

PIROXICAM

(ADLN, Perpustakaan Universitas Airlangga)

PHARMACEUTICS

**SKRIPSI**

**TRYAS DEWI OKTASARI**

**PENGARUH PENAMBAHAN PEG 6000 (1%,4%,9%)  
TERHADAP PELEPASAN PIROKSIKAM  
DARI BASIS VANISHING CREAM**



FF 182/08

Okt

P

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

**FILE  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA**

**Lembar Pengesahan**

**PENGARUH PENAMBAHAN PEG 6000 (1%,4%,9%)  
TERHADAP PELEPASAN PIROKSIKAM  
DARI BASIS VANISHING CREAM**

**SKRIPSI**

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

Oleh :

**TRYAS DEWI OKTASARI**  
NIM : 050312754

**Skripsi ini telah disetujui  
Tanggal 27 September 2007 oleh :**

**Pembimbing Utama**

**Pembimbing Serta**

**Dra. Noorma Rosita, Apt., M.Si.**  
NIP. 131932690

**Dra. Tristiana Erawati M., Apt., M.Si.**  
NIP. 131653743

## KATA PENGANTAR

Dengan nama Allah SWT saya panjatkan puji syukur atas segala rahmat, karunia dan ridho-Nya yang telah diberikan, sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi saya yang berjudul **“PENGARUH PEG 6000 (1%, 4%, 9%) TERHADAP PELEPASAN PIROKSIKAM DARI BASIS *VANISHING CREAM*”** guna memenuhi syarat dalam mencapai gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Saya juga ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada berbagai pihak yang telah banyak membantu pekerjaan dan penyusunan, sehingga terselesaikannya skripsi ini. Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Dra. Noorma Rosita, M.Si., Apt selaku pembimbing utama dan Ibu Dra. Tristiana Erawati, M.Si., Apt selaku pembimbing serta yang dengan tulus ikhlas telah menyisihkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing dan mengarahkan saya dengan penuh kesabaran dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Dra. Tutiek Purwanti, M.Si., Apt. dan Ibu Dra. Retno Sari, M.Sc., Apt. selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan masukan dan saran demi kesempurnaan penulisan naskah skripsi ini.
3. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Bapak Prof. Dr. Noor Cholies Z yang kemudian dijabat oleh Bapak Prof. Dr. H. Achmad Syahrani, MS atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program sarjana.
4. Ibu Yunita Nita, Ssi, Apt., MSc. selaku dosen wali yang telah banyak membimbing dan selalu memberi dukungan serta nasehat selama menempuh perkuliahan.
5. Bapak dan Ibu dosen serta seluruh staf karyawan Laboratorium Formulasi (Pak Joko, Pak Dwi, Pak Munif, Bu Emi) dan Laboratorium Teknologi Farmasi (Pak Harmono, Pak Pri, Bu Ari) yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

6. Mama dan Papa tercinta serta dua kakakku tersayang, Mbak Rina dan Mas Jemmy yang tidak pernah berhenti memberikan dukungan moral maupun material, do'a, perhatian, kasih sayang dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Anak-anak H<sub>2</sub>C, Ace "Best Friend 4ever" & Bojes (thank's atas kebaikan kalian yang selalu ada dan siap menemani, membantu, serta mengantar ke mana saja tanpa banyak tanya), Koko (terimakasih atas semangatnya walaupun kadang terasa menyiksa), Cece (dengan pertanyaan rese'nya 'kapan ujian?', kau melukai hatiku Ce!), dan Faisal (dengan komentar2nya yang nggak penting), thank's guys, bagaimanapun juga kalian semua yang membuatku bertahan.
8. Teman-teman Krim Piroksikam, CH<sub>3</sub>nop (thank's karena mau dijadikan tumbal), RaN (thank's atas semua bantuanmu terutama pada detik2 menjelang ujian), Tiz "Miss konektorq" (thank's buat konsumsi dan bantuannya nyiapin naskah ujian), SuRin " si tukang bolos" (thank's atas laptop dan printernya), serta teman-teman satu Laboratorium Formulasi. terima kasih atas kebersamaan dan kenangan yang takkan terlupakan selama ini
9. Teman-teman lain yang sering membantu, Reni & Melati (thank's atas bantuannya) dan teman-teman Reg.B 2003 yang tidak dapat disebutkan namanya satu-persatu.
10. Pak Miskun, Bu Tami & Mbak Rere serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang telah banyak membantu penyelesaian skripsi ini.

Semoga semua bantuan yang diberikan mendapat balasan dari Allah SWT. Dan mudah-mudahan skripsi yang banyak kekurangan ini dapat bermanfaat bagi kemajuan ilmu kefarmasian dan Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Surabaya, Agustus 2007

Penyusun

## RINGKASAN

### PENGARUH PENAMBAHAN PEG 6000 (1%, 4%, 9%) TERHADAP PELEPASAN PIROKSIKAM DARI BASIS *VANISHING CREAM*

TRYAS DEWI OKTASARI

Piroksikam yang merupakan golongan obat Anti Inflamasi Non-Steroid (AINS), pada pemakaian per oral mempunyai daya iritasi pada saluran cerna lebih tinggi dibanding AINS yang lain. Salah satu alternatif untuk mengatasi hal tersebut adalah memformulasi piroksikam dalam sediaan topikal non sistemik.

Agar memberikan efek, piroksikam harus lepas dari basis dan berpenetrasi ke dalam dermis. Proses pelepasan suatu bahan obat baru dapat terjadi setelah obat larut dalam mediana. Pada obat-obat dengan kelarutan rendah disolusi merupakan tahap paling lambat dan menjadi tahap penentu pada proses pelepasan dan absorpsi sistemik. Salah satu sifat fisika kimia piroksikam yang menjadi hambatan pada proses pelepasan adalah kelarutannya dalam air sangat kecil (0,01%). Untuk mengatasi hal tersebut, dilakukan penambahan bahan peningkat laju disolusi (PEG 6000) sehingga mempercepat proses pelarutannya. Dengan demikian diharapkan laju pelepasan piroksikam dari basis akan meningkat.

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan pengaruh penambahan PEG 6000 (konsentrasi 1%, 4%, dan 9%) terhadap pelepasan piroksikam dari basis krim melewati membran selofan dalam media dapar asam klorida pH  $1,2 \pm 0,05$ . Sebagai pembanding digunakan krim substansi atau tanpa penambahan PEG 6000.

Dari pengukuran pH diperoleh hasil pH rata-rata sebagai berikut:  $4,48 \pm 0,02$  untuk krim A (substansi),  $4,41 \pm 0,05$  untuk krim B (dengan penambahan PEG 6000 1%),  $4,27 \pm 0,13$  untuk krim C (dengan penambahan PEG 6000 4%), dan  $4,05 \pm 0,04$  untuk krim D (dengan penambahan PEG 6000 9%). Dari hasil pengukuran viskositas rata-rata diperoleh hasil sebagai berikut:  $136,67 \pm 2,89$  dPas untuk krim A,  $128,33 \pm 2,89$  dPas untuk krim B,  $86,67 \pm 5,77$  dPas untuk krim C, dan  $85,00 \pm 5,00$  dPas untuk krim D. Sedangkan dari hasil uji homogenitas diperoleh hasil bahwa semua sediaan homogen karena harga KV dari semua sediaan  $<6\%$ .

Berdasarkan hasil uji pelepasan, harga fluks rerata untuk krim A adalah  $4,5924 \pm 0,7153 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ , adalah  $5,4668 \pm 0,5161 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$  untuk krim B,  $8,5138 \pm 0,5556 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$  untuk krim C, dan  $13,6062 \pm 0,5136 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$  untuk krim D.

Dari data tersebut, kemudian diolah secara statistik menggunakan ANOVA satu arah pada derajat kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ) dan diperoleh harga F hitung (147,248) yang lebih besar dari F tabel (4,07) yang menunjukkan ada perbedaan bermakna minimal satu pasang sediaan. Pada uji HSD Tukey dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara krim A dengan krim C dan krim D.

**Kesimpulan dari penelitian ini adalah penambahan PEG 6000 memberikan pengaruh pada peningkatan laju pelepasan piroksikam mulai kadar PEG 6000 sebesar 4%. Dan laju pelepasan terbesar diperoleh pada penambahan PEG 6000 sebesar 9%.**



**ABSTRACT****THE INFLUENCE OF ADDITION PEG 6000 (1%, 4%, 9%)  
TO THE RELEASE OF PIROXICAM  
FROM VANISHING CREAM BASES****TRYAS DEWI OKTASARI**

A research to determine the influence of addition PEG 6000 (1%, 4%, 9%) to the release of piroxicam from vanishing cream bases had been done. Those formula which mentioned as cream B, cream C, and cream D was compared to the substance of piroxicam that mentioned as cream A. The release of piroxicam from all formulation through celofane membrane into buffer pH  $1,2 \pm 0,05$  at  $37^{\circ}\text{C}$  was studied. The release test result of piroxicam passed celofane membrane got flux. Flux was the amount of piroxicam release per  $\text{cm}^2$  per  $\text{minute}^{1/2}$ . The result was analyzed by statistical programme of SPSS 12.0 using statistical test one way ANOVA with degree of believe 95% ( $\alpha = 0,05$ ) showed that it had significant difference between flux of those formula.

The flux of cream A, cream B, cream C, and cream D were  $4,5924 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}^{1/2}$ ,  $5,4668 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}^{1/2}$ ,  $8,5138 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}^{1/2}$ , and  $13,6062 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}^{1/2}$ . The flux of cream D was biggest of the other and has significantly difference with cream A, cream B and cream C ( $\alpha = 0,05$ ).

**Keyword** : piroxicam, PEG 6000, cream, release

**DAFTAR ISI**

	<b>Halaman</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	i
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	ii
<b>RINGKASAN</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	vi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	vii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	x
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xii
<b>DAFTARLAMPIRAN</b> .....	xiv
 <b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
 <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Anti Inflamasi Non Steroid (AINS).....	6
2.1.1 Formulasi dalam Sediaan Topikal.....	7
2.2 Piroksikam.....	9
2.2.1 Sifat Fisika Kimia.....	9
2.2.2 Farmakologi dan Farmakokinetik.....	9
2.2.3 Khasiat dan Kegunaannya.....	10
2.3 Sediaan Topikal Semisolida.....	11
2.4 Krim.....	12
2.4.1 Jenis Krim.....	12
2.4.2 Dasar Pemilihan Basis Krim.....	15
2.5 Pelepasan Sediaan Topikal.....	15
2.5.1 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Pelepasan.....	18
2.6 Polietilenglikol (PEG).....	19
2.6.1 Mekanisme PEG dalam meningkatkan kelarutan.....	20
2.6.2 Sifat Fisika Kimia PEG.....	20
2.6.3 Polietilenglikol 6000 (PEG 6000).....	21
2.7 Evaluasi Sediaan Semisolida.....	21
2.7.1 Evaluasi Fisika.....	22
2.7.2 Evaluasi Kimia.....	23
2.7.3 Evaluasi Mikrobiologi.....	24
2.7.4 Evaluasi Terapetis.....	24
2.7.5 Evaluasi Toksikologi.....	25
 <b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL</b> .....	 26



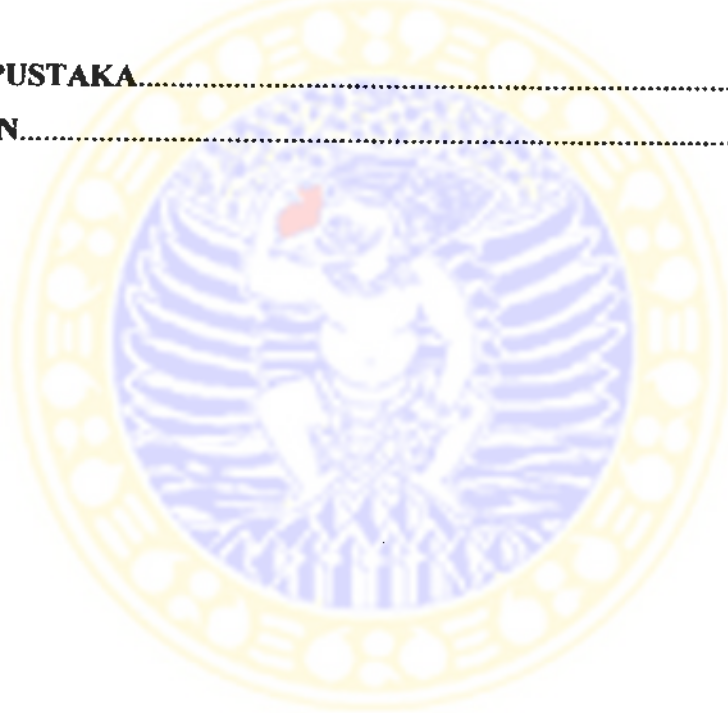
**BAB IV METODE PENELITIAN**

4.1 Bahan.....	29
4.2 Alat.....	29
4.3 Metode Kerja.....	29
4.4 Uji Kualitatif.....	30
4.4.1 Piroksikam.....	30
4.4.2 PEG 6000.....	31
4.5 Pembuatan Sediaan Krim Piroksikam dengan Basis <i>Vanishing Cream</i> .....	31
4.5.1 Pembuatan Basis <i>Vanishing Cream</i> .....	31
4.5.2 Pembuatan Sediaan Krim Piroksikam A.....	32
4.5.3 Pembuatan Sediaan Krim Piroksikam B, C, dan D.....	32
4.6 Uji Karakteristik Fisik Sediaan Krim Piroksikam.....	32
4.6.1 Pemeriksaan Organoleptis.....	32
4.6.2 Penentuan Tipe Emulsi.....	33
4.6.3 Pengukuran pH Sediaan.....	33
4.6.4 Pengukuran Viskositas.....	33
4.7 Pembuatan Larutan Dapar pH 1,2.....	33
4.8 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam.....	34
4.8.1 Pembuatan Larutan Baku Induk Piroksikam.....	34
4.8.2 Pembuatan Larutan Baku Kerja Piroksikam.....	34
4.8.3 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	34
4.8.4 Pembuatan Kurva Baku.....	35
4.9 Pemeriksaan Homogenitas dan Reprodusibilitas Piroksikam dalam Sediaan Krim dengan basis <i>Vanishing Cream</i> .....	35
4.10 Uji Pelepasan Piroksikam dari Basis <i>Vanishing Cream</i> .....	35
4.10.1 Pembuatan Media Difusi.....	35
4.10.2 Penyiapan Membran Selofan.....	35
4.10.3 Alat Uji Pelepasan Piroksikam dari Basis <i>Vanishing     Cream</i> .....	36
4.10.4 Preparasi Sel Difusi.....	36
4.10.5 Pengukuran Piroksikam yang Terlepas dari Basis <i>Vanishing Cream</i> .....	37
4.11 Analisis Data Hasil Percobaan.....	38
4.11.1 Analisis Karakteristik Fisik Sediaan.....	38
4.11.2 Analisis Homogenitas Piroksikam dan Reprodusibilitas Pembuatan Sediaan Krim dengan Basis <i>Vanishing Cream</i> .....	38
4.11.3 Analisis Pelepasan Bahan Obat dari Basis.....	39

**BAB V HASIL PENELITIAN**

5.1 Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam.....	40
5.2 Pemeriksaan Kualitatif PEG 6000.....	41
5.3 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar Asam Klorida pH 1,2±0,05.....	41
5.3.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	41
5.3.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar Asam Klorida pH 1,2±0,05.....	42
5.4 Penentuan Karakteristik Fisik Krim Piroksikam.....	43

5.4.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis.....	43
5.4.2 Hasil Penentuan Tipe Emulsi dengan Metode Pewarnaan <i>Methylen Blue</i> .....	44
5.4.3 Hasil Pengukuran pH Sediaan Krim Piroksikam.....	44
5.4.4 Hasil Pengukuran Viskositas Sediaan Krim Piroksikam.....	46
5.5 Hasil Pemeriksaan Homogenitas Sediaan Krim Piroksikam.	48
5.6 Hasil Uji Pelepasan.....	48
5.6.1 Hasil Uji Pelepasan Piroksikam.....	48
5.6.2 Penentuan Fluks Piroksikam Melewati Membran Selofan....	50
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>53</b>
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
7.1 Kesimpulan.....	61
7.2 Saran.....	61
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>62</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>65</b>



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Rute Penetrasi Bahan Obat.....	8
2.2 Struktur Kimia Piroksikam.....	9
2.3 Struktur Kimia Polietilen Glikol.....	20
3.1 Bagan Kerangka Konseptual.....	28
4.1 Bagan Kerangka Kerja.....	30
4.2 <i>Apparatus 5- Paddle Over Disk</i> .....	36
4.3 Sel Difusi.....	37
5.1 Kurva serapan larutan baku kerja piroksikam 4,0; 6,0 dan 10,0 µg/ml dalam larutan dapar asam klorida pH 1,2±0,05...	42
5.2 Profil kurva baku piroksikam berbagai kadar dalam larutan dapar asam klorida pH 1,2 ±0,05 pada panjang gelombang maksimum (λ) 335,03nm, dengan persamaan regresi adalah $Y = 0.08631X + 0.01315$ dengan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0.99972.....	43
5.3 Histogram pH rata-rata sediaan krim piroksikam.....	45
5.4 Histogram viskositas rata-rata sediaan krim piroksikam.....	47
5.5 Kurva hubungan antara akar waktu vs jumlah kumulatif rata-rata piroksikam yang terlepas ke dalam larutan dapar asam klorida pH 1,2±0,05 per satuan luas membran pada suhu 37°C dengan kecepatan 100 rpm dari sediaan krim piroksikam.....	49
5.6 Histogram fluks rata-rata sediaan krim piroksikam.....	52

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
IV.1	Formula sediaan krim piroksikam..... 32
IV.2	Pembuatan larutan baku kerja.....34
V.1	Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam..... 40
V.2	Hasil pemeriksaan kualitatif PEG 6000..... 41
V.3	Nilai serapan larutan baku kerja piroksikam 4,0; 6,0 dan 10,0 µg/ml dalam larutan dapar asam klorida pH 1,2±0,05...41
V.4	Nilai serapan piroksikam berbagai kadar dalam larutan dapar asam klorida pH 1,2±0,05 pada panjang gelombang maksimum ( $\lambda$ ) 335,03 nm..... 42
V.5	Hasil pemeriksaan organoleptis krim piroksikam.....43
V.6	Hasil penentuan tipe emulsi sediaan krim piroksikam..... 44
V.7	Hasil pengukuran pH sediaan krim piroksikam.....45
V.8	Hasil uji HSD pH rata-rata sediaan dengan $\alpha = 0,05$ .....46
V.9	Hasil pengukuran viskositas sediaan krim piroksikam.....46
V.10	Hasil uji HSD viskositas rata-rata sediaan dengan $\alpha = 0,05$ .. 47
V.11	Hasil pemeriksaan homogenitas sediaan krim piroksikam.... 48
V.12	Jumlah kumulatif rata-rata piroksikam yang terlepas ke dalam larutan dapar asam klorida pH 1,2±0,05 per satuan luas membran pada suhu 37°C dengan kecepatan 100 rpm dari sediaan krim piroksikam.....49
V.13	Persamaan regresi linier hubungan antara akar waktu terhadap jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas dari berbagai krim piroksikam..... 50
V.14	Fluks piroksikam yang terlepas dari berbagai krim piroksikam..... 51
V.15	Hasil uji HSD fluks rata-rata sediaan dengan $\alpha = 0,05$ ..... 51

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1	Hasil Pemeriksaan Spektra Infra Merah Piroksikam.....65
2	Hasil Pemeriksaan Suhu Lebur dengan <i>Differential Thermal Analysis</i> (DTA).....66
3	Hasil Pengukuran pH Krim Piroksikam..... 67
4	Hasil Pengukuran Viskositas Krim Piroksikam..... 68
5	Hasil Pengukuran Homogenitas Sediaan Krim Piroksikam...69
6	Hasil Absorban Basis <i>Vanishing Cream</i> .....74
7	Hasil Uji Pelepasan Piroksikam.....75
8	Hasil Pengolahan Statistik pH Sediaan Krim Piroksikam dengan SPSS 12.0.....86
	Hasil Pengolahan Statistik Viskositas Sediaan Krim Piroksikam dengan SPSS 12.0.....88
	Hasil Pengolahan Statistik Fluks Sediaan Krim Piroksikam dengan SPSS 12.0.....90
9	Hasil Scanning Pengaruh Basis terhadap Panjang Gelombang Maksimum.....92
10	Sertifikat Analisis Piroksikam.....93
11	Tabel Distribusi r.....94
12	Tabel Distribusi F.....95

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) adalah golongan obat yang memiliki efek antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik. Piroksikam merupakan salah satu obat anti inflamasi non steroid yang telah digunakan secara luas untuk pengobatan *arthritis rheumatoid, osteoarthritis, spondilitis ankilosoma*, penyakit muskuloskeletal akut, juga untuk pengobatan gout/pirai akut (Ganiswarna, 1995).

Sebagai analgesik, piroksikam lebih poten dibandingkan dengan fenilbutazon, naproksen, ibuprofen, sulindak, tolmentin atau aspirin. Piroksikam mempunyai kelebihan terutama pada ekskresinya yang sangat lambat dari tubuh dengan waktu paruh biologis kurang lebih 45 jam. Dengan demikian, memungkinkan frekuensi pemberiannya cukup sekali dalam sehari dan hal ini lebih menguntungkan bagi penderita (McEvoy, 2002).

Efek samping yang ditimbulkan piroksikam peroral meliputi gejala-gejala gastrointestinal (20 % dari pasien), pusing, *tinnitus*, sakit kepala, dan ruam kulit. Peningkatan dosis lebih tinggi dari 20 mg tiap harinya akan meningkatkan insiden ulkus peptikum dan pendarahan. Studi epidemiologis menyatakan bahwa risiko ini lebih tinggi pada piroksikam daripada AINS lainnya (Katzung, 2001).

Pada kulit, *inflammation site* terdapat di daerah *viable* epidermis dan dermis (Barry, 1983). Oleh karena itu, untuk menghindari efek samping terhadap saluran pencernaan dan mempercepat penetrasi ke tempat kerja, diharapkan AINS termasuk piroksikam dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan topikal dengan efek lokal (Djordjevic *et al.*, 2003). Dosis pemakaian piroksikam dalam sediaan topikal biasanya 0,5% pada gel dan 1% pada krim (Parffit, 1999).

Sediaan topikal memiliki berbagai macam bentuk seperti krim, gel, salep, lotion, busa kaku dan pasta (Lachman *et al.*, 1986). Bentuk sediaan krim banyak digunakan untuk basis sediaan topikal semisolida dengan pertimbangan tidak mengiritasi kulit, mudah dipakai, mudah menyebar pada permukaan kulit, mudah dioleskan, dan konsistensinya lebih aseptabel daripada salep atau pasta (Carter, 1975).

Ada dua tipe krim yang dikenal, yaitu tipe minyak dalam air (m/a) dan tipe air dalam minyak (a/m). Krim tipe m/a, contohnya *vanishing cream*, memiliki beberapa kelebihan yaitu: kenyamanan dalam pemakaian karena tidak lengket dan tidak berbekas; terjadi penguapan fase air sehingga konsentrasi obat meningkat dan dapat meningkatkan penetrasi obat karena adanya perbedaan gradien konsentrasi; mempunyai daya sebar yang lebih besar daripada krim a/m; dapat memberikan efek *cooling* (kesan dingin) karena adanya fase luar air; dan mudah dicuci dengan air (Lachman *et al.*, 1986).

Tujuan umum terapi dermatologi adalah untuk menghasilkan efek terapeutik pada tempat-tempat yang spesifik. Untuk itu, bahan obat dalam sediaan harus mengalami dua proses penting, yaitu pelepasan dari basis dan penetrasi menembus kulit untuk mencapai reseptor.

Pelepasan obat dari sediaan dipengaruhi oleh sifat fisika kimia obat dan basis yang digunakan. Lepasnya suatu obat dari basis melalui proses disolusi dan difusi. Proses difusi yang terjadi biasanya merupakan difusi pasif. Difusi pasif akan terjadi bila ada perbedaan gradien konsentrasi antara dua daerah yang dibatasi oleh suatu membran. Peningkatan jumlah bahan obat yang terlarut dalam basis akan memperbesar gradien konsentrasi sehingga diharapkan akan mempercepat pula proses difusi. Difusi molekuler bergantung pada disolusi dari molekul yang menembus dalam keseluruhan membran. Seringkali, disolusi menjadi tahapan yang membatasi atau tahap yang mengontrol laju bioabsorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah. Hal tersebut dikarenakan disolusi seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam proses pelepasan obat dari bentuk sediaan dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik (Martin *et al.*, 1993, Barry, 1983).

Salah satu sifat fisika kimia piroksikam yang menjadi hambatan pada proses pelepasan adalah kelarutannya dalam air sangat kecil (0,01%) (Depkes RI, 1995). Untuk meningkatkan laju disolusi bahan obat yang sukar larut dalam air dapat ditambahkan bahan-bahan seperti asam sitrat, gula (mannitol, xylitol, saccharum album) (Lachman *et al.*, 1986), urea, polivinil pirolidon (PVP), siklodekstrin, gliserilmonostearat, polisorbitat, sorbitan ester, dan polietilen glikol (Kibbe, 2000).

Polietilenglikol (PEG) adalah salah satu bahan pembawa yang mudah larut dalam air dan banyak digunakan untuk meningkatkan laju disolusi bahan obat karena sifatnya yang tidak mengiritasi kulit, inert, stabil, mudah tercucikan dan dapat digunakan secara luas dalam berbagai bentuk sediaan. Mekanisme PEG dalam meningkatkan laju disolusi obat sukar larut kemungkinan dengan meningkatkan kelarutannya atau memudahkan pembasahan pada permukaan partikel obat (Florence and Attwood, 1981). Kerja yang paling penting dari suatu zat pembasah adalah menurunkan sudut kontak antara permukaan dan cairan pembasah serta membantu memindahkan fase udara pada permukaan kemudian menggantikannya dengan suatu fase air (Martin *et al*, 1993). PEG memiliki dua konsistensi, yaitu cair (untuk PEG 200- 600) dan padat (untuk PEG >1000) dengan konsistensi mulai seperti pasta sampai berupa keping-keping malam (Kibbe, 2000).

Beberapa penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa PEG 6000 dapat meningkatkan laju disolusi berbagai bahan obat yang sukar larut. Sistem dispersi solida dengan pembawa PEG 6000 meningkatkan laju disolusi kumarin, nitrofurantoin, ethotoin (Chiou, 1977), sulfaguanidin, dan fenasetin (Dubois, *et al.*, 1985).

