

SKRIPSI

KARTIKA SARI S.T

**PENGARUH KOMPOSISI POLIMER HIDROKSI
PROPIL METIL SELULOSA (HPMC) K15 DAN ETIL
SELULOSA (EC) N22 TERHADAP PELEPASAN
PIROKSIKAM DARI BASIS SEDIAAN *PATCH***



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

**FILE
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

Lembar Pengesahan

**PENGARUH KOMPOSISI POLIMER HIDROKSI
PROPIl METIL SELULOSA (HPMC) K15 DAN ETIL
SELULOSA (EC) N22 TERHADAP PELEPASAN
PIROKSIKAM DARI BASIS SEDIAAN *PATCH***

SKRIPSI

Dibuat untuk memenuhi syarat
mencapai gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2007

Oleh :

**KARTIKA SARI S.T
NIM. 050312667**

Skripsi ini telah disetujui
oleh:

Pembimbing Utama

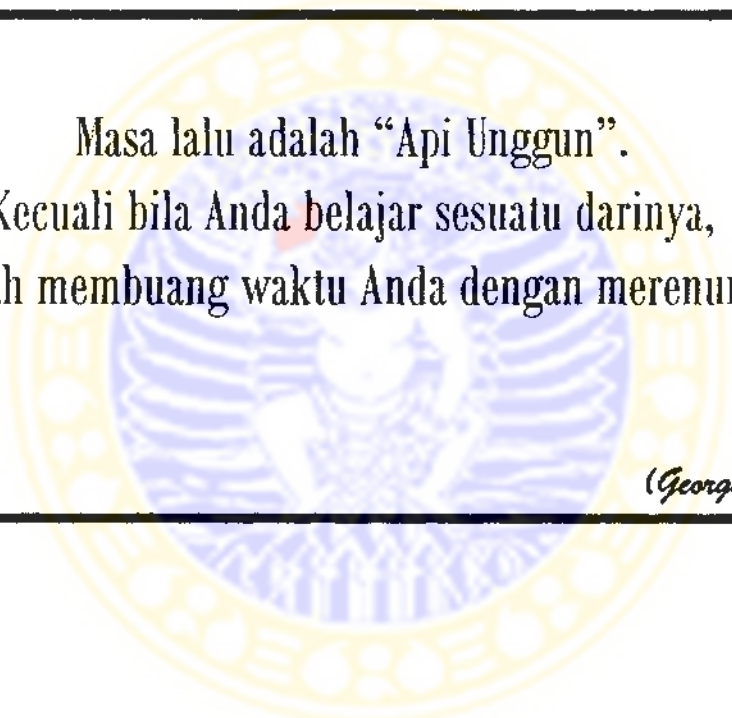


**Dra. Esti Hendradi M.Si., Ph.D
NIP.131694600**

Pembimbing Serta



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



Masa lalu adalah “Api Unggun”.
Kecuali bila Anda belajar sesuatu darinya,
Janganlah membuang waktu Anda dengan merenunginya.

(George Washington)

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas rahmat dan karuniaNya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan sebaik-baiknya.

Dengan selesainya skripsi yang berjudul “PENGARUH KOMPOSISI POLIMER HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA (HPMC) K15 DAN ETIL SELULOSA (EC) N22 TERHADAP PELEPASAN PIROKSIKAM DARI BASIS SEDIAAN *PATCH*” ini, perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ibu Dra. Esti Hendradi M.Si., Ph.D, sebagai pembimbing utama dan Ibu Dra. Tutiek Purwanti, M.Si sebagai pembimbing serta yang dengan tulus ikhlas dan penuh kesabaran, membimbing dan memberi dorongan baik moril maupun materiil kepada saya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
2. Ibu Dra. Tristiana Erawati dan Bapak Drs. Bambang Widjaja, M.Si, Apt sebagai dosen penguji yang telah memberikan tambahan ilmu, nasihat, saran-saran yang sungguh sangat bermanfaat untuk perbaikan skripsi ini.
3. Para laboran Laboratorium Semisolidida dan Laboratorium Teknologi Farmasi, yang sangat membantu dalam penggunaan laboratorium.
4. Semua pihak yang telah membantu menyelesaikan skripsi saya, terutama keluarga dan teman-teman yang selalu memberikan dukungan dan semangat dalam keadaan apapun.

Akhir kata, semoga Tuhan membalas kebaikan bapak dan ibu sekalian dengan pahala yang berlipat ganda. Tidak lupa penyusun memohon maaf yang sebesar-besarnya atas kekurangan dan kesalahan yang pernah dilakukan selama melaksanakan penelitian ini.

Surabaya, Agustus 2007

Penyusun

RINGKASAN

**PENGARUH KOMPOSISI POLIMER HIDROKSI PROPIL METIL
SELULOSA (HPMC) K15 DAN ETIL SELULOSA (EC) N22 TERHADAP
PELEPASAN PIROKSIKAM DARI BASIS SEDIAAN *PATCH***

Kartika Sari S.T

Telah dilakukan penelitian pengaruh komposisi polimer hidroksipropil metilselulosa (HPMC) K15 dan etilselulosa (EC) N22 terhadap pelepasan piroksikam dari basis sediaan *patch*. Perbandingan HPMC K15 dan EC N22 sebagai basis yang digunakan adalah 1:9; 2:8; 3:7 sedangkan sebagai kontrol digunakan EC N22 sebagai basis. Total basis yang digunakan adalah 60% b/b dari berat sediaan. Komposisi bahan aktif dan bahan tambahan dibuat sama untuk setiap sediaan, yaitu piroksikam 5% b/b, metil akrilat 34% b/b, menthol 1% b/b dari berat sediaan, 2 g. Sediaan yang diperoleh masing-masing dievaluasi, yaitu meliputi organoleptis (bentuk, warna dan bau), keseragaman berat, *Moisture Content* (MC) dan pelepasan piroksikam. Data yang diperoleh dianalisis statistik dengan uji ANOVA *one way* dan dilanjutkan dengan uji HSD jika harga F hitung > F tabel.

Pembuatan sediaan *patch* diawali dengan mencampur HPMC K15 dan EC N22 dalam pelarut campuran metanol-kloroform (1:1), kemudian piroksikam dan menthol juga dilarutkan dalam pelarut yang sama. Campuran piroksikam dan menthol ditambahkan ke dalam campuran polimer, selanjutnya ditambah dengan metil akrilat. Sediaan dalam *plate disk* dikeringkan di lemari asam pada suhu kamar sampai berat konstan, kemudian dilakukan evaluasi.

Uji keseragaman berat dilakukan dengan menimbang masing-masing sampel setelah berat konstan. Didapatkan berat sediaan *patch* piroksikam masing-masing adalah untuk formula kontrol sebesar $1,3298 \pm 0,0184$ g; formula I sebesar $1,3974 \pm 0,0019$ g; formula II sebesar $1,3679 \pm 0,0203$ g; dan formula III sebesar $1,3440 \pm 0,0186$ g. Hasil uji keseragaman berat menunjukkan bahwa berat sediaan menurun mulai dari formula I, II, III dan yang terendah adalah formula kontrol.

Uji *Moisture Content* (MC) dilakukan dengan menimbang sediaan *patch* piroksikam yang sudah konstan kemudian disimpan dalam desikator pada temperatur kamar selama 24 jam. Pada uji *Moisture Content* (MC) diperoleh %MC untuk formula kontrol sebesar $3,46 \pm 0,15$ %; formula I sebesar $5,15 \pm 0,20$ %; formula II sebesar $4,38 \pm 0,20$ %; dan formula III sebesar $3,71 \pm 0,05$ %. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa pada derajat kepercayaan 95% ada perbedaan bermakna pada harga %MC minimal satu pasang data. Hasil uji HSD membuktikan bahwa ada perbedaan bermakna %MC antara formula kontrol dengan FI dan FII; FI dengan FII dan FIII; FII dengan FIII. Berdasarkan data hasil uji MC tersebut menunjukkan %MC menurun dari formula I, II, III dan yang terendah adalah formula kontrol.

Uji pelepasan sediaan *patch* piroksikam dilakukan dengan alat tipe dayung dan menggunakan media dapar pH 1,2 selama 6 jam. Fluks yang diperoleh untuk masing-masing sediaan adalah sebagai berikut untuk formula kontrol sebesar $0,99 \pm 0,05 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$; formula I sebesar $2,13 \pm 0,03 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$; formula II sebesar

5,51 ± 0,26µg/cm²/menit^{1/2}; dan formula III sebesar 9,23 ± 0,46µg/cm²/menit^{1/2}. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa pada derajat kepercayaan 95% ada perbedaan bermakna pada harga fluks minimal satu pasang data. Hasil uji HSD membuktikan bahwa ada perbedaan bermakna fluks antara keempat formula dimana harga fluks formula III > formula II > formula I > formula kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar konsentrasi HPMC K15 menyebabkan peningkatan fluks sediaan *patch* piroksikam. Formula dengan komposisi HPMC K15 dan EC N22, 3:7, menghasilkan pelepasan yang optimal karena formula tersebut menghasilkan fluks terbesar dan %MC terendah.



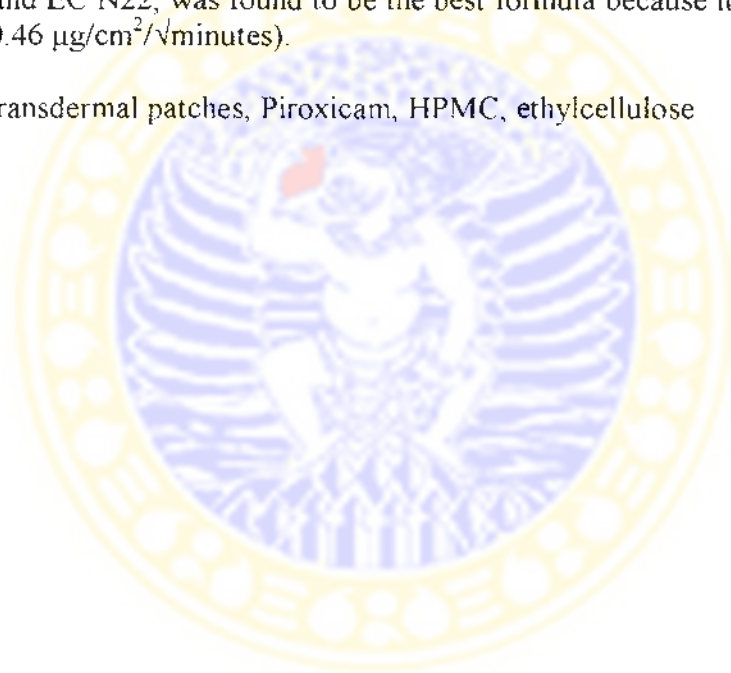
ABSTRACT

The Influence of Hydroxypropylmethyl Ethylcellulose (HPMC) K15 and Ethylcellulose (EC) N22 Ratio on Piroxicam Release From Patch's Base

In this study, matrix-type transdermal patches containing piroxicam were prepared using different ratio of hydroxypropylmethyl ethylcellulose (HPMC) K15 and ethylcellulose (EC) N22 by solvent evaporation technique. The ratio of HPMC K15 and EC N22 were 1:9; 2:8 and 3:7. A single base EC N22 was used as control. All of the prepared formula were subjected to physical studies (weight variation and moisture content) and *in vitro* release studies. The *in vitro* release studies were carried out with pH 1.2 buffer medium at 37 ± 0.5 °C, 50 rpm.

The result showed that the increase of HPMC K15 concentration in the patch's composition, caused increase of piroxicam flux. Formula with 3:7 ratio of HPMC K15 and EC N22, was found to be the best formula because it has the highest flux (9.23 ± 0.46 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\sqrt{\text{minutes}}$).

Key word : transdermal patches, Piroxicam, HPMC, ethylcellulose



DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	ii
RINGKASAN	iii
ABSTRACT	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan Tentang Sistem Pemberian Obat Transdermal	5
2.2 Tinjauan Tentang Kulit	8
2.2.1 Anatomi kulit	8
2.2.2 Fisiologi kulit	11
2.3 Tinjauan Tentang Piroksikam	13
2.4 Tinjauan Tentang Matrix Polimer	14
2.4.1 Tinjauan umum polimer	14
2.4.2 Tinjauan bahan matrix <i>patch</i>	15
2.5 Tinjauan Tentang Metil Akrilat	16
2.6 Tinjauan Tentang <i>Enhancer</i>	16
2.6.1 Tinjauan tentang menthol	17
2.7 Sistem Transpor Obat	18
2.8 Evaluasi Sediaan Transdermal Bentuk <i>Patch</i>	20
2.8.1 Uji fisik	20
2.8.2 Uji efektivitas	21
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	23
BAB IV METODE PENELITIAN	

4.1 Bahan	26
4.2 Alat	26
4.3 Tahapan Penelitian	26
4.3.1 Skema kerja	26
4.3.2 Identifikasi kualitatif piroksikam	27
4.3.3 Identifikasi kualitatif polimer	28
4.4 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam	29
4.4.1 Pembuatan larutan dapar pH 1,2	29
4.4.2 Pembuatan larutan baku induk piroksikam	29
4.4.3. Pembuatan larutan baku kerja piroksikam	28
4.4.4 Penentuan panjang gelombang maksimum	29
4.4.5 Pembuatan kurva baku	29
4.5. Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam	30
4.5.1 Formula	30
4.5.2 Cara pembuatan	30
4.5.3 Pengaruh bahan tambahan	30
4.6 Penentuan Karakteristik Fisik Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam	31
4.6.1 Pemeriksaan organoleptis sediaan	31
4.6.2 Uji keseragaman berat	32
4.6.3 Uji <i>moisture content</i> (MC)	32
4.7 Penentuan Uji Pelepasan Piroksikam dari Sediaan <i>Patch</i>	32
4.7.1 Pembuatan media disolusi	32
4.7.2 Uji pelepasan piroksikam dari sediaan <i>patch</i> pada suhu $37 \pm 0,5$ °C	32
4.7.3 Penentuan jumlah kumulatif piroksikam	33
4.7.4 Penentuan profil pelepasan piroksikam dari basis <i>patch</i>	33
4.7.5 Penentuan kecepatan pelepasan (fluks) piroksikam dari basis <i>patch</i>	33
4.8 Analisa Data	33
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1 Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam	34
5.2 Pemeriksaan Kualitatif Polimer	36

5.2.1 Etil selulosa (EC) N22	36
5.2.2 Hidroksi propil metil selulosa (HPMC) K15.....	37
5.3 Penentuan Kurva Baku Piroksikam Dalam Dapar pH 1.2.....	39
5.3.1 Hasil penentuan panjang gelombang maksimum.....	39
5.3.2 Hasil penentuan kurva baku piroksikam dalam dapar pH 1.2.....	40
5.4 Hasil PenentuanPengaruh Bahan Tambahan.....	41
5.5 Hasil Penentuan Karakteristik Fisik Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam.....	41
5.5.1 Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan	41
5.5.2 Hasil uji keseragaman berat.....	41
5.5.3 Hasil uji MC (<i>Moisture Content</i>).....	42
5.6 Hasil Pemeriksaan Pelepasan Piroksikam Dari Sediaan <i>Patch</i>	44
5.6.1 Profil pelepasan piroksikam	48
5.6.2 Hasil penentuan kecepatan pelepasan (fluks) dari sediaan <i>patch</i> piroksikam.....	49
BAB VI PEMBAHASAN	52
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	56
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	60

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II.1. Karakteristik Lapisan Kulit	11
IV.1. Formula Sediaan <i>Patch</i> piroksikam	30
V.1. Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam	34
V.2. Hasil pemeriksaan kualitatif EC N22	36
V.3. Hasil pemeriksaan kualitatif HPMC K15	37
V.4. Nilai serapan piroksikam dalam dapar pH 1,2 pada kadar 10,0 dan 20,0 µg/mL	39
V.5. Nilai serapan larutan baku kerja piroksikam berbagai konsentrasi dalam dapar pH 1,2 pada panjang gelombang (λ) maksimum 333 nm	40
V.6. Hasil penentuan pengaruh bahan tambahan	41
V.7. Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan <i>patch</i> piroksikam	41
V.8. Hasil uji keseragaman berat sediaan <i>patch</i> piroksikam	42
V.9. <i>Moisture Content</i> sediaan <i>patch</i> piroksikam	43
V.10. Hasil uji pelepasan piroksikam dari formula kontrol pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan media larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm	44
V.11. Hasil uji pelepasan piroksikam dari formula I pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan media larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm	45
V.12. Hasil uji pelepasan piroksikam dari formula II pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan media larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm	46
V.13. Hasil uji pelepasan piroksikam dari formula III pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan media larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm	47
V.14. Hasil pemeriksaan pelepasan piroksikam dari sediaan <i>patch</i>	48

V.15. Persamaan regresi linear hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari berbagai formula terhadap akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$).....	49
V.16. Nilai fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\sqrt{\text{menit}}$) sediaan <i>patch</i> piroksikam dari berbagai formula pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan media larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan kecepatan pengadukan 50rpm	50



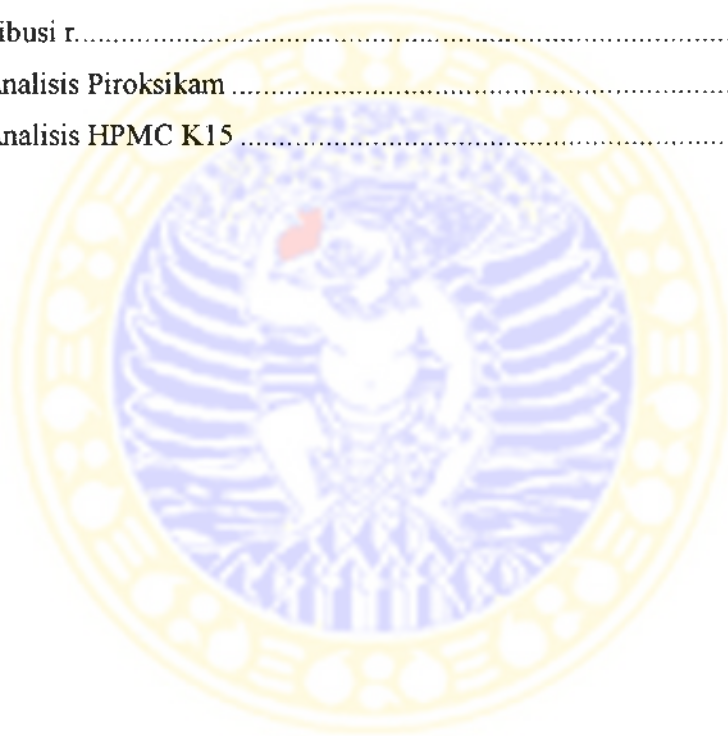
DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Komponen <i>patch</i>	5
2.2. Bentuk <i>patch</i> transdermal	6
2.3. Penampang melintang kulit	9
2.4. Struktur molekul piroksikam	13
2.5 Struktur etil selulosa	15
2.6 Struktur HPMC	16
2.7 Struktur metil akrilat	16
2.8 Struktur menthol	17
2.9 Skema pelepasan obat dari suatu matrix	19
2.10 Rangkaian alat uji pelepasan	22
3.1 Bagan kerangka konseptual	25
4.1 Skema kerja	27
4.2 Skema pembuatan <i>patch</i> piroksikam	31
5.1. Hasil pemeriksaan spektra infra merah piroksikam pustaka	35
5.2. Hasil pemeriksaan spektra infra merah piroksikam hasil penelitian	35
5.3. Profil spektra infra red dari Etilselulosa (EC) N22 pustaka	36
5.4. Profil spektra infra red dari Etilselulosa (EC) N22 hasil penelitian	37
5.5. Profil spektra infra red dari Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) K15 pustaka	38
5.6. Profil spektra infra red dari Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) K15 hasil penelitian	38
5.7. Kurva serapan piroksikam terhadap panjang gelombang larutan baku kerja 10,0 dan 20,0 µg/mL dalam dapar pH 1,2	39
5.8. Profil kurva baku piroksikam dalam dapar 1,2 pada panjang Gelombang 333 nm	40
5.9. Profil histogram keseragaman berat sediaan <i>patch</i> piroksikam pada Formula Kontrol, Formula I (HPMC:EC=1:9),	

Formula II (HPMC:EC=2:8), Formula III (HPMC:EC=3:7).....	42
5.10. Profil histogram % <i>Moisture Content</i> sediaan <i>patch</i> piroksikam pada Formula Kontrol, Formula I (HPMC:EC=1:9), Formula II (HPMC:EC=2:8), Formula III (HPMC:EC=3:7).....	43
5.11. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas dari sediaan <i>patch</i> ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) dari Formula Kontrol.....	45
5.12. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas dari sediaan <i>patch</i> ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) dari Formula I (HPMC:EC =1:9).....	46
5.13. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas dari sediaan <i>patch</i> ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) dari Formula II (HPMC:EC =2:8).....	47
5.14. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas dari sediaan <i>patch</i> ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) dari Formula I (HPMC:EC =3:7).....	48
5.15. Profil pelepasan piroksikam dari berbagai formula sediaan <i>patch</i> piroksikam	49
5.16. Histogram harga fluks sediaan <i>patch</i> piroksikam pada Formula Kontrol, Formula I (HPMC:EC=1:9), Formula II (HPMC:EC=2:8), Formula III (HPMC:EC=3:7).....	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Hasil Pemeriksaan Suhu Lebur Piroksikam Dengan <i>Differential Thermal Analysis (DTA)</i>	60
2 Hasil Perhitungan Uji MC (<i>Moisture Content</i>).....	61
3 Hasil Perhitungan Uji Pelepasan dari Sediaan Patch Piroksikam.....	62
4 Analisis Statistik %MC dan Fluks Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam.....	69
5 Tabel Distribusi F pada $\alpha = 0,05$	73
6 Tabel Distribusi r.....	74
7 Sertifikat Analisis Piroksikam	75
9 Sertifikat Analisis HPMC K15	78



BAB I

PENDAHULUAN

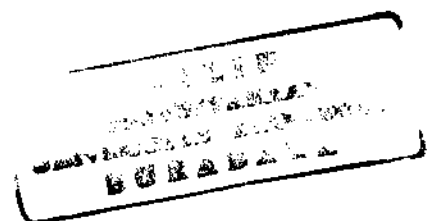
1.1 Latar Belakang

Piroksikam termasuk golongan *Non Steroid Antiinflammatory Drugs (NSAID)* yang digunakan sebagai analgesik dan antiinflamasi pada *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis* dan nyeri akut pada kelainan muskuloskeletal dan gout akut. Piroksikam cepat diserap oleh lambung dan usus halus bagian atas, serta konsentrasi puncak plasma 80% dicapai dalam waktu 1 jam. Piroksikam dimetabolisme secara ekstensif menjadi metabolit yang tidak aktif dan mengalami sirkulasi enterohepatik (Furst&Munster, 2001).

