

- PIROKSIKAM
- GELATIN
ADN Perpustakaan Universitas Airlangga

SKRIPSI

YENNY WULANSARI

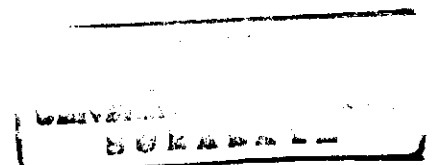
PENENTUAN EFEKTIFITAS DAYA PENETRASI PIROKSIKAM DARI BASIS GELATIN DALAM SISTEM DISPERSI SOLIDA PIROKSIKAM - PEG (400-6000) (1 : 4 : 20)

F# 103 /06

WU
P



FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
BAGIAN FARMASETIKA
SURABAYA
2005



LEMBAR PENGESAHAN

**PENENTUAN EFEKTIFITAS DAYA PENETRASI
PIROKSIKAM DARI BASIS GELATIN DALAM SISTEM
DISPERSI SOLIDA PIROKSIKAM - PEG (400-6000) (1:4:20)**

SKRIPSI

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

2005

Oleh :
Yenny Wulansari
NIM: 050110035 E

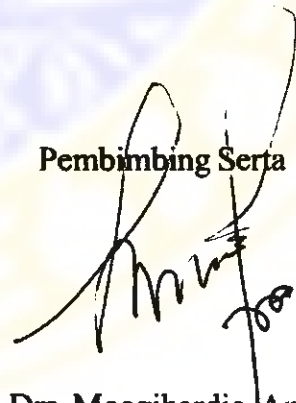
Skrripsi ini telah disetujui
Tanggal Desember 2005 oleh :

Pembimbing Utama



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

Pembimbing Serta



Drs. Moegihardjo, Apt.
NIP. 130541816

KATA PENGANTAR

Dengan nama Allah SWT saya panjatkan puji syukur atas segala rahmat, karunia dan ridho-Nya yang telah diberikan, sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi saya yang berjudul :

” PENENTUAN EFEKTIFITAS DAYA PENETRASI PIROKSIKAM DARI BASIS GEL DALAM SISTEM DISPERSI SOLIDA PIROKSIKAM - PEG (400-6000) (1 : 4 : 20)” guna memenuhi syarat untuk mencapai gelar sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

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

1. Ibu Dra. Noorma Rosita, M.Si., Apt. selaku pembimbing utama yang dengan tulus ikhlas telah menyisihkan waktu, untuk membimbing dan mengarahkan saya dengan penuh kesabaran dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Bapak Drs. Moegihardjo, Apt. selaku pembimbing serta, yang dengan tulus ikhlas telah menyisihkan waktu, untuk membimbing dan mengarahkan saya dengan penuh kesabaran dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Dwi Setyawan, SSi., M.Si.,Apt. dan Dra. Tutiek Purwanti M.Si., Apt. selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan masukan dan saran demi kesempurnaan penulisan naskah skripsi ini.
4. Mama dan Papaku tercinta, serta kedua kakakku Nyon Gundul makasih atas seluruh perhatiannya baik moral maupun materiil, kasih sayang dan do'a tulus yang telah diberikan kepada saya. Dan semua keluarga dimanapun berada terima kasih atas do'a dan dukungannya.
5. Bapak Drs. Bambang Widjaja, M.Si.,Apt selaku Kepala Laboratorium Farmasetika yang telah memberikan fasilitas baik tempat maupun peralatan yang saya butuhkan sehubungan dengan skripsi yang saya kerjakan.
6. Prof. Dr. H. Fasich, Apt. selaku dosen wali yang telah banyak membimbing dan selalu memberi dukungan serta nasehat selama menempuh perkuliahan.

7. Ketua Laboratorium Dasar Bersama Universitas Airlangga, Dr.rer.nat Mulja Hadi Santosa, Apt. yang telah memberikan fasilitas Laboratorium untuk menyelesaikan skripsi saya.
8. Teman-teman seperjuangan: Nisa (thx 4 DS n CF), Ucie, Maknyek, Wulwul, Rhidoe, Mas Salman ma Mas Vjay makasie y prend n finally kita bisa selesai ngeLap juga ne...
9. Epiiek, Mita, Ma Umi, Thonk-thonk, Ripi, Neng Pi'ah, Indah, Kemosh, Cemet, Titis, Henny, Kenji, Pe'et, Wenthok, Milda, Aulia, Faris, Be'en aduh sapa lagi y??? pokoknya smua anak angkatan 2001 ekstensi dech (maap ga bisa nyebutin atu-atu).
10. Dudun n Kecil (thanks for everything, i wish all d best 4 u n chayo!!!)
11. Bapak dan Ibu dosen serta seluruh staf karyawan Laboratorium Teknologi Farmasi (Mas Wawan, P. Djoko, P. Dwi, P. Munif, B. Emy, P. Harmono, P. Pri, P. Iwan dan B. Ari).
12. Bapak dan ibu guru TK. Indriyasana, SDK Santo Mikael, SMPN 2 Surabaya, SMUN 7 Surabaya serta Bapak dan ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, tanpa jasa kalian saya tidak mungkin seperti sekarang ini.
13. Serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu atas terselesaikannya skripsi ini makasih buanyaaaak.

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

Surabaya, Desember 2005

Penyusun

RINGKASAN

PENENTUAN EFEKTIFITAS DAYA PENETRASI PIROKSIKAM DARI BASIS GELATIN DALAM SISTEM DISPERSI SOLIDA PIROKSIKAM - PEG (400-6000) (1:4:20)

Yenny Wulansari

Sediaan farmasi yang bermutu adalah yang memenuhi kriteria aman, efektif, stabil dan nyaman. Untuk memenuhi kriteria tersebut, obat diformulasikan sedemikian rupa sehingga obat aktif dapat mencapai tempat kerjanya dan memberikan efek farmakologis sesuai dengan yang diinginkan dengan efek samping yang minimal serta mempunyai stabilitas sediaan dan kenyamanan dalam pemakaiannya (Shargel, 1988).

Piroksikam mempunyai kelarutan dalam air yang sangat kecil (0.01 %) seperti telah diketahui bahwa kecepatan melarut memegang peranan penting (*rate limiting step*) dalam proses absorpsi (Shargel, 1988). Salah satu upaya untuk meningkatkan kelarutan bahan obat ialah dengan membuat dalam sistem dispersi solida.

Pada penelitian ini telah dilakukan serangkaian proses untuk mengetahui pengaruh sistem dispersi solida Piroksikam – PEG (400-6000) terhadap daya penetrasi piroksikam dari sediaan gel dibandingkan dengan campuran fisis dan produk inovatornya. Sebelum dilakukan proses pembuatan sediaan gel dilakukan uji kualitatif terhadap piroksikam sebagai bahan aktif yang akan digunakan. Dari pemeriksaan organoleptis diketahui bahwa sediaan gel produk inovator mempunyai asseptabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan gel yang dibuat.

Dari pemeriksaan kadar piroksikam pada sediaan gel dispersi solida didapatkan kadar sebesar 88.72 % dan sebesar 118.21 % untuk sediaan gel gelatin campuran fisis. Dari hasil pemeriksaan homogenitas kadar pada sediaan gel dispersi solida dan campuran fisis didapatkan harga KV < 2 % baik untuk homogenitas kadar antar cuplikan dalam satu replikasi maupun untuk homogenitas kadar antar replikasi. Hal ini menunjukkan bahwa piroksikam telah tercampur merata pada sediaan gel dan pembuatan sediaan antar replikasi telah *reproducible*.

Pada uji penetrasi diketahui bahwa harga fluks dan permeabilitas terbesar berturut – turut dari campuran fisis, dispersi solida dan produk inovator dengan harga fluks untuk campuran fisis sebesar $3.2249 \pm 0.06 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$, dispersi solida sebesar $2.7708 \pm 0.02 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$ dan untuk produk inovator sebesar $1.3752 \pm 0.02 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$ dan permeabilitas $2.9045 \times 10^{-4} \pm 5.7331 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{menit}$ campuran fisis, $2.5002 \times 10^{-4} \pm 1.4612 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{menit}$ dispersi solida dan $1.2562 \times 10^{-4} \pm 1.9924 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{menit}$ untuk produk inovator. Dari hasil pengolahan data menggunakan SPSS 10.0 dengan uji statistik ANOVA *one way* dengan derajat kepercayaan 95 % ($\alpha = 0.05$) diperoleh hasil f_{hit} lebih besar dari f_{tabel} , hal ini menunjukkan ada perbedaan harga fluks dan permeabilitas yang bermakna untuk ketiga sediaan.

Jenis bahan pembawa gel dalam hal ini gelatin diduga mempengaruhi afinitas antara bahan aktif dan basis sehingga berpengaruh pada kemampuan bahan aktif untuk lepas dari basis yang kemudian berpenetrasi menembus membran. Selain jenis gelatin yang digunakan, proses pemanasan pada pembuatan dispersi solida juga berpengaruh pada kadar piroksikam dalam sediaan hal ini dikarenakan adanya kemungkinan terjadi peruraian piroksikam pada saat pembuatan dispersi solida. Kedua hal tersebut diatas diduga mempengaruhi harga fluks dan permeabilitas dari sediaan gel.

ABSTRACT

DETERMINATION EFFECTIVITY PENETRATING OF PIROXICAM FROM GELATINE BASE IN SOLID DISPERSION SYSTEM OF PIROXICAM – PEG (400-6000) (1:4:20)

A research to identify the influence of solid dispersion system on flux and permeability coefficient of piroxicam compared to the physical mixture and innovator product had been done. The result is analyzed by statistical programme of SPSS 10.0 using statistical test one way ANOVA with confidence interval 95 % showed that it had significant difference between flux and permeability coefficient for innovator product, solid dispersion and physical mixture. Flux of innovator product, solid dispersion and physical mixture respectively are 1.3752 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{minute}$, 2.7708 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{minute}$ and 3.2249 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{minute}$. While permeability coefficient of innovator product, solid dispersion and physical mixture respectively are 2.7503×10^{-4} cm/minute, 5.5417×10^{-4} cm/minute and 6.4499×10^{-4} cm/minute.

Keywords : Piroxicam, Solid dispersion, Gelatin base, Flux, Permeability coefficient.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
BAB I : PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II: TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit.....	5
2.1.1 Anatomi Kulit.....	5
2.1.2 Fisiologi Kulit.....	5
2.2 Penetrasi Perkutanan.....	7
2.2.1 Rute Penetrasi Perkutanan.....	7
2.2.2 Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkutanan.....	8
2.2.2.1 Fisiologis Kulit.....	8
2.2.2.2 Sifat Fisikokimia Bahan Aktif.....	9
2.2.2.3 Pengaruh Pembawa.....	10
2.2.3 Mekanisme Penetrasi.....	10
2.3 Tinjauan tentang Sistem Dispersi Solida.....	12
2.3.1 Metode Pembuatan Sistem Dispersi Solida.....	13
2.3.1.1 Metode Peleburan.....	13
2.3.1.2 Metode Pelarutan.....	13
2.3.1.3 Metode Pelarutan-Peleburan.....	14
2.3.2 Mekanisme Peningkatan Laju Pelarutan Sistem Dispersi Solida.....	14

2.3.2.1 Pemilihan Pembawa Dispersi Solida Untuk Meningkatkan Kelarutan.....	14
2.4 Tinjauan Tentang Piroksikam.....	15
2.5 Tinjauan Tentang Polyethylene Glycol (PEG).....	16
2.6 Tinjauan Tentang Sediaan Gel.....	17
2.6.1 Pembentuk Gel.....	18
2.6.2 Jenis Basis Gel.....	18
2.7 Tinjauan Tentang Gelatin.....	18
2.8 Metode Pelepasan Obat Topikal Secara In Vitro.....	20
BAB III : KERANGKA KONSEPTUAL.....	22
BAB IV : METODE PENELITIAN.....	25
4.1 Bahan Penelitian.....	25
4.2 Alat-Alat yang Digunakan dalam Penelitian.....	25
4.3 Tahapan Kerja.....	25
4.4 Identifikasi Kualitatif Bahan Penelitian.....	26
4.4.1 Identifikasi Kemurnian Piroksikam.....	26
4.4.2 Identifikasi Dispersi Solida Piroksikam.....	26
4.5 Pembuatan Sediaan Gel anti inflamasi-analgesik Piroksikam.....	27
4.5.1 Pembuatan Basis Gelatin 30 %.....	27
4.5.2 Pencampuran Basis Gelatin dengan Dispersi Solida Piroksikam.....	27
4.5.3 Pencampuran Basis Gelatin dengan Campuran Fisis Piroksikam.....	28
4.6 Uji Karakteristik Fisik Sediaan.....	28
4.6.1 Pemeriksaan Organoleptis Sediaan.....	28
4.6.2 Pengukuran pH Sediaan.....	28
4.6.3 Pengukuran Daya Sebar Sediaan.....	29
4.7 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam.....	29
4.8 Uji Homogenitas Sediaan.....	30
4.9 Penentuan Laju Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel.....	31
4.9.1 Pembuatan Media Difusi.....	31
4.9.2 Preparasi Membran Difusi.....	31

4.9.3	Preparasi Alat Uji Penetrasi.....	31
4.9.4	Preparasi Sel Difusi.....	32
4.9.5	Uji Penetrasi Piroksikam.....	32
4.10	Cara Pengolahan Data.....	33
4.11	Analisis Data.....	33
BAB V	: HASIL PENELITIAN.....	34
5.1	Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian.....	34
5.5.1	Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam.....	34
5.5.2	Pemeriksaan Kualitatif Dispersi Solida Piroksikam.....	35
5.2	Hasil Pemeriksaan Karakteristik Fisik Sediaan.....	37
5.2.1	Pemeriksaan Organoleptis Sediaan.....	37
5.2.2	Pengukuran pH Sediaan.....	38
5.2.3	Pengukuran Daya Sebar Sediaan.....	38
5.3	Hasil Pemeriksaan Homogenitas Sediaan.....	39
5.3.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	39
5.3.2	Pembuatan Kurva Baku Larutan Piroksikam Dalam Dapar pH 1.2.....	40
5.3.3	Pemeriksaan Homogenitas Kadar Piroksikam Dalam Sediaan Gel Gelatin.....	41
5.4	Hasil Pemeriksaan Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel Gelatin.....	42
5.4.1	Hasil Perhitungan Fluks Piroksikam dari Sediaan Gel Gelatin	43
5.4.2	Hasil Perhitungan Permeabilitas Piroksikam dari Sediaan Gel Gelatin.....	44
BAB VI	: PEMBAHASAN.....	45
BAB VII	: KESIMPULAN DAN SARAN.....	50
7.1	Kesimpulan.....	50
7.2	Saran.....	50
	DAFTAR PUSTAKA.....	51
	LAMPIRAN.....	54

DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 2.1	Penampang Anatomi Kulit dan Apendiks.....	6
Gambar 2.2	Struktur kulit yang terlibat dalam absorpsi percutan.....	9
Gambar 3.1	Bagan kerangka konseptual.....	24
Gambar 4.1	<i>Apparatus 5-Paddle Over Disk</i> (USP XXIV).....	31
Gambar 4.2	Sel difusi (USP XXIV).....	32
Gambar 5.1	Spektra Infra Merah Piroksikam Pada Bilangan Gelombang 400 cm ⁻¹	35
Gambar 5.2	Spektra Infra Merah Piroksikam Pada Bilangan Gelombang 600 cm ⁻¹ (Florey, 1986).....	35
Gambar 5.3	Difraktogram X-ray Difraksi Piroksikam.....	35
Gambar 5.4	Difraktogram X-ray Difraksi PEG 400-6000.....	36
Gambar 5.5	Difraktogram X-ray Difraksi Dispersi Solida Piroksikam – PEG (400-6000) (1:4:20).....	36
Gambar 5.6	Difraktogram X-ray Difraksi Campuran Fisis Piroksikam – PEG (400-6000) (1:4:20).....	37
Gambar 5.7	Profil Daya Sebar dari Gel Gelatin Piroksikam.....	39
Gambar 5.8	Spektra Panjang Gelombang Maksimum Piroksikam.....	40
Gambar 5.9	Profil Kurva Baku Piroksikam Pada Larutan Dapar pH 1.2	41
Gambar 5.10	Kurva antara Jumlah Kumulatif yang Terpenetrasi (µg/cm ²) vs Waktu (menit).....	43

DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel 4.1	Komposisi dan Penimbangan Sediaan Gel Piroksikam.....	27
Tabel 4.2	Larutan Baku Kerja Piroksikam.....	29
Tabel 5.1	Hasil Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam.....	34
Tabel 5.2	Hasil Pemeriksaan pH Sediaan Gel Gelatin Piroksikam.....	38
Tabel 5.3	Hasil Pemeriksaan Daya Sebar Sediaan Gel Gelatin Piroksikam.....	38
Tabel 5.4	Hasil Pemeriksaan Kadar Piroksikam dalam Gel Gelatin.....	41
Tabel 5.5	Hasil Pemeriksaan Penetrasi Piroksikam Dari Sediaan Gel Gelatin.....	42
Tabel 5.6	Harga Fluks Sediaan Gel Gelatin Piroksikam.....	43
Tabel 5.7	Hasil Perhitungan Permeabilitas Sediaan Gel Gelatin Piroksikam.....	44

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Pengukuran pH.....	54
Lampiran 2 Pengukuran Daya Sebar Sediaan Gel Gelatin Piroksikam.....	55
Lampiran 3 Perhitungan Homogenitas Sediaan Gel Gelatin Piroksikam....	56
Lampiran 4 Perhitungan Penetrasi Dari Sediaan Gel Gelatin Piroksikam...	58
Lampiran 5 Perhitungan Harga Fluks.....	63
Lampiran 6 Hasil Pengolahan Harga Fluks Secara Statistik.....	64
Lampiran 7 Perhitungan Harga Permeabilitas.....	65
Lampiran 8 Hasil Pengolahan Harga Permeabilitas Secara Statistik.....	66
Lampiran 9 Sertifikat Analisis Piroksikam.....	67
Lampiran 10 Tabel Distribusi F pada $\alpha = 0,05$	68
Lampiran 11 Tabel Distribusi r.....	69
Lampiran 12 Sertifikat Analisis Gelatin.....	70
Lampiran 13 Termogram DTA Piroksikam.....	71

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Pada pengobatan inflamasi dapat digunakan obat – obatan anti inflamasi, dimana obat – obat anti inflamasi tersebut dibedakan menjadi dua golongan yaitu obat anti inflamasi steroid dan obat anti inflamasi non steroid. Piroksikam merupakan salah satu obat dari golongan antiinflamasi non-steroid dan merupakan analgesik turunan aril asetat yang banyak digunakan untuk pengobatan *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis* (Patel, 2003). Piroksikam memiliki efek anti inflamasi, analgesik dan anti piretik dengan kemampuan 20-30 kali lebih tinggi dibandingkan dengan aspirin dan indometasin. Pada pemakaian per-oral piroksikam mempunyai daya iritasi yang lebih tinggi dibanding obat anti inflamasi non-steroid lain. Pemakaian per-rektal dapat menyebabkan iritasi pada rektal dan menimbulkan rasa tidak nyaman pada pemakaian, sedangkan pemakaian melalui parenteral memerlukan tenaga medis dan dapat menyebabkan rasa sakit pada saat penyuntikan. Salah satu alternatif untuk mengatasi hal tersebut adalah memformulasi sebagai sediaan topikal dalam bentuk gel karena mudah digunakan dan mudah merata jika dioleskan meski tanpa penekanan selain itu gel juga tidak menimbulkan bekas (Aulton, 1988; Zats, 1989).

