



**OPTIMASI POLIMER POLIVINILPIROLIDON DAN  
CARBOPOL PADA SEDIAAN *PATCH*  
DISPERSI PADAT PIROKSIKAM**

**SKRIPSI**

Oleh

**Friska Wira Sabrina**

**NIM 132210101095**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2017**



**OPTIMASI POLIMER POLIVINILPIROLIDON DAN  
CARBOPOL PADA SEDIAAN *PATCH*  
DISPERSI PADAT PIROKSIKAM**

**SKRIPSI**

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Sarjana Farmasi (S1) dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh

**Friska Wira Sabrina**

**NIM 132210101095**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER  
2017**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

1. Tuhan Yesus Kristus yang senantiasa memberikan berkat dan penyertaan dalam segala situasi dan perjalanan studi penulis.
2. Orang tua penulis Ayah Antonius Yosef Bambang Sudarmoko (Almarhum), Ibu Makriana Ratri Indriani, dan Kakak Gabriella Hilda Ajeng Wiranti yang tercinta, terimakasih atas pendampingan, pengorbanan, semangat, nasehat, kasih sayang, dan doa yang tak kunjung putus di setiap perjalanan dan perjuangan penulis.
3. Guru-guru sejak TK hingga SMA, para dosen serta semua civitas akademika Fakultas Farmasi Universitas Jember, terimakasih atas bekal ilmu dan pengalaman hidup yang telah diberikan.
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2013 dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

“Hati yang gembira adalah obat yang manjur, tetapi semangat yang patah mengeringkan tulang.”

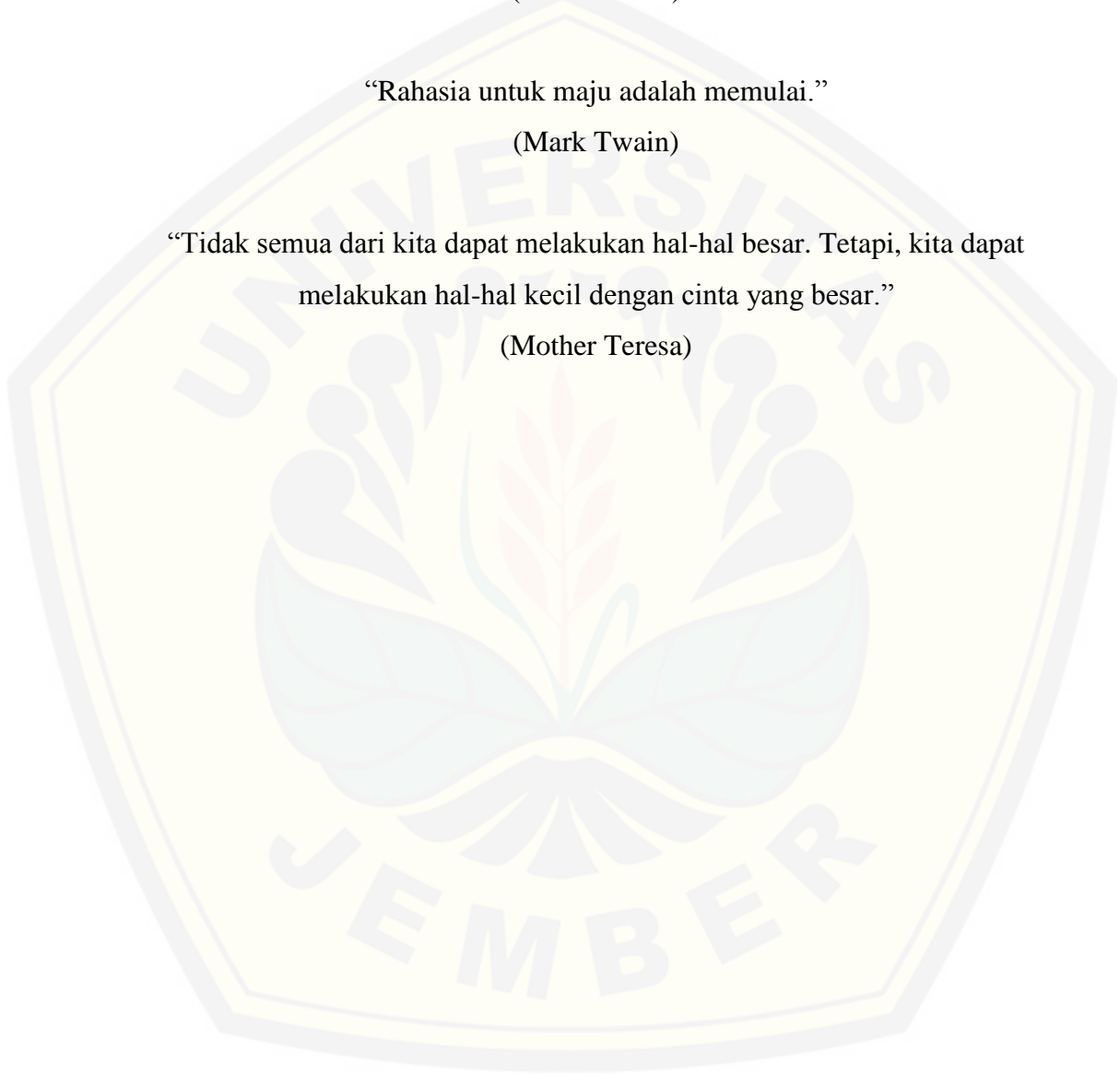
(Amsal 17:22)

“Rahasia untuk maju adalah memulai.”

(Mark Twain)

“Tidak semua dari kita dapat melakukan hal-hal besar. Tetapi, kita dapat melakukan hal-hal kecil dengan cinta yang besar.”

(Mother Teresa)



**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Friska Wira Sabrina

NIM : 132210101095

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Polimer Polivinilpirolidon dan Carbopol pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

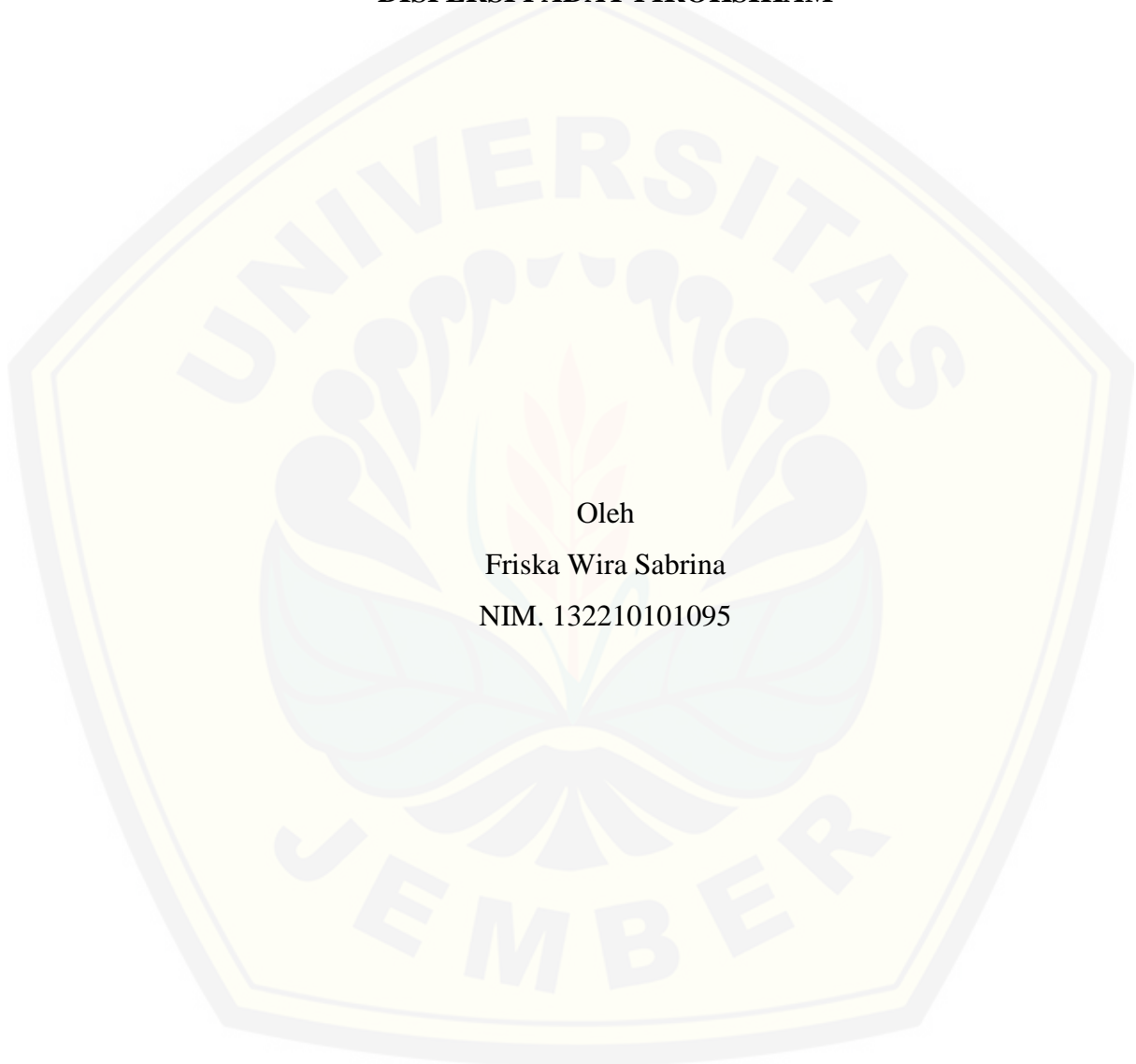
Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun dan bersedia mendapat sanksi akademik jika di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 17 Oktober 2017  
Yang menyatakan,

Friska Wira Sabrina  
NIM. 132210101095

**SKRIPSI**

**OPTIMASI POLIMER POLIVINILPIROLIDON DAN  
CARBOPOL PADA SEDIAAN *PATCH*  
DISPERSI PADAT PIROKSIKAM**



Oleh  
Friska Wira Sabrina  
NIM. 132210101095

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.  
Dosen Pembimbing Anggota : Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm., Apt.

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Optimasi Polimer Polivinilpirolidon dan Carbopol pada Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam” telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal : Selasa, 17 Oktober 2017

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

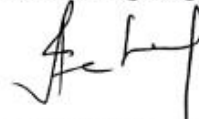
**Tim Pembimbing**

Dosen Pembimbing Utama,



Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt.  
NIP 198401242008011001

Dosen Pembimbing Anggota,



Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm., Apt.  
NIP 198004052005012005

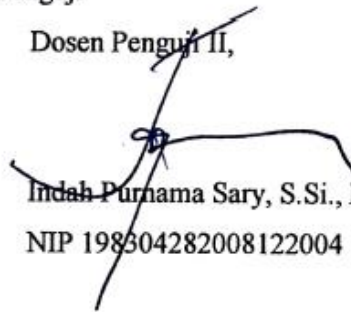
**Tim Penguji**

Dosen Penguji I,



Eka Deddy Irawan, S.Si, M.Sc., Apt.  
NIP 197503092001121001

Dosen Penguji II,



Indah Purnama Sary, S.Si., M.Farm., Apt.  
NIP 198304282008122004

**Mengesahkan**

Dekan,



Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt.

NIP 197604142002122001

## RINGKASAN

**Optimasi Polimer Polivinilpirolidon dan Carbopol pada Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam** : Friska Wira Sabrina, 132210101095; 2017; 114 halaman; Fakultas Farmasi; Universitas Jember.

Piroksikam merupakan obat golongan *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) dari kelas oksikam yang memiliki sifat analgesik dan antipiretik (Rajab dan Jawad, 2016). Piroksikam merupakan inhibitor non selektif siklooksigenase (COX) yang digunakan dalam pengobatan *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis* (Panwar *et al.*, 2011). Pemakaian peroral piroksikam menimbulkan efek samping pada saluran gastrointestinal yaitu dapat mengiritasi lambung dan menyebabkan ulkus peptik (Aryani dan Martodihardjo, 2007), serta dapat mengalami *first pass metabolism* pada hati. Salah satu alternatif untuk mengatasi efek samping tersebut adalah memformulasi piroksikam dalam bentuk sediaan *transdermal* (Aryani dan Martodihardjo, 2007).

Sediaan *transdermal* merupakan rute penghantaran obat melalui kulit. Beberapa keuntungan rute *transdermal* dibandingkan rute injeksi dan peroral yaitu menghindari terjadinya *first pass metabolism* pada hati, menghindari kontak langsung dengan mukosa lambung, mudah dihilangkan apabila terjadi reaksi alergi, meminimalkan efek samping overdosis, dan meningkatkan kepatuhan pasien (Kumar *et al.*, 2013). Salah satu bentuk sediaan *transdermal* yaitu *patch*.

Salah satu komponen penting dalam sediaan *transdermal patch* adalah polimer yang digunakan untuk mengontrol pelepasan obat dari sediaan. Polimer yang digunakan sebagai pembawa ada dua jenis yaitu polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik (Kandavilli *et al.*, 2002). Polimer hidrofilik yang digunakan yaitu polivinilpirolidon (PVP) dan Carbopol, sedangkan polimer hidrofobik yaitu etil selulosa (EC). Kombinasi polimer yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik digunakan untuk memperoleh pelepasan obat yang lebih efektif.

Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), piroksikam diklasifikasikan ke dalam BCS kelas II yang memiliki permeabilitas tinggi tetapi memiliki kelarutan rendah dalam air (Panwar *et al.*, 2011), jadi diperlukan sebuah



strategi untuk meningkatkan kelarutan piroksikam agar dapat memperbaiki profil pelepasannya. Salah satu strategi yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan piroksikam adalah dibuat dalam bentuk dispersi padat (Binarjo, 2015). Komposisi dispersi padat piroksikam-PEG 4000 dengan perbandingan 1:2 dengan metode peleburan dapat meningkatkan kelarutan dan memiliki profil pelepasan yang paling baik (Bhattacharyya *et al.*, 1993).

Pada penelitian ini akan dilakukan penentuan optimasi komposisi terbaik dari kombinasi polimer PVP dan Carbopol terhadap laju pelepasan dan % *moisture content* sediaan *transdermal patch* dengan bahan aktif piroksikam yang diformulasi ke dalam bentuk dispersi padat menggunakan rancangan formula *Simplex Lattice Design*. Evaluasi sediaan *transdermal patch* piroksikam antara lain: pengujian organoleptis, bobot, ketebalan, FTIR, ketahanan lipat, pH permukaan dan % kadar piroksikam dalam sediaan *patch*.

Hasil pengujian laju pelepasan menunjukkan bahwa *flux*  $F_1 > F_3 > F_2$  dengan nilai berturut-turut sebesar  $35,543 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ ;  $24,657 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ , dan  $17,615 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ . PVP merupakan polimer yang berpengaruh dalam meningkatkan nilai *flux* sediaan *patch*. Hasil pengujian % *moisture content* menunjukkan bahwa nilai % *moisture content*  $F_1 > F_2 > F_3$  dengan nilai berturut-turut sebesar 6,91 %; 4,43 %, dan 3,23 %. Carbopol merupakan polimer yang berpengaruh untuk menurunkan nilai % *moisture content* sediaan *patch*. Hasil penentuan formula optimum dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 10.0.6 menunjukkan terdapat satu titik optimum yang memenuhi persyaratan respon yang diinginkan yaitu formula dengan jumlah PVP sebesar 75 mg dan Carbopol sebesar 0 mg.

