

# SKRIPSI

ARI SUSANTI

## PENETRASI PIROKSIKAM DALAM SISTEM DISPERSI SOLIDA MELEWATI MEMBRAN LIPID DARI SEDIAAN GEL (SEPIGEL 305)



FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
BAGIAN FARMASETIKA  
SURABAYA  
2005

STAMPED AREA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
FARMASI

**Lembar Pengesahan**

**PENETRASI PIROKSIKAM DALAM SISTEM  
DISPERSI SOLIDA MELEWATI MEMBRAN LIPID  
DARI SEDIAAN GEL (SEPIGEL 305)**

**SKRIPSI**

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

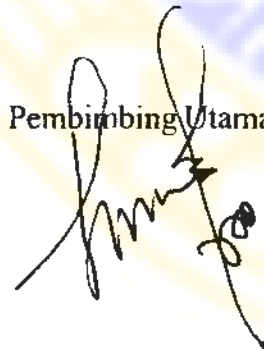
2005

Oleh :

**ARI SUSANTI**  
NIM: 050110041-E

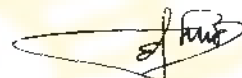
**Skripsi ini telah disetujui  
Tanggal 14 Desember 2005 oleh :**

Pembimbing Utama



Drs. Moegihardjo, Apt  
NIP. 150541816

Pembimbing Serta



Dra. Hj. Esti Hendradi, M.Si., Ph.D. Apt.  
NIP. 131694600

... dan aku pernah duduk disamping perapian  
... kumamati hingga api itu padam  
... sia katimp abu yang telah mati itu  
... dengan pengharapan atau menyerah kepada  
... keputus...asaan  
... akhirnya aku sadar satu hal  
Berani menghadapi hambatan serta kesusahan adalah lebih  
... mulia daripada mundur kedalam ketenangan  
... kupu-kupu yang melayang-layang disekeliling pelita  
hingga mati adalah lebih mengagumkan daripada ulat yang  
hidup diterowongan yang gelap”

**Special Edition No:**

*Skripsi ini saya persembahkan untuk Ibuku dan Ayahku  
yang telah mendidik dan membesarkan dengan penuh cinta  
yang belum pernah dapat saya balas  
dan untuk adikku Achmad Riduan dan Yusuf Trieno  
serta untuk seseorang yang namanya  
akan menjadi bagian dari hidupku*

ARI  
14 10 8 25

## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadiran Allah Yang Maha Pengasih Lagi Maha Penyayang karena berkat rahmat dan karunia-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi saya yang berjudul : **“PENETRASI PIROKSIKAM DALAM SISTEM DISPERSI SOLIDA MELEWATI MEMBRAN LIPID DARI SEDIAAN GEL DENGAN BASIS SEPIGEL 305”** ini, perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Drs. Moegihardjo, Apt., selaku dosen pembimbing utama serta Dra. Hj. Esti Hendradi, M.Si., Ph.D., Apt., selaku dosen pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan, arahan, saran, nasehat yang bermanfaat serta kebijaksanaannya mengantarkan saya menyelesaikan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Dr. Puruhito, Med, selaku Rektor Universitas Airlangga yang memberikan fasilitas selama saya mengikuti kuliah.
3. Prof. Dr. H. Noor Cholies Zaini, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang memberikan fasilitas selama perkuliahan.
4. Drs. H. Sugiyartono, MS., Apt. dan Dra. Tristiana Erawati, M. Si., Apt., selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan, kritik dan saran yang berguna untuk perbaikan skripsi ini.
5. Dr. Hj. Widji Soeratri, DEA., Apt., selaku dosen wali saya, yang telah dengan sabar membimbing saya selama perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
6. Ketua Laboratorium Dasar Bersama Universitas Airlangga, Dr. rer. nat Mulja Hadi Santosa, Apt. yang telah memberikan fasilitas Laboratorium untuk menyelesaikan skripsi saya.
7. Ketua Laboratorium Preskripsi-Formulasi, Laboratorium Teknologi Farmasi, Laboratorium Multipurpose yang telah mengizinkan penggunaan fasilitas laboratorium dalam penelitian ini.
8. Seluruh staf pengajar Laboratorium Preskripsi-Formulasi khususnya dan dosen pengajar Fakultas Farmasi Universitas Airlangga umumnya atas saran, masukan dan ilmu yang telah diberikan.

9. Kedua orang tua saya, my best parent ibu dan ayahku serta kedua adikku (Achmad Ridwan dan Yusuf Triono) yang selalu menyayangi dan memberikan semangat sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
10. Abah K.H. Agoes Ali Masyhuri (Gus Ali) yang saya hormati, terima kasih atas do'a dan dukungannya.
11. Staf karyawan Laboratorium Preskripsi-Formulasi (P. Joko, P. Pri, P. Iwan, Mas Wawan dan B. Emi) dan Laboratorium Teknologi Farmasi (P. Harmono, P. Pri, P. Iwan dan B. Ari) atas bantuan yang telah diberikan selama pengerjaan penelitian ini.
12. Teman-teman seperjuangan Piroksikam, Wulan (wul2), Yeni (nyek2), Ridhu, Nisa (atas dispersi solidanya), Aktor India Mas Salman khan and Mas Vijay kapuur, dan Suci', yang selalu membantu dalam pengerjaan penelitian ini. Suatu saat nanti aku akan selalu merindukan kalian, saat-saat suka duka dalam pengerjaan skripsi ini dan jangan lupa *completnya*.
13. Teman curhat yang selalu siap dengerin masalah-masalahku Ristin (Gedhang), Nining (mbok mban), Darlis (Mbok Dar), Lily put, Neny dan Wiwiek atas kebersamaannya selama di Fakultas Farmasi.
14. Teman-temanku angkatan '01 atas kebersamaan selama mengikuti perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
15. Kak Arianto, thank's to dukungan dan semangatnya.
16. Sobat-sobat terbaikku, Indah, Umi, Ika dan Dika yang selalu siap berbagi suka dan duka bersama.
17. Dan semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Saya menyadari skripsi ini masih belum sempurna, maka dari itu kritik dan saran sangat saya perlukan dari berbagai pihak. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan dan pembaca pada umumnya demi kemajuan ilmu farmasi.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Surabaya, September 2005

Penulis



## RINGKASAN

**"PENETRASI PIROKSIKAM DALAM SISTEM  
DISPERSI SOLIDA MELEWATI MEMBRAN LIPID  
DARI SEDIAAN GEL (SEPIGEL 305)"**

**ARI SUSANTI**

Seiring dengan berkembangnya ilmu pengetahuan telah dikembangkan usaha untuk meningkatkan efektivitas bahan obat yang sangat sukar larut dalam air. Salah satu diantaranya adalah piroksikam yang merupakan golongan obat anti inflamasi non-steroid yang mempunyai sifat fisika kimia sangat sukar larut dalam air. Selain itu pada pemakaian per-oral piroksikam mempunyai daya iritasi yang tinggi pada saluran cerna. Sedangkan pada pemakaian per-rektal dapat menyebabkan iritasi pada rektal dan menimbulkan rasa tidak nyaman pada pemakaian. Serta pemakaian melalui parenteral diperlukan tenaga medis dan pada penyuntikan dapat menimbulkan rasa sakit.

Salah satu alternatif untuk mengatasi hal tersebut adalah memformulasi sebagai sediaan topikal dalam bentuk gel. Karena sediaan gel mudah digunakan dan mudah merata jika dioleskan meski tanpa penekanan. Dan dibuat dalam sistem dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20). Dengan demikian diharapkan agar laju penetrasi piroksikam dari sediaan gel akan meningkat.

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan laju penetrasi piroksikam dalam sistem dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dari sediaan gel dengan basis Sepigel 305 melewati membran lipid dengan menggunakan media dapar pH 1,2. Sebagai pembanding digunakan piroksikam campuran fisis dan piroksikam substansi.

Dari hasil uji penetrasi piroksikam melewati membran lipid didapatkan harga fluks. Fluks merupakan jumlah piroksikam yang berpenetrasi per satuan luas membran per menit. Harga fluks rerata untuk formula gel piroksikam dispersi solida adalah  $1,225 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$  dengan koefisien variasi 1,63 %. Sedangkan harga fluks rerata untuk formula gel piroksikam-campuran fisis adalah  $0,969 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$  dengan koefisien variasi 1,03 %. Serta harga fluks rerata untuk formula gel piroksikam substansi adalah  $2,055 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$  dengan koefisien variasi 1,46 %.

Dari hasil pengolahan data menggunakan SPSS 10.0 diperoleh hasil analisis statistika ANAVA pada derajat kepercayaan 95 % ( $\alpha = 0,05$ ) yaitu adanya perbedaan bermakna dari fluks formula gel piroksikam dispersi solida, formula gel piroksikam campuran fisis dan formula gel piroksikam substansi. Hal ini dapat dilihat dari harga F hitung yang diperoleh adalah 1804,453 lebih besar dari harga F tabel yaitu 5,14. Dan pada uji HSD Tukey dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada masing-masing formula.

Kesimpulan dari penelitian yang telah dilakukan, bahwa laju penetrasi formula gel piroksikam substansi lebih besar daripada formula gel dispersi solida-piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20 maupun campuran fisis piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20 melewati membran lipid.

**ABSTRACT**

**“PENETRATION OF SOLID DISPERSION SYSTEM OF PIROXICAM PASSED LIPID MEMBRANE FROM GEL BASES (SEPIGEL 305)”**

**ARI SUSANTI**

The research concerning penetration of solid dispersion system of piroxicam (piroxicam-combination PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) passed lipid membrane from gel bases (Sepigel 305) have been done. The physical mixture of piroxicam and substance of piroxicam used as comparison. From penetration test result of piroxicam passed lipid membrane got flux. Flux was the amount of piroxicam that had penetration per  $\text{cm}^2$  per minute. The result was analyzed by statistic programmed of SPSS 10.0 using one way analysis of variance with degree of belief 95 % ( $\alpha = 0,05$ ) had significant difference to flux of solid dispersion system of the gel piroxicam, physical mixture of the gel piroxicam and substance of the gel piroxicam. Flux of the solid dispersion system of the gel piroxicam, physical mixture and substance 1,225  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}$  with coefficient variation 1,63 %; 0,969  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}$  with coefficient variation 1,03 % and 2,055  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}$  with coefficient variation 1,46 % respectively. The conclusion for substance of the gel piroxicam had the rate of penetration which greater than solid dispersion system of gel the piroxicam and physical mixture of the gel piroxicam.

**Keywords** : Solid dispersion system of piroxicam-combination PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20, Physical mixture of piroxicam-combination PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20, Substance of piroxicam, Rate of penetration, Lipid membrane, Gel (Sepigel 305).

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	ii
<b>LEMBAR PERSEMBAHAN</b> .....	iii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iv
<b>RINGKASAN</b> .....	vi
<b>ABSTRACT</b> .....	vii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	viii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xiv
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang Masalah .....	3
1.2 Perumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Hipotesis .....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	3
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	4
2.1 Anatomi Dan Fisiologi Kulit .....	4
2.1.1 Anatomi Kulit.....	4
2.1.1.1 Lapisan Epidermis.....	4
2.1.1.2 Lapisan Dermis .....	6
2.1.1.3 Lapisan Subcutis .....	6
2.1.1.4 <i>Appendageal</i> .....	6
2.1.2 Fungsi Kulit.....	7
2.2 Penetrasi Perkutan .....	8
2.2.1 Rute Penetrasi Perkutan .....	8
2.2.2 Mekanisme Penetrasi .....	9



2.2.3 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkutan	11
2.2.3.1 Faktor Biologis atau Kondisi Kulit .....	11
2.2.3.2 Faktor Fisiko Kimia Bahan Obat .....	12
2.2.3.3 Pengaruh Pembawa .....	13
2.3 Tinjauan Tentang Dispersi Solida .....	13
2.3.1 Klasifikasi Sistem Dispersi Solida .....	13
2.3.2 Metode Pembuatan .....	14
2.3.2.1 Metode Peleburan .....	14
2.3.2.2 Metode Pelarutan .....	14
2.3.2.3 Metode Pelarutan-Peleburan.....	15
2.3.3 Mekanisme Peningkatan Pelarutan Sistem DS .....	15
2.3.4 Pemilihan Pembawa Dispersi Solida .....	15
2.4 Tinjauan Tentang Gel.....	16
2.4.1 Basis Gel .....	16
2.4.2 Pembentuk Gel .....	16
2.5 Tinjauan Tentang Piroksikam.....	17
2.6 Tinjauan Tentang Sepigel 305 .....	19
2.9 Metode Pelepasan Obat Topikal Secara <i>In Vitro</i> .....	20
<b>BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL .....</b>	<b>21</b>
<b>BAB IV. ALAT, BAHAN DAN METODE PENELITIAN.....</b>	<b>24</b>
4.1 Alat-Alat Penelitian.....	24
4.2 Bahan-Bahan Penelitian .....	24
4.3 Metode Penelitian.....	24
4.3.1 Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam .....	24
4.3.2 Penentuan Kurva Baku Piroksikam.....	25
4.3.2.1 Pembuatan Media Difusi.....	25
4.3.2.2 Pembuatan Larutan Baku Induk Piroksikam ...	25
4.3.2.3 Pembuatan Larutan Baku Kerja Piroksikam ...	26
4.3.2.4 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum....	26
4.3.2.5 Pembuatan Kurva Baku.....	26

4.3.3 Pembuatan Sediaan Gel Piroksikam .....	27
4.3.3.1 Formula yang akan dibuat .....	27
4.3.3.2 Cara Pembuatan Basis Gel .....	27
4.3.3.3 Cara Pembuatan Gel Piroksikam DS .....	28
4.3.3.4 Cara Pembuatan Gel Campuran Fisis .....	28
4.3.3.5 Cara Pembuatan Gel Piroksikam substansi .....	28
4.3.4 Pengujian Karakteristik Sediaan Awal .....	28
4.3.4.1 Organoleptis Sediaan .....	28
4.3.4.2 Pengukuran pH Sediaan .....	29
4.3.4.3 Pengukuran Homogenitas Sediaan .....	29
4.3.4.4 Pengukuran Daya Sebar Sediaan .....	29
4.3.5 Penentuan Laju Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel .....	29
4.3.5.1 Penyiapan Membran Difusi .....	29
4.3.5.2 Pengujian Laju Penetrasi Piroksikam .....	30
4.3.5.3 Pengukuran Piroksikam yang Berpenetrasi .....	31
4.3.5.4 Analisis Data .....	32
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>35</b>
5.1 Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam .....	35
5.2 Penentuan Kurva Baku Piroksikam dalam Dapar pH 1,2 ...	36
5.2.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	36
5.2.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Piroksikam .....	37
5.3 Penentuan Karakteristik Sediaan Awal .....	38
5.3.1 Hasil Pengukuran pH Sediaan .....	39
5.3.2 Hasil Pengukuran Homogenitas Sediaan .....	39
5.3.3 Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan .....	40
5.4 Hasil Uji Penetrasi .....	42
5.4.1 Hasil Uji Penetrasi Piroksikam .....	42
5.4.2 Penentuan Fluks Piroksikam .....	46
5.4.3 Penentuan Permeabilitas Membran .....	48
5.4.4 Analisis Statistika Fluks Piroksikam .....	49
5.4.5 Analisis Statistika Permeabilitas Membran .....	49

<b>BAB VI. PEMBAHASAN .....</b>	<b>50</b>
<b>BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>59</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>60</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>63</b>



## DAFTAR TABEL

		Halaman
<b>Tabel</b>		
II.1	Karakteristik Lapisan Kulit.....	6
IV.1	Larutan Baku Kerja Piroksikam .....	26
IV.2	Komposisi dan Jumlah Penimbangan Basis Gel .....	27
IV.3	Perhitungan ANAVA terhadap Nilai Fluks .....	33
IV.4	ANAVA <i>One Way</i> .....	33
V.1	Hasil Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam .....	35
V.2	Nilai Absorbansi dalam Dapar pH 1,2.....	36
V.3	Nilai Absorbansi Larutan Piroksikam berbagai Kadar .....	37
V.4	Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan Gel Piroksikam-DS.....	38
V.5	Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan Gel Piroksikam-CF.....	38
V.6	Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan Gel Piroksikam Substansi.....	38
V.7	Hasil Pengukuran pH Sediaan Gel dari masing-masing Formula ..	39
V.8	Hasil Pengukuran Homogenitas Sediaan Gel.....	39
V.9	Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam-DS.....	40
V.10	Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam-CF .....	40
V.11	Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam Substansi.....	41
V.12	Jumlah Kumulatif Piroksikam-DS.....	42
V.13	Jumlah Kumulatif Piroksikam-CF .....	43
V.14	Jumlah Kumulatif Piroksikam Substansi .....	44
V.15	Jumlah Kumulatif Piroksikam-DS, CF dan Substansi .....	45
V.16	Persamaan Garis Regresi Linear.....	47
V.17	Fluks Piroksikam yang Berpenetrasi Melewati Membran Lipid....	47
V.18	Permeabilitas Membran dari Berbagai Formula.....	48

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
2.1 Penampang Anatomi Kulit dan <i>Appedageal</i> .....	5
2.2 Stuktur Kulit yang Terlibat dalam Absorpsi Perkutan.....	9
2.3 Rumus Stuktur Piroksikam.....	17
2.4 Rumus Stuktur Polyacrylamide .....	19
3.1 Diagram Kerangka Konseptual .....	23
4.1 <i>Apparatus 5-Paddle Over Disk</i> .....	30
4.2 Sel Difusi.....	31
5.1 Kurva Absorbansi Piroksikam.....	36
5.2 Kurva Baku Hasil Pengamatan Absorbansi Piroksikam.....	37
5.3 Profil Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam-DS, CF dan Substansi .....	41
5.4 Kurva Hubungan antara Jumlah Kumulatif Piroksikam-DS.....	43
5.5 Kurva Hubungan antara Jumlah Kumulatif Piroksikam-CF .....	44
5.6 Kurva Hubungan antara Jumlah Kumulatif Piroksikam Substansi .....	45
5.7 Kurva Jumlah Kumulatif Piroksikam-DS, CF dan Substansi .....	46
5.8 Kurva Fluks Piroksikam yang Berpenetrasi melewati Membran Lipid.....	48



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Hasil Pengukuran Homogenitas Sediaan .....	63
Lampiran 2. Hasil Uji Penetrasi melewati membran membran <i>Millipore</i> impregnasi isopropil miristat .....	68
Lampiran 3. Hasil Perhitungan Harga Permeabilitas Membran .....	73
Lampiran 4. Data Hasil Pengolahan Statistik Secara SPSS 10.0 .....	74
Lampiran 5. Hasil Pemeriksaan Suhu Lebur dengan <i>Differential Thermal Analysis (DTA)</i> .....	78
Lampiran 6. Hasil Pemeriksaan Spektra Infra Merah Piroksikam.....	81
Lampiran 7. Hasil Pemeriksaan X-Ray dengan Difraktometer Sinar-X.....	82
Lampiran 8. Sertifikat Analisis Piroksikam .....	86
Lampiran 9. Tabel Distribusi F pada $\alpha = 0,05$ .....	87
Lampiran 10. Tabel Distribusi r .....	88

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang Masalah

Formulasi suatu sediaan farmasi yang bermutu harus memenuhi kriteria aman, efektif, stabil dan nyaman. Ketersediaan obat aktif dalam tubuh (bioavailabilitas) dapat diatur dengan membuat suatu rancangan sediaan secara tepat dan memilih secara teliti rute pemakaian obat (Shargel, 1988).

Obat-obat anti inflamasi dibedakan menjadi dua golongan yaitu obat anti inflamasi steroid dan non-steroid. Piroksikam merupakan golongan obat anti inflamasi non-steroid dan merupakan analgesik turunan aril asetat (Wilson dan Gisvold, 1982). Piroksikam memiliki efek anti inflamasi, analgesik dan anti piretik dengan kemampuan 20-30 kali lebih tinggi dibandingkan dengan aspirin dan indometasin (Gerald, 2002). Pada pemakaian per-oral piroksikam mempunyai daya iritasi yang lebih tinggi dibanding obat anti inflamasi non-steroid lain. Sedangkan pada pemakaian per-rektal dapat menyebabkan iritasi pada rektal dan menimbulkan rasa tidak nyaman pada pemakaian. Serta pemakaian melalui parenteral memerlukan tenaga medis, juga dapat menyebabkan rasa sakit pada saat penyuntikan. Salah satu alternatif untuk mengatasi hal tersebut adalah memformulasi sebagai sediaan topikal dalam bentuk gel karena mudah digunakan dan mudah merata jika dioleskan meski tanpa penekanan (Aulton, 1988).

Gel adalah Sistem semisolid, terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar terpenetrasi oleh suatu cairan (DepKes RI, 1995). Basis gel yang ideal adalah yang bersifat inert dan tidak bereaksi dengan komponen lain dalam formula. Selain itu basis juga tidak boleh terikat terlalu kuat dengan bahan obat, karena obat harus lepas dari basis sebelum menembus kulit (Martin dkk, 1983). Basis yang digunakan pada pembuatan gel antara lain adalah HPMC, Carbopol dan Sepigel 305. HPMC memerlukan pengembangan terlebih dahulu untuk membentuk massa gel. Sedangkan Carbopol disamping memerlukan pengembangan terlebih dahulu juga memerlukan netralisasi pada pembuatannya. Basis yang dipilih pada penelitian ini adalah Sepigel 305. Sebab Sepigel 305 mempunyai banyak kelebihan

dibandingkan dengan bahan pembentuk gel lainnya. Kelebihan Sepigel 305 adalah mudah digunakan, pembuatannya dilakukan pada suhu kamar, tidak membutuhkan pengembangan terlebih dahulu dan tidak memerlukan netralisasi sehingga pada pemakaiannya dapat menimbulkan rasa lunak, lembut dan tidak lengket serta tidak menimbulkan iritasi (Wardhani, 2004).