Gel merupakan sistem semisolida dimana fase cairnya dibentuk dalam suatu matriks polimer tiga dimensi (terdiri dari gom alam atau gom sintesis) yang tingkat ikatan silang fisik (atau kadang-kadang kimia)-nya yang tinggi (Lachman, 1994). Pada pembuatan gel dibutuhkan bahan pembentuk gel. Bahan pembentuk gel ada bermacam – macam, misalnya carbopol, gelatin, simusol, sepigel. Pembentuk gel yang dipilih dalam percobaan ini adalah gelatin karena penggunaan gelatin akan menghasilkan sediaan gel yang transparan serta tidak memerlukan proses netralisasi. Penggunaan gelatin ini juga mengacu pada formula dari produk inovator (Pfizer Inc, 1999), demikian halnya dalam penggunaan bahan tambahan lainnya yaitu alkohol benzylikus, propilen glikol dan alkohol 95 %. Dalam formula ini, alkohol benzylikus digunakan sebagai pengawet selain itu juga dapat berfungsi sebagai *humektan*.

Propilen glikol dalam formula ini digunakan sebagai *humektan*, sedangkan alkohol 95 % digunakan sebagai *enhancer* untuk memudahkan penembusan membran oleh bahan aktif.

Efek terapi dari obat secara umum timbul dari beberapa proses yang saling berkaitan, yaitu pelepasan bahan obat dari pembawa yang diikuti dengan penetrasi melalui sawar kulit serta mencapai tempat kerja obat untuk menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan. Secara umum penggunaan obat pada terapi dermatologi adalah untuk menghasilkan efek terapeutik pada tempat – tempat spesifik antara lain di jaringan epidermis. Agar sediaan topikal dapat memberikan efek farmakologi, bahan aktif dalam sediaan harus lepas dari sediaan dan selanjutnya mengalami penetrasi menembus kulit dan mencapai reseptor (Lachman, 1994).

Kelarutan piroksikam dalam air sangat kecil (0.01 %) (DepKes RI, 1995) dan seperti telah diketahui bahwa kecepatan melarut memegang peranan penting (*rate limiting step*) dalam proses absorpsi (Shargel, 1988). Upaya peningkatan kelarutan dapat dicapai melalui beberapa cara antara lain pengecilan ukuran partikel, penambahan kosolven, pembentukan kompleks ataupun dengan pemanasan. Pengecilan ukuran partikel selain dilakukan dengan menggerus juga dapat dilakukan dengan pembuatan dispersi solida. Pembuatan dispersi solida selain untuk memperkecil ukuran partikel juga bertujuan untuk meningkatkan kelarutan bahan obat yang sukar larut dalam air. Selain itu dispersi solida juga dapat digunakan untuk mengatasi masalah yang timbul akibat pengecilan ukuran partikel bahan obat yaitu bahan yang sulit terbasahi, aglomerasi dan agregasi dari partikel yang berikatan dengan gaya van der Waals sehingga luas permukaan partikel yang kontak dengan pelarut akan turun (Parot, 1970, Patel, 2003).

Pembawa yang tepat untuk dispersi solida tergantung dari tujuan pembuatan dispersi solida itu sendiri. Pembawa yang sering digunakan untuk tujuan meningkatkan kelarutan adalah asam sitrat, gula, urea, polivinil pirolidon (PVP), dan polietilen glikol (PEG). PEG merupakan pembawa yang cocok karena titik leburnya rendah ($<60^{\circ}\text{C}$), sehingga merupakan basis yang ekonomis, sifatnya yang kental pada suhu leburnya sehingga mampu menahan proses kristalisasi dan dapat memberikan

pengaruh pendinginan yang berlebih pada obat (efek *supercooling*). PEG juga merupakan pembawa yang cocok untuk metode pelarutan karena kelarutannya yang tinggi dalam solven organik dan konsentrasi yang tinggi dalam larutan akan membentuk larutan yang kental, sehingga mampu menahan kristalisasi obat (Parot, 1970; Yalkowsky, 1981; Swarbrick, 1970). Pada penelitian ini dipilih dispersi solida piroksikam - PEG (400-6000) (1:4:20). Perbandingan komposisi tersebut berdasarkan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa dispersi solida nifedipin – kombinasi PEG (400 dan 15000) (1:4:20) terbukti dapat meningkatkan kelarutan nifedipin dibandingkan campuran fisisnya.

Sebelum melakukan penelitian secara *in vivo*, obat harus diuji dahulu secara *in vitro*. Metode uji penetrasi obat topikal secara *in vitro* ada dua yaitu metode penetrasi dengan atau tanpa membran (Abdou, 1989). Pada penelitian ini penetrasi secara *in vitro* di uji dengan metode penetrasi dengan menggunakan membran sintetik (*milipore*) yang telah diimpregnasi dengan isopropil miristat selama 1 jam.

Pada penelitian ini ingin diteliti daya penetrasi piroksikam yang ditunjukkan dari harga fluks dan permeabilitas piroksikam dari basis gel dalam sistem dispersi solida piroksikam - PEG (400-6000) (1:4:20) dibandingkan dengan campuran fisis dan produk inovatornya.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah daya penetrasi piroksikam dari sistem dispersi solida piroksikam - PEG (400-6000) (1:4:20) pada sediaan gel dengan basis gelatin secara *in vitro* dibandingkan dengan campuran fisis dan produk inovator?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh sistem dispersi solida piroksikam – PEG (400-6000) (1:4:20) terhadap daya penetrasi piroksikam dari sediaan gel dibandingkan dengan campuran fisis dan produk inovatornya.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan ilmiah terhadap pengembangan sistem dispersi solida untuk bahan obat yang praktis tidak larut, khususnya piroksikam dalam sediaan semisolida sehingga dapat dihasilkan sediaan gel piroksikam yang efektif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi dan Fisiologi Kulit

2.1.1. Anatomi Kulit

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

Kulit terbentuk dari tiga lapisan, yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis, dan lapisan subkutis dimana masing – masing lapisan tersusun oleh bermacam – macam jaringan dan sel (Primadiati, 2001). Penampang anatomi kulit dan apendiks dapat dilihat pada gambar 2.1.

2.1.2 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).

a). Kulit Sebagai Pelindung

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

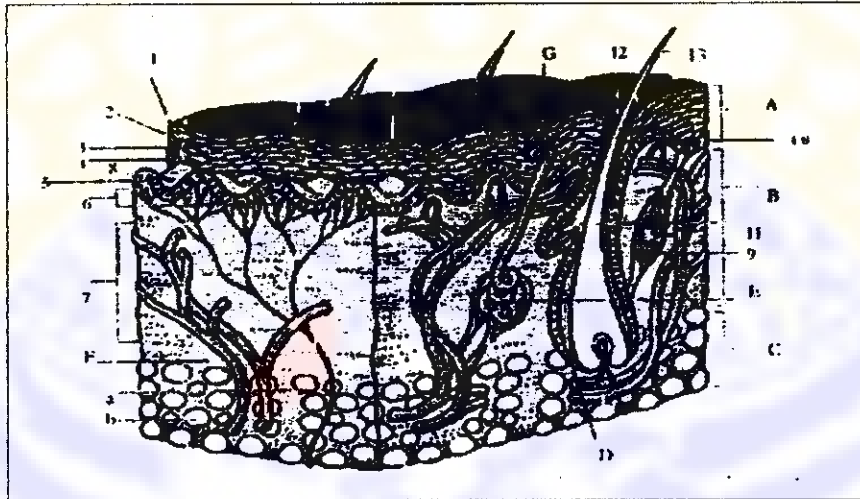
b). Absorpsi

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

c). Penerima rangsang

Kulit sebagai organ yang sangat peka tersusun oleh lima saraf sensoris (nyeri, tekanan, raba, panas, dan dingin) yang bertugas menghadapi perubahan lingkungan

yang dapat mengganggu permukaan kulit. Ujung – ujung saraf akan mendeteksi dan menghantarkan rangsangan ke pusat sistem saraf (Primadiati, 2001).



Keterangan gambar :

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

Gambar 2.1 Penampang Anatomi Kulit dan Apendiks (Primadiati, 2001)

d). Ekskresi

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

e). Pengaturan suhu

Kulit berperan sangat besar terhadap pengaturan suhu tubuh manusia agar tetap bertahan pada 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).

f). Pensintesa (pembentuk vitamin D)

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

g). Keratinisasi

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 (Wasitaatmadja, 1997).

2.2 Penetrasi Perkutan

Tujuan umum penggunaan obat pada terapi dermatologik adalah untuk mengasilkan efek terapeutik pada tempat – tempat spesifik pada kulit (Lachman, 1994).

Efektifitas terapi dipengaruhi tiga komponen yaitu obat, pembawa, dan kulit. Proses pencapaian efek farmakologik sediaan perkutan meliputi tahapan :

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

2.2.1 Rute Penetrasi Perkutan

Bila suatu obat digunakan secara topikal, maka obat akan keluar dari pembawa dan berpenetrasi ke dalam kulit (Lachman, 1994).

Kulit yang sehat mempunyai fungsi sawar terhadap masuknya molekul – molekul senyawa dari luar tubuh, namun absorpsi melalui kulit tetap dapat terjadi didalam molekul dengan berbagai rute penetrasi yaitu:

- a). Rute transepidermal, yaitu difusi melalui rongga antar sel stratum korneum (difusi intraseluler) dan difusi langsung menembus sel stratum korneum (difusi intraseluler atau difusi transeuler).
- b). Rute transapendageal, yaitu rute penetrasi obat melalui adheksa kulit. Ada dua kemungkinan, yaitu melalui kelenjar keringat ekrin (difusi transekrinal) dan folikel rambut (difusi transfolikuler).

Penetrasi melalui folikel rambut lebih berperan dibandingkan melalui kelenjar keringat (Ansel, 1989).

2.2.2 Faktor – faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkutanean

Adapun faktor – faktor yang mempengaruhi penetrasi percutanean antara lain: fisiologi kulit, sifat fisikokimia bahan aktif dan sifat pembawa (Ansel, 1989).

2.2.2.1 Fisiologi Kulit (Ansel, 1989; Lachman, 1994)

1. Usia kulit

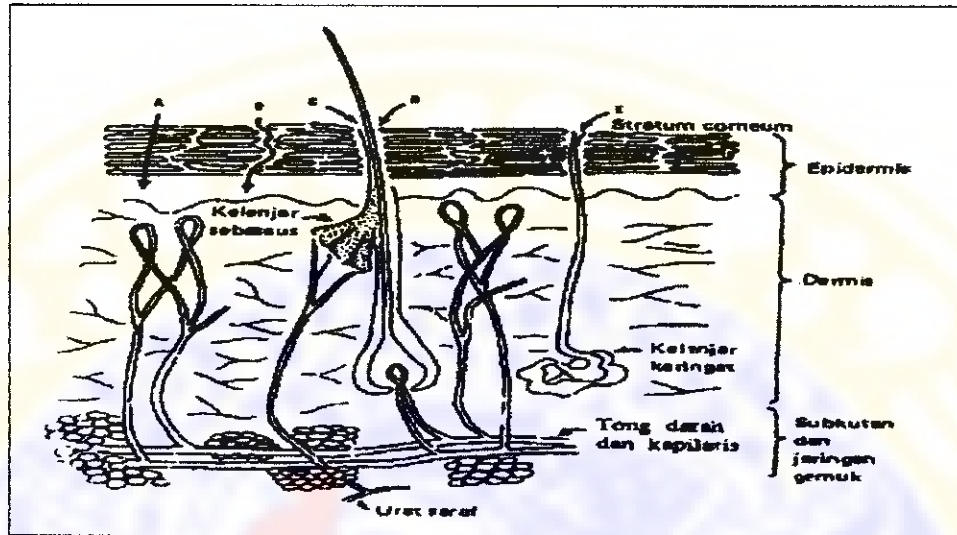
Dengan bertambahnya umur, permeabilitas kulit akan menurun.

2. Kondisi kulit

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

3. Lokasi kulit

Permeabilitas kulit tergantung pada ketebalan dan sifat alamiah stratum korneum. Permeabilitas kulit berbanding terbalik dengan ketebalan stratum korneum, oleh karena itu laju penetrasi meningkat bila lapisan stratum korneum dikelupas.



Gambar 2.2 Struktur kulit yang terlibat dalam absorpsi perkutan; A. transluler; B. difusi saluran antar sel; C. melalui saluran sebaceus; D. transfolikular; E. melalui saluran keringat.

4. Hidrasi kulit

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

2.2.2.2 Sifat Fisikokimia Bahan Aktif

1. Kelarutan obat dan koefisien partisi

Makin banyak obat yang tersedia dalam keadaan terlarut maka makin besar pula obat yang menembus membran (Shargel, 1988). Kelarutan suatu obat menentukan konsentrasi yang ada pada tempat absorpsi, dan koefisien partisi air/lemak mempengaruhi laju absorpsi (Lachman, 1994). Adapun upaya peningkatan kelarutan dapat dilakukan melalui beberapa cara antara lain pengecilan ukuran partikel, penambahan kosolven, pembentukan kompleks ataupun pemanasan.

2. Koefisien difusi

Koefisien difusi menggambarkan perjalanan obat yang berpenetrasi melalui stratum korneum. Pada stratum korneum difusi obat berjalan dengan sangat pelan dan ditandai adanya periode tidak lancar oleh karena itu koefisien difusi merupakan faktor yang menentukan dalam penetrasi perkutan (Anief, 1997).

3. Berat molekul

Molekul yang kecil mempenetrasi lebih cepat daripada bobot molekul yang besar, tetapi pada ukuran molekul dalam kisaran yang sempit hanya ada sedikit hubungan antara ukuran dan laju penetrasi (Lachman, 1994).

2.2.2.3 Pengaruh Pembawa

Adanya pembawa dapat mengubah kondisi fisik serta permeabilitas kulit terhadap obat. Pembawa yang dapat meningkatkan jumlah uap air yang tertahan pada kulit umumnya cenderung baik bagi absorpsi obat. Pembawa yang bersifat lemak bekerja sebagai penghalang uap air sehingga keringat tidak dapat keluar menembus kulit dan bertahan didalam sehingga menyebabkan hidrasi kulit (mengembangnya sel – sel pada stratum corneum).

Kelembaban kulit dapat ditingkatkan dengan adanya humektan dan emolien dalam pembawa. Hidrasi pada stratum korneum ini akan meningkatkan penetrasi obat kedalam kulit (Lachman, 1994).

2.2.3 Mekanisme Penetrasi

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

Menurut hukum difusi Fick's pertama lintasan zat aktif secara difusi pasif mengikuti persamaan berikut (Martin, 1993).