## PRAKATA

Puji syukur penulis ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, pencipta semesta alam yang telah memberikan kuasaNya atas langit dan bumi, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Polimer Polivinilpirolidon dan Carbopol pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam”. Skripsi ini disusun sebagai syarat memenuhi penyelesaian Strata 1 (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tak lepas dari bantuan serta dukungan berbagai pihak. Perkenankan penulis untuk menyebutkannya satu persatu dalam lembaran ucapan terima kasih ini:

1. Tuhan Yesus Kristus yang dalam penyertaan dan perlindunganNya selalu memberikan kekuatan dan kelancaran hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
3. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang dengan sabar memberikan waktu serta ilmunya demi kelancaran skripsi ini.
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si, M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Indah Purnama Sary, S.Si., M.Farm., Apt. selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik serta saran bermanfaat demi kesempurnaan skripsi ini.
5. Ibu Dewi Dianasari, S.Farm., M.Farm., Apt. dan Ibu Fifteen Aprila Fajrin, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang dengan sabar membimbing penulis di masa studinya.
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah membagikan ilmunya kepada penulis.

7. Laboran Laboratorium Farmasetika dan Kimia Ibu Itus, Mbak Titin, Ibu Wayan, dan Mbak Hani atas bantuannya selama proses penelitian skripsi ini.
8. Kedua orang tua, Ayah Antonius Yosef Bambang Sudarmoko (Almarhum) dan Ibu Makriana Ratri Indriani yang senantiasa mendampingi, mendukung, dan memotivasi untuk terus mengejar cita-cita yang diinginkan. Kakak Gabriella Hilda Ajeng Wiranti yang selalu mendampingi dan memberikan kasih sayang kepada penulis selama menempuh pendidikan di Jember.
9. Almamater sekolah mulai dari TK Dharma Wanita Tempeh, SDK Santo Yoseph Lumajang, SMPN 1 Lumajang, dan SMAN 2 Lumajang, atas karunia ilmu pengetahuan dan pembelajaran hidup yang diberikan selama ini untuk menjadi bekal di masa depan.
10. Tim pejuang skripsi *Patch* Piroksikam, Kirana Rifrianasari dan Nurul Shalikha, tanpa mereka skripsi ini tidak akan berjalan dengan lancar. Terimakasih atas kerjasamanya selama ini, terimakasih telah membantu, memotivasi, mendampingi, dan saling berbagi ilmu pengetahuan serta merasakan suka duka bersama. Kalian memang partner terbaik.
11. Teman-teman seperjuangan skripsi Farmasetika "*Pharmaceutical Squad*" Timeh, Tiara, Nisa, Rani, Dita, Ami, Ratna, Pamela, Mega, Mia Restu, Meyliah, Subhan, Angel, Dinda, Elok, Lian, Dita, Irine, Muhim, Nike, Chaca, Stella, Wakika, Estu, Ghasiya, Linda, Cing, Lupi, Fikri, Suju, Nia, Iyem, Lisa, Mia Rahmania, Atika, Deni, Reza yang saling membantu dan berbagi ilmu pengetahuan.
12. Teman-teman belajar Timeh, Intan, Sulfi, Mbeng, Fina, Wilda, dan Zahradita yang selalu menjadi teman belajar dan berbagi ilmu pengetahuan kepada penulis.
13. Sahabat "QACA" Thalita, Ekiq, Walda, terimakasih sudah mewarnai hidup penulis, mulai dari SMP hingga sekarang, yang selalu memotivasi dan mendukung setiap langkah penulis.

14. Sahabat-sahabat terbaikku di bangku SMA Lita, Ina, Dila, Nia Unni, Devi, Rindu, Fitri, Dinni Hayu, terimakasih sudah memberikan tempat berkeluh kesah hingga selesainya skripsi ini.
15. Keluarga “KKN 31” Kesambirampak Situbondo Sita, Korcam Daus, Om Hois, Haeydhar, Shinta, Ervi, Yayak, Bawol, Dinda, kalian keluarga baru yang selalu memotivasi dan mendukung.
16. Keluarga “*Cantus Caelum Choir*” teman-teman paduan suara Dea, Richo, Sevin, Cece, Egi, Mbak Santa, Mbak Wendya, Mbak Nilla, Nindy yang selalu memberikan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini.
17. Keluarga “Filadelfia” UKMKK, terimakasih sudah mau berproses dan belajar bersama selama menjalani studi.
18. Teman-teman “Farmasi Fisik” kelompok ospek Galenica, terimakasih sudah menjadi keluarga pertama yang memberikan tempat dan semangat selama menjalani studi.
19. Teman-teman angkatan 2013 “Farmasetamol” yang terkasih, terimakasih atas kebersamaannya selama empat tahun terakhir ini, semoga kita semua dapat mencapai kesuksesan menjadi seorang apoteker terbaik.
20. Seluruh civitas akademika dan semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Jember, 17 Oktober 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN MOTTO .....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN.....</b>	<b>v</b>
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN.....</b>	<b>vi</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>vii</b>
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>viii</b>
<b>PRAKATA .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xviii</b>
<b>BAB 1. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian .....</b>	<b>4</b>
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Tinjauan Kulit .....</b>	<b>5</b>
<b>2.2 Tinjauan Dispersi Padat .....</b>	<b>7</b>
2.2.1 Definisi Dispersi Padat.....	7
2.2.2 Keuntungan Dispersi Padat.....	7
2.2.3 Metode Pembuatan Dispersi Padat .....	8
<b>2.3 Tinjauan Sediaan <i>Transdermal</i> .....</b>	<b>9</b>
2.3.1 Persyaratan Sediaan <i>Transdermal</i> .....	9
2.3.2 Keuntungan dan Kerugian Sediaan <i>Transdermal</i> .....	10
2.3.3 Bentuk <i>Transdermal Patch</i> .....	11
2.3.4 Komponen <i>Transdermal Patch</i> .....	12
<b>2.4 Tinjauan Kinetika Pelepasan Obat.....</b>	<b>14</b>
2.4.1 Kinetika Pelepasan Orde Nol.....	15
2.4.2 Kinetika Pelepasan Orde Satu.....	15
2.4.3 Kinetika Pelepasan Model Higuchi.....	16
2.4.4 Kinetika Pelepasan Model Korsmeyer's Peppas.....	16

<b>2.5 Tinjauan Bahan Penelitian .....</b>	<b>17</b>
2.5.1 Piroksikam .....	17
2.5.2 Etil Selulosa (EC).....	18
2.5.3 Polivinilpirolidon (PVP) .....	18
2.5.4 Carbopol.....	19
2.5.5 Propilen Glikol .....	20
2.5.6 Polietilen Glikol (PEG).....	21
<b>2.6 Simplex Lattice Design .....</b>	<b>21</b>
<b>BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1 Jenis Penelitian .....</b>	<b>23</b>
<b>3.2 Alat dan Bahan Penelitian .....</b>	<b>23</b>
3.2.1 Alat.....	23
3.2.2 Bahan.....	23
<b>3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian .....</b>	<b>24</b>
<b>3.4 Prosedur Penelitian .....</b>	<b>25</b>
3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam.....	25
3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Piroksikam.....	25
3.4.3 Uji Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam.....	26
3.4.4 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam.....	28
3.4.5 Pengujian Organoleptis <i>Patch</i> Piroksikam .....	29
3.4.6 Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Piroksikam .....	29
3.4.7 Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Piroksikam.....	29
3.4.8 Pengujian Ketahanan Lipat <i>Patch</i> Piroksikam.....	30
3.4.9 Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Piroksikam .....	30
3.4.10 Penetapan Kadar Piroksikam dalam Sediaan <i>Patch</i> .....	30
3.4.11 Pengujian FTIR <i>Patch</i> Piroksikam.....	31
3.4.12 Pengujian % <i>Moisture Content</i> .....	31
3.4.13 Uji Pelepasan Piroksikam .....	32
<b>3.5 Analisis Data .....</b>	<b>33</b>
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>35</b>
<b>4.1 Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000 .....</b>	<b>35</b>
<b>4.2 Evaluasi Hasil Dispersi Padat Piroksikam.....</b>	<b>36</b>
4.2.1 Pengujian FTIR Dispersi Padat Piroksikam.....	36
4.2.2 Pengujian Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam .....	39
<b>4.3 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam.....</b>	<b>44</b>
<b>4.4 Evaluasi Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam.....</b>	<b>45</b>

4.4.1	Pengujian Organoleptis .....	45
4.4.2	Pengujian Ketebalan.....	46
4.4.3	Pengujian Bobot .....	47
4.4.4	Pengujian Ketahanan Lipat .....	49
4.4.5	Pengujian pH Permukaan .....	50
4.4.6	Penetapan Kadar Piroksikam dalam Sediaan <i>Patch</i> .....	51
4.4.7	Pengujian FTIR <i>Patch</i> Piroksikam.....	54
4.4.8	Pengujian % <i>Moisture Content</i> .....	58
4.4.9	Analisa Kinetika Pelepasan <i>Patch</i> Piroksikam .....	60
4.4.10	Uji Pelepasan <i>Patch</i> Piroksikam .....	63
4.4.11	Penentuan Formula Optimum .....	66
<b>BAB 5. PENUTUP</b> .....		<b>70</b>
<b>5.1 Kesimpulan</b> .....		<b>70</b>
<b>5.2 Saran</b> .....		<b>70</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....		<b>71</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....		<b>78</b>

**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1 Rumus Model Kinetika Pelepasan.....	15
2.2 Hubungan Eksponen Pelepasan ( <i>n</i> ) Dengan Mekanisme Pelepasan .....	16
3.1 Rancangan Percobaan Umum Berdasarkan <i>Simplex Lattice Design</i> .....	28
3.2 Jumlah Faktor Berdasarkan Metode Optimasi <i>Simplex Lattice Design</i> .....	28
3.3 Susunan Formula <i>Transdermal Patch</i> .....	28
4.1 Perbandingan Hasil FTIR Piroksikam Murni dan Dispersi Padat .....	39
4.2 Serapan Larutan Baku Piroksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ .....	41
4.3 Hasil Uji Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam.....	43
4.4 Proporsi PVP dan Carbopol Berdasarkan Metode <i>Simplex Lattice Design</i> .....	44
4.5 Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam .....	45
4.6 Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Piroksikam Antar Replikasi .....	46
4.7 Hasil Pengujian Bobot Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam .....	48
4.8 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam.....	50
4.9 Hasil Pengujian pH Permukaan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam .....	50
4.10 Kadar Piroksikam dalam Sediaan <i>Patch</i> .....	54
4.11 Perbandingan Hasil FTIR Piroksikam Murni dan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam .....	57
4.12 Hasil Pengujian % <i>Moisture Content Patch</i> Piroksikam .....	58
4.13 Nilai <i>r</i> Hasil Penentuan Kinetika Pelepasan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam.....	60
4.14 Hasil Perhitungan Flux <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam .....	64
4.15 Hasil Respon untuk Penentuan Formula Optimum .....	66



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur Kulit.....	5
2.2 Lapisan Kulit Epidermis .....	6
2.3 Tipe <i>Matrix Controlled System</i> .....	11
2.4 Tipe <i>Membrane Controlled System</i> .....	12
2.5 Struktur Kimia Piroksikam.....	17
2.6 Struktur Kimia Etil Selulosa.....	18
2.7 Struktur Kimia Polivinilpirolidon.....	19
2.8 Struktur Kimia Carbopol .....	20
2.9 Struktur Kimia Propilen Glikol .....	20
2.10 Struktur Kimia Polietilen Glikol.....	21
3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian.....	24
3.2 Skema Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000 .....	25
4.1 Serbuk Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000.....	36
4.2 Spektra FTIR Piroksikam Murni.....	37
4.3 Hasil Spektra PEG 4000 .....	37
4.4 Hasil Spektra Dispersi Padat Piroksikam.....	38
4.5 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Piroksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ .....	40
4.6 Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ .....	41
4.7 Kurva Pengaruh PEG 4000 terhadap Serapan Piroksikam .....	42
4.8 Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam .....	45
4.9 Perbandingan Kurva Serapan Antara Sediaan <i>Patch</i> F1 dengan Basis PVP-EC... 52	52
4.10 Perbandingan Kurva Serapan Antara Sediaan <i>Patch</i> F2 dengan Basis PVP-Carbopol-EC.....	52
4.11 Perbandingan Kurva Serapan Antara Sediaan <i>Patch</i> F2 dengan Basis Carbopol-EC .....	53
4.12 Hasil Spektra FTIR <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam Formula 1 .....	55
4.13 Hasil Spektra FTIR <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam Formula 2 .....	55
4.14 Hasil Spektra FTIR <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam Formula 3 .....	56
4.15 Kinetika Pelepasan Orde Satu .....	61
4.16 Kinetika Pelepasan Orde Nol .....	61
4.17 Kinetika Pelepasan Higuchi .....	62
4.18 Kinetika Pelepasan Korsmeyer's Peppas .....	62
4.19 Profil Pelepasan <i>Patch</i> Piroksikam dari Tiga Formula terhadap menit <sup>1/2</sup> .....	63
4.20 Hasil Respon % <i>Moisture Content</i> .....	67
4.21 Hasil Respon <i>Flux</i> Pelepasan .....	68
4.22 Kurva Hubungan Antara Proporsi <i>Versus Desirability</i> .....	68

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Perhitungan Rendemen Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000.....	78
B. Tabulasi Hasil Kelarutan Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000.....	78
C. Tabulasi Hasil Serapan Piroksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	80
D. Tabulasi Pembuatan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 .....	81
E. Tabulasi Perhitungan Uji Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam .....	82
F. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan .....	84
F.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F1.....	84
F.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F2.....	84
F.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F3.....	84
G. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot.....	84
G.1 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F1 .....	84
G.2 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F2 .....	85
G.3 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F3 .....	85
H. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> .....	85
H.1 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 1 .....	85
H.2 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 2 .....	85
H.3 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 3 .....	85
I. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Piroksikam .....	86
I.1 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 1 .....	86
I.2 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 2.....	86
I.3 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 3.....	87
J. Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content</i> .....	87
J.1 Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content</i> Formula 1 .....	87
J.2 Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content</i> Formula 2.....	88
J.3 Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content</i> Formula 3 .....	88
K. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan <i>Patch</i> .....	88
K.1 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan <i>Patch</i> Formula 1 .....	88
K.2 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan <i>Patch</i> Formula 2.....	90
K.3 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan <i>Patch</i> Formula 3.....	92
K.4 Contoh Perhitungan Massa Piroksikam Tertransport Menggunakan Alat Uji Disolusi.....	94

K.5	Grafik Penentuan Nilai <i>Flux</i> Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam	
	Formula 1.....	95
K.6	Grafik Penentuan Nilai <i>Flux</i> Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam	
	Formula 2.....	96
K.7	Grafik Penentuan Nilai <i>Flux</i> Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam	
	Formula 3.....	96
L.	Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam.....	97
L.1	Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam	
	Formula 1.....	97
L.2	Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam	
	Formula 2.....	98
L.3	Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam	
	Formula 3.....	99
M.	Penentuan Formula Optimum.....	100
M.1	Respon % <i>Moisture Content</i> .....	100
M.2	Respon <i>Flux</i> .....	103
M.3	Optimisasi.....	106
N.	Hasil Uji Statistik.....	107
O.	Dokumentasi Alat dan Pengujian .....	110
O.1	Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000 .....	110
O.2	Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam .....	110
O.3	Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> dengan Mikrometer Sekrup.....	111
O.4	Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Piroksikam .....	111
O.5	Pengujian Ketahanan Lipat <i>Patch</i> Piroksikam .....	111
O.6	Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Piroksikam.....	112
O.7	Pengujian Kadar <i>Patch</i> Piroksikam.....	112
O.8	Pengujian FTIR <i>Patch</i> Piroksikam.....	112
O.9	Pengujian % <i>Moisture Content</i> .....	113
O.10	Uji Pelepasan <i>Patch</i> Piroksikam .....	113
P.	Sertifikat Analisis Piroksikam .....	114

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Piroksikam merupakan obat golongan *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) dari kelas oksikam yang memiliki sifat analgesik dan antipiretik (Rajab dan Jawad, 2016). Piroksikam merupakan inhibitor non selektif siklooksigenase (COX) yang digunakan dalam pengobatan *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis* (Panwar *et al.*, 2011). Pemakaian peroral piroksikam menimbulkan efek samping pada saluran gastrointestinal yaitu dapat mengiritasi lambung dan menyebabkan ulkus peptik (Aryani dan Martodihardjo, 2007), serta dapat mengalami *first pass metabolism* pada hati. Daya iritasi pada saluran gastrointestinal obat ini lebih tinggi dibanding obat NSAID yang lain seperti meloksikam bila diberikan peroral (Dequeker *et al.*, 1998). Dosis pemakaian peroral piroksikam yaitu 20 mg per hari (Clarke *et al.*, 2004). Salah satu alternatif untuk mengatasi efek samping tersebut adalah memformulasi piroksikam dalam bentuk sediaan *transdermal* (Aryani dan Martodihardjo, 2007).