Sediaan topikal dapat memberikan efek farmakologi melalui tahapan mekanisme sebagai berikut, mula-mula obat aktif harus larut dalam basis kemudian lepas dari basisnya baru berpenetrasi melalui kulit dan mencapai tempat aksinya (*site of action*) (Barry, 1983). Kemampuan difusi obat dari pembawanya tergantung pada sifat-sifat kimia bahan obat, pembawa, keadaan kulit, dan tempat pemakaian (Banker, 1979). Dalam memformulasikan suatu sediaan selain pemilihan bahan aktif, pemilihan pembawa juga perlu diperhatikan. Dalam sediaan topikal piroksikam, pembawa akan mempengaruhi penetrasi obat ke dalam kulit (Idson, 1975).

Piroksikam mempunyai kelarutan dalam air yang sangat kecil, sedangkan proses absorpsi suatu bahan obat baru terjadi setelah obat larut dalam mediana (Martin dkk, 1983). Untuk mengatasi masalah tersebut, maka dibuat sistem dispersi solida sebagai salah satu cara untuk memperkecil ukuran partikel sehingga kelarutan dan laju penetrasi piroksikam dari sediaan gel akan meningkat. Dispersi solida adalah dispersi yang homogen dari satu atau lebih bahan aktif sebagai partikel yang sangat halus dalam pembawa atau matriks padat yang inert. Dispersi solida dibuat dengan cara peleburan, pelarutan atau kombinasi pelarutan-peleburan (Chiou dan Riegelman, 1971).

Pada pembentukan sistem dispersi solida, diperlukan pembawa yang tepat karena akan mempengaruhi laju penetrasi dari bahan obat yang terdispersi. Pembawa larut air akan menghasilkan penetrasi bahan obat yang cepat. Pada penelitian ini pembawa yang dipilih adalah kombinasi PEG 400 dan PEG 6000 (4:20). Sedangkan perbandingan piroksikam dan kombinasi PEG 400 : PEG 6000 adalah 1:24. PEG merupakan senyawa polimer yang tersedia dalam berbagai macam bobot molekul. Kombinasi PEG mempunyai kelarutan yang tinggi dalam air sehingga diharapkan dengan perbandingan yang telah ditentukan dapat meningkatkan kelarutan dan laju penetrasi dari piroksikam.

Metode uji penetrasi bahan obat dilakukan secara *in vitro* dengan menggunakan suatu membran. Pada penelitian ini digunakan membran lipid yaitu membran *Millipore* yang diimpregnasi dengan isopropil miristat.

### 1.2 Perumusan Masalah

Dari gambaran latar belakang diatas timbul masalah, apakah laju penetrasi piroksikam dalam sistem dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) lebih besar daripada campuran fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dan piroksikam substansi dari sediaan gel dengan basis Sepigel 305 melewati membran lipid ?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan laju penetrasi piroksikam dalam sistem dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20), campuran fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dan piroksikam substansi dari sediaan gel dengan Sepigel 305 melewati membran lipid.

### 1.4 Hipotesis

Laju penetrasi piroksikam dalam sistem dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) lebih besar daripada campuran fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dan piroksikam substansi dari sediaan gel dengan basis Sepigel 305 melewati membran lipid.

### 1.5 Manfaat Penelitian

Pada penelitian ini diharapkan dapat dikembangkan usaha untuk meningkatkan penetrasi bahan obat yang sukar larut dalam air dengan cara membentuk sistem dispersi solida khususnya untuk piroksikam dalam sediaan semi solida (bentuk gel).

## 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 hampir diseluruh tubuh. Pada orang dewasa berat kulit rata-rata 8 *pound*, tidak termasuk lemak (Lachman dkk, 1994). Kulit tersusun oleh tiga lapisan, yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis, dan lapisan subkutis (Cooper dan Gun, 1975). Penampang anatomi kulit dan appendiks dapat dilihat pada gambar 2.1.

##### 2.1.1.1 Lapisan 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). Lapisan epidermis terdiri dari lima lapisan yaitu:

1. *Stratum corneum*

*Stratum corneum* adalah lapisan terluar dari epidermis yang terbentuk dari sel-sel mati yang berisi keratin atau sel tanduk yang bertukar setiap 28 hari, berfungsi sebagai penahan cahaya, kuman, panas, dan zat kimia (Lachman dkk, 1994).

2. *Stratum lusidum*

*Stratum lusidum* merupakan lapisan perantara *stratum korneum* dan lapisan granular. 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* turut mengambil bagian dari proses keratinisasi yang merupakan daerah transisi, dimana terjadi aktivitas biokimia dan perubahan morfologi (Barry, 1983).

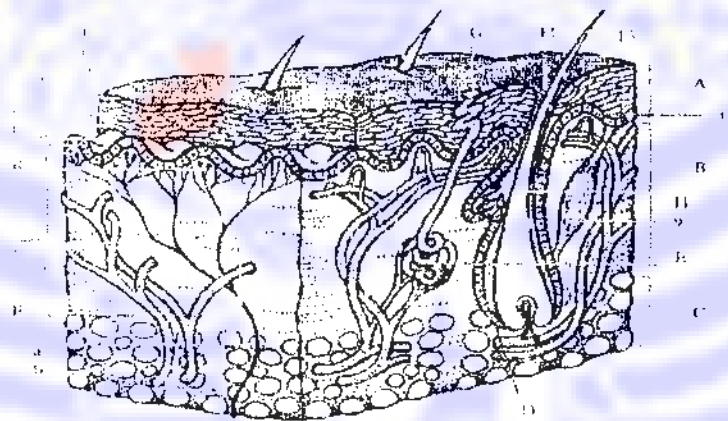


#### 4. *Stratum mukosum*

*Stratum mukosum* merupakan lapisan sel-sel berduri. Terdiri dari 8-10 lapis yang berbentuk poligonal atau sedikit gepeng dengan inti ditengah 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 secara bertahap pindah ke permukaan kulit. Selama sel-sel berpindah, terjadi perubahan bentuk dan komposisi sampai menjadi sel-sel keratin pada stratum korneum (Lund, 1994).



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>        |
| B. Dermis                | : 6. <i>Pars papillare</i>      |
|                          | 7. <i>Pars reticulare</i>       |
|                          | 8. <i>Melanosit</i>             |
|                          | 9. <i>Muskular arektor pili</i> |
|                          | 10. <i>Sel langerhans</i>       |
|                          | 11. <i>Granula sebacea</i>      |
|                          | 12. <i>Rambut</i>               |
|                          | 13. <i>Dermal papillare</i>     |
| C. Subkutis              | : a. Serabut saraf              |
|                          | b. Lemak                        |
| D. Unit kelenjar apokrin |                                 |
| E. Unit kelenjar ektrin  |                                 |
| F. Vaskularisasi dermal  | - Pleksus superfisialis         |
|                          | - Pleksus profunda              |

Gambar 2.1. Penampang Anatomi Kulit dan *Appendageal* (Primadiati, 2001).

### 2.1.1.2 Lapisan 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 sebaceous, kelenjar keringat, serabut saraf dan otot. Dermis tersusun dari  $\pm$  80% protein yang terikat pada matriks mukopolisakarida (Lund, 1994; Lahman dkk, 1994).

Tabel II.1. Karakteristik Lapisan Kulit (Katz, 1973)

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

### 2.1.1.3 Lapisan Subcutis

Lapisan ini merupakan lapisan akhir kulit, terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak didalamnya. Sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti terletak dipinggir 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 ada dua macam yaitu kelenjar palit atau kelenjar sebaceous (*glandula*

*sebacea*) dan kelenjar keringat (*glandula sudorifera*). Kelenjar keringat terdiri dari kelenjar ektrin dan apokrin (Primadiati, 2001; Aulton, 1988).

### 2.1.2 Fungsi Kulit

Fungsi Faal kulit antara lain (Primadiati, 2001) :

- 1) Sebagai Proteksi  
Kulit melindungi bagian dalam tubuh manusia terhadap gangguan fisik maupun mekanik.
- 2) Sebagai Tempat Absorpsi  
Penyerapan dapat melalui celah antar sel, 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 (Termoregulasi)  
Kulit melakukan peran ini dengan cara mengeluarkan keringat dan mengkerutkan otot dinding pembuluh darah kulit.
- 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) Proses Pembentuk Keratin  
Lapisan epidermis kulit orang dewasa mempunyai tiga jenis sel utama yaitu keratinosit, melanosit dan sel *Langerhans*. Keratinisasi dimulai dari sel basal yang kuboid, bermitosis ke atas berubah bentuk lebih poligonal yaitu sel *spinosum*, terangkat lebih ke atas menjadi gepeng dan bergranula menjadi sel granulosum.
- 7) Memproduksi Vitamin D  
Kulit dapat membentuk Vitamin D dari bahan baku 7-dihidroksi kolesterol dengan bantuan sinar matahari.

## 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).

Penetrasi perkutan adalah perjalanan obat melalui kulit yang meliputi :

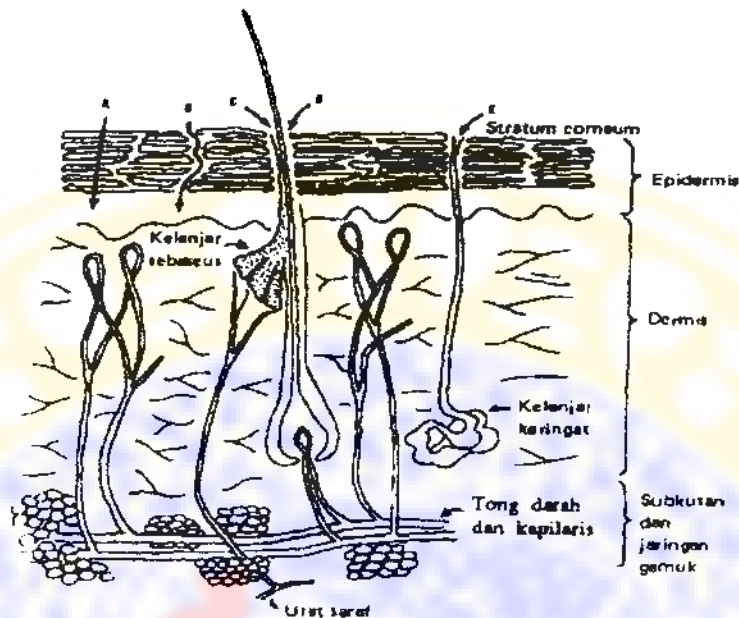
- 1) Disolusi suatu obat dalam pembawanya.
- 2) Difusi obat dari pembawa ke permukaan kulit.
- 3) Penetrasi obat melalui lapisan-lapisan kulit yang terutama stratum korneum.

### 2.2.1. Rute Penetrasi Perkutan

Penetrasi perkutan dapat melalui beberapa rute penetrasi antara lain :

- a) Rute *transepidermal*, yaitu difusi melalui rongga antar sel stratum korneum (difusi interseluler) dan difusi langsung menembus sel stratum korneum (difusi intraseluler) (Lund, 1988).
- b) Rute *transappendageal*, yaitu rute penetrasi kulit melalui *appendages* kulit. Ada dua kemungkinan, yaitu melalui kelenjar keringat ekrin (difusi transekrinal) dan folikel rambut (difusi transfolikuler) (Lund, 1988).

Penetrasi melalui folikel rambut lebih berperan dibandingkan melalui kelenjar keringat (Ansel, 1989). Rute penetrasi perkutan dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur kulit yang terlibat dalam absorpsi perkutan (Martin dkk, 1983) : A, translucular; B, difusi saluran antar sel; C, melalui kelenjar sebaceous; D, melalui transfolikular; E, melalui saluran keringat.

### 2.2.2 Mekanisme Penetrasi

Mekanisme penetrasi ada dua 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 (Martin, 1993) :

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt} = D \frac{C_1 - C_2}{h} \dots \dots \dots (1)$$

Perbedaan  $(C_1 - C_2)/h$  dalam membran dianggap konstan. Lapisan air yang menempel pada kedua sisi membran dianggap tidak berpengaruh nyata terhadap proses transport total. Konsentrasi  $C_1$  dan  $C_2$  didalam membran biasanya tidak diketahui tetapi dapat diganti dengan koefisien partisi dikalikan konsentrasi  $C_d$



pada sisi donor dan  $C_r$  pada sisi reseptor. Koefisien partisi, dapat dinyatakan sebagai :

$$K = \frac{C_1}{C_d} = \frac{C_2}{C_r} \dots \dots \dots (2)$$

Sehingga :

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D S K (C_d - C_r)}{h} \dots \dots \dots (3)$$

Jika percobaan dilakukan dan kompartemen reseptor dalam keadaan *sink*, maka  $C_r \sim 0$  sehingga persamaan (3) menjadi persamaan (4)

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D S K C_d}{h} = P S C_d \dots \dots \dots (4)$$

$$P = \frac{D K}{h} \text{ (cm/detik)} \dots \dots \dots (5)$$

dimana  $dM/dt$  adalah Laju Penetrasi obat melewati membran per satuan waktu,  $D$  adalah Koefisien difusi zat aktif dalam membran ( $\text{cm}^2/\text{menit}$ ),  $S$  adalah Luas permukaan membran ( $\text{cm}^2$ ),  $h$  adalah Tebal membran ( $\text{cm}$ ),  $K$  adalah Koefisien partisi antara kulit dan pembawa,  $P$  adalah Permeabilitas membran ( $\text{cm}/\text{menit}$ ),  $C_d$  adalah Konsentrasi obat pada sisi donor,  $C_r$  adalah Konsentrasi obat pada sisi reseptor.

#### b) Mekanisme Penetrasi Secara *Shunt Diffusion*

*Shunt diffusion* merupakan rute penetrasi yang lebih cepat karena tidak ada barier, tetapi permukaan absorpsi *appendageal* sangat kecil (<0.1% dari area kulit) sehingga walaupun rute *transepidermal* secara difusi pasif lebih lambat, masih merupakan rute penetrasi utama dibanding dengan rute *transsappendageal* secara *shunt diffusion* (Malick dan Smith, 1982).

### 2.2.3 Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkutanean

Adapun faktor – faktor yang dapat mempengaruhi penetrasi percutanean terdiri dari faktor kondisi kulit atau faktor biologis, karakteristik fisiko kimia bahan aktif dan efek pembawa (Ansel, 1989).

#### 2.2.3.1 Faktor Biologis atau Kondisi Kulit (Lund, 1988).

- Umur kulit

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

- 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 akan meningkat.

- Tempat pemakaian

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

- 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.

- Perbedaan Ras dan Jenis kelamin

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

- Hidrasi

Hidrasi stratum korneum bisa 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.

- **Temperatur kulit**

Pada peningkatan temperatur kulit terjadi peningkatan absorpsi obat dalam kulit.

### **2.2.3.2 Faktor Fisiko Kimia Bahan Obat**

- **Koefisien partisi dan kelarutan obat**

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

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

- **Koefisien difusi**

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

- **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 dan Gun, 1975).

- **Konsentrasi**

Makin besar konsentrasi obat dalam sediaan, maka makin besar tersedia obat untuk terjadinya penetrasi melalui kulit, sesuai hukum Fick (Lund, 1988; Ansel, 1994).

- **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.

### 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. Pembawa yang meningkatkan jumlah uap air yang ditahan kulit cenderung baik bagi absorpsi pelarutan obat (Lachman dkk, 1994).

## 2.3. Tinjauan Tentang Sistem Dispersi Solida

Sistem dispersi solida adalah dispersi yang homogen dari satu atau lebih bahan aktif sebagai partikel yang sangat halus dalam pembawa atau matriks padat yang inert. Dispersi solida dibuat dengan cara peleburan, pelarutan atau kombinasi pelarutan-peleburan (Chiou dan Riegelman, 1971).

Sekiguchi dan Obi tahun 1961 pertama kali mengemukakan tehnik yang unik untuk memperkecil ukuran partikel obat guna meningkatkan kelarutan dengan sistem dispersi solida. Sistem dispersi solida dapat mengatasi masalah yang timbul pada bahan obat yang kelarutan dalam airnya sangat kecil. Dengan cara pengecilan ukuran partikel dengan cara biasa sampai ukuran yang sangat kecil atau menghasilkan partikel yang sangat halus. Salah satu contoh pembentukan dispersi solida dilakukan oleh Chiou dan Riegelman dengan bahan obat griseofulvin dan PEG 6000 sebagai pembawanya (Yalkowsky, 1981).

### 2.3.1 Klasifikasi Sistem Dispersi Solida

Chiou dan Riegelman (1971) mengelompokkan sistem dispersi solida menjadi 6 kelompok, yaitu :

1. Campuran eutektik sederhana.
2. Larutan padat-padat yaitu Larutan padat-padat substitutional dan Larutan padat-padat interstill.
3. Larutan gelas dan suspensi gelas.
4. Endapan amorf dalam pembawa kristalin.
5. Pembentukan senyawa kompleks antara bahan obat dan pembawa.
6. Kombinasi dari 5 golongan diatas.

## **2.3.2 Metode Pembuatan**

### **2.3.2.1 Metode Peleburan**

Metode peleburan pertama kali digunakan oleh Sekiguchi dan Obi pada tahun 1961 yaitu pada pembentukan campuran eutetik antara sulfathiazol dan urea sebagai pembawa. Campuran fisis dari bahan obat dan pembawa dipanaskan sampai melebur. Leburan yang telah terbentuk kemudian didinginkan dan dipadatkan dengan cepat dalam tangas es kering aseton untuk menjebak partikel-partikel obat untuk membentuk kristal kembali. Massa yang terbentuk memadat disimpan selama 1 hari dalam eksikator vakum. Massa padat yang didapatkan kemudian digerus dan diayak untuk mendapatkan partikel dengan derajat kehalusan tertentu. Metode ini dapat dipakai bila bahan obat dan pembawa dapat saling campur dalam keadaan cair serta tidak mengalami peruraian pada suhu disekitar suhu leburnya.

Keuntungan metode pelarutan adalah sederhana dan ekonomis. Sedangkan kerugiannya adalah bahan obat maupun pembawa dapat mengalami peruraian atau penguapan selama proses peleburan pada suhu tinggi, terjadinya perubahan polimorf dari bentuk metastabil menjadi bentuk yang lebih stabil selama penyimpanan dan kemungkinan tidak tercampurnya antara bahan obat dan pembawa (Chiou dan Riegelman, 1971).

### **2.3.2.2 Metode Pelarutan**

Metode pelarutan pertama kali digunakan oleh Tachibana dan Nakamura pada tahun 1965 yaitu pembentukan dispersi koloidal dalam air dari  $\beta$ -caroten dengan polimer yang larut air yaitu PVP. Metode ini telah lama digunakan untuk pembuatan larutan padat-padat atau campuran kristal dari senyawa organik dan anorganik. Campuran fisis dari bahan obat dan pembawa dilarutkan dalam suatu pelarut yang sesuai, kemudian pelarut diuapkan dengan cara penguapan atau pendinginan mendadak.

Keuntungan metode pelarutan adalah dapat menghindari terjadinya peruraian bahan obat dan pembawa karena penguapan pelarut dilakukan pada suhu rendah. Sedangkan kerugiannya adalah kesulitan menghilangkan pelarut secara sempurna, kemungkinan terjadi efek samping pada kestabilan bahan obat,



kesulitan pemilihan pelarut dan biaya yang cukup tinggi (Chiou dan Riegelman, 1971).

#### **2.3.2.3 Metode Pelarutan-Peleburan**

Pada metode ini bahan obat dilarutkan dulu dalam pelarut yang sesuai kemudian dicampurkan kedalam leburan pembawa tanpa ada proses penghilangan pelarut yang dipakai. Metode ini mempunyai keuntungan seperti metode pelelehan dan metode peleburan, tetapi penggunaannya terbatas pada obat-obat dengan dosis terapeutik yang rendah yaitu dibawah 50 mg. Metode ini digunakan pada pembuatan dispersi solida antara spironolakton-PEG 6000 dan griseofulin-PEG 6000 (Chiou dan Riegelman, 1971).

#### **2.3.3 Mekanisme Peningkatan Laju Pelarutan Sistem Dispersi Solida**

Beberapa mekanisme peningkatan laju pelarutan bahan obat sistem dispersi solida (Chiou dan Riegelman, 1971) adalah :

1. Pengecilan ukuran partikel bahan obat sampai tingkat molekular.
2. Efek solubilisasi pembawa jika dilarutkan dalam air.
3. Tidak terjadinya agregasi atau aglomerasi dari bahan obat yang hidrofobik.
4. Pembawa yang mudah larut, bahan obat makin mudah terbasahi.
5. Kemungkinan terbentuknya kristal metastabil yang mudah larut.

#### **2.3.4 Pemilihan Pembawa Dispersi Solida**

Bahan pembawa yang digunakan harus memenuhi ketentuan sebagai berikut :

1. Mudah larut dalam air dengan laju disolusi yang tinggi.
2. Tidak toksik.
3. Stabil secara fisika, kimia, dan termal dengan suhu lebur yang rendah (untuk metode peleburan).
4. Larut dalam pelarut organik dan dapat menghambat kristalisasi dari bahan obat (untuk metode peleburan).
5. Dapat meningkatkan kelarutan bahan obat dalam air.



6. Bercampur dengan bahan obat dan dalam bentuk padat tidak membentuk kompleks yang kuat dengan bahan obat.
7. Inert secara farmakologis.

#### **2.4 Tinjauan Tentang Gel**

Gel adalah Sistem semisolid, terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar terpenetrasi oleh suatu cairan (DepKes RI, 1995).

##### **2.4.1 Basis Gel**

Secara garis besar basis gel dapat dibedakan menjadi dua, yaitu basis gel hidrofobik dan basis gel hidrofilik.

###### **a) Basis gel hidrofobik**

Basis gel hidrofobik mempunyai sifat sukar larut dalam air, sehingga sulit dihilangkan dari permukaan kulit dan berminyak. Biasanya mengandung parafin cair dengan penambahan polietilen atau minyak lemak. Mempunyai keuntungan yaitu memungkinkan penambahan minyak dari berbagai jenis dan viskositas (Formularium Kosmetika, 1985).

###### **b) Basis gel hidrofilik**

Basis gel hidrofilik mempunyai sifat mudah larut dalam air, sehingga dalam penggunaannya mudah dicuci dengan air dan tidak berlemak. Biasanya mengandung air, sehingga bila digunakan pada kulit menyebabkan hidrasi pada stratum korneum dan meningkatkan permeabilitas kulit terhadap penetrasi obat (Cooper dan Gun, 1975; Barry, 1983).