Menurut penelitian yang telah dilakukan Pujilitawati (1996) tentang peningkatan laju disolusi nifedipin dalam dispersi solida dengan pembawa PEG 6000 pada berbagai komposisi ( $l=2$ ,  $l=5$ ,  $l=10$ ,  $l=15$ ,  $l=20$ , dan  $l=25$ ), didapatkan hasil adanya peningkatan laju disolusi nifedipin dalam dispersi solida maupun campuran fisis dibandingkan bentuk substansinya. Dalam sistem dispersi solida peningkatan laju disolusi nifedipin lebih tinggi daripada dalam bentuk campuran fisis maupun substansinya. Adanya peningkatan kadar PEG juga diikuti dengan peningkatan laju disolusi nifedipin dan mencapai titik optimum pada komposisi  $l=25$ , baik dalam sistem dispersi solida maupun bentuk campuran fisis. Semakin besar kadar PEG maka semakin besar pula laju disolusinya. Namun, peningkatan laju disolusi tersebut belum tentu diikuti dengan peningkatan pelepasannya bila diaplikasikan dalam sediaan semisolida. Hal tersebut dikarenakan peningkatan kadar PEG akan meningkatkan viskositas sediaan sehingga menghambat pelepasan bahan obat.



Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya mengenai upaya peningkatan laju disolusi dengan penambahan bahan pembawa PEG 6000 maka pada penelitian ini ingin diketahui apakah peningkatan laju disolusi piroksikam dengan penambahan PEG 6000 (1%, 4%, 9%) juga diikuti dengan pelepasan piroksikam dari basis *vanishing cream*. Pertimbangan penambahan jumlah PEG terbesar hanya sampai 9% karena penambahan jumlah PEG yang terlalu besar dikhawatirkan akan membentuk konsistensi yang lebih padat dengan mobilitas kecil sehingga pelepasan bahan obat akan semakin sulit.

Terhadap sediaan yang dibuat dilakukan uji pelepasan, uji homogenitas, dan uji karakteristik fisik sediaan meliputi: pemeriksaan organoleptis, tipe emulsi, viskositas, dan pH. Efektivitas sediaan ditentukan oleh pelepasan obat dari basisnya yang ditunjukkan dengan harga fluks yang diperoleh dari slope kurva hubungan jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas dari basis per satuan luas versus akar waktu. Jumlah piroksikam yang terlepas diukur dengan spektrofotometer UV-Vis. Agar mendapat gambaran yang jelas pengaruh PEG terhadap pelepasan piroksikam, hasil uji pelepasan dibandingkan dengan sediaan krim piroksikam substansi.

### **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh penambahan PEG 6000 (1%, 4%, dan 9%) terhadap pelepasan piroksikam 1% dari basis *vanishing cream*?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Menentukan pengaruh PEG 6000 terhadap pelepasan piroksikam dari basis *vanishing cream*.
2. Menentukan karakteristik fisik sediaan *vanishing cream* piroksikam dengan penambahan PEG 6000.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar pertimbangan ilmiah dalam pengembangan sediaan semisolida khususnya krim minyak dalam air dengan bahan aktif piroksikam yang lebih efektif.



## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Anti Inflamasi Non Steroid (AINS)

Inflamasi (radang) biasanya dibagi dalam tiga fase, yaitu inflamasi akut, respon imun, dan inflamasi kronis. Pengobatan pasien dengan inflamasi mempunyai dua tujuan utama: pertama, meringankan rasa nyeri, yang seringkali merupakan gejala awal yang terlihat dan keluhan utama yang terus-menerus dari pasien; dan kedua, memperlambat atau membatasi proses perusakan jaringan. Pengurangan inflamasi dengan AINS seringkali berakibat meredanya rasa nyeri selama periode yang bermakna.

AINS mempunyai efek antipiretik dan analgesik, tetapi karena sifat-sifat antiinflamasi yang dimilikinya, membuat mereka paling baik dalam menangani gangguan-gangguan dengan rasa sakit yang dihubungkan dengan intensitas proses inflamasi. Semua AINS mempunyai kemampuan untuk mengatasi *arthritis reumatoid*, berbagai spondiloartropati seronegatif (misalnya arthritis psoriatik dan arthritis yang dikaitkan dengan penyakit usus meradang), *osteoarthritis*, muskuloskeletal terlokalisir (misalnya terkilir dan sakit punggung bawah), dan pirai (gout). Karena aspirin, permulaan AINS, mempunyai beberapa efek yang merugikan, banyak AINS lain telah dikembangkan dalam usaha untuk memperbaiki efektivitas dan mengurangi toksisitasnya.

AINS dikelompokkan dalam berbagai kelompok kimiawi, keanekaragaman kimiawi ini memberi sebuah rentang karakteristik farmakokinetika yang luas. Sekalipun ada banyak perbedaan dalam kinetikanya, tetapi AINS mempunyai beberapa karakteristik umum yang sama. Hampir semua AINS diserap dengan baik dan bioavailabilitasnya tidak dipengaruhi oleh adanya makanan. Sebagian besar AINS dimetabolisme oleh mekanisme fase I dan fase II dan lainnya hanya oleh glukoronidasi langsung (fase II). Walaupun ekskresi ginjal adalah rute yang paling penting untuk eliminasi terakhir, hampir semuanya melalui berbagai tingkat ekskresi empedu dan penyerapan kembali (sirkulasi enterohepatik). Kenyataannya, tingkat iritasi saluran cerna bagian bawah berkorelasi dengan jumlah sirkulasi enterohepatik (Katzhung, 2001).

Efek terapi maupun efek samping AINS sebagian besar tergantung dari penghambatan biosintesis prostaglandin. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa prostaglandin akan dilepaskan bilamana sel mengalami kerusakan. AINS secara umum tidak menghambat biosintesis leukotrien, yang diketahui ikut berperan dalam inflamasi. Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG<sub>2</sub> terganggu.

Kebanyakan obat dari golongan AINS bersifat asam sehingga lebih banyak terkumpul dalam sel yang bersifat asam seperti di lambung, ginjal, dan jaringan inflamasi. Jelas bahwa efek obat maupun efek sampingnya akan lebih nyata di tempat dengan kadar yang tinggi.

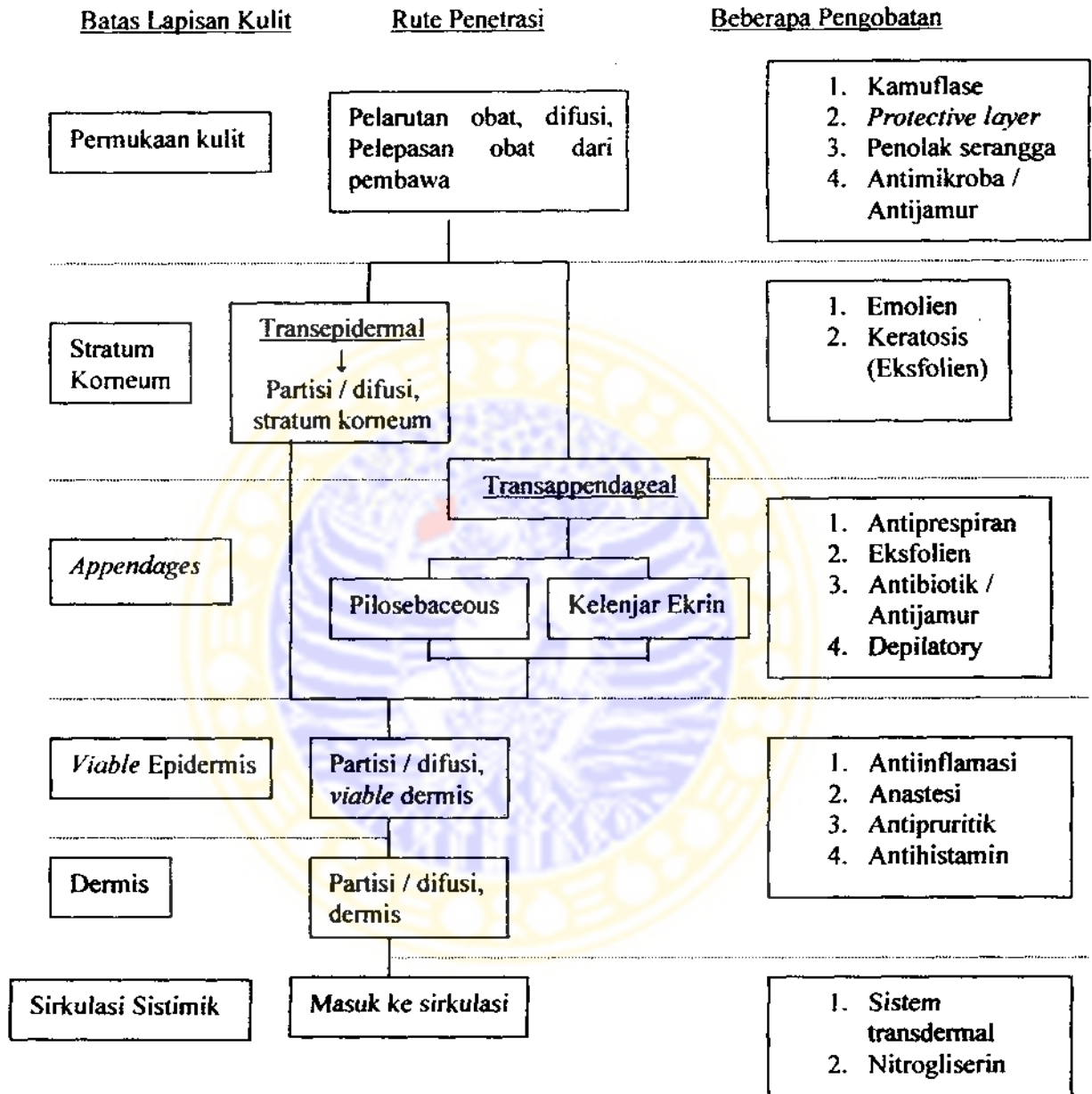
Efek samping yang paling sering terjadi adalah induksi tukak lambung atau tukak peptik yang kadang-kadang disertai anemia sekunder akibat perdarahan saluran cerna. Dua mekanisme terjadinya iritasi lambung ialah: (1) iritasi yang bersifat lokal yang menimbulkan difusi kembali asam lambung ke mukosa dan menyebabkan kerusakan jaringan; dan (2) iritasi atau perdarahan lambung yang bersifat sistemik melalui hambatan biosintesis prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) dan prostasiklin (PGI<sub>2</sub>). Kedua PG ini banyak ditemukan di mukosa lambung dengan fungsi menghambat sekresi asam lambung dan merangsang sekresi mukus usus halus yang bersifat sitoprotektif. Selain iritasi pada saluran cerna, AINS juga mempunyai efek samping lain pada ginjal, hepar, sistem saraf pusat dan sistem hematologik, mata serta telinga. (Ganiswarna, 1995).

### **2.1.1 Formulasi dalam sediaan topikal**

Tujuan terapi antiinflamasi topikal adalah untuk mengurangi nyeri, mengurangi gejala klinik dari inflamasi baik lokal (dermatitis) maupun distal (sinovitis), dan untuk memudahkan penyembuhan.

Formulasi topikal AINS telah dikembangkan secara luas sebagai sediaan alternatif yang dapat mengurangi efek samping terhadap saluran gastrointestinal. Beberapa obat golongan AINS yang telah dibuat dalam sediaan topikal antara lain asam bifenilasetik (3% b/b), piroksikam (0,5%-1,5%), indometasin (1%–5%), ketoprofen (2,5%), dietilamonium diklofenak (1%), ketorolak trometamin (2%), etofenamat (5%) (Robert and Walters, 1998). Pada pemakaian topikal, AINS

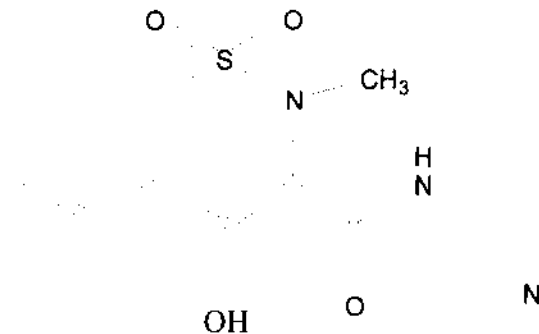
bekerja secara lokal pada daerah *viable* epidermis dan dermis pada jaringan kulit (Barry, 1983). Hal ini seperti ditunjukkan pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Rute Penetrasi Bahan Obat yang Mengalami Absorpsi Perkutan, Bersama dengan Contoh-contoh Perawatan Terapeutik yang Sesuai pada Berbagai Lapisan Kulit (Barry, 1983).

## 2.2 Piroksikam

### 2.2.1 Sifat Fisika Kimia (Reynolds, 1996; Lund, 1994)



Gambar 2.2. Struktur Kimia Piroksikam

Rumus molekul	: C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S
Nama kimia	: 4-hidroksi-2-metil-N-2-piridil-2H-1,2-benzotiazin-3-karbokamida 1,1-dioksida
Berat molekul	: 331,4
Pemerian	: Serbuk kristalin putih, hampir putih atau coklat terang, tidak berbau, berasa pahit, bentuk monohidrat warna kuning.
Kelarutan	: Praktis tidak larut dalam air; sukar larut dalam asam-asam encer, sebagian besar pelarut organik, etanol, dan larutan alkali yang mengandung air; larut dalam metal formamida (1:10), dimetil sulfoksida (1:50), kloroform (1:20), aseton (1:50), dan dalam etilaseton (1:80)
Suhu lebur	: 198°-202°C
Koefisien partisi	: 1,8 (dalam oktanol dan buffer pH 7,4)
pKa	: 6,3 (Moffat <i>et al</i> , 2004)

### 2.2.2 Farmakologi dan Farmakokinetik

Mekanisme kerja piroksikam secara pasti belum jelas, tetapi pada prinsipnya adalah menghambat biosintesis prostaglandin dengan cara memblok enzim siklooksigenase sehingga menurunkan gejala peradangan dan mencegah

sensitisasi reseptor rasa sakit oleh mediator-mediator yang dapat merangsang rasa sakit secara mekanis atau kimiawi (McEvoy, 2002; Hardman *et al.*, 2001).

Efek samping piroksikam ialah gangguan saluran cerna, termasuk tukak lambung (efek samping yang sering terjadi), pusing, tinitus, nyeri kepala dan oedema. Piroksikam tidak dianjurkan pada wanita hamil, penderita tukak lambung dan penderita yang sedang minum antikoagulan (McEvoy, 2002)

Piroksikam diserap dengan baik dalam saluran pencernaan, 99 % obat terikat oleh protein plasma. Kadar plasma tertinggi dicapai dalam 3-5 jam setelah pemberian oral. Waktu paruh dalam plasma panjang yaitu kurang lebih 45 jam sehingga dapat diberikan hanya sekali sehari. Piroksikam mengalami siklus enterohepatik, dimetabolisme di liver melalui proses hidrosilasi dan konjugasi dengan asam glukuronat dan dieksresi dalam urine. Kurang dari 5 % dari dosis dieksresi dalam bentuk tidak berubah (McEvoy, 2002).

### 2.2.3 Khasiat dan Kegunaannya

Piroksikam merupakan golongan asam enolat dari derivat oksikam yang berkhasiat sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi nonsteroid (Piganatello *et al.*, 2002). Fungsi utamanya untuk pengobatan penyakit inflamasi sendi seperti *arthritis rheumatoid*, *osteoarthritis*, *spondilitis ankilosoma* dan penyakit akut lainnya pada kelainan muskuloskeletal dengan dosis 10-20 mg per hari. Oleh karena piroksikam mempunyai sifat urikosurik maka dapat digunakan untuk pengobatan gout yang akut (McEvoy, 1997). Selain itu, piroksikam juga dapat digunakan pada *dysmenorrhea* dan nyeri pasca operasi (Hardman *et al.*, 2001).

Penggunaan piroksikam pada terapi simptomatik *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis* dapat mengurangi nyeri dan kekakuan pada sendi serta dapat meningkatkan aktivitas gerak dan fungsional sendi (Mc Evoy, 2002).

Piroksikam juga terdapat dalam sediaan topikal yaitu gel dan krim dengan dosis masing-masing 0,5% dan 1% serta dapat digunakan pada sediaan tetes mata dengan kadar 0,5%. Pada pemakaian topikal, piroksikam digunakan sebagai terapi lokal inflamasi dengan cara dioleskan 3-4 kali sehari dan terapi sebaiknya dilihat selama 4 minggu (Parffit, 1999).

### 2.3 Sediaan Topikal Semisolid

Sediaan topikal semisolid adalah sediaan yang dirancang untuk aktivitas lokal jika digunakan pada kulit atau membran mukosa. Kegunaan medis yang utama dari sediaan topikal semisolid adalah sebagai protektan, emolien dan agen terapeutik. Yang termasuk sediaan topikal semisolid diantaranya krim, gel, salep, pasta dan busa yang kaku (Lachman *et al.*, 1986; Lund, 1994).

#### a. Krim

Krim adalah emulsi semisolid yang ditujukan untuk pemakaian luar (Aulton, 2002). Krim adalah sediaan semisolid yang viskus, umumnya merupakan emulsi minyak dalam air (krim berair) dan emulsi air dalam minyak (krim berminyak) (Lund, 1994).

Krim adalah sediaan setengah padat, mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai, yang diformulasi sebagai emulsi minyak dalam air maupun air dalam minyak (Depkes RI, 1995).

#### b. Gel

Gel adalah sediaan semisolid yang transparan atau bening, yang mengandung larutan atau dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam basis hidrofobik atau hidrofilik. Gel dibuat dengan bantuan *gelling agent* yang sesuai (Lund, 1994).

#### c. Salep

Salep adalah sediaan semisolid yang ditujukan untuk penggunaan pada kulit atau membran mukosa tertentu. Salep biasanya mengandung larutan atau dispersi dari satu atau lebih bahan obat dalam basis *non-aqueous*. Basis salep adalah bahan-bahan yang tidak mengandung air, termasuk lemak, minyak, dan malam dari binatang, tumbuhan, atau bahan mineral (Lund, 1994).

#### d. Pasta

Pasta merupakan sediaan semisolid yang memiliki persentase bahan padat yang tinggi (Lachman *et al.*, 1986), yaitu 20%-60% (Lund, 1994). Pada umumnya, pasta digunakan sebagai absorben, antiseptik, protektif, atau melembutkan permukaan kulit yang rusak (Lund, 1994).



## 2.4 Krim

Krim adalah sediaan setengah padat, mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai, yang diformulasi sebagai emulsi minyak dalam air maupun air dalam minyak (Dep kes RI, 1995).

Krim merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan untuk pemakaian eksternal (sediaan topikal) karena sediaan ini memiliki kelebihan antara lain (Lachmann *et al.*, 1986) :

1. Tidak mengiritasi kulit.
2. Pemakaian enak dan mudah menyebar pada permukaan kulit dan dioleskan.
3. Tidak memberi kesan lengket di kulit dan baju.
4. Memberi efek dingin dan emolien.
5. Mudah tercucikan dengan air sehingga mudah dihilangkan dari tempat pemakaian.

### 2.4.1 Jenis Krim

Berdasarkan tipe emulsi, basis krim dapat digolongkan menjadi 2 kelompok, yaitu (Lachmann *et al.*, 1986) :

#### 1. Basis krim tipe minyak dalam air (m/a)

Basis krim tipe m/a terdiri dari fase minyak dan fase air, dimana fase air sebagai fase luar sedangkan fase minyak sebagai fase dalam yang terdispersi dalam fase air dengan bantuan suatu emulgator.

Krim tipe ini paling sering digunakan karena memiliki beberapa keuntungan antara lain :

- a. Dapat memberikan efek obat yang lebih cepat daripada dasar salep lemak.
- b. Pemakaiannya enak karena cenderung tidak menimbulkan rasa berminyak atau lengket di kulit dan hanya meninggalkan suatu selaput tipis di kulit.
- c. Memberi kesan dingin di kulit.
- d. Mudah dicuci dengan air.

Namun tipe ini juga memiliki kekurangan antara lain :

- a. Kurang oklusif dan cepat kering karena fase luarnya terdiri dari air sehingga mudah menguap.



- b. Adanya fase air dalam jumlah yang cukup besar mengakibatkan krim ini peka terhadap kontaminasi mikroba sehingga memerlukan pengawet yang efektif.

Contoh formula krim minyak dalam air adalah :

a. (Carter, 1975)

Polysorbate 60	1,5 g
Sorbitan Monostearate	2 g
Stearic Acid	20 g
Liquid Paraffin	2 g
Sorbitol Solution	5 g
Preservative Solution	1 ml
Purified Water	68,5 ml
Preservative Solution terdiri dari :	
Methyl Hydroxybenzoate	100 mg
Propyl Hydroxybenzoate	20 mg
Propylen glycol, to	1 ml

b. (Lachman *et al.*, 1986 : *Vanishing Cream* dengan pengemulsi nonionik)

Stearic Acid	14,0 %
Cetyl alcohol	1,0 %
Isopropyl palmitate	1,0 %
Methylparaben	0,1 %
Propylparaben	0,05 %
Sorbitan monostearate	2,0 %
Sorbitol solution (70 %)	3,0 %
Polysorbate 60	1,5 %
Purified water. q.s. ad	100 %

c. (Lachman *et al.*, 1986 : *Hydrophilic Ointment USP XX*)

Methylparaben	0,025 %
Propylparaben	0,015 %
Sodium lauryl sulfate	1,0 %
Propylen glycol	12,0 %
Stearyl alcohol	25,0 %
White petrolatum	25,0 %
Purified water	37,0 %

d. (Carter, 1975)

Polyoxyl 40 Stearat	5 g
White Soft Paraffin	20 g
Stearic Acid	10 g
Purified Water to	100 g

## 2. Basis krim tipe air dalam minyak (a/m)

Basis krim tipe air dalam minyak terdiri atas fase minyak dan fase air, dimana fase minyak sebagai fase luar sedangkan fase air sebagai fase dalam yang terdispersi dalam fase minyak dengan bantuan suatu emulgator.

Basis krim tipe a/m memiliki sifat dapat memberi efek oklusif dan hangat pada kulit. Hal ini terjadi karena setelah fase air menguap, pada kulit tertinggal suatu lapisan film dari lemak. Kondisi tersebut dapat memberikan efek kerja obat yang lebih menguntungkan karena dapat lebih lama tertinggal di kulit dan tidak cepat mengering.

Namun basis krim a/m memiliki kelemahan karena sifatnya yang sulit tercucikan dengan air sehingga sulit dihilangkan dari tempat pemakaian. Beberapa contoh formula krim air dalam minyak, yaitu:

### a. (Carter, 1975):

Sorbitan monooleat (Span 80)	6	%
Malam putih	3	%
Vaselin putih	36	%
Parafin cair	15	%
Nipagin	0,1	%
Nipasol	0,05	%
Air suling sampai	100	%

### b. (Barry, 1983: *Oily Cream BP*)

Wool fat	16	%
Stearyl Alcohol	16	%
Isopropyl myristate	16	%
Cetrimide	0,04	%
Water to	100	%

Selain kedua tipe tersebut, ada beberapa literatur yang menyebutkan beberapa tipe emulsi yang lain, diantaranya adalah :

#### 1. Emulsi Transparan/mikro emulsi

Mikro emulsi adalah sediaan yang mengandung fase terdispersi dengan ukuran yang kecil, pada umumnya 0,05  $\mu\text{m}$  atau lebih kecil.

#### 2. Multi emulsi

Multi emulsi adalah sistem yang terdiri dari air sebagai suatu tetesan kecil yang terdispersi dalam sejumlah besar tetesan minyak dan keduanya terdispersi dalam

air. Sistem emulsi demikian dinamakan emulsi tipe *a/m/a* atau *w/o/w*. Sebaliknya bila sejumlah kecil minyak terdispersi dalam sejumlah besar tetesan air dan keduanya terdispersi dalam minyak maka disebut emulsi tipe *m/a/m* atau *o/w/o* (Aulton, 2002).

#### **2.4.2 Dasar Pemilihan Basis Krim.**

Faktor yang perlu dipertimbangkan dalam pemilihan komponen maupun tipe basis krim antara lain basis tidak menimbulkan iritasi, bahan aktif harus stabil dalam basis yang digunakan, sebaiknya mendekati pH kulit yaitu antara 4,0-6,8 (Aulton, 2002) dan bahan aktif dapat lepas dari basis (Gernaro, 1995).

#### **2.5 Pelepasan Sediaan Topikal**

Pada penggunaan sediaan topikal, ada serangkaian proses yang harus dilalui oleh bahan obat agar dapat memberikan efek farmakologik, meliputi: pelepasan obat dari pembawa, penetrasi obat melalui sawar kulit, dan interaksi obat dengan reseptor biologis yang sesuai (Abdou, 1989).

Proses pelepasan obat dari bentuk-bentuk sediaan dan kemudian absorpsi dalam tubuh dipengaruhi oleh sifat-sifat fisika kimia dari obat dan bentuk sediaan yang diberikan, serta sifat-sifat fisika kimia dan fisiologis dari sistem biologis. Pelepasan suatu obat dari sistem pemberian atau basisnya meliputi proses disolusi dan difusi (Martin *et al.*, 1993). Proses difusi yang terjadi biasanya merupakan difusi pasif.

Difusi atau difusi pasif merupakan suatu proses dimana suatu bahan berpindah dari daerah atau sistem dengan konsentrasi tinggi menuju sistem dengan konsentrasi rendah yang mengikuti gerakan molekul secara acak (Barry, 1983).

Pelepasan suatu bahan obat dari basis salep menggunakan persamaan yang dikembangkan oleh Higuchi berdasarkan hukum Fick pertama dan kemudian diterapkan untuk difusi obat padat yang terdispersi dalam sistem sediaan matriks granular dan sistem sediaan yang homogen.

Hukum Fick pertama:

$$\frac{dM}{Sdt} = \frac{dQ}{dt} = \frac{DCs}{h} \quad (1)$$

dapat digunakan untuk obat yang dimasukkan dalam suatu matriks polimer, dimana  $dQ/dt$  adalah laju obat yang lepas per satuan luas permukaan matriks yang berhubungan dengan lingkungan sekitarnya,  $dh$  adalah tebal matriks kosong dimana obat berdifusi,  $Cs$  adalah kelarutan atau konsentrasi obat jenuh dalam matriks, dan  $A$  adalah konsentrasi total (jumlah persatuan volume) obat yang terlarut dan tidak terlarut dalam matriks.

