

SKRIPSI

DINI RAHMA PERMATA PUTRI

**PENGARUH PROPILENGLIKOL TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIKOKIMIA SEDIAAN DAN
PENINGKATAN PENETRASI PIROKSIKAM
DALAM SEDIAAN EMULGEL HPMC 4000**



FF : 72 '08
Put
P

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



Lembar Pengesahan

PENGARUH PROPILENGLIKOL TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKOKIMIA SEDIAAN DAN PENINGKATAN PENETRASI PIROKSIKAM DALAM SEDIAAN EMULGEL HPMC 4000

SKRIPSI

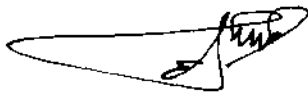
Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2007

Oleh :

DINI RAHMA PERMATA PUTRI
NIM : 050312610

Disetujui Oleh

Pembimbing Utama



Pembimbing Serta



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

Dra. Tutiek Purwanti, M.Si., Apt
NIP. 131569385

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT, atas segala rahmat, karunia, dan Ridho-Nya yang telah diberikan, sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi saya yang berjudul :

“PENGARUH PROPILENGLIKOL TERHADAP KARAKTERISTIK FISIKOKIMIA SEDIAAN DAN PENINGKATAN PENETRASI PIROKSIKAM DALAM SEDIAAN EMULGEL HPMC 4000”

Guna memenuhi syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dra. Hj. Esti Hendradi, M.Si., Ph.D., Apt., selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, arahan, kebijaksanaan, dan nasehat kepada saya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
2. Dra. Tutiek Purwanti, M.Si., Apt., selaku pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan nasehat kepada saya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
3. Prof. Dr. H Achmad Syahrani, MS, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti program Sarjana.
4. Dra. Soemartina S., MARS dan Dra. Noorma Rosita, M.Si., Apt., selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan, kritik, dan saran yang berguna untuk sempurnanya skripsi ini.
5. Drs. H. Achmad Inoni dan Azza Faturrohmah, S.Si., Apt., selaku dosen wali yang telah banyak membimbing dan selalu memberi dukungan, masukan, serta nasehat selama menempuh perkuliahan ini.
6. Drs. Bambang Widjaja, M.Si., Apt., selaku Kepala Bagian Farmasetika yang telah mengizinkan penggunaan fasilitas laboratorium dalam penelitian ini.

RINGKASAN

**PENGARUH PROPILENGLIKOL TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIKOKIMIA SEDIAAN DAN
PENINGKATAN PENETRASI PIROKSIKAM
DALAM SEDIAAN EMULGEL HPMC 4000**

Dini Rahma Permata Putri

Seiring dengan berkembangnya ilmu pengetahuan telah dikembangkan usaha untuk meningkatkan efektifitas bahan obat yang sangat sukar larut dalam air. Salah satu diantara bahan obat tersebut adalah piroksikam yang merupakan golongan obat anti inflamasi non steroid yang memiliki daya iritasi yang cukup tinggi pada saluran cerna apabila diberikan secara per oral. Salah satu cara untuk mengatasi masalah tersebut adalah dengan membuat sediaan topikal dalam bentuk emulgel dengan penambahan bahan tambahan yang dapat meningkatkan penetrasi yaitu propilenglikol. Dengan demikian diharapkan penetrasi piroksikam dari sediaan emulgel akan meningkat.

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan seberapa besar pengaruh penambahan propilenglikol dengan kadar 15%, 17,5%, dan 20% terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dan peningkatan penetrasi piroksikam 0,5% b/b dalam sediaan emulgel HPMC 4000 serta menentukan kadar optimal propilenglikol sebagai *enhancer*.

Evaluasi yang dilakukan meliputi pemeriksaan ukuran droplet, pemeriksaan homogenitas piroksikam dalam sediaan, pemeriksaan karakteristik fisikokimia sediaan (organoleptis, pH, dan daya sebar), dan penentuan parameter penetrasi (fluks dan permeabilitas). Kadar piroksikam yang digunakan adalah 0,5% b/b dan kadar propilenglikol yang digunakan adalah 0% (kontrol), 15% (formula I), 17,5% (formula II), dan 20% (formula III). Pada uji penetrasi digunakan sel difusi dilengkapi dengan membran *Millipore* 0,45 μm yang diimpregnasi dengan isopropil miristat. Sebagai media disolusi digunakan larutan dapar dengan pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu 37°C . Penetapan kadar piroksikam dilakukan dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis dengan pengamatan pada panjang gelombang maksimum piroksikam (336 nm). Keseluruhan data hasil penelitian, yang meliputi pH, daya sebar, fluks, dan permeabilitas diolah menggunakan uji statistik dengan metode *ANOVA one way*. Bila diperoleh nilai F hitung lebih besar dari F tabel, berarti ada perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Untuk mengetahui data mana yang mengalami perbedaan bermakna, dilakukan uji *Honestly Significant Difference (HSD)*.

Hasil pemeriksaan droplet menunjukkan bahwa ukuran droplet dari sediaan emulgel piroksikam relatif homogen dan tersebar merata di seluruh bagian dari sediaan dengan rentang ukuran 5,125-17,938 μm .

Berdasarkan hasil pemeriksaan homogenitas kadar piroksikam dalam sediaan emulgel berbagai formula didapatkan nilai Koefisien Variasi (KV) kadar rata-rata piroksikam antar cuplikan dalam satu sediaan dan antar replikasi sediaan kurang dari

6%, hal ini menunjukkan bahwa kadar piroksikam pada masing-masing formula homogen dan pembuatannya reproduibel.

Hasil pemeriksaan karakteristik fisikokimia sediaan menunjukkan bahwa peningkatan kadar propilenglikol menyebabkan konsistensi sediaan semakin kental dan warnanya menjadi semakin kuning.

Hasil uji statistik pH sediaan berbagai formula menunjukkan F hitung lebih besar dari F tabel dan berdasarkan hasil uji *HSD* diketahui bahwa formula yang berbeda bermakna adalah kontrol dengan formula I, II, dan III, dan formula I dengan formula II dan III. Sedangkan untuk formula II dan III tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Sehingga dapat disimpulkan penambahan propilenglikol dengan kadar 15%, 17,5%, dan 20% dapat meningkatkan pH sediaan dibandingkan kontrol. Akan tetapi peningkatan kadar propilenglikol dari 17,5% ke 20% tidak mempengaruhi pH sediaan.

Berdasarkan hasil uji statistik kemampuan penyebaran berbagai formula didapatkan F hitung lebih kecil dari F tabel. Sehingga dapat disimpulkan bahwa penambahan propilenglikol tidak mempengaruhi kemampuan penyebaran sediaan. Hasil uji statistik kapasitas penyebaran berbagai formula didapatkan hasil F hitung lebih besar dari F tabel. Berdasarkan hasil uji *HSD* diketahui bahwa formula yang berbeda bermakna adalah kontrol dengan formula II dan III, dan antar formula. Sedangkan antara kontrol dengan formula I tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa penambahan propilenglikol dengan kadar 17,5 dan 20% menyebabkan penurunan kapasitas penyebaran yang bermakna.

Berdasarkan hasil penentuan parameter penetrasi pada masing-masing formula, meliputi harga fluks dan permeabilitas, didapatkan harga fluks rerata kontrol sebesar $0,5294 \pm 0,09 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$, fluks rerata formula I sebesar $0,6003 \pm 1,17 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$, fluks rerata formula II sebesar $0,7461 \pm 1,69 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$, dan fluks rerata formula III sebesar $0,6406 \pm 1,32 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$. Sedangkan untuk harga permeabilitas rerata kontrol sebesar $1,05 \times 10^{-3} \pm 1,80 \times 10^{-5} \text{cm}/\text{menit}$, permeabilitas rerata formula I sebesar $1,19 \times 10^{-3} \pm 2,34 \times 10^{-5} \text{cm}/\text{menit}$, permeabilitas rerata formula II adalah $1,48 \times 10^{-3} \pm 3,17 \times 10^{-5} \text{cm}/\text{menit}$, dan permeabilitas rerata formula III sebesar $1,27 \times 10^{-3} \pm 2,62 \times 10^{-5} \text{cm}/\text{menit}$. Hasil uji statistik harga fluks dan permeabilitas didapatkan F hitung lebih besar dari F tabel dan berdasarkan hasil uji *HSD* diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kontrol dengan ketiga formula dan juga antar formula.

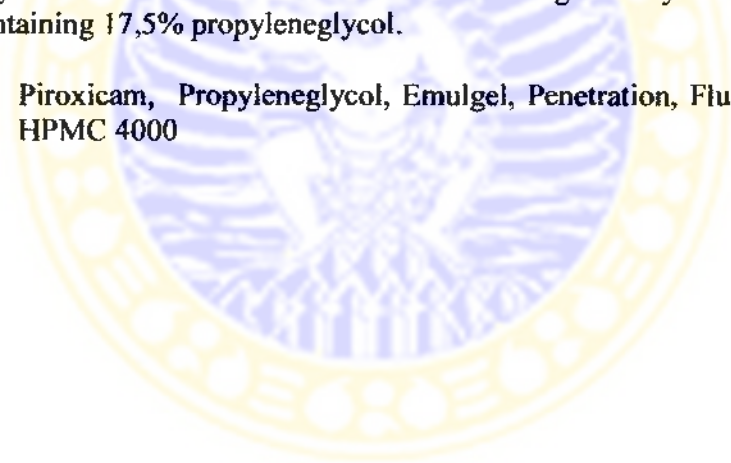
Berdasarkan hasil pemeriksaan parameter penetrasi dapat dilihat bahwa adanya peningkatan kadar propilenglikol yaitu 15% 17,5%, dan 20%, dapat meningkatkan harga fluks dan permeabilitas sediaan emulgel dibandingkan kontrol. Penambahan propilenglikol dengan kadar 17,5% menunjukkan peningkatan tertinggi pada harga fluks dan permeabilitas, harga fluks dan permeabilitas meningkat berturut-turut sebesar 40,93% dan 40,95% dibandingkan kontrol. Sedangkan pada peningkatan kadar propilenglikol dari 17,5% ke 20% terjadi penurunan harga fluks dan permeabilitas tetapi masih di atas formula I.

ABSTRACT

THE INFLUENCE OF PROPYLENEGLYCOL ON THE PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND INCREASING PENETRATION OF PIROXICAM IN EMULGEL HPMC 4000

The influence of propyleneglycol concentration of 15%, 17.5%, and 20% on the physicochemical properties and increasing penetration of piroxicam in HPMC 4000 emulgel base was investigated. The physicochemical properties evaluations were, organoleptic, pH, capacity and ability of spread. The penetration evaluations was done by using a diffusion cell. As a donor was buffer solution pH $1.2 \pm 0,05$, temperature $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ during 6 hours. The parameters of this evaluations were flux and permeability. All of the evaluations were analyzed by statistic programmed of SPSS 10.0 using one way ANAVA. The result showed that the 15%, 17.5%, and 20% concentration of propyleneglycol influenced colour and consistency, pH value and ability of spread significantly, but had no influence in the ability of spread. Penetration of piroxicam will be increase along with the increase of the propileneglycol concentration but maximum enhancing activity was obtained from emulgel containing 17,5% propyleneglycol.

Key word : Piroxicam, Propyleneglycol, Emulgel, Penetration, Flux, Permeability, HPMC 4000



DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR 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. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Hipotesis.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan tentang Piroksikam.....	6
2.2 Tinjauan tentang Sediaan Gel.....	7
2.2.1 Karakteristik Gel.....	8
2.2.2 Klasifikasi Gel.....	9
2.2.3 Tinjauan tentang Emulgel.....	9
2.3 Penetrasi Perkutan.....	10
2.3.1 Anatomi Kulit.....	10
2.3.2 Fisiologi Kulit.....	13
2.3.3 Rute Penetrasi Perkutan.....	13
2.3.4 Mekanisme Penetrasi.....	14
2.3.5 Tahapan Penetrasi.....	16
2.3.6 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkutan	18

2.4 Uji Penetrasi Obat.....	22
2.4.1 Uji Penetrasi Obat Secara In Vitro.....	22
2.4.2 Uji Penetrasi Obat Secara In Vivo.....	22
2.5 Tinjauan tentang Propilenglikol.....	22
2.6 Tinjauan Bahan Penyusun Formula.....	24
2.6.1 <i>Hydroxypropyl Methylcellulosa</i>	24
2.6.2 Parafin Cair.....	25
BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL.....	26
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Bahan Penelitian.....	29
4.2 Alat-alat.....	29
4.3 Tahapan Kerja.....	29
4.4 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian.....	31
4.4.1 Piroksikam.....	31
4.4.2 Propilenglikol.....	31
4.4.3 <i>Hydroxypropyl Methylcellulosa</i> 4000 (HPMC 4000).....	32
4.5 Formula Sediaan Emulgel Piroksikam.....	32
4.6 Pembuatan Sediaan Emulgel Piroksikam.....	33
4.7 Pemeriksaan Ukuran Droplet.....	34
4.8 Penentuan Kurva Baku Piroksikam	
4.8.1 Pembuatan Larutan Dapar pH $1,2 \pm 0,05$	34
4.8.2 Pembuatan Larutan Baku Induk Piroksikam.....	35
4.8.3 Pembuatan Larutan Baku Kerja Piroksikam.....	35
4.8.4 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	35
4.8.5 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam.....	35
4.9 Pemeriksaan Homogenitas Kadar Piroksikam dalam Sediaan Emulgel.	36
4.10 Pemeriksaan Karakteristik Fisikokimia Sediaan Emulgel Piroksikam	
4.10.1 Pemeriksaan Organoleptis Sediaan.....	36
4.10.2 Pemeriksaan pH Sediaan.....	36
4.10.3 Pemeriksaan Daya Sebar Sediaan.....	36

4.11 Pemeriksaan Pengaruh Serapan Basis.....	37
4.12 Penentuan Parameter Penetrasi Piroksikam Dari Sediaan Emulgel	
4.12.1 Pembuatan Media Difusi.....	37
4.12.2 Preparasi Membran Difusi.....	37
4.12.3 Preparasi Alat Uji Penetrasi.....	38
4.12.4 Preparasi Sel Difusi.....	38
4.12.5 Penentuan Piroksikam yang Berpenetrasi dari Sediaan.....	39
4.12.6 Penentuan Jumlah Kumulatif Piroksikam.....	39
4.12.7 Penentuan Laju Penetrasi (Fluks) Piroksikam.....	40
4.12.8 Penentuan Permeabilitas Membran.....	40
4.13 Analisis Data	
4.13.1 Pemeriksaan Homogenitas Kadar Piroksikam.....	40
4.13.2 Pemeriksaan Karakteristik Fisikokimia Sediaan.....	40
4.13.3 Penentuan Parameter Penetrasi Piroksikam.....	41
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian.....	42
5.1.1 Piroksikam.....	42
5.1.2 Propilenglikol.....	44
5.1.3 <i>Hydroxypropyl Methylcellulosa</i> 4000 (HPMC 4000).....	44
5.2 Pemeriksaan Ukuran Droplet.....	45
5.3 Penentuan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar pH $1,2 \pm 0,05$	45
5.3.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	45
5.3.2 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam.....	46
5.4 Pemeriksaan Homogenitas Kadar Piroksikam dalam Sediaan Emulgel..	47
5.5 Pemeriksaan Karakteristik Fisikokimia Sediaan Emulgel Piroksikam....	48
5.5.1 Pemeriksaan Organoleptis Sediaan.....	48
5.5.2 Pemeriksaan pH Sediaan.....	49
5.5.3 Pemeriksaan Daya Sebar Sediaan.....	50
5.6 Pemeriksaan Pengaruh Serapan Basis.....	54

5.7 Penentuan Parameter Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Emulgel.....	55
5.7.1 Penentuan Jumlah Kumulatif Piroksikam yang Berpenetrasi dari Sediaan Emulgel.....	55
5.7.2 Penentuan Laju Penetrasi (Fluks) Piroksikam.....	60
5.7.3 Penentuan Permeabilitas Membran.....	63
BAB VI PEMBAHASAN.....	65
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	71
DAFTAR PUSTAKA.....	72
LAMPIRAN.....	75



V.15	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi pada formula II.....	57
V.16	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi pada formula III.....	58
V.17	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi pada berbagai formula.....	59
V.18	Persamaan regresi linier antara jumlah kumulatif piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) sediaan emulgel piroksikam berbagai formula	61
V.19	Harga fluks sediaan emulgel piroksikam berbagai formula	61
V.20	Hasil uji <i>HSD</i> fluks sediaan emulgel piroksikam berbagai formula.....	62
V.21	Harga permeabilitas membran berbagai formula.....	63
V.22	Hasil uji <i>HSD</i> permeabilitas sediaan emulgel piroksikam berbagai formula.....	64

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
2.1	Rumus struktur piroksikam.....	6
2.2	Sistem emulgel.....	10
2.3	Penampang anatomi kulit.....	12
2.4	Rute penetrasi percutan.....	14
2.5	Profil penetrasi bahan obat yang berdifusi melewati kulit.....	16
2.6	Tahapan penetrasi percutan.....	17
3.1	Bagan kerangka konseptual.....	28
4.1	Skema kerja penelitian.....	30
4.2	Skema pembuatan sediaan emulgel piroksikam.....	34
4.3	<i>Apparatus 5-paddle over disk</i>	38
4.4	Sel difusi.....	39
5.1	Hasil pemeriksaan suhu lebur piroksikam menggunakan <i>Differential Thermal Analysis (DTA)</i>	42
5.2	Hasil pemeriksaan spektra infra merah piroksikam bahan penelitian.....	43
5.3	Spektra infra merah piroksikam pustaka.....	43
5.4	Spektra larutan baku kerja piroksikam 4,08; 6,12; dan 10,2µg/mL.....	45
5.5	Kurva baku piroksikam dalam larutan dapar pH 1,2 ± 0,5 pada panjang gelombang 336 nm.....	46
5.6	Profil daya sebar sediaan emulgel piroksikam berbagai formula.....	51
5.7	Histogram kemampuan penyebaran sediaan emulgel piroksikam berbagai formula.....	52

5.8	Histogram kapasitas penyebaran sediaan emulgel piroksikam berbagai formula.....	53
5.9	Hasil <i>scanning</i> penentuan pengaruh serapan basis.....	54
5.10	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi pada kontrol.....	56
5.11	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi pada formula I.....	57
5.12	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi pada formula II.....	58
5.13	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi pada formula III.....	59
5.14	Profil jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi pada berbagai formula.....	60
5.15	Histogram fluks sediaan emulgel piroksikam berbagai formula.....	62
5.16	Histogram permeabilitas membran berbagai formula.....	63

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pembuatan sediaan farmasi harus memperhatikan aspek stabilitas, efektifitas, keamanan, dan aseptabilitas agar diperoleh suatu sediaan yang bermutu. Untuk memenuhi kriteria tersebut, maka sediaan diformulasi sedemikian rupa sehingga tetap stabil, bahan aktif dapat lepas dari pembawa menuju tempat kerja sehingga memberikan efek farmakologis yang diharapkan dengan efek samping yang minimal, serta memiliki kenyamanan dalam pemakaiannya. (Shargel, 1988).

Obat anti inflamasi dapat dibagi menjadi dua golongan, yaitu obat anti inflamasi steroid dan obat anti inflamasi non steroid. Piroksikam merupakan salah satu obat anti inflamasi non steroid turunan oksikam yang mempunyai aktivitas analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi yang kuat dan lama. Efek analgesik dan antipiretiknya 20-30 kali lebih tinggi dibandingkan dengan aspirin dan indometasin (McEvoy,2002). Piroksikam efektif digunakan dalam pengobatan simptomatik rheumatoid arthritis, osteoarthritis, spondilitis ankilosoma, dan penyakit muskuloskeletal lainnya. Dosis per oral yang dianjurkan untuk pengobatan ini adalah 10-20 mg sehari. Piroksikam juga mempunyai sifat urikosurik sehingga dapat digunakan untuk pengobatan gout/pirai akut. Dosis per oral yang dianjurkan untuk pengobatan gout akut adalah 40 mg sehari selama 5-7 hari. Bila digunakan secara topikal dosis untuk piroksikam adalah sebesar 0,5 % digunakan 3-4 kali sehari (Ganiswara, 1995; Reynold, 1992).

Pada pemakaian per oral piroksikam diabsorpsi dengan baik dalam saluran cerna. Akan tetapi obat ini mempunyai daya iritasi saluran cerna yang cukup tinggi. Sedangkan pada sediaan parenteral, pemakaiannya dapat menimbulkan rasa sakit pada saat penyuntikan dan kadang-kadang bisa menyebabkan kerusakan pada jaringan. Pada sediaan suppositoria menimbulkan rasa yang tidak nyaman pada saat pemakaian dan dapat menimbulkan iritasi pada rektum, kadang-kadang bisa menyebabkan perdarahan. Oleh karena itu untuk menghindari efek samping

yang sering terjadi pada penggunaan piroksikam, maka piroksikam banyak dikembangkan dalam bentuk sediaan topikal.

Sediaan semisolid merupakan salah satu bentuk dari sediaan topikal yang diaplikasikan pada kulit dan membran mukosa seperti rektal, *vaginal mucosa*, *nasal mucosa*, membran *urethral*, *external ear lining*, dan kornea (Lieberman, 1998). Sediaan semisolid dibagi menjadi beberapa golongan, yaitu : gel, *ointment*, dan *cream*. Akhir-akhir ini bentuk sediaan semisolid yang paling banyak dikembangkan untuk piroksikam adalah bentuk gel sebab dapat memberikan efek yang lebih baik pada penderita radang tulang sendi (Reynold, 1992). Selain itu gel juga mudah digunakan dan mudah merata jika dioleskan meski tanpa penekanan (Aulton, 1988).

Gel adalah suatu sistem setengah padat yang terdiri dari suatu dispersi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar terpenetrasi oleh suatu cairan (Ansel, 1997). Gel memiliki banyak keuntungan antara lain mudah merata jika dioleskan meski tanpa penekanan, mudah dibersihkan dan memberikan sensasi dingin pada saat digunakan (Aulton, 1988).

Berdasarkan sistemnya gel bisa dibagi dua golongan, yakni: sistem satu fase dan sistem dua fase. Sistem satu fase terdiri dari senyawa makromolekul atau senyawa-senyawa polimer. Pada sistem satu fase, fase terdispers melarut atau mengembang sehingga terlihat hanya sebagai satu fase saja dan pada umumnya jernih. Contohnya adalah gel carbomer. Sedangkan sistem dua fase terdiri dari senyawa anorganik yang tidak larut, senyawa ini terdistribusi homogen dalam bentuk flokulat-flokulat dan biasanya tidak jernih. Contohnya adalah gel aluminium hidroksida (Martin; 1993). Tipe gel yang sedang berkembang saat ini adalah emulgel. Emulgel adalah suatu sistem gel dua fase yang terdiri dari fase minyak dan partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh cairan (DermIS, 2006). Emulgel merupakan emulsi, baik tipe air dalam minyak maupun minyak dalam air, dengan penambahan *gelling agent*. Keuntungan dari sediaan emulgel adalah dapat meningkatkan penetrasi bahan obat ke dalam kulit (Mohamed, 2003).

Untuk dapat membuat sediaan gel dibutuhkan adanya bahan pembentuk gel (*gelling agent*) atau basis gel. Basis gel yang ideal adalah yang bersifat inert

dan tidak bereaksi dengan komponen lain dalam formula. Selain itu basis juga tidak boleh terikat terlalu kuat dengan bahan obat, karena bahan obat harus lepas dari basis, sebelum berpenetrasi sebagai bahan ulat, yaitu bahan alam, semisintesis, dan sintesis. Basis gel *Hydroxypropyl Methylcellulosa* (HPMC) termasuk dalam kelompok basis gel semisintetis. Sebagai basis gel, HPMC mempunyai banyak kelebihan dibandingkan dengan bahan pembentuk gel lainnya antara lain adalah mudah didispersikan dalam air, pembuatannya tidak memerlukan netralisasi, pada pemakaiannya menimbulkan rasa lembut, dan tidak lengket serta tidak menimbulkan iritasi. Selain itu HPMC stabil dalam rentang pH yang luas (pH 3,0-11,0) dan lebih tahan terhadap serangan mikroba dibandingkan basis gel yang berasal dari bahan alam. Penggunaan HPMC sebagai basis adalah sebesar 1-4% (Kibbe, 2000; Wade & Weller, 1994).

Sediaan topikal dapat memberikan efek farmakologis melalui serangkaian proses yang saling berkaitan, yaitu larutnya bahan obat dalam matriks pembawa, pelepasan bahan obat dari pembawa yang diikuti dengan penetrasi melalui sawar kulit serta interaksi obat dengan reseptor untuk menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan (Barry, 1983). Piroksikam sangat sukar larut dalam air, sehingga ketersediaan obat untuk berpenetrasi menjadi kecil. Oleh karena itu diperlukan penambahan *enhancer* untuk meningkatkan penetrasi piroksikam ke dalam kulit. *Enhancer* yang digunakan dalam formulasi sediaan topikal, antara lain: *Sulfoxide* (*Dimethyl sulfoxide* (DMSO), *Dimethyl acetamide* (DMA)), *Pyrolidone*, *Fatty acid* (asam oleat, asam laurat, asam *myristic*), Surfaktan (sodium lauryl sulfat), *Glycols* (propilenglikol, polietilen glikol 400) (Barry, 1983). Propilenglikol banyak digunakan dalam sediaan topikal karena memiliki efek iritasi yang minimal dan toksisitas yang rendah. Propilenglikol dapat menyebabkan peningkatan hidrasi kulit sehingga meningkatkan permeabilitas kulit dan dapat meningkatkan penetrasi bahan obat. Propilenglikol juga dapat berfungsi sebagai kosolven untuk meningkatkan kelarutan bahan-bahan yang sukar larut dan juga dapat membantu pendispersian dan proses pelarutan bahan obat (Lachman, 1986; Barry, 1983). Kadar propilenglikol sebagai *humectant* adalah $\approx 15\%$ dan sebagai kosolven adalah 5%-80% (Kibbe, 2000). Selain sebagai *humectant* dan kosolven,

propilenglikol juga dapat berfungsi sebagai pengawet. Pengawet dibutuhkan dalam sediaan gel karena sediaan gel merupakan sediaan yang banyak mengandung air, sedangkan air merupakan media yang sangat baik bagi pertumbuhan mikroorganisme (Lieberman, 1998). Kadar propilenglikol sebagai pengawet adalah sebesar 15-30% (Kibbe, 2000).