Sediaan piroksikam yang beredar di pasaran tersedia dalam berbagai rute pemakaian, antara lain peroral (tablet dan kapsul), per rektal (supositoria), dan parenteral (injeksi i.m). Sediaan piroksikam dengan rute peroral paling banyak digunakan oleh masyarakat, dapat menyebabkan efek samping pada saluran pencernaan yaitu ulkus peptikum dan pendarahan. Efek samping yang ditimbulkan terjadi 20% dari pemakai dan hal ini 9,5 kali lebih tinggi dibandingkan NSAID yang lain (Furst&Munster, 2001).

Salah satu alternatif untuk mengatasi efek samping dan metabolisme ekstensif dari piroksikam adalah dengan cara penghantaran obat secara transdermal misalnya dengan pemberian bentuk *patch*. Pada bentuk *patch* jumlah dosis yang diperlukan akan lebih kecil jika dibandingkan dengan pemberian oral. Apabila terjadi efek toksik pada penghantaran obat secara transdermal maka penghentian pemberian obat dapat dilakukan dengan melepas *patch*. Dosis piroksikam untuk sediaan *patch* adalah 0,5%-5% dari berat matriks secara keseluruhan (Okuyama et al., 1997).

Tipe *patch* ada 3 macam yaitu *two-layer band aid like*, *monolithic matrix device* dan *reservoir system* (Baker,1989). Perbedaan dari ketiga jenis *patch* tersebut terletak pada komponen penyusunnya dan penentu pelepasan obat. Secara umum



komponen penyusun dari *patch* adalah polimer matrix atau membran, obat, *enhancer* dan bahan tambahan lain seperti *adhesive* dan *backing membran* (Chopda, 2006).

Pada *patch* tipe matrix, obat didispersikan ke dalam matrix sehingga pelepasan obat dikontrol oleh matrix. Kemampuan pelepasan obat dari matrix merupakan salah satu hal yang sangat mempengaruhi keberhasilan suatu *patch* karena partikel obat pertama-tama harus terlarut sehingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati matrix, baru setelah itu obat dapat berpenetrasi melewati barrier kulit (Ansel, 1989). Keuntungan dari *patch* tipe matrix selain pelepasannya yang terkontrol adalah pembuatannya yang relatif lebih mudah dibandingkan tipe *reservoir system*.

Sebagai matrix digunakan polimer dalam bentuk campuran. Polimer ada dua jenis yaitu polimer yang hidrofilik seperti hidroksi propil metil selulosa, hidroksipropilselulosa, polietilenglikol, povidone, karboksimetil selulosa natrium, dan polimer yang hidrofobik seperti etil selulosa. Etil selulosa sering dikombinasi dengan polimer yang hidrofilik untuk memberikan pelepasan yang terkendali dari sediaan tablet. Salah satu polimer hidrofilik yang dapat digunakan sebagai kombinasi dengan etil selulosa adalah hidroksi propil metil selulosa (HPMC). Penggunaan polimer hidrofobik saja, seperti etil selulosa, akan membentuk barrier kuat sehingga terjadi jebakan bahan aktif dalam sediaan sehingga bahan aktif tidak dapat dilepaskan. Begitu juga jika hanya digunakan polimer hidrofilik saja maka polimer akan larut sehingga tidak ada barrier penahan pelepasan obat. Untuk memperbaiki masalah tersebut, maka digunakan polimer dalam bentuk campuran. Polimer hidrofobik sebagai barrier penahan sedangkan polimer hidrofilik akan membentuk pori untuk membantu pelepasan obat (Utami, 2006).

Salah satu penelitian yang pernah dilakukan untuk mempelajari efek dari kombinasi polimer HPMC dan etil selulosa pada pembuatan sediaan *patch* adalah dengan menggunakan bahan obat timolol maleate dengan perbandingan 1:9, 2:8, 3:7. Pada perbandingan 2:8 menghasilkan *patch* dengan mutu fisik terbaik, kemudian

dilakukan uji pelepasan yang menghasilkan pelepasan sebesar $0,987 \pm 0,20\%$ obat/cm² selama 4 jam (Swarnlata, 2006).

Untuk menjamin dan meningkatkan jumlah obat agar obat dapat berpenetrasi ke dalam kulit digunakan *enhancer*. Mekanisme kerja *enhancer* adalah dengan menyebabkan perubahan *reversible* pada *stratum corneum*, meningkatkan aktivitas termodinamika sebagai kosolven, meningkatkan koefisien partisi obat, meningkatkan difusi obat atau meningkatkan kadar obat pada *stratum corneum*. Beberapa *enhancer* yang sering digunakan adalah asam oleat, menthol, propilenglikol, surfaktan dan minyak tumbuhan (Barry, 2003).

Menthol merupakan salah satu *enhancer* dari golongan terpena dan telah banyak digunakan untuk permeasi *in vitro* dari morphine hydrochloride, imipramine hydrochloride dan hydrocortisone pada kulit tikus. Mekanisme terpena sebagai *enhancer* adalah dengan memodifikasi pelarut alami pada *stratum corneum*, meningkatkan partisi obat ke dalam jaringan (Barry, 2003).

Evaluasi yang dilakukan pada pembuatan sediaan *patch* adalah uji fisik yang meliputi uji *moisture content* (MC), *moisture up take*, *thickness*, *weight variation flatness*, dan daya rekat. Uji efektivitas untuk sediaan *patch* dapat dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo*. Uji *in vitro* meliputi uji pelepasan dan uji penetrasi.

Pada penelitian ini akan dibuat *patch* tipe matrix dengan bahan aktif piroksikam dengan kadar 5% b/b. Sebagai *enhancer* digunakan menthol dengan kadar 1% sedangkan basis yang digunakan adalah campuran HPMC K15 dan etilselulosa N22 dengan berbagai perbandingan yaitu 1:9, 2:8, 3:7 yang dibuat dengan *solvent evaporation*.

Evaluasi yang akan dilakukan dalam penelitian ini meliputi uji keseragaman berat, uji MC, dan uji pelepasan piroksikam dari matrix. Uji pelepasan dilakukan dengan menggunakan alat dan perlengkapan yang sesuai dengan *The United State Pharmacopoeia 25*. Sebagai media digunakan larutan dapar pH 1,2 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan perputaran dayung 50 rpm.

1.2 Rumusan Masalah

- (1) Bagaimana pengaruh komposisi polimer HPMC K15 dan EC N22 dengan perbandingan 1:9, 2:8, 3:7 sebagai basis terhadap laju pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* yang mengandung piroksikam 5% b/b.
- (2) Pada komposisi berapa polimer kombinasi HPMC K15 dan EC N22 pada sediaan *patch* piroksikam 5 % b/b menghasilkan pelepasan yang optimal.

1.3 Tujuan Penelitian

- (1) Menentukan pengaruh komposisi polimer HPMC K15 dan EC N22 dengan perbandingan 1:9, 2:8, 3:7 sebagai basis terhadap laju pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* yang mengandung piroksikam 5% b/b.
- (2) Menentukan komposisi polimer kombinasi HPMC K15 dan EC N22 pada sediaan *patch* piroksikam 5 % b/b yang menghasilkan pelepasan yang optimal.

1.4 Manfaat Penelitian

Pada akhir penelitian ini diharapkan akan diperoleh suatu data ilmiah mengenai perbandingan polimer kombinasi HPMC K15 dan EC N22 yang mampu meningkatkan laju pelepasan piroksikam (5% b/b) dari sediaan *patch* sehingga dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formulasi *patch* piroksikam.

BAB II

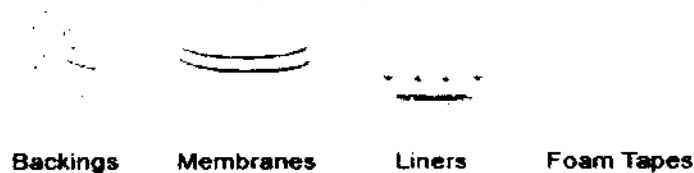
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Sistem Pemberian Obat Transdermal

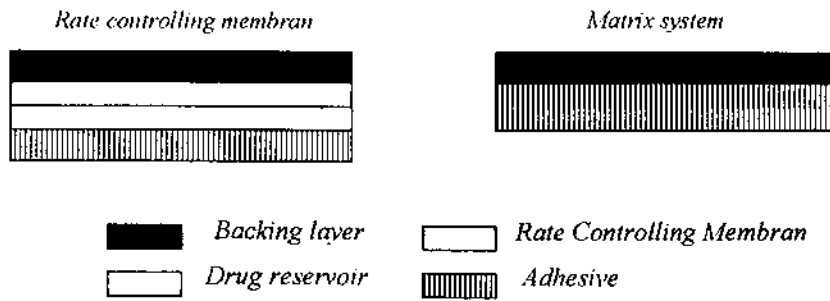
Sistem pemberian obat secara transdermal adalah penyampaian obat secara topikal dalam bentuk *patch* yang menghantarkan obat ke aliran darah secara terkontrol (Chopda, 2006). Ada dua tipe dasar pada sistem penyampaian obat secara transdermal (1) yang dapat mengatur laju obat untuk diberikan pada kulit dan (2) yang dapat memungkinkan kulit untuk mengatur absorpsi obat.

Tidak semua bahan obat dapat diberikan secara transdermal, karena karakteristik suatu obat yang ideal untuk pemberian melalui *gastrointestinal tract* tidak selalu sama dengan pemberian secara transdermal (Guy, 2003). Bahan obat yang dapat diberikan secara transdermal adalah bahan obat dengan dosis pemberian yang kecil, bersifat non ionik, tidak toksik, mempunyai ukuran molekul yang kecil, dan tidak menyebabkan iritasi kulit pada pemakaian topikal (Ansel, 1989).

Komponen dari sistem pemberian obat secara transdermal terdiri dari polimer matrix, obat, *enhancer* dan eksipien lain seperti *adhesive* dan *backing membran* (Chopda, 2006). Komponen *patch* dapat dilihat pada gambar 2.1. Sedangkan contoh bentuk sediaan *patch* dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.1. Komponen *patch*



Ada dua prinsip pembuatan yang dominan dalam sistem *patch* yaitu *membrane controlled system* dan *matrix system*.

(1) *Membrane controlled system*

Sistem ini secara umum terdiri dari tiga komponen utama yaitu suatu *reservoir*, *rate controlling membrane* dan lapisan adhesif yang melekat pada kulit. Obat di dalam daerah reservoir tersebut harus dapat berdifusi melewati membran. Bahan aktif di dalam reservoir dapat didispersikan dalam bentuk suspensi, liquid, ataupun gel (Florence dan Attwood, 1988).

(2) Sistem matriks

Pada sistem ini, dispersi obat di dalam reservoir digantikan oleh adhesif. Obat dan bahan-bahan tambahan, seperti polimer, *enhancer*, diformulasikan menjadi satu ke dalam larutan adhesif, yang kemudian pelarutnya diuapkan untuk membentuk film matriks. Selanjutnya film matriks dan adhesif tersebut ditempelkan pada *backing film*. Komponen utama dari sistem matriks yaitu bahan adhesif dan *backing*. Keuntungan dari sistem matriks yaitu akan membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan serta proses pembuatan yang mudah, cepat dan murah (Venkrataman *et al.*, 2000).

Keuntungan sistem pemberian transdermal adalah :

- (1) Menghindari kesulitan absorpsi obat di saluran cerna yang disebabkan oleh pH saluran cerna, aktifitas enzimatik, interaksi obat dengan makanan, minuman atau pemberian obat secara oral lainnya.
- (2) Menggantikan pemberian obat secara oral bila rute tersebut tidak dapat digunakan karena pasien muntah dan diare.
- (3) Menghindari *first pass effect*, yaitu pelepasan pertama suatu bahan obat melalui sistemik dari sirkulasi portal, yang menyertai absorpsi pada saluran cerna (dengan cara demikian mungkin menghindari obat nonaktif oleh saluran cerna dan enzim-enzim dalam hati).
- (4) Menghindari resiko dan ketidaksesuaian terapi secara parenteral dan variabel absorpsi dan metabolisme yang berhubungan dengan terapi secara oral.

- (5) Menyediakan kemampuan untuk terapi sehari-hari dengan pemakaian tunggal, dengan demikian akan memperbaiki keadaan pasien pada pemakaian bentuk-bentuk sediaan lainnya yang memerlukan penggunaan dosis yang lebih sering.
- (6) Memperpanjang aktivitas obat yang mempunyai waktu paruh pendek melalui penyimpanan obat yang ada pada sistem pemberian teraupetik dan sifat pengaturan dan pelepasan yang terkendali
- (7) Menyediakan kemampuan menghentikan efek obat secara cepat (apabila diperlukan secara klinik dengan cara melepaskan pemakaian obat dari permukaan kulit).
- (8) Menyediakan kemudahan identifikasi secara cepat tentang pengobatan dalam keadaan darurat (misal tidak sadar, pasien koma) (Ansel,1989).

Kekurangan sistem pemberian transdermal adalah sebagai berikut :

- (1) Cara pemberian melalui kulit tidak sesuai untuk obat-obat yang menimbulkan iritasi atau peka pada kulit.
- (2) Hanya obat-obat yang relatif mempunyai potensi yang sesuai disampaikan melalui kulit oleh karena sifat impermeabel kulit, sehingga obat yang dapat masuk menembus kulit terbatas.
- (3) Kesukaran teknis sehubungan dengan sistem pelekatan pada tipe kulit dan berbagai kondisi lingkungan yang berbeda.

2.2 Tinjauan Tentang Kulit

2.2.1 Anatomi kulit

Kulit merupakan organ tubuh manusia yang luasnya paling besar dan tersebar hampir diseluruh tubuh. Kulit memiliki ketebalan 0.05-1 mm yang bagian luarnya lebih tebal dibandingkan dengan bagian dalam dan bagian tertutupnya.

Kulit terbentuk oleh tiga lapisan, yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis dan lapisan subkutis. Masing-masing lapisan tersusun oleh bermacam-macam jaringan dan sel (Primadiati, 2001). Penampang anatomi kulit dan apendiks dapat dilihat pada gambar 2.4.

(1) Lapisan epidermis

Lapisan epidermis terbentuk dari sel *stratified keratinized epithelium* yang terdiri dari lima lapisan yaitu *stratum germinativum*, *stratum mukosum*, *stratum granulosum*, *stratum lusidum* dan *stratum corneum*.

a) *Stratum corneum*

Stratum corneum terdiri dari 25-30 lapis yang terbentuk oleh sel mati berisi keratin atau sel tanduk yang bertukar setiap 28 hari, berfungsi sebagai penahan cahaya, kuman, panas dan zat kimia. Pada lapisan ini terjadi keratinisasi, yaitu proses pengerasan kulit, tertumpuknya sel keratin, yang dimulai dari *stratum granulosum* dimana sel tersebut bergerak dari lapisan yang dibawahnya. Proses keratinisasi sangat dipengaruhi oleh faktor umur, kondisi kesehatan, sinar matahari dan makanan. Konsumsi makanan yang kekurangan protein, vitamin dan air akan mempercepat terjadinya proses keratinisasi. Keratin dihasilkan dari sel keratinosit yang terdapat pada lapisan epidermis, kuku dan rambut (Primadiati, 2001).



Gambar 2.3. Penampang melintang kulit

b) *Stratum lucidum*

Stratum lucidum terdiri atas dari sel lemak jernih berisi pelembab dan berperan dalam proses penuaan kulit, sedikit lebih tebal pada telapak kaki dan tangan (Primadiati, 2001). Lapisan kulit ini memiliki tingkat keasaman yang tinggi. Fungsi lapisan ini pada proses keratinisasi tidaklah jelas (Harry, 1973).

c) *Stratum granulosum*

Stratum granulosum terdiri dari 4-5 lapis sel-sel gepeng dengan inti yang terletak di tengah. Pada bagian sitoplasma terdapat granula-granula basofilik kasar yang dinamakan granula keratohialin. Sel-sel pada lapisan *stratum granulosum* ini terbentuk oleh sel spindel dan granula keratohialin (Primadiati, 2001).

d) *Stratum mukosum*

Stratum mukosum terdiri dari 8-10 lapis yang terbentuk polygonal atau sedikit gepeng. Sel-sel tersebut diikat satu dengan yang lainnya oleh protoplasma. Dengan inti di tengah dan sitoplasma dengan tonjolan-tonjolan yang berisi berkas-berkas filamen yang disebut tonobril (Primadiati, 2001).

e) *Stratum germinativum (stratum basale)*

Stratum germinativum terbentuk oleh sel kolumnar dan berfungsi mengangkut makanan dari pembuluh darah dan limfe. Diantara sel-sel pada *stratum germinativum* terdapat sel melanosit. Penetrasi sinar matahari ke dalam dermis kemudian mempengaruhi enzim tirosin untuk mengaktifkan melanosit agar menghasilkan melanin yang berfungsi melindungi kulit dari paparan sinar matahari (Primadiati, 2001).

(2) Lapisan dermis

Lapisan dermis berfungsi sebagai penghantar makanan melalui pembuluh kapiler dan pembuluh limfe. Jaringan ikatnya terdiri dari serabut kolagen, serabut elastin, serabut fibrous berwarna putih dan serabut kuning elastin. Serabut kolagen terdapat pada lapisan retikular berfungsi untuk menjaga

kelenturan dan kekencangan kulit. Serabut elastin berfungsi menjaga kekuatan dan ketahanan kulit (Primadiati, 2001).

(3) Lapisan subkutis

Lapisan ini merupakan kelanjutan dermis, terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak didalamnya. Sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti terdesak ke pinggir karena sitoplasma lemak yang bertambah. Sel-sel ini membentuk kelompok yang dipisahkan satu dan lainnya oleh trabekula yang fibrosa (Wasitaatmadja, 1997).

Selain ketiga lapisan tersebut di atas, pada kulit juga terdapat pelengkap kulit (*skin appendages*) yaitu rambut dan kelenjar kulit. Kelenjar kulit ada dua macam yaitu kelenjar palit atau kelenjar sebaceous (*glandula sebacea*) dan kelenjar keringat (*glandula sudorifer*). Kelenjar keringat terdiri dari kelenjar ekrin dan aprokin (Primadiati, 2001 ; Pearce, 1999).

Tabel II.1 Karakteristik lapisan kulit (Katz, 1973)

	Epidermis	Dermis	Subkutan
Fungsi	Pelindung	Penunjang	Isolator & pengabsorpsi
Komponen terbesar	Keratin	Kolagen	Lemak
pH	4.5-6.5	7.1-7.3	-
Tebal	0.2 mm	3-5 mm	Bervariasi
Kandungan air	10-25 %	60-70 %	-
Pembuluh darah	-	Banyak	Beberapa
Kelenjar sekret	-	Keringat, sebacea	-

2.2.2 Fisiologi kulit

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

(1) Kulit sebagai pelindung

Kulit melindungi bagian dalam tubuh manusia dari gangguan fisik dan mekanik. Gangguan ini ditanggulangi dengan adanya bantuan lemak subkutis,

tebalnya lapisan kulit dan serabut penunjang yang berfungsi sebagai pelindung bagian tubuh (Wasiaatmadja, 1997)

(2) Fungsi absorpsi

Kulit yang sehat tidak mudah menyerap air. Larutan, maupun benda padat. Kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh tebal tipisnya kulit, hidrasi, kelembapan udara, metabolisme dan jenis venikulum zat yang menempel di kulit. Penyerapan dapat melalui celah antar sel, saluran kelenjar atau saluran kelenjar rambut (Wasiaatmadja, 1997).

(3) Penerima rangsang

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

(4) Fungsi ekskresi

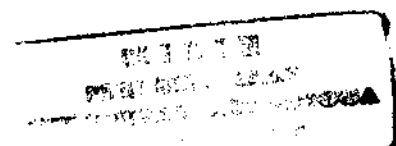
Kulit berfungsi sebagai organ pembuang kotoran, keringat yang mengandung zat-zat yang tidak berguna atau sisa metabolisme dalam tubuh, misalnya natrium klorida, urea, asam urat, ammonia dan sedikit lemak (Primadiati, 2001).

(5) Pengaturan suhu

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

(6) Pensintesa (pembentuk vitamin D)

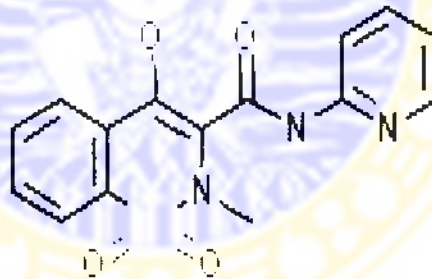
Kulit dapat membentuk vitamin D dengan bahan baku 7-dihidroksi kolesterol dengan bantuan sinar matahari, namun produksi ini masih lebih rendah dari kebutuhan tubuh akan vitamin D sehingga diperlukan tambahan vitamin D dari luar melalui makanan (Wasiaatmadja, 1999).