Jika jumlah  $dQ$  yang dilepas sangat kecil, maka persamaan yang diberikan

$$dQ = A dh - \frac{1}{2} Cs dh \quad (2)$$

Dengan mensubstitusikan persamaan (2) ke dalam persamaan (1), dihasilkan:

$$t = \frac{(2A - Cs)}{4DCs} h^2 + C \quad (3)$$

Bila  $t = 0$ , maka  $h = 0$ . Sehingga :

$$t = \frac{(2A - Cs)}{4DCs} h^2 \quad (4)$$

$$h = \left( \frac{4DCs t}{2A - Cs} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (5)$$

Jumlah obat yang dikosongkan per satuan luas matriks,  $Q$ , pada waktu  $t$ , diperoleh dengan mengintegrasikan persamaan (2) untuk mendapatkan :

$$Q = hA - \frac{1}{2} hCs \quad (6)$$

Dengan mensubstitusi persamaan (5) ke dalam persamaan (6) akan diperoleh hasil persamaan :

$$Q = \left( \frac{DC_s t}{(2A - C_s)} \right)^{\frac{1}{2}} (2A - C_s) \quad (7)$$

yang dikenal dengan *Persamaan Higuchi* :

$$Q = (D(2A - C_s)C_s t)^{\frac{1}{2}} \quad (8)$$

Laju pelepasan obat sesaat pada waktu  $t$  diperoleh dengan mendiferensiasi persamaan (8), dan diperoleh :

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{2} \left( \frac{D(2A - C_s)C_s}{t} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (9)$$

Jika  $A \gg C_s$ , maka persamaan menjadi :

$$Q = (2ADC_s t)^{\frac{1}{2}} \quad (10)$$

dan persamaan (9) menjadi:

$$\frac{dQ}{dt} = \left( \frac{ADC_s}{2t} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (11)$$

$A$  : kadar total obat yang terlarut dan tidak terlarut dalam matriks

$D$  : koefisien difusi obat dalam matriks

$C_s$  : kelarutan obat jenuh dalam matriks

$t$  : waktu

Berdasar persamaan (11), jumlah obat yang terlepas adalah sebanding dengan akar kuadrat  $A$  (jumlah obat total dalam matriks);  $D$  (koefisien difusi obat dalam matriks);  $C_s$  (kelarutan obat dalam matriks) dan  $t$  (waktu).

Laju pelepasan  $dQ/dt$  dari persamaan di atas dapat digambarkan dengan membuat kurva hubungan antara  $Q$  (jumlah obat yang lepas per satuan waktu) dan

$\sqrt{t}$  (waktu). Slope yang diperoleh merupakan fluks pelepasan yang menunjukkan banyaknya obat yang lepas per satuan waktu. Laju pelepasan  $dQ/dt$  dapat diubah dengan meningkatkan dan menurunkan  $C_s$  (kelarutan obat).

### 2.5.1 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Pelepasan (Barry, 1983)

Pelepasan suatu obat dipengaruhi oleh :

1. Kelarutan difusan

Pelepasan obat dari matrik merupakan suatu proses difusi sehingga semua faktor yang dapat mempengaruhi difusi juga berpengaruh pada proses pelepasan obat dari matrik pembawa (Martin *et al.*, 1993). Proses difusi yang terjadi biasanya merupakan difusi pasif. Difusi pasif akan terjadi bila ada perbedaan gradien konsentrasi antara dua daerah yang dibatasi oleh suatu membran (Barry, 1983).

Obat yang memiliki kelarutan tinggi dapat berdifusi dengan baik, karena untuk dapat berdifusi, suatu partikel harus dalam bentuk terlarut (molekuler) atau tidak terionkan (Martin *et al.*, 1993; Barry, 1983). Difusi molekuler bergantung pada disolusi dari molekul yang menembus dalam keseluruhan membran. Seringkali, disolusi menjadi tahapan yang membatasi atau tahap yang mengontrol laju bioabsorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah. Hal tersebut dikarenakan disolusi seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam proses pelepasan obat dari bentuk sediaannya dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik (Martin *et al.*, 1993). Laju disolusi yang besar berarti ketersediaan bahan aktif pada fase donor untuk dapat menimbulkan perbedaan gradien konsentrasi dengan fase reseptor dapat dicapai dalam waktu yang lebih singkat. Kondisi yang demikian akan mempercepat proses difusi dan meningkatkan laju pelepasan bahan obat.

Harga fluks dari bahan yang terlarut sebanding dengan gradien konsentrasi yang menembus membran. Oleh karena itu, untuk memperoleh harga fluks yang maksimal, maka suatu bahan harus berada dalam keadaan terlarut pada fase donor (Barry, 1983). Laju pelepasan bahan obat dapat

diubah dengan meningkatkan atau menurunkan laju disolusi bahan obat dalam polimer (Martin *et al.*, 1993).

Beberapa upaya untuk meningkatkan laju disolusi diantaranya pemanasan, pengecilan ukuran partikel, penambahan kosolven, pembentukan kompleks, maupun penambahan bahan pembawa yang bersifat hidrofilik. Pembawa yang dapat digunakan diantaranya polietilen glikol (PEG), siklodekstrin, urea, sorbitan monooleat, sorbitan ester, dan lain-lain (Kibbe, 2000). Dengan adanya peningkatan laju disolusi diharapkan dapat meningkatkan difusi obat dari matrik pembawa sehingga dapat meningkatkan pelepasan obat.

## 2. Afinitas

Afinitas obat terhadap basis juga dapat mempengaruhi pelepasan obat tersebut. Semakin kuat afinitas basis terhadap obat semakin kecil pelepasan dari basis. Dan sebaliknya obat yang tidak terlalu kuat afinitasnya maka jumlah yang dapat dilepaskan juga semakin besar (Martin *et al.*, 1993).

## 3. Viskositas basis

Semakin kental suatu basis, maka mobilitas bahan obat di dalamnya akan semakin kecil sehingga menghambat proses pelepasannya. Pelepasan obat dapat diubah dengan memodifikasi viskositas basis. Obat yang kelarutannya rendah, laju pelepasan bisa ditingkatkan dengan mengganti basis yang padat menjadi basis yang viskositasnya lebih encer (Carter, 1975).

### 2.6 Polietilenglikol (PEG)

PEG (polietilen glikol) merupakan suatu senyawa yang pada umumnya digunakan sebagai basis salep, *plastisizer*, pelarut, basis supositoria dan pelincir tablet atau kapsul. PEG banyak digunakan pada berbagai macam formulasi sediaan farmasi, termasuk sediaan parenteral, topikal, optalmik, oral maupun rektal. PEG juga digunakan untuk meningkatkan laju disolusi dari bahan-bahan yang sukar larut dalam air.

PEG merupakan senyawa yang stabil, tidak mengiritasi kulit dan bersifat hidrofilik sehingga mudah dicuci dengan air.



PEG memiliki dua konsistensi, yaitu cair (untuk PEG 200- 600) dan padat (untuk PEG >1000) dengan konsistensi mulai seperti pasta sampai berupa keping-keping malam (Kibbe, 2000).

### 2.6.1 Mekanisme PEG dalam meningkatkan laju disolusi

PEG merupakan suatu polimer yang sering digunakan dalam sediaan-sediaan farmasi. Dalam banyak penelitian, PEG telah dibuktikan dapat meningkatkan laju disolusi bahan obat yang sukar larut dalam air. Mekanisme yang terlibat adalah dengan kemungkinan meningkatkan kelarutan atau meningkatkan pembasahan dari bahan obat yang sukar larut (Florence and Attwood, 1981).

Mekanisme kerja PEG dalam meningkatkan pembasahan yaitu menurunkan sudut kontak antara permukaan dan cairan pembasah. Sudut kontak adalah sudut antara tetes cairan dan permukaan ke atas di mana ia menyebar (Martin *et al.*, 1993). Dalam hal ini, PEG menurunkan sudut kontak antara partikel bahan obat dan pelarut yang digunakan. Semakin besar sudut kontak, berarti bahan tersebut terapung di atas permukaan cairan dan semakin sukar larut. Sebaliknya, pembasahan yang sempurna menghasilkan sudut kontak  $0^\circ$  (Martin *et al.*, 1993).

### 2.6.2 Sifat fisika kimia PEG

- Rumus molekul :  $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n \text{CH}_2\text{OH}$
- Nama kimia : 1.  $\alpha$ -Hydro- $\omega$ -hydroxypoly-(oxy-1,2,-ethanediyl)  
2. poly (oxy-1,2 ethanediyl),  $\alpha$ -hydro- $\omega$ -hydroxy
- Berat molekul relatif : 200 – 20000
- Sinonim : makrogol, polioksietilen glikol
- Pemerian : 1. PEG cair (200 – 600)  
Jernih, tidak berwarna atau agak kekuningan, cairan kental. Bau lemah, khas, dan rasanya menggigit serta agak membakar.
2. PEG padat (1000 – atau lebih)  
Putih atau agak putih, konsistensi antara pasta dan serpihan malam. Bau lemah dan manis.

- Kelarutan** : larut dalam air dan campur dalam semua perbandingan dengan PEG lainnya. PEG cair larut dalam alkohol, glikol, aseton, gliserol, dan benzena. PEG padat larut dalam metanol, etanol, aseton, dan metilen klorida. Agak larut dalam eter dan hidrokarbon alifatik tapi tidak larut dalam parafin cair, lemak-lemak dan minyak-minyak tertentu.
- Viskositas** : Pada suhu 25°C, PEG 1000, 1500, 2000, 4000, 6000, 20000, berbentuk padat
- Titik lebur** : 50-58°C (PEG 4000)  
55-63°C (PEG 6000)  
60-63°C (PEG 800)

### 2.6.3 Polietilenglikol 6000 (PEG 6000)

- Rumus molekul** :  $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n \text{CH}_2\text{OH}$ , dimana  $n = 158-204$
- Berat molekul** : 7000-9000
- Pemerian** : serbuk putih atau serpihan putih kekuningan
- Kelarutan** : 1:2 dalam air, 1:2 dalam kloroform, mudah larut dalam alkohol, praktis tidak larut dalam eter.
- Titik lebur** : 56-63°C
- Viskositas** : 470-900 cps (pada suhu 210°F)
- Kegunaan** : sebagai lubrikan larut air, basis salep dan suppositoria

## 2.7 Evaluasi Sediaan Semisolid

Evaluasi sediaan dilakukan untuk mengetahui apakah sediaan yang telah dibuat sesuai dengan kriteria yang diinginkan. Evaluasi untuk sediaan dermatologi berdasarkan stabilitasnya, meliputi stabilitas fisika, kimia, mikrobiologi, terapeutik, dan toksikologinya (Barry, 1983; Allen, 1998).

### 2.7.1 Evaluasi Fisika

Stabil secara fisika berarti sifat fisika awal, termasuk penampilan, keseragaman, disolusi dan kemampuan untuk disuspensikan dapat dipertahankan. Masalah stabilitas sediaan krim yang paling nyata adalah terjadinya *bleeding* dan perubahan konsistensi karena suhu. *Bleeding* adalah suatu keadaan dimana fase-fase dalam krim terpisah (fase cair/minyak mineral berada pada bagian atas krim). Perubahan konsistensi dapat dianalisa dengan menggunakan rheometer atau uji viskositas minimal 48 jam setelah pembuatan sediaan (Gennaro, 1995).

Evaluasi stabilitas fisik yang dapat dilakukan yaitu:

1. Pemeriksaan Organoleptis Sediaan (Barry, 1983)

Pemeriksaan ini meliputi pengamatan bentuk dan tekstur, warna, bau, dan sifat pada saat pemakaian.

2. Penentuan Tipe Emulsi (Martin *et al.*, 1993)

Penentuan tipe emulsi diperlukan untuk mengetahui stabilitas sistem emulsi yang terbentuk pada sediaan krim. Metode untuk penentuan tipe emulsi antara lain:

a. Metode *Dilution Test*

Emulsi dapat diencerkan hanya dengan fase luar. Hanya berguna untuk emulsi cairan.

b. Metode Pewarnaan

Zat warna padat yang larut dalam air hanya mewarnai emulsi m/a dan sebaliknya, dan diamati dengan menggunakan mikroskop. Dapat gagal jika ada pengemulsi ionik

c.  $\text{CoCl}_2$ /kertas saring

Kertas saring dijenuhkan dengan  $\text{CoCl}_2$  dan dikeringkan (biru) berubah menjadi merah muda bila emulsi m/a ditambahkan. Dapat gagal jika emulsi tidak stabil atau pecah dengan adanya elektrolit.

d. Fluoresensi

Karena minyak berfluoresensi di bawah sinar UV, emulsi m/a menunjukkan pola titik-titik, emulsi a/m berfluoresensi seluruhnya. Tetapi tidak selalu dapat diterapkan.

c. Daya Hantar

Aliran listrik dihantarkan oleh emulsi m/a, karena adanya zat-zat ionik dalam air. Dapat gagal dalam emulsi m/a nonionik.

3. Penentuan Daya Sebar (Hendradi, 2000)

Penentuan daya sebar dilakukan untuk mengetahui sejauh mana kemampuan sediaan untuk menyebar di kulit.

4. Penentuan Viskositas (Martin *et al.*, 1993)

Penentuan viskositas sediaan dilakukan untuk membuat sediaan mempunyai konsistensi dan kelembutan yang baik, membuat sediaan yang sama tiap batch dan untuk menentukan peralatan yang dipakai dalam produksi.

5. Penentuan pH (Barel *et al.*, 2001)

Pengukuran pH sediaan dengan pembawa air (larutan, suspensi, emulsi m/a, gel) merupakan kontrol yang penting. Yang utama, pH sediaan umumnya dikehendaki berada dalam rentang pH fisiologis dan idealnya sama dengan pH kulit atau tempat aplikasi yang spesifik, untuk mencegah terjadinya iritasi. Selain itu, banyak reaksi dan proses kimia yang tergantung pada pH, seperti efektivitas pengawet antimikroba, stabilitas dan degradasi bahan obat, kelarutan, dan kemudahan pelepasan bahan obat dari basis. Karenanya pengukuran pH harus dilakukan.

### 2.7.2 Evaluasi Kimia

Stabil secara kimia berarti tiap zat aktif dapat mempertahankan keutuhan kimiawi dan potensi yang tertera pada etiket dalam batas yang dinyatakan. Evaluasi yang dilakukan meliputi analisis kualitatif dan kuantitatif. Untuk analisis kualitatif dapat diketahui dengan menggunakan Kromatografi Lapis Tipis. Sedangkan untuk keperluan analisis kuantitatif dilakukan dengan metode KLT-Densitometri, Kromatografi Cair Kinerja Tinggi, dan Kromatografi Gas.

### 2.7.3 Evaluasi Mikrobiologi

Evaluasi mikrobiologi dilakukan terhadap kontaminan yang sering terdapat pada sediaan semisolid seperti: *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, dan ragi. Uji ini dilakukan dalam media yang sesuai untuk pertumbuhan mikroorganisme, kemudian jumlah mikroorganisme tersebut dihitung.

### 2.7.4 Evaluasi Terapetis

Evaluasi ini meliputi uji pelepasan bahan obat dari basisnya dan penetrasi menembus kulit melalui metode *in vitro* maupun *in vivo* dengan menggunakan hewan dan orang coba untuk mengetahui sejauh mana sediaan tersebut memberikan efek terapi. Untuk sediaan yang mengandung anti jamur atau anti bakteri dapat dilakukan melalui uji potensi dalam media agar.

#### 1. Uji Pelepasan

Perangkat uji pelepasan merupakan modifikasi *Transdermal Delivery System* yaitu *Apparatus 5 - Paddle Over Disk* (USP 24, 2000). Membran yang digunakan adalah membran selofan yang bersifat porus untuk menahan sediaan supaya tetap berada pada wadah. Dapat diasumsikan bahwa pengaruh membran dapat diabaikan dan proses pelepasan relatif hanya ditentukan oleh besarnya interaksi antara obat dan basis.

#### 2. Uji Penetrasi

Metode penetrasi obat topikal menurut USP XXIV adalah menggunakan *apparatus 5-paddle over disk*, yang meliputi alat uji disolusi dan *apparatus 2* (pengaduk berbentuk paddle) dan sel difusi (Abdou, 1989; USP 24, 2000).

Metode penetrasi dengan membran:

##### a. Membran kulit sintetik

Oleh karena kulit manusia bervariasi dan sulit diperoleh, maka digunakan membran sintetik semipermeabel yang meniru fungsi *stratum corneum* sebagai barier dalam penetrasi perkutan meski tidak sekompleks kulit manusia, antara lain membran selulosa asetat, karet silikon, isopropyl miristat atau membran sel telur (Abdou, 1989; Aulton, 1988).

#### b. Membran kulit alamiah

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

#### 2.7.5 Evaluasi Toksikologi

Evaluasi ini meliputi uji sensitisasi dan uji iritasi. Kedua uji ini dapat diaplikasikan pada orang maupun hewan coba. Reaksi-reaksi yang timbul antara lain adalah eritema, kulit menjadi berair karena timbul bisul, mengelupas, dan gatal.



## BAB III

### KERANGKA KONSEPTUAL

#### 3.1 Kerangka Konseptual

Piroksikam merupakan salah satu AINS dan banyak digunakan untuk pengobatan *arthritis rheumatoid*, *osteoarthritis*, *spondilitis ankilosoma*, penyakit muskuloskeletal akut, juga pengobatan gout/pirai akut. Pada kulit, *inflammation site* terdapat di daerah *viable* epidermis dan dermis. Karenanya untuk menghindari efek samping terhadap saluran cerna dan mempercepat penetrasi ke tempat kerja, diharapkan AINS termasuk piroksikam dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan topikal dengan efek lokal.

Agar dapat menghasilkan efek terapeutik, bahan obat dalam sediaan topikal harus dapat lepas dari basis dan berpenetrasi menembus kulit untuk mencapai reseptor. Lepasnya suatu obat dari basis umumnya melalui proses disolusi dan difusi pasif. Difusi pasif terjadi bila ada perbedaan gradien konsentrasi. Peningkatan jumlah bahan obat yang terlarut dalam basis akan memperbesar gradien konsentrasi sehingga diharapkan akan mempercepat pula proses difusi. Seringkali, disolusi menjadi tahap yang mengontrol laju bioabsorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah karena tahap ini seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam proses pelepasan obat dari bentuk sediaanannya.

Salah satu sifat fisikokimia piroksikam yang menjadi hambatan pada proses pelepasan adalah kelarutannya dalam air sangat kecil. Untuk meningkatkan laju disolusi bahan obat yang sukar larut dalam air dapat ditambahkan bahan-bahan pembasah. Polietilenglikol (PEG) adalah salah satu bahan pembasah yang mudah larut dalam air dan telah dibuktikan dapat meningkatkan laju disolusi berbagai bahan obat yang sukar larut, seperti kumarin, nitrofurantoin, ethotoin, sulfaguanidin, nifedipin, dan fenasetin

Pada penelitian yang telah dilakukan Pujilitawati (1996), PEG 6000 dapat meningkatkan laju disolusi nifedipin dalam sistem dispersi solida dan campuran fisis. Pada penelitian ini ingin diketahui apakah peningkatan laju disolusi piroksikam dengan penambahan PEG 6000 (1%, 4%, dan 9%) juga diikuti dengan

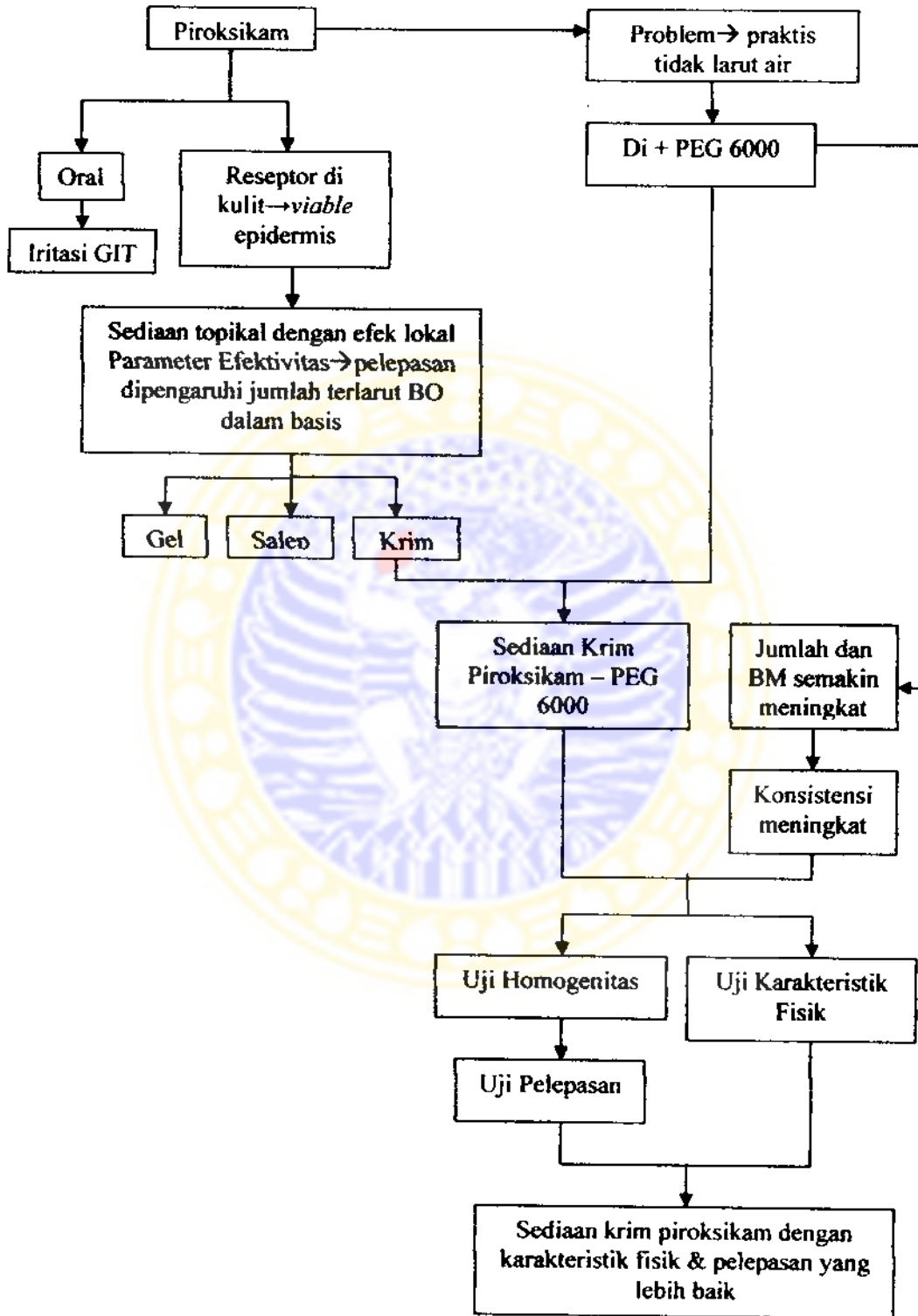
pelepasan piroksikam dari basis *vanishing cream*. Peningkatan laju disolusi piroksikam dengan adanya penambahan PEG belum tentu diikuti dengan peningkatan pelepasannya bila diaplikasikan dalam sediaan semisolida. Hal tersebut dikarenakan, peningkatan kadar PEG akan meningkatkan viskositas sediaan dan memperkecil mobilitas obat sehingga pelepasan bahan obat akan semakin sulit.

Terhadap sediaan yang dibuat dilakukan uji pelepasan, uji homogenitas, dan uji karakteristik fisik sediaan meliputi: pemeriksaan organoleptis, tipe emulsi, viskositas, dan pH. Efektivitas sediaan ditentukan oleh pelepasan obat dari basisnya yang ditunjukkan dengan harga fluks yang diperoleh dari slope kurva hubungan jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas dari basis versus akar waktu. Jumlah piroksikam yang terlepas diukur dengan spektrofotometer UV-Vis.





3.2 Bagan Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Bahan

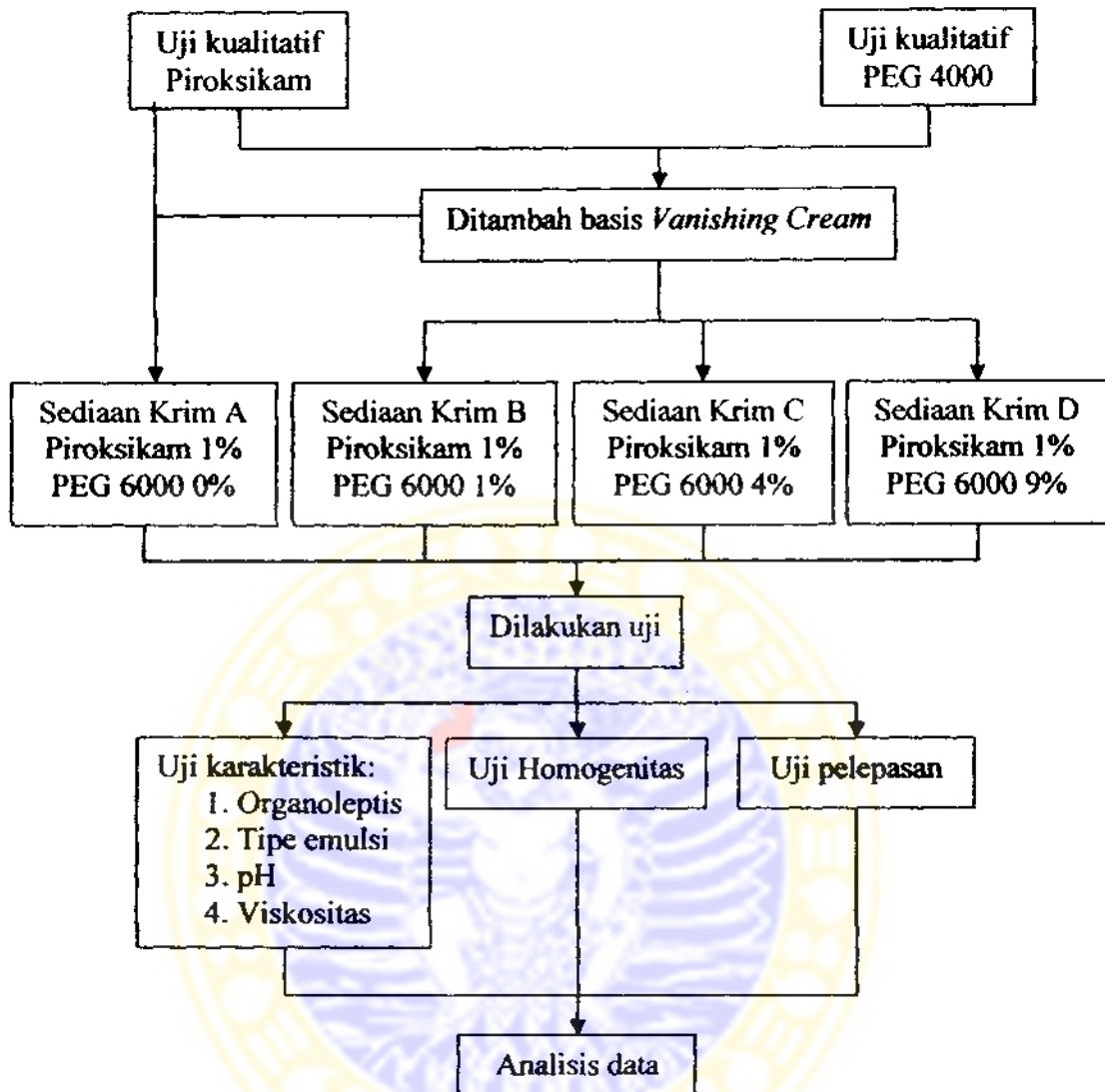
Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini bila tidak disebutkan lain adalah bahan dengan standart *Pharmaceutical Grade*, dan diperoleh dari PT. Brataco Chemika, yaitu piroksikam (Nantong General Pharmaceutical Factory), PEG 6000, asam stearat, setil alkohol, metil paraben, propil paraben, sorbitan monostearat (Span 60 dari PT. Surya Dermato Medica Laboratorium), polisorbitat 60 (Tween 60 dari CV. Tristar), larutan sorbitol 70 % (CV. Tristar), asam klorida p.a (E. Merck), natrium klorida p.a (E. Merck), metanol p.a (E. Merck) dan air bebas CO<sub>2</sub>.

