 ± 0,5 °C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm 55

V.10 Hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari formula 1 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05pada suhu 37 ± 0,5 °C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm 56

V.11 Hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari formula 2 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05pada suhu 37 ± 0,5 °C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm 57

V.12 Hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari formula 3 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05pada suhu 37 ± 0,5 °C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm 58

V.13 Hasil jumlah kumulatif pelepasan piroksikam dari kontrol; formula 1; formula 2 dan formula 3 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5 °C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi ± SD 59

V.14 Persamaan regresi linier hubungan jumlah kualitatif piroksikam terlepas pada berbagai formula *vs* akar waktu 60

V.15 Harga *fluks* sediaan *patch* piroksikam pada berbagai formula dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 dan suhu 37 ± 0,5 °C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm 61

DAFTAR GAMBAR

Gambar — Halaman

2.1 Skema desain sistem transdermal *patch* 9
2.2 Penampang kulit 11
2.3 Struktur kimia piroksikam 16
2.4 Perjalanan zat melewati suatu pembatas..... 18
2.5 Sel difusi 20
2.6 Perbedaan konsentrasi difusan 20
2.7 Skema pelepasan obat dari suatu matriks 21
2.8 Struktur kimia polivinilpirolidon 24
2.9 Struktur kimia etilselulose 25
2.10 Struktur kimia metil akrilat 28
2.11 Struktur kimia *menthol* 30
2.12 Rangkaian alat uji pelepasan 32
3.1 Skema kerangka konseptual 36
4.1 Skema kerja 38
4.2 Skema pembuatan *patch* piroksikam 41
5.1 Hasil *thermogram* (DTA) piroksikam sampel 46
5.2 Spektra inframerah piroksikam sampel 46
5.3 Spektra inframerah piroksikam 47
5.4 Spektra inframerah polivinilpirolidon (PVP) K-30 sampel 48
5.5 Spektra inframerah polivinilpirolidon (PVP) K-30 48
5.6 Spektra inframerah etilselulose (EC) N-22 sampel 49
5.7 Spektra inframerah etilselulose (EC) N-22 50
5.8 Kurva serapan larutan baku piroksikam 10,0 dan 20,0 µg/mL dalam larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada rentang panjang gelombang 200-400 nm..... 51
5.9 Kurva regresi linier larutan baku piroksikam dalam larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada panjang gelombang maksimum 333,00 nm..... 52
5.10 Histogram hasil uji *moisture content* (MC) sediaan *patch* piroksikam Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi ± SD..... 54
5.11 Grafik hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari kontrol dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05pada suhu 37 ± 0,5 °C dengan

kecepatan pengadukan 50 rpm 55

5.12 Grafik hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari formula 1 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05pada suhu 37 ± 0,5 °C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm 56

5.13 Grafik hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari formula 2 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05pada suhu 37 ± 0,5 °C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm 57

5.14 Grafik hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari formula 3 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05pada suhu 37 ± 0,5 °C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm 58

5.15 Profil pelepasan piroksikam dari kontrol; formula 1; formula 2 dan formula 3 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5 °C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi ± SD 59

5.16 Histogram harga *fluks* sediaan *patch* piroksikam pada berbagai formula dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 dan suhu 37 ± 0,5 °C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi ± SD 61

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran — Halaman

1. Uji *moisture content* sediaan *patch* piroksikam pada berbagai formula 72
2. Hasil jumlah kumulatif pelepasan piroksikam pada berbagai formula..... 73
3. Analisa statistika ANOVA *one way* untuk uji *moisture content*..... 80
4. Analisa statistika ANOVA *one way* untuk *fluks* piroksikam 82
5. Tabel distribusi F pada α = 0,05 84
6. Tabel distribusi r 85
7. Sertifikat analisis piroksikam 86
8. Sertifikat analisis polivinilpirolidon (PVP) K-30 87
9. Sertifikat analisis etilselulose (EC) N-22 88
10. Sertifikat analisis natrium klorida 89
11. Sediaan *patch* piroksikam 90

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Piroksikam merupakan salah satu obat dari golongan antiinflamasi nonsteroid dan merupakan analgesik turunan asam enolat, derivat oksikam, yang banyak diindikasikan untuk pengobatan *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis* (Ganiswara, 2005). Piroksikam memiliki efek antiinflamasi, analgesik dan antipiretik dengan kemampuan 20-30 kali lebih tinggi dibandingkan dengan aspirin dan indometasin. Waktu paruh biologis piroksikam yang cukup panjang (35-45 jam) memudahkan pemberian piroksikam yang cukup satu kali dalam sehari (Katzung, 2001). Oleh karena itu, piroksikam menjadi bahan obat pilihan dalam terapi penyakit rematik yang lebih poten dibandingkan dengan fenilbutazon, naproksen, ibuprofen, atau aspirin (Mc Evoy, 2002). Pada pemakaian per-oral, piroksikam mempunyai daya iritasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan obat antiinflamasi nonsteroid lainnya. Pemakaian per-rektal dapat menyebabkan iritasi pada rektal dan menimbulkan rasa tidak nyaman saat pemakaian, sedangkan pemberian melalui parenteral memerlukan tenaga ahli dan dapat menyebabkan rasa sakit pada saat penyuntikan (Aulton, 1988). Untuk mengatasi kelemahan rute pemberian tersebut maka dibuat sediaan topikal dalam bentuk transdermal.

Akhir-akhir ini penggunaan obat transdermal untuk tujuan sistemik maupun nonsistemik telah banyak dibicarakan. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengetahui kesesuaian obat melewati kulit dengan cara meneliti sifat fisiko-kimia bahan obat. Sifat fisiko-kimia bahan obat dipergunakan sebagai pertimbangan dalam memformulasikan suatu bahan obat dengan tujuan penggunaan transdermal. Bahan obat yang dapat dibuat dengan tujuan penggunaan transdermal adalah bahan obat dengan dosis pemberian yang kecil, bersifat nonionik, tidak toksik, mempunyai ukuran molekul yang kecil, dan tidak menyebabkan iritasi kulit pada pemakaian topikal. Formulasi sediaan dengan tujuan penggunaan transdermal memiliki beberapa keuntungan antara lain : meningkatkan bioavailabilitas obat; pemakaian mudah dihentikan bila terjadi efek toksik saat

terapi; dapat mempertahankan kadar obat dalam darah dengan jangka waktu yang lebih lama (*prolonged drug action*); dan meningkatkan kepatuhan pasien dalam penggunaan obat jika dibandingkan dengan pemberian dalam bentuk sediaan lainnya (Ansel, 1989).

Salah satu bentuk sediaan transdermal adalah *patch* atau *medicated plaster*, yaitu sediaan yang digunakan untuk membawa obat secara langsung melalui kulit sebagai media pengobatan dengan melapiskannya pada suatu pita atau plester berperekat. Jika ditinjau dari cara pembuatannya, sediaan *patch* dapat dibedakan menjadi 2, yaitu : *membrane controlled* dan *matrix controlled*. Dari kedua macam cara pembuatan tersebut, metode *matrix controlled* adalah metode yang paling banyak digunakan. Selain itu, pembuatannya lebih sederhana, cepat, dan biaya yang dibutuhkan relatif lebih murah (Ansel, 1989).

Ketersediaan fisiologis obat tergantung pada kecepatan obat untuk lepas dari pembawanya serta permeabilitas kulit terhadap obat tersebut. Laju pelepasan obat dari basisnya ditentukan oleh kelarutan obat, koefisien partisi obat dalam sifat fisiko-kimia polimer dan koefisien permeabilitas (Roy, *et al*, 1996). Obat diharapkan dapat lepas dari basisnya, kemudian berdifusi secara pasif melalui *stratum corneum* menuju epidermis serta dermis kulit, dan akhirnya akan sampai pada *receptor sites* yang diinginkan. Agar mampu mewujudkan hal tersebut, maka ditambahkan suatu matriks polimer sebagai basisnya. Polimer ada 2 macam, yaitu polimer yang larut dalam air (hidrofilik) dan polimer yang tidak larut dalam air (hidrofobik). Polimer hidrofilik misalnya : metilselulose, karboksipolimetilen, galaktomanosa, Na-alginat, polivinilpirolidon, carbomer, HPMC, HCE, dan Na-karboksimetilselulose. Sedangkan polimer hidrofobik misalnya : etilselulose, polietilen, polivinilklorida, dan kopolimer metakrilat.

Penggunaan polimer hidrofobik pada bahan aktif yang hidrofob menyebabkan terbentuknya barier sehingga terjadi jebakan bahan aktif dalam sediaan. Hal ini mengakibatkan bahan aktif tidak dapat dengan mudah dilepaskan dari basisnya. Untuk mengatasi masalah tersebut, maka digunakan matriks polimer kombinasi antara polimer hidrofobik dengan hidrofilik dalam perbandingan tertentu. Penambahan polimer hidrofilik menyebabkan terbentuknya pori-pori sehingga membantu pelepasan bahan aktif dari basisnya (Utami, 2006).

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mempelajari efek kombinasi polimer dalam membantu pelepasan obat. Misalnya kombinasi dari PVP dan EC 1:5 dan 1:2 menghasilkan profil pelepasan yang bagus dari bahan obat garam diklofenak dietilamin (Mukherjee, *et al*, 2005), sediaan *patch* dari bahan aktif *Glibenclamide* dalam PVP-EC (2:3) dan enhancer di n-butylphthalate (Mutalik and Udupa, 2004).

Untuk menjamin agar obat dapat terpenetrasi ke dalam kulit dengan kadar yang cukup, maka sediaan transdermal selalu ditambahkan dengan bahan tambahan *enhancer*. *Enhancer* dapat mempengaruhi kelarutan obat ke dalam kulit sehingga mampu meningkatkan kadar bahan obat yang berpenetrasi melewati *stratum corneum* pada kulit. Selain itu, *enhancer* juga berfungsi mempengaruhi lipid bilayer pada lapisan kulit. *Enhancer* memiliki beberapa syarat yaitu: tidak toksik, inert, tidak mengiritasi kulit, tidak menimbulkan alergi, menimbulkan efek yang cepat yang dapat diprediksi, mempunyai aktivitas bersifat *reversible*, serta harus stabil secara fisiko-kimia (Ansel, 1989). Beberapa *enhancer* yang sering digunakan adalah : asam oleat, *menthol*, propilenglikol, dan surfaktan. *Enhancer* yang dipilih adalah *menthol*. Adapun kelebihan dari penggunaan *menthol* sebagai *enhancer* antara lain mudah diperoleh, aman karena bersifat reversibel dan berbentuk kering sehingga tidak memberikan kadar air yang banyak di dalam formula. *Menthol* sebagai *enhancer* bekerja pada *stratum corneum* dengan meningkatkan partisi obat ke dalam jaringan. Kadar penggunaan *menthol* sebagai *enhancer* adalah 0,5 – 1 % (Barry, 2003).

Pada umumnya evaluasi pada sediaan transdermal *patch* meliputi uji fisik seperti : ketebalan (*thickness*), variasi berat (*weight variation*), kerataan (*flatness*), kandungan lengas (*moisture content*), *moisture uptake*, dan uji homogenitas matriks. Untuk uji efektivitas dilakukan uji *in vitro* (uji pelepasan dan penetrasi) dan *in vivo* (Arora and Mukherjee, 2002).

Berdasarkan uraian di atas, maka dalam penelitian ini ingin diketahui bagaimana pengaruh polimer kombinasi antara polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 pada perbandingan 1:5; 1:2; dan 2:3 dalam meningkatkan laju pelepasan piroksikam (5%) dari basisnya, yang disertai penggunaan bahan tambahan *menthol* (1%) sebagai *enhancer* dan metil akrilat sebagai *adhesive*

layer, dengan metode pembuatan secara *matrix controlled* sehingga dapat diperoleh perbandingan polimer kombinasi yang tepat untuk sediaan *patch* piroksikam. Pada penelitian ini dilakukan uji fisik meliputi uji organoleptis, variasi berat (*weight* variation) dan kandungan lengas (*moisture content*). Alat yang digunakan adalah neraca analitik dan seperangkat alat uji kandungan lengas (*moisture content*). Untuk disolusi, digunakan alat uji disolusi dengan pengaduk tipe dayung dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Media disolusi yang digunakan larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5°C.

1.2 Perumusan Masalah

Dari latar belakang ini, timbul permasalahan :

1. Bagaimana pengaruh polimer kombinasi polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 dengan perbandingan 1:5; 1:2; dan 2:3, terhadap laju pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* piroksikam.
2. Pada komposisi berapa polimer kombinasi polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 yang optimal sehingga menghasilkan pelepasan terbesar pada sediaan *patch* piroksikam.

1.3 Tujuan Penelitian

Dari perumusan masalah di atas, maka penelitian ini bertujuan untuk :

1. Menentukan pengaruh polimer kombinasi polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 dengan perbandingan 1:5; 1:2; dan 2:3 terhadap laju pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* piroksikam.
2. Menentukan komposisi polimer kombinasi polivinilpirolidin (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 yang optimal sehingga menghasilkan pelepasan terbesar pada sediaan *patch* piroksikam.

1.4 Manfaat Penelitian

Pada akhir penelitian ini diharapkan akan diperoleh suatu data-data ilmiah mengenai komposisi polimer kombinasi polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 yang tepat dan mampu meningkatkan laju pelepasan

piroksikam dari sediaan *patch* piroksikam sehingga dapat dipergunakan sebagai dasar dalam pengembangan formula sediaan *patch* piroksikam selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Penghantaran Obat secara Transdermal

2.1.1 Tinjauan umum

Sistem penyampaian obat secara transdermal merupakan suatu sistem penyampaian obat ke aliran darah melalui permukaan kulit. Pada saat diberikan, obat akan berpenetrasi menembus *stratum corneum*, menuju dermis melalui epidermis, dan pada akhirnya akan menuju ke pembuluh darah. Dengan sistem ini tidak ada kekhawatiran terjadinya *first pass metabolism* karena obat langsung menuju pembuluh darah tanpa melalui proses absorpsi maupun distribusi (Shargel, 1988).

Dalam perkembangan formulasi obat, sistem penyampaian secara transdermal mulai banyak di pertimbangkan untuk dipakai. Hal ini disebabkan sistem penyampaian obat secara transdermal memiliki beberapa kelebihan dibandingkan rute penyampaian obat yang lain. Kelebihannya antara lain: meningkatkan bioavalaibilitas; pemakaian mudah dihentikan bila terjadi efek toksik saat terapi; dapat mempertahankan kadar obat dalam darah dalam jangka waktu yang lebih panjang (*prolonged drug action*); serta meningkatkan kepatuhan pasien dibandingkan dengan pemberian obat dalam bentuk sediaan yang lain. Tetapi, tidak semua bahan obat dapat diberikan secara transdermal. Hal ini disebabkan karena karakteristik suatu obat yang ideal untuk pemberian melalui *gastrointestinal tract* tidak selalu sama dengan pemberian secara transdermal (Guy, 2003).

2.1.2 Keuntungan dan kerugian sistem transdermal

Keuntungan sistem transdermal (Ansel, 1995) :

(1) Menghindari kesulitan absorpsi obat di gastrointestinal yang disebabkan oleh ketidaksesuaian pH gastrointestinal, aktivitas enzim, interaksi obat dengan makanan atau obat lain.

(2) Sebagai rute yang dapat digunakan jika rute per oral tidak dapat digunakan, misalnya pada kondisi pasien mual atau diare.

(3) Dapat menghindari *first pass metabolism*, yaitu metabolisme obat secara besar-besaran sebelum mencapai sirkulasi sistemik.

(4) Menghindari resiko dan gangguan terapi obat secara parenteral dan berbagai variabel absorpsi dan metabolisme yang terkait dengan terapi obat secara per oral.

(5) Memiliki kemampuan untuk menjadikan terapi obat *multiday* menjadi terapi dengan satu kali pemakaian.sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam penggunaan obat *multiple doses*.

(6) Memperpanjang aktivitas obat dengan waktu paruh yang pendek melalui penyimpanan obat yang ada pada sistem pemberian terapetik dengan pengaturan pelepasan obat secara terkendali.

(7) Menyediakan kemampuan untuk menghentikan efek obat secara cepat (jika dikehendaki) dengan cara melepaskan sediaan dari permukaan kulit.

(8) Menyediakan kemudahan identifikasi dalam keadaan pengobatan darurat (seperti pasien yang nonresponsif, tidak sadar, atau pasien dalam keadaan koma).

Kerugian sistem transdermal (Ansel, 1995) :

(1) Sistem transdermal tidak cocok untuk obat yang dapat mengiritasi kulit.

(2) Hanya obat-obat yang relatif poten yang cocok sebagai kandidat untuk sistem transdermal karena adanya sifat *impermeabel* terhadap kulit.

(3) Kesulitan teknis berhubungan dengan sistem pelekatan pada tipe kulit dan berbagai kondisi lingkungan yang berbeda.

2.1.3 Persyaratan sediaan *patch*

Salah satu bentuk sediaan transdermal adalah sediaan *patch*. Bahan obat yang dapat diberikan secara trandermal *patch* adalah bahan obat dengan dosis pemberian yang kecil; bersifat nonionik; tidak toksik; mempunyai ukuran molekul yang kecil; serta tidak menyebabkan iritasi kulit pada pemakaian topikal (Ansel, 1989).

Yang termasuk persyaratan utama sistem penghantaran obat secara transdermal *patch* antara lain (Ansel,1995) :

(1) Dapat menghantarkan obat dengan laju obat yang terkontrol, sejak saat menempel pada kulit pasien hingga terjadi absorpsi ke sirkulasi sistemik.

(2) Sistem harus memberikan karakteristik fisikokimia yang tepat untuk dapat melepaskan substansi obat dan memfasilitasi partisi obat ke dalam *stratum corneum.*

(3) Sistem dapat mengoklusi kulit untuk memastikan arus searah dari laju fluks obat.

(4) Sistem transdermal tersebut memiliki efek terapetik yang lebih menguntungkan daripada bentuk sediaan dan sistem penghantaran obat yang lainnya.

(5) Bahan pelekat, pembawa, dan bahan aktif dalam sistem tidak boleh mengiritasi kulit pasien.

(6) Patch harus melekat dengan baik pada kulit pasien dan memiliki ukuran, penampilan dan penempatan pada tubuh yang tidak menghalangi penggunaan obat.

(7) Sistem yang mengoklusi tersebut tidak boleh ada perkembangan dari bakteri kulit.

2.1.4 Desain sediaan *patch*

Jika ditinjau dari cara pembuatannya, sediaan *patch* dapat dibedakan menjadi 2, yaitu :

(1) *Membrane controlled*

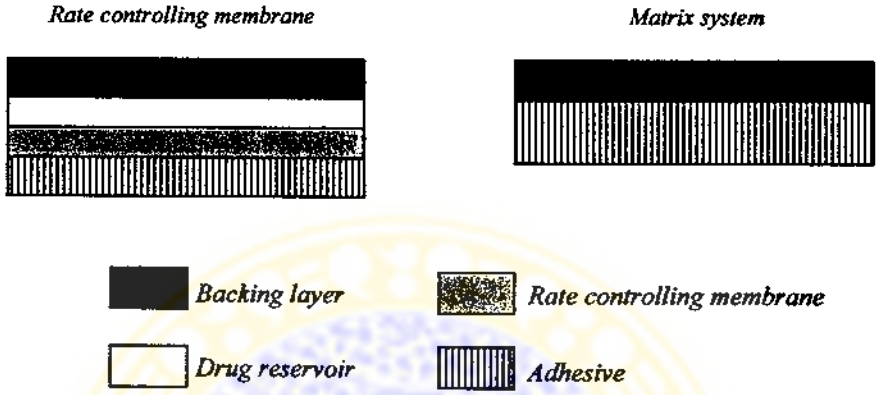
Sistem ini secara umum terdiri dari tiga komponen utama yaitu suatu *reservoir*, *rate controlling membran* dan lapisan adhesif yang melekat pada kulit. Obat di dalam daerah reservoir tersebut harus dapat berdifusi melewati membran. Bahan aktif di dalam reservoir dapat didispersikan dalam bentuk suspensi, liquid, ataupun gel (Florence dan Attwood, 1988).

(2) *Matrix controlled*

Komponen utama dari sistem matriks yaitu bahan *adhesive* dan *backing*. Pada sistem ini, dispersi obat di dalam reservoir digantikan oleh *adhesive*. Obat dan bahan-bahan tambahan, seperti polimer, *enhancer*, diformulasikan menjadi satu ke dalam larutan *adhesive*, yang kemudian pelarutnya diuapkan untuk membentuk film matriks. Selanjutnya, film matriks dan *adhesive* tersebut ditempelkan pada *backing film*. Keuntungan dari sistem matriks yaitu akan membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman

untuk digunakan. Selain itu, sediaan *patch* yang dibuat dengan sistem matriks dapat digunakan untuk jangka panjang (lebih dari 3 hari) daripada jika dibuat dengan sistem membran terkontrol (Venkatraman *et al.*, 2000).

Skema desain dari sistem transdermal *patch* dapat dilihat pada gambar 2.1 berikut ini.



Gambar 2.1 Skema desain sistem transdermal *patch* (Venkatraman *et al.*, 2000)

2.1.5 Formula sediaan *patch*

Pada formula sediaan *patch*, basis yang digunakan adalah golongan polimer. Polimer yang digunakan pada umumnya adalah kombinasi antara polimer hidrofil dengan hidrofob. Berikut ini beberapa contoh formula dari sediaan *patch* :

(1) Sediaan *patch* dengan bahan aktif *Diklofenak dietilamin* dengan basis PVP:EC (3:5) dan *enhancer* sorbitan monolaurate 20 (Mukherjee, *et al*, 2005).

(2) Sediaan *patch* dari bahan aktif *Glibenclamide* dengan basis PVP:EC (2:3) dan *enhancer* di-n-butylphthalate (Mutalik and Udupa, 2004).

(3) Sediaan *patch* dengan bahan aktif *Diklofenak dietilamonium* dalam sediaan *patch* dengan basis PVP:EC dengan perbandingan 5:1; 2:1; 1:1; 1:2 dan 1:5. Dari perbandingan ini, dihasilkan bahwa sediaan dengan basis PVP:EC (1:5) memberikan hasil yang lebih baik (Arora and Mukherjee, 2002).

(4) Sediaan *patch* dengan matriks PVA : metil akrilat menjadi basis yang mempunyai daya rekat dan menjadi lapisan pembawa yang baik (Okuyama, 1997)

2.2 Anatomi dan Fisiologi Kulit

2.2.1 Anatomi kulit

Kulit merupakan organ tubuh manusia yang luasnya paling besar dan tersebar hampir diseluruh tubuh. Kulit memiliki ketebalan 0,05-1 mm yang bagian luarnya lebih tebal daripada bagian yang tertutup (Barry, 1983).

Kulit terbentuk oleh tiga lapisan, yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis dan lapisan subkutis dimana masing-masing lapisan tersusun oleh bermacam-macam jaringan dan sel (Primadiati, 2001). Penampang anatomi kulit dan apendiks dapat dilihat pada gambar 2.2

(1) Lapisan epidermis

Terbentuk dari sel *stratified keratinized* epitelium yang terdiri atas lima lapisan yaitu *stratum germinativum, stratum makosum, stratum granulosum, stratum lusidum* dan *stratum corneum.*

(a) *Stratum corneum*

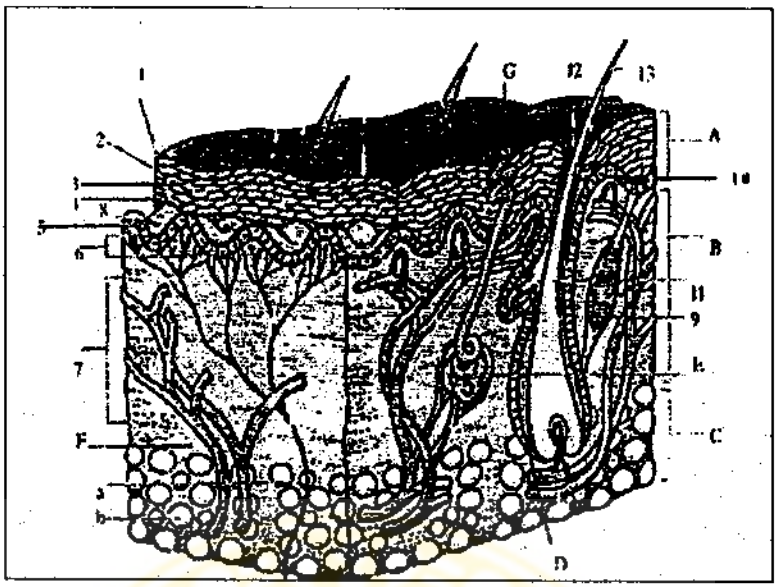
Terdiri atas 25-30 lapis yang terbentuk dari sel mati berisi keratin atau sel tanduk yang bertukar setiap 28 hari, berfungsi sebagai penahan cahaya, kuman, panas dan zat kimia. Pada lapisan ini terjadi keratinisasi, yaitu proses pengerasan kulit, tertumpuknya sel keratin, yang dimulai dari stratum granulosum dimana sel tersebut bergerak dari lapisan yang dibawahnya. Proses keratinisasi sangat dipengaruhi oleh faktor umur, kondisi kesehatan, sinar matahari dan makanan. Mengkonsumsi makanan yang kurang mengandung protein, vitamin dan air akan mempercepat terjadinya proses keratinisasi. Keratin dihasilkan dari sel keratinosit yang terdapat pada lapisan epidermis, kuku dan rambut (Primadiati, 2001).