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

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

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

Sehingga :

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

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

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

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

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

Dari persamaan 3 diketahui bahwa kelarutan suatu bahan merupakan salah satu faktor yang berpengaruh dalam proses difusi pasif. Besarnya kelarutan berpengaruh terhadap harga C_d , untuk memperbesar harga C_d dapat dilakukan dengan cara meningkatkan kelarutan bahan obat. Peningkatan kelarutan dapat dilakukan dengan

beberapa cara antara lain memperkecil ukuran partikel, penambahan kosolven, pembentukan garam ataupun dengan pemanasan. Pengecilan ukuran partikel dengan cara penggerusan ataupun dengan mikronisasi akan menyebabkan terjadinya aglomerasi ataupun agregasi. Teknik dispersi solida adalah salah satu cara untuk mengatasi hal tersebut (Yalkowsky, 1981).

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

2.3 Tinjauan Tentang Sistem Dispersi Solida

Sistem dispersi solida adalah suatu keadaan dimana satu atau lebih bahan aktif terdispersi secara homogen sebagai partikel yang sangat halus dalam pembawa atau matriks inert yang dibuat dengan cara peleburan, pelarutan, atau kombinasi dari pelarutan-peleburan.

Sistem dispersi solida merupakan suatu teknik yang unik, dibuat untuk memperkecil ukuran partikel bahan obat selain itu sistem dispersi juga dapat digunakan untuk meningkatkan ataupun menurunkan laju disolusi dan absorpsi tergantung dari sifat kelarutan bahan pembawa yang digunakan (Yalkowsky, 1981).

Keunggulan dispersi solida dalam meningkatkan kelarutan dibandingkan cara-cara lainnya, antara lain :

1. Tidak terjadi agregasi dan aglomerasi sehingga dapat meningkatkan laju disolusi.
2. Dosis bahan obat yang terdispersi dapat diturunkan, misalnya dosis reserpin dapat diturunkan sepertiga dari dosis normalnya dengan membentuk dispersi solida reserpin PVP 40000

Dispersi solida bahan obat dalam pembawa yang kelarutannya rendah dapat memberikan efek pelepasan yang lambat, misalnya dispersi solida kodein-copolymer (Goldberg, 1965).

Sistem dispersi solida dibagi menjadi beberapa kelompok yaitu sistem dispersi solida campuran eutektik sederhana; larutan padar; larutan gelas dan suspensi gelas; endapan amorf dalam pembawa kristalin; pembentukan senyawa kompleks antara bahan obat dan pembawa; serta kombinasi dari 5 golongan tersebut (Chiou and Riegelmen, 1971).

2.3.1 Metode Pembuatan Sistem Dispersi Solida

2.3.1.1 Metode Peleburan

Campuran fisis dari bahan obat dan pembawa dipanaskan sampai melebur. Leburan yang telah terbentuk kemudian didinginkan dan dipadatkan dengan cepat dalam tangas es kering aseton untuk menjebak partikel – partikel obat untuk membentuk kristal kembali. Massa yang terbentuk memadat disimpan selama 1 hari dalam eksikator vakum. Massa padat yang didapat kemudian digerus dan diayak untuk mendapatkan partikel dengan derajat kehalusan tertentu. Metode ini hanya dapat dipakai apabila bahan obat dan pembawa saling campur dalam keadaan cair dan tidak mengalami peruraian pada suhu disekitar suhu leburnya. Keuntungan metode ini adalah tidak adanya kemungkinan terjadi dekomposisi atau penguapan dari bahan obat dan pembawa selama proses peleburan pada suhu tinggi (Chiou and Reigelmen, 1971).

2.3.1.2 Metode Pelarutan

Metode ini digunakan untuk pembuat larutan padat – padat atau campuran kristal dari senyawa organik dan anorganik. Campuran fisis dari bahan obat dan pembawa dilarutkan dalam suatu pelarut yang sesuai, kemudian pelarut diuapkan dengan cara penguapan atau pendinginan mendadak. Kualitas dispersi solida yang terbentuk dan ukuran partikel bahan yang terdispersi tergantung pada pemilihan pelarut, suhu dan kecepatan penguapan atau pendinginan. Keuntungan dari metode ini adalah tidak ada kemungkinan terjadinya dekomposisi yang disebabkan oleh suhu pada bahan aktif dan pembawa, karena suhu yang digunakan untuk penguapan pelarut organik rendah. Sedangkan kerugiannya adalah biaya pembuatan yang mahal,

kesulitan menghilangkan pelarut dengan sempurna dan kemungkinan adanya efek samping dari sejumlah kecil pelarut yang dipakai terhadap stabilitas kimia dari bahan obat (Chiou and Reigelmen, 1971).

2.3.1.3 Metode Pelarutan-Peleburan

Pada metode ini bahan obat dilarutkan dulu dalam pelarut yang sesuai kemudian dicampurkan kedalam leburan pembawa tanpa ada proses penghilangan pelarut yang dipakai. Keuntungan dari metode ini hampir sama dengan metode peleburan dan pelarutan tetapi penggunaannya terbatas pada obat – obat dengan dosis terapeutik yang rendah yaitu dibawah 50 mg. (Chiou and Reigelmen, 1971).

2.3.2 Mekanisme Peningkatan Laju Pelarutan Sistem Dispersi Solida

Beberapa macam mekanisme peningkatan laju pelarutan bahan obat sistem dispersi solida, yaitu (Parot, 1970):

1. Pengecilan ukuran partikel bahan obat sampai tingkat molekuler.
2. Efek solubilisasi pembawa.
3. Hilangnya atau berkurangnya agregasi atau aglomerasi partikel obat.
4. Dengan adanya pembawa yang mudah larut, bahan obat makin mudah terbasahi.

2.3.2.1 Pemilihan Pembawa Dispersi Solida Untuk Meningkatkan Kelarutan

Bahan pembawa yang digunakan harus memenuhi kriteria berikut:

1. Mudah larut dalam air.
2. Tidak toksik.
3. Stabil secara fisika, kimia, farmakologi.
4. Larut dalam pelarut organik.
5. Dapat meningkatkan kelarutan bahan obat.
6. Bercampur dengan bahan obat dan dalam bentuk padat tidak membentuk kompleks yang kuat karena hal tersebut dapat menurunkan kelarutan.

Pembawa yang sering digunakan dalam membentuk dispersi solida antara lain, asam sitrat, gula (mannitol, xylitol, saccharum album), urea, polivilpirolidone (PVP) dan polietilenglikol (PEG) (Yalkowsky, 1981).

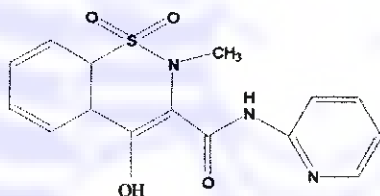
2.4 Tinjauan Tentang Piroksikam

Piroksikam merupakan salah satu obat dari golongan anti inflamasi non-steroid yang banyak digunakan untuk pengobatan *rheumatoid* dan *osteoarthritis*. Sebagai analgesik, piroksikam lebih poten dari aspirin, fenopropen, ibuprofen atau fenilbutazon, sedangkan efek sampingnya pada saluran cerna relatif lebih kecil.

- Sinonim :
2H - 1, 2 - benzothiazine - 3 - carboxamide, 4 - hydroxy - 2 - methyl - N - 2 - pyridinil - 1, 1 - dioxide.

- Sifat fisika dan kimia

Rumus bangun :



Rumus molekul : $C_{15}H_{13}N_3O_4S$

Berat molekul : 331,35

Pemerian : serbuk halus, putih, tidak berbau dan tidak berasa.

Kelarutan : sukar larut dalam air, asan encer dan beberapa pelarut organik, sedikit larut dalam larutan alkali dan alkohol (1:1000).

Titik leleh : 198 - 200 °C

Indikasi : piroksikam sebagai analgesik anti-inflammatory dan digunakan dalam terapi rheumatoid arthritis dan acut gout.

Penggunaan : merupakan obat analgesik anti-inflammatory non steroid (NSAID) yang umumnya bersifat anti-inflamasi,

analgesik dan antipiretik (Reynold, 1992; DepKes RI, 1995).

Dosis dan Rute : - Rheumatoid arthritis, 10-40 mg single dose / hari.
- Analgesik, 20 mg dan 40 mg single dose sama efektifnya dengan aspirin 648 mg.
- Gout, 40 mg satu kali sehari untuk 5 hari (Reynold, 1992).

Efek samping : tersering adalah gangguan saluran cerna, antara lain yang berat adalah tukak lambung. Efek samping yang lain adalah pusing, tinitus, nyeri kepala dan eritem kulit (Reynold, 1992).

Kontra Indikasi : tidak dianjurkan diberikan pada wanita hamil, penderita tukak lambung dan penderita yang sedang minum antikoagulan.

Mekanisme kerja : menghambat biosintesis prostaglandin dengan jalan menghambat enzim siklooksigenase sehingga menurunkan gejala peradangan dan mencegah sensitisasi reseptor rasa sakit oleh mediator-mediator rasa sakit (prostaglandin) yang dapat merangsang rasa sakit secara mekanis atau kimiawi.

2.5 Tinjauan Tentang Polyethylene Glycol (PEG)

Polyethylene glycol dapat digunakan pada berbagai formulasi baik pada sediaan parenteral, topikal, ophthalmik, oral ataupun rektal. Polyethylene glycol mudah tercampur oleh air, stabil dan bersifat hidrofilik serta tidak mengiritasi kulit. Polyethylene glycol juga dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan dalam air suatu bahan yang kelarutan dalam airnya kecil dengan cara membuat dalam bentuk dispersi solida.

Polyethylene glycol cair (PEG 200 – 600) berupa cairan kental yang jernih, tidak berbau atau hampir kekuningan, pahit dan memberikan rasa terbakar pada lidah.

PEG 600 dapat berupa padatan pada temperatur tertentu. Polyethylene glycol padat (PEG \geq 1000) mempunyai konsistensi dari pasta sampai padatan yang berwarna putih.

- Sifat fisika dan kimia

Rumus molekul : $H(OCH_2CH_2)_mOH$

(m menunjukkan jumlah oxyethylene)

Berat molekul : tergantung dari harga m

Kelarutan : mudah larut dalam air, dalam etanol (95%) dan dalam kloroform, praktis tidak larut dalam eter.

- Alasan pemilihan PEG sebagai pembawa dalam sistem dispersi solida Piroksikam

Selain memenuhi kriteria sebagai pembawa dispersi solida, PEG 400 dan 6000 terpilih sebagai pembawa dengan alasan:

PEG mempunyai jarak lebur yang bervariasi, makin besar berat molekulnya, maka titik leburnya makin meningkat sedangkan kelarutan dalam air semakin meningkat bila berat molekulnya semakin menurun. Atas dasar sifat PEG tersebut maka dengan mengkombinsi PEG dengan berat molekul yang berbeda yaitu PEG 400 yang berbentuk cair dengan PEG 6000 yang berbentuk padat akan didapatkan larutan padat-padat dengan karakteristik fisik sesuai dengan yang diinginkan (DepKes RI, 1995).

2.6 Tinjauan Tentang Sediaan Gel

Gel adalah sediaan semisolida yang terdiri dari dua komponen yang sebagian besar mengandung air, biasanya transparan atau translusen hingga opak (Aulton, 1988). Pada sediaan semisolida gel digunakan karena memiliki beberapa kelebihan antara lain mudah digunakan, mudah merata jika dioleskan pada kulit meski tanpa penekanan, tidak menimbulkan bekas, meningkatkan hirasi kulit dan juga mudah tercuci dengan air. Akan tetapi pada beberapa keadaan kondisi ini justru tidak diinginkan.

2.6.1 Pembentuk Gel

Macam – macam gelling agent antara lain gom alam seperti tragakan, karagenan, pektin, asam alginat, gelatin; bahan polimer semisintetik seperti metilselulosa, hidroksi metilselulosa, hidroksi propil metilselulosa dan karboksi metilselulosa; polimer sintetik seperti karbomer dan clay seperti aluminium magnesium silikat dan bentonit (Aulton, 1988; Cooper and Gun's, 1975).

2.6.2 Jenis Basis Gel

Basis gel dibedakan menjadi 2, yaitu:

1. Basis gel hidrofobik

Biasanya mengandung parafin cair dengan penambahan polietilen atau minyak lemak. Basis gel hidrofobik mempunyai keuntungan yaitu memungkinkan penambahan minyak dari berbagai jenis dan viskositas. Sedangkan kerugiannya sulit dihilangkan dari permukaan kulit dan berminyak (Formularium Kosmetika, 1985).

2. Basis gel hidrofilik

Biasanya mengandung air dan gliserin dengan pembentuk gel seperti tragakan, turunan selulosa dan lain – lain. Basis gel ini dapat dibuat dengan bahan pembentuk gel anorganik seperti bentonit maupun bahan pembentuk gel organik seperti turunan selulosa, karbomer, gelatin dan lain – lain (Cooper and Gun's, 1975).

Adanya air menyebabkan terjadinya hidrasi pada stratum korneum dan meningkatkan permeabilitas kulit terhadap penetrasi obat. Keuntungan lainnya adalah mudah dicuci dengan air dan membentuk lapisan tipis pada permukaan kulit (Barry, 1983).

2.7 Tinjauan Tentang Gelatin (DepKes RI, 1995)

Gelatin adalah suatu zat yang diperoleh dari hidrolisa parsial kolagen dari kulit, jaringan ikat putih dan tulang-tulang hewan. Gelatin yang berasal dari prekursor yang

diasamkan dikenal sebagai tipe A dan yang berasal dari perkursor yang diasamkan dikenal sebagai tipe B.

- Pemerian** : lembaran , kepingan atau potongan atau serbuk kasar sampai halus, kuning lemah atau coklat terang, warna bervariasi tergantung ukuran partikel. Larutannya berbau lemah seperti kaldu. Jika kering stabil di udara, tetapi mudah terurai oleh mikroba jika lembab atau dalam bentuk larutan. Gelatin tipe A menunjukkan titik isoelektrik antara pH 7 dan pH 9, gelatin tipe B menunjukkan titik isoelektrik antara pH 4,7 dan pH 5,2.
- Kelarutan** : Tidak larut dalam air dingin, mengembang dan lunak bila dicelupkan dalam air, menyerap air secara bertahap sebanyak 5-10 kali beratnya, larut dalam air panas, dalam asam asetat 6 N dan dalam campuran panas gliserin dan air, tidak larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dalam minyak lemak dan dalam minyak yang mudah menguap.
- Sinonim** : Gelatin, Pharmagol A, Pharmagol B
- Nama kimia** : Gelatin
- BM** : 15000 - 250000
- Fungsi** : Meningkatkan viskositas.
- Viskositas** : 4,3-4,7 mPas (4,3-4,7 cP) untuk 6,67 % w/v larutan pada 60°C, untuk 12,5 % w/v larutan pada 60°C.
- Stabilitas** : gelatin kering stabil dalam air. Larutan gelatin dapat stabil dalam jangka waktu lama apabila di simpan dalam suasana dingin dan steril. Terjadi dipolamerisasi dan tegangan permukaannya berkurang apabila larutan gelatin bertempat di atas 50°C.

Inkompatibilitas : gelatin merupakan senyawa amfoter dan akan bereaksi dengan asam dan basa. Gelatin dapat terhidrolisis oleh sebagian besar sistim proteolitik senyawa asam amino. Gelatin juga bereaksi dengan aldehid dan gula aldehid, polimer anionic dan kationik, elektrolit, ion metal, plasticizer, pengawet dan surfaktan. Gelatin akan mengendap oleh adanya alcohol, kloroform, eter, garam mercury dan asam tannin. Gel dapat mencair karena adanya bakteri dengan pengawet yang rendah.

2.8 Metode Pelepasan Obat Topikal Secara *In vitro*

Metode pelepasan obat topikal menurut USP adalah menggunakan *apparatus 5-paddle over disk*, yang meliputi alat uji disolusi dan *apparatus 2* (pengaduk berbentuk paddle) dan sel difusi (Abdou, 1989; The United State Pharmacopoeia Convention, inc, 2000).

Macam-macam metode pelepasan obat secara *in vitro*.

1. Metode pelepasan tanpa membran pembatas kecepatan

Pada penelitian laju pelepasan kortikosteroid dari pembawa yang mengandung *white petrolatum* dan berbagai macam bahan tambahan lainnya. Chowhan dan Pritchard mengembangkan suatu metode sederhana yaitu kontak langsung antara sample dan media *aqueous (sink)*. Hasil penelitian mereka menunjukkan bahwa laju pelepasan obat bukan hanya dipengaruhi oleh kelarutan obat, konsentrasi awal obat dan konstanta difusi, tetapi juga dipengaruhi juga oleh bahan tambahan formulasi seperti *fatty acid, fatty alcohol, waxes* dan surfaktan (Abdou, 1989).

Jadi pada metode ini, sample langsung kontak dengan medium penerima (*sink*). Metode ini menunjukkan pelepasan obat dari pembawa ke dalam media penerima (Abdou, 1989; Aulton, 1988).