Sediaan *transdermal* merupakan rute penghantaran obat melalui kulit. Beberapa keuntungan rute *transdermal* dibandingkan rute injeksi dan peroral yaitu menghindari terjadinya *first pass metabolism* pada hati, menghindari kontak langsung dengan mukosa lambung, mudah dihilangkan apabila terjadi reaksi alergi, meminimalkan efek samping overdosis, dan meningkatkan kepatuhan pasien (Kumar *et al.*, 2013).

Piroksikam memenuhi persyaratan sebagai obat yang dapat diformulasi dalam bentuk sediaan *transdermal* karena piroksikam memiliki berat molekul  $\leq 500$  Dalton (Upadhyay *et al.*, 2014) yaitu 331,3 Dalton (Clarke *et al.*, 2004); dosis sistemik harian obat  $\leq 20$  mg (Ansel *et al.*, 2011) yaitu 20 mg per hari (Clarke *et al.*, 2004); memiliki lipofilitas yang cukup kuat ( $\log P$  1-4) (Kumar *et al.*, 2013) yaitu 3 (Clarke *et al.*, 2004); memiliki titik lebur yang rendah ( $< 200$  °C) (Upadhyay *et al.*, 2014) yaitu 198-200 °C (Clarke *et al.*, 2004), dan tidak mengiritasi kulit (Kumar *et al.*, 2013). Salah satu bentuk sediaan *transdermal* yaitu *patch*.

*Transdermal patch* merupakan suatu sistem penghantaran obat yang dapat mendistribusikan obat melalui kulit dengan laju pelepasan terkontrol dengan menggunakan lapisan perekat (Okyar *et al.*, 2012). Berdasarkan metode formulasi, *transdermal patch* dibagi menjadi dua yaitu tipe *matrix controlled system* dan tipe *membrane controlled system* (Ansel *et al.*, 2011). Pada penelitian ini digunakan tipe *matrix controlled system* karena dapat meminimalisir kerusakan polimer yang menyebabkan terjadinya pelepasan obat dalam jumlah besar. Keuntungan lain yaitu pada tipe ini membentuk sebuah sediaan *patch* tipis yang nyaman digunakan, pembuatan relatif lebih mudah, cepat, dan ekonomis bila dibandingkan dengan *membrane controlled system* (Puspitasari *et al.*, 2016).

Salah satu komponen penting dalam sediaan *transdermal patch* adalah polimer yang digunakan untuk mengontrol pelepasan obat dari sediaan. Polimer yang digunakan sebagai pembawa ada dua jenis yaitu polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik (Kandavilli *et al.*, 2002). Penggunaan polimer hidrofilik saja akan menyebabkan polimer cepat larut sehingga obat akan cepat lepas dari sediaan, sedangkan penggunaan polimer hidrofobik saja dapat memperlambat laju pelepasan obat. Semakin tinggi konsentrasi polimer hidrofobik yang digunakan maka laju pelepasan obat akan semakin lama (Prabhakara *et al.*, 2010). Oleh karena itu, perlu digunakan campuran polimer yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik untuk memperoleh pelepasan obat yang lebih efektif.

Pada penelitian ini digunakan kombinasi polimer hidrofilik dan hidrofobik. Polimer hidrofilik yang digunakan yaitu polivinilpirolidon (PVP) dan Carbopol, sedangkan polimer hidrofobik yaitu etil selulosa (EC). PVP dipilih karena PVP dapat kontak dengan air yang dapat membentuk suatu pori untuk membantu pelepasan obat dari basisnya. Carbopol dipilih karena Carbopol mempunyai kekuatan mengembang (*swellable*) yang tinggi yang dapat membentuk suatu pori untuk membantu pelepasan obat dalam sediaan (Puspitasari *et al.*, 2016). Dalam penelitian ini kombinasi PVP dan Carbopol dipilih karena keduanya membentuk suatu pori yang dapat membantu pelepasan obat dalam sediaan. EC dipilih karena EC memiliki *barrier film* yang kuat sehingga akan menghasilkan sediaan *patch*

yang baik, tidak menyebabkan alergi, tidak toksik, dan tidak menimbulkan iritasi (Puspitasari *et al.*, 2016).

Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), piroksikam diklasifikasikan ke dalam BCS kelas II yang memiliki permeabilitas tinggi tetapi memiliki kelarutan rendah dalam air (Panwar *et al.*, 2011), jadi diperlukan sebuah strategi untuk meningkatkan kelarutan piroksikam agar dapat memperbaiki profil pelepasannya. Salah satu strategi yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan piroksikam adalah dibuat dalam bentuk dispersi padat (Binarjo, 2015). Ada tiga metode yang digunakan untuk pembuatan dispersi padat yaitu metode peleburan (*melting method*), metode penguapan pelarut (*solvent evaporation method*), dan metode pelarutan-peleburan (*melting-solvent method*) (Chiou dan Riegelman, 1971). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Bhattacharyya *et al* (1993), komposisi dispersi padat piroksikam-PEG 4000 dengan perbandingan 1:2 yang dibuat dengan metode peleburan dapat meningkatkan kelarutan piroksikam dan bioavailabilitas obat. Dari informasi penelitian tersebut, selanjutnya dapat dijadikan acuan untuk menentukan komposisi dan pembuatan dispersi padat dalam penelitian ini.

Pada penelitian ini akan dilakukan penentuan optimasi komposisi terbaik dari kombinasi polimer PVP dan Carbopol terhadap laju pelepasan dan % *moisture content* sediaan *transdermal patch* dengan bahan aktif piroksikam yang diformulasi ke dalam bentuk dispersi padat menggunakan rancangan formula *Simplex Lattice Design*. Evaluasi sediaan *transdermal patch* piroksikam antara lain: pengujian organoleptis, bobot, ketebalan, FTIR, ketahanan lipat, pH permukaan dan % kadar piroksikam dalam sediaan *patch*.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh komposisi polimer PVP dan Carbopol terhadap % *moisture content* sediaan dispersi padat piroksikam *patch* dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design* ?

2. Bagaimana pengaruh komposisi polimer PVP dan Carbopol terhadap laju pelepasan sediaan dispersi padat piroksikam *patch* dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design* ?
3. Berapakah komposisi optimum kombinasi polimer PVP dan Carbopol pada sediaan dispersi padat piroksikam *patch* dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design* dengan respon pelepasan dan % *moisture content* ?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh komposisi polimer PVP dan Carbopol terhadap % *moisture content* sediaan dispersi padat piroksikam *patch* dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*.
2. Mengetahui pengaruh komposisi polimer PVP dan Carbopol terhadap laju pelepasan sediaan dispersi padat piroksikam *patch* dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*.
3. Mengetahui komposisi optimum kombinasi polimer PVP dan Carbopol pada sediaan dispersi padat piroksikam *patch* dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design* dengan respon pelepasan dan % *moisture content*.

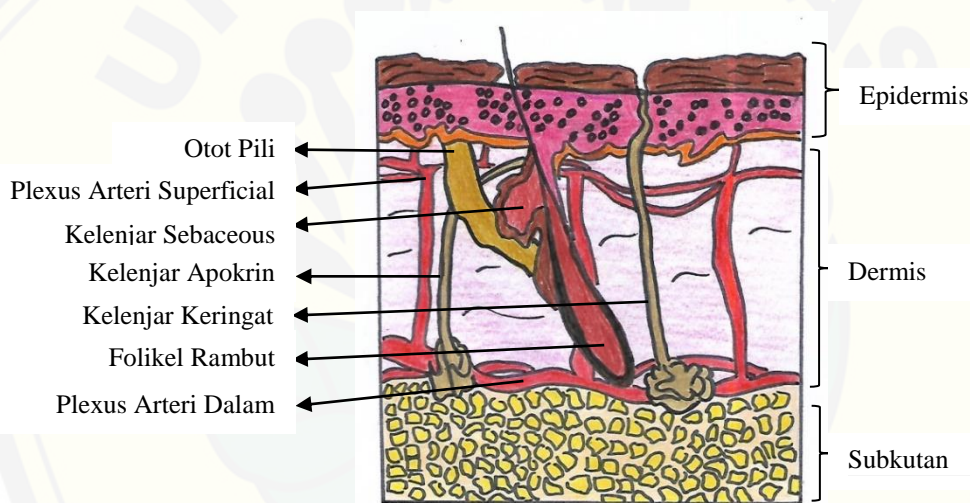
### 1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan diperoleh suatu data ilmiah mengenai perbandingan komposisi polimer PVP dan Carbopol dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design* yang mampu meningkatkan laju pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* sehingga dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formula *patch* piroksikam yang selanjutnya.

## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tinjauan Kulit

Kulit merupakan organ tubuh terbesar yang memiliki luas 1,7 m<sup>2</sup> dengan berat sekitar 15 % dari total berat badan manusia. Ketebalan kulit bervariasi berdasarkan umur, jenis kelamin, dan tempat hidup (Zaidi dan Lanigan, 2010). Fungsi utama kulit adalah sebagai pelindung dari berbagai macam gangguan dan rangsangan luar. Fungsi lain dari kulit yaitu sebagai pengatur suhu tubuh, ekskresi, dan metabolisme. Kulit terdiri dari tiga lapisan utama yaitu lapisan epidermis, dermis, dan subkutan (Sloane, 2003). Gambar struktur kulit dapat dilihat pada Gambar 2.1.

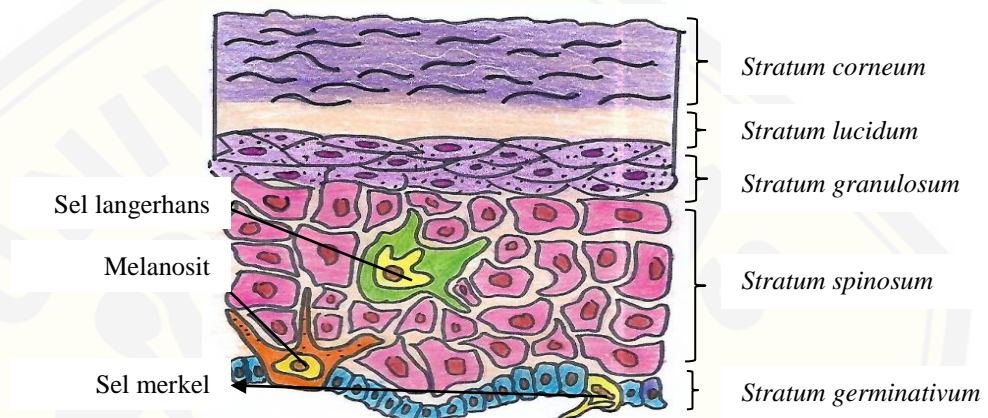


Gambar 2.1 Struktur Kulit (Zaidi dan Lanigan, 2010)

Lapisan epidermis adalah bagian terluar kulit yang berbentuk pipih, tidak memiliki pembuluh darah, dan sel-selnya sangat rapat. Susunan lapisan epidermis dari yang paling atas sampai paling bawah yaitu *stratum corneum*, *stratum lusidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, dan *stratum germinativum* (Sloane, 2003). *Stratum corneum* merupakan lapisan epidermis teratas, terdiri dari 25-30 lapisan sisik tak hidup yang sangat terkeratinisasi dan semakin gepeng saat mendekati permukaan kulit. *Stratum lucidum* terletak tepat dibawah *stratum corneum* yang merupakan lapisan jernih tembus cahaya dari sel-sel pipih tidak berinti yang mati atau hampir mati dengan ketebalan 4-7 lapis sel (Sloane, 2003).



*Stratum granulosum* ditandai oleh 3-5 lapis sel poligonal gepeng yang intinya di tengah dan terdapat sel langerhans (Walters dan Robert, 2001). *Stratum spinosum* merupakan lapisan sel spina atau tanduk sebagai bagian penghubung intraselular yang disebut desmosom (Sloane, 2003). *Stratum germinativum* merupakan lapisan tunggal sel-sel yang melekat pada jaringan ikat dari lapisan kulit dibawahnya yaitu lapisan dermis (Sloane, 2003). Gambar lapisan kulit epidermis dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Lapisan Kulit Epidermis (Zaidi dan Lanigan, 2010)

Lapisan dermis merupakan lapisan dibawah epidermis yang jauh lebih tebal daripada epidermis. Lapisan ini memiliki ketebalan 0,1–0,5 cm yang terdiri atas serat kolagen sebesar 70 %. Lapisan ini berfungsi untuk melindungi tubuh dari cedera, memberi fleksibilitas, sebagai *barrier* terhadap infeksi dan tempat penyimpanan air (Walters dan Robert, 2001).

Lapisan subkutan atau hipodermis berada dibawah lapisan dermis dan epidermis. Lapisan ini berfungsi sebagai tempat penyimpanan lemak, pengaturan suhu tubuh, memberi nutrisi serta perlindungan secara mekanik. Pembuluh darah dan saraf terdapat pada lapisan subkutan (Sloane, 2003). Lapisan subkutan terdiri dari jaringan ikat longgar dan memiliki ketebalan bervariasi. Obat dengan tujuan penggunaan sistemik harus dapat menembus sampai lapisan subkutan untuk mencapai pembuluh darah (Gaikwad, 2013).