(b) *Stratum lucidum*

Terdiri atas sel lemak jernih, berisi pelembab, dan berperan dalam proses penuaan kulit, sedikit lebih tebal pada telapak kaki dan tangan. (Primadiati, 2001).

(c) *Stratum granulosum*

Terdiri atas 4-5 lapis sel-sel gepeng dengan inti yang terletak di tengah serta sitoplasma yang berisi granula-granula basofilik kasar yang dinamakan granul keratohialin (Primadiati, 2001).



Keterangan Gambar

A. Epidermis	:	1. *Stratum corneum*
		2. *Stratum lucidum*
		3. *Stratum granulosum*
		4. *Stratum spinosum*
		5. *Stratum basale*
B. Dermis	:	6. *Pars papilare*
		7. *Pars retikulare*
		8. Melanosit
		9. Muskular arektor pili
		10. Sel langerhans
		11. Glandula sebasea
		12. Rambut
		13. Dermal papilare
C. Subkutis	:	a. Serabut saraf
		b. Lemak
D. Unit kelenjar apokrin		
E. Unit kelenjar ekrin		
F. Vaskularisasi dermal	:	a. Pleksus superfisiali
		b. Pleksus profunda

Gambar 2.2 Penampang kulit (Wasiaatmadja, 1997)

(d) *Stratum spinosum*

Stratum spinosum terdiri atas 8-10 lapis yang berbentuk poligonal atau sedikit gepeng dengan inti di tengah serta sitoplasma dengan tonjolan-tonjolan yang berisi berkas-berkas filamen yang disebut tonobril (Primadiati, 2001).

ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga

(e) *Stratum germinativum (stratum basale)*

Terbentuk oleh kolumnar dan berfungsi mengangkut makanan dari pembuluh darah dan limfe. Diantara sel-sel pada *stratum germinativum* terdapat sel melanosit. Terjadinya penetrasi sinar matahari ke dalam dermis kulit akan mempengaruhi enzim tirosin untuk mengaktivasi melanosit sehingga menghasilkan melanin. Melanin berfungsi untuk melindungi kulit dari paparan sinar matahari (Primadiati, 2001).

(2) Lapisan dermis

Lapisan ini jauh lebih tebal dari epidermis, terbentuk oleh jaringan elastik dan fibrosa padat dengan elemen selular, kelenjar dan rambut sebagai adneksa kulit. Lapisan ini terdiri atas :

(a) *Pars papilaris*

Yaitu bagian yang menonjol ke dalam epidermis, berisi ujung serabut saraf dan pembuluh darah (Wasiaatmadja, 1997).

(b) *Pars retikularis*

Yaitu bagian bawah dermis yang berhubungan dengan subkutis, terdiri atas serabut penunjang kolagen, elastis dan retikulum (Wasiaatmadja, 1997).

Tabel II.1 Karakteristik lapisan kulit (Primadiati, 2001)

Karakteristik	Epidermis	Dermis	Subkutan
Fungsi	Pelindung	Penunjang	Isolator & pengabsorbsi
Komponen terbesar	Keratin	Kolagen	Lemak
pH	4,5 - 6,5	7,1 – 7,3	-
Tebal	0,2 mm	3 - 5 mm	Bervariasi
Kandungan air	10 - 25%	60 - 70 %	-
Pembuluh darah	-	Banyak	Beberapa
Kelenjar sekret	-	Keringat, sebasea	-

PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA

(3) Lapisan subkutis

Lapisan ini merupakan kelanjutan dermis, terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya. Sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti terdesak ke pinggir karena sitoplasma lemak yang bertambah. Sel-sel ini membentuk kelompok yang dipisahkan satu sama lainnya oleh trabekula yang fibrosa (Wasitaatmadja, 1997).

(4) Pelengkap kulit (*skin appendage*)

Rambut, kuku dan kelenjar kulit dianggap sebagai tambahan pada kulit. Kelenjar kulit ada dua macam yaitu kelenjar palit atau kelenjar sebaseus *(glandula sebasea)* dan kelenjar keringat *(glandula sudorifer).* Kelenjar keringat terdiri dari kelenjar ekrin dan apokrin (Primadiati, 2001).

2.2.2 Fisiologi kulit

Kulit sebagai organ tubuh terluar mempunyai banyak fungsi. Fungsi utamanya adalah perlindungan; absorbsi; ekskresi; penerima rangsang; pengatur suhu; pembentuk vitamin D dan keratinisasi (Primadiati, 2001).

(1) Kulit sebagai pelindung

Kulit melindungi bagian dalam tubuh manusia dari gangguan fisik dan mekanik. Gangguan ini dapat diatasi dengan adanya bantuan lemak subkutis, tebalnya lapisan kulit dan serabut penunjang yang berfungsi sebagai pelindung bagian tubuh (Wasiaatmadja, 1997).

(2) Absorpsi

Kulit yang sehat tidak mudah menyerap air, larutan, maupun benda padat. Kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh ketebalan kulit, hidrasi, kelembaban udara, metabolisme dan jenis venikulum zat yang menempel di kulit. Penyerapan yang terjadi dapat melalui celah antarsel, saluran kelenjar ataupun melalui saluran kelenjar rambut (Wasiaatmadja, 1997).

(3) Penerima rangsang

Kulit sebagai organ yang sangat peka tersusun oleh lima saraf sensoris (nyeri, tekanan raba, panas dan dingin) yang bertugas menghadapi terjadinya perubahan lingkungan yang dapat mengganggu permukaan kulit. Ujung-ujung saraf akan mendeteksi dan menghantarkan rangsangan ke pusat system saraf (Primadiati, 2001).

(4) Ekskresi

Kulit berfungsi sebagai organ pembuang kotoran, keringat yang mengandung zat-zat yang tidak berguna atau sisa metabolisme dalam tubuh, misalnya natrium klorida, urea, asam urat, ammonia dan sedikit lemak (Primadiati, 2001).

(5) Pengaturan suhu

Kulit berperan sangat besar terhadap pengaturan suhu tubuh manusia agar tetap bertahan pada temperatur 37°C. Jaringan adipose pada lapiasan dermis dan subkutis berfungsi sebagai lapisan penyekat panas sehingga perubahan temperatur di luar tubuh dapat diatasi atau diredam oleh lapisan tersebut (Primadiati, 2001).

(6) Pensintesa (pembentuk vitamin D)

Kulit dapat membentuk vitamin D dengan bahan baku 7-dihidroksi-kolesterol dengan bantuan sinar matahari. Produksi ini masih lebih rendah dari kebutuhan tubuh akan vitamin D sehingga diperlukan tambahan vitamin D dari luar tubuh, misalnya melalui makanan (Wasiaatmadja, 1999).

2.3 Tinjauan tentang Inflamasi

Inflamasi merupakan suatu respon protektif setempat yang ditimbulkan oleh cedera atau kerusakan jaringan, yang berfungsi menghancurkan, mengurangi, atau mengurung (sekuester) baik agen pencedera maupun jaringan yang cedera itu. Pada bentuk akutnya ditandai dengan tanda klasik yaitu nyeri (dolor), panas (kolor), kemerahan (rubor), bengkak (tumor) dan hilangnya fungsi (fusio lesa). Secara histologis, menyangkut rangkaian kejadian yang rumit, mencakup dilatasi arteriol, kapiler dan venula, disertai peningkatan permeabilitas dan aliran darah; eksudasi cairan termasuk protein plasma; dan migrasi leukosit ke dalam fokus peradangan.

Inflamasi (radang) umumnya dibagi kedalam 3 fase, yaitu : inflamasi akut, respon imun, dan inflamasi kronis. Inflamasi akut merupakan respon awal terhadap cedera jaringan. Hal tersebut terjadi melalui media rilisnya yaitu *autacoid* serta pada umumnya didahului oleh pembentukan respon imun. Respon imun terjadi bila sejumlah sel yang mampu menimbulkan kekebalan aktif untuk

merespon organisme asing atau substansi antigenik yang terlepas selama respon terhadap inflamasi akut maupun kronis. Inflamasi kronis melibatkan keluarnya sejumlah mediator yang tidak menonjol dalam respon akut. Salah satu dari kondisi yang paling penting yang melibatkan mediator-mediator ini adalah *arthritis rheumatoid*, dimana inflamasi kronis menyebabkan rasa sakit dan kerusakan pada tulang keras maupun tulang rawan yang dapat menjurus kepada ketidakmampuan untuk bergerak sehingga terjadi perubahan sistemik yang dapat memperpendek umur (Katzung, 2001).

Inflamasi disebabkan oleh beberapa mediator kimia yang mampu memicu terjadinya inflamasi akut serta efek samping lainnya yang disebabkan oleh mediator kimia tersebut. Adapun mediator kimia tersebut seperti yang tercantum pada tabel II.2 berikut :

Tabel II.2 Mediator inflamasi akut dan efeknya (Katzung, 2001)

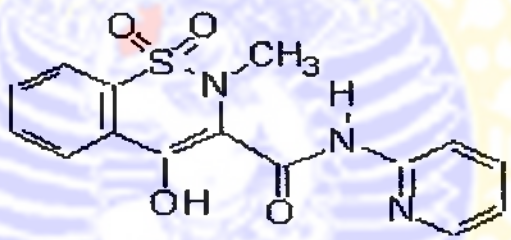
Mediator	Vasodilatasi	Permeabilitas Vaskular	Kemotaksis	Nyeri
Histamin	++	↑↑↑	-	-
Serotonin	+ / -	↑	-	-
Bradykinin	+++	↑	-	+++
Prostaglandin	+++	↑	+++	+
Leukotrien	-	↑↑↑	+++	-

Pengobatan pasien dengan keluhan inflamasi mempunyai 2 tujuan utama yaitu : meringankan rasa nyeri yang sering kali merupakan gejala awal yang terlihat dan keluhan utama yang terus-menerus dari pasien; memperlambat atau (dalam teori) membatasi proses perusakan jaringan. Pengurangan inflamasi dengan obat-obat antiinflamasi nonsteroid (AINS; *nonsteroidal antiinflamatory drugs* = NSAIDs) sering kali berakibat meredanya rasa nyeri selama periode yang bermakna (Katzung, 2001).

2.4 Piroksikam

2.4.1 Tinjauan umum piroksikam

Piroksikam merupakan obat golongan antiinflamasi nonsteroid dan merupakan analgesik turunan asam enolat, derivat oksikam, yang banyak diindikasikan untuk pengobatan *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis* (Ganiswara, 2005). Piroksikam mengalami *first pass metabolism* dan siklus enterohepatik sehingga dimetabolisme di hati dengan hidroksilasi dan konjugasi asam glukoronat serta diekskresi dalam urine. Piroksikam berikatan dengan protein plasma dalam jumlah besar yaitu 99%. Waktu paruh dalam plasma lebih dari 35-45 jam sehingga dapat diberikan sekali dalam sehari (Florey, 1986; Ganiswara, 2005).



Gambar 2.3 Struktur kimia piroksikam (DepKes RI, 1995)

2.4.2 Sifat fisika-kimia piroksikam

Nama kimia	: 4-Hidroksi-2-metil-N-2-piridil-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamida-1,1-dioksida [36322-90-4] (DepKes RI, 1995).
Rumus molekul	: $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ (DepKes RI, 1995).
BM	: 331,35 (DepKes RI, 1995; Florey, 1986)
Pemerian	: Serbuk, hampir putih atau coklat terang atau kuning terang; tidak berbau. Bentuk monohidrat berwarna kuning (DepKes RI, 1995).
Kelarutan	: Sangat sukar larut dalam air, dalam asam-asam encer dan sebagian besar pelarut organik; sukar larut dalam etanol, metanol dan dalam larutan alkali mengandung air. Larut

dalam metil formamid (1:10); dimetil sulfoksid (1:50); kloroform (1:20); aseton (1:50); dan dalam etil aseton (1:80) (DepKes RI, 1995; Florey, 1986; Reynolds, 1982).

Suhu Lebur : 198-200 ^{0}C (Florey, 1986)

Koefisien partisi : 1,8 (dalam oktanol dan buffer pH 7,4) (Florey, 1986)

pKa : 6,3 (larutan jenuh dioxan dan air 2:1) (Florey, 1986)

Dosis dan Rute : Oral ⟶ 10-20 mg / hari (Mc Evoy, 2002).

Topikal ⟶ 1-5 % dalam sediaan (Mc Evoy, 2002).

Patch ⟶ 0,05 - 5% w/w (Okuyama *et al,* 1997).

2.4.3 Mekanisme kerja piroksikam

Mekanisme kerja piroksikam adalah menghambat biosintesis prostaglandin dengan jalan menghambat enzim siklooksigenase, yaitu inhibitor yang nonselektif terhadap COX-1 dan COX-2. Prostaglandin adalah asam lemak tidak jenuh yang di hidroksilasi, sangat berperan dalam proses peradangan serta dapat menurunkan ambang rasa sakit. Bila membran sel mengalami kerusakan oleh suatu rangsangan kimiawi, fisik ataupun mekanis, maka enzim fosfolipase diaktivasi untuk mengubah fosfolipid yang terdapat menjadi asam arakhidonat. Sebagaian asam arakhidonat ini diubah oleh enzim siklooksigenase menjadi endoperoksida dan seterusnya menjadi prostaglandin. Oleh karena piroksikam menghambat biosintesis prostaglandin maka piroksikam dapat mengurangi rasa sakit serta peradangan (inflamasi) yang terjadi (Ganiswara, 2005).

2.5 Pelepasan Obat dari Basis

Untuk optimasi pemberian secara transdermal diperlukan prediksi absorpsi perkutan. Absorpsi perkutan adalah proses difusi pasif dengan model matematik yang digunakan berdasarkan hukum Fick.

2.5.1 Faktor – faktor yang mempengaruhi pelepasan obat

Dalam suatu proses pelepasan ada beberapa faktor yang dapat menurunkan kadar obat terlepas dari basis yaitu:

a. Bentuk molekul bahan obat.
b. Viskositas (makin tinggi viskositas makin rendah mobilitas bahan obat yang mengakibatkan bahan obat sulit bergerak).

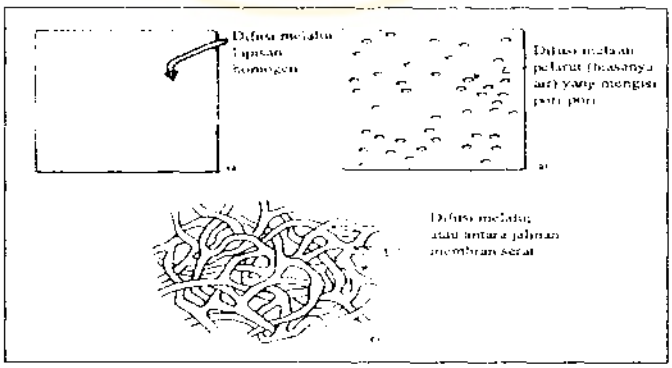
c. Ikatan bahan obat dan basis (apabila ikatan basis terhadap bahan obat terlalu kuat dapat mengakibatkan bahan obat sulit terlepas dari basisnya).

Namun hal tersebut dapat diatasi dengan penggunaan polimer kombinasi yang dapat meningkatkan dan mengatur pelepasan obat dari basisnya.

2.5.2 Metode pelepasan obat

Proses pelepasan suatu sediaan topikal adalah melalui suatu proses difusi. Difusi adalah suatu proses perpindahan massa molekul suatu zat yang dibawa oleh gerakan molekular secara acak dan berhubungan dengan adanya perbedaan konsentrasi melalui suatu batas, misalnya melalui suatu membran polimer (Martin,1993).

Perjalanan suatu zat melewati suatu batas (gambar 2.4) bisa terjadi oleh suatu permeasi molekular sederhana atau oleh gerakan melalui media yang tidak berpori bergantung pada disolusi dari molekul yang menembus dalam keseluruhan membran (gambar 2.4*a*), sedang proses kedua menyangkut perjalanan suatu zat melalui pori suatu membran yang berisi pelarut (gambar 2.4*b*) dan dipengaruhi oleh ukuran relatif molekul yang menembusnya serta diameter pori tersebut. Contoh yang lebih baik dari suatu membran pada skala molekuler adalah suatu susunan anyaman polimer yang berakhir dengan cabang dan persilangan saluran (gambar 2.4*c*). Pada transpor melalui pori, kecepatan transpornya dipengaruhi oleh ukuran relatif molekul yang menembusnya dan diameter pori (Martin, 1993).



Gambar 2.4 (*a*) Membran homogen tanpa pori. (*b*) Membran dari zat padat dengan pori-pori yang sangat lurus, seperti ditemukan pada batas saringan tertentu misalnya nukleopori. (*c*) Membran selulose yang digunakan pada proses filtrasi, menunjukkan kaitan alami dari serat-serat dan saluran yang berkelok-kelok (Martin, 1993)

Proses transpor zat melalui barier didasari oleh hukum Fick. Hukum Fick I menyatakan bahwa sejumlah M benda yang mengalir melalui satu satuan penampang melintang, S, dari suatu barier dalam satu satuan waktu *t* dikenal sebagai aliran dengan simbol, *J*. Hal ini dapat dilihat melalui persamaan (1).

$$J = \frac{M}{S.dt} \qquad (1)$$

Dimana, M adalah massa zat yang dinyatakan dengan satuan gram, S adalah luas permukaan barier yang dinyatakan dengan satuan cm^2, dan t adalah waktu yang dinyatakan dengan detik.

Menurut hukum Fick I, jumlah *dq* dari zat yang berdifusi dalam waktu *dt* melalui bidang seluas *S* adalah berbanding langsung dengan konsentrasi *dC* terhadap jarak yang ditempuh, *dx*. Hukum Fick juga dapat dituliskan dengan persamaan (2) :

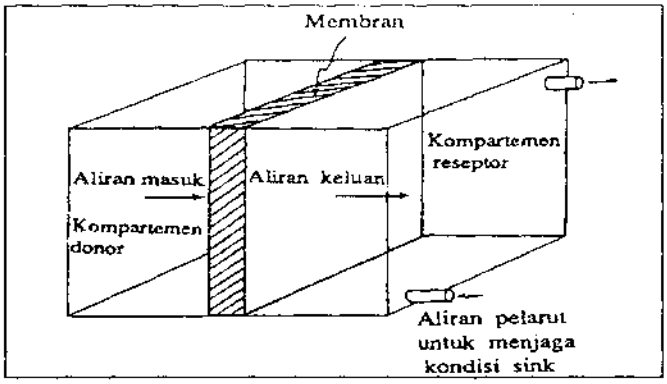
$$dq = - DS \frac{dC}{dx} dt \qquad (2)$$

Sehingga persamaan menjadi :

$$D = \frac{fluks}{Cs} \qquad (3)$$

D adalah koefisien difusi terhadap sejumlah bahan yang dapat berdifusi melewati suatu membran dalam satuan luas per-satuan waktu bila *dC/dx* (perubahan konsentrasi) = 1 . Jadi, dimensi untuk harga *D* adalah luas permukaan per-satuan waktu. Koefisien tersebut dapat diperoleh dari percobaan difusi dimana bahan dibiarkan melewati suatu membran berpori kemudian sampel diambil serta dianalisis secara periodik.

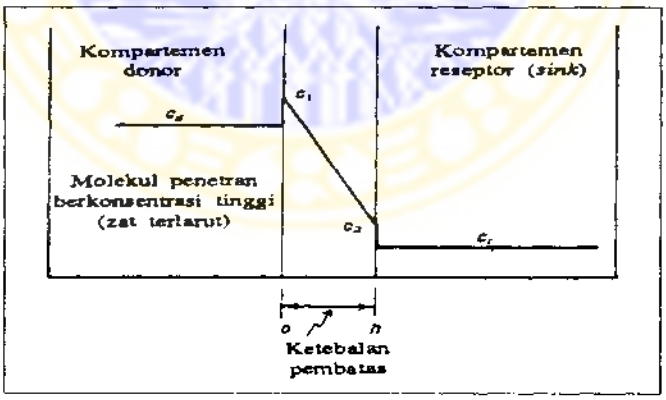
Kondisi yang penting untuk diwujudkan pada proses difusi adalah *steady state* atau keadaan tunak. Keadaan tunak yaitu suatu kondisi dimana penembusan zat dari kompartemen donor masuk ke dalam kompartemen reseptor dengan jumlah zat yang konstan. Proses difusi dari kompartemen donor masuk ke dalam kompartemen reseptor melewati membran dapat dilihat pada gambar 2.5



Gambar 2.5 Sel Difusi. Kompartemen donor mengandung difusan pada konsentrasi C (Martin, 1993)

Jika suatu membran memisahkan dua kompartemen dari suatu sel difusi dengan luas penampang melintang S dengan ketebalan h, dan jika konsentrasi obat dalam kompartemen donor adalah C_1 dan konsentrasi obat dalam kompartemen reseptor adalah C_2 dapat dilihat pada gambar 2.6 sehingga hukum Fick I dapat dituliskan dengan persamaan berikut :

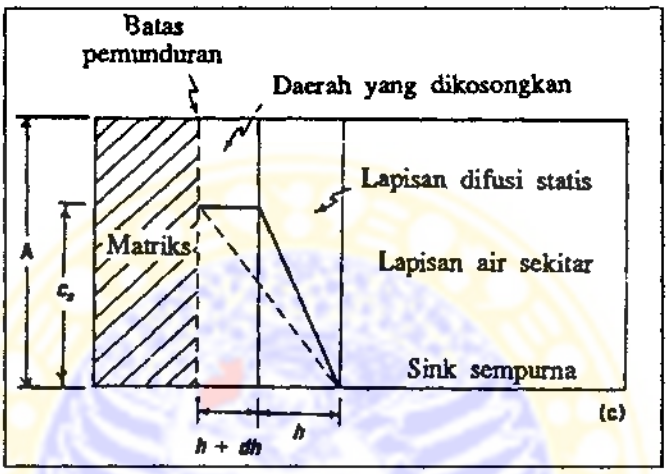
$$J = \frac{dM}{S.dt} = D\left(\frac{C_1 - C_2}{h}\right) \qquad (4)$$



Gambar 2.6 Perbedaan konsentrasi difusan seberang diafragma dari suatu sel difusan merupakan hal biasa bahwa kurva konsentrasi naik dan turun dengan tajam pada daerah batas karena umumnya C_1 berbeda dari C_d dan C_2 berbeda dari C_1. C_1 akan sama dengan C_d jika $K = C_1/C_d$ bernilai 1(Martin, 1993)

Higuchi (1960) menunjukkan suatu teori yang dapat menjelaskan mekanisme pelepasan senyawa dari salep yaitu *Moving Boundary Theory*. Teori

tersebut menunjukkan bahwa pelepasan senyawa dari suatu matriks homogen dan senyawa diasumsikan terlarut dalam matriks. Pada permukaan matriks terdapat lapisan pembatas yang akan menyusut dan daerah pengosongan. Lapisan pembatas akan menyusut dan daerah pengosongan semakin lebar selama proses difusi berlangsung, seperti terlihat pada gambar 2.7



Gambar 2.7 Skema pelepasan obat dari matriks (Martin, 1993)

Persamaan yang dapat menjelaskan tentang teori Higuchi tersebut adalah persamaan hukum Fick I (Martin dkk,1983) :

$$Q = [\, D.t\,(2Ct - Cs)\,.\,Cs]^{1/2} \qquad (5)$$

Persamaan (5) jika dideferensialkan terhadap waktu, akan menghasilkan persamaan (6):

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{2}\left[\frac{D\,(2Ct - Cs)Cs}{t}\right]^{1/2} \qquad (6)$$

Persamaan diatas dapat digunakan untuk mencari harga *D* bila pelepasan tidak mempunyai *lag time* (*tL*) dan membran yang digunakan adalah membran porous.

