

SKRIPSI

FELIX JUSTIN

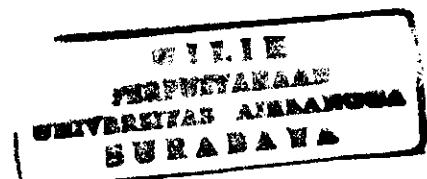
**PENGARUH PENAMBAHAN POLISORBAT 80
TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKOKIMIA
SEDIAAN DAN PENETRASI PIROKSIKAM DALAM
SEDIAAN GEL HIDROKSIPROPIL
METILSELULOSA (HPMC) 4000**



FF 165/207

2007
P

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
BAGIAN FARMASETIKA
SURABAYA
2007**



Lembar Pengesahan

PENGARUH PENAMBAHAN POLISORBAT 80 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKOKIMIA SEDIAAN DAN PENETRASI PIROKSIKAM DALAM SEDIAAN GEL HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA (HPMC) 4000

SKRIPSI

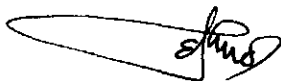
**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2007**

Oleh :

**FELIX JUSTIN
NIM : 050312815**

Disetujui Oleh :

Pembimbing Utama



**Dra. Hj. Esti Hendradi, Apt., M.Si., Ph.D.
NIP. 131 694 600**

Pembimbing Serta



**Dra. Tutiek Purwanti, Apt., M.Si.
NIP. 131 569 385**

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah Tritunggal Mahakudus atas segala kasih, berkat dan rahmatNya, serta terima kasih kepada Bunda Maria atas pendampingan dan doanya sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini dengan sebaik-baiknya.

Skripsi yang berjudul “PENGARUH PENAMBAHAN POLISORBAT 80 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKOKIMIA SEDIAAN DAN PENETRASI PIROKSIKAM DALAM SEDIAAN GEL HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA (HPMC) 4000” ini dapat terselesaikan dengan bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Keluargaku tercinta, Papa, Mama, Ko Ernest dan Evan, yang telah memberikan segala dukungan baik moril maupun materiil dan selalu mendampingi serta mengerti akan segala aktivitasku.
2. Ibu Dra. Hj. Esti Hendradi, Apt., M.Si., Ph.D. dan Ibu Dra. Tutiek Purwanti, Apt., M.Si. selaku pembimbing utama dan pembimbing serta yang telah banyak memberikan ilmu, membimbing, dan mengarahkan saya dengan penuh kesabaran untuk menyelesaikan skripsi ini.
3. Prof. Dr. H. Achmad Syahrani, Apt., MS. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan serta fasilitas selama menempuh pendidikan program Sarjana Farmasi.
4. Bapak Dwi Setyawan Apt., M.Si. selaku dosen wali dan dosen penguji yang telah memberikan dukungan, masukan, serta nasehat selama menempuh perkuliahan dan penyusunan skripsi ini.
5. Ibu Dra. Noorma Rosita, Apt., M.Si. selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan masukan dan saran dalam perbaikan skripsi ini.
6. Kepala Bagian Farmasetika dan Kepala Bagian Multipurpose Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan bantuan dalam menyelesaikan penelitian ini.

7. Seluruh staf laboran di bagian Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah banyak membantu dan mengerti akan kebutuhan saya selama menyelesaikan penelitian ini.
8. Alim, Desi, Diah, Asri, dan semua teman-teman pekerja skripsi di Laboratorium Preskripsi Formulasi yang telah membantu dan mendukung selama proses penyelesaian penelitian ini.
9. Cecilia Chriswandi, Tineshwaran, dan Thanuradha sebagai sahabat yang selalu ada untuk memberi semangat selama belajar dan proses skripsi.
10. Semua saudara di DKK, khususnya Kak Sita, Audrey Novita, Kak Yenny, Kak Tina, Vitria, dan Oki, yang selalu siap membantu dan mendoakan saya.
11. Aulia, Fahria, Devi, Firman, Yudha, Harun, Herman, Astrid, Pi'i dan semua teman Farmasi 2003 yang telah membuat hidup menjadi lebih hidup.
12. Ci Fanny, Kak Elisabeth, Ci Lisa, Mbak Ningsih, Ko Temmy, Andre, Clifford, dan teman-teman XL singers yang mengajak saya berkarya bagi Tuhan lewat bermusik.
13. Mbak Ica, Mbak Shinta, Mas Arens, dan teman-teman Rosa Mystica Choir yang mengembangkan talenta dan kemampuan saya dalam bermusik.
14. Ibu Yvonne Wibowo, seorang guru piano istimewa yang selalu mengajar dengan hati.
15. Ko Hendrata, Gervas, Antonius, Ci Ike, dan rekan-rekan Cantate Domino Choir yang menemukan dan mengembangkan bakat bermusik saya.
16. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas segala bantuan dan dukungannya.

Akhir kata, semoga Tuhan senantiasa menganugerahkan rahmatNya yang berlimpah serta memberkati Bapak, Ibu, serta saudara-saudari sekalian. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi banyak orang dan dapat memberikan sumbangan untuk perkembangan ilmu pengetahuan dan ilmu kefarmasian di masa yang akan datang.

Surabaya, 16 Agustus 2007

Penyusun



I dedicated this project to : Jesus Christ and Mother Mary who always guide me everyday, my fam (Papa, Mama, Ro Ernest, Evan) who has been so helpful and understanding me ,my beloved friends (esp. Cel my wonderful sista and project assistant), my lecturers, teachers, and my musician friends wherever you are.

Music is often enough to raise up a saddened and wounded soul

✠ Iesu flominum Salvator **✠**

RINGKASAN

PENGARUH PENAMBAHAN POLISORBAT 80 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKOKIMIA SEDIAAN DAN PENETRASI PIROKSIKAM DALAM SEDIAAN GEL HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA (HPMC) 4000

Felix Justin

Kemajuan pesat dalam ilmu pengetahuan dan teknologi mendorong berbagai usaha untuk meningkatkan efektivitas bahan obat yang sukar larut dalam air karena mutu dari sediaan farmasi tergantung dari kriteria aman, efektif, stabil, dan akseptabel. Salah satu contoh bahan obat yang sukar larut dalam air adalah piroksikam, suatu golongan obat antiinflamasi non steroid yang banyak diteliti. Piroksikam yang diberikan secara peroral memiliki daya iritasi yang tinggi dan mengalami *first pass metabolism*. Sediaan parenteralnya memerlukan bantuan tenaga medis, menimbulkan rasa sakit dan kerusakan jaringan sedangkan sediaan suppositoria dapat menimbulkan rasa tidak nyaman, iritasi pada rektum, dan kemungkinan menyebabkan perdarahan.

Salah satu alternatif untuk mengatasi hal tersebut adalah membuat sediaan topikal semisolid dari piroksikam yaitu dalam bentuk sediaan gel. Adapun kelebihan dari sediaan gel ialah mudah digunakan, mudah merata bila dioleskan tanpa penekanan, serta dapat memberikan sensasi dingin atau rasa nyaman bila dioleskan. Permasalahan pada pembuatan gel piroksikam adalah bahan obat yang sukar larut dalam air dan lipid sehingga ketersediaannya untuk menembus membran menjadi kecil dan penetrasi menjadi tidak optimal. Oleh sebab itu ditambahkan suatu bahan untuk meningkatkan penetrasi dari piroksikam yaitu surfaktan. Salah satu contoh surfaktan ialah polisorbat 80 yang dapat menurunkan tegangan permukaan dan mengubah konformasi lipid bilayer sehingga permeabilitas kulit meningkat.

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan seberapa besar pengaruh penambahan polisorbat 80 terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dan penetrasi piroksikam dalam sediaan gel HPMC 4000 serta menentukan konsentrasi polisorbat 80 yang optimal. Pada penelitian ini dibuat sediaan piroksikam (0,5% b/b) dalam basis gel HPMC dengan penambahan polisorbat 80 pada konsentrasi 0,5% untuk formula I, 1,0% untuk formula II, dan 1,5% untuk formula III.

Sebelum dilakukan evaluasi, akan diuji homogenitas dari sediaan gel piroksikam. Evaluasi yang dilakukan meliputi uji karakteristik fisikokimia sediaan (pemeriksaan organoleptis, pH, dan daya sebar) serta uji penetrasi menggunakan membran *Millipore* yang diimpregnasi dengan isopropil miristat dan media disolusinya berupa larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$. Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi melewati membran pada selang waktu tertentu diukur dengan spektrofotometer UV-Vis. Data hasil penelitian dianalisis dengan analisis statistik metode ANOVA *one way* pada derajat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Bila

metode ANOVA *one way* pada derajat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Bila didapatkan harga F hitung lebih besar daripada F tabel berarti terdapat perbedaan bermakna antarformula minimal satu pasang data sehingga dilanjutkan dengan uji HSD (*Honestly Significant Difference*).

Pemeriksaan organoleptis sediaan menunjukkan bahwa penambahan polisorbate 80 akan menyebabkan sediaan menjadi lebih encer, lebih berwarna kuning dan memiliki bau khas polisorbate 80.

Pada pemeriksaan pH diperoleh pH sediaan kontrol sebesar $4,96 \pm 0,03$, formula I sebesar $5,02 \pm 0,01$, formula II sebesar $5,03 \pm 0,01$, dan formula III sebesar $5,04 \pm 0,02$. Nilai pH seluruh sediaan masuk dalam rentang pH kulit (4,5-6,5) sehingga sediaan tidak menimbulkan iritasi pada kulit. Berdasarkan uji statistik dapat disimpulkan bahwa penambahan polisorbate 80 berpengaruh pada pH sediaan sedangkan variasi konsentrasi polisorbate 80 tidak mengakibatkan perbedaan bermakna pada pH sediaan.

Pemeriksaan daya sebar meliputi kemampuan dan kapasitas penyebaran. Harga rerata kemampuan penyebaran \pm SD sediaan kontrol sebesar $0,1516 \pm 0,0123$ mm/g, formula I sebesar $0,1854 \pm 0,0050$ mm/g, formula II sebesar $0,1752 \pm 0,0100$ mm/g, dan formula III sebesar $0,1696 \pm 0,0072$ mm/g. Berdasarkan uji statistik dapat disimpulkan bahwa penambahan polisorbate 80 pada kadar 0,5% akan berpengaruh pada kemampuan penyebaran sediaan sedangkan variasi konsentrasi polisorbate 80 tidak memberikan perbedaan bermakna pada kemampuan penyebaran sediaan gel piroksikam. Harga rerata kapasitas penyebaran \pm SD sediaan kontrol sebesar $87,33 \pm 2,02$ mm, formula I sebesar $97,00 \pm 1,00$ mm, formula II sebesar $98,50 \pm 0,87$ mm, dan formula III sebesar $99,00 \pm 0,50$ mm. Berdasarkan uji statistik dapat diketahui bahwa penambahan polisorbate 80 akan berpengaruh pada kapasitas penyebaran sediaan gel piroksikam sedangkan variasi konsentrasi polisorbate 80 tidak mengakibatkan perubahan pada kapasitas penyebaran sediaan gel piroksikam kecuali antara konsentrasi 0,5% dan 1,5%.

Pada uji penetrasi piroksikam melewati membran *Millipore* yang diimpregnasi akan didapatkan harga fluks. Fluks merupakan jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi per satuan luas membran per menit. Harga rerata fluks \pm SD pada kontrol sebesar $1,0234 \pm 0,04$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$; untuk formula I sebesar $0,7212 \pm 0,02$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$; formula II sebesar $0,7526 \pm 0,01$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$; dan formula III sebesar $0,7701 \pm 0,01$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$. Harga rerata permeabilitas \pm SD pada kontrol sebesar $2,01 \cdot 10^{-4} \pm 7,57 \cdot 10^{-6}$, formula I sebesar $1,38 \cdot 10^{-4} \pm 2,89 \cdot 10^{-6}$, formula II sebesar $1,42 \cdot 10^{-4} \pm 2,08 \cdot 10^{-6}$, dan formula III sebesar $1,50 \cdot 10^{-4} \pm 2,70 \cdot 10^{-6}$. Berdasarkan uji statistik dapat disimpulkan bahwa penambahan polisorbate 80 dapat menurunkan harga fluks piroksikam dan permeabilitas membran sedangkan variasi konsentrasi polisorbate 80 tidak mengakibatkan perbedaan bermakna pada harga fluks piroksikam dan permeabilitas membran.

ABSTRACT

THE EFFECT OF POLYSORBATE 80 ADDITION ON PHYSICOCHEMICAL CHARACTERISTICS AND PIROXICAM PENETRATION OF HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE (HPMC) 4000 GEL

Felix Justin

The present study was designed to investigate the effect of polysorbate 80 addition on physicochemical characteristics and piroxicam penetration of hydroxypropyl methylcellulose 4000 gel. Polysorbate 80 was added in various concentrations (0.5%; 1.0%; and 1.5%). The result of piroxicam penetration study is flux. Flux is the cumulative amount of piroxicam which is penetrated per cm^2 per minute. It was analyzed by statistic programmed of SPSS 11.0 using one way analysis of variance. The result showed that there was a significant difference between control and formula I, formula II or formula III. Flux of control formula was $1.0234 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}$; formula I was $0.7212 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}$; formula II was $0.7526 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}$; and formula III was $0.7017 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}$. In the conclusion that the rate of piroxicam penetration in control was bigger than formula I, formula II, or formula III.

Keyword (s) : piroxicam, polysorbate 80, hydroxypropyl methylcellulose, flux

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
RINGKASAN	v
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit	
2.1.1 Anatomi Kulit	5
2.1.2 Fungsi Kulit	9
2.2 Penetrasi Perkutan	
2.2.1 Rute Penetrasi Perkutan	11
2.2.2 Mekanisme Penetrasi	12
2.2.3 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkutan	14
2.3 Piroksikam	
2.3.1 Sifat Fisikokimia Piroksikam	17
2.3.2 Farmakologi dan Farmakokinetik Piroksikam	18
2.4 Gel	19
2.5 Enhancer	21
2.6 Surfaktan Sebagai Enhancer	22
2.7 Bahan Penyusun Formula	
2.7.1 Polisorbat 80	24

2.7.2 Hidroksipropil Metilselulosa 4000 (HPMC 4000)	25
2.7.3 Propilenglikol	26
2.8 Metode Penetrasi Obat Topikal Secara <i>In Vitro</i>	27
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	29
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Bahan dan Alat	
4.1.1 Bahan Penelitian	32
4.1.2 Alat Penelitian	32
4.2 Metode Kerja	
4.2.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian	34
4.2.2 Rancangan Formula Gel Piroksikam Berbasis HPMC	35
4.2.3 Cara Pembuatan Sediaan	36
4.2.4 Penentuan Kurva Baku Piroksikam	37
4.2.5 Pengujian Homogenitas Sediaan Gel Piroksikam	38
4.2.6 Pengujian Karakteristik Fisikokimia Sediaan	39
4.2.7 Pemeriksaan Pengaruh Absorbansi Basis	40
4.3 Penentuan Laju Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel	
4.3.1 Pembuatan Media	40
4.3.2 Preparasi Membran	40
4.3.3 Preparasi Alat dan Sel Difusi	40
4.3.4 Pengukuran Piroksikam yang Terpenetrasi	41
4.3.5 Penentuan Jumlah Kumulatif Piroksikam	42
4.3.6 Penentuan Kecepatan Penetrasi (Fluks) Piroksikam	42
4.3.7 Perhitungan Permeabilitas Membran	42
4.4 Analisa Data	
4.4.1 Pemeriksaan Homogenitas Sediaan Gel Piroksikam	42
4.4.2 Penentuan Karakteristik Fisikokimia Sediaan Gel Piroksikam	43
4.4.3 Penentuan Parameter Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel	44
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian	
5.1.1 Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam	45

5.1.2 Pemeriksaan Kualitatif Polisorbat 80	47
5.1.3 Pemeriksaan Kualitatif Hidroksipropil Metilselulosa 4000	48
5.2 Penentuan Kurva Baku Piroksikam	
5.2.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	48
5.2.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar pH $1,2 \pm 0,05$	49
5.3 Hasil Uji Homogenitas dan Reprodusibilitas Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula	50
5.4 Penentuan Karakteristik Fisikokimia Sediaan Gel Piroksikam	
5.4.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula	51
5.4.2 Hasil Pengukuran pH Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula	51
5.4.3 Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula	52
5.4.4 Hasil Pemeriksaan Pengaruh Absorbansi Basis Gel terhadap Absorbansi Sediaan Gel Piroksikam	56
5.5 Hasil Uji Penetrasi	
5.5.1 Hasil Penentuan Jumlah Kumulatif Piroksikam yang Berpenetrasi pada Berbagai Formula	57
5.5.2 Hasil Penentuan Kecepatan Penetrasi (Fluks) Piroksikam pada Berbagai Formula	61
5.5.3 Hasil Perhitungan Permeabilitas Membran	63
BAB VI PEMBAHASAN	65
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	70
DAFTAR PUSTAKA	71
LAMPIRAN	74

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
2.1. Penampang anatomi kulit dan <i>appendages</i>	8
2.2. Tahapan proses penetrasi perkutan	10
2.3. Rute penetrasi perkutan	11
2.4. Profil penetrasi obat yang berdifusi melewati kulit marmut	13
2.5. Rute penetrasi beberapa jenis pengobatan yang mengalami absorpsi perkutan beserta tempat kerjanya	14
2.6. Struktur kimia piroksikam	17
2.7. Struktur kimia polisorbat 80	24
2.8. Struktur kimia HPMC	26
2.9. Struktur kimia propilenglikol	27
3.1. Diagram kerangka konseptual	31
4.1. Skema kerja	33
4.2. Alur pembuatan gel piroksikam	37
4.3. Rangkaian alat uji penetrasi	41
4.4. Sel difusi	41
5.1. Hasil pemeriksaan spektra infra merah piroksikam pada bilangan gelombang 400.0 – 4000.0 cm^{-1} menggunakan <i>FTIR spectrophotometer</i> Perkin Elmer	45
5.2. Spektra infra merah piroksikam pustaka pada bilangan gelombang 600 – 4.000 cm^{-1} (Florey,1986)	45
5.3. Hasil pemeriksaan suhu lebur piroksikam menggunakan alat <i>Differential Thermal Analysis</i> (DTA)	46
5.4. Spektra panjang gelombang maksimum piroksikam dari larutan baku kerja dapar dengan pH 1,2	48
5.5. Profil kurva baku piroksikam pada larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dari beberapa konsentrasi pada panjang gelombang maksimum 336 nm	49
5.6. Histogram pH sediaan gel piroksikam pada berbagai formula	52
5.7. Profil daya sebar sediaan gel piroksikam pada berbagai formula	54
5.8. Histogram kemampuan penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula	55

5.9. Histogram kapasitas penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula	55
5.10. Kurva absorbansi basis gel (blanko formula 3 replikasi 1) terhadap kurva absorbansi sediaan gel piroksikam (formula 3 replikasi 1)	56
5.11. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) pada kontrol yang berpenetrasi melalui membran <i>Millipore</i> dalam larutan dapar dengan pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm	58
5.12. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) pada formula I yang berpenetrasi melalui membran <i>Millipore</i> dalam larutan dapar dengan pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm	59
5.13. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) pada formula II yang berpenetrasi melalui membran <i>Millipore</i> dalam larutan dapar dengan pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm	60
5.14. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) pada formula III yang berpenetrasi melalui membran <i>Millipore</i> dalam larutan dapar dengan pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm	61
5.15. Histogram fluks piroksikam yang berpenetrasi pada berbagai formula	63
5.16. Histogram permeabilitas membran terhadap piroksikam pada sediaan gel dalam berbagai formula	64

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
II.1. Nilai hidroksil tween	25
IV.1. Rancangan formula gel piroksikam	36
V.1. Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam	44
V.2. Hasil pemeriksaan kualitatif polisorbat 80	47
V.3. Hasil pemeriksaan kualitatif HPMC 4000	48
V.4. Nilai absorbansi piroksikam pada berbagai konsentrasi dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan panjang gelombang maksimum 336 nm	49
V.5. Hasil uji homogenitas dan reproduibilitas sediaan gel piroksikam pada berbagai formula	50
V.6. Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan gel piroksikam pada berbagai formula	51
V.7. Hasil pengukuran pH sediaan gel piroksikam pada berbagai formula	51
V.8. Hasil pengukuran daya sebar sediaan gel piroksikam pada berbagai formula	53
V.9. Hasil perhitungan kemampuan penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula	54
V.10. Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam pada kontrol yang berpenetrasi melalui membran <i>Millipore</i> dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm	57
V.11. Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam pada formula I yang berpenetrasi melalui membran <i>Millipore</i> dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm	58
V.12. Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam pada formula II yang berpenetrasi melalui membran <i>Millipore</i> dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm	59
V.13. Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam pada formula III yang berpenetrasi melalui membran <i>Millipore</i> dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm	60

- V.14. Persamaan regresi hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari berbagai formula terhadap waktu (menit) 62
- V.15. Harga fluks piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) yang berpenetrasi pada berbagai formula 62
- V.16. Harga permeabilitas membran (cm/menit) terhadap piroksikam pada berbagai formula sediaan gel 63



DAFTAR LAMPIRAN

	halaman
Lampiran 1. Hasil Pengukuran Homogenitas Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula	74
Lampiran 2. Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula	77
Lampiran 3. Hasil Uji Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel pada Berbagai Formula	81
Lampiran 4. Hasil Pengukuran Berat Jenis Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula	88
Lampiran 5. Hasil Perhitungan Permeabilitas Membran	89
Lampiran 6. Sertifikat Analisis Piroksikam	90
Lampiran 7. Sertifikat Analisis HPMC 4000	91
Lampiran 8. Data Hasil Pengolahan Statistik dengan SPSS 11.0	92
Lampiran 9. Tabel Distribusi F pada $\alpha = 0,05$	100
Lampiran 10. Tabel Distribusi r	101

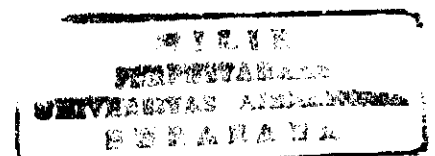
BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Mutu dari sediaan farmasi tergantung dari kriteria aman, efektif, stabil, dan akseptabel. Untuk memenuhi kriteria tersebut, suatu obat harus diformulasikan sedemikian rupa sehingga pengobatan dapat mencapai tempat kerjanya dan memberikan efek terapi yang diinginkan dengan efek samping minimal serta mempunyai stabilitas dan kenyamanan dalam pemakaiannya. Bioavailabilitas atau ketersediaan obat aktif dalam tubuh dapat diatur dengan membuat suatu rancangan sediaan secara tepat dan memilih secara teliti rute pemakaian obat (Shargel, 2005).

Perkembangan obat di era modern ini telah mengalami kemajuan yang pesat, baik dari segi bahan obat maupun bentuk sediaan. Salah satu bahan obat yang masih diteliti perkembangannya ialah obat-obat antiinflamasi. Obat antiinflamasi dibedakan menjadi dua golongan yaitu antiinflamasi steroid dan antiinflamasi non steroid. Salah satu obat antiinflamasi non steroid ialah piroksikam yang merupakan golongan asam enolat dari derivat oksikam. Piroksikam memiliki efek antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik dengan kemampuan 20-30 kali lebih tinggi dibandingkan dengan aspirin dan indometasin (Gerald, 2002). Piroksikam banyak digunakan untuk pengobatan *arthritis rheumatoid*, *osteoarthritis*, *spondylitis ankylosoma*, dan penyakit *muskuloskeletal* lainnya. Sifat urikosuriknya dapat digunakan untuk pengobatan *gout*/pirai akut. Waktu paruh biologis piroksikam cukup panjang (35-45 jam) sehingga memudahkan pemberian piroksikam yang cukup satu kali dalam sehari. Oleh karena itu piroksikam menjadi bahan obat pilihan dalam terapi penyakit rematik yang lebih poten dibandingkan dengan fenilbutazon, naproksen, ibuprofen, sulindak, tolmentin atau aspirin (AHFS, American Hospital Formulary Service, 1999).

Pemberian piroksikam peroral memiliki kekurangan yaitu daya iritasi yang lebih tinggi dibanding obat antiinflamasi non steroid lainnya. Pada sediaan parenteral memerlukan tenaga medis, pemakaian menimbulkan rasa sakit dan



menimbulkan kerusakan jaringan. Pada sediaan suppositoria dapat menimbulkan rasa tidak nyaman, iritasi pada rektum, bahkan kemungkinan dapat menyebabkan perdarahan. Salah satu alternatif untuk mengatasi masalah tersebut ialah membuat sediaan topikal semisolid dari piroksikam yaitu dalam bentuk sediaan gel. Dosis dari sediaan gel piroksikam adalah 0,5% sampai 1% dari sediaan dengan pemakaian 3 sampai 4 kali sehari (Reynolds, 1992).

Pada sediaan topikal efek terapi diperoleh melalui serangkaian proses yang saling berkaitan, yaitu pelepasan medikamen dari pembawa dalam bentuk terlarut tak terionkan diikuti penetrasi melalui sawar kulit selanjutnya obat bekerja menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan. Penetrasi obat dari sediaan topikal tergantung dari sifat fisikokimia obat dan pembawa yang digunakan, keadaan kulit, dan tempat pemakaian (Banker, 1979).

Gel adalah suatu sistem semisolid yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh cairan (DepKes RI, 1994). Kelebihan dari gel ialah mudah digunakan, mudah merata bila dioleskan tanpa penekanan, serta dapat memberikan sensasi dingin atau rasa nyaman bila dioleskan (Aulton, 1988). Basis gel merupakan salah satu bagian yang penting dalam pembuatan sediaan ini karena pembawa akan mempengaruhi penetrasi obat ke dalam kulit. Sifat basis gel yang ideal adalah inert dan tidak bereaksi dengan komponen lain dalam formula. Sebagai basis gel dapat digunakan polimer-polimer seperti hidroksipropil selulosa (HPC), hidroksipropil metilselulosa (HPMC), carbopol, alginat, carragenan dan lain-lain. Pada penelitian ini digunakan basis hidroksipropil metilselulosa (HPMC) 4000. Kelebihan HPMC adalah mudah didispersikan dalam air, pembuatannya dilakukan pada suhu kamar, dan tidak memerlukan netralisasi sehingga pada pemakaiannya tidak lengket, dan tidak menimbulkan iritasi (Wade dan Weller, 1994). HPMC stabil dalam rentang pH yang luas, antara 3-11 dan bersifat non-ionik sehingga tidak membentuk kompleks dengan garam-garam logam atau ion-ion organik menghasilkan endapan yang tidak larut.

Salah satu permasalahan dalam pembuatan gel adalah terjadinya sineresis. Cara untuk mencegah terjadinya sineresis ini ialah dengan penambahan suatu bahan yang disebut dengan humektan yaitu bahan yang bersifat menarik air.

Bahan yang berfungsi sebagai humektan antara gliserin, sorbitol, dan propilenglikol. Propilenglikol merupakan humektan terpilih karena selain berfungsi sebagai humektan pada konsentrasi 15%, bahan ini juga berfungsi sebagai antimikroba pada konsentrasi 15-30%. Antimikroba dibutuhkan dalam formulasi gel karena adanya air dan HPMC yang menjadi media pertumbuhan bagi mikroba.

Piroksikam mempunyai kelarutan dalam air yang sangat kecil, sedangkan proses absorpsi suatu bahan obat baru terjadi setelah obat larut dalam mediana (Lachman dkk, 1994). Kelarutan piroksikam yang rendah ini akan menyebabkan ketersediaannya untuk menembus membran menjadi kecil. Untuk mengatasi kelarutan piroksikam dalam air yang rendah ini dapat digunakan berbagai cara, salah satunya ialah penambahan surfaktan yang memiliki mekanisme kerja sebagai *enhancer*. Ada berbagai macam jenis surfaktan, yaitu kationik, anionik, dan non ionik. Surfaktan kationik dan anionik dapat merusak lapisan stratum korneum dan berinteraksi dengan keratin interseluler sehingga dapat merusak lapisan kulit manusia (Williams, 2003) sedangkan surfaktan nonionik memiliki toksisitas yang lebih rendah dan tidak menimbulkan interaksi dengan ion-ion dari bahan yang lain dalam formula. Surfaktan nonionik pada konsentrasi 0,5% mampu meningkatkan penetrasi suatu bahan melewati kulit manusia (Williams, 2003). Salah satu jenis surfaktan nonionik adalah polisorbat 80 yang memiliki mekanisme menurunkan tegangan permukaan partikel dan juga akan mengacak struktur lipid bilayer sehingga mampu meningkatkan permeabilitas kulit. Polisorbat 80 optimal pada konsentrasi 1,0% dalam meningkatkan penetrasi diazepam melalui kulit manusia (Lorenzo, 2003). Polisorbat 80 mampu meningkatkan penetrasi hidrokortison dan lidokain melalui kulit tikus tanpa rambut (Williams, 2003)

Berdasarkan data yang ada di atas akan dibuat sediaan gel dengan bahan aktif piroksikam, basis HPMC 4000 dan humektan propilenglikol. Dalam penelitian ini ingin diuji pengaruh penambahan surfaktan, yaitu polisorbat 80 pada konsentrasi 0,5%; 1,0%; dan 1,5% terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dan penetrasi piroksikam dalam sediaan gel HPMC. Prosentase yang digunakan dalam penelitian ini adalah %b/b. Uji yang akan dilakukan untuk mengetahui pengaruh

efektivitas penambahan *enhancer* meliputi evaluasi fisikokimia sediaan gel dan uji penetrasi secara *in vitro*. Evaluasi fisikokimia sediaan gel meliputi pemeriksaan penampilan fisik (konsistensi, warna, dan bau), pH, dan daya sebar. Uji penetrasi secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan membran *Millipore* yang telah diimpregnasi dengan isopropil miristat.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh penambahan polisorbat 80 (0,5%; 1%; 1,5%) terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dan penetrasi piroksikam (0,5%) dalam sediaan gel HPMC 4000?