Pada penelitian ini akan dibuat sediaan emulgel dengan bahan aktif piroksikam 0,5% b/b, sebagai *gelling agent* digunakan HPMC 4000 (larutan 2% b/v pada suhu 20°C memiliki viskositas 4000 cPs) sebesar 2,5%, dan sebagai fasa minyak digunakan parafin cair sebesar 5%. Kadar propilenglikol yang digunakan adalah 15% , 17,5%, dan 20%. Untuk mengetahui seberapa besar pengaruh propilenglikol terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dilakukan pemeriksaan organoleptis, pH, dan daya sebar dari sediaan. Sedangkan untuk mengetahui seberapa besar pengaruh propilenglikol terhadap peningkatan penetrasi piroksikam, dilakukan uji penetrasi menggunakan sel difusi dilengkapi dengan membran *Millipore* 0,45 μm yang diimpregnasi dengan isopropil miristat. Membran tersebut merupakan membran kulit tiruan dimana isopropil miristat bertindak sebagai fasa lemak stratum korneum. Sebagai media disolusi digunakan larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Kadar piroksikam yang terpenetrasi melewati membran pada selang waktu tertentu ditentukan dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimumnya, kemudian dilakukan analisa terhadap parameter penetrasi (permeabilitas dan fluks) dengan menggunakan metode statistika.

1.2 Rumusan Masalah

Seberapa besar pengaruh penambahan propilenglikol dengan kadar 15% , 17,5%, dan 20% terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dan peningkatan penetrasi piroksikam 0,5% b/b dalam sediaan emulgel HPMC 4000?

1.3 Tujuan Penelitian

- Menentukan seberapa besar pengaruh penambahan propilenglikol dengan kadar 15% , 17,5%, dan 20% terhadap karakteristik fisikokimia

sediaan dan peningkatan penetrasi piroksikam 0,5% b/b dalam sediaan emulgel HPMC 4000.

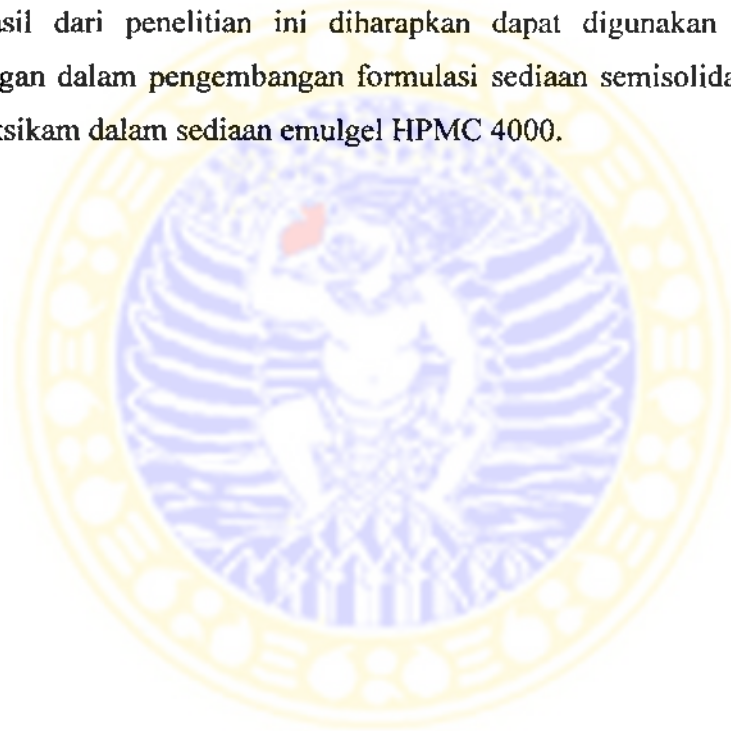
- Menentukan kadar optimal propilenglikol sebagai *enhancer* piroksikam 0,5% b/b dalam sediaan emulgel HPMC 4000.

1.4 Hipotesa

Peningkatan kadar propilenglikol akan meningkatkan laju penetrasi piroksikam dalam sediaan emulgel HPMC 4000.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam pengembangan formulasi sediaan semisolid dengan bahan aktif piroksikam dalam sediaan emulgel HPMC 4000.

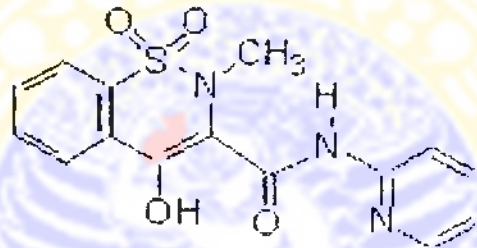


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Piroksikam

Piroksikam merupakan salah satu bahan aktif yang efektif digunakan sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Piroksikam mempunyai rumus molekul $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ dengan berat molekul 331,35. Piroksikam adalah golongan obat asam lemah dengan harga pKa sebesar 6,3. Nilai koefisien partisi piroksikam dalam oktanol / larutan dapar pH 7,4 adalah sebesar 1,8. Rumus struktur piroksikam dapat dilihat pada gambar di bawah :



Gambar 2.1 Rumus struktur piroksikam (Depkes RI, 1995)

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

Piroksikam merupakan golongan obat antiinflamasi non steroid turunan oksikam yang mempunyai aktivitas analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi yang kuat dan lama. Efek analgesik dan antipiretiknya 20-30 kali lebih tinggi dibandingkan dengan aspirin dan indometasin (McEvoy, 2002). Piroksikam efektif digunakan dalam pengobatan simptomatik arthritis rheumatoid, osteoarthritis, spondilitis ankilosoma, dan penyakit muskuloskeletal lainnya. Dosis per oral yang dianjurkan untuk pengobatan *rheumatoid arthritis* adalah 10-40 mg *single dose/* hari, sedangkan bila digunakan sebagai analgesik dosisnya 20-40 mg

single dose sama efektifnya dengan aspirin 648 mg. Piroksikam juga mempunyai sifat urikosurik sehingga dapat digunakan untuk pengobatan gout/pirai akut. Dosis per oral yang dianjurkan untuk pengobatan gout akut adalah 40 mg sehari selama 5-7 hari. Bila digunakan secara topikal dosis untuk piroksikam adalah sebesar 0,5% digunakan 3-4 kali sehari (Ganiswara, 1995; Reynold, 1992).

Mekanisme kerja piroksikam adalah penghambatan biosintesis prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi dengan cara memblok enzim siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2 (Katzung, 2001).

Piroksikam diserap dengan baik dalam saluran pencernaan, 99% obat terikat oleh protein plasma. Kadar plasma tertinggi dicapai dalam 3-5 jam setelah pemberian oral. Waktu paruh dalam plasma panjang yaitu 50-60 jam sehingga dapat diberikan hanya sehari sekali. Piroksikam mengalami siklus enterohepatik, dimetabolisme di liver melalui proses hidrosilasi dan konjugasi dengan asam glukuronat dan diekskresikan dalam urin. Kurang dari 5% dari dosis diekskresi dalam bentuk tidak berubah (Ganiswara, 1995).

Efek samping dari penggunaan piroksikam per oral adalah gangguan saluran cerna, termasuk tukak lambung, pusing, *tinnitus*, nyeri kepala, eritema kulit, dan oedema. Piroksikam tidak dianjurkan pada wanita hamil, penderita tukak lambung, dan penderita yang sedang mengkonsumsi antikoagulan (Reynold, 1992).

2.2 Tinjauan tentang Sediaan Gel

Gel merupakan suatu sistem setengah padat yang terdiri dari suatu dispersi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar terpenetrasi oleh suatu cairan (Ansel, 1997). 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 (Allen, 1997).

2.2.1 Karakteristik Gel

Dalam pembuatan sediaan gel diperlukan bahan dasar pembentuk gel dan dapat ditambahkan bahan-bahan lain seperti bahan penstabil, pewarna, parfum, antioksidan, pengawet, humektan (Aulton, 1988).

Idealnya bahan pembentuk gel harus inert, aman, tidak mudah bereaksi dengan bahan-bahan lain yang ada dalam formula, dan tidak menunjukkan perubahan viskositas yang berarti pada penyimpanan (Zatz, 1996). Konsistensi gel disebabkan oleh bahan pembentuk gel yang pada umumnya akan membentuk struktur tiga dimensi setelah mengabsorpsi air. Gel dapat mengembang, mengabsorpsi cairan dengan peningkatan volume. Pengembangan dapat terlihat sebagai tahap awal dispersi antara unit-unit pada fase koloidal dari senyawa organik maupun anorganik yang membentuk *structural viscosity* yang tidak memisah dari fase luar. Jika jumlah fase luar sedikit maka gel akan terangkai lebih rapat yang masing-masing bagian molekul terdispersi merupakan molekul acak yang konstan yang melibatkan rangkaian polimer jaringan molekular yang bertanggung jawab terhadap viskositas dan struktur gel organik. Konsentrasi yang besar dari pembentuk gel dengan berat molekul yang tinggi mungkin menghasilkan gel dengan viskositas yang tinggi sehingga gel akan sulit terdispersi dan sulit digunakan (Zatz, 1996).

Sediaan gel memiliki karakteristik sebagai berikut :

- (1) Memiliki viskositas dan daya lekat tertentu sehingga tidak mudah mengalir dari permukaan
- (2) Memiliki derajat kejernihan tinggi sehingga efek estetika tinggi
- (3) Mudah tercucikan oleh air sehingga mudah dihilangkan dari permukaan kulit dan hanya meninggalkan lapisan tipis seperti film saat pemakaian
- (4) Memiliki daya lubrikasi yang tinggi
- (5) Memiliki daya kompatibilitas yang tinggi dengan senyawa kimia lain
- (6) Lembut saat diaplikasikan pada kulit dan memberikan rasa dingin di kulit (Copper&Gunn, 1975; Zatz, 1996).

2.2.2 Klasifikasi Gel

Berdasarkan sistemnya, gel diklasifikasikan menjadi dua yaitu :

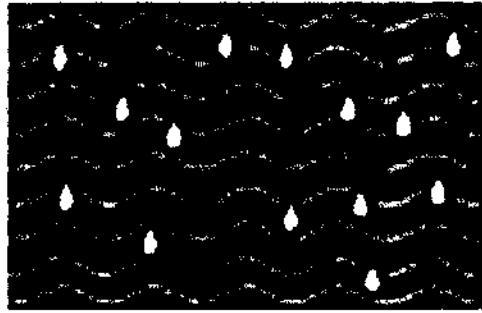
a). Gel sistem satu fase, sistem ini terdiri dari makromolekul organik atau senyawa-senyawa polimer yang tersebar serba sama dalam suatu cairan sedemikian rupa sehingga tidak terlihat adanya batas-batas yang jelas antara makromolekul terdispers dengan cairan. Gel sistem satu fase dapat dibuat dari :

- (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 selulose, hidroksipropil selulose, hidroksipropilmetil selulose, sodium alginat (2%-10%).
- (3) Makromolekul sintetik, misalnya carbomer (0.3%-5%), polivinil alkohol 2,5% (Depkes RI, 1995; Zatz, 1996; Wade & Weller, 1994).

b). Gel sistem dua fase, sistem ini terdiri dari senyawa senyawa anorganik yang tidak larut yang akan terdispersi homogen dalam bentuk flokulat-flokulat. Contoh sistem dua fase adalah gel aluminium hidroksida, gel aluminium fosfat, gel aluminium karbonat (Depkes RI, 1995 ; Martin, 1993).

2.2.3 Tinjauan tentang Emulgel

Emulgel adalah suatu sistem gel dua fase yang terdiri dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh cairan dan ada sebagian yang terpenetrasi dalam emulsi minyak (DermIS, 2006). Emulgel merupakan emulsi, baik tipe air dalam minyak maupun minyak dalam air, dengan penambahan *gelling agent* (Mohamed 2003). Keuntungan dari sediaan emulgel adalah dapat meningkatkan penetrasi bahan obat ke dalam kulit. Disamping itu emulgel lebih aseptabel karena mudah merata jika dioleskan meski tanpa penekanan, mudah dibersihkan dan memberikan sensasi dingin pada saat digunakan (Aulton, 1988).



Gambar 2.2 Sistem emulgel (DermIs, 2006)

2.3 Penetrasi Perkutan

Penggunaan obat pada terapi dermatologik adalah ditujukan untuk menghasilkan efek terapeutik pada tempat-tempat spesifik pada kulit (Lachman, 1994). Sediaan topikal dapat memberikan efek farmakologis melalui serangkaian proses yang saling berkaitan, yaitu larutnya bahan obat dalam matriks pembawa, pelepasan bahan obat dari pembawa yang diikuti dengan penetrasi melalui sawar kulit serta kerja obat untuk menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan (Barry, 1983).

2.3.1 Anatomi Kulit

Kulit merupakan organ tubuh yang terletak paling luar dan merupakan organ tubuh yang terbesar serta terluas. Pada orang dewasa berat kulit rata-rata 8 pon, tidak termasuk lemak (Lachman, 1994). Kulit menutupi permukaan tubuh seluas 20.000 cm^2 (Aulton, 1988). Kulit dibentuk oleh tiga lapisan yang berbeda, berurutan dari luar ke dalam yaitu : lapisan epidermis, lapisan dermis yang tersusun atas ujung-ujung syaraf, pembuluh darah dan pembuluh getah bening, dan lapisan jaringan yang berlemak atau lapisan subkutan (Barry, 1983).

a). Lapisan epidermis

Lapisan epidermis memiliki ketebalan yang bervariasi, tergantung ukuran sel dan jumlah lapisan sel. Tebal lapisan epidermis antara 0,8 mm pada telapak tangan dan telapak kaki dan 0,06 mm pada kelopak mata (Barry, 1983). Berdasarkan histologinya, epidermis dibedakan menjadi lima lapisan dari dalam ke luar yaitu :

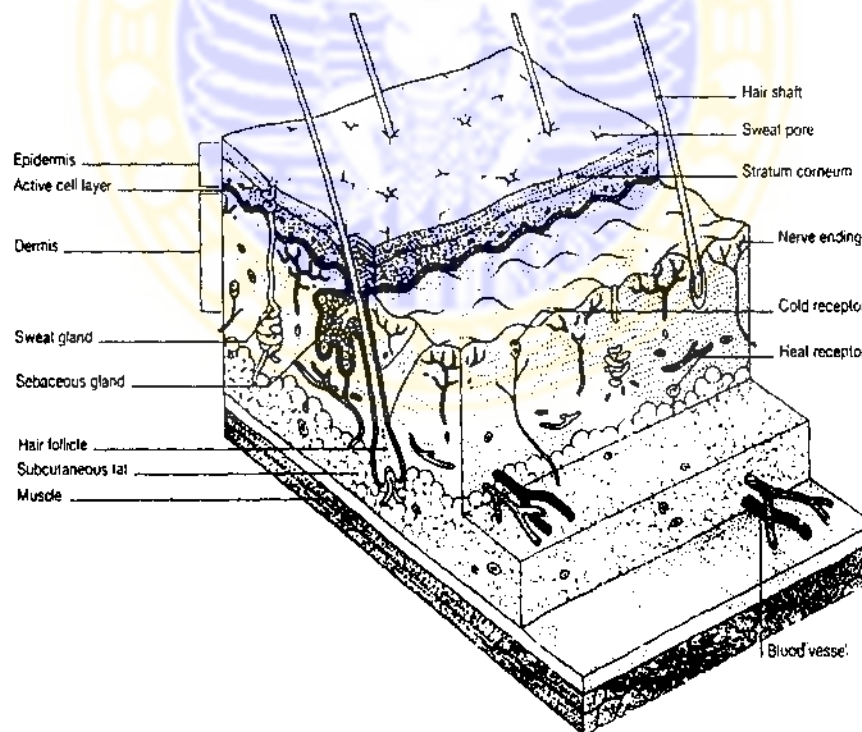
ini mengandung ujung serabut saraf yang dipengaruhi oleh suhu (Anief, 1993).

c). Lapisan subkutan

Lapisan ini merupakan lapisan akhir kulit, terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak. Sel-sel lemak ini membentuk kelompok yang dipisahkan satu dan lainnya oleh trabekula dan fibrosa (Lund, 1994). Lapisan subkutan berfungsi sebagai sawar suhu dan sawar mekanik (Anief, 1993).

d). *Appendages*

Rambut, kuku, dan kelenjar kulit dianggap sebagai tambahan pada kulit. Kelenjar kulit ada dua macam yaitu kelenjar palit atau kelenjar sebacea (*glandula sebacea*) dan kelenjar keringat (*glandula sudorifera*). Kelenjar keringat terdiri dari kelenjar ekrin dan apokrin (Primadiati, 2001; Aulton, 1988).



Gambar 2.3 Penampang anatomi kulit (Henry, 2001)

2.3.2 Fisiologi Kulit

Kulit sebagai organ terluar yang melindungi tubuh dari serangan fisik maupun kimia yang berasal dari lingkungan. Pada dasarnya fungsi kulit adalah sebagai berikut :

- a) Proteksi, kulit menjaga bagian-bagian dalam tubuh terhadap gangguan fisis maupun mekanis, gangguan yang bersifat panas, misalnya radiasi sinar ultraviolet; gangguan infeksi luar terutama kuman dan bakteri.
- b) Persepsi, kulit mengandung ujung-ujung saraf sensorik pada lapisan dermis dan subkutan.
- c) Pengatur suhu, kulit melakukan peranan ini dengan cara mengeluarkan keringat dan kontraksi otot polos pembuluh darah kulit.
- d) Pembentuk vitamin D, fungsi ini dimungkinkan dengan mengubah 7-dihidroksi kolesterol dengan bantuan sinar matahari.
- e) Pengekskresi, kelenjar-kelenjar kulit mengeluarkan zat-zat yang tidak berguna lagi yang merupakan sisa-sisa metabolisme dalam tubuh yang berupa NaCl, urea, asam urat, dan amonia
- f) Pengabsorpsi, absorpsi dalam kulit dapat terjadi melalui celah antar sel, saluran kelenjar atau folikel rambut.

Kulit mengalami keratinisasi yang dimulai dari sel basal yang mengadakan pembelahan, kemudian sel basal yang lain akan berpindah ke atas dan berubah bentuknya menjadi spinosum, makin ke atas makin gepeng dan bergranula menjadi sel granulosum. Makin lama inti makin hilang dan keratinosit berubah menjadi sel tanduk. Proses ini berlangsung terus menerus dan berguna untuk fungsi rehabilitasi kulit agar dapat melaksanakan fungsinya dengan baik (Wasitaatmadja, 1997; Barry, 1983).

2.3.3 Rute Penetrasi Perkulatan

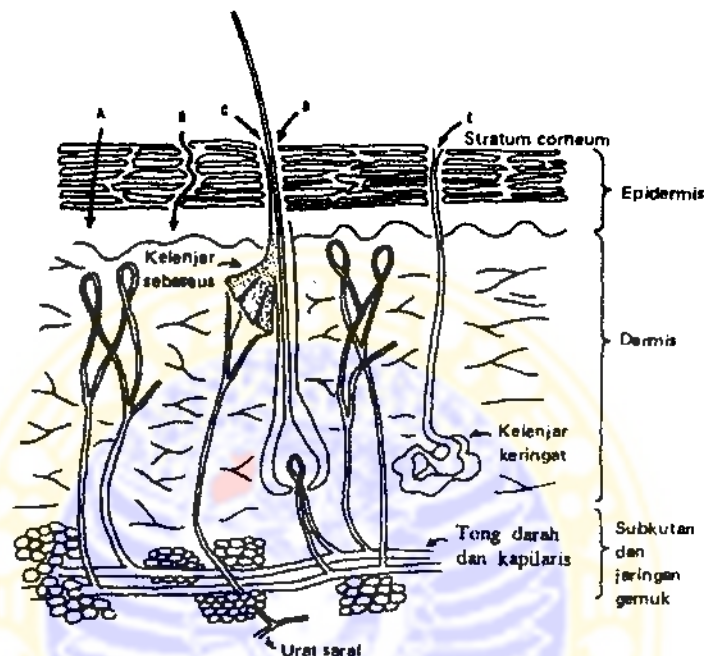
Rute penetrasi perkulatan dapat dibagi menjadi dua, yaitu :

- a) Rute *transepidermal*

Merupakan difusi langsung menembus sel stratum korneum (difusi intraseluler atau difusi transeluler) atau difusi melalui rongga antar sel stratum korneum (difusi interseluler).

b) Rute *transappendageal*

Merupakan rute penetrasi melewati adneksa kulit yaitu kelenjar keringat (difusi transekrinal) dan folikel rambut (difusi transfolikuler). Penetrasi melalui folikel rambut lebih dominan dibanding melalui kelenjar keringat (Ansel, 1989).



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

2.3.4 Mekanisme Penetrasi

Penetrasi perkutan dapat diketahui dengan pertimbangan bagaimana molekul menembus membran (penetrasi membran) dan kemudian bergerak ke tempat kerja (*site of action*). Mekanisme penetrasi membran dapat terjadi karena proses difusi pasif (Aulton, 1988).

Difusi pasif merupakan bagian terbesar dari proses transmembran bagi umumnya obat-obat, dimana proses terjadinya adalah karena adanya perbedaan konsentrasi bahan obat pada kedua sisi membran sel (Shargel, 1988).

Difusi Pasif ini mengikuti hukum Fick I dengan persamaan sebagai berikut (Ritschel, 1986) :

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

- q : jumlah bahan obat yang berdifusi melewati membran tiap satuan waktu
 D : koefisien difusi bahan obat dalam membran
 A : luas permukaan membran
 h : tebal membran
 K : koefisien partisi
 C_o : kadar bahan obat diluar kompartemen
 C_i : kadar bahan obat didalam kompartemen

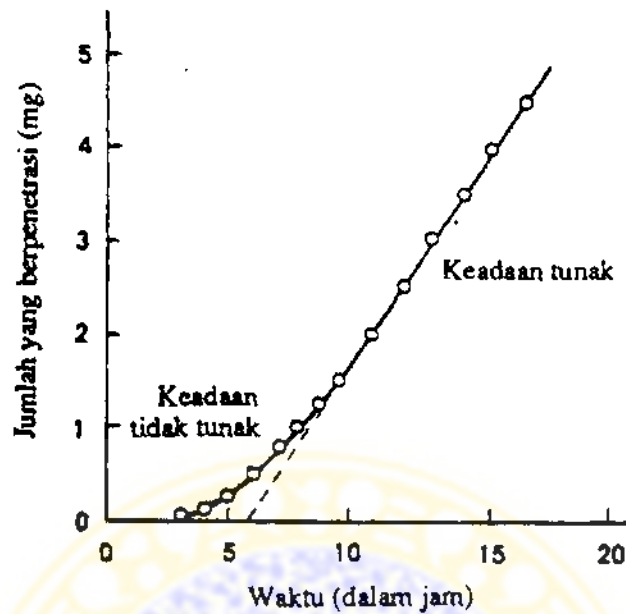
Bila D,A,K,dan h tetap dibawah keadaan yang umum untuk penetrasi, diperoleh suatu tetapan gabungan P atau permeabilitas (Shargel, 1988) :

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

Selanjutnya, pada persamaan 2 kadar bahan obat di dalam kompartemen, C_i, adalah sangat kecil dibandingkan terhadap kadar bahan obat diluar kompartemen, C_o. Bila C_i diabaikan dan P disubstitusikan kedalam persamaan 2, diperoleh hubungan untuk hukum Fick's sebagai berikut (Shargel, 1988) :

$$Q = P (C_o) \quad (3)$$

Profil penetrasi bahan obat yang berdifusi melewati membran dapat dilihat pada gambar 2.5. profil kurva dari gambar 2.5, cekung terhadap sumbu waktu pada tingkat awal dan kemudian menjadi garis lurus. Tahap awal merupakan keadaan *nonsteady-state*. Selanjutnya, laju difusi konstan, kurva menjadi garis lurus dan sistem berada dalam keadaan tunak (*steady state*). Bila bagian *steady state* dari garis tersebut diekstrapolasi terhadap sumbu waktu, didapat titik potong yang dikenal sebagai *lag time* (t_l). Waktu ini adalah waktu yang dibutuhkan oleh penetran (zat yang akan berpenetrasi) untuk memantapkan perbedaan konsentrasi di dalam membran yang memisahkan kompartemen donor dari kompartemen reseptor (Martin, 1993).



Gambar 2.5 Profil penetrasi bahan obat yang berdifusi melewati kulit (Martin, 1993)

Persamaan *lag time* (t_L) sebagai berikut (Martin, 1993) :

$$t_L = \frac{h^2}{6D} \quad (4)$$

t_L : *lag time*

D : koefisien difusi zat aktif di dalam membran

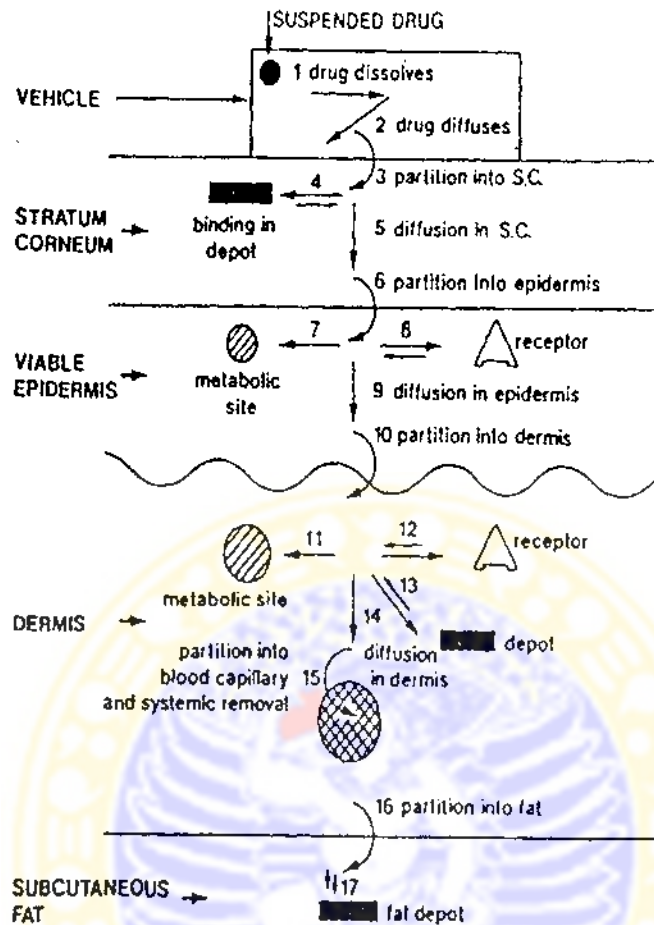
h : tebal membran

2.3.5 Tahapan Penetrasi

Jika penggunaan obat dilakukan secara topikal, maka efek farmakologis akan timbul melalui proses :

- (1). Pelepasan bahan obat dari pembawa
- (2). Penetrasi menembus barier kulit
- (3). Aktivasi respon farmakologis.