Selanjutnya agar terjadi difusi maka pada kompartemen reseptor dibuat *sink* yaitu kondisi dimana kompartemen reseptor dijaga agar konsentrasinya selalu

rendah. Sehingga Ct >> Cs selanjutnya besar Q dapat dinyatakan dengan persamaan (7):

$$Q = (2 \,.\, Ct \,.\, D \,.\, Cs)^{1/2} \,.\, t^{1/2} \qquad (7)$$

dan persamaan (7) menjadi :

$$\frac{dQ}{dt} = \sqrt{\frac{Ct.D.Cs}{2t}} \qquad (8)$$

Dimana *Ct* : Kadar permulaan obat dalam pembawa
D : Koefisien difusi senyawa didalam matrik
Cs : Kelarutan senyawa didalam matrik
t : Waktu

Laju pelepasan *dQ/dt* dapat digambarkan dengan membuat kurva hubungan antara *Q* (jumlah obat yang lepas persatuan luas) dan $\sqrt{t}$ (waktu). *Slope* yang diperoleh merupakan fluks pelepasan yang menunjukkan banyaknya obat lepas tiap satuan luas pada waktu tertentu. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah obat yang terlepas adalah sebanding dengan *Ct* (jumlah obat total dalam satuan matriks). Laju pelepasan *dQ/dt* dapat diubah dengan meningkatkan ataupun menurunkan *Cs* (kelarutan obat) (Martin, 1993).

2.5.3 Macam-macam metode pelepasan obat

Terdapat beberapa macam metode pelepasan obat secara *in vitro*, yaitu :

(1) Metode pelepasan tanpa membran pembatas.

Pada penelitian laju pelepasan kortikosteroid dari pembawa yang mengandung *white petrolatum* dan berbagai macam bahan tambahan lainnya. Chowhan dan Pritchard mengembangkan suatu metode sederhana yaitu kontak langsung antara sampel dan media *aqueous (sink)*. Hasil penelitian mereka menunjukkan bahwa laju pelepasan obat bukan hanya dipengaruhi oleh kelarutan obat, konsentrasi awal obat dan konstanta difusi, tetapi juga dipengaruhi juga oleh bahan tambahan formulasi seperti *fatty acid, fatty alcohol, waxes* dan surfaktan (Abdou, 1989).

Pada metode ini, sampel kontak langsung dengan medium penerima (sink). Metode ini menunjukkan pelepasan obat dari pembawa ke dalam media

penerima. Metode ini mempunyai hubungan secara langsung terhadap proses absorbsi surfaktan (Aulton, 1988).

(2) Metode pelepasan dengan suatu membran.

(a) Membran kulit sintetik.

Kulit manusia sangatlah bervariasi dan sulit untuk diperoleh. Oleh sebab itu, untuk uji pelepasan in vitro dengan penggunaan suatu membran dapat digunakan suatu membran sintetik, contohnya adalah membran selofan ataupun millipore.

(b) Membran kulit alamiah.

Membran kulit alamiah adalah suatu potongan kulit dari bermacam-macam hewan seperti tikus, kelinci, ular, babi, kera, yang kemudian ditempelkan pada sel difusi. Karakteristik dari kulit hewan mamalia sangatlah bervariasi. Hal ini meliputi ketebalan dan sifat alami dari stratum korneum serta kepadatan dari kelenjar keringat dan folikel rambut. Oleh karena itu, membran kulit alamiah yang terbaik untuk digunakan adalah membran kulit manusia yang diperoleh dari hasil otopsi (Aulton, 1988).

2.6 Polimer

2.6.1 Tinjauan umum polimer

Polimer adalah suatu substansi dengan berat molekul besar yang terdiri dari perulangan unit-unit monomer, memiliki sifat yang unik pada ukurannya dan sifatnya yang asimetri. Sifat kimianya tergantung pada sifat kimia dari masing-masing unit monomer.

Polimer dapat dibedakan menjadi dua jenis yaitu polimer yang larut dalam air (hidrofil) dan polimer yang tidak larut dalam air (hidrofob). Polimer yang larut air memiliki kemampuan untuk meningkatkan viskositas larutan pada konsentrasi rendah, untuk mengembang dan mengadsorsi pada permukaan. Contoh polimer yang larut dalam air antara lain polivinilpirolidon (PVP), polivinilalkohol (PVA), karboksimetilselulosa (CMC), hidroksipropilselulosa (HPMC). Polimer yang tidak larut air dapat digunakan untuk membentuk lapisan film yang tipis sebagai material penyalut tablet, membentuk matriks yang melapisi obat dan mengkontrol

pelepasannya, contohnya yaitu metil akrilat, etilselulose (EC) (Florence and Attwood, 1988).

2.6.2 Persyaratan polimer sebagai basis matriks sediaan *patch*

Berikut beberapa persyaratan dari polimer sebagai matriks dalam sediaan *Patch* :

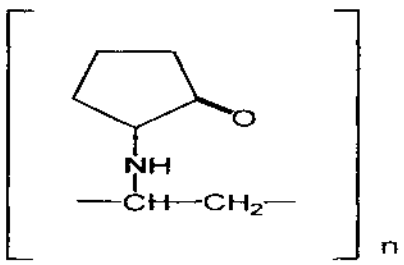
1. Kompatibel secara fisika dan kimia dengan bahan obat dan bahan-bahan penunjang lainnya.
2. Tidak toksik serta tidak menyebabkan iritasi dan alergi.
3. Tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna, aseptabel secara kosmetika, dan murah.
4. Inert secara farmakologis dan tidak berinteraksi dengan reseptor terutama reseptor di kulit.

2.6.3 Mekanisme pelepasan polimer

Penggunaan polimer matriks hidrofobik, seperti etil selulose, akan membentuk barier kuat sehingga terjadi jebakan bahan aktif dalam sediaan sehingga bahan aktif tidak dapat dilepaskan. Untuk memperbaiki masalah tersebut, ditambahkan polimer matriks hidrofilik akan membentuk pori untuk membantu pelepasan obat (Utami, 2006). Laju pelepasan obat dari matriks ditentukan oleh kelarutan obat, koefisien partisi obat dalam polimer, sifat fisika polimer dan koefisien permeabilitas (Roy, *et al*,. 1996).

2.6.4 Tinjauan tentang polivinilpirolidon (PVP)

Merupakan polimer sintetik yang mengandung 1-vinil-pirolid-2-on linier dalam berbagai bentuk dan bobot molekul yang bervariasi. Polivinilpirolidon inkompatibel dengan larutan sulfatiazol sodium, sodium salisilat, fenobarbital dan tanin. Polivinilpirolidon dapat dipakai sebagai pembawa obat, bahan pensuspensi dan pendispersi dengan konsentrasi hingga 10%, serta untuk meningkatkan viskositas.



Gambar 2.8 Struktur kimia polivinilpirolidon (Kibbe, 2000)

Nama kimia : *Polyvinylpyrrolidone* (PVP).
Povidon; Plasdon; Kolidon (Reynolds,1982)

Rumus molekul : $(C_6H_9NO)_n$ (Reynolds, 1982).

BM : 10000 – 3000000 (Reynolds, 1982).

Pemerian : Serbuk halus, berwarna putih atau putih kekuningan, tidak berbau atau hampir tidak berbau, tidak berasa dan bersifat higroskopis. Memiliki kandungan lengas (*moisture content*) antara 30, 50 dan 70% pada kelembaban relatif 10, 20, dan 40% (Reynolds, 1982).

Kelarutan : Mudah larut dalam air hingga lebih dari 60%, larut dalam beberapa pelarut organik seperti etanol dan metanol, asam-asam, ester-ester, keton, metilen klorida, kloroform, etilen klorida, butilamin, piridin, dietanolamin dan trietanolamin. Tidak larut dalam aseton, eter, hidrokarbon, karbontetraklorida, etilasetat dan minyak mineral (Reynolds, 1982).

Suhu Lebur : 110 – 130 ^{0}C (Reynolds, 1982).

Polivinilpirolidon dibedakan berdasarkan atas nilai K yang menunjukkan berat molekul rata-ratanya. Berikut beberapa tingkatan dari polivinilpirolidon berdasar atas nilai K (Kibbe, 2000) .

Tabel II.3 Tingkatan polivinilpirolidon berdasarkan nilai K (Kibbe, 2000)

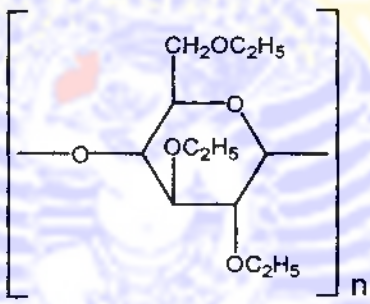
Nilai K	Berat molekul rata-rata
12	2500
15	8000
17	10000
25	30000
30	50000
60	400000
90	1000000
120	3000000

Kelarutan polivinilpirolidon tergantung dari bobot molekulnya. Kelarutan akan menurun dengan meningkatnya bobot molekul tetapi viskositas akan meningkat dengan meningkatnya bobot molekul (Kristensen, 1988).

Pada penelitian ini, digunakan polivinilpirolidon dengan nilai K-30. Pemilihan ini mengacu pada sifat polivinilpirolidon K-30 yaitu kurang viskous serta mampu membentuk ikatan antargranul yang sangat kuat (Kristensen, 1988).

2.6.5 Tinjauan tentang etilselulose (EC)

Etilselulose sangat banyak digunakan dalam formulasi sediaan topikal. Etilselulose tidak larut dalam air sehingga dikombinasikan dengan polimer yang larut dalam air sehingga memberikan efek pada peningkatan laju disolusi bahan aktif (Martin, 1993).



Gambar 2.9 Struktur kimia etilselulose (Kibbe, 2000)

Nama kimia : *Ethylcellulose* (EC).
Ethocel (Reynolds, 1982).

Rumus molekul : $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)n\text{-}2C_{12}H_{23}O_5$ (Reynolds, 1982).

Pemerian : Serbuk putih, tidak berasa, mudah mengalir. Stabil dalam alkali encer dan pekat serta stabil dalam larutan garam (Reynolds, 1982).

Kelarutan : Tidak larut dalam air, gliserin, dan propilenglikol. Mudah larut dalam kloroform, sikloheksana, metilasetat, tetrahidrofuran serta pelarut organik (Reynolds, 1982).

Etilselulose sering dikombinasikan dengan polimer hidrofilik sehingga dapat memberi efek pada laju disolusi yaitu mengatur pelepasan obat secara terkontrol.

Etilselulose mempunyai beberapa *grade* dengan nilai viskositas yang berbeda-beda (tabel II.4). Etilselulose dengan nilai viskositas yang tinggi menunjukkan bahwa etilselulose tersebut disusun oleh rantai polimer yang panjang dan mempunyai daya tahan yang kuat sebagai polimer.

Tabel II.4 *Grade* etilselulose (Kibbe, 2000)

Grade	**Solution viscosity (mPas)**	**Ukuran Partikel (µm)**
Ethocel Std 4 Premium	3,0-5,5	204
N-7	5,6-8,0	160
Ethocel Std 7FP Premium	6,0-8,0	9
Ethocel Std 7 Premium	6,0-8,0	210
N-10	8,0-11,0	225
Ethocel Std 10FP Premium	9,0-11,0	5
Ethocel Std 10P Premium	-	-
N-14	9,0-11,0	212
Ethocel Std 20P Premium	12,0-16,0	-
N-22	18,0-22,0	243
Ethocel Std 45P Premium	18,0-24,0	-
N-50	41,0-49,0	305
N-100	40,0-52,0	-
Ethocel Std 100FP Premium	80,0-105,0	194
Ethocel Std 100P	90,0-110,0	40

Pada penelitian ini, digunakan etilselulose N-22 dengan nilai viskositas sedang (18,0 – 22,0 mPas) sehingga dapat diperoleh suatu massa polimer yang viskous, serta mampu membentuk ikatan antargranul yang kuat (Kristensen, 1988).

2.6.6 Tinjauan tentang metil akrilat

Nama kimia : Metil akrilat

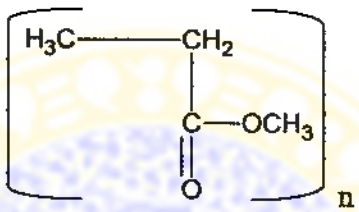
2-*Propenoic acid methyl ester*; *acrylic acid methyl ester* (Budavari, 1996)

Rumus molekul : $C_4H_6O_2$ (Budavari, 1996)

BM : 86,09 (Budavari, 1996)

Pemerian : cair, berbau tajam, merangsang pengeluaran air mata (Budavari, 1996)

Kelarutan : larut dalam alkohol; eter; kelarutan dalam air pada suhu 20^0C = 6 g/100 mL sedangkan pada suhu 40^0C = 5 g/100 mL, kelarutan air dalam metil akrilat pada suhu 20^0C = 1,8 mL/100 g (Budavari, 1996)



Gambar 2.10 Struktur kimia metil akrilat (Budavari, 1996)

2.7 *Enhancer*

Enhancer adalah suatu bahan yang ditambahkan dalam formula sediaan topikal yang diharapkan dapat meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi ke dalam kulit, sehingga kadar obat yang diberikan memberikan efek yang diharapkan.

2.7.1 Persyaratan *enhancer*

Syarat *enhancer* yang boleh digunakan pada formulasi sediaan topikal adalah sebagai berikut (Barry, 1983):

(1) Inert secara farmakologis dan tidak berinteraksi dengan reseptor terutama reseptor di kulit.

(2) Tidak toksik serta tidak menyebabkan iritasi dan alergi.

(3) *Onset of action* (OOA) dalam meningkatkan penetrasi berlangsung cepat, durasi efeknya dapat diprediksi dan sesuai dengan yang dikehendaki.

(4) Ketika *enhancer* dibersihkan dari kulit, jaringan kulit dapat kembali seperti semula dengan fungsi sawar yang normal.

(5) Ketika menggunakan *enhancer*, cairan tubuh, elektolit atau bahan-bahan *endogenous* tidak boleh hilang dari tubuh.

(6) Kompatibel secara fisika dan kimia dengan bahan obat dan bahan-bahan penunjang lainnya.

(7) *Enhancer* mudah menyebar di kulit dan aseptabel.

(8) Tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna, aseptabel secara kosmetika, dan murah.

2.7.2 Mekanisme *enhancer*

Enhancer bekerja berdasarkan atas 2 macam mekanisme, yaitu :

(1) *Enhancer* meningkatkan penetrasi bahan obat

Hal ini dilakukan dengan cara meningkatkan kelarutan bahan obat dalam pembawa sehingga penetrasi dari bahan obat itu sendiri menjadi meningkat. Makin banyak bahan obat yang tersedia dalam keadaan terlarut maka makin besar pula bahan obat yang berpenetrasi. Misalnya pada propilenglikol.

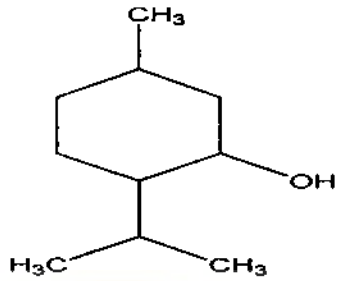
(2) *Enhancer* mempengaruhi membran kulit

Enhancer juga dapat mengembangkan stratum korneum dengan mengurangi ketahanan difusi stratum korneum dan meningkatkan permeabilitas kulit. Ketahanan difusi stratum korneum dapat dikurangi dengan merusak stratum korneum secara reversibel sehingga permeabilitas dari kulit terhadap bahan obat menjadi meningkat. Bahan-bahan yang efektif merusak stratum korneum secara reversibel misalnya dimetilformamid (DMF), dimetilasetamid (DMA). Selain itu *enhancer* dapat meningkatkan permeabilitas kulit terhadap bahan obat dengan mengubah sifat fisiko-kimia stratum korneum dengan cara meningkatkan kelembaban kulit sehingga penguapan keringat tertahan dan hidrasi kulit meningkat, atau dengan meningkatkan lipofilitas bahan-bahan hidrofilik, misalnya surfaktan, *eucalyptus oil*, dan *menthol* (Lachman, 1986; Barry, 1983).

2.7.3 Tinjauan tentang *menthol*

Menthol banyak digunakan dalam sediaan farmasi sebagai *flavoring agent*, pemberi sensasi dingin, dan juga sebagai *enhancer*. Sebagai *flavouring agent*, dan *teurapetic agent*, *menthol* digunakan pada suspensi oral, inhalasi, sediaan topikal, pasta gigi dan *mouthwash* (Kibbe, 2000). Pada beberapa penelitian, *menthol* banyak digunakan sebagai *enhancer* untuk sediaan topikal (Arora and Mukherjee, 2002). Mekanisme *menthol* sebagai *enhancer* adalah meningkatkan permeabilitas

kulit terhadap bahan obat dengan mengubah sifat fisiko-kimia stratum korneum dengan cara meningkatkan kelembaban kulit sehingga penguapan keringat tertahan dan hidrasi kulit meningkat (Lachman, 1986; Barry, 1983).



Gambar 2.11 Struktur kimia *menthol* (Kibbe, 2000)

Rumus molekul : $C_{10}H_{20}O$ (DepKes RI, 1995).

BM : 156,26 (Kibbe, 2000).

Suhu Lebur : 41 – 43°C (Kibbe, 2000).

Pemerian : kristal putih atau agak putih, berbau tajam, rasa tajam dan pedas (DepKes RI, 1995).

Kelarutan : sangat mudah larut dalam etanol (95%), kloroform, dan eter. Larut dalam asam asetat glasial, liquid petrolatum. Sedikit sukar larut dalam gliserin dan praktis tidak larut dalam air (Kibbe, 2000).

2.8 Evaluasi Sediaan *Patch*

Suatu sediaan farmasi harus memenuhi kriteria aman, stabil, efektif, dan *acceptable*. Oleh karena itu, perlu dilakukan beberapa evaluasi. Pada sediaan *patch* dilakukan 2 macam uji yaitu:

2.8.1 Uji fisik

(1) Ketebalan (*thickness*)

Uji ini dilakukan untuk menjamin keseragaman tebal dari tiap sediaan. Sediaan yang telah jadi kemudian dipotong pada berbagai sisi, bagian tepi maupun bagian tengahnya. Kemudian diukur ketebalan dari masing-masing

potongan tersebut dengan menggunakan mikrometer, *Thickness Gauze (Mitutoyo, Japan)*.

(2) Variasi berat (*weight variation*)

Uji ini dilakukan untuk menjamin keseragaman berat tiap sediaan. Sediaan *patch* diambil dari masing-masing formula kemudian ditimbang dan dilihat variasi beratnya (Mutalik and Udupa, 2004).

(3) Kandungan lengas (*moisture content*)

Uji kandungan lengas (*moisture content*) dilakukan untuk mengetahui seberapa besar kandungan air pada sediaan *patch*. Selain menurunkan nilai *acceptable*, kandungan air yang cukup besar juga dapat menurunkan efektivitas dari sediaan *patch*. Kandungan lengas ditentukan dengan menyimpan sediaan *patch* dalam desikator yang telah diisi dengan *silica gel* hingga 24 jam. Persentase (%) *moisture content* dihitung dari perbedaan berat relatif pada penimbangan akhir (Arora and Mukherjee, 2002).

(4) *Moisture uptake*

Moisture uptake dilakukan pada sediaan *patch* untuk mengetahui seberapa besar jumlah air yang mampu diserap oleh sediaan. Uji ini dilakukan dengan menempatkan sediaan *patch* ke dalam desikator. Selanjutnya sediaan *patch* tersebut dipaparkan dalam 84% *relative humidity* dengan menggunakan bantuaan larutan KCl lewat jenuh selama 24 jam (Mukherjee *et al.*, 2005).

(5) Kerataan (*flatness*)

Uji ini dilakukan untuk menjamin tingkat kerataan dari sediaan. Karena dengan tingkat kerataan yang tinggi maka akan didapat efektifitas yang diharapkan. Uji dilakukan dengan memotong sediaan *patch* yang telah jadi. Panjang dari tiap potongan diukur dengan persen konstriksi. Jika persentase konstriksi adalah 0% berarti sediaan *patch* tersebut 100% rata (Mukherjee *et al.*, 2005)

(6) Uji homogenitas matriks

Uji dilakukan dengan menggunakan metode *scanning electron microscopy* (SEM). Dalam uji ini, distribusi bahan aktif pada matriks diharapkan homogen agar pelepasan yang terjadi bisa sama inter dan antar sediaan (Arora and Mukherjee, 2002).

2.8.2 Uji efektifitas

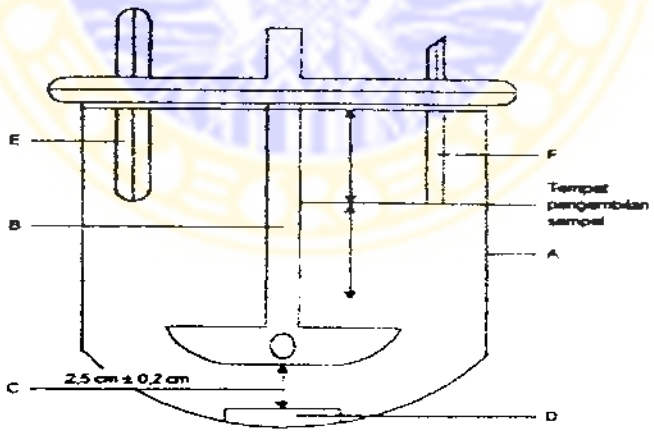
(1) Uji *in vitro*

Uji *in vitro* pada sediaan *patch* meliputi uji pelepasan dan penetrasi obat dari sediaan *patch*. Hal ini perlu dilakukan untuk dapat mengetahui jumlah obat yang terlepas dari basis. Menurut hukum Fick I, semakin besar jumlah obat yang lepas dari basisnya maka semakin besar pula kemungkinan jumlah obat yang menembus permukaan kulit.

(a) Uji pelepasan

Uji pelepasan dilakukan supaya dapat mengetahui jumlah obat yang terlepas dari basis. Agar terjadi laju pelepasan konstan, konsentrasi obat di permukaan stratum korneum diharapkan lebih besar dari pada konsentrasi di tubuh.

Alat dan perlengkapan pengujian laju pelepasan sesuai dengan metode di *The United States Pharmacopeia XXV*. Alat yang digunakan adalah apparatus *5-paddle over disk*, dilengkapi dengan sel difusi. Sel difusi terbuat dari bahan *stainless steel* berbentuk silinder pipih. Sel difusi mempunyai garis tengah 5 cm dengan tebal 0.2 cm.



Keterangan gambar :
A. Bejana yang berisi larutan media
B. *Paddle* (pengaduk) yang telah diatur kecepatannya
C. Jarak antara ujung paddle dengan membran difusi
D. Sel difusi yang berisi sediaan
E. Termometer
F. Tabung untuk mengambil cuplikan

Gambar 2.12 Rangkaian alat uji pelepasan (United States Pharmacopeia Convention, 2005)

Studi dilakukan pada suhu dan kecepatan tertentu, dan dalam media disolusi tertentu. Sediaan *patch* diposisikan di dasar bejana disolusi. Sampel diambil pada interval waktu tertentu lalu dianalisa menggunakan instrumen yang sesuai.

(b) Uji penetrasi

Studi penetrasi dilakukan untuk melihat keefektifan sediaan terpenetrasi ke dalam kulit dengan menggunakan sel difusi dan membran sebagai pengontrol pelepasan. Membran yang digunakan berupa kulit manusia atau kulit hewan. Sebagian kecil kulit dipotong dan ditempatkan di kompartemen donor contohnya pada *franz diffusion cell*, dengan *stratum corneum* di bagian atas, sedangkan *patch* ditempatkan pada kulit tersebut. Sebagai donor adalah sediaan *patch* yang ditempel pada kulit tersebut dan sebagai reseptor adalah dapar dengan pH 6,0 ± 0,05. Sampel diambil dari kompartemen reseptor dalam interval waktu tertentu dan diukur menggunakan instrumen yang sesuai.

(2) Uji *in vivo*

Efektifitas pada suatu sediaan *patch* salah satunya ditentukan oleh banyaknya jumlah obat yang berpenetrasi melewati kulit. Dengan mengetahui jumlah obat yang berpenetrasi ke dalam kulit maka dapat diperkirakan tingkat efektifitas suatu sediaan *patch*.