Lapisan epidermis kulit orang dewasa mempunyai tiga jenis sel utama yaitu keratinosit, melanosit dan *sel langerhans*. Keratinisasi 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 selalu dapat melaksanakan fungsinya secara baik (Wasiaatmadja, 1997).

2.3 Tinjauan Tentang Piroksikam (Lund, 1994)

Piroksikam mempunyai nama kimia 4-Hidroksi-2-metil-N-2-piridil-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamida 1,1-dioksida, dengan rumus empirik $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ dan bobot molekul 331,35. Senyawa ini merupakan serbuk yang berwarna putih atau coklat terang atau kuning terang, tidak berbau dan bentuk monohidratnya berwarna kuning. Jarak leburnya adalah 198° - 200° C. Struktur molekul dari piroksikam adalah :



Gambar 2.4. Struktur molekul piroksikam

Piroksikam sangat sukar larut dalam air, dalam asam encer dan sebagian besar pelarut organik, sukar larut dalam etanol dan dalam larutan alkali mengandung air. pKa piroksikam adalah 6,3 dalam larutan jenuh dioxan dan air 2:1. Piroksikam dapat berada pada dua bentuk polimorf, stabil pada suhu 20° C dan 40° C selama dua tahun jika disimpan dalam wadah gelap.

Piroksikam digunakan dalam sediaan oral dengan dosis 10 mg dan 20 mg sehari, sediaan topikal dengan dosis 0,5% dan sediaan injeksi 20 mg/mL. Bentuk sediaan piroksikam dalam perdagangan adalah kapsul, tablet, suppositoria, gel dan injeksi i.m.

Piroksikam termasuk golongan *Non Steroid Antiinflammatory Drugs* (NSAID) yang digunakan sebagai analgesik dan antiinflamasi pada *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis* dan nyeri akut pada kelainan muskuloskeletal dan gout akut.

Piroksikam mempunyai efek samping terutama pada saluran pencernaan yaitu menyebabkan ulkus peptikum dan pendarahan.

2.4 Tinjauan Tentang Matrix Polimer

2.4.1 Tinjauan umum polimer

Polimer adalah substansi dengan berat molekul tinggi yang terbuat dari beberapa unit monomer melalui proses polimerisasi. Polimer dapat dibedakan menjadi dua yaitu polimer yang larut dalam air seperti hidroksi propil metil selulosa dan hidroksipropil selulosa, polietilenglikol, povidone dan karboksimetil selulosa natrium, dan polimer yang tidak larut dalam air seperti etil selulosa.

(1) Polimer yang larut air

Kelarutan dari polimer yang larut air tergantung dari berat molekul : semakin besar molekul, semakin besar kekuatan antar rantai monomer. Polimer yang larut air mempunyai kemampuan untuk mengembang dan membentuk konsistensi yang menyerupai gel. Bila hal ini terjadi, maka gel memberi suatu rintangan alami untuk terjadinya difusi obat.

(2) Polimer yang tidak larut air

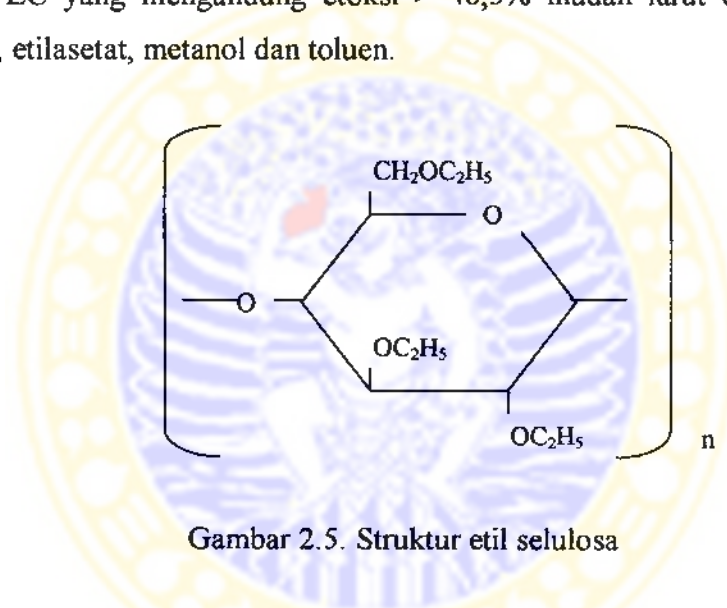
Permeabilitas dari polimer hidrofobik dipengaruhi oleh perbandingan bentuk kristal dan bentuk amorf dari polimer. Bentuk kristal merupakan barrier bagi pergerakan dari molekul. Semakin besar bentuk kristal maka pergerakan molekul akan semakin lambat.

2.4.2 Tinjauan Bahan Matrix Patch

2.4.2.1 Etil selulosa (EC) (Kibbe, 2000)

Etil selulosa (EC) adalah sebuah etil eter dari selulosa yang merupakan polimer rantai panjang dari unit β -anhidroglikosa yang digabungkan bersama ikatan asetal. Etil selulosa banyak digunakan pada formulasi sediaan farmasi baik oral maupun topikal.

Etil selulosa bersifat praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air. EC yang memiliki gugus etoksi < 46,5% mudah larut dalam kloroform, metilasetat dan tetrahidrofuran dan campuran dari hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%). Sedangkan EC yang mengandung etoksi > 46,5% mudah larut dalam kloroform, etanol 95%, etilasetat, metanol dan toluen.

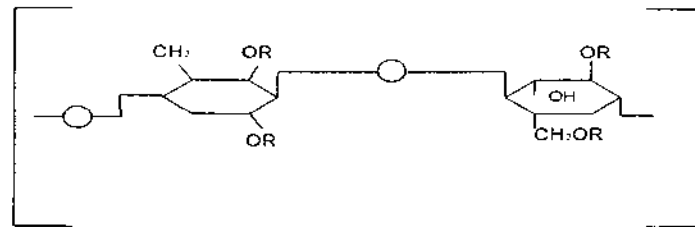


Gambar 2.5. Struktur etil selulosa

2.4.2.2 Hidroksi propil metil selulosa (HPMC) (Kibbe, 2000)

HPMC adalah suatu propilen glikol eter dari metil selulosa berupa serbuk granul atau fibrus berwarna putih – krem, tidak berbau dan tidak berasa, dalam air dingin membentuk larutan koloidal yang viskus, tidak larut dalam air panas, praktis tidak larut dalam etanol 95% dan eter, larut dalam campuran etanol dan diklorometan, campuran metanol dan diklorometan dan campuran air dan alkohol.

HPMC merupakan polimer turunan selulosa yang dapat meningkatkan hidrofilisasi dari kristal obat, mempunyai kemampuan tinggi untuk membentuk larutan padat dengan beberapa macam obat yang kelarutannya rendah dalam air.

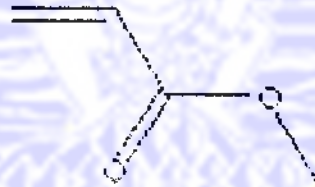


Gambar 2.6. Struktur HPMC dengan R adalah H, CH₃, atau [CH₃CH(OH)CH₂]

2.5 Tinjauan Tentang Metil Akrilat

Metil akrilat mempunyai nama lain asam akrilat, metil ester, 2-asam propenoat, asam propenoat. Mempunyai bobot molekul 86,09. Merupakan cairan jernih, sukar larut dalam air (52g/L), larut dalam alkohol dan eter, dan mudah menguap.

Asam akrilat adalah asam karboksilat tak jenuh yang sederhana, mempunyai ikatan rangkap dan grup karboksil pada salah satu molekul C₃ pada formula CH₂=CHCOOH. Asam akrilat banyak digunakan untuk adesif, flokulan, *coating*, dan *super absorbent polymer* (US Department of Labor, 2006).



Gambar 2.7. Struktur metil akrilat

2.6 Tinjauan Tentang *Enhancer*

Enhancer adalah bahan kimia yang berinteraksi dengan konstituen kulit untuk meningkatkan flux obat (Barry, 2003).

Syarat *enhancer* yang boleh digunakan pada formulasi sediaan topikal adalah (Barry, 1983):

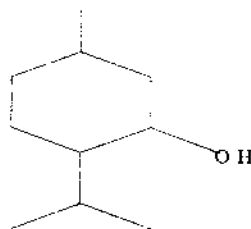
- (1) Tidak toksik, tidak menyebabkan iritasi dan alergi.
- (2) *Onset of action* dalam meningkatkan penetrasi obat cepat, durasi efeknya dapat diprediksi dan reproduibel.

- (3) Tidak memiliki efek farmakologis dan tidak berinteraksi dengan reseptor pada kulit
- (4) Saat *enhancer* dibersihkan dari kulit, jaringan kulit harus dapat kembali seperti semula dengan fungsi sawar yang normal.
- (5) Ketika menggunakan *enhancer*, cairan tubuh, elektrolit atau bahan-bahan endogen tidak boleh hilang dari tubuh.
- (6) Kompatibel secara fisika dan kimia dengan bahan obat dan bahan-bahan penunjang lainnya.
- (7) *Enhancer* mudah menyebar di kulit dan aseptabel.
- (8) Tidak berbau, tidak berasa, tidak berwarna, aseptabel secara kosmetika, dan murah.

2.6.1 Tinjauan tentang menthol

Menthol banyak digunakan dalam sediaan farmasi sebagai *flavoring agent*, pemberi sensasi dingin, dan juga sebagai *enhancer*. Menthol termasuk golongan terpena. Mekanisme kerja terpena sebagai *enhancer* adalah dengan memodifikasi pelarut alami pada *stratum korneum*, meningkatkan partisi obat ke dalam jaringan (Barry, 2003).

Menthol sangat mudah larut dalam etanol (95%), kloroform, dan eter. Sedikit sukar larut dalam gliserin dan praktis tidak larut dalam air (Kibbe, 2000). Menthol sebesar 1 % telah terbukti dapat meningkatkan absorpsi perkutan dari ketoprofen (Obata *et al.*, 1999).



Gambar 2.8. Struktur Menthol (Kibbe, 2000)

2.7 Sistem Transpor Obat

Transpor obat merupakan proses transfer massa dengan suatu gerakan acak yang terjadi oleh karena pengaruh perbedaan konsentrasi. Gerakan molekul melewati suatu barrier dengan suatu proses difusi. Proses transpor terjadi melalui berbagai mekanisme, antara lain permeasi molekuler melalui barrier non porus dan transpor melalui pori. Pada permeasi melalui barrier non porus molekul senyawa harus terlarut dahulu ke dalam barrier sebelum dapat menembusnya. Sedangkan pada proses transpor melalui pori, kecepatan transpor ditentukan oleh ukuran relatif molekul yang berpenetrasi dan diameter pori.

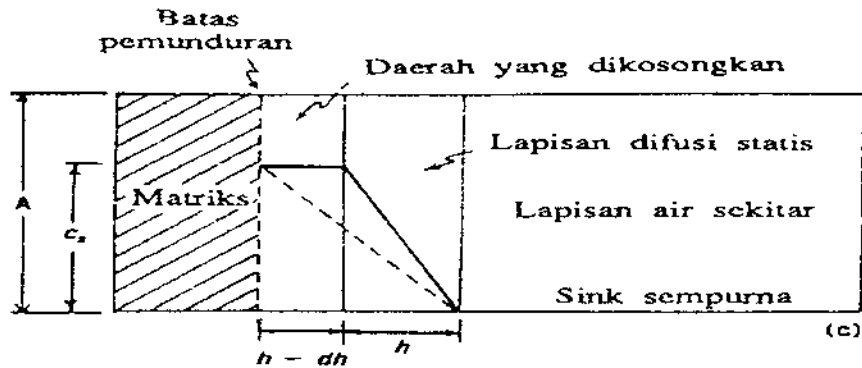
Secara umum mekanisme transpor obat dari bentuk sediaan terjadi dalam dua tahap. Tahap pertama adalah pelepasan obat dari pembawa, tahap kedua adalah penetrasinya melalui barrier. Proses transpor terutama terjadi secara difusi pasif yaitu proses transpor yang terjadi karena adanya gradien konsentrasi

Proses transpor obat melalui barrier didasari oleh hukum Fick I, yaitu jumlah molekul senyawa yang melewati setiap unit barrier dalam setiap satuan waktu dinyatakan sebagai Fluks (J). Faktor-faktor yang mempengaruhi fluks adalah jumlah senyawa yang dapat melewati barrier, luas permukaan barrier dan waktu.

Proses pelepasan obat secara *in vitro* dapat dijelaskan berdasarkan *Moving Boundary Theory* yang telah dikemukakan oleh Higuchi. Teori tersebut menunjukkan bahwa pelepasan senyawa dari suatu matriks homogen dan senyawa diasumsikan terlarut dalam matriks. Pada permukaan matriks terdapat lapisan pembatas dan daerah pengosongan, lapisan pembatas akan menyusut dan daerah pengosongan semakin melebar selama proses difusi berlangsung (Higuchi, 1962), seperti terlihat pada gambar 2.5

Jumlah senyawa yang dapat dilepas tiap unit luas pada waktu tertentu dapat dinyatakan dengan persamaan :

$$\frac{dQ}{dt} = \sqrt{\frac{Ct.D.S_b}{2t}} \quad (1)$$



Gambar 2.9. Skema pelepasan obat dari suatu matriks untuk menggambarkan pelepasan obat dari basis semipadat yang diasumsikan sebagai matriks yang homogen.

Selanjutnya pada kondisi sink $S_b \ll C_1$, sehingga Q dapat dinyatakan sebagai :

$$Q = (2C_1 D S_b)^{1/2} \cdot t^{1/2} \quad (2)$$

dengan

- Q = jumlah senyawa yang lepas tiap unit luas pada waktu tertentu
- C_1 = jumlah total konsentrasi senyawa per unit volume baik yang larut maupun tidak larut dalam matriks
- D = koefisien difusi senyawa dalam matriks
- S_b = kelarutan senyawa dalam matriks
- t = waktu

Persamaan tersebut menunjukkan bahwa obat yang dilepas sebanding dengan $Ct^{1/2}$, yaitu jumlah total obat dalam setiap unit matriks dan kelarutan senyawa dalam matriks (S_b) (Martin dkk, 1983). Laju pelepasan dQ/dt dapat digambarkan dengan membuat kurva hubungan antara Q (jumlah obat yang lepas persatuan luas) dan \sqrt{t} (waktu). *Slope* yang diperoleh merupakan fluks pelepasan yang menunjukkan banyaknya obat lepas tiap satuan luas pada waktu tertentu. Dari persamaan menunjukkan bahwa jumlah obat yang terlepas adalah sebanding dengan Ct (jumlah obat total dalam satuan matriks). Laju pelepasan dQ/dt dapat diubah dengan meningkatkan dan menurunkan S_b (kelarutan obat) (Martin, 1993).

2.8 Evaluasi Sediaan Transdermal Bentuk *Patch*

Suatu sediaan farmasi harus memenuhi kriteria aman, efektif, dan *acceptable*. Karena itu perlu dilakukan beberapa uji evaluasi. Pada sediaan transdermal dilakukan 2 macam uji yaitu: uji fisik dan uji efektifitas

2.8.1 Uji fisik

Uji fisik pada sediaan *patch* tipe matriks yang dilakukan adalah:

(1) *Thickness*

Uji ini dilakukan untuk menjamin keseragaman tebal dari tiap sediaan, diukur dengan menggunakan mikrometer, *Thickness Gauge (Mitutoyo, Japan)*, (Rao, 2000).

(2) *Weight Variation*

Uji ini dilakukan untuk menjamin keseragaman berat tiap sediaan. Sediaan *patch* diambil secara acak dari tiap batch sebanyak 6 buah. Masing-masing sediaan ditimbang dan dilihat variasi bobotnya (Mutalik dan Udupa, 2004).

(3) *Moisture Content (MC)*

Salah satu ciri sediaan *patch* adalah mengandung sedikit air sehingga dilakukan uji MC untuk mengetahui seberapa besar kandungan air pada sediaan *patch*. Selain menurunkan nilai aseptabel juga dapat menurunkan efektivitas dari sediaan *patch*. Uji ini dilakukan dengan cara menyimpan sediaan *patch* yang telah ditimbang di dalam desikator yang mengandung silika pada suhu ruang selama 24 jam (Mukherjee *et al.*, 2005).

(4) *Moisture Uptake*.

Moisture Uptake dilakukan pada sediaan transdermal *patch* untuk mengetahui seberapa besar jumlah air yang diserap oleh sediaan. Uji ini dilakukan dengan menempatkan sediaan *patch* yang telah ditimbang dalam desikator pada suhu ruang selama 24 jam. Selanjutnya sediaan *patch* tersebut dipaparkan dalam 84 % *relative humidity* menggunakan larutan jenuh dari KCl dalam desikator hingga berat konstan tercapai. (Mukherjee *et al.*, 2005).

(5) *Flatness*

Uji ini dilakukan untuk menjamin tingkat kerataan dari sediaan. Karena dengan tingkat kerataan yang tinggi maka akan didapat efektifitas yang diharapkan. Uji dilakukan dengan memotong sediaan *patch* yang telah jadi. Panjang dari tiap potongan diukur dengan persen konstiksi. Jika persentase konstiksi adalah 0 % berarti sediaan *patch* tersebut 100 % rata. (Mukherjee *et al.*, 2005).

(6) Uji homogenitas matriks

Distribusi bahan aktif pada matriks diharapkan homogen agar pelepasan yang terjadi bisa sama inter dan antar sediaan. Uji dilakukan menggunakan metode *scanning electron microscopy* (SEM).

2.8.2 Uji efektifitas

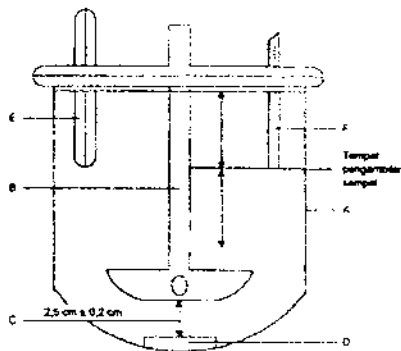
2.8.2.1 Uji *in vitro*

Uji *in vitro* pada sediaan *patch* tipe matriks dapat dilakukan dengan 2 cara sebagai berikut :

(1) Uji pelepasan

Uji pelepasan dilakukan supaya dapat mengetahui jumlah obat yang terlepas dari basis. Agar terjadi laju pelepasan konstan, konsentrasi obat di permukaan stratum korneum diharapkan lebih besar dari pada konsentrasi di tubuh. Studi pelepasan dilakukan menggunakan aparatus tipe dayung USP. Studi dilakukan pada suhu dan kecepatan tertentu, dan dalam media disolusi tertentu. *Patch* diposisikan di dasar labu uji dengan bantuan kawat pengikat. Sampel diambil pada interval waktu tertentu lalu dianalisa menggunakan instrumen yang sesuai.

Alat dan perlengkapan pengujian laju pelepasan sesuai dengan metode di USP XXIV. Alat yang digunakan adalah apparatus *5-paddle over disk*, dilengkapi dengan sel difusi. Gambar alat dapat dilihat pada gambar 2.8. Sel difusi terbuat dari bahan *stainless steel* berbentuk silinder pipih. Sel difusi mempunyai garis tengah 3 cm dengan tebal 0,4 cm.



Keterangan gambar :

- a. Bejana yang berisi larutan media
- b. Paddle (pengaduk) yang diatur kecepatannya
- c. Jarak antara ujung paddle dengan membran difusi
- d. Set difusi yang berisi sediaan
- e. Termometer
- f. Tabung untuk mengambil cuplikan

Gambar 2.10. Rangkaian alat uji pelepasan (The Department of Health, 2002)

Untuk uji pelepasan ini digunakan sel difusi modifikasi yang berasal dari *plate disk* dengan diameter 5 cm dan ketebalan 0,2 mm yang bentuknya mendekati kebenaran sesungguhnya (*patch*)

(2) Uji penetrasi

Studi penetrasi dilakukan untuk melihat keefektifan sediaan terpenetrasi ke dalam kulit. Studi dilakukan menggunakan sel difusi dan membran sebagai pengontrol pelepasan. Membran yang digunakan bisa berupa kulit manusia atau kulit hewan. Caranya adalah sebagai berikut: sebagian kecil kulit dipotong dan ditempatkan di kompartemen donor contohnya pada *Franz diffusion cell*, dengan *stratum corneum* di bagian atas, sedang *patch* ditempatkan pada kulit tersebut. Sebagai donor adalah sediaan *patch* yang ditempel pada kulit tersebut dan sebagai reseptor adalah dapar dengan pH $6,0 \pm 0,05$. Sampel diambil dari kompartemen reseptor dalam interval waktu tertentu dan diukur menggunakan instrumen yang sesuai.

2.7.2.2 Uji *in vivo*

Studi permeasi *in vivo* dilakukan untuk melihat keefektifan sediaan dalam menembus kulit pada makhluk hidup. *Patch* digunakan oleh subjek selama waktu tertentu. Keefektifan uji bisa dilihat dengan mengukur konsentrasi bahan aktif dalam darah atau urin subjek, atau dengan melihat efek farmakologinya pada subjek.

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

Piroksikam merupakan salah satu obat golongan *Non Steroid Antiinflammatory Drugs* (NSAID) yang poten. Pada pemakaian oral piroksikam mengalami metabolisme ekstensif menjadi metabolit yang tidak aktif (*first pass metabolism*) dan mempunyai efek samping pada saluran cerna yaitu tukak peptik dan pendarahan (Furst&Munster, 2001).