Konsep tahapan penetrasi perkutan dapat dilihat pada gambar 2.6



Gambar 2.6. Tahapan penetrasi perkutan (Barry, 1983).

Bahan obat dapat mengalami sebagian atau seluruh tahapan penetrasi tersebut. Pertama kali partikel bahan obat larut sehingga molekul dalam pembawa dapat berdifusi menuju permukaan stratum korneum. Untuk menembus kulit, bahan obat harus berpartisi menuju stratum korneum dan berdifusi melalui sawar kulit yang semi permeabel. Beberapa bahan obat dapat terikat pada depo, sedangkan yang lain berdifusi, bertemu dengan sawar permukaan yang kedua. Setelah itu bahan obat berpartisi ke dermis. Koefisien partisi dari epidermis menuju dermis dapat diabaikan karena di kedua jaringan terdapat banyak air. Dalam dermis terdapat tempat-tempat depo dan metabolisme, dimana keduanya menghalangi lewatnya bahan obat menuju kapiler darah. Sebagian difusan berpartisi menuju jaringan lemak subkutan untuk disimpan dalam depo lemak (Barry, 1983).

2.3.6 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkulutan

2.3.6.1 Faktor Fisiologis Kulit

(1). Usia kulit

Dengan bertambahnya usia maka permeabilitas kulit akan menurun. Hal ini disebabkan pada usia tua terjadi perubahan elastisitas, struktur, komposisi kimia, dan lapisan pelindung kulit. Stratum korneum pada kulit orang tua lebih tebal dan sedikit terhidrasi sehingga meningkatkan fungsi sawar (Washington, 2001).

(2). Kondisi kulit

Kulit yang sehat merupakan barrier atau pelindung yang baik terhadap penetrasi bahan melalui kulit. Apabila kulit mengalami luka atau trauma, maka penetrasi melalui kulit akan meningkat (Barry, 1983).

(3). Tempat pemakaian

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

(4). Aliran darah

Semakin meningkatnya aliran darah yang melalui pembuluh darah pada dermis akan meningkatkan kecepatan penetrasi dari penetran. (Barry, 1983)

(5). Hidrasi

Hidrasi pada stratum korneum dapat meningkatkan kecepatan substansi terpenetrasi ke kulit. Peningkatan absorpsi disebabkan karena melunaknya jaringan dan terbentuknya efek "*sponging*" yang akan meningkatkan ukuran pori (Ansel, 1997).

(6). Suhu

Kecepatan penetrasi bahan obat akan berubah dengan adanya perubahan suhu. Suhu mempengaruhi penetrasi melalui dua mekanisme. Mekanisme pertama adalah dengan mengubah fisiologi kulit, dan mekanisme kedua adalah dengan meningkatnya kecepatan difusi melalui

penurunan energi aktivasi (Washington, 2001). Suhu kulit akan meningkat pada keadaan oklusif (Barry, 1983). Dalam keadaan oklusif, air pada kulit tidak dapat menguap, sehingga akan meningkatkan suhu permukaan kulit dan meningkatkan hidrasi. Hidrasi yang meningkat akan melunakkan jaringan stratum korneum dan timbul efek "sponging" yang akan meningkatkan ukuran pori (Ansel, 1997).

(7). Perbedaan spesies

Perbedaan spesies menimbulkan perbedaan anatomi kulit seperti perbedaan ketebalan stratum korneum serta perbedaan banyaknya kelenjar keringat dan folikel rambut per unit permukaan kulit. Hal tersebut dapat menimbulkan perbedaan profil penetrasi bahan obat menembus kulit (Barry, 1983).

2.3.6.2 Faktor Fisikokimia Bahan Obat

(1) Kelarutan bahan obat

Kelarutan suatu bahan obat menentukan kadar yang ada pada tempat absorpsi (Lachman, 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, dimana mudah tidaknya molekul obat berdifusi ke dalam stratum korneum sangat tergantung pada kelarutan obat.

(2) Koefisien partisi

Koefisien partisi merupakan perbandingan antara kadar bahan obat di stratum korneum dengan kadar bahan obat dalam pembawa. Nilai koefisien partisi yang rendah menunjukkan afinitas yang tinggi antara bahan obat dengan pembawa yang berarti obat lebih suka tinggal dalam pembawa. Makin besar koefisien partisi maka makin besar jumlah zat yang menembus kulit (Barry, 1983)

(3) Koefisien difusi

Koefisien difusi menunjukkan perjalanan molekul bahan obat yang berpenetrasi melalui stratum korneum dan merupakan petunjuk dari

daya tahan kulit terhadap penembusan molekul bahan obat yang melaluinya. Makin besar koefisien difusi suatu zat aktif maka makin besar jumlah zat aktif yang mempenetrasi kulit (Abdou, 1989).

(4) Kadar bahan obat

Obat yang dicampurkan dalam pembawa tertentu harus tersedia di permukaan kulit dalam kadar yang cukup. Makin besar kadar bahan obat, maka makin besar pula ketersediaan bahan obat untuk terjadi penetrasi, hal ini sesuai dengan hukum Fick pertama. (Lund, 1988; Ansel, 1997).

(5) Diameter molekul

Pengecilan ukuran partikel dari bahan aktif yang sukar larut dapat meningkatkan aktifitas terapeutik dengan meningkatnya kecepatan disolusi dan meningkatnya pelepasan bahan obat dari pembawa (Carter, 1975). Molekul yang berdiameter lebih kecil dari diameter pori akan terpenetrasi lebih cepat daripada molekul yang berdiameter besar (Gennaro, 2000).

2.3.6.3 Pengaruh *Enhancer*

Penambahan *enhancer* dalam formulasi sediaan topikal ditujukan untuk meningkatkan kecepatan penetrasi bahan obat. Syarat *enhancer* yang boleh digunakan pada formulasi sediaan topikal adalah (Barry, 1983) :

- (1). : Inert secara farmakologis dan tidak berinteraksi dengan reseptor terutama reseptor di kulit
- (2). Tidak toksik, tidak 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). Mudah menyebar di kulit dan aseptabel
- (5). Ketika *enhancer* digunakan, cairan tubuh, elektrolit, atau bahan-bahan *endogenous* tidak boleh hilang dari tubuh
- (6). Ketika *enhancer* dibersihkan dari kulit, jaringan kulit dapat kembali seperti semula dengan fungsi sawar yang normal

- (7). Kompatibel secara fisika dan kimia dengan bahan obat dan bahan-bahan penunjang lainnya
- (8). Tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna, aseptabel, dan ekonomis.

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

- (1). Meningkatkan permeabilitas kulit dengan mengubah sifat fisiko kimia stratum korneum dengan cara meningkatkan kelembaban kulit sehingga penguapan air tertahan dan hidrasi kulit meningkat. Contoh : Propilenglikol
- (2). Memodifikasi lipid intraseluler untuk menurunkan *barrier resistance* dari *lipid bilayer* dengan menyebabkan perubahan yang bersifat reversible pada stratum korneum. Contoh : *Sulfoxide (Dimethyl sulfoxide (DMSO), Dimethyl acetamide (DMA))*
- (3). Meningkatkan koefisien partisi obat sehingga pelepasan obat dari pembawa dan masuk ke dalam kulit meningkat. Contoh: Surfaktan
- (4). Meningkatkan kelarutan bahan obat dalam pembawa. Contoh : Propilenglikol

2.3.6.4 Pengaruh Pembawa/*Vehicle*

Adanya pembawa dapat mengubah kondisi fisik serta permeabilitas kulit terhadap bahan obat. Efisiensi berbagai tipe pembawa dalam membantu penetrasi dapat dilihat dari cara mempengaruhi koefisien partisi stratum korneum/pembawa. Pembawa yang meningkatkan jumlah uap air yang ditahan kulit umumnya cenderung baik bagi absorpsi bahan obat. Pembawa yang bersifat lemak bekerja sebagai penghalang uap air sehingga keringat tidak dapat menembus kulit dan bertahan pada kulit sehingga umumnya menghasilkan hidrasi kulit. Pembawa yang mengandung *humectant* dan emolien dapat meningkatkan kelembaban kulit sehingga meningkatkan absorpsi perkutan bahan obat (Lachman, 1986; Ansel, 1997).

2.4 Uji Penetrasi Obat

2.4.1 Uji Penetrasi Obat Secara In Vitro

Metode in vitro digunakan sebagai prosedur skrining dan untuk mengetahui parameter fisikokimia seperti fluks, koefisien partisi, dan koefisien difusi. Membran yang digunakan pada metode in vitro dapat berasal dari kulit manusia, kulit binatang, atau dari kulit sintetik (Barry, 1983).

(1). Metode uji penetrasi menggunakan membran kulit sintetik

Metode ini digunakan karena kulit manusia sulit diperoleh dan memiliki variasi permeabilitas. Metode ini dapat menggunakan membran selulose asetat, polidimetilsiloksan, *silicon*, kolagen, ataupun membran kulit telur. Membran tersebut diimpregnasi dengan fase organik seperti isopropil miristat untuk mensimulasi fase lemak dari stratum korneum.

(2). Metode uji penetrasi menggunakan membran kulit asli

Metode ini menggunakan potongan kulit dari bermacam-macam hewan seperti tikus, kelinci, babi, hamster, anjing, dan kera, yang digunakan pada membran sel difusi. Kulit dari mamalia memiliki karakteristik yang sangat bervariasi, seperti ketebalan stratum korneum dan besarnya densitas kelenjar keringat dan folikel rambut.

2.4.2 Uji Penetrasi Obat Secara In Vivo

Uji penetrasi bahan obat secara in vivo dilakukan dengan menggunakan hewan coba atau langsung pada manusia (Barry, 1983). Yang utama dari metode in vivo adalah tehnik *histology*, penggunaan bahan yang dapat melacak jalannya proses kimia atau proses biologi, analisis jaringan dan cairan tubuh, dan deteksi 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, 1986).

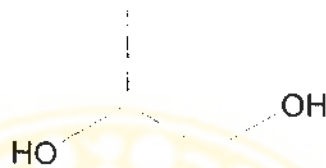
2.5 Tinjauan tentang Propilenglikol (Kibbe, 2000)

Propilenglikol digunakan secara luas sebagai solven, ekstraktn, *humectant*, dan pengawet pada berbagai sediaan baik parenteral maupun nonparenteral.

Propilenglikol merupakan solven yang baik daripada gliserin dan dapat melarutkan berbagai macam bahan secara luas. Propilenglikol menyebabkan efek iritasi yang minimal dan memiliki toksisitas yang rendah sehingga banyak digunakan dalam sediaan topikal.

Sinonim : *1,2-Dihydroxypropane, 2-hydroxypropanol, Methyl ethylene glycol, Methyl glycol, Propane-1,2-diol*

Rumus struktur :



Rumus kimia : $C_3H_8O_2$

Berat molekul : 76,09

Berat jenis : 1,035 - 1,037 g/mL

Pemerian : Cairan jernih, tidak berwarna viskus, praktis tidak berbau, rasa manis dan sedikit pedas menyerupai gliserin.

Kelarutan : Larut dalam air, aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, tidak larut dengan minyak mineral.

Kegunaan : Sebagai *humectant*, pengawet, solven atau kosolven.

Sifat kelembaban : Karena sifatnya yang higroskopis maka propilenglikol dapat menarik uap air dari udara dan mempertahankan kadar air dalam sediaan.

Penggunaan : Sebagai *humectant* pada sediaan topikal : $\approx 15\%$
 Sebagai pengawet pada sediaan semisolid : 15-30%
 Sebagai solven atau kosolven pada sediaan topikal : 5-80%

Inkompatibel : Dengan reagen pengoksidasi seperti potasium permanganat

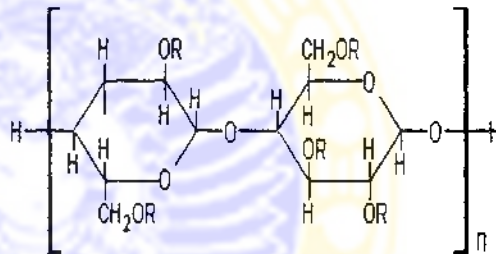
Stabilitas : Stabil pada temperatur rendah, pada wadah terbuka dapat menyebabkan oksidasi membentuk propianoaldehyd, asam laktat, asam piruvat, dan asam asetat. Propilenglikol secara kimia stabil pada saat dicampur dengan etanol (95%), gliserin, atau air, larutan dapat disterilisasi dengan autoklaf

2.6 Tinjauan Bahan Penyusun Formula

2.6.1 *Hydroxypropyl Methylcellulosa* (Kibbe, 2000; Wade & Weller, 1994)

Sinonim : *Hypromellose, Cellulose, Hydroxypropyl methyl ether, Methocell, Methylcellulose propylene glycol ether, Methyl hidroxy propyl cellulose.*

Rumus Struktur :



Berat Molekul : 10.000 – 1.500.000

Pemerian : *granular powder* atau serbuk putih atau krem putih, tidak berbau, tidak berasa

Kelarutan : Larut dalam air dingin, membentuk *colloid solution* yang viskus; praktis tidak larut dalam kloroform, etanol 95% dan eter tapi larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana, dan campuran air dan alkohol.

pH : Larutan 1% dalam air mempunyai pH 5,5 - 8,0

Penggunaan : HPMC secara luas digunakan untuk sediaan oral dan topikal. Pada sediaan oral HPMC dapat digunakan sebagai pengikat tablet (2-5%), dan

sebagai matriks dari tablet *extended release*. Pada sediaan topikal HPMC dapat digunakan sebagai *gelling agent* (1-4%), *suspending and thickening agent*, *emulsifier*, *viscosity increasing agent*, *film former*, dan stabilisator.

Sebagai basis gel, HPMC mempunyai banyak kelebihan dibandingkan dengan bahan pembentuk gel lainnya antara lain adalah mudah didispersikan dalam air, pembuatannya tidak memerlukan netralisasi, dan tidak lengket serta tidak menimbulkan iritasi. Selain itu HPMC stabil dalam rentang pH yang luas (pH 3,0-11,0) dan lebih tahan terhadap serangan mikroba dibandingkan basis gel yang berasal dari bahan alam.

2.6.2 Parafin Cair (Kibbe, 2000)

Sinonim	: <i>Alboline, Drakeol, Glymol, Liquid petrolatum, Nujol, Paraffin oil, White mineral oil</i>
Pemerian	: Cairan kental, transparan, tidak berfluoresensi, tidak berwarna, hampir tidak berbau, hampir tidak mempunyai rasa.
Kelarutan	: Praktis tidak larut dalam etanol (95%), gliserin, dan air; larut dalam aseton, benzen, kloroform, eter, dan petroleum eter; tidak campur dalam <i>volatile oil</i> dan <i>fixed oil</i> .
Penggunaan	: Parafin cair banyak digunakan dalam formulasi sediaan topikal, antara lain digunakan sebagai solven dalam emulsi minyak dalam air (1-32%), lubrikan dalam sediaan supositoria, <i>emollient</i> , dan <i>oleaginous vehicle</i> .

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

Piroksikam merupakan salah satu obat anti inflamasi non steroid yang efektif sebagai analgesik, anti piretik, dan anti inflamasi (McEvoy, 2002). Piroksikam memiliki efek samping gangguan pada gastrointestinal seperti tukak lambung apabila diberikan secara per oral. Sedangkan pada sediaan parenteral, pemakaiannya dapat menimbulkan rasa sakit dan kadang-kadang bisa menyebabkan kerusakan pada jaringan. Pada sediaan suppositoria menimbulkan rasa yang tidak nyaman pada saat pemakaian dan dapat menimbulkan iritasi pada rektum, kadang-kadang bisa menyebabkan perdarahan. Salah satu cara untuk mengurangi efek samping tersebut adalah dengan pemberian secara topikal antara lain dalam bentuk sediaan berupa gel, *ointment*, dan *cream*.

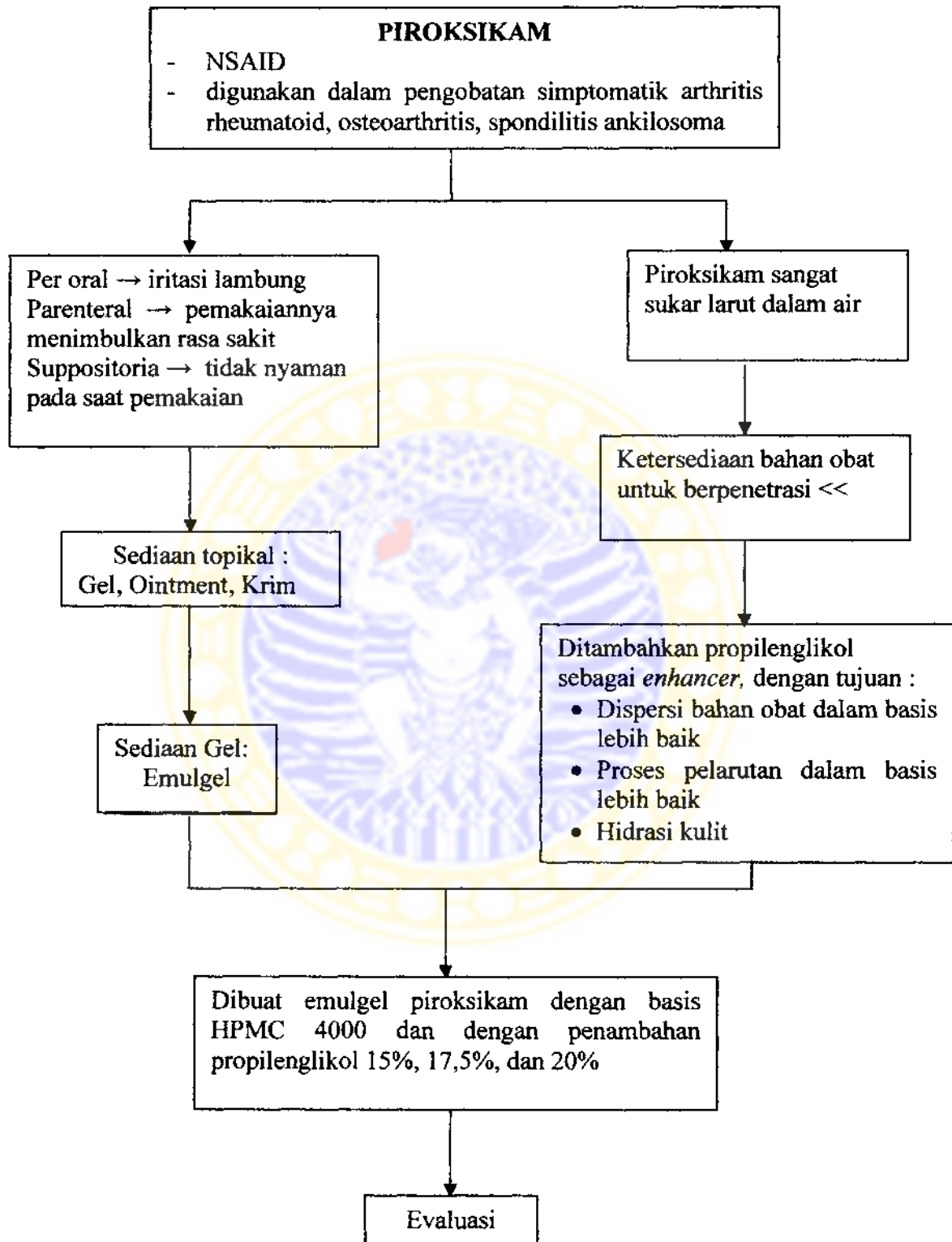
Emulgel adalah suatu sistem gel dua fase yang terdiri dari fasa minyak dan partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh cairan dan ada sebagian yang terpenetrasi dalam emulsi minyak (Dermls, 2006). Emulgel merupakan emulsi, baik tipe air dalam minyak maupun minyak dalam air, dengan penambahan *gelling agent*. Keuntungan dari sediaan emulgel adalah dapat meningkatkan penetrasi bahan obat ke dalam kulit (Mohamed, 2003). Disamping itu emulgel lebih aseptabel karena mudah dibersihkan dan memberikan sensasi dingin pada saat digunakan (Aulton, 1988). *Gelling agent* yang dipilih adalah *Hydroxypropyl Methylcellulosa* (HPMC). HPMC merupakan salah satu basis gel semisintesis, yang mempunyai sifat stabil dalam rentang pH yang luas (3,0-11,0), mudah didispersikan dalam air, pembuatannya tidak memerlukan netralisasi, dan lebih tahan terhadap serangan mikroba dibandingkan basis gel yang berasal dari bahan alam (Kibbe, 2000).

Sediaan topikal dapat memberikan efek farmakologis melalui serangkaian proses yang saling berkaitan, yaitu larutnya bahan obat dalam matriks pembawa, pelepasan bahan obat dari pembawa yang diikuti dengan penetrasi melalui sawar kulit serta interaksi obat dengan reseptor untuk menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan (Barry, 1983). Piroksikam memiliki kelarutan yang rendah dalam basis, sehingga ketersediaan obat untuk berpenetrasi menjadi kecil. Oleh karena

itu diperlukan penambahan *enhancer* untuk meningkatkan penetrasi piroksikam ke dalam kulit, misalnya propilenglikol. Propilenglikol akan membuat dispersi bahan obat menjadi lebih baik sehingga akan memperbaiki proses pelarutannya dan juga dapat meningkatkan hidrasi kulit.

Pada penelitian ini ingin diketahui seberapa besar pengaruh propilenglikol dengan kadar 15%, 17,5%, dan 20% terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dan peningkatan penetrasi piroksikam dalam sediaan emulgel HPMC 4000. Evaluasi yang dilakukan meliputi pemeriksaan organoleptis, pH, dan daya sebar dari sediaan, dan penentuan parameter penetrasi yang meliputi fluks dan permeabilitas.





Gambar 3.1 Bagan kerangka konseptual

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Bahan Penelitian

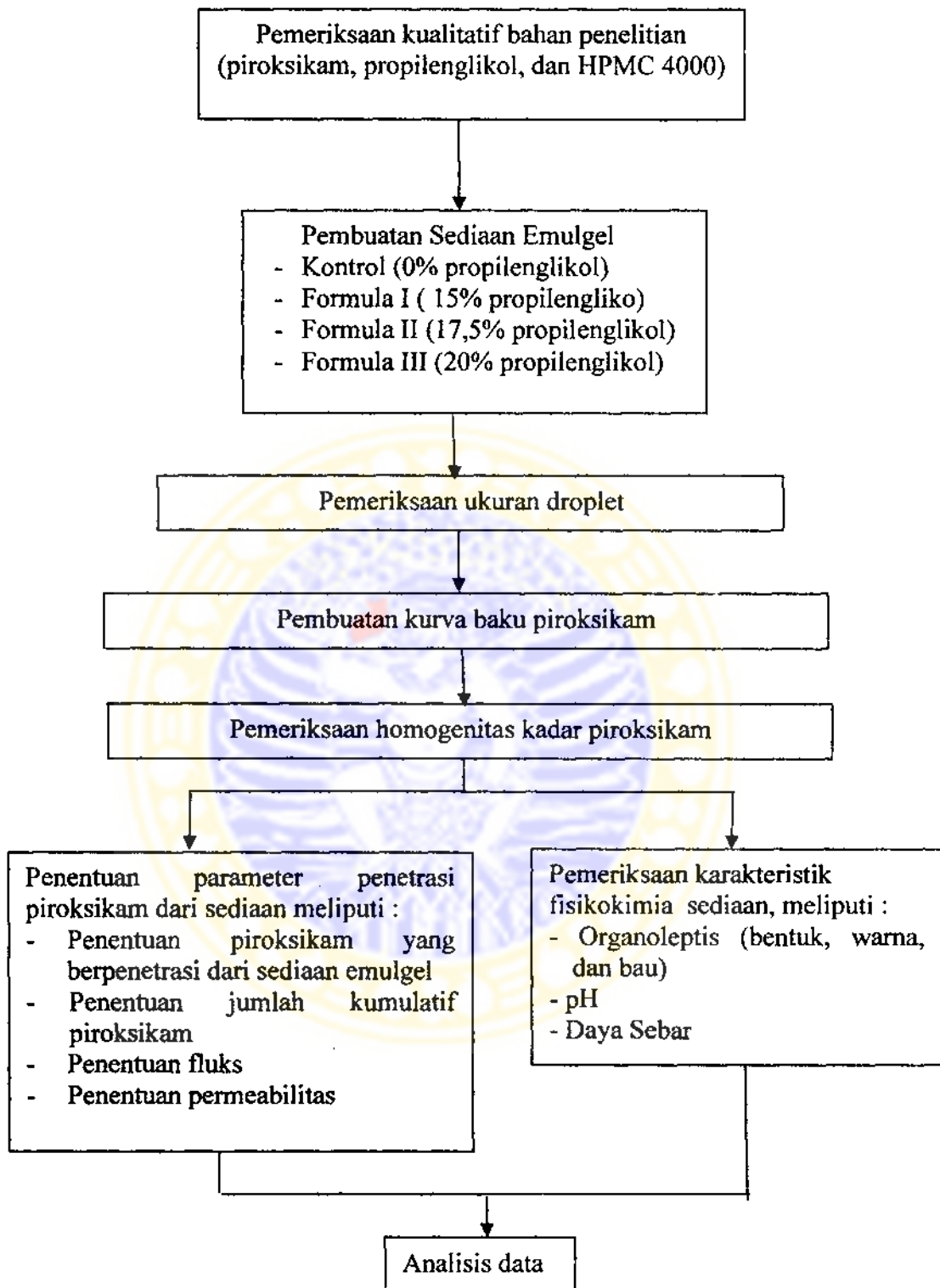
Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini apabila tidak disebutkan lain, memiliki kemurnian *pharmaceutical grade*. Bahan-bahan tersebut adalah : piroksikam (Nantong Jinghua Pharmaceutical), HPMC 4000 (Shin-Etsu Chemical Co. Ltd), propilenglikol, parafin cair, masing-masing didapatkan dari PT. Brataco Chemika, natrium klorida didapatkan dari PT. Tristar, isopropanol (Fluka) dan asam klorida (E. Merck), keduanya memiliki kemurnian pro analisis, dan aqua bebas CO₂.

4.2 Alat-alat yang digunakan dalam penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi Shimadzu *Double Beam Spectrophotometer* UV-Vis Cary 50, pH meter SCHOTT *glass mainz* tipe CG 842, rangkaian alat uji disolusi ERWEKA *Dissolution Tester* DT 700, FTIR *Spectrometer* Perkin Elmer Instrumen, DTA FP900 *Thermal System* Mettler Toledo FP85, rangkaian alat uji daya sebar, neraca analitik dan alat-alat gelas.

