

word ✓  
adlm ✓

-PIROXICAM  
-OLEATES

# SKRIPSI

**DIAH AGUSTIANI SYARIFAH**

**PENGARUH ASAM OLEAT TERHADAP  
KARAKTERISTIK FISIKOKIMIA SEDIAAN  
DAN PENETRASI PIROKSIKAM  
DALAM BASIS GEL HPMC 4000**

FF 20/08

Sya  
P



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

Lembar Pengesahan

**PENGARUH ASAM OLEAT TERHADAP  
KARAKTERISTIK FISIKOKIMIA SEDIAAN  
DAN PENETRASI PIROKSIKAM  
DALAM BASIS GEL HPMC 4000**

**SKRIPSI**

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


Oleh :

**DIAH AGUSTIANI SYARIFAH**  
NIM : 050312646

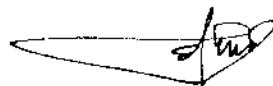
Disetujui Oleh :

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta



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



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

## RINGKASAN

### PENGARUH ASAM OLEAT TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKOKIMIA SEDIAAN DAN PENETRASI PIROKSIKAM DALAM BASIS GEL HPMC 4000

Diah Agustiani Syarifah

Piroksikam merupakan salah satu obat antiinflamasi nonsteroid yang banyak digunakan untuk pengobatan *arthritis rheumatoid*, *osteoarthritis*, *spondylitis ankylosoma* dan penyakit *musculoskeletal* lainnya, memiliki efek antiinflamasi, analgesik dan antipiretik. Piroksikam memiliki permasalahan jika digunakan secara per-oral, parenteral maupun per-rektal sehingga formulasi piroksikam dikembangkan dalam bentuk sediaan topikal. Piroksikam bersifat praktis tidak larut dalam air sehingga ketersediaannya kecil dan menjadi masalah dalam penetrasinya. Salah satu usaha untuk meningkatkan penetrasinya yaitu dengan penambahan *enhancer*. Asam oleat merupakan salah satu asam lemak yang dapat digunakan dalam sediaan topikal.

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan pengaruh penambahan asam oleat sebagai *enhancer* terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dan penetrasi piroksikam (0,5 % b/b) dalam basis gel HPMC 4000 serta menentukan kadar optimal asam oleat sebagai *enhancer* dalam sediaan tersebut. Pada penelitian ini dibuat sediaan piroksikam dalam basis gel HPMC 4000 dengan penambahan asam oleat kadar 0% (kontrol); 0,5% (formula 1); 1,0% (formula 2) dan 1,5% (formula 3).

Evaluasi yang dilakukan meliputi uji karakteristik fisikokimia sediaan (organoleptis, pH dan daya sebar) serta uji penetrasi dengan parameter fluks dan permeabilitas. Data hasil evaluasi kemudian diolah secara statistik dengan metode ANAVA *one way* pada derajat kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ). Bila F hitung > F tabel berarti terdapat perbedaan bermakna antar formula minimal satu pasang data, maka dilanjutkan dengan uji HSD (*Honestly Significant Difference*) untuk melihat data mana yang berbeda bermakna. Uji penetrasi dilakukan menggunakan sel difusi dilengkapi membran *Millipore* 0,45  $\mu\text{m}$  yang diimpregnasi dengan isopropil miristat. Sebagai media disolusi digunakan dapar pH  $1,2 \pm 0,05$ . Kadar piroksikam yang terpenetrasi melewati membran pada selang waktu tertentu diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum piroksikam (336 nm). Sebelum dilakukan evaluasi terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan homogenitas sediaan.

Berdasarkan hasil pemeriksaan homogenitas dan reproduibilitas sediaan diperoleh seluruh harga persen KV rerata kadar piroksikam antar cuplikan dalam satu sediaan dan antar replikasi dalam satu formula <6% sehingga memenuhi persyaratan yang ditentukan. Jadi dapat disimpulkan bahwa sediaan yang dibuat telah homogen dan reproduibel.

Uji karakteristik fisikokimia diawali dengan pemeriksaan organoleptis sediaan. Hasil menunjukkan bahwa penambahan asam oleat mempengaruhi konsistensi sediaan menjadi lebih encer dan memiliki bau khas asam oleat. Pada pemeriksaan pH diperoleh hasil rerata pH  $\pm$  SD kontrol sebesar  $5,02 \pm 0,02$ , formula 1 sebesar  $3,79 \pm 0,03$ , formula 2 sebesar  $3,67 \pm 0,02$  dan formula 3 sebesar  $3,55 \pm 0,02$ . Berdasarkan uji statistik dapat disimpulkan bahwa penambahan asam oleat mengakibatkan pH sediaan makin menurun. Berdasarkan hasil pengukuran daya sebar diperoleh harga kemampuan dan kapasitas

penyebaran. Harga rerata kemampuan penyebaran  $\pm$  SD sediaan kontrol sebesar  $0,2598 \pm 0,01$  mm/g; formula 1 sebesar  $0,2481 \pm 0,00$  mm/g; formula 2 sebesar  $0,2542 \pm 0,01$  mm/g dan formula 3 sebesar  $0,2453 \pm 0,01$  mm/g. Sedangkan harga rerata kapasitas penyebaran  $\pm$  SD sediaan kontrol sebesar  $83,67 \pm 0,58$  mm; formula 1 sebesar  $85,67 \pm 0,58$  mm; formula 2 sebesar  $86,67 \pm 0,58$  mm dan formula 3 sebesar  $89,33 \pm 1,15$  mm. Berdasarkan uji statistik dapat disimpulkan bahwa peningkatan kadar asam oleat mengakibatkan peningkatan kapasitas penyebaran sediaan bila dibandingkan dengan kontrol. Perbedaan kadar asam oleat antara formula 1 (0,5%) dengan formula 2 (1,0%) tidak mempengaruhi kapasitas penyebaran sediaan. Akan tetapi perbedaan kadar asam oleat antara formula 1 (0,5%) dengan formula 3 (1,5%) dan antara formula 2 (1,0%) dengan formula 3 (1,5%) mempengaruhi kapasitas penyebaran sediaan. Namun penambahan asam oleat dengan kadar 0,5%; 1,0% dan 1,5% tidak berpengaruh terhadap kemampuan penyebaran sediaan.

Pada uji penetrasi diperoleh hasil harga rerata fluks sediaan kontrol sebesar  $0,4947 \pm 0,05$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ , formula 1 sebesar  $0,4937 \pm 0,04$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ , formula 2 sebesar  $0,7121 \pm 0,01$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$  dan formula 3 sebesar  $0,5879 \pm 0,02$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ . Sedangkan harga rerata permeabilitas membran  $\pm$  SD kontrol sebesar  $9,79 \times 10^{-5} \pm 9,98 \times 10^{-6}$  cm/menit, formula 1 sebesar  $9,54 \times 10^{-5} \pm 6,84 \times 10^{-6}$  cm/menit, formula 2 sebesar  $1,40 \times 10^{-4} \pm 1,16 \times 10^{-6}$  cm/menit dan formula 3 sebesar  $1,16 \times 10^{-4} \pm 3,01 \times 10^{-6}$  cm/menit. Berdasarkan uji statistik dapat disimpulkan bahwa penambahan asam oleat dengan kadar 1,0% (formula 2) dan 1,5% (formula 3) meningkatkan fluks dan permeabilitas. Penambahan asam oleat pada formula 3 mengakibatkan penurunan fluks dan permeabilitas dibanding formula 2, tetapi masih di atas kontrol dan formula 1. Sedangkan penambahan asam oleat dengan kadar 0,5% (formula 1) belum mempengaruhi harga fluks piroksikam. Peningkatan fluks dan permeabilitas optimal dicapai pada penambahan asam oleat kadar 1,0%.

Berdasarkan penelitian ini, jika dibandingkan dengan kontrol, penambahan asam oleat dengan kadar 0,5%; 1,0% dan 1,5% b/b berpengaruh terhadap karakteristik fisikokimia sediaan (konsistensi, bau, pH dan kapasitas penyebaran) gel piroksikam. Sedangkan kadar optimal asam oleat yang dapat meningkatkan penetrasi piroksikam yaitu kadar 1,0 % dengan peningkatan fluks sebesar 43,95% dan permeabilitas sebesar 42,70%.

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF OLEIC ACID ON PHYSICOCHEMICAL CHARACTERISTICS AND PENETRATION OF PIROXICAM IN HPMC 4000 GEL BASE

The effect of oleic acid concentrations (0,5%; 1,0% and 1,5% w/w) in HPMC 4000 gel base were studied. The physicochemical characteristics and penetration of gel formulations were evaluated. The evaluation included physicochemical test (organoleptic, pH, ability and capability of spread) and penetration test. All data evaluated based on one way ANAVA and continued with HSD test.

The result of physicochemical test showed that the addition of oleic acid (0,5%; 1,0% and 1,5% w/w) had effect on the consistency, odor, decreased pH and increased in the capability of spread, but had no effect on the ability of spread. The evaluation of penetration through 0,45  $\mu\text{m}$  Millipore membrane impregnated with isopropyl myristate was determined using a diffusion cell and buffer solution pH  $1,2 \pm 0,05$ ; temperature  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  during 6 hours. The result showed that the 1,0 and 1,5% concentration of oleic acid increased flux and permeability of piroxicam gel. The addition of 1,0 % of oleic acid increased flux and permeability optimally.

Keywords : HPMC 4000 gel base, oleic acid, penetration, physicochemical characteristic, piroxicam.

*Kehidupan adalah kekayaan  
pengalaman...*

*Sebuah perguruan tinggi yang  
mengajarkan banyak pengetahuan...*

*Dan gudang yang menyimpan banyak  
sekali formula-formula...*

*Setiap hariku kudapat pelajaran tentang  
seni kehidupan...*

*Sesungguhnya, kehidupan adalah berkah  
Allah SWT bagi kaum yang mau  
berpikir...*



## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb

Alhamdulillah segala puji hanya bagi Allah SWT. Shalawat dan salam kepada Nabi Muhammad SAW. Penulis bersyukur atas rahmat Allah SWT, akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Asam Oleat terhadap Karakteristik Fisikokimia Sediaan dan Penetrasi Piroksikam dalam Basis Gel HPMC 4000”** untuk mencapai gelar sarjana farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Penyelesaian skripsi ini tidak terlepas dari pihak-pihak yang telah memberi bantuan kepada penulis. Oleh karena itu pada kesempatan ini, penulis dengan tulus hati ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. H. Achmad Syahrani, Apt, MS. selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
2. Dra. Tutiek Purwanti, M.Si, Apt selaku dosen pembimbing utama dan Dra. Hj. Esti Hendradi, M.Si, Ph.D, Apt selaku dosen pembimbing serta yang telah berkenan meluangkan waktu dan tenaganya untuk memberikan petunjuk dan bimbingan.
3. Dra. Noorma Rosita, M.Si, Apt dan Dra. Dewi Isadiartuti, M.Si, Apt selaku dosen penguji atas masukan yang telah diberikan untuk menyempurnakan skripsi ini.
4. Dr. Suharjono, Apt, MS selaku dosen wali yang telah membimbing dan memberikan nasehat-nasehat selama ini.
5. Drs. Bambang Widjaja, M.Si, Apt selaku Kepala Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga beserta laboran laboratorium Preskripsi-Formulasi (Pak Joko, Pak Dwi, Pak Munif dan Bu Emi) dan laboran laboratorium Teknologi Farmasi (Bu Ari, Pak Har dan Pak Pri) atas fasilitas dan bantuan yang diberikan sehingga penelitian berjalan dengan lancar.
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat bagi penulis.

7. Drs. H. Qodim Asyhari dan Hj. Qoniah, BA atas segala kasih sayang dan doa yang tak terputus. Semoga Allah SWT memberikan kesempatan untuk terus berbakti kepada keduanya.
8. Mas Heqi, Mbak Yuli, Mbak Bety dan Mas Ari (alm) serta Faiq, Fara dan Lala tercinta yang selalu menjadi pendorong penulis untuk maju dan bersemangat dalam penyelesaian skripsi ini.
9. Tim skripsi gel piroksikam (Alim, Desy dan Felix teman seperjuangan disolusi serta Dini, Asri, Riani dan Senny), terimakasih atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.
10. Teman-teman terdekat ber-13 (Dindun, Rizka, Mitiya, Riri, Fenty, Mia, Memey, Iyoh, Sophie, Tyas, Feni dan Novi), Tita dan seluruh teman-teman angkatan 2003 (terutama NR-B) atas kebersamaan dan keceriaan yang telah diberikan selama duduk di bangku kuliah.
11. Seluruh penghuni Kalidami III/12A (Ega, Widya, Kiky dan Lidya) yang telah menjadi teman saat suka dan duka. Semoga kita bisa tetap menjalin persaudaraan selamanya.
12. Ade Indra Putra atas segala perhatian, kasih sayang dan dukungan yang tiada henti.
13. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu. Terima kasih atas segalanya.

Semoga Allah SWT melimpahkan karunia-Nya sebagai balasan atas kebaikan dan bantuan yang telah diberikan. Atas segala kekurangan dalam penyusunan skripsi ini saya mohon maaf. Tidak ada manusia yang sempurna. Kesempurnaan hanyalah milik Allah SWT semata. Semoga skripsi ini berguna bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Amin.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Surabaya, Agustus 2007

Penulis



## DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBARAN PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
RINGKASAN .....	v
ABSTRACT .....	vii
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Hipotesis.....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Tinjauan Tentang Piroksikam .....	5
2.2. Tinjauan Sediaan Gel .....	6
2.2.1 Definisi Gel .....	6
2.2.2 Karakteristik Gel .....	6
2.2.3 Klasifikasi Gel.....	8
2.2.4 Jenis Basis Gel .....	8
2.2.5 Pembentuk Gel .....	9
2.2.6 Evaluasi Sediaan Gel.....	9
2.3 Penetrasi Perkutanan.....	10
2.3.1 Anatomi Kulit.....	10
2.3.2 Fisiologi Kulit .....	13
2.3.3 Tahapan Penetrasi Perkutanan .....	14
2.3.4 Rute Penetrasi Perkutanan .....	15

2.3.5 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkutannya .....	16
2.3.6 Mekanisme Penetrasi.....	19
2.3.7 Pengaruh <i>Enhancer</i> .....	21
2.4 Tinjauan Bahan Penyusun Formula .....	22
2.4.1 Hidroksipropil Metilselulosa.....	22
2.4.2 Asam Oleat.....	23
2.4.3 Propilenglikol.....	24
2.4.4 Sodium Metabisulfit.....	25
2.5 Metode Uji Penetrasi Perkutannya.....	26
2.5.1 Metode Uji In Vitro.....	26
2.5.2 Metode Uji In Vivo .....	27
BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL .....	28
BAB IV. METODE PENELITIAN .....	31
4.1 Bahan Penelitian .....	31
4.2 Alat-Alat yang Digunakan dalam Penelitian.....	31
4.3 Tahapan Kerja .....	31
4.4 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian .....	31
4.4.1 Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam.....	31
4.4.2 Pemeriksaan Kualitatif Asam Oleat .....	32
4.4.3 Pemeriksaan Kualitatif Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC 4000).....	34
4.5 Penentuan Kurva Baku Piroksikam.....	34
4.5.1 Pembuatan Dapar pH 1,2 (media difusi).....	34
4.5.2 Pembuatan Larutan Baku Induk Piroksikam.....	34
4.5.3 Pembuatan Larutan Baku Kerja Piroksikam .....	34
4.5.4 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	35
4.5.5 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam .....	35
4.6 Formula Sediaan Gel Piroksikam yang Akan Diuji .....	36
4.7 Pembuatan Sediaan Gel Piroksikam .....	36
4.8 Uji Homogenitas Sediaan.....	36
4.9 Pemeriksaan Pengaruh Basis Gel.....	37
4.9 Uji Karakteristik Fisikokimia Sediaan .....	37

4.9.1 Pemeriksaan Organoleptis Sediaan .....	37
4.9.2 Pengukuran pH Sediaan .....	37
4.9.3 Pengukuran Daya Sebar Sediaan.....	37
4.10 Penentuan Laju Penetrasi Piroksikam .....	38
4.10.1 Pembuatan Media Difusi.....	38
4.10.2 Preparasi Membran Penetrasi.....	38
4.10.3 Preparasi Alat Uji Penetrasi .....	38
4.10.4 Preparasi Sel Difusi.....	39
4.10.5 Uji Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel .....	40
4.10.6 Analisa Data .....	40
4.11 Analisis Statistik.....	41
<b>BAB V HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>42</b>
5.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian.....	42
5.1.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam .....	42
5.1.2 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Asam Oleat.....	44
5.1.3 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Hidroksipropil Metilselulosa.....	44
5.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Piroksikam .....	45
5.2.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	45
5.2.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan	
Dapar pH 1,2 .....	46
5.3 Hasil Uji Homogenitas dan Reprodusibilitas Sediaan Gel	
Piroksikam pada Berbagai Formula .....	47
5.4 Hasil Pemeriksaan Pengaruh Serapan Basis Gel.....	48
5.5 Hasil Uji Karakteristik Fisikokimia Sediaan Gel	
Piroksikam pada Berbagai Formula .....	48
5.5.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan Gel Piroksikam	
pada Berbagai Formula .....	49
5.5.2 Hasil Pengukuran pH Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai	
Formula .....	49
5.5.3 Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam pada	
Berbagai Formula.....	50

5.6 Hasil Uji Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel pada Berbagai Formula .....	54
5.6.1 Hasil Perhitungan Jumlah Kumulatif Piroksikam yang Berpenetrasi dari Sediaan Gel pada Berbagai Formula.....	54
5.6.2 Hasil Perhitungan Laju Penetrasi (Fluks) Piroksikam dari Sediaan Gel pada Berbagai Formula.....	59
5.6.3 Hasil Penentuan Permeabilitas Membran pada Berbagai Formula .....	62
BAB VI PEMBAHASAN.....	64
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....	69
DAFTAR PUSTAKA .....	70
LAMPIRAN .....	72

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
IV.1	Komposisi formula sediaan gel piroksikam..... 36
V.1	Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam..... 42
V.2	Hasil pemeriksaan kualitatif asam oleat..... 44
V.3	Hasil pemeriksaan kualitatif HPMC 4000 ..... 45
V.4	Harga serapan piroksikam berbagai kadar dalam larutan dapar pH 1,2 pada panjang gelombang maksimum 336 nm ..... 46
V.5	Hasil uji homogenitas dan reproduibilitas sediaan gel piroksikam pada berbagai formula..... 47
V.6	Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan gel piroksikam pada berbagai formula ..... 49
V.7	Hasil pengukuran pH sediaan gel piroksikam pada berbagai formula ..... 49
V.8	Hasil uji HSD pH sediaan gel piroksikam pada berbagai formula..... 50
V.9	Hasil pengukuran daya sebar sediaan gel piroksikam pada berbagai formula ..... 51
V.10	Hasil perhitungan kemampuan penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula..... 52
V.11	Hasil uji HSD kemampuan penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula..... 52
V.12	Hasil penentuan kapasitas penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula ..... 53
V.13	Hasil uji HSD kapasitas penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula ..... 53
V.14	Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ suhu $37 \pm 0,5^\circ$ C dengan kecepatan pengadukan 100 rpm tiap replikasi pada formula kontrol ..... 54
V.15	Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ suhu $37 \pm 0,5^\circ$ C dengan kecepatan pengadukan 100 rpm tiap replikasi pada formula 1 ..... 55

V.16	Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ suhu $37 \pm 0,5^\circ$ C dengan kecepatan pengadukan 100 rpm tiap replikasi pada formula 1 .....	56
V.17	Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ suhu $37 \pm 0,5^\circ$ C dengan kecepatan pengadukan 100 rpm tiap replikasi pada formula 1 .....	57
V.18	Hasil perhitungan rerata jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ suhu $37 \pm 0,5^\circ$ C dengan kecepatan pengadukan 100 rpm pada berbagai formula .....	58
V.19	Persamaan regresi linier hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) terhadap waktu (menit) pada berbagai formula .....	60
V.20	Harga fluks piroksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ ) yang berpenetrasi dari sediaan gel pada berbagai formula .....	60
V.21	Hasil uji HSD fluks piroksikam pada berbagai formula .....	61
V.22	Harga permeabilitas membran (cm/menit) yang pada berbagai formula .....	62
V.23	Hasil uji HSD permeabilitas membran pada berbagai formula .....	63

Halaman	
2.1	Rumus struktur piroksikam .....
2.2	Penampang anatomi kulit dan apendiks .....
2.3	Skema tahapan penetrasi perkutan .....
2.4	Rute penetrasi perkutan .....
2.5	Profil penetrasi bahan obat yang berdifusi melewati kulit .....
2.6	Rumus struktur hidrokisipropil metilselulosa .....
2.7	Rumus struktur asam oleat .....
3.1	Kerangka konseptual .....
4.1	Skema tahapan kerja .....
4.2	<i>Apparatus 5-paddle Over Disk</i> .....
4.3	Sel Difusi .....
5.1	Hasil pemeriksaan spektra infra merah piroksikam pada bilangan gelombang 400-4000 $\text{cm}^{-1}$ menggunakan <i>FTIR Spectrophotometer</i> Perkin Elmer .....
5.2	Spektra infra merah piroksikam pustaka pada bilangan gelombang 600 - 4.000 $\text{cm}^{-1}$ .....
5.3	Hasil pemeriksaan suhu lebur piroksikam menggunakan alat <i>Differential Thermal Analysis (DTA)</i> .....
5.4	Spektra serapan larutan baku kerja piroksikam 4,08; 6,12 dan 10,20 ppm dalam larutan dapar pH 1,2 $\pm$ 0,05 .....
5.5	Profil kurva baku piroksikam berbagai kadar dalam larutan dapar pH 1,2 $\pm$ 0,05 pada panjang gelombang 336 nm .....
5.6	Hasil <i>scanning</i> penentuan pengaruh serapan basis gel pada panjang gelombang 200-400 nm .....
5.7	Histogram harga pH sediaan gel piroksikam pada berbagai formula .....
5.8	Profil daya sebar sediaan gel piroksikam pada berbagai formula .....
5.9	Histogram kemampuan penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula .....

## DAFTAR GAMBAR

5.10	Histogram kapasitas penyebaran sediaan gel pada berbagai formula.....	53
5.11	Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ suhu $37 \pm 0,5^\circ$ C dengan kecepatan pengadukan 100 rpm vs waktu tiap replikasi pada formula kontrol.....	55
5.12	Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ suhu $37 \pm 0,5^\circ$ C dengan kecepatan pengadukan 100 rpm vs waktu tiap replikasi pada formula 1.....	56
5.13	Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ suhu $37 \pm 0,5^\circ$ C dengan kecepatan pengadukan 100 rpm vs waktu tiap replikasi pada formula 2.....	57
5.14	Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ suhu $37 \pm 0,5^\circ$ C dengan kecepatan pengadukan 100 rpm vs waktu tiap replikasi pada formula 3.....	58
5.15	Kurva hubungan antara waktu (menit) vs jumlah kumulatif rerata ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) piroksikam yang berpenetrasi ke dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ suhu $37 \pm 0,5^\circ$ C dengan kecepatan pengadukan 100 rpm pada berbagai formula.....	59
5.16	Histogram fluks sediaan gel piroksikam pada berbagai formula.....	61
5.17	Histogram permeabilitas membran pada berbagai formula.....	62



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Sertifikat Analisis Piroksikam.....	72
Lampiran 2 Sertifikat Analisis Hidroksipropil Metilselulosa.....	73
Lampiran 3 Hasil Pengukuran Homogenitas dan Reprodusibilitas Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula.....	74
Lampiran 4 Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula .....	77
Lampiran 5 Hasil Uji Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel pada Berbagai Formula.....	79
Lampiran 6 Hasil Uji Statistik pH Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula.....	87
Lampiran 7 Hasil Uji Statistik Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula .....	88
Lampiran 8 Hasil Uji Statistik Fluks Piroksikam pada Berbagai Formula .....	90
Lampiran 9 Hasil Uji Statistik Permeabilitas Membran pada Berbagai Formula .....	91
Lampiran 10 Tabel Distribusi r .....	92
Lampiran 11 Tabel Distribusi F pada $\alpha = 0,05$ .....	93

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Sediaan farmasi yang bermutu adalah yang memenuhi kriteria efektif, stabil, aman dan aseptabel. Untuk mencapai kriteria tersebut, suatu bahan obat diformulasi sedemikian rupa sehingga sediaan mempunyai efek terapeutik sesuai dengan yang diinginkan, dengan efek samping yang minimal. Selain itu perlu diperhatikan juga faktor stabilitas sediaan dan kenyamanan penggunaannya. Dengan membuat suatu rancangan formulasi dan memilih rute pemberian obat yang tepat, maka bioavailabilitas bahan aktif dapat diubah dari absorpsi yang sangat lambat menjadi lebih cepat (Shargel, 1988).

Piroksikam merupakan salah satu obat antiinflamasi nonsteroid yang banyak digunakan untuk pengobatan *arthritis rheumatoid*, *osteoarthritis*, *spondilitis ankilosoma* dan penyakit *musculoskeletal* lainnya, memiliki efek antiinflamasi, analgesik dan antipiretik, dengan kemampuan 20-30 kali lebih tinggi dibandingkan aspirin dan indometasin. Waktu paruh piroksikam yang cukup panjang (35-45jam) memudahkan pemberian piroksikam yang hanya cukup satu kali sehari. Oleh karena itu piroksikam menjadi bahan obat pilihan dalam terapi rematik yang lebih poten dibandingkan dengan fenilbutazon, ibuprofen atau aspirin (Mc.Evoy, 1999).

Pada pemakaian per-oral piroksikam dapat menimbulkan iritasi pada saluran cerna, sedangkan pada pemakaian melalui rektal dapat menyebabkan iritasi pada rektal dan menimbulkan rasa tidak nyaman pada saat digunakan. Selain itu, pada pemakaian parenteral memerlukan tenaga medis dan menyebabkan rasa sakit pada saat penyuntikan. Salah satu alternatif untuk mengatasi hal tersebut adalah dengan memformulasi piroksikam dalam bentuk sediaan topikal semisolid. Sediaan topikal semisolid dapat berbentuk salep, krim, gel, pasta atau bentuk lain yang memiliki konsistensi tertentu (Lachman *et al.*, 1994). Bentuk sediaan topikal semisolid yang banyak dikembangkan untuk formulasi piroksikam adalah bentuk gel. Gel memiliki keuntungan antara lain mudah digunakan, mudah merata jika

dioleskan meski tanpa penekanan serta mudah dibersihkan (Aulton, 1988). Kadar piroksikam yang banyak dipakai dalam sediaan gel sebesar 0,5% b/b(Lund, 1994).