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

Piroksikam merupakan salah satu obat dari golongan antiinflamasi nonsteroid dan merupakan analgesik turunan asam enolat, derivat oksikam, yang banyak diindikasikan untuk pengobatan *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis*. Piroksikam menimbulkan efek samping dan dapat mengalami *first pass metabolism*, sehingga kadar obat dalam darah menjadi kecil (Ganiswara, 2005) Untuk menghindari efek samping dan kecilnya kadar akibat *first pass metabolism* tersebut maka sediaan transdermal dapat menjadi bentuk sediaan alternatif.

Sediaan transdermal adalah suatu sediaan yang menyediakan rute alternatif untuk menghantarkan obat menembus kulit hingga dapat mencapai peredaran darah. Formulasi sediaan dengan tujuan penggunaan transdermal memiliki beberapa keuntungan antara lain: meningkatkan bioavalaibilitas; pemakaian mudah dihentikan bila terjadi efek toksik saat terapi; dapat mempertahankan kadar obat dalam darah dalam jangka waktu yang lebih panjang dan meningkatkan kepatuhan pasien (Ansel, 1989). Salah satu bentuk sediaan transdermal adalah *patch*. Bentuk sediaan *patch* memiliki berbagai kelebihan yaitu mudah dan nyaman digunakan, dapat melepaskan obat dengan kadar yang tetap dan terkontrol selama periode waktu tertentu.

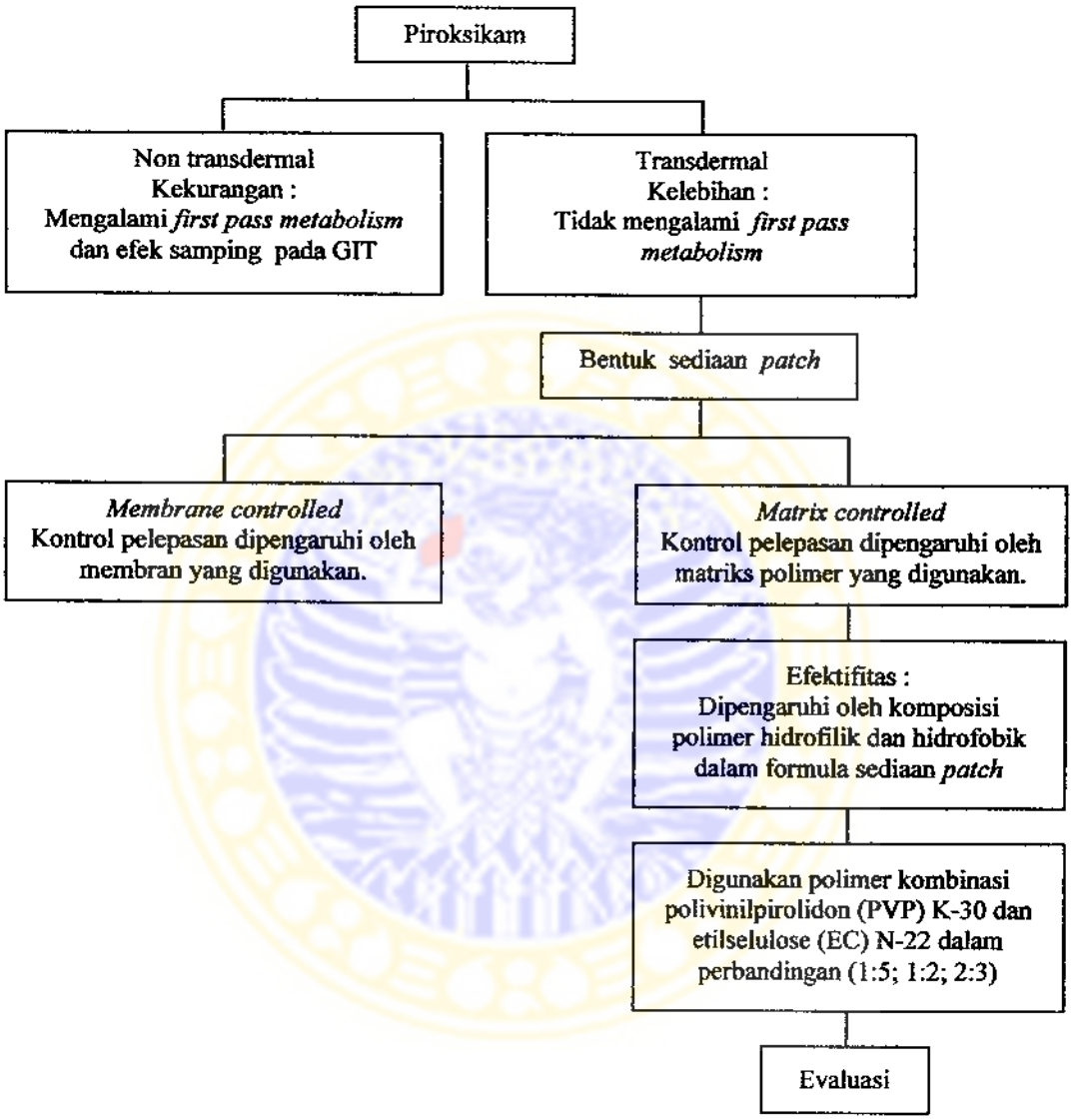
Prinsip pembuatan sediaan transdermal tipe patch pada umumnya dapat dibedakan menjadi dua kelompok, antara lain *matrix controlled* dan *membrane controlled* (Florence and Attwood, 1988; Venkatraman *et al*., 2000). Pada *matrix controlled*, bahan aktif didispersikan dalam polimer dan pelepasan dikendalikan oleh difusi melewati matriks polimer (Ansel, 1989). Kelebihannya yaitu membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan serta proses pembuatan yang mudah, cepat dan murah.

Matriks polimer memiliki efek yang kuat untuk mengontrol proses difusi obat karena gerakan molekul kecil dari obat dihalangi oleh jaringan tiga dimensi dari rantai polimer (Mutalik and Udupa, 2004). Matriks polimer yang biasa digunakan antara lain matriks hidrofilik seperti : polivinilpirolidon (PVP), polivinilalkohol(PVA), karboksimetilselulose (CMC), hidroksipropilmetilselulose

(HPMC) dan matriks hidrofobik seperti metil akrilat, etilselulose (EC) (Venkatraman *et al*., 2002).

Penggunaan polimer hidrofobik, seperti etilselulose, akan membentuk barier kuat sehingga terjadi jebakan bahan aktif dalam sediaan yang menyebabkan bahan aktif tidak dapat dengan mudah untuk dilepaskan dari basisnya. Untuk mengatasi masalah tersebut, maka digunakan suatu matriks polimer kombinasi antara polimer hidrofobik dengan hidrofilik dalam perbandingan tertentu (Utami, 2006). Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mempelajari efek dari komposisi kombinasi polimer dalam membantu pelepasan bahan obat. Misalnya kombinasi dari PVP dan EC 1:5 dan 1:2 menghasilkan profil pelepasan yang bagus dari bahan obat garam diklofenak dietilamin (Mukherjee, *et al*, 2005), sediaan *patch* dari bahan aktif *Glibenclamide* dengan basis PVP:EC (2:3) dan *enhancer di-n-butylphthalate* (Mutalik and Udupa, 2004).

Pada penelitian ini, piroksikam dibuat menjadi suatu sediaan *patch* menggunakan metode *matrix controlled* dengan kadar 5 % w/w (Okuyama *et al,* 1997). Untuk dapat meningkatkan laju pelepasan piroksikam dari basisnya, maka digunakan matriks polimer kombinasi antara polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 dalam perbandingan 1:5; 1:2; dan 2:3. Sebagai bahan tambahan digunakan *menthol* sebagai *enhancer* dan metil akrilat sebagai *adhesive layer*. Sediaan *patch* piroksikam dilakukan uji fisik variasi berat (*weight variation*) dan kandungan lengas (*moisture content*). Uji efektifitas dilakukan secara *in vitro* (uji pelepasan) menggunakan seperangkat alat uji disolusi dengan pengaduk tipe dayung berkecepatan 50 rpm dan media disolusi larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5°C.



Gambar 3.1 Skema kerangka konseptual

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini, jika tidak disebutkan lain memiliki spesifikasi *pharmaceutical grade*, meliputi : piroksikam dari Nantong General Pharmaceutical Factory; *polyvinylpyrrolidone* K-30, *menthol* dan NaCl diperoleh dari CV. Tristar Chemicals; *ethylcellulose* N-22 dan *methylacrylate* masing-masing diperoleh dari PT. Lawsim Zecha dan PT. Brataco Chemistry; HCl pekat (p.a); kloroform (p.a) dan *aquadest* bebas CO_2.

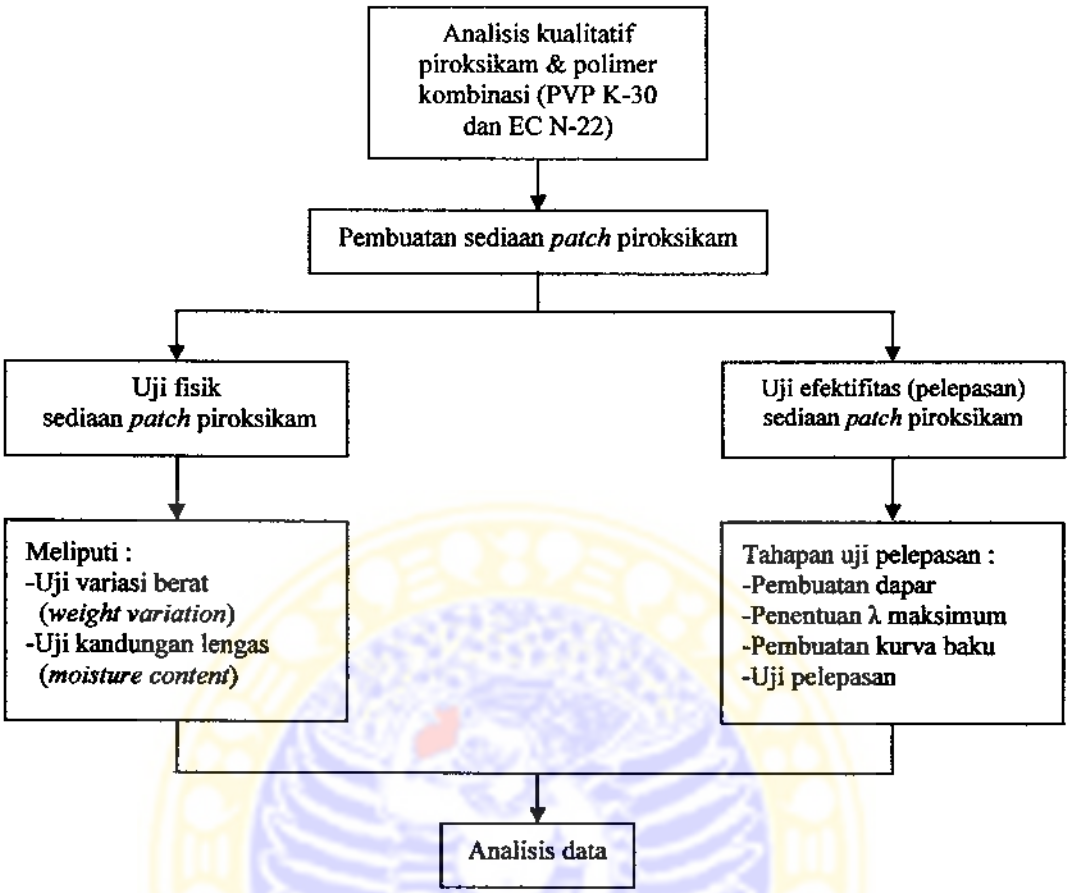
4.2 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi: neraca analitik, *Cary* 50 *Conc.* UV-Visible *Spectrophotometer*, serangkaian alat uji disolusi (Erweka DT-700) dengan pengaduk tipe dayung dan sel difusi berupa silinder *stainless steel* diameter 4 cm dan tebal 2 mm, pHmeter SCHOTT *glass* mainz tipe CG 842, *Differential Thermal Analysis* (DTA) FP 900 *Thermal System Mettler Toledo* FP 85, *Spectrum One* FTIR *Spectrophotometer* Perkin Elmer Instrument, desikator dan alat-alat gelas.

4.3 Tahapan Penelitian

4.3.1 Skema kerja

Sebelum pembuatan sediaan *patch* piroksikam, terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan kualitatif terhadap bahan-bahan yang digunakan yaitu piroksikam dan polimer kombinasi (polivinilpirolidon K-30 dan etilselulose N-22). Tujuannya untuk memastikan bahwa bahan-bahan tersebut sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan. Setelah dilakukan uji kualitatif, selanjutnya dibuat sediaan *patch* piroksikam. Kemudian dilakukan uji fisik dan efektifitas. Uji fisik meliputi uji organoleptis, variasi berat (*weight variation*) dan kandungan lengas (*moisture content*). Sedangkan uji efektifitas dilakukan melalui uji pelepasan piroksikam dari sediaan. Berdasarkan data yang diperoleh dari masing-masing uji tersebut kemudian dilakukan perhitungan dan analisa data.



Gambar 4.1 Skema kerja

4.3.2 Identifikasi kualitatif piroksikam

(1) Identifikasi organoleptis

Pemeriksaan organoleptis dilakukan terhadap warna, bentuk, bau dan rasa. Hasil yang diperoleh kemudian dibandingkan dengan pustaka (DepKes RI, 1995).

(2) Identifikasi suhu lebur

Penentuan suhu lebur piroksikam dilakukan dengan menggunakan alat *DTA Mettler Toledo* dengan cara memanaskan bahan pada suhu 50-200°C dengan kecepatan pemanasan 5°C tiap menit (Budavari, 1996). Titik lebur yang teramati pada *thermogram* kemudian dibandingkan dengan pustaka (Reynold, 1982).

(3) Identifikasi spektrum serapan inframerah

Pemeriksaan spektrum serapan inframerah dari piroksikam dilakukan dengan metode pelet KBr. Ditimbang 1 mg sampel, kemudian digerus dengan

100 mg serbuk KBr kering. Setelah itu, dikompres dengan pompa hidrolik yang dilengkapi dengan alat penarik uap air hingga diperoleh lempeng tipis dan tembus cahaya. Spektra diamati pada bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1}. Hasil dibandingkan dengan pustaka (Florey, 1986).

4.3.3 Identifikasi kualitatif polivinilpirolidon (PVP) K-30

(1) Identifikasi organoleptis

Pemeriksaan organoleptis dilakukan terhadap warna, bentuk, bau dan rasa. Hasil dibandingkan dengan pustaka (DepKes RI, 1995).

(2) Identifikasi spektrum serapan inframerah

Pemeriksaan dilakukan dengan metode pelet KBr. Ditimbang 1 mg sampel, digerus dengan 100 mg serbuk KBr kering. Setelah itu, dikompres dengan pompa hidrolik yang dilengkapi dengan alat penarik uap air hingga diperoleh lempeng tipis dan tembus cahaya. Spektra diamati pada bilangan gelombang 450-4000 cm^{-1}. Hasil dibandingkan dengan pustaka (Florey, 1986)

4.3.4 Identifikasi kualitatif etilselulose (EC) N-22

(1) Identifikasi organoleptis

Pemeriksaan organoleptis dilakukan terhadap warna, bentuk, bau dan rasa Hasil dibandingkan dengan pustaka (DepKes RI, 1995).

(2) Identifikasi spektrum serapan inframerah

Pemeriksaan spektrum serapan inframerah dari dilakukan dengan metode pelet KBr. Ditimbang 1 mg sampel, digerus dengan 100 mg serbuk KBr kering. Setelah itu, dikompres dengan pompa hidrolik yang dilengkapi dengan alat penarik uap air hingga diperoleh lempeng yang tipis dan tembus cahaya. Spektra diamati pada bilangan gelombang 450-4000 cm^{-1}. Hasil dibandingkan dengan pustaka (Florey, 1986)

4.4 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam

4.4.1 Pembuatan larutan dapar pH 1,2 ± 0,05

Dilarutkan 2,0 gram NaCl dalam 7,0 mL HCl pekat, kemudian ditambahkan air suling hingga 1000 mL. Jika pH larutan yang diperoleh belum mencapai 1,2 ± 0,05 maka dilakukan penyesuaian dengan cara menambahkan salah satu komponen larutan tersebut (United States Pharmacopoeia Convention, 2005).

4.4.2 Pembuatan larutan baku induk piroksikam

Ditimbang seksama 10,0 mg piroksikam kemudian dilarutkan dalam metanol (p.a) 10,0 mL lalu dimasukkan ke dalam labu ukur. Kemudian ditambahkan larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 hingga garis tanda 100,0 mL dan kocok sampai homogen. Konsentrasi yang diperoleh adalah 100,0 µg/mL.

4.4.3 Pembuatan larutan baku kerja piroksikam

Larutan baku induk diencerkan dengan larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 hingga diperoleh konsentrasi 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 10,0; 15,0 µg/mL. Larutan ini digunakan untuk menentukan panjang gelombang maksimum dan pembuat kurva baku piroksikam.

4.4.4 Penentuan panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan menggunakan larutan baku kerja piroksikam 10,0 dan 20,0 µg/mL. Nilai serapan diamati pada rentang panjang gelombang 200-400 nm spektrofotometer UV dengan blanko larutan dapar pH 1,2 ± 0,05. Berdasarkan nilai serapan yang terukur kemudian dibuat kurva serapan *vs* panjang gelombang. Panjang gelombang maksimum adalah panjang gelombang dengan serapan tertinggi pada spektra.

4.4.5 Pembuatan kurva baku piroksikam

Kurva baku piroksikam dibuat dengan mengamati serapan larutan baku kerja 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 10,0 dan 15,0 µg/mL pada panjang gelombang maksimum terhadap blanko media disolusi. Berdasarkan nilai serapan yang terukur, dibuat kurva regresi linier antara serapan *vs* konsentrasi. Kemudian dihitung persamaan regresi linier, $y = ax + b$ (konsentrasi sebagai absis dan serapan sebagai ordinat).

4.5 Pembuatan Sediaan *Patch* Piroksikam

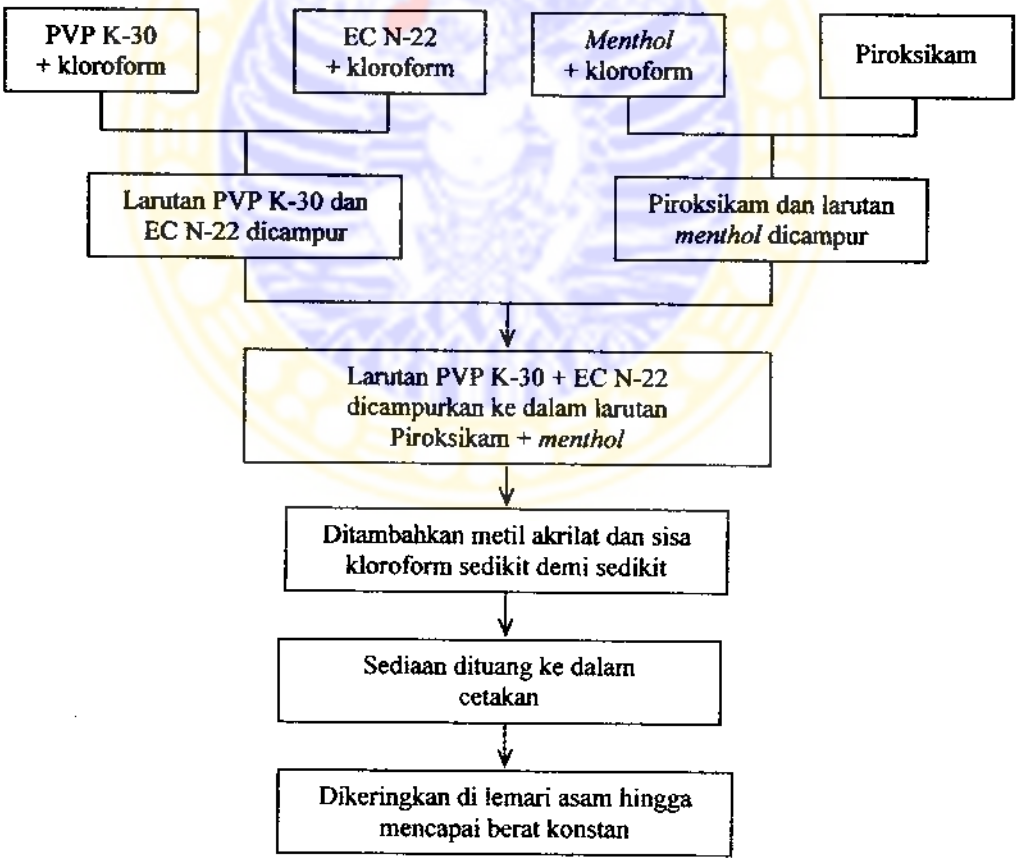
4.5.1 Formula

Sediaan *patch* piroksikam dibuat dengan metode *matrix controlled* yang dicetak dalam cetakan lempeng *disc stainless steel* berbentuk lingkaran, diameter luar 5 cm sedangkan diameter dalam 4 cm serta ketebalan 2 mm. Masing-masing formula sediaan *patch* piroksikam dibuat dengan berat rata-rata 2 gram dan replikasi sebanyak 3 kali.

Tabel IV.1 Rancangan formula sediaan *patch* piroksikam

Bahan	Fungsi	Konsentrasi (%b/b)			
		Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Piroksikam	Bahan aktif	5,00	5,00	5,00	5,00
PVP K-30	Basis	-	7,71	15,42	18,50
EC N-22	Basis	46,25	38,54	30,83	27,75
Metil akrilat	*Adhesive layer*	47,75	47,75	47,75	47,75
Menthol	***Enhancer***	1,00	1,00	1,00	1,00

4.5.2 Cara pembuatan



Gambar 4.2 Skema pembuatan *patch* piroksikam

Cara pembuatan:

PVP K-30 dan EC N-22 masing-masing dilarutkan dalam kloroform hingga tepat larut. Kemudian larutan PVP K-30 dimasukkan ke dalam larutan EC N-22 sambil diaduk hingga tercampur merata. Sebelumnya telah dibuat larutan *menthol* dengan cara ditimbang *menthol* sejumlah 1,0 gram lalu dilarutkan dalam kloroform. Tuang ke dalam labu ukur 100,0 mL, tambahkan kloroform hingga tepat 100,0 mL. Untuk masing-masing formula, digunakan 1,0 mL. Larutan *menthol* ini dituang ke dalam piroksikam sambil diaduk hingga terlarut. Campuran ini dimasukkan ke dalam campuran PVP K-30 dan EC N-22. Lakukan pengadukan secara hati-hati dan merata hingga semua bahan tercampur. Tambahkan metil akrilat dan sisa larutan kloroform sedikit demi sedikit sambil terus dilakukan pengadukan hingga homogen. Setelah homogen, sediaan dituang ke dalam cetakan. Sediaan *patch* piroksikam lalu dikeringkan dalam lemari asam hingga dicapai berat konstan.

4.6 Penentuan Karakteristik Fisik Sediaan *Patch* Piroksikam

4.6.1 Pemeriksaan organoleptis

Masing-masing formula dari sediaan *patch* piroksikam dilakukan pemeriksaan secara organoleptis secara visual meliputi konsistensi, warna, bau dan ukuran.

4.6.2 Variasi berat (*weight variation*)

Uji ini dilakukan untuk menjamin keseragaman berat tiap sediaan. Sediaan *patch* piroksikam dikeringkan dalam lemari asam hingga mencapai berat konstan kemudian ditimbang. Berdasarkan hasil penimbangan ini kemudian dihitung variasi beratnya (Mutalik and Udupa, 2004).

4.6.3 Kandungan lengas (*moisture content*).

Sediaan *patch* piroksikam yang dikeringkan dalam lemari asam hingga berat konstan. Setelah itu ditimbang kemudian dimasukkan ke dalam desikator yang telah diisi *silica gel* dan didiamkan selama 24 jam. Setelah 24 jam, sediaan *patch* piroksikam dikeluarkan dari desikator untuk ditimbang kembali (Arora and Mukherjee, 2002). Prosentase *moisture content* (%MC) dihitung dari rumus :

$$\% \text{ MC} = \frac{w_1 - w_2}{w_2} \times 100\ \%$$

w_1 = berat sediaan *patch* piroksikam sebelum dimasukkan ke dalam desikator

w_2 = berat sediaan *patch* piroksikam sesudah dimasukkan ke dalam desikator

4.7 Penentuan Pelepasan Piroksikam dari Sediaan *Patch* Piroksikam

4.7.1 Persiapan alat uji pelepasan

Alat dan perlengkapan pengujian laju pelepasan sesuai dengan metode pada *The United States Pharmacopoeia XXV*. Alat yang digunakan adalah *apparatus 5-paddle over disk* yang dilengkapi sel difusi dimana cetakan lempeng *disc* aluminium secara langsung digunakan sebagai sel difusi. Gambar alat dapat dilihat pada gambar 2.12.