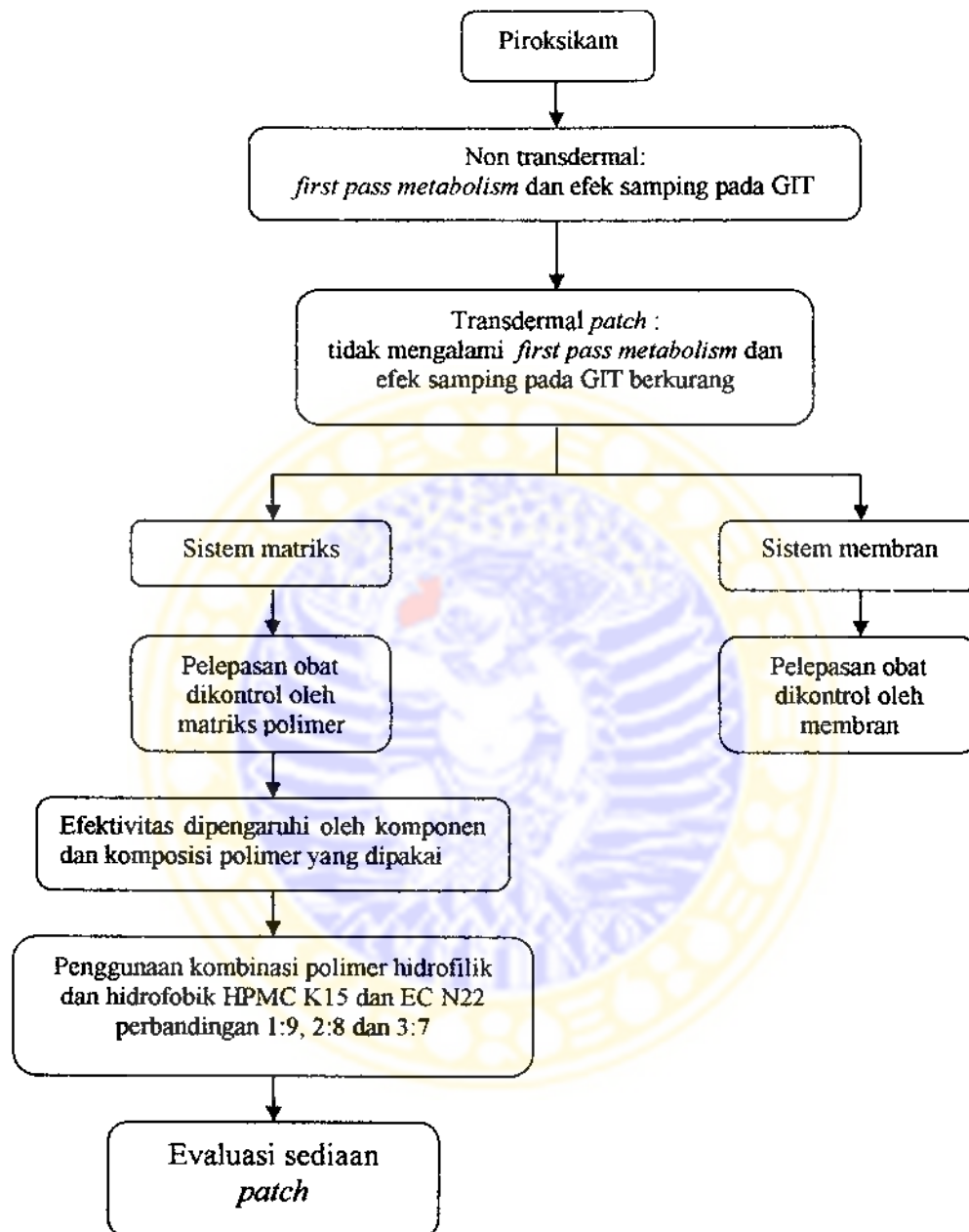
Sistem pemberian obat secara transdermal dalam bentuk *patch* dapat digunakan sebagai alternatif untuk menggantikan rute pemberian secara oral. Dengan pemberian *patch* dapat meningkatkan bioavailabilitas obat sehingga jumlah dosis yang diperlukan akan lebih kecil selain itu jika terjadi efek toksik pemberian obat dapat langsung dihentikan dan dapat mempertahankan kadar obat dalam darah dalam jangka waktu yang lebih panjang sehingga kepatuhan pasien meningkat.

Prinsip pembuatan sediaan *patch* pada umumnya dapat dibedakan menjadi dua kelompok, antara lain sistem membran dan sistem matrix (Florence dan Attwood, 1988). Pada *patch* tipe matrix, obat didispersikan ke dalam matrix sehingga pelepasan obat dikontrol oleh matrix. Kemampuan pelepasan obat dari matrix merupakan salah satu hal yang sangat mempengaruhi keberhasilan suatu *patch* karena partikel obat pertama-tama harus terlarut sehingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati matrix, baru setelah itu obat dapat berpenetrasi melewati barrier kulit. Keuntungan dari *patch* tipe matrix selain pelepasannya yang terkontrol adalah pembuatannya yang relatif lebih mudah dibandingkan sistem membran.

Sebagai matrix digunakan polimer dalam bentuk campuran. Penggunaan polimer hidrofobik saja, seperti etil selulosa, akan membentuk barrier kuat sehingga terjadi jebakan bahan aktif dalam sediaan sehingga bahan aktif tidak dapat dilepaskan. Begitu juga jika hanya digunakan polimer hidrofilik saja maka polimer akan larut sehingga tidak ada barrier penahan pelepasan obat. Untuk memperbaiki masalah tersebut, maka digunakan polimer dalam bentuk campuran. Polimer

hidrofobik sebagai barrier penahan sedangkan polimer hidrofilik akan membentuk pori untuk membantu pelepasan obat (Utami, 2006). Contoh polimer hidrofilik yang dapat digunakan adalah hidroksi propil metil selulosa, hidroksipropilselulosa, polietilenglikol, povidone, karboksimetilselulosa natrium..

Pada penelitian ini, piroksikam dibuat menjadi suatu sediaan *patch* dengan kadar 5 %. Matriks polimer yang digunakan adalah kombinasi dari hidroksi propil metil selulosa (HPMC) K15 dan etil selulosa (EC) N22 dengan berbagai perbandingan antara lain perbandingan, 1:9, 2:8, dan 3:7 yang dibuat dengan cara *matrix control* dan menggunakan *enhancer* menthol dan bahan adhesif metil akrilat. Sediaan transdermal *patch* tersebut dilakukan uji pelepasan piroksikam dari basis secara *in vitro* menggunakan seperangkat alat uji disolusi dengan menggunakan larutan dapar pH 1,2 pada suhu 37°C. Pada penelitian ini juga dilakukan uji fisik yaitu uji keseragaman berat dan uji *moisture content* (MC) dengan menggunakan seperangkat alat uji MC.



Gambar 3.1. Bagan kerangka konseptual

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini jika tidak disebutkan lain memiliki spesifikasi derajat farmasi. Bahan-bahannya adalah: piroksikam (Nantong General Pharmaceutical Factory), hidroksi propil metil selulosa (HPMC) K15 (Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd., Japan) dan etil selulosa (EC) N22, NaCl yang secara berturut-turut diperoleh dari PT. Coronet Crown Surabaya, PT. Lawsim Zecha Jakarta, CV. Tristar Chemical Surabaya, metil akrilat (Fluka), menthol, kloroform *pro analisis* (E.Merck), metanol *pro analisis*, HCl pekat *pro analisis* (E.Merck), aqua bebas CO₂.

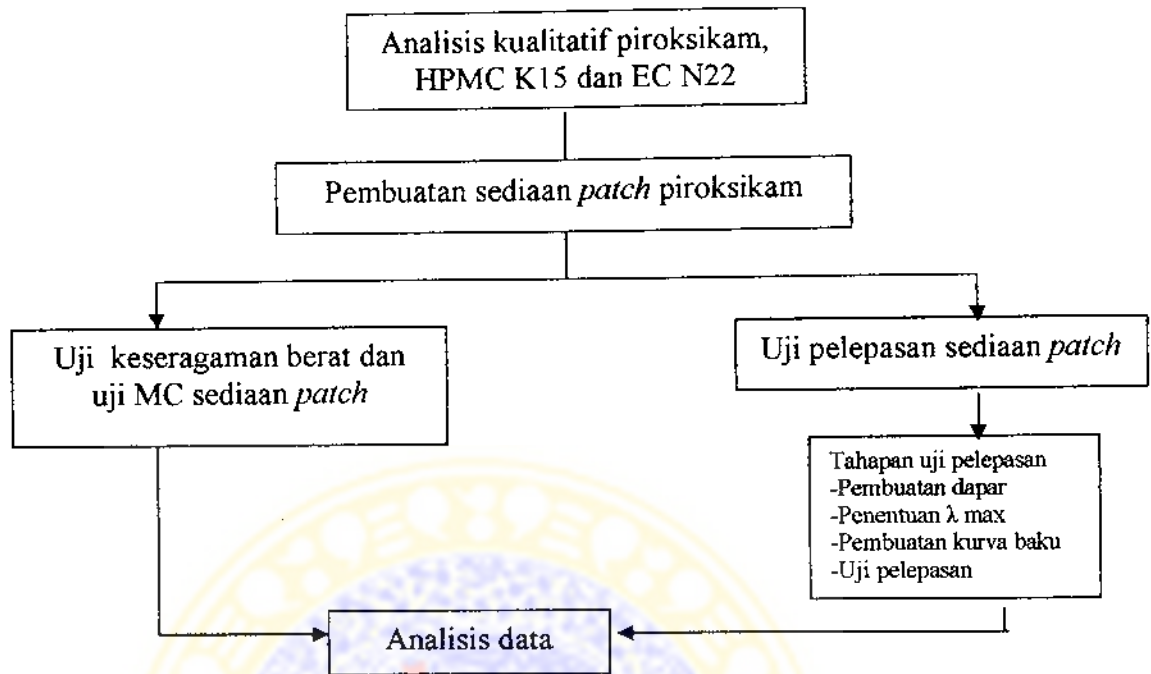
4.2 Alat

Alat-alat yang digunakan untuk penelitian ini adalah: neraca analitik, spektrofotometer UV-Vis *Carry 50*, *pH meter Schoot*, sel difusi dari logam *stainless steel*, alat uji disolusi *ERWEKA Dissolution Tester DT 700*, alat uji *Moisture Content (MC)*, *FTIR Perkin Elmer Instrumen*, *DTA Mettler Toledo*, alat gelas.

4.3 Tahapan Penelitian

4.3.1 Skema kerja

Tahapan penelitian yang dilakukan adalah pertama dilakukan analisis kualitatif piroksikam, HPMC K15 dan EC N22. Kemudian dilakukan pembuatan sediaan *patch* piroksikam. Sampel yang diperoleh dilakukan uji yang meliputi uji keseragaman berat, uji MC dan uji pelepasan sediaan *patch*. Data yang diperoleh dianalisis. Tahapan penelitian dapat dilihat pada gambar 4.1.



Gambar 4.1. Skema kerja

4.3.2 Identifikasi kualitatif piroksikam

(1) Pemeriksaan organoleptis

Organoleptis : pemeriksaan secara visual meliputi bentuk, warna dan rasa. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (DepKes RI, 1995).

(2) Pemeriksaan spektra inframerah dengan menggunakan teknik pellet KBr

Ditimbang satu mg zat, digerus dengan 100 mg serbuk KBr kering kemudian ditekan/dikompresi dengan penekan hidrolis yang dilengkapi dengan alat penarik uap air agar diperoleh lempeng tipis yang tembus cahaya. Diperiksa pada bilangan gelombang $400-4000\text{ cm}^{-1}$. Spektra inframerah sampel dibandingkan dengan spektra inframerah dari pustaka (Florey, 1986).

(3) Pemeriksaan suhu lebur

Dilakukan dengan alat *Differential Thermal Analysis* (DTA)

Cara kerja : Bahan dipanaskan pada suhu 50-200⁰C dengan kecepatan pemanasan 5⁰C per menit (Budavari,1996). Suhu lebur yang teramati pada termogram dibandingkan dengan pustaka (Florey, 1986).

4.3.3. Identifikasi kualitatif polimer**4.3.3.1 Etil selulosa (EC) N22****(1) Pemeriksaan Organoleptis**

Organoleptis : pemeriksaan secara visual meliputi bentuk, warna dan rasa. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (Kibbe, 2000).

(2) Pemeriksaan spektra inframerah dengan menggunakan teknik pellet KBr

EC N22 dibuat pellet KBr dengan cara yang sama dengan pembuatan pellet KBr pada 4.3.2. Diperiksa pada bilangan gelombang 450-4000 cm⁻¹. Spektra inframerah sampel dibandingkan dengan spektra inframerah dari pustaka (Florey, 1986).

4.3.3.2 Hidroksi propil metil selulosa (HPMC) K15**(1) Pemeriksaan organoleptis**

Organoleptis : pemeriksaan secara visual meliputi bentuk, warna dan rasa. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (Kibbe, 2000).

(2) Pemeriksaan spektra inframerah dengan menggunakan teknik pellet KBr

HPMC K15 dibuat pellet KBr dengan cara yang sama dengan pembuatan pellet KBr pada 4.3.2. Diperiksa pada bilangan gelombang 425-3948.7 cm⁻¹. Spektra inframerah sampel dibandingkan dengan spektra inframerah dari pustaka (Florey, 1986).

4.4 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam

4.4.1 Pembuatan larutan dapar pH 1,2

Dilartukan 2,0 gram NaCl dalam 7,0 mL HCl pekat, kemudian ditambah aqua bebas CO₂ hingga 1000 mL, jika pH larutan yang diperoleh belum mencapai 1,2 dilakukan penyesuaian dengan menambahkan salah satu komponen tersebut (NaCl atau HCl) (Depkes RI, 1995; The USP Convention, 2000).

4.4.2 Pembuatan larutan baku induk piroksikam

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

4.4.3 Pembuatan larutan baku kerja piroksikam

Larutan baku induk diencerkan dengan dapar pH 1,2 untuk membuat larutan baku kerja dengan kadar 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 10,0; 15,0; 20,0 µg/mL. Larutan ini digunakan untuk menentukan panjang gelombang maksimal dan membuat kurva baku.

4.4.4 Penentuan panjang gelombang maksimum

Diamati serapan dari larutan baku kerja dengan kadar 10,0 dan 20,0 µg/mL pada panjang gelombang 200–400 nm dengan Spektrofotometer UV. Panjang gelombang maksimum adalah panjang gelombang yang memberikan serapan tertinggi pada spektra.

4.4.5 Pembuatan kurva baku

Dilakukan pembacaan serapan larutan baku kerja 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 10,0; 15,0; 20,0 µg/mL pada panjang gelombang maksimum dengan blanko media disolusi (dapar pH 1,2). Data yang diperoleh dibuat grafik serapan vs kadar dengan persamaan garis $y = ax + b$ (kadar sebagai absis dan serapan sebagai ordinat).

4.5 Pembuatan Sediaan *Patch* Piroksikam

4.5.1 Formula

Tabel IV.1 Formula sediaan *patch* piroksikam

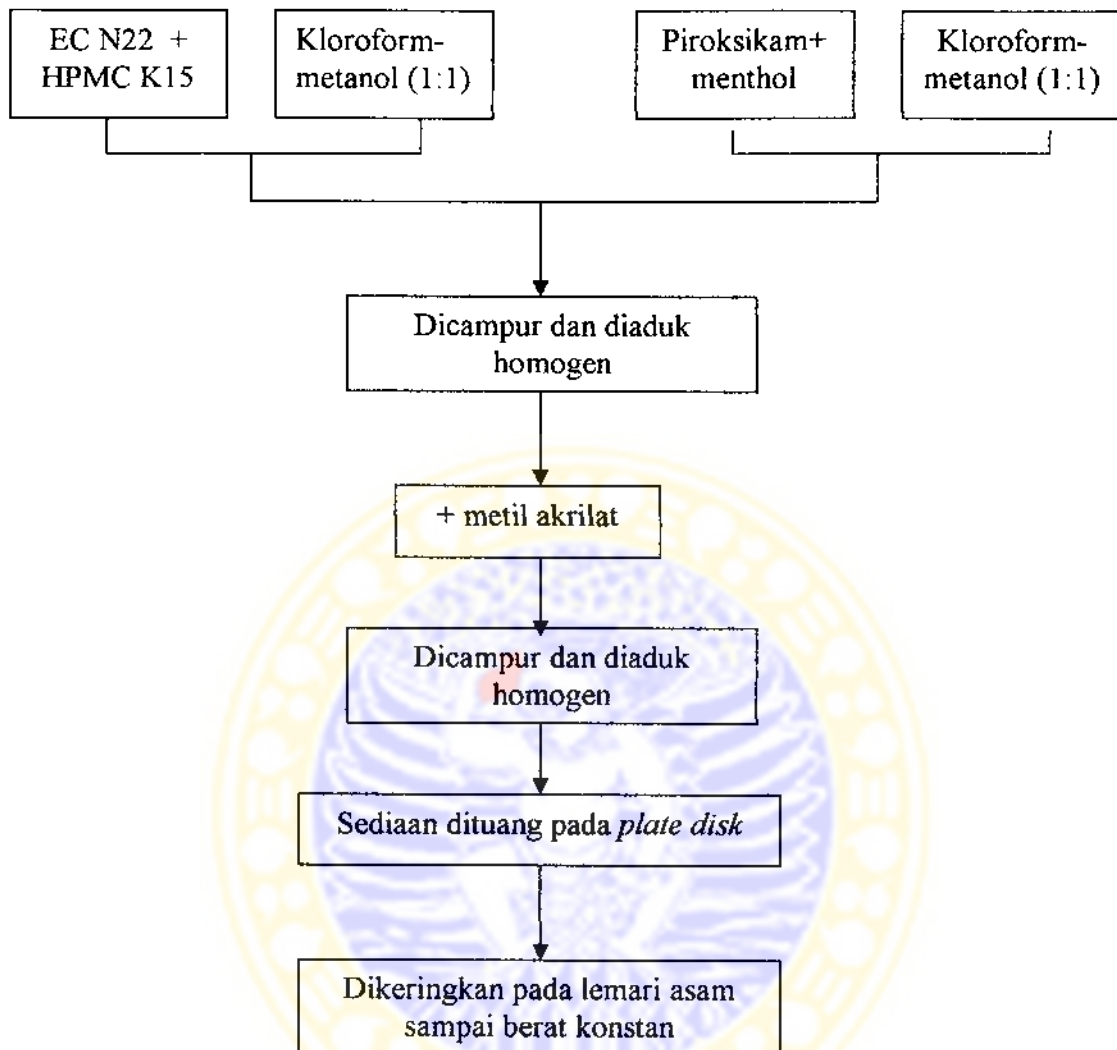
Bahan	Fungsi	Konsentrasi Bahan Dalam Sediaan (%b/b)			
		Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
Piroksikam	Bahan aktif	5	5	5	5
HPMC K15	Basis	0	6	12	18
EC N22	Basis	60	54	48	42
Metil akrilat	Adhesif	34	34	34	34
Menthol	<i>Enhancer</i>	1	1	1	1

4.5.2. Cara pembuatan

Sediaan *patch* piroksikam pada formula di atas dibuat replikasi tiga kali dengan berat tiap pembuatan 2 gram. Tahapan pembuatan *patch* piroksikam adalah sebagai berikut: HPMC K15 ditambah dengan EC N22 secara *geometric dilution* dan diaduk homogen. Campuran tersebut dilarutkan dalam campuran kloroform-metanol (1:1) dan diaduk hingga homogen. Piroksikam dan menthol dicampur dan dilarutkan dalam campuran kloroform-metanol (1:1). Campuran tersebut ditambahkan ke dalam campuran polimer kemudian diaduk hingga homogen. Metil akrilat ditambahkan ke dalam campuran tadi dan diaduk hingga homogen. Campuran dituang pada *plate disk* dan dikeringkan pada lemari asam sampai berat konstan. Skema pembuatan *patch* piroksikam dapat dilihat pada gambar 4.2.

4.5.3 Pengaruh bahan tambahan

Sediaan *patch* dibuat dengan formula seperti pada tabel IV.1 dan cara pembuatan pada 4.5.2 tetapi tanpa menggunakan bahan aktif yaitu piroksikam. Sediaan yang diperoleh dilakukan uji pelepasan dengan prosedur sama dengan sampel.



Gambar 4.2. Skema pembuatan *patch* piroksikam

4.6 Penentuan Karakteristik Fisik Sediaan *Patch* Piroksikam

4.6.1 Pemeriksaan organoleptis sediaan

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

4.6.2 Uji keseragaman berat

Uji keseragaman berat dilakukan dengan cara menimbang masing-masing sampel (6 sampel) setelah berat konstan. Kemudian berat yang diperoleh dihitung rerata \pm SD.

4.6.3 Uji MC (*Moisture Content*) (Mutalik & Udupa, 2002)

Ditimbang sediaan *patch* piroksikam yang sudah kering kemudian disimpan dalam desikator pada temperatur kamar selama 24 jam. Setelah 24 jam sediaan dikeluarkan dan ditimbang. Presentase *Moisture Content* (MC) dihitung sebagai berikut:

$$\% \text{ MC} = \frac{W1-W2}{W2} \times 100 \%$$

W1 = Berat sediaan sebelum dimasukkan ke dalam desikator

W2 = Berat sediaan sesudah dimasukkan ke dalam desikator

4.7 Penentuan Uji Pelepasan Piroksikam dari Sediaan *Patch*

4.7.1 Pembuatan media pelepasan

Larutan dapar pH 1,2 sebagai media pelepasan dibuat dengan cara yang sama dengan pembuatan larutan dapar pH 1,2 pada 4.4.1.