1.3 Tujuan Penelitian

- (1) Menentukan bagaimana pengaruh penambahan polisorbat 80 (0,5%; 1%; 1,5%) terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dan penetrasi piroksikam (0,5%) dalam sediaan gel HPMC 4000.
- (2) Menentukan konsentrasi polisorbat 80 yang optimal.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai pertimbangan pengembangan formulasi sediaan piroksikam dalam gel HPMC 4000 khususnya dengan penambahan polisorbat 80.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit

2.1.1 Anatomi Kulit

Kulit merupakan organ tubuh manusia yang luasnya paling besar meliputi lebih kurang 15% dari berat tubuh total dan tersebar merata hampir di seluruh tubuh. Kulit memiliki ketebalan 0,05-1 mm yang bagian luarnya lebih tebal dari bagian dalam dan bagian tertutupnya. Pada orang dewasa berat kulit rata-rata 8 *pound*, tidak termasuk lemak (Lachman dkk, 1994). Kulit menutupi permukaan tubuh seluas 20.000 cm² dan mempunyai berbagai macam fungsi yaitu melindungi bagian dalam tubuh dari gangguan fisik dan mekanik, absorpsi, ekskresi, penerima rangsang, pengatur suhu tubuh dan tekanan darah (Aulton, 1988; Lachman dkk, 1994).

Kulit tersusun oleh tiga lapisan, yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis, dan lapisan subkutis dimana masing-masing tersusun oleh bermacam-macam jaringan dan sel (Primadiati, 2001). Penampang anatomi kulit dan appendiks dapat dilihat pada gambar 2.1

2.1.1.1 Epidermis

Lapisan epidermis merupakan lapisan terluar dari kulit, mempunyai ketebalan bervariasi, mulai dari sekitar 0,8 mm pada telapak tangan dan kaki sampai 0,06 mm pada kelopak mata (Aulton, 1988). Secara histologi, lapisan epidermis memiliki beberapa lapisan :

1. *Stratum corneum*

Stratum corneum adalah lapisan terluar dari epidermis yang terbentuk dari sel-sel keratin atau sel tanduk yang bertukar setiap 28 hari, berfungsi sebagai penahan cahaya, kuman, panas, dan zat-zat kimia (Lachman dkk, 1994). *Stratum corneum* mempunyai ketebalan $\pm 10 \mu\text{m}$ pada keadaan kering tetapi dapat mengembang beberapa kali dalam air. *Stratum corneum* merupakan lapisan tipis, kuat, dan relatif impermeable yang biasanya merupakan *rate-limiting step* dalam absorpsi percutan. Keseluruhan *stratum corneum*, tidak

hanya pada bagian tertentu, memberikan resistensi difusi. Intraselular keratin merupakan mozaik yang terdiri dari bagian polar dan nonpolar dimana bahan-bahan dapat terlarut dan berdifusi berdasarkan afinitasnya. Lipid intraselular dapat memberikan jalan masuk lainnya (Barry, 1988).

(2) *Stratum lusidum*

Stratum lusidum merupakan lapisan perantara stratum korneum dan lapisan granular, lapisan sel-sel tanpa inti dengan protoplasma yang menjadi protein disebut eleidin. Terdiri dari sel lemak jernih berisi pelembab dan berperan dalam proses penuaan kulit, sedikit lebih tebal pada telapak kaki dan tangan (Aulton, 1988).

(3) *Stratum granulosum*

Stratum granulosum terdiri dari sel-sel yang mengandung granula basofil keratohyalin pada sitoplasmanya, turut mengambil bagian dari proses keratinisasi yang merupakan daerah transisi dimana terjadi aktivitas biokimia dan perubahan morfologi (Barry, 1988).

(4) *Stratum mukosum*

Stratum mukosum merupakan lapisan sel-sel berduri. Terdiri dari 8-10 lapis yang berbentuk poligonal atau sedikit gepeng dengan inti di tengah dan sitoplasma dengan tonjolan-tonjolan yang berisi berkas-berkas filamen yang disebut tonobril (Primadiati, 2001).

(5) *Stratum germinativum (Stratum basale)*

Stratum germinativum adalah lapisan terdalam dari epidermis. Pada lapisan ini, sel-sel mengadakan mitosis, sel-sel anak berpindah secara bertahap ke permukaan kulit. Selama sel-sel berpindah, terjadi perubahan bentuk dan komposisi sampai menjadi sel-sel keratin pada stratum korneum (Lund, 1994).

2.1.1.2 Dermis

Lapisan ini jauh lebih tebal dari epidermis sekitar 3-5 mm, terbentuk oleh jaringan elastik dan fibrosa padat yang terdapat dengan pembuluh darah dan limfe, folikel rambut, kelenjar sebacea, kelenjar keringat, serabut saraf dan otot. Dermis tersusun dari ± 80 % protein yang terikat pada matriks mukopolisakarida. Dermis terdiri dari 2 bagian :

- a) *Pars papillare*, merupakan bagian yang menonjol ke epidermis, berisi ujung serabut saraf.
- b) *Pars retikulare*, merupakan bagian di bawahnya yang menonjol ke arah subkutan, bagian ini terdiri atas serabut-serabut penunjang misalnya serabut kolagen, elastin, dan retikulin.

2.1.1.3 Subkutan

Lapisan ini merupakan lapisan akhir kulit, terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya. Sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti terletak di pinggir karena sitoplasma lemak yang bertambah. Sel-sel ini membentuk kelompok yang dipisahkan satu dan lainnya oleh trabekula yang fibrosa (Lund, 1994).

2.1.1.4 Appendageal

Rambut, kuku dan kelenjar kulit dianggap sebagai tambahan pada kulit. Kelenjar kulit sendiri terdiri atas :

a) Kelenjar keringat ekrine

Saluran kelenjar keringat ekrine berbentuk spiral dan bermuara langsung di permukaan kulit. Kelenjar ini mengeluarkan sekret yang encer dan dipengaruhi saraf kolinergik, faktor panas, dan stress emosional.

b) Kelenjar apokrine

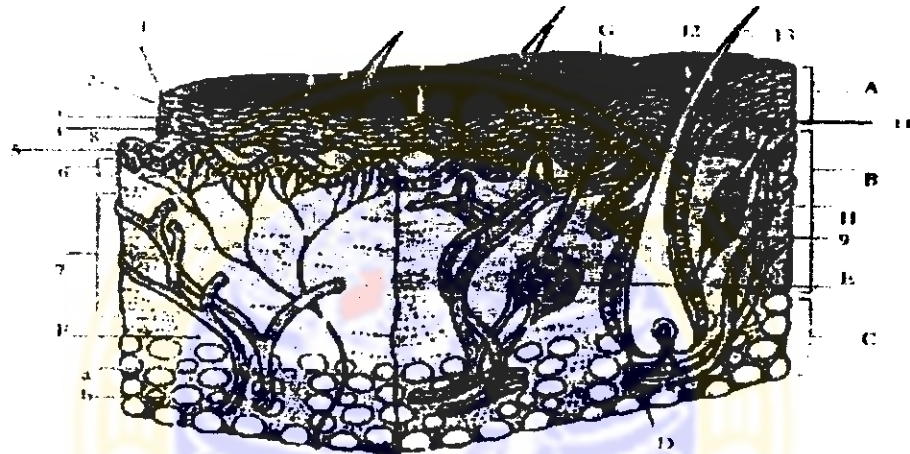
Ukuran kelenjar apokrine lebih besar daripada ekrine. Ditemukan melimpah di paha, aksila, pubis, labia minora, saluran telinga luar dan areola mammae. Kelenjar ini berfungsi mulai pubertas. Sekresinya dipengaruhi oleh saraf adrenergik. Sekretnya mengandung air, elektrolit, asam laktat dan glukosa serta mempunyai nilai pH 4-6,8.

c) Kelenjar sebacea

Kelenjar sebacea tidak terdapat pada telapak tangan dan kaki, tetapi banyak terdapat pada kulit kepala, wajah, bagian atas dada dan bahu (400-100 per cm). Kelenjar ini biasanya terdapat di samping akar rambut dan muaranya terdapat pada lumen akar rambut (folikel rambut) dan bertanggung jawab untuk mensekresi sebum yang mengandung trigliserida, asam lemak bebas, kolestrol,

wax ester dan skualen. Sekresi dipengaruhi oleh androgen, pada anak-anak jumlah kelenjar ini sedikit, pada pubertas menjadi lebih besar dan banyak serta mulai berfungsi secara aktif.

Sebum, berisi bahan-bahan berlemak dan emulgen, bercampur dengan air menghasilkan cairan dengan pH 5-6,5 yang menutupi permukaan kulit. Lapisan tipis yang dihasilkan membantu mempertahankan kandungan air *stratum corneum* karena bahan-bahan yang berlemak dari sebum membatasi evaporasi dan emulgen membantu absorpsi kelembapan atmosfer secara lambat (Carter, 1975 & Wasitaatmadja, 1999).



Keterangan Gambar :

- | | | |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. Epidermis : | 1. <i>Stratum corneum</i>
2. <i>Stratum lucidum</i>
3. <i>Stratum granulosum</i>
4. <i>Stratum spinosum</i>
5. <i>Stratum basale</i> | C. Subkutan : a. Serabut saraf
b. Lemak |
| B. Dermis : | 6. <i>Pars papillare</i>
7. <i>Pars retikulare</i>
8. <i>Melanosit</i>
9. <i>Muskular erektor pili</i>
10. <i>Sel langerhans</i>
11. <i>Glandula sebacea</i>
12. Rambut
13. <i>Dermal papillare</i> | D. Unit kelenjar apokrin
E. Unit kelenjar ektrin
F. Vaskularisasi dermal :
- <i>Pleksus superfisialis</i>
- <i>Plesksus profunda</i> |

Gambar 2.1 Penampang anatomi kulit dan *appendages* (Barry, 1983)

2.1.2 Fungsi Kulit

Kulit memiliki beberapa fungsi antara lain (Primadiati, 2001):

(1) Sebagai proteksi

Kulit melindungi bagian dalam tubuh manusia terhadap gangguan fisik ataupun mekanik. Gangguan ini ditanggulangi dengan adanya bantuan lemak subkutis, tebalnya lapisan kulit dan serabut penunjang yang berfungsi sebagai pelindung bagian tubuh.

(2) Sebagai tempat absorpsi

Kulit yang sehat tidak mudah menyerap air, larutan, atau benda padat. Kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh tebal tipisnya lapisan kulit, hidrasi, kelembapan udara, metabolisme dan jenis vehikulum zat yang menempel di kulit. Penyerapan dapat melalui celah antarsel, saluran kelenjar atau saluran kelenjar rambut.

(3) Sebagai tempat ekskresi

Kelenjar-kelenjar pada kulit mengeluarkan zat-zat yang tidak berguna atau sisa metabolisme dalam tubuh misalnya NaCl, urea, asam urat, ammonia, dan sedikit lemak.

(4) Sebagai pengatur suhu tubuh (thermoregulator)

Kulit melakukan peran ini dengan cara mengeluarkan keringat dan mengerutkan otot dinding pembuluh darah kulit supaya tetap bertahan pada suhu 37°C.

(5) Sebagai pembentuk pigmen (melanogenesis)

Sel pembentuk pigmen kulit (melanosit) terletak di lapisan basal epidermis. Melanin dibuat dari sejenis protein, tirosin, dengan bantuan enzim tirosinase, ion Cu dan oksigen oleh sel melanosit di dalam melanosom dalam badan sel melanosit.

(6) Memproduksi Vitamin D

Kulit dapat membentuk vitamin D dari bahan baku 7-dihidroksi kolesterol dengan bantuan sinar matahari namun produksi ini masih lebih rendah dari kebutuhan tubuh akan vitamin D sehingga diperlukan tambahan vitamin D dari luar melalui makanan.

(7) Penerima rangsang

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

(8) Pengekspresi emosi

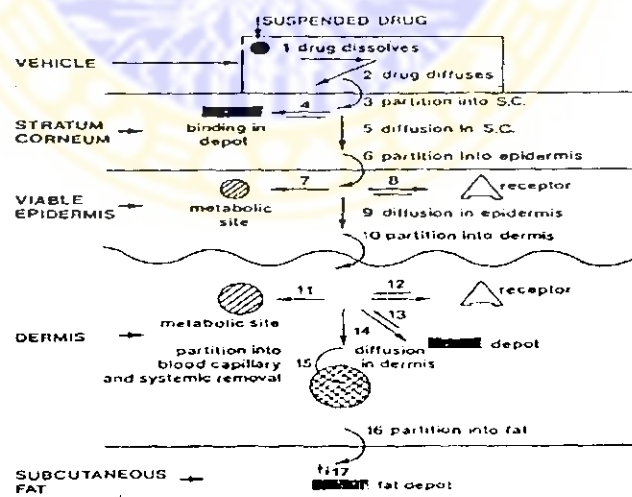
Hasil gabungan fungsi yang telah disebut di atas menyebabkan kulit mampu berfungsi sebagai alat untuk menyatakan emosi yang terdapat dalam jiwa manusia.

2.2 Penetrasi Perkutan

Penggunaan obat pada terapi dermatologik adalah ditujukan untuk menghasilkan efek terapeutik pada tempat-tempat spesifik pada kulit (Lachman dkk, 1994). Efektivitas terapi dipengaruhi tiga komponen yaitu obat, pembawa, dan kulit. Penetrasi perkutan adalah perjalanan obat melalui kulit yang meliputi :

- (1) Disolusi suatu obat dalam pembawanya.
- (2) Difusi obat dari pembawa ke permukaan kulit.
- (3) Penetrasi obat melalui lapisan kulit terutama stratum korneum.
- (4) Aktivasi dan respon farmakologik.

Skema penetrasi perkutan dapat dilihat pada gambar 2.2



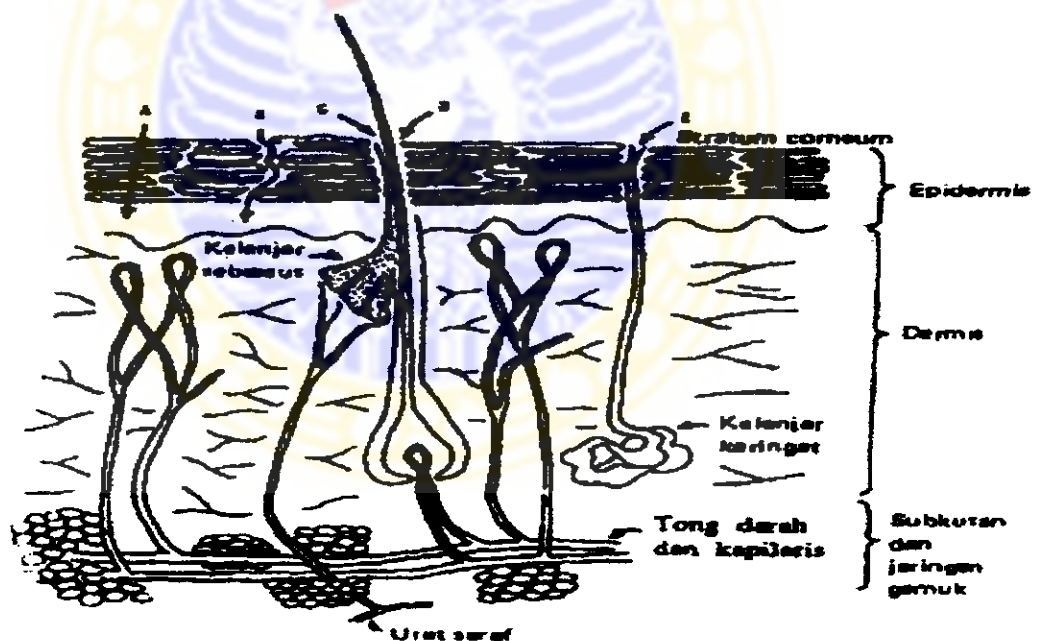
Gambar 2.2 Tahapan proses penetrasi perkutan (Barry, 1983)

2.2.1. Rute Penetrasi Perkutan

Bila suatu obat digunakan secara topikal, maka obat akan keluar dari pembawa dan berpenetrasi ke dalam kulit (Lachman, 1994).

Kulit yang sehat mempunyai fungsi sawar terhadap masuknya molekul-molekul senyawa dari luar tubuh. Absorpsi melalui kulit dapat terjadi di dalam bentuk molekul yang tak terionkan dengan berbagai rute penetrasi, yang meliputi :

- a) Rute *transepidermal*, yaitu difusi melalui rongga antarsel *stratum corneum* (difusi interseluler) dan difusi langsung menembus sel *stratum corneum* (difusi intraseluler) (Lund, 1994).
- b) Rute *transappendageal*, yaitu rute penetrasi kulit melalui *appendages* kulit. Ada dua kemungkinan, yaitu melalui kelenjar keringat ekrine (difusi transekrinal) dan folikel rambut (difusi transfolikuler) (Lund, 1994). Penetrasi melalui folikel rambut lebih berperan dibandingkan melalui kelenjar keringat (Ansel, 1985). Rute penetrasi perkutan dapat dilihat pada gambar 2.3



Gambar 2.3 Rute penetrasi perkutan : a. translular, b. Difusi saluran antarsel; c. melalui kelenjar sebasea; d. melalui transfolikuler; e. melalui saluran keringat (Barry, 1983)

2.2.2 Mekanisme Penetrasi

Mekanisme penetrasi ada dua macam yaitu mekanisme penetrasi secara difusi pasif dan mekanisme penetrasi secara *shunt diffusion*.

a) Mekanisme penetrasi secara difusi pasif.

Difusi pasif merupakan bagian terbesar dari proses transmembran bagi kebanyakan obat. Difusi pasif menggunakan tenaga pendorong yang diperoleh dari perbedaan konsentrasi obat pada kedua membran sel (Martin dkk, 1993).

Menurut hukum difusi Fick pertama, lintasan zat aktif secara difusi pasif mengikuti persamaan berikut (Ritschel, 1986):

$$q = -D \frac{A}{h} K (C_0 - C_1) \quad (1)$$

q : jumlah bahan obat yang berdifusi melewati membran tiap satuan waktu ($\mu\text{g}/\text{menit}$)

D : koefisien difusi bahan obat di dalam membran (cm^2/menit)

A : luas permukaan membran (cm^2)

h : tebal membran (cm)

K : koefisien partisi

C_0 : kadar bahan obat di luar kompartemen ($\mu\text{g}/\text{cm}^3$)

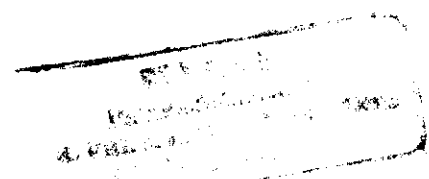
C_1 : kadar bahan obat di dalam kompartemen ($\mu\text{g}/\text{cm}^3$)

Bila D, A, K, dan h tetap di bawah keadaan yang umum untuk penetrasi, diperoleh suatu tetapan gabungan P atau permeabilitas (Shargel and Yu, 1988):

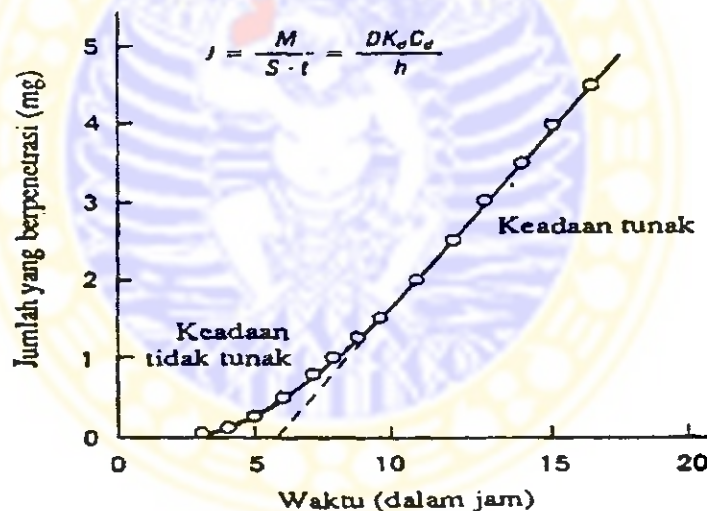
$$P = \frac{DAK}{h} \quad (2)$$

Selanjutnya pada persamaan (2) kadar bahan obat di dalam kompartemen (C_1) adalah sangat kecil dibandingkan terhadap kadar bahan obat di luar kompartemen (C_0). Bila C_1 diabaikan dan P disubstitusikan ke dalam persamaan (2), diperoleh hubungan untuk hukum Fick sebagai berikut (Shargel and Yu, 1988) :

$$q = P (C_0) \quad (3)$$



Profil jumlah bahan obat yang berpenetrasi secara difusi melewati membran kulit pada interval waktu tertentu dapat dilihat pada gambar 2.4. Pada tahap awal ternyata kurva dari gambar 2.4 cekung terhadap waktu pada tingkat awal atau tidak linier yang menggambarkan konsentrasi bahan obat sedikit demi sedikit bertambah sesuai dengan waktu untuk menembus kulit. Kemudian menjadi garis lurus, tahap awal tersebut merupakan keadaan *non steady state*. Selanjutnya laju difusi konstan, kurva menjadi benar-benar garis lurus dan sistem berada pada keadaan masa tunak (*steady state*). Bagian *steady state* dari garis tersebut diekstrapolasi terhadap sumbu waktu, seperti terlihat pada gambar 2.4, didapat titik potong yang dikenal sebagai waktu lag (*lag time*). Waktu ini adalah waktu yang dibutuhkan oleh suatu penetran (zat yang akan berpenetrasi) untuk memantapkan perbedaan konsentrasi yang sama di dalam membran yang memisahkan kompartemen donor dari kompartemen reseptor (Martin, 1993).



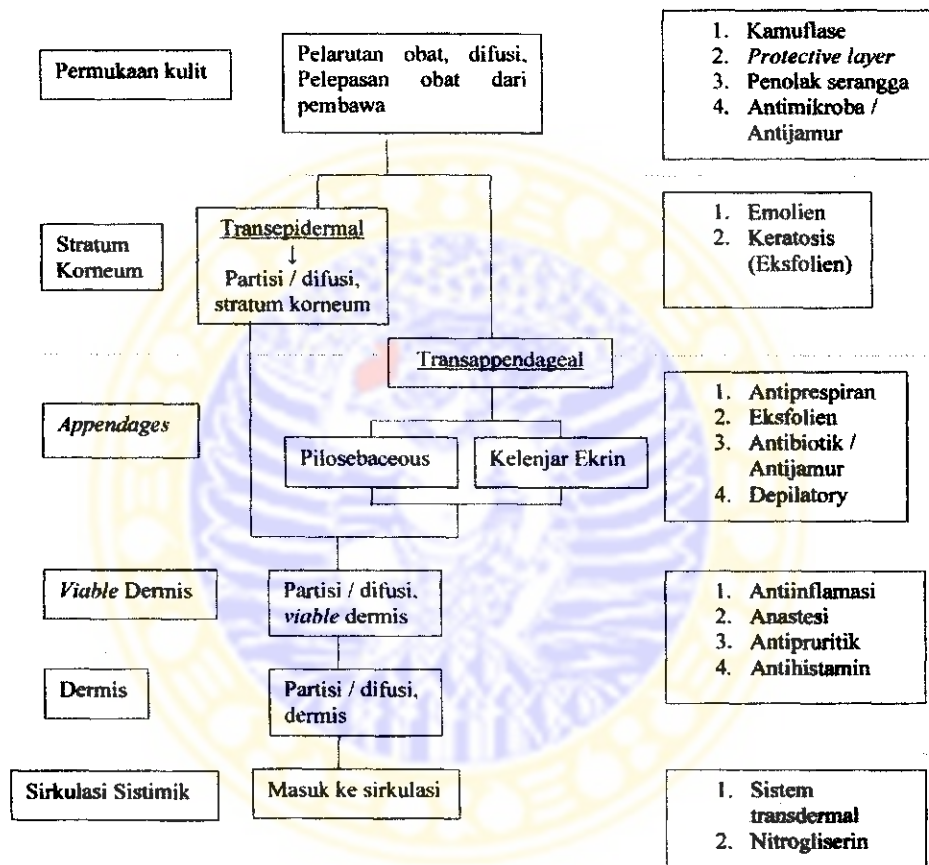
Gambar 2.4 Profil penetrasi obat yang berdifusi melewati kulit marmut (Martin dkk,1993)

b) Mekanisme penetrasi secara *Shunt Diffusion*

Pada penetrasi obat secara *transappendageal*, bahan obat akan berpenetrasi melalui folikel rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar sebacea (Lund, 1994). Lintasan bahan obat melalui *appendageal* merupakan jalan yang lebih mudah dilalui oleh molekul bahan obat yang besar.

Shunt diffusion merupakan rute penetrasi yang lebih cepat karena tidak ada barrier, tetapi permukaan absorpsi *appendageal* sangat kecil ($< 0,1\%$ dari area kulit atau 100-10000 kali lebih kecil dari permukaan *stratum corneum*) sehingga walaupun rute transepidermal secara difusi pasif lebih lambat, masih merupakan rute penetrasi utama dibanding dengan rute *transappendageal* secara *shunt diffusion* (Malick dan Smith, 1982).

Berikut ini adalah skema tempat kerja dan rute penetrasi beberapa jenis pengobatan yang mengalami absorpsi perkutan :



Gambar 2.5 Rute penetrasi beberapa jenis pengobatan yang mengalami absorpsi perkutan beserta tempat kerjanya (Barry, 1983).

2.2.3 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkutan

Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi penetrasi perkutan yaitu faktor kondisi kulit atau faktor biologis, karakteristik fisikokimia bahan aktif dan efek pembawa (Ansel, 1985).

2.2.3.1 Faktor Biologis atau Kondisi Kulit (Lund, 1994)

a) Umur kulit

Dengan bertambahnya umur, semakin kurang permeabilitas kulit tersebut. Hal ini disebabkan pada usia yang tua terjadi perubahan elastisitas, struktur, komposisi kimia dan lapisan pelindung kulit.

b) Kondisi kulit

Kulit yang sehat merupakan barrier atau pelindung yang baik terhadap penetrasi bahan melalui kulit. Apabila kulit mengalami luka atau trauma, maka penetrasi melalui kulit meningkat.

c) Tempat pemakaian

Permeabilitas kulit tergantung pada ketebalan dan sifat alamiah *stratum corneum*. Permeabilitas kulit berbanding terbalik dengan ketebalan *stratum corneum*. Pada kulit dengan *stratum corneum* yang tipis mudah ditembus oleh obat dan absorpsi lebih cepat dibandingkan pada kulit dengan *stratum corneum* yang tebal.

d) Aliran darah

Apabila aliran darah yang melalui pembuluh darah pada dermis meningkat maka kecepatan penetrasi akan semakin meningkat. Sebaliknya apabila aliran darah berkurang maka akan menurunkan kecepatan penetrasi.

e) Perbedaan ras dan jenis kelamin

Perbedaan jenis kelamin tidak mempengaruhi permeabilitas kulit, sedangkan perbedaan spesies dapat mempengaruhi perbedaan permeabilitas.

f) Hidrasi

Hidrasi *stratum corneum* dapat meningkatkan laju penetrasi obat ke dalam kulit. Derajat hidrasi kulit dipengaruhi oleh kelembaban lingkungan dan pengeluaran keringat, semakin lembab udara maka hidrasi kulit makin besar.

g) Temperatur kulit

Pada peningkatan temperatur kulit terjadi peningkatan absorpsi obat dalam kulit.