Gel adalah suatu bentuk sediaan semisolid, berupa sistem dispersi terdiri dari partikel-partikel inorganik berukuran kecil atau molekul-molekul organik berukuran besar terpenetrasi oleh cairan (Ansel, 1985). Basis gel yang ideal harus bersifat inert, tidak bereaksi dengan komponen lain dalam formula dan tidak terikat terlalu kuat dengan bahan obat, karena bahan obat harus lepas dari basis sebelum menembus kulit (Martin *et al.*, 1993). Basis gel antara lain berasal dari gom alam (tragakan, akasia, karagen); bahan semi sintetik seperti derivat selulosa (metilselulosa, hidroksipropil metilselulosa); polimer sintetik (carbopol, polyox) dan *clays* (bentonit, vegum) (Cooper and Guns, 1975; Lieberman *et al.*, 1996). Derivat selulosa yang sering dipakai dalam sediaan gel adalah hidroksipropil metilselulosa (HPMC) dengan kadar 1-4 % (Wade and Weller, 1994). Kelebihan dari hidroksipropil metilselulosa adalah mudah didispersikan dalam air, pembuatannya dapat dilakukan pada suhu kamar, tidak memerlukan netralisasi dan pada pemakaiannya dapat menimbulkan rasa lembut, tidak lengket serta tidak menimbulkan iritasi pada kulit (Rowe *et al.*, 2003).

Sediaan topikal dapat memberikan efek farmakologi melalui tahapan mekanisme sebagai berikut, mula-mula bahan aktif harus larut dalam basis kemudian lepas dari basis dan selanjutnya berpenetrasi melalui kulit untuk mencapai tempat aksinya (*site of action*) (Barry, 1983).

Piroksikam memiliki kelarutan dalam air yang sangat kecil, sedangkan proses absorpsi suatu bahan terjadi setelah obat dalam keadaan terlarut (DepKes RI, 1995; Martin *et al.*, 1983). Sifat piroksikam yang kurang larut tersebut menyebabkan ketersediaannya untuk berpenetrasi kecil. Piroksikam merupakan suatu NSAID yang bekerja pada lapisan dermis kulit sehingga bahan obat tersebut harus dapat masuk ke dalam kulit dengan kadar yang cukup untuk dapat memberikan efek terapeutik (Aulton,1988). Salah satu cara untuk meningkatkan penetrasi bahan obat ke dalam kulit adalah dengan penambahan *enhancer* dalam formula sediaan (Mortazavi and Aboofazeli, 2003). *Enhancer* dapat meningkatkan penetrasi obat melalui peningkatan kelarutan bahan obat dalam pembawa dan atau menimbulkan perubahan stratum korneum yang reversibel sehingga permeabilitas

kulit terhadap obat meningkat. *Enhancer* yang dapat digunakan dalam sediaan topikal antara lain *sulphoxides* (dimethylsulphoxide, decylmethylsulphoxide); *pyrrolidones*; asam lemak (asam oleat, asam laurat); surfaktan dan urea. Asam oleat tergolong asam lemak yang dapat digunakan sebagai *enhancer* sediaan topikal. Asam oleat memiliki rantai alkil tidak jenuh cukup panjang ( $C_{18}$ ) yang memiliki mekanisme kerja dengan mengubah fluiditas lipid bilayer pada stratum korneum akibat perubahan konfigurasi sehingga membuka jalan bagi bahan obat dan pada akhirnya meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit (Mortazavi and Aboofazeli, 2003; Williams and Barry, 2003). Penambahan asam oleat (kadar 0,3%; 1,0%; dan 5,0%) sebagai *enhancer* dapat meningkatkan penetrasi piroksikam melalui membran kulit tikus paling baik dibandingkan dengan penambahan *enhancer* isopropil miristat, lesitin atau urea dari sediaan gel (Mortazavi and Aboofazeli, 2003). Asam oleat memiliki keuntungan antara lain efektif pada konsentrasi relatif rendah dibanding *enhancer* isopropil miristat, lesitin dan urea dan dapat bekerja sinergis dengan propilenglikol (Williams and Barry, 2003).

Asam oleat merupakan asam lemak tidak jenuh sehingga mudah teroksidasi dan menjadi tengik. Untuk itu perlu ditambahkan antioksidan sodium metabisulfit (kadar 0,01-1,0% b/b) dalam formula gel piroksikam. Sediaan gel banyak mengandung air sehingga perlu ditambahkan humektan untuk mencegah penguapan air dari sediaan. Propilenglikol merupakan salah satu humektan yang banyak digunakan dalam sediaan topikal dengan kadar  $\approx 15\%$  b/b. Kandungan air yang cukup besar dalam sediaan gel memungkinkan kontaminasi mikroba cukup besar, sehingga dalam formulasi perlu ditambahkan suatu preservatif. Selain sebagai humektan, propilenglikol juga dapat berfungsi sebagai preservatif dengan kadar 15-30% b/b (Rowe *et al.*, 2003).

Pada penelitian ini ingin diketahui pengaruh penambahan asam oleat sebagai *enhancer* (kadar 0,5 %; 1,0 %; 1,5 % b/b) terhadap penetrasi piroksikam dari sediaan gel dengan basis hidroksipropil metilselulosa (3,5% b/b). Dalam formula gel ditambahkan sodium metabisulfit (0,5%) sebagai antioksidan, propilenglikol (20%) sebagai humektan dan preservatif. Uji penetrasi dilakukan secara *in vitro* dalam media dapar pH  $1,2 \pm 0,05$  pada suhu  $37^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$  selama 6 jam dengan

menggunakan membran lipid yang dibuat dari membran *Millipore* 0,45  $\mu\text{m}$  yang diimpregnasi dengan isopropil miristat. Penetapan kadar piroksikam yang terpenetrasi melewati membran dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum piroksikam, kemudian dianalisa profil penetrasi, fluks dan permeabilitasnya. Uji karakteristik fisikokimia sediaan yang dilakukan meliputi pemeriksaan organoleptis (warna, bau dan konsistensi), pengukuran pH dan daya sebar sediaan.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh penambahan asam oleat (0,5%; 1,0%; 1,5% b/b) terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dan penetrasi piroksikam (0,5 % b/b) dalam basis gel HPMC 4000 secara in vitro ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

- (1) Menentukan pengaruh penambahan asam oleat (0,5%; 1,0%; 1,5 % b/b) sebagai *enhancer* terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dan penetrasi piroksikam (0,5 % b/b) dalam basis gel HPMC 4000.
- (2) Menentukan kadar optimal asam oleat sebagai *enhancer* dalam sediaan gel piroksikam (0,5 % b/b) dengan basis gel HPMC 4000.

## 1.4. Hipotesis

Penambahan asam oleat (0,5%; 1,0%; 1,5 % b/b) dapat meningkatkan penetrasi piroksikam (0,5 % b/b) dalam basis gel HPMC 4000 secara in vitro.

## 1.5 Manfaat Penelitian

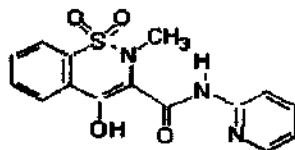
Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dalam pengembangan formula sediaan topikal, khususnya sediaan piroksikam dalam basis gel.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan Tentang Piroksikam

Piroksikam merupakan salah satu obat antiinflamasi nonsteroid yang banyak digunakan untuk pengobatan *arthritis rheumatoid*, *osteoarthritis*, *spondilitis ankylosoma* dan penyakit *musculoskeletal* lainnya, memiliki efek antiinflamasi, analgesik dan antipiretik (Mc.Evoy, 1999). Rumus struktur piroksikam dapat dilihat pada gambar 2.1



Gambar 2.1 Rumus struktur piroksikam (Reynolds, 1992)

Adapun sifat-sifat fisikokimia piroksikam antara lain : (Lund, 1994; Reynolds, 1992)

Rumus Molekul	: C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S
Berat Molekul	: 331,4
Pemerian	: Serbuk halus, putih atau kuning terang, tidak berbau, tidak berasa.
Kelarutan	: Praktis tidak larut dalam air, sukar larut dalam asam-asam encer dan sebagian besar pelarut organik.
Suhu lebur	: 198-202°C
Koefisien partisi	: 1,8 (dalam oktanol dan buffer pH 7,4)

Mekanisme kerja dari piroksikam adalah menghambat biosintesis prostaglandin dengan cara memblokir enzim siklooksigenase sehingga menurunkan

gejala peradangan dan mencegah sensitisasi reseptor rasa sakit oleh mediator-mediator yang dapat merangsang rasa sakit secara mekanis atau kimiawi.

Piroksikam diserap dengan baik dalam saluran cerna, 99% obat terikat oleh protein plasma. Kadar plasma tertinggi dicapai dalam 3-5 jam setelah pemberian oral. Waktu paruh dalam plasma panjang yaitu 33-35 jam sehingga dapat diberikan hanya sekali sehari. Piroksikam mengalami siklus enterohepatik, dimetabolisme di liver melalui proses hidroksilasi dan konjugasi dengan asam glukuronat dan dieksresi lewat urine. Kurang dari 5 % dari dosis dieksresi dalam bentuk tidak berubah (Ganiswara, 1995).

Pada pengobatan penyakit inflamasi sendi piroksikam diberikan dengan dosis per-oral 10-20 mg per hari. Oleh karena piroksikam mempunyai sifat urikosurik maka dapat digunakan untuk pengobatan gout yang akut (McEvoy, 1999). Untuk penggunaan topikal dosis piroksikam 0,5 % digunakan 3-4 kali sehari (Reynold, 1992).

Efek samping dari piroksikam ialah gangguan saluran cerna, termasuk tukak lambung (paling sering terjadi), pusing, tinitus, nyeri kepala dan oedema. Piroksikam tidak dianjurkan bagi wanita hamil, penderita tukak lambung dan penderita yang sedang minum antikoagulan (Reynold, 1992).

## **2.2 Tinjauan Sediaan Gel**

### **2.2.1 Definisi Gel**

Gel adalah suatu bentuk sediaan semisolida, berupa sistem dispersi terdiri dari partikel-partikel inorganik berukuran kecil atau molekul-molekul organik berukuran besar terpenetrasi oleh cairan (Ansel, 1985). Definisi lain yang dapat dipakai adalah gel merupakan suatu sistem semipadat dimana pergerakan dari medium pendispersi terbatas oleh jalinan jaringan tiga dimensi dari partikel atau molekul dari fase terdispersi (Gennaro, 2001).

### **2.2.2 Karakteristik Gel**

Bahan pembentuk gel untuk farmasi dan kosmetik idealnya harus bersifat inert, aman dan tidak bereaksi dengan bahan-bahan lain dalam formula, tidak

menunjukkan perubahan viskositas yang berarti pada penyimpanan normal (Zatz and Kushla, 1989).

Konsistensi gel disebabkan oleh bahan pembentuk gel yang pada umumnya akan membentuk struktur tiga dimensi setelah mengabsorpsi air. Gel dapat mengembang, mengabsorpsi larutan dengan peningkatan volume. Pengembangan dapat terlihat sebagai tahap awal dari dispersi dimana fase luar terpenetrasi ke dalam matriks gel dan menyebabkan adanya interaksi antara pembentuk gel dan solven, sehingga gel merupakan interaksi antara unit-unit pada fase koloidal dari senyawa organik maupun anorganik yang membentuk *structural viscosity* yang tidak memisah dari fase luar. Berat molekul merupakan salah satu faktor yang penting sebagai pertimbangan dalam formulasi sediaan gel. Kadar yang besar dari pembentuk gel dengan berat molekul yang tinggi dapat menghasilkan gel dengan viskositas yang tinggi sehingga gel akan sulit terdispersi dan sulit digunakan (Zatz and Kushla, 1989).

Gel menunjukkan sifat pseudoplastik, menghasilkan karakter aliran Non Newtonian dan penurunan viskositas oleh peningkatan *shear* (Zatz and Kushla, 1989). Konsistensi gel menunjukkan sifat tiksotropi jika massa gel menjadi lebih kental dan pekat sewaktu didiamkan, menjadi cair kembali setelah dikocok dan tidak segera mengental kembali saat didiamkan. Dengan sifat demikian maka gel akan mudah merata jika dioleskan pada kulit atau rambut sekalipun tanpa penekanan yang berarti (DepKes RI, 1995). Sediaan gel memiliki sifat-sifat sebagai berikut :

- (1) Memiliki viskositas dan daya lekat tertentu sehingga tidak mudah mengalir dari permukaan kulit.
- (2) Memiliki derajat kejernihan tinggi sehingga estetika tinggi.
- (3) Mudah tercucikan oleh air sehingga mudah dihilangkan dari permukaan kulit dan hanya meninggalkan lapisan tipis seperti film saat pemakaian.
- (4) Memiliki kompatibilitas yang tinggi dengan senyawa kimia yang lain.
- (5) Lembut saat diaplikasikan pada kulit dan memberikan rasa dingin di kulit (Cooper and Guns, 1975; Zatz and Kushla, 1989).



### 2.2.3 Klasifikasi Gel

Berdasarkan sistemnya, gel diklasifikasikan menjadi dua yaitu :

a) Gel sistem satu fase

Sistem ini terdiri dari makromolekul organik atau senyawa-senyawa polimer yang tersebar serba sama dalam suatu cairan sedemikian rupa sehingga tidak terlihat adanya batas-batas yang jelas antara makromolekul terdispersi dengan cairan. Gel sistem satu fase dapat dibuat dari :

- (1) Makromolekul alam, misalnya asam alginat, gelatin, agar, tragakan, karagenan, gum xanthan.
- (2) Makromolekul semisintetik, misalnya metil selulosa (4%-6%), karboksimetil selulosa (2%-5%), hidroksietil selulosa, hidroksipropil selulosa, hidroksipropil metil selulosa (1%-4%), sodium alginat (2%-10%).
- (3) Makromolekul sintetik, misalnya carbomer (0,3%-5%), polivinil alkohol 2,5% (Depkes RI, 1995; Wade and Weller, 1994; Zatz and Kushla, 1989).

b) Gel sistem dua fase

Sistem ini terdiri dari senyawa-senyawa anorganik yang tidak larut yang akan terdispersi homogen dalam bentuk flokulat-flokulat. Dalam sistem dua fase, jika ukuran partikel dari fase terdispersi relatif besar maka massa gel kadang dinyatakan sebagai magma. Baik gel maupun magma mungkin tiksotropi yang membentuk massa setengah padat pada pendiaman dan akan menjadi cairan jika dilakukan pengocokan. Contoh sistem dua fase adalah gel aluminium hidroksida, gel aluminium fosfat, gel aluminium karbonat (Depkes RI, 1995; Martin *et al.*, 1993).

### 2.2.4 Jenis Basis Gel

Basis gel dapat dibedakan menjadi dua, yaitu basis gel hidrofobik dan basis gel hidrofilik.

(1) Basis gel hidrofobik

Biasanya mengandung parafin cair dengan penambahan polietilen atau minyak lemak. Basis gel hidrofobik mempunyai keuntungan yaitu memungkinkan penambahan minyak dari berbagai jenis dan viskositas. Sedangkan kerugiannya adalah sulit dihilangkan dari permukaan kulit dan berminyak (Gennaro, 2001).

(2) Basis gel hidrofilik

Biasanya mengandung air, gliserin atau propilenglikol dengan bahan pembentuk gel seperti tragakan, turunan selulosa dan lain-lain. Basis gel ini dibuat dengan bahan pembentuk gel anorganik seperti bentonit maupun bahan pembentuk gel organik seperti turunan selulosa, karbomer, gelatin dan lain-lain (Cooper and Guns, 1975). Basis gel hidrofilik mengandung air sehingga menyebabkan terjadinya hidrasi pada stratum korneum dan meningkatkan permeabilitas kulit terhadap penetrasi obat. Keuntungan lainnya adalah mudah tercuci dengan air dan membentuk lapisan tipis pada permukaan kulit (Barry, 1983).

### 2.2.5 Pembentuk Gel

Macam-macam pembentuk gel (*gelling agent*) antara lain gom alam seperti tragakan, karagen, asam alginat; bahan polimer semisintetik seperti metilselulosa, hidroksietilselulosa, hidroksipropil metilselulosa dan karboksimetilselulosa serta polimer sintetik seperti carbomer serta *clay* misalnya alumunium magnesium silikat dan bentonit (Cooper and Guns, 1975).

### 2.2.6 Evaluasi Sediaan Gel

Evaluasi stabilitas meliputi evaluasi stabilitas fisik, mikrobiologi, toksikologi, kimia dan terapi (Depkes RI, 1995; Zatz and Kushla, 1989).

(1) Evaluasi stabilitas fisik

Stabilitas secara fisik berarti sifat fisika awal dari sediaan tersebut dapat dipertahankan. Ketidakstabilan sediaan selama penyimpanan terlihat dengan adanya pemisahan fase dalam dari cairan (*syneresis*) atau terjadinya endapan partikel sehingga gel akan mengalami perubahan

konsistensi (Zatz and Kushla, 1989). Perubahan konsistensi dapat dianalisa dengan *rheometer* atau uji viskositas minimal 48 jam setelah pembuatan sediaan. Selain itu sejumlah tes lain yang digunakan adalah tes organoleptis yang meliputi pemeriksaan terhadap warna dan bau, penentuan pH sediaan dan daya sebar (Gennaro, 1995).

(2) Evaluasi stabilitas mikrobiologi

Stabilitas mikrobiologi dapat meliputi stabilitas atau resistensi sediaan terhadap mikroba yang dipertahankan sesuai persyaratan yang dinyatakan. Evaluasi mikrobiologi dilakukan karena sediaan topikal harus bebas dari mikroorganisme patogen seperti : *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* dan *Candida albicans*. Pada produk akhir, maksimal terdapat 1000 organisme/gram atau mL. Uji dilakukan pada media yang sesuai untuk pertumbuhan mikroba, kemudian jumlah mikroba yang tumbuh dihitung (Zatz and Kushla, 1989).

(3) Evaluasi stabilitas toksikologi

Pada sediaan yang stabil tidak terjadi peningkatan toksisitas yang bermakna. Evaluasi ini meliputi sensitisasi dan uji iritasi. Kedua uji ini dapat diaplikasikan pada manusia maupun binatang coba. Reaksi-reaksi yang timbul antara lain adalah kulit mengelupas, kemerahan dan gatal-gatal.

(4) Evaluasi stabilitas terapi

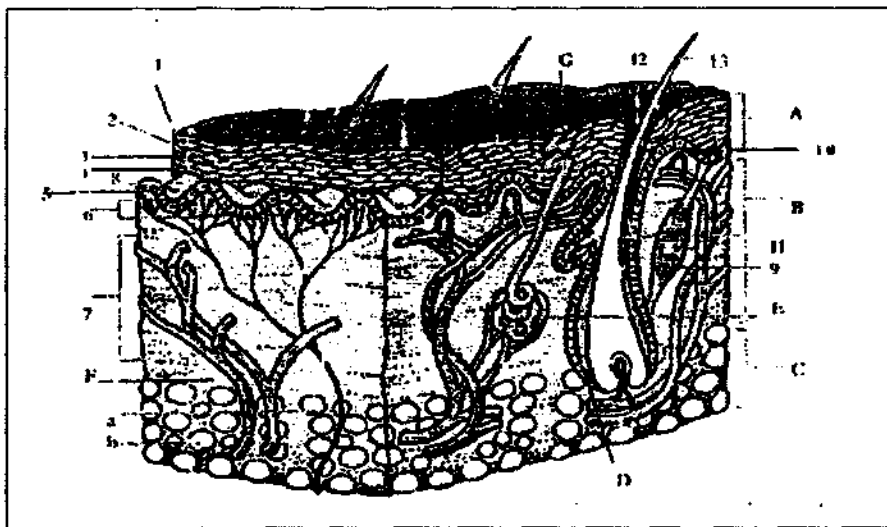
Pada sediaan yang stabil tidak terjadi perubahan efek terapi. Evaluasi yang dilakukan meliputi evaluasi pelepasan bahan obat dari basisnya ataupun meliputi metode *in vivo* dengan menggunakan hewan atau orang coba untuk mengetahui sejauh mana sediaan tersebut memberikan efek terapi.

## 2.3 Penetrasi Perkutan

### 2.3.1 Anatomi Kulit

Kulit merupakan organ tubuh manusia yang luasnya paling besar meliputi lebih kurang 15% dari berat tubuh total. Pada orang dewasa berat kulit rata-rata 8 pon, tidak termasuk lemak. Kulit menutupi permukaan tubuh seluas 20.000 cm<sup>2</sup> (Lachman *et al.*, 1994).

Kulit tersusun dari tiga lapisan, yaitu epidermis, dermis dan lapisan lemak subkutan (Cooper and Guns, 1975). Penampang anatomi kulit dan *appendages* dapat dilihat pada gambar 2.2



Keterangan gambar :

- |  |   |
|--|---|
| <p>A. Epidermis :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Stratum corneum</i></li> <li>2. <i>Stratum lucidum</i></li> <li>3. <i>Stratum granulosum</i></li> <li>4. <i>Stratum spinosum</i></li> <li>5. <i>Stratum basale</i></li> </ol> <p>B. Dermis :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. <i>Pars papillare</i></li> <li>7. <i>Pars reticulare</i></li> <li>8. Melanosit</li> <li>9. <i>Muskular arektor pili</i></li> <li>10. Sel Langerhans</li> <li>11. <i>Glandula sebacea</i></li> <li>12. Rambut</li> <li>13. <i>Dermal papillare</i></li> </ol> | <p>C. Subkutis:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Serabut saraf</li> <li>b. Lemak</li> </ol> <p>D. Unit kelenjar apokrin</p> <p>E. Unit kelenjar ekrin</p> <p>F. Vaskularisasi dermal :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Pleksus superfisialis</i></li> <li>- <i>Pleksus profunda</i></li> </ul> |
|--|---|

Gambar 2.2 Penampang anatomi kulit dan apendiks (Primadiati, 2001)

### 2.3.1.1 Lapisan epidermis

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

(1) *Stratum korneum*

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

(2) *Stratum lusidum*

*Stratum lusidum* merupakan lapisan perantara *stratum korneum* dan lapisan granular (Aulton, 1988).

(3) *Stratum granulosum*

*Stratum granulosum* turut mengambil bagian dari proses keratinisasi yang merupakan daerah transisi yaitu terjadinya aktivitas biokimia dan perubahan morfologi (Barry, 1983).

(4) *Stratum mukosum*

*Stratum mukosum* merupakan lapisan sel-sel berduri.

(5) *Stratum germinativum (Stratum basale)*

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

### 2.3.1.2 Lapisan Dermis

Lapisan dermis jauh lebih tebal daripada lapisan epidermis. Lapisan dermis berfungsi sebagai penghantar makanan melalui pembuluh kapiler dan pembuluh limfe. Sebagai lapisan penyangga kulit, dermis tersusun oleh lapisan retikular dan lapisan kapiler. Serabut kolagen dan serabut elastin merupakan jaringan ikatnya, selain itu juga tersusun oleh serabut fibrous berwarna putih serta serabut kuning elastin. Lapisan dermis terdiri atas :

- a) *Pars papilaris*, yaitu bagian yang menonjol kedalam epidermis, yang berisi ujung serabut saraf dan pembuluh darah.

- b) *Pars retikularis*, yaitu bagian bawah dermis yang berhubungan dengan subkutis, yang terdiri atas serabut panjang kolagen, elastin, dan retikulin (Wasiaatmadja, 1997).

### 2.3.1.3 Lapisan Subkutan

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

### 2.3.1.4 Appendages

Rambut, kuku dan kelenjar kulit dianggap sebagai tambahan pada kulit. Kelenjar kulit ada dua macam yaitu kelenjar palit atau kelenjar sebaceus (*glandula sebaceus*) dan kelenjar keringat (*glandula sudorifera*). Kelenjar keringat terdiri dari kelenjar ekrin dan apokrin (Aulton, 1988).

## 2.3.2 Fisiologi Kulit

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

### a) Kulit Sebagai Pelindung

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

### b) Fungsi absorpsi

Kulit yang sehat tidak mudah menyerap air, larutan maupun benda padat. Kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh tebal tipisnya kulit, hidrasi, kelembaban udara, metabolisme dan jenis vehikulum zat yang menempel di kulit. Penyerapan dapat melalui celah antar sel, saluran yang keluar rambut (Wasitaatmadja, 1997).

c) Penerima rangsang

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

d) Fungsi ekskresi

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

e) Pengaturan suhu

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

f) Pensintesa (pembentuk vitamin D)

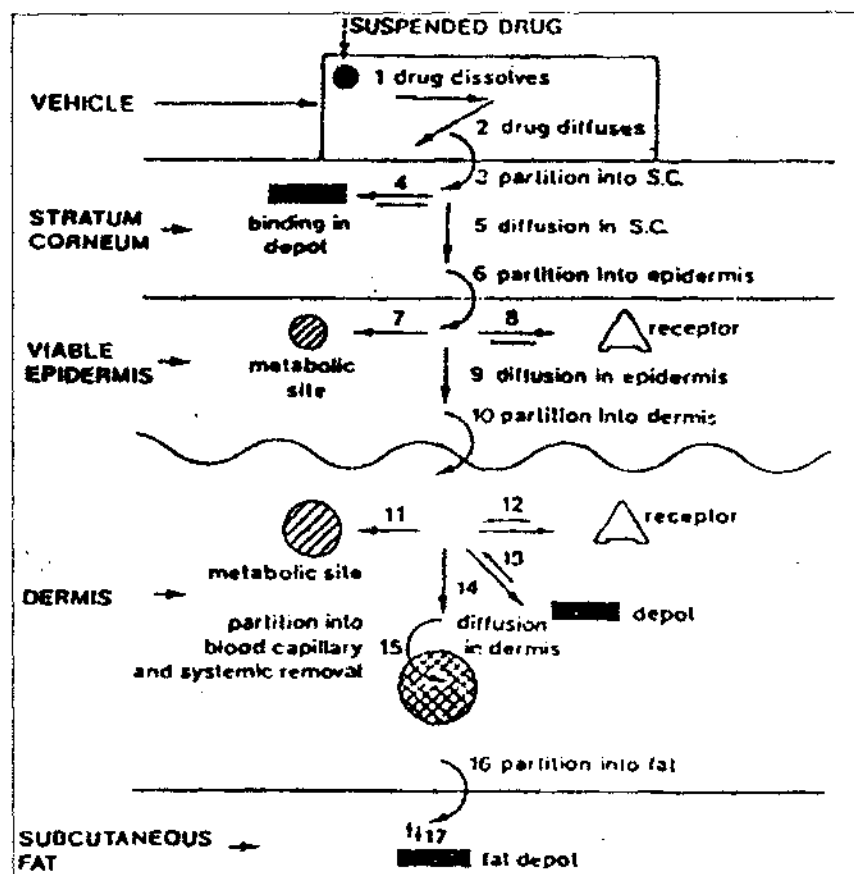
Kulit dapat membuat vitamin D dengan bahan baku 7-dihidroksi kolesterol dengan bantuan sinar matahari. Namun produksi ini masih lebih rendah dari kebutuhan tubuh akan vitamin D sehingga diperlukan tambahan vitamin D dari luar melalui makanan (Wasitaatmadja, 1997).