2. Metode pelepasan dengan satu membran pengatur kecepatan

a. Membran kulit sintetik

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

b. Membran kulit alamiah

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

BAB III

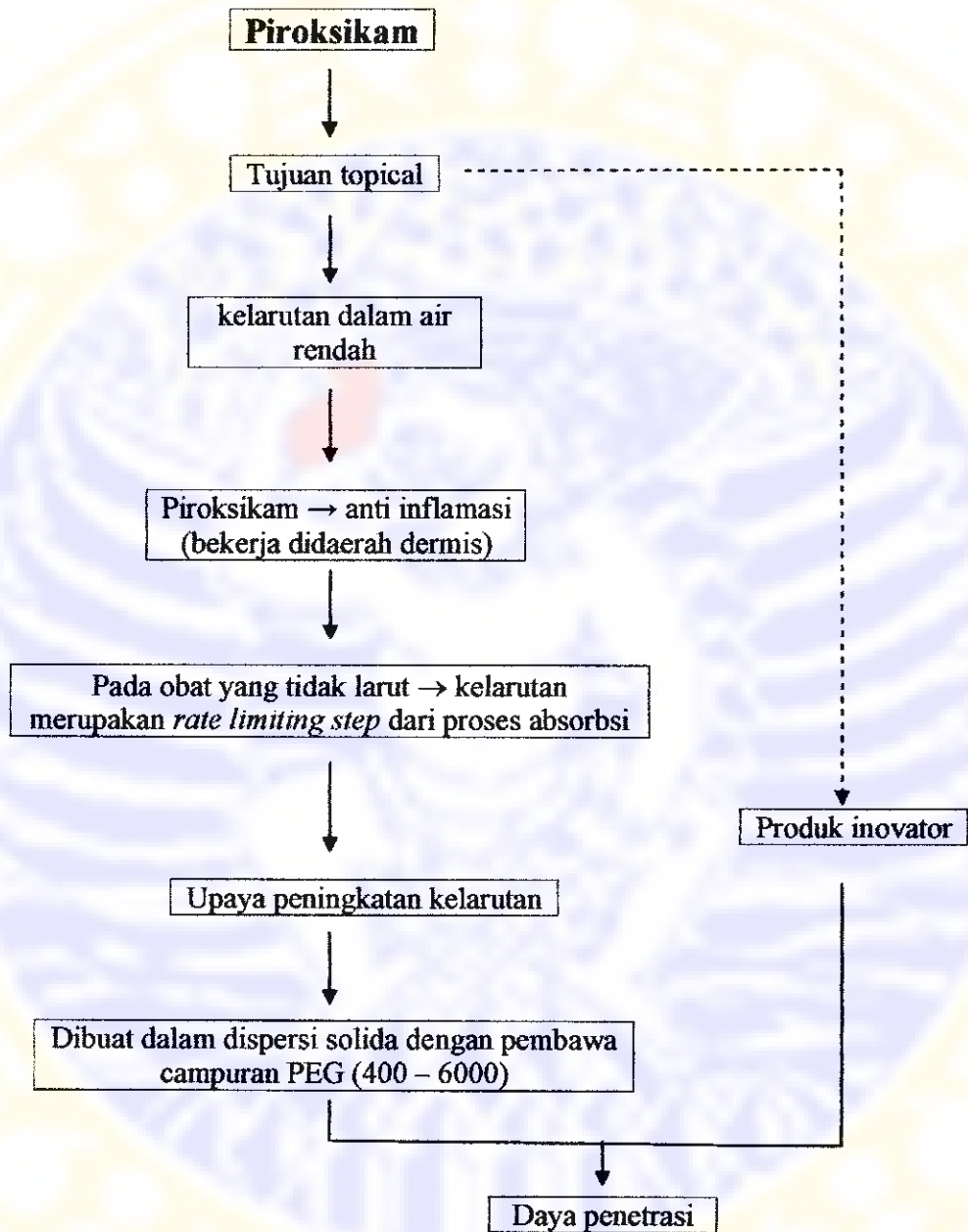
KERANGKA KONSEPTUAL

Piroksikam merupakan salah satu obat dari golongan anti inflamasi non-steroid yang banyak digunakan untuk pengobatan *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis*. Efek terapi dari obat secara umum timbul dari beberapa proses yang saling berkaitan, yaitu pelepasan bahan obat dari pembawa yang diikuti dengan penetrasi melalui sawar kulit serta kerja obat untuk menghasilkan efek terapeutik sesuai dengan yang diinginkan. Secara umum penggunaan obat pada terapi dermatologi adalah untuk menghasilkan efek terapeutik pada tempat – tempat spesifik di jaringan epidermis. Agar sediaan topikal dapat memberikan efek farmakologi, bahan aktif dalam sediaan harus lepas dari sediaan kemudian melarut dalam cairan tubuh selanjutnya mengalami penetrasi menembus kulit dan mencapai reseptor di epidermis.

Kelarutan piroksikam dalam air sangat kecil, sehingga kecepatan melarut piroksikam merupakan *rate limiting step* dari proses penetrasi. Untuk meningkatkan kelarutan dan penetrasi piroksikam dari sediaan dapat dilakukan antara lain dengan cara dibuat dalam bentuk dispersi solida. Mekanisme sistem dispersi solida dalam meningkatkan kelarutan suatu bahan adalah dengan pengecilan ukuran partikel. Pada proses pengecilan ukuran partikel dengan teknik dispersi solida ini dapat digunakan untuk menghindari efek negatif dari pengecilan ukuran partikel dengan cara lain yaitu mikronisasi ataupun dengan penggerusan. Hal tersebut dapat digunakan untuk mencegah adsorpsi udara pada permukaan bahan sehingga bahan menjadi sulit terbasahi, aglomerasi dan agregasi dari partikel yang berikatan dengan gaya van der Waals sehingga luas permukaan partikel yang kontak dengan pelarut akan turun sehingga kelarutan bahan dapat ditingkatkan.

Di pasaran piroksikam banyak ditemui dalam bentuk gel. Untuk menguji daya penetrasi piroksikam dari sediaan semisolid maka perlu dibuat dalam bentuk gel dimana nantinya akan dibandingkan dengan produk inovator. Penggunaan gelling agent serta bahan tambahan yang lain dalam sediaan gel piroksikam sistem dispersi solida mengacu pada formula dari produk inovator. Seperti kita ketahui produk

inovator dapat dipastikan mempunyai daya penetrasi yang baik, oleh karena hal tersebut maka dipilih formula yang serupa dengan produk inovator. Hal ini dimaksudkan untuk melihat daya penetrasi melalui perbandingan harga fluks dan permeabilitas antara sediaan gel piroksikam dalam sistem dispersi solida dengan produk inovator.



Gambar 3.1 Bagan kerangka konseptual

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan untuk pembuatan hydrogel adalah *Piroksikam* (Nantong General Pharmaceutical Factory)), *gelatin* (Shandong Provincial Huayuan Economic and Trade Co.), *alkohol benzylicus* (PT.Tristar), alkohol 95 % (PT. Brataco), *propylenglycol* (PT. Brataco), *polyethylene glycol* (PT. Brataco).

Untuk pembuatan media difusi, bahan-bahan yang digunakan yaitu natrium chloride dan HCl pekat (PT. Brataco).

4.2 Alat-alat yang Digunakan dalam Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi rangkaian alat difusi "ERWEKA Dissolution Tester DT 700 version 1.18", Spektrofotometer "Cary 50Conc UV-Visible Spectrophotometer", pHmeter "Schott pH-meter", ultrasonik "ELMA ultrasonic LC 60H" dan alat-alat gelas.

4.3 Tahapan Kerja

Pada tahap awal dari penelitian ini dilakukan identifikasi piroksikam yang akan digunakan, kemudian membuat dispersi solida piroksikam-campuran PEG (PEG 400 – PEG 6000) dari perbandingan 1:4:20 serta membuat campuran fisis piroksikam-campuran PEG (PEG 400 – PEG 6000) dengan perbandingan yang sama seperti pada pembuatan dispersi solida. Dilanjutkan dengan pembuatan sediaan gel piroksikam dari dispersi solida dan campuran fisis dengan basis gelatin dan dilakukan pemeriksaan penetrasi piroksikam dari sediaan gel dispersi solida, campuran fisis dan produk inovator. Sebelum melakukan pemeriksaan penetrasi piroksikam dari sediaan gel terlebih dahulu dilakukan pemilihan dapar yang akan digunakan dilanjutkan dengan pembuatan kurva baku serta pengukuran panjang gelombang maksimum yang akan digunakan untuk melakukan pengukuran absorbansi yang didapat dari hasil penetrasi piroksikam dari sediaan gel.

4.4 Identifikasi Kualitatif Bahan Penelitian

4.4.1 Identifikasi Kemurnian Piroksikam

Kemurnian piroksikam dapat diperiksa melalui beberapa cara, antara lain :

a. Identifikasi spektra serapan infra merah piroksikam

Spektra serapan infra merah dari piroksikam yang dibuat pellet dengan KBr di amati. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan *literature*.

b. Identifikasi termogram suhu lebur piroksikam dengan “Differential Thermal Analysis” (DTA).

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

c. Reaksi Warna

Liebermann

Pereaksi : 5 gram $NaNO_2$ dalam 50 ml H_2SO_4 dalam keadaan dingin, diaduk untuk membebaskan gas berwarna coklat.

Cara : Sampel ditambah 2 atau 3 tetes pereaksi pada papan tetes, kadang-kadang perlu dilakukan dalam tabung dan dipanaskan dalam penangas air pada suhu $100^{\circ}C$.

Hasil positif : terjadi warna kuning.

4.4.2 Identifikasi Dispersi Solida Piroksikam

Untuk memastikan bahwa dispersi solida piroksikam yang digunakan maka dilakukan uji dengan x-ray difraksi dengan membandingkan spektra antara dispersi solida dan campuran fisis.

4.5 Pembuatan Sediaan Gel anti inflamasi-analgesik Piroksikam

4.5.1 Pembuatan Basis Gelatin 30 %

Ditimbang gelatin sebanyak 30 gram masukkan ke dalam beker glass. Mengukur aquadest sebanyak 70 ml masukkan ke dalam bekglass kemudian dipanaskan diatas pemanas sambil diaduk menggunakan stirrer sampai larut dan homogen. Setelah larut semua angkat dari pemanas dan dinginkan pada suhu kamar sampai terbentuk massa gel.

4.5.2 Pencampuran Basis Gelatin dengan Dispersi Solida Piroksikam

Ditimbang dispersi solida piroksikam yang setara dengan 0,5 % piroksikam, kemudian masukkan ke dalam bekker glass yang telah berisi basis gelatin dasar sedikit demi sedikit sambil diaduk menggunakan stirrer sampai homogen lalu ditambahkan 1 ml alkohol benzylicus kedalamnya. Sebanyak 25 gram propilen glikol ditimbang menggunakan cawan porselen, dan dimasukkan kedalam bekker glass yang telah berisi campuran massa gel. Alkohol 95 % sebanyak 25 ml dimasukkan kedalam campuran massa gel lalu aduk menggunakan stirrer sampai homogen, kemudian timbang campuran massa gel tambahkan dengan basis gelatin sampai 100 g. Gel yang telah terbentuk disimpan dalam suhu kamar menggunakan wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Perhitungan dispersi solida piroksikam yang ditimbang

$$\frac{0.5}{100} \times 100 = 0,5g$$

$$0,5 \times 25 = 12,5 g$$

Tabel 4.1 Komposisi dan Penimbangan Sediaan Gel Piroksikam

Formula 1	Formula 2	Konsentrasi dalam formula
Campuran fisis piroksikam – PEG	Dispersi solida piroksikam - PEG	0,5 %
Alkohol benzylicus	Alkohol benzylicus	1 %
Propylenglycol	Propylenglycol	25 %
Alkohol 95 %	Alkohol 95 %	25 %
Basis gelatin 30 %	Basis gelatin 30 %	Ad 100 %

4.5.3 Pencampuran Basis Gelatin dengan Campuran Fisis Piroksikam

Ditimbang campuran fisis piroksikam yang setara dengan 0,5 % piroksikam, kemudian masukkan ke dalam bekker glass yang telah berisi basis gelatin dasar sedikit demi sedikit sambil diaduk menggunakan stirrer sampai homogen lalu ditambahkan 1 ml alkohol benzilikus kedalamnya. Sebanyak 25 gram propilen glikol ditimbang menggunakan cawan porselen, dan dimasukkan kedalam bekker glass yang telah berisi campuran massa gel. Alkohol 95 % sebanyak 25 ml dimasukkan kedalam campuran massa gel lalu aduk menggunakan stirrer sampai homogen, kemudian timbang campuran massa gel tambahkan dengan basis gelatin sampai 100 g. Gel yang telah terbentuk disimpan dalam suhu kamar menggunakan wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Perhitungan campuran fisis piroksikam yang ditimbang

$$\frac{0.5}{100} \times 100 = 0,5g$$

$$0,5 \times 25 = 12,5 g$$

4.6 Uji Karakteristik Fisik Sediaan

4.6.1 Organoleptis Sediaan

Pemeriksaan organoleptis sediaan gel Piroksikam dilakukan secara visual meliputi bentuk, warna (kejernihan), bau.

4.6.2 Pengukuran pH Sediaan

Pengukuran pH masing-masing sediaan dilakukan dengan pH meter. Sebanyak 1 gram sediaan ditambah dengan 10 ml air suling bebas CO₂. pH meter distandarisasi dengan larutan dapar yang mempunyai pH standart, kemudian elektroda dibersihkan dan dikeringkan. Tombol temperatur disesuaikan dengan suhu kamar selanjutnya elektroda dicelupkan dalam larutan sediaan yang telah dilengkapi dengan stirrer untuk mengaduk sediaan agar homogen dan tunggu sampai menunjukkan angka konstan, catat skalanya

4.6.3 Pengukuran Daya Sebar Sediaan

Pengukuran daya sebar masing – masing sediaan dilakukan dengan cara menimbang sediaan sebanyak 1 g, kemudian taruh sediaan dibawah kaca berskala. Ukur daya sebar nya dengan cara memberi beban diatas kaca berskala sampai daya sebar nya konstan.

4.7 Pembuatan Kurva Baku Piroksikam

1. Pembuatan Dapar pH 1,2

Larutan dapar pH 1,2 sebagai media difusi dibuat dengan cara menimbang seksama 2,0 gram NaCl larutkan dalam 7,0 ml HCl pekat, kemudian ditambah air suling hingga 1000 ml. pH larutan ini \pm 1,2. Jika pH larutan yang diperoleh belum mencapai 1,2 dilakukan penyesuaian dengan menambahkan salah satu komponen tersebut (Depkes RI, 1995; The USP Convention, 1995).

2. Pembuatan Larutan Baku Induk Piroksikam

Ditimbang seksama 10,0 mg piroksikam, dilarutkan dalam methanol 10 ml, kemudian ditambah larutan dapar pH 1,2 ad volume 100,0 ml pada labu ukur kemudian kocok sampai homogen.

3. Pembuatan Larutan Baku Kerja Piroksikam

Dari larutan baku induk tersebut dibuat larutan baku kerja piroksikam dengan kadar 0,5; 1; 2; 4; 6; 10; 15; 25 μ g/ml dengan cara mengencerkan larutan baku induk dengan larutan dapar pH 1,2 sampai volume tertentu.

Tabel 4.2 Larutan Baku Kerja Piroksikam

Kadar larutan (μ g/ml)	Volume larutan baku 100 μ g/ml, yang dipipet ... ml	Pengenceran ad ... ml
0,5	0,5	100,0
1	0,5	50,0
2	0,5	25,0
4	1,0	25,0
6	3,0	50,0
10	5,0	50,0
15	15,0	100,0
20	10,0	50,0

4. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan spektrofotometer ultra violet pada panjang gelombang 200-400 nm dengan menggunakan larutan baku kerja 4; 6; 10 ppm. Pada tiap-tiap kadar tersebut dilakukan pembacaan nilai absorpsi. Dari hasil pengamatan dibuat tabel dan kurva nilai absorpsi versus panjang gelombang sehingga dapat diketahui panjang gelombang yang memberikan absorpsi maksimum.

5. Pembuatan Kurva Baku

Kurva baku dibuat dengan menggunakan larutan baku kerja yang diamati pada panjang gelombang maksimum. Dari pembacaan absorbansi larutan baku kerja 0,5 µg/ml; 1,0 µg/ml; 2,0 µg/ml; 4,0 µg/ml; 6,0 µg/ml; 10,0 µg/ml; 15,0 µg/ml dan 20,0 µg/ml pada panjang gelombang maksimum terhadap blanko media disolusi. Dari hasil pengamatan dibuat kurva nilai absorpsi terhadap kadar. Kemudian dibuat persamaan regresi linier $Y = bx + a$ (kadar sebagai absis dan absorbansi sebagai ordinat).

4.8 Uji Homogenitas Sediaan

Sebanyak 50,0 mg gel piroksikam dilarutkan dalam metanol sampai 10,0 ml dalam labu ukur kemudian diambil sebanyak 5 ml dan disaring dengan membran filter ukuran 0,45 µm. Hasil saringan sebanyak 3,0 ml ditambah dengan 3,0 ml larutan dapar pH 1,2 kemudian kocok sampai homogen dan amati serapannya pada panjang gelombang maksimum. Blanko yang digunakan adalah sediaan gel tanpa bahan aktif sebanyak 50,0 mg dilarutkan dalam methanol sampai 10,0 ml dalam labu ukur kemudian diambil sebanyak 5 ml dan disaring dengan membran filter ukuran 0,45 µm, hasil saringan sebanyak 3,0 ml ditambah larutan dapar pH 1,2 dalam jumlah yang sama.