## 2.2 Tinjauan Dispersi Padat

### 2.2.1 Definisi Dispersi Padat

Dispersi padat merupakan dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat yang dilakukan dengan metode peleburan, penguapan pelarut, atau pelarutan-peleburan (Chiou dan Riegelman, 1971). Dispersi padat merupakan metode yang efisien dan efektif untuk mengatasi masalah insolubilitas, bioavailabilitas, disolusi, dan permeabilitas obat melalui kulit (Ghuge *et al.*, 2014). Metode dispersi padat merupakan salah satu strategi yang dapat digunakan untuk meningkatkan pelepasan obat yang tidak larut dalam air (Vasconcelos *et al.*, 2007).

### 2.2.2 Keuntungan Dispersi Padat

Keuntungan penggunaan metode dispersi padat dalam meningkatkan kelarutan dan profil pelepasan obat antara lain:

a. Mengurangi ukuran partikel

Dispersi padat dapat mengurangi ukuran partikel senyawa aktif ketika dilakukan proses pendispersian antara senyawa aktif dengan pembawa yang digunakan. Dispersi padat menerapkan prinsip bahwa pelepasan obat dapat terjadi karena terbentuk campuran antara obat sukar larut dengan pembawa yang mudah larut. Tingginya luas permukaan yang terbentuk mengakibatkan disolusi obat meningkat sehingga akan meningkatkan bioavailabilitas (Vasconcelos *et al.*, 2007).

b. Meningkatkan keterbasahan partikel (*Wettability*)

Faktor penting untuk meningkatkan kelarutan obat dengan metode dispersi padat yaitu meningkatkan keterbasahan obat. Pembawa atau matriks secara signifikan dapat meningkatkan keterbasahan suatu obat sehingga akan mempengaruhi profil disolusi obatnya (Vasconcelos *et al.*, 2007).

c. Meningkatkan porositas partikel

Adanya partikel dalam dispersi padat dapat meningkatkan tingkat porositas. Peningkatan porositas juga tergantung pada sifat pembawa, misalnya dispersi padat yang mengandung polimer linier menghasilkan partikel yang lebih besar

dan lebih berpori daripada yang mengandung polimer retikular, sehingga akan meningkatkan kecepatan disolusi. Peningkatan porositas partikel pada dispersi padat juga mempercepat profil pelepasan obat (Vasconcelos *et al.*, 2007).

d. Obat berada dalam bentuk amorf

Obat yang sukar larut ketika berada dalam keadaan amorf cenderung memiliki kelarutan yang lebih tinggi karena tidak ada energi yang dibutuhkan untuk memecah kisi-kisi kristal selama proses disolusi (Vasconcelos *et al.*, 2007).

### 2.2.3 Metode Pembuatan Dispersi Padat

Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan tiga metode yaitu metode peleburan (*melting method*), metode penguapan pelarut (*solvent evaporation method*), dan metode pelarutan-peleburan (*melting-solvent method*).

a. Metode peleburan (*melting method*)

Metode peleburan dilakukan dengan melebur obat dalam pembawa larut air diikuti dengan pendinginan dan penggerusan dari campuran yang diperoleh (Vasconcelos *et al.*, 2007). Teknik metode ini yaitu memanaskan secara langsung diatas *waterbath* antara obat dan pembawa larut air sampai melebur. Campuran ini dipadatkan dengan cepat dalam penangas yang berisi es dengan pengadukan yang kuat sampai campuran homogen dan terbentuk massa padat. Massa padat yang didapatkan digerus atau diserbuk kemudian diayak dengan ayakan nomor tertentu. Kelemahan metode ini adalah dimungkinkan terjadinya dekomposisi obat atau pembawa lebih besar karena menggunakan suhu yang tinggi. Keuntungan metode ini adalah praktis dan ekonomis (Chiou dan Riegelman, 1971).

b. Metode penguapan pelarut (*solvent evaporation method*)

Metode penguapan pelarut terdiri dari solubilisasi obat dan pembawa dalam pelarut yang mudah menguap. Proses dasar dalam metode ini yaitu dengan melarutkan obat dan pembawa dalam pelarut umum, seperti etanol, kloroform ataupun campuran etanol dan diklorometana. Penguapan pelarut biasanya dilakukan dengan rotavapor (Chiou dan Riegelman, 1971). Residu dispersi padat hasil penguapan pelarut kemudian dijaga dalam refrigerator hingga terbentuk

massa padat. Massa padat yang diperoleh selanjutnya digerus dan diayak dengan ayakan nomor tertentu. Keuntungan metode ini yaitu dapat menghindari dekomposisi obat atau pembawa karena penguapan pelarut terjadi pada suhu yang rendah, sedangkan kelemahan dari metode ini yaitu adanya kesulitan dalam pemilihan pelarut yang sesuai, sulit untuk menguapkan pelarut secara sempurna dan biaya yang relatif lebih mahal (Chiou dan Riegelman, 1971).

c. Metode pelarutan-peleburan (*melting-solvent method*)

Metode campuran ini merupakan kombinasi dua metode di atas yaitu dengan melarutkan obat ke dalam pelarut yang sesuai dan mencampurkan larutan ini dengan pembawa yang sudah dilebur, diikuti dengan pendinginan sehingga menghasilkan padatan (Chiou dan Riegelman, 1971).

## 2.3 Tinjauan Sediaan *Transdermal*

### 2.3.1 Persyaratan Sediaan *Transdermal*

Rute pemberian *transdermal* merupakan rute pemberian obat melalui kulit. Salah satu jenis sediaan *transdermal* yaitu *patch*. *Transdermal patch* merupakan suatu sistem penghantaran obat yang dapat mendistribusikan obat melalui kulit dengan laju pelepasan terkontrol dengan menggunakan lapisan perekat (Okyar *et al.*, 2012).

Tidak semua bahan obat dapat diformulasi dalam bentuk sediaan *transdermal*. Hanya bahan obat yang sesuai dengan persyaratan saja yang dapat diberikan secara *transdermal*, adapun syarat bahan obat yang dapat diberikan secara *transdermal* antara lain: berat molekul obat  $\leq 500$  Dalton, nilai koefisien partisi ( $\log P$ ) antara 1-4, tidak mengiritasi kulit, memiliki indeks terapi sempit, bioavailabilitas obat peroral rendah, waktu paruh obat ( $t^{1/2}$ ) kurang dari 10 jam, dan dapat larut dalam pelarut air ataupun pelarut lipofilik (Kumar *et al.*, 2013).

Selain bahan obat, pemilihan polimer juga perlu diperhatikan dalam formulasi sediaan *transdermal*. Sifat fisikokimia polimer yang digunakan merupakan faktor utama yang mempengaruhi mekanisme pelepasan obat. Kriteria

polimer yang dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan *transdermal*, diantaranya (Kumar *et al.*, 2013):

- a. Polimer harus stabil.
- b. Polimer tidak boleh toksik.
- c. Polimer harus mampu melepaskan obat dalam jumlah besar.
- d. Polimer harus mudah diproduksi dan difabrikasi menjadi produk yang diinginkan dan tidak mahal.
- e. Polimer tidak boleh terdekomposisi dengan adanya bahan obat dan eksipien lain dalam formula.

### 2.3.2 Keuntungan dan Kerugian Sediaan *Transdermal*

Keuntungan rute pemberian obat secara *transdermal* yaitu dapat menghindari *first pass metabolism* pada hati, dapat menghindari degradasi obat dalam sediaan gastrointestinal, mudah dihilangkan saat terjadi toksisitas, pengurangan frekuensi dosis merupakan pengembangan dari kepatuhan obat, dapat dengan mudah diterapkan pada pasien anak-anak, orang tua, dan cacat mental, dapat meningkatkan efek terapeutic dari berbagai obat dengan menghindari masalah spesifik yang terkait dengan obat seperti iritasi gastrointestinal, absorpsi rendah, dekomposisi karena efek *first pass metabolism* pada hati, serta *transdermal patch* dapat diaplikasikan sendiri oleh pasien (Kumar *et al.*, 2013).

Kerugian rute pemberian obat secara *transdermal* yaitu tidak cocok untuk bahan yang dapat mengiritasi kulit, dapat menyebabkan reaksi alergi, hanya untuk bahan obat yang memiliki sifat impermeabel terhadap kulit, hanya untuk obat dengan berat molekul kurang dari 500 Dalton, dapat menyebabkan eritema, gatal-gatal yang disebabkan karena obat, *adhesive*, dan eksipien yang digunakan dalam formulasi *patch* (Dhiman *et al.*, 2011).

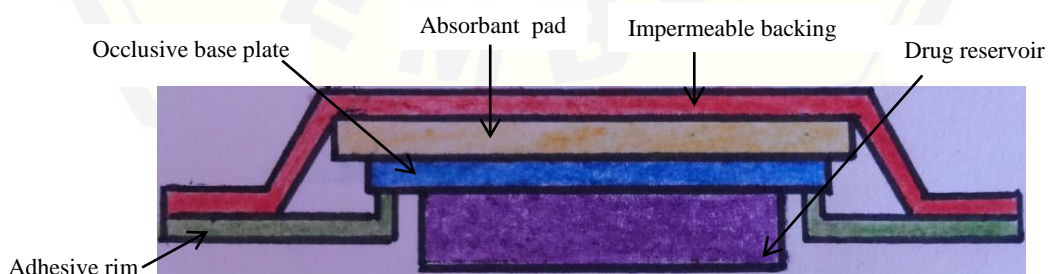
### 2.3.3 Bentuk *Transdermal Patch*

Sediaan *transdermal patch* dapat dibagi menjadi dua jenis yaitu *matrix controlled system* dan *membrane controlled system* (Ansel *et al.*, 2011).

#### a. Tipe *Matrix Controlled System*

Pada tipe *matrix*, *reservoir* obat dapat dibuat dengan melarutkan obat dan polimer dalam pelarut umum diikuti dengan penguapan pelarut dalam cetakan pada suhu tinggi (Kumar *et al.*, 2013). Obat dan bahan-bahan tambahan seperti polimer dan *enhancer* diformulasikan menjadi satu ke dalam larutan *adhesive*, kemudian pelarutnya diuapkan untuk membentuk film *matrix*. Selanjutnya film *matrix* dan *adhesive* tersebut ditempelkan pada *backing layer*. *Backing layer* sebagai lapisan luar formulasi yang kedap air. Pada tipe ini, obat tersebar homogen dalam *matrix* polimer hidrofilik atau lipofilik sehingga polimer akan berikatan dengan obat dan mengendalikan laju pelepasan obat dari sediaan (Gungor *et al.*, 2012).

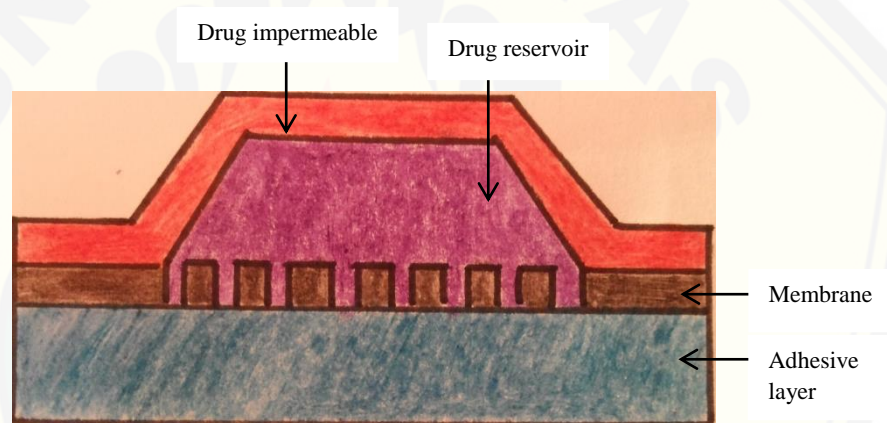
*Patch transdermal* yang paling sering digunakan di pasaran saat ini adalah tipe *matrix* (Saroaha *et al.*, 2011). Kelebihan tipe ini adalah pelepasan obat dari *matrix* tidak dikendalikan oleh *membrane* serta membentuk suatu sediaan yang tipis, elegan sehingga nyaman untuk digunakan dan proses pembuatan yang mudah, cepat, murah (Saroaha *et al.*, 2011). Kelemahan tipe *matrix* ini yakni tidak terdapatnya *membrane* sehingga tidak ada yang mengontrol pelepasan obat secara konstan (Jhawat *et al.*, 2013). Gambar dari tipe *matrix controlled system* dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Tipe *Matrix Controlled System* (Kumar *et al.*, 2013)

b. Tipe *Membrane Controlled System*

Komponen dari tipe *membrane* meliputi: *reservoir*, *rate controlling membrane*, dan lapisan *adhesive* yang melekat pada kulit (Saroaha *et al.*, 2011). Bahan aktif dalam *reservoir* bisa dibuat dalam bentuk larutan, suspensi, atau gel atau didispersikan dalam *matrix* polimer padat. Laju pelepasan obat dari tipe *membrane controlled system* diatur oleh membran (Yadav *et al.*, 2012). Tipe *membrane* memberikan laju pelepasan obat yang konstan, tetapi rusaknya *membrane* menyebabkan pelepasan obat yang cepat dan tidak terkontrol (Kumar *et al.*, 2013). Gambar dari tipe *membrane controlled system* dapat dilihat pada Gambar 2.4



Gambar 2.4 Tipe *Membrane Controlled System* (Kumar *et al.*, 2013)

2.3.4 Komponen *Transdermal Patch*

Komponen dari *transdermal patch* adalah bahan aktif (obat), polimer, *penetration enhancer*, *backing layer*, *adhesive*, dan *release liner* serta bahan tambahan lainnya seperti *plasticizer* dan pelarut (Gaikwad, 2013).

a. Bahan Aktif (Obat)

Bahan obat yang dibuat dalam bentuk sediaan *patch* adalah bahan obat yang dalam dosis kecil efek farmakologis dapat dipertahankan selama sehari, tidak mengiritasi dan menyebabkan alergi (Gaikwad, 2013). Persyaratan bahan aktif antara lain: dosis sistemik harian obat  $\leq 20$  mg, memiliki berat molekul  $\leq 500$  Dalton (Upadhyay *et al.*, 2014), memiliki lipofilitas yang cukup kuat ( $\log P$  1-4)

(Kumar *et al.*, 2013), memiliki titik lebur yang rendah ( $< 200\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) (Upadhyay *et al.*, 2014), tidak mengiritasi kulit, dan memiliki indeks terapi sempit (Kumar *et al.*, 2013).