4.3 Tahapan Kerja

Pada tahap awal dari penelitian ini dilakukan pemeriksaan kualitatif bahan penelitian, meliputi piroksikam, propilenglikol, dan HPMC 4000. Kemudian dilakukan pembuatan sediaan emulgel piroksikam, meliputi kontrol, formula I, formula II, dan formula III berturut-turut dengan kadar propilenglikol 0%, 15%, 17,5%, dan 20%. Dilanjutkan dengan pemeriksaan ukuran droplet dari sediaan. Setelah itu dilakukan pembuatan kurva baku yang didahului dengan pembuatan larutan dapar pH 1,2, pembuatan larutan baku kerja, dan penentuan panjang gelombang maksimum. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan homogenitas dan karakteristik fisikokimia sediaan yang meliputi pemeriksaan organoleptis, pH, dan daya sebar. Setelah itu dilakukan penentuan parameter penetrasi piroksikam dari sediaan yang meliputi penentuan fluks dan permeabilitas. Skema kerja penelitian dapat dilihat pada gambar 4.1.



Gambar 4.1 Skema kerja penelitian

4.4 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian

4.4.1 Piroksikam

a). Pemeriksaan Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis piroksikam dilakukan secara visual meliputi pemeriksaan bentuk, warna, dan bau. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (DepKes RI, 1995; Florey, 1986).

b). Pemeriksaan Suhu Lebur

Pemeriksaan suhu lebur piroksikam dilakukan dengan menggunakan alat *Differential Thermal Analysis (DTA)*.

Cara Kerja : piroksikam ditimbang 3-5 mg dimasukkan dalam sampel *pan* lalu ditutup. Sampel *pan* dimasukkan dalam sampel *holder* dan dibandingkan dengan pembanding Al_2O_3 . sebagai sampel *pan* digunakan aluminium (suhu $< 1500^\circ\text{C}$). Program pemanasan *up* dengan laju pemanasan $5^\circ\text{C}/\text{menit}$, dialiri gas N_2 dengan kecepatan konstan. Suhu lebur yang teramati pada termogram dibandingkan dengan pustaka (Florey, 1986).

c). Identifikasi Spektra Serapan Infra Merah Piroksikam

Spektra serapan infra merah dari piroksikam diperiksa dengan menggunakan teknik pellet KBr.

Cara Kerja : ditimbang 1 mg piroksikam kemudian 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. Lempeng ini kemudian *discanning* dengan FTIR pada bilangan gelombang $400-4000\text{ cm}^{-1}$. Spektra inframerah yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (Florey, 1986).

4.4.2 Propilenglikol

a). Pemeriksaan Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis propilenglikol dilakukan secara visual meliputi pemeriksaan bentuk, warna, dan bau. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (Kibbe, 2000).

b). Pemeriksaan Berat Jenis

Pemeriksaan berat jenis dilakukan dengan menggunakan piknometer.

Cara Kerja : Piknometer dibersihkan kemudian ditimbang sebagai bobot kosong. Propilenglikol dimasukkan ke dalam piknometer sampai penuh kemudian ditimbang. Bobot piknometer yang telah diisi dikurangi dengan bobot piknometer kosong, bobot yang diperoleh adalah bobot propilenglikol. Berat jenis diperoleh dengan membagi bobot propilenglikol dengan volume dari piknometer. Hasil yang diperoleh kemudian dibandingkan dengan pustaka (Kibbe, 2000).

4.4.3 *Hydroxypropyl Methylcellulosa 4000 (HPMC 4000)*

a). Pemeriksaan Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis HPMC 4000 dilakukan secara visual meliputi pemeriksaan bentuk, warna, dan bau. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (Kibbe, 2000).

b). Reaksi Presipitasi (The Department Health, 2002)

- Dibuat larutan uji dengan cara : 1,0 g HPMC ditambah dengan 50 g aqua bebas CO₂ dipanaskan sampai 90°C sambil diaduk. Biarkan dingin, kemudian diadjust dengan aqua bebas CO₂ sampai beratnya 100 g, dilakukan pengadukan sampai terbentuk larutan yang homogen.
- Dipanaskan 10 mL larutan uji dalam *waterbath* sambil dilakukan pengadukan. Pada temperatur di atas 50°C larutan akan menjadi keruh atau terbentuk endapan. Larutan akan jernih kembali pada pendinginan.

4.5 Formula Sediaan Emulgel Piroksikam

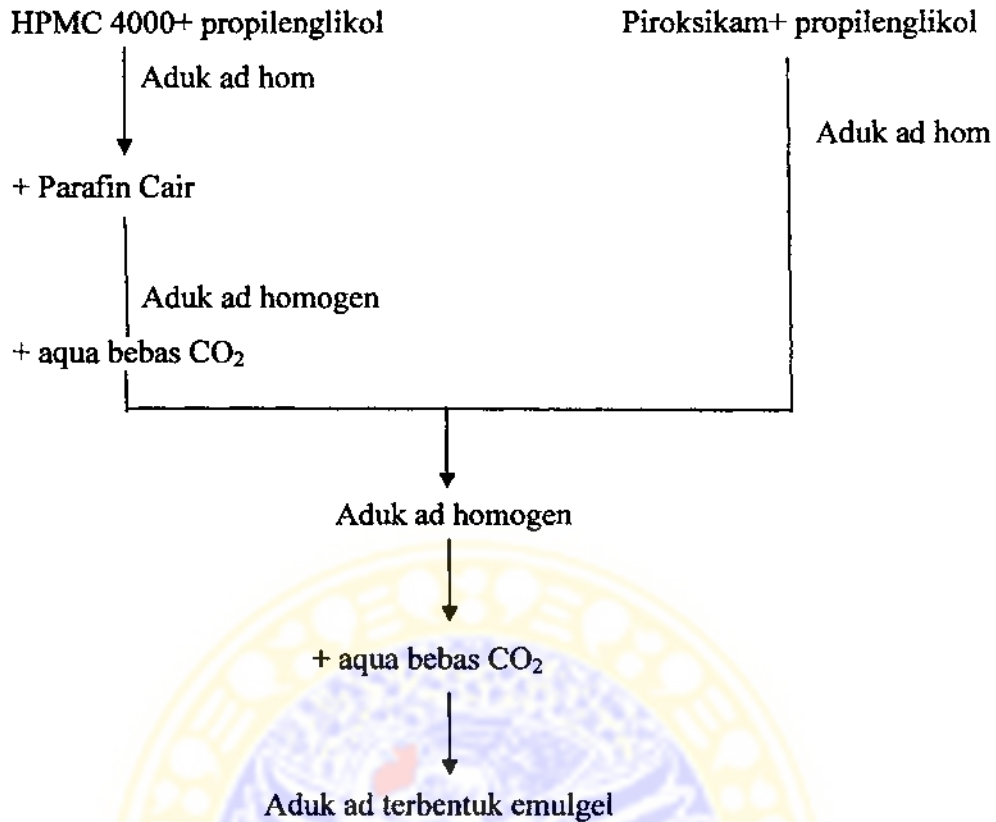
Dibuat 4 macam formula sediaan emulgel piroksikam. Kontrol adalah sediaan emulgel piroksikam tanpa penambahan propilenglikol, sedangkan formula I, II, dan III adalah sediaan emulgel piroksikam dengan penambahan propilenglikol masing-masing sebesar 15%; 17,5%; dan 20%. Formula sediaan emulgel piroksikam selengkapnya dapat dilihat pada tabel IV.1.

Tabel IV.1 Formula sediaan emulgel piroksikam

Nama Bahan	Kadar (% b/b)			
	Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
Piroksikam	0,5	0,5	0,5	0,5
HPMC 4000	2,5	2,5	2,5	2,5
Parafin cair	5	5	5	5
Propilenglikol	0	15	17,5	20
Aqua bebas CO ₂	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

4.6 Pembuatan Sediaan Emulgel Piroksikam

Pembuatan sediaan emulgel piroksikam diawali dengan pembuatan gelling agent, caranya ditimbang HPMC 4000, selanjutnya dibasahi dengan sebagian propilenglikol (12,5%), kemudian keduanya diaduk ad homogen. Setelah itu ditambahkan parafin cair, kemudian diaduk ad homogen dan ditambahkan sebagian aqua bebas CO₂ (2 mL). Campuran ini kemudian ditambah piroksikam yang sudah didispersikan sampai halus dan homogen dalam sisa propilenglikol sedikit demi sedikit sambil diaduk sampai homogen. Terakhir ditambahkan sisa aqua bebas CO₂ dengan dilakukan pengadukan sampai terbentuk emulgel. Skema pembuatan sediaan emulgel piroksikam dapat dilihat pada gambar 4.2.



Gambar 4.2 Skema pembuatan sediaan emulgel piroksikam

4.7 Pemeriksaan Ukuran Droplet

Pemeriksaan ukuran droplet dilakukan dengan penambahan zat warna (*dye solubility test*) dengan prosedur :

Sejumlah kecil sediaan diletakkan pada *object glass* , kemudian ditetaskan zat warna larut minyak, seperti Sudan III, dan ditutup dengan *cover glass*. Selanjutnya diamati keseragaman ukuran dan distribusi droplet yang berwarna kuning *orange* dengan menggunakan mikroskop.

4.8 Penentuan Kurva Baku Piroksikam

4.8.1 Pembuatan Larutan Dapar pH $1,2 \pm 0,05$

Larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ sebagai media disolusi dibuat dari 2,0 gram NaCl yang dilarutkan dalam 7,0 mL HCl 1 N, kemudian ditambah air hingga 1000 mL. Dilakukan cek pH $1,2 \pm 0,05$, jika pH larutan yang diperoleh belum sesuai maka dilakukan penyesuaian dengan

menambahkan salah satu komponen tersebut (The USP Convention, 1995).

4.8.2 Pembuatan Larutan Baku Induk Piroksikam

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

4.8.3 Pembuatan Larutan Baku Kerja Piroksikam

Larutan baku kerja piroksikam dibuat dengan mengencerkan larutan baku induk piroksikam dengan larutan dapar 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 $\mu\text{g/mL}$, larutan ini digunakan untuk menentukan panjang gelombang maksimum dan membuat kurva baku. Larutan blanko yang digunakan adalah larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ (Arfiyanti, 2005).

4.8.4 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan menggunakan larutan baku kerja piroksikam. Nilai serapan tiap-tiap kadar diamati dengan Spektrofotometer UV-Vis pada rentang panjang gelombang 200-400 nm, kemudian dibuat kurva serapan vs panjang gelombang (λ). Panjang gelombang maksimum adalah panjang gelombang yang memberikan serapan maksimum.

4.8.5 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam

Kurva baku piroksikam dibuat dengan mengamati serapan larutan baku kerja piroksikam pada panjang gelombang maksimum. Kemudian dibuat kurva serapan vs kadar larutan baku kerja. Setelah itu dihitung persamaan regresi liniernya, $Y = bx + a$ (kadar sebagai absis dan serapan sebagai ordinat).

4.9 Pemeriksaan Homogenitas Kadar Sediaan Emulgel Piroksikam

Sebanyak 50,0 mg gel piroksikam dilarutkan dalam isopropanol sampai 10,0 mL dalam labu ukur 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 $1,2 \pm 0,05$ kemudian dikocok sampai homogen dan diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum. Sebagai blanko digunakan sediaan gel tanpa bahan aktif, dengan prosedur penyiapan sama dengan sampel. Cuplikan sediaan diambil dari tiga tempat berbeda secara acak. Serapan yang didapat dikonversikan ke persamaan regresi kurva baku, diperoleh kadar piroksikam dan dihitung persen KVnya. Persen KV kadar piroksikam yang diperoleh dari rata-rata kadar piroksikam antar cuplikan dalam satu sediaan emulgel menunjukkan homogenitas sediaan. Sedangkan persen KV kadar piroksikam yang diperoleh dari rata-rata kadar piroksikam pada tiap replikasi formula sediaan emulgel menunjukkan reproduibilitas pembuatan.

4.10 Pemeriksaan Karakteristik Fisikokimia Sediaan Emulgel Piroksikam

4.10.1 Pemeriksaan Organoleptis Sediaan

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

4.10.2 Pemeriksaan pH Sediaan

Pemeriksaan pH masing-masing sediaan dilakukan dengan pH meter SCHOTT Model 230 A. Sebanyak 2 gram sediaan ditambah dengan aqua bebas CO_2 ad 20 mL. pH meter dikalibrasi dengan larutan dapar standar dengan pH 5,00 pada suhu 20°C , kemudian elektroda dibersihkan dan dikeringkan. Selanjutnya tombol dinyalakan, dan dicatat pH sediaan yang tertera pada alat.

4.10.3 Pemeriksaan Daya Sebar Sediaan

Pemeriksaan daya sebar dilakukan dengan menggunakan dua lempeng kaca yang berskala dengan tebal 4 mm dan berat 290,0 g. Sejumlah tertentu sediaan (± 1 gram) diletakkan di bagian tengah salah satu lempeng kaca berskala kemudian ditutup dengan lempeng kaca yang lainnya sampai

diameter penyebarannya berhenti. Selanjutnya diatas tutup lempeng kaca diberi beban dengan berat yang terus meningkat mulai 5 g sampai beban terbesar dimana diperoleh diameter penyebaran konstan. Diameter penyebaran diukur pada setiap penambahan beban, yaitu pada saat diameter penyebarannya berhenti (3 menit). Penambahan beban dihentikan bila didapatkan 3 data yang sama.

4.11 Pemeriksaan Pengaruh Serapan Basis

Pemeriksaan pengaruh serapan basis dilakukan dengan melakukan *scanning* terhadap larutan sediaan emulgel piroksikam dengan kadar piroksikam 10,0 µg/mL dan larutan sediaan emulgel tanpa bahan aktif (basis) 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 pengaruh serapan basis terhadap serapan piroksikam dalam sediaan emulgel.

4.12 Penentuan Parameter Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Emulgel

4.12.1 Pembuatan Media Difusi

Media difusi yang digunakan adalah larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$. pembuatan sama seperti pada poin 4.8.1.

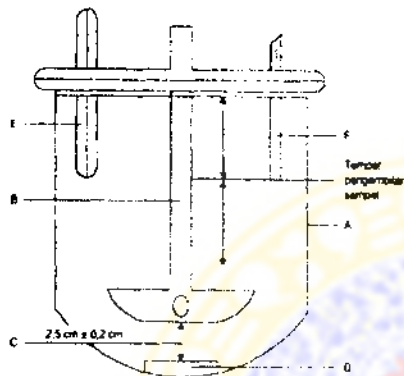
4.12.2 Preparasi Membran Difusi

Membran difusi yang digunakan dalam uji penetrasi Piroksikam dari sediaan emulgel ini adalah membran *Millipore* 0,45 mikron. Sebelum digunakan terlebih dahulu membran ini dipotong berbentuk lingkaran sesuai dengan diameter alat difusi dan ditimbang kemudian diimpregnasi menggunakan isopropil miristat (IPM). Adapun cara impregnasi adalah terlebih dahulu membran *Millipore* ditimbang, kemudian dimasukkan ke dalam *beaker glass* yang telah diisi dengan isopropil miristat sampai terendam, kemudian direndam selama 1 jam, lalu diangkat dan ditiriskan. Membran *Millipore* diletakkan diantara 2 kertas saring sampai kering dan

mencapai berat konstan. Setelah berat konstan, membran tersebut dapat digunakan untuk uji penetrasi piroksikam.

4.12.3 Preparasi Alat Uji Penetrasi

Alat dan perlengkapan pengujian penetrasi piroksikam dari sediaan emulgel yang digunakan sesuai dengan metode di USP XXIV. Alat yang digunakan adalah *apparatus 5-paddle over disk*, dilengkapi dengan sel difusi.



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
- F : pipa tempat untuk mengambil cuplikan

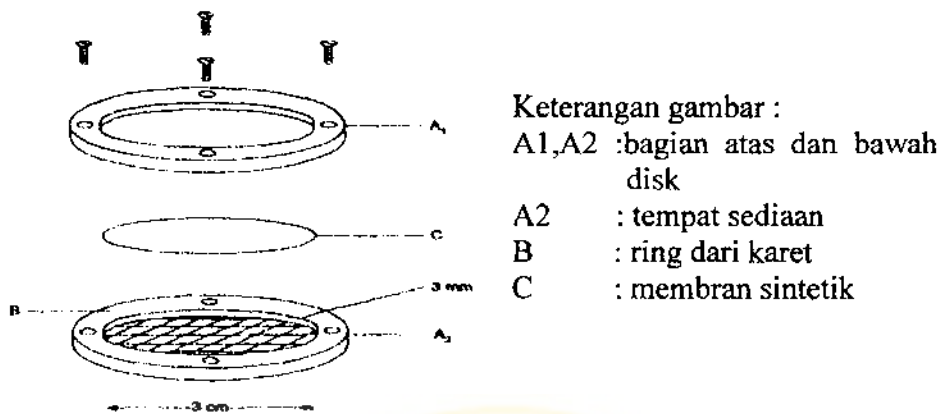
Gambar 4.3 *Apparatus 5-paddle over disk* (USP XXIV, 2002)

Sel difusi terbuat dari bahan *stainless steel* berbentuk silinder pipih. Tempat penampung sediaan 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 sediaan dengan penutupnya.

4.12.4 Preparasi Sel Difusi

Sel difusi yang bersih ditara dalam kondisi kosong di timbangan analitik. Selanjutnya sel difusi diisi dengan sediaan emulgel Piroksikam (± 3 gram) di atas plastik yang telah diukur sesuai ukuran sel difusi dan permukaannya diratakan dengan sudip, sediaan yang tercecer di sekitar sel difusi dibersihkan, lalu sel difusi ditimbang kembali. Kemudian sel difusi ditutup dengan membran *Millipore* yang sudah diimpregnasi. Ring penyekat dipasang diatas membran sebagai pengaman untuk mencegah kebocoran, kemudian diklem dengan lempengan sel yang lain dengan rapat agar tidak

ada sediaan yang keluar melalui celah antara cover dan *reservoir* tanpa melewati membran.



Gambar 4.4 Sel difusi (The Department Health, 2002)

4.12.5 Penentuan Piroksikam yang Berpenetrasi dari Sediaan Emulgel

Uji penetrasi piroksikam dari sediaan dilakukan dengan cara :

Sel difusi yang telah disiapkan dimasukkan ke dalam bejana pada *dissolution tester* yang berisi larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ sebanyak 500 mL. Suhu percobaan diatur pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, *paddle* diputar dengan kecepatan 100 rpm dan segera dicatat sebagai waktu ke nol. Pada menit 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360 dilakukan pengambilan sampel sebanyak 5,0 mL, dan setiap pengambilan sampel diganti dengan larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ sebanyak 5,0 mL pada suhu yang sama . Sampel yang sudah diambil diperiksa serapannya dengan menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum piroksikam (336 nm). Kadar piroksikam dalam sampel dihitung dengan menggunakan persamaan regresi kurva baku piroksikam dalam larutan dapar dengan pH $1,2 \pm 0,05$. Kadar yang didapatkan kemudian dikoreksi dengan menggunakan rumus Wurster.

4.12.6 Penentuan Jumlah Kumulatif Piroksikam

Penentuan jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi dari basis per satuan luas membran ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) setiap waktu, dihitung dari kadar yang diperoleh setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{mL}$) setelah dikoreksi dengan menggunakan

rumus Wurster dikalikan dengan jumlah media (500 mL) dan dibagi luas permukaan membran (cm^2).

4.12.7 Penentuan Laju Penetrasi (Fluks) Piroksikam

Dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap waktu. Dari kurva yang dihasilkan dapat dihitung suatu persamaan regresi linier. Berdasarkan hukum Difusi Fick, *slope* dari persamaan regresi merupakan laju penetrasi (fluks) piroksikam dari basis.

4.12.8 Penentuan Permeabilitas Membran

Penentuan permeabilitas membran didapat dari hasil bagi antara nilai fluks dengan kadar bahan aktif dalam sampel.

4.13 Analisis data

4.13.1 Pemeriksaan Homogenitas Kadar Piroksikam dalam Sediaan Emulgel

Serapan yang didapat dimasukkan ke persamaan regresi kurva baku, diperoleh kadar piroksikam dan dihitung harga % KV. % KV kadar piroksikam yang diperoleh dari kadar rata-rata antar cuplikan dalam satu sediaan emulgel piroksikam menunjukkan homogenitas sediaan. Jika harga %KV < 6% menunjukkan bahwa sediaan homogen. Sedangkan % KV kadar piroksikam yang diperoleh dari rata-rata kadar piroksikam antar replikasi sediaan menunjukkan reproduibilitas pembuatan. Jika harga % KV < 6% menunjukkan bahwa pembuatan sediaan antar replikasi reproduibel.

4.13.2 Pemeriksaan Karakteristik Fisikokimia Sediaan Emulgel Piroksikam

a). Pemeriksaan Organoleptis Sediaan

Pemeriksaan organoleptis meliputi bentuk, tekstur, warna, dan bau dianalisa secara deskriptif untuk memenuhi spesifikasi sediaan.

b). Pemeriksaan pH Sediaan

Dilihat apakah pH sediaan memenuhi rentang pH kulit (4,0-6,8) untuk menghindari terjadinya iritasi pada kulit. Untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh propilenglikol terhadap pH sediaan dilakukan uji statistik dengan metode *ANOVA one way*. Apabila didapat nilai F hitung > F tabel maka menunjukkan adanya perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Untuk mengetahui data mana yang mengalami perbedaan bermakna, dilakukan uji *Honestly Significant Difference (HSD)*.

c). Pengukuran Daya Sebar Sediaan

Untuk mengetahui perbandingan daya sebar antar formula, maka dibuat kurva hubungan antara diameter penyebaran vs beban yang diberikan. Selanjutnya ditentukan kemampuan penyebaran, yaitu *slope* dari kurva hubungan antara diameter penyebaran (mm) vs beban yang diberikan (g). Kapasitas penyebaran ditentukan dari diameter penyebaran maksimal pada beban tertentu. Data dari *slope* yang didapat, dilakukan uji statistik dengan metode *ANOVA oneway*. Apabila didapat nilai F hitung > F tabel, berarti terdapat perbedaan minimal satu pasang data nilai *slope* pada hasil penelitian. Untuk mengetahui data *slope* mana yang mengalami perbedaan bermakna, dilakukan uji *Honestly Significant Difference (HSD)*.

4.13.3 Penentuan Parameter Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Emulgel

Untuk melihat apakah harga fluks dan permeabilitas berbeda secara bermakna antar formula dengan penambahan propilenglikol 15%(FI); 17,5%(FII) dan 20%(FIII) dan tanpa penambahan propilenglikol (Kontrol), dilakukan uji statistik dengan metode *ANOVA one way*. Apabila didapat F hitung > F tabel maka menunjukkan adanya perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Untuk mengetahui data mana yang mengalami perbedaan bermakna, dilakukan uji *Honestly Significant Difference (HSD)*.

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian

5.1.1 Piroksikam

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

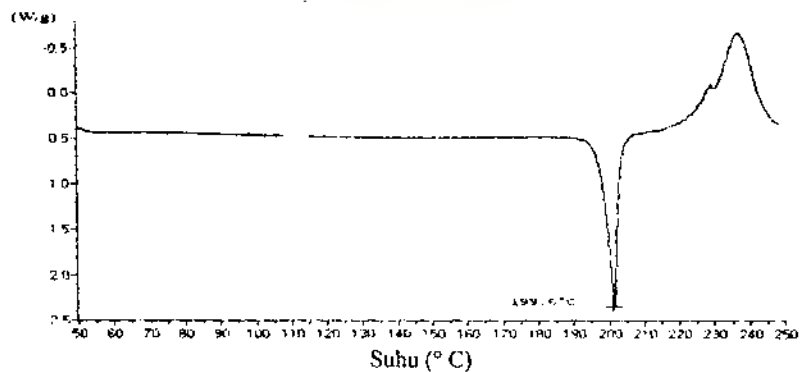
Tabel V.1. Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam

Jenis pemeriksaan	Hasil pemeriksaan	Data pustaka
Organoleptis		
- Bentuk	Serbuk kristal	Serbuk kristal a)
- Warna	Putih-kuning gading	Putih-kuning gading
- Rasa	Pahit	Pahit
Suhu Lebur	199,6°C	198-202°C a)
Spektrum Serapan Infra Merah	Bilangan gelombang (cm ⁻¹)	Bilangan gelombang (cm ⁻¹) b)
Gugus :		
- -SO ₂ -N	1352,22	1365-1313; 1352,22; 1180-1150
- -N-C=O	1630,00	1635-1625; 1630,00
- -NH	1529,69	1530-1525
- -CH ₃	1435,17	1440-1355

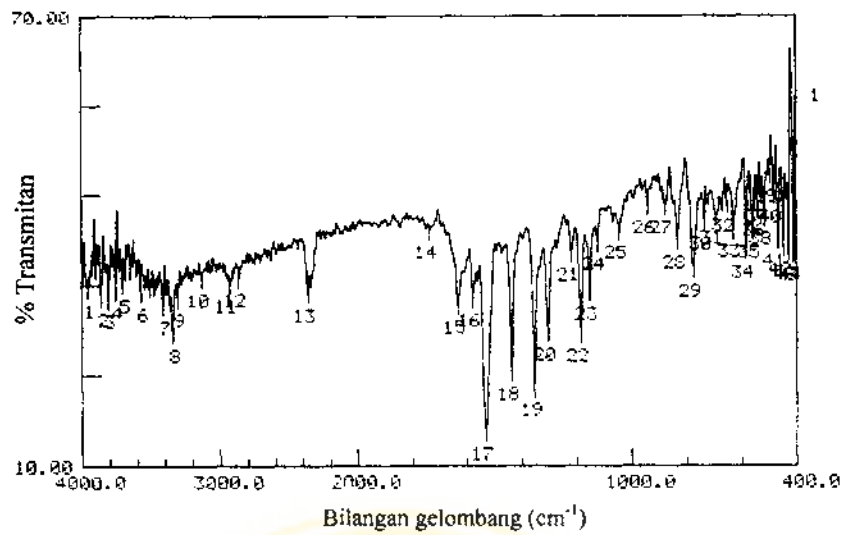
Keterangan :

a) Data diambil dari pustaka Depkes RI, 1995

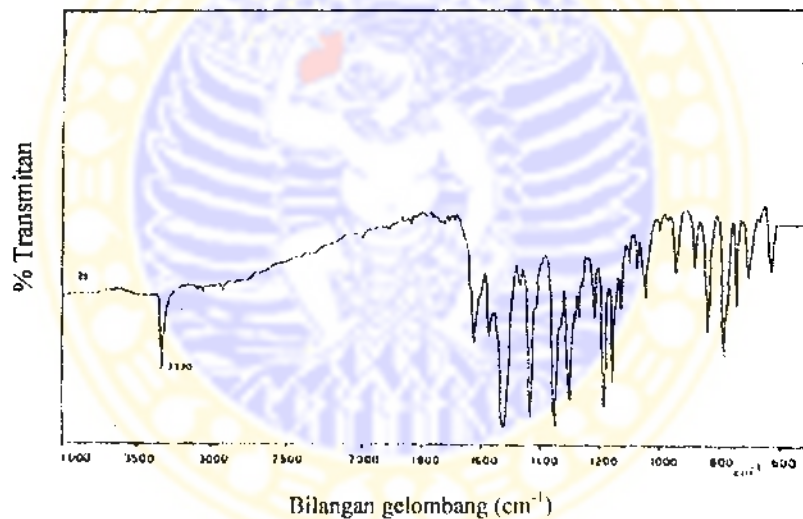
b) Data diambil dari pustaka Florey, 1986



Gambar 5.1. Hasil pemeriksaan suhu lebur Piroksikam menggunakan *Differential Thermal Analysis (DTA)*



Gambar 5.2. Hasil pemeriksaan spektra infra merah piroksikam bahan penelitian pada bilangan gelombang 400-4000 cm⁻¹



Gambar 5.3. Spektra infra merah piroksikam pustaka (Florey, 1986)

Berdasarkan hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam meliputi organoleptis, suhu lebur, dan spektra infra merah diatas dapat diketahui bahwa piroksikam yang digunakan pada penelitian ini memiliki karakteristik sama dengan pustaka.