### 2.3.3 Tahapan Penetrasi Perkutan

Tujuan dari penggunaan obat pada terapi dermatologik adalah untuk menghasilkan efek terapeutik pada tempat-tempat tertentu pada kulit (Lachman *et al.*, 1994). Efektifitas terapi dipengaruhi tiga komponen yaitu obat, pembawa dan kulit. Proses pencapaian efek farmakologik sediaan perkutan meliputi tahapan :

- (1) Pelepasan obat dari pembawa
- (2) Penetrasi obat melalui sawar kulit
- (3) Aktivasi dan respon farmakologik

Pada tahap awal, partikel obat harus terlarut sehingga dapat berdifusi ke dalam pembawa untuk mencapai permukaan antara stratum korneum dan pembawa. Kemudian obat mengalami partisi dalam stratum korneum dan berdifusi ke bagian *viable epidermis*. Selanjutnya molekul obat berpartisi ke dermis dan mengalami berbagai proses, antara lain berinteraksi dengan reseptor atau mengalami partisi ke dalam lapisan lemak subkutan untuk disimpan dalam depo lemak (Barry, 1983). Secara skematis peristiwa tersebut dapat digambarkan sebagai berikut :



Gambar 2.3 Skema tahapan penetrasi percutan (Barry, 1983)

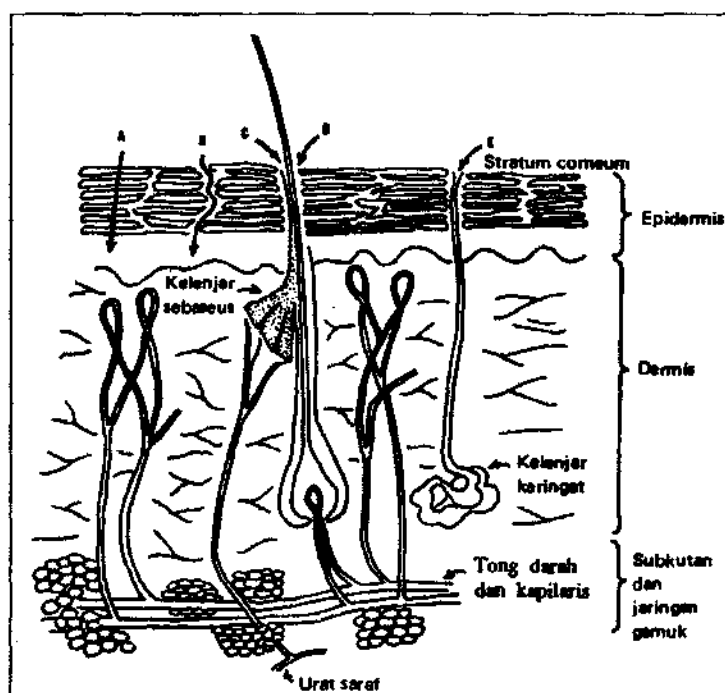
#### 2.3.4 Rute Penetrasi Percutan

Rute penetrasi percutan yaitu :

- Rute *transepidermal*, yaitu difusi melalui rongga antar sel stratum korneum (difusi interseluler) dan difusi langsung menembus sel stratum korneum (difusi intraseluler).



- b) Rute *transapendageal*, yaitu rute penetrasi obat melalui adheksa kulit. Ada dua kemungkinan, yaitu melalui kelenjar keringat ekrin (difusi transekrinal) dan folikel rambut (difusi transfolokuler) (Lund, 1988). Penetrasi melalui folikel rambut lebih berperan dibandingkan melalui kelenjar keringat (Ansel,1985). Rute penetrasi perkutan dapat dilihat pada gambar 2.4.



Gambar 2.4 Rute penetrasi perkutan : A, transeluler; B, difusi saluran antar sel; C, melalui kelenjar sebaceous; D, melalui transfolikular; E, melalui saluran keringat (Martin *et al.*, 1993).

### 2.3.5 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkutan

Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi penetrasi perkutan antara lain : faktor fisiologis kulit, faktor sifat fisikokimia bahan aktif dan sifat pembawa/*vehicle* (Ansel,1989).

#### 2.3.5.1 Faktor Fisiologis Kulit (Ansel,1989; Lachman *et al.*,1994; Lund,1994)

##### (1) Usia Kulit

Dengan bertambahnya umur, permeabilitas kulit akan menurun.

##### (2) Kondisi Kulit

Kulit yang sehat merupakan barier yang baik terhadap penetrasi bahan melalui kulit. Apabila mengalami trauma, maka penetrasi melalui kulit akan meningkat.

## (3) Hidrasi Kulit

Hidrasi mempengaruhi penetrasi, hal ini disebabkan karena hidrasi mempengaruhi jaringan kulit dan merubah koefisien difusi dari bahan obat sehingga meningkatkan kecepatan penetrasi. Derajat hidrasi kulit dipengaruhi oleh kelembaban lingkungan dan pengeluaran keringat, semakin lembab udara maka hidrasi kulit akan semakin besar.

## (4) Aliran darah

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

## (5) Perbedaan Spesies dan Jenis Kelamin

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

## (6) Suhu Kulit

Pada peningkatan suhu kulit terjadi peningkatan absorpsi obat dalam kulit.

### 2.3.5.2 Sifat Fisikokimia Bahan Aktif

## (1) Koefisien partisi

Koefisien partisi merupakan perbandingan antara kadar bahan obat di stratum korneum dengan kadar bahan obat dalam pembawa. Koefisien partisi lemak/air mempengaruhi laju absorpsi (Lachman *et al.*, 1994). Apabila bahan obat lebih suka tinggal di pembawa atau memiliki afinitas yang tinggi terhadap pembawa maka bahan obat tersebut memiliki koefisien partisi yang kecil, begitu juga sebaliknya. Makin besar koefisien partisi maka makin besar jumlah zat yang berpenetrasi ke dalam kulit.

$$K_p = \frac{K_s}{K_{ds}} \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan :

$K_s$  : Kadar obat dalam stratum korneum

$K_{ds}$  : Kadar obat dalam dasar salep

(2) Kelarutan bahan obat

Kelarutan suatu bahan obat menentukan kadar yang ada pada tempat absorpsi (Lachman *et al.*, 1994). Makin banyak bahan obat yang tersedia dalam keadaan terlarut maka makin besar pula bahan obat yang menembus membran (Shargel, 1988). Kecepatan penetrasi tergantung pada kemudahan molekul obat berdifusi ke dalam stratum korneum. Mudah tidaknya molekul obat berdifusi ke dalam stratum korneum sangat tergantung pada kelarutan obat (Lachman *et al.*, 1994).

(3) Koefisien difusi

Koefisien difusi menggambarkan perjalanan molekul obat yang berpenetrasi melalui stratum korneum. Koefisien difusi obat dalam stratum korneum biasanya sangat rendah karena pergerakan molekul obat dalam stratum korneum sangat pelan sehingga merupakan faktor yang menentukan dalam penetrasi perkutan. Jika koefisien difusi besar, maka kecepatan penetrasi juga besar (Aulton, 1988). Jika kulit dalam keadaan sakit atau terluka maka difusi obat dalam pembawa sangat lambat, maka tahap penentu kecepatan dalam proses penetrasi perkutan adalah pelepasan obat dan pembawa (Barry, 1983; Lachman *et al.*, 1994).

(4) Kadar bahan obat

Makin besar kadar bahan obat, maka makin besar pula ketersediaan bahan obat untuk terjadi penetrasi, hal ini sesuai dengan hukum Fick pertama dimana molekul obat berdifusi dari daerah dengan kadar obat tinggi ke daerah dengan kadar obat rendah. (Shargel, 1988).

(5) Diameter molekul

Agar dapat menembus kulit melalui pori, diameter molekul harus lebih kecil dari diameter pori. Molekul yang berdiameter lebih kecil dari diameter pori akan terpenetrasi lebih cepat daripada molekul yang berdiameter besar (Gennaro, 2000).

### 2.3.5.3 Pengaruh Pembawa

Adanya pembawa dapat mengubah kondisi fisik serta permeabilitas kulit terhadap obat. Pembawa yang dapat meningkatkan jumlah uap air yang tertahan

Keterangan :

$dM/dt$  : laju penetrasi obat melewati membran tiap satuan waktu

$D$  : koefisien difusi zat aktif dalam membran ( $cm^2/menit$ )

$S$  : luas permukaan membran ( $cm^2$ )

19

pada kulit umumnya cenderung baik bagi absorpsi obat. Pembawa yang bersifat lemak bekerja sebagai penghalang uap air sehingga keringat tidak keluar, menembus kulit dan bertahan di dalam sehingga menyebabkan hidrasi kulit.

Kelembaban kulit dapat ditingkatkan dengan adanya humektan dalam pembawa. Hidrasi pada stratum korneum akan meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit (Lachman *et al.*, 1994).

### 2.3.6 Mekanisme Penetrasi

Mekanisme penetrasi ada dua yaitu mekanisme penetrasi secara difusi pasif dan mekanisme penetrasi secara *shunt diffusion*. Difusi pasif merupakan bagian terbesar dari proses transmembran, bagi obat-obatan secara umum. Tenaga pendorong untuk difusi pasif ini adalah perbedaan kadar obat pada kedua membran sel (Martin *et al.*, 1993).

Menurut hukum difusi Fick pertama lintasan zat aktif secara difusi pasif mengikuti persamaan berikut (Martin *et al.*, 1993) :

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt} = \frac{D \cdot C_1 - C_2}{h} \dots \dots \dots (2)$$

Perbedaan  $(C_1 - C_2)/h$  dalam membran dianggap konstan. Lapisan air yang menempel pada kedua sisi membran dianggap tidak berpengaruh nyata terhadap proses transport total. Kadar  $C_1$  dan  $C_2$  di dalam membran biasanya tidak diketahui tetapi diganti dengan koefisien partisi dikalikan  $C_d$  pada sisi donor dan  $C_r$  pada sisi reseptor. Koefisien partisi dapat dinyatakan sebagai :

$$K = \frac{C_1}{C_d} = \frac{C_2}{C_r} \dots \dots \dots (3)$$

Sehingga :

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

Jika percobaan dilakukan dan kompartemen reseptor dalam keadaan *sink*, maka  $C_r \sim 0$  sehingga persamaan (4) menjadi persamaan (5)

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D \cdot S \cdot K \cdot C_d}{h} = P \cdot S \cdot C_d \dots \dots \dots (5)$$

$$P = \frac{D \cdot K}{h} \text{ (cm/detik)} \dots \dots \dots (6)$$

pada keadaan masa tunak (*steady state*). Jika bagian *steady state* dari garis diekstrapolasikan terhadap sumbu waktu, didapat titik potong yang dikenal sebagai *lag time* ( $t_l$ ). *Lag time* merupakan waktu yang dibutuhkan oleh penetran atau zat yang berpenetrasi untuk memantapkan perbedaan kadar yang sama di dalam membran yang memisahkan kompartemen donor dari kompartemen reseptor (Martin *et al.*, 1993).

Persamaan *lag time* ( $t_l$ ) sebagai berikut :

$$t_l = \frac{h^2}{6D} \dots \dots \dots (7)$$

Keterangan :

- $t_l$  : *lag time*  
 D : koefisien difusi zat aktif di dalam membran  
 h : tebal membran

### 2.3.7 Pengaruh *Enhancer*

*Enhancer* ditambahkan pada formula sediaan topikal untuk meningkatkan kecepatan penetrasi bahan obat. Syarat *enhancer* yang digunakan pada formulasi sediaan topikal antara lain (Barry, 1983) :

- (1) Inert secara farmakologis dan tidak berinteraksi dengan reseptor terutama reseptor yang ada di kulit.
- (2) Tidak toksik, menyebabkan iritasi dan alergi.
- (3) Pada penggunaan, *onset of action* dalam meningkatkan penetrasi harus cepat, durasi efeknya dapat diprediksi dan sesuai dengan yang dikehendaki.
- (4) Saat *enhancer* dibersihkan dari kulit, jaringan kulit dapat kembali seperti semula dengan fungsi barrier yang normal.
- (5) Ketika menggunakan *enhancer*, cairan tubuh, elektrolit dan bahan-bahan *endogenous* tidak boleh hilang dari tubuh.
- (6) *Enhancer* harus bersifat kompatibel secara kimia dan fisika dengan bahan obat dan bahan-bahan penunjang lainnya.
- (7) *Enhancer* harus bersifat pelarut yang baik untuk obat.
- (8) *Enhancer* harus mudah menyebar di kulit dan aseptabel.

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

*Enhancer* yang digunakan dalam formulasi sediaan topikal antara lain: *Sulfoxide* (*Dimethyl sulfoxide (DMSO)*, *Dimethyl acetamide (DMA)*), *Pyrolidone*, *Fatty acid* (asam oleat, asam laurat, asam miristat), Surfaktan (sodium lauryl sulfat), *Glycols* (propilenglikol, polietilen glikol 400) (Barry, 1983). *Enhancer* dapat bekerja dengan mekanisme :

- (1) Mendenaturasi keratinin transeuler stratum korneum atau mengubah susunannya sehingga menyebabkan *swelling* dan meningkatkan hidrasi.

Contoh : Propilenglikol

- (2) Memodifikasi lipid intraseluler untuk menurunkan *barrier resistance* dari *lipid bilayer* dengan menyebabkan perubahan yang bersifat reversibel pada stratum korneum.

Contoh : *Sulfoxide* , asam oleat.

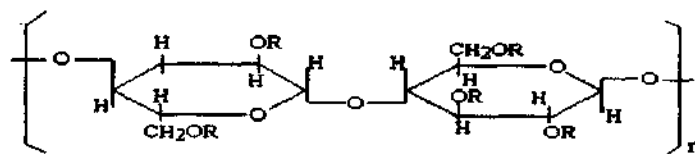
- (3) Meningkatkan koefisien partisi obat sehingga pelepasan obat dari pembawa dan masuk ke dalam kulit meningkat.

Contoh: Surfaktan.

## 2.4 Tinjauan Bahan Penyusun Formula

### 2.4.1 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

Hidroksipropil metilselulosa mempunyai nama kimia *cellulose, 2 hydroxypropyl methyl ether*. Sinonim dari hidroksipropil metilselulosa antara lain *methocel, hypromellose, methylcellulosa propylene glycol ether, methyl hydroxypropylcellulose*. Hidroksipropil metilselulosa memiliki berat molekul dan viskositas yang bervariasi berdasarkan *grade*. Berat molekul hidroksipropil metilselulosa antara 10.000-1.500.000. Rumus struktur hidrosipropil metilselulosa dapat dilihat pada gambar 2.6.



Gambar 2.6 Rumus struktur hidroksipropil metilselulosa (Rowe *et al.*, 2003)

**Pemerian** : Serbuk granul atau fibrous, putih atau agak putih, tidak berbau, tidak berasa.

**Kelarutan** : Larut dalam air dingin; membentuk koloid kental dan mengalami perubahan yang bersifat reversibel dari padat menjadi gel dengan pemanasan atau pendinginan; praktis tidak larut dalam alkohol, kloroform dan eter; larut dalam campuran metilen klorida dan metil alkohol.

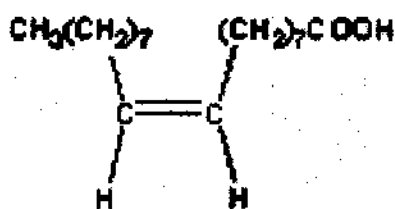
**pH** : Larutan dalam air stabil pada pH 3-11 (Rowe *et al.*, 2003).

HPMC dapat digunakan sebagai *emulsifier*, *suspending agent* serta *stabilizing agent* pada sediaan gel dan salep topikal. Sebagai koloid pelindung, HPMC dapat mencegah droplet dan partikel dari koalisi dan aglomerasi, serta menghambat pembentukan sedimen dari sediaan. Selain itu, hidroksipropil metiselulosa dapat digunakan sebagai *coating agent*, *film-former*, *tablet binder* dan *viscosity increasing agent* (Reynolds, 1992; Rowe *et al.*, 2003).

Kelebihan hidroksipropil metiselulosa dibandingkan pembentuk gel lain adalah mudah didispersikan dalam air, pembuatan dapat dilakukan pada suhu kamar dan tidak memerlukan netralisasi. Selain itu pada pemakaian menimbulkan rasa lunak dan lembut, tidak lengket, tidak berminyak dan tidak menimbulkan iritasi (Rowe *et al.*, 2003).

#### 2.4.2 Asam Oleat

Asam oleat memiliki nama kimia (Z)-9-Octadecenoic acid. Sinonim dari asam oleat antara lain *Crodolene*, *elaic acid*, *Emersol*, *Glycon*, *oleinic acid* (Rowe *et al.*, 2003). Rumus struktur asam oleat dapat dilihat pada gambar 2.7.



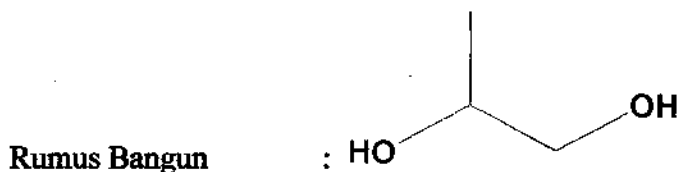
Gambar 2.7 Rumus struktur asam oleat (Rowe *et al.*, 2003)

Sifat kimia fisika dari asam oleat antara lain (Rowe *et al.*, 2003) :

- Berat molekul : 282,47
- Pemerian : Cairan berminyak kuning hingga kecoklatan dengan karakteristik bau dan rasa yang khas.
- pH : 4,4
- Berat jenis : 0,895 g/cm<sup>3</sup>
- Indeks bias : 1,4585
- Kelarutan : Campur dengan benzene, kloroform, etanol (95%), eter, heksana, minyak yang mudah menguap, praktis tidak larut dalam air.
- Stabilitas : Pada paparan dengan udara, asam oleat akan mengabsorpsi oksigen, warna menjadi gelap.
- Inkompatibilitas : Dengan alumunium, kalsium, logam berat, larutan iodium, asam perklorat dan senyawa pengoksidasi. Asam oleat bereaksi dengan basa menjadi sabun.
- Kegunaan : Asam oleat digunakan sebagai *emulsifying agent* pada formulasi sediaan makanan dan topikal. Asam oleat juga digunakan sebagai *enhancer* penetrasi formulasi sediaan transdermal, serta untuk meningkatkan kelarutan bahan obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air pada formulasi tablet serta bagian dari pembawa dalam kapsul lunak gelatin.

#### 2.4.3 Propilenglikol (Rowe *et al.*, 2003)

- Sinonim : 1,2-Dihidroxypropane; 2-hydroxypropanol; methylethylen glycol methyl glycol; propane-1,2-diol.





Rumus molekul	: $C_3H_8O_2$
Berat Molekul	: 76,09
Kegunaan	: Sebagai humektan, pengawet, solven atau kosolven
Pemerian	: Cairan kental, jernih, tidak berwarna, viskus dan tidak berbau, sedikit rasa manis.
Titik didih	: $188^{\circ}C$
Melting point	: $-59^{\circ}C$
Kelarutan	: Dapat bercampur dengan aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin dan air. Larut dalam eter (1:6). Tidak bercampur dengan minyak lemak, larut dalam beberapa minyak esensial.
Kadar	: Sebagai humektan pada sediaan topikal : $\approx 15\%$ Sebagai pengawet pada sediaan semisolid: 15-30% Sebagai solven/kosolven sediaan topikal: 5-80%
Viskositas	: 58,1 mPas (0,561 P) pada $20^{\circ}C$ .
Stabilitas	: Stabil pada suhu rendah dan pada wadah tertutup rapat. Pada suhu tinggi dan wadah terbuka dapat teroksidasi membentuk propianoaldehid, asam laktat, asam piruvat dan asam asetat. Propilenglikol secara kimia stabil pada saat dicampur dengan etanol (95%), gliserin atau air, larutan dapat disterilisasi melalui <i>autoclave</i> .
Inkompatibilitas	: Propilenglikol inkompatibilitas dengan reagen oksidasi seperti <i>potassium permanganat</i> .

#### 2.4.4 Sodium Metabisulfit (Rowe *et al.*, 2003)

Sinonim : *Disodium disulfite; disodium pyrosulfite; disulfurous acid, disodium salt, E233; natrii disulfis; sodium acid sulfite; sodium pyrosulfite.*

Rumus molekul :  $Na_2S_2O_5$

- Berat molekul : 190,1
- Pemerian : Serbuk kristal putih, tidak berwarna, berbau seperti sulfur dioxide, rasa asam.
- Fungsi : Sebagai antioksidan sediaan oral, parenteral dan topikal dengan konsentrasi 0,01-1,0% w/v. Sodium metabisulfit terutama digunakan pada sediaan yang bersifat asam. Sodium metabisulfit juga memiliki aktivitas antimikroba yang paling baik pada pH asam dan dapat digunakan sebagai pengawet pada sediaan oral seperti sirup.
- Kelarutan : larut dalam air (1:1,9), sedikit larut dalam etanol (95%), mudah larut dalam gliserin.
- Stabilitas : Pada kontak dengan udara dan lembab, sodium metabisulfit perlahan teroksidasi menjadi sodium sulfat dengan terdisintegrasi menjadi bentuk kristal. Sodium metabisulfit harus disimpan pada wadah tertutup, terlindung dari cahaya, pada tempat yang sejuk dan kering.
- Inkompatibilitas : Sodium metabisulfit bereaksi dengan obat-obat simpatomimetik, kloramfenikol, fenilmerkuri asetat.

## 2.5 Metode Uji Penetrasi Perkutan

Penetrasi perkutan dapat dilakukan dengan dua metode yaitu secara *in vitro* dan secara *in vivo*.

### 2.5.1 Metode Uji *In Vitro*

Metode *in vitro* mempunyai keuntungan-keuntungan dibandingkan metode *in vivo*, yaitu kondisi percobaan dapat dikontrol dan faktor individu dapat dihilangkan. Metode *in vitro* digunakan sebagai prosedur skrining dan untuk mengetahui parameter fisiko kimia seperti fluks, koefisien partisi dan koefisien difusi. Sedangkan kekurangannya adalah metode ini kurang menggambarkan keadaan sesungguhnya dari jaringan hidup, terutama dalam hal aliran darah dan metabolisme (Barry, 1983).

Menurut USP XXIV, metode pelepasan obat topikal secara *in vitro* adalah dengan menggunakan *apparatus 5-paddle over disk* yang meliputi alat uji disolusi dengan *apparatus 2* (pengaduk bentuk paddle) dan sel difusi (Aulton, 1988).

Uji penetrasi melalui membran dapat menggunakan dua macam membran, yaitu membran kulit sintetik atau membran kulit alamiah.

a) Membran kulit sintetik (*Artificial*)

Kulit manusia amat bervariasi dan sulit diperoleh, maka digunakan membran sintetik semipermeabel yang meniru fungsi stratum korneum sebagai barier dalam penetrasi perkutan, antara lain membran selulosa asetat, karet silikon, isopropyl miristat dan lain-lain (Aulton, 1988).

b) Membran kulit alamiah

Antara lain berupa potongan kulit dari bermacam-macam hewan seperti tikus, kelinci, babi, hamster, kera yang ditempelkan pada sel difusi. Kulit hewan mamalia sangat bervariasi, meliputi sifat alamiah dan tebal dari stratum korneum, kepadatan kelenjar keringat dan folikel rambut. Membran yang terbaik adalah kulit yang diperoleh dari hasil otopsi (Aulton, 1988).

### 2.5.2 Metode Uji In Vivo

Uji penetrasi bahan obat secara *in vivo* dapat dilakukan dengan menggunakan hewan coba atau langsung pada manusia (Barry, 1983). Respon dapat diukur antara lain dengan tehnik *histology*, penggunaan bahan yang dapat melacak jalannya proses kimia atau proses biologi, analisis jaringan dan cairan tubuh dan mendeteksi respon biologis. Dari perubahan jaringan pada pemakaian berbagai bahan di permukaan kulit dapat diketahui informasi mengenai absorpsi, rute penetrasi, bahkan waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya reaksi pada jaringan (Lachman *et al.*, 1994).

### BAB III

#### KERANGKA KONSEPTUAL

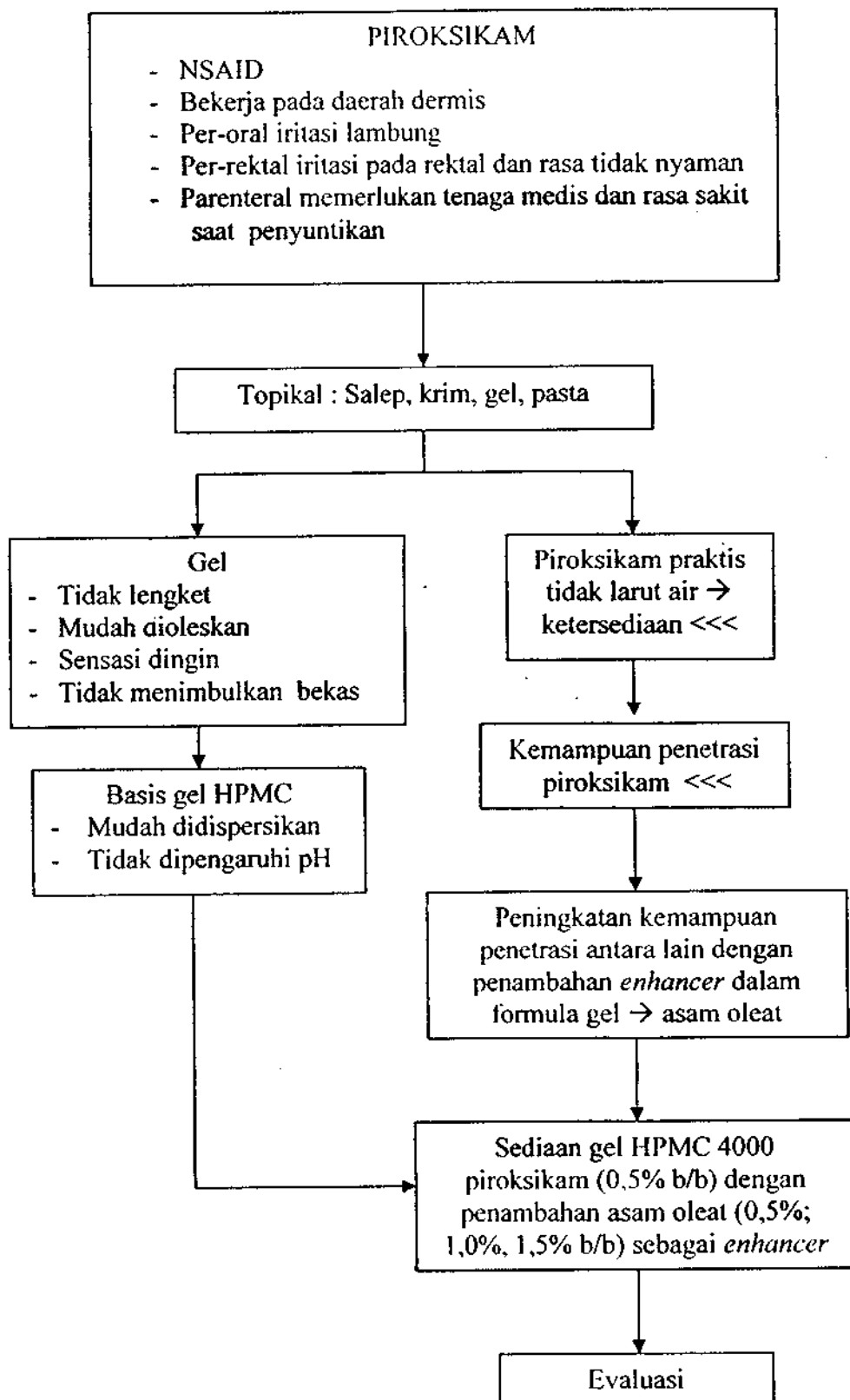
Piroksikam merupakan salah satu obat antiinflamasi nonsteroid yang banyak digunakan untuk pengobatan *arthritis rheumatoid*, *osteoarthritis*, *spondilitis ankilosoma* dan penyakit *musculoskeletal* lainnya (Mc Evoy, 1999). Pada pemakaian per-oral piroksikam dapat menimbulkan iritasi pada saluran cerna, sedangkan pada pemakaian per-rektal dapat menyebabkan iritasi pada rektal dan menimbulkan rasa tidak nyaman pada saat digunakan. Selain itu, pada pemakaian parenteral memerlukan tenaga medis dan menyebabkan rasa sakit pada saat penyuntikan. Salah satu alternatif untuk mengatasi hal tersebut adalah dengan memformulasi piroksikam dalam bentuk sediaan topikal.