2.2.3.2 Faktor Fisikokimia Bahan Obat

a) Koefisien partisi dan kelarutan obat

Koefisien partisi merupakan perbandingan antara kadar obat dalam *stratum corneum* dengan kadar obat dalam pembawa. Bila suatu obat mempunyai nilai koefisien partisi besar, maka obat lebih sukar larut dalam *stratum corneum* daripada dalam pembawa sehingga kadar obat dalam *stratum corneum* lebih besar daripada kadar obat dalam pembawa.

Kelarutan bahan obat dalam air menentukan konsentrasinya untuk terabsorpsi. Koefisien partisi lemak air mempengaruhi kecepatan transpor (Lachman dkk, 1994).

b) Koefisien difusi

Koefisien difusi merupakan perjalanan molekul obat yang berpenetrasi melalui *stratum corneum*. Koefisien difusi obat dalam *stratum corneum* biasanya sangat rendah karena pergerakan molekul obat dalam *stratum corneum* sangat pelan sehingga merupakan faktor yang menentukan (*rate limiting step*) dalam penetrasi percutan. Jika koefisien difusi besar, maka kecepatan penetrasi juga besar (Aulton, 1988).

c) Koefisien disosiasi

Adanya interaksi elektrostatis menghalangi lewatnya ion-ion pada penghalang kulit. Pada penetrasi lebih dalam, bahan obat ionik akan dipengaruhi oleh koefisien disosiasi dan pH sekitarnya (Cooper and Gun, 1975).

d) Konsentrasi

Makin besar konsentrasi obat dalam sediaan, maka makin besar tersedianya obat untuk terjadinya penetrasi melalui kulit, sesuai hukum Fick (Lund, 1994; Ansel, 1985).

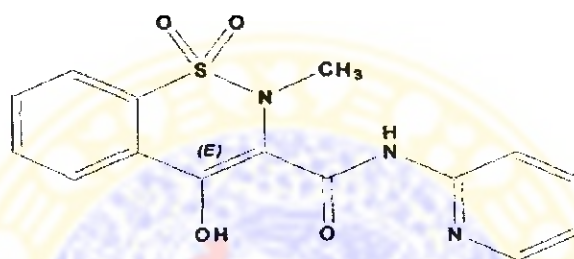
e) Karakteristik molekul

Yang termasuk dalam karakteristik molekul ini adalah ukuran/berat molekul dan bentuk molekul. Molekul-molekul kecil akan lebih cepat diabsorpsi dibandingkan molekul besar, tetapi tidak ada korelasi yang jelas antara ukuran/berat molekul dengan kecepatan penetrasi (Lund, 1994).

2.2.3.3 Pengaruh Pembawa

Pembawa dapat mengubah kondisi fisik dan permeabilitas kulit terhadap obat. Pemilihan jenis dan komposisi bahan pembawa sediaan kulit diharapkan dapat memperbaiki kecepatan dan jumlah difusi zat aktifnya, sesuai dengan tujuan pembuatan sediaan. Pembawa yang meningkatkan jumlah uap air yang ditahan kulit cenderung baik bagi absorpsi pelarutan obat. Pembawa yang bersifat lipofil bekerja dengan menghalangi uap air sehingga keringat tidak dapat menembus kulit sehingga terjadi hidrasi dari kulit (Lachman dkk, 1994).

2.3 Piroksikam



Gambar 2.6 Struktur kimia piroksikam

2.3.1 Sifat Fisikokimia Piroksikam (Reynolds, 1992; Lund, 1994)

- Berat Molekul : 331,4
- Pemerian : Serbuk kristalin putih, hampir putih, coklat terang, atau kuning terang, tidak berbau, berasa pahit. Bentuk monohidrat berwarna kuning.
- Kelarutan : Praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam asam-asam encer dan sebagian besar pelarut organik, sukar larut dalam etanol dan larutan alkali yang mengandung air, larut dalam metal formamid (1:10), dimetil sulfoksid (1:50), kloroform (1:20), aseton (1:50), dan dalam etil aseton (1: 80).
- Suhu lebur : 198-202⁰ C
- Koefisien partisi : 1,8 (dalam oktanol dan buffer pH 7,4)
- Polimorf : Mempunyai dua bentuk kristal, jarum dan kubus.

2.3.2 Farmakologi dan Farmakokinetik Piroksikam

Piroksikam merupakan golongan asam enolat dari derivat oksikam yang berkhasiat sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi nonsteroid. Fungsi utamanya adalah untuk pengobatan penyakit inflamasi sendi seperti *arthritis rheumatoid*, *osteoarthritis*, *spondilitis ankilosa* dan penyakit akut lainnya pada kelainan *muskoskeletal*. Oleh karena piroksikam mempunyai sifat urikosurik, maka dapat dipergunakan untuk pengobatan *gout*/pirai yang akut (Reynolds, 1992).

Mekanisme kerjanya adalah menghambat biosintesis prostaglandin dengan cara memblok enzim siklooksigenase sehingga menurunkan gejala peradangan dan mencegah sensitisasi reseptor rasa sakit oleh mediator-mediator rasa sakit (prostaglandin) yang dapat merangsang rasa sakit secara mekanis atau kimiawi (Reynolds, 1992).

Efek samping piroksikam adalah gangguan saluran cerna, termasuk tukak lambung (efek samping yang paling sering terjadi), pusing, tinnitus, nyeri kepala, eritema kulit dan oedema. Piroksikam tidak dianjurkan pada wanita hamil, penderita tukak lambung, penderita yang sedang minum antikoagulan (Reynolds, 1992).

Piroksikam diserap dengan baik dalam saluran pencernaan, 99% obat terikat oleh protein plasma. Kadar plasma tertinggi dicapai dalam 3-5 jam setelah pemberian oral. Waktu paruh dalam plasma yaitu 34-35 jam sehingga dapat diberikan hanya sekali sehari. Piroksikam mengalami siklus enterohepatik, dimetabolisme di liver melalui proses hidroksilasi dan konjugasi dengan asam glukoronat dan diekskresi dalam urine. Kurang dari 5% dosis akan diekskresi dalam bentuk yang tidak berubah.

Dosis untuk *spondilitis ankilosa*, *osteoarthritis*, dan *arthritis rheumatoid* adalah 20 mg sehari sekali atau dosis terbagi sebanyak 10-30 mg sehari. Untuk gangguan otot skelet digunakan dosis awal 40 mg sehari selama 2 hari, diikuti 20 mg sehari setiap hari selama 1-2 minggu. Untuk *gout* akut, dosis umumnya diberikan 40 mg setiap hari selama 5-7 hari. Pada umumnya sediaan gel piroksikam dengan dosis 0,5% sampai 1% dari sediaan, dioleskan pada tempat yang sakit tiga atau empat kali sehari (Reynolds, 1992).

2.4 Gel

Gel, atau sering disebut jeli, merupakan suatu sistem semisolid terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan. Gel dapat digunakan secara oral, topikal, intranasal, vaginal, dan rektal namun umumnya digunakan sebagai sediaan pengobatan topikal dan kosmetik. Jika gel terdiri dari senyawa makromolekul atau senyawa-senyawa polimer yang tersebar serba sama dalam suatu cairan sedemikian rupa sehingga tidak terlihat adanya ikatan antara makromolekul yang terdispersi dan cairan maka gel tersebut merupakan gel fase tunggal. Gel ini dapat dibuat dari makromolekul sintetik atau dari gom alam (musilago), biasanya terlihat jernih. Sementara gel sistem dua fase terjadi jika massa gel terdiri dari jaringan partikel kecil yang terpisah, terdispersi homogen dalam bentuk flokulat-flokulat. Dalam sistem dua fase, jika ukuran partikel dari fase terdispersi relatif besar, massa gel kadang-kadang dinyatakan sebagai magma. Walaupun gel-gel ini umumnya mengandung air, fase pembawa dapat digunakan pula etanol atau minyak (Depkes RI, 1995 & Allen, 1998).

Pembentukan massa gel dimulai dengan pemanasan dari senyawa makromolekul yang diikuti proses pendinginan dan agitasi suhu sehingga terjadi penurunan energi kinetik. Hal ini menyebabkan terjadinya asosiasi makromolekul via interaksi dipol-dipol membentuk agregat panjang. Agregat ini akan meningkatkan suatu tahanan dimana menyebabkan pergerakan medium pendispersi pada gel terbatas karena adanya jalinan jaringan tiga dimensi dari partikel atau makromolekul terdispersi. Peningkatan viskositas dikarenakan adanya jaringan tiga dimensi tersebut dan friksi internal yang terjadi bertanggung jawab terhadap bentuk semisolid yang dihasilkan.

Gel memiliki pembawa larut air. Jeli mudah diaplikasikan dan penguapan kandungan air menghasilkan kesan dingin dan menyenangkan. Lapisan tipis yang tertinggal biasanya melekat dengan baik dan memberikan perlindungan tetapi mudah dihilangkan dengan pencucian air (Carter, 1975). Gel harus mempertahankan viskositas dan karakternya dalam range temperatur yang luas. Beberapa gel jernih seperti air sementara yang lainnya keruh karena komposisinya mungkin tidak terdispersi secara molekular dengan sempurna atau membentuk

agregat yang sedikit terdispersi. Untuk menarik konsumen, gel seharusnya tampak jernih dan berkilau (Allen, 1998).

Gel dikelompokkan dalam dua sistem klasifikasi. Klasifikasi pertama membagi gel menjadi organik dan anorganik. Gel organik biasanya merupakan gel satu fase, contohnya gel carbomer atau tragakan. Gel anorganik biasanya merupakan gel dua fase, contohnya gel Aluminium hidroksida atau Bentonit magma. Sementara klasifikasi yang lain membagi gel menjadi :

(1) Hidrogel

- a) Hidrogel organik, contoh : jeli tragakan, pasta pektin.
- b) Hidrogel inorganik, contoh : gel bentonit (10-25%), veegum.
- c) Gom alam/sintetik, contoh : MC, CMC, Pluronic F-127.

(2) Organogel

- a) Tipe hidrokarbon, contoh : petrolatum, minyak mineral, gel polietilen, plastibase.
- b) Lemak hewani/nabati, contoh : minyak babi, minyak coklat.
- c) Basis sabun berlemak, contoh : Aluminium stearat, gel minyak mineral dengan BM tinggi.
- d) Organogel hidrofilik, contoh : basis carbowax

Bahan obat yang tidak menginterferensi selama proses pembuatan gel dicampurkan dengan *gelling agent* dan terlibat dalam proses pembentukan gel. Sementara bahan obat yang menginterferensi proses, ditambahkan pada gel yang sudah terbentuk dan dicampur sampai homogen. Kendala pada proses pembuatan gel ini adalah pengadukan yang cepat dan kuat akan mengakibatkan banyak udara terjebak dalam sediaan dan gel viskus menyebabkan sulitnya mencapai keadaan homogen.

Sifat fisikokimia yang harus diperhatikan dari gel :

(1) Imbibisi

Imbibisi ialah pengambilan sejumlah tertentu cairan oleh gel tanpa ada peningkatan volume.

(2) *Swelling*

Swelling ialah pengambilan sejumlah tertentu cairan oleh gel dengan peningkatan volume.

(3) Sineresis

Sineresis ialah kontraksi gel yang disebabkan interaksi antara partikel-partikel dari fase terdispersi. Interaksi yang semakin besar selama penyimpanan menyebabkan medium pendispersi ditekan menjadi droplet sehingga gel mengkerut.

(4) Tikotropi

Tikotropi ialah bentukan gel-sol yang reversibel tanpa perubahan volume dan temperatur.

Gel memiliki beberapa keuntungan, antara lain mudah digunakan, memberikan rasa nyaman (sensasi dingin), mudah dibersihkan dan memenuhi aspek aseptabilitas. Namun gel juga memiliki kerugian karena mengandung banyak air sehingga mudah terkontaminasi mikroba dan *gelling agent* yang berupa polimer atau gom merupakan zat nutrisi bagi pertumbuhan mikroorganisme. Selain itu ada resiko terjadinya sineresis yaitu adanya penguapan air menyebabkan sediaan/kulit kering

2.5 Enhancer

Enhancer merupakan bahan kimia yang berinteraksi dengan konstituen kulit untuk meningkatkan fluks bahan aktif. *Enhancer* yang ideal mempunyai ciri-ciri sebagai berikut :

- a) Nontoksik, noniritan, dan nonalergenik.
- b) Tidak mempunyai aktivitas farmakologi.
- c) Bekerja secara cepat.
- d) Aktivitas dan durasi efeknya dapat diprediksi dan reproduibel.
- e) Dapat digunakan dalam berbagai sediaan topikal.
- f) Kompatibel dengan bahan-bahan lain dalam formula.
- g) Bekerja secara unidireksional (membantu masuknya bahan aktif ke dalam tubuh).
- h) Ketika dihilangkan dari kulit, sifat barrier kulit dapat kembali seperti semula dengan cepat.

Bahan-bahan yang dapat dimanfaatkan sebagai *enhancer* yaitu air, sulfoksida, azone, pirolidon, asam lemak, alkohol, lemak alkohol, glikol,

surfaktan, urea, minyak essential, terpen, terpenoid, fosfolipid, pelarut pada konsentrasi tinggi, dan pengintervensi metabolik.

Mekanisme kerja *enhancer* ada 2 macam, yaitu :

- (1) Secara langsung pada kulit
 - a) Mendenaturasi atau memodifikasi konformasi keratin.
 - b) Mempengaruhi desmosom yang mempertahankan kohesi antarkorneosit.
 - c) Memodifikasi lipid interseluler sehingga menurunkan barrier lipid bilayer
 - d) Mengubah sifat melarutkan dari stratum korneum untuk memodifikasi partisi bahan aktif atau sebagai kosolven dalam jaringan.
- (2) Secara tidak langsung pada kulit
 - a) Memodifikasi aktivitas termodinamika pembawa.
 - b) Solven yang berpermeasi menarik/menyeret bahan aktif.
 - c) Melarutkan bahan aktif pada donor terutama jika bahan aktif mempunyai kelarutan yang rendah.

2.6 Surfaktan sebagai *Enhancer*

Surfaktan (*surface active agent*) merupakan salah satu *enhancer* yang dapat mempengaruhi tegangan permukaan atau antarmuka. Surfaktan memiliki konfigurasi kimia yang unik. Molekul ini mempunyai gugus hidrofilik dan hidrofobik sehingga bersifat amfifilik (Harry, 1973). Perbandingan sifat hidrofilisitas dan hidrofobisitas dari surfaktan dinyatakan dengan HLB (*Hydrophilic Lipophile Balance*). Untuk surfaktan non ionik mempunyai HLB berkisar 1-20. Makin tinggi HLB suatu zat, makin hidrofil zat tersebut.

Surfaktan digunakan antara lain sebagai emulgator, *detergent*, *wetting agent* dan *solubilizing agent* berdasarkan sistem HLB yang dimiliki bahan tersebut. Surfaktan ialah suatu zat pembasah yang bila dilarutkan dalam air akan menurunkan sudut kontak dan membantu memindahkan fase udara pada permukaan dan menggantikannya dengan fase cair. Kerja yang paling penting dari suatu zat pembasah adalah untuk menurunkan sudut kontak antara permukaan dan cairan pembasah. Daya membasahi (*wettability*) dari surfaktan ditentukan dengan cara pengamatan pada sudut kontak yang dibuat oleh surfaktan dengan permukaan cairan (Martin, 1993). Jika sudut kontak antara suatu cairan dan suatu zat padat <

90°, maka zat padat tersebut mudah terbasahi. Pembasahan sulit terjadi pada sudut kontak > 90° dan pembasahan tidak terjadi pada sudut kontak mendekati 180°.

Pada kulit, surfaktan mempunyai efek menurunkan tegangan permukaan pada folikel rambut dan mengubah konformasi protein stratum korneum (Barry, 1988). Penurunan tegangan antarmuka memaksimalkan kontak dengan folikel rambut dan meningkatkan penetrasi transfolikular (Barnett, 1957), tetapi rute *appendageal* hanya merupakan fraksi yang kecil, sekitar 0,1%. Surfaktan, terutama anion, dapat mengubah heliks protein dengan cara mengikat protein dan membuat gugus polarnya masuk ke dalam interior heliks. Akibatnya terdapat lebih sedikit gugus pada permukaan heliks untuk berinteraksi dengan ion-ion dan solut serta menurunkan permeasi air yang dapat mengadakan ikatan hidrogen sehingga surfaktan dapat meningkatkan penetrasi suatu bahan (Barry, 1988).

Berdasarkan sifat gugus yang dikandungnya, surfaktan dibagi menjadi empat kelompok, yaitu (Siswandono & Soekardjo B, 2000):

(1) Surfaktan anionik

Surfaktan anionik mengandung gugus hidrofil yang bermuatan negatif dan dapat berupa gugus karboksil, sulfat, sulfonat, atau fosfat. Contoh : sabun K, sabun Na, natrium stearat, natrium laurilsulfat dan natrium laurilsulfoasetat.

(2) Surfaktan kationik

Surfaktan kationik mengandung gugus hidrofil yang bermuatan positif dan dapat berupa gugus ammonium kuartener, biguanidin, sulfonium, fosfonium, dan idonium. Contoh : turunan ammonium kuartener seperti setilpiridinium klorida, benzetonium klorida, benzalkonium klorida dan setavlon serta turunan biguanidin seperti heksaklorofen.

(3) Surfaktan nonionik

Surfaktan ini tidak terionisasi dan mengandung gugus-gugus hidrofil dan lipofil yang lemah sehingga larut atau dapat terdispersi dalam air, biasanya adalah gugus polioksietilen eter dan poliester alkohol. Contoh : polisorbate 80, span 80 dan gliserilmonostearat.

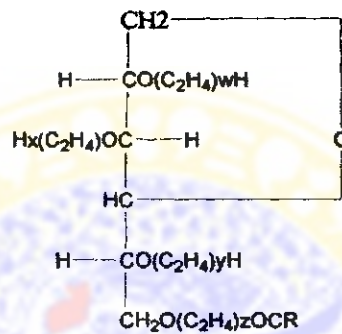
(4) Surfaktan amfoterik

Surfaktan amfoterik mengandung dua gugus hidrofil yang bermuatan positif (kationik) dan negatif (anionik). Contoh : sulfobetain.

2.7 Bahan Penyusun Formula

2.7.1 Polisorbat 80

Polisorbat 80 mempunyai nama kimia *polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate*. Polisorbat atau sering juga disebut Tween 80 ini merupakan ester oleat dari sorbitol dan anhidridanya yang berkopolimerisasi dengan lebih kurang 20 molekul etilen oksida untuk tiap molekul sorbitol dan anhidrida sorbitol. Polisorbat 80 memiliki rumus kimia $C_{64}H_{124}O_{26}$ dan berat molekul 1309,7 dengan rumus bangun sebagai berikut :



Gambar 2.7 Struktur kimia polisorbat 80

Polisorbat 80 ini merupakan cairan jernih seperti minyak berwarna kuning atau kuning kecoklatan dengan bau khas lemah, rasa agak pahit dan hangat. Polisorbat 80 sangat larut dalam air, larut dalam alkohol dan etil asetat, tidak larut dalam *paraffin liquidum*, membentuk larutan yang tidak berbau dan praktis tidak berwarna (Sweetman, 2005).

Polisorbat 80 merupakan surfaktan non ionik dengan nilai HLB 15, stabil terhadap elektrolit, asam lemah, dan basa lemah. Ester asam oleat sensitif terhadap oksidasi. Hilangnya warna dan presipitasi terjadi dengan senyawa terutama fenol dan tanin. Banyak digunakan sebagai *emulsifying agent*, surfaktan non ionik, *solubilizing agent*, dan *wetting agent* (Wade, 1994).

Polisorbat inkompatibel dengan fenol, tanin, *tars* dan bahan-bahan seperti *tars*. Polisorbat 80 stabil terhadap elektrolit, asam, dan basa lemah. Saponifikasi

yang gradual terjadi dengan asam dan basa kuat. Ester asam oleat sensitif terhadap oksidasi.

Secara umum polisorbat merupakan bahan yang non toksik dan non iritan. Berdasarkan nilai hidroksilnya, polisorbat dapat dibedakan menjadi polisorbat 20, 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81, 85, dan 120. Di antara sepuluh polisorbat tersebut, polisorbat 20, 40, 60, 65, dan 80 disetujui sebagai bahan tambahan makanan di Eropa sedangkan yang mendapat izin dari FDA sebagai zat tambahan untuk makanan dan obat hanya polisorbat 20, 40, 60, dan 80. Polisorbat 80 menjadi pilihan yang paling baik dalam penggunaannya sebagai surfaktan karena mempunyai rantai alkil yang lebih panjang sehingga kejenuhan molekul surfaktan tercapai pada konsentrasi lebih rendah pada antarpermukaan fase larutan air-udara. Selain itu polisorbat 80 mempunyai nilai hidroksil yang rendah sehingga lebih stabil.

Tabel II.1 Nilai hidroksil tween (Wade, 1994)

Jenis tween	Nilai hidroksil
1. Tween 20	96-108
2. Tween 40	90-105
3. Tween 60	81-96
4. Tween 80	65-80

2.7.2 Hidroksipropil Metilselulosa 4000 (HPMC 4000)

Hidroksipropil metilselulosa mempunyai nama kimia *cellulose, 2-hydroxypropyl methyl ether*. Adapun nama lain dari metilselulosa adalah *methocel, hypromellose, methylcellulosa propylene glycol ether, methyl hydroxypropylcellulose*. HPMC memiliki berat molekul dan viskositas yang bervariasi berdasarkan gradenya. Berat molekul HPMC antara 10.000-1.500.000. Rumus struktur hidroksipropil metilselulosa dapat dilihat pada gambar 2.4

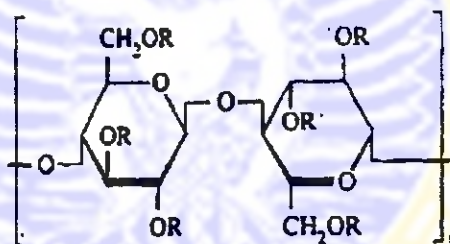
Karakteristiknya berupa serbuk granul atau fibrous berwarna putih atau putih kekuningan, tidak berbau dan tidak berasa. HPMC banyak digunakan pada sediaan oral dan topikal. HPMC dapat digunakan sebagai emulsifier, *suspending*

agent, dan stabilisator pada salep dan gel. Selain itu hidroksiopropil metilselulosa dapat digunakan pula sebagai *coating agent*, *film-former*, *tablet binder*, dan *viscosity increasing agent*.

HPMC larut dalam air dingin, membentuk larutan koloidal yang viskus, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol dan eter, larut dalam campuran metanol dan diklormetan, etanol dan diklormetan serta air dan alkohol.

Kelebihan hidroksiopropil metilselulosa dibandingkan pembentuk gel lain adalah mudah didispersikan dalam air. Sementara bila dibandingkan dengan metilselulose, musilago yang diperoleh dari hidroksiopropil metilselulosa lebih jernih dan adanya partikel-partikel yang tidak larut jumlahnya lebih sedikit dibandingkan metilselulose. Pembuatan gel dilakukan pada suhu kamar dan tidak memerlukan netralisasi. Pada pemakaian menimbulkan rasa lunak dan lembut, tidak lengket, tidak berminyak dan tidak menimbulkan iritasi.

Larutan HPMC dalam air stabil pada pH 3-11. Peningkatan temperatur dapat menurunkan viskositas. Hidroksiopropil metilselulose inkompatibel terhadap bahan pengoksidasi, bersifat non toksik dan non iritan (Wade & Weller, 1994).



Gambar 2.8 Struktur kimia HPMC

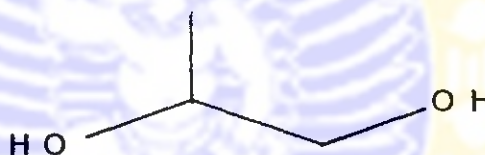
2.7.3 Propilenglikol

Propilenglikol atau yang memiliki sinonim *1,2-dihydroxypropane*, *2-hydroxypropanol*, *methyl glycol*, *methyl ethylene glycol*, *propane-1,2-diol* telah digunakan secara luas sebagai solven, ekstraktn, dan pengawet pada berbagai macam formulasi parenteral dan nonparenteral.

Propilenglikol memiliki nama kimia *1,2-propanediol* dengan rumus empiris $C_3H_8O_2$ dan berat molekul 76,1. Secara umum berfungsi sebagai pengawet, desinfektan, humektan, *plasticizer*, solven, penstabil vitamin, dan

kosolven. Propilenglikol ini merupakan larutan yang jernih, tidak berwarna, viskus, praktis tidak berbau dengan rasa manis dan sedikit pedas seperti gliserin. Propilenglikol bercampur dengan aseton, kloroform, etanol 95%, gliserin dan air, serta larut dalam eter (1:6).

Propilenglikol inkompatibel dengan oksidator seperti kalium permanganat dan aman pada penggunaan topikal, mempunyai efek iritan yang minimal. Konsentrasinya sebagai humektan pada sediaan topikal adalah $\approx 15\%$, sebagai pengawet pada sediaan semisolid adalah 15-30%, dan sebagai kosolven pada sediaan topikal ialah 5-80%. Propilenglikol yang disimpan pada tempat tertutup akan stabil pada suhu rendah namun pada temperatur tinggi dan dalam keadaan terbuka akan teroksidasi menjadi propionaldehid, asam laktat, asam piruvat, dan asam asetat. Propilenglikol stabil ketika dicampur dengan etanol 95%, gliserin atau air, sementara larutannya dengan pembawa air harus disterilisasi dengan autoklaf. Propilenglikol bersifat higroskopis dan harus disimpan di tempat tertutup, sejuk, kering, dan terlindung dari cahaya.



Gambar 2.9 Struktur kimia propilenglikol

2.8 Metode Penetrasi Obat Topikal Secara *In Vitro*

Uji penetrasi dengan metode *in vitro* mempunyai beberapa keuntungan dibandingkan dengan metode *in vivo*. Keuntungannya yaitu kondisi dari percobaan dapat diatur dan faktor individu dapat dihilangkan. Metode ini digunakan untuk prosedur skrining dan untuk mengetahui parameter fisikokimia seperti koefisien difusi, koefisien partisi dan fluks. Kekurangan dari metode ini ialah kurangnya menggambarkan keadaan yang sesungguhnya dari jaringan hidup terutama aliran darah dan metabolisme.

Menurut USP XXV, metode penetrasi obat topikal adalah dengan menggunakan *apparatus 5-paddle over disk* yang meliputi alat uji disolusi dengan *apparatus 2* pengaduk bentuk *paddle* dan sel difusi (The USPC, 2002). Untuk

metode ini digunakan metode penetrasi dengan membran pengatur kecepatan (penetrasi melewati membran). Ada 2 macam membran yang dapat digunakan:

a) Membran kulit sintetik (artificial)

Dikarenakan kulit manusia bervariasi dan sulit diperoleh maka digunakan membran sintetik meski tidak sekompleks kulit manusia. Contohnya ialah membran selulosa asetat, karet silikon, isopropil miristat atau membran sel telur (Aulton, 1988).

b) Membran kulit alamiah

Potongan kulit dari bermacam-macam hewan seperti tikus, kelinci, babi, hamster, kera yang ditempelkan pada sel difusi. Kulit hewan mamalia sangat bervariasi, meliputi sifat alamiah dan tebal dari *stratum corneum*, kepadatan kelenjar keringat dan folikel rambut. Jadi membran yang terbaik adalah kulit yang diperoleh dari hasil otopsi (Aulton, 1988).



BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

Piroksikam merupakan suatu antiinflamasi non steroid yang sekarang banyak digunakan untuk pengobatan *arthritis rheumatoid*, *osteoarthritis*, *spondilitis ankylosoma*, dan penyakit *muskuloskeletal* lainnya (Reynolds, 1992). Sifat urikosuriknya dapat digunakan untuk pengobatan *gout*/pirai akut. Waktu paruh biologisnya yang cukup panjang (35-45 jam) menjadi salah satu alternatif untuk terapi penyakit rematik yang lebih poten karena pemberian piroksikam cukup satu kali dalam sehari. Pemberian piroksikam secara per oral dapat menyebabkan iritasi lambung, sementara pada sediaan parenteral memerlukan tenaga medis, pemakaian menimbulkan rasa sakit dan menimbulkan kerusakan jaringan. Piroksikam pada sediaan suppositoria juga memiliki kekurangan yaitu menimbulkan rasa tidak nyaman, iritasi pada rektum, bahkan kemungkinan dapat menyebabkan perdarahan. Maka salah satu alternatif untuk mengatasi masalah tersebut adalah memformulasikan piroksikam pada suatu sediaan topikal semisolid.