5.1.2 Propilenglikol

Hasil pemeriksaan kualitatif propilenglikol dapat dilihat pada tabel V.2

Tabel V.2. Hasil pemeriksaan kualitatif propilenglikol

Jenis pemeriksaan	Hasil pemeriksaan	Data pustaka (Kibbe, 2000)
Organoleptis		
- Bentuk	Cairan Kental	Cairan Kental
- Warna	Jernih, tidak berwarna	Jernih, tidak berwarna
- Rasa	Agak manis	Agak manis
Berat Jenis	1,035 g/cm ³ pada 20°C	1,035-1,037 g/cm ³ pada 20°C

Berdasarkan hasil pemeriksaan kualitatif propilenglikol pada tabel V.2 dapat disimpulkan bahwa propilenglikol yang digunakan dalam penelitian memiliki karakteristik sama dengan pustaka.

5.1.3 *Hydroxypropyl Methylcellulosa* 4000 (HPMC 4000)

Hasil pemeriksaan kualitatif *Hydroxypropyl Methylcellulosa* 4000 (HPMC 4000) dapat dilihat pada tabel V.3

Tabel V.3. Hasil pemeriksaan kualitatif *Hydroxypropyl Methylcellulosa* 4000 (HPMC 4000)

Jenis Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan	Data Pustaka
Organoleptis		
- Bentuk	Serbuk	Serbuk ^{a)}
- Warna	Putih atau krem putih	Putih atau krem putih
- Rasa	Tidak Berasa	Tidak Berasa
Reaksi Presipitasi	Suhu >50°C → larutan keruh dan menjadi jernih kembali setelah dingin.	Suhu >50°C → larutan keruh dan menjadi jernih kembali setelah dingin. ^{b)}

Keterangan :

^{a)} Data diambil dari pustaka Kibbe, 2000

^{b)} Data diambil dari pustaka The Department Health, 2002

Berdasarkan hasil pemeriksaan kualitatif HPMC 4000 pada tabel V.3 dapat disimpulkan bahwa HPMC 4000 yang digunakan dalam penelitian ini memiliki karakteristik sama dengan pustaka.

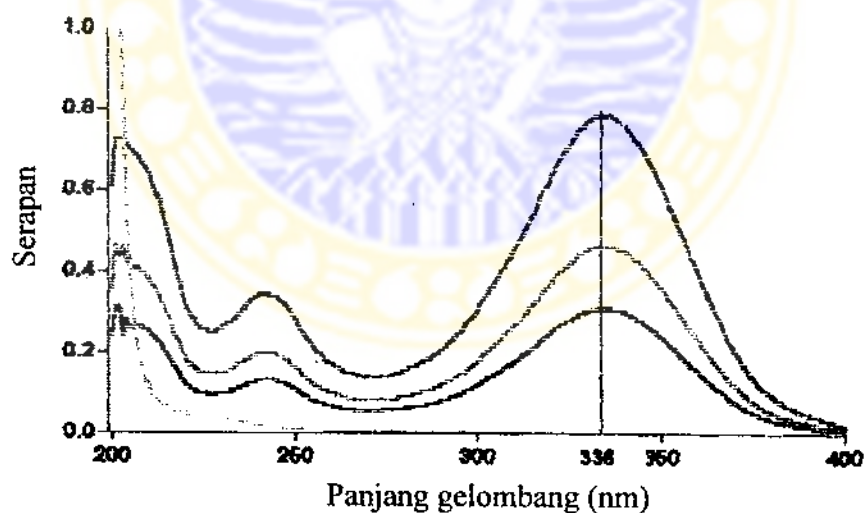
5.2 Pemeriksaan Ukuran Droplet Sediaan Emulgel Piroksikam

Berdasarkan hasil pemeriksaan droplet diketahui bahwa ukuran droplet dari sediaan emulgel piroksikam relatif homogen dan tersebar merata di seluruh bagian dari sediaan dengan rentang ukuran 5,125-17,938 μm .

5.3 Penentuan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar pH $1,2 \pm 0,05$

5.3.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan membuat spektra dari larutan baku kerja piroksikam dalam dapar dengan pH $1,2 \pm 0,05$ pada kadar 4,08; 6,12; 10,2 $\mu\text{g/mL}$ yang diamati pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil pengamatan panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada gambar 5.4



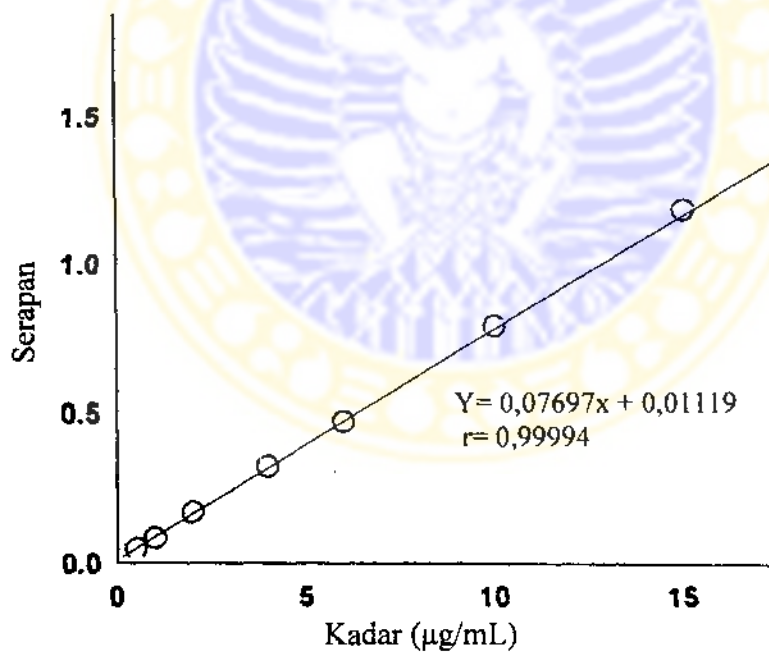
Gambar 5.4. Spektra larutan baku kerja Piroksikam 4,08; 6,12; dan 10,2 $\mu\text{g/mL}$ dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,5$ yang diamati pada panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum adalah 336 nm

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

Kurva baku dibuat dengan mengukur serapan larutan baku kerja piroksikam dalam dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan kadar 0,51; 1,02; 2,04; 4,08; 6,12; 10,2; dan 15,3 $\mu\text{g/mL}$ pada panjang gelombang 336 nm. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada tabel V.4 dan gambar 5.5.

Tabel V.4 Nilai serapan larutan baku kerja piroksikam dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada panjang gelombang 336 nm

Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Serapan
0,51	0,0499
1,02	0,0872
2,04	0,1745
4,08	0,3287
6,12	0,4747
10,2	0,7946
15,3	1,1915



Gambar 5.5. Kurva baku piroksikam dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,5$ pada panjang gelombang 336 nm

5.4 Pemeriksaan Homogenitas Kadar Piroksikam dalam Sediaan Emulgel

Hasil pemeriksaan homogenitas kadar piroksikam dalam sediaan emulgel berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.5 Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 3.

Tabel V.5 Hasil pemeriksaan homogenitas kadar piroksikam dalam sediaan emulgel berbagai formula

Formula	Replikasi	% Kadar piroksikam pengamatan ke			Rerata ± SD (a)	% KV	Rerata ± SD (b)	% KV
		1	2	3				
Kontrol	1	82,60	82,92	82,57	82,70 ± 0,19	0,23	81,11 ± 1,41	0,49
	2	79,77	80,29	81,90	80,65 ± 1,11	1,38		
	3	79,65	80,37	79,95	79,99 ± 0,36	0,46		
I	1	78,11	79,08	80,14	79,11 ± 1,01	1,28	79,68 ± 0,58	0,72
	2	78,93	79,95	80,09	79,66 ± 0,63	0,79		
	3	80,49	79,20	81,10	80,26 ± 0,97	1,20		
II	1	80,88	80,87	80,43	80,73 ± 0,25	0,32	81,63 ± 1,42	1,73
	2	82,13	84,85	82,80	83,26 ± 1,42	1,70		
	3	80,98	80,47	81,24	80,90 ± 0,39	0,49		
III	1	78,95	79,39	78,05	78,80 ± 0,68	0,87	79,52 ± 0,77	0,97
	2	79,05	79,39	79,82	79,42 ± 0,38	0,48		
	3	78,85	80,74	81,41	80,34 ± 1,33	1,65		

Keterangan : (a) → data homogenitas sediaan
(b) → data reproduibilitas sediaan

Berdasarkan hasil pemeriksaan homogenitas kadar piroksikam dalam sediaan emulgel berbagai formula diperoleh harga % KV kadar piroksikam dari kadar rata-rata antar cuplikan dalam satu sediaan emulgel piroksikam kurang dari 6%. Begitu pula dengan harga % KV kadar piroksikam yang diperoleh dari rata-rata kadar piroksikam antar replikasi sediaan. Hal ini menunjukkan bahwa masing-masing formula homogen dan pembuatannya reproduibel.

5.5 Pemeriksaan Karakteristik Fisikokimia Sediaan Emulgel Piroksikam

5.5.1 Pemeriksaan Organoleptis Sediaan

Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan emulgel piroksikam berbagai formula yang meliputi bentuk, warna, dan bau dapat dilihat pada tabel V. 6

Tabel V.6 Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan emulgel piroksikam berbagai formula

Formula	Replikasi	Pengamatan		
		Bentuk	Warna	Bau
Kontrol	1	Setengah padat, agak kental	Putih susu	-
	2	Setengah padat, agak kental	Putih susu	-
	3	Setengah padat, agak kental	Putih susu	-
I	1	Setengah padat, kental	Putih kekuningan	-
	2	Setengah padat, kental	Putih kekuningan	-
	3	Setengah padat, kental	Putih kekuningan	-
II	1	Setengah padat, kental	Putih kekuningan	-
	2	Setengah padat, kental	Putih kekuningan	-
	3	Setengah padat, kental	Putih kekuningan	-
III	1	Setengah padat, kental	Putih kekuningan	-
	2	Setengah padat, kental	Putih kekuningan	-
	3	Setengah padat, kental	Putih kekuningan	-

Keterangan : (-) → tidak berbau

Berdasarkan hasil pemeriksaan organoleptis sediaan emulgel piroksikam berbagai formula diketahui bahwa keseluruhan formula memiliki bau yang sama. Perbedaan antara kontrol dengan formula I, II, dan III yaitu pada bentuk dan warna sediaan. Sediaan pada formula I, II, dan III lebih kental dan berwarna lebih kuning dibandingkan kontrol.

5.5.2 Pemeriksaan pH sediaan

Hasil pemeriksaan pH sediaan emulgel piroksikam berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.7 .

Tabel V.7 Hasil pemeriksaan pH sediaan emulgel piroksikam berbagai formula

Replikasi	pH sediaan pada formula			
	Kontrol	I	II	III
1	4,95	5,13	5,15	5,20
2	5,00	5,11	5,18	5,17
3	4,98	5,09	5,17	5,21
Rerata ± SD	4,98 ± 0,03	5,11 ± 0,02	5,17 ± 0,02	5,19 ± 0,02

Berdasarkan hasil pemeriksaan pH, dapat dilihat bahwa pH sediaan memenuhi rentang pH kulit (4,5 – 6,5) sehingga tidak menimbulkan iritasi. Hasil uji *ANAVA one way* pH antar formula menunjukkan F hitung lebih besar dari F tabel. Hasil uji *HSD* pH sediaan emulgel piroksikam berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.8

Tabel V.8 Hasil uji *HSD* pH sediaan emulgel piroksikam berbagai formula

Formula	Kelompok data pH dengan $\alpha = 0,05$		
	1	2	3
Kontrol	4,98		
Formula I		5,11	
Formula II			5,17
Formula III			5,19

Berdasarkan hasil uji *HSD* diketahui bahwa formula yang berbeda bermakna adalah kontrol dengan formula I, II, dan III dan formula I dengan formula II dan III. Sedangkan antara formula II dengan III tidak berbeda bermakna. Sehingga dapat disimpulkan bahwa penambahan propilenglikol dengan kadar 15%, 17,5%, dan 20% mengakibatkan peningkatan pH sediaan dibandingkan kontrol. Akan tetapi peningkatan kadar propilenglikol dari

17,5% ke 20% tidak mempengaruhi pH sediaan. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 5.

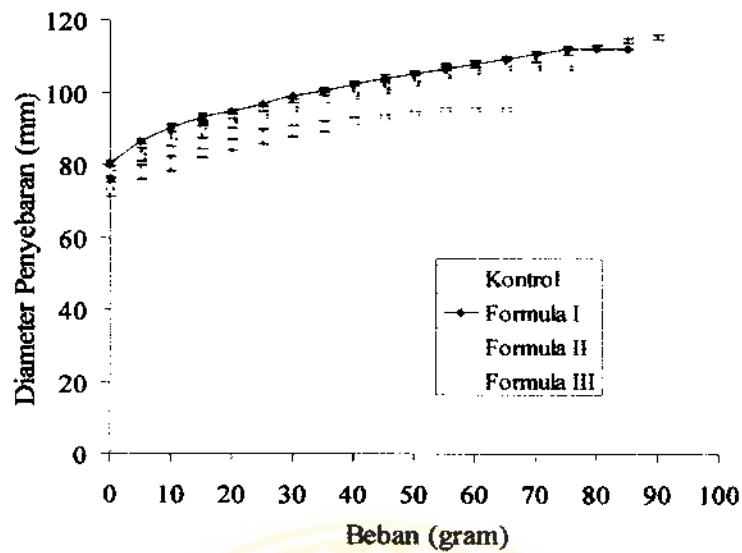
5.5.3 Pemeriksaan Daya Sebar Sediaan

Data hasil pemeriksaan daya sebar dan profil daya sebar dapat dilihat pada tabel V.9 dan gambar 5.6 Untuk mengetahui perbandingan daya sebar antar formula, maka ditentukan kemampuan penyebaran, yaitu nilai *slope* dari kurva hubungan antara diameter penyebaran (mm) vs beban (g). Kemudian ditentukan kapasitas penyebaran dari diameter penyebaran maksimal pada beban tertentu. Hasil pemeriksaan daya sebar sediaan emulgel piroksikam selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6.

Tabel V.9 Hasil pemeriksaan diameter penyebaran sediaan emulgel piroksikam berbagai formula

Beban (g)	Diameter penyebaran (mm)*			
	Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
	Rerata ± SD	Rerata ± SD	Rerata ± SD	Rerata ± SD
0	74,67 ± 1,53	80,33 ± 0,58	77,50 ± 0,71	73,33 ± 2,08
5	83,33 ± 1,53	86,33 ± 0,58	82,00 ± 1,00	78,00 ± 2,00
10	88,00 ± 1,00	90,00 ± 1,00	86,00 ± 1,00	80,33 ± 2,08
15	90,33 ± 0,58	93,00 ± 1,00	89,33 ± 2,08	83,33 ± 1,15
20	92,33 ± 0,58	94,67 ± 0,58	91,00 ± 1,00	85,67 ± 1,53
25	94,33 ± 0,58	96,67 ± 0,58	93,33 ± 0,58	87,67 ± 2,08
30	97,67 ± 0,58	99,00 ± 1,00	95,33 ± 0,58	89,33 ± 1,53
35	99,67 ± 0,58	100,67 ± 0,58	97,00 ± 0,00	90,67 ± 1,53
40	101,00 ± 1,00	102,50 ± 0,58	98,67 ± 0,58	92,00 ± 1,00
45	102,33 ± 1,15	104,00 ± 1,00	100,33 ± 0,58	93,33 ± 0,58
50	104,33 ± 1,15	105,33 ± 0,58	102,33 ± 0,58	94,33 ± 0,58
55	106,00 ± 1,73	106,67 ± 0,58	104,33 ± 0,58	95,33 ± 0,58
60	107,33 ± 1,15	108,00 ± 1,00	105,67 ± 0,58	95,33 ± 0,58
65	108,33 ± 1,15	109,33 ± 0,58	106,67 ± 0,58	95,33 ± 0,58
70	109,67 ± 1,53	110,67 ± 0,58	106,67 ± 0,58	-
75	111,33 ± 1,15	112,00 ± 0,00	106,67 ± 0,58	-
80	113,00 ± 0,00	112,00 ± 0,00	-	-
85	114,33 ± 0,58	112,00 ± 0,00	-	-
90	115,33 ± 0,58	-	-	-
95	115,33 ± 0,58	-	-	-
100	115,33 ± 0,58	-	-	-

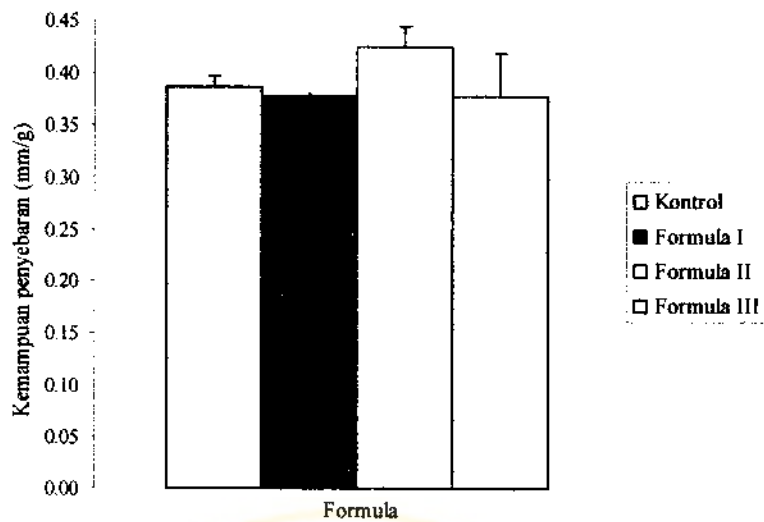
* Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi ± SD



Gambar 5.6 Profil daya sebar sediaan emulgel piroksikam pada berbagai formula. Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi \pm SD

Tabel V.10 Hasil penentuan kemampuan penyebaran sediaan emulgel piroksikam berbagai formula

Formula	Replikasi	Kemampuan penyebaran (mm/g)	Rerata \pm SD
Kontrol	1	0,3758	$0,3869 \pm 0,99 \times 10^{-2}$
	2	0,3902	
	3	0,3947	
I	1	0,3735	$0,3774 \pm 0,35 \times 10^{-2}$
	2	0,3782	
	3	0,3803	
II	1	0,4026	$0,4248 \pm 1,95 \times 10^{-2}$
	2	0,4321	
	3	0,4396	
III	1	0,3357	$0,3776 \pm 3,97 \times 10^{-2}$
	2	0,3825	
	3	0,4147	

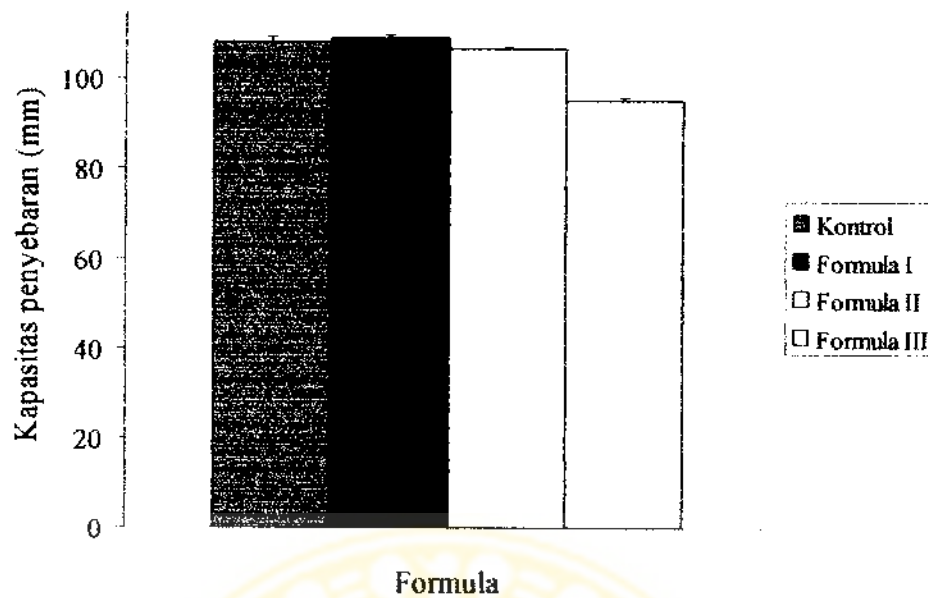


Gambar 5.7 Histogram kemampuan penyebaran sediaan emulgel piroksikam berbagai formula. Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi \pm SD.

Berdasarkan hasil uji *ANAVA one way* kemampuan penyebaran (*slope*) antar formula diketahui bahwa F hitung lebih kecil dari F tabel. Dapat disimpulkan bahwa penambahan propilenglikol dengan kadar 15%, 17,5%, dan 20% tidak mempengaruhi kemampuan penyebaran sediaan. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 7.

Tabel V.11 Hasil penentuan kapasitas penyebaran sediaan emulgel piroksikam berbagai formula

Formula	Replikasi	Diameter penyebaran pada beban 65 g (mm)	Rerata \pm SD
Kontrol	1	109	108,33 \pm 1,15
	2	109	
	3	107	
I	1	110	109,33 \pm 0,58
	2	109	
	3	109	
II	1	107	106,67 \pm 0,58
	2	107	
	3	106	
III	1	95	95,33 \pm 0,58
	2	96	
	3	95	



Gambar 5.8 Histogram kapasitas penyebaran sediaan emulgel piroksikam berbagai formula. Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi \pm SD.

Berdasarkan data diameter penyebaran semua formula pada beban 65 g, yaitu beban maksimum yang masih dimiliki oleh semua formula, dapat dilihat kapasitas penyebaran dari kontrol, formula I, formula II, dan formula III. Berdasarkan hasil uji *ANOVA one way* kapasitas penyebaran antar formula didapatkan hasil *F* hitung lebih besar dari *F* tabel. Hasil uji *HSD* kapasitas penyebaran sediaan emulgel piroksikam berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.12

Tabel V.12 Hasil uji *HSD* kapasitas penyebaran sediaan emulgel piroksikam berbagai formula

Formula	Kelompok data kapasitas penyebaran (g) dengan $\alpha = 0,05$		
	1	2	3
Kontrol		108,33	108,33
Formula I			109,33
Formula II		106,67	
Formula III	95,33		

Berdasarkan hasil uji *HSD* diketahui formula yang berbeda bermakna adalah kontrol dengan formula II dan III, formula I dengan formula II dan III,

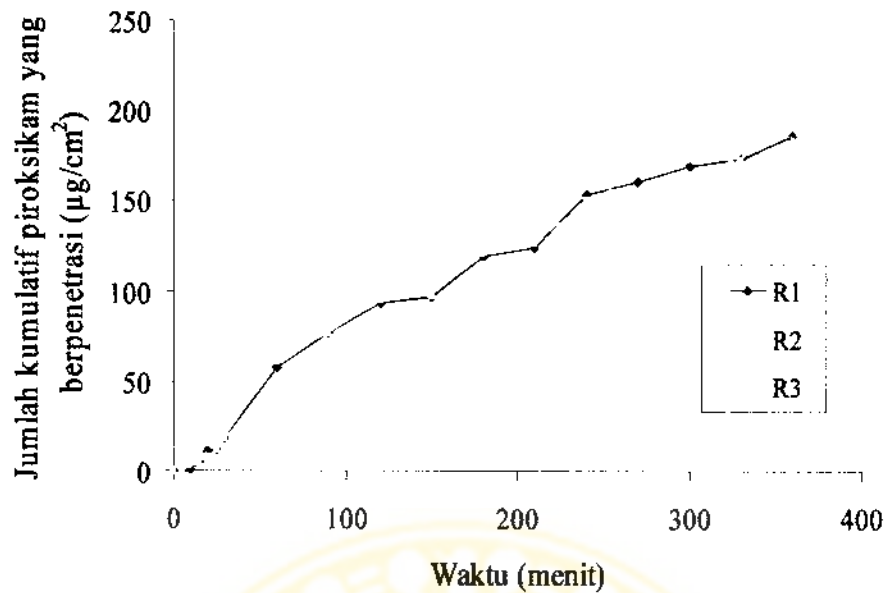
5.7 Penentuan Parameter Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Emulgel

5.7.1 Penentuan Jumlah Kumulatif Piroksikam yang Berpenetrasi dari Sediaan Emulgel

Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi dari sediaan emulgel melalui membran *Millipore* dapat dilihat pada tabel V.13, V.14, V.15, V.16 dan V.17. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 9 dan 10.