4.7.2 Pembuatan media disolusi

Media disolusi yang digunakan adalah larutan dapar pH 1,2 ± 0,05. Cara pembuatannya dapat dilihat pada sub bagian 4.4.1

4.7.3 Uji pelepasan piroksikam

Bejana disolusi diisi dengan media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 sebanyak 500,0 mL yang terlebih dahulu dipanaskan hingga suhu 37 ± 0,5°C. Sediaan *patch* piroksikam diletakkan pada dasar bejana. Pengaduk tipe dayung dipasang pada ketinggian 2,5 cm di atas sediaan dan diputar dengan kecepatan 50 rpm. Tiap menit ke-30; 60; 90; 120; 150; 180; 210; 240; 270; 300; 330 dan 360 diambil cuplikan sebanyak 5,0 mL di tengah-tengah antara permukaan media disolusi dan bagian atas daun dayung, tidak lebih dari 1 cm dari dinding bejana. Setiap pengambilan cuplikan selalu diikuti dengan penambahan larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 dengan volume dan suhu yang sama. Lalu diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum. Berdasarkan serapan yang diperoleh maka dapat dihitung konsentrasinya. Konsentrasi piroksikam dalam cuplikan dihitung menggunakan persamaan regresi linier dari kurva larutan baku piroksikam.

4.7.4 Penentuan jumlah kumulatif piroksikam

Penentuan jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas dari basis persatuan luas membran setiap waktu ($\mu g/cm^2$) dihitung dari konsentrasi yang diperoleh

setiap waktu (µg/mL) dikalikan dengan jumlah media disolusi yang digunakan (500,0 mL) dan dibagi luas permukaan sediaan *patch* piroksikam (12,67 cm^2).

4.7.5 Penentuan profil pelepasan piroksikam

Profil pelepasan piroksikam merupakan kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari sediaan *patch* piroksikam (µg/cm^2) *vs* akar waktu, $\sqrt{t}$ (menit$^{1/2}$) yang merupakan rerata 3 kali replikasi pada masing-masing formula.

4.7.6 Penentuan kecepatan pelepasan (*fluks*) piroksikam

Berdasarkan kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari sediaan *patch* piroksikam (µg/cm^2) *vs* akar waktu, $\sqrt{t}$ (menit$^{1/2}$) kemudian dihitung persamaan garis liniernya, $y = ax + b$. Harga *fluks* piroksikam merupakan slope dari persamaan garis regresi linier tersebut.

4.8 Analisa Data

Data hasil pengujian *moisture content* dan *fluks* piroksikam dianalisa statistika dengan uji *ANOVA one way* untuk melihat apakah terdapat perbedaan bermakna. Apabila harga F hitung lebih besar dari F tabel maka hal ini menunjukkan adanya perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Untuk mengetahui formula yang memberikan harga perbedaan bermakna maka dilakukan uji HSD (*Honestly Significant Difference*).

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Hasil Identifikasi Kualitatif Bahan Penelitian

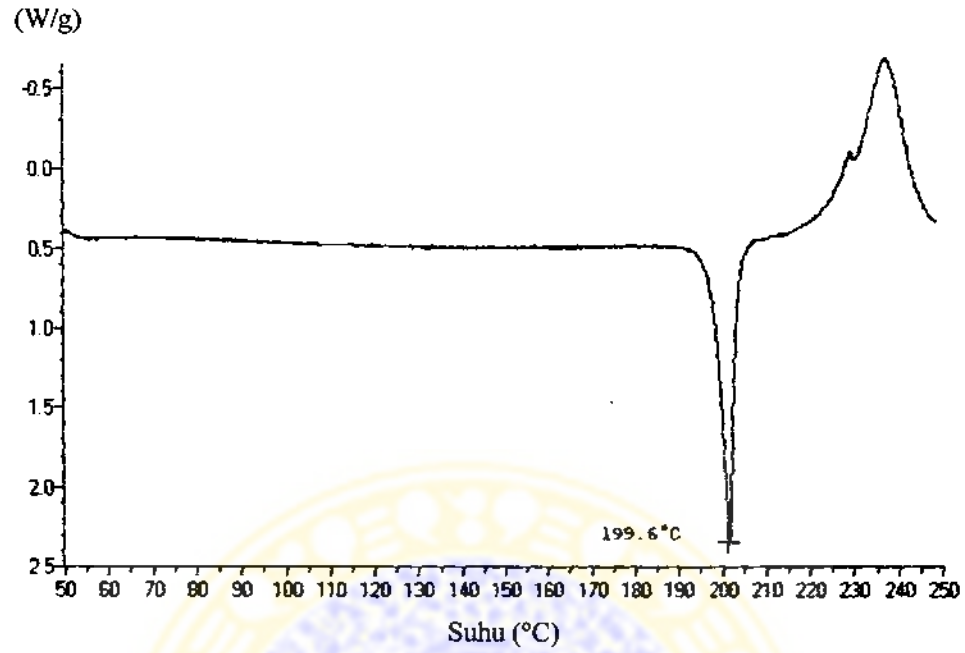
5.1.1 Piroksikam

Hasil identifikasi kualitatif piroksikam dapat dilihat dalam tabel V.1 dan hasil *thermogram* DTA serta spektra inframerah pada gambar 5.1 - 5.3

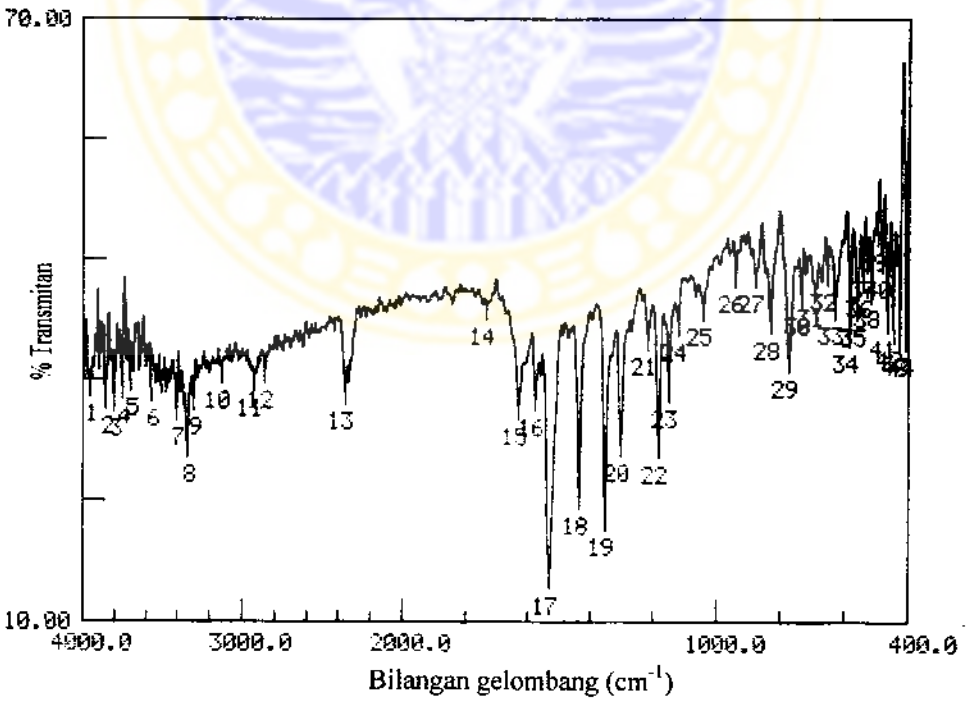
Tabel V.1 Hasil identifikasi kualitatif piroksikam

Pemeriksaan	Hasil pengamatan	Pustaka
1. Organoleptis : • Bentuk • Warna • Bau • Rasa	 Serbuk Putih Tidak berbau Pahit	 Serbuk Putih-kuning gading Tidak berbau Pahit (DepKes RI, 1995)
2. Suhu lebur : Titik lebur	 199,8°C	 198-200°C (Florey, 1986)
3. Spektrum inframerah: Gugus : –OH $–SO_2–N–$ –N-C=O –N-NH-CO $–CH_3$ O-disubstitusi-phenyl	Bilangan gelombang (cm^{-1}) 3339,08 1352,22 1630,00 1529,69 1435,17 773,52	Bilangan gelombang (cm^{-1}) 3200-3650 1315-1365; 1150-1180 1625-1635 1525-1530 1355-1440 770;730-740 (Florey, 1986)

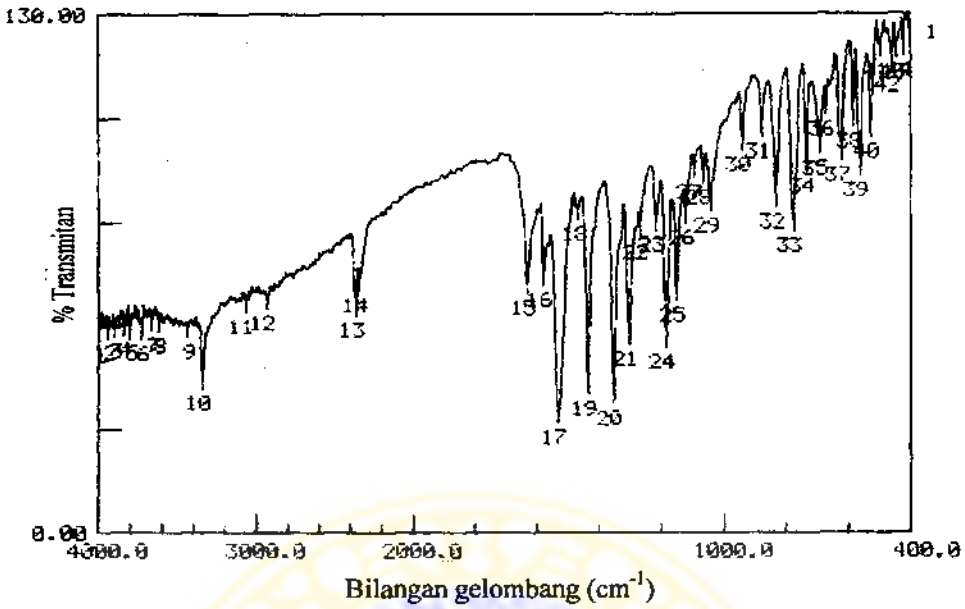
Berdasarkan hasil identifikasi kualitatif diketahui bahwa piroksikam yang digunakan sesuai dengan pustaka (DepKes RI, 1995; Florey, 1986)



Gambar 5.1 Hasil *thermogram* (DTA) piroksikam sampel



Gambar 5.2 Spektra inframerah piroksikam sampel



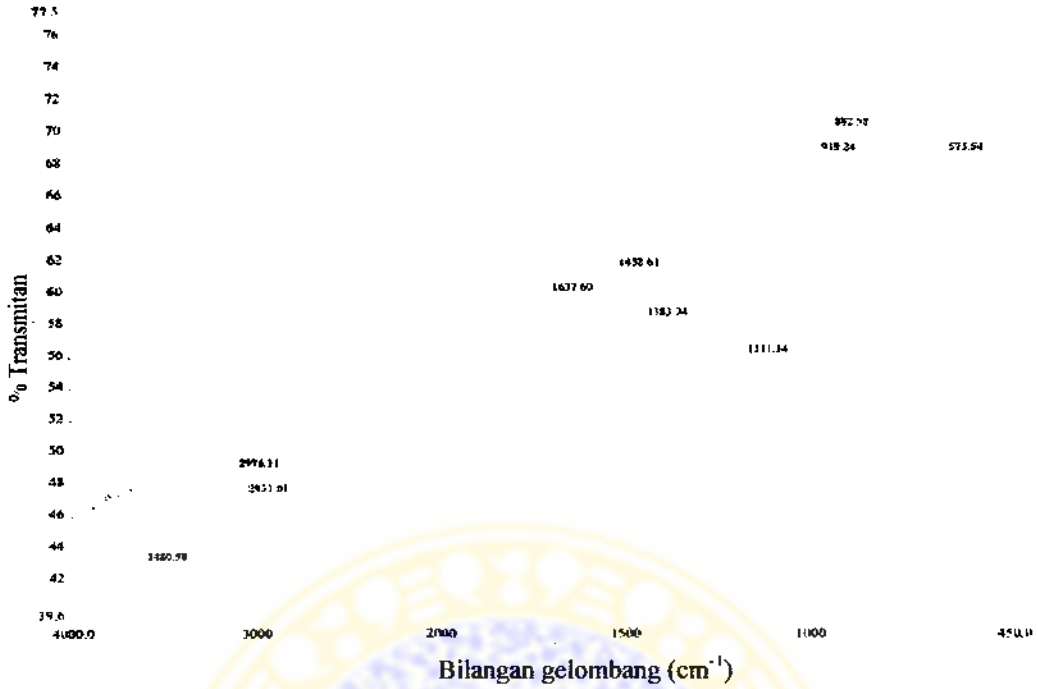
Gambar 5.3 Spektra inframerah piroksikam (Florey, 1986)

5.1.2 Polivinilpirolidon K-30

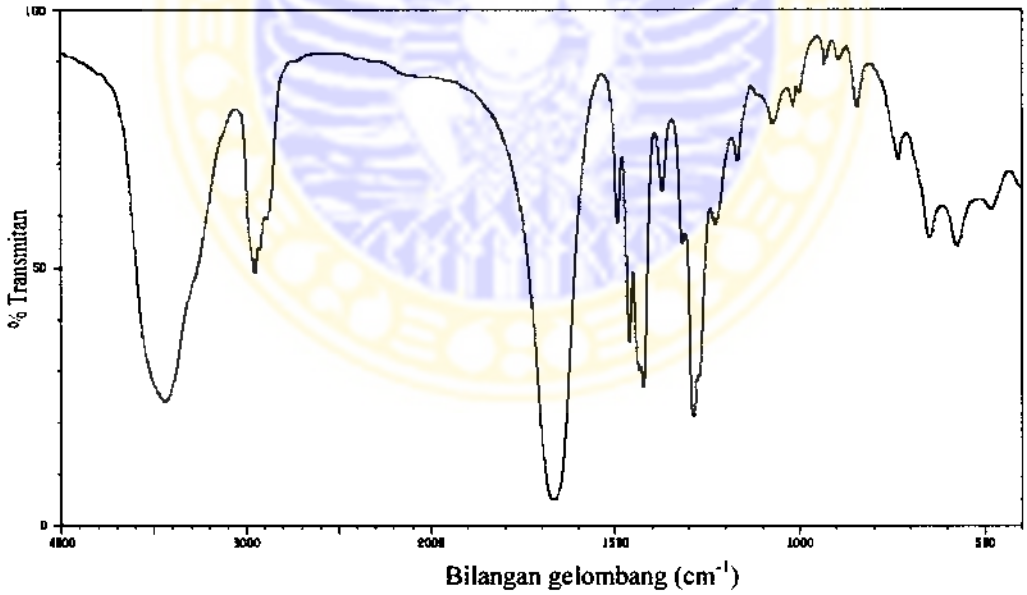
Hasil identifikasi kualitatif polivinilpirolidon K-30 dapat dilihat dalam tabel V.2 serta spektra inframerah pada gambar 5.4 dan 5.5

Tabel V.2 Hasil identifikasi kualitatif polivinilpirolidon K-30

Pemeriksaan	Hasil pengamatan	Pustaka
1. Organoleptis : • Bentuk • Warna • Bau • Rasa	 Serbuk Putih Tidak berbau Tidak berasa	 Serbuk halus Putih-kekuningan Tidak berbau Tidak berasa (DepKes RI, 1995)
2. Spektrum inframerah: Gugus : –C-N- –NH –C=O –CH	Bilangan gelombang (cm^{-1}) 1295,53 3468,05 1647,31 3468,05	Bilangan gelombang (cm^{-1}) 900-1300 3000-3700 1630-1750 2800-3600 (Fessenden, 1984)



Gambar 5.4 Spektra inframerah polivinilpirolidon K-30 sampel



Gambar 5.5 Spektra inframerah polivinilpirolidon K-30 (*www.aist.go.jp*)

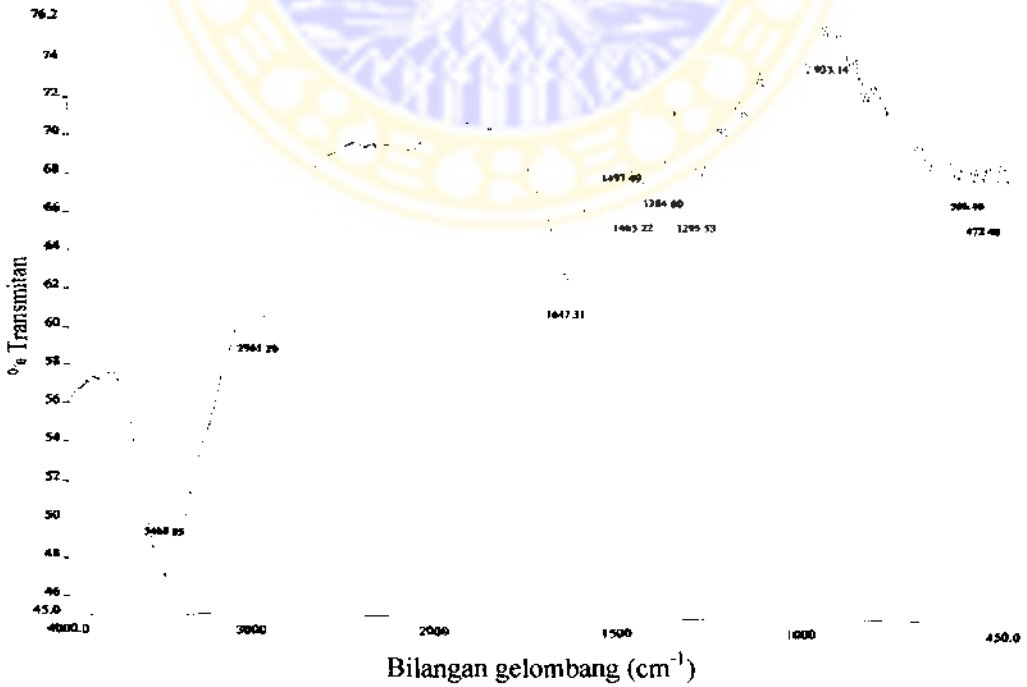
Berdasarkan hasil identifikasi kualitatif diketahui bahwa polivinilpirolidon K-30 yang digunakan sesuai dengan pustaka (DepKes RI, 1995; Fessenden, 1984; *www.aist.go.jp*)

5.1.3 Etilselulose N-22

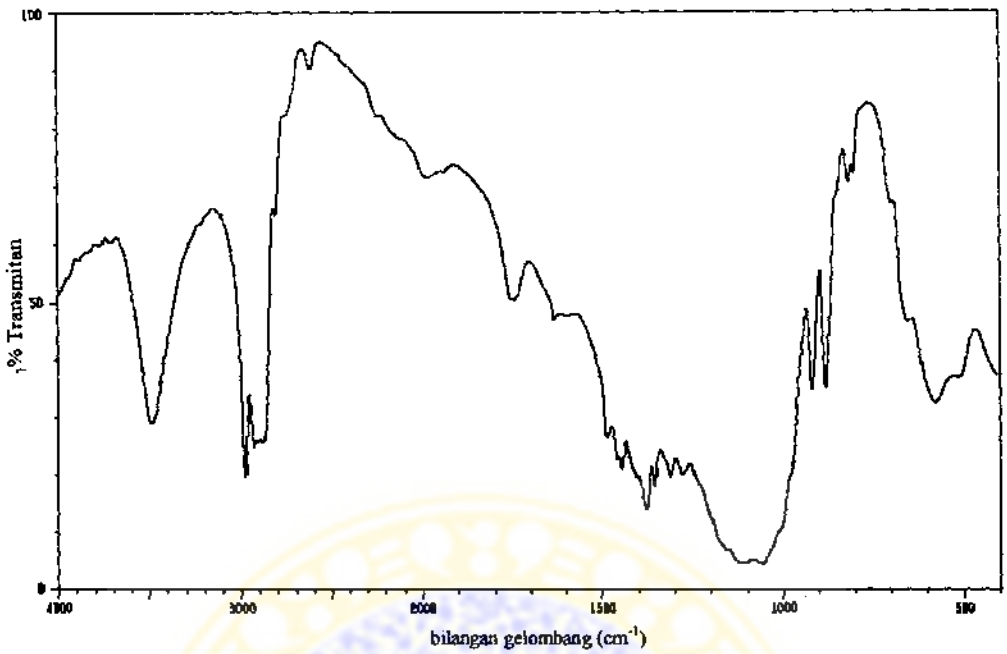
Hasil identifikasi kualitatif etilselulose N-22 dapat dilihat dalam tabel V.3 serta spektra inframerah pada gambar 5.6 dan 5.7

Tabel V.3 Hasil identifikasi kualitatif etilselulose N-22

Pemeriksaan	Hasil pengamatan	Pustaka
1. Organoleptis : • Bentuk • Warna • Bau • Rasa	 Serbuk Putih Tidak berbau Tidak berasa	 Serbuk Putih Tidak berbau Tidak berasa (DepKes RI, 1995)
2. Spektrum inframerah : Gugus : –C-O- –CH –CH_3 –CH-O-	Bilangan gelombang (cm^{-1}) 1111,14 3480,58 1385,94 2933,01; 2976,31	Bilangan gelombang (cm^{-1}) 1110-1300 2800-3600 1355-1440 2700-3000 (Fessenden, 1984)



Gambar 5.6 Spektra inframerah etilselulose N-22 sampel



Gambar 5.7 Spektra inframerah etilselulose N-22 (*www.aist.go.jp*)

Berdasarkan hasil identifikasi kualitatif diketahui bahwa etilselulose N-22 yang digunakan sesuai dengan pustaka (DepKes RI, 1995; Fessenden, 1984; *www.aist.go.jp*).

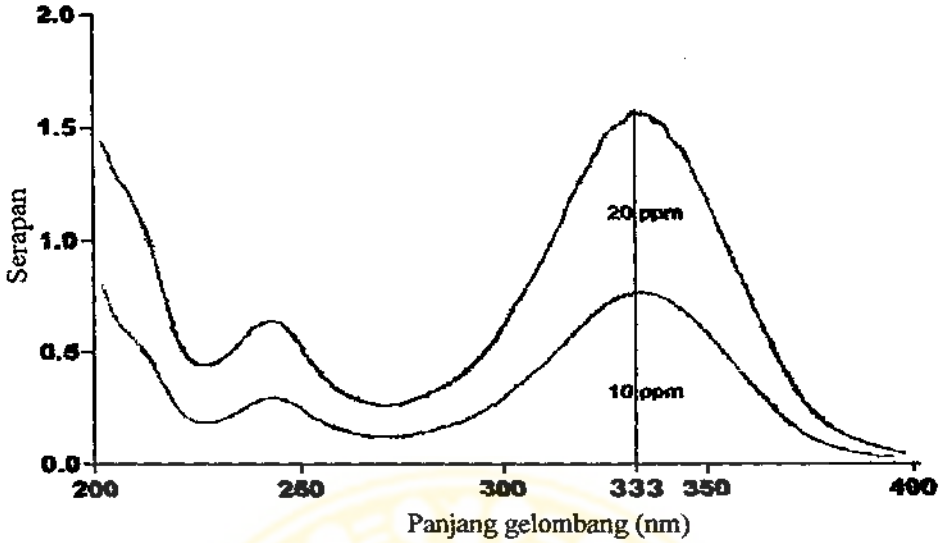
5.2 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam

5.2.1 Penentuan panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang maksimum ditentukan menggunakan larutan baku kerja piroksikam 10,0 dan 20,0 µg/mL dalam larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada rentang panjang gelombang 200-400 nm. Berdasarkan pengamatan, diperoleh serapan maksimum pada panjang gelombang 333 nm. Nilai serapan yang diperoleh dapat dilihat pada tabel V.4 dan gambar 5.6

Tabel V.4 Serapan larutan baku kerja piroksikam 10,0 dan 20,0 µg/mL dalam larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada rentang panjang gelombang 200-400 nm.