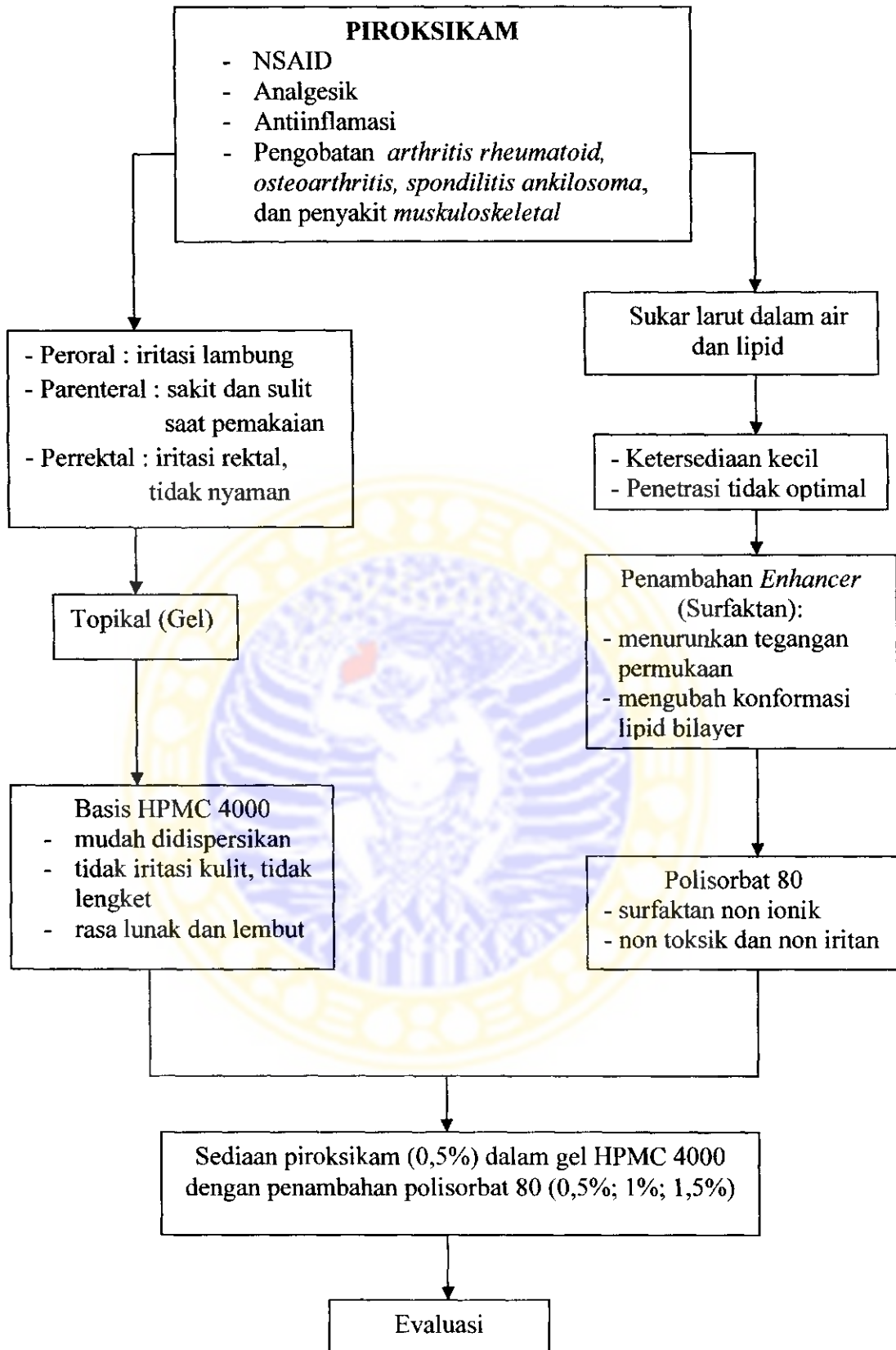
Dari beberapa jenis sediaan topikal semisolid, gel menjadi pilihan bentuk sediaan yang akan dikembangkan karena memiliki beberapa keuntungan, di antaranya dapat memberikan efek yang lebih baik pada penderita radang tulang lutut sendi, selain itu gel mudah digunakan, mudah tercampur oleh air, memberikan sensasi dingin, dan mudah merata bila dioleskan tanpa penekanan (Aulton, 1988; Reynolds 1992).

Dalam pembuatannya, dibutuhkan suatu basis gel yang bersifat inert dan tidak beraksi dengan komponen lain dalam formula. Pada penelitian ini digunakan basis hidroksipropil metilselulosa (HPMC) 4000. Kelebihan hidroksipropil metilselulosa adalah mudah didispersikan dalam air, pembuatannya dilakukan pada suhu kamar, dan tidak memerlukan netralisasi sehingga pada pemakaiannya tidak lengket dan tidak menimbulkan iritasi (Wade dan Weller, 1994). HPMC stabil dalam rentang pH yang luas, antara 3-11 dan bersifat non-ionik sehingga tidak membentuk kompleks dengan garam-garam logam atau ion-ion organik menghasilkan endapan yang tidak larut. HPMC digunakan sebagai basis gel pada kadar 1-4%.

Permasalahan pada pembuatan gel piroksikam adalah bahan obat yang sukar larut sehingga ketersediaannya untuk menembus membran menjadi kecil padahal bahan obat harus berdifusi dan melarut supaya dapat terjadi proses penetrasi dengan optimal. Oleh karena itu ditambahkan suatu bahan yang dapat meningkatkan penetrasi piroksikam yaitu surfaktan. Surfaktan terpilih ialah polisorbat 80 dengan kadar 0,5%; 1,0%; dan 1,5 % yang dapat menurunkan tegangan permukaan dan mengubah konformasi lipid bilayer sehingga permeabilitas kulit meningkat. Keunggulan dari polisorbat 80 ini ialah surfaktan non ionik yang non toksik dan non iritan dengan lipofilitas yang lebih tinggi dibanding polisorbat lainnya.

Pada penelitian ini ingin diketahui pengaruh penambahan polisorbat 80 pada kadar 0,5%; 1,0%; dan 1,5% terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dan penetrasi piroksikam dalam sediaan gel HPMC 4000.





Gambar 3.1 Diagram kerangka konseptual

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Bahan dan Alat

4.1.1 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan gel piroksikam adalah piroksikam (Nantong *General Pharmaceutical Factory*), HPMC 4000 (Shinetsu). Sedangkan polisorbat 80, propilenglikol dan aqua bebas CO₂ masing-masing diperoleh dari PT. Jong Java, PT. Brataco Chemica dan laboratorium Farmasi UNAIR. Selain itu digunakan pula isoprpil miristat pro analisis (E.Merck), Natum Cholrida (PT. Tristar) dan HCL pekat (E.Merck). Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini bila tidak disebutkan lain mempunyai derajat kemurnian *pharmaceutical grade*.

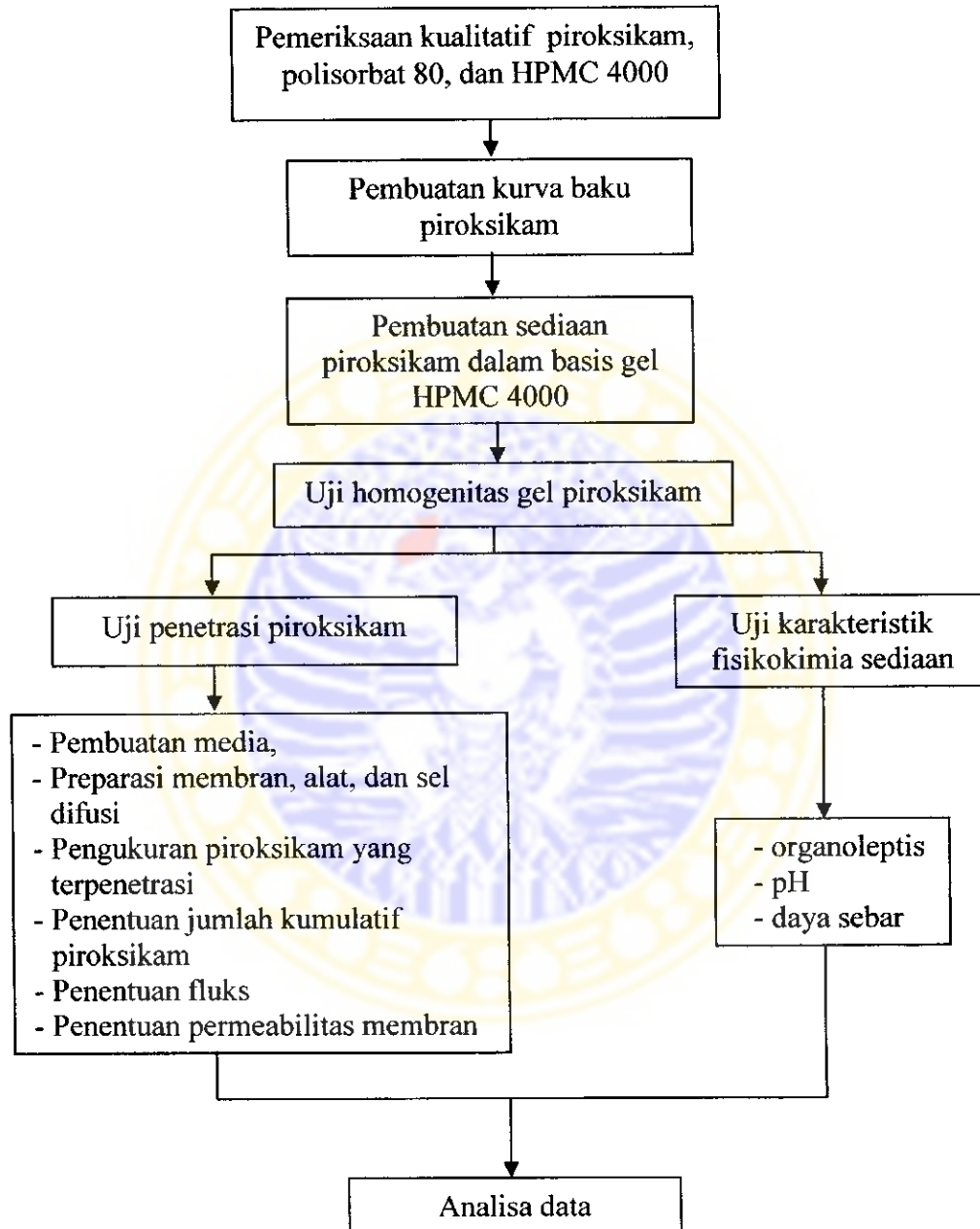
4.1.2 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain : *Shimadzu Apparatus 5-paddle over disk* dan sel difusi (sesuai USP XXIV), *FTIR spectrophotometer Perkin Elmer* Instrumen, *Double beam spectrophotometer UV-Vis* (Cary-50), pH meter CG 818 T (*Schott Gerate*), alat uji suhu lebur *Differential Thermal Analysis (DTA) SP 900 Thermal System Metler Toledo SP 85*, neraca analitik *Sartorius*, ELMA ultrasonik LC 60 H, lempeng kaca berskala untuk uji daya sebar, membran *Millipore* tipe HA 0,45 µm, dan alat-alat gelas.

4.2 Metode Kerja

Penelitian pengaruh penambahan polisorbat 80 terhadap penetrasi piroksikam dimulai dengan analisa kualitatif dari bahan-bahan penyusun formula gel yaitu piroksikam, HPMC 4000, polisorbat 80. Pada penelitian ini dibuat 3 macam formula (formula I, II, III) dengan variasi konsentrasi surfaktan (polisorbat 80) dan kontrol penelitian. Formula I mengandung polisorbat 80 sebesar 0,5%, formula II sebesar 1,0%, dan formula III sebesar 1,5%. Evaluasi yang dilakukan meliputi uji homogenitas, karakteristik fisikokimia sediaan (organoleptis, pH, dan daya sebar) dan uji penetrasi piroksikam (fluks dan permeabilitas). Metode

penetapan konsentrasi piroksikam dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Data hasil penelitian dianalisa dengan menggunakan metode ANOVA *one way*.



Gambar 4.1 Skema kerja

4.2.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian

4.2.1.1 Piroksikam

a. Pemeriksaan organoleptis.

Meliputi pemeriksaan bentuk, warna, bau dan rasa yang hasilnya dibandingkan dengan pustaka (DepKes RI, 1995)

b. Reaksi warna

Sampel ditambah 2 atau 3 tetes larutan pereaksi yaitu 5 mg NaNO_2 yang dilarutkan dalam 50 mL H_2SO_4 . Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (Florey, 1986)

c. Pemeriksaan spektra inframerah dengan menggunakan teknik pelet KBr.

Sebanyak 1 mg zat digerus dengan 100 mg serbuk KBr kering kemudian ditekan/dikompressi dengan penekan hidrolik yang dilengkapi dengan alat penarik uap air agar diperoleh lempeng tipis yang tembus cahaya. Spektra inframerah yang diperoleh dari sampel *discanning* dengan FTIR pada bilangan gelombang $400\text{--}4000\text{ nm}^{-1}$ dan hasil yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (Florey, 1986).

d. Pemeriksaan termogram suhu lebur dengan *Differential Thermal Analysis* (DTA)

Piroksikam ditimbang 3-5 mg kemudian dimasukkan ke dalam sampel pan lalu ditutup. Sampel pan dimasukkan ke dalam sampel holder dan dibandingkan dengan pembanding Al_2O_3 . Sebagai sampel pan digunakan aluminium (suhu $< 1500^\circ\text{C}$). Program pemanasan up, dengan laju pemanasan $5^\circ\text{C}/\text{menit}$, dengan range DTA kurang dari 20 ml/detik, dialiri gas N_2 dengan kecepatan konstan dan dengan kecepatan kertas 10 mm/menit. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (Florey, 1986).

4.2.1.2 Polisorbat 80

a. Pemeriksaan organoleptis

Meliputi pemeriksaan bentuk, warna, dan bau yang hasilnya dibandingkan dengan pustaka (Rowe, 2003).

b. Pemeriksaan berat jenis

Ditimbang piknometer kosong kemudian piknometer diisi dengan aqua sampai penuh kemudian dicatat beratnya pada suhu 20⁰C. Piknometer lalu dikosongkan dan dikeringkan. Piknometer kembali diisi dengan polisorbate 80 sampai penuh kemudian dicatat beratnya pada suhu 20⁰C. Dihitung berat jenis polisorbate 80 kemudian hasilnya dibandingkan dengan pustaka (Rowe, 2003).

c. Pemeriksaan pH

Pengukuran pH dilakukan dengan pH meter SCHOTT model 230 A. Polisorbate 80 diencerkan dengan aqua bebas CO₂ dengan perbandingan 1:10. pH meter dikalibrasi dengan larutan dapar dimana suhu pemeriksaan disesuaikan dengan ketentuan dapar standar, kemudian elektroda dibersihkan dan dikeringkan. Selanjutnya elektroda dicelupkan dalam larutan polisorbate 80 yang telah dilengkapi dengan *stirrer* untuk mengaduk sediaan agar homogen dan ditunggu sampai menunjukkan angka konstan kemudian dicatat pH polisorbate 80 dan dibandingkan dengan pustaka (DepKes RI, 1995)

4.2.1.3 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) 4000

Dipanaskan 10 ml larutan HPMC pada *water-bath* sambil diaduk. Ketika temperatur di atas 50⁰C, larutan akan menjadi berwarna kelabu atau terbentuk endapan. Setelah didinginkan akan menjadi jernih kembali (British Pharmacopeia, 2002).

4.2.2 Rancangan Formula Gel Piroksikam Berbasis HPMC

Rancangan formula dari gel piroksikam yang akan dibuat dan kontrolnya dapat dilihat pada tabel berikut.

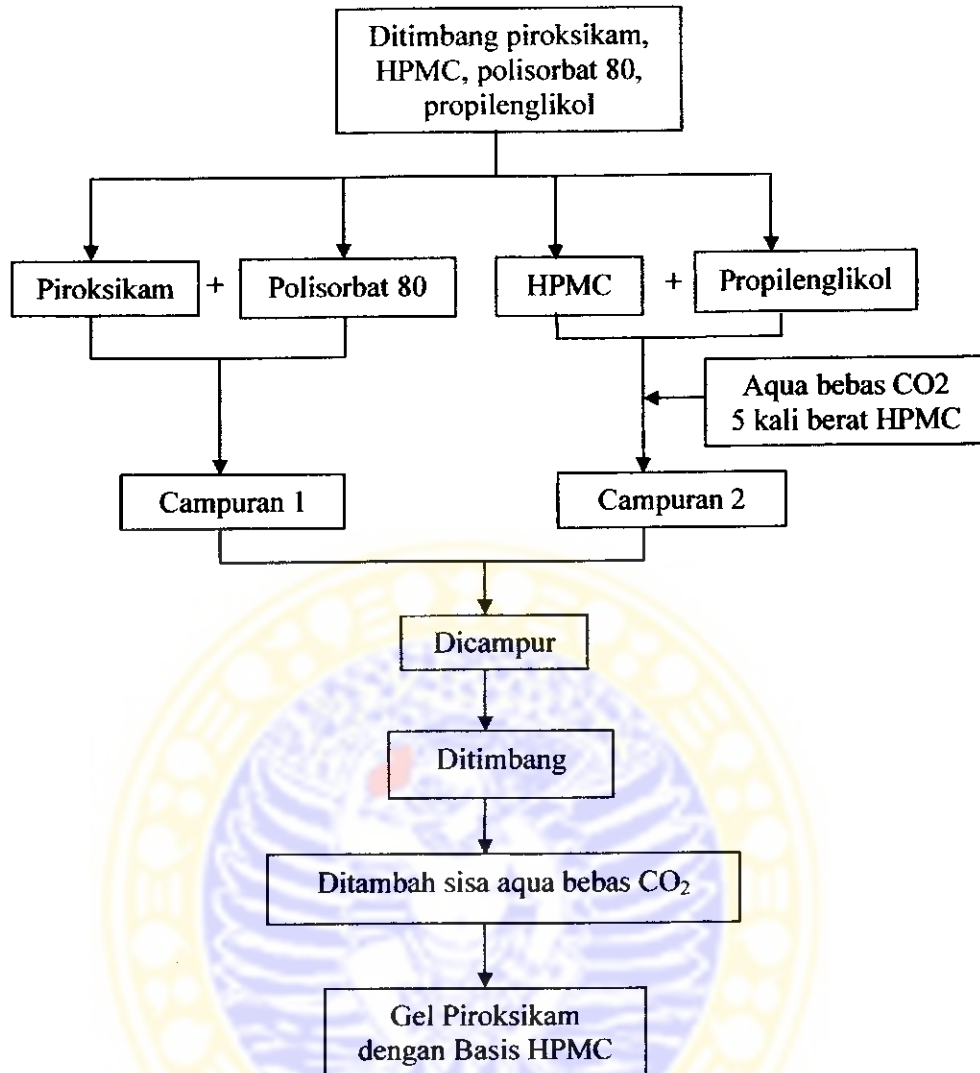
Tabel IV.1 Rancangan formula gel piroksikam

No.	Bahan	Konsentrasi (%b/b)			
		Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
1.	Piroksikam	0,5	0,5	0,5	0,5
2.	HPMC 4000	4	4	4	4
3.	Polisorbat 80	0	0,5	1,0	1,5
4.	Propilenglikol	15	15	15	15
5.	Aqua bebas CO ₂	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

4.2.3 Cara Pembuatan Sediaan

Ditimbang piroksikam, HPMC, polisorbat 80, dan propilenglikol. Piroksikam digerus halus kemudian didispersikan dalam polisorbat 80 dan digerus sampai terdispersi homogen (campuran 1).

HPMC didispersikan dalam propilenglikol sedikit demi sedikit sambil diaduk sampai homogen. Kemudian ditambah aqua bebas CO₂ sebanyak 5 kali berat HPMC sambil diaduk sampai terbentuk massa gel (campuran 2). Campuran kedua ditambahkan pada campuran pertama sedikit demi sedikit sambil diaduk sampai terdispersi homogen. Pada campuran akhir ini ditambahkan sisa aqua bebas CO₂ sambil diaduk-aduk hingga terbentuk gel piroksikam dalam basis HPMC yang homogen.



Gambar 4.2 Alur pembuatan gel piroksikam

4.2.4 Penentuan Kurva Baku Piroksikam

4.2.4.1 Pembuatan Larutan Dapar pH 1,2

Larutan dapar pH 1,2 sebagai media difusi dibuat dari penimbangan 2,0 g NaCl dan dilarutkan dalam 7,0 mL HCl pekat, kemudian ditambahkan aqua sampai 1000 mL. Dilakukan cek pH = $1,2 \pm 0,05$. Jika pH larutan yang diperoleh belum mencapai 1,2 dilakukan penyesuaian dengan menambahkan salah satu komponen tersebut (DepKes RI. 1995; The USP Convention, 1995).

4.2.4.2 Pembuatan Larutan Baku Induk

Menimbang seksama 10,0 mg piroksikam, dilarutkan dalam isopropanol p.a 10,0 mL pada labu ukur kemudian diultrasonik sampai larut dan ditambahkan larutan dapar pH 1,2 sampai 100,0 mL pada labu ukur.

4.2.4.3 Pembuatan Larutan Baku Kerja

Membuat larutan baku kerja piroksikam dengan mengencerkan larutan baku induk piroksikam dengan larutan dapar pH 1,2 sehingga diperoleh larutan baku kerja dengan konsentrasi : 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 10,0; dan 15,0 µg/mL. Larutan ini digunakan untuk menentukan panjang gelombang maksimum dan membuat kurva baku.

4.2.4.4 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan menggunakan larutan baku kerja piroksikam konsentrasi 4,0; 6,0; 10,0 µg/mL. Nilai absorbansi tiap-tiap konsentrasi diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada rentang panjang gelombang 200-400 nm. Sebagai blanko digunakan larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$. Kemudian dibuat kurva antara absorbansi dengan panjang gelombang (λ). Panjang gelombang maksimum adalah panjang gelombang dengan absorbansi maksimum.

4.2.4.5 Perhitungan Persamaan Regresi Linier

Kurva baku ditentukan dengan menggunakan larutan baku kerja yang diamati pada panjang gelombang maksimum. Dari hasil pengamatan ditentukan kurva hubungan nilai absorbansi dengan konsentrasi sehingga didapatkan persamaan regresi linier $y = bx + a$ (konsentrasi sebagai absis dan absorbansi sebagai ordinat). Linearitas ditunjukkan dengan harga r , dikatakan linier bila harga r yang didapat lebih besar daripada r tabel.

4.2.5 Pengujian Homogenitas Sediaan Gel Piroksikam

Sebanyak 50,0 mg sediaan diambil dari tiga titik yang berbeda sebagai satu cuplikan kemudian dilarutkan dengan isopropanol sampai 10,0 mL dalam labu ukur lalu diambil sebanyak 5 mL dan disaring dengan membran filter ukuran

0,45 μm . Hasil saringan sebanyak 3,0 mL ditambah dengan 3,0 mL larutan dapar pH 1,2. Kemudian diultrasonik sampai homogen dan diamati absorbansinya pada panjang gelombang maksimum. Blanko yang digunakan adalah sediaan gel tanpa bahan aktif yang preparasi sampelnya sama dengan sampel untuk formula.

4.2.6 Pengujian Karakteristik Fisikokimia Sediaan

Pengujian karakteristik fisikokimia sediaan meliputi pemeriksaan organoleptis, pH, dan daya sebar.

4.2.6.1 Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis dilakukan secara visual meliputi bentuk, warna, dan bau.

4.2.6.2 Pengukuran pH

Pengukuran pH masing-masing sediaan dilakukan dengan pH meter SCHOTT model 230 A. Sediaan diencerkan dengan aqua bebas CO_2 dengan perbandingan 1:10. pH meter dikalibrasi dengan larutan dapar dimana suhu pemeriksaan disesuaikan dengan ketentuan dapar standar, kemudian elektroda dibersihkan dan dikeringkan. Selanjutnya elektroda dicelupkan dalam larutan sediaan yang telah dilengkapi dengan *stirrer* untuk mengaduk sediaan agar homogen dan ditunggu sampai menunjukkan angka konstan kemudian dicatat pH sediaan.

4.2.6.3 Pengukuran Daya Sebar

Dilakukan dengan menggunakan kaca berskala. Ditimbang 1 g sediaan dan diletakkan di tengah-tengah lempeng kaca berskala. Kemudian lempeng kaca berskala ditutup dengan lempeng kaca lainnya. Selanjutnya di atas lempeng kaca ditambahkan beban yang secara teratur ditingkatkan beratnya. Beban ditingkatkan tiap 5 gram dan pada setiap penambahan beban, diameter sediaan setelah 2 menit dicatat sampai diperoleh diameter penyebaran yang konstan.

4.2.7 Pemeriksaan Pengaruh Absorbansi Basis

Pemeriksaan pengaruh absorbansi basis dilakukan dengan *scanning* terhadap larutan sediaan gel piroksikam dengan konsentrasi 10,0 ppm dan larutan sediaan gel tanpa bahan aktif dengan konsentrasi yang sama dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada λ 200-400 nm. Berdasarkan hasil *scanning* dapat diamati ada / tidaknya pengaruh absorbansi basis terhadap absorbansi piroksikam dalam sediaan gel.

4.3 Penentuan Laju Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel

4.3.1 Pembuatan Media

Media disolusi yang digunakan adalah dapar pH $1,2 \pm 0,05$. Cara pembuatan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ sama seperti pada 4.2.4.1

4.3.2 Preparasi Membran

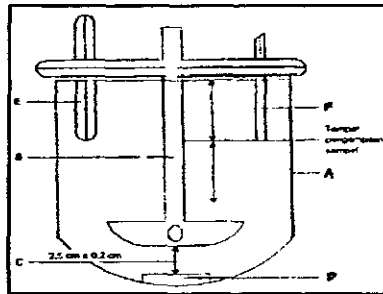
Membran difusi yang digunakan dalam pengujian laju penetrasi piroksikam dari sediaan gel ini adalah membran *Millipore* tipe HA dengan ukuran diameter $0,45\mu\text{m}$ yang diimpregnasi dengan isopropil miristat. Cara impregnasi yaitu membran *Millipore* ditimbang kemudian dimasukkan ke dalam beker glass yang telah diisi dengan isopropil miristat sampai terendam selama 1 jam lalu diangkat dan ditiriskan. Membran *Millipore* diletakkan di antara 2 kertas saring untuk menghilangkan kelebihan isopropil miristat lalu ditimbang sampai diperoleh berat konstan. Kemudian membran *Millipore* dipotong berbentuk lingkaran sesuai dengan diameter alat difusi (Hendradi, 1995).

4.3.3 Preparasi Alat dan Sel Difusi

Alat dan perlengkapan pengujian laju penetrasi piroksikam dari sediaan gel yang digunakan sesuai dengan metode di USP XXV. Alat yang digunakan adalah *apparatus 5-paddle over disk*, dilengkapi dengan sel difusi. Gambar dan alat dapat dilihat pada gambar 4.2

Sel difusi berbentuk silinder pipih. Tempat penampung gel mempunyai garis tengah 3 cm dengan ketebalan 0,4 cm. Sebagai pengaman untuk mencegah

kebocoran, sel difusi dilengkapi dengan karet penyekat berbentuk ring sebagai penghubung antara tempat gel dengan penutupnya.

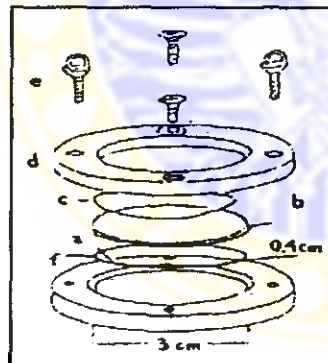


Keterangan Gambar :

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

Gambar 4.3 Rangkaian alat uji penetrasi (The Department of Health, 2002)

Ditimbang sediaan sebanyak 2 gram. Sel difusi diisi dengan sediaan sampai penuh kemudian ditimbang sisa gel piroksikam. Gel piroksikam ditutup dengan membran *Millipore* yang telah diimpregnasi dengan isopropil miristat dan telah dipotong sesuai ukuran sel difusi kemudian gel yang ada di sekitar sel difusi dibersihkan dan ditimbang kembali. Diatasnya diberi ring penyekat sebagai pengaman untuk mencegah kebocoran lalu diklem dengan lempengan sel yang lain dengan rapat. Gambar sel difusi dapat dilihat pada gambar 4.3



Keterangan gambar :

- a. Tempat gel
- b. Karet penyekat
- c. Penutup
- d. Sekrup
- e. Membran

Gambar 4.4 Sel difusi (British Pharmacopeia, 2002)

4.3.4 Pengukuran Piroksikam yang Terpenetrasi

Sel difusi yang telah disiapkan, dimasukkan ke dalam bejana pada *dissolution tester* yang berisi larutan dapar dengan pH $1,2 \pm 0,05$ sebanyak 500 mL. Suhu percobaan diatur pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. *Paddle* diputar dengan kecepatan 100 rpm dan segera dicatat sebagai waktu ke nol. Pada menit ke 0, 30, 60, 90,

120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360 diambil cuplikan sebanyak 5,0 ml. Setiap cuplikan yang diambil diganti larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan jumlah yang sama. Cuplikan tersebut kemudian diamati absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum piroksikam.