4.7.2 Uji pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Uji pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* dilakukan dengan metode dan menggunakan alat dan perlengkapan yang sesuai dengan *The United State Pharmacopoeia 25*. Alat yang digunakan adalah bejana uji pelepasan, pengaduk tipe dayung dan sel difusi dari *plate disk* diameter 4 cm dengan ketebalan 0,2 mm

Metode uji pelepasan yaitu bejana uji diisi dengan media pelepasan sebanyak 500 ml yang terlebih dahulu dipanaskan sampai mencapai suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Sel difusi yang sudah dipreparasi diletakkan di dasar bejana uji dengan bagian cover menghadap keatas kemudian dayung diputar dengan kecepatan 50 rpm, 2,0 cm diatas sediaan. Pada tiap menit ke 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 330, 360 diambil

cuplikan sebanyak 5,0 ml di tengah-tengah di antara permukaan media pelepasan dan bagian atas daun dayung, tidak lebih dari satu cm dari dinding bejana. Setiap pengambilan cuplikan, dilakukan penggantian larutan dapar pH 1,2 dengan jumlah dan suhu yang sama.

Konsentrasi piroksikam dalam cuplikan dihitung dengan menggunakan persamaan regresi kurva baku piroksikam dalam larutan dapar pH 1,2.

4.7.3 Penentuan jumlah kumulatif piroksikam

Penentuan jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas dari basis per satuan luas membran setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), dihitung dari konsentrasi yang diperoleh setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{mL}$) dikalikan dengan jumlah media (500 mL) dan dibagi dengan luas permukaan sediaan.

4.7.4 Penentuan profil pelepasan piroksikam dari sediaan *patch*

Profil pelepasan piroksikam *in vitro* pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dilihat dengan membuat kurva hubungan antara jumlah piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$).

4.7.5 Penentuan kecepatan pelepasan (fluks) piroksikam dari sediaan *patch*

Berdasarkan kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) dibuat garis regresi linier, fluks merupakan slope dari persamaan garis regresi linier.

4.8 Analisa data

Data % *Moisture Content* (MC) dan fluks sediaan *patch* piroksikam dianalisa statistika dengan uji ANOVA *one way* untuk melihat apakah harga %*Moisture Content* (MC) dan fluks antar formula berbeda bermakna. Apabila harga F hitung > F tabel berarti ada perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Untuk mengetahui data mana yang berbeda bermakna, dilakukan uji HSD (*Honestly Significant Difference*).

BAB V

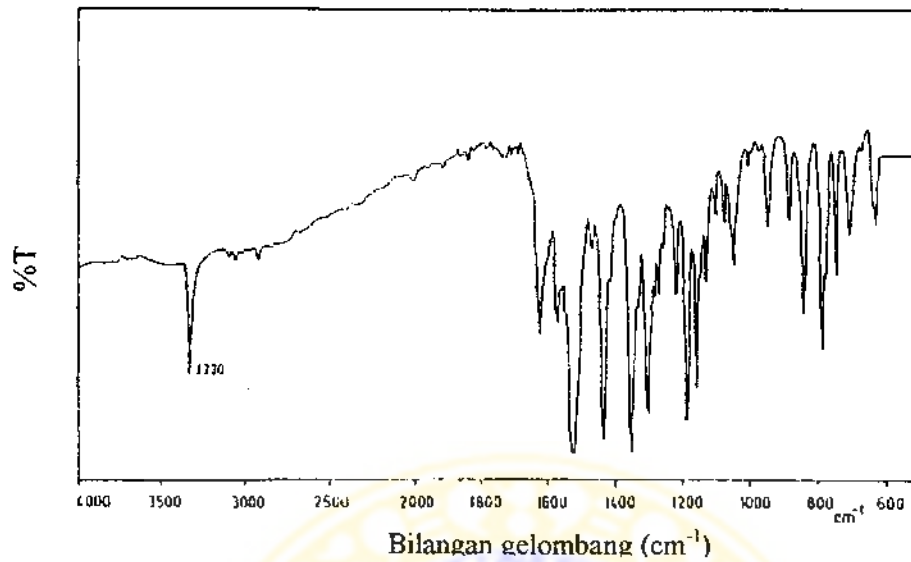
HASIL PENELITIAN

5.1 Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam

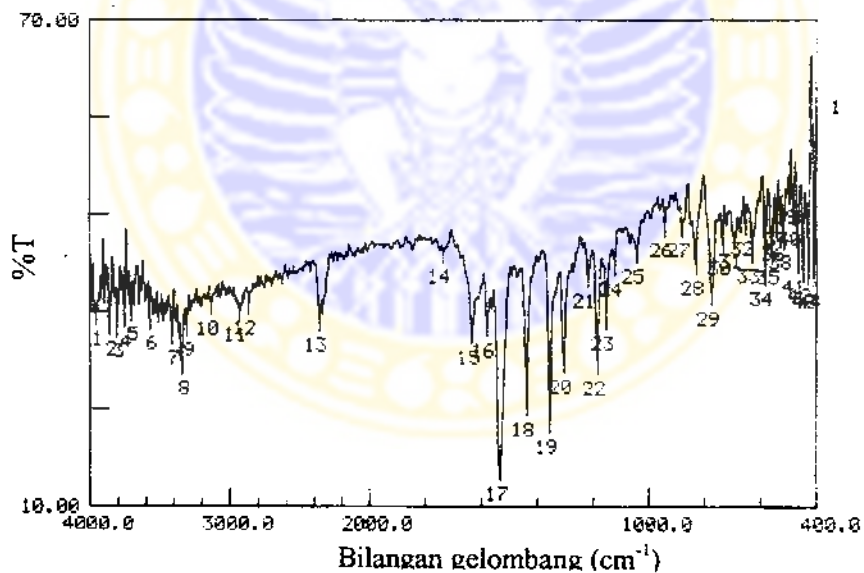
Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam yang digunakan dalam penelitian dapat dilihat pada tabel V.1, dan gambar 5.2.

Tabel V.1. Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
Organoleptis • Bentuk • Warna • Rasa	Serbuk kristal Putih-kuning gading Agak pahit	Serbuk kristal Putih – kuning gading Agak pahit (Depkes RI, 1995)
Suhu Lebur (DTA)	199,8°C	199 – 202°C
Identifikasi Spektrum Infra Merah Gugus:	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)
-SO ₂ -N	1182,47	1365-1315; 1180-1150; 1352,2
-N-C=O	1630	1635-1625; 1630,00
NH	1529,69	1530-1525
-CH ₃	1435,17	1440-1355 (Florey, 1986)



Gambar 5.1. Hasil pemeriksaan spektra infra merah piroksikam pustaka (Florey, 1986)



Gambar 5.2. Hasil pemeriksaan spektra infra merah piroksikam hasil penelitian

Berdasarkan hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam, piroksikam yang digunakan dalam penelitian sesuai dengan pustaka (Depkes RI, 1995; Florey, 1986).

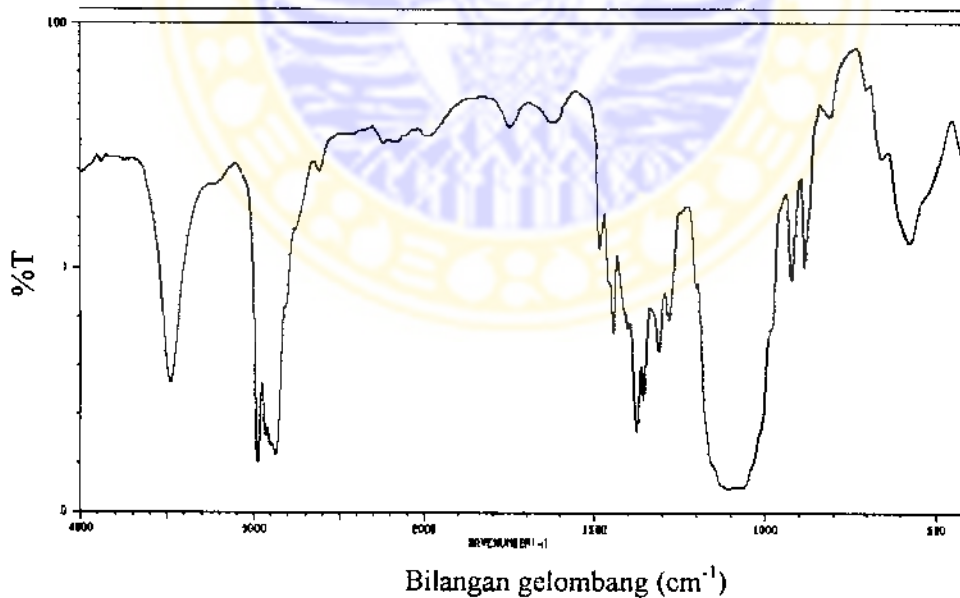
5.2 Pemeriksaan Kualitatif Polimer

5.2.1 Etil selulosa (EC) N22

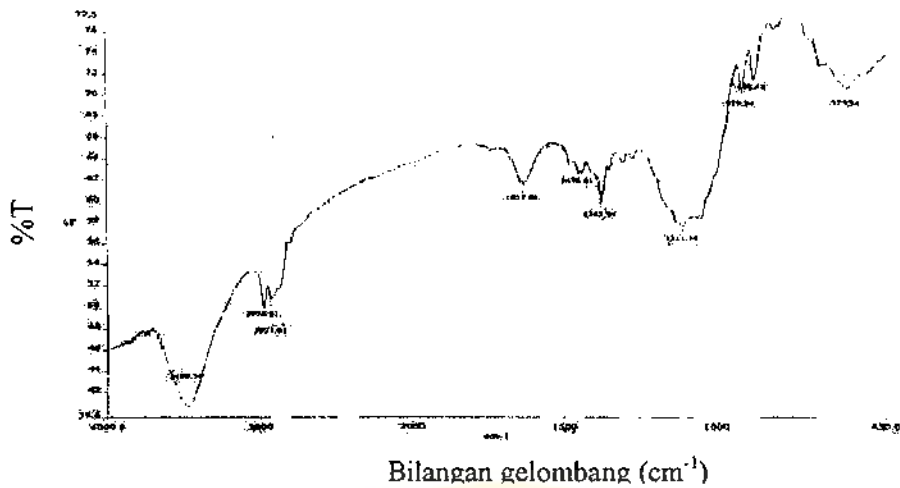
Hasil pemeriksaan kualitatif etil selulosa (EC) N22 yang digunakan dalam penelitian dapat dilihat pada tabel V.2 dan gambar 5.4.

Tabel V.2. Hasil pemeriksaan kualitatif EC N22

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
Organoleptis <ul style="list-style-type: none"> • Bentuk • Warna • Rasa 	Serbuk Putih Tidak berasa	Serbuk Putih Tidak berasa (Kibbe, 2000)
Identifikasi Spektrum Infra Merah Gugus:	Bilangan Gelombang (cm^{-1})	Bilangan Gelombang (cm^{-1})
C-C	882,58	850
C-O	919,24; 1111,14	948; 1088
CH	2931,01	2933 (Fessenden, 1984)



Gambar 5.3. Profil spektra infra red dari etil selulosa (EC) N22 pustaka (www.aist.go.jp)



Gambar 5.4. Profil spektra infra red dari etil selulosa (EC) N22 hasil penelitian

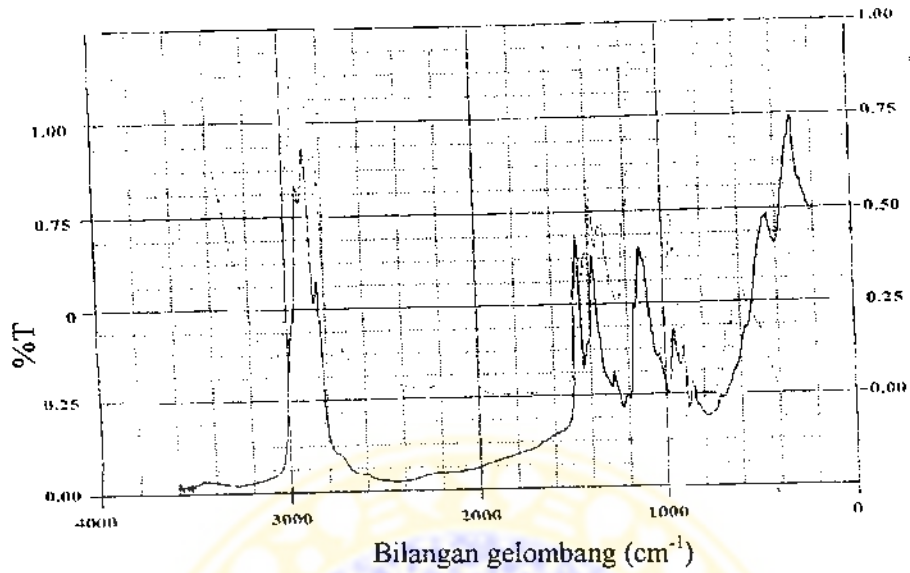
Berdasarkan hasil pemeriksaan kualitatif EC N22, EC N22 yang digunakan dalam penelitian sesuai dengan pustaka (Kibbe, 2000).

5.2.2 Hidroksi propil metil selulosa (HPMC) K15

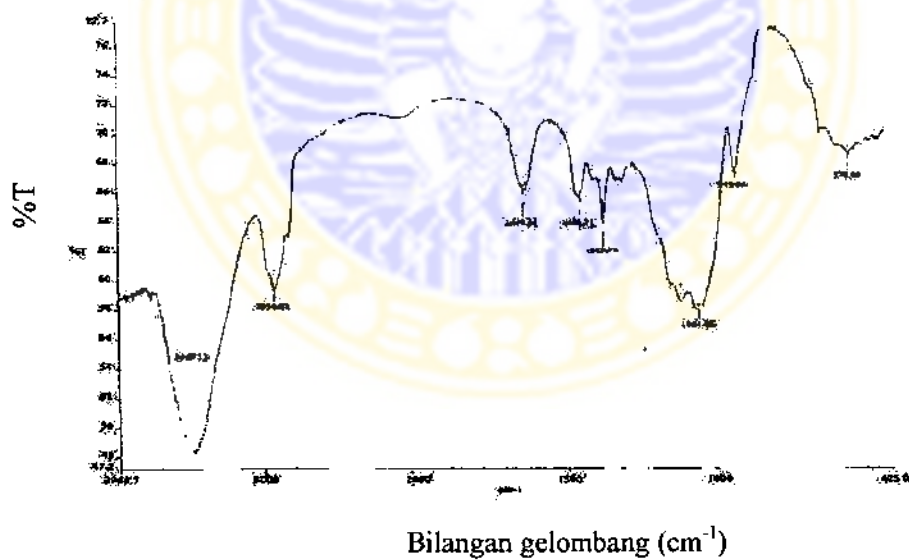
Hasil pemeriksaan kualitatif hidroksi propil metil selulosa (HPMC) K15 yang digunakan dalam penelitian dapat dilihat pada tabel V.3 dan gambar 5.6.

Tabel V.3. Hasil pemeriksaan kualitatif HPMC K15

Pemeriksaan	Pengamatan		Pustaka	
Organoleptis				
1. Bentuk	Serbuk		Serbuk	
2. Warna	Putih		Putih atau krem	
3. Rasa	Tidak berasa		Tidak berasa (Kibbe, 2000)	
Identifikasi Spektrum Infra Merah Gugus:	Bilangan	Gelombang	Bilangan	Gelombang
	(cm^{-1})		(cm^{-1})	
C-C	945,09		949	
C-O	1064,83		1105	
CH	2936,27		2889	
OH	3469		3464	
			(Fessenden, 1984)	



Gambar 5.5. Profil spektra infra red dari hidroksi propil metil selulosa (HPMC) K15 pustaka (www.aist.go.jp)



Gambar 5.6. Profil spektra infra red dari hidroksi propil metil selulosa (HPMC) K15 hasil penelitian

Berdasarkan hasil pemeriksaan kualitatif HPMC K15, HPMC K15 yang digunakan dalam penelitian sesuai dengan pustaka (Kibbe, 2000).

5.3 Penentuan Kurva Baku Piroksikam Dalam Dapar pH 1,2

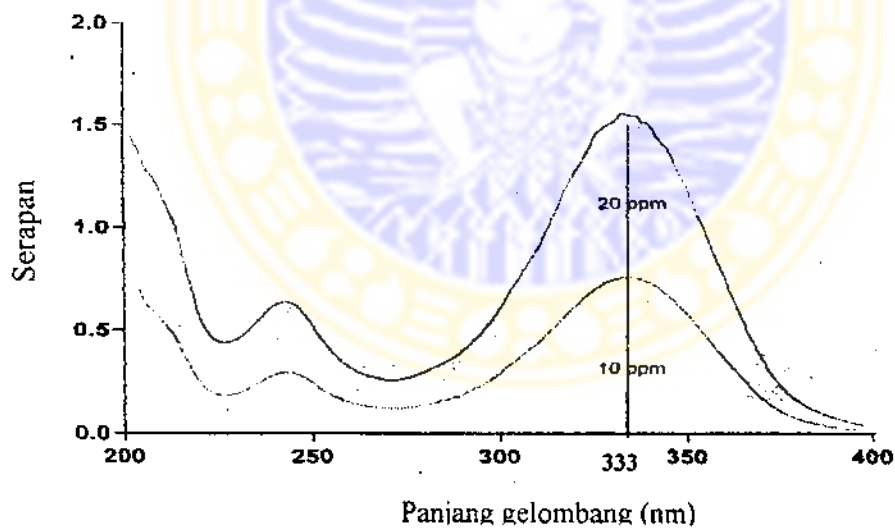
5.3.1 Hasil penentuan panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan mengukur nilai serapan larutan baku kerja piroksikam dalam dapar pH 1,2 dengan konsentrasi 10,0 dan 20,0 $\mu\text{g/mL}$ pada panjang gelombang 200 – 400 nm.

Berdasarkan hasil pengamatan diperoleh panjang gelombang (λ) maksimum yaitu 333 nm. Hasil pengamatan panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada tabel V.4 dan gambar 5.7.

Tabel V.4. Nilai serapan piroksikam dalam dapar pH 1,2 pada kadar 10,0 dan 20,0 $\mu\text{g/mL}$

Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Panjang Gelombang (nm)	Serapan
10,0	333	0,7656
20,0	333	1,5549



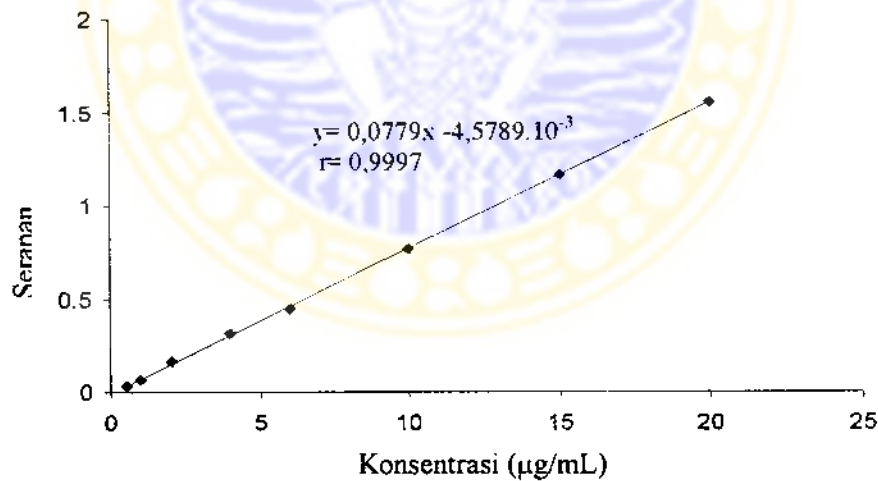
Gambar 5.7. Kurva serapan piroksikam terhadap panjang gelombang larutan baku kerja 10,0 dan 20,0 $\mu\text{g/mL}$ dalam dapar pH 1,2

5.3.2 Hasil penentuan kurva baku piroksikam dalam dapar pH 1,2

Kurva baku dibuat dari hasil pengukuran serapan larutan baku kerja piroksikam dalam dapar pH 1,2 pada konsentrasi 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 10,0; 15,0; 20,0 $\mu\text{g/mL}$ diamati pada panjang gelombang maksimum 333 nm. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada tabel V.5 dan gambar 5.8.

Tabel V.5. Nilai serapan larutan baku kerja piroksikam berbagai konsentrasi dalam dapar pH 1,2 pada panjang gelombang (λ) maksimum 333 nm.

No.	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Serapan
1	0,5	0,0362
2	1,0	0,0688
3	2,0	0,1630
4	4,0	0,3150
5	6,0	0,4434
6	10,0	0,7718
7	15,0	1,1647
8	20,0	1,5569



Gambar 5.8. Profil kurva baku piroksikam dalam dapar 1,2 pada panjang gelombang 333 nm

Persamaan regresi untuk kurva baku adalah $y = 0,0779 x - 4,5789 \cdot 10^{-3}$ dengan koefisien korelasi $r = 0,9997$.

5.4 Hasil Penentuan Pengaruh Bahan Tambahan

Hasil penentuan pengaruh bahan tambahan dapat dilihat pada tabel V.6

Tabel V.6. Hasil penentuan pengaruh bahan tambahan

Waktu (menit)	Akar waktu (menit ^{1/2})	Serapan	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)
30	5,48	0,0078	0,00
60	7,74	0,0013	0,00
90	9,49	0,0046	0,00
120	10,95	0,0010	0,00
150	12,25	0,0075	0,00
180	13,42	-0,0084	0,00
210	14,49	-0,0082	0,00
240	15,49	0,0029	0,00
270	16,43	0,0011	0,00
300	17,32	0,0046	0,00
330	18,16	-0,0060	0,00
360	18,97	-0,0042	0,00

5.5 Hasil Penentuan Karakteristik Fisik Sediaan *Patch* Piroksikam

5.5.1 Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan

Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan *patch* piroksikam secara visual dapat dilihat pada tabel V.7.