Konsentrasi (µg/mL)	Panjang gelombang (nm)	Serapan
10,0	333	0,7656
20,0	333	1,5549



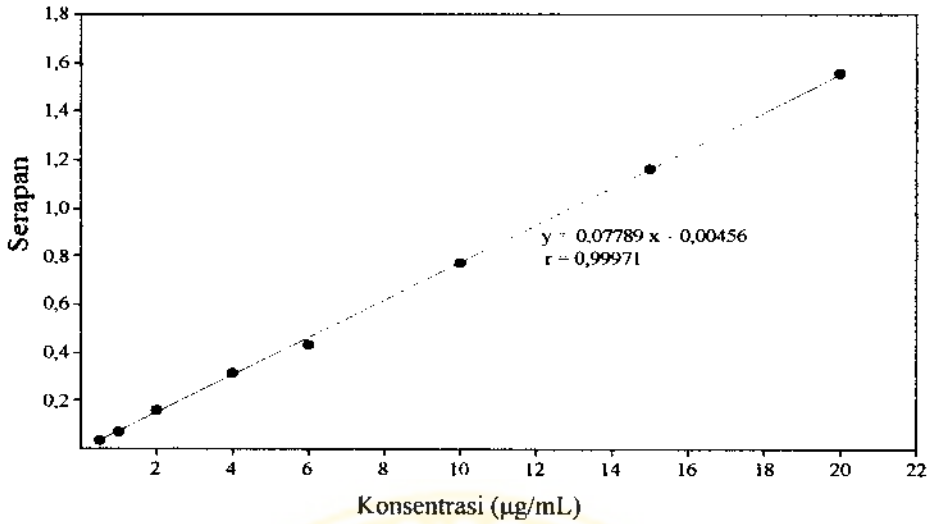
Gambar 5.8 Kurva serapan larutan baku kerja piroksikam 10,0 dan 20,0 µg/mL dalam larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada rentang panjang gelombang 200-400 nm.

5.2.2 Pembuatan kurva baku piroksikam

Hasil pengukuran serapan dari larutan baku kerja piroksikam dalam larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada panjang gelombang maksimum 333 nm dan kurva regresi linier dapat dilihat pada tabel V.5 dan gambar 5.9

Tabel V.5 Hasil pengukuran serapan larutan baku kerja piroksikam dalam larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada panjang gelombang maksimum 333 nm

Konsentrasi (µg/mL)	Serapan
0,5	0,0362
1,0	0,0688
2,0	0,1630
4,0	0,3150
6,0	0,4434
10,0	0,7718
15,0	1,1647
20,0	1,5569



Gambar 5.9 Kurva regresi linier larutan baku kerja piroksikam dalam larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada panjang gelombang maksimum 333,00 nm

Berdasarkan nilai serapan yang diperoleh dari masing-masing konsentrasi larutan baku kerja piroksikam dalam larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada panjang gelombang 333 nm, diperoleh persamaan garis regresi linier, yaitu $y = 0,07789\,x - 0,00456$ dengan koefisien korelasi (r) sebesar 0,99971.

5.3 Penentuan Karakteristik Fisik Sediaan *Patch* Piroksikam

5.3.1 Pemeriksaan organoleptis

Pemeriksaan organoleptis dilakukan secara visual. Hasil dari pemeriksaan dapat dilihat pada tabel V.6

Tabel V.6 Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan *patch* piroksikam

Formula	Pemeriksaan organoleptis			
	Konsistensi	Warna	Bau	Ukuran
Kontrol	Agak rapuh	Kuning pucat	Tidak berbau	Lingkaran Ø 4 cm dan tebal 2 mm
Formula 1	Padat, tidak mudah patah	Kuning	Tidak berbau	Lingkaran Ø 4 cm dan tebal 2 mm
Formula 2	Padat, tidak mudah patah	Kuning	Tidak berbau	Lingkaran Ø 4 cm dan tebal 2 mm
Formula 3	Padat, tidak mudah patah	Kuning	Tidak berbau	Lingkaran Ø 4 cm dan tebal 2 mm

Berdasarkan uji organoleptis menunjukkan bahwa sediaan kontrol memiliki konsistensi yang agak rapuh dengan warna kuning pucat dibandingkan dengan formula 1, 2 dan 3.

5.3.2 Variasi berat (*weight variation*)

Data variasi berat (*weight variation*) dari masing-masing formula sediaan *patch* piroksikam dapat dilihat pada tabel V.7

Tabel V.7 Hasil penimbangan berat sediaan *patch* piroksikam

Formula	Berat sediaan (gram)			Rerata ± SD
	Rep. 1	Rep. 2	Rep. 3	
Kontrol	1,0847	1,0663	1,0809	1,0773 ± 0,0097
Formula 1	1,0911	1,1285	1,1073	1,1089 ± 0,0188
Formula 2	1,1238	1,0984	1,0971	1,1064 ± 0,0151
Formula 3	1,1025	1,0994	1,0855	1,0958 ± 0,0091

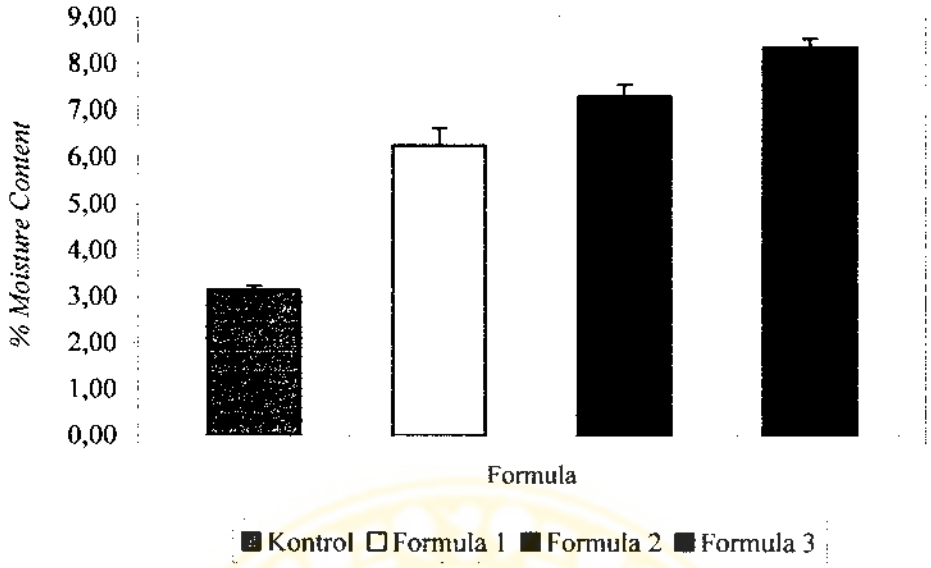
Berdasarkan uji tersebut menunjukkan bahwa telah terdapat keseragaman berat antar replikasi dalam satu formula.

5.3.3 Kandungan lengas (*moisture content*)

Hasil pemeriksaan uji kandungan lengas (*moisture content*) dari masing-masing formula sediaan *patch* piroksikam dapat dilihat pada tabel V.8 dan gambar 5.10 berikut.

Tabel V.8 Hasil pemeriksaan uji kandungan lengas sediaan *patch* piroksikam

Formula	% *Moisture content*			Rerata ± SD
	Rep. 1	Rep. 2	Rep. 3	
Kontrol	3,26	3,08	3,07	3,14 ± 0,10
Formula 1	5,84	6,41	6,53	6,25 ± 0,37
Formula 2	7,33	7,03	7,52	7,29 ± 0,25
Formula 3	8,04	7,97	8,33	8,11 ± 0,19



Gambar 5.10 Histogram hasil uji kandungan lengas (*moisture content*) sediaan *patch* piroksikam. Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi ± SD

Berdasarkan hasil analisa statistika ANOVA *one way* pada uji *moisture content* menggunakan program SPSS, diperoleh hasil bahwa nilai F hitung (232,742) lebih besar dari $F_{3,8}$ tabel (4,0662) pada derajat kepercayaan 95% (α = 0,05). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna minimal satu pasang formula. Untuk mengetahui formula yang berbeda bermakna maka dilakukan uji HSD. Hasil uji membuktikan bahwa terdapat perbedaan bermakna antar formula (lampiran 3).

Berdasarkan histogram di atas tampak bahwa nilai % *moisture content* meningkat seiring dengan penambahan polimer hidrofilik yaitu polivinilpirolidon K-30 yang digunakan.

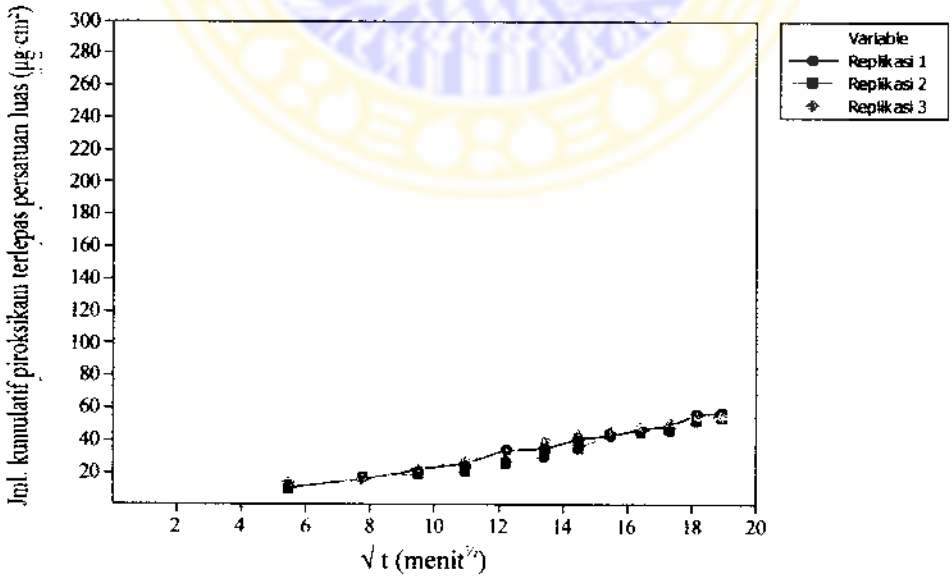
5.4 Penentuan Pelepasan Piroksikam dari Sediaan *Patch* Piroksikam

5.4.1 Penentuan jumlah kumulatif piroksikam

Hasil penentuan jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas dari kontrol, formula 1, formula 2 dan formula 3 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 dapat dilihat pada tabel V.9 – V.12 dan gambar 5.11 – 5.14

Tabel V.9 Hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari kontrol dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5^{0}C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

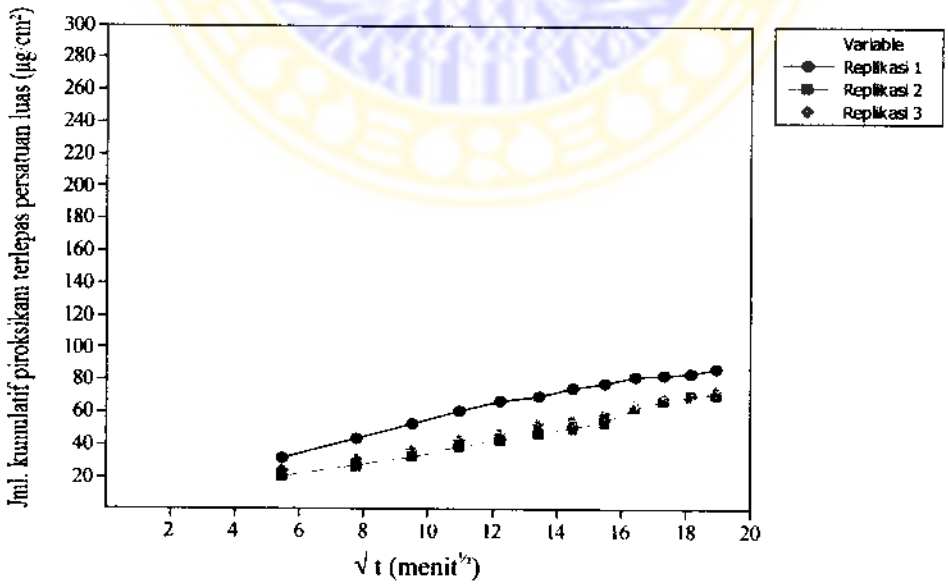
Waktu (menit)	√t (menit^{½})	Jml. kumulatif piroksikam terlepas persatuan luas (µg/cm^2)		
		Rep. 1	Rep 2	Rep. 3
30	5,48	10,10	9,59	13,57
60	7,75	15,21	15,71	14,32
90	9,49	21,14	18,68	22,49
120	10,95	25,43	20,09	26,49
150	12,25	33,14	25,55	32,32
180	13,42	34,70	29,59	39,59
210	14,49	40,40	34,52	43,30
240	15,49	42,48	43,24	45,30
270	16,43	46,56	44,88	48,70
300	17,32	48,59	45,77	50,85
330	18,17	56,10	52,13	53,89
360	18,97	57,04	53,96	54,60



Gambar 5.11 Grafik hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari kontrol dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5^{0}C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

Tabel V.10 Hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari formula 1 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5^{0}C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

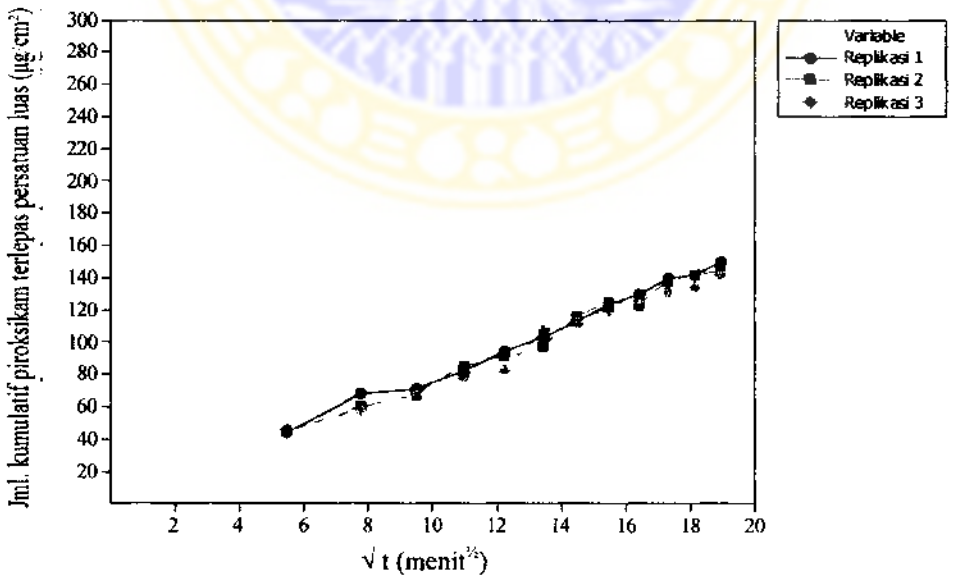
Waktu (menit)	√t (menit^{½})	Jml. kumulatif piroksikam terlepas persatuan luas (µg/cm^2)		
		Rep. 1	Rep 2	Rep. 3
30	5,48	31,41	20,27	23,44
60	7,75	43,17	26,55	30,27
90	9,49	53,01	32,18	36,80
120	10,95	60,74	38,23	42,48
150	12,25	67,21	42,64	46,78
180	13,42	70,37	46,27	52,24
210	14,49	75,18	49,94	54,89
240	15,49	78,00	53,69	59,05
270	16,43	81,65	62,63	64,93
300	17,32	82,88	66,91	68,56
330	18,17	84,48	70,25	69,26
360	18,97	87,15	71,12	73,07



Gambar 5.12 Grafik hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari formula 1 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5^{0}C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

Tabel V.11 Hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari formula 2 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5^{0}C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

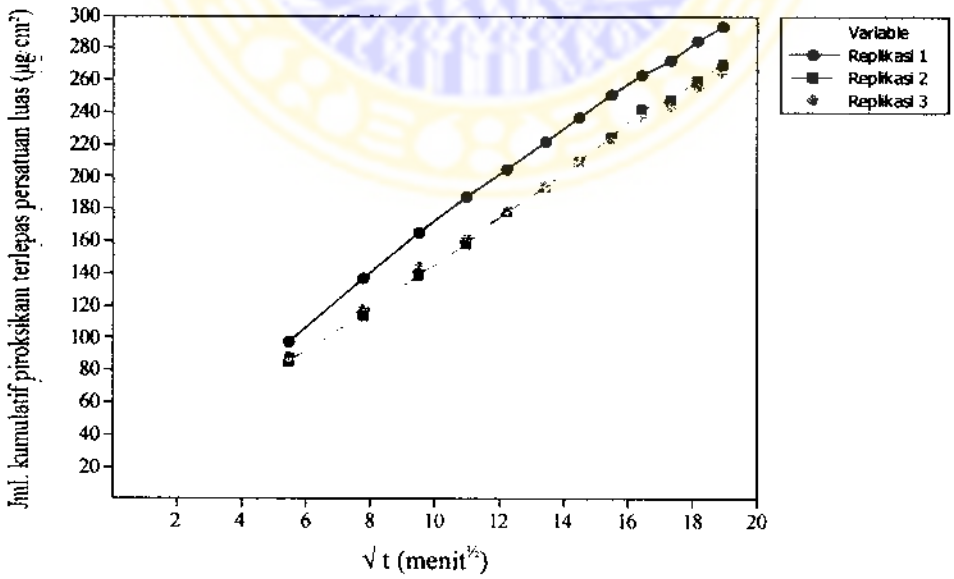
Waktu (menit)	√t (menit^{½})	Jml. kumulatif piroksikam terlepas persatuan luas (µg/cm^2)		
		Rep. 1	Rep 2	Rep. 3
30	5,48	43,32	44,80	45,47
60	7,75	67,67	59,61	57,42
90	9,49	71,16	67,36	68,42
120	10,95	82,44	85,50	78,34
150	12,25	94,03	90,89	82,58
180	13,42	103,78	97,75	107,25
210	14,49	112,30	116,02	113,76
240	15,49	123,44	125,16	120,02
270	16,43	130,09	123,09	125,61
300	17,32	139,76	138,05	130,94
330	18,17	141,43	142,01	133,35
360	18,97	150,01	144,21	142,26



Gambar 5.13 Grafik hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari formula 2 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5^{0}C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

Tabel V.12 Hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari formula 3 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5^{0}C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

Waktu (menit)	√t (menit^{½})	Jml. kumulatif piroksikam terlepas persatuan luas (µg/cm²)		
		Rep. 1	Rep 2	Rep. 3
30	5,48	97,80	85,43	88,41
60	7,75	136,45	113,48	118,49
90	9,49	165,66	138,93	143,53
120	10,95	187,43	157,93	161,80
150	12,25	204,75	178,03	179,28
180	13,42	222,33	193,36	194,14
210	14,49	237,15	209,59	209,14
240	15,49	251,12	225,19	222,45
270	16,43	263,99	242,21	236,27
300	17,32	272,56	248,55	243,40
330	18,17	284,98	260,75	255,40
360	18,97	294,38	270,95	264,77



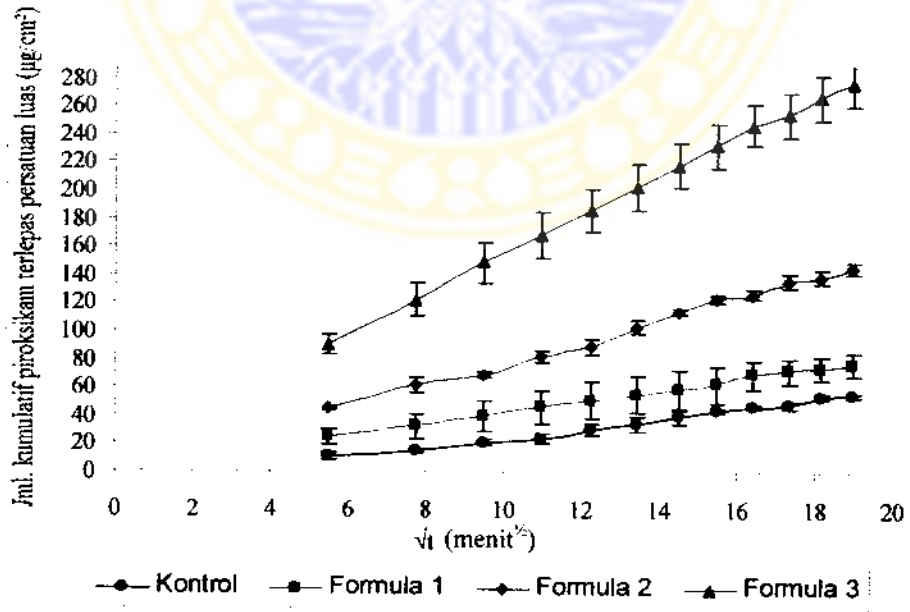
Gambar 5.14 Grafik hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari formula 3 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5^{0}C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

5.4.2 Penentuan profil pelepasan piroksikam

Profil pelepasan piroksikam dapat dilihat pada tabel V.13 dan gambar 5.15

Tabel V.13 Hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari kontrol; formula 1; formula 2 formula 3 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5^{0}C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi ± SD.

Waktu (menit)	√t (menit^{½})	Jml. kumulatif piroksikam terlepas persatuan luas (µg/mL)			
		Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
30	5,48	10,95 ± 2,17	24,62 ± 5,74	44,52 ± 1,10	90,40 ± 6,46
60	7,75	15,07 ± 0,70	32,62 ± 8,72	61,41 ± 5,40	122,42 ± 12,08
90	9,49	20,71 ± 1,93	39,75 ± 10,94	68,96 ± 1,96	148,93 ± 14,29
120	10,95	23,83 ± 3,43	46,20 ± 11,96	82,04 ± 3,59	168,56 ± 16,03
150	12,25	30,14 ± 4,17	51,18 ± 13,15	89,03 ± 5,91	186,96 ± 15,08
180	13,42	34,38 ± 5,00	55,41 ± 12,55	102,85 ± 4,81	202,84 ± 16,50
210	14,49	39,23 ± 4,47	59,07 ± 13,38	114,02 ± 1,88	218,24 ± 16,04
240	15,49	43,66 ± 1,46	62,77 ± 12,77	122,86 ± 2,62	232,57 ± 15,82
270	16,43	46,69 ± 1,91	69,25 ± 10,38	126,23 ± 3,55	247,21 ± 14,59
300	17,32	48,36 ± 2,54	72,45 ± 8,79	136,20 ± 4,68	254,53 ± 15,57
330	18,17	54,02 ± 1,99	74,35 ± 8,51	138,87 ± 4,84	266,74 ± 15,77
360	18,97	55,18 ± 1,63	76,79 ± 8,75	145,46 ± 4,03	276,41 ± 15,62



Gambar 5.15 Profil pelepasan piroksikam dari kontrol; formula 1; formula 2 dan formula 3 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5^{0}C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi ± SD

5.4.3 Penentuan kecepatan pelepasan (*fluks*) piroksikam

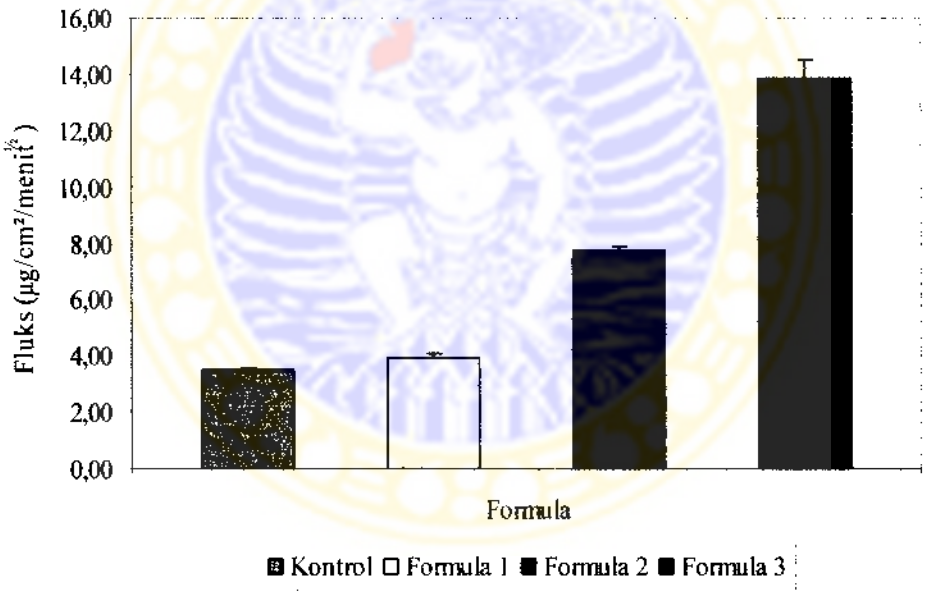
Berdasarkan kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari sediaan *patch* piroksikam (μg/cm^2) *vs* akar waktu, √t (menit^{½}) kemudian dihitung persamaan garis liniernya, $y = ax + b$. Harga *fluks* piroksikam merupakan slope dari persamaan garis regresi linier tersebut. Persamaan garis regresi linier pada berbagai formula dan hasil pelepasan (*fluks*) piroksikam untuk masing-masing formula dapat dilihat pada tabel V.14 - V.15 serta gambar 5.16

Tabel V.14 Persamaan regresi linear hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam terlepas pada berbagai formula *vs* akar waktu (menit^{½})

Formula	Replikasi	Persamaan garis regresi linear
Kontrol	1	$y = 3,5918\ x - 12,0442$ $r = 0,9947$
	2	$y = 3,4606\ x - 13,3894$ $r = 0,9814$
	3	$y = 3,4504\ x - 8,9444$ $r = 0,9900$
Formula 1	1	$y = 4,0815\ x + 13,4481$ $r = 0,9877$
	2	$y = 3,9781\ x - 4,7183$ $r = 0,9911$
	3	$y = 3,7743\ x + 1,4265$ $r = 0,9981$
Formula 2	1	$y = 7,8679\ x - 0,0869$ $r = 0,9960$
	2	$y = 7,8362\ x - 1,7442$ $r = 0,9930$
	3	$y = 7,5538\ x - 0,3942$ $r = 0,9903$
Formula 3	1	$y = 14,3956\ x + 26,0308$ $r = 0,9983$
	2	$y = 14,0461\ x + 6,1824$ $r = 0,9994$
	3	$y = 13,1242\ x + 17,8783$ $r = 0,9997$

Tabel V.15 Harga *fluks* sediaan *patch* piroksikam pada berbagai formula dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 dan suhu 37 ± 0,5^{0}C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

Formula	*Fluks* (µg/cm²/menit^{½})			
	Rep. 1	Rep. 2	Rep. 3	Rerata ± SD
Kontrol	3,59	3,46	3,45	3,50 ± 0,08
Formula 1	4,08	3,98	3,77	3,94 ± 0,16
Formula 2	7,87	7,84	7,55	7,75 ± 0,17
Formula 3	14,40	14,05	13,12	13,84 ± 0,66



Gambar 5.16 Histogram harga *fluks* sediaan *patch* piroksikam pada berbagai formula dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 dan suhu 37 ± 0,5^{0}C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi ± SD.