4.3.5 Penentuan Jumlah Kumulatif Piroksikam

Pengamatan absorbansi dari cuplikan pada spektrofotometer UV-Vis akan menghasilkan suatu persamaan regresi linier. Konsentrasi piroksikam dalam cuplikan dihitung dengan menggunakan persamaan regresi kurva baku piroksikam dalam larutan dapar dengan pH $1,2 \pm 0,05$ tersebut.

Penentuan jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi dari basis per satuan luas membran setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dihitung dari konsentrasi yang diperoleh setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{ml}$) dikalikan dengan jumlah media (500 ml) dan ditambah faktor koreksi Wurster serta kemudian dibagi dengan luas permukaan membran. Hasil yang diperoleh merupakan jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi per satuan waktu.

4.3.6 Penentuan Kecepatan Penetrasi (Fluks) Piroksikam

Dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap waktu dan dari kurva yang dihasilkan dapat dibuat suatu persamaan regresi. Berdasarkan hukum difusi Fick, *slope* dari persamaan regresi tersebut merupakan kecepatan penetrasi (fluks) piroksikam.

4.3.7 Perhitungan Permeabilitas Membran

Permeabilitas membran merupakan hasil bagi antara fluks dengan konsentrasi awal bahan aktif dalam sampel .

4.4 Analisa Data

4.4.1 Pemeriksaan Homogenitas Sediaan Gel Piroksikam

Absorbansi yang diperoleh dimasukkan ke dalam persamaan regresi kurva baku sehingga diperoleh konsentrasi piroksikam dan dihitung harga persen KVnya. Persen KV konsentrasi piroksikam yang diperoleh dari konsentrasi rata-

rata antareplikasi dalam satu sediaan gel piroksikam menunjukkan homogenitas sediaan. Jika harga persen KV $< 6\%$ menunjukkan bahwa sediaan tersebut homogen. Sedangkan persen KV konsentrasi piroksikam yang diperoleh dari rata-rata konsentrasi piroksikam antarreplikasi sediaan menunjukkan reproduksibilitas sediaan. Jika harga persen KV $< 6\%$ menunjukkan bahwa pembuatan antarreplikasi ialah reproduksibel.

4.4.2 Pemeriksaan Karakteristik Fisikokimia Sediaan Gel Piroksikam

4.4.2.1 Pemeriksaan Organoleptis Sediaan Gel Piroksikam

Pemeriksaan organoleptis meliputi bentuk, warna, dan bau dievaluasi secara visual/deskriptif untuk memenuhi spesifikasi sediaan.

4.4.2.2 Pengukuran pH Sediaan Gel Piroksikam

pH sediaan diukur untuk melihat apakah memenuhi rentang pH kulit (4,0-6,8) supaya dapat menghindari terjadinya iritasi pada kulit bila pH tidak sesuai. Ada tidaknya pengaruh polisorbat 80 terhadap pH sediaan diuji secara statistik dengan metode ANOVA *one way*. Berdasarkan hasil analisis tersebut didapat harga F hitung yang kemudian dibandingkan dengan F tabel. Bila F hitung $> F$ tabel menunjukkan adanya perbedaan bermakna minimal 1 pasang data dan untuk mengetahui data mana yang berbeda bermakna dilakukan uji *Honestly Significant Difference* (HSD).

4.4.2.3 Pengukuran Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam

Dibuat kurva hubungan antara beban dan diameter penyebaran. Kemampuan penyebaran merupakan slope profil daya sebar sediaan sampai dengan beban konstan dan dapat ditentukan diameter penyebaran maksimum pada beban tertentu untuk mengetahui kapasitas penyebaran. Ada tidaknya pengaruh polisorbat 80 terhadap kemampuan dan kapasitas penyebaran diuji secara statistik dengan metode ANOVA *one way*. Berdasarkan hasil analisis tersebut didapat harga F hitung yang kemudian dibandingkan dengan F tabel. Bila F hitung $> F$ tabel menunjukkan adanya perbedaan bermakna minimal 1 pasang data dan untuk

mengetahui data mana yang berbeda bermakna dilakukan uji *Honestly Significant Difference* (HSD).

4.4.3 Penentuan Parameter Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel

Ada tidaknya pengaruh polisorbat 80 terhadap fluks piroksikam dan permeabilitas membran diuji secara statistik dengan metode ANOVA *one way*. Berdasarkan hasil analisis tersebut didapat harga F hitung yang kemudian dibandingkan dengan F tabel. Bila F hitung $>$ F tabel menunjukkan adanya perbedaan bermakna minimal 1 pasang data dan untuk mengetahui data mana yang berbeda bermakna dilakukan uji *Honestly Significant Difference* (HSD).



BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian

5.1.1 Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam

Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam yang digunakan dalam penelitian dapat dilihat pada tabel V.1, gambar 5.1, dan gambar 5.2.

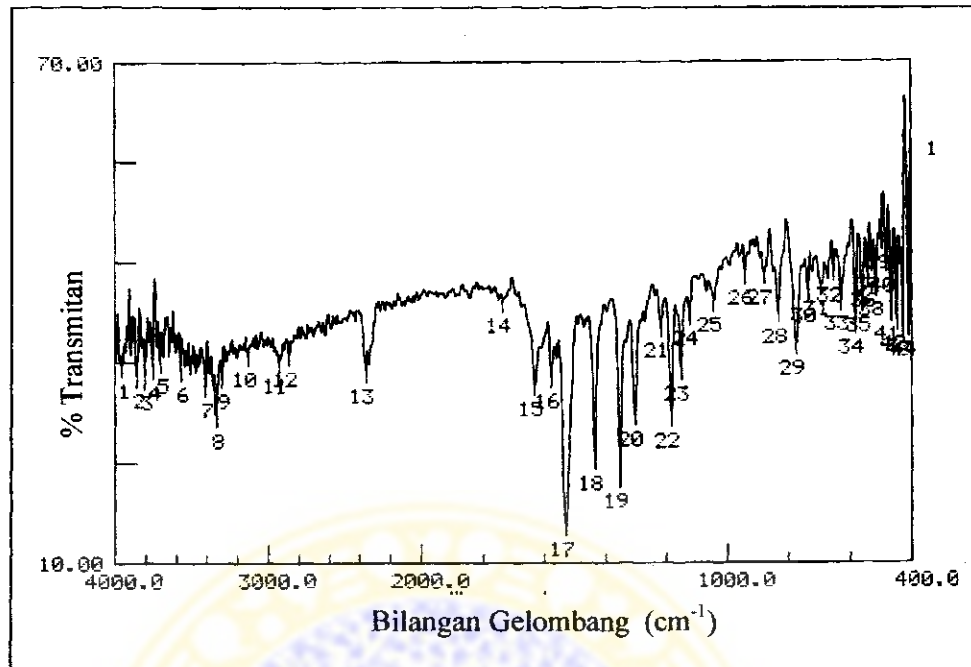
Tabel V.1. Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
(1) Organoleptis	Serbuk halus, putih kekuningan, tidak berbau, tidak berasa	Serbuk halus, putih atau kuning terang, tidak berbau, tidak berasa ^(a)
(2) Suhu Lebur (DTA)	199,6° C	198-202°C ^(b)
(3) Identifikasi		
a. Reaksi warna Pereaksi : 5 gram NaNO ₂ dilarutkan dalam 50 ml H ₂ SO ₄ Cara : Sampel ditambah 2 atau 3 tetes pereaksi	Terjadi warna kuning	Terjadi warna kuning ^(b)
b. Spektrum Infra Merah	→ Dapat dilihat pada gambar 5.1	→ Dapat dilihat pada gambar 5.2 ^(b)
Gugus :	Bilangan gelombang spesifik (cm ⁻¹) :	Bilangan gelombang spesifik (cm ⁻¹) :
-N-C=O	1630,00 (15)	1635-1625
-CH ₃	1435,17 (18)	1440-1355
-NH	1529,69 (17)	1530-1525
-SO ₂	1149,68 (23)	1180-1150
-N-	1352,22 (22)	1365-1315

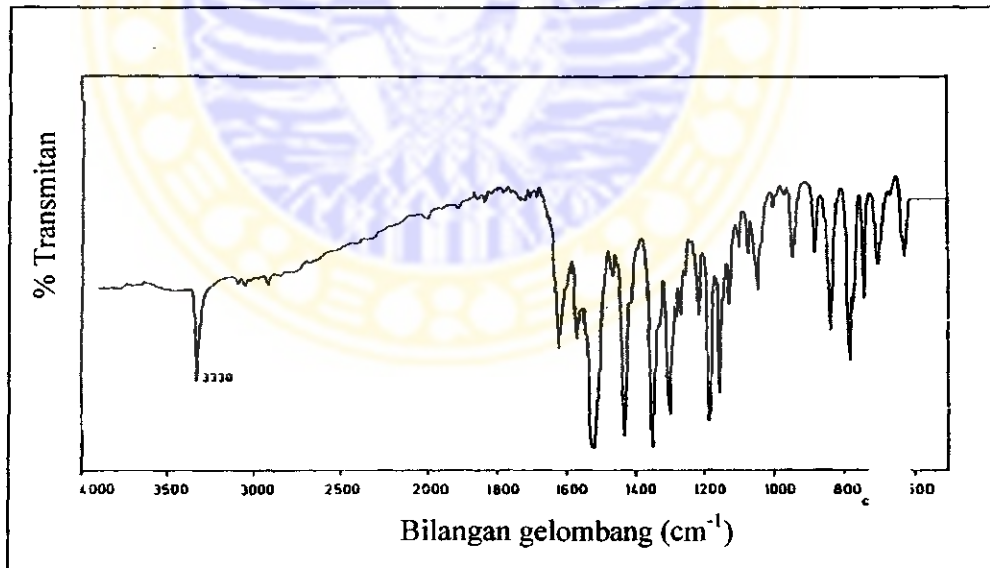
(a) : DepKes RI, 1995

(b) : Florey, 1986

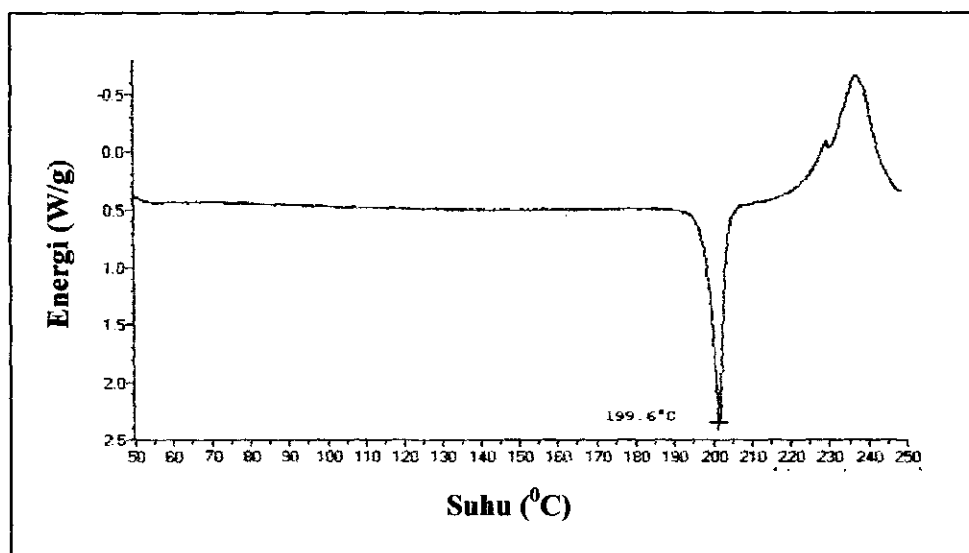
Hasil pengamatan spektra infra merah dengan menggunakan FTIR *spectrophotometer* Perkin Elmer Instrumen dapat dilihat pada gambar 5.1 dan hasil tersebut dapat dibandingkan dengan pustaka (Florey, 1986) pada gambar 5.2. Berdasarkan gambar tersebut dapat disimpulkan bahwa spektra piroksikam yang digunakan dalam penelitian ini identik dengan spektra piroksikam yang terdapat dalam pustaka (Florey, 1986).



Gambar 5.1 Hasil pemeriksaan spektra infra merah piroksikam pada bilangan gelombang 400.0 – 4000.0 cm⁻¹ menggunakan *FTIR spectrophotometer* Perkin Elmer



Gambar 5.2 Spektra infra merah piroksikam pustaka pada bilangan gelombang 600 – 4.000 cm⁻¹ (Florey,1986)



Gambar 5.3 Hasil pemeriksaan suhu lebur piroksikam menggunakan alat *Differential Thermal Analysis* (DTA)

Pada gambar 5.3 dapat dilihat bahwa titik lebur piroksikam yang diperiksa dengan menggunakan alat *Differential Thermal Analysis* (DTA) sudah sesuai atau masuk dalam rentang suhu lebur pada pustaka yaitu 198-202⁰C (Florey, 1986).

5.1.2 Pemeriksaan Kualitatif Polisorbat 80

Hasil Pemeriksaan kualitatif polisorbat 80 yang digunakan pada penelitian dapat dilihat pada tabel V.2

Tabel V.2 Hasil pemeriksaan kualitatif polisorbat 80

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
(1) Organoleptis	Cairan jernih seperti minyak berwarna kuning, bau khas, rasa agak pahit, hangat	Cairan jernih seperti minyak berwarna kuning atau kuning kecoklatan, bau khas, rasa agak pahit, hangat ^(a)
(2) Berat jenis (25 ⁰ C)	1,07 g/cm ³	1,06-1,09 g/cm ³ ^(b)
(3) pH	6,35	6-8 ^(b)

(a) : Rowe, 2003

(b) : DepKes RI, 1995

Berdasarkan pemeriksaan organoleptis, berat jenis, dan pH dari polisorbat 80 dapat disimpulkan bahwa polisorbat 80 yang digunakan dalam penelitian ini sudah sesuai dengan pustaka (Rowe 2003; DepKes RI 1995).

5.1.3 Pemeriksaan Kualitatif Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) 4000

Hasil pemeriksaan kualitatif HPMC yang digunakan dalam penelitian dapat dilihat pada tabel V.3

Tabel V.3 Hasil pemeriksaan kualitatif HPMC 4000

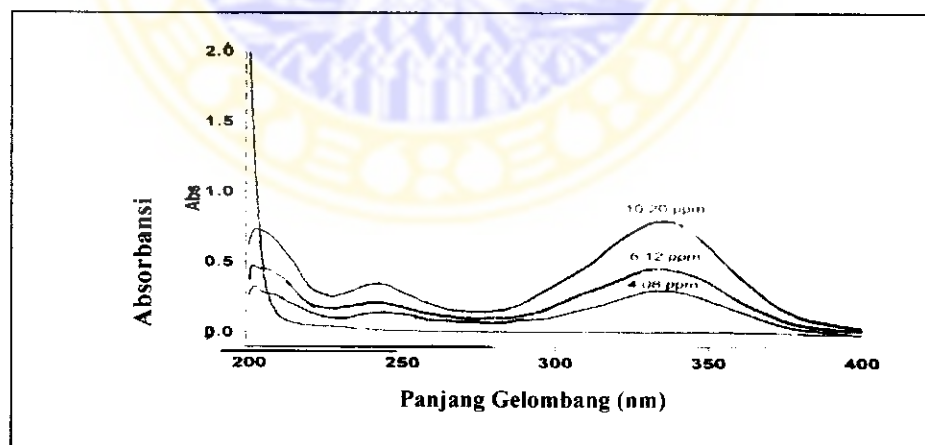
Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
Pemanasan larutan HPMC (sesuai dengan pustaka)	Sewaktu panas larutan keruh dan jernih kembali setelah dingin	Sewaktu panas larutan keruh dan jernih kembali setelah dingin

Berdasarkan pemeriksaan kualitatif HPMC dapat disimpulkan bahwa HPMC yang digunakan untuk penelitian ini sudah sesuai dengan pustaka (*The Department Health, 2002*).

5.2 Penentuan Kurva Baku Piroksikam

5.2.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang dilakukan dengan cara mengukur besarnya absorbansi dari larutan baku 4,08 ; 6,12 dan 10,20 ppm pada panjang gelombang 200 – 400 nm. Dari hasil penentuan panjang gelombang maksimum untuk piroksikam diperoleh panjang gelombang maksimum sebesar 336 nm. Gambar profil panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada gambar 5.4



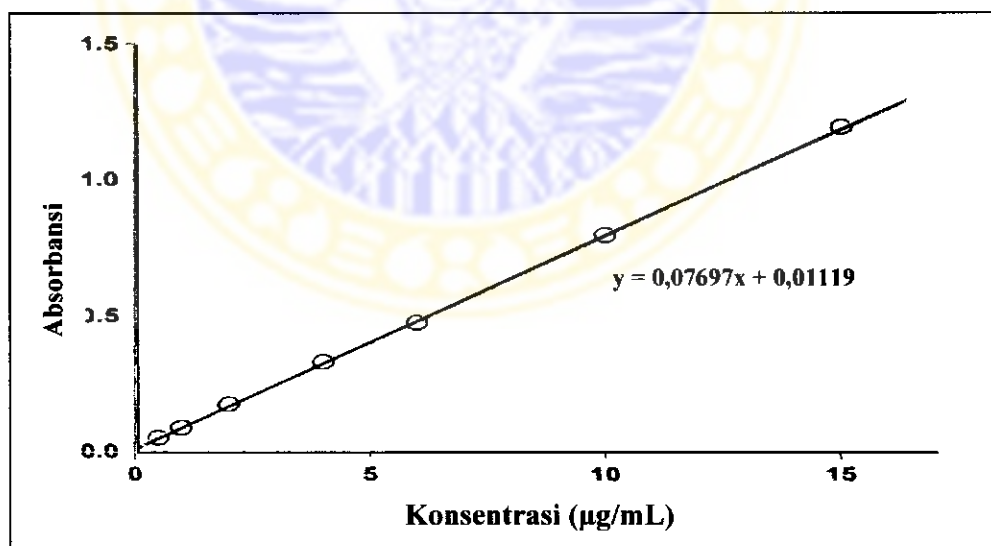
Gambar 5.4 Spektra panjang gelombang maksimum piroksikam dari larutan baku kerja dapar dengan pH $1,2 \pm 0,05$

5.2.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar pH 1,2 ± 0,05

Kurva baku piroksikam dalam larutan dapar pH 1.2 ± 0,05 dibuat dengan mengukur absorbansi dari larutan baku dengan konsentrasi 0,51 ; 1,02 ; 2,04 ; 4,08 ; 6,12 ; 10,20 ; dan 15,30 ppm pada panjang gelombang maksimum (336 nm). Hasil pengukuran larutan baku piroksikam dapat dilihat pada tabel V.4. Persamaan regresi yang diperoleh adalah $y = 0,07697x + 0,01119$ dengan koefisien korelasi $r = 0,99994$. Gambar profil kurva baku piroksikam pada panjang gelombang 336 nm dapat dilihat pada gambar 5.5

Tabel V.4 Nilai absorbansi piroksikam pada berbagai konsentrasi dalam larutan dapar pH 1.2 ± 0,05 dengan panjang gelombang maksimum 336 nm

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
0,51	0.0499
1,02	0.0872
2,04	0.1745
4,08	0.3287
6,12	0.4747
10,20	0.7946
15,30	1.1915



Gambar 5.5 Profil kurva baku piroksikam pada larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 dari beberapa konsentrasi pada panjang gelombang maksimum 336 nm

5.3 Hasil Uji Homogenitas dan Reprodusibilitas Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula

berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.5. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 1. Persen konsentrasi adalah konsentrasi yang terukur dibagi konsentrasi teoritis dikalikan seratus persen.

Tabel V.5 Hasil uji homogenitas dan reprodusibilitas sediaan gel piroksikam pada berbagai formula

Formula	Replikasi	% Konsentrasi piroksikam pada cuplikan ke-			Rerata ± SD; % KV (a)	Rerata ± SD; % KV (b)
		1	2	3		
Kontrol	1	83,40	82,77	83,18	83,12 ± 0,32; 0,38%	81,75 ± 1,18; 1,45%
	2	82,69	80,29	80,25	81,08 ± 1,40; 1,72%	
	3	81,13	80,39	81,65	81,06 ± 0,63; 0,78%	
Formula I	1	84,37	83,83	84,89	84,36 ± 0,53; 0,63%	83,97 ± 0,64; 0,76%
	2	81,63	83,14	84,93	83,23 ± 1,65; 1,98%	
	3	83,69	85,49	83,79	84,32 ± 1,01; 1,20%	
Formula II	1	85,12	83,37	83,98	84,16 ± 0,89; 1,06%	83,59 ± 0,61; 0,73%
	2	83,46	84,01	83,55	83,67 ± 0,30; 0,35%	
	3	84,18	83,24	81,39	82,94 ± 1,42; 1,71%	
Formula III	1	80,92	80,02	81,61	80,85 ± 0,80; 0,99%	81,20 ± 0,38; 0,47%
	2	81,95	80,43	81,07	81,15 ± 0,76; 0,94%	
	3	81,66	81,53	81,64	81,61 ± 0,07; 0,09%	

Keterangan : (a) = Homogenitas
(b) = Reprodusibilitas

Berdasarkan % KV yang diperoleh diketahui bahwa konsentrasi piroksikam antarcuplikan adalah homogen karena $\% KV \leq 6$, sedangkan konsentrasi piroksikam antarreplikasi adalah reproduisibel karena $\% KV \leq 6$.

5.4 Penentuan Karakteristik Fisikokimia Sediaan Gel Piroksikam

5.4.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula

Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan gel piroksikam pada berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.6

Tabel V.6 Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan gel piroksikam pada berbagai formula

Formula	Pengamatan		
	Bentuk	Warna	Bau
Kontrol	Gel, setengah padat, lembut	Putih, agak kuning pudar	Tidak berbau
Formula I	Gel, agak encer, lembut	Putih kekuningan	Khas Polisorbat 80
Formula II	Gel, agak encer, lembut	Putih kekuningan	Khas Polisorbat 80
Formula III	Gel, agak encer, lembut	Putih kekuningan	Khas Polisorbat 80

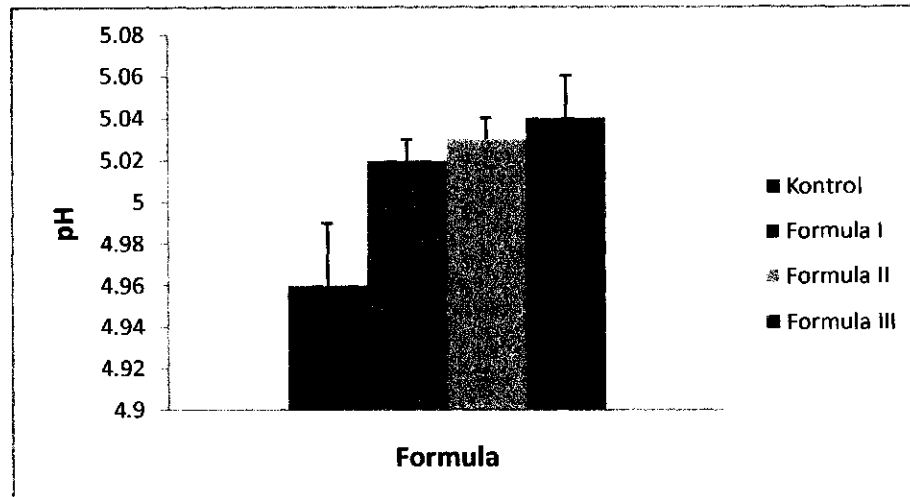
Berdasarkan tabel V.6 dapat diketahui bahwa ketiga formula kecuali kontrol memiliki bentuk, warna, dan bau yang sama.

5.4.2 Hasil Pengukuran pH Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula

Hasil pengukuran pH sediaan gel piroksikam dapat dilihat pada tabel V.7

Tabel V.7 Hasil pengukuran pH sediaan gel piroksikam pada berbagai formula

Replikasi	pH Sediaan			
	Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
1	4,93	5,01	5,03	5,06
2	4,98	5,03	5,04	5,04
3	4,97	5,02	5,03	5,03
Rerata \pm SD	4,96 \pm 0,03	5,02 \pm 0,01	5,03 \pm 0,01	5,04 \pm 0,02



Gambar 5.6 Histogram pH sediaan gel piroksikam pada berbagai formula

Berdasarkan uji ANOVA *one way* diperoleh harga F hitung lebih besar dari F tabel. Pada uji HSD diketahui bahwa penambahan polisorbate 80 dapat mengakibatkan perubahan pH sediaan gel piroksikam dan variasi konsentrasi polisorbate 80 tidak memberikan perbedaan bermakna pada pH sediaan.

5.4.3 Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula

Hasil pengukuran daya sebar sediaan gel piroksikam pada berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.8 dan gambar 5.7. Histogram kemampuan penyebaran dapat dilihat pada gambar 5.8 sedangkan histogram kapasitas penyebaran pada gambar 5.9. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 2.