Salah satu bentuk sediaan topikal adalah gel yang memiliki keuntungan antara lain tidak lengket, mudah merata jika dioleskan meski tanpa penekanan dan menimbulkan sensasi dingin pada pemakaian di kulit (Aulton, 1988). Basis gel yang cukup sering dipakai dalam sediaan gel adalah derivat selulosa yaitu hidroksipropil metilselulosa (HPMC) (Wade and Weller, 1994). Kelebihan dari hidroksipropil metilselulosa adalah mudah didispersikan dalam air, pembuatannya dapat dilakukan pada suhu kamar, tidak memerlukan netralisasi dan pada pemakaiannya dapat menimbulkan rasa lembut, tidak lengket dan tidak menimbulkan iritasi pada kulit (Rowe *et al.*, 2003).

Piroksikam bekerja pada lapisan dermis dari kulit sehingga bahan tersebut harus dapat masuk ke dalam kulit dalam kadar yang cukup untuk dapat memberikan efek terapeutik (Aulton, 1988). Piroksikam bersifat praktis tidak larut dalam air sehingga ketersediaannya kecil kemampuan penetrasinya rendah. Salah satu cara untuk meningkatkan penetrasi bahan obat dari sediaan topikal antara lain dengan menambahkan *enhancer*. *Enhancer* dapat meningkatkan penetrasi obat melalui peningkatan kelarutan bahan obat dalam pembawa dan atau menimbulkan perubahan stratum korneum yang reversibel sehingga permeabilitas kulit terhadap obat meningkat. Asam oleat merupakan salah satu *enhancer* yang dapat digunakan untuk meningkatkan penetrasi piroksikam dengan mekanisme kerja mengubah fluiditas lipid bilayer pada stratum korneum akibat perubahan konfigurasinya

sehingga membuka jalan bagi bahan obat dan pada akhirnya meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit (Mortazavi and Aboofazeli, 2003; Williams and Barry, 2003).

Berdasarkan hasil penelitian ini diharapkan dapat diketahui pengaruh asam oleat (0,5%; 1,0%; 1,5% b/b) terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dan peningkatan penetrasi piroksikam (0,5 % b/b) dalam basis gel HPMC 4000 secara in vitro serta dapat diketahui kadar optimal asam oleat sebagai *enhancer* dalam sediaan tersebut.



Gambar 3.1 Kerangka konseptual

## BAB IV METODE PENELITIAN

### 4.1 Bahan Penelitian

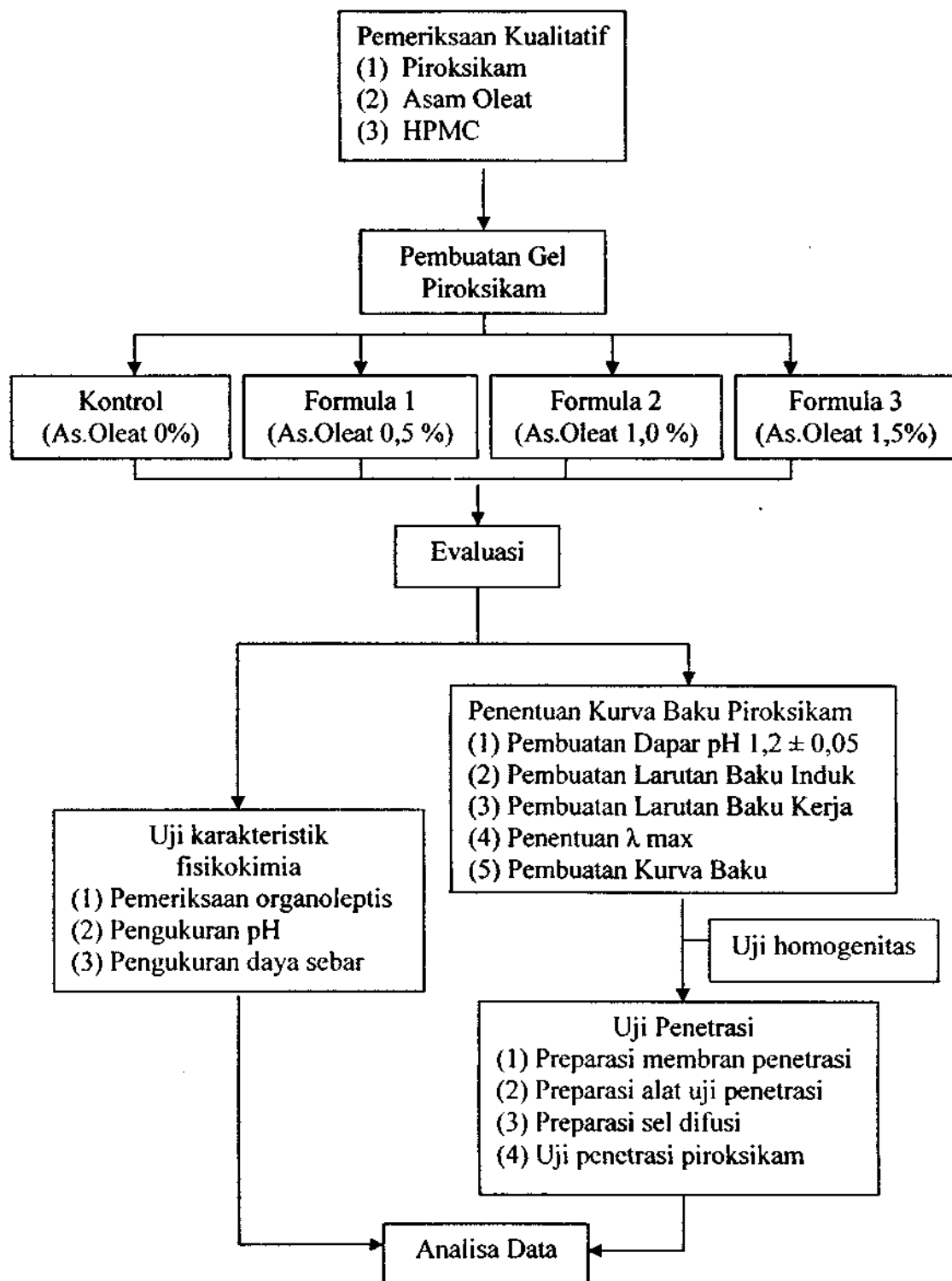
Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah piroksikam (Nantong General Pharmaceutical Factory); hidroksipropil metilselulosa (Shinetsu); isopropil miristat p.a (E.Merck); HCl pekat p.a (E.Merck); isopropanol p.a (E. Merck) natrium klorida diperoleh dari PT. Tristar, sedangkan asam oleat; propilenglikol; sodium metabisulfit dan aqua bebas CO<sub>2</sub> diperoleh dari PT. Brataco. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini bila tidak disebutkan lain merupakan bahan dengan kemurnian *pharmaceutical grade*.

### 4.2 Alat-alat yang Digunakan dalam Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi *Double Beam Spectrophotometer UV – Vis Cary 50 Conc. Shimadzu, apparatus 5-paddle over disk*, pH meter SCHOTT *glass mains* tipe CG 842, FTIR *Spectrophotometer Perkin Elmer Instrumen*, DTA FP900 *Thermal System Metler Toledo FP85*, neraca analitik, sel difusi, *Millipore Membrane Filters 0,45 µm*, ELMA Ultrasonic LC 60 H, lempeng kaca berskala dan alat-alat gelas.

### 4.3 Tahapan Kerja

Pada tahap awal penelitian dilakukan pemeriksaan kualitatif piroksikam, asam oleat dan hidroksipropil metilselulosa, selanjutnya dilakukan pembuatan gel piroksikam yang terdiri dari tiga formula terpilih dan satu formula kontrol. Sebelum dilakukan evaluasi terlebih dahulu dilakukan uji homogenitas dan reproduibilitas. Evaluasi dilakukan meliputi uji karakteristik fisikokimia (meliputi organoleptis, pH dan daya sebar) dan uji penetrasi piroksikam. Untuk penetapan kadar piroksikam digunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum piroksikam. Sebelum melakukan uji penetrasi terlebih dahulu dilakukan penentuan kurva baku piroksikam. Data hasil evaluasi dianalisa secara statistik dengan metode *Anava One Way*. Skema tahapan kerja dapat dilihat pada gambar 4.1



Gambar 4.1 Skema tahapan kerja



#### 4.4 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian

##### 4.4.1 Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam

a) Pemeriksaan organoleptis piroksikam

Pemeriksaan organoleptis piroksikam meliputi bentuk, warna, bau dan rasa. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (Reynolds, 1992).

b) Identifikasi spektra serapan infra merah piroksikam

Pemeriksaan spektra serapan inframerah dilakukan dengan menggunakan teknik pellet KBr.

Cara Kerja : Ditimbang 1 mg piroksikam, 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 lalu dilakukan *scanning* pada bilangan gelombang 4000,0-400,0 nm. Spektra inframerah yang diperoleh dari sampel dibandingkan dengan pustaka (Florey, 1986).

c) Identifikasi termogram suhu lebur piroksikam dengan *Differential Thermal Analysis* (DTA).

Cara Kerja : Piroksikam ditimbang 3-5 mg dimasukkan ke dalam sampel pan, lalu ditutup. Sampel *pan* dimasukkan ke dalam sampel *holder* dan dibandingkan dengan pembanding  $Al_2O_3$ . Sebagai sampel *pan* digunakan alumunium (suhu < 1500°C). Program pemanasan uap dengan laju pemanasan 5°/menit, dengan rentang DTA kurang dari 20 mJ/detik, dialiri gas  $N_2$  dengan kecepatan konstan, dan dengan kecepatan kertas 10 mm/menit. Suhu lebur yang teramati pada termogram dibandingkan dengan pustaka (Florey, 1986).

d) **Reaksi Warna (Liebermann)**

Pereaksi : 5 gram  $\text{NaNO}_2$  dilarutkan dalam 50 mL  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Cara : Sampel ditambah 2 atau 3 tetes pereaksi pada papan tetes, kemudian diamati warna yang terjadi.

Hasil positif : terjadi warna kuning (Florey, 1986).

#### 4.4.2 Pemeriksaan Kualitatif Asam Oleat

a) **Pemeriksaan organoleptis asam oleat**

Pemeriksaan organoleptis asam oleat meliputi warna, bau dan konsistensi. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (Reynolds, 1992).

b) **Indeks Bias :**

Alat : Refraktometer Abbe

Cara : Refraktometer dinyalakan, lalu air dialirkan pada selang refraktometer. Tempat sampel dibersihkan menggunakan kertas lensa yang telah dibasahi aseton. Asam oleat diteteskan pada tempat sampel, lalu ditutup dan refraktometer dinyalakan. Indeks bias diamati dari skala pada refraktometer lalu dicatat dan dibandingkan dengan pustaka (Reynolds, 1992).

#### 4.4.3 Pemeriksaan Kualitatif Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC 4000)

a) **Pemeriksaan organoleptis HPMC 4000**

Pemeriksaan organoleptis HPMC 4000 meliputi bentuk, warna, bau dan rasa. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (Reynolds, 1992).

b) **Uji presipitasi**

Cara : Ditimbang 1,0 g HPMC, dimasukkan ke dalam 50,0 g aqua bebas  $\text{CO}_2$ , dipanaskan  $90^\circ\text{C}$ , kemudian didinginkan dan ditambahkan aqua bebas  $\text{CO}_2$  ad 100 g. Diambil sebanyak 10 mL larutan di atas lalu dipanaskan didalam *water-bath* hingga temperatur  $40^\circ\text{C}$ . Larutan akan berwarna keruh dan kemudian akan jernih kembali pada suhu dingin (The Departement Health, 2002).

#### **4.5 Penentuan Kurva Baku Piroksikam**

##### **4.5.1 Pembuatan Dapar pH 1,2 (media difusi)**

Dilartkan 2,0 gram NaCl dalam 7,0 mL HCl pekat, kemudian ditambah air suling hingga 1000 mL. Jika pH larutan yang diperoleh belum mencapai 1,2 dilakukan penyesuaian dengan menambahkan salah satu komponen tersebut (The United States Pharmacopeial Convention, 2002).

##### **4.5.2 Pembuatan Larutan Baku Induk Piroksikam**

Ditimbang seksama 10 mg Piroksikam, dilarutkan dalam isopropanol p.a 10,0 mL lalu dimasukkan melalui corong ke dalam labu ukur 100,0 mL secara kuantitatif dan ditambahkan larutan dapar  $1,2 \pm 0,05$  ad volume 100,0 mL, kocok larutan tersebut sampai homogen. Pada larutan baku induk ini diperoleh kadar 100  $\mu\text{g/mL}$ .

##### **4.5.3 Pembuatan Larutan Baku Kerja Piroksikam**

Dibuat larutan baku kerja Piroksikam dengan mengencerkan larutan baku induk Piroksikam dengan larutan dapar  $\text{pH } 1,2 \pm 0,05$  hingga diperoleh larutan baku kerja dengan kadar : 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 10,0 dan 15,0  $\mu\text{g/mL}$ .

##### **4.5.4 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum**

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200 – 400 nm dengan menggunakan larutan baku kerja kadar 4,0; 6,0 dan 10,0  $\mu\text{g/mL}$ . Sebagai blanko digunakan larutan dapar  $\text{pH } 1,2 \pm 0,05$ . Pada tiap-tiap kadar tersebut dilakukan pembacaan nilai serapan lalu dibuat tabel dan kurva nilai serapan versus panjang gelombang sehingga dapat diketahui panjang gelombang yang akan memberikan serapan maksimum.

##### **4.5.5 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam**

Kurva baku dibuat dengan menggunakan larutan baku kerja yang diamati pada panjang gelombang maksimum. Dari hasil pengamatan dibuat kurva antara kadar larutan baku kerja (sumbu x) terhadap serapan (sumbu y). Kemudian dihitung persamaan regresi linier  $y = Bx + A$ .

#### 4.6 Formula Sediaan Gel Piroksikam yang Akan Diuji

Tabel IV.1 Komposisi formula sediaan gel piroksikam

Nama Senyawa	Fungsi	Kadar (% b/b)			
		Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Piroksikam	Bahan aktif	0,5	0,5	0,5	0,5
Asam Oleat	<i>Enhancer</i>	0	0,5	1,0	1,5
HPMC	<i>Gelling Agent</i>	3	3	3	3
Propilenglikol	Humektan, preservatif	20	20	20	20
Sodium metabisulfit	Antioksidan	0,5	0,5	0,5	0,5
Aqua bebas CO <sub>2</sub>		ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

#### 4.7 Pembuatan Sediaan Gel Piroksikam

Sediaan gel piroksikam dibuat dengan cara sebagai berikut :

Ditimbang HPMC, digerus ad halus lalu didispersikan dalam sebagian propilenglikol, lalu diaduk ad terbentuk massa gel yang homogen. Kemudian ke dalam massa gel tersebut ditambahkan sebagian aqua bebas CO<sub>2</sub> sedikit-sedikit dan diaduk ad homogen. Ditimbang asam oleat lalu dicampur dengan sebagian propilenglikol, diaduk ad homogen lalu dicampurkan dalam massa gel dan diaduk ad homogen. Ditimbang piroksikam dan sodium metabisulfit, digerus ad halus lalu didispersikan dalam sisa propilenglikol dan diaduk ad homogen, kemudian ditambahkan dalam campuran massa gel dan asam oleat lalu diaduk ad homogen. Setelah itu ditambahkan sisa aqua bebas CO<sub>2</sub> dan diaduk ad homogen.

#### 4.8 Uji Homogenitas Sediaan

Sebanyak 50 mg gel piroksikam dilarutkan dalam isopropanol ad 10,0 mL dalam labu ukur lalu diultrasonik selama 10 menit, kemudian diambil sebanyak 5 mL dan disaring dengan membran filter ukuran 0,45 µm. Hasil saringan sebanyak 3,0 mL ditambah dengan 3,0 mL larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 kemudian dikocok sampai homogen dan diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum piroksikam dengan spektrofotometer UV-Vis. Blanko yang digunakan adalah sediaan gel tanpa bahan aktif yang dipreparasi sesuai dengan sampel gel

piroksikam. Cuplikan sediaan diambil dari tiga tempat berbeda secara acak. Sediaan memenuhi syarat atau dikatakan homogen jika %KV < 6%.

#### **4.9 Pemeriksaan Pengaruh Serapan Basis Gel**

Pemeriksaan pengaruh serapan basis dilakukan dengan melakukan *scanning* dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis terhadap larutan sediaan gel piroksikam dengan kadar piroksikam 10 µg/mL dan larutan sediaan gel tanpa bahan aktif dengan kadar yang sama dalam larutan dapar pH  $1,2 \pm 0,05$  pada panjang gelombang 200-400 nm. Berdasarkan hasil *scanning* dapat diamati ada tidaknya serapan basis terhadap serapan piroksikam dalam sediaan gel pada panjang gelombang maksimumnya.

#### **4.10 Uji Karakteristik Fisikokimia Sediaan**

##### **4.10.1 Pemeriksaan Organoleptis Sediaan**

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

##### **4.10.2 Pengukuran pH Sediaan**

Pengukuran pH masing-masing sediaan dilakukan dengan pH meter SCHOTT Model 230 A. Sebanyak 2 gram sediaan diencerkan dengan 20 mL air suling bebas CO<sub>2</sub> (pengenceran 1=10). pH meter dikalibrasi dengan larutan dapar yang mempunyai pH standar, kemudian elektroda dibersihkan dan dikeringkan. Selanjutnya elektroda dicelupkan dalam larutan sediaan kemudian catat pH yang terbaca. Suhu pemeriksaan disesuaikan dengan ketentuan dapar standar (20°C).

##### **4.10.3 Pengukuran Daya Sebar Sediaan**

Pengukuran daya sebar masing-masing sediaan dilakukan dengan cara menimbang sediaan sebanyak 1 g kemudian diletakkan ditengah lempeng kaca berskala lalu di atasnya ditutup dengan lempeng kaca tanpa skala. Beban diberikan diatas lempeng kaca yang secara teratur dan ditingkatkan beratnya sampai diameter penyebarannya konstan. Pengukuran dan penambahan beban dilakukan tiap tiga menit. Dari hasil pengukuran dibuat profil daya sebar sediaan

antara berat beban (sumbu x) dengan diameter sebar (sumbu y). Kemampuan penyebaran merupakan *slope* profil daya sebar sediaan (sampai beban konstan) dan kapasitas penyebaran merupakan diameter penyebaran pada beban maksimal yang masih dimiliki oleh tiap formula.

#### **4.11 Penentuan Laju Penetrasi Piroksikam**

##### **4.11.1 Pembuatan Media Difusi**

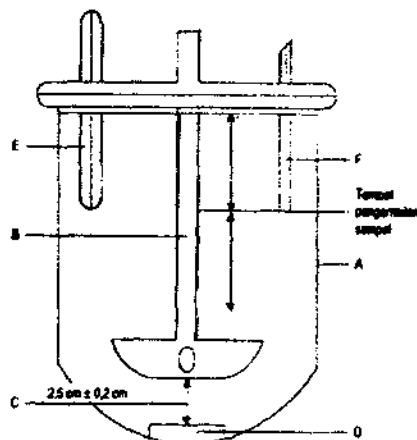
Media difusi yang digunakan adalah dapar pH  $1,2 \pm 0,05$ . Cara pembuatan media difusi seperti pada 4.4.1.

##### **4.11.2 Preparasi Membran Penetrasi**

Membran penetrasi yang digunakan dalam pengujian laju penetrasi piroksikam dari sediaan gel ini adalah membran *Millipore* 0,45  $\mu\text{m}$  yang telah diimpregnasi dengan isopropil miristat selama 1 jam. Cara impregnasi yaitu membran *Millipore* ditimbang, kemudian direndam dalam beker *glass* yang telah diisi dengan isopropil miristat selama 1 jam, lalu diangkat dan ditiriskan. Membran *Millipore* diletakkan diantara dua kertas saring lalu ditimbang ad berat konstan. Kemudian membran *Millipore* dipotong berbentuk lingkaran sesuai dengan diameter alat difusi yang digunakan (Hendradi, 1995).

##### **4.11.3 Preparasi Alat Uji Penetrasi**

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



Keterangan gambar :

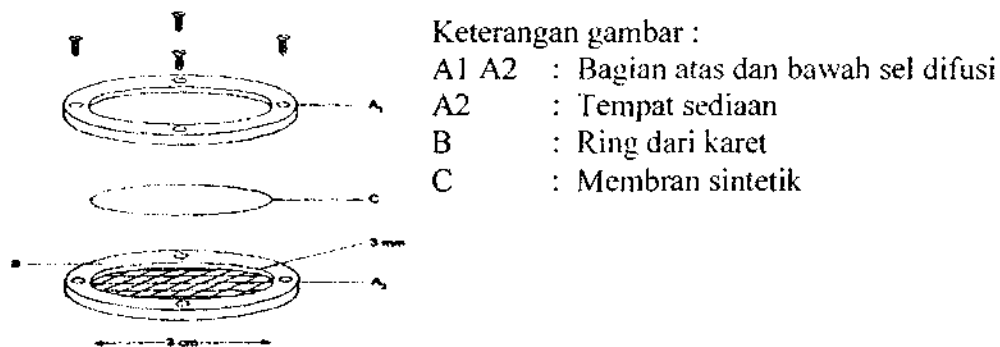
- A : Tabung yang berisi larutan media
- B : *Paddle* (pengaduk) yang diatur kecepatannya
- C : Jarak antara ujung *paddle* dengan permukaan membran
- D : *Disk* yang berisi sediaan
- E : Termometer (suhu penelitian yaitu  $37 \pm 0,5^{\circ} \text{C}$ )
- F : Pipa tempat untuk mengambil cuplikan

Gambar 4.2 *Apparatus 5-paddle over disk* (The United States Pharmacopeial Convention, 2002)

Sel difusi terbuat dari bahan *stainless steel* berbentuk silinder pipih. Tempat penampung gel mempunyai garis tengah 2,9 cm dengan tebal 0,4 cm. Sebagai pengamanan untuk mencegah kebocoran, sel difusi dilengkapi dengan karet penyekat berbentuk ring sebagai penghubung antara tempat gel dengan penutupnya.

#### 4.11.4 Preparasi Sel Difusi

Ditimbang sediaan gel piroksikam  $\pm 2$  g dalam wadah (gelas arloji) beserta sudip lalu sel difusi diisi dengan sediaan dan permukaannya diratakan dengan sudip. Kemudian sisa sediaan gel pada gelas arloji beserta sudip ditimbang, sehingga berat sediaan yang masuk dalam sel difusi dapat dihitung (catat hasilnya). Sediaan gel piroksikam lalu ditutup dengan membran *Millipore* yang telah diimpregnasi dengan isopropil miristat dan telah dipotong sesuai ukuran sel difusi. Diatasnya diberi ring penyekat sebagai pengaman untuk mencegah kebocoran, lalu diklem dengan lempengan sel yang lain dengan rapat. Gambar sel difusi dapat dilihat pada gambar 4.3.



Gambar 4.3 Sel difusi (The Departement Health, 2002)

#### 4.11.5 Uji Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel

Sel difusi yang telah disiapkan kemudian dimasukkan ke dalam bejana pada *dissolution tester* yang berisi larutan dapar pH  $1,2 \pm 0,5$  sebanyak 500 mL yang terlebih dahulu dipanaskan sampai mencapai suhu percobaan  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , kemudian *padlle* diputar dengan kecepatan 100 rpm dan segera dicatat sebagai waktu ke nol. Pada setiap menit ke 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 dan 360 diambil cuplikan sebanyak 5,0 mL di tengah-tengah antara permukaan media disolusi dan bagian atas dayung, tidak lebih dari satu cm dari dinding bejana. Setiap 5,0 mL cuplikan yang diambil diganti sejumlah yang sama media difusi (larutan dapar pH  $1,2 \pm 0,05$ ) dan pada suhu yang sama pula. Cuplikan lalu diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum piroksikam dengan spektrofotometer UV-Vis.

#### 4.11.6 Analisa Data

##### 4.11.6.1 Perhitungan Jumlah Kumulatif Piroksikam

Penentuan jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi dari basis ke dalam membran persatuan luas membran ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) setiap waktu, dihitung dari kadar yang diperoleh setiap waktu ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) dikalikan dengan jumlah media (500 mL) dan dibagi luas permukaan membran ( $\text{cm}^2$ ). Dilakukan koreksi sesuai rumus koreksi Wuster.



#### 4.11.6.2 Pembuatan Profil Penetrasi Piroksikam dari Sediaan

Dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi dari sediaan gel per satuan luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) terhadap waktu (menit).

#### 4.11.6.3 Perhitungan Laju Penetrasi (Fluks) Piroksikam Dari Basis

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

#### 4.11.6.4 Perhitungan Permeabilitas Membran

Permeabilitas merupakan hasil bagi fluks dengan kadar bahan aktif dalam sediaan (cm/menit).

#### 4.12 Analisis Statistik

Data hasil penelitian diolah secara statistik dengan metode analisis varian (ANAVA) *one way* pada derajat kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ). Berdasarkan hasil analisis tersebut didapat harga F hitung yang kemudian dibandingkan dengan F tabel. Bila F hitung > F tabel berarti ada perbedaan bermakna antar formula minimal satu pasang data. Untuk mengetahui formula mana yang berbeda bermakna maka dilanjutkan dengan uji HSD (*Honestly Significant Difference*).

**BAB V**  
**HASIL PENELITIAN**

**5.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian**

**5.1.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam**

Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam yang digunakan dalam penelitian dapat dilihat pada tabel V.1. Hasil pemeriksaan spektra infra merah piroksikam dengan menggunakan FTIR *Spectrophotometer* Perkin Elmer dapat dilihat pada gambar 5.1 lalu dibandingkan dengan hasil spektra infra merah piroksikam pustaka (Florey, 1986) pada gambar 5.2; sedangkan termogram hasil penentuan suhu lebur piroksikam dengan menggunakan *Differential Thermal Analysis* (DTA) dapat dilihat pada gambar 5.3.