Berdasarkan hasil analisa statistika ANOVA *one way* pada uji pelepasan piroksikam menggunakan program SPSS, diperoleh hasil bahwa nilai F hitung (551,178) lebih besar dari $F_{3,8}$ tabel (4,0662) pada derajat kepercayaan 95% (α = 0,05). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna minimal satu

pasang formula. Untuk mengetahui formula yang berbeda bermakna maka dilakukan uji HSD. Hasil uji membuktikan bahwa terdapat perbedaan bermakna minimal satu pasang formula (lampiran 4).

Berdasarkan histogram di atas tampak bahwa *fluks* meningkat seiring dengan penambahan polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan pengurangan etilselulose (EC) N-22 dalam matriks polimer yang digunakan.

BAB VI

PEMBAHASAN

Penggunaan matriks kombinasi antara polimer hidrofil dengan hidrofob dapat mempengaruhi laju pelepasan bahan obat dari matriks dalam sediaan transdermal *patch* (Utami, 2006).

Pada penelitian ini, digunakan polimer kombinasi hidrofel dan hidrofob, yaitu polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan polimer kombinasi tersebut terhadap laju pelepasan bahan obat piroksikam serta menentukan komposisi kombinasi polimer polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 yang menghasilkan laju pelepasan piroksikam optimal dari sediaan *patch* piroksikam.

Pada tahap awal penelitian ini, dilakukan identifikasi kualitatif terhadap bahan-bahan penelitian yaitu piroksikam, polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22. Hasil yang diperoleh kemudian dibandingkan dengan pustaka.

Identifikasi kualitatif piroksikam meliputi pemeriksaan organoleptis, suhu lebur, dan spektrum inframerah. Pada pemeriksaan organoleptis, diperoleh hasil yaitu serbuk dengan warna putih, tidak berbau serta berasa pahit yang sesuai dengan pustaka (DepKes RI, 1995). Berdasarkan pemeriksaan titik lebur, diperoleh hasil 199,8°C yang sesuai pada pustaka yaitu 198-200°C (Florey, 1986). Pada spektrum inframerah dengan metode pellet KBr dihasilkan spektra yang identik dengan pustaka (Florey, 1986).

Identifikasi kualitatif polivinilpirolidon (PVP) K-30 meliputi pemeriksaan organoleptis dan spektrum inframerah. Secara organoleptis, diperoleh hasil berupa serbuk putih yang tidak berbau maupun berasa yang sesuai dengan pustaka (DepKes RI, 1995) sedangkan pada spektrum inframerah dengan metode pellet KBr, diperoleh spektra yang identik dengan pustaka (Fessenden, 1984).

Identifikasi kualitatif etilselulose (EC) N-22 meliputi pemeriksaan organoleptis, dan spektrum inframerah. Organoleptis etilselulose (EC) N-22 yaitu serbuk putih yang tidak berbau maupun berasa dan sesuai dengan pustaka

(DepKes RI, 1995). Sedangkan pemeriksaan inframerah dengan metode pellet KBr, diperoleh spektra yang identik dengan pustaka (Fessenden, 1984).

Panjang gelombang maksimum piroksikam ditentukan dengan mengamati serapan larutan baku kerja piroksikam 10,0 dan 20,0 µg/mL pada rentang panjang gelombang 200 – 400 nm dalam larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 dengan spektrofotometer UV-Vis. Berdasarkan pengamatan, diketahui bahwa panjang gelombang 333 nm memberikan serapan tertinggi sehingga digunakan sebagai panjang gelombang maksimum untuk penentuan kadar piroksikam.

Pembuatan kurva baku piroksikam dilakukan dengan cara mengamati serapan larutan baku kerja piroksikam 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 10,0; 15,0 µg/mL dalam dapar pH 1,2 ± 0,05 pada panjang gelombang maksimum 333 nm. Berdasarkan kurva hubungan antara konsentrasi baku kerja piroksikam (µg/mL) terhadap nilai serapannya, maka diperoleh persamaan garis regresi linier yaitu $y = 0,07789\,x - 0,00456$ dengan koefisien korelasi (r) sebesar 0,99971.

Penentuan karakteristik sediaan *patch* piroksikam meliputi uji organoleptis, uji variasi berat (*weight variation*) dan kandungan lengas (*moisture content*). Selanjutnya dilakukan penentuan pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* piroksikam.

Berdasarkan hasil uji organoleptis diketahui bahwa penggunaan kombinasi polimer hidrofil dan hidrofob, polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22, menghasilkan sediaan *patch* piroksikam dengan konsistensi yang lebih kompak, lentur, tidak rapuh dengan warna sediaan yang lebih cerah jika dibandingkan dengan kontrol yang hanya mengandung etilselulose (EC) N-22 saja. Berdasarkan pemeriksaan terhadap bau, antara kontrol dengan formula sudah tidak tercium lagi bau kloroform. Hal ini menunjukkan bahwa kloroform yang digunakan sebagai pelarut sudah mengalami penguapan seluruhnya pada saat proses pengeringan di lemari asam. Jika dilihat dari ukurannya, sediaan *patch* piroksikam antara kontrol dengan formula memiliki ukuran yang sama dengan cetakannya yaitu berbentuk lingkaran dengan diameter 4 cm dan ketebalan 2 mm. Hal ini berarti sediaan tidak mengalami perubahan bentuk maupun pengkerutan sehingga sesuai dengan yang diinginkan.

Pada uji variasi berat (*weight variation*) digunakan 3 sediaan *patch* piroksikam untuk setiap formula yang diasumsikan sudah dapat mewakili keadaan pembuatan sebenarnya. Sediaan *patch* piroksikam setelah dikeringkan dalam lemari asam hingga berat konstan kemudian ditimbang. Berat yang diperoleh merupakan hasil rerata dari 3 kali replikasi dalam satu formula ± SD yaitu kontrol sebesar 1,0773 ± 0,0097 gram; formula 1 sebesar 1,1089 ± 0,0188 gram; formula 2 sebesar 1,1064 ± 0,0151 gram dan formula 3 sebesar 1,0958 ± 0,0091 gram. Hasil uji variasi berat (*weight variation*) menunjukkan bahwa telah terdapat keseragaman berat antar replikasi dari sediaan kontrol, formula 1, formula 2 dan formula 3 dengan berat rerata berkisar pada 1,1 gram. Berat ini tidak sesuai dengan berat yang direncanakan sebelumnya yaitu 2 gram untuk setiap sediaan. Hal ini kemungkinan disebabkan karena adanya penguapan dari salah satu bagian formula selama proses pembuatan dan diduga yang menguap adalah pelarut dari metil akrilat yang berlebih. Hasil orientasi sebelumnya pada proses pembuatan menunjukkan bahwa penggunaan metil akrilat 1 mL mampu menghasilkan matriks polimer dengan konsistensi cukup bagus. Tetapi ternyata penggunaan 1 mL ini masih berlebih dan menguap selama proses pembuatan sehingga berat akhir yang diperoleh tidak tepat 2 gram.

Hasil uji kandungan lengas (*moisture content*) masing-masing formula yang merupakan rerata dari 3 kali replikasi ± SD yaitu kontrol sebesar 3,14 ± 0,10 %; formula 1 sebesar 6,25 ± 0,37 %; formula 2 sebesar 7,29 ± 0,25 % dan formula 3 sebesar 8,11 ± 0,19 %. Analisa data dilakukan dengan metode statistika ANOVA *one way* dan diperoleh nilai F hitung (232,742) lebih besar dari $F_{3,8}$ tabel (4,0662) pada derajat kepercayaan 95% (α = 0,05). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Selanjutnya dilakukan uji HSD dan terbukti bahwa terdapat perbedaan bermakna antar formula dimana kontrol < formula 1 < formula 2 < formula 3. Nilai % *moisture content* antara kontrol dengan formula mengalami peningkatan. Hal ini disebabkan adanya penambahan polimer hidrofilik, polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan nilai % *moisture content* terus meningkat seiring dengan peningkatan kadar polivinilpirolidon (PVP) K-30 pada formula 1, formula 2 dan formula 3. Nilai % *moisture content* tertinggi diperoleh pada formula 3 yaitu 8,11 ± 0,19 % dimana kadar polivinilpirolidon

(PVP) K-30 yang digunakan paling besar diantara formula lainnya. Hal ini karena polivinilpirolidon (PVP) K-30 yang bersifat higroskopis mampu menarik uap air dari lingkungan sekitarnya pada saat proses pembuatan. Namun, nilai % *moisture content* yang tinggi tersebut bukan hanya karena tertariknya uap air yang terkandung dalam sediaan tetapi juga disebabkan oleh adanya pelepasan bahan lain yang mudah menguap dari sediaan dan diduga yang ikut tertarik adalah pelarut dari metil akrilat sebab desikator yang telah diisi dengan silika gel akan menarik uap air didalamnya sehingga kerapatan udara dalam desikator menjadi lebih renggang dibandingkan udara luar. Oleh karena metil akrilat memiliki sifat yang lebih mudah menguap daripada uap air, kemungkinan ada sebagian metil akrilat yang ikut tertarik keluar. Tetapi hasil pengamatan sediaan setelah dilakukan uji *moisture content,* sediaan masih tetap kompak dan tidak rapuh.

Data hasil uji pelepasan piroksikam menunjukkan harga *fluks* yaitu kontrol sebesar 3,50 ± 0,08 $\mu g/cm^2/menit^{½}$; formula 1 sebesar 3,94 ± 0,16 $\mu g/cm^2/menit^{½}$; formula 2 sebesar 7,75 ± 0,17 $\mu g/cm^2/menit^{½}$ dan formula 3 sebesar 13,84 ± 0,66 $\mu g/cm^2/menit^{½}$. Dari data tersebut kemudian dilakukan analisa statistika ANOVA *one way*. Hasil analisa menunjukkan bahwa nilai F hitung (551,178) lebih besar dari $F_{3,8}$ tabel (4,0662) pada derajat kepercayaan 95% (α = 0,05). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Untuk mengetahui formula yang berbeda bermakna maka dilakukan uji HSD. Hasil menunjukkan bahwa kontrol = formula 1 < formula 2 < formula 3. Harga *fluks* antara kontrol terhadap formula 1 tidak terdapat perbedaan bermakna yang berarti bahwa penggunaan polivinilpirolidon (PVP) K-30 pada formula 1 belum dapat meningkatkan pelepasan piroksikam dari matriksnya. Namun, penggunaan polivinilpirolidon (PVP) K-30 dengan peningkatan konsentrasi pada formula 2 dan formula 3 mulai memberikan pengaruh pada peningkatan pelepasan piroksikam yang berbeda bermakna jika dibandingkan dengan kontrol dan formula 1. Harga *fluks* tertinggi sediaan *patch* piroksikam pada penelitian ini sebesar 13,84 ± 0,66 $\mu g/cm^2/menit^{½}$ diperoleh pada formula 3 yaitu formula dengan konsentrasi polivinilpirolidon (PVP) K-30 paling besar dan konsentrasi etilselulose (EC) N-22 paling kecil diantara ketiga formula lainnya.

Polivinilpirolidon (PVP) K-30 dengan etilselulose (EC) N-22 akan membentuk suatu matriks polimer menyerupai jala-jala dengan bantuan metil akrilat sebagai pengikatnya. Semakin meningkat konsentrasi polivinilpirolidon (PVP) K-30 berarti konsentrasi etilselulose (EC) N-22 yang digunakan dalam formula menjadi semakin berkurang. Hai ini menyebabkan semakin meningkatnya konsentrasi piroksikam dalam keadaan bebas karena hanya sedikit yang terikat dengan etilselulose (EC) N-22. Polivinilpirolidon (PVP) K-30 dalam matriks akan membentuk pori-pori sebagai sarana bagi pelepasan piroksikam. Fenomena ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang mengatakan bahwa penambahan polimer hidrofil menyebabkan terbentuknya pori-pori dalam matriks sehingga akan membentu pelepasan bahan aktif dari basis (Utami, 2006).

Berdasarkan penelitian ini, penggunaan polimer kombinasi antara polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 dapat meningkatkan laju pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* piroksikam. Perbandingan komposisi 2 : 3 antara polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 pada formula 3 adalah kombinasi yang paling optimal untuk sediaan *patch* piroksikam dengan *menthol* sebagai *enhancer* dan metil akrilat sebagai *adhesive layer* karena nilai % *moisture content* dan *fluks* yang dihasilkan paling besar jika dibandingkan dengan formula lainnya.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Penggunaan polimer kombinasi polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 dapat meningkatkan laju pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* piroksikam.
2. Kombinasi polimer polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 dalam perbandingan komposisi 2 : 3 pada formula 3 adalah kombinasi yang paling optimal untuk sediaan *patch* piroksikam dengan *menthol* sebagai *enhancer* dan metil akrilat sebagai *adhesive layer* karena *fluks* pelepasan piroksikam yang dihasilkan paling besar jika dibandingkan dengan formula lainnya.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, maka saran yang dapat diberikan :

1. Perlu diadakan penelitian lebih lanjut tentang metode penentuan uji *moisture content* yang sesuai untuk sediaan transdermal *patch*.
2. Perlu dilakukan uji penetrasi terhadap sediaan *patch* piroksikam dengan polimer kombinasi polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan etilselulose (EC) N-22 dalam perbandingan 2 : 3 dengan *menthol* sebagai *enhancer* dan metil akrilat sebagai *adhesive layer*.

DAFTAR PUSTAKA

Abdou, H.M., 1989, **Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence**, Mack Publishing Company, Easton-Pensylvania, p. 37.

Ansel, H.C., 1989, **Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi**, edisi keempat, Jakarta : UI-Press, p. 489-502.

Aulton, M.E., 1988, **Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design,** Edinburgh : Churchill Livingstone, p. 509-28.

Arora, P., and Mukherjee, B., 2002. Design, Development, Physicochemical, and In Vitro and In Vivo Evaluation of Transdermal Patches Containing Diclofenac Diethylammonium Salt, **J .Pharm. Sci.** Vol 91, No 9, p 2076-88.

Barry, B.W., 1983, **Dermatological Formulation Percutaneous Absorption,** New York, Basel : Marcell Dekker Inc., p. 1-8, 14-20, 96, 127-9, 235-41.

Budavari, S., 1996, **The Merck Index**, White House, Twelfth edition, NJ : Merck & Co. Inc., p. 7855.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, **Farmakope Indonesia IV**, Penerbit Dirjen POM: Jakarta, p. 14, 683.

Florens, A.T., and Attwood, D., 1988. **Physicochemical Principles of Pharmacy,** 2nd ed, London: Macmillan Press Ltd.,p. 281-333.

Florey, K., 1986. **Analytical Profiles of Drug Substance,** Vol 15, Orlando, Florida:Academic Press, p. 509-30.

Ganiswara, S.G, 2005, **Farmakologi Dan Terapi,** edisi 4, Penerbit Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; Jakarta, p.208, 219.

Guy, R.H., and Hadgraft, J., 1989. Selection of Drug Candidates for Transdermal Drug Delivery, *In*: Guy, R.H., and Hadgraft, J. (Eds.)., **Transdermal Drug Delivery Developmental Issues and Research Initiatives**, Vol 35, New York: Marcel Dekker, Inc., p.59-77.

Guy, R.H., and Hadgraft, J.,2003. Feasibility Assessment in Topical and Transdermal Delivery: Mathematical Models and InVitro Studies, *In*: Guy, R.H., and Hadgraft, J. (Eds.)., **Transdermal Drug Delivery,** 2nd ed, New York: Marcel Dekker, Inc., p. 1-9.

Katzung, B.G., 2001, **Farmakologi: Dasar dan Klinik**, Buku 2, Jakarta : Penerbit Salemba Medika, p. 465.

Kibbe, A.H., 2000, **Handbook of Pharmaceutical Exipients**, Third edition, Washington DC : American Pharmaceutical Association, p. 195-200, 334-335, 433-439.

Kristensen, H.G., 1988. Binder, *In* : Swarbrick, J., Boylan, J.C. (Eds.), **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**, Vol 1, New York : Marcel Dekker, Inc., p. 451-465

Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., 1986, **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, Third edition, Philadelphia :Lea & Febiger, p. 536-9.

Lund, W., 1994, **The Pharmaceutical Codex Principles and Practice of Pharmaceutics**, Twelfth edition, London : The Pharmaceutical Press, p. 79, 1010-11.

Martin, A., 1993, **Physical Pharmacy**, 4th ed., United Stated of America : Lea & Febiger, p. 325-8, 346-7.

Mc Evoy, G.N., 2002, **AHFS Drug Information**, American Society of Health System Pharmacist Inc., Bethesda, p 466-468.

Meffat, A.C., Osselton, M.D., Widdop, B., 2004, **Clarke's Analysis of Drugs and Poisons**, Third edition, Volume 1, London : Pharmaceutical Press, p. 282, 287-8.

Meffat, A.C., Osselton, M.D., Widdop, B., 2004, **Clarke's Analysis of Drugs and Poisons**, Third edition, Volume 2, London : Pharmaceutical Press, p. 1463-64.

Mutalik, S., and Udupa, N., 2004. Glibenclamide Transdermal *Patches*: Physicochemical, Pharmacodynamic, and Pharmacokinetic Evaluations, **J. Pharm. Sci**, Vol 93, No.6

Mukherjee, B., Kanupriya, Mahapatra, S., Das, S., and Patra, B., 2005, Sorbitan Monolaurate 20 as a Potential Skin Permeation Enhancer in Transdermal *Patches*. **The Journal of Applied Research**, Vol. 5, No. 1, p. 96-108.

Okuyama, H., Ikeda, Y., Otsuka, S., Kasai, S., and Iwasa, A., 1997, Antiinflammatory Analgesic Plester, **US Patent Document**, No. Patent 5676970.

Primadiati, R., 2001, **Kecantikan, Kosmetika dan Estetika**, Jakarta : PT.Gramedia Pustaka, p. 49-66.

Reynolds, J.E.F, 1982, **Martindale The Extra Pharmacopoeia,** Twenty Eight edition, London : The Pharmaceutical Press, p. 275-6, 953, 958-9.

Roy, S.D., Gutierrez, Flynn, G.L., and Cleary, G.W., 1996. Controlled Transdermal Delivery of Fentanyl: Characterizations of Pressure Adhesives for Matrix Patch Design, **J. Pharm Sci**, Vol 85, No.5, p.491-95.

SDSB, Spectral Database for Organic Compound, *http://www.aist.go.jp*, diakses pada 30 April 2007.

Shargel, L., and Yu, A.B.C., 1988, **Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan,** Edisi kedua, Surabaya : Airlangga University Press, p. 88.

The Departement of Health, 2002, **British Pharmacopoeia,** Vol 1, London : The Stationery Office, p. 1378.

United States Pharmacopoeia Convention, 2005, **The United State Pharmacopoeia 25 and The National Formulary 20,** The United State Pharmacopoeia Convention Inc.: Philadelphia, p. 2011-2.

Utami, A.W., 2006. **Pengaruh kadar metilselulosa 4000 cps terhadap pelepasan Na Diklofenak dalam sediaan lepas lambat dengan matriks etilselulosa 10 cps,** Skripsi, Surabaya

Venkatraman, S., Davar, N., Chester, A., and Kleiner, L., 2002. An Overview of Controlled Release System. *In:* Wise, D.L (Eds.).. **Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology.** New York: Marcel Dekker, Inc., p. 445-52.

Washington, N., Washington, C., Wilson, C.G., 2001, **Physiological Pharmaceutics Barrier to Drug Absorbtion,** New York : Taylor & Francis, p. 188-9.

Wasitaatmadja, S.M., 1997, **Penuntun Ilmu Kosmetik Medik,** Jakarta : Penerbit Universitas Indonesia, p. 3-6, 11-15.