Untuk mendapatkan serapan dari piroksikam, maka serapan dari sediaan dengan bahan obat dikurangi dengan serapan dari sediaan tanpa bahan obat (basis).

4.9 Penentuan Laju Penetrasi Piroksikam dari Sediaan Gel

4.9.1 Pembuatan Media Difusi

Media difusi yang digunakan adalah dapar pH 1,2. Cara pembuatan media difusi seperti pada 4.7.1

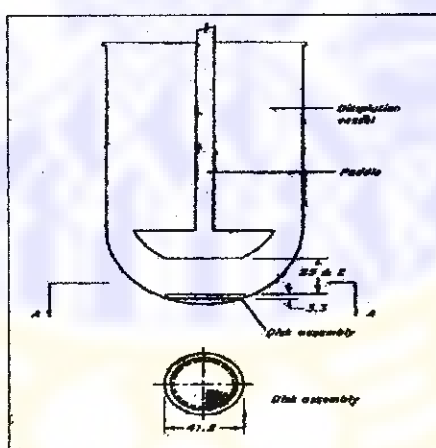
4.9.2 Preparasi Membran Difusi

Membran difusi yang digunakan dalam pengujian laju pelepasan piroksikam dari sediaan gel ini adalah membran *millipore* yang telah diimpregnasi dengan isopropil miristat selama 1 jam untuk menyamakan dengan kondisi fisiologis kulit.

4.9.3 Preparasi Alat Uji Penetrasi

Alat dan perlengkapan pengujian laju pelepasan piroksikam dari sediaan gel yang digunakan sesuai dengan metode di USP XXIV. Alat yang digunakan adalah *apparatus 5-paddle over disk*, dilengkapi dengan sel difusi. Gambar alat dapat dilihat pada gambar 4.1.

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



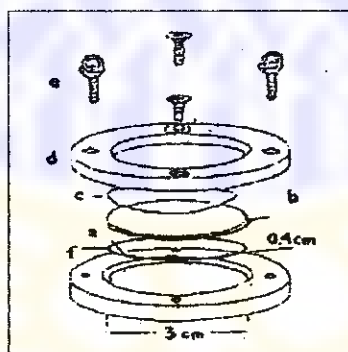
Gambar 4.1 *Apparatus 5-Paddle Over Disk* (USP XXIV)

4.9.4 Preparasi Sel Difusi

Menyiapkan sel difusi yang bersih, kemudian ditara dalam kondisi kosong pada timbangan analitik. Sel difusi diisi dengan sediaan gel piroksikam (2 g) diatas plastik yang telah diukur sesuai ukuran sel difusi dan permukaannya diratakan dengan gelas obyektif. Tutup gel piroksikam dengan membran *millipore* yang telah diimpregnasi dengan isopropil miristat dan telah dipotong sesuai ukuran sel difusi, kemudian sediaan gel yang ada pada sel difusi ditimbang (catat hasilnya). Diatasnya diberi ring penyekat sebagai pengaman untuk mencegah kebocoran, lalu diklem dengan lempengan sel yang lain dengan rapat. Gambar sel difusi dapat dilihat pada gambar 4.2.

4.9.5 Uji Penetrasi Piroksikam

Sel difusi yang telah disiapkan, dimasukkan ke dalam bejana pada *dissolution tester* yang berisi larutan dapar pH $1,2 \pm 0,5$ sebanyak 300 ml. Suhu percobaan diatur pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, *paddle* diputar dengan kecepatan 100 rpm dan segera dicatat sebagai waktu ke nol. Pada setiap menit ke 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 330 dan 360 diambil cuplikan sebanyak 5,0 ml setiap cuplikan. Setiap 5,0 ml cuplikan yang diambil diganti sejumlah yang sama media difusi (larutan dapar pH 1,2) dan pada suhu yang sama pula. Hasil cuplikan yang telah diambil diamati absorbansinya pada λ maksimum. Konsentrasi piroksikam dalam cuplikan dihitung dengan menggunakan persamaan regresi kurva baku piroksikam dalam dapar pH 1,2.



Keterangan gambar :

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

Gambar 4.2 Sel difusi (USP XXIV)

4.10 Cara Pengolahan Data

1. Penentuan kadar piroksikam dilakukan dengan metode spektrofotometri ultra violet pada λ maksimum. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan cara mengukur absorbansi 2 kadar atau lebih larutan baku kerja selanjutnya dibuat kurva nilai absorbansi versus panjang gelombang sehingga akan didapat panjang gelombang yang memberikan absorpsi maksimum.
2. Penentuan jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi ke dalam membran persatuan luas membran setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), dihitung dari kadar yang diperoleh setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{ml}$) dikalikan dengan jumlah media (300 ml) dan dibagi luas permukaan membran. Kemudian dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang dilepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap waktu.
3. Dari kurva yang dihasilkan dapat dihitung suatu persamaan regresi. Slope dari persamaan regresi tersebut merupakan kecepatan penetrasi (*fluks*) bahan aktif (piroksikam). Dan permeabilitas didapat dari fluks dibagi dengan jumlah bahan aktif dalam sel difusi.

4.11 Analisis Data

Untuk melihat apakah harga fluks dan permeabilitas berbeda secara bermakna antara sediaan gel piroksikam dari sistem dispersi solida, campuran fisis dan produk inovator dilakukan uji statistik anova one way. H_0 diterima bila ada perbedaan harga fluks dan permeabilitas secara bermakna dan H_a diterima bila ada perbedaan harga fluks dan permeabilitas minimal pada 1 (satu) formula.

BAB V

HASIL PENELITIAN

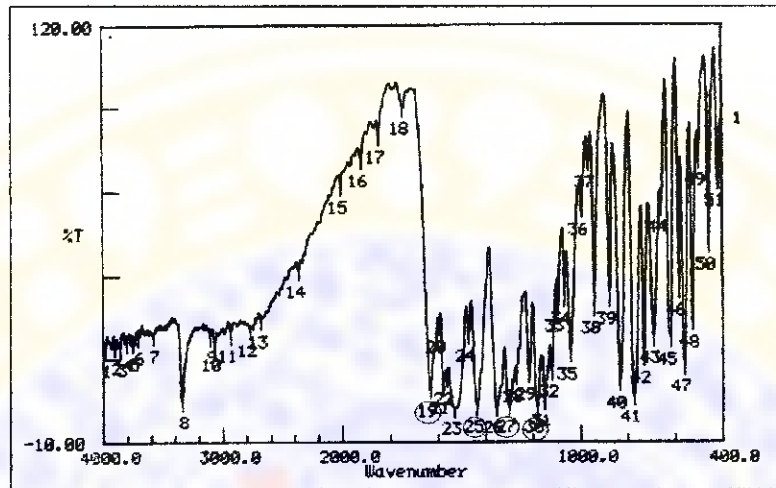
5.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian

5.1.1 Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam

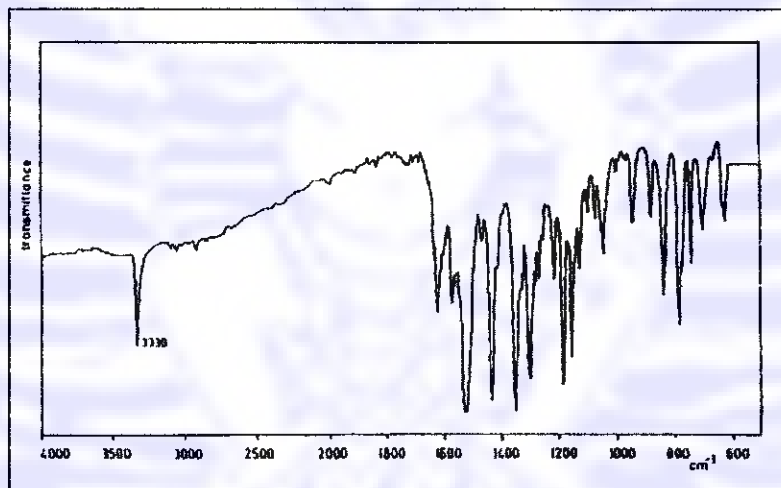
Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam dengan reaksi warna dan spektrum infra merah dapat dilihat pada tabel 5.1

Tabel 5.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka (Depkes RI,1995; Florey, 1986)
Organoleptis - Bentuk - Warna - Rasa Suhu Lebur Identifikasi 1. 5 g NaNO ₂ dilarutkan dalam 50 mL H ₂ SO ₄ 2. Spektrum Infra Merah Gugus : -N-C=O -CH ₃ -NH -SO ₂ -N-	Serbuk kristal Kuning gading Agak pahit 199° – 201°C Terjadi warna kuning Spektra identik dengan pustaka (lihat gambar 5.2) 1630,00 1435,17 1527,76 1180,54	Serbuk kristal Putih – kuning gading Agak pahit 199,8° - 201 °C Terjadi warna kuning Lihat gambar 5.1 1635–1625 1440–1355 1530–1525 1365-1315, 1180-1150 1352,22



Gambar 5.1 Spektra Infra Merah Piroksikam Pada Bilangan Gelombang 400 cm^{-1}

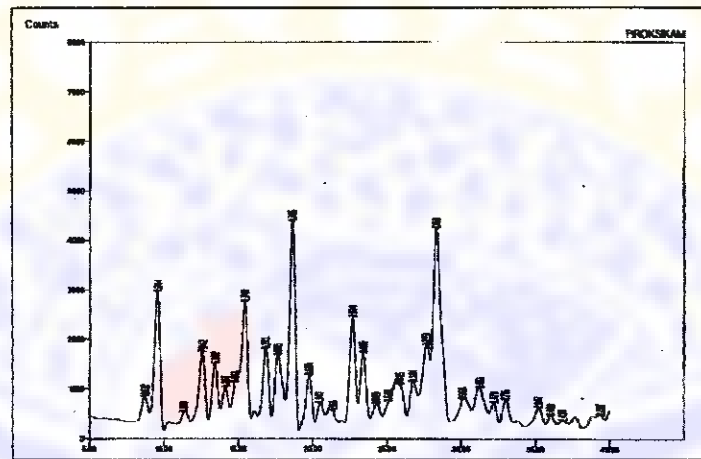


Gambar 5.2 Spektra Infra Merah Piroksikam Pada Bilangan Gelombang 600 cm^{-1}
(Florey,1986)

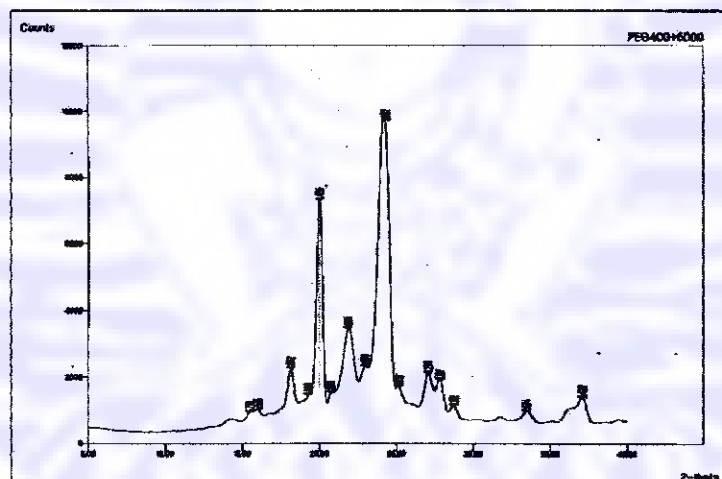
5.1.2 Pemeriksaan Kualitatif Dispersi Solida Piroksikam

Dari hasil pemeriksaan kualitatif pada dispersi solida piroksikam – PEG (400-6000) (1:4:20) dan campuran fisis piroksikam – PEG (400-6000) (1:4:20) dengan menggunakan x-ray difraksi dapat dilihat bahwa pada spektra dispersi solida tidak terlihat adanya puncak piroksikam sedangkan pada spektra campuran fisis masih

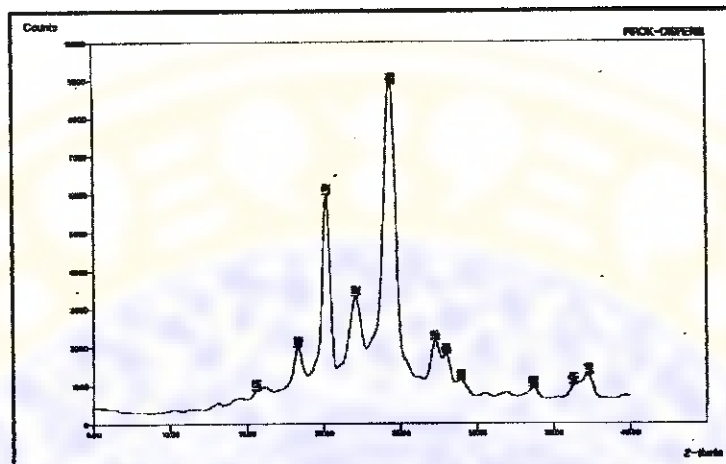
dapat terlihat adanya puncak piroksikam seperti terlihat pada gambar 5.5 dan gambar 5.6



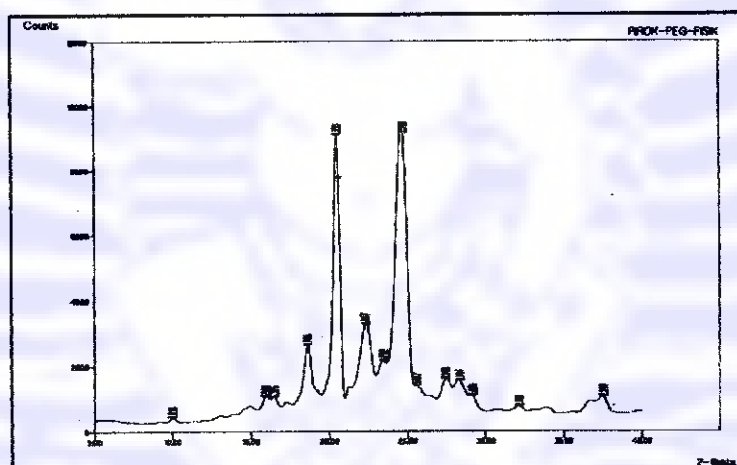
Gambar 5.3 Difraktogram X-ray Difraksi Piroksikam



Gambar 5.4 Difraktogram X-ray Difraksi PEG 400-6000



Gambar 5.5 Difraktogram X-ray Difraksi Dispersi Solida Piroksikam – PEG (400-6000) (1:4:20)



Gambar 5.6 Difraktogram X-ray Difraksi Campuran Fisis piroksikam – PEG (400-6000) (1:4:20)

5.2 Hasil Pemeriksaan Karakteristik Fisik Sediaan

5.2.1 Pemeriksaan Organoleptis Sediaan

Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan gel gelatin dispersi solida maupun campuran fisis menunjukkan hasil sediaan yang mempunyai bentuk seperti gel dengan warna kuning jernih, bau seperti gelatin dan meninggalkan rasa lengket setelah pemakaian. Sedangkan untuk produk innovator menunjukkan hasil sediaan

yang mempunyai bentuk seperti gel dengan warna kuning jernih, bau harum dan tidak meninggalkan rasa lengket setelah pemakaian. Hal ini mungkin terjadi karena perbedaan jenis gelatin yang digunakan.

5.2.2 Pemeriksaan pH Sediaan

Hasil pemeriksaan pH dari gel piroksikam dapat dilihat pada tabel 5.2 dan hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 1.

Tabel 5.2 Hasil Pemeriksaan pH Sediaan Gel Gelatin Piroksikam

Sediaan	PH*
Produk Inovator	7.36 ± 0.02
Dispersi Solida	5.15 ± 0.02
Campuran Fisis	5.08 ± 0.005

* Data merupakan hasil rata-rata 3 kali replikasi ± SD (%)

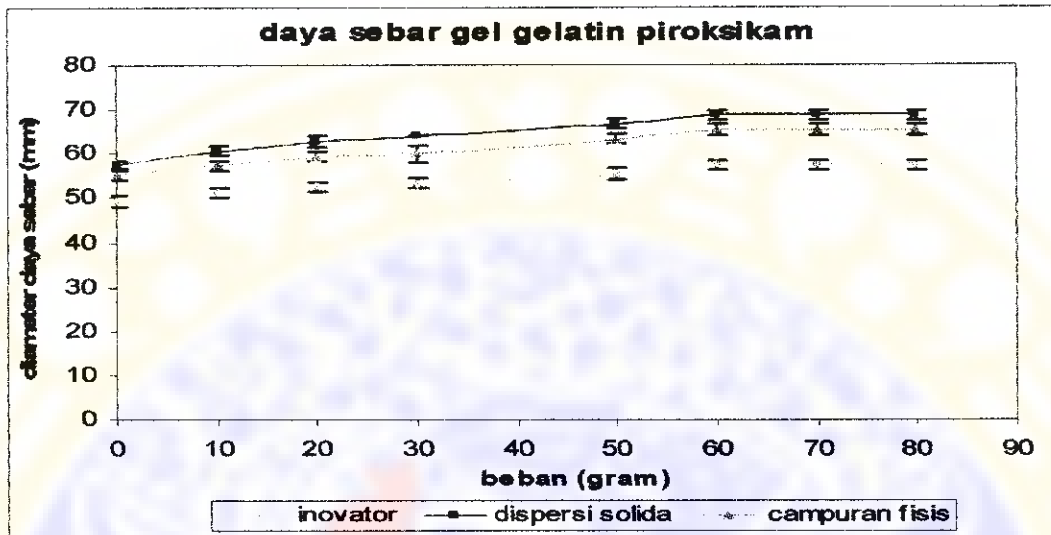
5.2.3 Pemeriksaan Daya Sebar Sediaan

Hasil pemeriksaan daya sebar dari gel gelatin piroksikam yang dihasilkan dapat dilihat pada tabel 5.3 dan gambar profil daya sebar dari gel gelatin piroksikam dapat dilihat pada gambar 5.7 sedangkan hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 2.