Tabel V.1. Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam

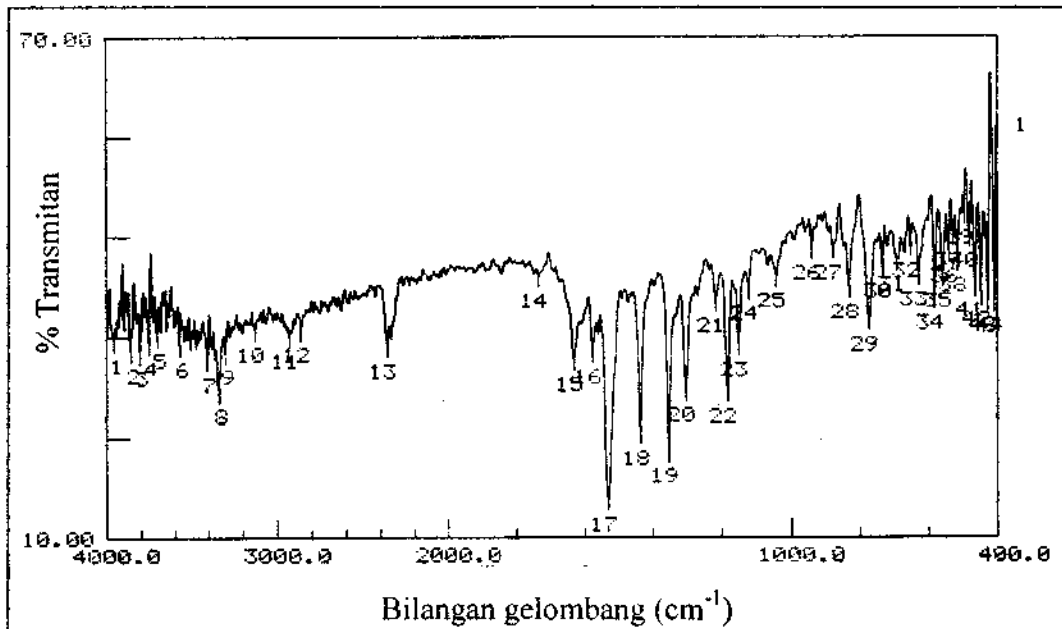
Pemeriksaan	Hasil Pengamatan	Pustaka
(1) Organoleptis	Serbuk halus, putih kekuningan, tidak berbau, tidak berasa	Serbuk halus, putih atau kuning terang, tidak berbau, tidak berasa <sup>b)</sup>
(2) Suhu Lebur (DTA)	199,6° C	198-202°C <sup>b)</sup>
(3) Identifikasi		
a) Reaksi warna (Liebermann)	warna kuning	warna kuning <sup>a)</sup>
b) Spektra Infra Merah	Bilangan gelombang spesifik (cm <sup>-1</sup> ) :	Bilangan gelombang spesifik (cm <sup>-1</sup> ) <sup>a)</sup> :
Gugus :		
-N-C=O	1630,00 (15)	1635-1625
-CH <sub>3</sub>	1435,17 (18)	1440-1355
-NH	1529,69 (17)	1530-1525
-SO <sub>2</sub>	1149,68 (23)	1180-1150
-N-	1352,22 (22)	1365-1315

Keterangan :

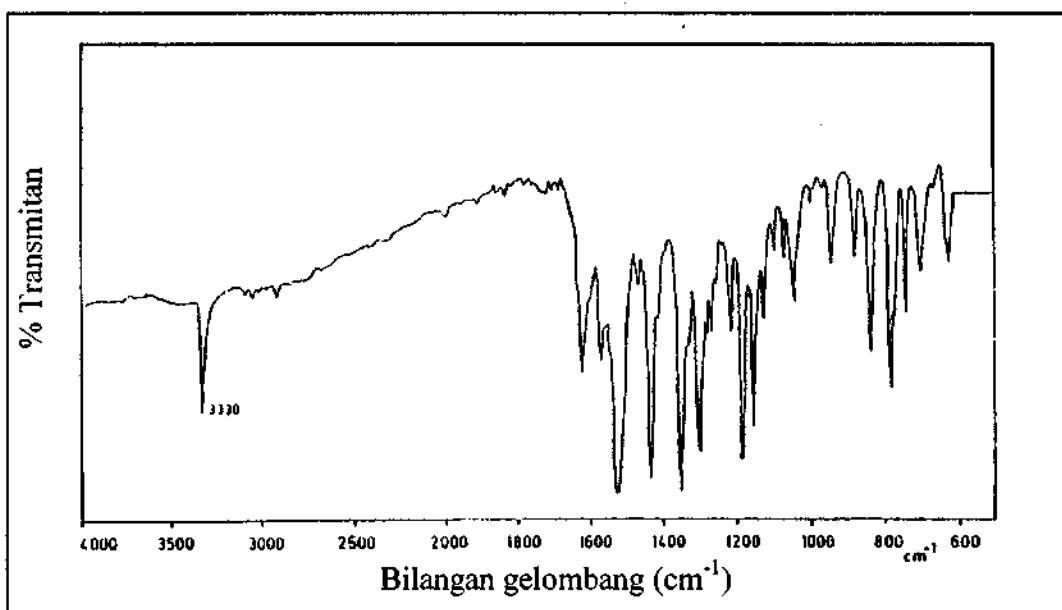
<sup>a)</sup> Florey, 1986

<sup>b)</sup> Reynolds, 1992

Berdasarkan tabel V.1 diperoleh hasil bahwa piroksikam yang digunakan dalam penelitian sesuai dengan pustaka (Florey, 1986; Reynolds, 1992)

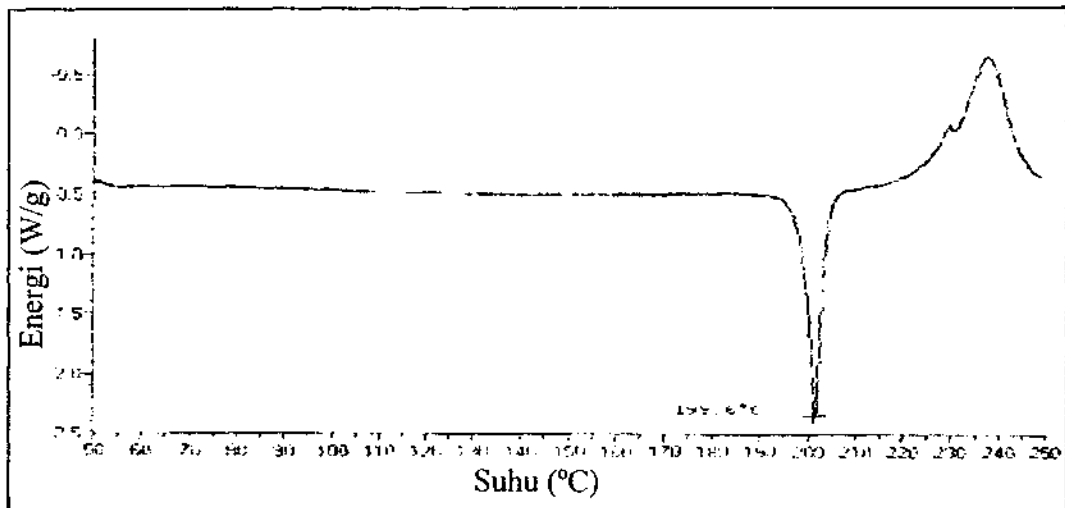


Gambar 5.1 Hasil pemeriksaan spektra infra merah piroksikam pada bilangan gelombang 400 – 4000 cm<sup>-1</sup> menggunakan *FTIR Spectrophotometer* Perkin Elmer



Gambar 5.2 Spektra infra merah piroksikam pustaka pada bilangan gelombang 600 – 4.000 cm<sup>-1</sup> (Florey,1986)

Berdasarkan gambar 5.1 dan gambar 5.2 dapat dilihat bahwa spektra infra merah piroksikam yang digunakan dalam penelitian ini identik dengan spektra infra merah dari pustaka (Florey, 1986).



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

Pada gambar 5.3 menunjukkan hasil suhu lebur piroksikam yang diperoleh (199,6° C) sesuai atau masuk dalam rentang suhu lebur pada pustaka (198-202°C) (Reynolds, 1992).

### 5.1.2 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Asam Oleat

Hasil pemeriksaan kualitatif asam oleat yang digunakan dalam penelitian dapat dilihat pada tabel V.2

Tabel V.2. Hasil pemeriksaan kualitatif asam oleat

Pemeriksaan	Hasil Pengamatan	Pustaka (Rowe <i>et al</i> , 2003)
(1) Organoleptis	Cairan berminyak kuning kecoklatan, bau khas	Cairan berminyak kuning hingga kecoklatan, bau dan rasa khas
(2) Indeks Bias	1,4584	1,4585

Berdasarkan tabel V.2, asam oleat yang digunakan dalam penelitian ini sesuai dengan pustaka (Rowe *et al*, 2003).

### 5.1.3 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Hidroksipropil Metilselulosa

Hasil pemeriksaan kualitatif hidroksipropil metilselulosa (HPMC) 4000 dapat dilihat pada tabel V.3.

Tabel V.3 Hasil pemeriksaan kualitatif HPMC 4000

Pemeriksaan	Hasil Pengamatan	Pustaka
1. Organoleptis	Serbuk putih, tidak berbau, tidak berasa	Serbuk granul atau fibrous, putih atau agak putih, tidak berbau, tidak berasa <sup>a)</sup>
2. Uji menurut BP → Sesuai prosedur pada 4.4.3.b)	→ saat pemanasan larutan keruh dan jernih kembali saat pendinginan	→ saat pemanasan larutan akan keruh dan jernih kembali saat pendinginan <sup>b)</sup>

Keterangan :

<sup>a)</sup> Rowe *et al*, 2003

<sup>b)</sup> The Departement Health, 2002

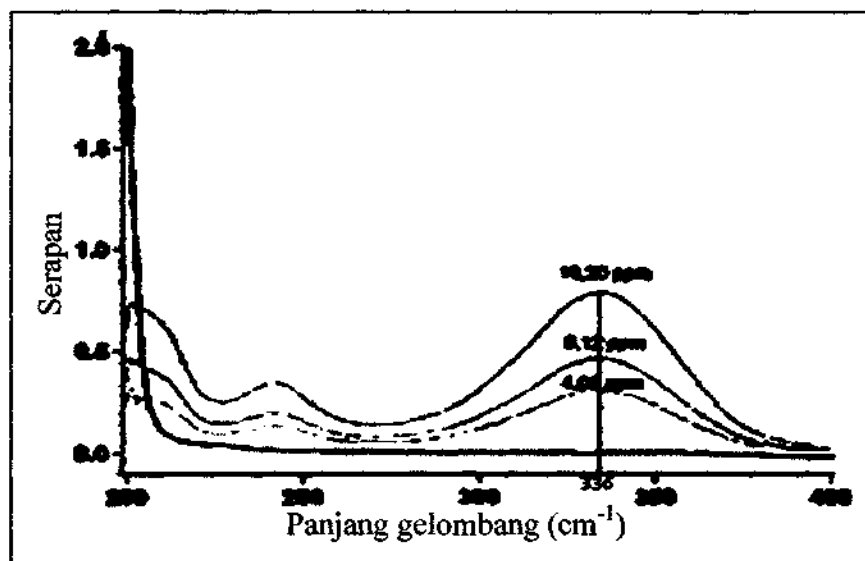
Berdasarkan tabel V.3, HPMC 4000 yang digunakan dalam penelitian ini sesuai dengan pustaka (Rowe *et al*, 2003; The Departement Health, 2002).

## 5.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Piroksikam

### 5.2.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan mengukur harga serapan larutan baku kerja piroksikam kadar 4,08; 6,12 dan 10,20 ppm pada panjang gelombang 200-400 nm dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

Berdasarkan hasil penentuan panjang gelombang maksimum piroksikam diperoleh panjang gelombang maksimum piroksikam yaitu 336 nm. Gambar profil panjang gelombang maksimum piroksikam dapat dilihat pada gambar 5.4



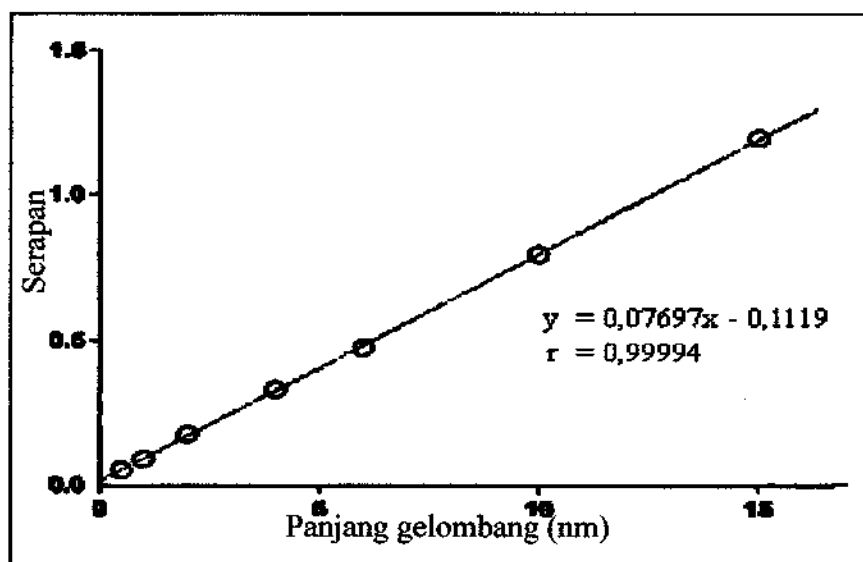
Gambar 5.4 Spektra serapan larutan baku kerja piroksikam 4,08; 6,12 dan 10,20 ppm dalam larutan dapar pH  $1,2 \pm 0,05$

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

Kurva baku piroksikam dibuat dari hasil pengukuran serapan larutan baku kerja piroksikam dalam larutan dapar pH  $1,2 \pm 0,05$  dengan kadar 0,51; 1,02; 2,04; 4,08; 6,12; 10,20 dan 15,30 ppm pada panjang gelombang maksimum piroksikam (336 nm). Hasil pengukuran larutan baku kerja piroksikam dapat dilihat pada tabel V.4. Berdasarkan hasil perhitungan diperoleh persamaan regresi  $y = 0,07697x - 0,01119$  dengan koefisien korelasi  $r = 0,99994 > r$  tabel (0,707). Gambar profil kurva baku piroksikam pada panjang gelombang 336 nm dapat dilihat pada gambar 5.5

Tabel V.4 Harga serapan piroksikam berbagai kadar dalam larutan dapar pH  $1,2 \pm 0,05$  pada panjang gelombang maksimum 336 nm

No	Kadar (ppm)	Serapan
1	0,51	0,0499
2	1,02	0,0872
3	2,04	0,1745
4	4,08	0,3287
5	6,12	0,4747
6	10,20	0,7946
7	15,30	1,1915



Gambar 5.5 Profil kurva baku piroksikam berbagai kadar dalam larutan dapar pH  $1,2 \pm 0,05$  pada panjang gelombang 336 nm

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

Hasil uji homogenitas dan reprodusibilitas sediaan gel piroksikam pada berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.5. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 3.

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

Formula	Replikasi	% Kadar Piroksikam pada Cuplikan Ke-			Rerata $\pm$ SD, % KV <sup>a)</sup>	Rerata $\pm$ SD, % KV <sup>b)</sup>
		1	2	3		
Kontrol	1	75,83	73,08	71,69	73,53 $\pm$ 2,11, 2,87%	73,14 $\pm$ 0,67, 0,92 %
	2	72,91	74,63	73,01	73,52 $\pm$ 0,97, 1,31 %	
	3	75,30	72,12	69,65	72,36 $\pm$ 2,83, 3,91%	
Formula 1	1	71,02	71,01	74,57	72,20 $\pm$ 2,05, 2,84 %	71,77 $\pm$ 0,96, 1,34 %
	2	69,65	71,69	70,65	70,66 $\pm$ 1,02, 1,44 %	
	3	70,22	74,13	72,96	72,44 $\pm$ 2,01, 2,77 %	
Formula 2	1	71,78	72,41	72,05	72,08 $\pm$ 0,32, 0,44%	71,11 $\pm$ 2,20, 3,09 %
	2	69,07	68,77	67,95	68,60 $\pm$ 0,58, 0,85%	
	3	72,53	72,63	72,83	72,66 $\pm$ 0,15, 0,21%	
Formula 3	1	74,52	75,65	74,19	74,79 $\pm$ 0,77, 1,02%	77,76 $\pm$ 0,89, 1,20%
	2	74,40	71,06	74,15	73,20 $\pm$ 1,86, 2,54%	
	3	73,64	73,38	72,88	73,30 $\pm$ 0,39, 0,53%	

Keterangan :

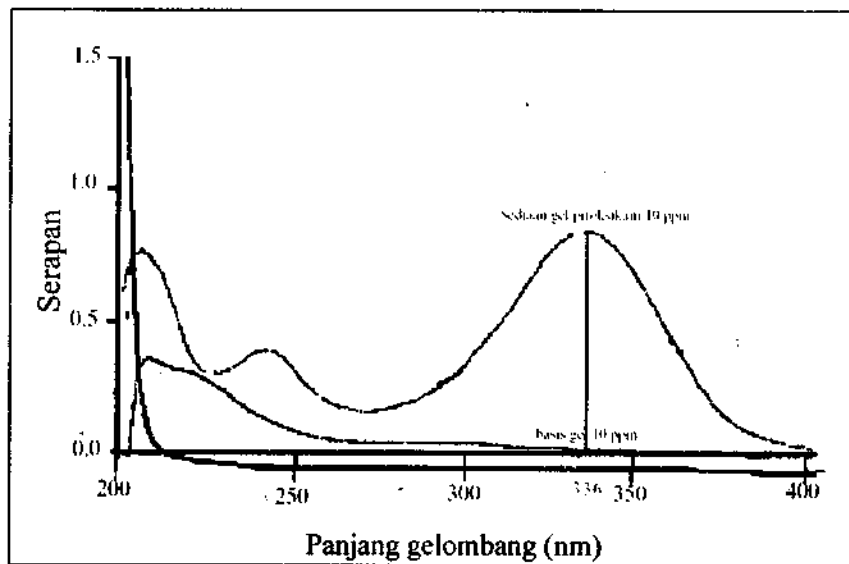
<sup>a)</sup> Homogenitas

<sup>b)</sup> Reprodusibilitas

Berdasarkan tabel V.5 diperoleh harga %KV kadar rerata piroksikam antar cuplikan dalam sediaan dan antar replikasi dalam formula  $< 6\%$  sehingga sediaan gel piroksikam yang dibuat dapat dikatakan homogen dan reprodusibel.

#### 5.4 Hasil Pemeriksaan Pengaruh Serapan Basis Gel

Hasil penentuan pengaruh serapan basis gel pada panjang gelombang 200-400 nm dapat dilihat pada gambar 5.6. Sebagai blanko digunakan larutan dapar pH  $1,2 \pm 0,05$ .



Gambar 5.6 Hasil *scanning* penentuan pengaruh serapan basis gel pada panjang gelombang 200-400 nm

Berdasarkan gambar 5.6 di atas dapat dilihat bahwa basis gel tanpa bahan aktif tidak memberikan serapan sehingga tidak mengganggu serapan sediaan gel piroksikam pada panjang gelombang maksimumnya.

#### 5.5 Hasil Uji Karakteristik Fisikokimia Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula

##### 5.5.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula

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



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

Formula	Pengamatan		
	Bentuk	Warna	Bau
Kontrol	Setengah padat, agak kental, tidak berminyak, halus	Putih	Tidak berbau
Formula 1	Setengah padat, agak encer, berminyak, halus	Putih	Khas asam oleat
Formula 2	Setengah padat, agak encer, berminyak, halus	Putih	Khas asam oleat
Formula 3	Setengah padat, agak encer, berminyak, halus	Putih	Khas asam oleat

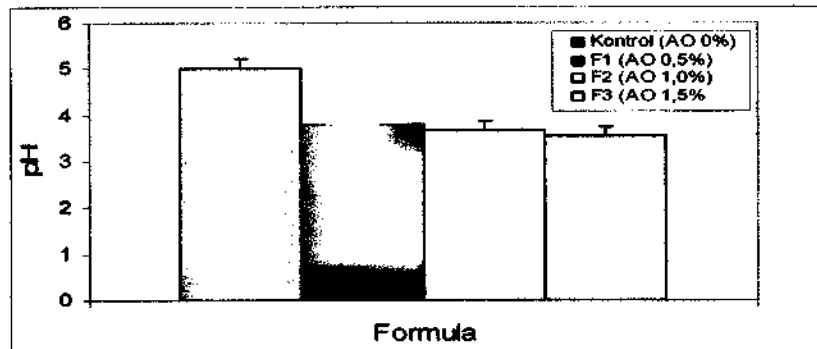
Berdasarkan hasil pemeriksaan organoleptis sediaan dapat diketahui bahwa seluruh formula memiliki bentuk setengah padat, halus serta berwarna putih, sedangkan yang berbeda adalah pada formula kontrol memiliki konsistensi yang agak kental dan tidak berminyak dibandingkan formula 1,2 dan 3 yaitu memiliki konsistensi agak encer dan berminyak. Selain itu formula kontrol tidak berbau sedangkan formula 1,2 dan 3 memiliki bau khas asam oleat.

### 5.5.2 Hasil Pengukuran pH Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula

Hasil pengukuran pH sediaan gel piroksikam pada berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.7 dan gambar 5.7.

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

Replikasi	pH Sediaan			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	5,00	3,82	3,67	3,57
2	5,03	3,77	3,65	3,54
3	4,99	3,79	3,68	3,55
Rerata ± SD	5,02 ± 0,02	3,79 ± 0,03	3,67 ± 0,02	3,55 ± 0,02



Gambar 5.7 Histogram harga pH sediaan gel piroksikam pada berbagai formula. Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi  $\pm$  SD

Berdasarkan tabel V.7 dan gambar 5.7 dapat diketahui bahwa dengan peningkatan kadar asam oleat, pH sediaan semakin menurun. Berdasarkan uji statistik (selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6) diperoleh  $F$  hitung (3565,072)  $>$   $F$  tabel (4,07), berarti terdapat perbedaan bermakna minimal satu pasang data pH. Hasil uji HSD dapat dilihat pada tabel V.8.

Tabel V.8 Hasil uji HSD pH sediaan gel piroksikam pada berbagai formula

Formula	Kelompok uji pH			
	1	2	3	4
Kontrol				5,0067
Formula 1			3,7933	
Formula 2		3,6667		
Formula 3	3,5533			

Berdasarkan tabel V.8, pH masing-masing formula berbeda bermakna. Jadi dapat disimpulkan bahwa penambahan asam oleat dengan kadar 0,5%; 1,0% dan 1,5% mengakibatkan penurunan pH sediaan dibanding kontrol. Harga pH sediaan makin menurun seiring dengan peningkatan kadar asam oleat yang ditambahkan dalam formula.

### 5.5.3 Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula

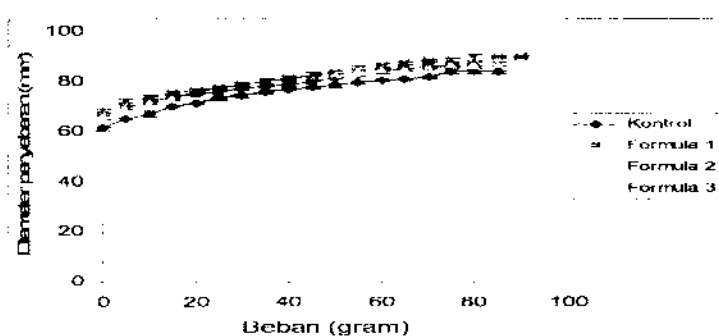
Hasil pengukuran daya sebar sediaan gel piroksikam pada berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.9 dan gambar 5.8 (selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 4). Hasil perhitungan kemampuan penyebaran (*slope*) sediaan gel

piroksikam pada berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.10 dan gambar 5.9. Kapasitas penyebaran merupakan diameter sebar sediaan gel piroksikam pada beban maksimal yang masih dimiliki oleh tiap-tiap formula. Hasil penentuan kapasitas penyebaran sediaan gel piroksikam dapat dilihat pada tabel V.12 dan gambar 5.10

Tabel V.9 Hasil pengukuran daya sebar sediaan gel piroksikam pada berbagai formula

Beban (gram)	Diameter penyebaran $\pm$ SD (mm)*			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
0	61,33 $\pm$ 0,58	65,67 $\pm$ 0,58	65,67 $\pm$ 0,58	68,33 $\pm$ 0,58
5	65,00 $\pm$ 0,00	69,67 $\pm$ 0,58	69,00 $\pm$ 0,00	72,33 $\pm$ 0,58
10	67,33 $\pm$ 0,58	72,33 $\pm$ 0,58	71,33 $\pm$ 0,58	73,67 $\pm$ 0,58
15	70,00 $\pm$ 0,58	73,67 $\pm$ 0,58	73,33 $\pm$ 0,58	75,33 $\pm$ 0,58
20	71,33 $\pm$ 0,58	75,00 $\pm$ 0,00	75,67 $\pm$ 0,58	76,33 $\pm$ 0,58
25	73,33 $\pm$ 0,58	76,00 $\pm$ 0,00	77,33 $\pm$ 0,58	77,67 $\pm$ 0,58
30	74,33 $\pm$ 0,58	77,33 $\pm$ 0,58	78,67 $\pm$ 0,58	78,67 $\pm$ 0,58
35	75,67 $\pm$ 0,58	78,00 $\pm$ 0,00	79,67 $\pm$ 0,58	80,00 $\pm$ 1,00
40	76,67 $\pm$ 0,58	78,67 $\pm$ 0,58	80,67 $\pm$ 0,58	81,33 $\pm$ 0,58
45	77,67 $\pm$ 0,00	80,00 $\pm$ 0,00	82,00 $\pm$ 0,00	82,67 $\pm$ 0,58
50	78,33 $\pm$ 0,00	81,00 $\pm$ 0,00	83,00 $\pm$ 0,00	83,67 $\pm$ 0,58
55	79,33 $\pm$ 0,00	82,00 $\pm$ 0,00	84,00 $\pm$ 0,00	85,33 $\pm$ 0,58
60	80,33 $\pm$ 0,58	83,67 $\pm$ 0,58	84,67 $\pm$ 0,58	86,33 $\pm$ 0,58
65	80,67 $\pm$ 0,00	84,67 $\pm$ 0,58	85,00 $\pm$ 0,00	87,33 $\pm$ 0,58
70	81,67 $\pm$ 0,58	85,67 $\pm$ 0,58	85,67 $\pm$ 0,58	88,33 $\pm$ 0,58
75	83,67 $\pm$ 0,58	85,67 $\pm$ 0,58	86,33 $\pm$ 0,58	88,67 $\pm$ 0,58
80	83,67 $\pm$ 0,58	85,67 $\pm$ 0,58	86,67 $\pm$ 0,58	89,33 $\pm$ 1,15
85	83,67 $\pm$ 0,58	-	86,67 $\pm$ 0,58	89,67 $\pm$ 0,58
90	-	-	-	89,67 $\pm$ 0,58

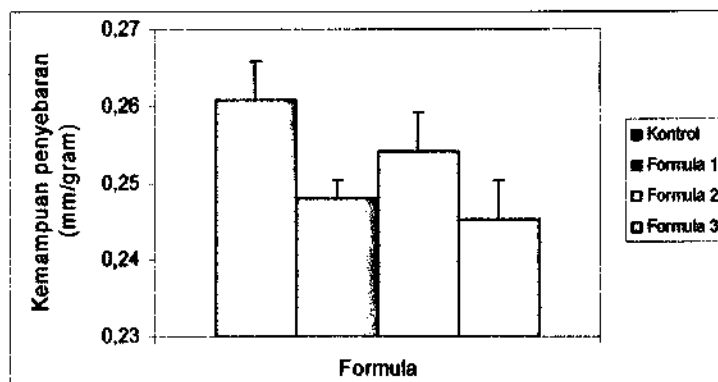
\* Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi  $\pm$  SD



Gambar 5.8 Profil daya sebar sediaan gel piroksikam pada berbagai formula. Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi  $\pm$  SD

Tabel V.10 Hasil perhitungan kemampuan penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula

Replikasi	Kemampuan penyebaran (mm/gram)			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	0,2677	0,2500	0,2594	0,2480
2	0,2582	0,2486	0,2402	0,2306
3	0,2535	0,2457	0,2629	0,2574
Rerata ± SD	0,2598 ± 0,01	0,2481 ± 0,00	0,2542 ± 0,01	0,2453 ± 0,01



Gambar 5.9 Histogram kemampuan penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula. Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi ± SD

Berdasarkan uji statistik (selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 7(1)) diperoleh F hitung (1,284) < F tabel (4,07), berarti tidak ada perbedaan bermakna antar formula. Hasil uji HSD dapat dilihat pada tabel V.11

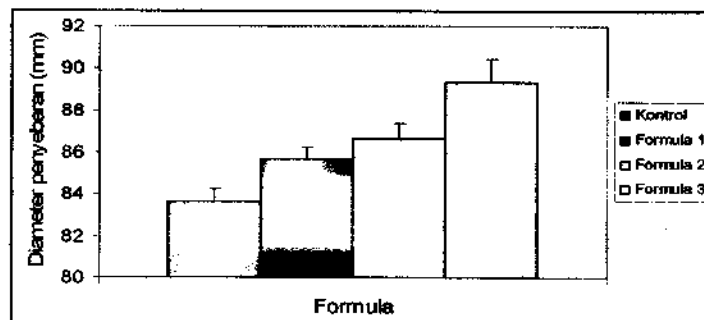
Tabel V.11 Hasil uji HSD kemampuan penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula

Formula	Kelompok uji kemampuan penyebaran
Kontrol	0,2598
Formula 1	0,2481
Formula 2	0,2542
Formula 3	0,2453

Jadi dapat disimpulkan bahwa penambahan asam oleat dengan kadar 0,5; 1,0 dan 1,5% tidak berpengaruh terhadap kemampuan penyebaran sediaan gel piroksikam.