##### **2.4.2 Pembentuk Gel**

Bahan untuk pembentuk gel diperlukan bahan dasar dan bahan tambahan. Macam-macam bahan dasar pembentuk gel yang sering digunakan antara lain : (Martin dkk, 1971; Lieberman dkk, 1996).

###### **a) Gom alam**

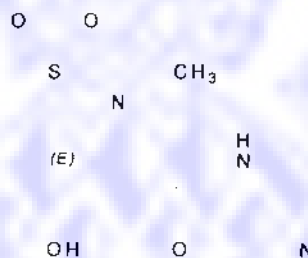
- Tragakan
- Acacia

- Karagen
  - Pectin
- b) Derivat selulosa
- Metilselulosa
  - Karboksimetilselulosa
  - Hidroksietilselulosa
- c) Polimer sintetik
- Carbopol
  - Polyox
- d) Clays
- Bentonit
  - Veegum
  - Attalugite

Zat tambahan yang sering digunakan dalam sediaan gel adalah zat pengawet, antioksidan, humektan dan parfum (Lund, 1994).

### 2.5 Tinjauan Tentang Piroksikam

Piroksikam merupakan salah satu bahan aktif yang efektif digunakan untuk pengobatan anti inflamasi. Piroksikam mempunyai rumus molekul  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$  dengan berat molekul 331,35 dan rumus struktur seperti dapat dilihat pada gambar 2.3.



Gambar 2.3. Rumus Struktur Piroksikam (DepKes RI, 1995).

Karakteristik piroksikam adalah serbuk kristalin putih, hampir putih atau cokelat terang atau kuning terang, tidak berbau, berasa pahit. Bentuk monohidrat berwarna kuning. Piroksikam bersifat sangat sukar larut dalam air, dalam asam encer dan sebagian besar pelarut organik, sukar larut dalam etanol dan dalam larutan alkali mengandung air, larut dalam methylen klorida. Titik lebur : 198-202°C (Reynold, 1992; DepKes RI, 1995).

Piroksikam merupakan golongan obat anti inflamasi nonsteroid dan merupakan analgesik turunan aril asetat (Wilson dan Gisvold, 1982). Fungsi utama untuk pengobatan penyakit inflamasi sendi seperti *arthritis rheumatoid*, *osteoarthritis*, *spondilitis ankilosa* dan penyakit akut lainnya pada kelainan musculoskeletal. Oleh karena piroksikam mempunyai sifat urikosorik maka dapat dipergunakan untuk pengobatan gout/pirai yang akut (Reynold, 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 (Reynold, 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 (Reynold, 1992).

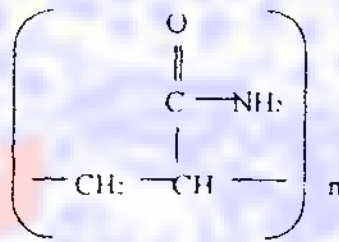
Dosis yang di untuk *Spondilitis ankilosa* dan *oesteroarthritis* serta *arthritis rheumatoid* adalah 20 mg sehari sekali atau dosis terbagi sebanyak 10-30 mg sehari. Untuk gangguan otot skelet digunakan dosis awal 40 mg sehari selama 2 hari, diikuti 20 mg sehari setiap hari selama 1-2 minggu. Untuk gout akut, dosis umumnya diberikan 40 mg setiap hari selama 5-7 hari. Pada umumnya sediaan gel piroksikam dengan dosis 5 mg tiap gram sediaan, di oleskan pada tempat yang sakit tiga atau empat kali sehari (Reynold, 1992).

## 2.6 Tinjauan Tentang Sepigel 305 (*Polyacrylamide, C<sub>13-14</sub> Isoparaffin, Laureth-7*) (Wardhani, 2004).

Sepigel 305 mempunyai polimer yang terdiri dari 3 komponen, yaitu :

### 1. *Polyacrylamide*

*Polyacrylamide* mempunyai nama lain poly-2-propenamida yang berfungsi sebagai pengental dengan rumus struktur yang dapat dilihat pada gambar 2.4.



Gambar 2.4. Rumus Struktur *Polyacrylamide*.

### 2. *C<sub>13-14</sub> Isoparaffin*

*C<sub>13-14</sub> Isoparaffin* mempunyai nama lain *α-deodecyl-w-hydroxypoly (oxyethylene)*.

### 3. *Laureth-7*

*Laureth-7* mempunyai nama lain *lauromacrogol* dengan rumus molekul  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_7-\text{OH}$ , berat molekulnya 494.71 g/mol yang berfungsi sebagai *emulsifier*. Karakteristiknya berupa cairan kental, berwarna kuning muda dan berbau khas, dimana stabilitasnya sangat baik dan viskositasnya stabil pada rentang pH yang lebar (pH= 2-12). Dapat digunakan sebagai zat pengental dan *emulsifier* untuk krim, gel dan emulsi serta sebagai stabilisator fase lemak pada emulsi.

Kelebihan sepigel 305 dibandingkan pembentuk gel lain adalah mudah untuk digunakan. Pembuatan gel dilakukan pada suhu kamar, tidak membutuhkan dispersi atau pengembangan lebih dahulu, dan tidak memerlukan netralisasi. Sepigel 305 juga dapat digunakan untuk pembuatan emulsi karena kemampuannya untuk mengentalkan dan menstabilkan emulsi, serta untuk

pembuatan krim. Keuntungan penggunaan sepigel 305 dalam pembuatan krim yaitu dapat dilakukan pada suhu kamar dan tanpa pengadukan yang cepat.

Sepigel 305 dapat bercampur dengan semua solven polar seperti etanol, aseton, propilen glikol, gliserol, dan dapat juga bercampur dengan minyak, lemak, pelembab, zat warna dan banyak bahan aktif karena sifatnya netral. Etanol dalam jumlah besar dapat ditambahkan kedalam sepigel 305 tanpa merusak gel dan viskositasnya tetap stabil serta gel tidak mengering pada saat etanol menguap.

Pada pemakaian menimbulkan rasa lunak dan lembut, tidak lengket, tidak berminyak dan tidak menimbulkan iritasi.

## 2.7 Metode Pelepasan Obat Topikal Secara *In Vitro*

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

Metode pelepasan obat secara *in vitro* ada dua, yaitu:

1. Metode pelepasan tanpa membran pembatas kecepatan.

Metode ini hanya menunjukkan pelepasan obat dari pembawa ke dalam media penerima. Jadi pada metode ini, sampel langsung kontak dengan medium penerima (Aulton, 1988).

2. Metode pelepasan dengan membran pengatur kecepatan (penetrasi melewati membran).

- a) Membran kulit sintetik

Dikarenakan kulit manusia bervariasi dan sulit diperoleh, maka digunakan membran sintetik meski tidak sekompleks kulit manusia, antara lain membran selulosa asetat, karet silikon, isopropyl 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 korneum, 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 golongan obat anti inflamasi non-steroid dan merupakan analgesik turunan aril asetat (Wilson dan Gisvold, 1982). Pada pemakaian per-oral piroksikam mempunyai daya iritasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan obat anti inflamasi non-steroid lain. Sedangkan pada pemakaian per-rektal dapat menyebabkan iritasi pada rektal dan menimbulkan rasa tidak nyaman pada pemakaian. Serta pemakaian melalui parenteral memerlukan tenaga medis, juga dapat menyebabkan rasa sakit pada saat penyuntikan. Salah satu alternatif untuk mengatasi hal tersebut adalah memformulasi sebagai bentuk sediaan topikal dalam bentuk gel karena mudah digunakan dan mudah merata jika dioleskan meski tanpa penekanan (Aulton, 1988). Gel adalah Sistem semisolid, terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar terpenetrasi oleh suatu cairan (DepKes RI, 1995).

Basis yang digunakan pada pembuatan gel antara lain adalah HPMC, Carbopol dan Sepigel 305. HPMC memerlukan pengembangan terlebih dahulu untuk membentuk massa gel. Sedangkan Carbopol selain memerlukan pengembangan terlebih dahulu juga memerlukan netralisasi pada pembuatannya. Basis yang dipilih pada penelitian ini adalah Sepigel 305. Sebab Sepigel 305 mempunyai banyak kelebihan dibandingkan dengan bahan pembentuk gel lainnya. Kelebihan Sepigel 305 adalah mudah digunakan, pembuatannya dilakukan pada suhu kamar, tidak membutuhkan pengembangan terlebih dahulu dan tidak memerlukan netralisasi sehingga pada pemakaiannya dapat menimbulkan rasa lunak, lembut dan tidak lengket serta tidak menimbulkan iritasi (Wardhani, 2004).

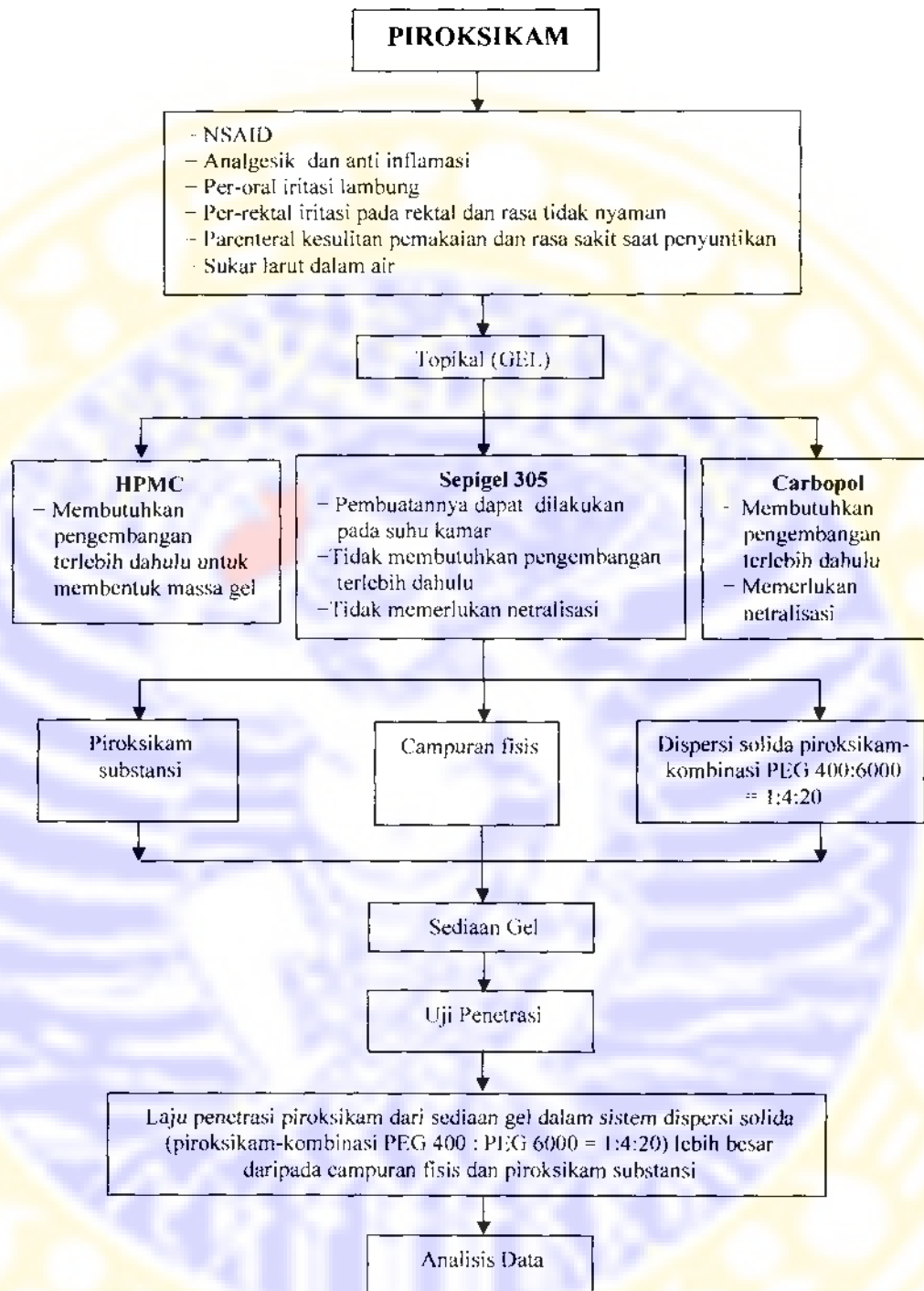
Piroksikam mempunyai kelarutan dalam air yang sangat kecil. sedangkan proses absorpsi bahan obat baru terjadi setelah obat larut dalam mediana (Martin dkk, 1983). Untuk mengatasi masalah tersebut, maka dibuat sistem dispersi solida sebagai salah satu cara memperkecil ukuran partikel sehingga kelarutan dan laju pelepasan piroksikam dari sediaan gel akan meningkat. Dispersi solida adalah



dispersi yang homogen dari satu atau lebih bahan aktif sebagai partikel yang sangat halus dalam pembawa atau matriks padat yang inert. Dispersi solida dibuat dengan cara peleburan, pelarutan atau kombinasi pelarutan-peleburan (Chiou dan Riegelman, 1971).

Pada pembentukan sistem dispersi solida, diperlukan pembawa yang tepat karena akan mempengaruhi laju penetrasi dari bahan obat yang terdispersi. Pada penelitian ini pembawa yang dipilih adalah kombinasi PEG 400 dan PEG 6000 (4:20). Sedangkan perbandingan piroksikam dan kombinasi PEG 400 : PEG 6000 adalah 1:24. PEG merupakan senyawa polimer yang tersedia dalam berbagai macam bobot molekul. Kombinasi PEG mempunyai kelarutan yang tinggi dalam air sehingga diharapkan dengan perbandingan yang telah ditentukan dapat meningkatkan kelarutan dan laju penetrasi dari piroksikam.

Metode uji penetrasi bahan obat dilakukan secara *in vitro* dengan menggunakan suatu membran. Pada penelitian ini digunakan membran lipid yaitu membran *Millipore* yang diimpregnasi dengan isopropil miristat. Hipotesis penelitian ini adalah laju penetrasi piroksikam dalam sistem dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) lebih besar daripada campuran fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dan piroksikam substansi dari sediaan gel dengan basis Sepigel 305 melewati membran lipid. Diagram kerangka konseptual dapat dilihat pada gambar 3.1.



Gambar 3.1 Diagram Kerangka Konseptual.

## BAB IV

### ALAT, BAHAN DAN METODE PENELITIAN

#### 4.1 Alat-Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan untuk penelitian ini adalah rangkaian alat uji disolusi *ERWEKA Dissolution Tester DT 700 VERSION 1.18* (pengaduk bentuk *paddle*) dan sel difusi (sesuai USP XXIV), membran *Millipore* tipe HA 0.45 $\mu$ m, Spektrofotometer UV-Vis (Cary 50), pH meter CG 818 T (Schott Gerate), Timbangan analitik Sartorius, ELMA Ultrasonic LC 60 H, *Differential Thermal Analysis (DTA)*, lempeng kaca berskala dan alat-alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium.

#### 4.2 Bahan-Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi Piroksikam Susbstansi (Nantong General Pharmaceutical Factory), Piroksikam sistem dispersi solida-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20, Campuran fisis-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20, Sepigel 305 (Seppic), Buthylated hidroksi toluene (E.Merck), Nipagin (E.Merck) dan Aqua bebas CO<sub>2</sub> (Laboratorium Unair). Untuk Impregnasi membran *Millipore*, digunakan isopropyl miristat p.a (E.Merck). Untuk pembuatan media difusi, bahan-bahan yang digunakan adalah Natrium chlorida (E.Merck) dan HCL Pekat (E.Merck).

#### 4.3 Metode Penelitian

##### 4.3.1 Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam

- a. Pemeriksaan secara organoleptis.

Bentuk, warna, bau dan rasa

- b. Reaksi warna.

Pereaksi : 5 g NaNO<sub>2</sub> dilarutkan dalam 50 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Cara : sampel ditambah 2 atau 3 tetes larutan pereaksi, kemudian diamati warna yang terjadi.

Hasil positif : terjadi warna kuning (DepKes RI, 1995 ; Florey, 1986).

c. Pemeriksaan suhu lebur

Dilakukan dengan alat *Differential Thermal Analysis (DTA)*.

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

d. Pemeriksaan spektra inframerah dengan menggunakan teknik pelet KBr.

1 mg zat digerus dengan 100 mg serbuk KBr kering kemudian ditekan/dikompresi dengan penekan hidrolis yang dilengkapi dengan alat penarik uap air agar diperoleh lempeng tipis yang tembus cahaya. Spektra inframerah yang diperoleh dari sampel dibandingkan dengan spektra inframerah dari pustaka (DepKes RI, 1995 ; Florey, 1986).

#### 4.3.2 Penentuan kurva Baku Piroksikam

##### 4.3.2.1 Pembuatan media difusi

Dilarutkan 2,0 gram NaCl dalam 7,0 ml HCl pekat, kemudian ditambah air suling hingga 1000 mL. pH larutan ini  $\pm 1,2$ . Jika pH larutan yang diperoleh belum mencapai 1,2 dilakukan penyesuaian dengan menambahkan salah satu komponen tersebut (Depkes RI, 1995; The USP Convention, 1995).

##### 4.3.2.2 Pembuatan larutan baku induk piroksikam

Ditimbang seksama 10,0 mg piroksikam kemudian dilarutkan dalam metanol p.a lalu dimasukkan melalui corong kedalam labu ukur secara kuantitatif ditambahkan metanol p.a 10,0 mL kemudian ditambahkan dapar pH 1,2 hingga garis tanda 100,0 mL dan kocok larutan tersebut sampai homogen. Pada larutan baku induk ini diperoleh kadar  $100 \mu g/mL$ .

#### 4.3.2.3 Pembuatan larutan baku kerja piroksikam

Dibuat larutan baku kerja piroksikam dengan cara mengencerkan larutan baku induk piroksikam menggunakan dapar pH  $\pm$  1,2 hingga diperoleh larutan baku kerja dengan kadar : 0.5; 1.0; 2.0; 4.0; 6.0; 10.0; 15.0 dan 20.0  $\mu\text{g/mL}$ , larutan ini digunakan untuk menentukan panjang gelombang maksimal dan membuat kurva baku. Sebagai larutan blanko digunakan dapar pH  $\pm$  1,2.

Tabel IV.1 Larutan Baku Kerja Piroksikam

Kadar larutan ( $\mu\text{g/mL}$ )	Volume larutan baku 100 $\mu\text{g/mL}$ , yang dipipet (mL)	Pengenceran dengan dapar pH $\pm$ 1,2 sampai (mL)
0,5	0,5	100,0
1,0	0,5	50,0
2,0	0,5	25,0
4,0	1,0	25,0
6,0	3,0	50,0
10,0	5,0	50,0
15,0	15,0	100,0
20,0	10,0	50,0

#### 4.3.2.4 Penentuan panjang gelombang maksimum

Diamati serapan dari larutan baku kerja dengan kadar 4,0; 6,0 dan 10,0  $\mu\text{g/mL}$  pada panjang gelombang 200-400 nm dengan spektrofotometer uv. Diamati panjang gelombang mana yang memberikan absorban maksimum atau dengan cara dibuat grafik serapan versus panjang gelombang untuk mengetahui panjang gelombang maksimum.

#### 4.3.2.5 Pembuatan Kurva Baku

Pembuatan kurva baku dengan menggunakan larutan baku kerja yang diamati pada panjang gelombang maksimum. Dari hasil pengamatan dibuat kurva nilai absorbansi terhadap kadar dengan persamaan garis  $y = bx + a$  (kadar sebagai absis dan absorban sebagai ordinat).

### 4.3.3 Pembuatan sediaan gel Piroksikam

Sediaan gel piroksikam dibuat dengan tiga formula, yaitu formula gel dari sistem dispersi solida piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20, piroksikam campuran fisis dan piroksikam substansi. Masing-masing formula ini dibuat replikasi tiga kali tiap pembuatan sebanyak 12 g. Untuk tiap replikasi dilakukan uji penetrasi piroksikam substansi dari sediaan gel, piroksikam campuran fisis dari sediaan gel dan piroksikam sistem dispersi solida dari sediaan gel sebanyak satu kali.

#### 4.3.3.1 Formula yang akan dibuat

Tabel IV.2 Komposisi dan Jumlah Penimbangan Basis Gel

Macam Bahan	Prosentase Bahan (%)	Berat Bahan (100 g)
Sepigel 305	2 %	2 g
BHT	0,05 %	0,05 g
Nipagin	0,3 %	0,3 g
Aqua Bebas CO <sub>2</sub> ad	100 %	100 g

#### 4.3.3.2 Cara Pembuatan Basis Gel

Ditimbang 2 g Sepigel 305 kemudian ditambah aqua bebas CO<sub>2</sub> 20 mL sedikit demi sedikit sambil diaduk perlahan-lahan hingga terbentuk massa gel yang homogen. Lalu ditimbang 0,05 g BHT larutkan dalam alkohol secukupnya sampai larut. Ditambahkan massa gel yang telah terbentuk dengan BHT yang telah larut, kemudian campur sampai homogen. Ditimbang 0,3 g Nipagin, larutkan dalam alkohol secukupnya, aduk sampai larut. Ditambahkan Nipagin yang telah larut kedalam massa gel yang telah terbentuk, kemudian campur sedikit-sedikit sampai homogen. Sisa aqua bebas CO<sub>2</sub> ditambahkan kedalam massa gel yang telah terbentuk hingga beratnya 100 g.



#### **4.3.3.3 Cara Pembuatan Gel Dispersi Solida Piroksikam**

Ditimbang basis gel yang telah dibuat sebanyak 9 g. Kemudian ditimbang piroksikam sistem dispersi solida 3 g (setara 1 % piroksikam), gerus sampai halus. Ditambahkan dispersi solida piroksikam yang telah halus kedalam basis gel yang telah dibuat sejumlah yang sama, kemudian campur sampai homogen. Sisa basis gel ditambahkan sedikit-sedikit kedalam campuran tadi lalu diaduk sampai homogen. Gel disimpan dalam wadah tertutup rapat.