Tabel V.8 Hasil pengukuran daya sebar sediaan gel piroksikam pada berbagai formula

Beban (gram)	Diameter sebar \pm SD (mm)			
	Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
0	67,67 \pm 1,53	73,67 \pm 0,58	75,00 \pm 1,00	74,33 \pm 0,58
5	70,33 \pm 2,08	77,00 \pm 1,00	78,33 \pm 0,58	78,17 \pm 1,26
10	72,17 \pm 1,89	79,50 \pm 1,80	81,17 \pm 0,58	80,83 \pm 1,61
15	73,50 \pm 1,73	81,67 \pm 1,53	82,83 \pm 0,76	82,67 \pm 1,44
20	74,67 \pm 1,89	83,00 \pm 1,80	84,33 \pm 0,29	84,67 \pm 1,44
25	75,50 \pm 2,18	84,00 \pm 1,80	85,83 \pm 0,29	85,67 \pm 1,44
30	76,50 \pm 2,18	85,17 \pm 2,02	87,00 \pm 0,00	86,83 \pm 1,61
35	77,50 \pm 1,80	86,17 \pm 2,02	88,00 \pm 0,00	87,83 \pm 1,61
40	78,67 \pm 1,89	87,17 \pm 2,02	89,00 \pm 0,00	88,83 \pm 1,61
45	79,50 \pm 1,80	87,83 \pm 1,76	89,83 \pm 0,29	90,00 \pm 1,32
50	80,17 \pm 2,02	88,67 \pm 1,53	90,67 \pm 0,58	90,83 \pm 1,61
55	80,50 \pm 2,29	89,50 \pm 1,50	91,67 \pm 0,58	91,83 \pm 1,61
60	81,33 \pm 2,57	90,33 \pm 1,53	92,67 \pm 0,58	92,83 \pm 1,61
65	81,83 \pm 2,25	91,00 \pm 1,50	93,50 \pm 0,50	93,83 \pm 1,61
70	82,50 \pm 2,29	91,50 \pm 1,50	94,33 \pm 0,58	94,67 \pm 1,53
75	83,33 \pm 2,08	92,33 \pm 1,76	95,00 \pm 0,87	95,33 \pm 1,26
80	84,00 \pm 2,29	93,17 \pm 1,76	95,50 \pm 0,87	96,00 \pm 1,00
85	84,67 \pm 2,52	94,00 \pm 1,50	95,83 \pm 1,04	96,67 \pm 0,76
90	85,00 \pm 2,50	94,67 \pm 1,26	96,50 \pm 0,87	97,17 \pm 0,76
95	85,67 \pm 2,25	95,50 \pm 1,00	97,00 \pm 0,87	97,67 \pm 0,76
100	86,33 \pm 2,02	96,00 \pm 1,00	97,50 \pm 0,87	98,17 \pm 0,76
105	87,00 \pm 2,29	96,50 \pm 1,00	98,00 \pm 0,87	98,67 \pm 0,76
110	87,33 \pm 2,02	97,00 \pm 1,00	98,50 \pm 0,87	99,00 \pm 0,50
115	87,83 \pm 2,36	97,00 \pm 1,00	99,00 \pm 0,87	99,50 \pm 0,50
120	88,33 \pm 2,36	97,00 \pm 1,00	99,50 \pm 0,87	100,00 \pm 0,50
125	88,83 \pm 2,36	-	99,50 \pm 0,87	100,50 \pm 0,50
130	88,83 \pm 2,36	-	99,50 \pm 0,87	101,00 \pm 0,50
135	88,83 \pm 2,36	-	-	101,50 \pm 0,50
140	-	-	-	102,00 \pm 0,50
145	-	-	-	102,00 \pm 0,50
150	-	-	-	102,00 \pm 0,50

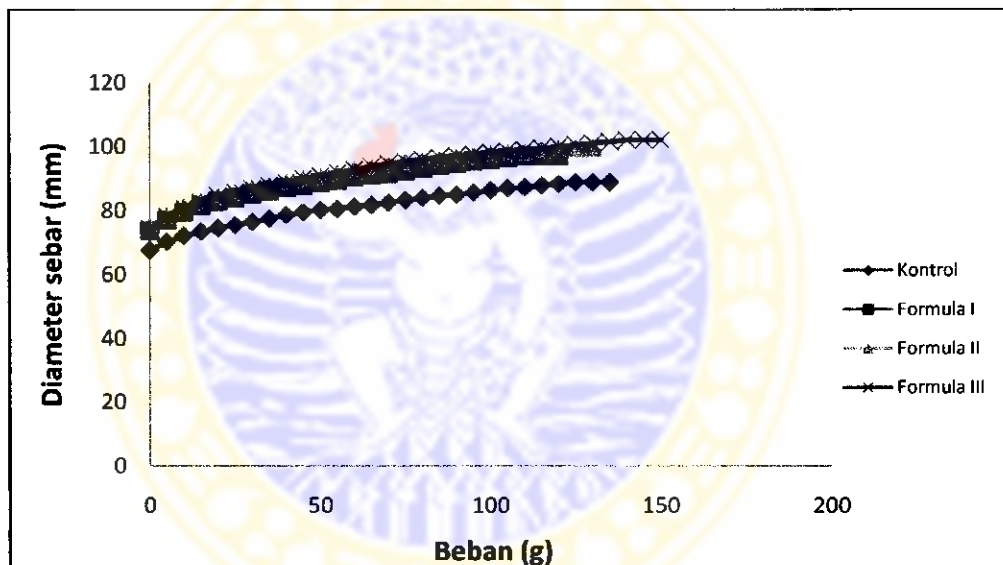
Data di atas merupakan hasil 3 kali replikasi \pm SD dari masing-masing formula

Berdasarkan hasil pengukuran daya sebar sediaan gel piroksikam di atas dibuat kurva hubungan antara diameter penyebaran (mm) terhadap beban (g). Selanjutnya ditentukan persamaan regresinya. Slope dari persamaan regresi merupakan kemampuan penyebaran sediaan. Hasil perhitungan kemampuan

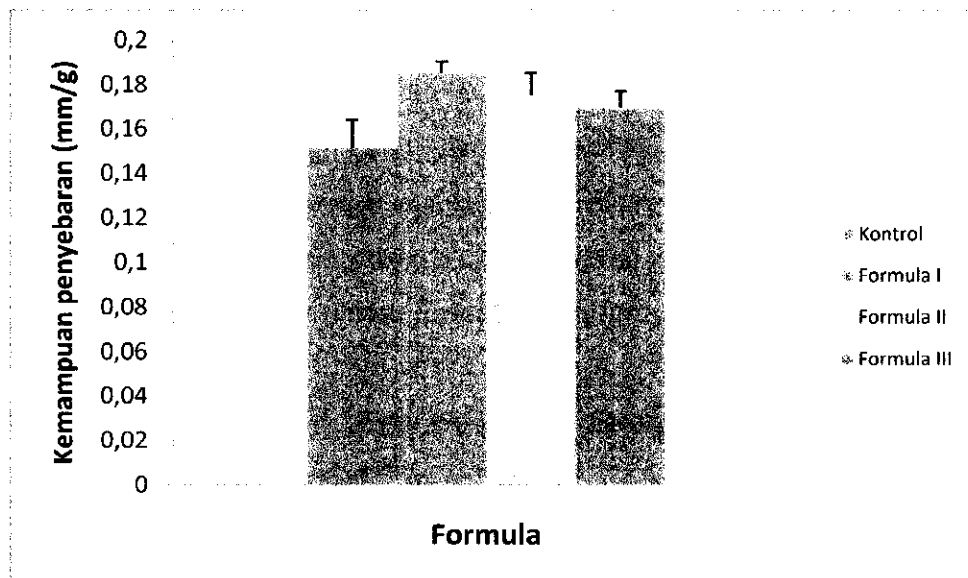
penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.9.

Tabel V.9 Hasil perhitungan kemampuan penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula

Replikasi	Kemampuan penyebaran (mm/g)			
	Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
1	0,1385	0,1906	0,1659	0,1779
2	0,1632	0,1807	0,1856	0,1667
3	0,1530	0,1849	0,1740	0,1644
Rerata ± SD	0,1516 ± 0,0123	0,1854 ± 0,0050	0,1752 ± 0,0100	0,1696 ± 0,0072

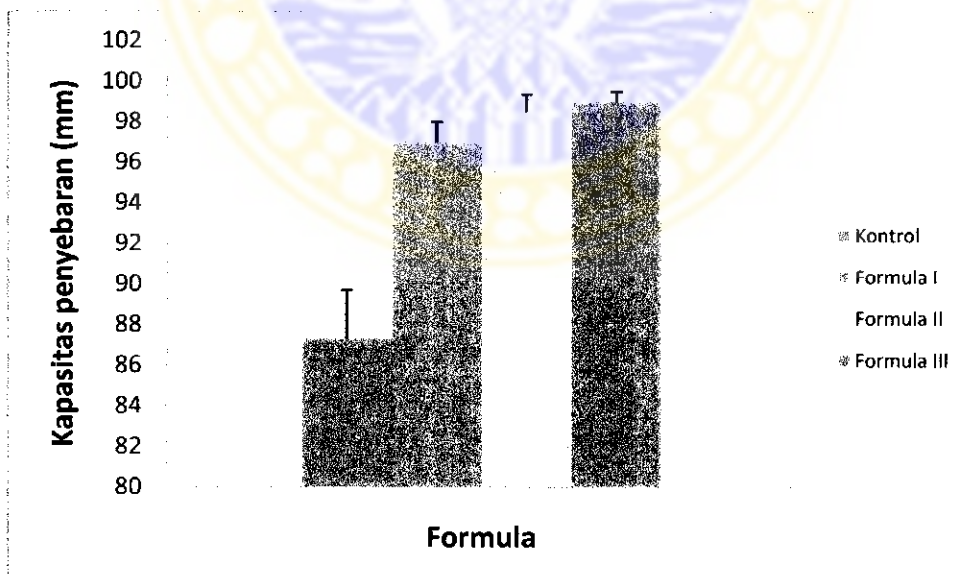


Gambar 5.7 Profil daya sebar sediaan gel piroksikam pada berbagai formula



Gambar 5.8 Histogram kemampuan penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula

Berdasarkan uji ANOVA *one way* diperoleh harga F hitung lebih besar dari F tabel. Pada uji HSD diketahui bahwa penambahan polisorbit 80 pada konsentrasi 0,5% berpengaruh pada kemampuan penyebaran sediaan sedangkan variasi konsentrasi polisorbit 80 tidak menyebabkan perbedaan bermakna pada kemampuan penyebaran sediaan gel piroksikam.

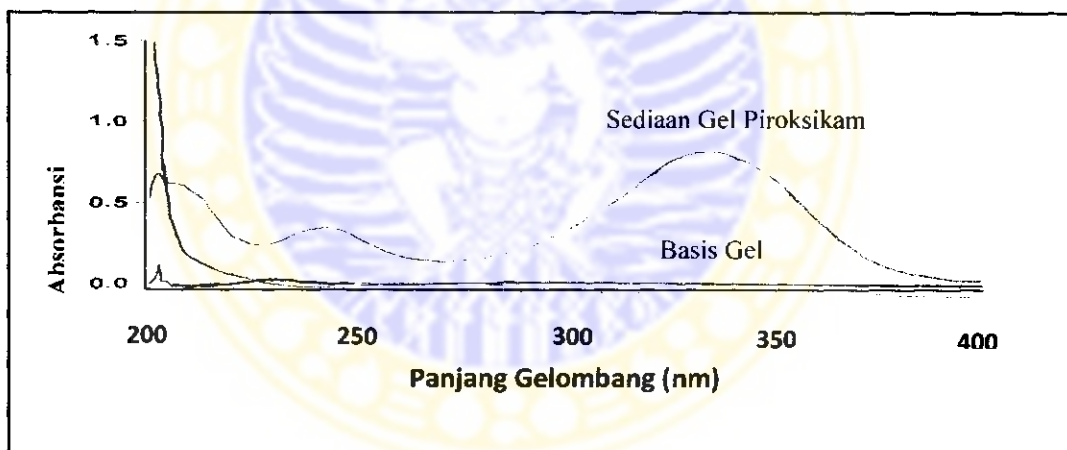


Gambar 5.9 Histogram kapasitas penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula

Berdasarkan uji ANOVA *one way* diperoleh harga F hitung lebih besar daripada F tabel. Pada uji HSD diketahui bahwa penambahan polisorbate 80 berpengaruh terhadap kapasitas penyebaran sediaan gel piroksikam dan variasi konsentrasi polisorbate 80 tidak mengakibatkan perubahan pada kapasitas penyebaran sediaan kecuali antara formula I dan formula III.

5.4.4 Hasil Pemeriksaan Pengaruh Absorbansi Basis Gel terhadap Absorbansi Sediaan Gel Piroksikam

Hasil pemeriksaan pengaruh absorbansi basis gel (digunakan blanko formula 3 replikasi 1) terhadap absorbansi sediaan gel piroksikam (digunakan sediaan gel piroksikam formula 3 replikasi 1) pada panjang gelombang 200,0-400,0 nm dapat dilihat pada gambar 5.10. Spektrum absorbansi basis kemudian dibandingkan dengan spektrum absorbansi sediaan gel piroksikam yang dipreparasi dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$. Sebagai *base line* digunakan larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$.



Gambar 5.10 Kurva absorbansi basis gel (blanko formula 3 replikasi 1) terhadap kurva absorbansi sediaan gel piroksikam (formula 3 replikasi 1)

Berdasarkan gambar 5.10 dapat diketahui bahwa absorbansi basis tidak mempengaruhi absorbansi sediaan gel piroksikam.

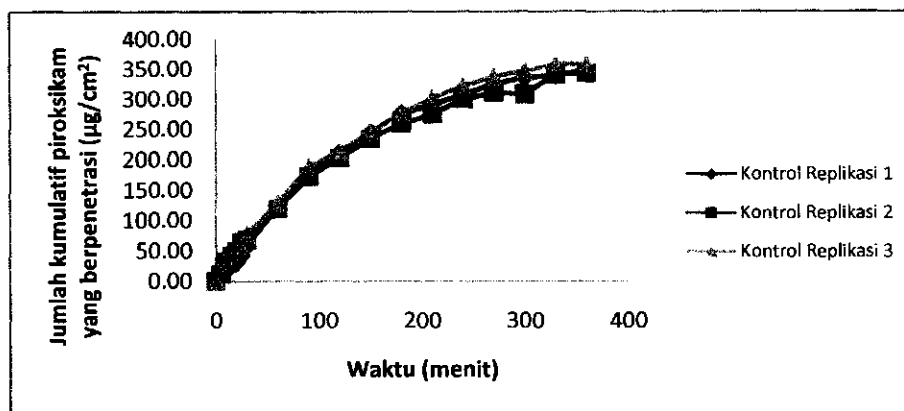
5.5 Hasil Uji Penetrasi

5.5.1 Hasil Penentuan Jumlah Kumulatif Piroksikam yang Berpenetrasi pada Berbagai Formula

Hasil penentuan jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi dari sediaan gel pada masing-masing formula dengan waktu uji 6 jam dapat dilihat pada tabel V.10, V.11, V.12 dan V.13 serta gambar 5.11, 5.12, 5.13, dan 5.14. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 3.

Tabel V.10 Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam pada kontrol yang berpenetrasi melalui membran *Millipore* dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm

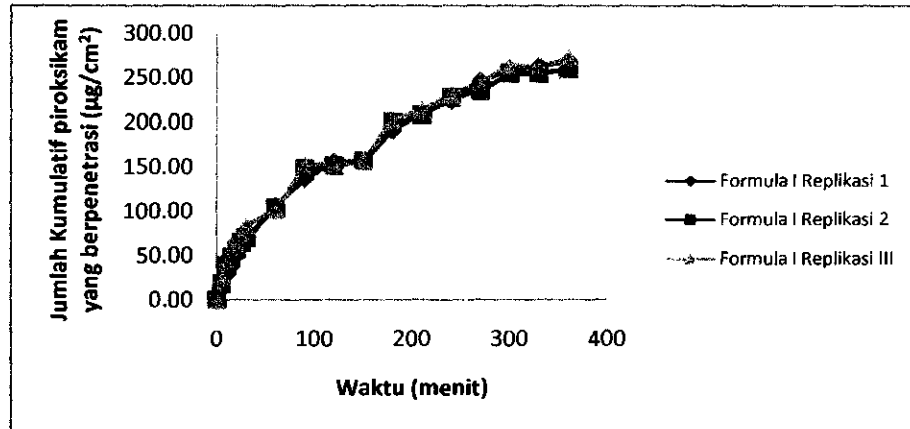
Waktu (menit)	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
	Kontrol Replikasi 1	Kontrol Replikasi 2	Kontrol Replikasi 3
0	0,00	0,00	0,00
5	9,55	11,72	24,71
10	18,60	32,11	39,03
15	25,18	41,18	46,79
20	30,94	48,87	53,85
25	42,96	63,62	56,44
30	59,91	68,77	77,85
60	123,18	118,83	128,89
90	176,83	173,13	190,17
120	212,22	203,36	214,17
150	245,87	235,54	247,23
180	277,30	260,36	277,29
210	291,30	275,56	303,17
240	309,15	300,63	322,11
270	325,18	311,36	338,36
300	336,32	308,68	347,06
330	339,87	341,08	358,38
360	348,05	342,98	358,36



Gambar 5.11 Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) pada kontrol yang berpenetrasi melalui membran *Millipore* dalam larutan dapar dengan pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm

Tabel V.11 Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam pada formula I yang berpenetrasi melalui membran *Millipore* dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm

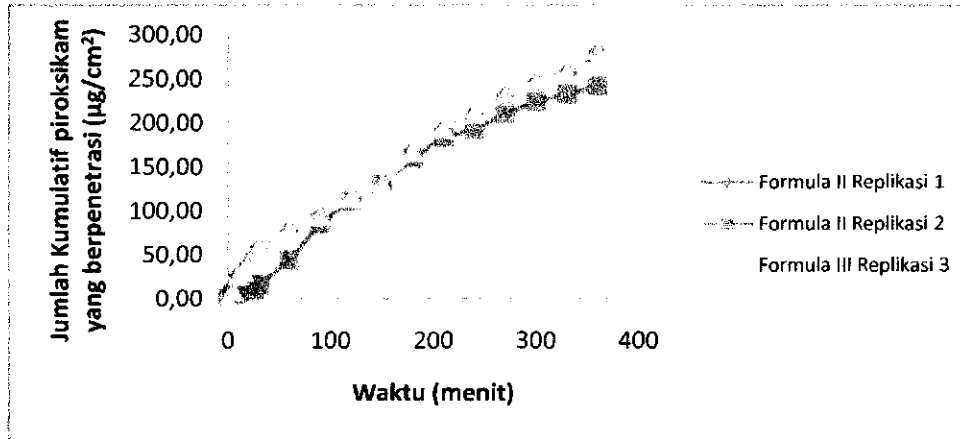
Waktu (menit)	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
	Formula I Replikasi 1	Formula I Replikasi 2	Formula I Replikasi 3
0	0,00	0,00	0,00
5	16,84	18,02	25,89
10	28,42	39,25	44,35
15	37,75	48,70	60,14
20	55,94	56,66	63,49
25	60,52	64,20	74,54
30	66,82	70,53	84,32
60	106,04	103,73	101,67
90	137,18	147,93	152,34
120	155,64	151,74	153,92
150	156,05	156,74	157,26
180	191,51	200,56	203,24
210	211,74	208,69	214,14
240	224,49	228,29	231,13
270	246,19	235,87	245,12
300	260,42	254,91	264,35
330	262,96	255,13	263,17
360	269,24	259,66	272,99



Gambar 5.12 Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) pada formula I yang berpenetrasi melalui membran *Millipore* dalam larutan dapar dengan pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm

Tabel V.12 Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam pada formula II yang berpenetrasi melalui membran *Millipore* dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm

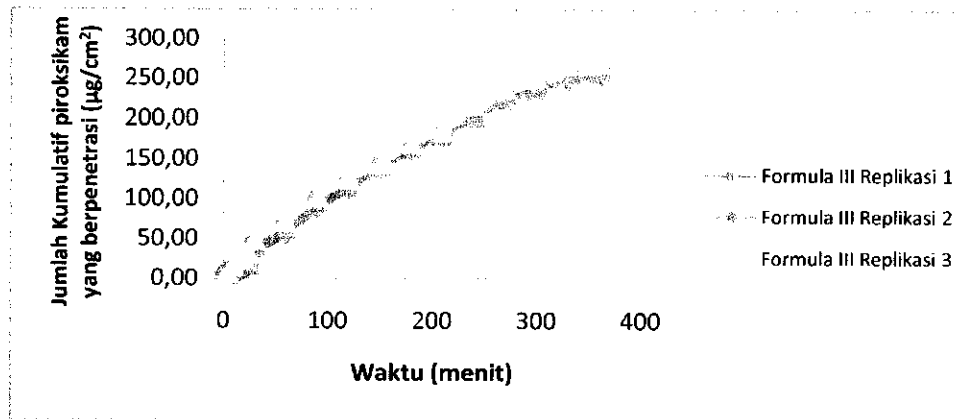
Waktu (menit)	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
	Formula II Replikasi 1	Formula II Replikasi 2	Formula II Replikasi 3
0	0,00	0,00	0,00
5	7,19	5,91	9,06
10	8,45	7,55	27,16
15	9,51	9,20	31,46
20	11,87	10,07	39,75
25	13,95	11,06	48,80
30	21,17	15,89	58,72
60	54,93	44,68	78,28
90	107,04	86,35	94,98
120	118,13	111,90	115,49
150	133,74	130,60	129,88
180	163,20	160,03	168,33
210	187,51	184,61	194,35
240	207,04	193,19	210,78
270	223,29	211,38	231,49
300	239,99	224,71	246,48
330	243,74	233,24	257,27
360	247,11	242,23	280,34



Gambar 5.13 Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) pada formula II yang berpenetrasi melalui membran *Millipore* dalam larutan dapar dengan pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm

Tabel V.13 Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam pada formula III yang berpenetrasi melalui membran *Millipore* dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
	Formula III Replikasi 1	Formula III Replikasi 2	Formula III Replikasi 3
0	0,00	0,00	0,00
5	4,83	4,44	6,90
10	5,86	8,71	16,61
15	7,59	13,33	24,75
20	10,62	17,89	24,60
25	16,04	16,88	30,74
30	32,33	40,37	49,15
60	53,71	61,03	71,18
90	87,79	97,16	102,57
120	110,40	115,33	125,32
150	136,76	139,37	143,56
180	166,84	160,03	169,36
210	178,80	177,81	184,87
240	200,20	201,07	216,66
270	224,95	223,96	237,52
300	238,52	235,45	251,99
330	246,19	250,57	267,75
360	255,40	253,02	268,80



Gambar 5.14 Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) pada formula III yang berpenetrasi melalui membran *Millipore* dalam larutan dapar dengan pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm

5.5.2 Hasil Penentuan Kecepatan Penetrasi (Fluks) Piroksikam pada Berbagai Formula

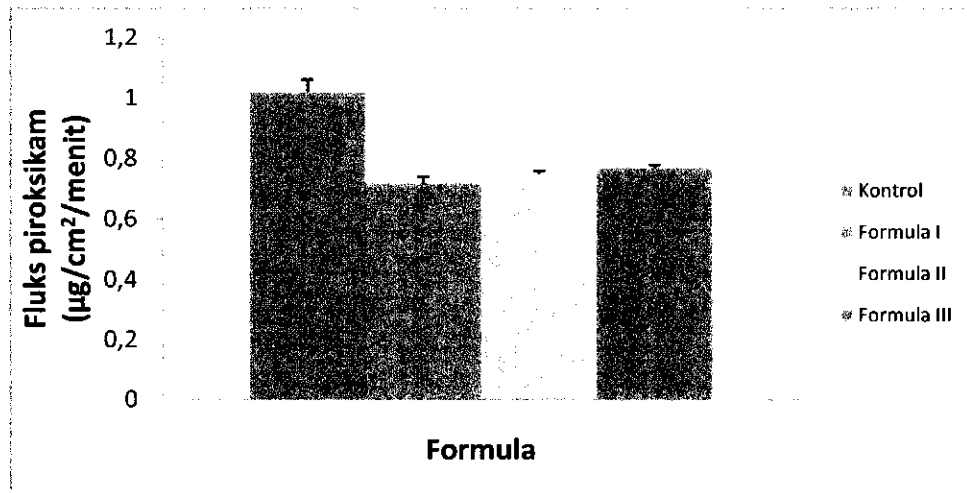
Berdasarkan data hasil penetrasi di atas, dibuat persamaan regresi antara jumlah kumulatif piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus waktu (menit) yang berpenetrasi mulai menit 0-360. Persamaan regresi hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi versus waktu dapat dilihat pada tabel V.14. Harga fluks merupakan slope dari persamaan regresi tersebut. Harga fluks dari berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.15. Histogram fluks piroksikam yang berpenetrasi dapat dilihat pada gambar 5.15

Tabel V.14 Persamaan regresi hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari berbagai formula terhadap waktu (menit)

Formula	Replikasi	Persamaan regresi
Kontrol	1	$y = 1,0503 x + 35,3343$ $r = 0,9614$
	2	$y = 0,9783 x + 43,0639$ $r = 0,9675$
	3	$y = 1,0417 x + 48,2284$ $r = 0,9670$
I	1	$y = 0,7383 x + 39,1506$ $r = 0,9746$
	2	$y = 0,7155 x + 40,4217$ $r = 0,9674$
	3	$y = 0,7097 x + 40,9016$ $r = 0,9708$
II	1	$y = 0,7651 x + 8,3468$ $r = 0,9854$
	2	$y = 0,7420 x + 5,0315$ $r = 0,9878$
	3	$y = 0,7506 x + 22,7792$ $r = 0,9933$
III	1	$y = 0,7720 x + 6,2474$ $r = 0,9913$
	2	$y = 0,7554 x + 10,6687$ $r = 0,9906$
	3	$y = 0,7829 x + 16,7564$ $r = 0,9919$

Tabel V.15 Harga fluks piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) yang berpenetrasi pada berbagai formula

Replikasi	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)			
	Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
1	1,0503	0,7383	0,7651	0,7720
2	0,9783	0,7155	0,7420	0,7554
3	1,0417	0,7097	0,7506	0,7829
Rerata \pm SD	$1,0234 \pm 0,04$	$0,7212 \pm 0,02$	$0,7526 \pm 0,01$	$0,7701 \pm 0,01$



Gambar 5.15 Histogram fluks piroksikam yang berpenetrasi pada berbagai formula

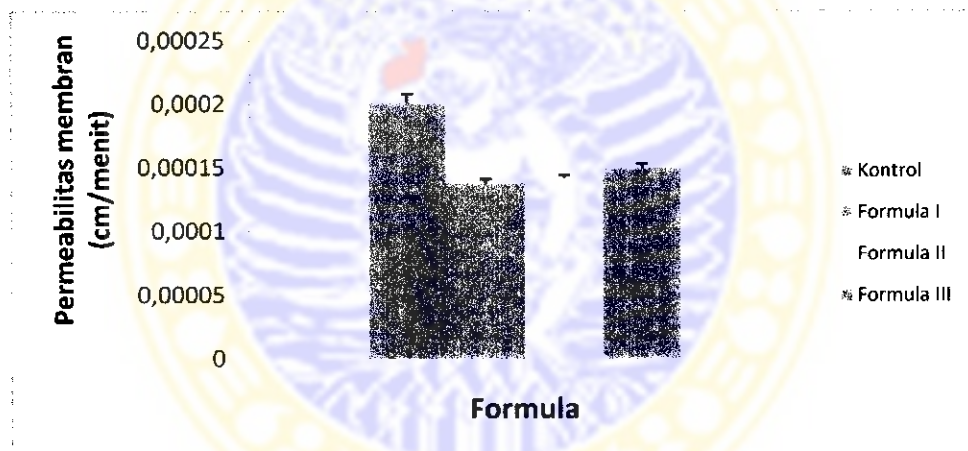
Berdasarkan uji ANOVA *one way* diperoleh harga F hitung lebih besar dari F tabel. Pada uji HSD diketahui bahwa penambahan polisorbate 80 akan menurunkan harga fluks piroksikam dan variasi konsentrasi polisorbate 80 tidak mengakibatkan perbedaan bermakna pada harga fluks piroksikam

5.5.3 Hasil Perhitungan Permeabilitas Membran

Berdasarkan hasil penentuan harga fluks diatas, dihitung harga permeabilitas membran terhadap piroksikam dengan membagi harga fluks dengan konsentrasi bahan aktif dalam sampel sel difusi. Harga permeabilitas membran terhadap piroksikam pada berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.16 dan gambar 5.16. Kadar piroksikam dalam sel difusi = 0.5% $\approx 5 \times 10^3 \mu\text{g}/\text{cm}^3$. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 5.

Tabel V.16 Harga permeabilitas membran (cm/menit) terhadap piroksikam pada sediaan gel dalam berbagai formula

Formula	Replikasi	Permeabilitas (cm/menit)	Rerata \pm SD
Kontrol	1	$2,06 \cdot 10^{-4}$	$2,01 \cdot 10^{-4} \pm 7,57 \cdot 10^{-6}$
	2	$1,92 \cdot 10^{-4}$	
	3	$2,04 \cdot 10^{-4}$	
Formula I	1	$1,41 \cdot 10^{-4}$	$1,38 \cdot 10^{-4} \pm 2,89 \cdot 10^{-6}$
	2	$1,37 \cdot 10^{-4}$	
	3	$1,35 \cdot 10^{-4}$	
Formula II	1	$1,44 \cdot 10^{-4}$	$1,42 \cdot 10^{-4} \pm 2,08 \cdot 10^{-6}$
	2	$1,40 \cdot 10^{-4}$	
	3	$1,41 \cdot 10^{-4}$	
Formula III	1	$1,51 \cdot 10^{-4}$	$1,50 \cdot 10^{-4} \pm 2,70 \cdot 10^{-6}$
	2	$1,47 \cdot 10^{-4}$	
	3	$1,53 \cdot 10^{-4}$	



Gambar 5.16 Histogram permeabilitas membran terhadap piroksikam pada sediaan gel dalam berbagai formula

Berdasarkan uji ANOVA *one way* diperoleh harga F hitung lebih besar dari F tabel. Pada uji HSD diketahui bahwa penambahan polisorbitat 80 akan menurunkan harga permeabilitas membran dan variasi konsentrasi polisorbitat 80 tidak mengakibatkan perbedaan bermakna pada harga permeabilitas membran.

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan polisorbat 80 terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dan penetrasi piroksikam dalam sediaan gel hidroksipropil metilselulosa (HPMC) 4000. Piroksikam merupakan suatu bahan obat yang sukar larut dalam air dan lipid sehingga untuk mengoptimalkan penetrasinya dibutuhkan suatu bahan yaitu *enhancer* dan dalam penelitian ini digunakan surfaktan (polisorbat 80). Polisorbat 80 dapat menurunkan tegangan permukaan antara piroksikam dengan basis pada sediaan dan antara piroksikam dengan kulit pada membran kulit. Ada 3 macam formula dengan perbedaan konsentrasi dari polisorbat 80, yaitu formula I sebesar 0,5%; formula II sebesar 1,0%; dan formula III sebesar 1,5%.