Tabel V.12 Hasil penentuan kapasitas penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula

Replikasi	Kapasitas penyebaran (mm) pada beban 80 gram			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	84	86	86	90
2	84	85	87	88
3	83	86	87	90
Rerata $\pm$ SD	83,67 $\pm$ 0,58	85,67 $\pm$ 0,58	86,67 $\pm$ 0,58	89,33 $\pm$ 1,15



Gambar 5.10 Histogram kapasitas penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula. Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi  $\pm$  SD

Berdasarkan uji statistik (selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 7(2)) diperoleh F hitung (28,571) > F tabel (4,07), berarti ada perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Hasil uji HSD dapat dilihat pada tabel V.13.

Tabel V.13 Hasil uji HSD kapasitas penyebaran sediaan gel piroksikam pada berbagai formula

Formula	Kelompok uji kapasitas penyebaran		
	1	2	3
Kontrol	83,67		
Formula 1		85,67	
Formula 2		86,67	
Formula 3			89,33

Berdasarkan hasil uji HSD, data yang berbeda bermakna yaitu kapasitas penyebaran kontrol dengan formula 1, 2 dan 3; formula 1 dengan formula 3; formula 2 dengan formula 3. Sedangkan kapasitas penyebaran formula 1 dan formula 2 tidak berbeda bermakna. Jadi dapat disimpulkan bahwa peningkatan kadar asam oleat meningkatkan kapasitas penyebaran sediaan bila dibandingkan dengan kontrol. Perbedaan kadar asam oleat antara formula 1 (0,5%) dengan

formula 2 (1,0%) tidak mempengaruhi kapasitas penyebaran sediaan. Tetapi perbedaan kadar asam oleat antara formula 1 (0,5%) dengan formula 3 (1,5%) dan antara formula 2 (1,0%) dengan formula 3 (1,5%) mempengaruhi kapasitas penyebaran sediaan.

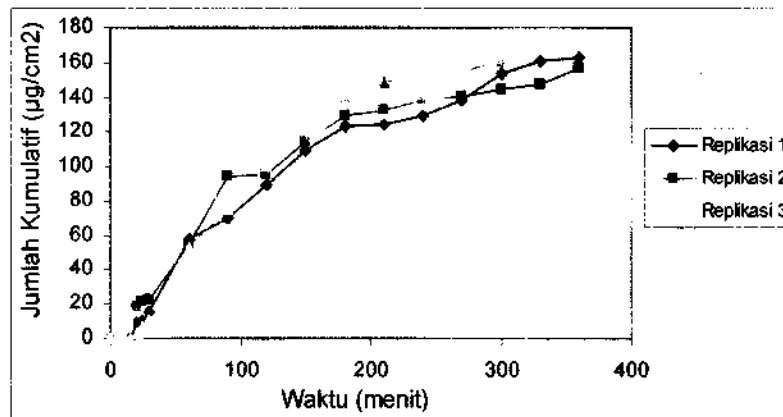
## 5.6 Hasil Uji Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel pada Berbagai Formula

### 5.6.1 Hasil Perhitungan Jumlah Kumulatif Piroksikam yang Berpenetrasi dari Sediaan Gel pada Berbagai Formula

Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi dari sediaan gel pada masing-masing formula dapat dilihat pada tabel V.14, tabel V.15, tabel V.16, tabel V.17, tabel V.18 serta gambar 5.11, gambar 5.12, gambar 5.13, gambar 5.14. Sedangkan hasil perhitungan rerata jumlah kumulatif piroksikam pada tiap-tiap formula dapat dilihat pada tabel V.19 dan gambar 5.15. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 5.

Tabel V.14 Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke dalam larutan dapar pH  $1,2 \pm 0,05$  suhu  $37 \pm 0,5^\circ$  C dengan kecepatan pengadukan 100 rpm tiap replikasi pada formula kontrol

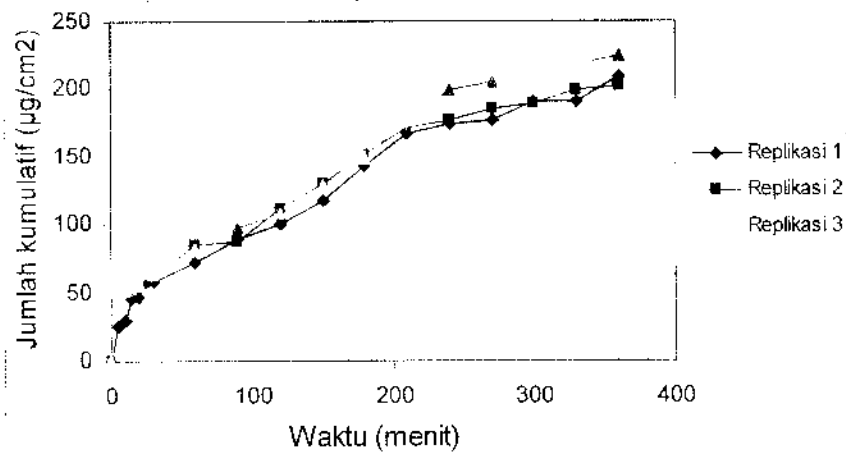
Waktu (menit)	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00
15	0,00	9,85	0,50
20	8,77	18,41	2,77
25	10,23	21,15	6,73
30	15,16	22,54	11,33
60	57,32	54,64	53,45
90	69,50	94,44	74,95
120	88,78	94,69	100,48
150	109,01	114,70	121,65
180	123,08	129,83	139,89
210	124,77	132,52	148,40
240	129,91	138,22	151,31
270	138,62	140,13	154,53
300	153,22	144,20	161,22
330	160,77	147,52	168,44
360	162,38	156,95	170,31



Gambar 5.11 Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke dalam larutan dapar pH  $1,2 \pm 0,05$  suhu  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$  dengan kecepatan pengadukan 100 rpm vs waktu tiap replikasi pada formula kontrol

Tabel V.15 Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke dalam larutan dapar pH  $1,2 \pm 0,05$  suhu  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$  dengan kecepatan pengadukan 100 rpm tiap replikasi pada formula 1

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	0,00	0,00	0,00
5	26,09	42,03	38,48
10	29,79	57,80	52,35
15	45,24	61,52	57,89
20	46,37	60,45	56,68
25	57,26	64,48	64,72
30	58,50	61,86	74,20
60	72,25	84,79	82,59
90	88,69	87,47	97,16
120	99,98	111,82	106,65
150	116,88	129,71	128,82
180	142,54	150,49	148,21
210	167,28	171,34	178,00
240	173,80	176,90	198,48
270	176,62	184,77	204,20
300	189,99	188,56	205,92
330	190,68	198,97	217,68
360	209,27	202,18	224,42

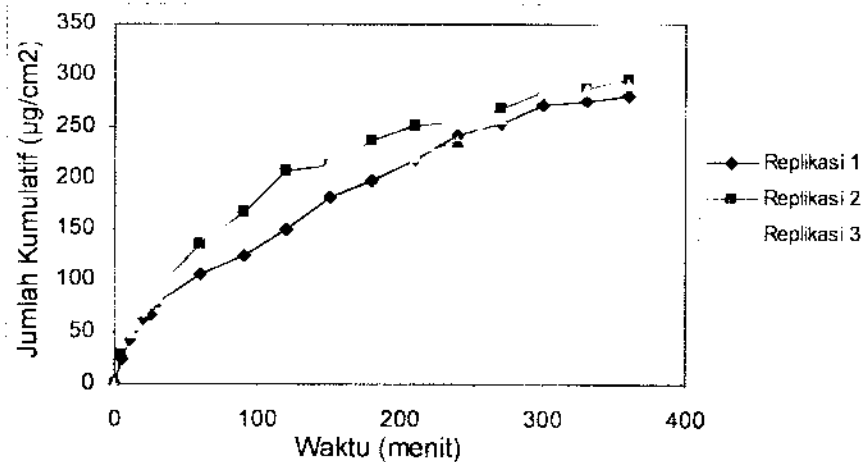


Gambar 5.12 Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke dalam larutan dapar pH  $1,2 \pm 0,05$  suhu  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$  dengan kecepatan pengadukan 100 rpm vs waktu tiap replikasi pada formula 1

Tabel V.16 Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke dalam larutan dapar pH  $1,2 \pm 0,05$  suhu  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$  dengan kecepatan pengadukan 100 rpm tiap replikasi pada formula 2

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	0,00	0,00	0,00
5	24,41	28,84	39,57
10	41,58	47,82	51,97
15	54,00	54,99	57,89
20	62,01	67,73	75,68
25	65,47	85,42	82,43
30	79,20	92,75	81,56
60	106,14	136,16	126,23
90	124,88	166,41	153,43
120	150,58	206,99	177,35
150	181,65	212,63	214,87
180	197,91	236,31	215,79
210	218,06	251,17	222,07
240	242,47	254,15	235,78
270	252,74	266,77	259,05
300	270,86	283,72	283,12
330	274,58	287,05	285,27
360	280,37	296,58	290,86

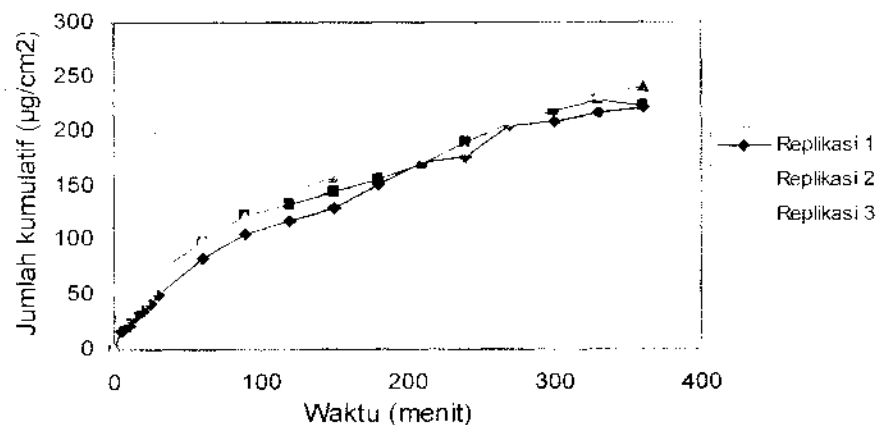




Gambar 5.13 Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke dalam larutan dapar pH  $1,2 \pm 0,05$  suhu  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$  dengan kecepatan pengadukan 100 rpm vs waktu tiap replikasi pada formula 2

Tabel V.17 Hasil perhitungan jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke dalam larutan dapar pH  $1,2 \pm 0,05$  suhu  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$  dengan kecepatan pengadukan 100 rpm tiap replikasi pada formula 3

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	0,00	0,00	0,00
5	16,34	26,58	28,45
10	22,21	27,43	35,52
15	30,60	39,32	41,58
20	34,54	44,82	47,01
25	42,26	63,56	57,21
30	50,35	71,27	66,33
60	83,02	98,33	98,36
90	105,97	122,12	121,45
120	116,64	131,57	144,87
150	128,99	143,46	157,88
180	150,80	155,13	172,88
210	170,15	169,56	177,58
240	175,51	189,96	183,10
270	205,02	205,63	210,89
300	207,46	218,58	226,95
330	216,09	227,90	233,00
360	221,35	222,34	241,56

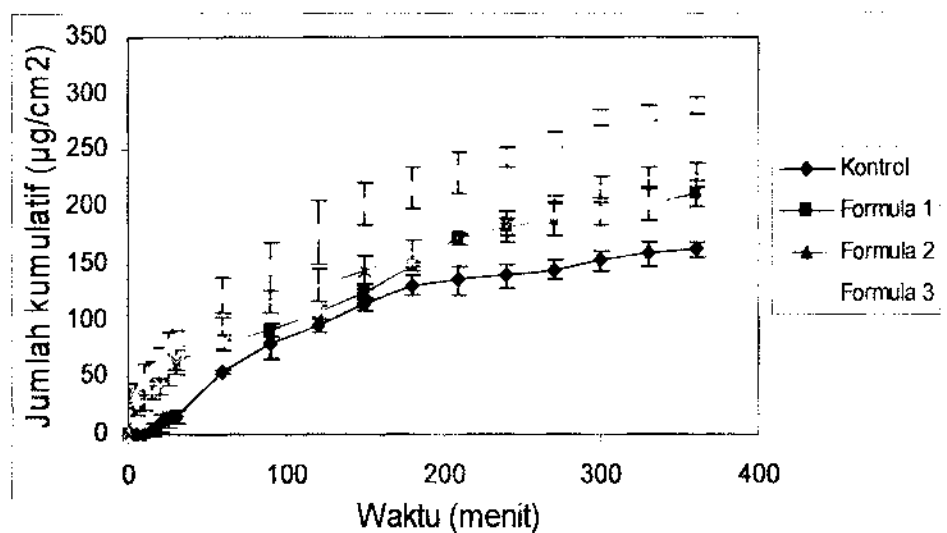


Gambar 5.14 Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke dalam larutan dapar pH 1,2  $\pm$  0,05 suhu  $37 \pm 0,5^\circ$  C dengan kecepatan pengadukan 100 rpm vs waktu tiap replikasi pada formula 3

Tabel V.18 Hasil perhitungan rerata jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ke dalam larutan dapar pH 1,2  $\pm$  0,05 suhu  $37 \pm 0,5^\circ$  C dengan kecepatan pengadukan 100 rpm pada berbagai formula.

Menit ke-	Jumlah Kumulatif Piroksikam yang Berpenetrasi * ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
0	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00
5	0,00 $\pm$ 0,00	35,53 $\pm$ 8,37	30,94 $\pm$ 7,80	23,79 $\pm$ 6,52
10	0,00 $\pm$ 0,00	46,65 $\pm$ 14,85	47,12 $\pm$ 5,23	28,39 $\pm$ 6,71
15	3,45 $\pm$ 5,55	54,88 $\pm$ 8,55	55,63 $\pm$ 2,02	37,17 $\pm$ 5,80
20	9,98 $\pm$ 7,89	54,50 $\pm$ 7,29	68,47 $\pm$ 6,87	42,12 $\pm$ 6,66
25	12,70 $\pm$ 7,52	62,15 $\pm$ 4,24	77,77 $\pm$ 10,76	54,34 $\pm$ 10,94
30	16,34 $\pm$ 5,70	64,85 $\pm$ 8,27	84,50 $\pm$ 7,24	62,65 $\pm$ 10,93
60	55,14 $\pm$ 1,98	79,88 $\pm$ 6,70	122,84 $\pm$ 15,29	93,24 $\pm$ 8,85
90	79,63 $\pm$ 13,11	91,11 $\pm$ 5,28	148,24 $\pm$ 21,25	116,51 $\pm$ 9,14
120	94,65 $\pm$ 5,85	106,15 $\pm$ 5,94	178,31 $\pm$ 28,22	131,03 $\pm$ 14,12
150	115,12 $\pm$ 6,33	125,14 $\pm$ 7,16	203,05 $\pm$ 18,57	143,44 $\pm$ 14,45
180	130,93 $\pm$ 8,46	147,08 $\pm$ 4,09	216,67 $\pm$ 19,22	159,60 $\pm$ 11,70
210	135,23 $\pm$ 12,05	172,21 $\pm$ 5,41	230,43 $\pm$ 18,07	172,43 $\pm$ 4,47
240	139,81 $\pm$ 10,79	183,06 $\pm$ 13,44	244,13 $\pm$ 9,30	182,86 $\pm$ 7,23
270	144,43 $\pm$ 8,78	188,53 $\pm$ 14,17	259,52 $\pm$ 7,03	207,18 $\pm$ 3,23
300	152,88 $\pm$ 8,52	194,82 $\pm$ 9,64	279,23 $\pm$ 7,26	217,66 $\pm$ 9,78
330	158,91 $\pm$ 10,58	202,44 $\pm$ 13,83	282,30 $\pm$ 6,74	225,66 $\pm$ 8,67
360	163,21 $\pm$ 6,72	211,96 $\pm$ 11,36	289,27 $\pm$ 8,22	228,42 $\pm$ 11,39

\* Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi  $\pm$  SD



Gambar 5.15 Kurva hubungan antara waktu (menit) vs jumlah kumulatif rerata ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) piroksikam yang berpenetrasi ke dalam larutan dapar pH  $1,2 \pm 0,05$  suhu  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$  dengan kecepatan pengadukan 100 rpm pada berbagai formula. Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi  $\pm \text{SD}$

### 5.6.2 Hasil Perhitungan Laju Penetrasi (Fluks) Piroksikam dari Sediaan Gel pada Berbagai Formula

Berdasarkan data hasil penetrasi yang diperoleh dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) yang terpenetrasi versus waktu (menit), kemudian diperoleh persamaan regresi linier yang dapat dilihat pada tabel V.19. Nilai fluks merupakan *slope* dari persamaan regresi linier tersebut. Nilai fluks dari berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.20 dan gambar 5.16.

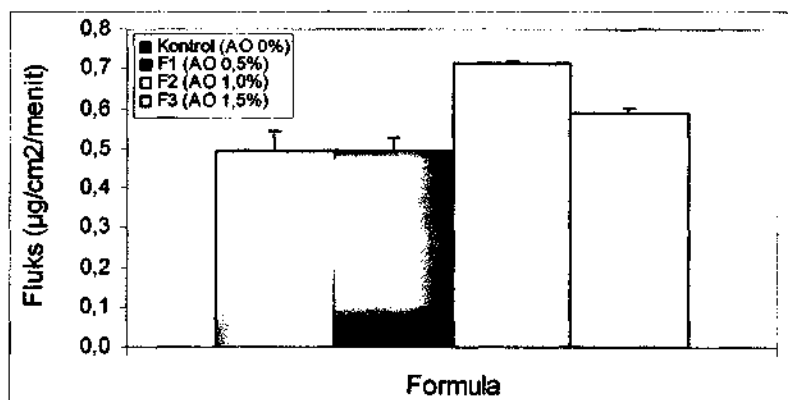
Berdasarkan tabel V.19, persamaan regresi dari masing-masing replikasi dan formula memiliki harga *r* hitung (rentang 0,9376-0,9872) > *r* tabel (0,456) sehingga memenuhi persyaratan linearitas.

Tabel V.19 Persamaan regresi linier hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) terhadap waktu (menit) pada berbagai formula

Formula	Replikasi	Persamaan garis regresi
Kontrol	1	$y = 0,4982x + 8,2497$ $r = 0,9692$
	2	$y = 0,4426x + 22,0643$ $r = 0,9376$
	3	$y = 0,5434x + 9,0328$ $r = 0,9545$
Formula 1	1	$y = 0,4990x + 41,4131$ $r = 0,9872$
	2	$y = 0,4559x + 56,0723$ $r = 0,9847$
	3	$y = 0,5602x + 43,5327$ $r = 0,9783$
Formula 2	1	$y = 0,7077x + 56,0627$ $r = 0,9861$
	2	$y = 0,7098x + 77,2511$ $r = 0,9567$
	3	$y = 0,7189x + 66,1557$ $r = 0,9722$
Formula 3	1	$y = 0,5942x + 31,8969$ $r = 0,9807$
	2	$y = 0,5704x + 45,8816$ $r = 0,9760$
	3	$y = 0,5990x + 46,9389$ $r = 0,9783$

Tabel V.20 Harga fluks piroksikam ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ ) yang berpenetrasi dari sediaan gel pada berbagai formula

Replikasi	Fluks ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ )			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	0,4982	0,4989	0,7077	0,5942
2	0,4426	0,4559	0,7098	0,5704
3	0,5434	0,5262	0,7189	0,5990
Rerata $\pm$ SD	$0,4947 \pm 0,05$	$0,4937 \pm 0,04$	$0,7121 \pm 0,01$	$0,5879 \pm 0,02$



Gambar 5.16 Histogram fluks sediaan gel piroksikam pada berbagai formula. Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi  $\pm$  SD

Berdasarkan uji statistik (selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 8) diperoleh F hitung (31,390) > F tabel (4,07), berarti terdapat perbedaan bermakna minimal satu pasang data fluks. Hasil uji HSD dapat dilihat pada tabel V.21.

Tabel V.21 Hasil uji HSD fluks piroksikam pada berbagai formula

Formula	Kelompok uji fluks		
	1	2	3
Kontrol	0,4947		
Formula 1	0,4937		
Formula 2			0,7121
Formula 3		0,5879	

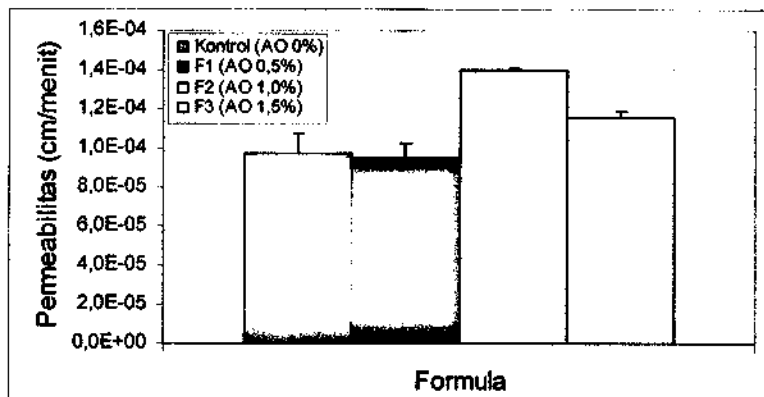
Berdasarkan hasil uji HSD, data yang berbeda bermakna yaitu fluks kontrol dengan formula 2 dan 3; formula 1 dengan formula 2 dan formula 3; formula 2 dengan formula 3. Sedangkan fluks kontrol dan formula 1 tidak berbeda bermakna. Jadi dapat disimpulkan bahwa penambahan asam oleat dengan kadar 1,0% (formula 2) dan 1,5% (formula 3) mengakibatkan peningkatan fluks piroksikam dibandingkan dengan kontrol. Pada formula 3 terjadi penurunan harga fluks dibanding formula 2, tetapi masih di atas kontrol dan formula 1. Penambahan asam oleat pada formula 1 (0,5%) belum mempengaruhi harga fluks piroksikam.

### 5.6.3 Hasil Perhitungan Permeabilitas Membran pada Berbagai Formula

Berdasarkan hasil penentuan nilai fluks, dihitung nilai permeabilitas membran. Harga permeabilitas membran pada berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.22 dan gambar 5.17 (selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 9).

Tabel V.22 Harga permeabilitas membran (cm/menit) pada berbagai formula

Replikasi	Permeabilitas (cm/menit)			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	$9,86 \times 10^{-5}$	$9,64 \times 10^{-5}$	$1,39 \times 10^{-4}$	$1,17 \times 10^{-4}$
2	$8,76 \times 10^{-5}$	$8,81 \times 10^{-5}$	$1,39 \times 10^{-4}$	$1,12 \times 10^{-4}$
3	$1,08 \times 10^{-4}$	$1,02 \times 10^{-4}$	$1,41 \times 10^{-4}$	$1,18 \times 10^{-4}$
Rerata	$9,79 \times 10^{-5}$	$9,54 \times 10^{-5}$	$1,40 \times 10^{-4}$	$1,16 \times 10^{-4}$
SD	$9,98 \times 10^{-6}$	$6,84 \times 10^{-6}$	$1,16 \times 10^{-6}$	$3,01 \times 10^{-6}$



Gambar 5.17 Histogram permeabilitas membran pada berbagai formula. Data merupakan rerata dari 3 kali replikasi  $\pm$  SD

Berdasarkan uji statistik (selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 9) diperoleh F hitung ( $31,978$ )  $>$  F tabel ( $4,07$ ), berarti terdapat perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Hasil uji HSD dapat dilihat pada tabel V.23.