Tabel V.7. Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan *patch* piroksikam

Formula	Bentuk	Warna	Bau
Kontrol	Lingkar	Kuning pucat	Metil akrilat
I	Lingkar	Kuning pucat	Metil akrilat
II	Lingkar	Kuning pucat	Metil akrilat
III	Lingkar	Kuning pucat	Metil akrilat

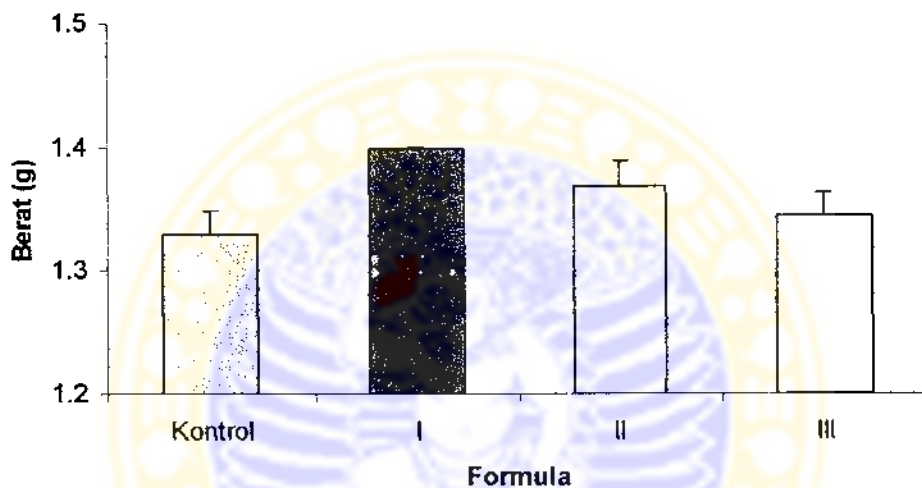
5.5.2 Hasil uji keseragaman berat

Hasil uji keseragaman berat sediaan *patch* piroksikam yang dilakukan setelah berat konstan dapat dilihat pada tabel V.8.

Tabel V.8. Hasil uji keseragaman berat sediaan *patch* piroksikam

Formula	Berat Sediaan(g)			
	R1	R2	R3	Rerata \pm SD
Kontrol	1,3448	1,3093	1,3353	1,3298 \pm 0,0184
I	1,3958	1,3969	1,3995	1,3974 \pm 0,0019
II	1,3634	1,3900	1,3502	1,3679 \pm 0,0203
III	1,3279	1,3398	1,3643	1,3440 \pm 0,0186

R = Replikasi



Gambar 5.9. Profil histogram keseragaman berat sediaan *patch* piroksikam pada formula kontrol, formula I (HPMC:EC=1:9), formula II (HPMC:EC=2:8), formula III (HPMC:EC=3:7). Data merupakan rerata dari 3 replikasi \pm SD.

Berdasarkan hasil uji keseragaman berat, berat sediaan menurun mulai dari formula I, II, III dan yang terendah adalah formula kontrol.

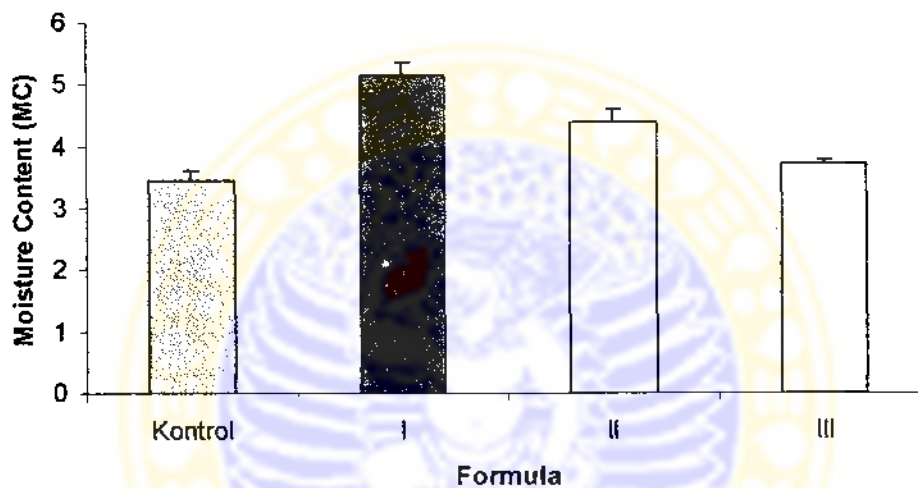
5.5.3. Hasil uji MC (*Moisture Content*)

Hasil uji MC pada sediaan *patch* piroksikam setelah disimpan selama 24 jam di dalam desikator yang berisi silika gel dapat dilihat pada tabel V.9.

Tabel V.9. *Moisture Content* sediaan *patch* piroksikam

Formula	% <i>Moisture Content</i> (MC)			
	R1	R2	R3	Rerata \pm SD
Kontrol	3,59	3,30	3,49	3,46 \pm 0,15
I	5,21	5,31	4,93	5,15 \pm 0,20
II	4,25	4,29	4,61	4,38 \pm 0,20
III	3,67	3,70	3,76	3,71 \pm 0,05

R = Replikasi



Gambar 5.10. Profil histogram %*Moisture Content* sediaan *patch* piroksikam pada formula kontrol, formula I (HPMC:EC=1:9), formula II (HPMC:EC=2:8), formula III (HPMC:EC=3:7). Data merupakan rerata dari 3 replikasi \pm SD.

Berdasarkan data %MC sediaan *patch* piroksikam dilakukan analisis statistik. Harga F yang diperoleh = 67,819 (lampiran 4.3). Harga $F_{3,8}$ tabel pada derajat kepercayaan (α) = 0,05 adalah 4,07 (lampiran 5). Harga F hitung lebih besar dari F tabel, dengan demikian ada perbedaan bermakna antar formula pada derajat kepercayaan 95%.

Selanjutnya untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda bermakna dilakukan uji HSD dari %MC. Berdasarkan hasil uji HSD %MC dapat dilihat adanya perbedaan bermakna pada derajat kepercayaan (α) = 0,05 antara formula kontrol

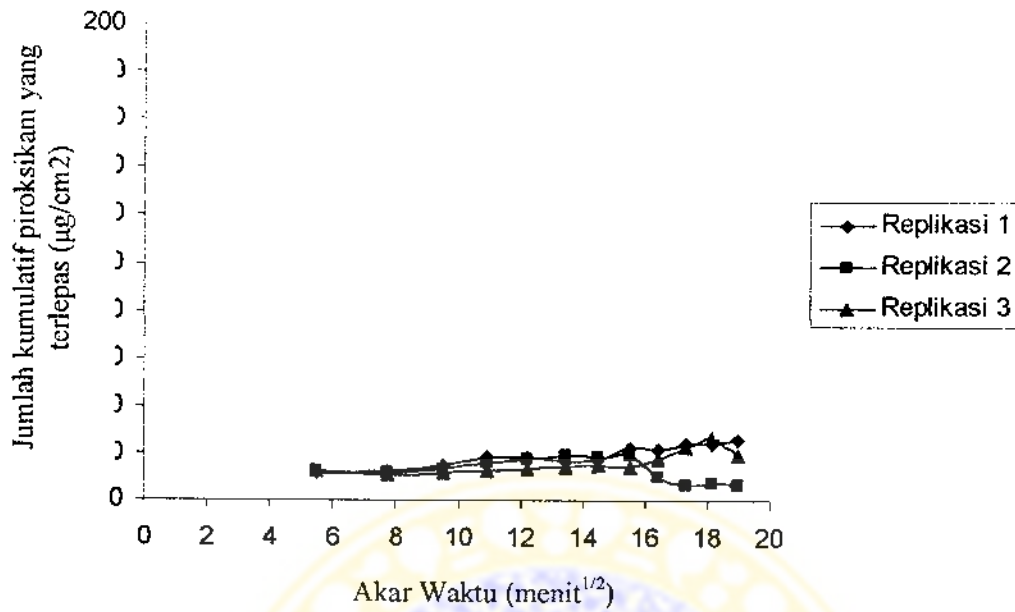
dengan FI dan FII; FI dengan FII dan FIII; FII dengan FIII. Nilai % MC menurun mulai dari formula I, II, III dan yang terendah adalah formula kontrol.

5.6 Hasil Pemeriksaan Pelepasan Piroksikam Dari Sediaan *Patch*

Uji pelepasan dilakukan selama 360 menit dengan menggunakan media pelepasan dapar pH 1,2, serapannya diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV pada $\lambda = 333$ nm. Jumlah pelepasan piroksikam dari berbagai formula sediaan *patch* ke dalam media pelepasan dapat dilihat pada tabel-tabel sebagai berikut.

Tabel V.10. Hasil uji pelepasan piroksikam dari formula kontrol pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan media larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

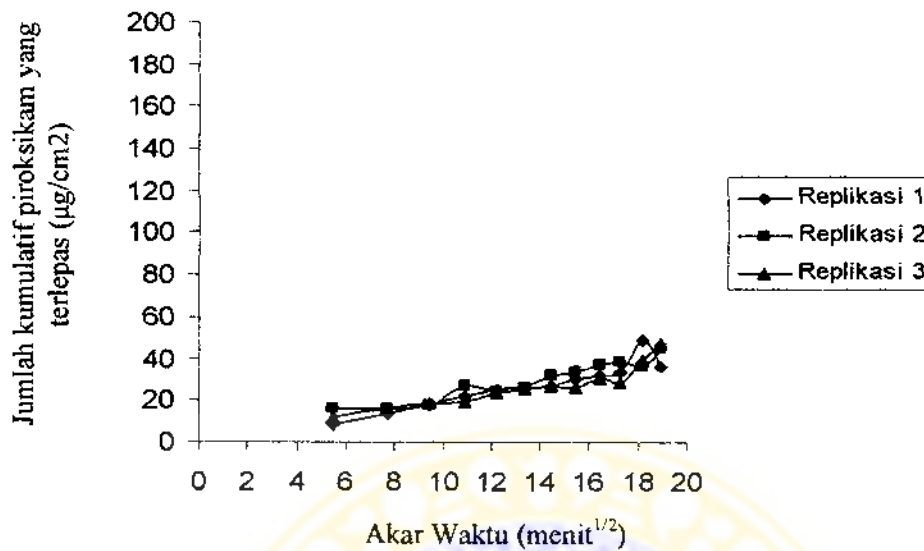
Waktu (menit)	Akar waktu (menit ^{1/2})	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
		Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
30	5,48	11,54	12,10	12,34
60	7,74	12,85	11,81	10,47
90	9,49	14,57	13,31	11,37
120	10,95	17,90	15,64	12,68
150	12,25	18,08	17,27	13,20
180	13,42	16,66	18,92	13,73
210	14,49	17,84	18,49	15,05
240	15,49	22,17	19,39	14,40
270	16,43	21,58	9,88	17,72
300	17,32	23,77	6,26	22,27
330	18,16	24,39	7,36	26,86
360	18,97	25,42	6,35	19,15



Gambar 5.11. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas dari sediaan *patch* ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) dari formula kontrol pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan media larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

Tabel V.11. Hasil uji pelepasan piroksikam dari formula 1 pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan media larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

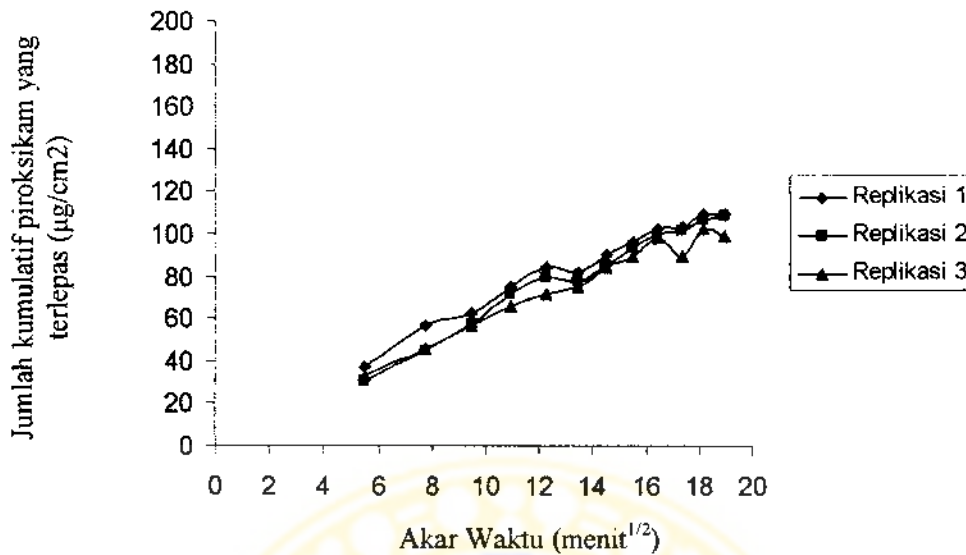
Waktu (menit)	Akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
		Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
30	5,48	8,32	15,63	11,54
60	7,74	13,36	15,63	16,04
90	9,49	17,79	17,63	18,59
120	10,95	21,59	27,15	19,17
150	12,25	24,92	24,61	23,34
180	13,42	26,29	25,77	25,16
210	14,49	27,36	32,00	27,39
240	15,49	30,13	34,04	26,46
270	16,43	31,75	37,18	30,29
300	17,32	33,48	39,06	28,98
330	18,16	49,13	36,26	39,61
360	18,97	36,36	44,32	47,54



Gambar 5.12. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas dari sediaan *patch* ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) dari formula I (HPMC:EC =1:9) pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan media larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

Tabel V.12. Hasil uji pelepasan piroksikam dari formula II pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan media larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

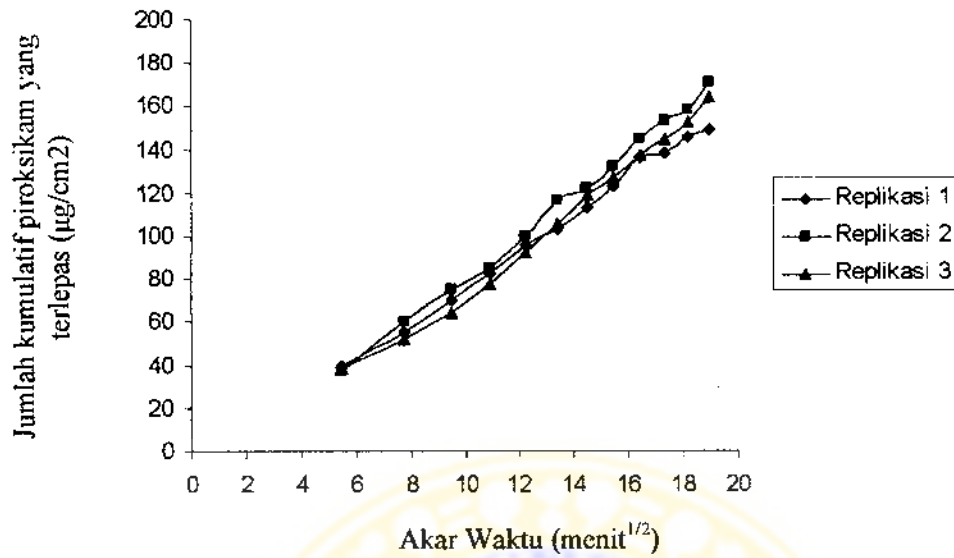
Waktu (menit)	Akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
		Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
30	5,48	37,42	30,25	33,44
60	7,74	56,50	45,29	46,11
90	9,49	62,64	57,68	56,52
120	10,95	75,20	71,78	66,24
150	12,25	85,09	79,26	72,06
180	13,42	81,94	78,04	75,55
210	14,49	91,09	85,56	85,04
240	15,49	96,74	93,94	89,43
270	16,43	102,83	100,41	98,25
300	17,32	103,01	101,76	90,02
330	18,16	109,54	107,09	102,71
360	18,97	108,97	108,49	98,99



Gambar 5.13. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas dari sediaan *patch* ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) dari formula II (HPMC:EC =2:8) pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan media larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

Tabel V.13. Hasil uji pelepasan piroksikam dari formula III pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan media larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

Waktu (menit)	Akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
		Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
30	5,48	39,91	36,89	38,83
60	7,74	55,08	60,48	51,95
90	9,49	70,50	75,53	64,12
120	10,95	82,49	85,27	77,94
150	12,25	96,02	100,32	92,91
180	13,42	103,30	116,63	105,42
210	14,49	113,54	121,95	118,91
240	15,49	123,53	132,42	127,26
270	16,43	136,42	144,93	137,43
300	17,32	138,07	152,96	144,31
330	18,16	145,45	157,71	152,26
360	18,97	148,61	170,25	163,90



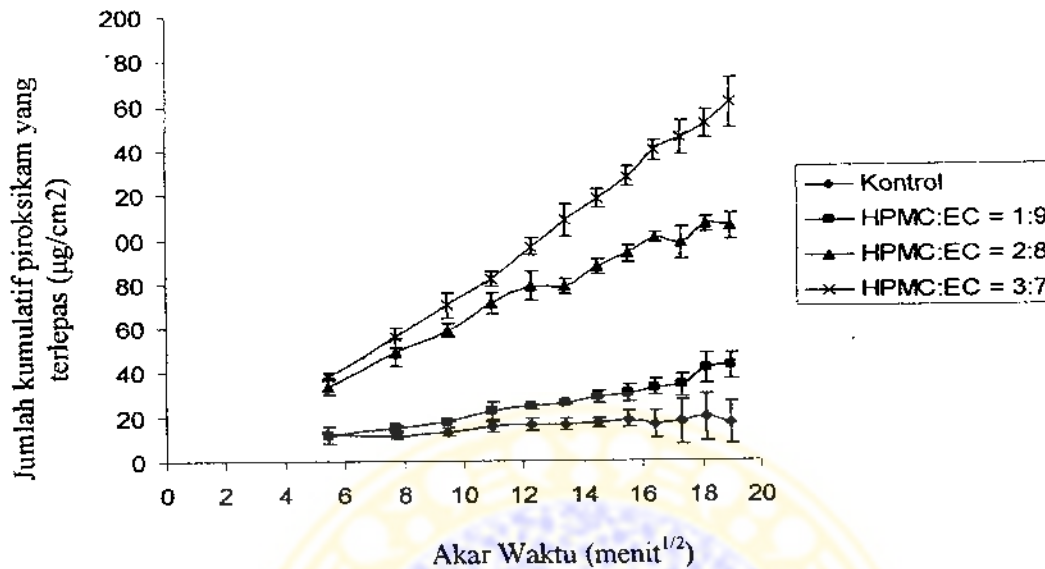
Gambar 5.14. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas dari sediaan *patch* ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) dari formula I (HPMC:EC =3:7) pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan media larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

5.6.1 Profil pelepasan piroksikam

Profil pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* dapat dilihat pada tabel V.14 dan gambar 5.15.

Tabel V.14. Hasil pemeriksaan pelepasan piroksikam dari sediaan *patch*

Akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
5,48	$12,00 \pm 0,41$	$11,83 \pm 3,66$	$33,70 \pm 3,59$	$38,54 \pm 1,53$
7,74	$11,71 \pm 1,19$	$15,01 \pm 1,44$	$49,30 \pm 6,25$	$55,83 \pm 4,33$
9,49	$13,09 \pm 1,61$	$18,00 \pm 0,51$	$58,95 \pm 3,25$	$70,05 \pm 5,72$
10,95	$15,41 \pm 2,62$	$22,64 \pm 4,09$	$71,07 \pm 4,52$	$81,90 \pm 3,70$
12,25	$16,18 \pm 2,61$	$24,29 \pm 0,84$	$78,80 \pm 6,53$	$96,41 \pm 3,72$
13,42	$16,44 \pm 2,61$	$25,74 \pm 0,57$	$78,51 \pm 3,22$	$108,45 \pm 7,16$
14,49	$17,13 \pm 1,83$	$28,92 \pm 2,67$	$87,23 \pm 3,35$	$118,13 \pm 4,25$
15,49	$18,65 \pm 3,94$	$30,21 \pm 3,79$	$93,37 \pm 3,68$	$127,74 \pm 4,47$
16,43	$16,39 \pm 5,96$	$33,07 \pm 3,63$	$100,50 \pm 2,29$	$139,59 \pm 4,65$
17,32	$17,43 \pm 9,71$	$33,84 \pm 5,05$	$98,26 \pm 7,16$	$145,11 \pm 7,48$
18,16	$19,54 \pm 10,62$	$41,66 \pm 6,67$	$106,45 \pm 3,46$	$151,81 \pm 6,14$
18,97	$16,97 \pm 9,72$	$42,74 \pm 5,76$	$105,48 \pm 5,63$	$160,92 \pm 11,12$



Gambar 5.15. Profil pelepasan piroksikam dari berbagai formula sediaan *patch* piroksikam. pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan media larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Data merupakan rerata 3 replikasi \pm SD.

5.6.2 Hasil penentuan kecepatan pelepasan (fluks) dari sediaan *patch* piroksikam

Berdasarkan data hasil pelepasan, dibuat persamaan regresi linier antara jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) mulai menit ke 30 – 360. Persamaan regresi hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) dapat dilihat pada tabel V.14. Sedangkan nilai fluks dari berbagai formula dapat dilihat pada tabel V.15.