Tabel 5.3 Hasil Pemeriksaan Daya Sebar Sediaan Gel Gelatin Piroksikam

Beban (gram)	Diameter (mm) *		
	Produk Inovator	Dispersi Solida	Campuran Fisis
0	49.33 ± 1.15	57.33 ± 1.15	55.33 ± 1.15
10	51.33 ± 1.15	60.67 ± 1.15	57.33 ± 1.15
20	52.67 ± 1.15	62.67 ± 1.15	59.33 ± 1.15
30	53.33 ± 1.15	64.00 ± 0.00	60.00 ± 2.00
50	55.33 ± 1.15	66.67 ± 1.15	63.33 ± 1.15
60	57.33 ± 1.15	68.67 ± 1.15	65.33 ± 1.15
70	57.33 ± 1.15	68.67 ± 1.15	65.33 ± 1.15
80	57.33 ± 1.15	68.67 ± 1.15	65.33 ± 1.15

* Data merupakan hasil rata-rata 3 kali replikasi ± SD

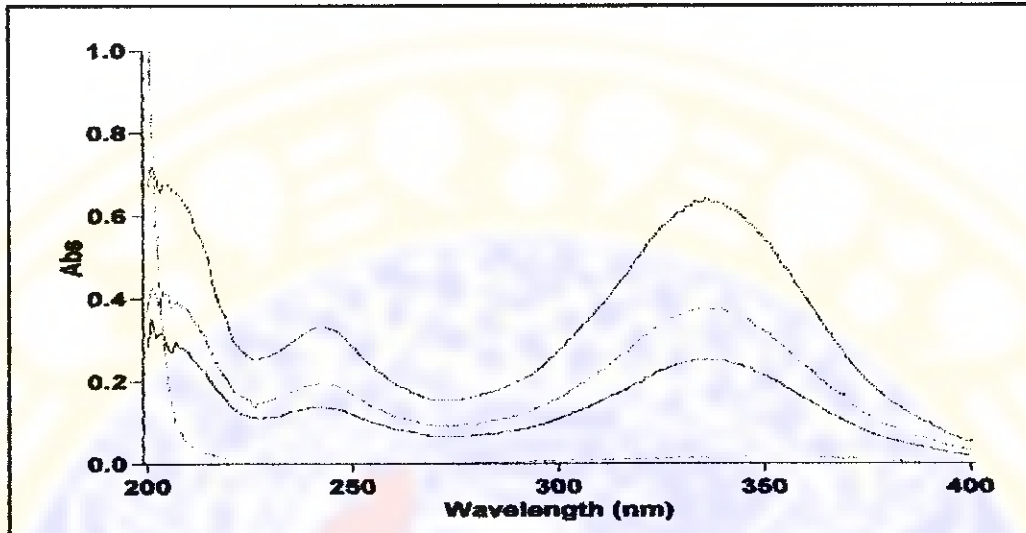


Gambar 5.7 Profil Daya Sebar Dari Gel Gelatin Piroksikam

5.3 Hasil Pemeriksaan Homogenitas Sediaan

5.3.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang dilakukan dengan cara mengukur besarnya serapan dari larutan baku 4.0; 6.0 dan 10.0 ppm pada panjang gelombang 200 – 400 nm. Dari hasil penentuan panjang gelombang maksimum untuk piroksikam diperoleh panjang gelombang maksimum sebesar 336 nm. Gambar profil panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada gambar 5.8.

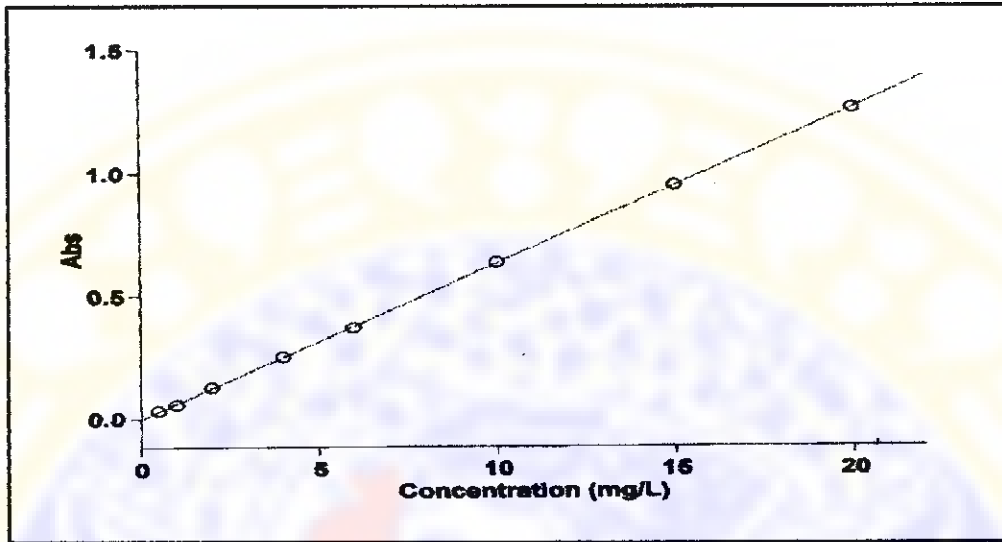


Gambar 5.8 Spektra Panjang Gelombang Maksimum Piroksikam

5.3.2 Pembuatan Kurva Baku Larutan Piroksikam Dalam Dapar pH 1.2

Kurva baku piroksikam dalam larutan dapar pH 1.2 dibuat dengan mengukur absorbansi dari larutan baku dengan kadar 0.5; 1.0; 2.0; 4.0; 6.0; 10.0; 15.0 dan 20.0 ppm pada panjang gelombang maksimum (336 nm). Dari pengukuran larutan baku didapatkan persamaan regresi $0.06301x - 0.00141$ dengan koefisien korelasi $r = 0.99992$. Gambar profil kurva baku piroksikam pada panjang gelombang 336 nm dapat dilihat pada gambar 5.9.

Kadar (ppm)	Absorbansi
0.5	0.0324
1.0	0.0566
2.0	0.1278
4.0	0.2519
6.0	0.3707
10.0	0.6331
15.0	0.9456
20.0	1.2565



Gambar 5.9 Profil Kurva Baku Piroksikam Pada Larutan Dapar pH 1.2.

5.3.3 Pemeriksaan Homogenitas Kadar Piroksikam Dalam Sediaan Gel Gelatin

Hasil pemeriksaan homogenitas kadar piroksikam dalam sediaan gel gelatin dapat dilihat pada tabel 5.4 dan hasil selengkapnya serta contoh perhitungan dapat dilihat pada lampiran 3. Pemeriksaan homogenitas kadar piroksikam dalam gel gelatin tidak dilakukan pada produk innovator, hal ini dikarenakan produk tersebut telah melewati beberapa tahap pemeriksaan sehingga dapat diasumsikan bahwa kadar piroksikam dalam sediaan gel gelatin pada produk innovator telah tercampur secara homogen.

Tabel 5.4 Hasil Pemeriksaan Kadar Piroksikam Dalam Gel Gelatin

	Replikasi	Kadar (%) *	Rata – rata antar replikasi
Dispersi Solida	1	88.72 ± 0.04	88.94 ± 0.19
	2	89.07 ± 0.27	
	3	89.03 ± 0.21	
Campuran Fisis	1	118.08 ± 0.12	118.12 ± 0.07
	2	118.08 ± 0.05	
	3	118.21 ± 0.04	

* Data merupakan hasil rata-rata 3 kali sampling pada tiap tempat yang berbeda ± SD

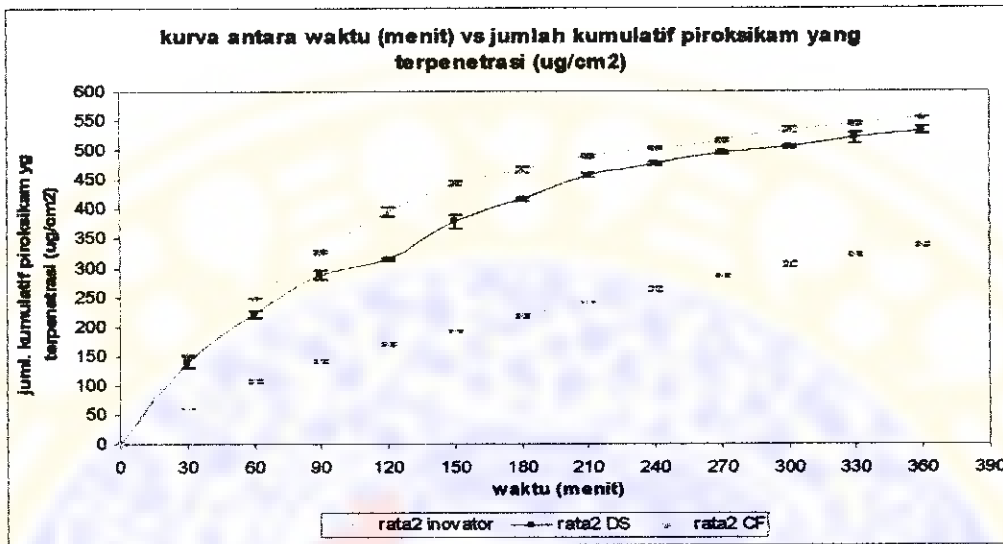
5.4 Hasil Pemeriksaan Penetrasi Piroksikam Dari Sediaan Gel Gelatin

Hasil pemeriksaan penetrasi piroksikam dari sediaan gel gelatin dapat dilihat pada tabel 5.5 dan hasil selengkapnya serta contoh perhitungan dapat dilihat pada lampiran 4. gambar kurva antara waktu (menit) vs jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari sediaan gel produk inovator, dispersi solida dan campuran fisis dapat dilihat pada gambar 5.10.

Tabel 5.5 Hasil Pemeriksaan Penetrasi Piroksikam Dari Sediaan Gel Gelatin

Waktu (menit)	Jumlah Kumulatif Piroksikam Yang Terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) *		
	Produk Inovator	Dispersi Solida	Campuran Fisis
0	0 ± 0.00	0 ± 0.00	0 ± 0.00
30	59.45 ± 0.00	140.13 ± 8.50	152.87 ± 0.00
60	107.15 ± 2.45	221.73 ± 6.53	248.83 ± 0.00
90	140.48 ± 2.47	288.16 ± 8.53	328.24 ± 2.45
120	169.33 ± 2.47	314.62 ± 2.58	396.06 ± 8.53
150	192.45 ± 2.43	379.29 ± 11.27	443.88 ± 4.32
180	218.31 ± 2.49	416.70 ± 2.58	467.30 ± 4.97
210	241.38 ± 0.04	456.95 ± 4.25	488.90 ± 2.47
240	263.00 ± 4.29	477.42 ± 2.45	503.42 ± 2.47
270	285.94 ± 2.56	494.74 ± 2.43	516.40 ± 2.43
300	306.20 ± 4.25	505.42 ± 3.49	533.60 ± 4.92
330	322.06 ± 2.37	520.69 ± 8.88	545.20 ± 2.53
360	337.91 ± 2.47	532.25 ± 6.64	556.71 ± 0.04

* Data merupakan hasil rata-rata 3 kali replikasi ± SD



Gambar 5.10 Kurva antara Jumlah Kumulatif Piroksikam yang Terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs Waktu (menit)

5.4.1 Hasil Perhitungan Fluks Piroksikam dari Sediaan Gel Gelatin

Dari hasil penetrasi piroksikam dari sediaan gel akan dibuat persamaan regresi waktu (t_{0-120}) vs jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi (t_{0-120}) untuk menghitung harga fluks. Harga fluks didapat dari slope persamaan regresi waktu (t_{0-120}) vs jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi (t_{0-120}) seperti yang terdapat pada tabel 5.6. Hasil selengkapnya dan contoh perhitungan dapat dilihat pada lampiran 5. Hasil pengolahan data secara statisik dengan menggunakan uji statistik anova one way dan dengan derajat kepercayaan (α) sebesar 0.05 dari hasil perhitungan fluks menunjukkan hasil bahwa f_{hit} lebih besar dari f_{tabel} artinya H_0 ditolak yaitu ada perbedaan bermakna untuk ketiga sediaan gel gelatin piroksikam. hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6.

Tabel 5.6 Harga Fluks Sediaan Gel Gelatin Piroksikam

Sediaan	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$) *
Produk Inovator	1.3752 ± 0.02
Dispersi Solida	2.7708 ± 0.02
Campuran Fisis	3.2249 ± 0.06

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

5.4.2 Hasil Perhitungan Permeabilitas Piroksikam dari Sediaan Gel Gelatin

Hasil perhitungan permeabilitas piroksikam dari sediaan gel gelatin dapat dilihat pada tabel 5.7 dan hasil selengkapnya serta contoh perhitungan dapat dilihat pada lampiran 7. Dari hasil pengolahan data secara statistik dengan menggunakan uji statistik anova one way dan dengan derajat kepercayaan (α) sebesar 0.05 dari hasil perhitungan permeabilitas menunjukkan hasil bahwa f_{hit} lebih besar dari f_{tabel} H_0 ditolak yaitu ada perbedaan bermakna untuk ketiga sediaan gel gelatin piroksikam. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 8.

Tabel 5.7 Hasil Perhitungan Permeabilitas Sediaan Gel Gelatin Piroksikam

Sediaan	Permeabilitas (cm/menit) *
Produk Inovator	$2.7503 \times 10^{-4} \pm 1.9924 \times 10^{-4}$
Dispersi Solida	$5.5417 \times 10^{-4} \pm 1.4612 \times 10^{-4}$
Campuran Fisis	$6.4499 \times 10^{-4} \pm 5.7331 \times 10^{-4}$

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

BAB VI PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh sistem dispersi solida Piroksikam – PEG dan campuran fisis Piroksikam – PEG terhadap daya penetrasi piroksikam dari sediaan gel gelatin yang dibandingkan dengan produk inovatornya dengan kadar piroksikam tiap formula sebesar 0.5 %.

Pada penelitian ini mula-mula dilakukan pemeriksaan kualitatif terhadap piroksikam. Dari hasil tersebut didapatkan bahwa piroksikam tersebut telah memenuhi persyaratan yang terdapat dalam pustaka (Depkes RI,1995). Selain melakukan pemeriksaan kualitatif terhadap piroksikam juga dilakukan uji kualitatif terhadap dispersi solida dan campuran fisis piroksikam. Uji kualitatif dilakukan dengan memeriksa dispersi solida dan campuran fisis dengan x-ray difraksi. Dari pemeriksaan dengan x-ray difraksi didapatkan hasil bahwa pada spektra x-ray difraksi pada campuran fisik masih tampak adanya puncak piroksikam sedangkan spektra x-ray difraksi dari dispersi solida tidak tampak adanya puncak piroksikam hal ini terjadi karena piroksikam terjebak dalam ruang interstitial dari PEG.

Pemeriksaan karakteristik fisik gel yang telah dilakukan antara lain organoleptis sediaan, pengukuran pH sediaan dan pengukuran daya sebar sediaan. Dari hasil pemeriksaan organoleptis sediaan dapat dilihat bahwa sediaan gel gelatin dispersi solida dan campuran fisis mempunyai konsistensi seperti gel dengan warna kuning dan bau seperti gelatin. Kedua gel tersebut mempunyai kekurangan yaitu bau yang tidak enak dan rasa lengket setelah penggunaan. Sedangkan pada pemeriksaan organoleptis dari produk inovator didapatkan hasil sediaan yang mempunyai konsistensi seperti gel dengan bau yang harum serta tidak menimbulkan rasa lengket setelah penggunaan. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa produk inovator mempunyai asseptabilitas yang lebih baik dari dua sediaan gel gelatin yang lain. Keadaan ini mungkin disebabkan karena perbedaan jenis gelatin yang digunakan antara produk inovator dan jenis gelatin yang digunakan untuk sediaan dispersi solida dan campuran fisis.

Pada pengukuran pH didapatkan harga 7.36 ± 0.02 untuk produk inovator, 5.15 ± 0.01 untuk gel dispersi solida dan 5.08 ± 0.005 untuk gel campuran fisis. Dari hasil pengukuran pH, antara produk inovator dengan dua formula yang lain terjadi perbedaan pH yang mencolok hal ini sangat mungkin disebabkan karena perbedaan jenis gelatin yang digunakan. Di pasaran terdapat 2 (dua) jenis gelatin yakni gelatin yang bersifat basa dan gelatin yang bersifat asam, pada penelitian ini ada kemungkinan pada produk inovator menggunakan gelatin yang bersifat basa dan pada dua formula yang lain (dispersi solida dan campuran fisis) menggunakan jenis gelatin yang bersifat asam sehingga menimbulkan perbedaan harga pH yang sangat mencolok.