Pertama-tama dilakukan pemeriksaan kualitatif terhadap bahan-bahan yang digunakan dalam formula, yaitu piroksikam, polisorbat 80, dan HPMC. Pada pemeriksaan organoleptis piroksikam didapatkan hasil yang sesuai dengan pustaka (DepKes RI, 1995), yaitu serbuk halus berwarna putih kekuningan, tidak berbau, dan tidak berasa. Sementara untuk reaksi warna Liebermann didapatkan hasil positif berupa warna kuning yang sesuai dengan pustaka (Florey, 1986). Hasil pengamatan spektra infra merah dari piroksikam dengan teknik pellet KBr dapat dilihat pada gambar 5.1 dan gambar ini identik dengan gambar spektra infra merah piroksikam pada gambar 5.2. Selain itu diuji pula suhu lebur dengan menggunakan alat *Differential Thermal Analysis* (DTA) dan didapatkan titik lebur $199,6^{\circ}\text{C}$ yang sesuai dengan pustaka (Florey, 1986) yaitu $198-202^{\circ}\text{C}$.

Pemeriksaan kualitatif dari polisorbat 80 dilakukan dengan pemeriksaan organoleptis, berat jenis dan pH. Berdasarkan pemeriksaan organoleptis yang dilakukan, polisorbat 80 yang digunakan sudah sesuai dengan pustaka (Rowe, 2003) yaitu cairan berwarna kuning jernih seperti minyak, bau khas, rasa agak pahit, dan hangat. Untuk pemeriksaan pH diperoleh hasil 6,35 yang masuk dalam rentang pH pustaka (DepKes RI, 1995) yaitu pH 6-8 dan berat jenis sebesar $1,07\text{ g/cm}^3$ yang masuk dalam rentang berat jenis pustaka (DepKes RI, 1995) yaitu $1,06-1,09\text{ g/cm}^3$.

Hasil pemeriksaan kualitatif HPMC 4000 dapat dilihat pada tabel V.3 dan hasilnya sama dengan pustaka (The Department Health, 2002) yaitu terbentuk larutan berwarna keruh ketika dipanaskan dan akan kembali jernih setelah dingin. Hasil-hasil pemeriksaan kualitatif pada bahan penelitian membuktikan bahwa bahan-bahan yang digunakan memiliki karakteristik yang sesuai dengan pustaka.

Penentuan kurva baku piroksikam diawali dengan penentuan panjang gelombang maksimum dari piroksikam. Pada penentuan panjang gelombang maksimum didapatkan nilai 336 nm (spektranya dapat dilihat pada gambar 5.4). Selanjutnya dilakukan penentuan kurva baku piroksikam dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dan didapatkan persamaan regresi $y = 0,07697x + 0,01119$ dengan harga koefisien korelasi atau $r = 0,99994$ sehingga dapat dikatakan bahwa persamaan regresi tersebut linier karena r lebih besar dari r tabel (0,7070).

Setelah dilakukan pembuatan kurva baku piroksikam, tahapan selanjutnya dilakukan formulasi dengan empat macam formula gel. Perbedaan formula gel terletak pada konsentrasi polisorbat 80 yang digunakan, yaitu 0% (kontrol), 0,5% (formula I), 1,0% (formula II), dan 1,5% (formula III).

Uji homogenitas dan reproduibilitas dari sediaan gel piroksikam dilakukan dengan cara mengambil beberapa cuplikan pada setiap replikasi dari tiap formula. Data selengkapnya dapat dilihat pada tabel V.5. Berdasarkan hasil tersebut dapat dilihat bahwa sediaan gel piroksikam yang dibuat bersifat homogen karena memiliki $\%KV \leq 6\%$. Selain itu diperoleh $\%KV$ antarreplikasi dalam satu formula ≤ 6 . Dengan demikian dapat dikatakan bahwa sediaan yang dibuat reproduisibel.

Tahap selanjutnya dilakukan pemeriksaan fisikokimia dan uji penetrasi terhadap sediaan gel piroksikam. Pada beberapa hasil uji akan dilakukan uji analisa statistik dengan metode analisis varian (ANOVA) *one way* dengan derajat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) untuk melihat ada tidaknya perbedaan bermakna antarformula dengan membandingkan harga F hitung dengan F tabel. Apabila F hitung lebih besar daripada F tabel berarti terdapat perbedaan bermakna antarformula minimal satu pasang data sehingga akan dilanjutkan dengan uji *Honestly Significant Difference* atau HSD untuk mengetahui data mana yang berbeda bermakna.

Pada pemeriksaan organoleptis sediaan gel piroksikam didapatkan bahwa sediaan kontrol memiliki bentuk gel setengah padat, lembut, berwarna putih agak kuning pudar dan tidak berbau. Sementara pada formula I, II, dan III didapatkan suatu bentuk gel agak encer, lembut dan berwarna putih kekuningan. Warna kuning dari sediaan disebabkan karena adanya piroksikam yang berwarna putih kekuningan dan warna kuning akan semakin jelas pada formula I, II, dan III karena adanya penambahan polisorbat 80 yang berwarna kuning jernih. Bentuk sediaan formula I, II, dan III tidak sepadat formula kontrol karena adanya penambahan polisorbat 80 menyebabkan sediaan menjadi lebih encer.

Pada pengukuran pH sediaan piroksikam diperoleh pH sediaan kontrol sebesar $4,96 \pm 0,03$, formula I sebesar $5,02 \pm 0,01$, formula II sebesar $5,03 \pm 0,01$, dan formula III sebesar $5,04 \pm 0,02$. Nilai pH pada seluruh sediaan masuk pada rentang pH kulit yaitu 4,5-6,5 sehingga sediaan diharapkan tidak menimbulkan iritasi pada kulit. Dari hasil uji ANOVA diperoleh harga F hitung (15,698) yang berarti lebih besar dari F tabel (4,07). Pada uji HSD didapatkan perbedaan bermakna antara kontrol dengan formula I, II, dan III sedangkan antarformula tidak menimbulkan perbedaan yang bermakna. Hal ini disebabkan karena penambahan polisorbat 80 yang bersifat lebih basa daripada bahan pembentuk gel lainnya akan meningkatkan pH sediaan. Peningkatan kadar polisorbat 80 pada tiap formula tidak memberikan perbedaan nilai pH karena dimungkinkan jumlah yang ditambahkan tidak cukup untuk menaikkan pH sediaan.

Pada pengukuran daya sebar sediaan gel piroksikam dapat diketahui kemampuan dan kapasitas penyebaran sediaan. Kemampuan penyebaran sediaan menggambarkan besarnya penyebaran suatu sediaan persatuan beban. Kemampuan penyebaran yang diperoleh untuk kontrol adalah $0,1516 \pm 0,0123$ mm/g, formula I adalah $0,1854 \pm 0,0050$ mm/g, formula II adalah $0,1752 \pm 0,0100$ mm/g, dan untuk formula III adalah $0,1696 \pm 0,0072$ mm/g. Berdasarkan hasil uji ANOVA diperoleh harga F hitung (7,349) yang berarti lebih besar dari F tabel. Pada uji HSD didapatkan perbedaan bermakna antara kontrol dengan formula I sehingga penambahan polisorbat 80 pada konsentrasi 0,5% akan mempengaruhi kemampuan penyebaran sediaan sedangkan antarformula tidak mengakibatkan perbedaan yang bermakna pada kemampuan penyebaran sediaan.

Pada pengukuran kapasitas penyebaran diperoleh diameter penyebaran kontrol adalah $87,33 \pm 2,02$ mm, untuk formula I adalah $97,00 \pm 1,00$ mm, untuk formula II adalah $98,50 \pm 0,87$ mm, dan untuk formula III adalah $99,00 \pm 0,50$ mm. Dari hasil uji ANOVA diperoleh harga F hitung (55,923) yang berarti lebih besar dari F tabel. Pada uji HSD didapatkan perbedaan bermakna antara kontrol dengan formula I, II, dan III sedangkan variasi konsentrasi polisorbitat 80 tidak menimbulkan perbedaan bermakna kecuali antara formula I dan formula III. Penambahan polisorbitat 80 akan mengakibatkan kenaikan kapasitas penyebaran. Hal ini disebabkan sifat fisik dari polisorbitat 80 yang menyerupai minyak dan bersifat licin sehingga penambahan bahan ini pada sediaan mengakibatkan kapasitas penyebaran semakin besar.

Tahapan akhir yang dilakukan dari penelitian ini adalah uji penetrasi piroksikam menembus membran *Millipore* yang diimpregnasi dengan isopropil miristat. Membran yang digunakan merupakan membran sintetik sebagai membran tiruan. Tujuan dari impregnasi ini adalah untuk memperoleh kondisi membran yang meniru kondisi lipid dari kulit. Kulit merupakan suatu susunan membran yang bersifat lipid bilayer yang terdiri atas lipoprotein sehingga kulit memiliki sifat lipofil dan hidrofil. Oleh karena itu membran diimpregnasi dengan larutan isopropil miristat yang bersifat lipofil. Dari hasil uji penetrasi akan diperoleh harga fluks piroksikam dan kemudian akan didapatkan harga permeabilitas membran. Harga rerata fluks untuk masing-masing formula adalah : kontrol sebesar $1,02 \pm 0,04$, formula I sebesar $0,72 \pm 0,02$, formula II sebesar $0,75 \pm 0,01$, dan formula III sebesar $0,77 \pm 0,01$. Berdasarkan uji ANOVA diperoleh harga F hitung (110,609) yang berarti lebih besar dari F tabel. Pada uji HSD didapatkan perbedaan bermakna antara kontrol dengan formula I, II, dan III sedangkan antarformula tidak didapatkan perbedaan bermakna.

Pada perhitungan permeabilitas membran diperoleh harga rerata permeabilitas untuk kontrol sebesar $2,05 \cdot 10^{-4} \pm 7,86 \cdot 10^{-6}$, untuk formula I sebesar $1,44 \cdot 10^{-4} \pm 3,02 \cdot 10^{-6}$, formula II sebesar $1,51 \cdot 10^{-4} \pm 2,33 \cdot 10^{-6}$, dan untuk formula III sebesar $1,54 \cdot 10^{-4} \pm 2,77 \cdot 10^{-6}$. Dari hasil uji ANOVA diperoleh harga F hitung (110,609) yang berarti lebih besar dari F tabel. Pada uji HSD didapatkan perbedaan bermakna antara kontrol dengan formula I, II, dan III

sedangkan antarformula tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Dengan demikian penambahan polisorbate 80 akan mengakibatkan penurunan harga fluks piroksikam dan permeabilitas membran.

Sistem gel yang dibentuk oleh HPMC merupakan sistem gel yang rumit dan kompleks sehingga menyulitkan pelepasan piroksikam dari basis HPMC tersebut. Adanya polisorbate 80 dalam formula yang bertindak sebagai surfaktan justru membuat pelepasan piroksikam dari basis gel semakin sulit. Hal ini diduga karena mekanisme surfaktan yang menurunkan tegangan permukaan antara bahan obat dengan basis membuat ikatan antara piroksikam dengan basis semakin kuat dalam struktur gel kompleks yang dibentuk oleh HPMC sehingga piroksikam terjebak di dalam basis gel tersebut dan jumlah piroksikam yang berpenetrasi semakin menurun. Selain itu penggunaan polisorbate 80 pada kadar 0,5; 1,0; dan 1,5% dapat meningkatkan densitas dari sediaan tersebut. Dengan meningkatnya densitas berarti membuat sediaan akan bersifat semakin viskus atau kental sehingga ikatan basis yang semakin kompak akan menyulitkan penetrasi dari piroksikam. Oleh karena itu perlu diteliti menggunakan *gelling agent* atau basis lain yang tidak kompleks

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa penambahan polisorbate 80 pada konsentrasi 0,5; 1,0; dan 1,5% akan menurunkan penetrasi piroksikam (0,5%) dari sediaan gel hidroksipropil metilselulosa sehingga tidak dapat ditentukan kadar polisorbate 80 yang optimal.

7.2 Saran

Dilakukan penggantian basis gel hidroksipropil metilselulosa dengan *gelling agent* atau basis lain yang tidak kompleks sehingga dapat meningkatkan penetrasi piroksikam.



DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V., 1998. *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*, Washington D.C: American Pharmaceutical Association (AphA), p. 201-212
- Ansel, H.C., 1985. *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed, Philadelphia: Lea and Febiger, p. 201-294
- Aulton, M.E., 1988. *Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design*, Edinburgh: Churchill Livingstone, p. 385-386, 389-402
- Banker, G.S., Rhodes, C.T., 1979. *Modern Pharmaceutics*, New York: Marcel Dekker Inc., p.85-94
- Barnett, G., 1957. Emollient Cream and Lotions. In: Sagari, E., *Cosmetics Science and Technology*, New York: Interscience Publisher, Inc., p. 99-102
- Barry, B.W., 1983. *Dermatological Formulation, Percutaneous, Absorption*, Vol.18, New York: Marcel Dekker Inc., p.1-33, 49-67, 95-116, 234-255, 396-400
- Barry, B.W., 1988. Topical Preparation. In: Aulton, M. E. (Ed). *Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design*, Edinburgh: Churchill Livingstone, p. 381-411
- Carter, S.J., 1975. *Dispensing for Pharmaceutical Students*, Ed. 12th, London: Pitman Medical Publishing Co. Ltd, p. 214, 224
- Cooper and Gun's, 1975. *Dispensing for Pharmaceutical Students*, 12th edition, Pennsylvania: Mack Publishing Co., p.214-218
- Departemen Kesehatan RI, 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Jakarta: Departemen Kesehatan RI, hal 551, 584, 683, 713
- Devleeschouwer, M.J. and Siquet F., 2001. Stability Control: Microbiological Tests. In: Barel, A.O., Paye, M., and Maibach, H., I. (Eds). *Handbook of Cosmetic Science and Technology*, New York: Marcel Dekker, Inc., p.781-792
- Dianti, U., 2000. Uji Mutu Fisik dan Efektivitas Sediaan Minyak Cengkeh dalam Basis Salep Serap, Krim O/W dan Krim W/O. *Skripsi*, Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
- Florey, K., 1986. *Analytical Profiles of Drug Substances*, Vol. 15, Orlando, Florida: Academic Press Inc., p.509-530
- Ganiswara, S. G., 1995. *Farmakologi dan Terapi*, Edisi IV, Jakarta: Bagian Farmakologi FKUI, hal 207-209, 219

- Harry, R.G., 1973. *Harry's Cosmeticology*, 6th edition, London: Chemical Publishing Co. Inc., p. 1-10, 64-67, 609-617
- Hendradi, E. 1995. Kinetika dan Mekanisme Transport Beberapa Antihistamin Melewati Membran Lipid. *Tesis*, Yogyakarta, hal 37-38, 45-50, 78-79
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Edisi ke-3, (Terjemahan : Siti Suyatmi), Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia, hal 1091-1096
- Lorenzo, A., 2003. *Effect of Surfactant on Gel Behavior*, <http://pt.wkhealth.com/pt/re/ddd/abstract.00137696-200301020-00001.htm>. 10 Februari 2007
- Lund, W., 1994. *The Pharmaceutical Codex, Principles and Practice of Pharmaceutics*, 12th edition, London: The Pharmaceutical Press, p.136-150
- Malick, A.W., Smith, R.E., 1982. *Topical Drug-Delivery Systems (Skin)*, Intervensi : Banker, G.S, Chalmers, R.K. (eds), *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, Philadelphia, Toronto: B. Lippincott Company, p. 279-294
- Martin, A., dkk, 1993. *Farmasi Fisik: Dasar-dasar Kimia Fisik dalam Ilmu Farmasetik*, Edisi Ketiga, (Terjemahan : Yoshita), Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia, hal 827-849, 867-868, 888-896, 1170-1183
- McEvoy, G.K., 1999. *American Hospital Formulary Service Drug Information*, Vol.4, USA: American Society of Health System, p.2252-2253
- Primadiati Rachmi, D.R., 2001. *Kecantikan, Kosmetika, dan Estetika*, Jakarta: PT.Gramedia Pustaka Utama, hal 49-66
- Reynolds, J.E.F., 1992. Prashad AB. *Martindale's The Extra Pharmacopeia*, 30th edition, London: The Pharmaceutical Press, p.30-31
- Ritschel, W.A., 1986. *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, 3rd edition, Cincinnati: Drug Intelligence Publication Inc., p. 63-69, 448
- Shargel, L., Andrew, B.C., 1988. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi II, (Terjemahan : Fasich dan Siti Sjamsiah), Surabaya: Airlangga University Press, hal 85-104
- Siswandono dan Soekardjo, B., 1995. *Kimia Medisinal*, Surabaya: Airlangga University Press, hal 107-110
- Sweetman, 2005. *Martindale The Complete Drug Reference*, Ed. 34th, London: Pharmaceutical Press (PhP), p.1415

The Department of Health, 2002. *British Pharmacopeia*, Vol.2, London: The Stationery Office, p.320-321, 757

The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2002. *The Official Compendia of Standards, The United States Pharmacopeia XXV and The National Formulary XIX*, Philadelphia, p. 2011, 2018

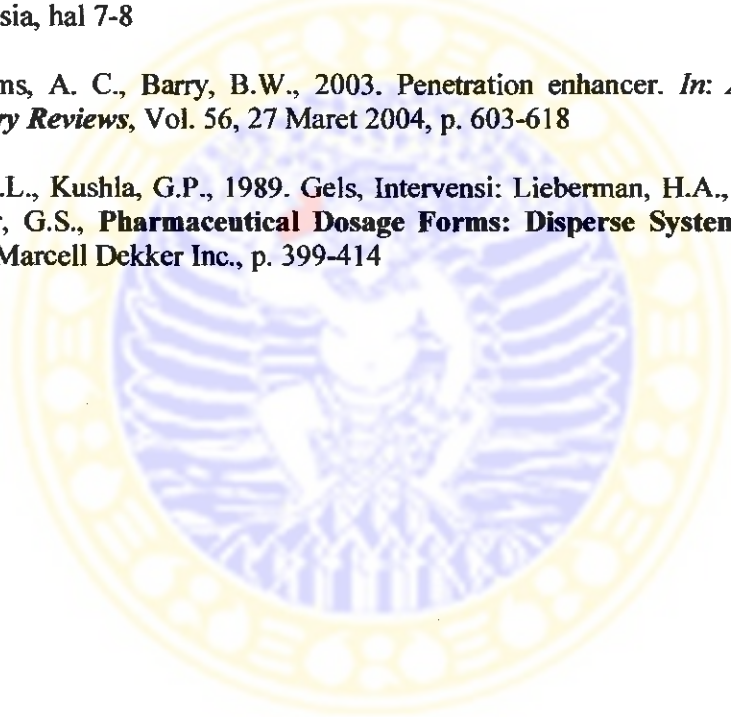
Wade, A. And Weller, P.J., 1994. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2nd edition, London: The Pharmaceutical Press, p. 47, 310, 355, 411

Wasitaatmadja, S.M., 1999. Anatomi kulit. *Dalam: Djuanda, A. (Ed). Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*, Edisi Ketiga, Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, hal 3-5

Wasitaatmadja S.M., 1999. Faal kulit. *Dalam: Djuanda, A. (Ed). Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*, Edisi Ketiga, Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, hal 7-8

Williams, A. C., Barry, B.W., 2003. Penetration enhancer. *In: Advance Drug Delivery Reviews*, Vol. 56, 27 Maret 2004, p. 603-618

Zatz, J.L., Kushla, G.P., 1989. Gels, Intervensi: Lieberman, H.A., Rieger, M.M., Banker, G.S., *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, vol.2, New York: Marcell Dekker Inc., p. 399-414



LAMPIRAN 1

Hasil Pengukuran Homogenitas Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula

12. Kontrol

Replikasi	Cuplikan	Penimbangan (mg)	Absorbansi
1	1	51,8	0,8425
	2	52,3	0,8442
	3	51,9	0,8419
2	1	50,9	0,8211
	2	50,7	0,7945
	3	51,0	0,7987
3	1	51,2	0,8105
	2	51,6	0,8094
	3	51,5	0,8203

Replikasi	Cuplikan	Konsentrasi (%)	Rerata ± SD; KV *	Rerata antarreplikasi
1	1	83,40	83,12 ± 0,32; 0,38	81,75 ± 1,18; 1,45
	2	82,77		
	3	83,18		
2	1	82,69	81,08 ± 1,40; 1,72	
	2	80,29		
	3	80,25		
3	1	81,13	81,06 ± 0,63; 0,78	
	2	80,39		
	3	81,65		

* Data merupakan hasil rerata 3 kali sampling pada tiap tempat yang berbeda ± SD

2. Formula I

Replikasi	Cuplikan	Penimbangan (mg)	Absorbansi
1	1	50,5	0,8311
	2	50,7	0,8290
	3	50,5	0,8361
2	1	50,3	0,8013
	2	50,3	0,8159
	3	50,6	0,8381
3	1	51,5	0,8405
	2	50,8	0,8469
	3	50,8	0,8303

Replikasi	Cuplikan	Konsentrasi (%)	Rerata \pm SD; KV *	Rerata antarreplikasi
1	1	84,37	84,36 \pm 0,53; 0,63	83,97 \pm 0,64; 0,76
	2	83,83		
	3	84,89		
2	1	81,63	83,23 \pm 1,65; 1,98	
	2	83,14		
	3	84,93		
3	1	83,69	84,32 \pm 1,01; 1,20	
	2	85,49		
	3	83,79		

* Data merupakan hasil rerata 3 kali sampling pada tiap tempat yang berbeda \pm SD

3. Formula II

Replikasi	Cuplikan	Penimbangan (mg)	Absorbansi
1	1	50,8	0,8442
	2	50,7	0,8245
	3	50,2	0,8224
2	1	50,8	0,8270
	2	50,8	0,8324
	3	50,4	0,8215
3	1	50,1	0,8227
	2	51,6	0,8377
	3	51,5	0,8178

Replikasi	Cuplikan	Konsentrasi (%)	Rerata \pm SD; KV *	Rerata antarreplikasi
1	1	85,12	84,16 \pm 0,89; 1,06	83,59 \pm 0,61; 0,73
	2	83,37		
	3	83,98		
2	1	83,46	83,67 \pm 0,30; 0,35	
	2	84,01		
	3	83,55		
3	1	84,18	82,94 \pm 1,42; 1,71	
	2	83,24		
	3	81,39		

* Data merupakan hasil rerata 3 kali sampling pada tiap tempat yang berbeda \pm SD

4. Formula III

Replikasi	Cuplikan	Penimbangan (mg)	Absorbansi
1	1	50,9	0,8038
	2	50,7	0,7919
	3	50,8	0,8089
2	1	50,1	0,8012
	2	50,3	0,7897
	3	50,4	0,7974
3	1	50,9	0,8110
	2	50,4	0,8019
	3	50,5	0,8045

Replikasi	Cuplikan	Konsentrasi (%)	Rerata ± SD; KV *	Rerata antarreplikasi
1	1	80,92	80,85 ± 0,80; 0,99	81,20 ± 0,38; 0,47
	2	80,02		
	3	81,61		
2	1	81,95	81,15 ± 0,76; 0,94	
	2	80,43		
	3	81,07		
3	1	81,66	81,61 ± 0,07; 0,09	
	2	81,53		
	3	81,64		

* Data merupakan hasil rerata 3 kali sampling pada tiap tempat yang berbeda ± SD

Perlakuan sampel : 50 mg sediaan (mengandung 0,5% piroksikam) ≈ 25 ppm + isopropanol ad 10 mL → ambil 3 mL + dapar ad 6 mL → (ukur serapan) ≈ 12,5 ppm

Contoh perhitungan : data diambil dari kontrol replikasi 1 cuplikan 1

Penimbangan : 51,8 mg → piroksikam = 0,2590 mg/ 10 mL ≈ 25,90 ppm

Dalam 6 ml = $\frac{3}{6} \times 25,90 \text{ ppm} = 12,95 \text{ ppm}$

Absorbansi = 0,8425 → $y = 0,07697x + 0,01119$

$0,8425 = 0,07697x + 0,01119$

$x = 10,80 \text{ ppm} \rightarrow \frac{10,80}{12,95} \times 100\% = 83,40\%$

LAMPIRAN 2

**Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai
Formula**

1. Kontrol

Beban (gram)	Diameter (mm)			Rerata \pm SD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
0	68,0	69,0	66,0	67,67 \pm 1,53
5	71,0	72,0	68,0	70,33 \pm 2,08
10	73,0	73,5	70,0	72,17 \pm 1,89
15	74,5	74,5	71,5	73,50 \pm 1,73
20	75,5	76,0	72,5	74,67 \pm 1,89
25	76,5	77,0	73,0	75,50 \pm 2,18
30	77,5	78,0	74,0	76,50 \pm 2,18
35	78,0	79,0	75,5	77,50 \pm 1,80
40	79,5	80,0	76,5	78,67 \pm 1,89
45	80,0	81,0	77,5	79,50 \pm 1,80
50	80,5	82,0	78,0	80,17 \pm 2,02
55	81,0	82,5	78,0	80,50 \pm 2,29
60	82,0	83,5	78,5	81,33 \pm 2,57
65	82,0	84,0	79,5	81,83 \pm 2,25
70	83,0	84,5	80,0	82,50 \pm 2,29
75	84,0	85,0	81,0	83,33 \pm 2,08
80	84,5	86,0	81,5	84,00 \pm 2,29
85	85,0	87,0	82,0	84,67 \pm 2,52
90	85,0	87,5	82,5	85,00 \pm 2,50
95	85,5	88,0	83,5	85,67 \pm 2,25
100	86,0	88,5	84,5	86,33 \pm 2,02
105	86,5	89,5	85,0	87,00 \pm 2,29
110	87,0	89,5	85,5	87,33 \pm 2,02
115	87,0	90,5	86,0	87,83 \pm 2,36
120	87,5	91,0	86,5	88,33 \pm 2,36
125	88,0	91,5	87,0	88,83 \pm 2,36
130	88,0	91,5	87,0	88,83 \pm 2,36
135	88,0	91,5	87,0	88,83 \pm 2,36

2. Formula I

Beban (gram)	Diameter (mm)			Rerata \pm SD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
0	73,0	74,0	74,0	73,67 \pm 0,58
5	76,0	77,0	78,0	77,00 \pm 1,00
10	77,5	80,0	81,0	79,50 \pm 1,80
15	80,0	82,0	83,0	81,67 \pm 1,53
20	81,0	83,5	84,5	83,00 \pm 1,80
25	82,0	84,5	85,5	84,00 \pm 1,80
30	83,0	85,5	87,0	85,17 \pm 2,02
35	84,0	86,5	88,0	86,17 \pm 2,02
40	85,0	87,5	89,0	87,17 \pm 2,02
45	86,0	88,0	89,5	87,83 \pm 1,76
50	87,0	89,0	90,0	88,67 \pm 1,53
55	88,0	89,5	91,0	89,50 \pm 1,50
60	89,0	90,0	92,0	90,33 \pm 1,53
65	89,5	91,0	92,5	91,00 \pm 1,50
70	90,0	91,5	93,0	91,50 \pm 1,50
75	90,5	92,5	94,0	92,33 \pm 1,76
80	91,5	93,0	95,0	93,17 \pm 1,76
85	92,5	94,0	95,5	94,00 \pm 1,50
90	93,5	94,5	96,0	94,67 \pm 1,26
95	94,5	95,5	96,5	95,50 \pm 1,00
100	95,0	96,0	97,0	96,00 \pm 1,00
105	95,5	96,5	97,5	96,50 \pm 1,00
110	96,0	97,0	98,0	97,00 \pm 1,00
115	96,0	97,0	98,0	97,00 \pm 1,00
120	96,0	97,0	98,0	97,00 \pm 1,00

3. Formula II

Beban (gram)	Diameter (mm)			Rerata \pm SD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
0	75,0	76,0	74,0	75,00 \pm 1,00
5	78,0	79,0	78,0	78,33 \pm 0,58
10	80,5	81,5	81,5	81,17 \pm 0,58
15	82,0	83,5	83,0	82,83 \pm 0,76
20	84,0	84,5	84,5	84,33 \pm 0,29
25	85,5	86,0	86,0	85,83 \pm 0,29
30	87,0	87,0	87,0	87,00 \pm 0,00
35	88,0	88,0	88,0	88,00 \pm 0,00
40	89,0	89,0	89,0	89,00 \pm 0,00
45	89,5	90,0	90,0	89,83 \pm 0,29
50	90,0	91,0	91,0	90,67 \pm 0,58
55	91,0	92,0	92,0	91,67 \pm 0,58
60	92,0	93,0	93,0	92,67 \pm 0,58
65	93,0	94,0	93,5	93,50 \pm 0,50
70	94,0	95,0	94,0	94,33 \pm 0,58
75	94,5	96,0	94,5	95,00 \pm 0,87
80	95,0	96,5	95,0	95,50 \pm 0,87
85	95,5	97,0	95,5	95,83 \pm 1,04
90	96,0	97,5	96,0	96,50 \pm 0,87
95	96,5	98,0	96,5	97,00 \pm 0,87
100	97,0	98,5	97,0	97,50 \pm 0,87
105	97,5	99,0	97,5	98,00 \pm 0,87
110	98,0	99,5	98,0	98,50 \pm 0,87
115	98,5	100,0	98,5	99,00 \pm 0,87
120	99,0	100,5	99,0	99,50 \pm 0,87
125	99,0	100,5	99,0	99,50 \pm 0,87
130	99,0	100,5	99,0	99,50 \pm 0,87