Tabel V.23 Hasil uji HSD permeabilitas membran pada berbagai formula

Formula	Kelompok uji permeabilitas		
	1	2	3
Kontrol	$9,79 \times 10^{-5}$		
Formula 1	$9,54 \times 10^{-5}$		
Formula 2			$1,40 \times 10^{-4}$
Formula 3		$1,16 \times 10^{-4}$	

Berdasarkan hasil uji HSD, data yang berbeda bermakna yaitu permeabilitas kontrol dengan formula 2 dan 3; formula 1 dengan formula 2 dan formula 3; formula 2 dengan formula 3. Sedangkan permeabilitas kontrol dan formula 1 tidak berbeda bermakna. Jadi dapat disimpulkan bahwa penambahan asam oleat dengan kadar 1,0% (formula 2) dan 1,5% (formula 3) mengakibatkan peningkatan permeabilitas membran dibandingkan dengan kontrol. Pada formula 3 terjadi penurunan harga fluks dibanding formula 2, tetapi masih di atas kontrol dan formula 1. Penambahan asam oleat pada formula 1 (0,5%) belum mempengaruhi harga permeabilitas membran.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Piroksikam merupakan salah satu obat anti inflamasi non steroid yang memiliki sifat praktis tidak larut dalam air sehingga ketersediaannya kecil dan mengakibatkan kemampuan penetrasinya rendah. Salah satu usaha untuk meningkatkan penetrasinya yaitu dengan penambahan *enhancer*. Dalam penelitian ini dipilih *enhancer* asam oleat yang ditambahkan ke dalam sediaan gel dengan kadar 0,5%; 1,0% dan 1,5% b/b. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan pengaruh penambahan asam oleat terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dan penetrasi piroksikam yang diformulasi dalam sediaan gel dengan basis HPMC 4000.

Pada tahap awal penelitian dilakukan pemeriksaan kualitatif terhadap bahan-bahan penelitian yaitu piroksikam, hidroksipropil metilselulosa (HPMC 4000) dan asam oleat. Pemeriksaan kualitatif piroksikam meliputi pemeriksaan organoleptis, reaksi warna, suhu lebur dan spektra infra merah. Pemeriksaan kualitatif asam oleat meliputi pemeriksaan organoleptis dan pengamatan indeks bias. Sedangkan pemeriksaan kualitatif HPMC 4000 meliputi pemeriksaan organoleptis dan reaksi presipitasi. Berdasarkan pemeriksaan-pemeriksaan kualitatif tersebut diperoleh hasil bahwa piroksikam, HPMC 4000 dan asam oleat yang digunakan dalam penelitian ini sudah sesuai dengan pustaka.

Tahap selanjutnya adalah formulasi sediaan gel piroksikam pada berbagai formula yaitu dengan perbedaan kadar asam oleat (0%; 0,5%; 1,0% dan 1,5% b/b), masing-masing formula dibuat replikasi sebanyak tiga kali dengan tujuan untuk mengetahui reproduibilitas sediaan. Sediaan kemudian dievaluasi meliputi uji homogenitas, uji karakteristik fisikokimia (organoleptis, pH dan daya sebar) dan uji penetrasi. Evaluasi mulai dilakukan setelah pendiaman sediaan selama dua hari agar sistem gel yang terbentuk sudah stabil. Data hasil evaluasi kemudian diolah secara statistik menggunakan program SPSS 12.0 dengan metode analisis varian (ANAVA) *one way* pada derajat kepercayaan 95% ( $\alpha = 0,05$ ). Bila  $F$  hitung  $>$   $F$  tabel berarti terdapat perbedaan bermakna antar formula minimal



satu pasang data dan untuk mengetahui formula mana yang berbeda bermakna dilanjutkan dengan uji HSD (*Honestly Significant Difference*).

Uji homogenitas dan reproduibilitas dilakukan dengan mengambil tiga cuplikan di titik yang berbeda dalam satu sediaan gel piroksikam lalu diukur kadarnya dengan spektrofotometer UV-Vis. Hasil perhitungan % rerata kadar piroksikam untuk formula kontrol sebesar 73,14 % dengan koefisien variasi sebesar 0,92%, formula 1 sebesar 71,77% dengan koefisien variasi sebesar 1,34%, formula 2 sebesar 71,11 % dengan koefisien variasi sebesar 3,09% dan formula 3 sebesar 77,76% dengan koefisien variasi sebesar 1,20% (selengkapnya dapat dilihat pada tabel V.5). Persen KV rerata kadar piroksikam antar cuplikan dalam satu sediaan menunjukkan homogenitas sediaan, sedangkan persen KV rerata kadar piroksikam antar replikasi dalam satu formula menunjukkan reproduibilitas sediaan. Harga persen KV rerata kadar piroksikam antar cuplikan maupun antar replikasi pada tiap-tiap formula yang diperoleh besarnya <6%. Hal ini menunjukkan sediaan gel yang dibuat sudah homogen dan reproduibel. Sedangkan % kadar rerata (% *recovery*) piroksikam yang rendah disebabkan karena metode ekstraksi piroksikam belum tepat dan masih perlu dilakukan validasi metode lebih lanjut.

Uji karakteristik fisikokimia sediaan diawali dengan pemeriksaan organoleptis sediaan yang meliputi bau, warna dan konsistensi. Hasil yang diperoleh adalah seluruh formula berwarna putih dan memiliki bentuk setengah padat, sedangkan dalam hal konsistensi formula kontrol bersifat agak kental dan tidak berminyak dibandingkan formula 1,2 dan 3 yang memiliki konsistensi agak encer dan berminyak. Selain itu formula kontrol tidak berbau sedangkan formula 1,2 dan 3 memiliki bau khas asam oleat. Perbedaan konsistensi dan bau antara kontrol dan formula 1,2 dan 3 disebabkan karena pada formula 1,2 dan 3 ditambahkan asam oleat yang memiliki sifat fisik berminyak dan berbau khas. Perbedaan konsistensi antara formula 1,2 dan 3 akibat penambahan asam oleat tidak terlihat secara visual.

Selanjutnya dilakukan pengukuran pH dan diperoleh rerata pH  $\pm$  SD formula kontrol sebesar  $5,02 \pm 0,02$ , formula 1 sebesar  $3,79 \pm 0,03$ , formula 2 sebesar  $3,67 \pm 0,02$  dan formula 3 sebesar  $3,55 \pm 0,02$  (selengkapnya dapat dilihat pada

tabel V.7). Berdasarkan uji statistik diperoleh  $F$  hitung (3565,072) >  $F$  tabel (4,07). Uji HSD menunjukkan adanya perbedaan bermakna harga pH antar masing-masing formula sediaan. Seiring dengan peningkatan penambahan asam oleat maka pH sediaan semakin menurun. Sediaan gel piroksikam formula 1,2 dan 3 memiliki pH yang asam, hal ini disebabkan adanya penambahan asam oleat yang memiliki pH asam (4,4). Sifat sediaan yang asam tersebut dikhawatirkan dapat menimbulkan iritasi saat diaplikasikan pada kulit yang memiliki rentang pH yaitu 4,5-6,5 (Barry, 1983). Sehingga perlu dilakukan uji aseptabilitas untuk melihat kenyamanan penggunaan sediaan.

Berdasarkan hasil pengukuran daya sebar dapat diketahui harga kemampuan penyebaran dan kapasitas penyebaran sediaan. Kemampuan penyebaran menggambarkan besarnya penyebaran suatu sediaan per satuan beban. Hasil perhitungan yang diperoleh yaitu rerata kemampuan penyebaran  $\pm$  SD formula kontrol sebesar  $0,2598 \pm 0,01$  mm/g; formula 1 sebesar  $0,2481 \pm 0,00$  mm/g; formula 2 sebesar  $0,2542 \pm 0,01$  mm/g dan formula 3 sebesar  $0,2453 \pm 0,01$  mm/g (selengkapnya dapat dilihat pada tabel V.10). Berdasarkan uji statistik diperoleh  $F$  hitung (1,284) <  $F$  tabel (4,07), sehingga dapat disimpulkan bahwa penambahan asam oleat dengan kadar 0,5%; 1,0% dan 1,5% tidak mengakibatkan perubahan harga kemampuan penyebaran sediaan. Hal ini disebabkan karena kadar asam oleat yang ditambahkan relatif rendah dan tidak merubah konsistensi sediaan sehingga menghasilkan kemampuan penyebaran yang sama.

Pada penelitian ini, dilakukan pemeriksaan kapasitas penyebaran sediaan pada beban 80 g karena beban tersebut merupakan beban maksimal yang dimiliki oleh seluruh sediaan. Berdasarkan hasil perhitungan diperoleh harga rerata kapasitas penyebaran  $\pm$  SD formula kontrol sebesar  $83,67 \pm 0,58$  mm; formula 1 sebesar  $85,67 \pm 0,58$  mm; formula 2 sebesar  $86,67 \pm 0,58$  mm dan formula 3 sebesar  $89,33 \pm 1,15$  mm (selengkapnya dapat dilihat pada tabel V.12). Berdasarkan uji statistik, diperoleh  $F$  hitung (28,571) >  $F$  tabel (4,07). Hasil uji HSD menunjukkan bahwa harga kapasitas penyebaran yang berbeda bermakna yaitu antara kontrol dengan formula 1, 2 dan 3; formula 1 dengan formula 3; formula 2 dengan formula 3. Sedangkan harga kapasitas penyebaran formula 1 dan formula 2 tidak berbeda bermakna. Hal ini berarti penambahan asam oleat

dengan kadar 0,5%; 1,0% dan 1,5% mengakibatkan peningkatan kapasitas penyebaran sediaan bila dibandingkan dengan kontrol. Perbedaan kadar asam oleat antara formula 1 (0,5%) dengan formula 2 (1,0%) tidak mempengaruhi kapasitas penyebaran sediaan, tetapi perbedaan kadar asam oleat antara formula 1 (0,5%) dengan formula 3 (1,5%) dan antara formula 2 (1,0%) dengan formula 3 (1,5%) mempengaruhi kapasitas penyebaran sediaan. Peningkatan kapasitas penyebaran disebabkan karena sifat fisik asam oleat yang berupa cairan berminyak (licin) sehingga makin besar penambahan kadar asam oleat mengakibatkan sediaan makin mudah menyebar.

Selanjutnya dilakukan uji penetrasi dengan parameter fluks dan permeabilitas membran. Harga rerata fluks  $\pm$  SD kontrol adalah sebesar  $0,4947 \pm 0,05 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ , formula 1 sebesar  $0,4937 \pm 0,04 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ , formula 2 sebesar  $0,7121 \pm 0,01 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$  dan formula 3 sebesar  $0,5879 \pm 0,02 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$  (selengkapnya dapat dilihat pada tabel V.20). Berdasarkan uji statistik diperoleh  $F$  hitung ( $31,390$ )  $>$   $F$  tabel ( $4,07$ ). Uji HSD menunjukkan bahwa data yang berbeda bermakna yaitu fluks kontrol dengan formula 2 dan formula 3; formula 1 dengan formula 2 dan formula 3; formula 2 dengan formula 3. Sedangkan fluks kontrol dan formula 1 tidak berbeda bermakna.

Permeabilitas membran merupakan parameter yang berpengaruh pada proses penetrasi dan memiliki harga yang berbanding lurus dengan fluks. Harga rerata permeabilitas membran  $\pm$  SD kontrol sebesar  $9,79 \times 10^{-5} \pm 9,98 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{menit}$ , formula 1 sebesar  $9,54 \times 10^{-5} \pm 6,84 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{menit}$ , formula 2 sebesar  $1,40 \times 10^{-4} \pm 1,16 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{menit}$  dan formula 3 sebesar  $1,16 \times 10^{-4} \pm 3,01 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{menit}$  (selengkapnya dapat dilihat pada tabel V.22). Berdasarkan hasil uji statistik diperoleh  $F$  hitung ( $31,978$ )  $>$   $F$  tabel ( $4,07$ ). Berdasarkan hasil uji HSD, data yang berbeda bermakna yaitu permeabilitas kontrol dengan formula 2 dan formula 3; formula 1 dengan formula 2 dan formula 3; formula 2 dengan formula 3. Sedangkan permeabilitas kontrol dan formula 1 tidak berbeda bermakna.

Jadi dapat disimpulkan bahwa penambahan asam oleat pada formula 2 (1,0%) dan formula 3 (1,5%) mengakibatkan peningkatan fluks dan permeabilitas membran bila dibandingkan dengan kontrol. Sedangkan penambahan asam oleat pada formula 1 (0,5%) belum mempengaruhi harga fluks dan permeabilitas

membran. Hal ini berarti pada kadar 0,5%, asam oleat belum mampu untuk meningkatkan penetrasi piroksikam. Penambahan asam oleat pada formula 3 (1,5%) mengakibatkan penurunan harga fluks dan permeabilitas bila dibandingkan dengan formula 2 (1,0%), tetapi masih di atas kontrol dan formula 1. Hal tersebut diduga dapat terjadi karena pada penambahan asam oleat dengan kadar 1,5% akan terjadi peningkatan lipofilisitas sediaan. Hal tersebut dapat menyebabkan afinitas piroksikam dengan sediaan menjadi tinggi sehingga piroksikam sukar lepas dari sediaan dan penetrasinya menjadi menurun. Kemungkinan lain yaitu terjadi peningkatan afinitas antara asam oleat dengan membran dan meningkatkan lipofilisitasnya sehingga menghambat penetrasi piroksikam. Kenaikan fluks dan permeabilitas mencapai optimal pada penambahan asam oleat dengan kadar 1,0%. Hal ini diduga disebabkan karena pada penambahan asam oleat dengan kadar 1,0% terjadi keseimbangan partisi antara membran dengan sediaan sehingga menimbulkan peningkatan penetrasi dan mencapai optimal. Untuk mengetahui faktor lipofilisitas sediaan atau lipofilisitas membran yang lebih berperan maka perlu dilakukan uji pelepasan karena meniadakan faktor lipofilisitas membran.

Berdasarkan hasil penetrasi tersebut, jika dibandingkan dengan kontrol, kadar optimal asam oleat yang dapat meningkatkan penetrasi piroksikam yaitu kadar 1,0 % dengan peningkatan fluks sebesar 43,95% dan permeabilitas sebesar 42,70%.

## **BAB VII**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **7.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

- a) Penambahan asam oleat dengan kadar 0,5%; 1,0% dan 1,5% b/b berpengaruh terhadap karakteristik fisikokimia sediaan (konsistensi, bau, pH dan kapasitas penyebaran) gel piroksikam dengan basis HPMC 4000.
- b) Penambahan asam oleat dengan kadar 1,0% dan 1,5% b/b dapat meningkatkan penetrasi piroksikam dalam basis gel HPMC 4000. Kadar optimal asam oleat yang dapat meningkatkan penetrasi piroksikam yaitu kadar 1,0% dengan peningkatan harga fluks sebesar 43,95% dan permeabilitas sebesar 42,70%.

#### **7.2 Saran**

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disarankan untuk :

- a) Dilakukan penelitian tentang pengaruh asam oleat terhadap aseptabilitas sediaan gel piroksikam dengan basis HPMC 4000.
- b) Dilakukan penelitian tentang pengaruh asam oleat terhadap pelepasan piroksikam dari sediaan gel HPMC 4000.

### DAFTAR PUSTAKA

Ansel, H.C., 1985. **Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms**, 4<sup>nd</sup> edition, Philadelphia: Lea and Febiger, p. 207-294.

Aulton, M.E., 1988. **Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design**, Churcill Livingstone, Edinburgh London, Melbourne and New York, p. 381-411.

Barry, B.W., 1983. **Dermatological Formulation, Percutaneous, Absorbtion**, Vol 18., New York: Marcel Dekker Inc, p.1-33, 49-67, 95-116, 234-255, 396-400.

Cooper and Gun's, 1975. **Dispensing for Pharmaceutical Student**, 12<sup>th</sup> edition, Pennsylvania. Easton: Marck Publishing Co, p.214-218.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. **Farmakope Indonesia**, edisi IV, Jakarta, hal. 7,683.

Florey, K., 1986, **Analytical Profile of Drug Substances**, Vol: 15, Orlando, Florida : Academic Press. Inc., p. 509 – 530.

Ganiswara, S.G., 1995. **Farmakologi dan Terapi**, Edisi IV, Jakarta : Bagian Farmakologi FK UI, hal 207-209, 219.

Gennaro, A.R., 2001. **Remington : The Science and Practice of Pharmacy** 20<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins, p. 745-746.

Hendradi E., 1995. Kinetika dan Mekanisme Transpor Beberapa Anti Histamin melewati membrane lipid, **Tesis**, Yogyakarta, hal 37-38, 45-50, 78-79, 92-94, 114-117, 130-137, 140-143.

Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., 1994. **Teori dan Praktek Farmasi Industri** (Terjemahan : Suyatmi, S), Edisi ketiga, Jakarta : Penerbit Universitas Indonesia, hal. 1091-1096.

Liebermann, A.H., Rieger, M.M., Banker, G.S, 1996. **Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems** 2<sup>nd</sup> ed. Marcel Dekker Inc, p.17-50.

Lund, W., 1994. **The Pharmaceutical Codex, Principles and Practice of Pharmaceutics**, 12<sup>th</sup> edition, London : The Pharmaceutical Press, p. 136-150.

Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., 1993. **Farmasi Fisik : Dasar-Dasar Kimia Fisik dalam Ilmu Farmasetik** (Terjemahan : Yoshita), Edisi ketiga, Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia, p.827-849, 867-868, 888-896, 1170-1183.

McEvoy, G.K., 1999. **American Hospital Formulary Service Drug Information**, American Society of Health System Pharmacist Inc., p.2016-2020.

- Mortazavi, S.A, Aboofazeli, R., 2003. An investigation into the effect of various penetration enhancer on percutaneous absorption of piroxicam. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research** 2003, 2 : 135-140, diakses pada 18 Juni 2006.
- Primadiati Rachmi, D.R., 2001. **Kecantikan, Kosmetika dan Estetika**, Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama, hal 49-66.
- Reynolds, J.E.F., 1992. Prashad AB. **Martindale The Extra Pharmacopeia**, 30<sup>th</sup> edition., The Pharmaceutical Press, p.787.
- Rowe, R.C. Sheskey, P.J. Weller, P.J., 2003. **Handbook of Pharmaceutical Excipients** 4<sup>th</sup> edition., London: The Pharmaceutical Press, p. 297, 412.
- Shargel, L., Andrew, B.C, 1988. **Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan** (Terjemahan : Fasich., Sjamsiah, S), Edisi II, Surabaya: Airlangga University Press, hal.85-104.
- The Departement Health, 2002, **British Pharmacopeia**, 12<sup>th</sup> ed, London : The Stationery Office, p. 241,1003.
- The United Stated Pharmacopeial Convention, 2002. **The Official Compendia of Standards, The United States Pharmacopeia XXV and The National Formulary XIX**, Philadelphia. p. 2011, 2018
- Wade, A., Weller, P.J., 1994. **Handbook of Pharmaceutical Excipient**, 2<sup>nd</sup> ed., London: The Pharmaceutical Press, p. 141-142.
- Wasitaatmadja, S.M., 1997. **Penuntun Ilmu Kosmetik Medik**, Jakarta : UI-Press, hal. 3-15.
- Williams, A.C., Barry, B.W., 2003. Penetration enhancers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 56. Elsevier B. V., p. 604, 609-610, 615-616.
- Zatz, J.L., Kushla, G.P., 1989. Gels, Intervensi : Lieberman, H.A., Rieger, M.M., Banker, G.S., **Pharmaceutical Dosage Forms**, Vol.2, New York : Marcell Dekker Inc, p. 449-504.

## LAMPIRAN 1

## Sertifikat Analisis Piroksikam

南通精华制药有限公司分析报告  
NANTONG JINGHUA PHARMACEUTICAL CO., LTD  
CERTIFICATE OF ANALYSIS

吡罗昔康  
PIROXICAM

Micronized

规格 Specification	FOR MEDICINE	批号 Batch No.	PRX2006012K
生产日期 Manufacturing Date	JUN. 2, 2006	数量 Quantity	250KG
失效日期 Expiry Date	JUN. 1, 2009	检验编号 Inspection No.	05030068

规格 Specifications	按美国药典 28 版标准 USP28	检验结果 Analysis results
性状 Characteristics	A white or slightly yellow crystalline powder.	COMPLIES
鉴别 Identification	A. IR B. UV C. Chemical test	COMPLIES
灼灼残渣 Residue on ignition	≤0.3%	0.07%
重金属 Heavy metals	≤0.005%	<0.005%
水份 Water	≤0.5%	0.18%
有机挥发性杂质 Organic volatile impurities	Methylene chloride ≤0.06% Trichloroethylene ≤0.008% Chloroform ≤0.008% 1,4-Dioxane ≤0.038%	N. D. N. D. N. D. 0.008%
粒子大小 Particle size	100% pass 120μm	COMPLIES
含量 Assay (Calculated on dried basis)	97.0-103.0%	

结论  
Conclusion

本品符合 USP28 版规定。  
The product meets the requirements of USP28.

化验员  
Analyst

复核人  
Reviewer

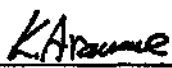
原辅料长  
Head of lab.





## LAMPIRAN 2

## Sertifikat Analisis Hidroksipropil Metilselulosa

Shin-Etsu		2006/01/13 (1/1)	
Certificate of Analysis			
		Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Quality Assurance Department Maetsu Plant 28-1, Nishifukushima, Kuki-ku, Jeetsu-shi, Niigata, Japan	
Product Name	METULOSE		
Grade	(Hydroxymethylcellulose, USP)		
Substitution Type	90SH-4000		
Viscosity Type	2700		
Lot Number	4000 cP		
Quantity	8015032		
Manufacture Date	1kg		
Expiration Date	2006/01/30		
Analysis Date	2009/01/29		
Issue No.	2006/01/31		
Remark	DS120060301407002-1-01		
Monographs <467> Organic Volatile Impurities (OVI) Requirements : meets the requirements. This product complies with the specifications described in the current USP. This product is manufactured in accordance with GMP.			
Test Item	Unit	Test Result	Specification
Appearance		White to Slightly Off-White Powder	
Identification A		Conforms	Conforms
Identification B		Conforms	Conforms
Identification C		Conforms	Conforms
Apparent Viscosity	cP	4400	3000 - 6000
Loss on Drying	%	3.1	5.0 Max.
Residue on Ignition	%	0.15	1.0 Max.
Heavy Metals	%	Not more than 0.001	Not more than 0.001
Methoxyl Content	%	23.1	22.0 - 24.0
Hydroxypropoxyl Content	%	3.7	3.0 - 12.0
pH		6.2	5.5 - 8.0
% of Particle on 100 Mesh (150µm Sieve)	%	0.0	5.0 Max.
Shin-Etsu No. : 16020594-04-01		 KIYOSHI ARAI General Manager, Q. A. Dept.	
Issue: Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Cellulose Division 8-1, Ootomachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan TEL 81-3-3246-5261 FAX 81-3-3246-5372		Judgment: Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. Maetsu Plant Quality Assurance Department 28-1, Nishifukushima, Kuki-ku, Jeetsu-shi, Niigata, Japan	
		Recycled Paper	

## LAMPIRAN 3

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

## (1) Kontrol

	Penimbangan (mg)	Serapan
Replikasi : 1.1	50,3	0,7451
1.2	51,1	0,7298
1.3	51,8	0,7258
Replikasi : 2.1	50,4	0,7183
2.2	52,1	0,7594
2.3	51,3	0,7319
Replikasi : 3.1	51,2	0,7531
3.2	51,3	0,7234
3.3	52,0	0,7081

Replikasi	Kadar (%)	Rerata ± SD, KV *	Rerata antar replikasi
1.1	75,83	73,53 ± 2,11, 2,87%	73,14 ± 0,67, 0,92 %
1.2	73,08		
1.3	71,69		
2.1	72,91	73,52 ± 0,97, 1,31 %	
2.2	74,63		
2.3	73,01		
3.1	75,30	72,36 ± 2,83, 3,91%	
3.2	72,12		
3.3	69,65		

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

## (2) Formula 1

	Penimbangan (mg)	Serapan
Replikasi : 1.1	52,9	0,7341
1.2	53,0	0,7354
1.3	51,7	0,7530
Replikasi : 2.1	51,8	0,7054
2.2	51,8	0,7258
2.3	51,2	0,7072
Replikasi : 3.1	51,6	0,7084
3.2	50,3	0,7287
3.3	50,8	0,7244

Replikasi	Kadar (%)	Rerata $\pm$ SD, KV *	Rerata antar replikasi
1.1	71,02	72,20 $\pm$ 2,05, 2,84 %	71,77 $\pm$ 0,96, 1,34 %
1.2	71,01		
1.3	74,57		
2.1	69,65	70,66 $\pm$ 1,02, 1,44 %	
2.2	71,69		
2.3	70,65		
3.1	70,22	72,44 $\pm$ 2,01, 2,77 %	
3.2	74,13		
3.3	72,96		

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

(3) Formula 2

	Penimbangan (mg)	Serapan
Replikasi : 1.1	51,3	0,7198
1.2	50,6	0,7162
1.3	51,2	0,7210
Replikasi : 2.1	50,8	0,6864
2.2	50,4	0,6781
2.3	50,3	0,6689
Replikasi : 3.1	50,5	0,7160
3.2	50,8	0,7212
3.3	50,5	0,7189

Replikasi	Kadar (%)	Rerata $\pm$ SD, KV *	Rerata antar replikasi
1.1	71,78	72,08 $\pm$ 0,32, 0,44%	71,11 $\pm$ 2,20, 3,09 %
1.2	72,41		
1.3	72,05		
2.1	69,07	68,60 $\pm$ 0,58, 0,85%	
2.2	68,77		
2.3	67,95		
3.1	72,53	72,66 $\pm$ 0,15, 0,21%	
3.2	72,63		
3.3	72,83		

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

## (4) Formula 3

	Penimbangan (mg)	Serapan
Replikasi : 1.1	50,5	0.7353
1.2	50,4	0.7449
1.3	50,9	0.7378
Replikasi : 2.1	50,5	0.7342
2.2	50,9	0.7072
2.3	50,7	0.7346
Replikasi : 3.1	50,8	0.7310
3.2	50,4	0.7228
3.3	50,9	0.7250

Replikasi	Kadar (%)	Rerata ± SD, KV *	Rerata antar replikasi
1.1	74,52	74,79 ± 0,77, 1,02%	77,76 ± 0,89, 1.20%
1.2	75,65		
1.3	74,19		
2.1	74,40	73,20 ± 1,86, 2,54%	
2.2	71,06		
2.3	74,15		
3.1	73,64	73,30 ± 0,39, 0,53%	
3.2	73,38		
3.3	72,88		

\* Data merupakan rerata dari 3 kali sampling pada tiap tempat yang berbeda = SD

Perlakuan sampel : 50 mg sediaan (mengandung 0.5 % piroksikam) ≈ 25 ppm  
+ isopropanol ad 10 ml → ambil 3ml + dapar ad 6 ml  
(ukur serapan) ≈ 12,5 ppm

Contoh Perhitungan : (data diambil dari replikasi 1.1 Kontrol)

Penimbangan : 50,3 mg → piroksikam = 0,2515 mg/ 10 ml ≈ 25,15 ppm

Dalam 6 ml :  $\frac{3}{6} \times 25,15 \text{ ppm} = 12,575 \text{ ppm}$

Abs = 0,7451 →  $y = 0,07697x + 0,01119$

$0,7451 = 0,07697x + 0,01119$

$x = 9,54 \text{ ppm} \rightarrow \frac{9,54}{12,575} \times 100\% = 75.83 \%$

## LAMPIRAN 4

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

## (1) Kontrol

Beban (gram)	Diameter (mm)			Rerata ± SD
	R1	R2	R3	
0	61	62	61	61,33 ± 0,58
5	65	65	65	65,00 ± 0,00
10	66	68	67	67,33 ± 0,58
15	70	70	70	70,00 ± 0,58
20	72	71	71	71,33 ± 0,58
25	74	73	73	73,33 ± 0,58
30	75	74	74	74,33 ± 0,58
35	76	76	75	75,67 ± 0,58
40	77	77	76	76,67 ± 0,58
45	78	78	77	77,67 ± 0,00
50	79	78	78	78,33 ± 0,00
55	80	79	79	79,33 ± 0,00
60	81	80	80	80,33 ± 0,58
65	81	81	80	80,67 ± 0,00
70	82	82	81	81,67 ± 0,58
75	84	84	83	83,67 ± 0,58
80	84	84	83	83,67 ± 0,58
85	84	84	83	83,67 ± 0,58