Dari profil daya sebar sediaan gel gelatin piroksikam terlihat jelas bahwa dari ketiga sediaan mempunyai profil sebaran yang serupa dengan urutan dari yang terbesar sampai terkecil adalah dispersi solida, campuran fisis dan produk inovator. Sebaran untuk ketiganya mulai konstan pada beban yang sama yakni pada beban 60 gram seperti dapat terlihat pada gambar 5.1.

Pada pemeriksaan kadar piroksikam didapatkan harga sebesar 88.72 % untuk sediaan gel gelatin dispersi solida dan sebesar 118.21 % untuk sediaan gel gelatin campuran fisis. Pada dasarnya cara pembuatan dispersi solida dan campuran fisis Piroksikam – PEG adalah sama yakni piroksikam dilarutkan dalam PEG 400 kemudian dicampurkan dengan PEG 6000, perbedaan terletak pada adanya proses pemanasan pada pembuatan dispersi solida yaitu pada proses pelarutan piroksikam dengan PEG 400 dan pada proses pencampuran dengan PEG 6000. Adanya pemanasan dapat menyebabkan terjadi peruraian piroksikam, hal ini akan mempengaruhi kadar piroksikam dalam sediaan. Hal ini terbukti dari kadar piroksikam yang diperoleh untuk sediaan gel gelatin dispersi solida lebih kecil dari kadar piroksikam yang diperoleh untuk sediaan gel gelatin campuran fisis.

Pemeriksaan homogenitas kadar piroksikam dalam gel gelatin tidak dilakukan pada produk inovator, hal ini dikarenakan produk tersebut telah melewati beberapa tahap pemeriksaan sehingga dapat diasumsikan bahwa kadar piroksikam dalam sediaan gel gelatin pada produk inovator telah tercampur secara homogen. Dari hasil

pemeriksaan homogenitas pada dispersi solida dan campuran fisis harga KV dalam satu replikasi antar cuplikan yang didapat untuk keduanya tidak lebih dari 2 % untuk tiap replikasi, hal ini menggambarkan bahwa piroksikam telah tercampur secara merata dalam basis gel gelatin. Dan dari pemeriksaan homogenitas kadar antar replikasi didapatkan harga KV untuk keduanya tidak lebih dari 2 %. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa antar pembuatan sediaan telah *reproducible* yang artinya meskipun sediaan dibuat pada waktu yang berbeda akan tetapi hasil yang didapat adalah sama.

Dari hasil pengukuran penetrasi piroksikam dari sediaan gel gelatin didapatkan kurva penetrasi yang digambarkan dalam kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap waktu dimana kurva yang sangat berbeda terjadi antara produk inovator dengan dua sediaan yang lain yaitu dispersi solida dan campuran fisis, hal tersebut sangat mungkin disebabkan karena adanya perbedaan pada jenis gelatin yang digunakan. Perbedaan jenis gelatin yang digunakan menyebabkan terjadi perbedaan pada pH sediaan. Sesuai dengan hukum *Handersen Hasselbach*, pH suatu sediaan berpengaruh pada bentuk terion dan tak terionkan dari suatu bahan obat. Bentuk terion tersebut akan berpengaruh pada jumlah bahan obat yang terlarut dalam sediaan, yang juga akan berpengaruh pada besarnya kadar bahan obat dari suatu sediaan sedangkan bentuk tak terion berpengaruh pada bahan obat yang dapat menembus membran. Pengaruh jenis gelatin yang digunakan juga berpengaruh pada besarnya ikatan antara gel dengan bahan aktif. Besarnya afinitas antara gel dengan bahan obat dapat menyebabkan piroksikam sukar lepas untuk kemudian berpenetrasi menembus membran. Dari hasil penetrasi menunjukkan bahwa ikatan produk inovator lebih besar dibandingkan dua sediaan yang lain hal ini terbukti dari harga fluks untuk produk inovator yang lebih kecil bila dibandingkan dengan dua sediaan yang lain (dispersi solida dan campuran fisis).

Setelah dilakukan pengukuran penetrasi piroksikam dari sediaan gel gelatin yang dibuat maka akan didapatkan harga fluks dengan cara membuat persamaan regresi antara waktu (menit) dengan jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) pada menit ke 0 sampai menit ke 120. Fluks merupakan slope dari

persamaan regresi tersebut. Dari persamaan regresi tersebut didapatkan harga fluks berturut-turut dari yang terbesar sampai terkecil yaitu campuran fisis sebesar $3.2249 \pm 0.06 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$, dispersi solida sebesar $2.7708 \pm 0.02 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$ dan untuk produk inovator sebesar $1.3752 \pm 0.02 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$ serta dengan harga KV yang tidak lebih dari 2 %. Setelah dilakukan perhitungan secara statistik dengan menggunakan uji statistik anova dan dengan derajat kepercayaan 95 % ($\alpha = 0.05$) didapat hasil yang berbeda bermakna untuk ketiga sediaan. Dari harga fluks yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa kecepatan menembus membran campuran fisis lebih besar bila dibandingkan dengan dalam bentuk dispersi solida ataupun produk inovator. Hal ini mungkin disebabkan karena terjadi perbedaan kadar piroksikam dalam sediaan, dimana pada sediaan gel campuran fisis mempunyai kadar piroksikam yang lebih besar bila dibandingkan dengan sediaan gel dispersi solida seperti yang telah dijelaskan diatas bahwa pada pembuatan dispersi solida ada proses pemanasan hal ini sangat mungkin menyebabkan terjadinya peruraian piroksikam. Adanya proses pemanasan tersebut diduga menyebabkan terjadinya perbedaan kadar antara sediaan gel dispersi solida dan sediaan gel campuran fisis. Selain kadar piroksikam dalam sediaan gel gelatin, perbedaan jenis gelatin yang digunakan juga berpengaruh pada besarnya afinitas antara gel dengan bahan aktif, besarnya afinitas berpengaruh pada kemampuan bahan aktif untuk menembus membran. Semakin besar afinitas antara gel dengan bahan aktif maka semakin sulit bahan aktif lepas dari basis untuk kemudian berpenetrasi menembus membran. Hal ini dapat terlihat pada produk inovator, dimana harga fluks yang didapat untuk produk inovator lebih kecil bila dibandingkan dengan dua sediaan yang lain (dispersi solida maupun campuran fisis).

Harga permeabilitas didapatkan dengan cara membagi fluks dengan kadar piroksikam dalam sel difusi. Adapun harga permeabilitas tersebut ialah $1.2562 \times 10^{-4} \pm 1.9924 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{menit}$ untuk produk inovator, $2.5002 \times 10^{-4} \pm 1.4612 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{menit}$ dispersi solida dan $2.9045 \times 10^{-4} \pm 5.7331 \times 10^{-6} \text{ cm}/\text{menit}$ campuran fisis serta dengan harga KV yang tidak lebih dari 2 %. Setelah dilakukan perhitungan secara statistik dengan menggunakan uji statistik anova dan dengan derajat kepercayaan 95 % ($\alpha = 0.05$) didapat hasil yang berbeda bermakna untuk ketiga sediaan produk inovator,

dispersi solida dan campuran fisis. Sediaan farmasi yang bermutu adalah yang memenuhi kriteria aman, efektif, stabil dan nyaman. Dari hasil penelitian produk inovator mempunyai aseptabilitas (kenyamanan) yang lebih baik dibandingkan dengan dua sediaan yang lain (dispersi solida dan campuran fisis) sedangkan campuran fisis mempunyai efektifitas yang lebih baik dari dua sediaan yang lain (produk inovator dan dispersi solida).

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan sebagai berikut :

Sistem dispersi solida Piroksikam-PEG (400-6000) dalam basis gelatin tidak meningkatkan daya penetrasi piroksikam melalui membran *milipore* yang telah diimpregnasi dengan iso propil miristat dibandingkan campuran fisis dan produk inovatornya.

7.2 Saran

Pada penggunaan gelatin dalam gel perlu memperhatikan jenis gelatin yang akan digunakan, karena dari hasil penelitian diketahui adanya pengaruh jenis gelatin terhadap harga fluks dan permeabilitas dari sediaan gel gelatin piroksikam. Selain itu juga perlu dilakukan penelitian yang sama namun dengan metode pembuatan dispersi solida yang lain yaitu dengan metode pelarutan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H.M., 1989. **Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence**, Mack Publishing Company, Easton-Pennsylvania, p. 189-203.
- Anief, M., 1997. **Formulasi Obat Topikal dengan Dasar Penyakit Kulit**, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 2, 50-51.
- Ansel, H.C., **Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms**, 1985. 4nd edition, Len and Febyer Philadelphia, p. 201-294.
- Aulton, M.E. (ed), 1988. **Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design**, Churcill Livingstone, Edinburgh London, Melbourn and New York, p. 385-386, 389-402, 406.
- Barry, B.W., 1983. **Dermatological Formulation, Percutaneous, Absorbtion**, Vol. 18, Marcel Dekker Inc., New York, p. 1-33, 49-67, 95-116, 234-255, 234-255, 396-400.
- Chiou, W.L., Riegelman, S., 1971. **Pharamceutical Application of Solid Dispersion System**, *J. Pharm. Sci.*, Vol.60, No.9, 1281-1302.
- Cooper and Gun's, 1975. **Dispensing for Pharmaceutical Student**, 12nd edition, Mack Publishing Co. Pennsylvania. Easton, p. 214-218.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. **Farmakope Indonesia**, edisi IV, Jakarta, hal. 48, 463, 683.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia,, 1985. **Formularium Kosmetika Indonesia**, Jakarta, hal. 34-36.
- El-Banna, H.M., et. al, **Physichochemical study of Drug Binary Systems**, *Pharmazie* 30, 1975, hal 788-790.
- Florey, K., 1986, **Analytical Profiles of Drug Substances**, Vol. 15, Orlando, Florida: Academic Press. Inc., p. 509 – 530.

- Goldberg, A. H., Gibaldi, M., Kanig, J.L., **Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorbtion of Drug via Solid Solution and Eutectic Mixture II**, *J. Pharm. Sci.* 55, 1996, hal. 482.
- Goldberg, A., **Methods of Increasing Dissolution Technology, chapter 5, The Industrial Pharmaceutical Science**, Washington D.C., 1974, hal 156, 157.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., 1994. **Teori dan Praktek Farmasi Industri**, Edisi ke-3, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, p. 223-228, 1091-1096.
- Martin, A., dkk, 1993. **Farmasi Fisik: Dasar-Dasar Kimia Fisik dalam Ilmu Farmasetik** (Terjemahan : Yoshita), Edisi ketiga, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, p. 827-849, 867-868, 888-896, 1170-1183.
- Parrot, E.I., **Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics**, Huggess Publishing Co., 1970, p. 158.
- Patel, D.M, R.R. Shah, (2003), **Studies to Enhance Dissolution of Piroxicam**, *Indian J. Pharm. Sci.*, Vol. 65.
- Pfizer Inc., 1999, **Feldene U.S, Product Prescribing Information**, <http://www.Pfizer.com/hml/pi's/feldenepi.html>, 1-3.
- Primadiati Rachmi, D.R., 2001. **Kecantikan, Kosmetika dan Estetika**, PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, hal. 49-66.
- Reynolds, J.E.F., 1992. Prashad AB. **Martindale's The Extra Pharmacopeia**, 30th edition, The Pharmaceutical Press, p. 30-31.
- Ritschel, W.A., 1975. **Handbook of Basic Pharmacokinetics**, 3rd edition, Drug Intelegence Publication Inc, p. 43-61.
- Shargel, L., Andrew, B.C., 1988. **Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan** (Terjemahan : Fasich, dkk), Edisi II, Airlangga University Press, Surabaya, hal. 85-104.

Swarbirck, J., In Vitro Models of Drug Dissolution, Current Concept in The Pharmaceutical Science, Bio Pharmaceutic, Chapter 6, Lea and Febriger, Philadelphia, 1970, hl. 270.

The United States Pharmacopeial Convention, Inc, 2002. The Official Compendia of Standards, The United States Pharmacopeia XXIV and The National Formulary XIX, Philadelphia, p. 2011, 2018.

Wasitaatmadja, S.M., 1997, Penuntun Ilmu Kosmetik Medik, UI Press, Jakarta, hal. 3-9; 11-15; 26-27; 181-182; 186-188.

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

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

LAMPIRAN 1**Pengukuran pH****1. Produk Inovator**

Replikasi ke...	pH
1	7.36
2	7.38
3	7.34

$$\text{Rerata} = 7.36 \pm 0.02$$

$$\text{KV} = 0.27 \%$$

2. Dispersi Solida

Replikasi ke...	pH
1	5.14
2	5.16
3	5.15

$$\text{Rerata} = 5.15 \pm 0.01$$

$$\text{KV} = 0.19 \%$$

3. Campuran Fisis

Replikasi ke...	pH
1	5.08
2	5.08
3	5.07

$$\text{Rerata} = 5.077 \pm 0.005$$

$$\text{KV} = 0.11 \%$$

LAMPIRAN 2**Pengukuran Daya Sebar Sediaan Gel Gelatin Piroksikam****1. Produk Inovator**

Beban (gram)	Diameter (mm)			Rata – rata ± SD
	R1	R2	R3	
0	48	50	50	49.33 ± 1.15
10	50	52	52	51.33 ± 1.15
20	52	52	54	52.67 ± 1.15
30	52	54	54	53.33 ± 1.15
50	54	56	56	55.33 ± 1.15
60	56	58	58	57.33 ± 1.15
70	56	58	58	57.33 ± 1.15
80	56	58	58	57.33 ± 1.15

2. Campuran Fisis

Beban (gram)	Diameter (mm)			Rata – rata ± SD
	R1	R2	R3	
0	56	56	54	57.33 ± 1.15
10	58	58	56	60.67 ± 1.15
20	60	60	58	62.67 ± 1.15
30	62	60	58	64.00 ± 0.00
50	64	64	62	66.67 ± 1.15
60	66	66	64	68.67 ± 1.15
70	66	66	64	68.67 ± 1.15
80	66	66	64	68.67 ± 1.15

3. Dispersi Solida

Beban (gram)	Diameter (mm)			Rata – rata ± SD
	R1	R2	R3	
0	58	58	56	55.33 ± 1.15
10	60	62	60	57.33 ± 1.15
20	62	64	62	59.33 ± 1.15
30	64	64	64	60.00 ± 2.00
50	66	66	68	63.33 ± 1.15
60	68	68	70	65.33 ± 1.15
70	68	68	70	65.33 ± 1.15
80	68	68	70	65.33 ± 1.15

LAMPIRAN 3**Perhitungan Homogenitas Sediaan Gel Gelatin Piroksikam****1. Dispersi Solida**

	Penimbangan (mg)	Absorbansi
Replikasi : 1.1	50.3	0.7020
1.2	50.4	0.7031
1.3	50.3	0.7009
Replikasi : 2.1	50.2	0.7007
2.2	50.1	0.7023
2.3	50.1	0.7033
Replikasi : 3.1	50.2	0.7025
3.2	50.2	0.7014
3.3	50.1	0.7030

Replikasi	Kadar (%)	Rata – rata *	Rata – rata antar replikasi
1.1	88.75	88.72 ± 0.04	88.94 ± 0.21
1.2	88.73		
1.3	88.67		
2.1	88.76	89.07 ± 0.27	
2.2	89.18		
2.3	89.26		
3.1	89.00	89.03 ± 0.21	
3.2	88.84		
3.3	89.26		

* Data merupakan hasil rata-rata 3 kali sampling pada tiap tempat yang berbeda ± SD

2. Campuran Fisis

	Penimbangan (mg)	Absorbansi
Replikasi : 1.1	50.5	0.9388
1.2	50.7	0.9409
1.3	50.6	0.9401
Replikasi : 2.1	50.7	0.9416
2.2	50.8	0.9428
2.3	50.8	0.9436
Replikasi : 3.1	50.8	0.9445
3.2	50.7	0.9431
3.3	50.8	0.9441

Replikasi	Kadar (%)	Rata – rata *	Rata – rata antar replikasi
1.1	118.18	118.08 ± 0.10	118.12 ± 0.06
1.2	117.95		
1.3	118.10		
2.1	118.11	118.08 ± 0.04	
2.2	118.03		
2.3	118.11		
3.1	118.19	118.21 ± 0.03	
3.2	118.26		
3.3	118.19		

* Data merupakan hasil rata-rata 3 kali sampling pada tiap tempat yang berbeda ± SD

Perlakuan sampel : 50 mg sediaan (mengandung 0.5 % piroksikam) ≈ 25 ppm +
MeOH ad 10 ml → ambil 3ml + dapar ad 6 ml (ukur serapan)
≈ 12.5 ppm

Contoh Perhitungan : (data diambil dari replikasi 1.1 Campuran Fisis)

Penimbangan : 50.5 mg → piroksikam = 0.2525 mg/ 10 ml ≈ 25.25 ppm

Dalam 6 ml : $\frac{3}{6} \times 25.25 \text{ ppm} = 12.625 \text{ ppm}$

Abs = 0.9388 → $Y = 0.06301x - 0.00141$

$$0.9388 = 0.06301x - 0.00141$$

$$x = 14.92 \text{ ppm} \rightarrow \frac{14.92}{12.625} \times 100\% = 118.18 \%$$