Sifat fisika kimia piroksikam antara lain:  $\log P = 3$  (Clarke *et al.*, 2004); berat molekul 331,3 Dalton (Clarke *et al.*, 2004); dan titik lebur  $198\text{-}200\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Clarke *et al.*, 2004). Dosis pemakaian piroksikam yaitu 20 mg per hari pada pemberian peroral (Clarke *et al.*, 2004). Berdasarkan persyaratan tersebut maka piroksikam dapat dibuat dalam bentuk sediaan *transdermal patch*.

b. Polimer

Salah satu komponen penting dalam sediaan *transdermal patch* adalah polimer. Polimer berfungsi mengontrol pelepasan bahan aktif dari sediaan. Polimer yang digunakan seharusnya memiliki stabilitas yang baik dan kompatibel dengan obat maupun komponen lain yang digunakan (Yadav *et al.*, 2012). Polimer seharusnya tidak reaktif, tidak rusak selama penyimpanan, tidak toksik, dan harga terjangkau (Dhiman *et al.*, 2011). Beberapa contoh polimer antara lain: hidroksipropil metilselulosa (HPMC), polivinilpirolidon (PVP), etil selulosa (EC), carbopol, gum, dan gelatin.

c. *Penetration Enhancer*

*Penetration enhancer* atau bahan peningkat penetrasi merupakan zat tambahan yang membantu difusi obat melewati *stratum corneum* (Patel *et al.*, 2009). Karakteristik ideal *penetration enhancer* yaitu tidak toksik, tidak mengiritasi, inert farmakologi, tidak menyebabkan alergi, kompatibel dengan obat maupun eksipien lain serta stabil fisika kimia. Contoh *penetration enhancer* yaitu propilen glikol, gliserin, span (Rowe *et al.*, 2009).

d. *Backing Layer*

*Backing layer* berfungsi untuk melindungi reservoir obat dan polimer dari lingkungan luar (Jhawar *et al.*, 2013). *Backing layer* harus memiliki elastisitas yang optimum, fleksibel, dan kedap air sehingga dapat mencegah obat keluar dari sediaan melalui bagian atas dari *patch*, harus kompatibel dengan polimer, bahan tambahan dan obat-obatan, tidak menyebabkan reaksi apapun pada kulit (Kumar



*et al.*, 2013). *Backing layer* biasanya terbuat dari aluminium foil, polietilen, polyester, dan polivinil klorida (Jhawat *et al.*, 2013).

e. *Adhesive*

*Adhesive* berfungsi untuk mempertahankan *patch* agar tetap kontak dengan kulit dan harus mampu mempertahankan *patch* berada di tempat aksi untuk waktu yang lama (Jhawat *et al.*, 2013). *Adhesive* yang digunakan harus memenuhi kriteria antara lain: tidak mengiritasi, harus mudah dilepas pada kulit, tidak meninggalkan residu pada kulit, dapat kontak dengan kulit, dan kompatibel dengan bahan lain dalam formulasi (Kumar *et al.*, 2013). *Adhesive* yang sering digunakan antara lain silikon, poliisobutilen, dan poliakrilat (Jhawat *et al.*, 2013).

f. *Release Liner*

*Release liner* merupakan bagian dari pengemasan primer dan bukan bagian dari sistem penghantaran obat. *Release liner* berfungsi sebagai lapisan pelindung yang mencegah hilangnya obat serta kontaminasi selama proses penyimpanan. *Release liner* dilepas ketika sediaan *patch* akan digunakan. *Release liner* seharusnya inert dan *permeable* terhadap obat, *penetration enhancer*, dan air (Yadav *et al.*, 2012). Terdapat dua bentuk *release liner* yakni bentuk oklusif seperti polietilen dan non oklusif seperti kain paper (Kumar *et al.*, 2013).

g. *Plasticizer*

*Plasticizer* diketahui dapat menurunkan kekakuan yang disebabkan oleh polimer sehingga meningkatkan kemampuan difusi obat. *Plasticizer* yang umum digunakan adalah polietilen glikol (PEG), gliserin, gliserol, dan dibutil ftalat (Gungor *et al.*, 2012).

## 2.4 Tinjauan Kinetika Pelepasan Obat

Proses absorpsi perkutan obat dari sediaan *transdermal* meliputi disolusi obat dalam pembawanya, difusi obat terlarut (solut) dari pembawa ke permukaan kulit, dan penetrasi obat melalui lapisan-lapisan kulit (Sinko, 2011). Pelepasan obat dari sediaan *transdermal* dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya adalah afinitas obat dengan pembawa, kelarutan bahan obat dalam pembawa,

lipofilitas bahan obat, viskositas pembawa serta pemilihan atau komposisi bahan tambahan misalnya *penetration enhancer*. Pelepasan obat sediaan *transdermal* secara langsung bergantung pada sifat fisika kimia pembawa dan obat yang digunakan. Ketersediaan biologis obat yang digunakan bergantung pada kecepatan pelepasan obat dari pembawa dan permeabilitas obat melewati kulit (Sinko, 2011).

Kinetika pelepasan zat aktif dari suatu sediaan yang pelepasannya dimodifikasi dapat diperoleh dengan menggunakan persamaan orde nol, orde satu, model Higuchi, dan model Korsmeyer's Peppas. Rangkuman rumus model kinetika pelepasan tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Rumus Model Kinetika Pelepasan

Kinetika Pelepasan	Persamaan
Orde nol	$Q_t/Q_o = K_o \cdot t$
Orde satu	$\ln Q_t/Q_o = K_1 \cdot t$
Higuchi	$Q_t/Q_o = K_H \cdot t^{1/2}$
Korsmeyer's Peppas	$\ln Q_t/Q_o = n \cdot \ln t + \ln K$

Keterangan:

$Q_t/Q_o$  = fraksi obat yang dilepaskan pada waktu  $t$

$K_o, K_1, K_H, K$  = konstanta pelepasan obat

$n$  = eksponen difusi obat

#### 2.4.1 Kinetika Pelepasan Orde Nol

Pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde nol terjadi melalui mekanisme erosi. Bentuk sediaan yang mengikuti kinetika orde nol melepaskan jumlah obat yang konstan setiap waktu dan merupakan pelepasan obat yang ideal untuk mencapai kerja farmakologi yang diperpanjang (Mariyam, 2011).

#### 2.4.2 Kinetika Pelepasan Orde Satu

Kinetika ini menggambarkan sistem dimana pelepasan zat aktif bergantung pada konsentrasi zat aktif di dalamnya. Semakin tinggi konsentrasi zat aktif,

jumlah obat yang dilepaskan semakin banyak. Profil kinetika orde satu biasanya dijumpai pada bentuk sediaan farmasetik yang berisi obat larut air dalam matriks berpori, dimana obat yang terlepas sebanding dengan jumlah obat mula-mula dalam sediaan (Mouzam *et al.*, 2011)

#### 2.4.3 Kinetika Pelepasan Model Higuchi

Higuchi mendeskripsikan pelepasan obat yang terdispersi dalam matriks tidak larut air sebagai proses difusi. Menurut model ini, pelepasan obat berbanding langsung dengan akar waktu dan berdasarkan difusi *fickian*, diartikan bahwa pelepasan zat aktif dipengaruhi oleh waktu, sehingga semakin lama zat aktif akan dilepaskan dengan kecepatan yang rendah, hal tersebut disebabkan jarak difusi zat aktif semakin panjang (Banakar, 1992). Jika plot akar waktu terhadap % obat terlepas menghasilkan garis lurus dan *slopenya* ( $K_H$ ) bernilai 1 atau lebih dari 1, maka pelepasan obat dari sediaan tersebut diasumsikan mengikuti kinetika Higuchi (Mouzam *et al.*, 2011).

#### 2.4.4 Kinetika Pelepasan Model Korsmeyer's Peppas

Pada persamaan Korsmeyer's Peppas perlu diperhatikan adanya nilai  $n$  (eksponen pelepasan) yang menggambarkan mekanisme pelepasan. Hubungan antara nilai  $n$  dengan mekanisme pelepasan dapat dilihat pada Tabel 2.2. Nilai  $n$  tersebut didapatkan dari *slope* persamaan model kinetika Korsmeyer's Peppas.

Tabel 2.2 Hubungan Eksponen Pelepasan ( $n$ ) Dengan Mekanisme Pelepasan

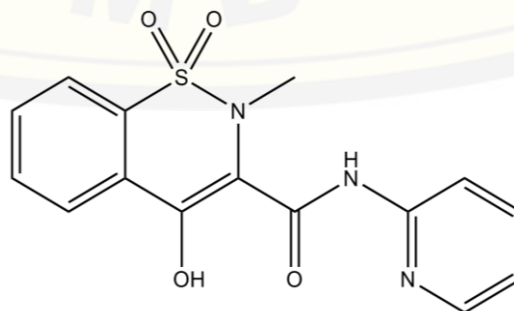
<b>Eksponen Pelepasan (<math>n</math>)</b>	<b>Mekanisme Pelepasan</b>
< 0,45	<i>Fickian diffusion</i>
0,45 < $n$ < 0,89	<i>Anomalous (non-fickian) transport</i>
0,89	<i>Case-II Transport</i>
> 0,89	<i>Super Case-II Transport</i>

## 2.5 Tinjauan Bahan Penelitian

### 2.5.1 Piroksikam

Piroksikam merupakan obat golongan NSAID turunan oksikam derivat asam enolat (Rajab dan Jawad, 2016). Piroksikam mempunyai rumus molekul  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$  dan memiliki nama kimia 4-Hidroksi-2-metil-N-(2-piridinil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamida-1,1-dioksida. Piroksikam memiliki pemerian berupa serbuk hampir putih atau coklat terang atau kuning terang, tidak berbau, bentuk monohidrat berwarna kuning, sangat sukar larut dalam air, asam encer, dan sebagian besar pelarut organik, sukar larut dalam etanol dan larutan alkali mengandung air (Depkes RI, 2014). Piroksikam memiliki berat molekul sebesar 331,3 Dalton (Clarke *et al.*, 2004). Piroksikam memiliki nilai log P sebesar 3 (Clarke *et al.*, 2004); nilai pKa sebesar 6,3 (Clarke *et al.*, 2004) dan titik lebur sebesar 198-200 °C (Clarke *et al.*, 2004). Struktur kimia piroksikam dapat dilihat pada Gambar 2.5.

Pada umumnya piroksikam digunakan untuk mengurangi rasa nyeri dan inflamasi pada *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis* (Panwar *et al.*, 2011). Pemakaian piroksikam harus hati-hati terutama pada pasien penyakit tukak lambung karena dapat menyebabkan pendarahan. Efek samping piroksikam yang lazim adalah gangguan saluran gastrointestinal yaitu tukak lambung. Efek samping yang lain adalah eritema kulit, sakit kepala, dan tinitus. Piroksikam tidak dianjurkan untuk wanita hamil, pasien tukak lambung, dan pasien yang sedang mengonsumsi antikoagulan (Sweetman, 2009). Dosis pemakaian peroral piroksikam adalah 10–20 mg sehari (Lacy *et al.*, 2009).

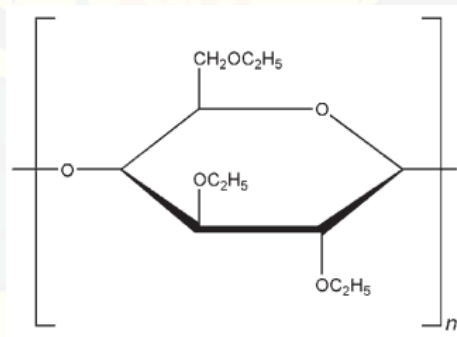


Gambar 2.5 Struktur Kimia Piroksikam (Depkes RI, 2014)

### 2.5.2 Etil Selulosa (EC)

EC adalah etil eter dari selulosa yang merupakan polimer rantai panjang dari unit  $\beta$ -anhidroglukosa yang digabungkan bersama ikatan asetal. EC banyak digunakan pada formulasi sediaan farmasi baik oral maupun topikal. EC bersifat praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol dan air, mudah larut dalam kloroform, metilasetat, dan tetrahidrofuran serta campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol (95 %) (Rowe *et al.*, 2009). Struktur kimia etil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.6.

Etil selulosa merupakan salah satu contoh polimer hidrofobik semisintetik yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan *transdermal patch* (Ubaidulla *et al.*, 2007). Penggunaan EC sebagai matriks polimer akan membentuk *barrier* film yang kuat sehingga akan menghasilkan sediaan *patch* yang baik (Patel *et al.*, 2009). EC berfungsi untuk mengatur atau menahan pelepasan obat sehingga obat tersebut dapat digunakan dalam jangka waktu lama (Kandavilli *et al.*, 2002).



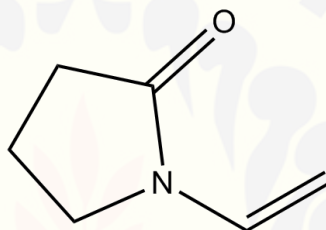
Gambar 2.6 Struktur Kimia Etil Selulosa (Rowe *et al.*, 2009)

### 2.5.3 Polivinilpirolidon (PVP)

PVP merupakan zat tambahan yang inert dan tidak toksik, serta tidak bersifat antigenik. PVP merupakan serbuk halus, putih sampai putih kekuningan, tidak berbau serta bersifat higroskopis. PVP digunakan sebagai polimer hidrofilik, disintegran, zat pensuspensi, pembawa untuk obat 10–25 %, bahan pendispersi dan *suspending agent* dalam sediaan farmasi. Kelarutan PVP dalam asam,

kloroform, etanol (95 %), methanol, dan air sangat tinggi. Praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon, dan minyak mineral. (Rowe *et al.*, 2009).

PVP merupakan polimer linier, perbedaan tingkat polimerisasi menghasilkan bermacam-macam PVP dengan berat molekul yang berbeda. PVP terdiri dari beberapa jenis yang dibedakan berdasarkan nilai *K-value*. Nilai *K-value* tersebut menunjukkan berat molekul dan tingkat viskositas PVP dalam medium air. Semakin besar nilai *K-value* maka berat molekul PVP akan semakin besar sehingga viskositasnya juga akan semakin besar. Namun viskositas yang besar dapat menyebabkan pelepasan obat yang rendah (Rowe *et al.*, 2009). Struktur kimia polivinilpirolidon dapat dilihat dalam Gambar 2.7.



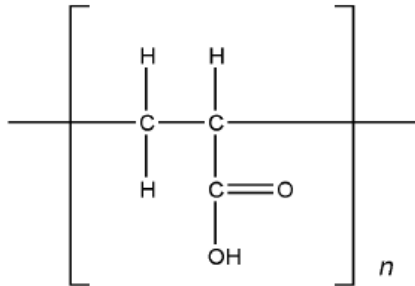
Gambar 2.7 Struktur Kimia Polivinilpirolidon (Rowe *et al.*, 2009)

#### 2.5.4 Carbopol

Carbopol memiliki nama lain carbomer yang digunakan sebagai polimer hidrofilik dalam pembuatan transdermal *patch*. Konsentrasi 0,2 % dalam air carbopol memiliki pH antara 2,5-4,0 sedangkan dalam konsentrasi 1 % dalam air carbopol memiliki pH 2,5-3,0 (Rowe *et al.*, 2009). Carbopol berupa serbuk berwarna putih, ringan, bersifat asam, higroskopis dengan sedikit bau yang khas. Carbopol memiliki sifat yang higroskopis yang dapat menyerap air hingga 2 % w/w.

Carbopol yang digunakan dalam penelitian ini adalah Carbopol<sup>®</sup> 940. Arti nilai 940 tersebut menunjukkan *cross link* (ikatan silang) antar polimer. Semakin rendah nilai *Mc* (*cross link*) maka bobot molekulnya akan semakin rendah, sehingga viskositasnya akan semakin rendah juga namun akan memberikan

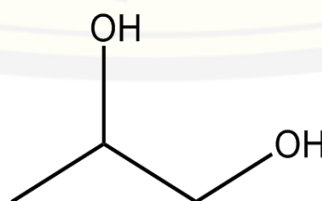
efisiensi lebih besar dalam hal pelepasan obat (Rowe *et al.*, 2009). Struktur kimia Carbopol dapat dilihat pada Gambar 2.8.