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

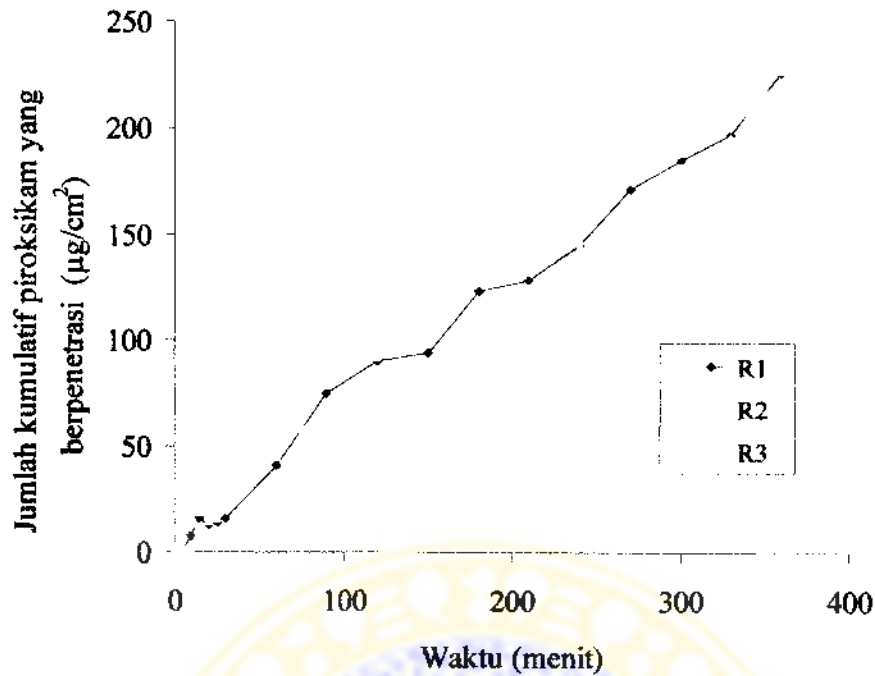
Waktu (menit)	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00
10	0,90	2,47	5,72
15	4,64	4,17	9,51
20	11,38	7,85	16,29
25	11,78	12,25	16,75
30	17,80	18,47	22,81
60	57,41	60,94	62,47
90	76,37	76,59	81,48
120	93,35	94,56	98,51
150	96,72	97,25	98,98
180	119,20	120,82	124,42
210	124,29	126,51	129,56
240	153,51	150,54	158,83
270	160,79	164,18	166,16
300	169,60	172,44	175,02
330	172,98	172,20	178,44
360	185,62	183,85	191,13



Gambar 5.10 Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi melalui membran *Millipore* ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) dalam dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm pada kontrol

Tabel V.14 Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi melalui membran *Millipore* dalam dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm pada formula I

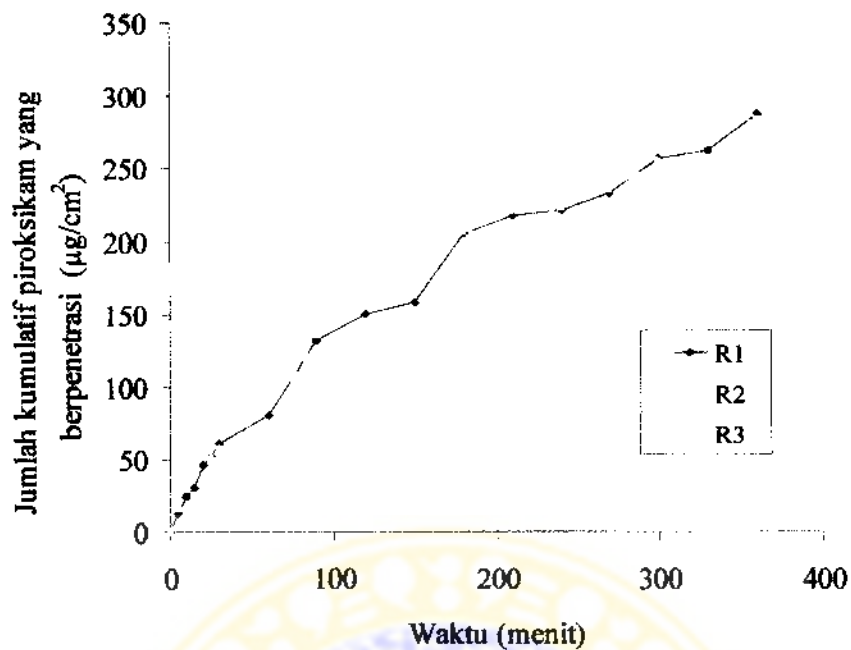
Waktu (menit)	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	0,00	0,00	0,00
5	1,19	0,40	1,19
10	7,89	1,69	1,30
15	16,03	18,72	19,02
20	12,65	14,38	14,49
25	13,86	15,70	16,69
30	16,16	19,49	20,79
60	41,19	44,07	46,17
90	75,13	78,53	69,83
120	90,43	92,19	73,47
150	94,27	97,81	80,68
180	123,40	127,09	98,27
210	128,63	133,53	124,40
240	144,92	145,44	143,79
270	171,09	175,74	153,73
300	184,13	186,86	181,36
330	196,60	199,46	195,67
360	225,80	227,99	227,13



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

Tabel V.15 Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi melalui membran *Millipore* dalam dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm pada formula II

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	12,89	18,70	17,12
10	24,63	28,62	30,87
15	30,77	44,15	41,13
20	45,53	51,27	52,74
25	52,18	49,12	51,67
30	61,05	51,96	58,45
60	80,72	68,39	73,07
90	131,56	135,23	138,91
120	149,47	158,29	164,64
150	158,39	178,71	184,66
180	205,25	206,79	212,59
210	216,87	211,34	222,11
240	221,21	222,60	231,25
270	232,35	234,05	243,14
300	255,59	254,15	265,09
330	261,53	279,16	280,06
360	286,19	283,14	297,52



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

Tabel V.16 Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi melalui membran *Millipore* dalam dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 100 rpm pada formula III

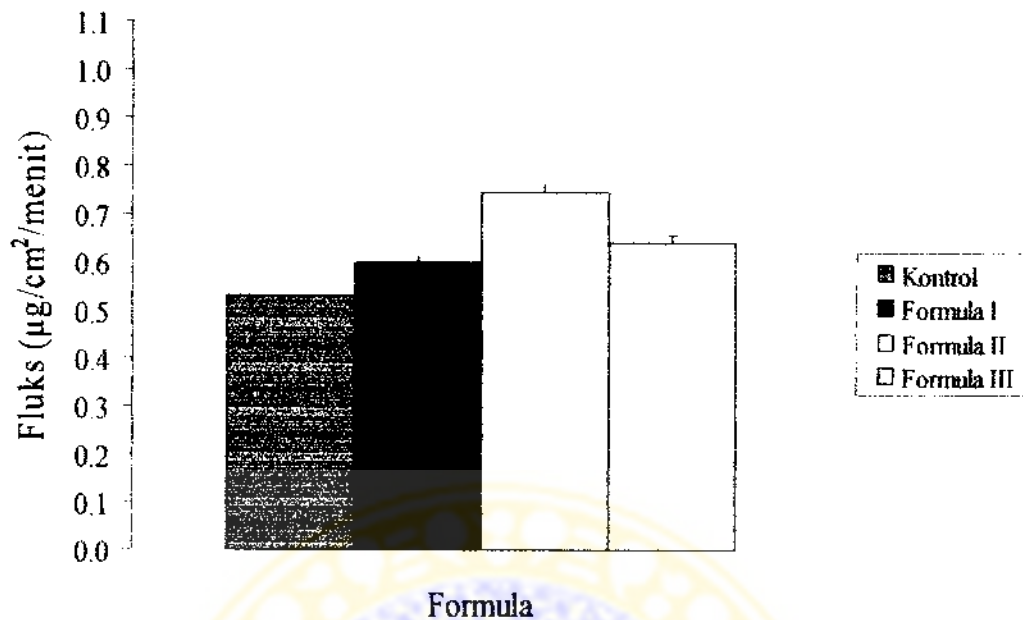
Waktu (menit)	Jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	0,00	0,00	0,00
5	1,39	9,45	9,16
10	8,97	36,30	36,00
15	11,23	46,10	45,02
20	23,14	55,01	54,94
25	26,81	64,60	65,36
30	29,24	70,54	71,27
60	60,01	92,86	94,14
90	89,51	121,99	124,07
120	149,10	150,21	151,31
160	158,24	190,32	191,61
180	171,39	193,04	196,04
210	173,73	200,00	202,67
240	184,94	209,87	214,73
270	199,88	232,70	238,06
300	200,79	235,58	242,91
330	213,19	246,23	253,68
360	219,51	254,80	263,82

Tabel V.18 Persamaan regresi linier antara jumlah kumulatif piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) sediaan emulgel piroksikam berbagai formula

Formula	Replikasi	Persamaan regresi linier
Kontrol	1	$Y = 0,5284 X + 12,4764$ $r = 0,98010$
	2	$Y = 0,5294 X + 12,8099$ $r = 0,97727$
	3	$Y = 0,5303 X + 17,1808$ $r = 0,98556$
I	1	$Y = 0,6024 X + 5,3804$ $r = 0,99541$
	2	$Y = 0,6109 X + 6,6476$ $r = 0,99445$
	3	$Y = 0,5876 X + 3,1624$ $r = 0,99472$
II	1	$Y = 0,7341 X + 40,2580$ $r = 0,98109$
	2	$Y = 0,7400 X + 42,0966$ $r = 0,97894$
	3	$Y = 0,7643 X + 44,1195$ $r = 0,97958$
III	1	$Y = 0,6345 X + 24,4157$ $r = 0,95517$
	2	$Y = 0,6315 X + 54,8730$ $r = 0,97175$
	3	$Y = 0,6558 X + 54,0719$ $r = 0,97527$

Tabel V.19 Harga Fluks sediaan emulgel piroksikam berbagai formula

Formula	Replikasi	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)	Rerata \pm SD
Kontrol	1	0,5285	$0,5294 \pm 0,09 \times 10^{-2}$
	2	0,5294	
	3	0,5303	
I	1	0,6024	$0,6003 \pm 1,17 \times 10^{-2}$
	2	0,6109	
	3	0,5876	
II	1	0,7341	$0,7461 \pm 1,69 \times 10^{-2}$
	2	0,7400	
	3	0,7643	
III	1	0,6345	$0,6406 \pm 1,32 \times 10^{-2}$
	2	0,6315	
	3	0,6558	



Gambar 5.15 Histogram fluks sediaan emulgel piroksikam berbagai formula. Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi \pm SD

Berdasarkan hasil uji *ANAVA one way* harga fluks berbagai formula, didapatkan hasil *F* hitung lebih besar dari *F* tabel. Hasil uji *HSD* fluks sediaan emulgel piroksikam berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.20.

Tabel V.20 Hasil uji *HSD* fluks sediaan emulgel piroksikam berbagai formula

Formula	Kelompok data fluks dengan $\alpha = 0,05$			
	1	2	3	4
Kontrol	0,5294			
Formula I		0,6003		
Formula II				0,7461
Formula III			0,6406	

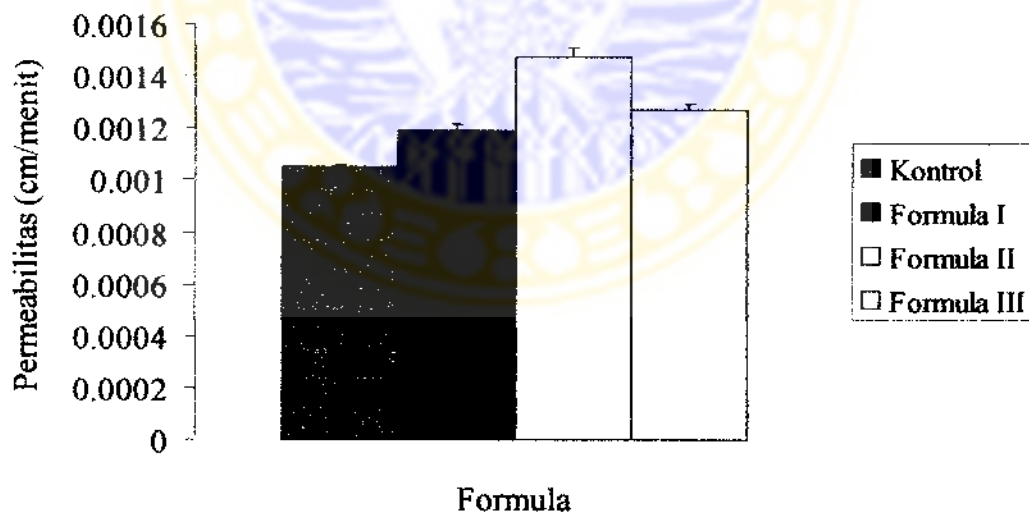
Berdasarkan hasil uji *HSD* diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna dari harga fluks antara kontrol dengan ketiga formula dan juga antar formula. Dapat disimpulkan bahwa penambahan propilenglikol dengan kadar 15%, 17,5%, dan 20% mengakibatkan peningkatan harga fluks dibandingkan kontrol. Namun, pada peningkatan kadar propilenglikol dari 17,5% ke 20% terjadi penurunan harga fluks tetapi masih di atas formula I. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 11.

5.7.3 Penentuan Permeabilitas Membran

Hasil penentuan permeabilitas membran diperoleh dari harga fluks dibagi dengan kadar piroksikam dalam sel difusi. Harga permeabilitas membran dapat dilihat pada tabel V.21. Perhitungan selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 12.

Tabel V.21 Harga permeabilitas membran berbagai formula

Formula	Replikasi	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)	Permeabilitas (cm/menit)	Rerata \pm SD
Kontrol	1	0,5285	$1,05 \times 10^{-3}$	$1,05 \times 10^{-3} \pm 1,80 \times 10^{-5}$
	2	0,5294	$1,05 \times 10^{-3}$	
	3	0,5303	$1,05 \times 10^{-3}$	
I	1	0,6024	$1,20 \times 10^{-3}$	$1,19 \times 10^{-3} \pm 2,34 \times 10^{-5}$
	2	0,6109	$1,21 \times 10^{-3}$	
	3	0,5876	$1,17 \times 10^{-3}$	
II	1	0,7341	$1,45 \times 10^{-3}$	$1,48 \times 10^{-3} \pm 3,17 \times 10^{-5}$
	2	0,7400	$1,46 \times 10^{-3}$	
	3	0,7643	$1,51 \times 10^{-3}$	
III	1	0,6345	$1,25 \times 10^{-3}$	$1,27 \times 10^{-3} \pm 2,62 \times 10^{-5}$
	2	0,6315	$1,25 \times 10^{-3}$	
	3	0,6558	$1,30 \times 10^{-3}$	



Gambar 5.16 Histogram permeabilitas membran berbagai formula. Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi \pm SD

Berdasarkan hasil uji *ANOVA one way* permeabilitas membran, didapatkan hasil *F* hitung lebih besar dari *F* tabel. Hasil uji *HSD*

permeabilitas membran sediaan emulgel piroksikam berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.22.

Tabel V.22 Hasil uji *HSD* permeabilitas membran sediaan emulgel piroksikam berbagai formula

Formula	Kelompok data permeabilitas membran dengan $\alpha = 0,05$			
	1	2	3	4
Kontrol	$1,05 \times 10^{-3}$			
Formula I		$1,19 \times 10^{-3}$		
Formula II				$1,48 \times 10^{-3}$
Formula III			$1,27 \times 10^{-3}$	

Berdasarkan hasil uji *HSD* diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna dari harga permeabilitas membran antara kontrol dengan ketiga formula dan juga antar formula. Dapat disimpulkan bahwa penambahan propilenglikol dengan kadar 15%, 17,5%, dan 20% mengakibatkan peningkatan permeabilitas membran dibandingkan kontrol. Namun, pada peningkatan kadar propilenglikol dari 17,5% ke 20% terjadi penurunan harga permeabilitas membran tetapi masih di atas formula I. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 13.

BAB VI

PEMBAHASAN

Propilenglikol sebagai salah satu *enhancer* dapat meningkatkan penetrasi bahan obat dengan membuat dispersi bahan obat dalam basis lebih baik sehingga proses pelarutan dalam basis menjadi lebih baik dan juga dapat meningkatkan hidrasi kulit. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan seberapa besar pengaruh penambahan propilenglikol dengan kadar 15% , 17,5%, dan 20% terhadap karakteristik fisikokimia sediaan dan peningkatan penetrasi piroksikam 0,5% b/b dalam sediaan emulgel HPMC 4000 serta menentukan kadar optimal propilenglikol sebagai *enhancer*.

Evaluasi yang dilakukan meliputi pemeriksaan homogenitas piroksikam dalam sediaan, pemeriksaan ukuran droplet, pemeriksaan karakteristik fisikokimia sediaan (organoleptis, pH, dan daya sebar), dan penentuan parameter penetrasi (fluks dan permeabilitas). Keseluruhan data hasil penelitian, yang meliputi pH, daya sebar, fluks, dan permeabilitas diolah menggunakan uji statistik dengan metode *ANAVA one way*. Bila diperoleh nilai F hitung lebih besar dari F tabel, berarti ada perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Untuk mengetahui data mana yang mengalami perbedaan bermakna, dilakukan uji *Honestly Significant Difference (HSD)*.

Sebagai tahap awal dari penelitian ini dilakukan pemeriksaan kualitatif terhadap bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian, yaitu piroksikam, propilenglikol, dan HPMC 4000 untuk memastikan kebenaran bahan yang digunakan dalam penelitian. Pemeriksaan kualitatif piroksikam meliputi organoleptis, suhu lebur, dan spektra infra merah. Pemeriksaan kualitatif propilenglikol meliputi organoleptis dan berat jenis. Sedangkan pemeriksaan kualitatif HPMC 4000 meliputi organoleptis dan reaksi presipitasi berdasarkan British Pharmacopoeia. Berdasarkan hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam, propilenglikol, dan HPMC 4000 didapat hasil yang sesuai dengan pustaka. Hal ini menunjukkan bahwa bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini memiliki karakteristik sesuai dengan pustaka. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel V.1, V.2, dan V.3.

Selanjutnya dilakukan pembuatan sediaan emulgel piroksikam. Dibuat 4 macam formula sediaan emulgel piroksikam. Kontrol adalah sediaan emulgel piroksikam tanpa penambahan propilenglikol, sedangkan formula I, II, dan III adalah sediaan emulgel piroksikam dengan penambahan propilenglikol masing-masing sebesar 15%; 17,5%; dan 20%. Pembuatan sediaan emulgel piroksikam diawali dengan pembuatan *gelling agent* HPMC, yaitu HPMC didispersikan dalam propilenglikol sebanyak lima kali jumlah HPMC, hal ini bertujuan agar terbentuk sistem gel yang baik (The Dow Chemical Company, 2002). Setelah terbentuk massa gel, ditambahkan bahan-bahan lain, yaitu parafin cair, sebagian aqua bebas CO₂, piroksikam yang telah didispersikan dalam propilenglikol, dan sisa aqua bebas CO₂ sampai terbentuk emulgel yang baik. Selanjutnya sediaan yang sudah terbentuk didiamkan selama 2 hari untuk menghilangkan gelembung udara yang terjebak selama proses pembuatan.

Tahap selanjutnya adalah pemeriksaan ukuran droplet dari sediaan dengan penambahan zat warna larut minyak, yaitu Sudan III. Pemeriksaan ini dilakukan karena ukuran droplet merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kestabilan emulsi. Suatu emulsi dikatakan stabil jika memiliki ukuran droplet yang relatif seragam dan terdistribusi secara merata di fasa luarnya. Ukuran droplet dari emulsi berkisar antara 1-50 μm (Cooper and Gunn's, 1975). Berdasarkan hasil pemeriksaan droplet diketahui bahwa ukuran droplet dari sediaan emulgel piroksikam relatif homogen dan tersebar merata di seluruh bagian dari sediaan dengan rentang ukuran 5,125-17,938 μm .

Berdasarkan hasil pemeriksaan homogenitas kadar piroksikam dalam sediaan emulgel berbagai formula yang terdapat pada tabel V.5, didapatkan nilai Koefisien Variasi (KV) kadar rata-rata piroksikam antar cuplikan dalam satu sediaan dan antar replikasi sediaan kurang dari 6%, hal ini menunjukkan bahwa kadar piroksikam pada masing-masing formula homogen dan pembuatannya reproduksibel. Hasil perhitungan homogenitas dan reproduksibilitas selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 3. Pada uji homogenitas dan reproduksibilitas juga diketahui bahwa seluruh formula memiliki % *recovery* berkisar antara 78 - 83%. Harga % *recovery* yang rendah disebabkan oleh metode ekstraksi sampel yang masih belum tepat sehingga perlu dilakukan validasi metode tersendiri.

Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan emulgel piroksikam berbagai formula meliputi bentuk, warna, dan bau dapat dilihat pada tabel V.6. Berdasarkan yang lebih encer dibandingkan dengan formula I, II, dan III. Hal ini berarti bahwa peningkatan kadar propilenglikol menyebabkan peningkatan konsistensi sediaan, karena pada formula propilenglikol menggantikan jumlah air, sedangkan propilenglikol memiliki konsistensi lebih kental dibandingkan dengan air. Makin besar penambahan kadar propilenglikol berarti jumlah air yang terdapat pada formula semakin sedikit sehingga menyebabkan konsistensi sediaan menjadi kental. Selain itu peningkatan kadar propilenglikol membuat warna sediaan menjadi lebih kuning jika dibandingkan dengan kontrol. Hal ini dikarenakan dengan adanya propilenglikol, piroksikam yang berwarna putih kekuningan akan terdispersi lebih baik.

Pada hasil pemeriksaan pH didapatkan pH kontrol sebesar $4,98 \pm 0,03$, formula I sebesar $5,11 \pm 0,02$, formula II sebesar $5,17 \pm 0,02$, dan sebesar adalah $5,21 \pm 0,02$. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel V.7. Harga pH sediaan pada seluruh formula memenuhi rentang pH kulit (4,5 - 6,5) sehingga tidak menimbulkan iritasi. Hasil uji statistik menunjukkan harga F hitung (102,862) lebih besar dari F tabel (4,07), dan berdasarkan hasil uji *HSD* diketahui bahwa formula yang berbeda bermakna adalah kontrol dengan formula I, II, dan III, dan formula I dengan formula II dan III Sedangkan antara formula II dan III tidak berbeda bermakna. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 5. Dapat disimpulkan bahwa penambahan propilenglikol dengan kadar 15%, 17,5%, dan 20% mengakibatkan peningkatan pH sediaan dibandingkan kontrol.. Hal ini disebabkan karena pada formula ditambahkan propilenglikol yang mempunyai harga pH lebih tinggi dibandingkan kontrol (pH propilenglikol yang digunakan dalam penelitian ini adalah 5,35). Akan tetapi peningkatan kadar propilenglikol dari 17,5% ke 20% tidak mempengaruhi pH sediaan. Hal ini kemungkinan disebabkan karena pada kedua formula perubahan konsentrasi H^+ tidak signifikan untuk dapat menimbulkan perubahan pH.

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan daya sebar sediaan. Berdasarkan hasil pemeriksaan daya sebar sediaan diperoleh data berupa kemampuan penyebaran,

yaitu *slope* dari kurva hubungan antara diameter penyebaran (mm) vs beban (gram), dan kapasitas penyebaran yang ditentukan dari diameter penyebaran maksimal pada beban tertentu. Nilai *slope* menunjukkan kemampuan menyebar dari sediaan pada setiap penambahan beban. Makin besar nilai *slope* yang diperoleh, maka sediaan makin mudah menyebar. Berdasarkan data kemampuan penyebaran sediaan emulgel piroksikam berbagai formula didapatkan kemampuan penyebaran kontrol sebesar $0,3869 \pm 0,99 \times 10^{-2}$ mm/g, formula I sebesar $0,3774 \pm 0,35 \times 10^{-2}$ mm/g, formula II sebesar $0,4248 \pm 1,95 \times 10^{-2}$ mm/g, dan formula III sebesar $0,3776 \pm 3,97 \times 10^{-2}$ mm/g. Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan bahwa F hitung (2,937) lebih kecil dari F tabel (4,07). Artinya tidak terdapat perbedaan kemampuan penyebaran yang bermakna. Sehingga dapat disimpulkan bahwa penambahan propilenglikol tidak mempengaruhi kemampuan penyebaran sediaan. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 7.

Berdasarkan data kapasitas penyebaran pada beban 65 gram, yaitu beban maksimum yang masih dimiliki oleh semua formula, didapatkan diameter penyebaran kontrol sebesar $108,33 \pm 1,15$ mm, diameter penyebaran formula I sebesar $109,33 \pm 0,58$ mm, diameter penyebaran formula II sebesar $106,67 \pm 0,58$ mm, dan diameter penyebaran formula III sebesar $95,33 \pm 0,58$ mm. Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan F hitung (216,143) lebih besar dari F tabel (4,07) dan hasil uji *HSD* menunjukkan formula yang berbeda bermakna adalah kontrol dengan formula II dan III dan antar formula. Sedangkan antara kontrol dengan formula I tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 8. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa penambahan propilenglikol dengan kadar 17,5 dan 20% menyebabkan penurunan kapasitas penyebaran yang signifikan. Penurunan kapasitas ini sejalan dengan meningkatnya konsistensi sediaan. Pada penambahan propilenglikol dengan kadar 17,5% dan 20% sediaan makin kental sehingga makin sulit untuk mengalir. Sedangkan pada peningkatan kadar propilenglikol dari 0% ke 15% tidak mempengaruhi kapasitas penyebaran sediaan, karena kemungkinan pada peningkatan kadar propilenglikol dari 0% ke 15% belum menimbulkan perubahan konsistensi.

Berdasarkan hasil penentuan parameter penetrasi piroksikam dari sediaan emulgel, yang meliputi fluks dan permeabilitas, didapatkan harga fluks pada kontrol sebesar $0,5294 \pm 0,09 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$, fluks formula I sebesar $0,6003 \pm 1,17 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$, fluks formula II sebesar $0,7461 \pm 1,69 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$, dan fluks formula III sebesar $0,6406 \pm 1,32 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$. Harga fluks selengkapnya dapat dilihat pada tabel V.19. Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan bahwa F hitung (171,951) lebih besar dari F tabel (4,07). Berdasarkan hasil uji *HSD* diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna dari harga fluks antara kontrol dengan ketiga formula dan juga antar formula. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 11.

Harga permeabilitas membran diperoleh dari harga fluks dibagi dengan kadar piroksikam dalam sel difusi. Harga permeabilitas berbanding lurus dengan harga fluks. Harga permeabilitas membran pada kontrol sebesar $1,05 \times 10^{-3} \pm 1,80 \times 10^{-5} \text{cm}/\text{menit}$, harga permeabilitas membran pada formula I sebesar $1,19 \times 10^{-3} \pm 2,34 \times 10^{-5} \text{cm}/\text{menit}$, harga permeabilitas membran pada formula II sebesar $1,48 \times 10^{-3} \pm 3,17 \times 10^{-5} \text{cm}/\text{menit}$, dan harga permeabilitas membran pada formula III sebesar $1,27 \times 10^{-3} \pm 2,62 \times 10^{-5} \text{cm}/\text{menit}$. Harga permeabilitas yang selengkapnya dapat dilihat pada tabel V.21. Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan bahwa F hitung (157,075) lebih besar dari F tabel (4,07). Berdasarkan hasil uji *HSD* diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna dari harga permeabilitas antara kontrol dengan ketiga formula dan juga antar formula. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 13.