LAMPIRAN 4**Perhitungan Penetrasi Dari Sediaan Gel Gelatin Piroksikam****Penetrasi Produk Inovator****Replikasi 1**

t (menit)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar $t_n - t_0$ (ppm)	Juml. dlm 300 ml (μg)	Juml. Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0.0279	0.5	0	0	0
30	0.1177	1.9	1.4	420	59.45
60	0.1843	2.9	2.4	727	102.90
90	0.2330	3.7	3.2	972	137.58
120	0.2727	4.4	3.9	1186	167.87
150	0.3073	4.9	4.4	1339.5	189.60
180	0.3430	5.5	5.0	1522	215.43
210	0.3822	6.1	5.6	1705	241.33
240	0.4067	6.5	6.0	1828	258.74
270	0.4434	7.1	6.6	2010	284.50
300	0.4795	7.6	7.1	2163	306.16
330	0.5026	8.0	7.5	2285.5	323.50
360	0.5258	8.4	7.9	2407.5	340.76

Replikasi 2

t (menit)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar $t_n - t_0$ (ppm)	Juml. dlm 300 ml (μg)	Juml. Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0.0246	0.4	0	0	0
30	0.1108	1.8	1.4	420	59.45
60	0.1839	2.9	2.5	757	107.15
90	0.2335	3.7	3.3	1002.5	141.89
120	0.2721	4.3	3.9	1186.5	167.94
150	0.3097	4.9	4.5	1369.5	193.84
180	0.2450	5.5	5.1	1552.5	219.75
210	0.3771	6.0	5.6	1705.5	241.40
240	0.4131	6.6	6.2	1888	267.32
270	0.4464	7.1	6.7	2041	288.89
300	0.4802	7.6	7.2	2193.5	310.47
330	0.4898	7.8	7.4	2256	319.32
360	0.5150	8.2	7.8	2377	336.45

Replikasi 3

t (menit)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar $t_n - t_0$ (ppm)	Juml. dlm 300 ml (μg)	Juml. Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0.0293	0.5	0	0	0
30	0.1209	1.9	1.4	420	59.45
60	0.1851	3.0	2.5	757	107.15
90	0.2330	3.7	3.2	972.5	137.65
120	0.2725	4.3	3.8	1156	163.62
150	0.3110	5.0	4.5	1369	193.77
180	0.3536	5.6	5.1	1552.5	219.75
210	0.3858	6.1	5.6	1705.5	241.40
240	0.4138	6.6	6.1	1858	263.00
270	0.4436	7.1	6.6	2009.5	284.43
300	0.4733	7.5	7.0	2133.5	301.98
330	0.5049	8.0	7.5	2284.5	323.35
360	0.5217	9.3	7.8	2377.5	336.52

Penetrasi Dispersi Solida

Replikasi 1

t (menit)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar $t_n - t_0$ (ppm)	Juml. dlm 300 ml (μg)	Juml. Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0.0192	0.3	0	0	0
30	0.2382	3.8	3.5	1050	148.62
60	0.3487	5.6	5.3	1607.5	227.53
90	0.4524	7.2	6.9	2096.5	296.74
120	0.5224	8.3	8.0	2434.5	344.59
150	0.5893	9.4	9.1	2770	392.07
180	0.6276	10.0	9.7	2955.5	418.33
210	0.6803	10.8	10.5	3198.5	452.72
240	0.7175	11.4	11.1	3382.5	478.77
270	0.7361	11.7	11.4	3475.5	491.93
300	0.7610	12.1	11.8	3597	509.13
330	0.7903	12.6	12.3	3749	530.64
360	0.8022	12.8	12.5	3811.5	539.56

Replikasi 2

T (menit)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar $t_n - t_0$ (ppm)	Juml. dlm 300 ml (μg)	Juml. Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0.0375	0.6	0	0	0
30	0.2340	3.7	3.1	930	131.63
60	0.3620	5.8	5.2	1575.5	223.05
90	0.4470	7.1	6.5	1976	279.69
120	0.5369	8.5	7.9	2402.5	340.06
150	0.5811	9.2	8.6	2619.5	370.77
180	0.6421	10.2	9.6	2923	413.73
210	0.7071	11.2	10.6	3228	456.90
240	0.7285	11.6	11.0	3353	474.59
270	0.7615	12.1	11.5	3505	496.11
300	0.7741	12.3	11.7	3565.5	502.19
330	0.7903	12.6	12.0	3658.5	517.83
360	0.8119	12.9	12.3	3750	530.79

Replikasi 3

T (menit)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar $t_n - t_0$ (ppm)	Juml. dlm 300 ml (μg)	Juml. Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0.0374	0.6	0	0	0
30	0.2456	3.9	3.3	990	140.13
60	0.3526	5.6	5.0	1516.5	214.65
90	0.4573	7.3	6.7	2035.5	288.04
120	0.5341	8.5	7.9	2403.5	340.20
150	0.5819	9.3	8.7	2649.5	375.02
180	0.6464	10.3	9.7	2953.5	418.05
210	0.7105	11.3	10.7	3258.5	461.22
240	0.7353	11.7	11.1	3383.5	478.91
270	0.7612	12.1	11.5	3505.5	496.18
300	0.7742	12.3	11.7	3567.5	504.95
330	0.7834	12.5	11.9	3628.5	513.59
360	0.8056	12.8	12.2	3719.5	526.47

Penetrasi Campuran Fisis**Replikasi 1**

t (menit)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar $t_n - t_0$ (ppm)	Juml. dlm 300 ml (μg)	Juml. Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0.0334	0.6	0	0	0
30	0.2611	4.2	3.6	1080	152.87
60	0.4027	6.4	5.8	1758	248.83
90	0.5150	8.2	7.6	2309	326.82
120	0.6063	9.6	9.0	2738	387.54
150	0.6803	10.8	10.2	3105	439.49
180	0.7105	11.3	10.7	3261	461.57
210	0.7459	11.9	11.3	3443.5	487.40
240	0.7741	12.3	11.7	3566.5	504.81
270	0.7836	12.5	11.9	3628.5	513.59
300	0.8096	12.9	12.3	3749.5	530.71
330	0.8312	13.2	12.6	3841.5	543.74
360	0.8514	13.5	12.9	3933	556.69

Replikasi 2

T (menit)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar $t_n - t_0$ (ppm)	Juml. dlm 300 ml (μg)	Juml. Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0.0306	0.5	0	0	0
30	0.2575	4.1	3.6	1080	152.87
60	0.3931	6.3	5.8	1758	248.83
90	0.5128	8.2	7.7	2339	331.07
120	0.6222	9.9	9.4	2858.5	404.64
150	0.6806	10.8	10.3	3137	444.02
180	0.7175	11.4	10.9	3321.5	470.13
210	0.7402	11.8	11.3	3444.5	487.54
240	0.7635	12.1	11.6	3536.5	500.57
270	0.7834	12.5	12.0	3658	517.76
300	0.8079	12.8	12.3	3750	530.79
330	0.8208	13.1	12.6	3841.5	543.74
360	0.8418	13.4	12.9	3933	556.69

Replikasi 3

t (menit)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar $t_n - t_0$ (ppm)	Juml. dlm 300 ml (μg)	Juml. Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0.0418	0.7	0	0	0
30	0.2701	4.3	3.6	1080	152.87
60	0.4067	6.5	5.8	1758	248.83
90	0.5159	8.3	7.6	2309	326.82
120	0.6225	9.9	9.2	2798	396.04
150	0.6989	11.1	10.4	3166	448.12
180	0.7285	11.6	10.9	3322	470.21
210	0.7612	12.1	11.4	3474.5	491.75
240	0.7815	12.4	11.7	3567	504.88
270	0.7980	12.7	12.0	3658.5	517.83
300	0.8311	13.2	12.5	3810	539.28
330	0.8432	13.4	12.7	3872.5	548.12
360	0.8529	13.6	12.9	3933.5	556.76

Contoh Perhitungan : (data diambil dari Campuran Fisis replikasi 3)

Diameter membran = 3 cm $\rightarrow r = 1.5$ cm

Luas membran = $\pi \cdot r^2$

$$= 3.14 \times 1.5^2 = 7.065 \text{ cm}^2$$

Oleh karena setiap kali pengambilan sampel (5 ml), diganti dengan dapar pH 1.2 sejumlah yang sama maka :

Kadar piroksikam pada t_n dalam 300 ml = (kadar $t_n \times 300$ ml) + (kadar $t_{n-1} \times 5$ ml)

Juml. kumulatif piroksikam yang terpenetrasi/luas pada t_n = kadar pada t_n : luas membran

Jika pada t_{240} kadar = 11.7 ppm dan kadar pada t_{210} = 11.4 ppm, maka

Kadar piroksikam pada t_{240} dalam 300 ml = (11.7 \times 300 ml) + (11.4 \times 5 ml)

$$= 3567 \mu\text{g}$$

Juml. kumulatif piroksikam yang terpenetrasi/luas pada t_{240} = $3567 \mu\text{g} : 7.065 \text{ cm}^2$

$$= 504.88 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

LAMPIRAN 5**Perhitungan Harga Fluks**

Harga fluks didapat dari slope persamaan regresi waktu (t_{0-120}) vs jumlah kumulatif / luas membran (t_{0-120}).

Sediaan	Replikasi	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$)
Produk Inovator	1	1.3796
	2	1.3944
	3	1.3515
Dispersi Solida	1	2.791
	2	2.7606
	3	2.7610
Campuran Fisis	1	3.1634
	2	3.2913
	3	3.2201

Contoh perhitungan :

Produk Inovator replikasi 1 :

t (menit)	Jumlah kumulatif piroksikam yang terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0
30	59.45
60	102.90
90	137.58
120	167.87

$$Y = 1.3796x + 10.786$$

$$r = 0.9904$$

$$\text{Fluks} = 1.3796 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot t$$

LAMPIRAN 6

Hasil Pengolahan Harga Fluks Secara Statistik

Oneway

Descriptives

FLUKS

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1.00	3	1.375167	.0217909	.0125810	1.321035	1.429298	1.3515	1.3944
2.00	3	2.770867	.0174371	.0100673	2.727550	2.814183	2.7606	2.7910
3.00	3	3.224933	.0640688	.0370006	3.065733	3.384134	3.1634	3.2913
Total	9	2.456989	.8355809	.2785270	1.814705	3.099273	1.3515	3.2913

ANOVA

FLUKS

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5.576	2	2.788	1711.759	.000
Within Groups	.010	6	.002		
Total	5.586	8			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: FLUKS
Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1.00	2.00	-1.395700*	.0329512	.000	-1.496803	-1.294597
	3.00	-1.849767*	.0329512	.000	-1.950870	-1.748663
2.00	1.00	1.395700*	.0329512	.000	1.294597	1.496803
	3.00	-.454067*	.0329512	.000	-.555170	-.352963
3.00	1.00	1.849767*	.0329512	.000	1.748663	1.950870
	2.00	.454067*	.0329512	.000	.352963	.555170

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

Homogeneous Subsets

FLUKS

Tukey HSD^a

FORMULA	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
1.00	3	1.375167		
2.00	3		2.770867	
3.00	3			3.224933
Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

LAMPIRAN 7**Perhitungan Harga Permeabilitas**

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

Rumus :

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

$$\text{Kadar Piroksikam dlm sel difusi} = 0.5\% \approx 5 \times 10^3 \mu\text{g/cm}^3$$

Sediaan	Replikasi	Permeabilitas (cm/menit)
Produk Inovator	1	2.7592×10^{-4}
	2	2.7888×10^{-4}
	3	2.7030×10^{-4}
Dispersi Solida	1	5.5820×10^{-4}
	2	5.5212×10^{-4}
	3	5.5220×10^{-4}
Campuran Fisis	1	6.3268×10^{-4}
	2	6.5826×10^{-4}
	3	6.4402×10^{-4}

Contoh perhitungan :

Replikasi 1 Produk Inovator :

$$\text{Fluks} = 1.3796$$

$$\text{Permeabilitas} = \frac{1.3796}{5 \times 10^3} = 2.7592 \times 10^{-4} \text{ cm/menit}$$

LAMPIRAN 8

Hasil Pengolahan Harga Permeabilitas Secara Statistik

Oneway

Descriptives

PERMEABI

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
1.00	3	2.75E-04	4.358180E-06	2.52E-06	2.642070E-04	2.858597E-04	.00027	.00028
2.00	3	5.54E-04	3.487425E-06	2.01E-06	5.455101E-04	5.628366E-04	.00055	.00056
3.00	3	6.45E-04	1.281737E-05	7.40E-06	6.131466E-04	6.768288E-04	.00063	.00066
Total	9	4.91E-04	1.671162E-04	5.57E-05	3.629409E-04	6.198546E-04	.00027	.00066

ANOVA

PERMEABI

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.230E-07	2	1.115E-07	1711.759	.000
Within Groups	3.909E-10	6	6.515E-11		
Total	2.234E-07	8			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: PERMEABI

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1.00	2.00	-2.791E-04*	6.59E-06	.000	-2.9836E-04	-2.5892E-04
	3.00	-3.700E-04*	6.59E-06	.000	-3.9017E-04	-3.4873E-04
2.00	1.00	2.791E-04*	6.59E-06	.000	2.589193E-04	2.983807E-04
	3.00	-9.081E-05*	6.59E-06	.000	-1.1103E-04	-7.0593E-05
3.00	1.00	3.700E-04*	6.59E-06	.000	3.487326E-04	3.901741E-04
	2.00	9.081E-05*	6.59E-06	.000	7.059259E-05	1.110341E-04

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

Homogeneous Subsets

PERMEABI

Tukey HSD^a

FORMULA	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
1.00	3	2.75E-04		
2.00	3		5.54E-04	
3.00	3			6.45E-04
Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

LAMPIRAN 9

Sertifikat Analisis Piroksikam

南通制药总厂分析报告 NANTONG GENERAL PHARMACEUTICAL FACTORY CERTIFICATE OF ANALYSIS		
吡罗昔康 PIROXICAM MICRONIZED		
规格 Specification	FOR MEDICINE	批号 Batch No.
生产日期 Manufacturing Date	MAY 26, 2003	数量 Quantity
失效日期 Expiry Date	MAY 25, 2005	检验编号 Inspection No.
		2003014M
		200KG
		0320016
规格 Specifications	按美国药典 25 版标准 USP25	检验结果 Analysis results
性状 Characteristics	A white or slightly yellow, crystalline powder	COMPLIES
鉴别 Identification	A. IR B. UV C. TLC	POSITIVE POSITIVE POSITIVE
灰分残渣 Residue on ignition	≤ 3.3%	0.06%
重金属 Heavy metals	≤ 0.005%	< 0.005%
水份 Water	≤ 0.5%	0.07%
有机挥发性杂质 Organic volatile impurities	COMPLIES	COMPLIES
含量 Assay (Calculated on dried basis)	97.0-103.0%	98.99%
结论 Conclusion	本品符合 USP25 版规定 The product meets the requirements of USP25	
化验员 Analyst	质检科长 Head of lab.	
南通制药总厂 NANTONG GENERAL PHARMACEUTICAL FACTORY		

LAMPIRAN 10

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


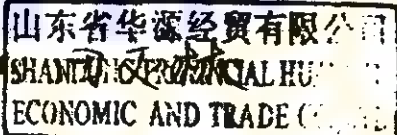
LAMPIRAN 11

Tabel Distribusi r

DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT	DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT
1	.997	1.000	24	.388	.496
2	.950	.990	25	.381	.487
3	.878	.959	26	.374	.478
4	.811	.917	27	.367	.470
5	.754	.874	28	.361	.463
6	.707	.834	29	.355	.456
7	.666	.798	30	.349	.449
8	.632	.765	35	.325	.418
9	.602	.735	40	.304	.393
10	.576	.708	48	.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	.061

LAMPIRAN 12

Sertifikat Analisis Gelatin

山东省华源经贸有限公司		
SHANDONG PROVINCIAL HUAYUAN ECONOMIC AND TRADE CO., LTD 245 JINGLIU ROAD, JINAN, CHINA 250021		
<u>CERTIFICATE OF ANALYSIS</u>		
(ORIGINAL)		
DATE: AUG.26TH, 2004		
GOODS: GELATIN LIMED HIDE 125BLOOM MIN FOOD GRADE		
LOT NO.: 040822		
ITEM	INDEX	RESULT
Jelly strength(Bloom/6.67%)	125Min	129
Viscosity(mpa.s/6.67%/60℃)	37-42	40
Transparency(mm)	100Min	130
Ash Content (%)	<2.0	1.0
Moisture(%)	<14.0	12.0
PH(6.7%/45℃)	5.0-7.0	6.0
Sulfur dioxide(ppm)	<100	40
As(ppm)	<0.8	Complies
Heavy metals(ppm)	<50	Complies
Total Bacterial count(CFU/g)	<1000	Complies
Escherichia coli	No Found in 10g	Complies
Salmonella	No Find in 10g	Complies
Conclusion: The product conforms to the requirements of export standard.		
INSPECTOR: 		
MANAGER OF QUALITY DEPT		

LAMPIRAN 13

Termogram DTA Piroksikam