#### 4.2 Alat

Alat-alat yang digunakan untuk penelitian ini adalah rangkaian alat uji pelepasan ERWEKA DT 700, membran selofan, sel difusi, Cary 50 Conc, *UV Visible Spectrophotometer*, neraca analitik Sartorius, Mixer PHILLIPS Cucina, pH meter SCHOTT glas mainz tipe CG 842, *Viscotester* RION VT-04E, alat uji suhu lebur *Differential Thermal Analysis (DTA)* FP 900 Thermal System Mettler Toledo FP 85 dan alat-alat gelas.

#### 4.3 Metode Kerja

Dalam penelitian ini dibuat sediaan krim piroksikam 1% dengan penambahan PEG 6000 (0%, 1%, 4% dan 9%) dengan basis *vanishing cream*. Pada masing-masing sediaan dilakukan uji karakteristik fisik, uji homogenitas dan uji pelepasan yang menggunakan membran selofan. Masing-masing perlakuan dilakukan replikasi sebanyak tiga kali.



Gambar 4.1 Bagan Kerangka Kerja

## 4.4 Uji Kualitatif

### 4.4.1 Piroksikam

#### a. Pemeriksaan Suhu Lebur

Dilakukan dengan alat Differential Thermal Analysis (DTA)

Cara Kerja : *Aluminium crucible* dijepit dengan menggunakan pinset, kemudian dimasukkan ke dalam matriks. Sampel diambil menggunakan spatula kemudian dimasukkan ke dalam *aluminium crucible* hingga sekitar  $\frac{1}{2}$  volumenya. Selanjutnya diketuk perlahan-lahan hingga serbuk merata lalu ditutup dengan

*crucible lid*. Setelah itu, *aluminium crucible* yang sudah ditutup dengan *crucible lid* dimasukkan ke dalam matriks *centering crucible sealing press*. Lever pada *crucible sealing press* diputar sebanyak satu kali putaran ke depan hingga menekan *crucible lid*. Kemudian *aluminium crucible* dikeluarkan dengan bantuan pinset. Selanjutnya sampel yang telah dipreparasi, dimasukkan ke dalam FP 85 TA cell dengan bantuan pinset, kemudian ditutup dengan *lid with*. Start temperatur diisi dengan suhu awal pemeriksaan yang dikehendaki, end temperatur diisi dengan suhu akhir pemeriksaan yang dikehendaki (maksimum 350°C). Sedangkan rate diisi dengan laju kenaikan suhu tiap menit yang dikehendaki (umumnya 5 menit). Waiting time diisi dengan waktu keseimbangan yang diinginkan setelah suhu awal tercapai (umumnya 120 detik). Kurva peleburan akan nampak pada layar monitor setelah suhu awal mengalami keseimbangan.

#### **b. Pemeriksaan dengan menggunakan Spektrofotometer Infra Merah (IR)**

Cara kerja : 1 mg zat digerus dengan 100 mg serbuk KBr kering kemudian ditekan/dikompresi dengan penekan hidrolik 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.

### **4.4.2 PEG 6000**

#### **a. Pemeriksaan Suhu Lebur**

Dilakukan dengan alat Differential Thermal Analysis (DTA)

### **4.5 Pembuatan Sediaan Krim Piroksikam dengan Basis *Vanishing Cream***

Sediaan dibuat sejumlah 150 g mengandung piroksikam dengan kadar 1%, dengan formula seperti pada tabel IV.1

#### **4.5.1 Pembuatan Basis *Vanishing Cream***

Basis *vanishing cream* terdiri atas fase minyak dan fase air. Fase minyak terdiri dari asam stearat, setil alkohol, propil paraben dan span 80. Sedangkan fase air terdiri atas metil paraben, tween 80 dan sorbitol liquid 70%. Fase minyak dilebur pada suhu  $\pm 60^{\circ}\text{C}$  di atas penangas air kemudian diaduk sampai homogen, sedangkan fase air dipanaskan pada suhu  $\pm 65^{\circ}\text{C}$ , diaduk sampai larut dan

homogen. Kemudian fase minyak ditambahkan ke dalam fase air sambil diaduk dengan cepat dan konstan sampai terbentuk masa krim yang baik dan pengadukan dilanjutkan sampai suhu sediaan mencapai suhu kamar.

Tabel IV.1. Formula Sediaan Krim Piroksikam

Bahan	Presentase (%) bahan dalam formula			
	Sediaan Krim A	Sediaan Krim B	Sediaan Krim C	Sediaan Krim D
1. Piroksikam	1,0	1,0	1,0	1,0
2. PEG 6000	0	1,0	4,0	9,0
3. Asam Stearat	13,0	13,0	13,0	13,0
4. Setil alkohol	3,0	3,0	3,0	3,0
5. Metil paraben	0,2	0,2	0,2	0,2
6. Propil paraben	0,1	0,1	0,1	0,1
7. Span 60	0,5	0,5	0,5	0,5
8. Tween 60	4,5	4,5	4,5	4,5
9. Sorbitol liquid 70%	10,0	10,0	10,0	10,0
10. Aquadest ad	100	100	100	100

#### 4.5.2 Pembuatan Sediaan Krim Piroksikam A

Sejumlah tertentu piroksikam dicampur dengan basis *vanishing cream* sampai terbentuk sediaan yang homogen. Pembuatan sediaan krim dilakukan replikasi sebanyak tiga kali. Sediaan yang sudah jadi disimpan dalam wadah tertutup rapat.

#### 4.5.3 Pembuatan Sediaan Krim Piroksikam B, C dan D

Sejumlah tertentu piroksikam dicampur dengan sejumlah tertentu PEG 6000 sampai homogen. Kemudian campuran tersebut dicampur dengan basis *vanishing cream* sampai terbentuk sediaan yang homogen. Pembuatan sediaan krim dilakukan replikasi sebanyak tiga kali. Sediaan yang sudah jadi disimpan dalam wadah tertutup rapat.

#### 4.6 Uji Karakteristik Fisik Sediaan Krim Piroksikam

Uji karakteristik sediaan dilakukan setelah 2 hari pembuatan

##### 4.6.1 Pemeriksaan organoleptis

Pemeriksaan organoleptis yang dilakukan meliputi pengamatan bau, warna dan konsistensi sediaan.

#### 4.6.2 Penentuan Tipe Emulsi

Cara Penentuan Tipe Emulsi :

##### a. Metode Pewarnaan

Larutan *methylen blue* ditambahkan pada sediaan krim kemudian diaduk sampai homogen. Jika sediaan berwarna biru dan homogen maka sediaan termasuk tipe krim m/a dan sebaliknya jika warna sediaan tidak homogen (terlihat bintik-bintik warna biru) maka termasuk tipe krim a/m.

##### b. Metode Pengenceran

Krim diencerkan dengan aquadest secukupnya. Jika sediaan tetap homogen berarti termasuk tipe krim m/a dan sebaliknya jika sediaan pecah maka termasuk tipe a/m.

#### 4.6.3 Pengukuran pH Sediaan

Sediaan yang telah dibuat ditentukan pH nya dengan cara sebagai berikut:

Ditimbang 1 gram sediaan ditambah 9 ml air bebas CO<sub>2</sub>, kemudian dicampur sampai homogen. Setelah itu ditentukan pH dengan menggunakan alat pHmeter yang telah dikalibrasi dengan larutan dapar standar pH 4,0 dan 7,0.

#### 4.6.4 Pengukuran Viskositas

Viskositas ditentukan dengan alat *Viscotester* dengan cara cup diisi dengan 100 gram sediaan yang akan diukur. *Spindle* dengan ukuran yang sesuai dengan viskositas dicelupkan pada sediaan sampai tanda kemudian alat dijalankan, dan dicatat viskositasnya.

#### 4.7 Pembuatan Larutan Dapar pH 1,2

Larutan dapar dapat digunakan sebagai pelarut dalam pembuatan kurva baku piroksikam dan sebagai media difusi dalam uji pelepasan.

Cara pembuatan larutan dapar adalah sebagai berikut :

Dilarutkan 2,0 gram NaCl dengan aqua bebas CO<sub>2</sub> kemudian ditambahkan 7 mL HCl pekat dan tambahkan aqua bebas CO<sub>2</sub> hingga 1000 mL. Jika larutan yang diperoleh belum mencapai pH 1,2 dilakukan penyesuaian dengan menambahkan salah satu komponen tersebut (Depkes RI, 1995; The USP Convention, 2000).

## 4.8 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam

### 4.8.1 Pembuatan Larutan Baku Induk Piroksikam

Ditimbang seksama 10,0 mg piroksikam kemudian dilarutkan dalam metanol p.a dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml lalu ditambahkan metanol p.a 10,0 ml dan ditambahkan larutan dapar asam klorida pH 1,2 hingga garis tanda, lalu larutan tersebut dikocok sampai homogen. Pada larutan baku induk ini diperoleh kadar 100 µg/ml.

### 4.8.2 Pembuatan Larutan Baku Kerja Piroksikam

Dari larutan baku induk tersebut, dibuat larutan baku kerja piroksikam dengan kadar 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 10,0 dan 15,0 µg/ml dengan cara mengencerkan larutan baku induk dengan larutan dapar asam klorida pH 1,2 sampai volume tertentu (sesuai tabel IV.4). Larutan ini digunakan untuk menentukan panjang gelombang maksimum dan membuat kurva baku.

Tabel IV.2 Pembuatan Larutan Baku Kerja

Kadar larutan (µg/ml)	Volume larutan baku induk yang dipipet (ml)	Pengenceran dengan dapar sampai (ml)
0,5	0,5	100,0
1,0	1,0	100,0
2,0	1,0	50,0
4,0	1,0	25,0
6,0	3,0	50,0
10,0	5,0	50,0
15,0	15,0	100,0

### 4.8.3 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm dengan menggunakan larutan baku kerja pada tiga kadar, yaitu 4,0; 6,0 dan 10,0 µg/ml. Diamati panjang gelombang mana yang memberikan serapan maksimum atau dengan cara dibuat kurva serapan terhadap panjang gelombang untuk mengetahui panjang gelombang maksimum.

#### 4.8.4 Pembuatan Kurva Baku

Kurva baku dibuat dengan menggunakan larutan baku kerja yang diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum. Berdasarkan hasil pengamatan dibuat kurva serapan terhadap kadar. Dari kurva tersebut dibuat persamaan regresi linier  $y = bx + a$  (kadar sebagai absis dan serapan sebagai ordinat). Kurva dianggap linier apabila harga  $r$  yang diperoleh lebih besar dari harga  $r$  tabel.

#### 4.9 Pemeriksaan Homogenitas dan Reprodusibilitas Piroksikam dalam Sediaan Krim dengan Basis *Vanishing Cream*

Ditimbang sediaan krim piroksikam sebanyak 50 mg, ditambahkan metanol p.a 10,0 ml di ultrasonik selama 5 menit. Sebanyak 2,0 ml dipindahkan ke dalam labu ukur 10,0 ml, ditambahkan dapar asam klorida pH 1,2 ad tanda lalu dikocok homogen. Serapannya diamati pada panjang gelombang maksimum dengan menggunakan blanko basis yang telah diperlakukan sama. Cuplikan sediaan yang diperiksa diambil pada tiga tempat yang berbeda secara acak. Dari hasil pengamatan, kadarnya dihitung dari persamaan regresi linier kurva baku dan dihitung % rekoverti piroksikam dalam sediaan dengan cara kadar yang diperoleh dibagi dengan kadar teoritis dan hasilnya dikalikan seratus persen. Homogenitas sediaan diketahui dari harga % KV % rekoverti piroksikam pada tiap cuplikan sediaan. Dan untuk reprodusibilitas sediaan dapat diketahui dari harga % KV rata-rata antar replikasi.

#### 4.10 Uji Pelepasan Piroksikam dari Basis *Vanishing cream*

##### 4.10.1 Pembuatan Media Difusi

Media difusi yang digunakan adalah larutan dapar asam klorida pH 1,2. Cara pembuatan media difusi seperti yang tertera pada 4.7

##### 4.10.2 Penyiapan Membran Selofan

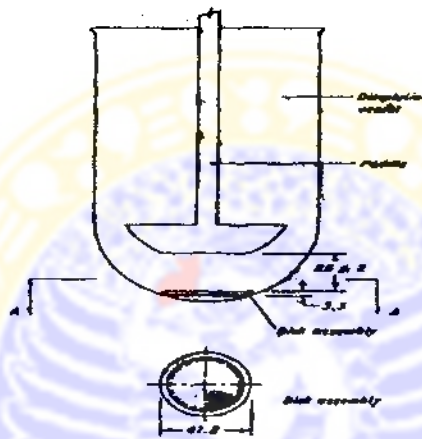
Membran selofan diukur sesuai ukuran disk dan sebelum digunakan direndam dengan aquadest selama satu malam kemudian ditiriskan.



#### 4.10.3 Alat Uji Laju Pelepasan Piroksikam dari Basis *Vanishing cream*

Alat dan perlengkapan pengujian laju pelepasan piroksikam dari sediaan krim yang digunakan adalah *apparatus 5-paddle over disk*, dilengkapi dengan sel difusi. Alat uji laju pelepasan dapat dilihat pada gambar 4.2

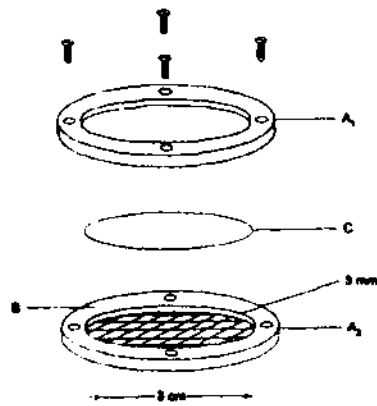
Sel difusi terbuat dari bahan kuningan berbentuk silinder pipih. Tempat penampung krim mempunyai garis tengah 3 cm dengan tebal 0,4 cm. Sebagai pengaman untuk mencegah kebocoran, sel difusi dilengkapi dengan karet penyekat berbentuk *ring* sebagai penghubung antara tempat krim dengan penutupnya.



Gambar 4.2 *Apparatus 5-paddle Over Disk*

#### 4.10.4 Preparasi Sel Difusi

Sel difusi diisi dengan sediaan krim piroksikam ( $\pm 2$  g), tutup krim piroksikam dengan membran selofan. Kemudian krim yang tercecer disekitar sel difusi dibersihkan. Pasang ring penyekat sebagai pengaman untuk mencegah kebocoran, kemudian diklem dengan lempengan sel yang lain dengan rapat. Gambar sel difusi dapat dilihat pada gambar 4.3.



Keterangan gambar :

A1, A2: Bagian atas dan bawah disk yang terbuat dari kuningan

A2 : Tempat sediaan

B : Ring dari karet

C : Membran selofan

Gambar 4.3 Sel difusi

#### 4.10.5 Pengukuran Piroksikam yang Terlepas dari Basis *Vanishing cream*

Sel difusi yang telah disiapkan, dimasukkan ke dalam bejana pada alat uji pelepasan yang berisi larutan dapar asam klorida pH 1,2 sebanyak 500 ml. Suhu percobaan diatur pada  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , *paddle* diputar dengan kecepatan 100 rpm dan segera dicatat sebagai waktu ke nol. Pada menit ke 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 diambil cuplikan sebanyak 5,0 ml. Pada setiap kali pengambilan cuplikan ditambah larutan dapar asam klorida pH 1,2 dengan jumlah yang sama dan pada suhu yang sama pula. Konsentrasi piroksikam dalam cuplikan dihitung dengan menggunakan persamaan regresi kurva baku piroksikam dalam dapar asam klorida pH 1,2.

Untuk memperhitungkan pengenceran 5,0 ml media pelepasan, kadar terukur dikoreksi dengan persamaan Wurster.

Persamaan Wurster :

$$C_n = C'n + \frac{a}{b} \sum_{s=1}^{N-1} C_s$$

Keterangan :

$C_n$  : Kadar sebenarnya setelah koreksi (ppm)

$C'n$  : Kadar terbaca (hasil perhitungan dari nilai serapan sampel yang terbaca pada spektrofotometer) (ppm)

$C_s$  : Kadar terbaca dari sampel sebelumnya

$a$  : Volume sampel yang diambil

$b$  : Volume media



#### 4.11 Analisis Data Hasil Percobaan

##### 4.11.1 Analisis Karakteristik Fisik Sediaan

###### (1) Pemeriksaan Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis secara visual meliputi warna, bau, dan konsistensi untuk tiap formula dilakukan secara deskriptif sehingga dapat diketahui spesifikasi sediaan.

###### (2) Penentuan Tipe Emulsi

Apabila sediaan ditambahkan *methylen blue* dan sediaan berwarna biru homogen, maka sediaan termasuk tipe krim m/a. Pengamatan dilakukan dengan mikroskop. Analisis data dilakukan secara deskriptif.

###### (3) Penentuan pH Sediaan

Dari hasil penentuan pH dapat diketahui apakah pH sediaan yang dibuat sesuai dengan pH kulit (4-6,8). Untuk mengetahui apakah penambahan PEG 6000 berpengaruh pada pH sediaan, maka dilakukan uji ANOVA satu arah. Bila F hitung lebih besar dari F tabel berarti ada perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Dan untuk mengetahui formula mana yang berbeda, dilakukan uji *Honestly Significant Difference (HSD)*

###### (4) Penentuan Viskositas Sediaan

Dari hasil penentuan viskositas dapat diketahui spesifikasi sediaan. Untuk melihat pengaruh penambahan PEG 6000 terhadap viskositas sediaan, tiap sediaan dibandingkan viskositasnya. Analisis data dilakukan secara ANOVA satu arah. Bila F hitung lebih besar dari F tabel berarti ada perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Dan untuk mengetahui formula mana yang berbeda, dilakukan uji *Honestly Significant Difference (HSD)*.

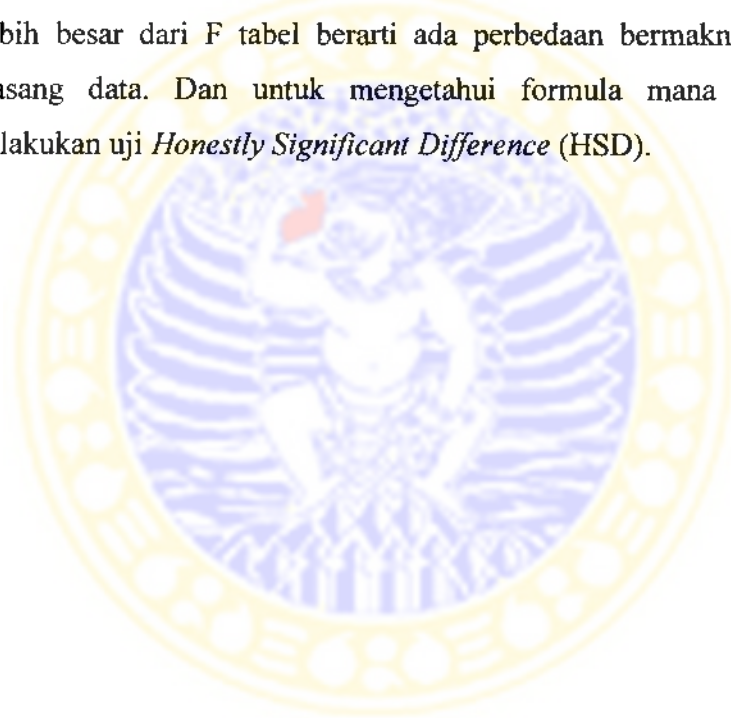
##### 4.11.2 Analisis Homogenitas Piroksikam dan Reprodusibilitas Pembuatan

###### Sediaan Krim dengan Basis *Vanishing Cream*

Homogenitas sediaan diketahui dari harga % KV pada tiap cuplikan sediaan yang diambil pada tiga tempat yang berbeda. Dikatakan homogen apabila % KV  $\leq 6$  %. Reprodusibilitas pembuatan sediaan krim diketahui dari harga % KV antar replikasi tiap formula. Dikatakan reprodusibel apabila % KV  $\leq 6$  %.

#### 4.11.3 Analisis Parameter Pelepasan Bahan Obat dari Basis

1. Penentuan jumlah kumulatif piroksikam yang lepas dari basis krim per satuan luas membran ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), dihitung dari kadar yang diperoleh setiap waktu ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) dikalikan dengan jumlah media (500 mL) dan dibagi luas permukaan membran. Dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang dilepas per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) terhadap akar waktu ( $\text{waktu}^{1/2}$ ).
2. Dari slope persamaan regresi kurva yang dihasilkan dapat diketahui fluks pelepasan piroksikam dari basis *vanishing cream*.
3. Untuk melihat apakah harga fluks dari masing-masing formula berbeda secara bermakna, maka dilakukan uji ANOVA satu arah. Bila F hitung lebih besar dari F tabel berarti ada perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Dan untuk mengetahui formula mana yang berbeda, dilakukan uji *Honestly Significant Difference* (HSD).



## BAB V

### HASIL PENELITIAN

#### 5.1 Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam

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

Tabel V.1 Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka (Depkes RI <sup>1)</sup> , 1995; Florey, 1986 <sup>2)</sup> )
Organoleptis - Bentuk - Warna  - Rasa	Serbuk Putih kekuningan  Agak pahit	Serbuk Hampir putih, coklat terang atau kuning terang Agak pahit <sup>1)</sup>
Suhu lebur (DTA)	199,6°C Termogram dapat dilihat pada lampiran 2	199° – 202°C <sup>2)</sup>
Identifikasi Spektrum Infra Merah Gugus: a. –SO <sub>2</sub> -N b. –N-C=O c. NH d. –CH <sub>3</sub>	Bilangan gelombang (cm <sup>-1</sup> ) 1350,95; 1181,31 1629,92 1529,03 1435,19  Spektra dapat dilihat pada lampiran 1	Bilangan gelombang (cm <sup>-1</sup> ) 1365-1315, 1180-1150 1635-1625 1530-1522 1440-1355  Spektra dapat dilihat pada lampiran 1 <sup>2)</sup>

Berdasarkan data pengamatan pada tabel V.1 dapat disimpulkan bahwa piroksikam yang digunakan pada penelitian ini sesuai dengan pustaka.

#### 5.2 Pemeriksaan Kualitatif PEG 6000

Hasil pemeriksaan kualitatif PEG 6000 yang digunakan pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel V.2.

Tabel V.2 Hasil pemeriksaan kualitatif PEG 6000

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka (Kibbe, 2000)
Organoleptis		
- Bentuk	Seperti patahan lilin	Batangan seperti patahan lilin
- Warna	Putih	Putih atau keputihan
- Bau	Agak manis	Lemah dan manis
- Rasa	Tidak berasa	Tidak berasa
Suhu lebur (DTA)	63,5°C Termogram dapat dilihat pada lampiran 2	56°-63°C

Berdasarkan data pengamatan pada tabel di atas dapat disimpulkan bahwa PEG 6000 yang digunakan pada penelitian ini sesuai dengan pustaka.

### 5.3 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar Asam

#### Klorida pH $1,2 \pm 0,05$

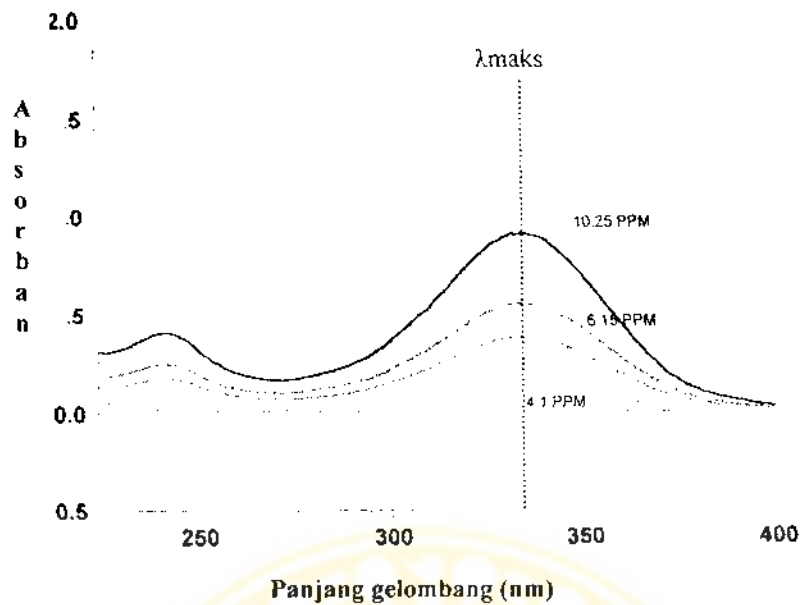
#### 5.3.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan mengukur serapan larutan baku kerja piroksikam dalam larutan dapar asam klorida pH  $1,2 \pm 0,05$  dengan konsentrasi 4,0; 6,0 dan 10,0  $\mu\text{g/ml}$  pada panjang gelombang 200-400 nm.