Gambar 2.8 Struktur Kimia Carbopol (Rowe *et al.*, 2009)

### 2.5.5 Propilen Glikol

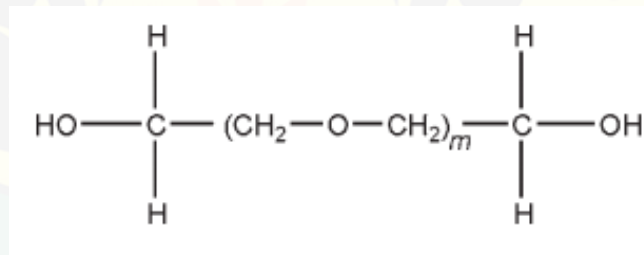
Propilen glikol merupakan cairan kental yang higroskopis, jernih, praktis tidak berbau, memiliki rasa manis, larut dalam eter, dan dapat bercampur dengan air, aseton dan kloroform (Sweetman, 2009). Propilen glikol merupakan salah satu jenis zat *penetration enhancer*. Mekanismenya yaitu meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada *stratum corneum* sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi melewati kulit (Williams dan Barry, 2004). Propilen glikol dalam sediaan farmasi dapat digunakan sebagai *penetration enhancer* pada sediaan topikal sebanyak 5-50 % (Rowe *et al.*, 2009). Struktur kimia propilen glikol dapat dilihat pada Gambar 2.9.



Gambar 2.9 Struktur Kimia Propilen Glikol (Rowe *et al.*, 2009)

### 2.5.6 Polietilen Glikol (PEG)

PEG merupakan senyawa hidrofilik stabil dan tidak mengiritasi kulit. PEG cair (200-600) memiliki karakteristik fisik bening, tidak berwarna atau sedikit berwarna kuning, cairan kental. PEG padat (> 1000) berwarna putih, memiliki konsistensi seperti pasta hingga serpihan lilin. Fungsi dari PEG sebagai sediaan farmasi yaitu sebagai basis *ointment*, *plasticizer*, pelarut, dan pelubrican. *Plasticizer* sangat penting dalam sediaan *transdermal* karena dapat menjamin sifat mekanik, fleksibilitas serta dapat meningkatkan difusi polimer. Dalam penelitian ini digunakan PEG 400 dan PEG 4000. PEG 400 sebagai *plasticizer* yang karakteristiknya jernih, tidak berwarna, atau sedikit kuning kental. Sedangkan PEG 4000 digunakan sebagai bahan pembawa dispersi padat yang memiliki karakteristik berwarna putih dan berupa serbuk *free-flowing* (Rowe *et al.*, 2009). Struktur kimia polietilen glikol dapat dilihat pada Gambar 2.10.



Gambar 2.10 Struktur Kimia Polietilen Glikol (Rowe *et al.*, 2009)

## 2.6 Simplex Lattice Design

*Simplex Lattice Design* merupakan sebuah teknik aplikasi persamaan regresi yang digunakan untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. *Simplex Lattice Design* dengan dua proporsi berarti ada dua proporsi (misal A dan B) yang masing-masing faktor diuji pada level yang berbeda yaitu 100 % A 0 % B, 0 % A 100 % B, dan 50 % A 50 % B. Proporsi merupakan nilai atau tetapan untuk faktor. Pada percobaan ini perlu ditetapkan level rendah (0) dan level tinggi (1) (Bolton, 1997).

Pendesainan *Simplex Lattice Design* terdiri atas penyiapan berbagai formulasi yang berbeda-beda dari kombinasi bahannya. Kombinasi tersebut



dibentuk sedemikian rupa sehingga melalui percobaan dapat diperhitungkan respon dari daerah *simplex* dengan cara yang mudah dan efisien. Daerah *simplex* merupakan bagian yang terasir oleh berbagai bahan terpilih untuk percobaan. Kombinasi dari desain *simplex* dipilih berdasarkan cara simetrikal. Hasil dari percobaan digunakan untuk mengestimasi suatu persamaan *polynomial* (sederhana) yang digunakan untuk mengestimasi respon permukaan (Bolton, 1997).

Persamaan yang dihasilkan adalah persamaan empiris yang dapat menjelaskan pola respon di dalam daerah *simplex*. Persamaan umum dari *Simplex Lattice Design* adalah sebagai berikut:

$$Y = B_a (A) + B_b (B) + B_{ab} (A)(B)$$

Keterangan:

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

B<sub>a</sub>, B<sub>b</sub>, B<sub>ab</sub> = koefisien

A, B = komposisi komponen formula atau proporsi

## BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1 Jenis Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Dalam penelitian ini tahapan yang dilakukan diantaranya: 1) Pembuatan dispersi padat piroksikam; 2) Uji homogenitas dispersi padat piroksikam; 3) Penentuan kadar piroksikam dalam dispersi padat; 4) Pengujian FTIR dispersi padat pada piroksikam; 5) Rancangan formula *Simplex Lattice Design*; 6) Pembuatan *patch*; 7) Pengamatan sifat fisika kimia (organoleptis, bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan), keseragaman kadar, FTIR, % *moisture content* dan *flux* pelepasan piroksikam; 8) Analisis data. Secara skematis, langkah kerja dapat dilihat pada Gambar 3.1.

### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10S UV-Vis), alat uji disolusi tipe dayung (*Pharmeq*), sel difusi, pH meter (*Elmetron*), *hot plate magnetic stirrer* (*IKA C-MAG HS7*), neraca analitik (*Centarus Scale*), mikrometer sekrup, desikator (*Normax*), oven (*Memmert*), *moisture analyzer* (*Adam Equipment*), FTIR (*Bruker*), *software Design Expert trial 10.0.06* dan alat-alat gelas.

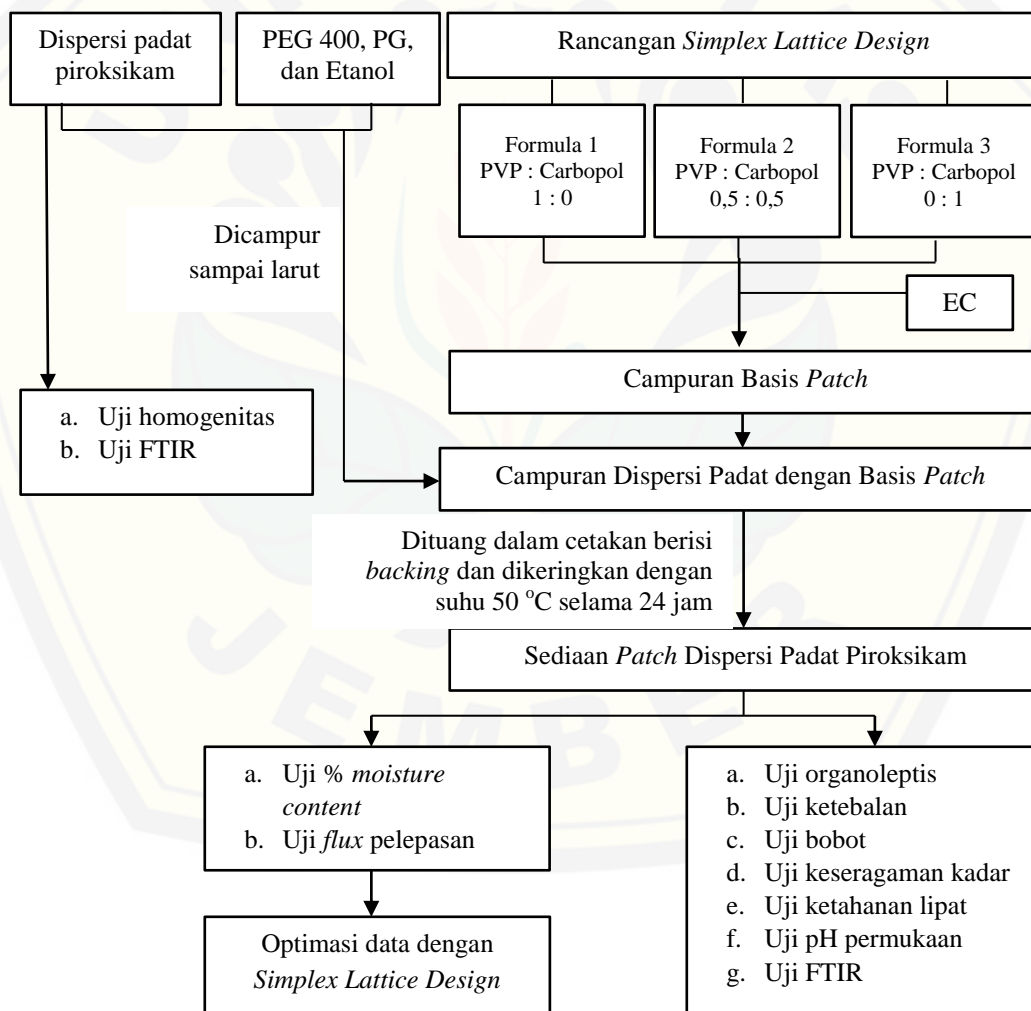
#### 3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Piroksikam (diproduksi oleh Nantong Jinghua Pharmaceutical Co. Ltd. dan diperoleh dari PT. First Medipharma), Carbopol (diperoleh dari PT. Lawsim Zecha), Etil Selulosa (EC N-22) (diperoleh dari PT. Phapros), Polivinilpirolidon (PVP) (diperoleh dari PT. Lawsim Zecha), Propilen glikol (PG) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Polietilenglikol (PEG) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Etanol (diperoleh

dari PT. Brataco Chemika), *Backing patch* (diperoleh dari PT. Hisamitsu Pharma Indonesia), Kalium klorida (KCl) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Kalium fosfat dibasic ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Natrium Fosfat Dibasik ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Natrium Klorida (diperoleh dari PT. Brataco Chemika) dan Aquadestilata.

### 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Maret hingga Juli 2017.

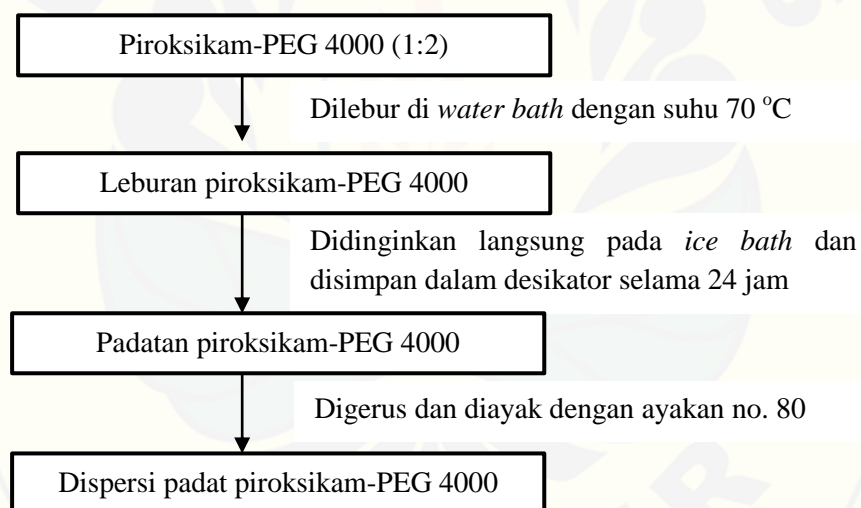


Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam

Studi pustaka digunakan untuk menentukan komposisi dispersi padat Piroksikam-PEG 4000. Pembuatan dispersi padat Piroksikam-PEG 4000 dilakukan dengan menggunakan metode peleburan. Perbandingan komposisi untuk dispersi padat Piroksikam-PEG 4000 yaitu 1:2 (Bhattacharyya *et al.*, 1993). Piroksikam dan PEG 4000 disiapkan dan ditimbang sesuai komposisi. PEG 4000 dicampur dengan piroksikam dan dilebur pada suhu  $70 \pm 5$  °C di atas *water bath*. Campuran yang telah dilebur segera didinginkan dengan *ice bath*. Setelah itu, campuran disimpan dalam desikator selama 24 jam. Kemudian campuran dihaluskan dengan mortir dan stamper, lalu diayak dengan ayakan no. 80. Berikut skema pembuatan dispersi padat Piroksikam-PEG 4000.



Gambar 3.2 Skema Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000

#### 3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Piroksikam

*Fourier transform infrared* (FTIR) dilakukan untuk mengetahui interaksi kimia antara obat dan bahan tambahan (Itishree *et al.*, 2011). Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui interaksi piroksikam dengan PEG 4000. Piroksikam murni dan dispersi padat piroksikam:PEG 4000 (1:2) diuji dengan menggunakan FTIR (*Bruker*). Apabila hasil pengujian tidak menunjukkan adanya pergeseran

pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada bilangan gelombang piroksikam dan dispersi padat piroksikam, maka hal tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi yang dapat mempengaruhi efek terapi piroksikam.

### 3.4.3 Uji Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam

#### a. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$

Larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  dibuat dengan menimbang 1,44 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0,27 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 8 g NaCl, dan 0,2 g KCl dimasukkan ke dalam gelas beker 1 L, tambahkan aquadest bebas  $\text{CO}_2$  sampai tanda dan dilarutkan. Kemudian dilakukan pengukuran pH larutan dapar fosfat salin dengan menggunakan pH meter hingga pH  $7,4 \pm 0,05$ . Apabila pH tidak sesuai, tambahkan NaOH atau HCl yang dapat membantu untuk mencapai pH yang diinginkan (Depkes RI, 1995).

#### b. Penentuan Panjang Gelombang Piroksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$

Ditimbang  $\pm 25,0$  mg piroksikam, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan 10 mL metanol dan 2 mL HCl (Depkes RI, 2014), dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  sampai tanda batas (larutan baku 250 ppm). Pengenceran dilakukan dengan memipet 1 mL dan dimasukkan dalam labu ukur 25 mL sehingga didapat kadar 10 ppm. Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan cara mengamati serapan piroksikam konsentrasi 10 ppm menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

#### c. Pembuatan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$

Dibuat larutan baku induk piroksikam dalam larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$ . Ditimbang  $\pm 10,0$  mg dan  $\pm 20,0$  mg piroksikam, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan 10 mL metanol dan 2 mL HCl (Depkes RI, 2014), dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  sampai tanda batas (larutan baku 100 ppm dan 200 ppm). Dilakukan pengenceran

sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 6 ppm, 8 ppm, 12 ppm, 16 ppm, dan 20 ppm. Masing-masing larutan baku ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Kemudian dibuat kurva kadar piroksikam terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya.

d. Pemeriksaan Pengaruh PEG 4000 terhadap Serapan Piroksikam dalam Dispersi Padat

Dispersi padat ditimbang setara dengan 25 mg piroksikam, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan 10 mL metanol dan 2 mL HCl (Depkes RI, 2014), dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas (larutan 250 ppm). Kemudian dipipet 1 mL dimasukkan dalam labu ukur 25 mL ditambah dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas sehingga didapat kadar 10 ppm. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. PEG 4000 sebagai basis juga diperlakukan seperti di atas kemudian dibandingkan serapan antara piroksikam-PEG 4000 dan PEG 4000

e. Uji Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam

Dispersi padat diambil pada 5 titik yang berbeda dan ditimbang setara dengan 25 mg piroksikam, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan 10 mL metanol dan 2 mL HCl (Depkes RI, 2014), dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas (larutan 250 ppm). Dipipet 1 mL dan dimasukkan labu ukur 25 mL sehingga didapat kadar 10 ppm. Blanko yang digunakan dalam pengujian adalah larutan dapar fosfat salin pH 7,4. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Menurut Huber (2007) bahwa rentang kadar yang memenuhi syarat pada pengujian persen *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 10 ppm adalah 80-110 %.