Lampiran 1 : Uji *moisture content* sediaan *patch* piroksikam pada berbagai formula

Formula		Berat awal (gram) (*w1*)	Berat akhir (gram) (*w2*)	%MC	Rerata ± SD
Kontrol	Rep. 1	1,0847	1,0505	3,26	3,14 ± 0,10
	Rep. 2	1,0663	1,0344	3,08	
	Rep. 3	1,0809	1,0487	3,07	
Formula 1	Rep. 1	1,0911	1,0309	5,84	6,25 ± 0,37
	Rep. 2	1,1200	1,0525	6,41	
	Rep. 3	1,1073	1,0394	6,53	
Formula 2	Rep. 1	1,1178	1,0415	7,33	7,29 ± 0,25
	Rep. 2	1,0889	1,0174	7,03	
	Rep. 3	1,0860	1,0100	7,52	
Formula 3	Rep. 1	1,1025	1,0205	8,04	8,11 ± 0,19
	Rep. 2	1,0994	1,0182	7,97	
	Rep. 3	1,0855	1,0020	8,33	

Contoh cara perhitungan :

Sediaan *patch* piroksikam formula 3 replikasi 3

$$\% \text{ MC} = \frac{w1 - w2}{w2} \times 100\%$$

$$= \frac{1,0855 - 1,0020}{1,0020} \times 100\%$$

$$= 8,33\%$$

Lampiran 2 : Hasil jumlah kumulatif pelepasan piroksikam pada berbagai formula

1. Hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari kontrol dalam larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5^{0}C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

Replikasi 1

Waktu (menit)	Serapan	Konsentrasi (µg/mL)	Jml terlepas dlm media (500 mL)	Jml kumulatif persatuan luas (µg/cm²)
30	0,0152	0,25	126,85	10,10
60	0,0250	0,38	191,02	15,21
90	0,0363	0,52	265,46	21,14
120	0,0443	0,63	319,44	25,43
150	0,0589	0,81	416,29	33,14
180	0,0613	0,85	435,77	34,70
210	0,0718	0,98	507,41	40,40
240	0,0751	1,02	533,49	42,48
270	0,0823	1,12	584,82	46,56
300	0,0854	1,15	610,30	48,59
330	0,0992	1,33	704,66	56,10
360	0,1000	1,34	716,46	57,04

Replikasi 2

Waktu (menit)	Serapan	Konsentrasi (µg/mL)	Jml terlepas dlm media (500 mL)	Jml kumulatif persatuan luas (µg/cm²)
30	0,0142	0,24	120,43	9,59
60	0,0260	0,39	197,38	15,71
90	0,0315	0,46	234,65	18,68
120	0,0339	0,49	252,37	20,09
150	0,0442	0,63	320,96	25,55
180	0,0516	0,72	371,59	29,59
210	0,0607	0,84	433,61	34,52
240	0,0771	1,05	543,07	43,24
270	0,0795	1,08	563,72	44,88
300	0,0804	1,09	574,90	45,77
330	0,0920	1,24	654,81	52,13
360	0,0946	1,27	677,70	53,96

Replikasi 3

Waktu (menit)	Serapan	Konsentrasi (µg/mL)	Jml terlepas dlm media (500 mL)	Jml kumulatif persatuan luas (µg/cm²)
30	0,0220	0,34	170,50	13,57
60	0,0232	0,36	179,90	14,32
90	0,0389	0,56	282,47	22,49
120	0,0463	0,65	332,76	26,49
150	0,0572	0,79	406,00	32,32
180	0,0708	0,97	497,27	39,59
210	0,0773	1,05	543,83	43,30
240	0,0804	1,09	568,98	45,30
270	0,0862	1,17	611,67	48,70
300	0,0895	1,21	638,68	50,85
330	0,0945	1,27	676,81	53,89
360	0,0949	1,28	685,74	54,60

2. Hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari formula 1 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5^{0}C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

Replikasi 1

Waktu (menit)	Serapan	Konsentrasi (µg/mL)	Jml terlepas dlm media (500 mL)	Jml kumulatif persatuan luas (µg/cm²)
30	0,0569	0,79	394,53	31,41
60	0,0793	1,08	542,27	43,17
90	0,0977	1,31	665,77	53,01
120	0,1118	1,49	762,84	60,74
150	0,1233	1,64	844,14	67,21
180	0,1282	1,70	883,80	70,37
210	0,1363	1,81	944,32	75,18
240	0,1404	1,86	979,68	78,00
270	0,1461	1,93	1025,57	81,65
300	0,1470	1,95	1041,02	82,88
330	0,1486	1,97	1061,02	84,48
360	0,1523	2,01	1094,61	87,15

Replikasi 2

Waktu (menit)	Serapan	Konsentrasi (µg/mL)	Jml terlepas dlm media (500 mL)	Jml kumulatif persatuan luas (µg/cm²)
30	0,0351	0,51	254,59	20,27
60	0,0470	0,66	333,53	26,55
90	0,0575	0,80	404,24	32,18
120	0,0687	0,94	480,12	38,23
150	0,0766	1,04	535,53	42,64
180	0,0829	1,12	581,19	46,27
210	0,0892	1,20	627,24	49,94
240	0,0956	1,29	674,34	53,69
270	0,1121	1,50	786,69	62,63
300	0,1193	1,59	840,40	66,91
330	0,1246	1,66	882,37	70,25
360	0,1250	1,66	893,23	71,12

Replikasi 3

Waktu (menit)	Serapan	Konsentrasi (µg/mL)	Jml terlepas dlm media (500 mL)	Jml kumulatif persatuan luas (µg/cm²)
30	0,0413	0,59	294,39	23,44
60	0,0542	0,75	380,14	30,27
90	0,0664	0,91	462,23	36,80
120	0,0768	1,04	533,55	42,48
150	0,0844	1,14	587,56	46,78
180	0,0942	1,27	656,18	52,24
210	0,0984	1,32	689,48	54,89
240	0,1055	1,41	741,66	59,05
270	0,1159	1,55	815,49	64,93
300	0,1218	1,62	861,10	68,56
330	0,1219	1,62	869,85	69,26
360	0,1281	1,70	917,77	73,07

3. Hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari formula 2 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5^{0}C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

Replikasi 1

Waktu (menit)	Serapan	Konsentrasi (µg/mL)	Jml terlepas dlm media (500 mL)	Jml kumulatif persatuan luas (µg/cm²)
30	0,0802	1,09	544,10	43,32
60	0,1270	1,69	849,97	67,67
90	0,1325	1,76	893,72	71,16
120	0,1532	2,03	1035,39	82,44
150	0,1743	2,30	1180,97	94,03
180	0,1916	2,52	1303,50	103,78
210	0,2063	2,71	1410,46	112,30
240	0,2260	2,96	1550,46	123,44
270	0,2367	3,10	1633,94	130,09
300	0,2532	3,31	1755,35	139,76
330	0,2539	3,32	1776,39	141,43
360	0,2681	3,50	1884,14	150,01

Replikasi 2

Waktu (menit)	Serapan	Konsentrasi (µg/mL)	Jml terlepas dlm media (500 mL)	Jml kumulatif persatuan luas (µg/cm²)
30	0,0831	1,13	562,72	44,80
60	0,1112	1,49	748,73	59,61
90	0,1252	1,67	846,03	67,36
120	0,1594	2,11	1073,90	85,50
150	0,1683	2,22	1141,55	90,89
180	0,1800	2,37	1227,76	97,75
210	0,2139	2,80	1457,22	116,02
240	0,2296	3,01	1572,03	125,16
270	0,2232	2,92	1545,97	123,09
300	0,2502	3,27	1733,92	138,05
330	0,2554	3,34	1783,65	142,01
360	0,2571	3,36	1811,25	144,21

Replikasi 3

Waktu (menit)	Serapan	Konsentrasi (µg/mL)	Jml terlepas dlm media (500 mL)	Jml kumulatif persatuan luas (µg/cm²)
30	0,0844	1,14	571,06	45,47
60	0,1069	1,43	721,21	57,42
90	0,1273	1,69	859,32	68,42
120	0,1454	1,93	983,97	78,34
150	0,1522	2,01	1037,25	82,58
180	0,1989	2,61	1347,09	107,25
210	0,2096	2,75	1428,84	113,76
240	0,2197	2,88	1507,42	120,02
270	0,2284	2,99	1577,67	125,61
300	0,2365	3,09	1644,62	130,94
330	0,2388	3,12	1674,86	133,35
360	0,2538	3,32	1786,77	142,26

4. Hasil jumlah kumulatif piroksikam terlepas dari formula 3 dalam media larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada suhu 37 ± 0,5^{0}C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

Replikasi 1

Waktu (menit)	Serapan	Konsentrasi (µg/mL)	Jml terlepas dlm media (500 mL)	Jml kumulatif persatuan luas (µg/cm²)
30	0,1868	2,46	1228,40	97,80
60	0,2605	3,40	1713,79	136,45
90	0,3150	4,10	2080,65	165,66
120	0,3544	4,61	2354,09	187,43
150	0,3847	5,00	2571,64	204,75
180	0,4152	5,39	2792,41	222,33
210	0,4400	5,71	2978,56	237,15
240	0,4629	6,00	3154,10	251,12
270	0,4834	6,26	3315,70	263,99
300	0,4953	6,42	3423,41	272,56
330	0,5146	6,67	3579,39	284,98
360	0,5278	6,83	3697,46	294,38

Replikasi 2

Waktu (menit)	Serapan	Konsentrasi (µg/mL)	Jml terlepas dlm media (500 mL)	Jml kumulatif persatuan luas (µg/cm²)
30	0,1626	2,15	1073,05	85,43
60	0,2158	2,83	1425,29	113,48
90	0,2634	3,44	1744,99	138,93
120	0,2979	3,88	1983,66	157,93
150	0,3342	4,35	2236,10	178,03
180	0,3608	4,69	2428,60	193,36
210	0,3889	5,05	2632,43	209,59
240	0,4155	5,39	2828,45	225,19
270	0,4446	5,77	3042,21	242,21
300	0,4525	5,87	3121,76	248,55
330	0,4718	6,12	3274,99	260,75
360	0,4870	6,31	3403,14	270,95

Replikasi 3

Waktu (menit)	Serapan	Konsentrasi (µg/mL)	Jml terlepas dlm media (500 mL)	Jml kumulatif persatuan luas (µg/cm²)
30	0,1684	2,22	1110,41	88,41
60	0,2256	2,95	1488,28	118,49
90	0,2722	3,55	1802,71	143,53
120	0,3052	3,98	2032,17	161,80
150	0,3363	4,38	2251,75	179,28
180	0,3620	4,71	2438,38	194,14
210	0,3877	5,04	2626,82	209,14
240	0,4098	5,32	2793,92	222,45
270	0,4327	5,61	2967,60	236,27
300	0,4423	5,74	3057,14	243,40
330	0,4613	5,98	3207,81	255,40
360	0,4749	6,16	3325,46	264,77

Contoh cara perhitungan :

Sediaan *patch* piroksikam replikasi ke-3 pada formula 3

Menit ke-30 : • konsentrasi

$$= \frac{0{,}1684 + 0.00456}{0{,}07789} = 2{,}22\ \mu g/mL$$

• jumlah piroksikam terlepas dalam media (500 mL)

= 2,22 x 500 = 1110,41 µg

• jumlah kumulatif piroksikam terlepas persatuan luas

$$= \frac{1110{,}41\mu g}{12{,}67cm^2} = 88{,}41\ \mu g/cm^2$$

Menit ke-60 : • konsentrasi

$$= \frac{0{,}2256 + 0.00456}{0{,}07789} = 2{,}95\ \mu g/mL$$

• jumlah piroksikam terlepas dalam media (500 mL)

= (2,95 x 500) + (2,22 x 5) = 1488,28 µg

• jumlah kumulatif piroksikam terlepas persatuan luas

$$= \frac{1488{,}28\mu g}{12{,}67cm^2} = 118{,}49\ \mu g/cm^2$$

Lampiran 3 : Analisa statistika ANOVA *one way* untuk uji *moisture content*

Test of Homogeneity of Variances

MC

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,073	3	8	,182

ANOVA

MC

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	42,731	3	14,244	232,742	,000
Within Groups	,490	8	6,120E-02		
Total	43,221	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: MC

	(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	Kontrol	Formula 1	-3,1233*	,2020	,000	-3,7702	-2,4765
		Formula 2	-4,1567*	,2020	,000	-4,8035	-3,5098
		Formula 3	-4,9767*	,2020	,000	-5,6235	-4,3298
	Formula 1	Kontrol	3,1233*	,2020	,000	2,4765	3,7702
		Formula 2	-1,0333*	,2020	,004	-1,6802	-,3865
		Formula 3	-1,8533*	,2020	,000	-2,5002	-1,2065
	Formula 2	Kontrol	4,1567*	,2020	,000	3,5098	4,8035
		Formula 1	1,0333*	,2020	,004	,3865	1,6802
		Formula 3	-,8200*	,2020	,015	-1,4669	-,1731
	Formula 3	Kontrol	4,9767*	,2020	,000	4,3298	5,6235
		Formula 1	1,8533*	,2020	,000	1,2065	2,5002
		Formula 2	,8200*	,2020	,015	,1731	1,4669
Scheffe	Kontrol	Formula 1	-3,1233*	,2020	,000	-3,8288	-2,4179
		Formula 2	-4,1567*	,2020	,000	-4,8621	-3,4512
		Formula 3	-4,9767*	,2020	,000	-5,6821	-4,2712
	Formula 1	Kontrol	3,1233*	,2020	,000	2,4179	3,8288
		Formula 2	-1,0333*	,2020	,007	-1,7388	-,3279
		Formula 3	-1,8533*	,2020	,000	-2,5588	-1,1479
	Formula 2	Kontrol	4,1567*	,2020	,000	3,4512	4,8621
		Formula 1	1,0333*	,2020	,007	,3279	1,7388
		Formula 3	-,8200*	,2020	,024	-1,5255	-,1145
	Formula 3	Kontrol	4,9767*	,2020	,000	4,2712	5,6821
		Formula 1	1,8533*	,2020	,000	1,1479	2,5588
		Formula 2	,8200*	,2020	,024	,1145	1,5255
Bonferroni	Kontrol	Formula 1	-3,1233*	,2020	,000	-3,8260	-2,4206
		Formula 2	-4,1567*	,2020	,000	-4,8594	-3,4540
		[illegible]	-4,9767*	,2020	,000	-5,6794	-4,2740
	[illegible]	Kontrol	3,1233*	,2020	,000	2,4206	3,8260
		Formula 2	-1,0333*	,2020	,005	-1,7360	-,3306
		Formula 3	-1,8533*	,2020	,000	-2,5560	-1,1506
	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
		[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
		Formula 3	-,8200*	,2020	,022	-1,5227	-,1173
	Formula 3	Kontrol	4,9767*	,2020	,000	4,2740	5,6794
		[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
		[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Homogeneous Subsets

MC

	Formula	N	Subset for alpha = .05			
			1	2	3	4
Tukey HSD[a]	Kontrol	3	3,1367			
	Formula 1	3		6,2600		
	Formula 2	3			7,2933	
	Formula 3	3				8,1133
	Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000
Scheffe[a]	Kontrol	3	3,1367			
	Formula 1	3		6,2600		
	Formula 2	3			7,2933	
	Formula 3	3				8,1133
	Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

Lampiran 4: Analisa statistika ANOVA *one way* untuk *fluks* piroksikam

Test of Homogeneity of Variances

Flux

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5,427	3	8	,025

ANOVA

Flux

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	206,692	3	68,897	551,178	,000
Within Groups	1,000	8	,125		
Total	207,692	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Flux

	(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	Kontrol	Formula 1	-,4433	,2887	,462	-1,3678	,4811
		Formula 2	-4,2533*	,2887	,000	-5,1778	-3,3289
		Formula 3	-10,3567*	,2887	,000	-11,2811	-9,4322
	Formula 1	Kontrol	,4433	,2887	,462	-,4811	1,3678
		Formula 2	-3,8100*	,2887	,000	-4,7345	-2,8855
		Formula 3	-9,9133*	,2887	,000	-10,8378	-8,9889
	Formula 2	Kontrol	4,2533*	,2887	,000	3,3289	5,1778
		Formula 1	3,8100*	,2887	,000	2,8855	4,7345
		Formula 3	-6,1033*	,2887	,000	-7,0278	-5,1789
	Formula 3	Kontrol	10,3567*	,2887	,000	9,4322	11,2811
		Formula 1	9,9133*	,2887	,000	8,9889	10,8378
		Formula 2	6,1033*	,2887	,000	5,1789	7,0278
Scheffe	Kontrol	Formula 1	-,4433	,2887	,535	-1,4516	,5649
		Formula 2	-4,2533*	,2887	,000	-5,2616	-3,2451
		Formula 3	-10,3567*	,2887	,000	-11,3649	-9,3484
	Formula 1	Kontrol	,4433	,2887	,535	-,5649	1,4516
		Formula 2	-3,8100*	,2887	,000	-4,8182	-2,8018
		Formula 3	-9,9133*	,2887	,000	-10,9216	-8,9051
	Formula 2	Kontrol	4,2533*	,2887	,000	3,2451	5,2616
		Formula 1	3,8100*	,2887	,000	2,8018	4,8182
		Formula 3	-6,1033*	,2887	,000	-7,1116	-5,0951
	Formula 3	Kontrol	10,3567*	,2887	,000	9,3484	11,3649
		Formula 1	9,9133*	,2887	,000	8,9051	10,9216
		Formula 2	6,1033*	,2887	,000	5,0951	7,1116
Bonferroni	Kontrol	Formula 1	-,4433	,2887	,979	-1,4476	,5609
		Formula 2	-4,2533*	,2887	,000	-5,2576	-3,2491
		Formula 3	-10,3567*	,2887	,000	-11,3609	-9,3524
	Formula 1	Kontrol	,4433	,2887	,979	-,5609	1,4476
		Formula 2	-3,8100*	,2887	,000	-4,8143	-2,8057
		Formula 3	-9,9133*	,2887	,000	-10,9176	-8,9091
	Formula 2	Kontrol	4,2533*	,2887	,000	3,2491	5,2576
		Formula 1	3,8100*	,2887	,000	2,8057	4,8143
		Formula 3	-6,1033*	,2887	,000	-7,1076	-5,0991
	Formula 3	Kontrol	10,3567*	,2887	,000	9,3524	11,3609
		Formula 1	9,9133*	,2887	,000	8,9091	10,9176
		Formula 2	6,1033*	,2887	,000	5,0991	7,1076

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Homogeneous Subsets

Flux

	Formula	N	Subset for alpha = .05		
			1	2	3
Tukey HSD [a]	Kontrol	3	3,5000		
	Formula 1	3	3,9433		
	Formula 2	3		7,7533	
	Formula 3	3			13,8567
	Sig.		,462	1,000	1,000
Scheffe [a]	Kontrol	3	3,5000		
	Formula 1	3	3,9433		
	Formula 2	3		7,7533	
	Formula 3	3			13,8567
	Sig.		,535	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

Lampiran 5 : Tabel distribusi F pada α = 0,05

(Table J continued)

$F_{.95}$

Denominator Degrees of Freedom	Numerator Degrees of Freedom								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04
120	3.92	3.07	2.68	2.45	2.29	2.17	2.09	2.02	1.96
∞	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88

Lampiran 6 : Tabel distribusi r

Tabel r

DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT	DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT
1	.997	1.000	24	.388	.496
2	.950	.990	25	.381	.487
3	.878	.959	26	.374	.478
4	.811	.917	27	.367	.470
5	.754	.874	28	.361	.463
6	.707	.834	29	.355	.456
7	.666	.798	30	.349	.449
8	.632	.765	35	.325	.418
9	.602	.735	40	.304	.393
10	.576	.708	45	.288	.372
11	.553	.684	50	.273	.354
12	.532	.661	60	.250	.325
13	.514	.641	70	.232	.302
14	.497	.623	80	.217	.283
15	.482	.606	90	.205	.267
16	.468	.590	100	.195	.254
17	.456	.575	125	.174	.228
18	.444	.561	150	.159	.208
19	.433	.549	200	.138	.181
20	.423	.537	300	.113	.148
21	.413	.526	400	.098	.128
22	.404	.515	500	.088	.115
23	.396	.505	1000	.062	.081

Lampiran 7 : Sertifikat analisis piroksikam

南通制药总厂检验报告

NANTONG GENERAL PHARMACEUTICAL FACTORY

CERTIFICATE OF ANALYSIS

吡罗昔康

PIROXICAM Micronized

Batch No. PRX2005004M Manufacture Date 2005.03.26

Quantity 150KG Report date 2005.03.26

Inspection No. 05030026 Expiry Date 2008.03.25

TEST	SPECIFICATIONS (USP)	RESULTS
Identification	A.IR B.UV C.Chemical test	Complies
Water	≤0.5%	0.43%
Residue on ignition	≤0.3%	0.07%
Heavy metals	≤0.005%	<0.005%
Organic volatile impurities	Complies	Complies
Assay	97.0-103.0%	99.49%

Conclusion: The product meets the requirements of USP 26

Analyst 陆萍 Supervisor 李玉凤 Chief of Laboratory 徐飞

Lampiran 8 : Sertifikat analisis polivinilpirolidon (PVP) K-30

ISP Technologies, Inc.

P.O. NUMBER:
FAX NUMBER:

PVP K-30 454 KG
11720[illegible]
CERTIFICATE OF ANALYSIS
Lot: 03200077773

PROPERTY	SPECIFICATION				ANALYSIS
Appearance @ 25 deg C	1 -- POWDER				1 -- POWDER
Color (APHA, 5% as is aqueous soln., W621)	<=	80			34
K-Value (Viscosity of 1 % solids w/v aqueous soln,W1307)	>=	28.0	<=	34.0	30.1
% Water by Karl Fischer (W623)	<=	5.0			3.3
% Ash (Residue on ignition or Sulphated, W720)	<=	0.02			0.00
% Vinyl Pyrrolidone (QC,W638)	<	0.10			0.09
pH (5% as is aqueous solution, W622)	>=	3.0	<=	7.0	3.6
%Active Content (100-%Water)	>=	95.0			96.7
Appearance @ 25 deg C	1 -- PASS				1 -- PASS

Page 1

1.022/1/03

Lampiran 9 : Sertifikat analisis etilselulose (EC) N-22

HERCULES

Certificate of Analysis

PT LAWSIM ZECHA
TEL : 6221-4703360/4752920/4752921
JL KAYU PUTIH RAYA NO.17
JAKARTA TIMUR 13120
Indonesia

Date: 09/20/2006
Order Number: 1812774
Shipped from: HOPEWELL PLANT
Quantity: 1400 LBS
Customer Order: 1510
Delivery: 81715704
Date Shipped: 09/20/2006
Customer Number: 1000006073

AQUALON™ N22 PHARM ethylcellulose 112134
Internal Material Description: EC-N22 PHARM 40 LB PRNT BAG
Delivery Line Quantity: 1400 LBS

Characteristics	Specification Min	Max	Lot/Batch 42577		
Assay, % Ethoxyl	48.0	49.5	49.0		
Visc. NF Method, cps, 25 C	18	24	20		
R.O.I., % as Na2SO4	0.0	0.5	0.4		
Chlorides as NaCl, %	0.00	0.10	0.00		
Loss on Drying, as Packaged, %	0.0	3.0	1.3		
Heavy Metals, ppm	0	10	6		
Lead, ppm	0	3	1		
Acidity/Alkalinity, 1 = P 0 = F			1		
Acetaldehyde, < 100 ppm 1 = Y 0 = N 1			1		
Date of manufacture			08/16/2006		
Package Quantity:			35		

Data shown above are from actual lot(s) analyses.

NOTE: The viscosity unit of cps is equivalent to mPa.s.
Certified based on knowledge of the manufacturing process where there is no potential for the solvents listed in the USP/NF to be present and upon controlled handling & storages:
Organic Volatile Impurities: meets USP/NF requirements
The quality of the above lot(s) conforms to the NF,Ph.Eur., and JP current editions.
OTHER IMPURITIES / RESIDUAL SOLVENTS (ICH Q3C): Solvent by-products of the EC reaction include ethyl ether (diethyl ether) & ethyl

Aqualon Division / Site of Mfg.
1111 Hercules Road
Hopewell, VA 23860-0271
Customer Service: 1-(877)546-2782

Reviewed By:

Lampiran 10 : Sertifikat analisis natrium klorida

MANUFACTURE ANALYSIS

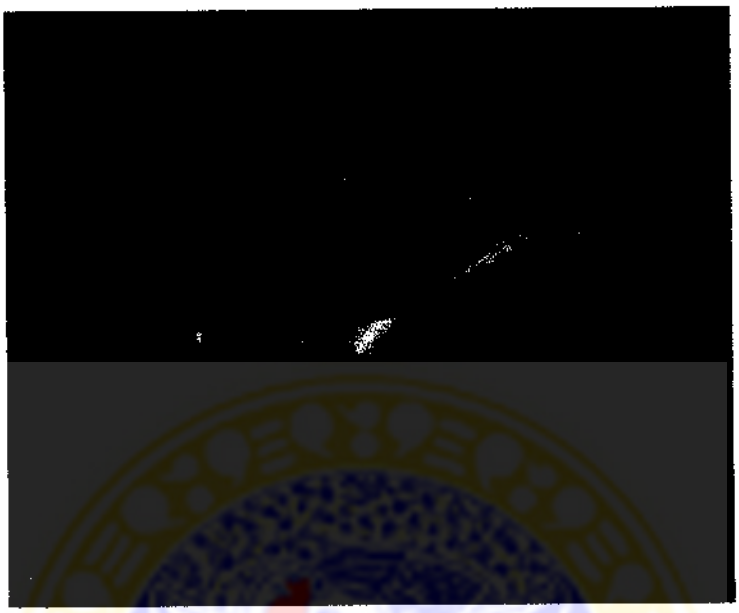
PRODUCT : PVD SALT

QUANTITY : 50 BAGS . @ 50 KG = 2.5 MT

DELIVERY DATE :

NO.	PARAMETER	UNIT	SPEC.	TEST RESULT
1	NaCl	%	> 99	99.23
2	KIO_3	ppm	NOT ADDED	NIL
3	H_2O	%	≤ 0.45	0.24
4	H_2O-insolubles		≤ 0.075	0.06
5	Anti-Caking (SiO_2)		NOT ADDED	NIL
6	Ca & Mg as Ca		≤ 0.25	0.18
7	As	ppm	NIL	NIL
	Cu		≤ 5	4.21
	Fe_2O_3		≤ 5	4.52
	Hg		NIL	NIL
	Pb		NIL	NIL
8	$SO_4^{=}$	%	≤ 0.25	0.15
9	Odor		NORMAL	NORMAL
	Taste		SALTY	SALTY
	Color		WHITE	WHITE
10	Whiteness	%	90	92
11	Size between 20/60 mesh		≥ 75	78.95
	Size passing 60 mesh		≤ 25	21.05

Lampiran 11 : Sediaan *patch* piroksikam



Organoleptis sediaan *patch* piroksikam

Sediaan *patch* piroksikam untuk uji variasi berat (*weight variation*) dan kandungan lengas (*moisture content*)