Dari hasil pengamatan diperoleh panjang gelombang maksimum ( $\lambda$ ) piroksikam adalah 335,03 nm. Hasil pengamatan panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada tabel V.3 dan gambar 5.1

Tabel V.3 Nilai serapan larutan baku kerja piroksikam 4,0; 6,0 dan 10,0  $\mu\text{g/ml}$  dalam larutan dapar asam klorida pH  $1,2 \pm 0,05$

Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Panjang gelombang (nm)	Serapan
4,10	335,03	0,3819
6,15	335,03	0,5464
10,25	335,03	0,8984



Gambar 5.1 Kurva serapan larutan baku kerja piroksikam 4,0; 6,0 dan 10,0  $\mu\text{g/ml}$  dalam larutan dapar asam klorida pH  $1,2 \pm 0,05$

### 5.3.2 Hasil Pembuatan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar Asam Klorida pH $1,2 \pm 0,05$

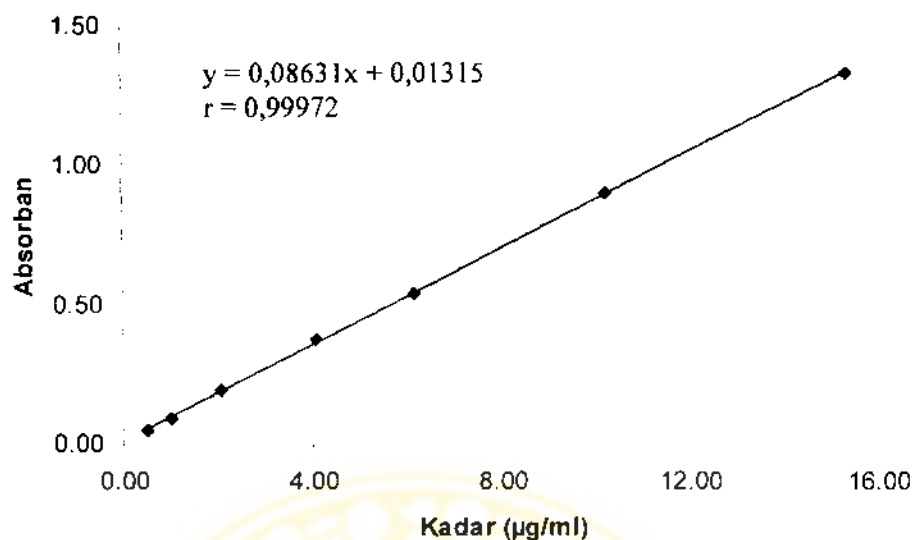
Kurva baku dibuat dari hasil pengukuran serapan larutan baku kerja piroksikam dalam dapar asam klorida pH  $1,2 \pm 0,05$  pada konsentrasi 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 10,0 dan 15,0  $\mu\text{g/ml}$  yang diamati pada panjang gelombang maksimum 335,03 nm. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada tabel V.4 dan gambar 5.2

Tabel V.4 Nilai serapan piroksikam berbagai kadar dalam larutan dapar asam klorida pH  $1,2 \pm 0,05$  pada panjang gelombang maksimum( $\lambda$ ) 335,03 nm

Kadar( $\mu\text{g/ml}$ )	Nilai serapan
0,51	0,0493
1,02	0,0947
2,05	0,1921
4,10	0,3819
6,15	0,5464
10,25	0,8984
15,38	1,3353



Sedangkan kurva serapan terhadap kadar piroksikam dapat dilihat pada gambar 5.2



Gambar 5.2 Profil kurva baku piroksikam berbagai kadar dalam larutan dapar asam klorida pH  $1,2 \pm 0,05$  pada panjang gelombang maksimum ( $\lambda$ ) 335,03nm

## 5.4 Penentuan Karakteristik Fisik Krim Piroksikam

### 5.4.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis

Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan dapat dilihat pada tabel V.5

Tabel V.5 Hasil pemeriksaan organoleptis krim piroksikam

Sediaan krim Piroksikam	Hasil Pengamatan terhadap :			
	Bentuk	Konsistensi	Warna	Bau
A	Krim setengah padat	halus	Putih	Tidak berbau
B	Krim setengah padat	halus	Putih kekuningan	Tidak berbau
C	Krim setengah padat	halus	Putih kekuningan	Tidak berbau
D	Krim setengah padat	halus	Putih kekuningan	Tidak berbau

Keterangan :  
 A=Krim piroksikam tanpa PEG 6000  
 B=Krim piroksikam-PEG 6000 1%  
 C=Krim piroksikam-PEG 6000 4%  
 D=Krim piroksikam-PEG 6000 9%

Dari hasil pemeriksaan organoleptis dapat diketahui bahwa dengan penambahan PEG 6000 terhadap sediaan krim piroksikam, terjadi perubahan warna sediaan dari putih menjadi putih kekuningan tetapi tidak mengalami perubahan bentuk, konsistensi dan bau.

#### 5.4.2 Hasil Penentuan Tipe Emulsi dengan Metode Pewarnaan *Methylen Blue*

Hasil penentuan tipe emulsi sediaan dengan metode pewarnaan *methylen blue* dapat dilihat pada tabel V.6

Tabel V.6 Hasil Penentuan Tipe Emulsi Krim Piroksikam

Sediaan krim Piroksikam	Tipe Emulsi
A	m/a
B	m/a
C	m/a
D	m/a

Keterangan :  
 A=Krim piroksikam tanpa PEG 6000  
 B=Krim piroksikam-PEG 6000 1%  
 C=Krim piroksikam-PEG 6000 4%  
 D=Krim piroksikam-PEG 6000 9%

Berdasarkan hasil penentuan tipe emulsi menggunakan metode pewarnaan *methylen blue*, yang larut dalam air, dengan melakukan pengamatan terhadap semua sediaan krim piroksikam pada mikroskop, terlihat warna biru yang homogen. Jadi dapat disimpulkan bahwa sediaan krim piroksikam yang dibuat memiliki tipe emulsi minyak dalam air.

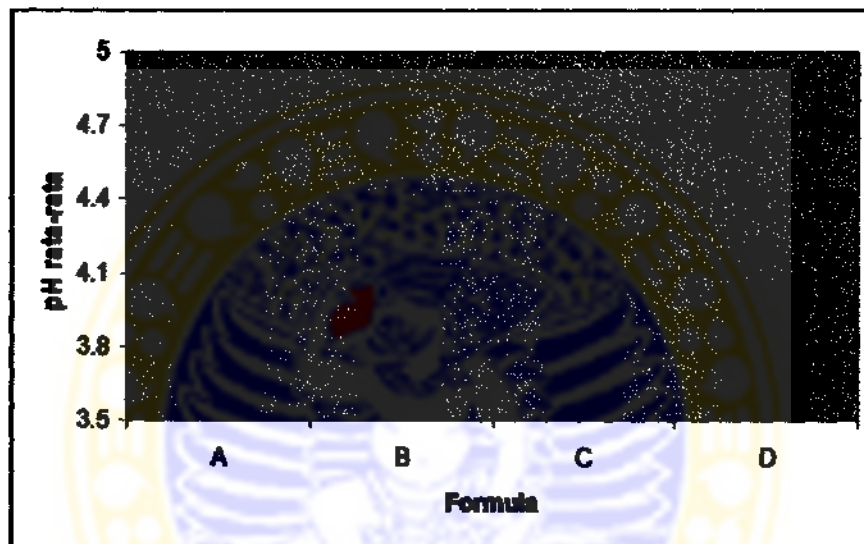
#### 5.4.3 Hasil Pengukuran pH Krim Piroksikam

Hasil pengukuran pH krim piroksikam dapat dilihat pada tabel V.7 dan gambar 5.3. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 3.

Tabel V.7 Hasil pengukuran pH krim piroksikam

Sediaan krim Piroksikam	Rerata pH $\pm$ SD
A	4,48 $\pm$ 0,02
B	4,41 $\pm$ 0,05
C	4,27 $\pm$ 0,13
D	4,05 $\pm$ 0,04

Keterangan : A=Krim piroksikam tanpa PEG 6000  
 B=Krim piroksikam-PEG 6000 1%  
 C=Krim piroksikam-PEG 6000 4%  
 D=Krim piroksikam-PEG 6000 9%



Gambar 5.3 Histogram pH rata-rata krim piroksikam

Dari hasil pengukuran pH dapat diketahui bahwa pH sediaan krim piroksikam berkisar antara 4,05-4,48 sesuai dengan rentang pH fisiologis kulit yaitu 4,0-6,8 (Aulton, 2002). Data kemudian diolah secara statistik menggunakan ANOVA satu arah dan menghasilkan F hitung (20,087) lebih besar dari F tabel (4,07). Hal ini berarti terdapat minimal satu pasang sediaan yang berbeda pHnya secara bermakna pada derajat kepercayaan 0,95 ( $\alpha = 0,05$ ). Untuk mengetahui krim piroksikam mana saja yang berbeda bermakna, maka dilakukan uji HSD. Hasil uji HSD dapat dilihat pada tabel V.8.

Tabel V.8 Hasil uji HSD harga pH rata-rata sediaan dengan  $\alpha = 0,05$ 

Krim Piroksikam	N	Penggolongan Harga pH Rata-rata Sediaan		
		1	2	3
A	3			4,4767
B	3		4,4067	4,4067
C	3		4,2733	
D	3	4,0533		

Keterangan : A=krim piroksikam tanpa PEG 6000  
 B=krim piroksikam dengan PEG 6000 1%  
 C=krim piroksikam dengan PEG 6000 4%  
 D=krim piroksikam dengan PEG 6000 9%

Berdasarkan hasil uji HSD tersebut dapat diketahui bahwa rerata pH krim A tidak berbeda dengan krim B dan rerata pH krim B tidak berbeda dengan krim C tetapi rerata pH krim A lebih besar dan berbeda bermakna terhadap krim C. Sedangkan krim D memiliki rerata pH yang paling rendah dan berbeda bermakna terhadap krim A, B, dan C. Sehingga dapat disimpulkan bahwa penambahan PEG 6000 sebesar 4% dan 9% menurunkan pH sediaan krim piroksikam.

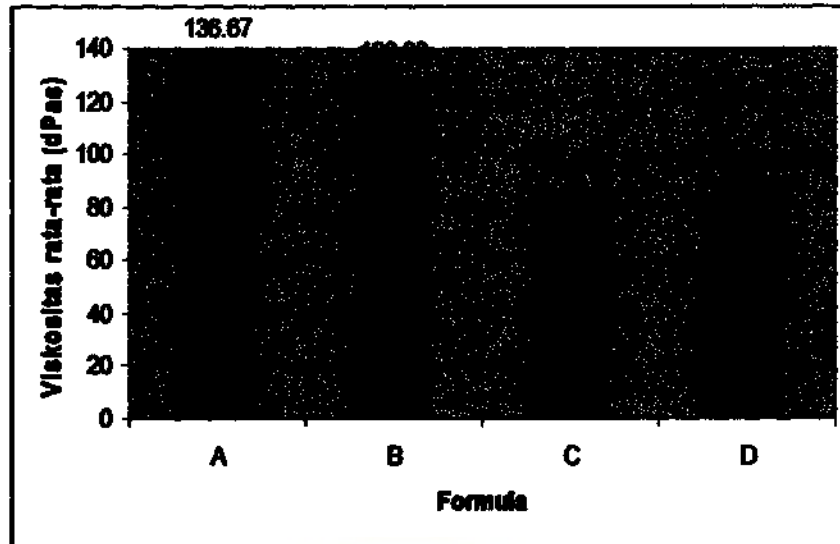
#### 5.4.4 Hasil Pengukuran Viskositas Sediaan Krim Piroksikam

Hasil pengukuran viskositas krim piroksikam dapat dilihat pada tabel V.9 dan gambar 5.4. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 4.

Tabel V.9 Hasil Pengukuran Viskositas Krim Piroksikam

Sediaan krim Piroksikam	Rerata viskositas $\pm$ SD
A	136,67 $\pm$ 2,89
B	128,33 $\pm$ 2,89
C	86,67 $\pm$ 5,77
D	85,00 $\pm$ 5,00

Keterangan : A=Krim piroksikam tanpa PEG 6000  
 B=Krim piroksikam-PEG 6000 1%  
 C=Krim piroksikam-PEG 6000 4%  
 D=Krim piroksikam-PEG 6000 9%



Gambar 5.4 Histogram viskositas rata-rata krim piroksikam

Berdasarkan hasil uji statistik data viskositas sediaan dengan metode ANOVA satu arah pada derajat kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ) diketahui bahwa  $F$  hitung (118,074) lebih besar dari  $F$  tabel (4,07). Hal ini berarti terdapat minimal satu pasang data viskositas yang berbeda bermakna. Untuk mengetahui data viskositas krim piroksikam mana saja yang berbeda bermakna, maka dilakukan uji HSD (dapat dilihat pada tabel V.10).

Tabel V.10 Hasil uji HSD harga viskositas rata-rata sediaan dengan  $\alpha = 0,05$

Krim Piroksikam	N	Penggolongan viskositas rata-rata sediaan	
		1	2
A	3	136,6667	
B	3	128,3333	
C	3		86,6667
D	3		85,0000

Keterangan : A=Krim piroksikam tanpa PEG 6000  
 B=Krim piroksikam-PEG 6000 1%  
 C=Krim piroksikam-PEG 6000 4%  
 D=Krim piroksikam-PEG 6000 9%

Dari tabel uji HSD tersebut diketahui bahwa harga viskositas rata-rata krim A tidak berbeda dengan krim B dan viskositas rata-rata krim C tidak berbeda dengan krim D. Sedangkan viskositas rata-rata krim A lebih besar dan berbeda bermakna terhadap krim C dan D. Jadi dapat disimpulkan bahwa penambahan PEG 6000 sebesar 4% dan 9% menurunkan viskositas sediaan krim piroksikam.

### 5.5 Hasil Penentuan Homogenitas Sediaan Krim Piroksikam

Hasil penentuan homogenitas sediaan krim piroksikam dapat dilihat pada tabel V.11. Prosen kadar perolehan adalah kadar terukur dibagi kadar teoritis dikalikan seratus prosen. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 5.

Tabel V.11 Hasil penentuan homogenitas krim piroksikam

Sediaan Krim Piroksikam	Replikasi Pembuatan	Kadar Piroksikam dalam sediaan (%) ± KV
A	1	107,76 ± 5,47
	2	87,21 ± 5,60
	3	80,01 ± 5,75
B	1	99,12 ± 5,83
	2	97,16 ± 4,32
	3	100,19 ± 5,36
C	1	96,66 ± 3,02
	2	96,55 ± 3,58
	3	99,65 ± 3,62
D	1	103,59 ± 3,55
	2	104,53 ± 5,78
	3	90,44 ± 3,63

Keterangan : A=Krim piroksikam tanpa PEG 6000  
 B=Krim piroksikam-PEG 6000 1%  
 C=Krim piroksikam-PEG 6000 4%  
 D=Krim piroksikam-PEG 6000 9%

### 5.6 Hasil Uji Pelepasan

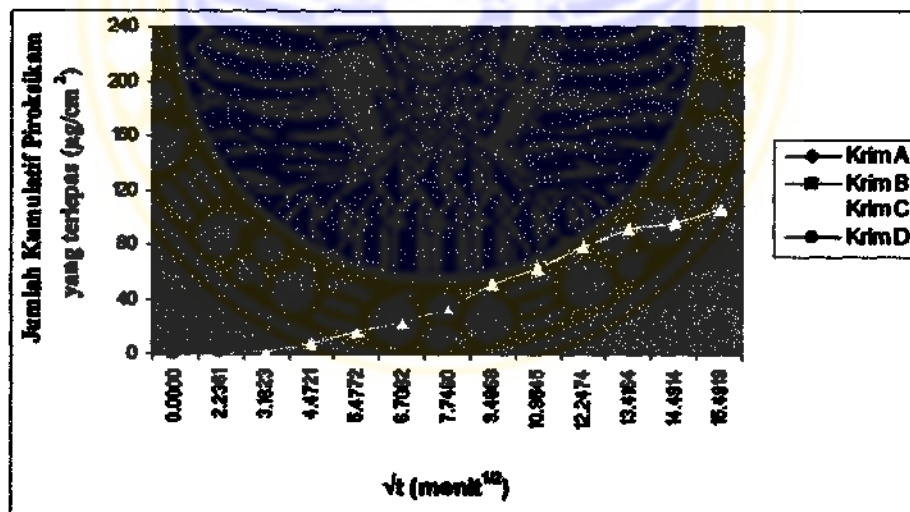
#### 5.6.1 Hasil Uji Pelepasan Piroksikam

Hasil rata-rata uji pelepasan piroksikam dari basis *vanishing cream* selama 4 jam dapat dilihat pada tabel V.12 dan gambar 5.5. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6.

**Tabel V.12** Jumlah kumulatif rata-rata piroksikam yang terlepas ke dalam larutan dapar asam klorida pH  $1,2 \pm 0,05$  per satuan luas membran pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$  dengan kecepatan 100 rpm dari sediaan krim piroksikam

$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas per satuan luas membran ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
	A	B	C	D
0	0,0000 $\pm$ 0,00	0,0000 $\pm$ 0,00	0,0000 $\pm$ 0,00	0,0000 $\pm$ 0,00
2,2361	1,7619 $\pm$ 1,88	2,1991 $\pm$ 3,81	0,0683 $\pm$ 0,12	1,5162 $\pm$ 1,07
3,1623	9,2647 $\pm$ 4,77	6,8106 $\pm$ 5,64	1,8447 $\pm$ 2,35	7,9238 $\pm$ 3,86
4,4721	21,1139 $\pm$ 4,94	17,2104 $\pm$ 4,06	7,8178 $\pm$ 4,57	26,5917 $\pm$ 6,06
5,4772	29,0728 $\pm$ 0,46	21,6853 $\pm$ 4,15	15,5540 $\pm$ 1,95	38,3340 $\pm$ 6,85
6,7082	32,1574 $\pm$ 4,06	24,1067 $\pm$ 4,10	23,8542 $\pm$ 4,42	51,6462 $\pm$ 6,97
7,7460	33,3356 $\pm$ 2,59	28,2560 $\pm$ 3,57	33,7718 $\pm$ 1,51	65,9575 $\pm$ 7,47
9,4868	41,0512 $\pm$ 1,60	38,4599 $\pm$ 1,50	50,5625 $\pm$ 2,89	91,9984 $\pm$ 5,28
10,9545	46,5647 $\pm$ 3,58	45,5008 $\pm$ 2,91	62,9963 $\pm$ 2,36	115,5067 $\pm$ 14,47
12,2474	54,2962 $\pm$ 4,68	53,9306 $\pm$ 4,98	77,9272 $\pm$ 3,88	133,4987 $\pm$ 7,09
13,4164	63,6345 $\pm$ 5,20	62,4290 $\pm$ 4,17	91,4898 $\pm$ 3,20	152,9654 $\pm$ 8,17
14,4914	61,2146 $\pm$ 6,49	70,5183 $\pm$ 5,15	95,7778 $\pm$ 4,36	162,9674 $\pm$ 8,19
15,4919	68,7302 $\pm$ 12,63	78,0024 $\pm$ 5,61	106,0651 $\pm$ 4,66	188,9105 $\pm$ 22,00

Keterangan : A=Krim piroksikam tanpa PEG 6000  
 B=Krim piroksikam-PEG 6000 1%  
 C=Krim piroksikam-PEG 6000 4%  
 D=Krim piroksikam-PEG 6000 9%



**Gambar 5.5** Kurva hubungan antara akar waktu vs jumlah kumulatif rata-rata piroksikam yang terlepas ke dalam larutan dapar asam klorida pH  $1,2 \pm 0,05$  per satuan luas membran pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$  dengan kecepatan 100 rpm dari sediaan krim piroksikam

Tabel V.14 Fluks piroksikam yang terlepas dari berbagai krim piroksikam

Sediaan	Replikasi	Fluks ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ )	Rata-rata $\pm$ SD
A	1	5,1567	4,5924 $\pm$ 0,7153
	2	4,8327	
	3	3,7879	
B	1	5,9216	5,4668 $\pm$ 0,5161
	2	5,5729	
	3	4,9059	
C	1	7,9763	8,5138 $\pm$ 0,5556
	2	8,4794	
	3	9,0858	
D	1	14,0693	13,6062 $\pm$ 0,5136
	2	13,6955	
	3	13,0538	

Keterangan : A=Krim piroksikam tanpa PEG 6000  
 B=Krim piroksikam-PEG 6000 1%  
 C=Krim piroksikam-PEG 6000 4%  
 D=Krim piroksikam-PEG 6000 9%

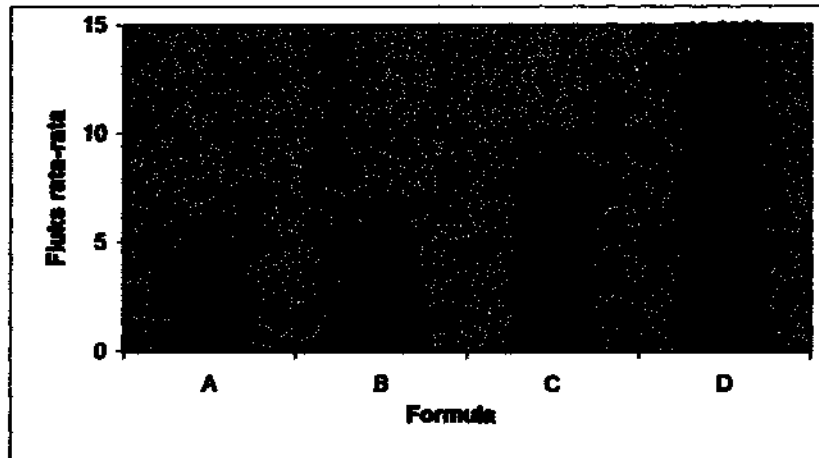
Berdasarkan hasil uji statistik ANOVA satu arah diketahui bahwa F hitung (147,248) lebih besar dari F tabel (4,07). Hal ini berarti terdapat minimal satu pasang sediaan yang memiliki harga fluks yang berbeda bermakna pada derajat kepercayaan 0,95 ( $\alpha = 0,05$ ). Untuk mengetahui krim piroksikam mana saja yang berbeda bermakna, maka dilakukan uji HSD. Hasil uji HSD dapat dilihat pada tabel V.15 dan gambar 5.6.

Tabel V.15 Hasil uji HSD harga fluks piroksikam yang terlepas dari sediaan

Krim Piroksikam	N	Penggolongan Harga Fluks Berdasarkan Uji HSD, $\alpha = 0,05$		
		1	2	3
A	3	4,5924		
B	3	5,4668		
C	3		8,5138	
D	3			13,6062

Keterangan : A=krim piroksikam tanpa PEG 6000  
 B=krim piroksikam dengan PEG 6000 1%  
 C=krim piroksikam dengan PEG 6000 4%  
 D=krim piroksikam dengan PEG 6000 9%





**Gambar 5.6** Histogram fluks rata-rata piroksikam yang terlepas dari basis *vanishing cream*

Dari hasil tersebut diketahui bahwa harga fluks rata-rata krim A tidak berbeda dengan krim B dan fluks rata-rata krim C lebih besar dan berbeda bermakna terhadap krim A dan krim B. Sedangkan harga fluks rata-rata krim D lebih besar dan berbeda bermakna terhadap krim A, B, dan C.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) adalah golongan obat yang memiliki efek antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik. Piroksikam merupakan salah satu obat anti inflamasi non steroid yang telah digunakan secara luas untuk pengobatan *arthritis rheumatoid, osteoarthritis, spondilitis ankilosoma*, penyakit muskuloskeletal akut, juga untuk pengobatan gout/pirai akut (Ganiswarna, 1995).

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan pengaruh PEG 6000 terhadap laju pelepasan piroksikam dari basis krim minyak dalam air (*vanishing cream*) dan karakteristik fisik sediaan. Sebagai pembanding, digunakan krim piroksikam substansi. Selanjutnya dilihat apakah laju pelepasan piroksikam dengan penambahan PEG 6000 lebih besar daripada piroksikam substansi.

Sebagai tahap awal penelitian ini, dilakukan uji kualitatif terhadap bahan aktif yang akan digunakan, yaitu piroksikam. Uji kualitatif bertujuan untuk memastikan kebenaran bahan aktif yang digunakan. Dalam penelitian ini, uji yang dilakukan meliputi pemeriksaan organoleptis, penentuan suhu lebur, dan pemeriksaan spektra infra merah. Penentuan organoleptis yang dilakukan secara visual menunjukkan bahwa organoleptis piroksikam bahan penelitian identik dengan pustaka.

Pada penentuan suhu lebur piroksikam menggunakan *Differential Thermal Analysis* (DTA) diperoleh titik lebur sebesar  $199,6^{\circ}\text{C}$  (dapat dilihat pada lampiran 2). Hasil ini sesuai dengan pustaka karena masuk dalam rentang spesifikasi, yaitu  $199^{\circ} - 202^{\circ}\text{C}$  (Depkes RI, 1995).

Pemeriksaan spektra infra merah piroksikam dengan teknik pellet KBr menghasilkan spektrogram seperti tercantum pada lampiran 1. Spektrogram tersebut identik dengan spektrogram infra merah piroksikam dari pustaka (Moffat *et al.*, 2004) yang secara spesifik ditunjukkan pada daerah *finger print*. Daerah-daerah tersebut dapat dilihat pada tabel V.1. Dari hasil uji kualitatif, dapat disimpulkan bahwa bahan aktif piroksikam yang digunakan sesuai dengan pustaka.

Selain piroksikam, uji kualitatif juga dilakukan terhadap PEG 6000 yang digunakan sebagai bahan peningkat laju disolusi. Identifikasi yang dilakukan terhadap PEG 6000 adalah pemeriksaan suhu lebur menggunakan *Differential Thermal Analysis* (DTA) yang dapat dilihat pada lampiran 2. Suhu lebur PEG 6000 yang diperoleh sebesar 63,5°C. Berdasarkan pustaka, suhu lebur PEG 6000 adalah 55-63°C (Kibbe, 2000). Hasil percobaan penentuan suhu lebur relatif sama dengan yang disebutkan dalam pustaka dan dapat disimpulkan bahwa PEG 6000 yang digunakan sudah sesuai.

Tahap berikutnya adalah pembuatan sediaan krim minyak dalam air dengan bahan aktif piroksikam 1%. Pembuatan sediaan krim ini dilakukan replikasi tiga kali. Sediaan krim yang dibuat terdiri dari empat formula, yaitu krim piroksikam substansi adalah krim tanpa penambahan PEG 6000 (krim A), krim piroksikam dengan penambahan PEG 6000 sebesar 1% (krim B), krim piroksikam dengan penambahan PEG 6000 sebesar 4% (krim C), dan krim piroksikam dengan penambahan PEG 6000 sebesar 9% (krimD). Pembuatan sediaan dilakukan dengan cara membuat basis krim terlebih dahulu. Pada pembuatan krim A bahan aktif ditambahkan dalam basis krim yang telah jadi. Sedangkan pada krim B, C, dan D, piroksikam dicampur dengan PEG 6000 yang telah dilebur, setelah homogen kemudian ditambah dengan basis krim yang telah jadi. Penambahan basis krim sebaiknya dilakukan secara bertahap dengan sedikit pengadukan agar terbentuk sediaan krim piroksikam yang homogen. Adanya perbedaan suhu menyebabkan krim tersebut menjadi sedikit leleh dan diperlukan waktu untuk memadat kembali.

Proses pemanasan selama pembuatan basis krim dapat menyebabkan terjadinya kehilangan air. Oleh sebab itu, pada setiap tahap akhir pembuatan krim selalu dilakukan penyesuaian berat dengan penambahan air untuk mengganti hilangnya air pada proses pemanasan tersebut. Bila tidak dilakukan penyesuaian maka akan berpengaruh pada kadar piroksikam dalam sediaan krim.

Terhadap sediaan yang dibuat dilakukan pemeriksaan karakteristik sediaan yang meliputi organoleptis (bentuk, warna, dan bau), penentuan tipe emulsi, pengukuran pH, dan viskositas. Untuk mengetahui keseragaman kadar bahan

aktifnya, dilakukan uji homogenitas sediaan. Semua pemeriksaan dilakukan dua hari setelah pembuatan dengan tujuan menstabilkan sistem yang telah terbentuk.

Pada pengamatan organoleptis (Tabel V.5), terlihat bahwa krim A berwarna putih sedangkan krim B, C, dan D berwarna putih kekuningan. Hal ini dikarenakan piroksikam yang terdapat pada krim B, C, dan D sudah larut dalam basis sehingga terjadi perubahan warna sediaan menjadi putih kekuningan, sesuai dengan warna piroksikam. Semakin besar kadar PEG 6000 yang ditambahkan, sediaan menjadi semakin kuning. Hal tersebut disebabkan oleh semakin banyaknya PEG 6000, maka proses pembasahan terhadap piroksikam menjadi lebih efektif. Pembasahan piroksikam dapat meningkatkan laju disolusinya sehingga ketika terjadi kontak dengan air yang terdapat dalam basis, piroksikam lebih cepat melarut dengan jumlah yang semakin besar.