#### **4.3.3.4 Cara Pembuatan Gel Campuran Fisis Piroksikam**

Ditimbang basis gel yang telah dibuat sebanyak 9 g. Kemudian ditimbang campuran fisis 3 g (setara 1 % piroksikam), gerus sampai halus. Ditambahkan campuran fisis yang telah halus kedalam basis gel yang telah dibuat sejumlah yang sama, kemudian campur sampai homogen. Sisa basis gel ditambahkan sedikit-sedikit kedalam campuran tadi lalu diaduk sampai homogen. Gel disimpan dalam wadah tertutup rapat.

#### **4.3.3.5 Cara Pembuatan Gel Piroksikam Substansi**

Ditimbang basis gel yang telah dibuat sebanyak 11,88 g. Kemudian ditimbang piroksikam substansi 0,12 g (1 %) gerus sampai halus. Ditambahkan piroksikam substansi yang telah halus kedalam basis gel yang telah dibuat sejumlah yang sama, kemudian campur sampai homogen. Sisa basis gel ditambahkan sedikit-sedikit kedalam campuran tadi lalu diaduk sampai homogen. Gel disimpan dalam wadah tertutup rapat.

#### **4.3.4 Pengujian Karakteristik Sediaan Awal**

Setelah sediaan dibuat, dilakukan pengujian karakteristik sediaan awal. Pengujian tersebut meliputi pemeriksaan organoleptis, pH, homogenitas dan daya sebar.

##### **4.3.4.1 Organoleptis Sediaan**

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

#### 4.3.4.2 Pengukuran pH Sediaan

Masing-masing sediaan gel dilakukan pengujian pH dengan menggunakan pH meter SCHOTT Model 230 A. Caranya yaitu ditimbang sebanyak satu gram sediaan gel, kemudian diencerkan dengan air suling bebas CO<sub>2</sub> sampai 10 mL. Kemudian pH diukur dengan alat pH meter SCHOTT Model 230 A.

#### 4.3.4.3 Pengukuran Homogenitas Sediaan

Dilakukan uji homogenitas sediaan gel dengan cara ditimbang 50 mg gel, ditambahkan metanol p.a 5,0 mL di ultrasonic selama 10 menit kemudian dipindahkan dalam labu ukur dan ditambahkan dengan metanol p.a sampai 10,0 mL, kemudian diambil 5 mL dan disaring dengan membran filter 0,45 µm, lalu diambil 3,0 mL ditambah 3,0 mL dapar pH ± 1,2. Dikocok sampai homogen dan diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum. Cuplikan diambil pada tiga tempat yang berbeda secara acak. Untuk mengetahui kadar piroksikam dari sediaan, dikurangkan dengan serapan dari basis. Cara pengukuran basis sama dengan sediaan. Sebagai blanko digunakan metanol p.a dicampur dengan dapar pH ± 1,2 dalam jumlah yang sama.

#### 4.3.4.4 Pengukuran Daya Sebar Sediaan

Dilakukan uji daya sebar sediaan gel dengan cara meletakkan kaca yang ada skalanya di atas meja lalu ditimbang sampel sebanyak satu gram dan diletakkan tepat pada bagian tengah kaca. Tutup dengan kaca lain (tanpa skala). Selanjutnya diamati diameter penyebarannya sampai sediaan tidak bergeser. Kemudian penambahan beban dilakukan secara bertahap tiap kelipatan 10 gram dan diamati diameternya. Plotkan beban (gram) terhadap diameter sebaran (mm).

#### 4.3.5 Penentuan Laju Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel

##### 4.3.5.1 Penyiapan Membran Difusi

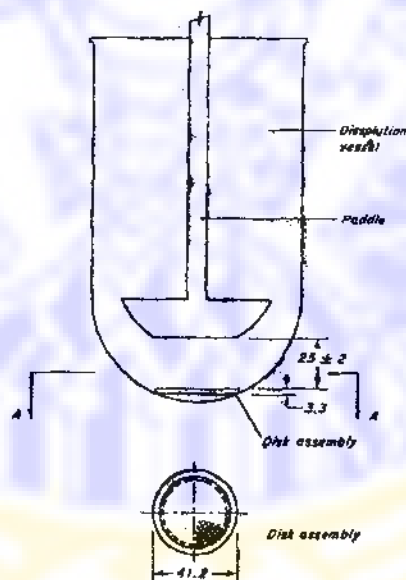
Membran difusi yang digunakan dalam pengujian laju penetrasi piroksikam dari sediaan gel ini adalah membran *Millipore* yang telah diimpregnasi dengan isopropil miristat.

Cara impregnasi membran sesuai dengan percobaan Hendradi (1995) yaitu Membran *Millipore* sebelum diimpregnasi ditimbang terlebih dahulu, kemudian dimasukkan ke dalam labu yang telah diisi dengan isopropil miristat sampai membran *Millipore* terendam. Membran *Millipore* direndam selama 1 jam, kemudian diangkat dan ditiriskan. Kelebihan isopropil miristat yang menempel pada membran dihilangkan dengan cara menaruh membran *Millipore* diantara dua kertas saring dan membran *Millipore* dibiarkan selama 24 jam sampai jumlah isopropil miristat yang menempel pada membran *Millipore* konstan. Membran *Millipore* yang sudah diimpregnasi kemudian ditimbang. Langkah selanjutnya adalah memotong membran itu berbentuk lingkaran dengan diameter sesuai alat difusi yang akan digunakan.

#### 4.3.5.2 Pengujian Laju Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel

Preparasi alat dan sel difusi sebagai berikut :

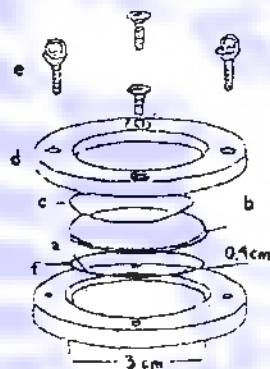
Alat dan perlengkapan pengujian laju penetrasi piroksikam dari sediaan gel yang digunakan sesuai dengan metode di USP XXIV. Alat yang digunakan adalah *apparatus 5-paddle over disk*, yang meliputi alat uji disolusi dengan *apparatus 2* (pengaduk bentuk *paddle*) dan sel difusi. Gambar alat dapat dilihat pada gambar 4.1.



Gambar 4.1. *Apparatus 5-paddle Over Disk* (USP XXIV, 2002).

Sel difusi terbuat dari bahan *stainless steel* berbentuk silinder pipih. Tempat penampung gel mempunyai garis tengah 3 cm dengan tebal 0,4 cm. sebagai pengamanan untuk mencegah kebocoran, sel difusi dilengkapi dengan karet penyekat berbentuk ring sebagai penghubung antara tempat gel dengan penutupnya.

Disiapkan sel difusi yang bersih, kemudian ditara dalam kondisi kosong di timbangan analitik. Selanjutnya sel difusi di isi dengan sediaan gel piroksikam (2g) di atas plastik yang telah di ukur sesuai ukuran sel difusi dan permukaannya diratakan dengan gelas obyek. Tutup gel piroksikam dengan membran *Millipore* yang telah dipotong sesuai ukuran sel difusi, kemudian gel yang ada disekitar sel difusi dibersihkan, kemudiaan ditimbang kembali. Pasang kasa dan di atasnya diberi ring penyekat sebagai pengaman untuk mencegah kebocoran, lalu diklem dengan lempengan sel yang lain dengan rapat. Gambar sel difusi dapat dilihat pada gambar 4.2.



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

Gambar 4.2. Sel difusi (USP XXIV, 2002).

#### 4.3.5.3 Pengukuran Piroksikam yang Berpenetrasi dari Sediaan Gel

Sel difusi yang telah disiapkan, dimasukkan ke dalam bejana pada *dissolution tester* yang berisi dapar pH  $1,2 \pm 0,05$  sebanyak 300 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 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 330 dan 360 diambil cuplikan sebanyak 5,0 ml. setiap cuplikan. ditambah dapar pH  $1,2 \pm 0,05$  dengan jumlah yang sama pada suhu yang sama pula. Konsentrasi piroksikam dalam cuplikan dihitung dengan menggunakan

persamaan regresi kurva baku piroksikam dalam dapar pH 1,2. Kemudian dibuat grafik jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi terhadap waktu. Lalu dibuat regresi linear, *slope* yang diperoleh adalah fluks dari piroksikam yang berpenetrasi. Fluks adalah jumlah piroksikam yang berpenetrasi per satuan luas membran per menit.

#### 4.3.5.4 Analisis Data

Dari hasil uji penetrasi, didapatkan kadar piroksikam yang berpenetrasi ( $\mu\text{g/mL}$ ). Kadar piroksikam yang berpenetrasi dikalikan dengan volume media yaitu 300 mL. Kemudian dihitung jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ( $\mu\text{g}$ ). Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi dihitung per satuan luas membran ( $\mu\text{g/cm}^2$ ). Kemudian dibuat kurva jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi ( $\mu\text{g/cm}^2$ ) terhadap waktu (menit).

Dibuat Regresi linier. *Slope* yang didapat merupakan fluks jumlah piroksikam yang berpenetrasi per satuan luas membran per menit. Perbedaan *slope* dianalisis secara statistik dengan metode analisis varian (ANAVA) *one way*.

Rancangan ini dapat digunakan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang bermakna antara formula gel piroksikam dispersi solida-kombinasi PEG 1:24 (F1), formula gel piroksikam-campuran fisis (F2) dan formula gel piroksikam substansi (F3). Dari analisis tersebut didapat harga F hitung yang kemudian dibandingkan dengan F tabel. Bila F hitung  $>$  F tabel berarti ada perbedaan bermakna antar formula dan apabila F hitung lebih kecil dari F tabel berarti tidak ada perbedaan bermakna antar formula.

Tabel IV.3 Perhitungan Anava terhadap nilai Fluks

Replikasi	Nilai Fluks Formula		
	I	II	III
1			
2			
3			
N			
Rata-rata			

$$SST = \sum x - \frac{(\sum x)^2}{N}$$

$$SSA = \frac{(\sum x_i)^2}{n} - \frac{(\sum x)^2}{N}$$

$$SSE = SST - SSA$$

- Keterangan :
- SST = *Sum of Square Total*
  - SSA = *Sum of Square Among*
  - SSE = *Sum of Square Error*
  - $x_i$  = nilai total dari 3 kali pengulangan
  - $x$  = nilai total dari 5 formula

Tabel IV.4 Anava *One Way*

Sumber Variasi	Degree of Freedom (df)	Sum of Square (SS)	Mean Square (MS)	F hitung	F tabel
Antar perlakuan (among)	k-1	$SS_A$	$MS_A = \frac{SS_A}{k-1}$	$\frac{MS_A}{MS_E}$	
Didalam perlakuan (error)	N-k	$SS_E$	$MS_E = \frac{SS_E}{N-k}$		
Total	N-1	$SS_T$			



**Kriteria pengujian :**

Bila  $F \text{ hitung} > f(0.05)(k-1; N-k)$  maka ada perbedaan bermakna.

Apabila ada perbedaan bermakna, maka untuk mengetahui kelompok mana saja yang berbeda maka digunakan Post Hoc test, misalnya uji HSD.

Uji HSD :

$$HSD = q_{\alpha, k, N \cdot k} \sqrt{\frac{MSE}{n}}$$

**Keterangan :**

- $\alpha$  = Derajat kepercayaan.
- $k$  = Jumlah perlakuan.
- $N$  = Jumlah pengamatan total.
- $n$  = Jumlah pengulangan.
- MSE = Kuadrat rata-rata kesalahan.
- $q$  = Diperoleh dari tabel F.

Setelah itu dibuat tabel selisih  $X_a - X_b$ , dan jika harga  $X_a - X_b >$  harga HSD berarti ada perbedaan bermakna antar formula.

$X_a - X_b$  = Pasangan kelompok yang akan diuji.

## BAB V

## HASIL PENELITIAN

## 5.1 Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam

Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam yang digunakan dalam penelitian dapat dilihat pada tabel V.1.

Tabel V.1. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam

Pemeriksaan	Pustaka (Depkes RI, 1995; Florey, 1986)	Pengamatan
Organoleptis - Bentuk - Warna - Rasa	Serbuk kristal Putih – kuning gading Agak pahit	Serbuk kristal Putih Agak pahit
Suhu Lebur	199° – 202°C	199,8° - 202°C
Identifikasi 1. 5 gram $\text{NaNO}_2$ dilarutkan dalam 50 mL $\text{H}_2\text{SO}_4$ 2. Spektrum Infra Merah	Terjadi warna kuning  → Dapat dilihat pada lampiran 4	Terjadi warna kuning  → Dapat dilihat pada lampiran 4
Gugus :	Bilangan gelombang ( $\text{nm}^{-1}$ )	Bilangan gelombang ( $\text{nm}^{-1}$ )
a. –OH	3650-3200 3339,08	3337,15
b. –SO <sub>2</sub> -N	1365-1315, 1180-1150 1352,22	1180,54
c. –N-C=O	1635-1625 1630,00	1630,00
d. –H-NH-CO	1530-1525	1527,76
e. –CH <sub>3</sub>	1440-1355	1435,17
f. O-disubstitusi-phenyl	770,730-740	773,52, 733,02

## 5.2 Penentuan Kurva Baku Piroksikam dalam Dapar pH 1,2

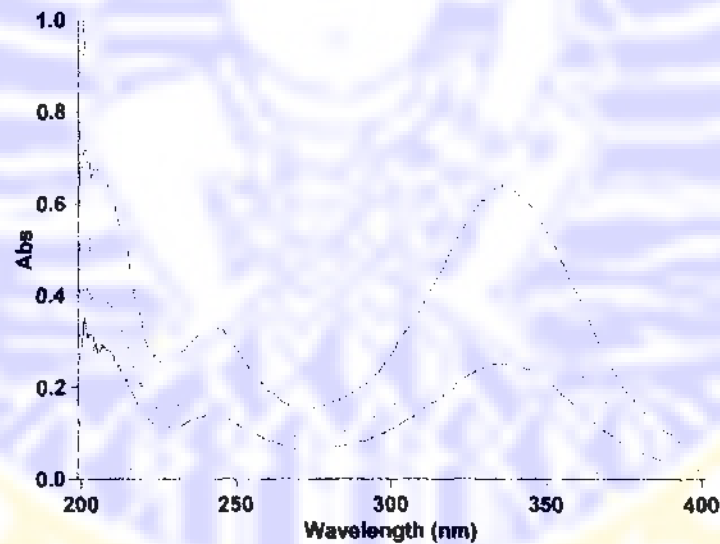
### 5.2.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan mengukur nilai absorbansi larutan baku kerja piroksikam dalam dapar pH 1,2 dengan konsentrasi 4,0; 6,0; 10,0  $\mu\text{g/mL}$  pada panjang gelombang 200-400 nm.

Dari hasil pengamatan diperoleh panjang gelombang ( $\lambda$ ) maksimum piroksikam yaitu 336 nm. Hasil pengamatan panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada tabel V.2 dan gambar 5.1.

Tabel V.2. Nilai Absorbansi Piroksikam dalam dapar pH 1,2 pada 4,0; 6,0 dan 10,0  $\mu\text{g/mL}$

Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi
4,0	-	-
6,0	336	0,3781
10,0	336	0,6444



Gambar 5.1. Kurva Absorbansi Piroksikam terhadap Panjang Gelombang dari Larutan Baku kerja dalam dapar pH 1,2.

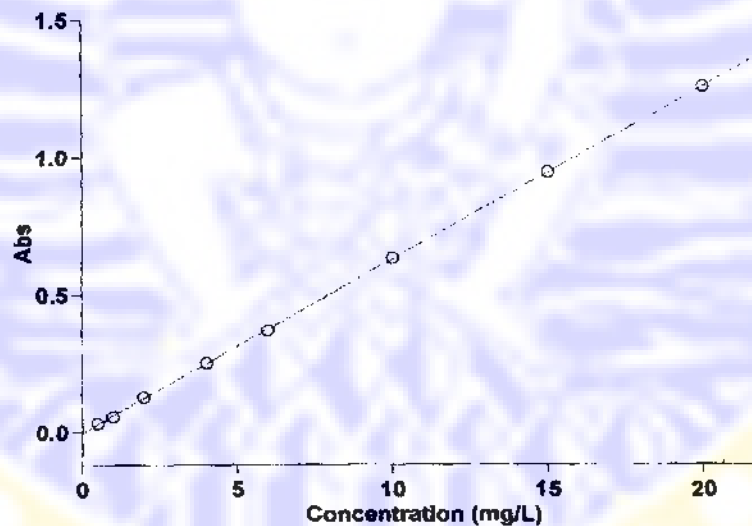
### 5.2.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Piroksikam dalam dapar pH 1,2

Kurva baku dibuat dari hasil pengukuran absorbansi larutan baku kerja piroksikam dalam dapar pH  $\pm$  1,2 pada konsentrasi 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 10,0; 10,5 dan 20,0  $\mu\text{g/mL}$  diamati pada panjang gelombang ( $\lambda$ ) maksimum 336 nm. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada tabel V.3. dan gambar 5.2.

Tabel V.3. Nilai Absorbansi Larutan Piroksikam berbagai kadar dalam dapar pH 1,2 pada panjang gelombang ( $\lambda$ ) maksimum 336 nm

No	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Absorbansi
1	0,5	0,0322
2	1,0	0,0563
3	2,0	0,1279
4	4,0	0,2522
5	6,0	0,3705
6	10,0	0,6332
7	15,0	0,9456
8	20,0	1,2559

Kurva absorbansi terhadap kadar piroksikam dapat dilihat pada gambar 5.2.



Gambar 5.2. Kurva Baku Hasil Pengamatan Absorbansi Piroksikam dalam dapar pH 1,2 dari Beberapa Konsentrasi pada Panjang gelombang ( $\lambda$ ) maksimum 336 nm.

Persamaan regresi untuk kurva baku :  $Y = 0,063 X - 1,41.10^{-3}$  dengan koefisien korelasi  $r = 0,9999$ .

### 5.3 Penentuan Karakteristik Sediaan Awal

Hasil pemeriksaan organoleptis dari masing-masing sediaan dapat dilihat pada tabel V.4; V.5 dan V.6.

Tabel V.4. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan Gel Dispersi Solida piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20

Pemeriksaan	Pengamatan
Organoleptis - Bentuk - Warna - Bau	Gel Kuning Muda Tidak berbau

Tabel V.5. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan Gel Campuran Fisis piroksikam

Pemeriksaan	Pengamatan
Organoleptis - Bentuk - Warna - Bau	Gel Putih-kekuningan Tidak berbau

Tabel V.6. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan Piroksikam Substansi

Pemeriksaan	Pengamatan
Organoleptis - Bentuk - Warna - Bau	Gel Putih Tidak berbau



### 5.3.1 Hasil Pengukuran pH Sediaan

Hasil pengukuran pH Sediaan dari masing-masing formula dapat dilihat pada tabel V.7.

Tabel V.7. Hasil Pengukuran pH Sediaan Gel dari masing-masing formula

No	Formula	pH			Rerata	% KV
		Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3		
1.	Gel Dispersi solida-piroksikam	5,55	5,60	5,60	5,58	0,54
2.	Gel Campuran fisis-piroksikam	5,35	5,40	5,37	5,37	0,56
3.	Gel piroksikam-Substansi	5,90	5,92	5,94	5,92	0,34

### 5.3.2 Hasil Pengukuran Homogenitas Sediaan

Hasil pengukuran homogenitas dari masing-masing formula dapat dilihat pada tabel V.8. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 1.

Tabel V.8. Hasil Pengukuran Homogenitas sediaan gel dari masing-masing formula

No	Formula	Kadar (%)*			Rerata	% KV
		Replikasi 1*	Replikasi 2*	Replikasi 3*		
1.	Gel Dispersi solida-piroksikam	110,36	110,43	110,31	110,37	0,05
2.	Gel Campuran fisis-piroksikam	106,72	106,37	106,16	106,42	0,26
3.	Gel piroksikam-Substansi	100,10	100,60	100,52	100,41	0,27

\* Data merupakan hasil rata-rata 3 kali sampling pada tiap tempat yang berbeda disertai dengan harga KV (%).

### 5.3.3 Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan

Hasil pengukuran daya sebar dari masing-masing sediaan gel dapat dilihat pada tabel V.9; V.10; V.11 dan gambar 5.3.