## (2) Formula 1

Beban (gram)	Diameter (mm)			Rerata ± SD
	R1	R1	R1	
0	66	65	66	65,67 ± 0,58
5	70	69	70	69,67 ± 0,58
10	72	72	73	72,33 ± 0,58
15	74	73	74	73,67 ± 0,58
20	75	75	75	75,00 ± 0,00
25	76	76	76	76,00 ± 0,00
30	77	78	77	77,33 ± 0,58
35	78	78	78	78,00 ± 0,00
40	79	79	78	78,67 ± 0,58
45	80	80	80	80,00 ± 0,00
50	81	81	81	81,00 ± 0,00
55	82	82	82	82,00 ± 0,00
60	84	83	84	83,67 ± 0,58
65	85	84	85	84,67 ± 0,58
70	86	85	86	85,67 ± 0,58
75	86	85	86	85,67 ± 0,58
80	86	85	86	85,67 ± 0,58

## (3) Formula 2

Beban (gram)	Diameter (mm)			Rerata $\pm$ SD
	R1	R2	R3	
0	65	66	66	65,67 $\pm$ 0,58
5	69	69	69	69,00 $\pm$ 0,00
10	71	72	71	71,33 $\pm$ 0,58
15	73	74	73	73,33 $\pm$ 0,58
20	75	76	76	75,67 $\pm$ 0,58
25	77	78	77	77,33 $\pm$ 0,58
30	78	79	79	78,67 $\pm$ 0,58
35	79	80	80	79,67 $\pm$ 0,58
40	80	81	81	80,67 $\pm$ 0,58
45	82	82	82	82,00 $\pm$ 0,00
50	83	83	83	83,00 $\pm$ 0,00
55	84	84	84	84,00 $\pm$ 0,00
60	84	85	85	84,67 $\pm$ 0,58
65	85	85	85	85,00 $\pm$ 0,00
70	85	86	86	85,67 $\pm$ 0,58
75	86	86	87	86,33 $\pm$ 0,58
80	86	87	87	86,67 $\pm$ 0,58
85	86	87	87	86,67 $\pm$ 0,58

## (4) Formula 3

Beban (gram)	Diameter (mm)			Rerata $\pm$ SD
	R1	R2	R3	
0	69	68	68	68,33 $\pm$ 0,58
5	73	72	72	72,33 $\pm$ 0,58
10	74	74	73	73,67 $\pm$ 0,58
15	76	75	75	75,33 $\pm$ 0,58
20	77	76	76	76,33 $\pm$ 0,58
25	78	78	77	77,67 $\pm$ 0,58
30	79	79	78	78,67 $\pm$ 0,58
35	81	80	79	80,00 $\pm$ 1,00
40	82	81	81	81,33 $\pm$ 0,58
45	83	82	83	82,67 $\pm$ 0,58
50	84	83	84	83,67 $\pm$ 0,58
55	86	85	85	85,33 $\pm$ 0,58
60	87	86	86	86,33 $\pm$ 0,58
65	88	87	87	87,33 $\pm$ 0,58
70	89	88	88	88,33 $\pm$ 0,58
75	89	88	89	88,67 $\pm$ 0,58
80	90	88	90	89,33 $\pm$ 1,15
85	90	89	90	89,67 $\pm$ 0,58
90	90	89	90	89,67 $\pm$ 0,58

## LAMPIRAN 5

## Hasil Uji Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel pada Berbagai Formula

## (1) Kontrol Replikasi 1

t (menit)	Serapan	Kadar piroksikam ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0000	0,00	0,00	0,00
10	0,0000	0,00	0,00	0,00
15	0,0044	0,00	0,00	0,00
20	0,0201	0,12	57,88	8,77
25	0,0215	0,13	67,55	10,23
30	0,0264	0,20	100,05	15,16
60	0,0691	0,75	378,42	57,32
90	0,0809	0,91	458,84	69,50
120	0,0998	1,15	586,14	88,78
150	0,1184	1,39	719,69	109,01
180	0,1325	1,58	812,56	123,08
210	0,1332	1,59	823,71	124,77
240	0,1372	1,64	857,62	129,91
270	0,1448	1,74	915,17	138,62
300	0,1583	1,91	1011,55	153,22
330	0,1645	1,99	1061,38	160,77
360	0,1646	1,99	1071,99	162,38

## (2) Kontrol Replikasi 2

t (menit)	Serapan	Kadar piroksikam ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0000	0,00	0,00	0,00
10	0,0035	0,00	0,00	0,00
15	0,0212	0,13	65,03	9,85
20	0,0298	0,24	121,54	18,41
25	0,0324	0,28	139,64	21,15
30	0,0336	0,29	148,81	22,54
60	0,0660	0,71	360,74	54,64
90	0,1059	1,23	623,49	94,44
120	0,1052	1,22	625,10	94,69
150	0,1246	1,47	757,23	114,70
180	0,1392	1,66	857,10	129,83
210	0,1403	1,68	874,90	132,52
240	0,1448	1,74	912,52	138,22
270	0,1454	1,74	925,09	140,13
300	0,1482	1,78	952,00	144,20
330	0,1502	1,81	973,89	147,52
360	0,1584	1,91	1036,19	156,95

## (3) Kontrol Replikasi 3

t (menit)	Serapan	Kadar piroksikam ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0000	0,00	0,00	0,00
10	0,0000	0,00	0,00	0,00
15	0,0117	0,01	3,31	0,50
20	0,0140	0,04	18,29	2,77
25	0,0180	0,09	44,45	6,73
30	0,0226	0,15	74,78	11,33
60	0,0653	0,70	352,90	53,45
90	0,0866	0,98	494,78	74,95
120	0,1118	1,31	663,38	100,48
150	0,1323	1,57	803,08	121,65
180	0,1496	1,80	923,50	139,89
210	0,1569	1,89	979,74	148,40
240	0,1584	1,91	998,95	151,31
270	0,1602	1,94	1020,21	154,53
300	0,1655	2,00	1064,32	161,22
330	0,1713	2,08	1112,02	168,44
360	0,1716	2,08	1124,37	170,31

## (4) Formula 1 Replikasi 1

t (menit)	Serapan	Kadar piroksikam ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0377	0,34	172,21	26,09
10	0,0412	0,39	196,67	29,79
15	0,0566	0,59	298,66	45,24
20	0,0573	0,60	306,15	46,37
25	0,0679	0,74	378,01	57,26
30	0,0686	0,75	386,24	58,50
60	0,0820	0,92	477,01	72,25
90	0,0980	1,13	585,55	88,69
120	0,1086	1,27	660,05	99,98
150	0,1248	1,48	771,61	116,88
180	0,1499	1,80	941,05	142,54
210	0,1735	2,11	1104,36	167,28
240	0,1785	2,17	1147,38	173,80
270	0,1797	2,19	1166,05	176,62
300	0,1916	2,34	1254,30	189,99
330	0,1905	2,33	1258,87	190,68
360	0,2076	2,55	1381,60	209,27



## (5) Formula 1 Replikasi 2

t (menit)	Serapan	Kadar piroksikam ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0539	0,55	277,45	42,03
10	0,0695	0,76	381,56	57,80
15	0,0727	0,80	406,13	61,52
20	0,0710	0,78	399,09	60,45
25	0,0745	0,82	425,71	64,48
30	0,0712	0,78	408,38	61,86
60	0,0939	1,07	559,74	84,79
90	0,0958	1,10	577,46	87,47
120	0,1197	1,41	738,21	111,82
150	0,1368	1,63	856,34	129,71
180	0,1563	1,89	993,50	150,49
210	0,1764	2,15	1131,17	171,34
240	0,1804	2,20	1167,88	176,90
270	0,1867	2,28	1219,80	184,77
300	0,1888	2,31	1244,84	188,56
330	0,1976	2,42	1313,55	198,97
360	0,1990	2,44	1334,75	202,18

## (6) Formula 1 Replikasi 3

t (menit)	Serapan	Kadar piroksikam ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0503	0,51	254,06	38,48
10	0,0640	0,69	345,60	52,35
15	0,0691	0,75	382,16	57,89
20	0,0673	0,73	374,23	56,68
25	0,0749	0,83	427,24	64,72
30	0,0839	0,94	489,84	74,20
60	0,0917	1,05	545,24	82,59
90	0,1057	1,23	641,41	97,16
120	0,1144	1,34	704,07	106,65
150	0,1359	1,62	850,43	128,82
180	0,1544	1,86	978,45	148,21
210	0,1832	2,23	1175,10	178,00
240	0,2023	2,48	1310,35	198,48
270	0,2062	2,53	1348,10	204,20
300	0,2060	2,53	1359,47	205,92
330	0,2160	2,66	1437,08	217,68
360	0,2208	2,72	1481,57	224,42

## (7) Formula 2 Replikasi 1

t (menit)	Serapan	Kadar piroksikam ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0360	0,32	161,17	24,41
10	0,0532	0,55	274,51	41,58
15	0,0654	0,70	356,49	54,00
20	0,0730	0,80	409,38	62,01
25	0,0759	0,84	432,24	65,47
30	0,0892	1,01	522,84	79,20
60	0,1158	1,36	700,70	106,14
90	0,1338	1,59	824,42	124,88
120	0,1587	1,92	994,14	150,58
150	0,1888	2,31	1199,25	181,65
180	0,2035	2,50	1306,55	197,91
210	0,2221	2,74	1439,60	218,06
240	0,2448	3,04	1600,76	242,47
270	0,2529	3,14	1668,55	252,74
300	0,2689	3,35	1788,19	270,86
330	0,2701	3,36	1812,73	274,58
360	0,2734	3,41	1850,98	280,37

## (8) Formula 2 Replikasi 2

t (menit)	Serapan	Kadar piroksikam ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0405	0,38	190,40	28,84
10	0,0595	0,63	315,73	47,82
15	0,0663	0,72	363,04	54,99
20	0,0787	0,88	447,17	67,73
25	0,0960	1,10	563,94	85,42
30	0,1026	1,19	612,32	92,75
60	0,1458	1,75	898,89	136,16
90	0,1752	2,13	1098,61	166,41
120	0,2148	2,65	1366,51	206,99
150	0,2185	2,69	1403,77	212,63
180	0,2408	2,98	1560,10	236,31
210	0,2533	3,15	1658,22	251,17
240	0,2539	3,15	1677,84	254,15
270	0,2643	3,29	1761,17	266,77
300	0,2790	3,48	1873,10	283,72
330	0,2797	3,49	1895,05	287,05
360	0,2867	3,58	1957,96	296,58

## (9) Formula 2 Replikasi 3

t (menit)	Serapan	Kadar piroksikam ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0514	0,52	261,21	39,57
10	0,0636	0,68	343,07	51,97
15	0,0691	0,75	382,20	57,89
20	0,0866	0,98	499,64	75,68
25	0,0927	1,06	544,17	82,43
30	0,0910	1,04	538,42	81,56
60	0,1356	1,62	833,33	126,23
90	0,1620	1,96	1012,91	153,43
120	0,1848	2,26	1170,81	177,35
150	0,2212	2,73	1418,55	214,87
180	0,2231	2,75	1424,60	215,79
210	0,2243	2,77	1466,09	222,07
240	0,2361	2,92	1556,59	235,78
270	0,2575	3,20	1710,21	259,05
300	0,2795	3,49	1869,13	283,12
330	0,2790	3,48	1883,31	285,27
360	0,2820	3,52	1920,19	290,86

## (10) Formula 3 Replikasi 1

t (menit)	Serapan	Kadar piroksikam ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0278	0,22	107,90	16,34
10	0,0336	0,29	146,66	22,21
15	0,0419	0,40	202,03	30,60
20	0,0456	0,45	228,06	34,54
25	0,0531	0,54	279,01	42,26
30	0,0609	0,65	332,41	50,35
60	0,0936	1,07	548,06	83,02
90	0,1161	1,36	699,57	105,97
120	0,1259	1,49	770,05	116,64
150	0,1373	1,64	851,55	128,99
180	0,1582	1,91	995,55	150,80
210	0,1764	2,15	1123,29	170,15
240	0,1802	2,20	1158,71	175,51
270	0,2085	2,56	1353,52	205,02
300	0,2090	2,57	1369,59	207,46
330	0,2158	2,66	1426,61	216,09
360	0,2191	2,70	1461,34	221,35

## (11) Formula 3 Replikasi 2

t (menit)	Serapan	Kadar piroksikam ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0382	0,35	175,46	26,58
10	0,0388	0,36	181,11	27,43
15	0,0506	0,51	259,56	39,32
20	0,0558	0,58	295,90	44,82
25	0,0744	0,82	419,62	63,56
30	0,0816	0,91	470,50	71,27
60	0,1084	1,26	649,17	98,33
90	0,1316	1,56	806,19	122,12
120	0,1400	1,67	868,58	131,57
150	0,1508	1,81	947,10	143,46
180	0,1639	1,98	1024,15	155,13
210	0,1744	2,12	1119,40	169,56
240	0,1935	2,37	1254,07	189,96
270	0,2076	2,55	1357,51	205,63
300	0,2188	2,70	1443,03	218,58
330	0,2262	2,79	1504,58	227,90
360	0,2184	2,69	1467,88	222,34

## (12) Formula 3 Replikasi 3

t (menit)	Serapan	Kadar piroksikam ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kadar dalam 500 mL ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah kumulatif ( $\mu\text{g/cm}^2$ )
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0401	0,38	187,80	28,45
10	0,0470	0,47	234,50	35,52
15	0,0528	0,54	274,50	41,58
20	0,0579	0,61	310,34	47,01
25	0,0678	0,74	377,68	57,21
30	0,0765	0,85	437,88	66,33
60	0,1084	1,26	649,34	98,36
90	0,1309	1,56	801,82	121,45
120	0,1535	1,85	956,40	144,87
150	0,1653	2,00	1042,30	157,88
180	0,1791	2,18	1141,30	172,88
210	0,1821	2,22	1172,35	177,58
240	0,1860	2,27	1208,79	183,10
270	0,2125	2,62	1392,29	210,89
300	0,2268	2,80	1498,26	226,95
330	0,2308	2,85	1538,25	233,00
360	0,2373	2,94	1594,74	241,56

## (13) Contoh perhitungan jumlah kumulatif piroksikam

(data diambil dari Formula 3 Replikasi 3)

Diameter membran = 2,9 cm  $\rightarrow$  r = 1,45 cmLuas membran =  $\pi \cdot r^2$ 

$$= 3,14 \times (1,45)^2 = 6,6019 \text{ cm}^2$$

Oleh karena setiap kali pengambilan sampel (5 mL), diganti dengan dapar pH 1,2 sejumlah yang sama maka :

Kadar piroksikam pada  $t_n$  dalam 500 mL :

$$(\text{kadar } t_n \times 500 \text{ mL}) + (\text{kadar } \sum^{n-1} \times 5 \text{ mL})$$

Juml. kumulatif piroksikam yang terpentnasi/luas pada  $t_n$  :kadar pada  $t_n$  : luas membranJika pada  $t_{10}$  kadar = 0,47 ppm dan kadar pada  $t_5$  = 0,38 ppm, makaKadar piroksikam pada  $t_{240}$  dalam 500 ml = (0,47 x 500 mL) + (0,38x 5 mL)

$$= 234,50 \mu\text{g}$$

Jumlah kumulatif piroksikam yang terpentnasi/luas pada  $t_{240}$ 

$$= 234,50 \mu\text{g} : 6,6019 \text{ cm}^2$$

$$= 35,52 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

## (14) Contoh perhitungan permeabilitas membran

Untuk menghitung permeabilitas membran terhadap sediaan gel piroksikam terlebih dahulu dilakukan pengukuran berat jenis sediaan gel pada berbagai formula yang dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

Hasil pengukuran berat jenis sediaan gel piroksikam pada berbagai formula:

Pengukuran	Berat (gram)			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Vial kosong	11,8185	12,1629	11,5310	12,4765
Vial + aqua bebas CO <sub>2</sub>	19,1106	19,1655	18,8423	19,4272
Vial + sediaan	19,1891	19,4140	18,9859	19,5005

Sehingga :

Pengukuran	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Volume aqua bebas CO <sub>2</sub> <sup>a)</sup> (mL)	7,2921	7,0026	7,0026	6,9507
Berat Sediaan (gram)	7,3706	7,2511	7,4549	7,0240
BJ sediaan <sup>b)</sup> (gram/mL)	1,0108	1,0355	1,0196	1,0155

Keterangan :

a) BJ air = 1

b) BJ = berat/volume

Contoh perhitungan :

Fluks formula kontrol replikasi 1 = 0,4982 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ )

$$\begin{aligned}
 \text{Permeabilitas} &= \frac{\text{Fluks } (\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit})}{\text{Kadar bahan aktif dalam sediaan } (\%b/b)} \\
 &= \frac{0,4982 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}}{0,5 \text{ gram}/100 \text{ gram}} \\
 &= 0,4982 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit} : \frac{0,5 \times 10^6 \mu\text{g}}{100 \text{ gram}/1,0108 \text{ gram/mL}} \\
 &= 0,4982 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit} : \frac{5 \times 10^5 \mu\text{g}}{98,9315 \text{ mL}} \\
 &= \frac{0,4982 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}}{5.054,0020 \mu\text{g}/\text{cm}^3} \\
 &= 9,86 \times 10^{-5} \text{ cm}/\text{menit}
 \end{aligned}$$

## LAMPIRAN 6

## Hasil Uji Statistik pH Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula

## ANOVA

PH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4,100	3	1,367	3565,072	,000
Within Groups	3,067E-03	8	3,833E-04		
Total	4,103	11			

## Post Hoc Tests

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: PH

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	formula 1	1,2133*	1,599E-02	,000	1,1621	1,2645
	formula 2	1,3400*	1,599E-02	,000	1,2888	1,3912
	formula 3	1,4533*	1,599E-02	,000	1,4021	1,5045
formula 1	kontrol	-1,2133*	1,599E-02	,000	-1,2645	-1,1621
	formula 2	,1267*	1,599E-02	,000	7,547E-02	,1779
	formula 3	,2400*	1,599E-02	,000	,1888	,2912
formula 2	kontrol	-1,3400*	1,599E-02	,000	-1,3912	-1,2888
	formula 1	-,1267*	1,599E-02	,000	-,1779	-,5473E-02
	formula 3	,1133*	1,599E-02	,000	6,214E-02	,1645
formula 3	kontrol	-1,4533*	1,599E-02	,000	-1,5045	-1,4021
	formula 1	-,2400*	1,599E-02	,000	-,2912	-,1888
	formula 2	-,1133*	1,599E-02	,000	-,1645	-,62139E-02

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

## Homogeneous Subsets

PH

Tukey HSD<sup>a</sup>

FORMULA	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
formula 3	3	3,5533			
formula 2	3		3,6667		
formula 1	3			3,7933	
kontrol	3				5,0067
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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

## LAMPIRAN 7

### Hasil Uji Statistik Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam pada Berbagai Formula

#### (1) Hasil Uji Statistik Kemampuan Penyebaran Sediaan Gel pada Berbagai Formula

## ANOVA

Kemampuan penyebaran

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3,768E-04	3	1,256E-04	1,284	,344
Within Groups	7,827E-04	8	9,784E-05		
Total	1,159E-03	11			

## Post Hoc Tests

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kemampuan penyebaran

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	formula 1	1,171E-02	8,08E-03	,506	-1,4150E-02	3,757679E-02
	formula 2	5,623E-03	8,08E-03	,896	-2,0240E-02	3,148679E-02
	formula 3	1,449E-02	8,08E-03	,342	-1,1370E-02	4,036679E-02
formula 1	kontrol	-1,171E-02	8,08E-03	,506	-3,7577E-02	1,415013E-02
	formula 2	-6,090E-03	8,08E-03	,873	-3,1953E-02	1,977346E-02
	formula 3	2,780E-03	8,08E-03	,985	-2,3083E-02	2,864346E-02
formula 2	kontrol	-5,623E-03	8,08E-03	,896	-3,1487E-02	2,024013E-02
	formula 1	6,090E-03	8,08E-03	,873	-1,9773E-02	3,195346E-02
	formula 3	8,870E-03	8,08E-03	,700	-1,6993E-02	3,473346E-02
formula 3	kontrol	-1,449E-02	8,08E-03	,342	-4,0357E-02	1,137013E-02
	formula 1	-2,780E-03	8,08E-03	,985	-2,8643E-02	2,308346E-02
	formula 2	-8,870E-03	8,08E-03	,700	-3,4733E-02	1,699346E-02

## Homogeneous Subsets

Kemampuan penyebaran

Tukey HSD <sup>a</sup>

FORMULA	N	Subset for alpha = .05
		1
formula 3	3	,2453133
formula 1	3	,2480933
formula 2	3	,2541833
kontrol	3	,2598067
Sig.		,342

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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



## (2) Hasil Uji Statistik Kapasitas Penyebaran Sediaan Gel pada Berbagai Formula

## ANOVA

Kapasitas penyebaran

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	50,000	3	16,667	28,571	,000
Within Groups	4,667	8	,583		
Total	54,667	11			

## Post Hoc Tests

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kapasitas penyebaran

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	formula 1	-2,00*	,62	,050	-4,00	-2,95E-03
	formula 2	-3,00*	,62	,006	-5,00	-1,00
	formula 3	-5,67*	,62	,000	-7,66	-3,67
formula 1	kontrol	2,00*	,62	,050	2,95E-03	4,00
	formula 2	-1,00	,62	,428	-3,00	1,00
	formula 3	-3,67*	,62	,002	-5,66	-1,67
formula 2	kontrol	3,00*	,62	,006	1,00	5,00
	formula 1	1,00	,62	,428	-1,00	3,00
	formula 3	-2,67*	,62	,012	-4,66	-,67
formula 3	kontrol	5,67*	,62	,000	3,67	7,66
	formula 1	3,67*	,62	,002	1,67	5,66
	formula 2	2,67*	,62	,012	,67	4,66

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

## Homogeneous Subsets

Kapasitas penyebaran

Tukey HSD<sup>a</sup>

FORMULA	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
kontrol	3	83,67		
formula 1	3		85,67	
formula 2	3		86,67	
formula 3	3			89,33
Sig.		1,000	,428	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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

## LAMPIRAN 8

## Hasil Uji Statistik Fluks Piroksikam pada Berbagai Formula

## ANOVA

## FLUKS

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	9,595E-02	3	3,198E-02	31,390	,000
Within Groups	8,151E-03	8	1,019E-03		
Total	,104	11			

## Post Hoc Tests

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: FLUKS

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	formula 1	1,030E-03	2,61E-02	1,000	-8,2432E-02	,449225E-02
	formula 2	-,2173733*	2,61E-02	,000	-,3008356	-,1339111
	formula 3	-,9,315E-02*	2,61E-02	,030	-,1766089	-,9,6844E-03
formula 1	kontrol	-1,030E-03	2,61E-02	1,000	-8,4492E-02	,243225E-02
	formula 2	-,2184033*	2,61E-02	,000	-,3018656	-,1349411
	formula 3	-,9,418E-02*	2,61E-02	,028	-,1776389	-,1,0714E-02
formula 2	kontrol	,2173733*	2,61E-02	,000	,1339111	,3008356
	formula 1	,2184033*	2,61E-02	,000	,1349411	,3018656
	formula 3	,1242267*	2,61E-02	,006	,076442E-02	,2076889
formula 3	kontrol	9,315E-02*	2,61E-02	,030	,684416E-03	,1766089
	formula 1	9,418E-02*	2,61E-02	,028	,071442E-02	,1776389
	formula 2	-,1242267*	2,61E-02	,006	-,2076889	-,4,0764E-02

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

## Homogeneous Subsets

## FLUKS

Tukey HSD<sup>a</sup>

FORMULA	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
formula 1	3	,4937133		
kontrol	3	,4947433		
formula 3	3		,5878900	
formula 2	3			,7121167
Sig.		1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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

## LAMPIRAN 9

## Hasil Uji Statistik Permeabilitas Membran pada Berbagai Formula

## ANOVA

Permeabilitas

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3,817E-09	3	1,272E-09	32,586	,000
Within Groups	3,124E-10	8	3,905E-11		
Total	4,130E-09	11			

## Post Hoc Tests

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: Permeabilitas

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	formula 1	1,933E-06	*****	,980	-1,4406E-05	1,8272E-05
	formula 2	-4,237E-05*	*****	,000	-5,8706E-05	-2,6028E-05
	formula 3	-1,847E-05*	*****	,028	-3,4806E-05	-2,1276E-06
formula 1	kontrol	-1,933E-06	*****	,980	-1,8272E-05	1,4406E-05
	formula 2	-4,430E-05*	*****	,000	-6,0639E-05	-2,7961E-05
	formula 3	-2,040E-05*	*****	,017	-3,6739E-05	-4,0610E-06
formula 2	kontrol	4,237E-05*	*****	,000	2,6028E-05	5,8706E-05
	formula 1	4,430E-05*	*****	,000	2,7961E-05	6,0639E-05
	formula 3	2,390E-05*	*****	,007	7,5610E-06	4,0239E-05
formula 3	kontrol	1,847E-05*	*****	,028	2,1276E-06	3,4806E-05
	formula 1	2,040E-05*	*****	,017	4,0610E-06	3,6739E-05
	formula 2	-2,390E-05*	*****	,007	-4,0239E-05	-7,5610E-06

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

## Homogeneous Subsets

Permeabilitas

Tukey HSD <sup>a</sup>

FORMULA	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
formula 1	3	*****		
kontrol	3	*****		
formula 3	3		*****	
formula 2	3			*****
Sig.		,980	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

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

## LAMPIRAN 10

Tabel Distribusi r

Tabel r					
DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT	DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT
1	.997	1.000	24	.386	.496
2	.950	.990	25	.381	.487
3	.878	.959	26	.374	.478
4	.811	.917	27	.367	.470
5	.754	.874	28	.361	.463
6	.707	.834	29	.355	.456
7	.666	.798	30	.349	.449
8	.632	.765	35	.325	.418
9	.602	.735	40	.304	.393
10	.576	.708	48	.285	.372
11	.553	.684	50	.273	.354
12	.532	.661	60	.250	.325
13	.514	.641	70	.232	.302
14	.497	.623	80	.217	.283
15	.482	.606	90	.205	.267
16	.468	.590	100	.195	.254
17	.456	.575	125	.174	.228
18	.444	.561	150	.159	.205
19	.433	.549	200	.139	.181
20	.423	.537	300	.113	.148
21	.413	.526	400	.098	.128
22	.404	.515	500	.086	.115
23	.396	.505	1000	.062	.081

## LAMPIRAN 11

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

*(Table J continued)*

$F_{.95}$

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