Berdasarkan hasil perhitungan harga fluks dan permeabilitas, dapat disimpulkan bahwa penambahan propilenglikol dengan kadar 15%, 17,5%, dan 20% dapat meningkatkan harga fluks dan permeabilitas dibandingkan kontrol. Hal ini kemungkinan disebabkan karena dengan adanya propilenglikol akan membuat dispersi piroksikam dalam basis menjadi lebih baik sehingga proses pelarutannya akan menjadi lebih baik. Dengan demikian maka ketersediaan piroksikam untuk berpenetrasi menjadi lebih banyak. Penambahan propilenglikol dengan kadar 17,5% menunjukkan peningkatan tertinggi pada harga fluks dan permeabilitas. Harga fluks meningkat sebesar 40,93% dan harga permeabilitas meningkat

sebesar 40,95% dibandingkan kontrol. Sedangkan pada peningkatan kadar propilenglikol dari 17,5% ke 20% terjadi penurunan harga fluks dan permeabilitas tetapi masih di atas formula I, hal ini kemungkinan disebabkan karena semakin banyak jumlah propilenglikol yang ditambahkan menyebabkan jumlah air yang tersedia pada basis menjadi semakin kecil, sehingga mengakibatkan konsistensi sediaan pada formula III meningkat. Hal ini dapat dilihat dari penurunan kapasitas penyebaran yang signifikan pada formula III. Semakin meningkatnya konsistensi sediaan mengakibatkan mobilitas bahan obat untuk berdifusi semakin kecil sehingga ketersediaan bahan obat untuk berpenetrasi juga menjadi kecil. Kemungkinan lainnya yaitu HPMC terikat dengan propilenglikol, semakin banyak jumlah propilenglikol yang ditambahkan mengakibatkan ikatan antara HPMC dengan propilenglikol semakin kuat dan mengakibatkan piroksikam yang terdispersi dalam propilenglikol akan memiliki afinitas yang besar terhadap basis sehingga akan sulit lepas dari basis. Selain itu dengan semakin terikatnya HPMC dengan propilenglikol, maka piroksikam akan terperat masuk ke dalam sistem gel yang dibentuk oleh HPMC dan propilenglikol sehingga mengakibatkan pelepasannya menjadi tertahan. Makin kecil pelepasan bahan obat dari basis, maka harga fluks dan permeabilitasnya makin kecil, dengan demikian penetrasinya juga menjadi kecil. Sehingga dapat disimpulkan kadar optimal propilenglikol sebagai *enhancer* piroksikam 0,5% b/b dalam sediaan emulgel HPMC adalah sebesar 17,5%.

Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan organoleptis, pH, dan daya sebar sediaan antar waktu. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai stabilitas fisikokimia sediaan emulgel piroksikam dalam basis HPMC 4000. Selain itu propilenglikol sebagai *enhancer* bisa bekerja di sediaan dengan membantu pendispersian dan proses pelarutan bahan obat dalam basis, dan juga dapat bekerja di membran yaitu meningkatkan hidrasi kulit. Pada penelitian ini tidak dapat diketahui dengan pasti apakah peningkatan fluks dan permeabilitas juga diakibatkan pengaruh efek hidrasi kulit dari propilenglikol. Untuk itu perlu dilakukan uji penetrasi menggunakan membran kulit secara *in vitro*.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

- (1). Propilenglikol berpengaruh terhadap karakteristik fisikokimia sediaan emulgel piroksikam meliputi organoleptis (konsistensi dan warna), pH, dan kapasitas penyebaran.
- (2). Penambahan propilenglikol dengan kadar 15%, 17,5%, dan 20% meningkatkan fluks dan permeabilitas. Harga optimal dicapai pada penambahan propilenglikol dengan kadar 17,5% dengan kenaikan harga fluks sebesar 40,93% dan harga permeabilitas sebesar 40,95% dibandingkan kontrol.

7.2 Saran

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

- (1). Stabilitas fisikokimia sediaan emulgel piroksikam dalam basis HPMC 4000.
- (2). Uji penetrasi menggunakan membran kulit secara in vitro.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H. M., 1989, **Disolution, Bioavailability, and Bioequivalence**, Pennsylvania : Mack Publishing Company, p. 37.
- Allen, L. V., Jr., 1997. **The Art and Technology of Pharmaceutical Compounding**, Washington DC : American Pharmaceutical Association, p. 201-3
- Anief, M., 2000, **Farmasetika**, Yogyakarta : Gadjah Mada University Press, p. 119-23.
- Ansel, H.C., 1997. **Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi**, edisi keempat, Jakarta : UI-Press, p. 490-3, 502-6.
- Arfiyanti, Wulan., 2005. Penetrasi Piroksikam Dalam Sistem Dispersi Solida Dari Sediaan Gel (HPMC 4000) Melewati Membran Lipid. **Skripsi**, Surabaya, p. 25.
- Aulton, M.E., 1988. **Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design**, Edinburgh : Churchill Livingstone, p. 385-6, 389-402.
- Barrel, A. O., Paye, M. And Mailbach H. I., 2001. **Handbook of Cosmetic Science and Technology**, New York : Marcel Dekker, Inc., p. 314-20.
- Barry, B. W., 1983. **Dermatological Formulation Percutaneous Absorption**, New York : Marcel Dekker, Inc., p. 1-8, 14-20, 32, 96, 127-9, 158-60, 235-41, 250.
- Cooper and Gunn's, 1975, **Dispensing for Pharmaceutical Student**, 12th ed, Pennsylvania : Mack Publishing Co., p 214-6.
- Carter, S.J., B.Pharm., F.P.S., 1975, **Dispensing for Pharmaceutical Students**, Twelfth edition, London : Pitman Medical, p. 192-5, 225-6.
- Depkes RI, **Farmakope Indonesia III**, 1979. Jakarta: Penerbit Dirjen POM, p. 534
- Depkes RI, **Farmakope Indonesia IV**, 1995. Jakarta : Penerbit Dirjen POM, p. 683
- Dermatology Information System, 2006. **Selection and characterization of dermatological preparations**.
<http://skincare.dermis.net> Akses tanggal 25 September 2006.
- The Dow Chemical Company, **Methocel Cellulose Ethers Technical Handbook**, 2002. USA, p. 14.
- Florey, K., 1986, **Analytical Profiles of Drug Substances**, Vol. 15, Orlando, Florida : Academic Press. Inc., p. 509-30.

Ganiswara, S.G., 1995. **Farmakologi dan Terapi**, Edisi IV, Jakarta : Bagian Farmakologi FK UI, hal 207-9, 219

Gennaro, A.R., 2000, **Remington The Science and Practice of Pharmacy**, 20th ed., Book 3, Philadelphia : University of The Science, p. 1111-2.

Henry, J.A., 2001, **The British Medical Association. New Guide to Medicines & Drugs**, London : A. Dorling Kindersley Book, p. 172.

Katzung, B.G., 2001, **Farmakologi : Dasar dan Klinik**, Buku 2, Jakarta : Penerbit Salemba Medika, p. 469

Kibbe, A.H., 2000. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, Third Edition, London : The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association, p. 252-4, 345-6, 442-3.

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

Lachman, L., Lieberman, H. A., Kanig, J.L., 1994. **Teori dan Praktek Farmasi Industri**, Edisi ke-3, (Terjemahan : Siti Suyatmi), Jakarta : Penerbit Universitas Indonesia, p. 1091-6.

Lieberman, H.A., Rieger, M.M., Banker, G.S., 1998. **Pharmaceutical Dosage Form : Disperse System**, Second edition, Vol. 3, New York : Marcel Dekker, p. 380, 493-4.

Lund, W., 1994. **The Pharmaceutical Codex Principles and Practice of Pharmaceutics**, Twelfth edition, London : The Pharmaceutical Press, p.136-50.

Martin, A., 1993. **Farmasi Fisik**, Edisi ketiga, Buku 2., Jakarta : Universitas Indonesia Press, p. 830-7, 888-9, 1170-1.

Mc Evoy, G.K., 2002. **AHFS Drug Information**, Book 4, Bathesda, IND : American Society of Health System Pharmacists, p. 2016-20.

Mohamed, Magdy I., 2004. **Optimization of Chlorphenesin Emulgel Formulation**, Cairo : Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Cairo University.

www.aapsi.org Akses tanggal 19 September 2006

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

Reynolds, J.E.F, 1992. **Martindale The Extra Pharmacopoeia**, 30th edition, London : The Pharmaceutical Press, p. 30-1

Ritschel, W.A., 1986, **Handbook of Basic Pharmacokinetics**, Third edition, Hamilton, II : Drug Intelligence Publication, Inc., p. 45-7.

Shargel, L., and Yu, A.B.C., 1988. **Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan**, Edisi kedua, Surabaya : Airlangga University Press, p. 85-9.

The Department Health, 2002, **British Pharmacopoeia**, vol 2, London : The Stationery Office, p. A241, 1003

United States Pharmacopoeia Convention, 2000, **The United State Pharmacopoeia XXIV and The National Formulary XIX**, Philadelphia : The United State Pharmacopoeia Convention Inc, p. 432, 1342-3.

Wade, A. And Weller, P.J., 1994. **Handbook of Pharmaceutial Excipients**, 2th edition, London : The Pharmaceutical Press, p. 229-31, 407, 314.

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

Wasitaatmadja, S.M., 1997. **Penuntun Ilmu Kosmetik Medik**, Jakarta : Universitas Indonesia Press, hal. 3-15

Zatz, J.L., 1989. ed. Kushla G.P., Gels in : **Pharmaceutical Dosage Form Disperse System**, New York : Marcel Dekker Inc., p. 399-407.

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.	PRX2006012M
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	按英国药典 28 版标准 USP28	检验结果 Analysis results	
性状 Characteristics	A white or slightly yellow crystalline powder.	COMPLIES	
鉴别 Identification	A. IR B. UV C. Chemical test	COMPLIES	
炽灼残渣 Residue on ignition	≤0.3%	0.07%	
重金属 Heavy metals	≤0.005%	<0.005%	
水份 Water	≤0.5%	0.18%	
有机挥发性杂质 Organic volatile impurities	Methylene chloride ≤0.06% Trichloroethylene ≤0.008% Chloroform ≤0.008% 1,4-Dioxane ≤0.038%	N.D. N.D. N.D. 0.008%	
粒子大小 Particle size	100% pass 120μ	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	陈明	复核人 Reviewer	王强
		质量科长 Head of lab.	徐

LAMPIRAN 2

Sertifikat Analisis *Hydroxypropyl Methylcellulosa 4000***Shin-Etsu**

2006/01/13 (1/1)

Certificate of Analysis

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



Product Name METULOSE
 (Hypromellose, USP)
 Grade 90SH-4000
 Substitution Type 2200
 Viscosity Type 4000 cP
 Lot Number 6016032
 Quantity 1kg
 Manufacture Date 2006/01/30
 Expiration Date 2009/01/29
 Analysis Date 2006/01/31
 Issue No. DS120060301407002-1-01
 Remark

Monographs <487> 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	%	0.16	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	%	0.7	0.0 - 12.0
pH		6.2	5.5 - 8.0
% of Particle on 100 Mesh(150µm Sieve)	%	0.0	5.0 Max.

KIYOSHI ARAHUME
 General Manager, Q. A. Dept.

Shin-Etsu No. : 16020594-04-01

Issue:
 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.
 Cellulose Division
 6-1, Ontomachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan
 TEL 81-3-3246-5261 FAX 81-3-3246-5372

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

Recycled Paper

LAMPIRAN 3

Hasil Pengukuran Homogenitas Sediaan Emulgel Piroksikam pada Berbagai Formula

Formula	Replikasi	Bobot sediaan (mg)			Serapan			Kadar Teoritis (ppm)			Kadar Terbaca (ppm)			% Kadar Piroksikam			Rerata \pm SD (a)	% KV	Rerata \pm SD (b)	% KV
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3				
Kontrol	1	50,8	50,8	50,5	0,8187	0,8218	0,8139	12,70	12,70	12,63	10,49	10,53	10,43	82,60	82,92	82,57	82,70 \pm 0,19	0,23	81,11 \pm 1,41	0,49
	2	50,9	50,6	50,6	0,7928	0,7930	0,8087	12,73	12,65	12,65	10,15	10,16	10,36	79,77	80,29	81,90	80,65 \pm 1,11	1,38		
	3	50,8	50,6	50,6	0,7898	0,7938	0,7897	12,70	12,65	12,65	10,12	10,17	10,11	79,65	80,37	79,95	79,99 \pm 0,36	0,46		
I	1	50,6	50,6	50,6	0,7718	0,7812	0,7915	12,65	12,65	12,65	9,88	10,00	10,14	78,11	79,08	80,14	79,11 \pm 1,01	1,28	79,68 \pm 0,58	0,72
	2	50,1	50,2	50,4	0,7725	0,7835	0,7880	12,53	12,55	12,60	9,89	10,03	10,09	78,93	79,95	80,09	79,66 \pm 0,63	0,79		
	3	50,4	50,5	50,0	0,7918	0,7812	0,7915	12,60	12,63	12,50	10,14	10,00	10,14	80,49	79,20	81,10	80,26 \pm 0,97	1,20		
II	1	50,2	50,3	50,4	0,7925	0,7943	0,7913	12,55	12,58	12,60	10,15	10,17	10,13	80,88	80,87	80,43	80,73 \pm 0,25	0,32	81,63 \pm 1,42	1,73
	2	50,6	50,5	50,5	0,8109	0,8361	0,8162	12,65	12,63	12,63	10,39	10,72	10,46	82,13	84,85	82,80	83,26 \pm 1,42	1,70		
	3	50,5	50,5	50,5	0,7985	0,7935	0,8010	12,63	12,63	12,63	10,23	10,16	10,26	80,98	80,47	81,24	80,90 \pm 0,39	0,49		
III	1	50,8	50,7	50,7	0,7830	0,7861	0,7730	12,70	12,68	12,68	10,03	10,07	9,90	78,95	79,39	78,05	78,80 \pm 0,68	0,87	79,52 \pm 0,77	0,97
	2	50,8	50,6	50,6	0,7840	0,7842	0,7884	12,70	12,65	12,65	10,04	10,04	10,10	79,05	79,39	79,82	79,42 \pm 0,38	0,48		
	3	50,6	50,8	50,7	0,7790	0,8005	0,8058	12,65	12,70	12,68	9,97	10,25	10,32	78,85	80,74	81,41	80,34 \pm 1,33	1,65		

LAMPIRAN 4**Perhitungan Kadar Piroksikam dari Sediaan Emulgel HPMC**

Hasil perhitungan kadar piroksikam ($\mu\text{g/ml}$) yang terdapat pada tabel pada lampiran 3 didapatkan dengan memasukkan nilai serapan tersebut ke dalam persamaan kurva baku. Sebelum dilakukan pemeriksaan pada spektrofotometer cuplikan diekstraksi dalam 10,0 mL larutan isopropanol, lalu hasil ekstraksi diambil 5,0 mL dan disaring dan diambil 3,0 mL kemudian ditambah 3,0 mL larutan dapar pH $1,2 \pm 0,5$.

Dalam 50,0 mg sampel mengandung 0,5 % piroksikam $\approx 12,5$ ppm

Contoh perhitungan kadar pada sampel:

Formula 1 replikasi 1

Serapan yang diperoleh dari pengamatan dengan spektrofotometri adalah 0,7718.

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

$$0,7718 = 0,07697 x + 0,01119$$

$$x = 9,88 \mu\text{g/mL}$$

Perhitungan kadar teoritis piroksikam dalam sampel dari uji homogenitas pada formula 1 replikasi 1 adalah

Ditimbang sampel 50,6 mg.

$$0,5\% \times 50,6 = 0,253 \text{mg}/10 \text{ml} = 25,30 \text{ ppm}$$

$$\text{Diambil } 3 \text{ ml larutan sampel} + 3 \text{ mL dapar pH } 1,2 \pm 0,5 = \frac{3}{6} \times 25,30 = 12,65 \text{ ppm}$$

$$\text{Kadar (\%)} = \frac{9,88}{12,65} \times 100\% = 78,11\%$$

LAMPIRAN 5

**Hasil Pengolahan Statistik pH Sediaan Emulgel Piroksikam Berbagai
Formula dengan SPSS 10.0**

Oneway

Descriptives

pH

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol	3	4.9767	2.517E-02	1.453E-02	4.8142	5.0392	4.95	5.00
F I	3	5.1100	2.000E-02	1.155E-02	5.0603	5.1597	5.09	5.13
F II	3	5.1667	1.528E-02	8.819E-03	5.1287	5.2046	5.15	5.18
F III	3	5.1933	2.082E-02	1.202E-02	5.1416	5.2450	5.17	5.21
Total	12	5.1117	8.902E-02	2.570E-02	5.0551	5.1682	4.95	5.21

Test of Homogeneity of Variances

pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.240	3	8	.866

ANOVA

pH

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	(Combined)	3.377E-02	3	2.792E-02	65.699	.000
	Linear Term	7.491E-02	1	7.491E-02	176.251	.000
	Contrast Deviation	3.860E-03	2	4.430E-03	10.424	.006
Within Groups		3.400E-03	8	4.250E-04		
Total		3.717E-02	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: pH

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
					Lower Bound	Upper Bound	
Tukey HSD	Kontrol	F I	-.1333*	1.683E-02	.000	-.1872	-7.9429E-02
		F II	-.1900*	1.683E-02	.000	-.2439	-.1361
		F III	-.2167*	1.683E-02	.000	-.2706	-.1628
	F I	Kontrol	.1333*	1.683E-02	.000	7.943E-02	.1872
		F II	5.6667E-02*	1.683E-02	.040	-.1106	-2.7623E-03
		F III	3.3333E-02*	1.683E-02	.005	-.1372	-2.9429E-02
	F II	Kontrol	.1900*	1.683E-02	.000	.1361	.2439
		F I	5.667E-02*	1.683E-02	.040	2.762E-03	.1106
		F III	2.6667E-02	1.683E-02	.438	-8.0571E-02	2.724E-02
	F III	Kontrol	.2167*	1.683E-02	.000	.1628	.2706
		F I	8.333E-02*	1.683E-02	.005	2.943E-02	.1372
		F II	2.667E-02	1.683E-02	.438	-2.7238E-02	8.057E-02
LSD	Kontrol	F I	-.1333*	1.683E-02	.000	-.1721	-9.4517E-02
		F II	-.1900*	1.683E-02	.000	-.2288	-.1512
		F III	-.2167*	1.683E-02	.000	-.2555	-.1779
	F I	Kontrol	.1333*	1.683E-02	.000	9.452E-02	.1721
		F II	5.6667E-02*	1.683E-02	.010	-9.5483E-02	-1.7851E-02
		F III	3.3333E-02*	1.683E-02	.001	-.1221	-4.4517E-02
	F II	Kontrol	.1900*	1.683E-02	.000	.1512	.2288
		F I	5.667E-02*	1.683E-02	.010	1.785E-02	9.548E-02
		F III	2.6667E-02	1.683E-02	.152	-6.5483E-02	1.215E-02
	F III	Kontrol	.2167*	1.683E-02	.000	.1779	.2555
		F I	8.333E-02*	1.683E-02	.001	4.452E-02	.1221
		F II	2.667E-02	1.683E-02	.152	-1.2149E-02	6.548E-02

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

Homogeneous Subsets

pH

formula	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
Tukey HSD ^a Kontrol	3	4.9767		
F I	3		5.1100	
F II	3			5.1667
F III	3			5.1933
Sig.		1.000	1.000	.438

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

LAMPIRAN 6**Hasil Pemeriksaan Daya Sebar Sediaan Emulgel Piroksikam dari Berbagai Formula****(1). Hasil Pemeriksaan Daya Sebar Emulgel Piroksikam Kontrol**

Beban (g)	Diameter Penyebaran (mm)			Rerata \pm SD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
0	76	75	73	74,67 \pm 1,53
5	85	83	82	83,33 \pm 1,53
10	89	88	87	88,00 \pm 1,00
15	91	90	90	90,33 \pm 0,58
20	93	92	92	92,33 \pm 0,58
25	95	94	94	94,33 \pm 0,58
30	98	98	97	97,67 \pm 0,58
35	100	100	99	99,67 \pm 0,58
40	101	102	100	101,00 \pm 1,00
45	103	103	101	102,33 \pm 1,15
50	105	105	103	104,33 \pm 1,15
55	107	107	104	106,00 \pm 1,73
60	108	108	106	107,33 \pm 1,15
65	109	109	107	108,33 \pm 1,15
70	111	110	108	109,67 \pm 1,53
75	112	112	110	111,33 \pm 1,15
80	113	113	113	113,00 \pm 0,00
85	114	114	115	114,33 \pm 0,58
90	115	115	116	115,33 \pm 0,58
95	115	115	116	115,33 \pm 0,58
100	115	115	116	115,33 \pm 0,58

(2). Hasil Pemeriksaan Daya Sebar Emulgel Piroksikam Formula I

Beban (g)	Diameter Penyebaran (mm)			Rerata \pm SD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
0	81	80	80	80,33 \pm 0,58
5	87	86	86	86,33 \pm 0,58
10	91	90	89	90,00 \pm 1,00
15	94	93	92	93,00 \pm 1,00
20	95	95	94	94,67 \pm 0,58
25	97	97	96	96,67 \pm 0,58
30	99	99	99	99,00 \pm 1,00
35	101	101	100	100,67 \pm 0,58
40	103	102	102	102,50 \pm 0,58
45	105	103	104	104,00 \pm 1,00
50	106	105	105	105,33 \pm 0,58
55	107	107	106	106,67 \pm 0,58
60	109	108	107	108,00 \pm 1,00
65	110	109	109	109,33 \pm 0,58
70	111	111	110	110,67 \pm 0,58
75	112	112	112	112,00 \pm 0,00
80	112	112	112	112,00 \pm 0,00
85	112	112	112	112,00 \pm 0,00
90	-	-	-	-
95	-	-	-	-
100	-	-	-	-

(3). Hasil Pemeriksaan Daya Sebar Emulgel Piroksikam Formula II

Beban (g)	Diameter Penyebaran (mm)			Rerata \pm SD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
0	78	77	76	77,50 \pm 0,71
5	83	82	81	82,00 \pm 1,00
10	87	86	85	86,00 \pm 1,00
15	91	90	87	89,33 \pm 2,08
20	92	91	90	91,00 \pm 1,00
25	94	93	93	93,33 \pm 0,58
30	96	95	95	95,33 \pm 0,58
35	97	97	97	97,00 \pm 0,00
40	99	98	99	98,67 \pm 0,58
45	100	101	100	100,33 \pm 0,58
50	102	103	102	102,33 \pm 0,58
55	104	105	104	104,33 \pm 0,58
60	106	106	105	105,67 \pm 0,58
65	107	107	106	106,67 \pm 0,58
70	107	107	106	106,67 \pm 0,58
75	107	107	106	106,67 \pm 0,58
80	-	-	-	-
85	-	-	-	-
90	-	-	-	-
95	-	-	-	-
100	-	-	-	-

(4). Hasil Pemeriksaan Daya Sebar Emulgel Piroksikam Formula III

Beban (g)	Diameter Penyebaran (mm)			Rerata ± SD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
0	75	74	71	73,33 ± 2,08
5	80	78	76	78,00 ± 2,00
10	82	81	78	80,33 ± 2,08
15	84	84	82	83,33 ± 1,15
20	86	87	84	85,67 ± 1,53
25	87	90	86	87,67 ± 2,08
30	89	91	88	89,33 ± 1,53
35	91	92	89	90,67 ± 1,53
40	92	93	91	92,00 ± 1,00
45	93	94	93	93,33 ± 0,58
50	94	95	94	94,33 ± 0,58
55	95	96	95	95,33 ± 0,58
60	95	96	95	95,33 ± 0,58
65	95	96	95	95,33 ± 0,58
70	-	-	-	-
75	-	-	-	-
80	-	-	-	-
85	-	-	-	-
90	-	-	-	-
95	-	-	-	-
100	-	-	-	-

LAMPIRAN 7

**Hasil Pengolahan Statistik Kemampuan Penyebaran Sediaan Emulgel
Piroksikam Berbagai Formula dengan SPSS 10.0**

Oneway

Descriptives

kemampuan penyebaran

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol	3	.3869	9.891E-03	5.710E-03	.3623	.4115	.38	.39
Formula I	3	.3774	3.466E-03	2.001E-03	.3687	.3860	.37	.38
Formula II	3	.4248	1.952E-02	1.127E-02	.3763	.4733	.40	.44
Formula III	3	.3776	3.974E-02	2.294E-02	.2789	.4763	.34	.41
Total	12	.3917	2.812E-02	8.119E-03	.3738	.4095	.34	.44

Test of Homogeneity of Variances

kemampuan penyebaran

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.077	3	8	.090

ANOVA

kemampuan penyebaran

			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	(Combined)		4.560E-03	3	1.520E-03	2.937	.099
	Linear Term	Contrast	5.745E-05	1	5.745E-05	.111	.748
		Deviation	4.503E-03	2	2.252E-03	4.350	.053
Within Groups			4.141E-03	8	5.176E-04		
Total			8.701E-03	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: kemampuan penyebaran

	(I) asal	(J) asal	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	Kontrol	Formula I	9.550E-03	1.858E-02	.953	-4.9936E-02	6.904E-02
		Formula II	3.7860E-02	1.858E-02	.251	-9.7346E-02	2.163E-02
		Formula III	9.280E-03	1.858E-02	.957	-5.0206E-02	6.877E-02
	Formula I	Kontrol	9.5500E-03	1.858E-02	.953	-6.9036E-02	4.994E-02
		Formula II	4.7410E-02	1.858E-02	.125	-.1069	1.208E-02
		Formula III	2.7000E-04	1.858E-02	1.000	-5.9756E-02	5.922E-02
	Formula II	Kontrol	3.786E-02	1.858E-02	.251	-2.1626E-02	9.735E-02
		Formula I	4.741E-02	1.858E-02	.125	-1.2076E-02	.1069
		Formula III	4.714E-02	1.858E-02	.128	-1.2346E-02	.1066
	Formula III	Kontrol	9.2800E-03	1.858E-02	.957	-6.8768E-02	5.021E-02
		Formula I	2.700E-04	1.858E-02	1.000	-5.9216E-02	5.976E-02
		Formula II	4.7140E-02	1.858E-02	.128	-.1066	1.235E-02
LSD	Kontrol	Formula I	9.550E-03	1.858E-02	.621	-3.3285E-02	5.239E-02
		Formula II	3.7860E-02	1.858E-02	.076	-8.0695E-02	4.975E-03
		Formula III	9.280E-03	1.858E-02	.631	-3.3555E-02	5.212E-02
	Formula I	Kontrol	9.5500E-03	1.858E-02	.621	-5.2385E-02	3.329E-02
		Formula II	4.7410E-02*	1.858E-02	.034	-9.0245E-02	-4.5749E-03
		Formula III	2.7000E-04	1.858E-02	.989	-4.3105E-02	4.257E-02
	Formula II	Kontrol	3.786E-02	1.858E-02	.076	-4.9751E-03	8.070E-02
		Formula I	4.741E-02*	1.858E-02	.034	4.575E-03	9.025E-02
		Formula III	4.714E-02*	1.858E-02	.035	4.305E-03	8.998E-02
	Formula III	Kontrol	9.2800E-03	1.858E-02	.631	-5.2115E-02	3.356E-02
		Formula I	2.700E-04	1.858E-02	.989	-4.2565E-02	4.311E-02
		Formula II	4.7140E-02*	1.858E-02	.035	-8.9975E-02	-4.3049E-03

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

Homogeneous Subsets

kemampuan penyebaran

	asal	N	Subset for alpha = .05
			1
Tukey HSD ^a	Formula I	3	.3774
	Formula III	3	.3776
	Kontrol	3	.3869
	Formula II	3	.4248
	Sig.		