Tabel V.9. Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan Gel Dispersi Solida-  
piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20

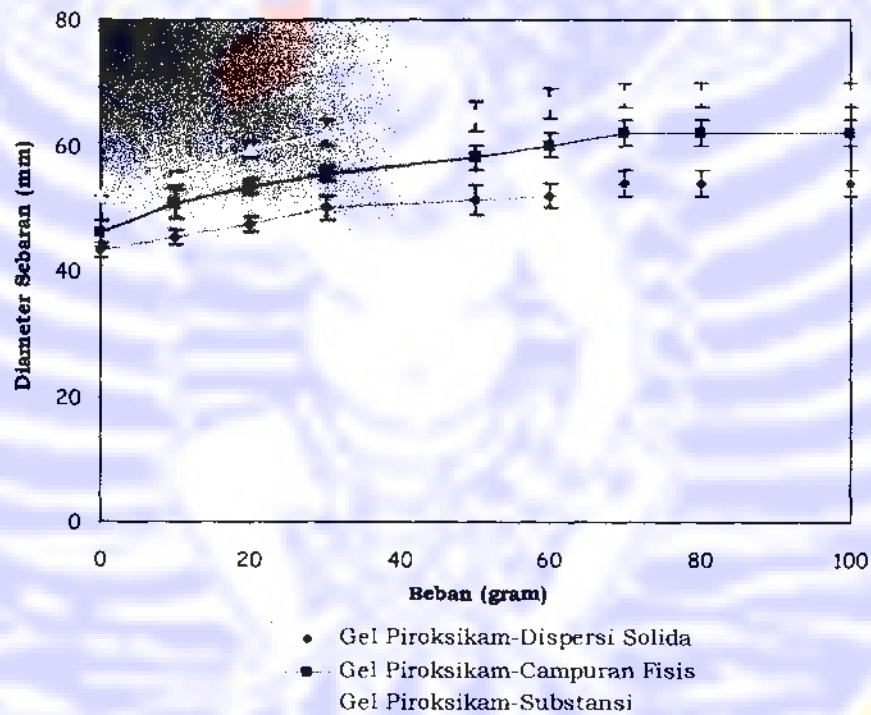
Beban (gram)	Diameter sebaran (mm)			Rerata $\pm$ SD	% KV
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3		
0	44,00	42,00	44,00	43,33 $\pm$ 1,15	2,65
10	46,00	44,00	46,00	45,33 $\pm$ 1,15	2,54
20	48,00	46,00	48,00	47,33 $\pm$ 1,15	2,43
30	52,00	48,00	50,00	50,00 $\pm$ 2,00	4,00
50	54,00	50,00	50,00	51,33 $\pm$ 2,31	4,50
60	54,00	52,00	50,00	52,00 $\pm$ 2,00	3,85
70	56,00	54,00	52,00	54,00 $\pm$ 2,00	3,70
80	56,00	54,00	52,00	54,00 $\pm$ 2,00	3,70
100	56,00	54,00	52,00	54,00 $\pm$ 2,00	3,70

Tabel V.10. Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan Gel Campuran Fisis-  
piroksikam

Beban (gram)	Diameter sebaran (mm)			Rerata $\pm$ SD	% KV
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3		
0	46,00	48,00	44,00	46,00 $\pm$ 2,00	4,35
10	52,00	52,00	48,00	50,67 $\pm$ 2,31	4,56
20	54,00	54,00	52,00	53,33 $\pm$ 1,15	2,16
30	54,00	56,00	56,00	55,33 $\pm$ 1,15	2,08
50	56,00	58,00	60,00	58,00 $\pm$ 2,00	3,45
60	58,00	60,00	62,00	60,00 $\pm$ 2,00	3,33
70	60,00	62,00	64,00	62,00 $\pm$ 2,00	3,23
80	60,00	62,00	64,00	62,00 $\pm$ 2,00	3,23
100	60,00	62,00	64,00	62,00 $\pm$ 2,00	3,23

Tabel V.11. Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam Substansi

Beban (gram)	Diameter sebaran (mm)			Rerata $\pm$ SD	% KV
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3		
0	52,00	52,00	52,00	52,00 $\pm$ 0,00	0,00
10	54,00	54,00	56,00	54,67 $\pm$ 1,15	2,10
20	60,00	58,00	60,00	59,33 $\pm$ 1,15	1,94
30	60,00	62,00	64,00	62,00 $\pm$ 2,00	3,23
50	62,00	66,00	66,00	64,67 $\pm$ 2,31	3,57
60	64,00	68,00	68,00	66,67 $\pm$ 2,31	3,46
70	66,00	68,00	70,00	68,00 $\pm$ 2,00	2,94
80	66,00	68,00	70,00	68,00 $\pm$ 2,00	2,94
100	66,00	68,00	70,00	68,00 $\pm$ 2,00	2,94



Gambar 5.3. Profil Daya Sebar Sediaan Gel Dispersi Solida-piroksikam, Campuran Fisis-piroksikam dan Piroksikam-Substansi pada bobot konstan 70 gram. Data merupakan hasil rata-rata 3 kali replikasi  $\pm$  SD.

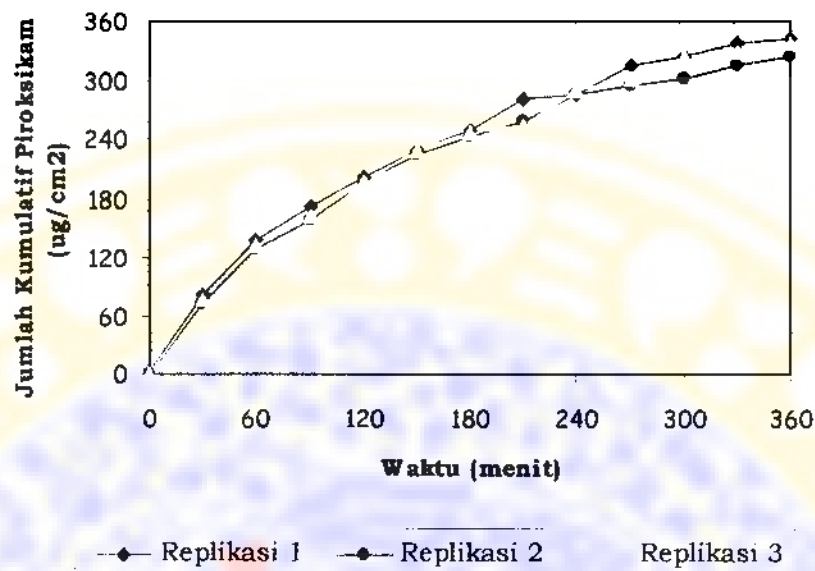
## 5.4 Hasil Uji Penetrasi

### 5.4.1 Hasil Uji Penetrasi Piroksikam melewati membran lipid

Hasil uji penetrasi piroksikam dari sediaan gel dispersi solida-piroksikam kombinasi PEG 400 : Peg 6000 = 1:4:20, campuran fisis-piroksikam dan piroksikam substansi melalui membran lipid selama 6 jam dapat dilihat pada tabel V.12; V.13; V.14.; V.15 dan gambar 5.4; 5.5; 5.6; 5.7. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 2.

Tabel V.12. Jumlah Kumulatif Dispersi Solida piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20 ( $\mu\text{g}$ ) yang berpenetrasi melewati membran lipid tiap  $\text{cm}^2$  dalam dapar pH 1,2 dan percobaan dilakukan pada suhu  $37^\circ\text{C}$

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	0	0	0
30	80,68	72,19	76,43
60	137,23	128,59	132,91
90	172,12	159,24	163,55
120	202,41	197,95	198,02
150	228,38	224,06	228,31
180	250,04	241,47	245,79
210	280,11	258,74	254,56
240	284,95	284,50	288,68
270	314,65	293,42	301,98
300	323,64	302,05	323,43
330	336,52	314,93	328,03
360	340,98	323,64	336,59



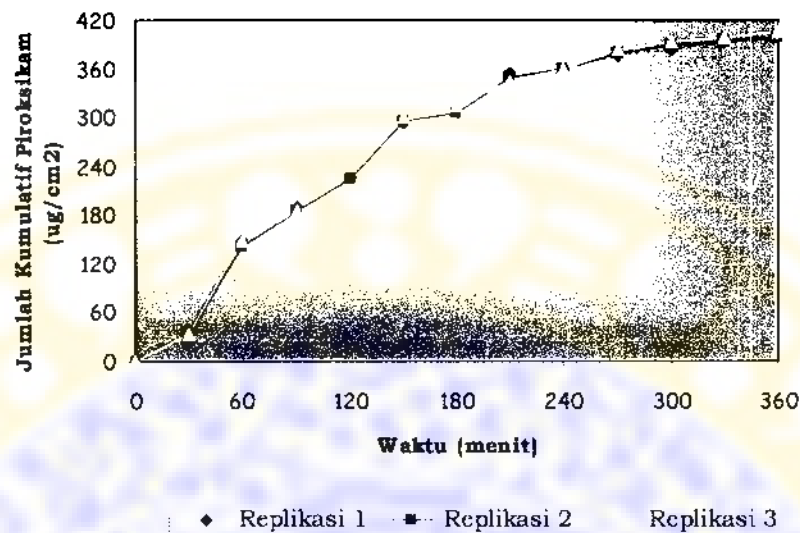
Gambar 5.4. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif Dispersi Solida piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) terhadap waktu (menit) yang berpenetrasi melewati membran lipid dalam dapar pH 1,2 dan percobaan dilakukan pada suhu  $37^\circ\text{C}$ .

Tabel V.13. Jumlah Kumulatif campuran fisis-piroksikam ( $\mu\text{g}$ ) yang berpenetrasi melewati membran lipid tiap  $\text{cm}^2$  dalam dapar pH 1,2 dan percobaan dilakukan pada suhu  $37^\circ\text{C}$

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	0	0	0
30	93,42	97,66	106,16
60	133,19	137,58	141,90
90	167,80	176,36	176,43
120	189,60	198,23	206,72
150	211,18	211,32	219,96
180	228,52	237,01	237,15
210	241,54	245,93	245,93
240	250,25	258,81	258,81
270	258,88	263,27	271,76
300	267,52	280,33	284,71
330	284,64	284,85	293,42
360	289,17	293,56	297,81

240	358,24	358,17	358,10
-----	--------	--------	--------



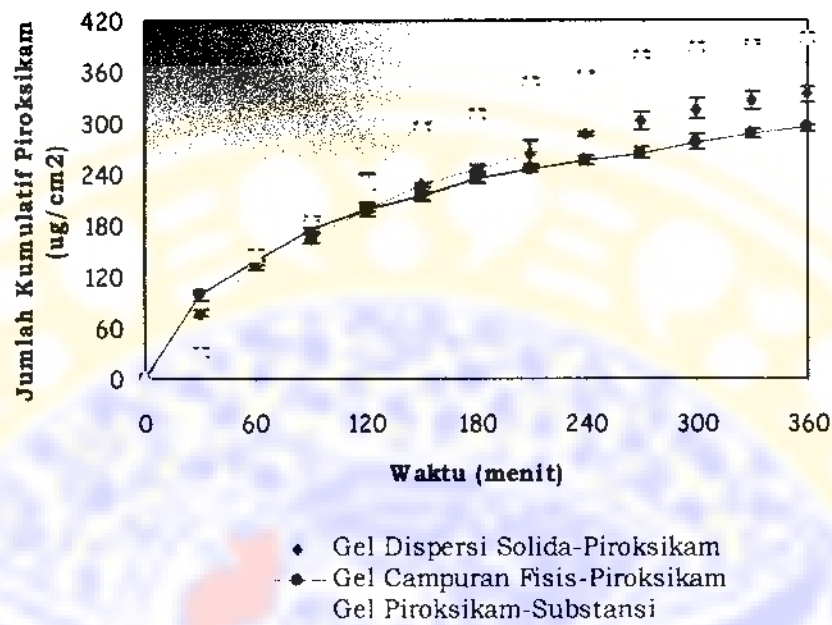


Gambar 5.6. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif Piroksikam-Substansi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) terhadap waktu (menit) yang berpenetrasi melewati membran lipid dalam dapar pH 1,2 dan percobaan dilakukan pada suhu  $37^\circ\text{C}$ .

Tabel V.15. Jumlah kumulatif Dispersi Solida piroksikam-kombinasi PEG 400: PEG 6000 = 1:4:20, campuran fisis-piroksikam dan Piroksikam-substansi ( $\mu\text{g}$ ) yang berpenetrasi melewati membran lipid tiap  $\text{cm}^2$  dalam dapar pH 1,2 dan percobaan dilakukan pada suhu  $37^\circ\text{C}$

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )		
	Piroksikam-Dispersi solida*	Piroksikam-Campuran fisis*	Piroksikam-Substansi*
0	$0 \pm 0$	$0 \pm 0$	$0 \pm 0$
30	$76,43 \pm 4,25$	$99,08 \pm 6,49$	$31,14 \pm 4,90$
60	$132,91 \pm 4,32$	$137,56 \pm 4,36$	$146,45 \pm 4,99$
90	$164,97 \pm 6,56$	$173,53 \pm 4,96$	$187,00 \pm 2,20$
120	$199,46 \pm 2,56$	$198,18 \pm 8,56$	$230,69 \pm 8,17$
150	$226,92 \pm 2,47$	$214,15 \pm 5,03$	$296,80 \pm 4,37$
180	$245,77 \pm 4,29$	$234,23 \pm 4,94$	$310,61 \pm 4,28$
210	$264,47 \pm 13,71$	$244,47 \pm 2,53$	$349,04 \pm 4,21$
240	$286,01 \pm 2,32$	$255,96 \pm 4,94$	$358,17 \pm 0,07$
270	$303,35 \pm 10,68$	$264,64 \pm 6,55$	$379,54 \pm 4,25$
300	$316,37 \pm 12,40$	$277,52 \pm 8,93$	$388,39 \pm 4,32$
330	$326,49 \pm 10,88$	$287,64 \pm 5,01$	$394,20 \pm 2,51$
360	$333,72 \pm 9,01$	$293,51 \pm 4,32$	$399,95 \pm 4,94$

\* Data merupakan hasil rata-rata 3 kali replikasi  $\pm$  SD



Gambar 5.7. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif dispersi Solida piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20, campuran fisis-piroksikam dan Piroksikam-substansi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) terhadap waktu (menit) yang berpenetrasi melewati membran lipid dalam dapar pH 1,2 dan percobaan dilakukan pada suhu  $37^\circ\text{C}$ . Data merupakan hasil rata-rata 3 kali replikasi  $\pm$  SD.

#### 5.4.2 Penentuan Fluks Piroksikam melewati Membran Lipid

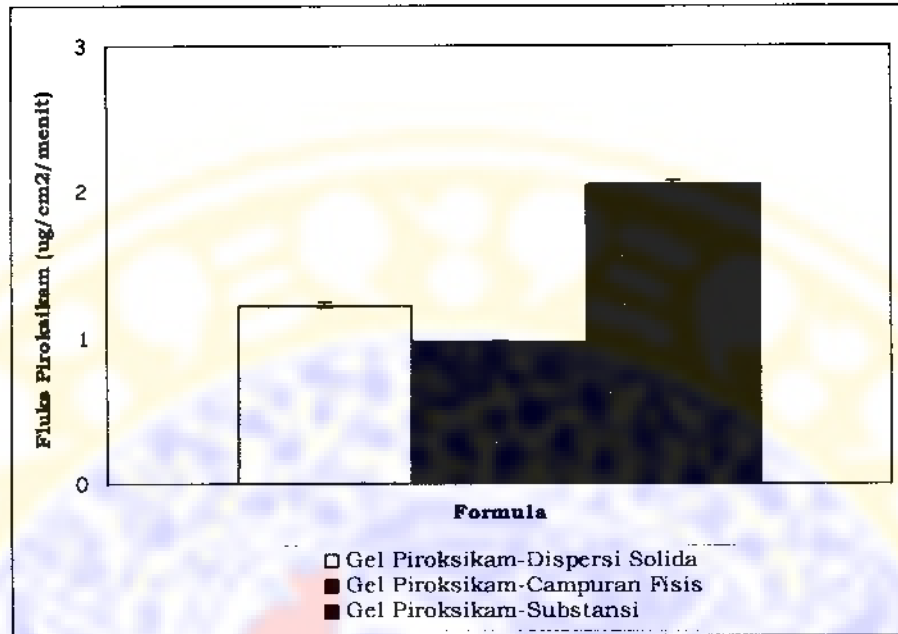
Dari data hasil penetrasi di atas, dibuat persamaan regresi linear antara jumlah kumulatif piroksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) yang berpenetrasi terhadap waktu (menit) mulai dari menit ke 30 – 150. Persamaan regresi hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) yang berpenetrasi terhadap waktu (menit) dapat dilihat pada tabel V.16. Sedangkan nilai fluks dari berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.17 dan gambar 5.8.

Tabel V.16. Persamaan regresi linear hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) terhadap waktu (menit) yang berpenetrasi melewati membran lipid dalam dapar pH 1,2 dan percobaan dilakukan pada suhu  $37^\circ\text{C}$  dari berbagai formula

Formula	Replikasi ke-	Persamaan Garis Regresi Linear
Gel Dispersi solida- piroksikam	1	$Y = 1,202x + 55,99$ ( $r = 0,9871$ )
	2	$Y = 1,244x + 44,48$ ( $r = 0,9909$ )
	3	$Y = 1,230x + 49,18$ ( $r = 0,9915$ )
Gel Campuran fisis- piroksikam	1	$Y = 0,973x + 71,46$ ( $r = 0,9895$ )
	2	$Y = 0,960x + 77,84$ ( $r = 0,9784$ )
	3	$Y = 0,975x + 82,51$ ( $r = 0,9855$ )
Gel piroksikam- Substansi	1	$Y = 2,044x - 7,05$ ( $r = 0,9713$ )
	2	$Y = 2,029x - 6,55$ ( $r = 0,9877$ )
	3	$Y = 2,092x - 5,41$ ( $r = 0,9816$ )

Tabel V.17. Fluks Piroksikam yang berpenetrasi melewati membran lipid dalam dapar pH 1,2 dan percobaan dilakukan pada suhu  $37^\circ\text{C}$  dari berbagai formula

Formula	Replikasi	Fluks ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ )	Rerata $\pm$ SD	% KV
Gel Dispersi solida- piroksikam	1	1,202	$1,225 \pm 0,02$	1,63
	2	1,244		
	3	1,230		
Gel Campuran fisis- piroksikam	1	0,973	$0,969 \pm 0,01$	1,03
	2	0,960		
	3	0,975		
Gel piroksikam- Substansi	1	2,044	$2,055 \pm 0,03$	1,46
	2	2,029		
	3	2,092		



Gambar 5.8. Kurva Fluks Piroksikam yang berpenetrasi melewati membran lipid dalam dapar pH 1,2 dan percobaan dilakukan pada suhu 37°C dari berbagai formula. Data merupakan hasil rata-rata 3 kali replikasi  $\pm$  SD.

#### 5.4.3 Penentuan Permeabilitas Membran

Harga permeabilitas didapatkan dari fluks dibagi dengan kadar Piroksikam dalam sel difusi (cm/menit). Harga Permeabilitas membran dari berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.18 dan gambar 5.9.

Tabel V.18. Permeabilitas Membran dari berbagai formula

Formula	Replikasi	Permeabilitas (cm/menit)	Rerata $\pm$ SD	% KV
Gel Dispersi solida-piroksikam	1	$1,202 \cdot 10^{-4}$	$1,225 \cdot 10^{-4} \pm 0,21 \cdot 10^{-5}$	1,89
	2	$1,244 \cdot 10^{-4}$		
	3	$1,230 \cdot 10^{-4}$		
Gel Campuran fisis-piroksikam	1	$0,973 \cdot 10^{-4}$	$0,969 \cdot 10^{-4} \pm 0,81 \cdot 10^{-6}$	0,84
	2	$0,960 \cdot 10^{-4}$		
	3	$0,975 \cdot 10^{-4}$		
Gel piroksikam-Substansi	1	$2,044 \cdot 10^{-4}$	$2,055 \cdot 10^{-4} \pm 0,33 \cdot 10^{-5}$	1,61
	2	$2,029 \cdot 10^{-4}$		
	3	$2,092 \cdot 10^{-4}$		

#### 5.4.4 Analisa Statistik Fluks Piroksikam

Berdasarkan hasil statistik pada uji penetrasi Piroksikam menggunakan SPSS 10.0, diketahui bahwa F hitung (1804,453) lebih besar daripada F tabel (5,14). Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna antara fluks formula gel piroksikam-dispersi solida; formula gel piroksikam-campuran fisis dan formula gel piroksikam-substansi pada derajat kepercayaan 0,95 ( $\alpha = 0,05$ ). Untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda bermakna, maka dilakukan uji HSD. Hasil uji HSD dapat dilihat pada lampiran 3.

#### 5.4.5 Analisa Statistika Permeabilitas Membran

Berdasarkan hasil statistik pada uji penetrasi Piroksikam menggunakan SPSS 10.0, diketahui bahwa F hitung (4642,800) lebih besar daripada F tabel (5,14). Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna antara permeabilitas membran pada formula gel piroksikam-dispersi solida; formula gel piroksikam-campuran fisis dan formula gel piroksikam-substansi pada derajat kepercayaan 0,95 ( $\alpha = 0,05$ ). Untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda bermakna, maka dilakukan uji HSD. Hasil uji HSD dapat dilihat pada lampiran 3.



## BAB VI

### PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan laju penetrasi piroksikam dalam sistem dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) yang diformulasikan dalam bentuk sediaan gel dengan basis sepigel 305. Sebagai pembanding digunakan campuran fisis-piroksikam dan piroksikam substansi. Kemudian dilihat apakah laju penetrasi piroksikam dalam sistem dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dari sediaan gel dengan basis sepigel 305 lebih besar daripada campuran fisis-piroksikam dan piroksikam-substansi melewati membran lipid.

Berdasarkan tinjauan tentang sifat fisika kimia piroksikam, diketahui bahwa piroksikam praktis tidak larut dalam air. Hal ini dapat menimbulkan kendala dalam memformulasikan ke dalam bentuk sediaan gel, karena gel sebagian besar mengandung air. Maka dalam penelitian ini digunakan piroksikam dalam sistem dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dengan tujuan untuk meningkatkan kelarutan dari piroksikam dalam air sehingga dapat dengan mudah diformulasikan ke dalam bentuk sediaan gel yang aman, efektif dan stabil.

Sebagai tahap awal dari penelitian ini dilakukan uji kualitatif terhadap piroksikam substansi meliputi pemeriksaan organoleptis, suhu lebur, reaksi warna dan pemeriksaan spektra infra merah. Hasil pemeriksaan suhu lebur piroksikam-substansi dengan *Differential Thermal Analysis* (DTA) dapat dilihat pada Lampiran 4. Hasil yang didapatkan sesuai dengan pustaka antara 199°C-202°C (Florey, 1986). Pada uji kualitatif dengan reaksi warna Liebermann's menghasilkan warna kuning (Tabel V.1). Hasil reaksi warna ini sesuai dengan pustaka (Florey, 1986). Dan pada pemeriksaan spektra infra merah piroksikam dengan teknik pellet KBr menghasilkan spektrogram (Lampiran 5). Hasil yang didapatkan identik dengan spektrogram infra merah piroksikam dari pustaka pada lampiran 5 (Florey, 1986).

Hasil pemeriksaan suhu lebur dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20), campuran fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG

6000 = 1:4:20), PEG kombinasi (PEG 400 : PEG 6000 = 4:20) dengan *Differential Thermal Analysis* (DTA) dapat dilihat pada Lampiran 6. Hasil pemeriksaan dengan DTA pada campuran fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) menunjukkan puncak endotermik dari campuran PEG dan piroksikam. Sedangkan pada dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) juga terdapat puncak endotermik piroksikam pada suhu dan intensitas yang lebih rendah dibandingkan dengan campuran fisis. Sehingga dari data termogram DTA pada komposisi 1:4:20 ada perbedaan antara campuran fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dan dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) yang dibuat dengan metode pelarutan-peleburan.