### 3.4.4 Pembuatan Sediaan *Patch* Piroksikam

#### a. Rancangan Formula

Penelitian ini dilakukan berdasarkan rancangan formula *Simplex Lattice Design*. Penelitian menggunakan tiga rancangan formula dengan variabel terikat Y dan dua variabel bebas A dan B. Variabel terikat Y merupakan respon dari uji pelepasan dispersi padat piroksikam dalam *patch* dan % *moisture content*, sedangkan variabel bebas A merupakan jumlah PVP dan B adalah jumlah Carbopol. Jumlah faktor antara PVP dan Carbopol ditentukan berdasarkan rancangan metode optimasi *Simplex Lattice Design*. Rancangan percobaan umum berdasarkan *Simplex Lattice Design* dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Rancangan Percobaan Umum Berdasarkan *Simplex Lattice Design*

Proporsi	Percobaan		
	1	2	3
PVP	1	0,5	0
Carbopol	0	0,5	1

Jumlah faktor berdasarkan metode optimasi *Simplex Lattice Design* dicantumkan pada Tabel 3.2. Sedangkan rancangan formula *patch* dapat dilihat pada Tabel 3.3.

Tabel 3.2 Jumlah Faktor Berdasarkan Metode Optimasi *Simplex Lattice Design*

Proporsi	Percobaan		
	1	2	3
PVP (mg)	75	37,5	0
Carbopol (mg)	0	37,5	75

Tabel 3.3 Susunan Formula *Transdermal Patch*

Komposisi	Fungsi	Formula (mg)		
		1	2	3
Dispersi Padat Piroksikam	Bahan aktif	x	x	x
EC	Polimer Hidrofobik	100	100	100
PVP	Polimer Hidrofilik	75	37,5	0
Carbopol	Polimer Hidrofilik	0	37,5	75
Propilen Glikol	<i>Penetration Enhancer</i>	150	150	150
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	150	150	150
<b>Jumlah</b>		475 + x	475 + x	475 + x

Keterangan:

x = sejumlah dispersi padat yang setara dengan 10 mg piroksikam

b. Cara Pembuatan *Patch* Piroksikam

Larutan dispersi padat piroksikam dibuat sebanyak 5 mL dari campuran dispersi padat piroksikam yang setara dengan 10 mg piroksikam, 150 mg propilen glikol, dan 150 mg PEG 400 dengan menggunakan pelarut etanol. Polimer PVP, Carbopol, dan EC dicampur dengan penambahan sedikit etanol. Larutan dispersi padat piroksikam kemudian dituangkan ke dalam campuran polimer, lakukan pengadukan hingga semua tercampur dengan homogen. Kemudian dituang dalam cetakan bentuk lingkaran dengan diameter 3,6 cm dan dikeringkan dengan oven pada suhu 50 °C selama 24 jam.

3.4.5 Pengujian Organoleptis *Patch* Piroksikam

Pengujian organoleptis dilakukan dengan pengamatan secara visual meliputi bau, bentuk, warna, dan kondisi permukaan *patch* yang dihasilkan.

3.4.6 Pengujian Ketebalan *Patch* Piroksikam

Pengujian ketebalan *patch* dilakukan dengan mengukur *patch* pada lima titik yang berbeda dengan menggunakan mikrometer sekrup. Rata-rata ketebalan dan standar deviasi dihitung untuk memastikan ketebalan pada tiap-tiap *patch* (Boddeda *et al.*, 2016).

3.4.7 Pengujian Keseragaman Bobot *Patch* Piroksikam

Pengujian variasi bobot dilakukan dengan menimbang bobot 10 *patch* yang dipilih secara acak. Masing-masing *patch* ditimbang, kemudian dihitung rata-rata bobot dan standar deviasi dari hasil pengukuran tersebut (Bharkatiya *et al.*, 2010).



#### 3.4.8 Pengujian Ketahanan Lipat *Patch* Piroksikam

Pengujian ketahanan lipatan bertujuan untuk menentukan kapasitas lipatan dari polimer *patch*. Uji ini dilakukan secara manual dengan cara melipat *patch* berulang kali pada satu garis yang sama sampai pecah atau dilipat hingga 300 kali (Saroja *et al.*, 2011). Banyaknya lipatan yang dilakukan pada garis yang sama tanpa adanya kerusakan merupakan nilai dari ketahanan lipatan (Kumar *et al.*, 2013). Sediaan *patch* dikatakan baik apabila memiliki nilai ketahanan lipatan lebih dari 300 kali (Bharkatiya *et al.*, 2010).

#### 3.4.9 Pengujian pH Permukaan *Patch* Piroksikam

Pengujian pH permukaan dilakukan untuk menjamin pH permukaan *patch* sesuai dengan pH kulit. Uji ini dilakukan dengan menambahkan 5 mL aquades ke dalam *patch*. Pengujian pH permukaan dilakukan dengan menggunakan pH meter. Kriteria rentang pH yang dapat diterima agar tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5 – 6,5 (Walters dan Robert, 2001).

#### 3.4.10 Penetapan Kadar Piroksikam dalam Sediaan *Patch*

##### B.1 Pemeriksaan Pengaruh Basis *Patch* terhadap Serapan Piroksikam

*Patch* yang masing-masing mengandung dan tanpa mengandung piroksikam dilarutkan dalam metanol sebesar 10 mL, HCl sebesar 2 mL dan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$ . Selanjutnya diekstraksi dengan menggunakan *magnetic stirrer* selama 120 menit. Larutan hasil ekstraksi kemudian disaring, dimasukkan dalam labu ukur 100 mL dan ditambah dengan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  sampai tanda batas. Pengenceran dilakukan dengan memipet 1 mL larutan dimasukkan dalam 10 mL labu ukur kemudian ditambah dengan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  sampai tanda batas. Selanjutnya amati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

## B.2 Pengujian Kadar Piroksikam dalam Sediaan *Patch*

*Patch* yang mengandung piroksikam dilarutkan dalam metanol sebesar 10 mL, HCl sebesar 2 mL dan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$ . Selanjutnya diekstraksi dengan menggunakan *magnetic stirrer* selama 120 menit. Larutan hasil ekstraksi kemudian disaring, dimasukkan dalam labu ukur 100 mL dan ditambah dengan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  sampai tanda batas. Pengenceran dilakukan dengan memipet 1 mL larutan dimasukkan dalam 10 mL labu ukur kemudian ditambah dengan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  sampai tanda batas. Secara teoritis dalam larutan mengandung piroksikam dengan konsentrasi 10 ppm. Selanjutnya amati serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Blanko yang digunakan dalam pengujian adalah larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$ .

### 3.4.11 Pengujian FTIR *Patch* Piroksikam

Analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR) dilakukan untuk melihat interaksi antara obat dan bahan tambahan pada sediaan *transdermal patch* (Yener *et al.*, 2010). Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh basis *patch* dan bahan tambahan lainnya terhadap bahan obat piroksikam. Basis yang digunakan merupakan kombinasi antara EC, PVP, dan Carbopol. Sediaan *patch* dispersi padat piroksikam diuji dengan menggunakan FTIR (*Bruker*). Apabila hasil pengujian ini tidak menunjukkan adanya pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada bilangan gelombang piroksikam, maka hal tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi gugus fungsi yang dapat mempengaruhi efek terapi piroksikam (Anisree *et al.*, 2012).

### 3.4.12 Pengujian % *Moisture Content*

Pengujian % *moisture content* bertujuan untuk mengetahui kandungan air dalam sediaan *patch* yang dapat mempengaruhi stabilitas dari sediaan. Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture Analyzer* yang diatur pada suhu

100 °C. Uji % *moisture content* menggunakan *patch* sebanyak enam formula yang digabung menjadi satu untuk mendapat berat bahan minimal yang dapat diukur. Syarat % *moisture content* yang dikehendaki yaitu 1 – 10 % (Kumar *et al.*, 2013).

#### 3.4.13 Uji Pelepasan Piroksikam

##### a. Penyiapan Alat Uji Pelepasan

Uji pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* dispersi padat piroksikam secara *in-vitro* dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung yang dilengkapi dengan sel difusi. Alat uji disolusi diisi dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05 sebanyak 500 mL kemudian diatur suhunya pada 37 ± 0,5 °C.

##### b. Penyiapan Sel Difusi

*Patch* dimasukkan pada bagian tengah cakram bagian bawah, kemudian dipasang karet berwarna hitam di atas *patch* agar melekat dengan cakram bagian bawah. Cakram bagian atas dengan cakram bagian bawah digabungkan dengan menggunakan baut.

##### c. Uji Pelepasan Piroksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05

Cakram dimasukkan ke dalam alat uji disolusi. *Paddle* (dayung) dipasang hingga jarak ujung *paddle* dengan bagian atas cakram yakni ± 2 cm. Kecepatan pengadukan adalah 50 rpm, pengujian dilakukan selama 8 jam dengan interval waktu 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360, 420, dan 480 menit. Sampel diambil dari kompartemen sampel sebanyak 5,0 mL. Setiap pengambilan sampel dilakukan penambahan media disolusi yang sama sebanyak 5,0 mL kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum.

##### d. Penentuan nilai *Flux* Pelepasan

Hasil piroksikam yang tertransport terhadap waktu dibuat untuk mengetahui pelepasan bahan aktif tiap formula. Kurva profil pelepasan yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan waktu yang dibutuhkan hingga pelepasan obat mencapai kondisi tunak (*steady state condition*). Kondisi tunak ditunjukkan dengan konsentrasi piroksikam yang tertransport selalu tetap terhadap waktu

(Sinko, 2011). Kemudian dicatat kadar kumulatif piroksikam yang terlepas tiap waktu.

e. Analisa Kinetika Pelepasan

Kinetika pelepasan obat dianalisis dengan menggunakan persamaan kinetika orde nol, orde satu, model Higuchi, dan model Korsmeyer's Peppas. Data profil uji pelepasan yang diperoleh kemudian dianalisis kinetika pelepasannya untuk masing-masing formula dengan cara:

1. Kinetika Orde Nol

Kinetika orde nol diperoleh dari plot persentase jumlah obat yang terlepaskan sebagai fungsi waktu.

2. Kinetika Orde Satu

Kinetika pelepasan orde satu diperoleh dari plot  $\ln$  persentase jumlah obat yang terlepaskan sebagai fungsi waktu.

3. Kinetika Model Higuchi

Kinetika pelepasan model Higuchi diperoleh dari plot persentase jumlah obat yang terlepaskan sebagai fungsi akar waktu.

4. Kinetika Korsmeyer's Peppas

Kinetika pelepasan model Korsmeyer's Peppas diperoleh dari plot  $\ln$  persentase jumlah obat yang terlepaskan sebagai fungsi  $\ln$  waktu.

Kinetika pelepasan suatu obat dilihat dari nilai  $r$  (koefisien korelasi) dari keempat persamaan yang didapatkan pada masing-masing formula. Nilai  $r$  yang paling besar atau mendekati 1 menunjukkan kinetika pelepasan yang paling sesuai untuk masing-masing formula tersebut (Wicaksono, 2005).

### 3.5 Analisis Data

Dari data pengujian *flux* pelepasan dan % *moisture content* dispersi padat piroksikam dalam sediaan *patch* akan didapatkan harga untuk masing-masing respon. Persamaan umum  $Y = B_a (A) + B_b (B) + B_{ab} (A) (B)$  dapat dilengkapi, sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (% *moisture content* dan *flux* pelepasan piroksikam). Berdasarkan persamaan yang

didapat, maka dapat dihitung nilai  $B_a$ ,  $B_b$ , dan  $B_{ab}$ . Model *Simplex Lattice Design* akan menghasilkan formula optimum yang didapat dari setelah memasukkan nilai *flux* pelepasan dan % *moisture content* menggunakan *software Design Expert trial* versi 10.0.06.



## BAB 5. PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Penggunaan polimer PVP secara tunggal dan kombinasi PVP – Carbopol dapat meningkatkan % *moisture content* yang lebih besar dibandingkan penggunaan polimer Carbopol secara tunggal pada sediaan *patch* dispersi padat piroksikam.
2. Penggunaan polimer PVP dan Carbopol secara tunggal sama-sama dapat meningkatkan laju pelepasan sediaan *patch* dispersi padat piroksikam, sedangkan kombinasi antara PVP dan Carbopol dapat menurunkan laju pelepasan sediaan *patch* dispersi padat piroksikam. Penggunaan polimer PVP tanpa kombinasi dapat meningkatkan laju pelepasan paling besar.
3. Komposisi optimum dari kombinasi polimer PVP dan Carbopol pada sediaan *patch* dispersi padat piroksikam yaitu formula dengan komposisi polimer PVP sebanyak 75 mg dan Carbopol sebanyak 0 mg.

### 5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian dapat disarankan:

1. Perlu dilakukan pengujian menggunakan kulit tikus untuk mengetahui penetrasi *patch* dispersi padat piroksikam secara *in vitro*.
2. Perlu dilakukan uji *in vivo* untuk mengetahui efektivitas sediaan *patch* dispersi padat piroksikam.
3. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas pada sediaan *patch* dispersi padat piroksikam.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Anisree, G., C. Ramasamy., J. Wesley, dan B. Koshy. 2012. Formulation of transdermal drug delivery system of metoprolol tatrata and its evaluation. *Journal Pharmaceutical Sciences and Research*. 4: 1939-1942.
- Ansel, H.C., L.V. Allen, dan N.G. Popovich. 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Ninth Edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
- Aryani, N.L.D., dan S. Martodihardjo. 2007. Uji permeabilitas intrinsik dan termodinamika difusi piroksikam secara in vitro. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 3(3): 103-110.
- Banakar, U. V. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Bharkatiya, M., M. Bhatnagar, dan R.K. Nema. 2010. Designing and characterization of drug free patches for transdermal. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2(1): 35-39.
- Bhattacharyya, M., S.K. Basu., B.K. Gupta, dan S.K. Ghosal. 1993. Formulation and in vitro - in vivo characterization of solid dispersions of piroxicam. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 19(6): 739-747.
- Binarjo, A. 2015. Stabilitas fisika dan kimia rekristal dan dispersi padat piroksikam-PEG 6000. *Pharmaciana*. 5(1): 63-68.
- Boddeda, B., M. S. Suhasini., P. Niranja., M. Ramadevi, dan N. Anusha. 2016. Design, evaluation and optimization of fluconazole transdermal patch by 2<sup>2</sup> factorial method. *Der Pharmacia Lettre*. 8(5): 280-287.
- Bolton, S. 1997. *Pharmaceutical Statistic Pratical and Clinical Application*. Third Edition. New York: Marcel Dekker Inc.