Penentuan tipe emulsi bertujuan untuk mengetahui tipe emulsi sediaan krim yang dibuat serta untuk mengetahui kemungkinan terjadinya perubahan tipe emulsi selama proses pembuatan. Pada penentuan tipe emulsi dengan metode pewarnaan menggunakan *methylen blue*, terlihat warna biru yang homogen. *Methylen blue* merupakan zat warna yang larut dalam air dan tidak larut dalam minyak. Warna biru homogen yang teramati dengan mikroskop menunjukkan bahwa *methylen blue* terlarut dalam air yang merupakan fase luar krim. Sehingga dapat disimpulkan bahwa sediaan krim piroksikam yang dibuat pada penelitian ini memiliki tipe emulsi minyak dalam air. Selain itu, penentuan tipe emulsi juga dilakukan dengan metode pengenceran, yaitu dengan perbandingan krim : air bebas CO<sub>2</sub> sebesar 1 : 9. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa krim dapat bercampur dengan air. Kedua metode penentuan tipe emulsi tersebut memberikan hasil yang sama pada semua sediaan. Hal ini mengindikasikan bahwa tipe krim yang terbentuk adalah tipe minyak dalam air dan penambahan PEG 6000 sampai dengan kadar 9% tidak merubah tipe emulsi yang dikehendaki.

Pengukuran pH sediaan dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah pH sediaan sesuai dengan pH kulit (4,0-6,8) (Aulton, 2002). Sediaan dengan pH yang terlalu asam dapat menyebabkan iritasi kulit. Sedangkan bila sediaan terlalu basa, akan menyebabkan terganggunya fungsi mantel asam pada lapisan kulit. Mantel asam merupakan *microbiological barrier* pada lapisan kulit yang

diproduksi oleh kelenjar sebaceous dan sekresi ektrin pada pH 4,2-5,6. Suasana basa akan menghambat pembentukan *socalled* mantel asam sehingga bakteri akan mudah berpenetrasi ke dalam jaringan kulit (Aulton, 2002) Dari masing-masing replikasi sediaan dilakukan pemeriksaan sebanyak tiga kali kemudian dihitung rata-rata tiap sediaan. Krim A mempunyai pH rata-rata  $4,48 \pm 0,02$ , krim B  $4,41 \pm 0,05$ , krim C  $4,27 \pm 0,13$ , dan krim D  $4,05 \pm 0,04$ . Dari data tersebut dapat diketahui bahwa pH sediaan berada dalam rentang pH fisiologis kulit. Untuk mengetahui apakah terjadi perubahan pH secara bermakna akibat penambahan PEG 6000, maka dilakukan uji statistik menggunakan ANOVA satu arah. Hasil yang diperoleh menunjukkan terjadi perubahan pH secara bermakna dengan penambahan PEG 6000 yang didukung dengan harga F hitung (20,087) yang lebih besar daripada F tabel (4,07). Berdasarkan hasil uji HSD pada derajat kepercayaan  $\alpha = 0,05$ , diketahui bahwa rerata pH krim A relatif tidak berbeda dengan krim B dan rerata pH krim B relatif tidak berbeda dengan krim C tetapi rerata pH krim A lebih besar dan berbeda bermakna terhadap krim C. Sedangkan krim D memiliki rerata pH yang paling rendah dan berbeda bermakna terhadap krim A, B, dan C. Adanya penurunan pH sediaan seiring dengan peningkatan kadar PEG dapat disebabkan oleh PEG yang bersifat cenderung asam dengan pH sekitar 4,0 (Kibbe, 2000), sehingga berpengaruh pada pH sediaan. Selain itu dapat pula disebabkan karena meningkatnya jumlah piroksikam yang terlarut dimana piroksikam merupakan bahan obat yang bersifat asam lemah dengan pKa 6,3 (Moffat *et al*, 2004).

Pengukuran viskositas sediaan perlu dilakukan karena viskositas dapat mempengaruhi pelepasan molekul obat dari basisnya. Semakin tinggi viskositas suatu sediaan, maka mobilitas molekul obat dalam basis akan terhambat sehingga pelepasannya akan terhambat pula (Carter, 1995). Setiap replikasi sediaan diukur viskositasnya dan dihitung rata-ratanya. Hasil pengukuran viskositas rata-rata tiap sediaan adalah sebagai berikut: krim A  $136,67 \pm 2,89$  dPas, krim B  $128,33 \pm 2,89$  dPas, krim C  $86,67 \pm 5,77$  dPas, dan krim D  $85,00 \pm 5,00$  dPas. Untuk menganalisis pengaruh penambahan PEG 6000 terhadap viskositas sediaan, pada keempat formula tersebut dilakukan analisis statistik ANOVA satu arah dan uji HSD pada derajat kepercayaan  $\alpha = 0,05$ . Menurut data yang diperoleh, terdapat

perbedaan bermakna pada viskositas sediaan karena penambahan PEG 6000 dengan F hitung (118,074) yang lebih besar daripada F tabel (4,07). Dari hasil uji HSD diketahui bahwa harga viskositas rata-rata krim A relatif tidak berbeda dengan krim B dan viskositas rata-rata krim C relatif tidak berbeda dengan krim D. Sedangkan viskositas rata-rata krim A lebih besar dan berbeda bermakna terhadap krim C dan D. Jadi dapat disimpulkan bahwa penambahan PEG 6000 sebesar 4% dan 9% menurunkan viskositas sediaan krim piroksikam. Penurunan viskositas pada penambahan PEG 6000 sebesar 4% dan 9% dikarenakan meningkatnya efek humektan yang dimiliki PEG. Adanya gugus hidroksil pada PEG (Reynold's 1982) yang dapat berikatan dengan air dalam basis dapat mencegah PEG untuk memadat kembali dan dapat mencegah penguapan fase air sehingga viskositas sediaan menjadi lebih rendah.

Sebelum diuji pelepasannya, pada masing-masing sediaan dilakukan uji homogenitas. Uji homogenitas bertujuan untuk melihat keseragaman kandungan bahan obat dalam sediaan. Pengukuran homogenitas ini penting karena sediaan yang tidak homogen akan menyebabkan laju pelepasan yang bervariasi sehingga akan berpengaruh pada interpretasi hasil. Untuk mengetahui homogenitas sediaan dilakukan pengukuran kadar piroksikam pada beberapa tempat dalam satu sediaan. Setiap replikasi sediaan diambil tiga cuplikan secara acak dan diencerkan dengan larutan dapar asam klorida pH  $1,2 \pm 0,05$ , yang digunakan sebagai media uji pelepasan, kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Untuk itu, sebelum dilakukan uji homogenitas terhadap krim A, krim B, krim C, dan krim D, terlebih dahulu dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum piroksikam dalam larutan dapar asam klorida pH  $1,2 \pm 0,05$ . Penentuan panjang gelombang maksimum perlu dilakukan karena panjang gelombang tersebut memiliki kepekaan pembacaan serapan maksimal sehingga dapat meminimalkan kesalahan pembacaan (Mulja, 1989). Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan cara mengamati serapan larutan baku dengan kadar 4,0  $\mu\text{g/ml}$ ; 6,0  $\mu\text{g/ml}$  dan 10,0  $\mu\text{g/ml}$  pada panjang gelombang 200-400 nm. Dari hasil penentuan tersebut diperoleh panjang gelombang maksimum 335,03 nm (gambar 5.1).

Untuk memastikan bahwa basis yang digunakan tidak berpengaruh terhadap panjang gelombang maksimum piroksikam, dilakukan pengujian pengaruh basis krim minyak dalam air terhadap panjang gelombang maksimumnya. Dari hasil *scanning* diketahui bahwa tidak ada pengaruh basis terhadap panjang gelombang maksimum piroksikam. Tetapi pada panjang gelombang tersebut, basis memberikan serapan yang dapat mempengaruhi pembacaan serapan piroksikam. Hal ini dikarenakan dalam basis terdapat komponen yang dapat memberikan serapan, yaitu nipagin dan nipasol.

Pembuatan kurva baku piroksikam dilakukan pada panjang gelombang maksimum ( $\lambda$ ) yaitu 335,03 nm dan menghasilkan persamaan regresi  $y = 0,08631x + 0,01315$  dengan koefisien korelasi  $r = 0,99972$ . Harga  $r$  yang diperoleh lebih besar dari dari  $r$  tabel untuk  $n = 7$  dan derajat kepercayaan 95% yaitu  $r = 0,707$ . dan nilainya mendekati 1. Dengan demikian berarti ada korelasi antara kadar dan serapan pada kadar 0,5 sampai dengan 15,0  $\mu\text{g/mL}$ .

Hasil uji homogenitas diperoleh dengan menghitung %KV dari rata-rata prosen kadar perolehan kembali piroksikam dalam satu sediaan. Jika harga prosen KV kurang dari 6%, maka sediaan dapat dikatakan homogen (Depkes RI, 1995). Dari hasil perhitungan dapat diketahui bahwa semua sediaan homogen, yang dapat dilihat pada tabel V.11 atau lampiran 5.

Untuk mengetahui pengaruh penambahan PEG 6000 terhadap laju pelepasan piroksikam, dilakukan uji pelepasan terhadap masing-masing sediaan. Uji pelepasan dilakukan pada media larutan dapar asam klorida pH  $1,2 \pm 0,05$ . Idealnya, pengukuran dilakukan pada media dengan pH yang sesuai dengan pH kulit namun kelarutan piroksikam dalam media dapar pH tersebut sangat kecil. Sedangkan spektrofotometer yang digunakan untuk mengukur kadar piroksikam yang terlepas kurang peka dalam pembacaan kadar yang terlalu kecil. Agar dapat terbaca oleh spektrofotometer, uji pelepasan dilakukan pada media dapar asam klorida pH  $1,2 \pm 0,05$  dimana piroksikam dapat terlarut dalam jumlah yang cukup besar.

Dari hasil uji pelepasan diketahui bahwa krim piroksikam A mempunyai harga fluks rata-rata dari tiga replikasi pembuatan sebesar  $4,5924 \pm 0,7153 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ ,  $5,4668 \pm 0,5161 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$  untuk krim piroksikam B,  $8,5138 \pm 0,5556 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$  untuk krim piroksikam C, dan  $13,6062 \pm 0,5136 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$  untuk krim piroksikam D.

Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan laju pelepasan antara sediaan krim A, krim B, krim C, dan krim D, dilakukan uji statistik menggunakan ANOVA satu arah pada derajat kepercayaan 95%. Dari uji tersebut diperoleh harga F hitung (147,248) yang lebih besar dari F tabel (4,07), maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna minimal satu pasang sediaan. Untuk mengetahui sediaan mana saja yang berbeda, maka dilakukan uji HSD. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 8. Dari uji HSD Tukey diketahui bahwa harga fluks rata-rata krim A relatif tidak berbeda dengan krim B dan fluks rata-rata krim C lebih besar dan berbeda bermakna terhadap krim A dan krim B. Sedangkan harga fluks rata-rata krim D lebih besar dan berbeda bermakna terhadap krim A, B, dan C.

Pelepasan obat dari sediaan dipengaruhi oleh sifat fisika kimia obat dan basis yang digunakan. Beberapa faktor yang mempengaruhi pelepasan bahan obat dari basis antara lain kelarutan, viskositas dan pada fase mana dia berada dalam basis. Lepasnya suatu obat dari basis melalui proses disolusi dan difusi. Agar dapat berdifusi, bahan obat harus berada dalam bentuk molekuler dan terdisolusi dalam basis. Seringkali, disolusi menjadi tahap penentu dalam laju bioabsorpsi obat-obat dengan kelarutan rendah. Hal ini dikarenakan disolusi seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan dalam proses pelepasan obat dari bentuk sediaan dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik (Martin *et al.*, 1993). Viskositas basis yang tinggi menyebabkan hambatan mobilitas molekul bahan obat dalam basis, sehingga diperlukan waktu yang cukup untuk terlepas dari basis (Carter, 1995). Posisi bahan obat dalam basis juga dapat berpengaruh pada pelepasannya. Bahan obat yang berada pada fase eksternal akan lebih mudah terlepas dari sistem pembawanya karena hanya memerlukan satu kali proses difusi. Berbeda dengan bahan obat yang larut pada fase internal, bahan obat



tersebut harus berdifusi terlebih dahulu ke fase eksternal baru kemudian berdifusi dari basis dan terlepas dari sistem pemberian (Lieberman *et al*, 1996).

Berdasarkan faktor-faktor tersebut, hasil pelepasan dapat dijelaskan sebagai berikut. Harga fluks krim A yang tidak berbeda bermakna dengan krim B, disebabkan penambahan PEG 6000 sebesar 1% dalam krim B hanya menyebabkan sedikit pembasahan terhadap piroksikam dan penurunan viskositas sediaan. Sehingga efek pembasahan tersebut tidak berpengaruh besar terhadap pelepasannya karena kecepatan melarut piroksikam dalam basis tidak berbeda jauh dengan krim tanpa penambahan PEG 6000 dan diperlukan waktu yang lebih lama untuk terlepas menuju fase reseptor. Harga fluks krim C yang lebih besar daripada krim B disebabkan penambahan PEG 6000 yang lebih besar (4%). Adanya PEG, yang bersifat larut dalam air, dapat meningkatkan laju disolusi piroksikam sehingga proses melarut dalam basis berjalan lebih cepat. Piroksikam yang awalnya berada pada fase minyak (fase internal) menjadi lebih mudah melarut pada fase air yang merupakan fase eksternal basis. Kondisi yang demikian menyebabkan piroksikam berada dalam bentuk terlarut dalam jumlah besar pada fase donor dan siap terlepas dari basisnya dibandingkan bentuk substansinya. Penurunan viskositas pada krim C juga dapat memperbesar mobilitas molekul sehingga memudahkan pelepasan bahan obat. Hal serupa juga terjadi pada krim D (penambahan PEG 6000 sebesar 9%) sehingga harga fluksnya lebih besar daripada krim C, dan paling tinggi dibandingkan yang lainnya dengan perbedaan yang signifikan.

Berdasarkan hasil penelitian ini, diketahui bahwa penambahan PEG 6000 memberikan pengaruh pada peningkatan laju pelepasan piroksikam dari basis krim minyak dalam air mulai kadar PEG 6000 sebesar 4%. Untuk itu, disarankan agar dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji penetrasi piroksikam dengan penambahan PEG 6000 karena peningkatan pelepasan obat belum tentu diikuti dengan peningkatan penetrasinya.

## **BAB VII**

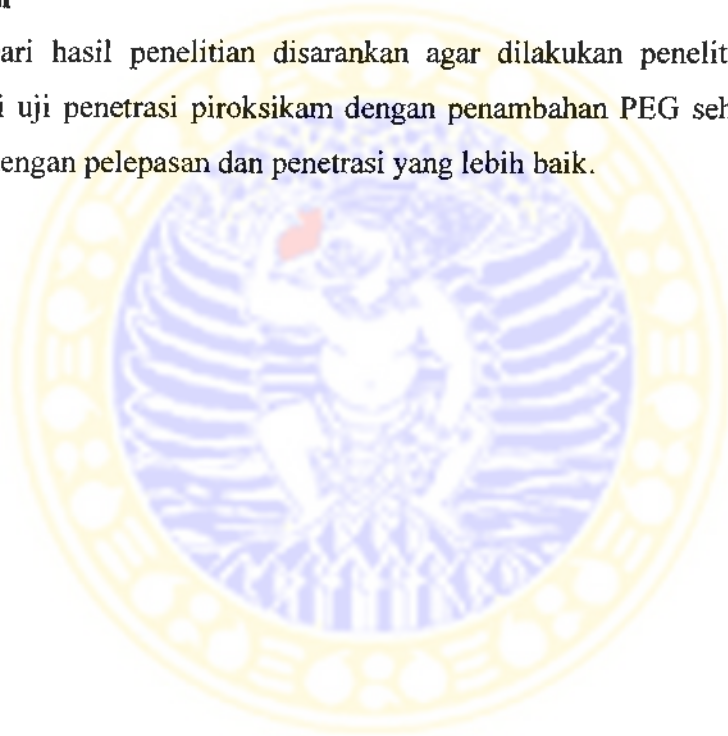
### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **7.1 Kesimpulan**

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa: Penambahan PEG 6000 sebesar 1% tidak memberikan pengaruh pada laju pelepasan piroksikam dari basis krim minyak dalam air. Penambahan PEG 6000 memberikan pengaruh terhadap peningkatan laju pelepasan piroksikam dari basis krim minyak dalam air pada kadar 4% dan 9%.

#### **7.2 Saran**

Dari hasil penelitian disarankan agar dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji penetrasi piroksikam dengan penambahan PEG sehingga diperoleh sediaan dengan pelepasan dan penetrasi yang lebih baik.



**DAFTAR PUSTAKA**

- Abdou, H.M., 1989. **Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence**, Pennsylvania: Mack Publishing Company, p. 189-203.
- Allen, L.V., 1998, **The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding**, Washington D.C., American Pharmaceutical Association, p.31-35, 173-196
- Aulton, M.E., 2002. **Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design**, 2<sup>nd</sup> ed., Edinburgh: Churchill Livingstone, p. 500-508.
- Barel, A., Paye, M., Howard, I., 2001. **Handbook of Cosmetic Science and Technology**, New York: Marcel Dekker Inc., p.166.
- Barry, B.W., 1983. **Dermatological Formulation**, New York: Marcel Dekker Inc., p. 313-322.
- Budavari, S., 1996. **The Merck Index : An Encyclopedia of Chemicals Drug and Biologicals**, 12<sup>th</sup> ed., New York : Merck and Co. Inc., p. 7733.
- Carter, S.J., 1975. **Cooper and Gunns : Dispensing for Pharmaceutical Student**, 12<sup>th</sup> ed., London: Pitman Medical Publishing Co.Ltd., p.120-123, 126-130, 227-228.
- Chiou, W.L., 1977. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System: W-Ray Diffraction and Aqueous Solubility Studies on Griseofulvin-Polyethylene Glycol 6000 Systems, **Journal of Pharmaceutical Science**, Vol. 66, No.7, p 989-991.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. **Farmakope Indonesia**, edisi IV, Jakarta, p. 48, 463, 683.
- Djordjevic, J., Michniak, B., Uhrich, K.E., 2003. **Amphiphilic Star-Like Macromolecules as Novel Carriers for Topical Delivery of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs**, <http://www.pharmsci.org>., tanggal akses 3 februari 2007.
- Dubois, J.L., Chaumeil, J.C., 1985. The Effect of Storage on The Dissolution Rate of Some Drug-Polyethylene Glycol 6000 Solid Dispersion, **S.T.P Pharma.**, Vol. 1, No. 8, p 711-714.

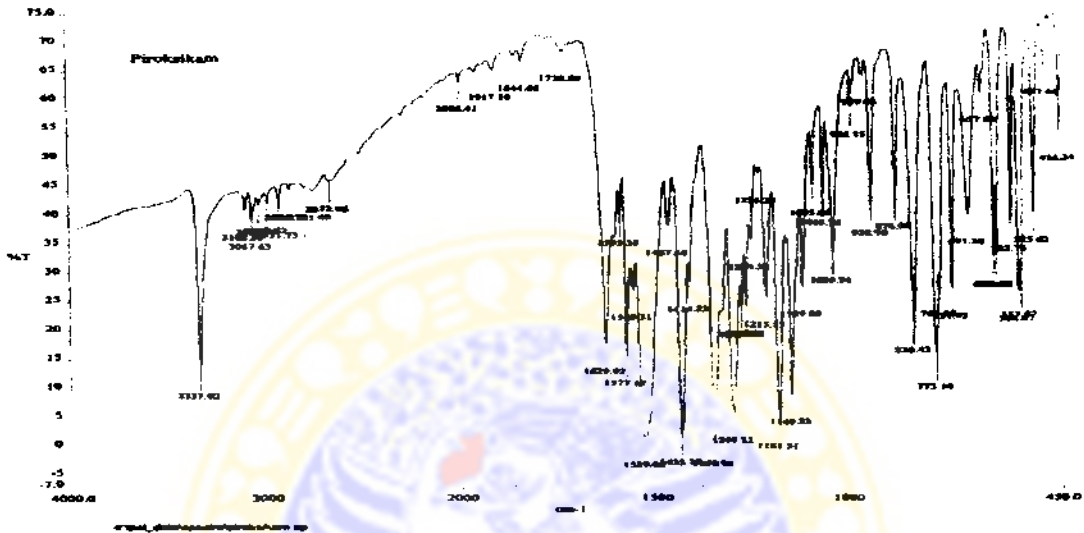
- Florence, A.T., Attwood, D., 1981. **Physicochemical Principles of Pharmacy**, London : Macmillan Publishers Ltd., p. 313.
- Florey, K., 1986. **Analytical Profiles of Drug Substance**, vol.15, Orlando, Florida: Academic Press Inc, p. 509-530.
- Ganiswarna, S.G., Setyabudi, R., Sjamsudin, U., dan Bustami, Z.S., 1995. **Farmakologi dan Terapi**, edisi 4, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, hal. 219.
- Gennaro, A.R., 1995. **Remington's : The Science and Practice of Pharmacy**, 19<sup>th</sup> ed., Pennsylvania: Mack Publishing Company, p.640-642.
- Hardman, J.G., Limbird, L.E., Gilman, A.G., 2001. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 10<sup>th</sup> ed., NewYork: McGrawHill Company, Inc. p. 713.
- Hendradi, E., 1995. **Tesis: Kinetika dan Mekanisme Transport Beberapa Antihistamina Melewati Membran Lipid**. Yogyakarta: UGM, hal. 78-79.
- Katzung, B.G., 2002. **Farmakologi Dasar dan Klinik**, edisi 8, Jakarta: Penerbit Salemba Medika, hal 450-454, 468.
- Kibbe, A.H., 2000. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, 3<sup>rd</sup> ed., Washington: American Pharmaceutical Association, p.392-398.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., 1986. **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, 3<sup>rd</sup> ed., Philadelphia: Lea and Febiger, p. 534-555.
- Lund, W., 1994. **The Pharmaceutical Codex : Principles and Practice of Pharmaceutics**, 12<sup>th</sup> ed., London: The Pharmaceutical Press, p. 134-143, 1010-1011.
- Lieberman, H.A., Rieger, M.M., Banker, G.S., 1996. **Pharmaceutical Dosage Forms : Disperse Systems**. Vol.2, 2<sup>nd</sup> ed. New York : Marcel Dekker, Inc. p. 69-70
- Martin, A., Swarbick, J., Cammarata, A., 1993. **Farmasi Fisik : Dasar-Dasar Kimia Fisik dalam Ilmu Farmasetik**, edisi III, Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia (UI-Press), p. 827, 853-857

- McEvoy, G.K., 2002. **AHFS Drug Information**, Bethesda: American Society of Health System Pharmacists Inc., p. 2016-2020.
- Moffat, A.C., Osselton, M.D., Widdop, B., 2004. **Clarke's Analysis of Drugs and Poisons**, 3<sup>rd</sup> ed., London: Pharmaceutical Press, p. 1463-1464
- Mulja, M., dan Syahrani, A., 1989. **Aplikasi Analisis Spektrofotometri UV – Vis**, Surabaya : Mephisco Grafika, hal. 3 – 45.
- Parfitt, K., 1999. **Martindale : The Complete Drug Reference**, 32<sup>th</sup> ed., London: The Pharmaceutical Press, p. 80-81.
- Pignatello, R., Ferro, M., Puglisi, G., 2002. **Preparation of Solid Dispersions of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs With Acrylic Polymers and Studies on Mechanisms of Drug-Polymer Interactions**, <http://www.aapspharmaceut.org>, tanggal akses 3 Februari 2007.
- Pujilitawati, T., 1996. **Skripsi : Peningkatan Laju Disolusi Nifedipin dalam Sistem Dispersi Solida dengan Pembawa PEG 6000**, Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
- Reynolds, J.E.F, 1982. **Martindale : The Extra Pharmacopoeia**, 28<sup>th</sup> ed., London: The Pharmaceutical Press, p. 275-276
- Robert, M.S., Walters, K.A., 1998. **Dermal Absorption and Toxicity Assessment**, Marcel Dekker Inc. New York, p. 327-342
- United States Pharmacopoeia Convention, 2000. **The United States Pharmacopoeia XXIV and The National Formulary XIX**, Philadelphia: The United State Pharmacopoeia Convention Inc., p. 423, 1342-1343.
- Wijaya, A., 2006. **Skripsi : Uji Penetrasi Piroksikam dalam Sistem Dispersi Solida Piroksikam-PEG 400-PEG 6000 (1:4:20) dalam Sediaan Krim dengan Basis o/w**, Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