Uji kualitatif dengan difraktometer sinar-X dilakukan terhadap serbuk dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20), campuran fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dan piroksikam-substansi. Pola difraktogram dapat dilihat pada Lampiran 7. Hasil Pola difraktogram dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dan campuran fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dibandingkan dengan pola difraktogram piroksikam-substansi dan pola difraktogram PEG 400 : PEG 6000 = 4:20. Pada campuran fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400: PEG 6000 = 1:4:20) menunjukkan puncak spesifik piroksikam sedangkan pada dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400: PEG 6000) pada komposisi yang sama tidak menunjukkan adanya puncak spesifik dari piroksikam. Sehingga dapat disimpulkan bahwa sistem dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) yang dibuat dengan metode pelarutan-peleburan berada dalam bentuk molekular atau terbentuk dispersi solida dengan tipe larutan padat-padat.

Tahap selanjutnya dalam penelitian ini adalah melakukan formulasi sediaan gel dengan ketiga sistem diatas yaitu dispersi solida, campuran fisis dan substansi dengan komposisi yang ditampilkan pada tabel IV.2. Pembuatan gel piroksikam dengan sistem dispersi solida, campuran fisis dan piroksikam substansi masing-masing direplikasi sebanyak tiga kali dengan tujuan untuk mengetahui reproduibilitas formula gel tersebut. Kemudian dilakukan

pemeriksaan karakteristik terhadap sediaan. Pemeriksaan karakteristik yang dilakukan meliputi organoleptis (bentuk, warna dan bau), pH, homogenitas dan daya sebar. Hasil karakteristik sediaan gel piroksikam-sistem dispersi solida, piroksikam sistem campuran-fisis dan piroksikam-substansi selengkapnya dapat dilihat di lampiran 1.

Pada pengukuran pH diperoleh pH rerata dari sediaan gel piroksikam-sistem dispersi solida yaitu 5,58 dengan koefisien variasi 0,54 %, sedangkan campuran fisis-piroksikam yaitu 5,37 dengan koefisien variasi 0,56 % dan untuk piroksikam-substansi yaitu 5,92 dengan koefisien variasi 0,34 % (Tabel V.7). Dengan melihat harga koefisien variasi yang didapatkan dapat disimpulkan bahwa pH yang diperoleh masih memenuhi persyaratan reproduibilitas.

Uji homogenitas dilakukan dengan mengambil 3 cuplikan dari sediaan secara acak dan diukur serapannya. Kadar rerata yang diperoleh untuk formula gel piroksikam-sistem dispersi solida yaitu 110,37 % dengan koefisien variasi 0,05 %, sedangkan campuran fisis-piroksikam yaitu 106,42 % dengan koefisien variasi 0,26 % dan untuk piroksikam-substansi yaitu 100,41 % dengan koefisien variasi 0,27 % (Tabel V.8). Dengan melihat harga koefisien variasi yang didapatkan dapat disimpulkan bahwa kadar yang didapatkan dari masing-masing formula homogen.

Daya sebar sediaan merupakan bagian dari psikoreologi yang dapat dijadikan parameter aseptabilitas (Martin, 1993). Suatu sediaan lebih disukai bila dapat menyebar dengan mudah pada kulit. Pada pemeriksaan daya sebar sediaan dilakukan dengan penambahan beban tiap kelipatan 10 gram sampai diperoleh diameter penyebaran yang konstan. Dari hasil pengamatan daya sebar diperoleh bobot beban konstan yang sama yaitu 70 gram pada formula gel dispersi solida-piroksikam, campuran fisis-piroksikam dan piroksikam-substansi (Gambar 5.3; 5.4 dan 5.5).

Formula gel piroksikam-substansi lebih mudah menyebar daripada formula gel dispersi solida-piroksikam dan campuran fisis-piroksikam. Hal ini dapat disebabkan pada formula gel piroksikam-substansi viskositasnya lebih encer (dilihat secara organoleptis) sehingga penyebarannya lebih baik daripada formula gel dispersi solida-piroksikam maupun campuran fisis. Sedangkan formula gel

campuran fisis mempunyai penyebaran yang lebih baik daripada formula gel dispersi solida-piroksikam. Karena ikatan antara komponen-komponen dalam formula gel dispersi solida-piroksikam lebih kuat daripada formula gel campuran fisis-piroksikam sehingga penyebaran formula gel campuran fisis-piroksikam lebih baik daripada formula gel dispersi solida-piroksikam.

Sebelum dilakukan uji penetrasi gel dispersi solida-piroksikam, gel campuran fisis-piroksikam dan gel piroksikam-substansi, terlebih dulu dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum piroksikam dalam dapar pH 1,2.

Pembuatan kurva baku piroksikam dilakukan pada panjang gelombang maksimum ( $\lambda$ ) yang diperoleh dari hasil *scanning* yaitu 336 nm dan memberikan persamaan regresi  $Y = 0,063x - 1,41.10^{-3}$  dengan koefisien korelasi  $r = 0,9999$ . Harga  $r$  yang didapat lebih besar dari  $r$  tabel untuk  $n = 8$ , *degree of freedom* (df) = 6 dan derajat kepercayaan 95% yaitu  $r = 0,707$ . Dengan demikian ini berarti ada korelasi antara kadar dan absorbansi pada kadar 0,5 ppm sampai dengan 20 ppm dan dapat dinyatakan sebagai persamaan garis linear hubungan antara kadar piroksikam dengan absorbansinya.

Untuk mengetahui pengaruh perbedaan sistem dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20), sistem campuran fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dan piroksikam substansi maka dilakukan uji penetrasi dari sediaan gel dengan ketiga sistem diatas dalam basis sepigel 305 melewati membran lipid dengan menggunakan media dapar pH 1,2.

Pada penelitian ini digunakan media dapar pH 1,2. Hal ini dikarenakan pada pH 1,2 piroksikam banyak yang terlarut sehingga jumlah piroksikam yang berpenetrasi dapat terbaca oleh alat. Sehingga dapat diketahui apakah ada pengaruh perbedaan laju penetrasi sistem dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20), sistem campuran fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dan piroksikam substansi dari sediaan gel dengan sepigel 305 melewati membran lipid.

Hasil uji penetrasi piroksikam melewati membran *Millipore* yang diimpregnasi oleh isopropil miristat (IPM) dari formula gel dispersi solida-piroksikam, gel campuran fisis-piroksikam dan gel piroksikam-substansi dapat dilihat pada tabel V.12; V.13; V.14 dan gambar 5.6; 5.7; 5.8.



Persamaan garis regresi linear hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi terhadap waktu dari formula gel dispersi solida-piroksikam pada replikasi ke-1 mempunyai koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,9871 dengan harga *slope* 1,202  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ . Sedangkan persamaan garis regresi linear pada replikasi ke-2 mempunyai koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,9909 dengan harga *slope* 1,244  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ . Dan pada replikasi ke-3 didapatkan persamaan garis regresi linear dengan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,9915 dengan harga *slope* 1,230  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ . Harga fluks rerata yang diperoleh adalah 1,225  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$  dengan koefisien variasi 1,63 %. Harga *slope* dari persamaan regresi linear itu merupakan harga fluksnya dengan satuan  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ . Harga koefisien korelasi tabel untuk  $n=5$ , *degree of freedom* ( $df$ ) = 3 dan derajat kepercayaan 95 % adalah 0,878. Persamaan garis regresi yang diperoleh dari transport piroksikam melewati membran lipid merupakan persamaan garis yang linear yang menyatakan hubungan antara waktu dan jumlah kumulatif piroksikam yang masuk dalam medium reseptor karena harga koefisien korelasi ( $r$ ) yang diperoleh lebih besar daripada harga koefisien korelasi ( $r$ ) tabel.

Persamaan garis regresi linear hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi terhadap waktu dari formula gel campuran fisis-piroksikam pada replikasi ke-1 mempunyai koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,9895 dengan harga *slope* 0,973  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ . Sedangkan persamaan garis regresi linear pada replikasi ke-2 mempunyai koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,9784 dengan harga *slope* 0,960  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ . Dan pada replikasi ke-3 didapatkan persamaan garis regresi linear dengan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,9885 dengan harga *slope* 0,975  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ . Harga fluks rerata yang diperoleh adalah 0,969  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$  dengan koefisien variasi 1,03 %. Harga *slope* dari persamaan regresi linear itu merupakan harga fluksnya dengan satuan  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ . Harga koefisien korelasi tabel untuk  $n=5$ , *degree of freedom* ( $df$ ) = 3 dan derajat kepercayaan 95 % adalah 0,878. Persamaan garis regresi yang diperoleh dari transport piroksikam melewati membran lipid merupakan persamaan garis yang linear yang menyatakan hubungan antara waktu dan jumlah kumulatif piroksikam yang masuk dalam medium reseptor karena harga koefisien korelasi ( $r$ ) yang diperoleh lebih besar daripada harga koefisien korelasi ( $r$ ) tabel.



Persamaan garis regresi linear hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi terhadap waktu dari formula gel piroksikam-substansi pada replikasi ke-1 mempunyai koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,9713 dengan harga *slope* 2,044  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ . Sedangkan persamaan garis regresi linear pada replikasi ke-2 mempunyai koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,9877 dengan harga *slope* 2,029  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ . Dan pada replikasi ke-3 didapatkan persamaan garis regresi linear dengan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,9816 dengan harga *slope* 2,092  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ . Harga fluks rerata yang diperoleh adalah 2,055  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$  dengan koefisien variasi 1,46 %. Harga *slope* dari persamaan regresi linear itu merupakan harga fluksnya dengan satuan  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ . Harga koefisien korelasi tabel untuk  $n=5$  *degree of freedom* ( $df$ ) = 3 dan derajat kepercayaan 95 % adalah 0,878. Persamaan garis regresi yang diperoleh dari transport piroksikam melewati membran lipid merupakan persamaan garis yang linear yang menyatakan hubungan antara waktu dan jumlah kumulatif piroksikam yang masuk dalam medium reseptor karena harga koefisien korelasi ( $r$ ) yang diperoleh lebih besar daripada harga koefisien korelasi ( $r$ ) tabel.

Harga fluks piroksikam selengkapnya pada formula gel dispersi solida-piroksikam, gel campuran fisis-piroksikam dan gel piroksikam-substansi dapat dilihat pada tabel V.17.

Untuk mengetahui adanya perbedaan laju penetrasi antara formula gel dispersi solida-piroksikam, gel campuran fisis-piroksikam dan gel piroksikam-substansi, maka digunakan perhitungan statistika metode ANAVA pada derajat kepercayaan 95 %. Dan untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda bermakna dilanjutkan dengan uji HSD Tukey.

Perbedaan bermakna dari fluks gel dispersi solida-piroksikam, gel campuran fisis-piroksikam dan gel piroksikam-substansi ditunjukkan berdasarkan hasil perhitungan statistika. Hal ini dapat dilihat dari harga F hitung (1804,453) yang lebih besar dari harga F tabel (19,33). Jadi dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara fluks gel dispersi solida-piroksikam, gel campuran fisis-piroksikam dan gel piroksikam-substansi (Lampiran 3). Dan pada uji HSD Tukey dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada masing-masing formula (Lampiran 3).

Sediaan topikal dapat memberikan efek farmakologi melalui tahapan mekanisme sebagai berikut, mula-mula obat aktif harus larut dalam basis kemudian terlepas dari basisnya kemudian berpenetrasi melalui kulit dan mencapai tempat aksinya (*site of action*) (Barry, 1983). Kemampuan difusi obat dari pembawanya tergantung pada sifat-sifat kimia bahan obat, pembawa, keadaan kulit, dan tempat pemakaian (Banker, 1979).

Laju penetrasi (fluks) formula gel piroksikam-substansi lebih besar daripada formula gel dispersi solida-piroksikam maupun campuran fisis-piroksikam (Tabel V.19). Hal ini dapat disebabkan proses penetrasi pada formula gel piroksikam-substansi tahapan-tahapannya lebih sederhana. Piroksikam substansi larut dalam pembawa kemudian terlepas dari basis dan selanjutnya berpenetrasi melewati membran lipid.

Proses penetrasi pada formula gel dispersi solida- piroksikam yaitu mula-mula dispersi solida-piroksikam larut dalam basis kemudian terlepas. Proses pelepasan piroksikam disini melalui dua tahapan yaitu piroksikam terlepas dari pembawa/matriks padat dari sistem dispersi solida juga terlepas dari basis. Baru kemudian piroksikam terpenetrasi melewati membran lipid. Begitu pula pada sistem campuran fisis. Tetapi laju penetrasi (fluks) formula gel dispersi solida-piroksikam lebih besar daripada campuran fisis. Hal tersebut dapat disebabkan adanya perbedaan dalam proses pembuatan sistem dispersi solida maupun campuran fisis. Sistem dispersi solida dibuat dengan metode pelarutan-peleburan. Pada proses pelarutan-peleburan tersebut terjadi pengecilan ukuran partikel bahan obat. Sedangkan pada campuran fisis dibuat dengan pencampuran biasa. Jadi dapat diprediksikan bahwa ukuran partikel campuran fisis lebih besar daripada dispersi solida sehingga proses pelarutannya lebih lambat dan waktu untuk berpenetrasi lebih lama. Sehingga terdapat perbedaan laju penetrasinya. Karena kelarutan merupakan salah satu tahapan penentu (*rate limiting step*) proses difusi suatu bahan obat.

Selain hal tersebut diatas, dapat juga ditunjukkan dengan harga log  $K_p$  *apparent* piroksikam substansi dalam pelarut n-oktanol dan dapar air yang relatif tinggi (log  $K_p$  1,8) (Florey, 1986). Dimana proses penetrasi suatu bahan obat melewati membran lipid sangat ditentukan oleh sifat lipofilitas obat tersebut. Obat

yang bersifat lipofil akan mudah larut dalam membran dan selanjutnya masuk kedalam medium reseptor.

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat diprediksikan bahwa sistem dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) tidak meningkatkan laju penetrasi piroksikam dari sediaan gel dengan basis Sepigel 305. Sehingga laju penetrasi (fluks) formula gel piroksikam substansi lebih besar daripada formula gel dispersi solida-piroksikam maupun campuran fisis.

Permeabilitas membran merupakan salah satu parameter dari laju penetrasi. Dimana untuk menentukan permeabilitas membran diperoleh dari harga fluks dibagi dengan kadar awal piroksikam dalam sel difusi. Harga permeabilitas rerata dari sediaan gel dispersi solida-piroksikam adalah  $1,225 \cdot 10^{-4}$  cm/menit dengan koefisien variasi 1,89 %, sedangkan untuk gel campuran fisis- piroksikam adalah  $0,969 \cdot 10^{-4}$  cm/menit dengan koefisien variasi 0,84 % dan untuk gel piroksikam-substansi adalah  $2,055 \cdot 10^{-4}$  cm/menit dengan koefisien variasi 1,61 %. Dari hasil tersebut, diketahui bahwa gel piroksikam-substansi mempunyai harga permeabilitas yang paling besar dibanding dengan dispersi solida maupun campuran fisis. Hal tersebut dapat disebabkan karena interaksi antara basis-obat lebih kecil daripada interaksi antar obat-membran pada formula gel piroksikam-substansi sehingga permeabilitas menembus membran menjadi relatif besar. Sedangkan interaksi antara basis-obat pada formula gel dispersi solida-piroksikam maupun campuran fisis lebih besar daripada interaksi antar obat-membran, sehingga permeabilitas menembus membran relatif lebih kecil.

Hasil statistik dari permeabilitas membran sediaan gel dispersi solida-piroksikam dan campuran fisis-piroksikam dan piroksikam-substansi menggunakan SPSS 10.0 diketahui bahwa F hitung (4642,800) lebih besar daripada F tabel (5,14). Jadi dapat disimpulkan ada perbedaan yang bermakna antara permeabilitas membran gel dispersi solida-piroksikam, campuran fisis-piroksikam dan piroksikam-substansi pada derajat kepercayaan 0,95 ( $\alpha = 0,05$ ) (Lampiran 3). Dan pada uji HSD Tukey dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada masing-masing formula (Lampiran 3).

Harga Permeabilitas membran pada formula gel dispersi solida-piroksikam, gel campuran fisis-piroksikam dan gel piroksikam-substansi

selengkapnya dapat dilihat pada tabel V.18. Harga fluks yang didapat pada masing-masing formula berbanding lurus dengan harga permeabilitas membran. Semakin besar harga fluks maka permeabilitas membran juga semakin besar.

Untuk itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai stabilitas piroksikam dalam sistem dispersi solida maupun campuran fisis dari sediaan gel. Juga perlunya dilakukan penelitian tentang laju penetrasi piroksikam dalam sistem dispersi solida dengan pembawa yang lain dari sediaan gel. Sehingga dapat dikembangkan usaha untuk membuat formula gel anti inflamasi yang memenuhi persyaratan aman, efektif, stabil dan nyaman dalam pemakaian.

## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa laju penetrasi formula gel piroksikam (Sepigel 305) melewati membran lipid berturut-turut dari yang terbesar sampai yang terkecil yaitu formula gel piroksikam substansi, formula gel dispersi solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dan formula gel campuran fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20).

#### 7.2 Saran

Dari hasil yang diperoleh disarankan agar dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai :

1. Stabilitas piroksikam dalam sistem dispersi solida maupun campuran fisis dari sediaan gel (Sepigel 305).
2. Uji penetrasi piroksikam dalam sistem dispersi solida dengan pembawa yang lain dari sediaan gel.



**DAFTAR PUSTAKA**

- Abdou, H.M., 1989. **Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence**, Mack Publishing Company, Easton-Pennsylvania, p. 189-203.
- Ansel, H.C., **Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms**, 1985. 4<sup>nd</sup> ed, Lea and Febiger Philadelphia, p. 201-294.
- Aulton, M.E. (ed), 1988. **Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design**, Churchill Livingstone, Edinburgh London, Melbourne and New York, p. 385-386, 389-402, 406.
- Banker, G.S, Rhodes, C.T., 1979. **Modern Pharmaceutics**, Marcel Dekker, New York, p. 85-94.
- Barry, B.W., 1983. **Dermatological Formulation, Percutaneous, Absorption**, Vol. 18, Marcel Dekker Inc., New York, p. 1-33, 49-67, 95-116, 234-255, 234-255, 396-400.
- Chiou, W.L., Riegelman, S., 1971. **Pharmaceutical Application of Solid Dispersion System**, *J. Pharm. Sci.*, Vol. 60, No. 9, 1281-1302.
- Cooper and Gun, 1975. **Dispensing for Pharmaceutical Student**, 12<sup>nd</sup> ed., Mack Publishing Co. Pennsylvania. Easton, p. 214-218.
- Council of Europe, 1997. **European Pharmacopoeia**, 3<sup>rd</sup> ed., Vol.1, Strasbourg, p. 584.
- Daniel, W.W, 1978. **Biostatistic : A Foundation for Analysis in The Health Science**, 2<sup>nd</sup> ed., John Willey and Sons., New York, p. 476.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. **Farmakope Indonesia**, edisi IV, Jakarta, hal. 48, 463, 683.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia., 1985. **Formularium Kosmetika Indonesia**, Jakarta, hal. 34-36.
- Florey, K., 1986, **Analytical Profiles of Drug Substances**, Vol. 15, Orlando, Florida : Academic Press. Inc., p. 509 – 530.



- Hendradi E., 1995. Kinetika dan Mekanisme Transpor Beberapa Anti Histamin melewati membran lipid, *Tesis*, Yogyakarta, hal 37-38, 45-50, 78-79, 92-94, 114-117, 130-137, 140-143.
- Katz, M., 1973. **Design of Topical Drug Product, Drug Design**, vol. 4, Academic Press, New York and London, p. 201.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., 1994. **Teori dan Praktek Farmasi Industri**, Edisi ke-3, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, p. 223-228, 399-418, 1091-1096.
- Lund, W., (ed), 1994. **The Pharmaceutical Codex, Principles and Practice of Pharmaceutics**, 12<sup>th</sup> ed., The Pharmaceutical Press, London, p. 134-150.
- Malick, A.W., Smith, R.E., 1982. **Topical Drug-Delivery Systems (Skin)**, Intervensi : Banker, G.S., Chalmers, R.K. (eds), **Pharmaceutics and Pharmacy Practice**, J : B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto, p. 279-294.
- Martin, A., dkk, 1993. **Farmasi Fisik: Dasar-Dasar Kimia Fisik dalam Ilmu Farmasetik** (terjemahan : Yoshita), Edisi ketiga, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, p. 827-849, 867-868, 888-896, 1170-1183.
- McEvoy, G.K., 1999. **American Hospital Formulary Service Drug Information**, American Society of Health System Pharmacists, Inc., p. 2252-2253.
- Primadiati Rachmi, D.R., 2001. **Kecantikan, Kosmetika dan Estetika**, PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, hal. 49-66.
- Reynolds, J.E.F., 1992. Prasad AB. **Martindale's The Extra Pharmacopeia**, 30<sup>th</sup> ed., The Pharmaceutical Press, p. 30-31.
- Ritschel, W.A., 1986. **Handbook of Basic Pharmacokinetics**, 3<sup>rd</sup> edition, Drug Intelligence Publication Inc, p. 63-69, 448.
- Shargel, L., Andrew, B.C., 1988. **Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan** (terjemahan : Fasich, dkk), Edisi II, Airlangga University Press, Surabaya, hal. 85-104.
- The United States Pharmacopeial Convention, Inc, 2002. **The Official Compendia of Standards, The United States Pharmacopeia XXIV and The National Formulary XIX**, Philadelphia, p. 1388, 2011, 2018.

Wade, A., Weller, P.J., 1994. **Handbook of Pharmaceutical Exipients**, 2<sup>nd</sup> ed., The Pharmaceutical Press, London, p. 141-142.

Wardhani, M.M.J.W., 2004. Laju Pelepasan Benzoyl Peroxide dalam Sistem Dispersi Solida dan Campuran Fisis, *Skripsi*, Surabaya, hal. 4-5, 37-39.

Yalkowsky, S.H., 1981. **Technique of Solubilization of Drug**, Marcell Dekker Inc., New York, Basel, p. 159-178.