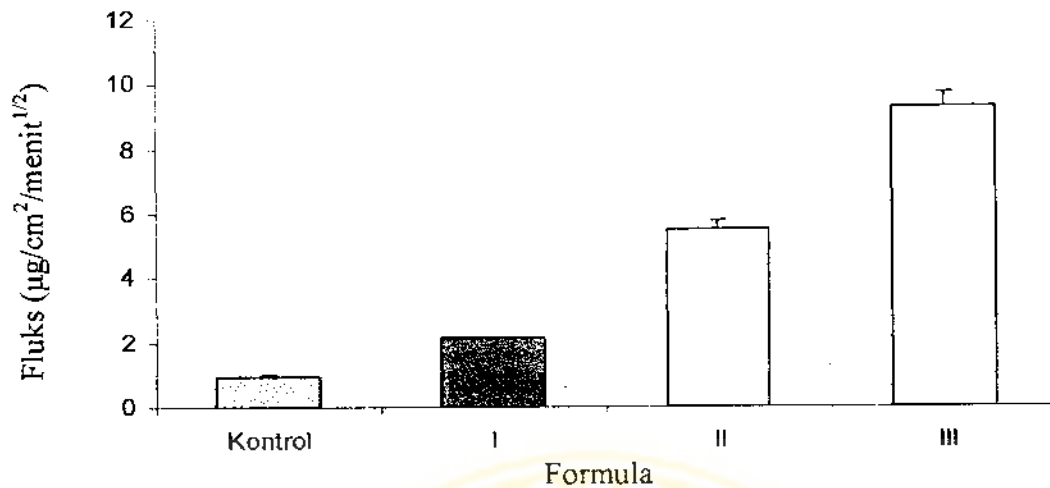
Tabel V.15. Persamaan regresi linear hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari berbagai formula terhadap akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$)

Formula	Replikasi	Persamaan Garis Regresi Linear
Kontrol	1	$y = 1,0340x + 5,0919$ $r = 0,9301$
	2	$y = 0,9256x + 5,625$ $r = 0,8809$

	3	$y = 0,9801x + 2,8791$ $r = 0,6471$
I	1	$y = 2,1041x - 2,3952$ $r = 0,9909$
	2	$y = 2,1542x + 0,3972$ $r = 0,9251$
	3	$y = 2,1456x - 2,4691$ $r = 0,8455$
II	1	$y = 5,4186x + 12,4302$ $r = 0,9793$
	2	$y = 5,8084x + 2,4198$ $r = 0,9826$
	3	$y = 5,3180x + 5,8482$ $r = 0,9780$
III	1	$y = 8,7039x - 11,0632$ $r = 0,9944$
	2	$y = 9,5151x - 15,0394$ $r = 0,9952$
	3	$y = 9,4684x - 20,5363$ $r = 0,9912$

Tabel V.16. Nilai fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\sqrt{\text{menit}}$) sediaan *patch* piroksikam dari berbagai formula pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan media larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm.

Formula	Replikasi	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\sqrt{\text{menit}}$)	Rerata \pm SD
Kontrol	1	1,03	$0,99 \pm 0,05$
	2	0,93	
	3	0,98	
I	1	2,10	$2,13 \pm 0,03$
	2	2,15	
	3	2,15	
II	1	5,42	$5,51 \pm 0,26$
	2	5,81	
	3	5,32	
III	1	8,70	$9,23 \pm 0,46$
	2	9,52	
	3	9,47	



Gambar 5.16. Histogram harga fluks sediaan *patch* piroksikam pada formula kontrol, formula I (HPMC:EC=1:9), formula II (HPMC:EC=2:8), formula III (HPMC:EC=3:7)

Berdasarkan data fluks sediaan *patch* piroksikam dilakukan analisis statistik. Harga F yang diperoleh = 587,831 (lampiran 4.1). Harga $F_{3,8}$ tabel pada derajat kepercayaan (α) = 0,05 adalah 4,07 (lampiran 5). Harga F hitung lebih besar dari F tabel, dengan demikian ada perbedaan bermakna antar formula pada derajat kepercayaan 95%.

Selanjutnya untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda bermakna dilakukan uji HSD dari fluks. Berdasarkan hasil uji HSD fluks dapat dilihat adanya perbedaan bermakna pada derajat kepercayaan (α) = 0,05 antara formula kontrol dengan FI, FII dan FIII; FI dengan FII dan FIII; FII dengan FIII. Peningkatan konsentrasi HPMC K15 meningkatkan fluks sediaan *patch* piroksikam.

BAB VI

PEMBAHASAN

Sediaan piroksikam dengan rute peroral paling banyak digunakan oleh masyarakat. Pada pemakaian peroral, piroksikam dapat menyebabkan efek samping pada saluran pencernaan yaitu ulkus peptikum dan pendarahan. Selain itu piroksikam juga mengalami sirkulasi enterohepatik sehingga mengalami metabolisme secara ekstensif menjadi metabolit yang tidak aktif. Salah satu alternatif untuk mengatasi efek samping dan metabolisme ekstensif dari piroksikam adalah dengan pemberian bentuk *patch*

Kemampuan pelepasan obat dari matrix merupakan salah satu hal yang sangat mempengaruhi keberhasilan suatu *patch*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh komposisi polimer HPMC K15 dan EC N22 dengan perbandingan 1:9, 2:8, 3:7 sebagai basis terhadap laju pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* yang mengandung piroksikam 5% b/b. Sebagai formula kontrol digunakan polimer EC N22 sebagai basis.

Pada tahap awal penelitian, dilakukan uji kualitatif piroksikam yaitu pemeriksaan secara visual bentuk, warna dan rasa, pemeriksaan suhu lebur dan pemeriksaan spektra infra merah. Pada pemeriksaan suhu lebur, didapatkan suhu lebur $199,8^{\circ}\text{C}$, hasil ini sesuai dengan data dari pustaka, yaitu $199-202^{\circ}\text{C}$ (Florey, 1986). Pada pemeriksaan spektra infra merah dengan teknik pellet KBr dihasilkan spektra yang identik dengan pustaka (Florey, 1986).

Hasil uji kualitatif terhadap polimer yang digunakan yaitu HPMC K15 dan EC N22 menggunakan spektrofotometer infra merah, dengan teknik pellet KBr menghasilkan spektra yang identik dengan pustaka ([www. aist. go. jp](http://www.aist.go.jp)).

Selanjutnya dilakukan pembuatan sediaan *patch* piroksikam dengan menggunakan basis HPMC K15 dan EC N22 dengan perbandingan untuk formula I sebesar 1:9, formula II sebesar 2:8, dan formula III sebesar 3:7. Sebagai kontrol digunakan EC N22 sebagai basis. Kemudian dilakukan pemeriksaan karakteristik

sediaan meliputi organoleptis (bentuk, warna dan bau), uji keseragaman berat, uji *Moisture Content* (MC) dan uji pelepasan piroksikam.

Berdasarkan hasil pemeriksaan organoleptis sediaan diketahui bahwa semua sediaan *patch* piroksikam berbentuk lingkaran, berwarna kuning pucat, dan berbau metil akrilat.

Pada uji keseragaman berat, didapatkan berat sediaan *patch* piroksikam masing-masing adalah formula kontrol sebesar $1,3298 \pm 0,0184$ g; formula I sebesar $1,3974 \pm 0,0019$ g; formula II sebesar $1,3679 \pm 0,0203$ g; dan formula III sebesar $1,3440 \pm 0,0186$ g. Berat yang dihasilkan mengalami penurunan sebesar $\pm 35\%$ dari berat yang direncanakan yaitu 2 g. Hal ini kemungkinan disebabkan karena pada saat pembuatan masih ada sisa yang tertinggal pada wadah dan juga adanya bahan yang mudah menguap selama proses pembuatan yang diperkirakan adalah metil akrilat. Berat sediaan menurun mulai dari formula I, II, III dan yang terendah adalah formula kontrol. Hal tersebut disebabkan pada formula kontrol, metil akrilat hanya digunakan untuk membentuk ikatan antar EC N22 saja, sehingga kelebihan metil akrilat paling besar dan penguapan juga menjadi besar. Sedangkan pada formula dengan kombinasi HPMC K15 dan EC N22, metil akrilat tidak hanya digunakan untuk membentuk ikatan antar EC N22 saja tapi juga untuk membentuk ikatan antar HPMC K15 dan ikatan antara EC N22 dan HPMC K15, sehingga kelebihan metil akrilat sedikit. Berat sediaan meningkat seiring dengan peningkatan kadar EC N22 pada formula III, II, I. Hal ini disebabkan karena metil akrilat yang bersifat hidrofob membentuk ikatan yang kuat dengan EC N22.

Uji *Moisture Content* (MC) dilakukan dengan menggunakan desikator yang mengandung silika gel. Silika gel akan menarik uap air sehingga kerapatan udara dalam desikator lebih rendah jika dibandingkan dengan udara luar. Hal ini menyebabkan tidak hanya uap air dari sediaan saja yang keluar tapi bahan yang mudah menguap juga ikut keluar. Pada uji *Moisture Content* (MC) diperoleh %MC untuk formula kontrol sebesar $3,46 \pm 0,15$; formula I sebesar $5,15 \pm 0,20$; formula II sebesar $4,38 \pm 0,20$; dan formula III sebesar $3,71 \pm 0,05$. Hasil analisis statistik %MC sediaan *patch* piroksikam dari keempat formula menunjukkan bahwa F hitung

(67,819) lebih besar dari F tabel (4,07) pada derajat kepercayaan 95%, dengan demikian ada perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda, maka dilakukan uji HSD. Hasil uji HSD membuktikan bahwa ada perbedaan bermakna %MC antara formula kontrol dengan FI dan FII; FI dengan FII dan FIII; FII dengan FIII

Berdasarkan data hasil uji MC menunjukkan %MC menurun dari formula I, II, III dan yang terendah adalah formula kontrol. Hal ini sesuai dengan berat awal sediaan *patch* piroksikam yaitu formula I > formula II > formula III > formula kontrol.

Sebelum dilakukan uji pelepasan dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum piroksikam pada kadar 10,0 dan 20,0 $\mu\text{g/mL}$ pada panjang gelombang 300-400 nm. Panjang gelombang maksimum yang akan digunakan adalah 333 nm.

Kurva baku piroksikam ditentukan dengan membuat larutan baku kerja piroksikam kadar 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 10,0; 15,0; 20,0 $\mu\text{g/mL}$ yang diamati serapan pada panjang gelombang 333 nm. Didapatkan persamaan regresi $y = 0,0779x - 4,5789 \cdot 10^{-3}$ dengan koefisien korelasi $r = 0,9997$.

Pada uji pelepasan, media yang digunakan adalah dapar pH 1,2, karena piroksikam dapat larut pada pH tersebut dan konsentrasi terlarutnya dapat diperiksa menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Untuk pengambilan sampel dilakukan pada menit ke 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 330, dan 360 sebanyak 5 mL. Setiap pengambilan sampel selalu dilakukan penggantian media dapar pH 1,2 dengan volume dan suhu yang sama. Pada uji pelepasan, harga fluks merupakan *slope* dari persamaan garis regresi linier kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g/cm}^2$) vs akar waktu (menit^{1/2}).

Pada uji pelepasan piroksikam diperoleh profil pelepasan sediaan *patch* piroksikam yang dapat dilihat pada gambar 5.15 dan tabel V.13. Fluks yang diperoleh untuk masing-masing sediaan adalah untuk formula kontrol sebesar $0,99 \pm 0,05 \mu\text{g/cm}^2/\text{menit}^{1/2}$; formula I sebesar $2,13 \pm 0,03 \mu\text{g/cm}^2/\text{menit}^{1/2}$; formula II sebesar $5,51 \pm 0,26 \mu\text{g/cm}^2/\text{menit}^{1/2}$; dan formula III sebesar $9,23 \pm 0,46 \mu\text{g/cm}^2/\text{menit}^{1/2}$. Hasil analisis statistik fluks sediaan *patch* piroksikam

dari keempat formula menunjukkan bahwa F hitung (587,831) lebih besar dari F tabel (4,07) pada derajat kepercayaan 95%, dengan demikian ada perbedaan bermakna minimal satu pasang data. Untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda, maka dilakukan uji HSD. Hasil uji HSD membuktikan bahwa ada perbedaan bermakna fluks antara keempat formula. Berdasarkan hasil tersebut diketahui fluks formula kontrol lebih rendah dibandingkan dengan formula I, II dan III yang mengandung HPMC K15. Hal ini menunjukkan bahwa penambahan polimer hidrofilik (HPMC K15) dapat meningkatkan fluks sediaan. Semakin besar konsentrasi HPMC K15, harga fluks semakin besar, sebab HPMC K15 merupakan polimer yang bersifat hidrofilik akan mengembang ketika kontak dengan media sehingga membentuk pori-pori sebagai jalan keluar bahan obat. Hal ini terlihat dari formula III yang mengandung HPMC K15 dengan konsentrasi terbesar menghasilkan fluks terbesar ($9.23 \pm 0.46 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan diketahui bahwa pelepasan yang optimal diperoleh dari formula dengan komposisi HPMC K15 dan EC N22, 3:7, karena formula tersebut menghasilkan fluks terbesar dan %MC terendah. Pada penelitian ini, dengan perbandingan HPMC K15 dan EC N22 yang sudah dilakukan, harga fluks cenderung terus meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi HPMC K15, sehingga belum dapat diketahui perbandingan HPMC K15 dan EC N22 yang menghasilkan harga fluks optimal.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

- (1) Semakin besar konsentrasi HPMC K15 pada kombinasi basis HPMC K15 dan EC N22, dapat meningkatkan harga fluks sediaan *patch* piroksikam.
- (2) Sediaan *patch* piroksikam dengan komposisi HPMC K15 dan EC N 22 sebesar 3:7, menghasilkan pelepasan yang optimal.

7.2 Saran

Dari hasil penelitian ini diusulkan :

- (1) Perlu dilakukan uji pelepasan sediaan *patch* piroksikam dengan matriks HPMC K15 dan EC N22 dengan perbandingan yang lain.
- (2) Perlu dilakukan uji *in vivo* sediaan *patch* piroksikam pada formula dengan komposisi HPMC K15 : EC N22, 3:7.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C., Ph.D., 1989, **Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi**, edisi keempat, Jakarta : UI-Press, p. 491-4, 502-6.
- Ansel H.C., Popovich, N.G., Allend, L.V., 1995, **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**, 6th ed, USA: Williams & Wilkins, p. 361-72.
- Aulton, M.E., B.Pharm.PhD.MPS, 1988, **Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design**, Edinburgh : Churchill Livingstone, p. 509-28..
- Aurora, P., Mukherjee, B., 2002, **Design, Development, Physicochemical, and In Vitro and In Vivo Evaluation of Transdermal Patches Containing Diclofenac Diethylammonium Salt**, India: University Institute of Pharmaceutical Sciences, *J. Pharm Sci.*, Vol 91, No 9
- Budavari, S., 1996, **The Merck Index**, White House, Twelfth edition, NJ : Merck & Co. Inc, p. 7855.
- Depkes RI, **Farmakope Indonesia IV**, 1995, Penerbit Dirjen POM: Jakarta, hal. 683.
- Fessenden, R.J, and Fessenden, J.S, 1984, **Kimia Organik**. Jakarta : Penerbit Erlangga, hal. 317-26.
- Florens, A.T., Attwood, D., 1988, **Physicochemical Principles of Pharmacy**, 2nd ed, London: Macmillan Press Ltd, p. 281-333.
- Florey, K., 1974. **Analytical Profiles of Drug Substance**, Vol 3, 177 – 232, Academic Press, New York, p. 509-530.
- Ganiswara, S.G, 1995, **Farmakologi Dan Terapi**, edisi 4, Jakarta: Penerbit Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, p.219.
- Guy, R.H, and Hadgraft, J., 1989. Selection of Drug Candidates for Transdermal Drug Delivery, In: Guy, R.H, and Hadgraft, J (Eds.), **Transdermal Drug Delivery Development Issues and Research Initiatives**, Vol. 35, New York : Marcel Dekker, Inc., p.59-77.

Guy, R.H, and Hadgraft, J., 2003. Feasibility Assesment in Topical and Transdermal Delivery: Mathematical Models and In Vitro Studies, In: Guy, R.H, and Hadgraft, J (Eds.), **Transdermal Drug Delivery** 2nd ed. , New York : Marcel Dekker, Inc., p.1-9.

Katzsung, B.G., 2001, **Farmakologi: Dasar dan Klinik**, Buku 2, Jakarta : Penerbit Salemba Medika, p. 465.

Kibbe, Arthur. H, 2000, **Handbook of Pharmaceutical Exipients**, 3rd ed. USA : American Pharmaceutical Association, p.195-200, 252-4, 334-5..

Lund, W., 1994, **The Pharmaceutical Codex Principles and Practice of Pharmaceutics**, Twelfth edition, London : The Pharmaceutical Press, p. 1010-11.

Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., 1993, **Fisika Farmasi** (terjemahan) ed 3, UI Press, Jakarta, hal. 888 – 96.

Reynolds, J.E.F, 1982, **Martindale The Extra Pharmacopoeia**, 28th edition, London : The Pharmaceutical Press, p.272.

McEnvoy, G.K., 2002. **AHFS Drug Information**. American Society of Health System Pharmacist, Inc. Bethesda, USA.

Mukherjee, B. et al., 2005. Sorbitan Monolaurate 20 as a Potential Skin Permeation Enhancer in Transdermal Patches. **The Journal of Applied Research**, Vol. 5, No. 1.

Mutalik, s., Udupa, N., 2004, **Glibenclamide Transdermal Patches: Physicochemical, Pharmacodynamic, and Pharmacokinetic Evaluations**, India: College of Pharmaceutical Sciences, J. Pharm Sci., Vol 93,, No.6

Okuyama, H., Ikeda, Y., Otsuka, S., Kasai, S., Iwasa, A., 1997, **Antiinflammatory Analgesic Plaster**, Japan:US Patent Document, No patent :5676970

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

Roy, S.D., Gutierrez, Flynn, G.L., Cleary, G.W., 1996, **Controlled Transdermal Delivery of Fentanyl: Characterizations of Pressure Adhesives for Matrix Patch Design**, New York: J. Pharm Sci., Vol 85, No.5

SDSB, Spectral Database for Organic Compound. <http://www.aist.go.jp>, diakses 5 Juli 2007.

Swarnlata, S., and Dixit, V.K, 2006, Transdermal Formulation and Evaluation of Timolol Maleate, <http://www.priory.com/pharmol/timolol.htm>, diakses 24 Januari 2007.

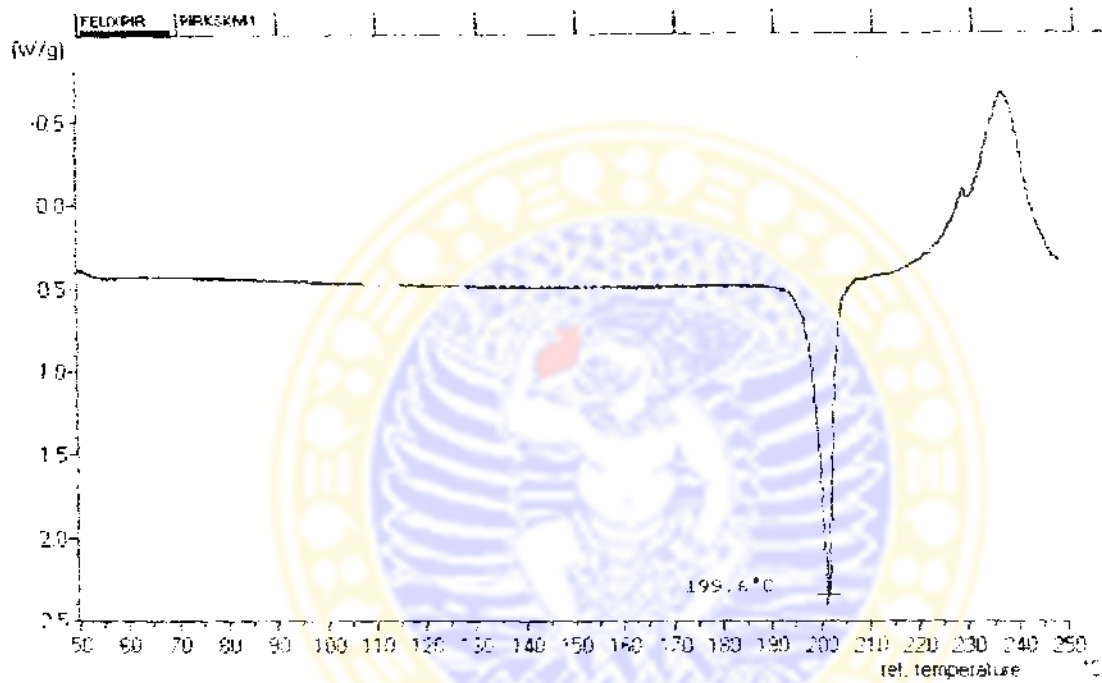
United States Pharmacopoeia Convention, 2005, **The United State Pharmacopoeia 25 and The National Formulary 20**, The United State Pharmacopoeia Convention Inc.: Philadelphia, p. 2011-2.

Venkatraman, S. *Et al.*, 2002. An Overview of Controlled Release System. *In*: Wise, D.L. **Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology**. Marcel Dekker, Inc. New York.

Wasitaatmadja, S.M., 1997, **Penuntun Ilmu Kosmetik Medik**, Jakarta : Penerbit Universitas Indonesia, p. 3-6, 11-15.

Williams, A.C. & Barry, B.W., 2003. **Penetration enhancer**. *Adv. Drug Delivery Rev.* Vol. 56 p. 603-618.