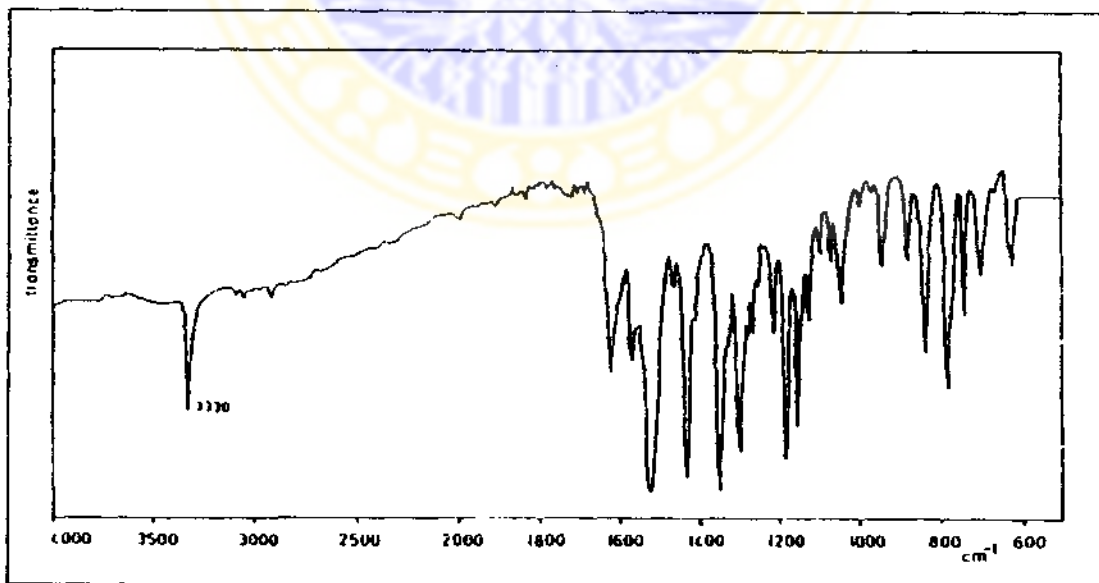
### LAMPIRAN 1

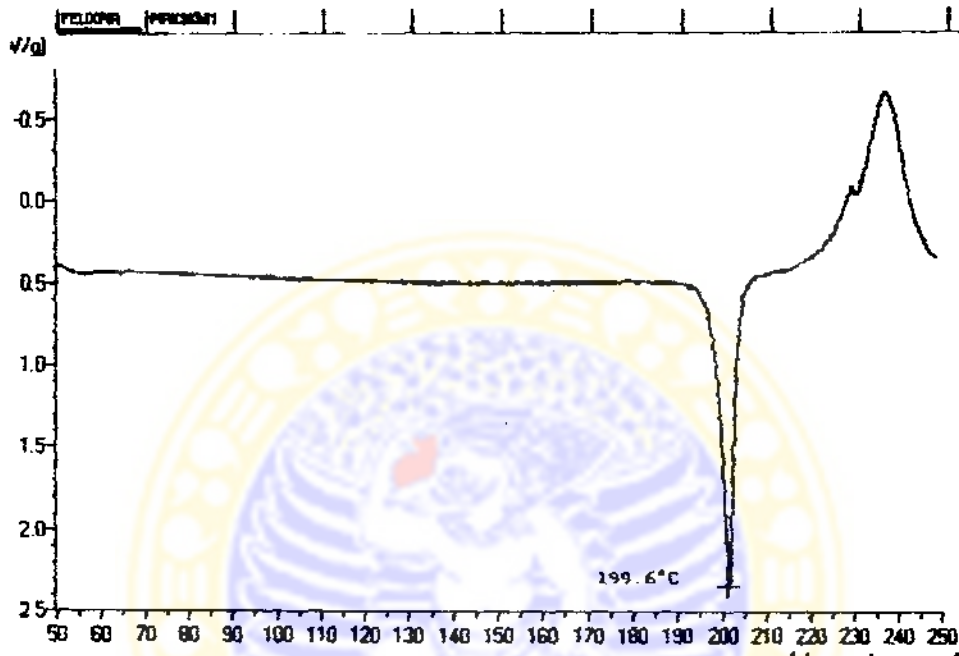
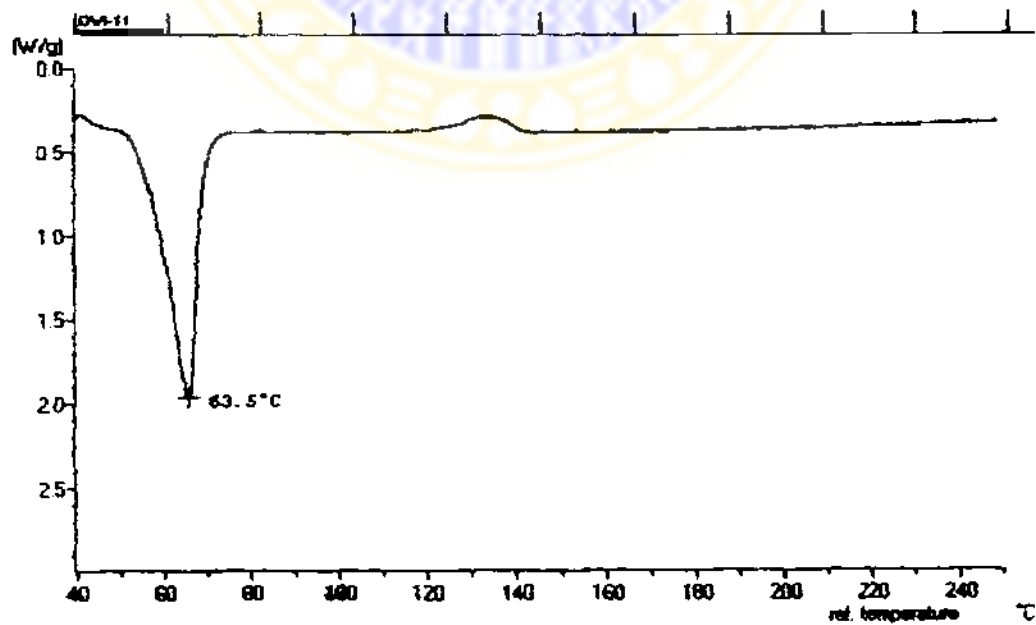
#### Hasil Pemeriksaan Spektra Infra Merah Piroksikam

##### 1. Hasil Pemeriksaan Spektra Infra Merah Piroksikam



##### 2. Hasil Pemeriksaan Spektra Infra Merah Piroksikam pustaka



**LAMPIRAN 2****Hasil Pemeriksaan Suhu Lebur  
dengan *Differential Thermal Analysis* (DTA)****1. Hasil Pemeriksaan Suhu Lebur Piroksikam****2. Hasil Pemeriksaan Suhu Lebur PEG 6000**

## LAMPIRAN 3

## Hasil Pengukuran pH Krim Piroksikam

Sampel		pH sediaan pada replikasi pengamatan			(Rata-rata $\pm$ SD)
Sediaan krim	Replikasi pembuatan	1	2	3	
A	1	4,51	4,43	4,52	4,49 $\pm$ 0,05
	2	4,46	4,46	4,51	4,48 $\pm$ 0,03
	3	4,43	4,45	4,50	4,46 $\pm$ 0,04
	Rata-rata				4,48
	SD				0,02
B	1	4,43	4,32	4,41	4,39 $\pm$ 0,06
	2	4,56	4,39	4,43	4,46 $\pm$ 0,09
	3	4,38	4,44	4,30	4,37 $\pm$ 0,07
	Rata-rata				4,41
	SD				0,05
C	1	4,61	4,36	4,17	4,38 $\pm$ 0,22
	2	4,07	4,15	4,18	4,13 $\pm$ 0,06
	3	4,44	4,31	4,18	4,31 $\pm$ 0,13
	Rata-rata				4,27
	SD				0,13
D	1	3,97	3,92	4,13	4,01 $\pm$ 0,11
	2	4,18	4,04	4,05	4,09 $\pm$ 0,08
	3	4,20	4,00	3,99	4,06 $\pm$ 0,12
	Rata-rata				4,05
	SD				0,04

Keterangan : A=krim piroksikam tanpa PEG 6000

B=krim piroksikam dengan PEG 6000 1%

C=krim piroksikam dengan PEG 6000 4%

D=krim piroksikam dengan PEG 6000 9%



## LAMPIRAN 4

**Hasil Pengukuran Viskositas Krim Piroksikam**

Sediaan	Replikasi Pembuatan	Viskositas (dPas)	Rata-rata $\pm$ SD
A	1	135	136,67 $\pm$ 2,89
	2	135	
	3	140	
B	1	130	128,33 $\pm$ 2,89
	2	125	
	3	130	
C	1	80	86,67 $\pm$ 5,77
	2	90	
	3	90	
D	1	80	85,00 $\pm$ 5,00
	2	90	
	3	85	

Keterangan : A=krim piroksikam tanpa PEG 6000  
 B=krim piroksikam dengan PEG 6000 1%  
 C=krim piroksikam dengan PEG 6000 4%  
 D=krim piroksikam dengan PEG 6000 9%

**LAMPIRAN 5****Hasil Pengukuran Homogenitas Krim Piroksikam****1. Hasil Pengukuran Homogenitas Krim A (Krim Piroksikam Substansi)**

Sampel	Bobot Krim (mg)	Absorban	Kadar terbaca (ppm)	Kadar koreksi (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	% kadar
Basis	50,4	0,0542	0,4751	0	10,08	0
1	50,2	0,8614	9,8279	9,3528	10,04	93,16
	50,3	0,9183	10,4872	10,0121	10,06	99,52
	50,4	0,9650	11,0275	10,5524	10,08	104,69
	Rata-rata					99,12
	SD					5,78
KV					5,83	
2	50,4	0,9411	10,7512	10,2761	10,08	101,94
	50,2	0,8695	9,9218	9,4467	10,04	94,09
	50,4	0,8845	10,0952	9,6201	10,08	95,44
	Rata-rata					97,16
	SD					4,20
KV					4,32	
3	50,3	0,9394	10,7313	10,2562	10,06	101,95
	50,5	0,9647	11,0244	10,5493	10,10	104,45
	50,3	0,8718	9,9479	9,4728	10,06	94,16
	Rata-rata					100,19
	SD					5,37
KV					5,36	

## 2. Hasil Pengukuran Homogenitas Krim B (Krim Piroksikam-PEG 6000 1%)

Sampel	Bobot Krim (mg)	Absorban	Kadar terbaca (ppm)	Kadar koreksi (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	% kadar
Basis	50,4	0,0542	0,4751	0	10,08	0
1	50,2	0,8614	9,8279	9,3528	10,04	93,16
	50,3	0,9183	10,4872	10,0121	10,06	99,52
	50,4	0,9650	11,0275	10,5524	10,08	104,69
	Rata-rata					99,12
	SD					5,78
KV					5,83	
2	50,4	0,9411	10,7512	10,2761	10,08	101,94
	50,2	0,8695	9,9218	9,4467	10,04	94,09
	50,4	0,8845	10,0952	9,6201	10,08	95,44
	Rata-rata					97,16
	SD					4,20
KV					4,32	
3	50,3	0,9394	10,7313	10,2562	10,06	101,95
	50,5	0,9647	11,0244	10,5493	10,10	104,45
	50,3	0,8718	9,9479	9,4728	10,06	94,16
	Rata-rata					100,19
	SD					5,37
KV					5,36	

## 3. Hasil Pengukuran Homogenitas Krim C (Krim Piroksikam-PEG 6000 4%)

Sampel	Bobot Krim (mg)	Absorban	Kadar terbaca (ppm)	Kadar koreksi (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	% kadar
Basis	50,4	0,0542	0,4751	0	10,08	0
1	50,4	0,9187	10,4918	10,0167	10,08	99,37
	50,4	0,9773	11,1703	10,6952	10,08	106,10
	50,5	0,9721	11,1107	10,6356	10,10	105,30
	Rata-rata					103,59
	SD					3,67
KV					3,55	
2	50,3	0,9279	10,5986	10,1235	10,06	100,63
	50,4	1,0242	11,7144	11,2393	10,08	111,50
	50,3	0,9352	10,6831	10,2080	10,06	101,47
	Rata-rata					104,53
	SD					6,05
KV					5,78	
3	50,4	0,8105	9,2377	8,7626	10,08	86,93
	50,5	0,8470	9,6613	9,1862	10,10	90,95
	50,5	0,8687	9,9125	9,4374	10,10	93,44
	Rata-rata					90,44
	SD					3,28
KV					3,63	

## 4. Hasil Pengukuran Homogenitas Krim D (Krim Piroksikam-PEG 9%)

Sampel	Bobot Krim (mg)	Absorban	Kadar terbaca (ppm)	Kadar koreksi (ppm)	Kadar teoritis (ppm)	% kadar
Basis	50,4	0,0542	0,4751	0	10,08	0
1	50,4	0,9187	10,4918	10,0167	10,08	99,37
	50,4	0,9773	11,1703	10,6952	10,08	106,10
	50,5	0,9721	11,1107	10,6356	10,10	105,30
	Rata-rata					103,59
	SD					3,67
KV					3,55	
2	50,3	0,9279	10,5986	10,1235	10,06	100,63
	50,4	1,0242	11,7144	11,2393	10,08	111,50
	50,3	0,9352	10,6831	10,2080	10,06	101,47
	Rata-rata					104,53
	SD					6,05
KV					5,78	
3	50,4	0,8105	9,2377	8,7626	10,08	86,93
	50,5	0,8470	9,6613	9,1862	10,10	90,95
	50,5	0,8687	9,9125	9,4374	10,10	93,44
	Rata-rata					90,44
	SD					3,28
KV					3,63	

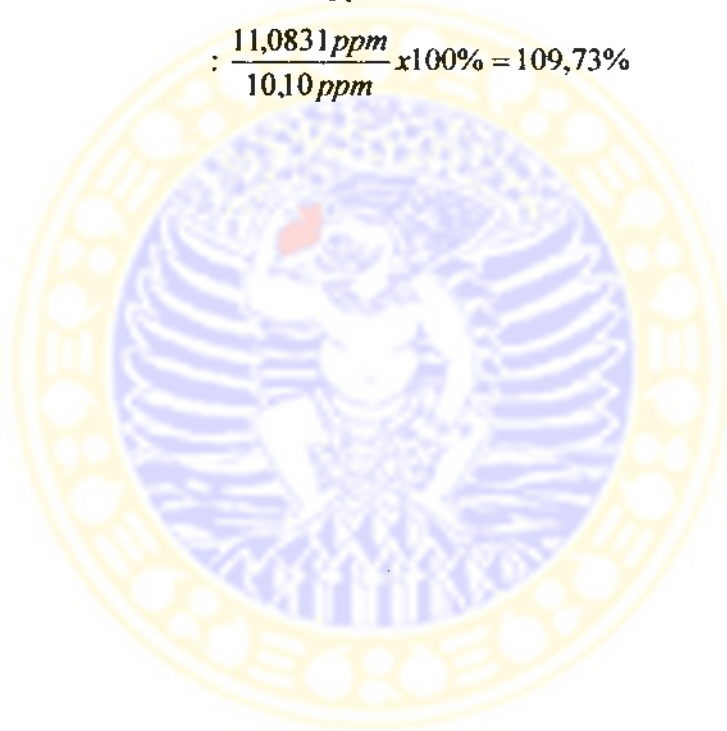
**Contoh Cara Penghitungan Uji Homogenitas :****Replikasi 1.1 sediaan krim A**

**Kadar awal : penimbangan awal 50,5 mg sediaan yang setara dengan 0,505 mg piroksikam ditambah metanol 10 ml kemudian diultrasonik selama 5 menit, kemudian dipipet 2 ml dan diadkan dalam labu ukur 10,0 ml jadi :**

$$\frac{0,505\text{mg}}{10\text{ml}} = 50,5 \text{ ppm} \rightarrow \text{dipipet } \frac{2,0\text{ml}}{10,0\text{ml}} \times 50,5 \text{ ppm} = 10,10 \text{ ppm}$$

**Absorban pada replikasi 1.1 : 0,9566****Kadar koreksi : 11,0831 ppm**

$$\% \text{ kadar} : \frac{11,0831 \text{ ppm}}{10,10 \text{ ppm}} \times 100\% = 109,73\%$$



## LAMPIRAN 6

**Hasil Absorban Basis *Vanishing Cream***

Waktu (menit)	Absorban			
	1	2	3	Rata-rata
0	0,0045	0,0046	0,0041	0,0044
5	0,0110	0,0112	0,0112	0,0113
10	0,0158	0,0160	0,0159	0,0159
20	0,0184	0,0186	0,0179	0,0183
30	0,0230	0,0239	0,0239	0,0236
45	0,0310	0,0320	0,0318	0,0316
60	0,0351	0,0365	0,0364	0,0360
90	0,0380	0,0399	0,0389	0,0389
120	0,0445	0,0447	0,0446	0,0446
150	0,0447	0,0450	0,0450	0,0448
180	0,0462	0,0468	0,0474	0,0468
210	0,0549	0,0560	0,0545	0,0551
240	0,0580	0,0596	0,0570	0,0582

Contoh cara perhitungan absorban pelepasan piroksikam dari sediaan dengan adanya pengaruh absorban basis *vanishing cream* :

Hasil pengukuran absorban krim piroksikam tanpa PEG replikasi 1 menit ke-10

$$\text{Absorban sediaan} = 0,0486 ; \text{ Absorban basis} = 0,0159$$

$$\text{Maka Absorban piroksikam} = 0,0486 - 0,0159 = 0,0327$$

Perhitungan kadar piroksikam dilakukan dengan cara memasukkan nilai absorban ke persamaan kurva baku.

$$\text{Persamaan regresi linier kurva baku : } y = 0,08631x + 0,01315$$

$$\rightarrow y = 0,08631x + 0,01315$$

$$0,0327 = 0,08631x + 0,01315$$

$$x = \frac{(0,0327 - 0,01315)}{0,08631} = 0,2265$$

Jadi kadar piroksikam = 0,2265  $\mu\text{g/mL}$

## LAMPIRAN 7

## Hasil Uji Pelepasan Piroksikam

## 1. Hasil Pengukuran Kadar Krim Piroksikam Substansi (Krim A) Replikasi 1

Waktu (menit)	$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Absorban	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar (tn-to)	Kadar koreksi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0	0.0172	0,0469	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	2,2361	0.0182	0,0585	0,0116	0,0116	5,8050	0,8212
10	3,1623	0.0327	0,2265	0,1796	0,1797	89,8626	12,7129
20	4,4721	0.0438	0,3551	0,3082	0,3100	155,0063	21,9288
30	5,4772	0.0524	0,4548	0,4079	0,4110	205,4781	29,0691
45	6,7082	0.0550	0,4849	0,4380	0,4421	221,0448	31,2714
60	7,7460	0.0602	0,5451	0,4982	0,5026	251,3245	35,5551
90	9,4868	0.0688	0,6448	0,5979	0,6029	301,4477	42,6460
120	10,9545	0.0782	0,7537	0,7068	0,7128	356,4038	50,4207
150	12,2474	0.0880	0,8672	0,8203	0,8275	413,7254	58,5300
180	13,4164	0.0994	0,9993	0,9524	0,9607	480,3397	67,9540
210	14,4914	0.0998	1,0039	0,9570	0,9666	483,3230	68,3761
240	15,4919	0.1141	1,1696	1,1227	1,1324	566,1938	80,0998

## 2. Hasil Pengukuran Kadar Krim Piroksikam Substansi (Krim A) Replikasi 2

Waktu (menit)	$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Absorban	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar (tn-to)	Kadar koreksi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0	0.0105	-0,0307	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	2,2361	0.0138	0,0075	0,0075	0,0075	3,7655	0,5327
10	3,1623	0.0178	0,0539	0,0539	0,0540	26,9754	3,8162
20	4,4721	0.0324	0,2230	0,2230	0,2236	111,7864	15,8145
30	5,4772	0.049	0,4154	0,4154	0,4176	208,7995	29,5390
45	6,7082	0.0477	0,4003	0,4003	0,4045	202,2386	28,6108
60	7,7460	0.0500	0,4269	0,4269	0,4310	215,4971	30,4865
90	9,4868	0.0609	0,5532	0,5532	0,5575	278,7741	39,4384
120	10,9545	0.0687	0,6436	0,6436	0,6492	324,5929	45,9204
150	12,2474	0.0798	0,7722	0,7722	0,7787	389,3541	55,0822
180	13,4164	0.0919	0,9124	0,9124	0,9202	460,0979	65,0904
210	14,4914	0.0850	0,8325	0,8325	0,8417	420,8332	59,5356
240	15,4919	0.0990	0,9947	0,9947	1,0031	501,5435	70,9537

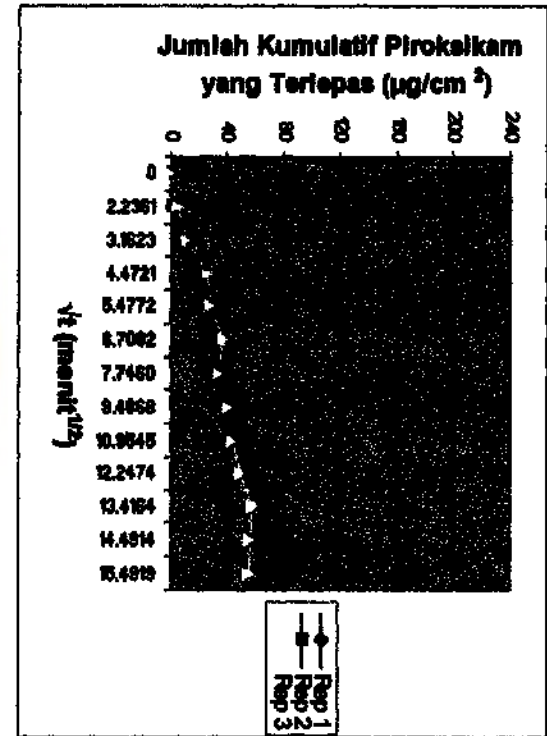
## 3. Hasil Pengukuran Kadar Krim Piroksikam Substansi (Krim A) Replikasi 3

Waktu (menit)	$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Absorban	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar (tn-to)	Kadar koreksi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0	0.0183	0,0597	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	2,2361	0.0231	0,1153	0,0556	0,0556	27,7911	3,9316
10	3,1623	0.0320	0,2184	0,1587	0,1593	79,6273	11,2649
20	4,4721	0.0494	0,4200	0,3603	0,3619	180,9451	25,5984
30	5,4772	0.0529	0,4605	0,4008	0,4045	202,2340	28,6102
45	6,7082	0.0626	0,5729	0,5132	0,5173	258,6397	36,5900
60	7,7460	0.0593	0,5347	0,4750	0,4802	240,0866	33,9652
90	9,4868	0.068	0,6355	0,5758	0,5806	290,3008	41,0691
120	10,9545	0.0707	0,6668	0,6071	0,6129	306,4443	43,3529
150	12,2474	0.0779	0,7502	0,6905	0,6966	348,3158	49,2765
180	13,4164	0.0883	0,8707	0,8110	0,8180	408,9825	57,8590
210	14,4914	0.0856	0,8394	0,7797	0,7879	393,9479	55,7321
240	15,4919	0.0849	0,8313	0,7716	0,7795	389,7424	55,1371





Kurva hubungan antara waktu vs jumlah kumulatif rata-rata piroksikam yang terlepas ke dalam terlepas ke dalam larutan dapar asam klorida pH 1,2 ± 0,05 tiap cm<sup>2</sup> pada suhu 37°C dengan kecepatan 100 rpm dari Sediaan Krim A



4. Hasil Pengukuran Kadar Krim Piroksikam dengan PEG 6000 1% (Krim B)  
Replikasi 1

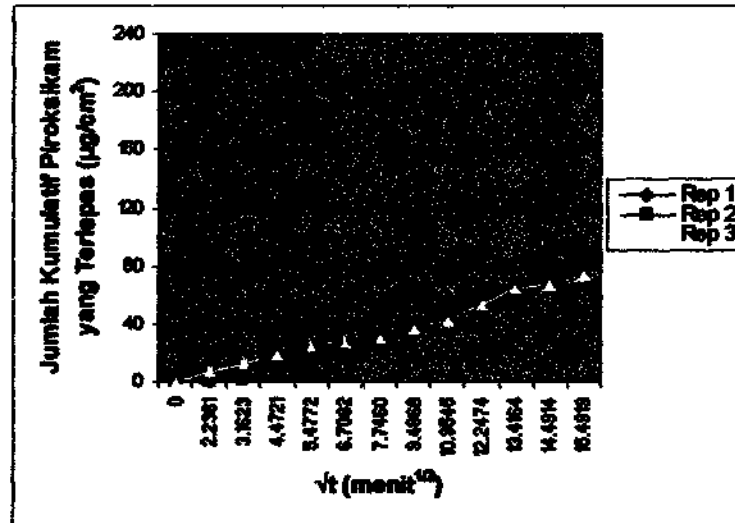
Waktu (menit)	$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Absorban	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar (tn-to)	Kadar koreksi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0	0,0103	-0,0330	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	2,2361	0,0130	-0,0017	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
10	3,1623	0,0223	0,1060	0,1060	0,1060	53,0066	7,4989
20	4,4721	0,0377	0,2844	0,2844	0,2855	142,7500	20,1949
30	5,4772	0,0409	0,3215	0,3215	0,3244	162,1852	22,9445
45	6,7082	0,0448	0,3667	0,3667	0,3699	184,9726	26,1682
60	7,7460	0,0503	0,4304	0,4304	0,4341	217,0623	30,7080
90	9,4868	0,0617	0,5625	0,5625	0,5668	283,4242	40,0962
120	10,9545	0,0720	0,6818	0,6818	0,6875	343,7565	48,6315
150	12,2474	0,0850	0,8325	0,8325	0,8393	419,6698	59,3710
180	13,4164	0,0926	0,9205	0,9205	0,9289	464,4562	65,7070
210	14,4914	0,1056	1,0711	1,0711	1,0804	540,2140	76,4245
240	15,4919	0,1153	1,1835	1,1835	1,1943	597,1644	84,4813

5. Hasil Pengukuran Kadar Krim Piroksikam dengan PEG 6000 1% (Krim B)  
Replikasi 2

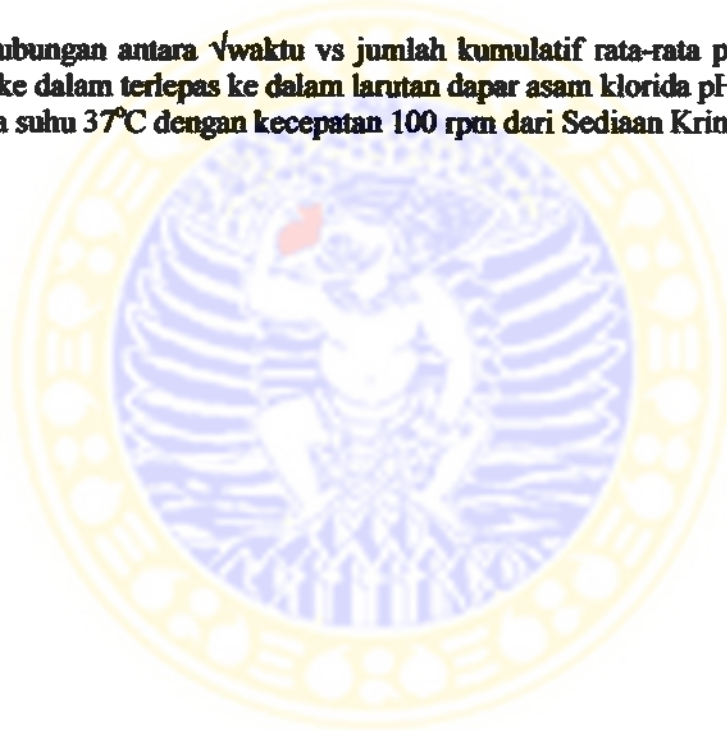
Waktu (menit)	$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Absorban	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar (tn-to)	Kadar koreksi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0	0,0092	-0,0458	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	2,2361	0,0116	-0,0180	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
10	3,1623	0,0142	0,0122	0,0122	0,0122	6,0827	0,8605
20	4,4721	0,0285	0,1778	0,1778	0,1780	88,9845	12,5887
30	5,4772	0,0338	0,2393	0,2393	0,2410	120,5168	17,0496
45	6,7082	0,0366	0,2717	0,2717	0,2741	137,0527	19,3889
60	7,7460	0,0424	0,3389	0,3389	0,3416	170,8179	24,1657
90	9,4868	0,0594	0,5359	0,5359	0,5393	269,6377	38,1458
120	10,9545	0,0676	0,6309	0,6309	0,6363	318,1291	45,0060
150	12,2474	0,0731	0,6946	0,6946	0,7010	350,4759	49,5821
180	13,4164	0,0830	0,8093	0,8093	0,8163	408,1508	57,7414
210	14,4914	0,0956	0,9553	0,9553	0,9634	481,7203	68,1493
240	15,4919	0,1036	1,0480	1,0480	1,0576	528,8005	74,8098