4. Formula III

Beban (gram)	Diameter (mm)			Rerata \pm SD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
0	75,0	74,0	74,0	74,33 \pm 0,58
5	77,0	79,5	78,0	78,17 \pm 1,26
10	79,0	82,0	81,5	80,83 \pm 1,61
15	81,0	83,5	83,5	82,67 \pm 1,44
20	83,0	85,5	85,5	84,67 \pm 1,44
25	84,0	86,5	86,5	85,67 \pm 1,44
30	85,0	88,0	87,5	86,83 \pm 1,61
35	86,0	89,0	88,5	87,83 \pm 1,61
40	87,0	90,0	89,5	88,83 \pm 1,61
45	88,5	91,0	90,5	90,00 \pm 1,32
50	89,0	92,0	91,5	90,83 \pm 1,61
55	90,0	93,0	92,5	91,83 \pm 1,61
60	91,0	94,0	93,5	92,83 \pm 1,61
65	92,0	95,0	94,5	93,83 \pm 1,61
70	93,0	96,0	95,0	94,67 \pm 1,53
75	94,0	96,5	95,5	95,33 \pm 1,26
80	95,0	97,0	96,0	96,00 \pm 1,00
85	96,0	97,5	96,5	96,67 \pm 0,76
90	96,5	98,0	97,0	97,17 \pm 0,76
95	97,0	98,5	97,5	97,67 \pm 0,76
100	97,5	99,0	98,0	98,17 \pm 0,76
105	98,0	99,5	98,5	98,67 \pm 0,76
110	98,5	99,5	99,0	99,00 \pm 0,50
115	99,0	100,0	99,5	99,50 \pm 0,50
120	99,5	100,5	100,0	100,00 \pm 0,50
125	100,0	101,0	100,5	100,50 \pm 0,50
130	100,5	101,5	101,0	101,00 \pm 0,50
135	101,0	102,0	101,5	101,50 \pm 0,50
140	101,5	102,5	102,0	102,00 \pm 0,50
145	101,5	102,5	102,0	102,00 \pm 0,50
150	101,5	102,5	102,0	102,00 \pm 0,50

LAMPIRAN 3**Hasil Uji Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel pada Berbagai Formula****12. Kontrol Replikasi 1**

Waktu (menit)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Jumlah dalam 500 mL (μg)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0209	0,13	63,08	9,55
10	0,0300	0,24	122,82	18,60
15	0,0365	0,33	166,27	25,18
20	0,0421	0,40	204,29	30,94
25	0,0540	0,56	283,60	42,96
30	0,0708	0,77	395,51	59,91
60	0,1345	1,60	813,18	123,18
90	0,1878	2,29	1167,43	176,83
120	0,2220	2,74	1401,07	212,22
150	0,2638	3,16	1623,22	245,87
180	0,2836	3,54	1830,70	277,30
210	0,2951	3,69	1923,10	291,30
240	0,3104	3,89	2040,93	309,15
270	0,3237	4,06	2146,77	325,18
300	0,3319	4,17	2220,33	336,32
330	0,3323	4,17	2243,77	339,87
360	0,3374	4,24	2297,76	348,05

2. Kontrol Replikasi 2

Waktu (menit)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Jumlah dalam 500 mL (μg)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0231	0,15	77,37	11,72
10	0,0437	0,42	211,96	32,11
15	0,0526	0,54	271,89	41,18
20	0,0600	0,63	322,65	48,87
25	0,0745	0,82	420,01	63,62
30	0,0791	0,88	454,00	68,77
60	0,1293	1,53	784,52	118,83
90	0,1833	2,24	114,98	173,13
120	0,2123	2,61	1342,54	203,36
150	0,2549	3,01	1554,97	235,54
180	0,2659	3,31	1718,85	260,36
210	0,2788	3,48	1819,20	275,56
240	0,3016	3,77	1984,69	300,63
270	0,3096	3,88	2055,52	311,36
300	0,3039	3,80	2037,88	308,68
330	0,3339	4,19	2251,78	341,08
360	0,3326	4,18	2264,29	342,98

3. Kontrol Replikasi 3

Waktu (menit)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Jumlah dalam 500 mL (μg)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0363	0,33	163,12	24,71
10	0,0506	0,51	257,64	39,03
15	0,0581	0,61	308,92	46,79
20	0,0648	0,70	355,49	53,85
25	0,0669	0,72	372,62	56,44
30	0,0881	1,00	513,95	77,85
60	0,1392	1,66	850,89	128,89
90	0,2002	2,46	1255,47	190,17
120	0,2227	2,75	1413,91	214,17
150	0,2793	3,16	1632,21	247,23
180	0,2823	3,52	1830,60	277,29
210	0,3059	3,83	2001,51	303,17
240	0,3222	4,04	2126,54	322,11
270	0,3356	4,21	2233,79	338,36
300	0,3412	4,29	2291,25	347,06
330	0,3494	4,39	2365,95	358,38
360	0,3460	4,35	2365,83	358,36

4. Formula I Replikasi 1

Waktu (menit)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Jumlah dalam 500 mL (μg)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0283	0,22	111,15	16,84
10	0,0399	0,37	187,61	28,42
15	0,0491	0,49	249,24	37,75
20	0,0672	0,73	369,28	55,94
25	0,0713	0,78	399,55	60,52
30	0,0771	0,86	441,14	66,82
60	0,1163	1,37	700,06	106,04
90	0,1469	1,76	905,67	137,18
120	0,1643	1,99	1027,52	155,64
150	0,1803	1,97	1030,25	156,05
180	0,1977	2,42	1264,30	191,51
210	0,2164	2,67	1397,90	211,74
240	0,2273	2,81	1482,03	224,49
270	0,2472	3,07	1625,34	246,19
300	0,2593	3,22	1719,28	260,42
330	0,2594	3,22	1736,04	262,96
360	0,2633	3,28	1777,50	269,24

5. Formula I Replikasi 2

Waktu (menit)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Jumlah dalam 500 mL (μg)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0295	0,24	118,94	18,02
10	0,0509	0,52	259,15	39,25
15	0,0601	0,64	321,49	48,70
20	0,0677	0,73	374,04	56,66
25	0,0748	0,83	423,83	64,20
30	0,0806	0,90	465,64	70,53
60	0,1130	1,24	687,37	103,73
90	0,1580	1,91	976,62	147,93
120	0,1604	1,94	1001,75	151,74
150	0,1823	1,99	1034,76	156,74
180	0,2070	2,54	1324,08	200,56
210	0,2133	2,63	1377,73	208,69
240	0,2312	2,86	1507,13	228,29
270	0,2367	2,93	1557,15	235,87
300	0,2538	3,15	1682,88	254,91
330	0,2516	3,12	1684,35	255,13
360	0,2538	3,15	1714,26	259,66

6. Formula I Replikasi 3

Waktu (menit)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Jumlah dalam 500 mL (μg)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0375	0,34	170,91	25,89
10	0,0560	0,58	292,80	44,35
15	0,0716	0,78	397,05	60,14
20	0,0744	0,82	419,16	63,49
25	0,0850	0,96	492,12	74,54
30	0,0942	1,08	556,68	84,32
60	0,1110	1,30	671,21	101,67
90	0,1615	1,95	1005,74	152,34
120	0,1616	1,95	1016,15	153,92
150	0,1898	1,98	1038,20	157,26
180	0,2087	2,57	1341,78	203,24
210	0,2178	2,68	1413,73	214,14
240	0,2330	2,88	1525,89	231,13
270	0,2450	3,04	1618,25	245,12
300	0,2622	3,26	1745,17	264,35
330	0,2585	3,21	1737,44	263,17
360	0,2660	3,31	1802,22	272,99

7. Formula II Replikasi 1

Waktu (menit)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Jumlah dalam 500 mL (μg)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0185	0,09	47,49	7,19
10	0,0197	0,11	55,76	8,45
15	0,0207	0,12	62,80	9,51
20	0,0230	0,15	78,36	11,87
25	0,0250	0,18	92,12	13,95
30	0,0322	0,27	139,79	21,17
60	0,0663	0,72	362,67	54,93
90	0,1187	1,40	706,64	107,04
120	0,1289	1,53	779,89	118,13
150	0,1509	1,72	882,96	133,74
180	0,1722	2,09	107,41	163,20
210	0,1953	2,39	1237,93	187,51
240	0,2133	2,63	1366,82	207,04
270	0,2278	2,81	1474,14	223,29
300	0,2426	3,01	1584,35	239,99
330	0,2441	3,03	1609,13	243,74
360	0,2452	3,04	1631,41	247,11

8. Formula II Replikasi 2

Waktu (menit)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Jumlah dalam 500 mL (μg)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0172	0,08	39,04	5,91
10	0,0188	0,10	49,83	7,55
15	0,0204	0,12	60,71	9,20
20	0,0212	0,13	66,51	10,07
25	0,0221	0,14	73,01	11,06
30	0,0269	0,20	104,89	15,89
60	0,0560	0,58	294,95	44,68
90	0,0979	1,13	570,04	86,35
120	0,1230	1,45	738,73	111,90
150	0,1469	1,69	862,21	130,60
180	0,1695	2,06	1105,48	160,03
210	0,1929	2,36	1218,77	184,61
240	0,1998	2,45	1275,40	193,19
270	0,2164	2,67	1395,49	211,38
300	0,2279	2,82	1483,52	224,71
330	0,2344	2,90	1539,82	233,24
360	0,2413	2,99	1599,15	242,23

9. Formula II Replikasi 3

Waktu (menit)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Jumlah dalam 500 mL (μg)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0204	0,12	59,83	9,06
10	0,0387	0,36	179,30	27,16
15	0,0428	0,41	207,73	31,46
20	0,0509	0,52	262,40	39,75
25	0,0597	0,63	322,14	48,80
30	0,0693	0,75	387,65	58,72
60	0,0886	1,01	516,80	78,28
90	0,1048	1,22	627,07	94,98
120	0,1247	1,47	762,42	115,49
150	0,1474	1,65	857,42	129,88
180	0,1760	2,14	1111,29	168,33
210	0,2008	2,46	1283,10	194,35
240	0,2156	2,66	1391,56	210,78
270	0,2346	2,90	1528,26	231,49
300	0,2476	3,07	1627,22	246,48
330	0,2562	3,18	1698,44	257,27
360	0,2772	3,46	1850,78	280,34

10. Formula III Replikasi 1

Waktu (menit)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Jumlah dalam 500 mL (μg)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0161	0,06	31,90	4,83
10	0,0171	0,08	38,71	5,86
15	0,0188	0,10	50,14	7,59
20	0,0218	0,14	70,12	10,62
25	0,0272	0,21	105,89	16,04
30	0,0436	0,42	213,46	32,33
60	0,0650	0,70	354,58	53,71
90	0,0991	1,14	579,59	87,79
120	0,1212	1,43	728,87	110,40
150	0,1518	1,76	902,90	136,76
180	0,1761	2,14	1101,46	166,84
210	0,1866	2,28	1180,38	178,80
240	0,2066	2,54	1321,70	200,20
270	0,2298	2,84	1485,10	224,95
300	0,2414	2,99	1574,65	238,52
330	0,2469	3,06	1625,34	246,19
360	0,2539	3,15	1686,12	255,40

11. Formula III Replikasi 2

Waktu (menit)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Jumlah dalam 500 mL (μg)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0157	0,06	29,30	4,44
10	0,0200	0,11	57,52	8,71
15	0,0246	0,17	87,98	13,33
20	0,0291	0,23	118,08	17,89
25	0,0279	0,22	111,45	16,88
30	0,0516	0,53	266,49	40,37
60	0,0722	0,79	402,93	61,03
90	0,1083	1,26	641,40	97,16
120	0,1258	1,49	761,39	115,33
150	0,1536	1,79	920,13	139,37
180	0,1687	2,05	1056,48	160,03
210	0,1852	2,26	1173,89	177,81
240	0,2071	2,55	1327,46	201,07
270	0,2284	2,82	1478,55	223,96
300	0,2379	2,95	1554,37	235,45
330	0,2510	3,12	1654,20	250,57
360	0,2511	3,12	1670,43	253,02

12. Formula III Replikasi 3

Waktu (menit)	Absorbansi	Konsentrasi (ppm)	Jumlah dalam 500 mL (μg)	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0182	0,09	45,54	6,90
10	0,0280	0,22	109,65	16,61
15	0,0361	0,32	163,36	24,75
20	0,0357	0,32	162,38	24,60
25	0,0417	0,40	202,95	30,74
30	0,0601	0,64	324,46	49,15
60	0,0820	0,92	469,90	71,18
90	0,1132	1,33	677,18	102,57
120	0,1353	1,61	827,37	125,32
150	0,1596	1,84	947,75	143,56
180	0,1774	2,16	1118,10	169,36
210	0,1915	2,34	1220,49	184,87
240	0,2220	2,74	1430,33	216,66
270	0,2411	2,99	1568,10	237,52
300	0,2535	3,15	1663,59	251,99
330	0,2671	3,32	1767,67	267,75
360	0,2656	3,31	1774,55	268,80



LAMPIRAN 4**Hasil Pengukuran Berat Jenis Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula**

Hasil Pengukuran berat jenis sediaan gel piroksikam pada berbagai formula

Formula	Vial kosong (g)	Vial+Air (g)	Vial+Sediaan (g)	Berat Jenis (g/mL)
Kontrol	11,1088	18,5749	18,7200	1,0194
Formula 1	7,6428	16,0697	16,4725	1,0477
Formula 2	7,5573	16,0083	16,5266	1,0613
Formula 3	11,8282	19,0784	19,2561	1,0245

Keterangan : BJ air = 1 g/mL

Berat jenis (g/mL) = massa (g)/ volume(mL)



LAMPIRAN 5

Hasil Perhitungan Permeabilitas Membran

Formula	Replikasi	Permeabilitas (cm/menit)	Rerata ± SD
Kontrol	1	$2,06 \cdot 10^{-4}$	$2,01 \cdot 10^{-4} \pm 7,70 \cdot 10^{-6}$
	2	$1,92 \cdot 10^{-4}$	
	3	$2,04 \cdot 10^{-4}$	
F1	1	$1,41 \cdot 10^{-4}$	$1,38 \cdot 10^{-4} \pm 2,89 \cdot 10^{-6}$
	2	$1,37 \cdot 10^{-4}$	
	3	$1,35 \cdot 10^{-4}$	
F2	1	$1,44 \cdot 10^{-4}$	$1,42 \cdot 10^{-4} \pm 2,08 \cdot 10^{-6}$
	2	$1,40 \cdot 10^{-4}$	
	3	$1,41 \cdot 10^{-4}$	
F3	1	$1,51 \cdot 10^{-4}$	$1,50 \cdot 10^{-4} \pm 2,70 \cdot 10^{-6}$
	2	$1,47 \cdot 10^{-4}$	
	3	$1,53 \cdot 10^{-4}$	

Contoh perhitungan :

Fluks kontrol replikasi 1 = 1,0503 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)

$$\begin{aligned}
 \text{Permeabilitas} &= \frac{\text{fluks } (\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit})}{\text{kadar bahan aktif dalam sediaan } (\%b/b)} \\
 &= \frac{1,0503 (\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit})}{0,5 \text{ g} / 100 \text{ g}} \\
 &= 1,0503 (\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}) : \frac{0,5 \cdot 10^6 \mu\text{g}}{100 \text{ g} / 1,0194 \text{ g/mL}} \\
 &= 1,0503 (\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}) : \frac{5 \cdot 10^5 \mu\text{g}}{98,0969 \text{ mL}} \\
 &= \frac{1,0503 (\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit})}{5097,0000 \mu\text{g/mL}} \\
 &= 2,06 \cdot 10^{-4} \text{ cm/menit}
 \end{aligned}$$

LAMPIRAN 6

Sertifikat Analisis Piroksikam

南通精华制药有限公司分析报告 NANTONG JINGHUA PHARMACEUTICAL CO., LTD. CERTIFICATE OF ANALYSIS		
吡罗昔康 PIROXICAM		Micronized
规格 Specification	FOR MEDICINE	批号 Batch No.
生产日期 Manufacturing Date	JUN. 2, 2006	数量 Quantity
失效日期 Expiry Date	JUN. 1, 2009	检验编号 Inspection No.
		PRX2006012M 250KG 05030068
规格 Specifications	按美国药典 28 版标准 USP28	检验结果 Analysis results
性状 Characteristics	A white or slightly yellow crystalline powder.	COMPLIES
鉴别 Identification	A. IR B. UV C. Chemical test	COMPLIES
炽灼残渣 Residue on ignition	≤0.3%	0.07%
重金属 Heavy metals	≤0.005%	<0.005%
水份 Water	≤0.5%	0.18%
有机挥发性杂质 Organic volatile impurities	Methylene chloride ≤0.06% Trichloroethylene ≤0.008% Chloroform ≤0.006% 1,4-Dioxane ≤0.038%	N. D. N. D. N. D. 0.008%
粒子大小 Particle size	100% pass 12UM	COMPLIES
含量 Assay (Calculated on dried basis)	97.0-103.0%	
结论 Conclusion	本品符合 USP28 版规定。 The product meets the requirements of USP28.	
化验员 Analyst	复核人 Reviewer	实验室长 Head of lab.

LAMPIRAN 7

Sertifikat Analisis HPMC

Shin-Etsu 2006/03/13 (1/1)

Certificate of Analysis

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Quality Assurance Department
Nagatsuta Plant
28-1, Nishifukushima, Kubiki-ku,
Joetsu-shi, Niigata, Japan

Product Name	METULOSE		
Grade	Oxypropylcellulose, USP		
Substitution Type	2208		
Viscosity Type	4000 cP		
Lot Number	6015032		
Quantity	1kg		
Manufacture Date	2006/01/30		
Expiration Date	2008/01/28		
Analysis Date	2006/01/31		
Issue No.	DS120060301407002-1-01		
Remark	Monographs <467> Organic Volatile Impurities (OVI) Requirements : meets the requirements. This product complies with the specifications described in the current USP. This product is manufactured in accordance with GMP.		

Test Item	Unit	Test Result	Specification
Appearance		White to Slightly Off-White Powder	
Identification A		Conforms	Conforms
Identification B		Conforms	Conforms
Identification C		Conforms	Conforms
Apparent Viscosity	cP	4000	3000 - 5000
Loss on Drying	%	1.1	5.0 Max.
Residue on Ignition	%	0.15	1.0 Max.
Heavy Metals	%	Not more than 0.001	Not more than 0.001
Methoxyl Content	%	23.1	22.0 - 24.0
Hydroxypropoxyl Content	%	9.7	8.0 - 12.0
pH		6.2	5.5 - 8.0
% of Particle on 100 Mesh (150 μm Sieve)	%	0.0	5.0 Max.

K. ARAUME
KIYOSHI ARAUME
General Manager, Q. A. Dept.

Shin-Etsu No. : 16020594-04-01

Issue: Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Cellulose Division 6-1, Ohtomachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan TEL 81-3-3246-6261 FAX 81-3-3246-5372	Judgment: Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Nagatsuta Plant Quality Assurance Department 28-1, Nishifukushima, Kubiki-ku, Joetsu-shi, Niigata, Japan
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Recycled Paper

LAMPIRAN 8

Data Hasil Pengolahan Statistik dengan SPSS 11.0

1. Hasil Analisa Statistik pH Sediaan Gel Piroksikam

Oneway

Descriptives

PH

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	3	4,9600	,02646	,01528	4,8943	5,0257	4,93	4,98
formula1	3	5,0200	,01000	,00577	4,9952	5,0448	5,01	5,03
formula2	3	5,0333	,00577	,00333	5,0190	5,0477	5,03	5,04
formula3	3	5,0433	,01528	,00882	5,0054	5,0813	5,03	5,06
Total	12	5,0142	,03655	,01055	4,9909	5,0374	4,93	5,06

ANOVA

PH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,070	3	,023	79,619	,000
Within Groups	,002	8	,000		
Total	,072	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: PH

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	formula1	-,0600*	,01333	,009	-,1027	-,0173
	formula2	-,0733*	,01333	,003	-,1160	-,0306
	formula3	-,0833*	,01333	,001	-,1260	-,0406
formula1	kontrol	,0600*	,01333	,009	,0173	,1027
	formula2	-,0133	,01333	,754	-,0560	,0294
	formula3	-,0233	,01333	,361	-,0660	,0194
formula2	kontrol	,0733*	,01333	,003	,0306	,1160
	formula1	,0133	,01333	,754	-,0294	,0560
	formula3	-,0100	,01333	,874	-,0527	,0327
formula3	kontrol	,0833*	,01333	,001	,0406	,1260
	formula1	,0233	,01333	,361	-,0194	,0660
	formula2	,0100	,01333	,874	-,0327	,0527

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

Homogeneous Subsets

PH

Tukey HSD^a

FORMULA	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
kontrol	3	4,9600	
formula1	3		5,0200
formula2	3		5,0333
formula3	3		5,0433
Sig.		1,000	,361

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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

2. Hasil Analisa Statistik Kemampuan Penyebaran Sediaan Gel Piroksikam

Oneway

Descriptives

DAYASBR

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	3	,15156667	,012386075	,007151104	,12079795	,18233538	,138530	,163179
formula1	3	,18540833	,004962060	,002864847	,17308189	,19773477	,180731	,190613
formula2	3	,17517600	,009903506	,005717792	,15057433	,19977767	,165913	,185615
formula3	3	,16963867	,007228285	,004173252	,15168261	,18759472	,164384	,177882
Total	12	,17044742	,014974842	,004322865	,16093286	,17996198	,138530	,190613

ANOVA

DAYASBR

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,002	3	,001	7,349	,011
Within Groups	,001	8	,000		
Total	,002	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: DAYASBR

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	formula1	-,03384167*	,007397797	,008	-,05753202	-,01015132
	formula2	-,02360933	,007397797	,051	-,04729968	,00008102
	formula3	-,01807200	,007397797	,146	-,04176235	,00561835
formula1	kontrol	,03384167*	,007397797	,008	,01015132	,05753202
	formula2	,01023233	,007397797	,542	-,01345802	,03392268
	formula3	,01576967	,007397797	,222	-,00792068	,03946002
formula2	kontrol	,02360933	,007397797	,051	-,00008102	,04729968
	formula1	-,01023233	,007397797	,542	-,03392268	,01345802
	formula3	,00553733	,007397797	,875	-,01815302	,02922768
formula3	kontrol	,01807200	,007397797	,146	-,00561835	,04176235
	formula1	-,01576967	,007397797	,222	-,03946002	,00792068
	formula2	-,00553733	,007397797	,875	-,02922768	,01815302

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

Homogeneous Subsets

DAYASBR

Tukey HSD^a

FORMULA	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
kontrol	3	,15156667	
formula3	3	,16963867	,16963867
formula2	3	,17517600	,17517600
formula1	3		,18540833
Sig.		,051	,222

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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

3. Hasil Analisa Statistik Kapasitas Penyebaran Sediaan Gel Piroksikam

Oneway**Descriptives**

KAPSEBAR

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	3	88,3333	2,36291	1,36423	82,4635	94,2031	86,50	91,00
formula1	3	97,0000	1,00000	,57735	94,5159	99,4841	96,00	98,00
formula2	3	99,5000	,86603	,50000	97,3487	101,6513	99,00	100,50
formula3	3	102,0000	,50000	,28868	100,7579	103,2421	101,50	102,50
Total	12	96,7083	5,50396	1,58886	93,2113	100,2054	86,50	102,50

ANOVA

KAPSEBAR

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	318,063	3	106,021	55,923	,000
Within Groups	15,167	8	1,896		
Total	333,229	11			

Post Hoc Tests**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: KAPSEBAR

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	formula1	-8,6667*	1,12423	,000	-12,2668	-5,0665
	formula2	-11,1667*	1,12423	,000	-14,7668	-7,5665
	formula3	-13,6667*	1,12423	,000	-17,2668	-10,0665
formula1	kontrol	8,6667*	1,12423	,000	5,0665	12,2668
	formula2	-2,5000	1,12423	,196	-6,1002	1,1002
	formula3	-5,0000*	1,12423	,009	-8,6002	-1,3998
formula2	kontrol	11,1667*	1,12423	,000	7,5665	14,7668
	formula1	2,5000	1,12423	,196	-1,1002	6,1002
	formula3	-2,5000	1,12423	,196	-6,1002	1,1002
formula3	kontrol	13,6667*	1,12423	,000	10,0665	17,2668
	formula1	5,0000*	1,12423	,009	1,3998	8,6002
	formula2	2,5000	1,12423	,196	-1,1002	6,1002

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

Homogeneous Subsets

KAPSEBAR

Tukey HSD^a

FORMULA	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
kontrol	3	88,3333		
formula1	3		97,0000	
formula2	3		99,5000	99,5000
formula3	3			102,0000
Sig.		1,000	,196	,196

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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

4. Hasil Analisa Statistik Nilai Fluks Piroksikam dari Sediaan Gel Piroksikam

Oneway

Descriptives

FLUKS

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	3	1,023433	,0393224	,0227028	,925751	1,121116	,9783	1,0503
formula1	3	,721167	,0151186	,0087288	,683610	,758723	,7097	,7383
formula2	3	,752567	,0116749	,0067405	,723565	,781569	,7420	,7651
formula3	3	,770100	,0138481	,0079952	,735699	,804501	,7554	,7829
Total	12	,816817	,1274418	,0367893	,735844	,897789	,7097	1,0503

ANOVA

FLUKS

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,174	3	,058	110,609	,000
Within Groups	,004	8	,001		
Total	,179	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: FLUKS

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	formula1	,302267*	,0187212	,000	,242315	,362219
	formula2	,270867*	,0187212	,000	,210915	,330819
	formula3	,253333*	,0187212	,000	,193381	,313285
formula1	kontrol	-,302267*	,0187212	,000	-,362219	-,242315
	formula2	-,031400	,0187212	,393	-,091352	,028552
	formula3	-,048933	,0187212	,115	-,108885	,011019
formula2	kontrol	-,270867*	,0187212	,000	-,330819	-,210915
	formula1	,031400	,0187212	,393	-,028552	,091352
	formula3	-,017533	,0187212	,787	-,077485	,042419
formula3	kontrol	-,253333*	,0187212	,000	-,313285	-,193381
	formula1	,048933	,0187212	,115	-,011019	,108885
	formula2	,017533	,0187212	,787	-,042419	,077485

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

Homogeneous Subsets

FLUKS

Tukey HSD^a

FORMULA	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
formula1	3	,721167	
formula2	3	,752567	
formula3	3	,770100	
kontrol	3		1,023433
Sig.		,115	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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

5. Hasil Analisa Statistik Permeabilitas Membran

Oneway**Descriptives**

PERMEABE

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	3	2,046867	,0786449	0454056	1,851502	2,242231	1,9566	2,1006
formula1	3	1,442333	,0302373	0174575	1,367220	1,517447	1,4194	1,4766
formula2	3	1,505133	,0233498	0134810	1,447129	1,563137	1,4840	1,5302
formula3	3	1,540200	,0276962	0159904	1,471399	1,609001	1,5108	1,5658
Total	12	1,633633	,2548835	0735785	1,471688	1,795579	1,4194	2,1006

ANOVA

PERMEABE

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,698	3	,233	110,609	,000
Within Groups	,017	8	,002		
Total	,715	11			

Post Hoc Tests**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: PERMEABE

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	formula1	,604533*	,0374424	,000	,484630	,724437
	formula2	,541733*	,0374424	,000	,421830	,661637
	formula3	,506667*	,0374424	,000	,386763	,626570
formula1	kontrol	-,604533*	,0374424	,000	-,724437	-,484630
	formula2	-,062800	,0374424	,393	-,182704	,057104
	formula3	-,097867	,0374424	,115	-,217770	,022037
formula2	kontrol	-,541733*	,0374424	,000	-,661637	-,421830
	formula1	,062800	,0374424	,393	-,057104	,182704
	formula3	-,035067	,0374424	,787	-,154970	,084837
formula3	kontrol	-,506667*	,0374424	,000	-,626570	-,386763
	formula1	,097867	,0374424	,115	-,022037	,217770
	formula2	,035067	,0374424	,787	-,084837	,154970

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

Homogeneous Subsets

PERMEABE

Tukey HSD^a

FORMULA	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
formula1	3	1,442333	
formula2	3	1,505133	
formula3	3	1,540200	
kontrol	3		2,046867
Sig.		,115	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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



LAMPIRAN 9

Tabel Distribusi F pada $\alpha = 0,05$

(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 10

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	48	.285	.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