Lampiran-1

**Hasil Pemeriksaan Suhu Lebur Piroksikam
Dengan *Differential Thermal Analysis* (DTA)**

Lampiran-2

Hasil Perhitungan Uji MC (*Moisture Content*)

1. Formula Kontrol

Sediaan	W1	W2	%MC
Replikasi 1	1,3448	1,2982	3,59
Replikasi 2	1,3093	1,2675	3,30
Replikasi 3	1,3353	1,2903	3,49
Rata-rata			3,46
SD			0,15
KV			4,26%

2. Formula 1

Sediaan	W1	W2	%MC
Replikasi 1	1,3958	1,3267	5,21
Replikasi 2	1,3969	1,3227	5,31
Replikasi 3	1,3995	1,3337	4,93
Rata-rata			5,15
SD			0,20
KV			3,82%

3. Formula 2

Sediaan	W1	W2	%MC
Replikasi 1	1,3634	1,3033	4,61
Replikasi 2	1,3900	1,3333	4,25
Replikasi 3	1,3502	1,2946	4,29
Rata-rata			4,38
SD			0,20
KV			4,50%

4. Formula 3

Sediaan	W1	W2	%MC
Replikasi 1	1,3279	1,2809	3,67
Replikasi 2	1,3398	1,2912	3,76
Replikasi 3	1,3643	1,3156	3,70
Rata-rata			3,71
SD			0,05
KV			1,24%

Lampiran-3**Hasil Perhitungan Uji Pelepasan Dari Sediaan Patch Piroksikam****1. Formula Kontrol****Replikasi 1**

Waktu (menit)	Absorban	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah dalam 500 ml (μg)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g/cm}^2$)
30	0,0177	0,2860	145,00	11,54
60	0,0205	0,3220	161,45	12,85
90	0,0232	0,3567	183,05	14,57
120	0,0295	0,4375	224,85	17,90
150	0,0293	0,4350	227,05	18,08
180	0,0264	0,3977	209,25	16,66
210	0,0286	0,4260	224,05	17,84
240	0,0368	0,5313	278,40	22,17
270	0,0351	0,5094	271,05	21,58
300	0,0390	0,5595	298,60	23,77
330	0,0399	0,5711	306,40	24,39
360	0,0417	0,5942	319,25	25,42

Replikasi 2

Waktu (menit)	Absorban	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah dalam 500 ml (μg)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g/cm}^2$)
30	0,0191	0,3040	152.01	12.10
60	0,0183	0,2937	148.39	11.81
90	0,0210	0,3284	167.19	13.31
120	0,0253	0,3836	196.44	15.64
150	0,0282	0,4208	216.97	17.27
180	0,0311	0,4581	237.69	18.92
210	0,0299	0,4427	232.28	18.49

240	0,0313	0,4606	243.48	19.39
270	0,0146	0,2462	124.14	9.88
300	0,0075	0,1551	78.63	6.26
330	0,0071	0,1499	92.44	7.36
360	0,0050	0,1230	79.71	6.35

Replikasi 3

Waktu (menit)	Absorban	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah dalam 500 ml (μg)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g/cm}^2$)
30	0,0195	0,3091	155,00	12,34
60	0,0153	0,2552	131,55	10,47
90	0,0172	0,2796	142,85	11,37
120	0,0192	0,3053	159,25	12,68
150	0,0205	0,3220	165,80	13,20
180	0,0213	0,3323	172,40	13,73
210	0,0231	0,3554	189,05	15,05
240	0,0222	0,3438	180,85	14,40
270	0,0279	0,4170	222,55	17,72
300	0,0364	0,5261	279,65	22,27
330	0,0455	0,6430	337,30	26,86
360	0,0297	0,4401	240,50	19,15

2. Formula 1

Replikasi 1

Waktu (menit)	Absorban	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah dalam 500 mL (μg)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g/cm}^2$)
30	0,0117	0,2090	104,50	8,32
60	0,0214	0,3335	167,82	13,36
90	0,0298	0,4414	223,41	17,79
120	0,0369	0,5325	271,19	21,59
150	0,0430	0,6109	313,01	24,92
180	0,0452	0,6391	330,19	26,29
210	0,0468	0,6597	343,66	27,36
240	0,0517	0,7226	378,41	30,13
270	0,0543	0,7559	398,72	31,75
300	0,0571	0,7919	420,47	33,48
330	0,0871	1,1771	617,02	49,13
360	0,0612	0,8445	456,64	36,36

Replikasi 2

Waktu (menit)	Absorban	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah dalam 500 mL (μg)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g/cm}^2$)
30	0,0260	0,3926	196,30	15,63
60	0,0257	0,3888	196,34	15,63
90	0,0293	0,4350	221,39	17,63
120	0,0476	0,6699	341,04	27,15
150	0,0421	0,5993	309,09	24,61
180	0,0439	0,6224	323,64	25,77
210	0,0556	0,7726	401,86	32,00
240	0,0590	0,8163	427,55	34,04
270	0,0645	0,8869	466,94	37,18
300	0,0675	0,9254	490,63	39,06

330	0,0613	0,8458	455,46	36,26
360	0,0764	1,0397	556,62	44,32

Replikasi 3

Waktu (menit)	Absorban	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah dalam 500 ml (μg)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g/cm}^2$)
30	0,0260	0,2925	145,00	11,54
60	0,0257	0,4003	201,45	16,04
90	0,0293	0,4632	233,45	18,59
120	0,0476	0,4671	240,75	19,17
150	0,0421	0,5749	293,10	23,34
180	0,0439	0,6070	315,95	25,16
210	0,0556	0,6597	344,00	27,39
240	0,0590	0,6314	332,30	26,46
270	0,0645	0,7238	380,45	30,29
300	0,0675	0,6789	364,05	28,98
330	0,0613	0,9421	497,45	39,61
360	0,0764	1,1308	597,15	47,54

3. Formula 2

Replikasi 1

Waktu (menit)	Absorban	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah dalam 500 mL (μg)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g/cm}^2$)
30	0,0684	0,9370	470,00	37,42
60	0,1050	1,4069	709,70	56,50
90	0,1165	1,5545	786,75	62,64
120	0,1395	1,8498	944,50	75,20
150	0,1573	2,0784	106,75	85,09
180	0,1493	1,9757	102,15	81,94
210	0,1661	2,1913	114,05	91,09

240	0,1756	2,3133	121,00	96,74
270	0,1857	2,4430	129,55	102,83
300	0,1841	2,4424	129,75	103,01
330	0,1946	2,5573	137,85	109,54
360	0,1917	2,5200	136,65	108,97

Replikasi 2

Waktu (menit)	Absorban	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah dalam 500 ml (μg)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g/cm}^2$)
30	0,0547	0,7611	380,00	30,25
60	0,0837	1,1334	568,80	45,29
90	0,1067	1,4287	724,45	57,68
120	0,1330	1,7664	901,60	71,78
150	0,1466	1,9410	995,45	79,26
180	0,1424	1,8871	980,15	78,04
210	0,1556	2,0565	107,60	85,56
240	0,1710	2,2543	117,90	93,94
270	0,1812	2,3852	126,15	100,41
300	0,1821	2,3968	127,10	101,76
330	0,1911	2,5123	1345,10	107,09
360	0,1915	2,5175	1362,65	108,49

Replikasi 3

Waktu (menit)	Absorban	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah dalam 500 ml (μg)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g/cm}^2$)
30	0,0612	0,8445	420,00	33,44
60	0,0851	1,1514	579,20	46,11
90	0,1041	1,3953	709,95	56,52
120	0,1226	1,6328	831,95	66,24
150	0,1325	1,7600	905,10	72,06

180	0,1376	1,8254	948,90	75,55
210	0,1553	2,0527	1068,05	85,04
240	0,1618	2,1361	1123,30	89,43
270	0,1775	2,3377	1234,00	98,25
300	0,1594	2,1053	1130,70	90,02
330	0,1838	2,4186	1290,10	102,71
360	0,1740	2,2928	1243,35	98,99

4. Formula 3

Replikasi 1

Waktu (menit)	Absorban	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah dalam 500 ml (μg)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g/cm}^2$)
30	0,0735	1,0025	501,25	
60	0,1024	1,3735	691,76	55,08
90	0,1315	1,7471	885,43	70,50
120	0,1536	2,0309	1036,07	82,49
150	0,1785	2,3505	1206,02	96,02
180	0,1909	2,5098	1297,42	103,30
210	0,2090	2,7421	1426,12	113,54
240	0,2264	2,9655	1551,53	123,53
270	0,2493	3,2596	1713,41	136,42
300	0,2500	3,2685	1734,16	138,07
330	0,2619	3,4213	1826,90	145,45
360	0,2847	3,7141	1866,51	148,61

Replikasi 2

Waktu (menit)	Absorban	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah dalam 500 ml (μg)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g/cm}^2$)
30	0,0676	0,9267	463,35	36,89
60	0,1130	1,5096	759,61	60,48

90	0,1413	1,8729	948,65	75,53
120	0,1589	2,0989	1071,00	85,27
150	0,1867	2,4558	1259,96	100,32
180	0,2167	2,8410	1464,82	116,63
210	0,2249	2,9463	1531,66	121,95
240	0,2431	3,1799	1663,23	132,42
270	0,2651	3,4624	1820,36	144,93
300	0,2781	3,6293	1921,12	152,96
330	0,2861	3,7320	1980,80	157,71
360	0,3062	3,9901	2138,32	170,25

Replikasi 3

Waktu (menit)	Absorban	Konsentrasi ($\mu\text{g/mL}$)	Jumlah dalam 500 ml (μg)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas ($\mu\text{g/cm}^2$)
30	0,0714	0,9755	487,75	38,83
60	0,0963	1,2952	652,47	51,95
90	0,1191	1,5879	805,31	64,12
120	0,1449	1,9192	978,87	77,94
150	0,1727	2,2761	1166,93	92,91
180	0,1954	2,5675	1324,03	105,42
210	0,2198	2,8808	1493,51	118,91
240	0,2339	3,0618	1598,43	127,26
270	0,2514	3,2865	1726,08	137,43
300	0,2623	3,4265	1812,48	144,31
330	0,2752	3,5921	1912,43	152,26
360	0,2951	3,8476	2058,63	163,90

Lampiran-4

Analisis Statistik %MC dan Fluks Sediaan Patch Piroksikam

1. Moisture Content (MC)

Descriptives

MC

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
0	3	3.4600	.14731	.08505	3.0941	3.8259	3.30	3.59
1	3	5.1500	.19698	.11372	4.6607	5.6393	4.93	5.31
2	3	4.3833	.19732	.11392	3.8932	4.8735	4.25	4.61
3	3	3.7100	.04583	.02646	3.5962	3.8238	3.67	3.76
Total	12	4.1758	.69854	.20165	3.7320	4.6197	3.30	5.31

Test of Homogeneity of Variances

MC

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.192	3	8	.167

ANOVA

MC

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5.164	3	1.721	67.819	.000
Within Groups	.203	8	.025		
Total	5.367	11			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: MC

	(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	0	1	-1.69000(*)	.13009	.000	-2.1066	-1.2734
		2	-.92333(*)	.13009	.000	-1.3399	-.5068
		3	-.25000	.13009	.292	-.6666	.1666
	1	0	1.69000(*)	.13009	.000	1.2734	2.1066
		2	.76667(*)	.13009	.002	.3501	1.1832

LSD	2	3	1.44000(*)	.13009	.000	1.0234	1.8566
		0	.92333(*)	.13009	.000	.5068	1.3399
		1	-.76667(*)	.13009	.002	-1.1832	-.3501
	3	3	.67333(*)	.13009	.004	.2568	1.0899
		0	.25000	.13009	.292	-.1666	.6666
		1	-1.44000(*)	.13009	.000	-1.8566	-1.0234
	0	2	-.67333(*)	.13009	.004	-1.0899	-.2568
		1	-1.69000(*)	.13009	.000	-1.9900	-1.3900
		2	-.92333(*)	.13009	.000	-1.2233	-.6234
	1	3	-.25000	.13009	.091	-.5500	.0500
		0	1.69000(*)	.13009	.000	1.3900	1.9900
		2	.76667(*)	.13009	.000	.4667	1.0666
	2	3	1.44000(*)	.13009	.000	1.1400	1.7400
		0	.92333(*)	.13009	.000	.6234	1.2233
		1	-.76667(*)	.13009	.000	-1.0666	-.4667
	3	3	.67333(*)	.13009	.001	.3734	.9733
		0	.25000	.13009	.091	-.0500	.5500
		1	-1.44000(*)	.13009	.000	-1.7400	-1.1400
		2	-.67333(*)	.13009	.001	-.9733	-.3734

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

Homogeneous Subsets

MC

	formula	N	Subset for alpha = .05		
			1	2	3
Tukey	0	3	3.4600		
HSD(a)	3	3	3.7100		
	2	3		4.3833	
	1	3			5.1500
	Sig.		.292	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

2. Fluks

Descriptives

Fluks

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
0	3	.9800	.05000	.02887	.8558	1.1042	.93	1.03
1	3	2.1333	.02887	.01667	2.0616	2.2050	2.10	2.15
2	3	5.5167	.25891	.14948	4.8735	6.1598	5.32	5.81
3	3	9.2300	.45967	.26539	8.0881	10.3719	8.70	9.52
Total	12	4.4650	3.36753	.97212	2.3254	6.6046	.93	9.52

Test of Homogeneity of Variances

Fluks

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
8.473	3	8	.007

ANOVA

Fluks

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3	41.393	587.631	.000	3
Within Groups	8	.070			8
Total	11				11

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Fluks

	(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Tukey HSD	0	1	-1.15333(*)	.21667	.003	-1.8472	-.4595
		2	-4.53667(*)	.21667	.000	-5.2305	-3.8428
		3	-8.25000(*)	.21667	.000	-8.9438	-7.5562
	1	0	1.15333(*)	.21667	.003	.4595	1.8472
		2	-3.38333(*)	.21667	.000	-4.0772	-2.6895
		3	-7.09667(*)	.21667	.000	-7.7905	-6.4028
	2	0	4.53667(*)	.21667	.000	3.8428	5.2305
		1	3.38333(*)	.21667	.000	2.6895	4.0772
		3	-3.71333(*)	.21667	.000	-4.4072	-3.0195
	3	0	8.25000(*)	.21667	.000	7.5562	8.9438

LSD	0	1	7.09667(*)	.21667	.000	6.4028	7.7905
		2	3.71333(*)	.21667	.000	3.0195	4.4072
	1	1	-1.15333(*)	.21667	.001	-1.6530	-.6537
		2	-4.53667(*)	.21667	.000	-5.0363	-4.0370
		3	-8.25000(*)	.21667	.000	-8.7496	-7.7504
	2	0	1.15333(*)	.21667	.001	.6537	1.6530
		1	-3.38333(*)	.21667	.000	-3.8830	-2.8837
		2	-7.09667(*)	.21667	.000	-7.5963	-6.5970
	3	0	4.53667(*)	.21667	.000	4.0370	5.0363
		1	3.38333(*)	.21667	.000	2.8837	3.8830
		2	-3.71333(*)	.21667	.000	-4.2130	-3.2137
		3	0	8.25000(*)	.21667	.000	7.7504
1			7.09667(*)	.21667	.000	6.5970	7.5963
		2	3.71333(*)	.21667	.000	3.2137	4.2130

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

Homogeneous Subsets

Fluks

	formula	N	Subset for alpha = .05			
			1	2	3	4
Tukey	0	3	.9800			
HSD(a)	1	3		2.1333		
	2	3			5.5167	
	3	3				9.2300
	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-5

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

(Table J continued)

$F_{.95}$

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

Lampiran-6

Tabel Distribusi r

Tabel r

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

Lampiran-7

Sertifikat Analisis Piroksikam

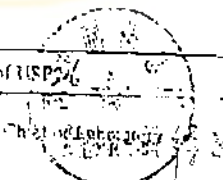
南通制药总厂检验报告
 NANTONG GENERAL PHARMACEUTICAL FACTORY
 CERTIFICATE OF ANALYSIS
 吡罗昔康
 PIROXICAM *Microsized*

Batch No. PK32005004 M1 Manufacture Date 2005.03.26
 Quantity 150kg Report date 2005.03.26
 Inspection No. 05032026 Expiry Date 2005.03.25

TEST	SPECIFICATIONS (USP)	RESULTS
Identification	API 9.119 Chemical test	Complies
Water	5.0%	0.73% ✓
Residue on ignition	5.0%	0.07% ✓
Heavy metals	0.005%	0.005% ✓
Organic soluble impurities	Complies	Complies
Loss	97.5-101.5%	99.03% ✓

Conclusion: The product meets the requirements of USP26

Analyst: [Signature] Supervisor: [Signature] Chief of Laboratory: [Signature]



Lampiran-8

Sertifikat Analisis Etil cellulosa N22



Certificate of Analysis

PT LAWSIM ZECHA TEL : 621-4701363/4752820/4752521 JL XAYU PURIH BAYA NO.11 JAKARTA TIMUR 13120 Indonesia	Date: 09/20/2006 Order Number: 1812724 Shipped from: HOPEWELL PLANT Quantity: 1400 LBS Customer Order: 1510 Delivery: 61715704 Date Shipped: 09/20/2006 Customer Number: 100006073
--	---

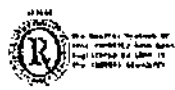
ADONALON® N22 PHARM ethylcellulose Internal Material Description: EC-N22 PHARM 40 LB PANT BAG Delivery Size Quantity: 1400 LBS	112134
--	--------

Characteristics	Specification		Lot/Batch 42572
	Min	Max	
Assay, % Ethoxy	48.0	49.5	49.0
Visc. NF Method, cpx, 25 C	7.8	24	20
R.O.L, % as Na2SO4	0.0	0.5	0.4
Chlorides as NaCl, %	0.00	0.30	0.00
Loss on Drying, as Packaged, %	0.0	3.0	1.3
Heavy Metals, ppm	0	10	6
Lead, ppm	0	3	1
Acidity/Alkalinity, 1 - P - O - F			1
Acetaldehyde, < 100 ppm 1 - Y U - N J			1
Date of manufacture			06/16/2006
Package Quantity			35

(Values shown above are from actual test) analyses.

NOTE: The viscosity and of cps is equivalent to 100 cps Certified based on knowledge of the manufacturing process when there is no potential for the solvents listed in the USP/NF to be present and upon unassisted handling & storage:
 Organic Volatile Impurities: meets USP/NF requirements
 The quality of the substrate(s) conforms to the NF, Ph Eur, and Pharmacopoeias
 Organic Impurities / ACETALDEHYDE (NON ODC): Solvent by-products of the EC reaction include ethyl ether, isomyl ether & n-but

Adolph Lintec / Div. of AMI
 1111 Marquette Road
 Hopewell, VA 23060 027
 Customer Service: 1-800-391-2762



Approved By:

 U.S. Pharmaceutical Company
 U.S. Country Office

HERCULES

Certificate of Analysis

PT LAWANGI ZECHA
 TEL : 6221-4703460/4752920/4752921
 JL KAYU PUTIH BAYU NO.17
 JAKARTA TIMUR 13120
 Indonesia

Date: 09/20/2006
 Order Number: 1812774
 Shipped from: HOPEWELL PLANT
 Quantity: 1400 LBS
 Customer Order: 1510
 Delivery: 81735704
 Date Shipped: 09/20/2006
 Customer Number: H00006073

ACQUAION® N22 PHARM ethylcellulose 112234
 Internal Material Description: LC-N22 PILARM 40 16 PANT BAG
 Delivery Lot Quantity: 1400 LBS

alcohol (ethanol). Both are Class 3 solvents; the ICH specification for a Class 3 solvent, for a final drug dose, is 5000 ppm (5000) Max. There are no ICH residual specifications for esters. Neither ethyl ether nor ethanol is present at more than 1000 ppm.

GMP Compliance: This lot(s) of EC has been manufactured using appropriate Good Manufacturing Practices as defined by the GMP Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients published by the International Pharmaceutical Excipients Council - America.

Acquion Division / Site #1 Nfg
 1111 Marquies Road
 Hazelton, VA 23060-0731
 Customer Service 1-877-646-2182



Released By:

[Signature]
 J. C. [Name]
 G.E. Laboratory Services

Lampiran-9

Sertifikat Analisis HPMC K15

Shin-Etsu

2008/06/12 (1/1)

Certificate of Analysis

Shin-Etsu Chem
Kobe Plant
28-1, Nishitokuyama
Koblen-shi, Hi

Quality Assurance Department
Kobe Plant



Product Name: PMAKMCDA7
 Grade: 015
 Substitution Type: P310
 Viscosity Type: 15 cP
 Lot Number: 6066321
 Quantity: 750kg
 Manufacture Date: 2006/06/06
 Recommended Re-Evaluation Date: 2008/06/06
 Analysis Date: 2008/06/07
 Issue No.: 05120000601397002-1-01

Remark

Monographs (467) Organic Volatile Impurities (042) Requirements : meets the requirements.

This product complies with the specifications described in the current USP.

This product is manufactured in accordance with GMP.

* Shin-Etsu Chemical recommends that the customer's quality control unit may re-evaluate the quality of this material on its own responsibility prior to use after the Recommended Re-Evaluation date.

Storage Conditions: Store containers sealed and in a dry place. Keep away from heat or sunlight.

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	15.7	12.0 - 18.0
Loss on Drying	%	1.7	5.0 Max.
Residue on Ignition	%	0.62	1.5 Max.
Heavy Metals	%	Not more than 0.001	Not more than 0.001
Methoxy Content	%	28.9	23.0 - 30.0
Hydroxypropoxy Content	%	8.0	7.0 - 12.0
pH		6.8	5.5 - 8.0

KIYOSHU ARAIUME
General Manager, Q. A. Dept.

Shin-Etsu No. : 16044536-04-01