6. Hasil Pengukuran Kadar Krim Piroksikam dengan PEG 6000 1% (Krim B)  
Replikasi 3

Waktu (menit)	$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Absorban	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar (tn-to)	Kadar koreksi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0	0,0094	-0,0434	0,0000	0,0000	0,0000	cccc
5	2,2361	0,0212	0,0933	0,0933	0,0933	46,6342	6,5974
10	3,1623	0,0278	0,1697	0,1697	0,1707	85,3348	12,0724
20	4,4721	0,0360	0,2647	0,2647	0,2665	133,2250	18,8474
30	5,4772	0,0435	0,3516	0,3516	0,3543	177,1520	25,0618
45	6,7082	0,0455	0,3748	0,3748	0,3784	189,1774	26,7631
60	7,7460	0,0493	0,4188	0,4188	0,4226	211,3113	29,8944
90	9,4868	0,0581	0,5208	0,5208	0,5250	262,5117	37,1377
120	10,9545	0,0650	0,6007	0,6007	0,6060	302,9959	42,8650
150	12,2474	0,0771	0,7409	0,7409	0,7470	373,4969	52,8389
180	13,4164	0,0904	0,8950	0,8950	0,9025	451,2497	63,8386
210	14,4914	0,0941	0,9379	0,9379	0,9469	473,4616	66,9810
240	15,4919	0,1035	1,0468	1,0468	1,0563	528,1386	74,7162



Kurva hubungan antara  $\sqrt{t}$  waktu vs jumlah kumulatif rata-rata piroksikam yang terlepas ke dalam larutan dalam asam klorida pH  $1,2 \pm 0,05$  tiap  $\text{cm}^2$  pada suhu  $37^\circ\text{C}$  dengan kecepatan 100 rpm dari Sediaan Krim B



## 7. Hasil Pengukuran Kadar Krim Piroksikam dengan PEG 6000 4% (Krim C)

## Replikasi 1

Waktu (menit)	$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Absorban	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar (tn-to)	Kadar koreksi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0	0,0069	-0,0724	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	2,2361	0,0134	0,0029	0,0029	0,0029	1,4483	0,2049
10	3,1623	0,0187	0,0643	0,0643	0,0643	32,1660	4,5506
20	4,4721	0,0277	0,1686	0,1686	0,1692	84,6109	11,9700
30	5,4772	0,0347	0,2497	0,2497	0,2514	125,6868	17,7810
45	6,7082	0,0482	0,4061	0,4061	0,4086	204,3040	28,9030
60	7,7460	0,0553	0,4884	0,4884	0,4924	246,2210	34,8331
90	9,4868	0,0784	0,7560	0,7560	0,7609	380,4601	53,8240
120	10,9545	0,0912	0,9043	0,9043	0,9119	455,9538	64,5041
150	12,2474	0,1051	1,0653	1,0653	1,0745	537,2325	76,0027
180	13,4164	0,1202	1,2403	1,2403	1,2510	625,5206	88,4929
210	14,4914	0,1233	1,2762	1,2762	1,2887	644,3620	91,1584
240	15,4919	0,1366	1,4303	1,4303	1,4432	721,5983	102,0850

## 8. Hasil Pengukuran Kadar Krim Piroksikam dengan PEG 6000 4% (Krim C)

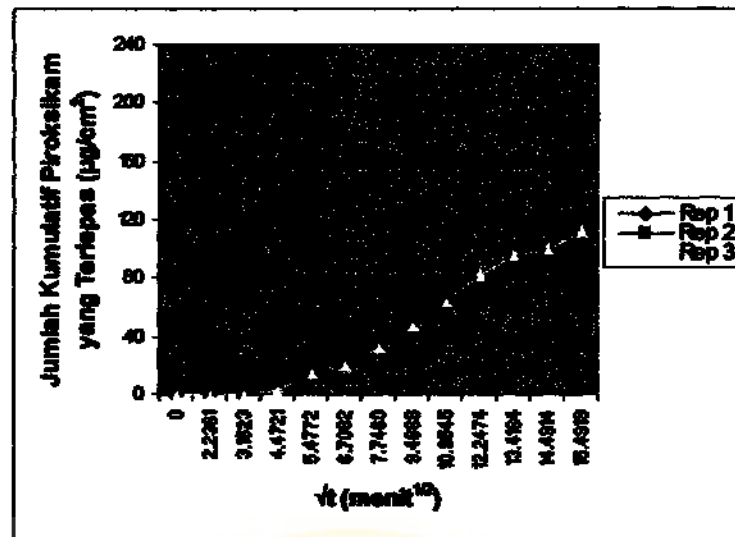
## Replikasi 2

Waktu (menit)	$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Absorban	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar (tn-to)	Kadar koreksi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0	-0,0024	-0,1802	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	2,2361	-0,0054	-0,2149	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
10	3,1623	0,0136	0,0052	0,0052	0,0052	2,6069	0,3688
20	4,4721	0,0236	0,1211	0,1211	0,1211	60,5637	8,5680
30	5,4772	0,0303	0,1987	0,1987	0,1999	99,9568	14,1410
45	6,7082	0,0398	0,3088	0,3088	0,3108	155,3849	21,9824
60	7,7460	0,0549	0,4837	0,4837	0,4868	243,4146	34,4360
90	9,4868	0,0732	0,6957	0,6957	0,7006	350,3081	49,5583
120	10,9545	0,0861	0,8452	0,8452	0,8522	426,1076	60,2818
150	12,2474	0,1044	1,0572	1,0572	1,0658	532,8788	75,3868
180	13,4164	0,1234	1,2774	1,2774	1,2880	644,0149	91,1093
210	14,4914	0,1296	1,3492	1,3492	1,3621	681,0433	96,3477
240	15,4919	0,1400	1,4697	1,4697	1,4833	741,6616	104,9234

## 9. Hasil Pengukuran Kadar Krim Piroksikam dengan PEG 6000 4% (Krim C)

## Replikasi 3

Waktu (menit)	$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Absorban	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar (tn-to)	Kadar koreksi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0	-0,0122	-0,2937	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	2,2361	-0,0079	-0,2439	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
10	3,1623	0,0139	0,0087	0,0087	0,0087	4,3448	0,6147
20	4,4721	0,0167	0,0411	0,0411	0,0412	20,6089	2,9155
30	5,4772	0,0311	0,2080	0,2080	0,2084	104,1917	14,7401
45	6,7082	0,0382	0,2902	0,2902	0,2923	146,1584	20,6771
60	7,7460	0,0520	0,4501	0,4501	0,4530	226,5224	32,0463
90	9,4868	0,0717	0,6784	0,6784	0,6829	341,4496	48,3051
120	10,9545	0,0909	0,9008	0,9008	0,9077	453,8258	64,2031
150	12,2474	0,1129	1,1557	1,1557	1,1648	582,3971	82,3921
180	13,4164	0,1279	1,3295	1,3295	1,3412	670,5789	94,8673
210	14,4914	0,1338	1,3979	1,3979	1,4113	705,6399	99,8274
240	15,4919	0,1476	1,5578	1,5578	1,5719	785,9349	111,1868



Kurva hubungan antara  $\sqrt{t}$  waktu vs jumlah kumulatif rata-rata piroksikam yang terlepas ke dalam larutan dapar asam klorida pH  $1,2 \pm 0,05$  tiap  $\text{cm}^2$  pada suhu  $37^\circ\text{C}$  dengan kecepatan 100 rpm dari Sediaan Krim C

## 10. Hasil Pengukuran Kadar Krim Piroksikam dengan PEG 6000 9% (Krim D)

## Replikasi 1

Waktu (menit)	$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Absorban	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar (tn-to)	Kadar koreksi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0	0,0056	-0,0875	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	2,2361	0,0144	0,0145	0,0145	0,0145	7,2413	1,0244
10	3,1623	0,0180	0,0562	0,0562	0,0563	28,1688	3,9851
20	4,4721	0,0382	0,2902	0,2902	0,2908	145,3981	20,5696
30	5,4772	0,0518	0,4478	0,4478	0,4507	225,3562	31,8813
45	6,7082	0,0702	0,6610	0,6610	0,6655	332,7483	47,0741
60	7,7460	0,0884	0,8719	0,8719	0,8785	439,2561	62,1419
90	9,4868	0,1251	1,2971	1,2971	1,3059	652,9269	92,3700
120	10,9545	0,1464	1,5439	1,5439	1,5569	778,4560	110,1287
150	12,2474	0,1756	1,8822	1,8822	1,8977	948,8690	134,2372
180	13,4164	0,2013	2,1799	2,1799	2,1989	1099,4551	155,5407
210	14,4914	0,2205	2,4024	2,4024	2,4244	1212,1879	171,4891
240	15,4919	0,2722	3,0014	3,0014	3,0256	1512,8170	214,0193

## 11. Hasil Pengukuran Kadar Krim Piroksikam dengan PEG 6000 9% (Krim D)

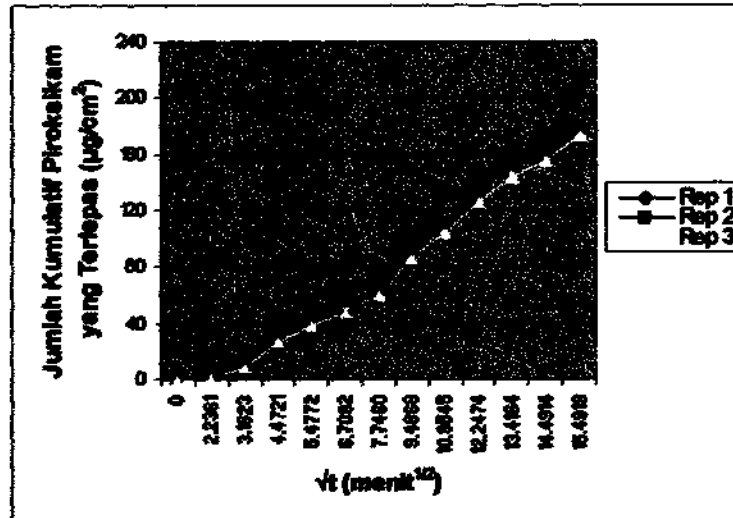
## Replikasi 2

Waktu (menit)	$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Absorban	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar (tn-to)	Kadar koreksi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0	0,0162	0,0353	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	2,2361	0,0278	0,1697	0,1344	0,1344	67,2000	9,5068
10	3,1623	0,0433	0,3495	0,3142	0,3155	157,7720	22,3201
20	4,4721	0,0712	0,6731	0,6378	0,6410	320,4777	45,3382
30	5,4772	0,0919	0,9127	0,8774	0,8838	441,9048	62,5166
45	6,7082	0,1170	1,2032	1,1679	1,1767	588,3690	83,2370
60	7,7460	0,1394	1,4629	1,4276	1,4394	719,6837	101,8142
90	9,4868	0,1696	1,8130	1,7777	1,7921	896,0468	126,7644
120	10,9545	0,2175	2,3670	2,3317	2,3496	1174,8105	166,2013
150	12,2474	0,2274	2,4828	2,4475	2,4710	1235,4981	174,7868
180	13,4164	0,2529	2,7776	2,7423	2,7670	1383,5050	195,7255
210	14,4914	0,2643	2,9101	2,8748	2,9025	1451,2350	205,3073
240	15,4919	0,2886	3,1909	3,1556	3,1846	1592,3124	225,2656

## 12. Hasil Pengukuran Kadar Krim Piroksikam dengan PEG 6000 9% (Krim D)

## Replikasi 3

Waktu (menit)	$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Absorban	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar (tn-to)	Kadar koreksi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0	0,0110	-0,0249	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	2,2361	0,0141	0,0110	0,0110	0,0110	5,5034	0,7786
10	3,1623	0,0230	0,1141	0,1141	0,1142	57,1168	8,0804
20	4,4721	0,0454	0,3737	0,3737	0,3748	187,3977	26,5113
30	5,4772	0,0587	0,5277	0,5277	0,5315	265,7484	37,5956
45	6,7082	0,0715	0,6761	0,6761	0,6814	340,6832	48,1967
60	7,7460	0,0872	0,8580	0,8580	0,8648	432,3838	61,1696
90	9,4868	0,1180	1,2148	1,2148	1,2235	611,7274	86,5415
120	10,9545	0,1396	1,4651	1,4651	1,4773	738,6512	104,4975
150	12,2474	0,1657	1,7675	1,7675	1,7822	891,1196	126,0673
180	13,4164	0,1871	2,0154	2,0154	2,0332	1016,6160	143,8214
210	14,4914	0,2007	2,1730	2,1730	2,1933	1096,6567	155,1448
240	15,4919	0,2224	2,4244	2,4244	2,4463	1223,1668	173,0423



Kurva hubungan antara  $\sqrt{t}$  waktu vs jumlah kumulatif rata-rata piroksikam yang terlepas ke dalam larutan dapar asam klorida pH  $1,2 \pm 0,05$  tiap  $\text{cm}^2$  pada suhu  $37^\circ\text{C}$  dengan kecepatan 100 rpm dari Sediaan Krim D

## 13. Jumlah kumulatif Rata-rata Krim Piroksikam Substansi (Krim A)

Waktu (menit)	$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Jumlah kumulatif yang terlepas per satuan luas membran ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
		Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata
0	0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000 $\pm$ 0,00
5	2,2361	0,8212	0,5327	3,9316	1,7619 $\pm$ 1,88
10	3,1623	12,7129	3,8162	11,2649	9,2647 $\pm$ 4,77
20	4,4721	21,9288	15,8145	25,5984	21,1139 $\pm$ 4,94
30	5,4772	29,0691	29,5390	28,6102	29,0728 $\pm$ 0,46
45	6,7082	31,2714	28,6108	36,5900	32,1574 $\pm$ 4,06
60	7,7460	35,5551	30,4865	33,9652	33,3356 $\pm$ 2,59
90	9,4868	42,6460	39,4384	41,0691	41,0512 $\pm$ 1,60
120	10,9545	50,4207	45,9204	43,3529	46,5647 $\pm$ 3,58
150	12,2474	58,5300	55,0822	49,2765	54,2962 $\pm$ 4,68
180	13,4164	67,9540	65,0904	57,8590	63,6345 $\pm$ 5,20
210	14,4914	68,3761	59,5356	55,7321	61,2146 $\pm$ 6,49
240	15,4919	80,0998	70,9537	55,1371	68,7302 $\pm$ 12,63

## 14. Jumlah kumulatif Rata-rata Krim Piroksikam dengan PEG 6000 1% (Krim B)

Waktu (menit)	$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Jumlah kumulatif yang terlepas per satuan luas membran ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
		Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000 $\pm$ 0,00
5	2,2361	0,0000	0,5327	6,5974	2,1991 $\pm$ 3,81
10	3,1623	7,4989	3,8162	12,0724	6,8106 $\pm$ 5,64
20	4,4721	20,1949	15,8145	18,8474	17,2104 $\pm$ 4,06
30	5,4772	22,9445	29,5390	25,0618	21,6853 $\pm$ 4,15
45	6,7082	26,1682	28,6108	26,7631	24,1067 $\pm$ 4,10
60	7,7460	30,7080	30,4865	29,8944	28,2560 $\pm$ 3,57
90	9,4868	40,0962	39,4384	37,1377	38,4599 $\pm$ 1,50
120	10,9545	48,6315	45,9204	42,8650	45,5008 $\pm$ 2,91
150	12,2474	59,3710	55,0822	52,8389	53,9306 $\pm$ 4,98
180	13,4164	65,7070	65,0904	63,8386	62,4290 $\pm$ 4,17
210	14,4914	76,4245	59,5356	66,9810	70,5183 $\pm$ 5,15
240	15,4919	84,4813	70,9537	74,7162	78,0024 $\pm$ 5,61



## 15. Jumlah kumulatif Rata-rata Krim Piroksikam dengan PEG 6000 4% (Krim C)

Waktu (menit)	$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Jumlah kumulatif yang terlepas per satuan luas membran ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
		Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000 $\pm$ 0,00
5	2,2361	0,2049	0,0000	0,0000	0,0683 $\pm$ 0,12
10	3,1623	4,5506	0,3688	0,6147	1,8447 $\pm$ 2,35
20	4,4721	11,9700	8,5680	2,9155	7,8178 $\pm$ 4,57
30	5,4772	17,7810	14,1410	14,7401	15,5540 $\pm$ 1,95
45	6,7082	28,9030	21,9824	20,6771	23,8542 $\pm$ 4,42
60	7,7460	34,8331	34,4360	32,0463	33,7718 $\pm$ 1,51
90	9,4868	53,8240	49,5583	48,3051	50,5625 $\pm$ 2,89
120	10,9545	64,5041	60,2818	64,2031	62,9963 $\pm$ 2,36
150	12,2474	76,0027	75,3868	82,3921	77,9272 $\pm$ 3,88
180	13,4164	88,4929	91,1093	94,8673	91,4898 $\pm$ 3,20
210	14,4914	91,1584	96,3477	99,8274	95,7778 $\pm$ 4,36
240	15,4919	102,0850	104,9234	111,1868	106,0651 $\pm$ 4,66

## 16. Jumlah kumulatif Rata-rata Krim Piroksikam dengan PEG 6000 9% (Krim D)

Waktu (menit)	$\sqrt{t}$ (menit) <sup>1/2</sup>	Jumlah kumulatif yang terlepas per satuan luas membran ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
		Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata
0	0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000 $\pm$ 0,00
5	2,2361	1,0244	9,5068	0,7786	1,5162 $\pm$ 1,07
10	3,1623	3,9851	22,3201	8,0804	7,9238 $\pm$ 3,86
20	4,4721	20,5696	45,3382	26,5113	26,5917 $\pm$ 6,06
30	5,4772	31,8813	62,5166	37,5956	38,3340 $\pm$ 6,85
45	6,7082	47,0741	83,2370	48,1967	51,6462 $\pm$ 6,97
60	7,7460	62,1419	101,8142	61,1696	65,9575 $\pm$ 7,47
90	9,4868	92,3700	126,7644	86,5415	91,9984 $\pm$ 5,28
120	10,9545	110,1287	166,2013	104,4975	115,5067 $\pm$ 14,47
150	12,2474	134,2372	174,7868	126,0673	133,4987 $\pm$ 7,09
180	13,4164	155,5407	195,7255	143,8214	152,9654 $\pm$ 8,17
210	14,4914	171,4891	205,3073	155,1448	162,9674 $\pm$ 8,19
240	15,4919	214,0193	225,2656	173,0423	188,9105 $\pm$ 22,00

Contoh Cara Perhitungan Jumlah Kumulatif Piroksikam yang Terlepas :

Hasil pengukuran kadar piroksikam krim D replikasi 3

Menit ke-10

$$\begin{aligned} \text{Kadar koreksi} &= \text{kadar terbaca menit ke-10} + \left[ \frac{5\text{ml}}{500\text{ml}} \times \text{kadar koreksi menit ke-5} \right] \\ &= 0,2735 \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

$$\text{Kadar dalam 500ml} = 0,2735 \mu\text{g/mL} \times 500 \text{ ml} = 136,7295 \mu\text{g}$$

$$\text{Jumlah kumulatif} = \frac{136,7295 \mu\text{g}}{7,0686\text{cm}^2} = 19,3432 \mu\text{g/cm}^2$$



**LAMPIRAN 8****1. Hasil Perhitungan ANOVA Satu Arah terhadap pH Sediaan****Test of Homogeneity of Variances**

pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4,356	3	8	,043

**ANOVA**

pH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,312	3	,104	20,087	,000
Within Groups	,041	8	,005		
Total	,354	11			

**Post Hoc Tests****Multiple Comparisons**

Dependent Variable: pH  
Tukey HSD

(I) 4	(J) 4	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
substansi	PEG 1%	,07000	,05878	,649	-,1182	,2582
	PEG 4%	,20333(*)	,05878	,035	,0151	,3916
	PEG 9%	,42333(*)	,05878	,000	,2351	,6116
PEG 1%	substansi	-,07000	,05878	,649	-,2582	,1182
PEG 4%	PEG 4%	,13333	,05878	,185	-,0549	,3216
	PEG 9%	,35333(*)	,05878	,001	,1651	,5416
	substansi	-,20333(*)	,05878	,035	-,3916	-,0151
PEG 9%	PEG 1%	-,13333	,05878	,185	-,3216	,0549
	PEG 9%	,22000(*)	,05878	,024	,0318	,4082
	substansi	-,42333(*)	,05878	,000	-,6116	-,2351
	PEG 1%	-,35333(*)	,05878	,001	-,5416	-,1651
	PEG 4%	-,22000(*)	,05878	,024	-,4082	-,0318

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

## Homogeneous Subsets

pH

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
PEG 9%	3	4,0533		
PEG 4%	3		4,2733	
PEG 1%	3		4,4067	4,4067
substansi	3			4,4767
Sig.		1,000	,185	,649

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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



## 2. Hasil Perhitungan ANOVA Satu Arah terhadap Viskositas Sediaan

### Test of Homogeneity of Variances

viskositas

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,978	3	8	,450

### ANOVA

viskositas

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6641,667	3	2213,889	118,074	,000
Within Groups	150,000	8	18,750		
Total	6791,667	11			

### Post Hoc Tests

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: viskositas

Tukey HSD

(I) 4	(J) 4	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
substansi	PEG 1%	8,33333	3,53553	,164	-2,9887	19,6554
	PEG 4%	50,00000(*)	3,53553	,000	38,6780	61,3220
	PEG 9%	51,66667(*)	3,53553	,000	40,3446	62,9887
PEG 1%	substansi	-8,33333	3,53553	,164	-19,6554	2,9887
	PEG 4%	41,66667(*)	3,53553	,000	30,3446	52,9887
	PEG 9%	43,33333(*)	3,53553	,000	32,0113	54,6554
PEG 4%	substansi	-50,00000(*)	3,53553	,000	-61,3220	-38,6780
	PEG 1%	-41,66667(*)	3,53553	,000	-52,9887	-30,3446
	PEG 9%	1,66667	3,53553	,963	-9,6554	12,9887
PEG 9%	substansi	-51,66667(*)	3,53553	,000	-62,9887	-40,3446
	PEG 1%	-43,33333(*)	3,53553	,000	-54,6554	-32,0113
	PEG 4%	-1,66667	3,53553	,963	-12,9887	9,6554

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

## Homogeneous Subsets

viskositas

Tukey HSD

4	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
PEG 9%	3	85,0000	
PEG 4%	3	86,6667	
PEG 1%	3		128,3333
substansi	3		136,6667
Sig.		,963	,164

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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



### 3. Hasil Perhitungan ANOVA Satu Arah terhadap Fluks Piroksikam

#### Test of Homogeneity of Variances

fluks

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,274	3	8	,842

#### ANOVA

fluks

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	149,142	3	49,714	147,248	,000
Within Groups	2,701	8	,338		
Total	151,843	11			

#### Post Hoc Tests

##### Multiple Comparisons

Dependent Variable: fluks

Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Tanpa PEG	PEG 1%	-,8743667	,4744263	,322	-2,393647	,644913
	PEG 4%	-3,9214000(*)	,4744263	,000	-5,440680	-2,402120
	PEG 9%	-9,0137667(*)	,4744263	,000	-10,533047	-7,494487
PEG 1%	Tanpa PEG	,8743667	,4744263	,322	-,644913	2,393647
	PEG 4%	-3,0470333(*)	,4744263	,001	-4,566313	-1,527753
	PEG 9%	-8,1394000(*)	,4744263	,000	-9,658680	-6,620120
PEG 4%	Tanpa PEG	3,9214000(*)	,4744263	,000	2,402120	5,440680
	PEG 1%	3,0470333(*)	,4744263	,001	1,527753	4,566313
	PEG 9%	-5,0923667(*)	,4744263	,000	-6,611647	-3,573087
PEG 9%	Tanpa PEG	9,0137667(*)	,4744263	,000	7,494487	10,533047
	PEG 1%	8,1394000(*)	,4744263	,000	6,620120	9,658680
	PEG 4%	5,0923667(*)	,4744263	,000	3,573087	6,611647

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

## Homogeneous Subsets

fluks

Tukey HSD

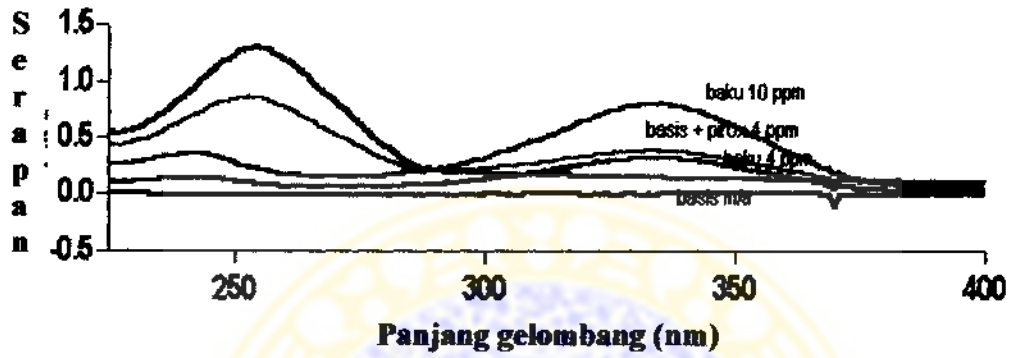
formula	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
Tanpa PEG	3	4,592433		
PEG 1%	3	5,466800		
PEG 4%	3		8,513833	
PEG 9%	3			13,806200
Sig.		,322	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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





**LAMPIRAN 9****Hasil *Scanning* Pengaruh Basis terhadap Panjang Gelombang Maksimum Piroksikam**

LAMPIRAN 10

Sertifikat Analisis Piroksikam

**南通制药总厂检验报告**  
**NANTONG GENERAL PHARMACEUTICAL FACTORY**  
**CERTIFICATE OF ANALYSIS**  
**吡罗昔康**  
**PIROXICAM** *Micronized*

---

Batch No. PK2005004M      Manufacture Date 2005.03.26  
 Quantity 150kg      Report date 2005.03.26  
 Inspection No. 0503026      Expiry Date 2008.03.25

---

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

---

Conclusion: The product meets the requirements of USP 26

Analyst *陈萍*      Supervisor *李金凤*      Chief of Laboratory *李金凤*

## LAMPIRAN 11

Tabel r

DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT	DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT
1	.997	1.000	24	.388	.496
2	.950	.990	25	.381	.487
3	.878	.959	26	.374	.478
4	.811	.917	27	.367	.470
5	.754	.874	28	.361	.463
6	.707	.834	29	.355	.456
7	.666	.798	30	.349	.449
8	.632	.765	35	.325	.418
9	.602	.735	40	.304	.393
10	.576	.708	48	.288	.372
11	.553	.684	50	.273	.354
12	.532	.661	60	.250	.325
13	.514	.641	70	.232	.302
14	.497	.623	80	.217	.283
15	.482	.606	90	.205	.267
16	.468	.590	100	.195	.254
17	.456	.575	125	.174	.228
18	.444	.561	150	.159	.208
19	.433	.549	200	.138	.181
20	.423	.537	300	.113	.148
21	.413	.526	400	.098	.128
22	.404	.515	500	.088	.115
23	.396	.505	1000	.062	.081

## LAMPIRAN 12

(Table J continued)

 $F_{.95}$ 

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