Yuwono, M., 2004. Beberapa Aplikasi Program SPSS dalam Laboratorium Kimia, *Pelatihan Statistik*, Surabaya, hal. 11-14.

Zatz, J.L., Kushla, G.P., 1989. **Gels, Intervensi** : Lieberman, H.A., Rieger, M.M., Banker, G.S., **Pharmaceutical Dosage Forms**, Vol.2, Marcell Dekker Inc., Newyork and Bassel, p. 449-504.

**LAMPIRAN 1****Hasil Pengukuran Homogenitas Sediaan**

1. Hasil Pengukuran Homogenitas sediaan gel Dispersi Solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) (Replikasi 1)

No	Bobot gel (mg)	Absorbansi basis	Absorbansi sediaan	Kadar (ppm)	% kadar
1.	53,10	0,0685	0,9163	29,13	109,72
2.	52,70	0,0685	0,9197	29,24	110,97
3.	52,90	0,0685	0,9185	29,20	110,40
Rata-rata					110,36
SD					0,63
%KV					0,57

2. Hasil Pengukuran Homogenitas sediaan gel Dispersi Solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) (Replikasi 2)

No	Bobot gel (mg)	Absorbansi basis	Absorbansi sediaan	Kadar (ppm)	% kadar
1.	53,00	0,0685	0,9194	29,23	110,30
2.	52,90	0,0685	0,9133	29,03	109,75
3.	52,80	0,0685	0,9238	29,37	111,25
Rata-rata					110,43
SD					0,76
%KV					0,69

3. Hasil Pengukuran Homogenitas sediaan gel Dispersi Solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) (Replikasi 3)

No	Bobot gel (mg)	Absorbansi basis	Absorbansi sediaan	Kadar (ppm)	% kadar
1.	53,10	0,0685	0,9167	29,14	109,76
2.	52,90	0,0685	0,9172	29,16	110,25
3.	52,70	0,0685	0,9196	29,23	110,93
Rata-rata					110,31
SD					0,59
%KV					0,53

4. Hasil Pengukuran Homogenitas sediaan gel campuran fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) (Replikasi 1)

No	Bobot gel (mg)	Absorbansi basis	Absorbansi sediaan	Kadar (ppm)	% kadar
1.	53,50	0,0685	0,8903	28,30	105,79
2.	53,00	0,0685	0,8915	28,34	106,94
3.	52,80	0,0685	0,8920	28,36	107,42
Rata-rata					106,72
SD					0,84
%KV					0,79

5. Hasil Pengukuran Homogenitas sediaan gel campuran fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) (Replikasi 2)

No	Bobot gel (mg)	Absorbansi basis	Absorbansi sediaan	Kadar (ppm)	% kadar
1.	52,60	0,0685	0,8840	28,10	106,84
2.	53,00	0,0685	0,8855	28,15	106,23
3.	53,20	0,0685	0,8874	28,21	106,05
Rata-rata					106,37
SD					0,41
%KV					0,39

6. Hasil Pengukuran Homogenitas sediaan gel campuran fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) (Replikasi 3)

No	Bobot gel (mg)	Absorbansi basis	Absorbansi sediaan	Kadar (ppm)	% kadar
1.	51,50	0,0685	0,8617	27,40	106,41
2.	52,00	0,0685	0,8627	27,43	105,50
3.	51,50	0,0685	0,8632	27,44	106,56
Rata-rata					106,16
SD					0,57
%KV					0,54

7. Hasil Pengukuran Homogenitas sediaan gel Piroksikam Substansi (Replikasi 1)

No	Bobot gel (mg)	Absorbansi basis	Absorbansi sediaan	Kadar (ppm)	% kadar
1.	53,20	0,0685	0,8422	26,78	100,68
2.	54,50	0,0685	0,8611	27,38	100,50
3.	54,60	0,0685	0,8512	27,06	99,12
Rata-rata					100,10
SD					0,85
%KV					0,85

8. Hasil Pengukuran Homogenitas sediaan gel Piroksikam Substansi (Replikasi 2)

No	Bobot gel (mg)	Absorbansi basis	Absorbansi sediaan	Kadar (ppm)	% kadar
1.	54,50	0,0685	0,8625	27,42	100,62
2.	54,20	0,0685	0,8510	27,06	99,85
3.	53,80	0,0685	0,8575	27,26	101,34
Rata-rata					100,60
SD					0,75
%KV					0,75



9. Hasil Pengukuran Homogenitas sediaan gel Piroksikam Substansi (Replikasi 3)

No	Bobot gel (mg)	Absorbansi basis	Absorbansi sediaan	Kadar (ppm)	% kadar
1.	53,60	0,0685	0,8466	26,92	100,45
2.	53,60	0,0685	0,8586	27,30	101,87
3.	54,60	0,0685	0,8529	27,09	99,23
Rata-rata					100,52
SD					1,32
%KV					1,31

## LAMPIRAN 2

**Hasil Uji Penetrasi melewati  
membran *Millipore* impregnasi isopropil miristat**

1. Hasil Pengukuran Kadar Gel Dispersi Solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) (Replikasi 1)

Waktu (menit)	absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar dalam 300 ml (ug)	Jumlah Kumulatif (ug/cm <sup>2</sup> )
0	0,0354	0,60	0	0
30	0,1537	1,90	570,0	80,68
60	0,2359	3,20	969,5	137,23
90	0,2888	4,00	1216,0	172,12
120	0,3341	4,70	1430,0	202,41
150	0,3720	5,30	1613,5	228,38
180	0,4025	5,80	1766,5	250,04
210	0,4453	6,50	1979,0	280,11
240	0,4543	6,60	2012,5	284,85
270	0,4969	7,30	2223,0	314,65
300	0,5089	7,50	2286,5	323,64
330	0,5261	7,80	2377,5	336,52
360	0,5324	7,90	2409,0	340,98

2. Hasil Pengukuran Kadar Gel Dispersi Solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) (Replikasi 2)

Waktu (menit)	absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar dalam 300 ml(ug)	Jumlah Kumulatif (ug/cm <sup>2</sup> )
0	0,0488	0,80	0	0
30	0,1588	1,70	570,0	72,19
60	0,2354	3,00	969,5	128,59
90	0,2857	3,70	1216,0	159,24
120	0,3420	4,60	1430,0	197,95
150	0,3751	5,20	1613,5	224,06
180	0,4031	5,60	1766,5	241,47
210	0,4252	6,00	1979,0	258,74
240	0,4624	6,60	2012,5	284,50
270	0,4756	6,80	2223,0	293,42
300	0,4918	7,00	2286,5	302,05
330	0,5088	7,30	2377,5	314,93
360	0,5203	7,50	2409,0	323,64

3. Hasil Pengukuran Kadar Gel Dispersi Solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) (Replikasi 3)

Waktu (menit)	absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar dalam 300 ml (ug)	Jumlah Kumulatif (ug/cm <sup>2</sup> )
0	0,0442	0,70	0	0
30	0,1456	1,80	540,0	76,43
60	0,2285	3,10	939,0	132,91
90	0,2934	3,80	1155,5	163,55
120	0,3420	4,60	1399,0	198,02
150	0,3720	5,30	1613,0	228,31
180	0,4103	5,70	1736,5	245,79
210	0,4181	5,90	1798,5	254,56
240	0,4694	6,70	2039,5	288,68
270	0,4918	7,00	2133,5	301,98
300	0,5089	7,50	2285,0	323,43
330	0,5272	7,60	2317,5	328,03
360	0,5411	7,80	2378,0	336,59

4. Hasil Pengukuran Kadar Gel Campuran Fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) (Replikasi 1)

Waktu (menit)	absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar dalam 300 ml (ug)	Jumlah kumulatif (ug/cm <sup>2</sup> )
0	0,0353	0,60	0	0
30	0,1764	2,20	660,0	93,42
60	0,2329	3,10	941,0	133,19
90	0,2791	3,90	1185,5	167,80
120	0,3166	4,40	1339,5	189,60
150	0,3449	4,90	1492,0	211,18
180	0,3738	5,30	1614,5	228,52
210	0,3917	5,60	1706,5	241,54
240	0,3999	5,80	1768,0	250,25
270	0,4175	6,00	1829,0	258,88
300	0,4265	6,20	1890,0	267,52
330	0,4497	6,60	2011,0	284,64
360	0,4559	6,70	2043,0	289,17

5. Hasil Pengukuran Kadar Gel Campuran Fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) (Replikasi 2)

Waktu (menit)	absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar dalam 300 ml (ug)	Jumlah kumulatif (ug/cm <sup>2</sup> )
0	0,0366	0,60	0	0
30	0,1687	2,30	690,0	97,66
60	0,2412	3,20	972,0	137,58
90	0,2918	4,10	1246,0	176,36
120	0,3290	4,60	1400,5	198,23
150	0,3468	4,90	1493,0	211,32
180	0,3809	5,50	1674,5	237,01
210	0,3930	5,70	1737,5	245,93
240	0,4107	6,00	1828,5	258,81
270	0,4188	6,10	1860,0	263,27
300	0,4459	6,50	1980,5	280,33
330	0,4528	6,60	2012,5	284,85
360	0,4655	6,80	2074,0	293,56

6. Hasil Pengukuran Kadar Gel Campuran Fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) (Replikasi 3)

Waktu (menit)	absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar dalam 300 ml (ug)	Jumlah kumulatif (ug/cm <sup>2</sup> )
0	0,0442	0,50	0	0
30	0,1867	2,50	750,0	106,16
60	0,2357	3,30	1002,5	141,90
90	0,2884	4,10	1246,5	176,43
120	0,3343	4,80	1460,5	206,72
150	0,3491	5,10	1554,0	219,96
180	0,3752	5,50	1675,5	237,15
210	0,3887	5,70	1737,5	245,93
240	0,4113	6,00	1828,5	258,81
270	0,4265	6,30	1920,0	271,76
300	0,4449	6,60	2011,5	284,71
330	0,4559	6,80	2073,0	293,42
360	0,4632	6,90	2104,0	297,81

## 7. Hasil Pengukuran Kadar Gel Piroksikam Substansi (Replikasi 1)

Waktu (menit)	absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar dalam 300 ml (ug)	Jumlah kumulatif (ug/cm <sup>2</sup> )
0	0,0921	1,50	0	0
30	0,2660	0,60	180,0	25,48
60	0,3140	3,50	1053,0	149,04
90	0,3689	4,40	1337,5	189,31
120	0,4294	5,30	1612,0	228,17
150	0,5198	6,80	2066,5	292,50
180	0,6391	7,20	2194,0	310,54
210	0,7058	8,20	2496,0	353,29
240	0,7126	8,30	2531,0	358,24
270	0,7386	8,70	2651,5	375,30
300	0,7455	8,90	2713,5	384,08
330	0,7645	9,10	2774,5	392,71
360	0,7671	9,20	2805,5	397,10

## 8. Hasil Pengukuran Kadar Gel Piroksikam Substansi (Replikasi 2)

Waktu (menit)	absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar dalam 300 ml (ug)	Jumlah kumulatif (ug/cm <sup>2</sup> )
0	0.0921	1.50	0	0
30	0.2374	0,80	240,0	33,97
60	0.3966	3,30	994,0	140,69
90	0.4616	4,30	1306,5	184,93
120	0.5182	5,20	1581,5	223,85
150	0.6225	6,90	2096,0	296,67
180	0.6375	7,10	2164,5	306,37
210	0.6960	8,10	2465,5	348,97
240	0.7126	8,30	2530,5	358,17
270	0.7395	8,80	2681,5	379,54
300	0.7615	9,00	2774,0	388,39
330	0.7645	9,10	2775,0	392,78
360	0.7671	9,20	2805,5	397,10

## 9. Hasil Pengukuran Kadar Gel Piroksikam Substansi (Replikasi 3)

Waktu (menit)	absorbansi	Kadar (ppm)	Kadar dalam 300 ml (ug)	Jumlah kumulatif (ug/cm <sup>2</sup> )
0	0.0921	1,50	0	0
30	0.2380	0,80	240,0	33,97
60	0.5151	3,51	1057,0	149,61
90	0.5802	4,34	1319,6	186,77
120	0.6230	5,64	1713,7	242,56
150	0.6315	7,00	2128,2	301,23
180	0.6476	7,30	2225,0	314,93
210	0.6910	8,00	2436,5	344,87
240	0.7126	8,30	2530,0	358,10
270	0.7455	8,90	2711,5	383,79
300	0.7645	9,10	2774,5	392,71
330	0.7671	9,20	2805,5	397,10
360	0.7590	9,40	2866,0	405,66



**LAMPIRAN 3****Hasil Perhitungan Harga Permeabilitas Membran**

Harga permeabilitas membran didapatkan dari fluks dibagi dengan kadar Piroksikam dalam sel difusi.

Rumus :

$$\text{Permeabilitas} = \frac{\text{fluks}}{\text{kadar piroksikam dalam sel difusi}} \text{ (cm/menit)}$$

Kadar Awal Piroksikam dlm sel difusi = 1 %  $\approx 1 \times 10^4 \mu\text{g/cm}^3$

Formula	Replikasi	Permeabilitas (cm/menit)
Gel Dispersi solida-Piroksikam	1	$1,202.10^{-4}$
	2	$1,244.10^{-4}$
	3	$1,230.10^{-4}$
Gel Campuran fisis-Piroksikam	1	$0,973.10^{-4}$
	2	$0,960.10^{-4}$
	3	$0,975.10^{-4}$
Gel Piroksikam-Substansi	1	$2,044.10^{-4}$
	2	$2,029.10^{-4}$
	3	$2,092.10^{-4}$

**LAMPIRAN 4****Data Hasil Pengolahan Statistik Secara SPSS 10.0**

## 1. Hasil Analisa Statistik Fluks Piroksikam

**Oneway****Descriptives****FLUKS**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1.000	3	1.2253	2.139E-02	1.235E-02	1.17221	1.27846	1.202	1.244
2.000	3	.96923	8.122E-03	4.689E-03	.94906	.98941	.960	.975
3.000	3	2.0547	3.290E-02	1.899E-02	1.97294	2.13639	2.029	2.092
Total	9	1.4164	.49178	.16393	1.03840	1.79442	.960	2.092

**Test of Homogeneity of Variances****FLUKS**

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.768	2	6	.141

**ANOVA****FLUKS**

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1.932	2	.966	1804.453	.000
Within Groups	3.211E-03	6	5.352E-04		
Total	1.935	8			

## 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
1.000	2.000	.25610*	1.8889E-02	.000	.19814	.31406
	3.000	-.82933*	1.8889E-02	.000	-.88729	-.77138
2.000	1.000	-.25610*	1.8889E-02	.000	-.31406	-.19814
	3.000	-1.08543*	1.8889E-02	.000	-1.14339	-1.02748
3.000	1.000	.82933*	1.8889E-02	.000	.77138	.88729
	2.000	1.08543*	1.8889E-02	.000	1.02748	1.14339

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

## Homogeneous Subsets

### FLUKS

Tukey HSD <sup>a</sup>

FORMULA	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
2.000	3	.96923		
1.000	3		1.22533	
3.000	3			2.05467
Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

## 2. Hasil Analisa Statistik Permeabilitas Membran

### Oneway

#### Descriptives

##### PERMEAB

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1.0000	3	1.225E-04	2.139E-06	1.235E-06	1.172E-04	1.278E-04	.000120	.000124
2.0000	3	9.693E-05	8.145E-07	4.702E-07	9.491E-05	9.896E-05	.000096	.000098
3.0000	3	2.034E-04	8.660E-07	5.000E-07	2.012E-04	2.056E-04	.000203	.000204
Total	9	1.410E-04	4.814E-05	1.605E-05	1.039E-04	1.780E-04	.000096	.000204

#### Test of Homogeneity of Variances

##### PERMEAB

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.249	2	6	.187

#### ANOVA

##### PERMEAB

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1.853E-08	2	9.265E-09	4642.800	.000
Within Groups	1.197E-11	6	1.996E-12		
Total	1.854E-08	8			

## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: PERMEAB

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1.000000	2.000000	2.560E-05*	1.153E-06	.000	2.206E-05	2.914E-05
	3.000000	-8.087E-05*	1.153E-06	.000	-8.441E-05	-7.73E-05
2.000000	1.000000	-2.560E-05*	1.153E-06	.000	-2.914E-05	-2.21E-05
	3.000000	-1.065E-04*	1.153E-06	.000	-1.100E-04	-1.03E-04
3.000000	1.000000	8.087E-05*	1.153E-06	.000	7.733E-05	8.441E-05
	2.000000	1.065E-04*	1.153E-06	.000	1.029E-04	1.100E-04

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

### Homogeneous Subsets

#### PERMEAB

Tukey HSD<sup>a</sup>

FORMULA	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
2.000000	3	9.693E-05		
1.000000	3		1.225E-04	
3.000000	3			2.034E-04
Sig.		1.000	1.000	1.000

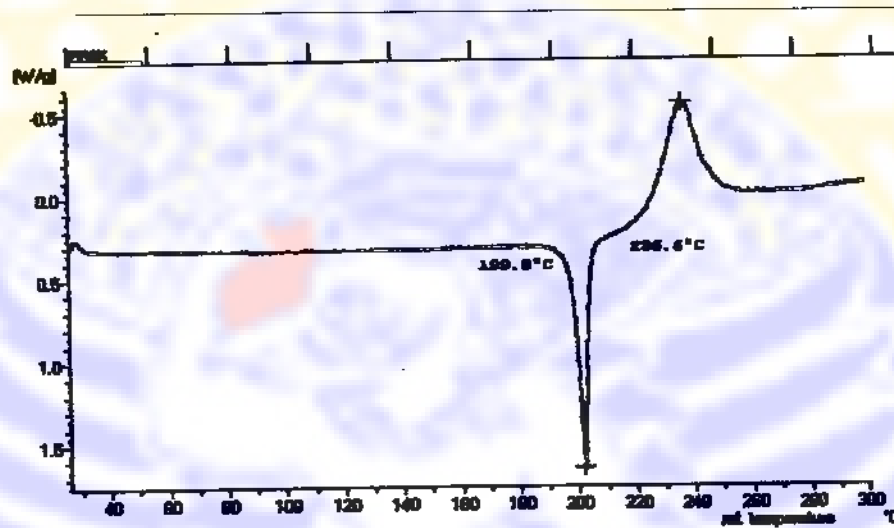
Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