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

LAMPIRAN 8

**Hasil Pengolahan Statistik Kapasitas Penyebaran Sediaan Emulgel
Piroksikam Berbagai Formula dengan SPSS 10.0**

Oneway**Descriptives****Kapasitas Penyebaran**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol	3	108.3333	1.1547	.6667	105.4649	111.2018	107.00	109.00
Formula I	3	109.3333	.5774	.3333	107.8991	110.7676	109.00	110.00
Formula II	3	106.6667	.5774	.3333	105.2324	108.1009	108.00	107.00
Formula III	3	95.3333	.5774	.3333	93.8991	96.7676	95.00	96.00
Total	12	104.9167	5.9001	1.7032	101.1680	108.6654	95.00	110.00

Test of Homogeneity of Variances**Kapasitas Penyebaran**

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.286	3	8	.156

ANOVA**Kapasitas Penyebaran**

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	(Combined)	378.250	3	126.083	216.143	.000
	Linear Term	260.417	1	260.417	446.429	.000
	Deviation	117.833	2	58.917	101.000	.000
Within Groups		4.667	8	.583		
Total		382.917	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kapasitas Penyebaran

	(I) Asal	(J) Asal	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	Kontrol	Formula I	-1.0000	.6236	.428	-2.9970	.9970
		Formula II	1.6667	.6236	.106	-.3304	3.6637
		Formula III	13.0000*	.6236	.000	11.0030	14.9970
	Formula I	Kontrol	1.0000	.6236	.428	-.9970	2.9970
		Formula II	2.6667*	.6236	.012	.6696	4.6637
		Formula III	14.0000*	.6236	.000	12.0030	15.9970
	Formula II	Kontrol	-1.6667	.6236	.106	-3.6637	.3304
		Formula I	-2.6667*	.6236	.012	-4.6637	-.6696
		Formula III	11.3333*	.6236	.000	9.3363	13.3304
	Formula III	Kontrol	-13.0000*	.6236	.000	-14.9970	-11.0030
		Formula I	-14.0000*	.6236	.000	-15.9970	-12.0030
		Formula II	-11.3333*	.6236	.000	-13.3304	-9.3363
LSD	Kontrol	Formula I	-1.0000	.6236	.147	-2.4380	.4380
		Formula II	1.6667*	.6236	.028	.2286	3.1047
		Formula III	13.0000*	.6236	.000	11.5620	14.4380
	Formula I	Kontrol	1.0000	.6236	.147	-.4380	2.4380
		Formula II	2.6667*	.6236	.003	1.2286	4.1047
		Formula III	14.0000*	.6236	.000	12.5620	15.4380
	Formula II	Kontrol	-1.6667*	.6236	.028	-3.1047	-.2286
		Formula I	-2.6667*	.6236	.003	-4.1047	-1.2286
		Formula III	11.3333*	.6236	.000	9.8953	12.7714
	Formula III	Kontrol	-13.0000*	.6236	.000	-14.4380	-11.5620
		Formula I	-14.0000*	.6236	.000	-15.4380	-12.5620
		Formula II	-11.3333*	.6236	.000	-12.7714	-9.8953

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

Homogeneous Subsets

Kapasitas Penyebaran

	Asal	N	Subset for alpha = .05		
			1	2	3
Tukey HSD ^a	Formula III	3	95.3333		
	Formula II	3		106.6667	
	Kontrol	3		108.3333	108.3333
	Formula I	3			109.3333
	Sig.			1.000	.106

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

LAMPIRAN 9**Hasil Penentuan Laju Penetrasi Sediaan Emulgel Piroksikam**

(1). Hasil Penentuan Laju Penetrasi sediaan emulgel HPMC Kontrol replikasi 1

Waktu (menit)	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar dalam 500 mL	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g/cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0041	0,00	0,00	0,00
10	0,0121	0,01	5,92	0,90
15	0,0159	0,06	30,66	4,64
20	0,0227	0,15	75,14	11,38
25	0,0230	0,15	77,84	11,78
30	0,0290	0,23	117,58	17,80
60	0,0691	0,75	379,21	57,41
90	0,0878	1,00	504,44	76,37
120	0,1043	1,21	616,60	93,35
150	0,1068	1,24	638,88	96,72
180	0,1287	1,53	787,35	119,20
210	0,1327	1,58	820,97	124,29
240	0,1612	1,95	1013,99	153,51
270	0,1671	2,03	1062,06	160,79
300	0,1745	2,12	1120,25	169,60
330	0,1763	2,15	1142,55	172,98
360	0,1875	2,29	1226,03	185,62

(2). Hasil Penentuan Laju Penetrasi sediaan emulgel HPMC Kontrol replikasi 2

Waktu (menit)	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar dalam 500 mL	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g/cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0036	0,00	0,00	0,00
10	0,0137	0,03	16,31	2,47
15	0,0154	0,05	27,52	4,17
20	0,0191	0,10	51,83	7,85
25	0,0235	0,16	80,92	12,25
30	0,0297	0,24	122,00	18,47
60	0,0727	0,80	402,51	60,94
90	0,0880	1,00	505,89	76,59
120	0,1055	1,23	624,55	94,56
150	0,1073	1,25	642,37	97,25
180	0,1303	1,55	798,02	120,82
210	0,1349	1,61	835,63	126,51
240	0,1581	1,91	994,37	150,54
270	0,1705	2,07	1084,46	164,18
300	0,1773	2,16	1138,98	172,44
330	0,1754	2,13	1137,43	172,20
360	0,1856	2,27	1214,35	183,85

(3). Hasil Penentuan Laju Penetrasi sediaan emulgel HPMC Kontrol replikasi 3

Waktu (menit)	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar dalam 500 mL	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g/cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0090	0,00	0,00	0,00
10	0,0170	0,08	37,75	5,72
15	0,0208	0,12	62,81	9,51
20	0,0276	0,21	107,61	16,29
25	0,0279	0,22	110,62	16,75
30	0,0339	0,30	150,68	22,81
60	0,0740	0,82	412,63	62,47
90	0,0927	1,06	538,18	81,48
120	0,1092	1,27	650,65	98,51
150	0,1087	1,27	653,77	98,98
180	0,1336	1,59	821,85	124,42
210	0,1376	1,64	855,78	129,56
240	0,1661	2,01	1049,12	158,83
270	0,1720	2,09	1097,51	166,16
300	0,1794	2,19	1156,02	175,02
330	0,1812	2,21	1178,64	178,44
360	0,1924	2,35	1262,44	191,13

(4). Hasil Penentuan Laju Penetrasi sediaan emulgel HPMC Formula I replikasi 1

Waktu (menit)	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar dalam 500 mL	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g/cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0124	0,02	7,87	1,19
10	0,0192	0,10	52,12	7,89
15	0,0274	0,21	105,90	16,03
20	0,0238	0,16	83,57	12,65
25	0,0249	0,18	91,54	13,86
30	0,0271	0,21	106,72	16,16
60	0,0524	0,54	272,09	41,19
90	0,0865	0,98	496,27	75,13
120	0,1013	1,17	597,30	90,43
150	0,1043	1,21	622,64	94,27
180	0,1330	1,58	815,11	123,40
210	0,1371	1,64	849,66	128,63
240	0,1524	1,83	957,22	144,92
270	0,1776	2,16	1130,09	171,09
300	0,1892	2,31	1216,24	184,13
330	0,2001	2,45	1298,61	196,60
360	0,2279	2,82	1491,46	225,80

(7). Hasil Penentuan Laju Penetrasi sediaan emulgel HPMC Formula II replikasi 1

Waktu (menit)	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar dalam 500 mL	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g/cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0243	0,17	85,17	12,89
10	0,0361	0,32	162,67	24,63
15	0,0421	0,40	203,26	30,77
20	0,0568	0,59	300,76	45,53
25	0,0631	0,67	344,64	52,18
30	0,0716	0,78	403,23	61,05
60	0,0910	1,04	533,17	80,72
90	0,1419	1,70	868,98	131,56
120	0,1588	1,92	987,25	149,47
150	0,1664	2,02	1046,20	158,39
180	0,2125	2,62	1355,74	205,25
210	0,2223	2,74	1432,47	216,87
240	0,2246	2,77	1461,12	221,21
270	0,2338	2,89	1534,75	232,35
300	0,2552	3,17	1688,21	255,59
330	0,2588	3,22	1727,45	261,53
360	0,2814	3,51	1890,33	286,19

(8). Hasil Penentuan Laju Penetrasi sediaan emulgel HPMC Formula II replikasi 2

Waktu (menit)	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar dalam 500 mL	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g/cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0302	0,25	123,49	18,70
10	0,0401	0,38	189,03	28,62
15	0,0556	0,58	291,60	44,15
20	0,0624	0,67	338,65	51,27
25	0,0597	0,63	324,44	49,12
30	0,0621	0,66	343,18	51,96
60	0,0783	0,87	451,72	68,39
90	0,1456	1,75	893,24	135,23
120	0,1877	2,03	1045,52	158,29
150	0,1869	2,28	1180,40	178,71
180	0,2137	2,63	1365,90	206,79
210	0,2163	2,66	1395,95	211,34
240	0,2257	2,79	1470,33	222,60
270	0,2352	2,91	1545,97	234,05
300	0,2534	3,15	1678,74	254,15
330	0,2764	3,45	1843,88	279,16
360	0,2778	3,46	1870,20	283,14

(9). Hasil Penentuan Laju Penetrasi sediaan emulgel HPMC Formula II replikasi 3

Waktu (menit)	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar dalam 500 mL	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g/cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0286	0,23	113,10	17,12
10	0,0424	0,41	203,87	30,87
15	0,0527	0,54	271,67	41,13
20	0,0644	0,69	348,34	52,74
25	0,0632	0,68	341,31	51,67
30	0,0701	0,77	386,05	58,45
60	0,0849	0,96	482,63	73,07
90	0,1517	1,83	917,51	138,91
120	0,1772	2,16	1087,48	164,64
150	0,1973	2,42	1219,70	184,66
180	0,2255	2,78	1404,19	212,59
210	0,2349	2,91	1467,08	222,11
240	0,2441	3,03	1527,45	231,25
270	0,2561	3,18	1605,99	243,14
300	0,2783	3,47	1750,98	265,09
330	0,2933	3,67	1849,86	280,06
360	0,3109	3,89	1965,15	297,52

(10). Hasil Penentuan Laju Penetrasi sediaan emulgel HPMC Formula III replikasi 1

Waktu (menit)	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar dalam 500 mL	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g/cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0126	0,02	9,17	1,39
10	0,0203	0,12	59,28	8,97
15	0,0225	0,15	74,16	11,23
20	0,0345	0,30	152,84	23,14
25	0,0380	0,35	177,09	26,81
30	0,0402	0,38	193,12	29,24
60	0,0712	0,78	396,37	60,01
90	0,1006	1,16	591,24	89,51
120	0,1603	1,94	984,84	149,10
150	0,1681	2,04	1045,20	158,24
180	0,1799	2,19	1132,04	171,39
210	0,1806	2,20	1147,54	173,73
240	0,1903	2,33	1221,56	184,94
270	0,2037	2,50	1320,23	199,88
300	0,2027	2,49	1326,24	200,79
330	0,2134	2,63	1408,19	213,19
360	0,2178	2,68	1449,90	219,51

(11). Hasil Penentuan Laju Penetrasi sediaan emulgel HPMC Formula III replikasi 2

Waktu (menit)	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar dalam 500 mL	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g/cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0208	0,12	62,43	9,45
10	0,0480	0,48	239,74	36,30
15	0,0576	0,60	304,49	46,10
20	0,0662	0,71	363,37	55,01
25	0,0754	0,83	426,70	64,60
30	0,0808	0,90	465,95	70,54
60	0,1028	1,19	613,37	92,86
90	0,1315	1,56	805,75	121,99
120	0,1590	1,92	992,20	150,21
150	0,1983	2,43	1257,08	190,32
180	0,1992	2,44	1275,08	193,04
210	0,2044	2,51	1321,07	200,00
240	0,2125	2,62	1386,23	209,87
270	0,2337	2,89	1537,02	232,70
300	0,2344	2,90	1556,02	235,58
330	0,2430	3,01	1626,38	246,23
360	0,2492	3,09	1681,71	254,60

(12). Hasil Penentuan Laju Penetrasi sediaan emulgel HPMC Formula III replikasi 3

Waktu (menit)	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Kadar dalam 500 mL	Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g/cm}^2$)
0	0,0000	0,00	0,00	0,00
5	0,0205	0,12	60,48	9,16
10	0,0477	0,47	237,77	36,00
15	0,0566	0,59	297,35	45,02
20	0,0666	0,72	362,89	54,94
25	0,0771	0,86	431,74	65,36
30	0,0830	0,93	470,75	71,27
60	0,1062	1,23	621,83	94,14
90	0,1364	1,63	819,50	124,07
120	0,1638	1,98	999,45	151,31
150	0,2045	2,51	1265,60	191,61
180	0,2086	2,56	1294,88	196,04
210	0,2153	2,65	1338,67	202,67
240	0,2275	2,81	1418,35	214,73
270	0,2511	3,12	1572,44	238,06
300	0,2558	3,18	1604,50	242,91
330	0,2667	3,32	1675,61	253,68
360	0,2769	3,45	1742,57	263,82

LAMPIRAN 10

Perhitungan Penetrasi Dari Sediaan Emulgel Piroksikam

Berdasarkan pemeriksaan sampel pada menit ke - n, diperoleh besarnya serapan dan kadar piroksikam pada panjang gelombang maksimum 336 nm. Serapan tersebut dikurangi dengan serapan sampel pada menit ke 0, dari serapan ini dapat dihitung jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi melalui membran.

Contoh : perhitungan jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi melalui membran *Milipore* 0,45 μ m yang telah diimpregnasi dengan isopropilmiristat pada media 500 mL pada formula I replikasi 1:

Diameter membran milipore = 2,9 cm,

jari - jari (r) = 1,45 cm

$$\begin{aligned} \text{Luas membran milipore} &= \pi \cdot r^2 \\ &= 3,14 \cdot (1,45 \text{ cm})^2 \\ &= 6,6052 \text{ cm}^2 \end{aligned}$$

Kadar $t_n - t_0$ adalah kadar dimana pada menit ke n dikurangi kadar pada menit ke 0, (n=0, 5, 10360 menit).

Setiap pengambilan 5 mL sampel pada menit ke - n, diganti dengan larutan dapar pH 1,2 \pm 0,5 sebanyak 5 mL.

Rumus (misal pada formula I replikasi 1 menit ke 30):

$$\text{Kadar dalam 500 mL} = (\text{kadar } t_{30} \times 500 \text{ mL}) + ((\text{kadar } t_0 + \dots + t_{n-1}) \times 5 \text{ mL})$$

Jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi = kadar dalam 500 mL / luas membran

Serapan pada F I replikasi 1 menit ke 30 sebesar 0,0271 dimasukkan kedalam persamaan kurva baku $Y = 0,07697 x + 0,01119$, maka akan didapatkan kadar untuk menit ke 30 yaitu 0,21 μ g/ mL dengan luas membran *Milipore* 6,6052 cm².

Perhitungan jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi pada menit ke 30 adalah

{kadar menit ke 30 x 500 mL } + {(kadar menit ke 25 + kadar menit ke 20+...+ kadar menit ke 0) x5 mL } =

{(0,21 $\mu\text{g/ mL}$ - 0,00 $\mu\text{g/ mL}$) x 500 mL } + {(0,0249 + 0,0238 +...+ 0,0000 $\mu\text{g/ mL}$) x 5 mL } = 106,72 $\mu\text{g/500 mL}$

Jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi = kadar dalam 500 mL : luas membran

= 106,72 $\mu\text{g/500 mL}$: 6,6052 cm^2 = 16,1570 $\mu\text{g/ cm}^2$



LAMPIRAN 11

**Hasil Pengolahan Statistik Fluks Sediaan Emulgel Piroksikam Berbagai
Formula dengan SPSS 10.0**

Oneway**Descriptives**

Fluks

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol	3	.5294	9.000E-04	.196E-04	.5272	.5316	.53	.53
Formula I	3	.6003	1.179E-02	.808E-03	.5710	.6296	.59	.61
Formula II	3	.7461	1.601E-02	.242E-03	.7064	.7859	.73	.76
Formula II	3	.6406	1.327E-02	.663E-03	.6076	.6735	.63	.66
Total	12	.6291	8.254E-02	.383E-02	.5767	.6815	.53	.76

Test of Homogeneity of Variances

Fluks

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.418	3	8	.073

ANOVA

Fluks

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	(Combined)	.379E-02	3	2.460E-02	171.951	.000
	Linear Term Contrast	.446E-02	1	3.446E-02	240.920	.000
	Deviation	.933E-02	2	1.966E-02	137.466	.000
Within Groups		.144E-03	8	1.431E-04		
Total		.494E-02	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Fluks

	(I) Asal	(J) Asal	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	Kontrol	Formula I	7.0900E-02*	9.766E-03	.000	-.1022	-3.9627E-02
		Formula II	-.2167*	9.766E-03	.000	-.2480	-.1855
		Formula III	-.1112*	9.766E-03	.000	-.1424	-7.9893E-02
	Formula I	Kontrol	7.090E-02*	9.766E-03	.000	3.963E-02	.1022
		Formula II	-.1458*	9.766E-03	.000	-.1771	-.1148
		Formula III	4.0267E-02*	9.766E-03	.014	-7.1540E-02	-8.9932E-03
	Formula II	Kontrol	.2167*	9.766E-03	.000	.1855	.2480
		Formula I	.1458*	9.766E-03	.000	.1148	.1771
		Formula III	.1056*	9.766E-03	.000	7.429E-02	.1368
	Formula III	Kontrol	.1112*	9.766E-03	.000	7.989E-02	.1424
		Formula I	4.027E-02*	9.766E-03	.014	8.993E-03	7.154E-02
		Formula II	-.1056*	9.766E-03	.000	-.1368	-7.4293E-02
LSD	Kontrol	Formula I	7.0900E-02*	9.766E-03	.000	-9.3420E-02	-4.8380E-02
		Formula II	-.2167*	9.766E-03	.000	-.2393	-.1942
		Formula III	-.1112*	9.766E-03	.000	-.1337	-8.8647E-02
	Formula I	Kontrol	7.090E-02*	9.766E-03	.000	4.838E-02	9.342E-02
		Formula II	-.1458*	9.766E-03	.000	-.1684	-.1233
		Formula III	4.0267E-02*	9.766E-03	.003	-6.2786E-02	-1.7747E-02
	Formula II	Kontrol	.2167*	9.766E-03	.000	.1942	.2393
		Formula I	.1458*	9.766E-03	.000	.1233	.1684
		Formula III	.1056*	9.766E-03	.000	8.305E-02	.1281
	Formula III	Kontrol	.1112*	9.766E-03	.000	8.865E-02	.1337
		Formula I	4.027E-02*	9.766E-03	.003	1.775E-02	6.279E-02
		Formula II	-.1056*	9.766E-03	.000	-.1281	-8.3047E-02

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

Homogeneous Subsets

Fluks

Asal	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
Tukey HSD ^a Kontrol	3	.5294			
Formula I	3		.6003		
Formula III	3			.6406	
Formula II	3				.7461
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 12

Penentuan Permeabilitas Membran

Tabel nilai berat jenis sediaan emulgel piroksikam berbagai formula

	Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
Berat vial kosong (g)	11,8161	11,8144	11,1396	11,8827
Berat vial +air (g)	19,1018	19,0265	18,4602	19,2466
Berat air (g)	7.2857	7.2121	7.3206	7.2639
Berat vial + sediaan (g)	19,1451	19,0776	18,5433	19,2368
Berat sediaan (g)	7.3290	7.2632	7.4037	7.3541
Berat jenis (g/cm ³)	1.0059	1.0071	1.0113	1.0124

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

Contoh perhitungan (pada formula I replikasi 1)

$$\begin{aligned} \text{Permeabilitas} &= \frac{0,6024 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}}{0,5\%b/b} \\ &= \frac{0,6024 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}}{0,5\text{g}/100\text{g}} \\ &= \frac{0,6024 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}}{0,5 \text{ g} / (100 \text{ g} / \text{BJ formula I})} \\ &= \frac{0,6024 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}}{5 \times 10^4 \mu\text{g} / (100 \text{ g} / 1,0059 \text{ g} / \text{cm}^3)} \\ &= 1,20 \times 10^{-3} \text{ cm} / \text{menit} \end{aligned}$$

LAMPIRAN 13

**Hasil Pengolahan Statistik Permeabilitas Membran Sediaan Emulgel
Piroksikam Berbagai Formula dengan SPSS 10.0**

Oneway**Descriptives**

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
Kontrol	3	.052E-03	1.795E-06	.036E-06	1.048E-03	1.057E-03	.00	.00	
Formula I	3	.192E-03	2.342E-05	.352E-05	1.134E-03	1.250E-03	.00	.00	
Formula II	3	.476E-03	3.166E-05	.828E-05	1.397E-03	1.554E-03	.00	.00	
Formula III	3	.267E-03	2.875E-05	.660E-05	1.196E-03	1.338E-03	.00	.00	
Total	12	.247E-03	1.610E-04	.648E-05	1.144E-03	1.349E-03	.00	.00	

Test of Homogeneity of Variances

Permeabilitas			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.485	3	8	.070

ANOVA

Permeabilitas				Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	(Combined)			2.804E-07	3	9.347E-08	157.075	.000
	Linear Term	Contrast		1.289E-07	1	1.289E-07	216.553	.000
		Deviation		1.515E-07	2	7.577E-08	127.337	.000
Within Groups				4.760E-09	8	5.950E-10		
Total				2.852E-07	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Permeabilitas

(I) asal	(J) asal	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
					Lower Bound	Upper Bound	
Tukey HSD	Kontrol	Formula I	1.3968E-04*	.992E-05	.001	-2.0346E-04	-7.5893E-05
		Formula II	1.2304E-04*	.992E-05	.000	-4.8683E-04	-3.5926E-04
		Formula III	2.1450E-04*	.992E-05	.000	-2.7828E-04	-1.5071E-04
	Formula I	Kontrol	1.397E-04*	.992E-05	.001	7.589E-05	2.035E-04
		Formula II	2.8337E-04*	.992E-05	.000	-3.4715E-04	-2.1958E-04
		Formula III	7.4820E-05*	.992E-05	.023	-1.3860E-04	-1.1037E-05
	Formula II	Kontrol	4.230E-04*	.992E-05	.000	3.593E-04	4.868E-04
		Formula I	2.834E-04*	.992E-05	.000	2.196E-04	3.471E-04
		Formula III	2.085E-04*	.992E-05	.000	1.448E-04	2.723E-04
Formula III	Kontrol	2.145E-04*	.992E-05	.000	1.507E-04	2.783E-04	
	Formula I	7.482E-05*	.992E-05	.023	1.104E-05	1.386E-04	
	Formula II	2.0855E-04*	.992E-05	.000	-2.7233E-04	-1.4476E-04	
LSD	Kontrol	Formula I	1.3968E-04*	.992E-05	.000	-1.8561E-04	-9.3747E-05
		Formula II	1.2304E-04*	.992E-05	.000	-4.6897E-04	-3.7711E-04
		Formula III	2.1450E-04*	.992E-05	.000	-2.6043E-04	-1.6857E-04
	Formula I	Kontrol	1.397E-04*	.992E-05	.000	9.375E-05	1.856E-04
		Formula II	2.8337E-04*	.992E-05	.000	-3.2930E-04	-2.3744E-04
		Formula III	7.4820E-05*	.992E-05	.006	-1.2075E-04	-2.8891E-05
	Formula II	Kontrol	4.230E-04*	.992E-05	.000	3.771E-04	4.690E-04
		Formula I	2.834E-04*	.992E-05	.000	2.374E-04	3.293E-04
		Formula III	2.085E-04*	.992E-05	.000	1.626E-04	2.545E-04
	Formula III	Kontrol	2.145E-04*	.992E-05	.000	1.686E-04	2.604E-04
		Formula I	7.482E-05*	.992E-05	.006	2.889E-05	1.207E-04
		Formula II	2.0855E-04*	.992E-05	.000	-2.5448E-04	-1.6262E-04

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

Homogeneous Subsets

Permeabilitas

asal	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
Tukey HSD ^a Kontrol	3	1.052E-03			
Formula I	3		1.192E-03		
Formula III	3			1.267E-03	
Formula II	3				1.476E-03
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 14

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

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

LAMPIRAN 15

Tabel Distribusi r

DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT	DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT
1	.997	1.000	24	.388	.496
2	.950	.990	25	.381	.487
3	.878	.959	26	.374	.478
4	.811	.917	27	.367	.470
5	.754	.874	28	.361	.463
6	.707	.834	29	.355	.456
7	.666	.798	30	.349	.449
8	.632	.765	35	.325	.418
9	.602	.735	40	.304	.393
10	.576	.708	48	.268	.372
11	.553	.684	50	.273	.354
12	.532	.661	60	.250	.325
13	.514	.641	70	.232	.302
14	.497	.623	80	.217	.283
15	.482	.606	90	.205	.267
16	.468	.590	100	.195	.254
17	.456	.575	125	.174	.228
18	.444	.561	150	.159	.208
19	.433	.549	200	.138	.181
20	.423	.537	300	.113	.148
21	.413	.526	400	.098	.128
22	.404	.515	500	.088	.115
23	.396	.505	1000	.062	.061