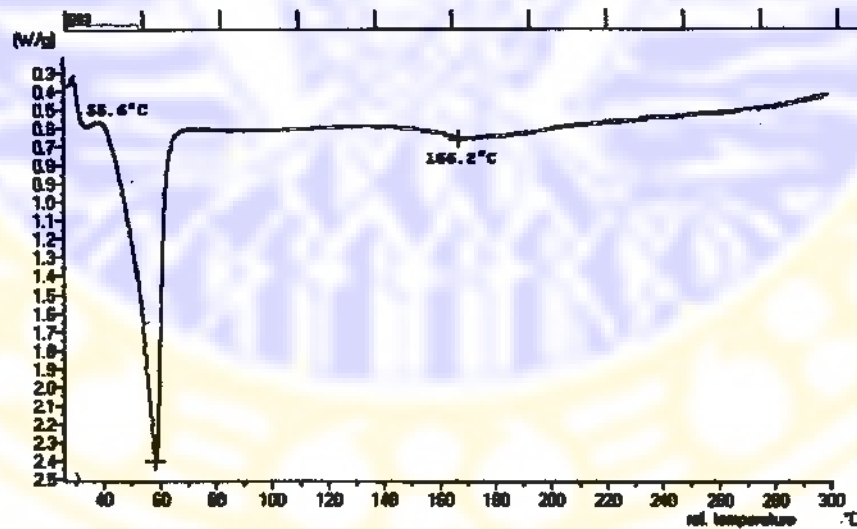
## LAMPIRAN 5

**Hasil Pemeriksaan Suhu Lebur**  
dengan *Differential Thermal Analysis (DTA)*

1. Termogram Hasil Pemeriksaan Suhu Lebur Piroksikam Substansi dengan DTA

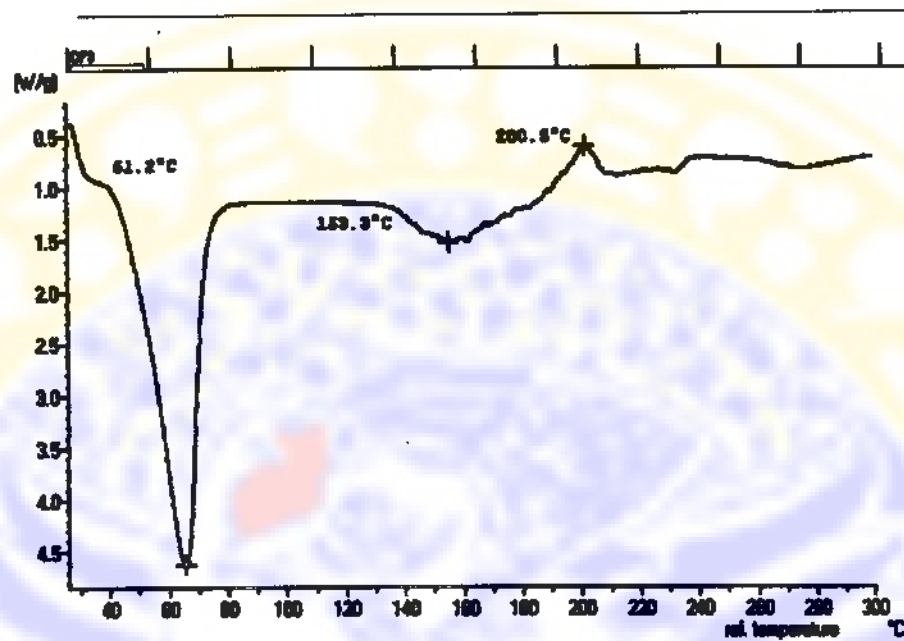


2. Termogram Hasil Pemeriksaan Suhu Lebur Dispersi Solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dengan DTA

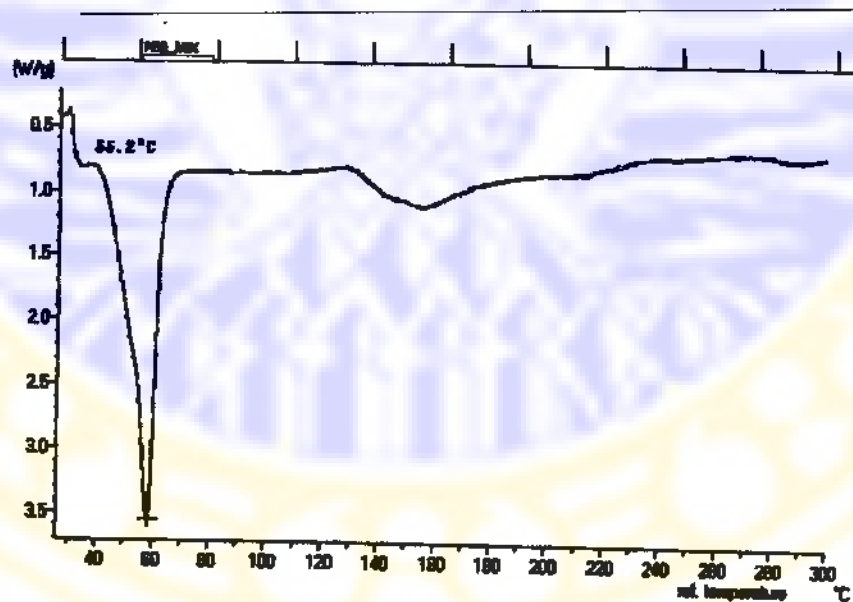




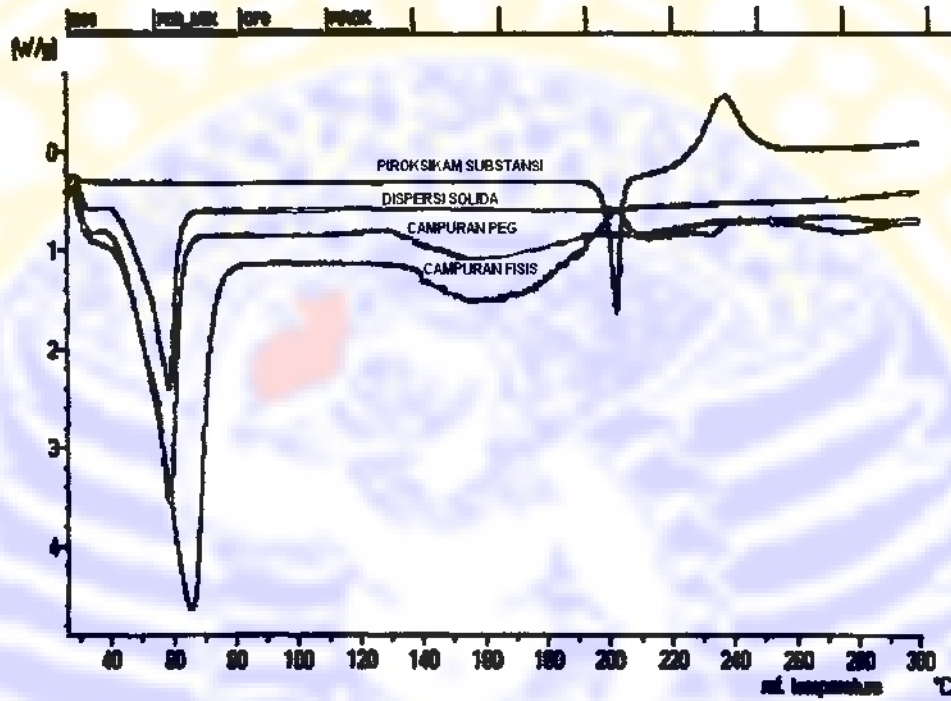
3. Termogram Hasil Pemeriksaan Suhu Lebur Campuran Fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dengan DTA



4. Termogram Hasil Pemeriksaan Suhu Lebur Campuran PEG 400 : PEG 6000 4:20 dengan DTA



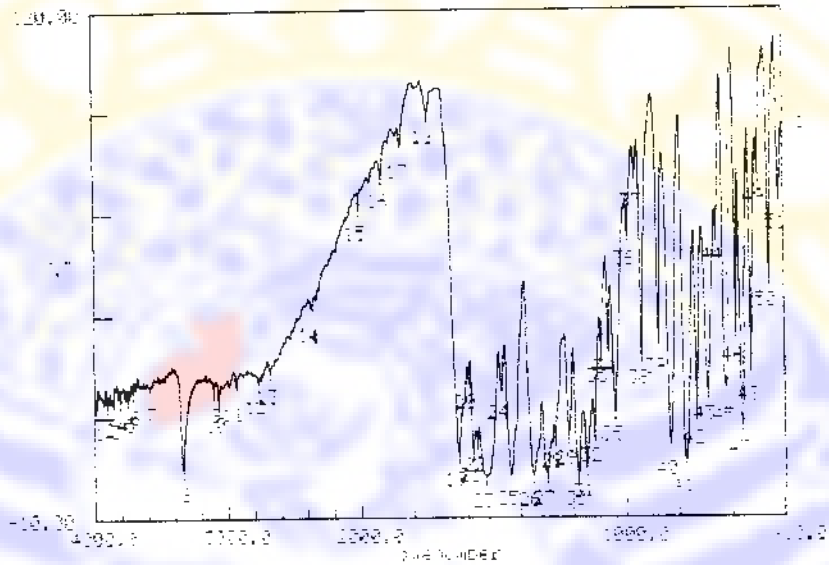
5. Termogram Hasil Pemeriksaan Suhu Lebur Piroksikam Dispersi Solida-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20, Campuran PEG 400 : PEG 6000 4:20, Piroksikam Campuran Fisis-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20 dan Piroksikam Substansi dengan DTA



## LAMPIRAN 6

## Hasil Pemeriksaan Spektra Infra Merah Piroksikam

## 1. Spektra Infra Merah Piroksikam Substansi



## 2. Spektra Infra Merah Piroksikam pustaka (Florey, 1986)

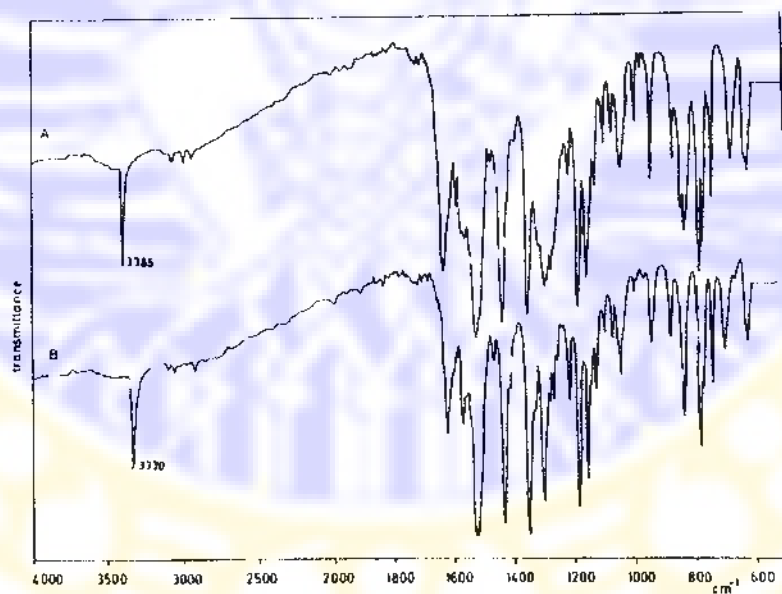
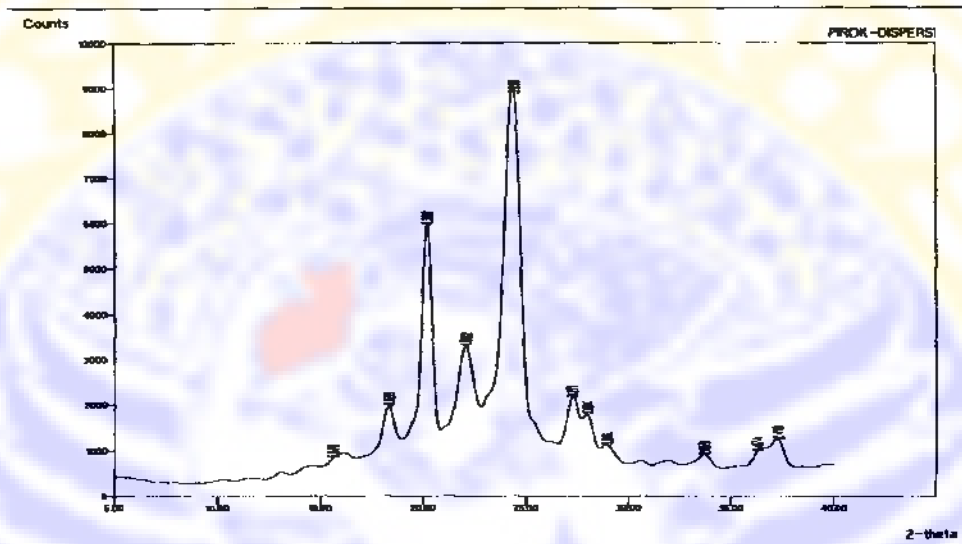


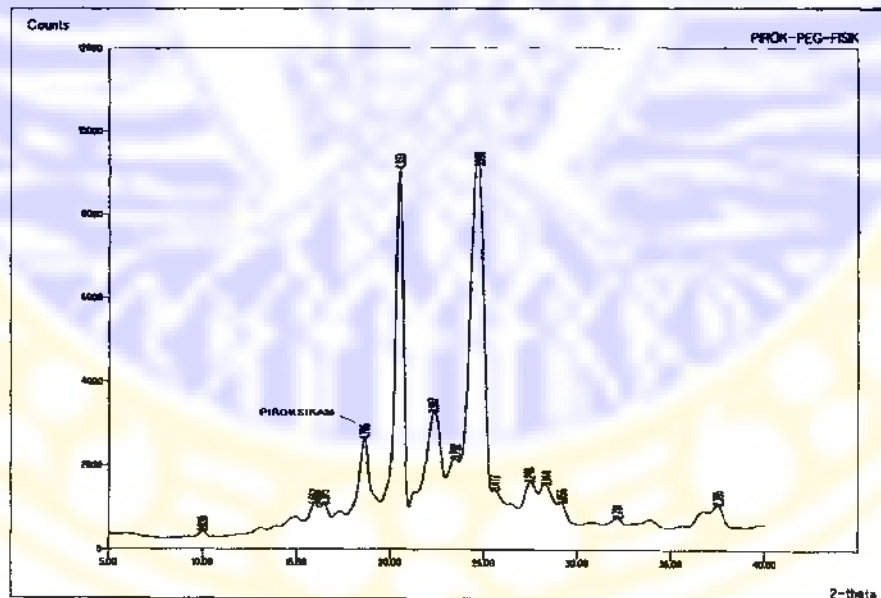
Fig. 1. Infrared spectra of piroxicam in KBr pellets, needle form /A/ and cubic form /B/. Instrument: Pye-Unicam SP3-200.

**LAMPIRAN 7****Hasil Pemeriksaan X-Ray dengan Difraktometer Sinar-X**

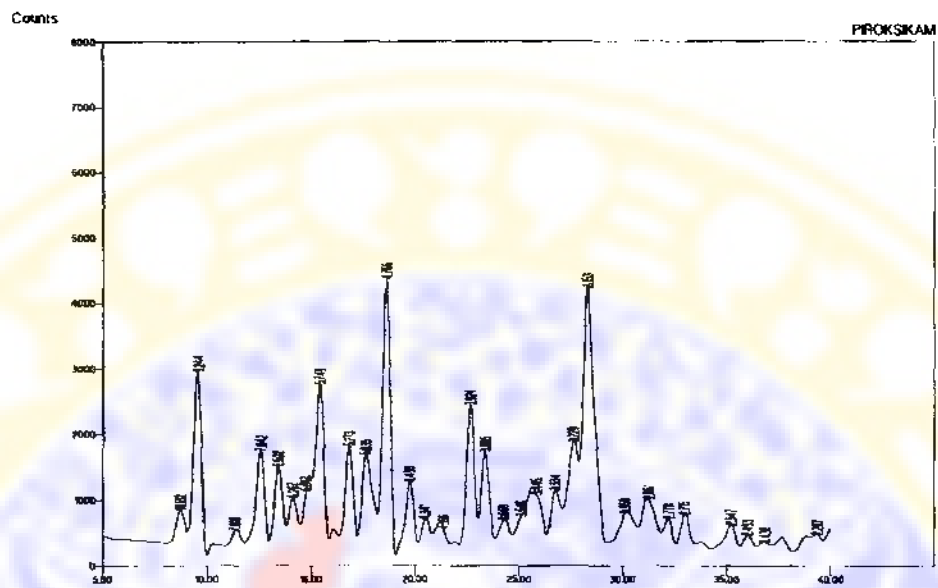
1. Difraktogram Dispersi Solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20)



2. Difraktogram Campuran Fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:200)



### 3. Difraktogram Piroksikam Substansi



### 4. Difraktogram Piroksikam Substansi pustaka (Florey, 1986)

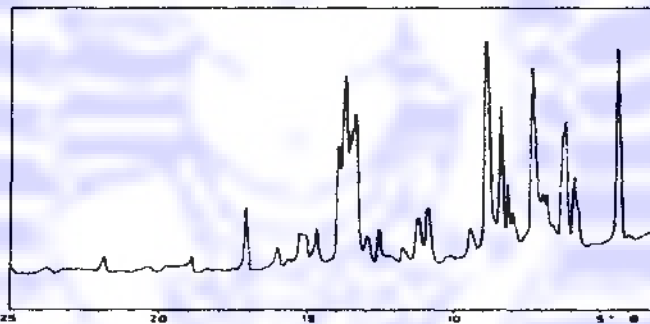


Fig. 6. X-Ray diffraction pattern of piroxicam cubic form.  
Instrument: General Electric XRD-6 spectrogoniometer.

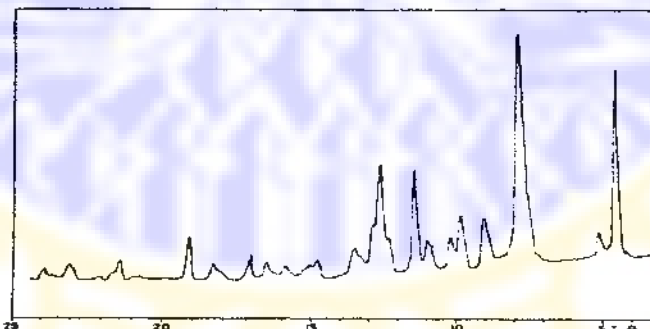
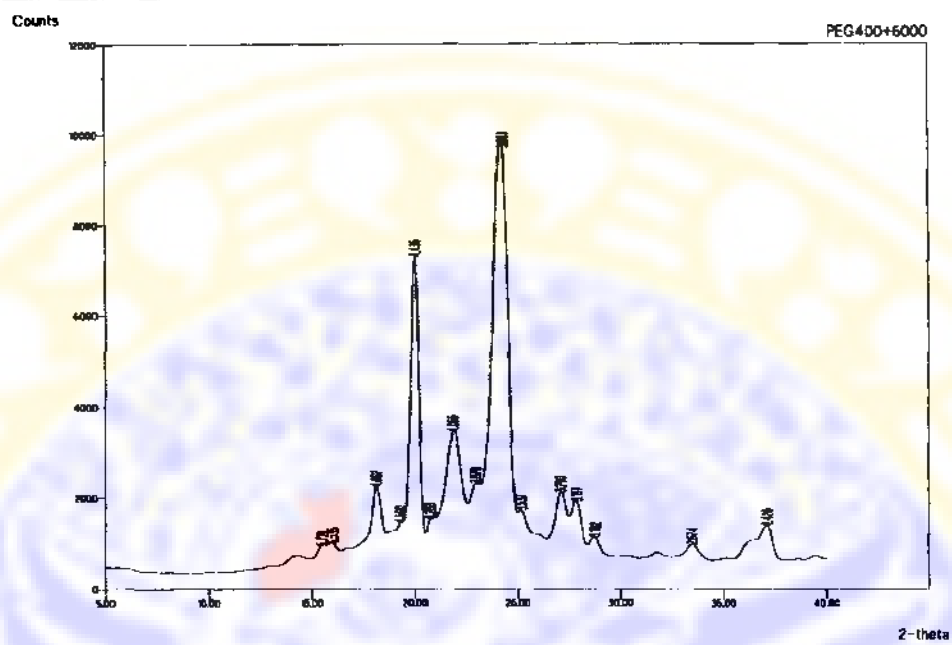


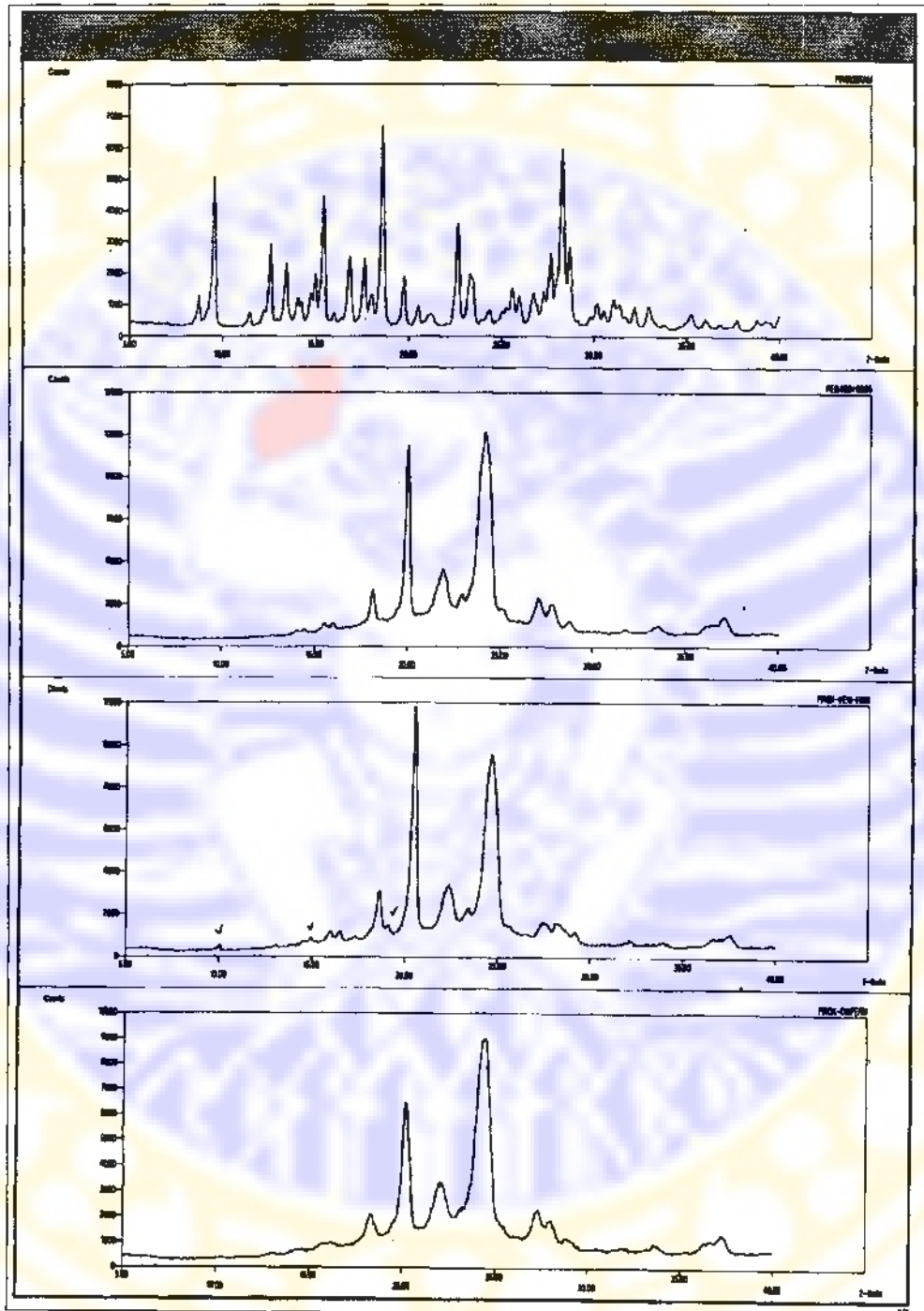
Fig. 7. X-Ray diffraction pattern of piroxicam needle form.  
Instrument: General Electric XRD-6 spectrogoniometer.

## 5. Difraktogram Campuran PEG 400 : PEG 6000 = 4:20





6. Difraktogram Piroksikam Substansi, Campuran PEG 400 : PEG 6000 = 4:20, Campuran Fisis (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20) dan Dispersi Solida (piroksikam-kombinasi PEG 400 : PEG 6000 = 1:4:20)



## LAMPIRAN 8

## Sertifikat Analisis Piroksikam

南通制药总厂分析报告 NANTONG GENERAL PHARMACEUTICAL FACTORY CERTIFICATE OF ANALYSIS		
吡罗昔康 PIROXICAM MICRONIZED		
规格 Specification	FOR MEDICINE	批号 Batch No.
生产日期 Manufacturing Date	MAY 26, 2003	数量 Quantity
失效日期 Expiry Date	MAY 25, 2006	检验编号 Inspection No.
		2003014M
		200KG
		0320018
规格 Specifications	按美国药典 25 版标准 USP25	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. TLC	POSITIVE POSITIVE POSITIVE
灼灼残渣 Residue on ignition	≤ 0.3%	0.08%
重金属 Heavy metals	≤ 0.005%	< 0.005%
水份 Water	≤ 0.6%	0.07%
有机挥发性杂质 Organic volatile impurities	COMPLIES	COMPLIES
含量 Assay (Calculated on dried basis)	97.0-103.0%	98.99%
结论 Conclusion	本品符合 USP25 版规定 The product meets the requirements of USP25	
化验员 Analyst	质检科长 Head of lab.	
南通制药总厂 NANTONG GENERAL PHARMACEUTICAL FACTORY		