- Chiou, W., dan S. Riegelman. 1971. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 60(9): 1281-1302.
- Clarke, E.G.C., A.C. Moffat., M.D. Osselton, dan B. Widdop. 2004. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. Third Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Depkes RI, 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Depkes RI, 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dequeker, J., C. Hawkey, dan A. Kahan. 1998. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (cox)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of cox-inhibiting therapies (select) trial in osteoarthritis. *British Journal of Rheumatology*. 37(9): 946-951.
- Dhiman, S., T.G. Singh, dan A.K. Rehni. 2011. Transdermal patch: a recent approach to new drug delivery system. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 3: 26-34.
- Gaikwad , A.K. 2013. Transdermal drug delivery system: formulation aspects and evaluation. *Reviewed Article*. 1(1): 1-10.
- Ghuge, S.A., A.B. Darekar, dan R.B. Saudagar. 2014. Solid dispersion incorporated gel system : a novel approach in transdermal drug delivery. *World Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Scienses*. 3: 1752-1766.
- Gungor, S., M.S. Erdal, dan Y. Ozsoy. 2012. *Plasticizers in Transdermal Drug Delivery System*. Istanbul Turkey: Departement of Pharmaceutical Technology.
- Hosmani, A. H., Y. S. Thorat, I. D. Gonjari, dan A. B. Karmakar. 2013. Formation and characterization of carbopol-pvp interpolymer complex and



its application for sustained delivery of acyclovir. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*, 3(2): 94-101.

Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*. Second Edition. New York: Informa USA, Inc.

Itishree, J.D., B.S. Himansu, dan D. Suddhasattya. 2011. Enhancement of dissolution rate of piroxicam using solid dispersions with PEG-6000 and eudagrit rl-100. *Journal of Pharmacy Research*. 4(5): 1473-1479.

Jhawat, V.C., V. Saini., S. Kamboj, dan N. Maggon. 2013. Transdermal drug delivery system: approaches and advancements in drug absorption through skin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 20(1): 47-56.

Kandavilli, S., V. Nair, dan R. Panchagnula. 2002. *Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems*. USA: Pharmaceutical Technology.

Kumar, S.V., P. Tarun, dan T.A. Kumar. 2013. Transdermal drug delivery system for non-steroidal anti inflammatory drugs: a review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 3(5): 3588-3605.

Lacy, C.F., L.L. Amstrong., M.P. Goldman, dan L.L. Lance. 2009. *Drug Information Handbook*. 17th Edition. America: Lexi-Comp for the American Pharmacists Association.

Ling, T. N., R. S. Nair, dan M. S. Abdul. 2013. Matrix type transdermal patches of captopril: ex vivo permeation studies through excised rat skin. *Journal of Pharmacy Research*. 6: 774-779

Mariyam, R. 2011. Preparasi Dan Karakterisasi Kitosan Suksinat Sebagai Matriks Pada Tablet Enterik Lepas Lambat. *Skripsi*. Depok: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

Mouzam, I., M. H. G. Dehghan., S. Asif., T. Sahuji, dan P. Chudiwal. 2011. Development of a novel floating ring capsule-type dosage form for stomach specific delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 19: 85-93.

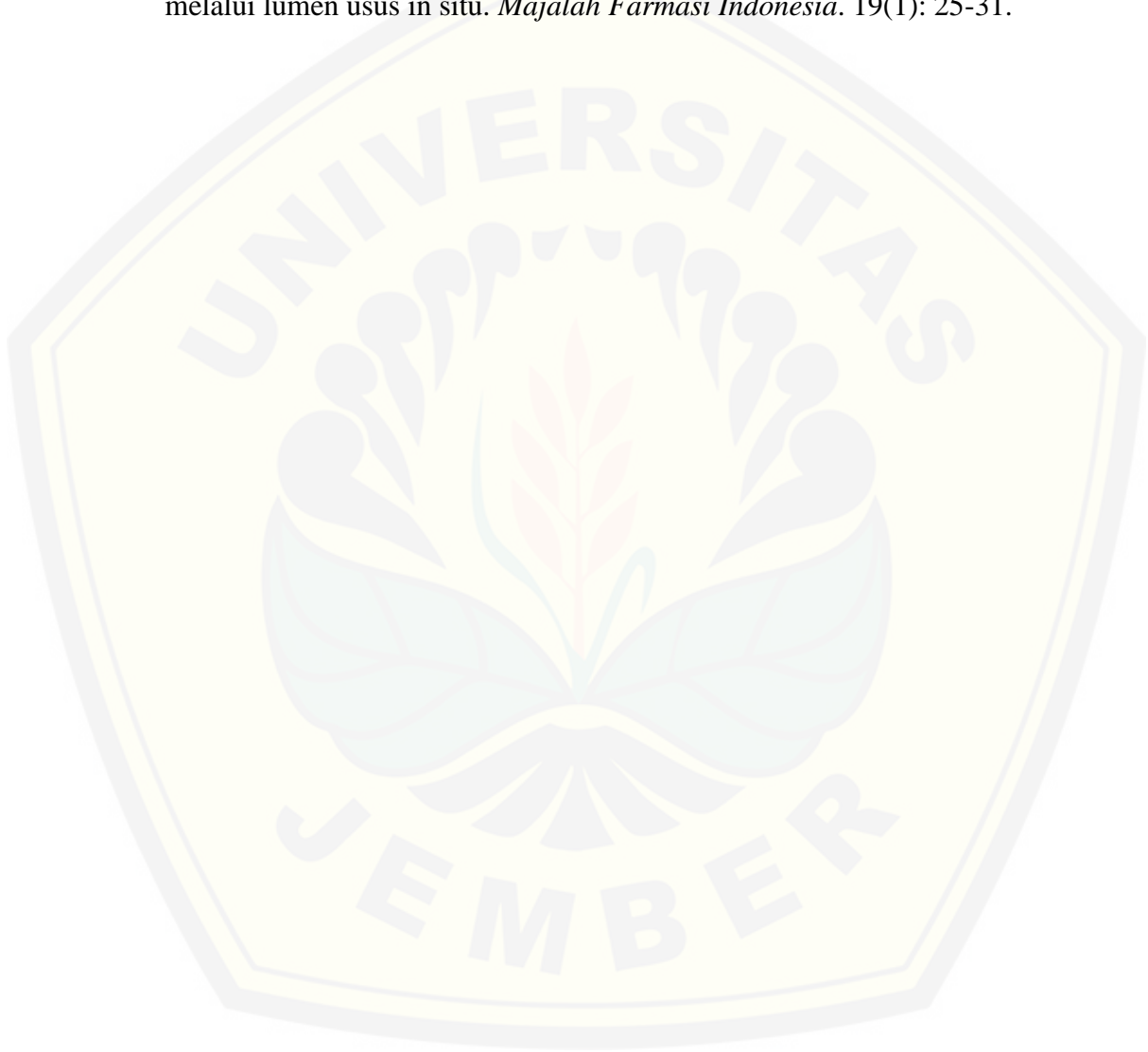
- Okyar, A., Y. Ozsoy, dan S. Gungor. 2012. *Novel Formulation Approaches for Dermal and Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Rheumatoid Arthritis – Treatment*. Europe: InTech Europe.
- Omray, K. L., P. K. Jain, A. A. Kharia, dan Y. Pounikar. 2014. Development of transdermal drug delivery system of diltiazem hydrochloride for the treatment of hypertension. *International Journal of Pharma Sciences and Research*. 5(8): 441-445.
- Panwar, A.S., V. Nagori., J. Chauhan., G.N. Darwhekar, dan D.K. Jain. 2011. Formulation and evaluation of fast dissolving tablet of piroxicam. *American Journal of PharmTech Research*. 1(3): 255-273.
- Patel, N.A., N.J. Patel, dan R.P. Patel. 2009. Design and evaluation of transdermal drug delivery system for curcumin as an antiinflammatory drug. *Drug Development Industrial Pharmacy*. 35: 234-242.
- Prabhakara, P., M. Koland, V.K., H.N.M., S.G., M.G. Ahmed., N.C.R, dan S.D. 2010. Preparation and evaluation of transdermal patches of papaverine hydrochloride. *International Journal Research Pharmaceutical Science*. 1(3): 259-266.
- Prabu, L. S., T. N. K. Suriya, S. Thiyagarajan, M. Amritha, R. Manibharathi, N. Priyadharsini. 2012. Design and evaluation of matrix diffusion controlled transdermal patches of dexibuprofen. *The Journal of Applied Research*. 38-46.
- Puspitasari, K.D., D. Nurahmanto, dan L. Ameliana. 2016. Optimasi hidroksipropil metilselulosa dan carbopol terhadap moisture content dan laju pelepasan patch ibuprofen in vitro. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*. 4(2): 229-234.
- Rajab, N.A., dan M.S. Jawad. 2016. Formulation and in vitro evaluation of piroxicam microsphere as a tablet. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 8: 104-114.

- Rao, N. G. R. dan K. Patel. 2013. Formulation and evaluation of ropinirole buccal patches using different mucoadhesive polymers. *J. Pharm Scl.* 3(1): 32-39.
- Riyanto. 2014. *Validasi dan Verifikasi Metode Uji*. Edisi Pertama. Yogyakarta: Deepublish.
- Rowe, R.C., P.J. Sheskey, dan M.E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth Edition. United Kingdom: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Saroja, K., B. Yadav, dan B. Sharma. 2011. Transdermal patch: a discrete dosage form. *International Journal of Current Pharmaceutical Research.* 3(3): 98-108.
- Shirsand, S. B., G. M. Ladhane, S. Prathap, dan P. V. Prakash. 2012. Design and evaluation of matrix transdermal patches of meloxicam. *RGUHS J. Pharm. Sci.* 58-65.
- Shivaraj, A., R. P. Selvam, T. Mani, & T. Sivakumar. 2010. Design and evaluation of transdermal drug delivery of ketotifen fumarate. *International Journal Pharmaceutical Biomed Research.* 2: 42-47.
- Silverstein, R.M., Webster, F.X, dan Kiemle. D. J. 2009. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. Seventh Edition. New York: John Wiley & Sons. Inc.
- Sinko, P.J. 2011. *Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika*. Edisi 5. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran.
- Sloane, E., 2003. *Anatomi dan Fisiologi Untuk Pemula*. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran.
- Snejdrova, E. dan M. Dittrich. 2012. Pharmaceutical applications of plasticizer polymer. *Rec Adv Plast.*69-90.

- Sweetman, S.C., 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. Thirty-sixth Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Ubaidulla, U., M.V.S. Reddy, K. Ruckmani., F.J. Ahmad, dan R.K. Khar. 2007. Transdermal therapeutic system of carvedolil: effect of hydrophilic and hydrophobic matrix on in vitro and in vivo characteristics. *Pharmaceuticals Sciences Technology*. 8(1): 1-8.
- Upadhyay, G., S. Verma., N. Parvez, dan P.K. Sharma. 2014. Recent trends in transdermal drug delivery system-a review. *Advances in Biological Research*. 8(3): 131-138.
- Vasconcelos, T., B. Sarmento., dan P. Costa. 2007. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today*. 12(23): 1068-1075.
- Walters, K.A., dan M.S. Robert. 2001. *Dermatological and Transdermal Formulation: The Structure and Function of Skin*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Wicaksono, Y., E. Hendradi., dan A. Radjaram. 2005. Analisis Proses Lepas Lambat Na Diklofenak dari Tablet Matrik Berbasis Etil Selulosa-Polivinilpirolidon K-30. Seminar Nasional MIPA.
- Williams, A.C., dan B.W . Barry. 2004. Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 56: 603-618.
- Yadav, V., M. Sipai., Y. Mamatha, dan V.V Prasanth. 2012. Transdermal drug delivery: a technical writeup. *Journal of Pharmaceutical Science and Scientific Innovation*. 1(1): 5-12.
- Yener, A., S.N. Ganullu., Y. Uner, dan Y. Killic. 2010. Design of meloxicam and lomoxicam transdermal patches: preparation, physical characterization, ex vivo and in vivo studies. *Chemical Pharmaceutic Bull*. 58(11): 1466-1473.
- Zaidi, Z., dan S.W. Lanigan. 2010. *Skin: Structure and Function*. Birmingham: Springer London.

Zhang, F., F. Meng, Z. Y. Wang, dan W. Na. 2016. Interpolymer complexation between copovidone and carbopol, and its effect on drug release from matrix tablets. *Journal of Drug Development and Industrial Pharmacy*. 43(2).

Zulkarnain, A. K., A. Kusumawida, dan T. Kurniawati. 2008. Pengaruh penambahan tween 80 dan polietilen glikol 400 terhadap absorpsi piroksikam melalui lumen usus in situ. *Majalah Farmasi Indonesia*. 19(1): 25-31.



## LAMPIRAN

**A. Perhitungan Rendemen Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000**

Bobot bahan awal = 30,063 gram

Bobot dispersi padat = 29,25 gram

$$\text{Persen Rendemen} = \frac{29,25 \text{ gram}}{30,065 \text{ gram}} \times 100 \% = 97,296 \%$$

**B. Tabulasi Hasil Kelarutan Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000****B.1 Tabulasi Hasil Kelarutan Piroksikam murni**

Replikasi	Absorbansi	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )
1	0,359	8,48
2	0,337	7,95
3	0,378	8,94
Rata-rata $\pm$ SD		8,46 $\pm$ 0,49
CV		0,058

Menimbang piroksikam murni = 25 mg

Persamaan  $y = 0,0415x + 0,007$

$$r = 0,998$$

- Perhitungan Kadar

- Replikasi 1

$$0,359 = 0,0415x + 0,007$$

$$0,352 = 0,0415x$$

$$x = 8,48 \mu\text{g/mL}$$

- Replikasi 2

$$0,337 = 0,0415x + 0,007$$

$$0,330 = 0,0415x$$

$$x = 7,95 \mu\text{g/mL}$$

- Replikasi 3

$$0,378 = 0,0415x + 0,007$$

$$0,371 = 0,0415x$$

$$x = 8,94 \mu\text{g/mL}$$

Rata – rata Kadar

$$= \frac{8,48 \mu\text{g/mL} + 7,95 \mu\text{g/mL} + 8,94 \mu\text{g/mL}}{3} = 8,46 \mu\text{g/mL}$$

## B.2 Tabulasi Hasil Kelarutan Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000

Replikasi	Absorbansi	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )
1	0,449	10,65
2	0,401	9,49
3	0,423	10,02
Rata-rata $\pm$ SD		10,05 $\pm$ 0,58
CV		0,057

Menimbang dispersi padat piroksikam-PEG 4000 = 75 mg (mengandung 25 mg piroksikam)

Persamaan  $y = 0,0415x + 0,007$

$$r = 0,998$$

- Perhitungan Kadar

- Replikasi 1

$$0,449 = 0,0415x + 0,007$$

$$0,442 = 0,0415x$$

$$x = 10,65 \mu\text{g/mL}$$

- Replikasi 2

$$0,401 = 0,0415x + 0,007$$

$$0,394 = 0,0415x$$

$$x = 9,49 \mu\text{g/mL}$$

- Replikasi 3

$$0,423 = 0,0415x + 0,007$$

$$0,416 = 0,0415x$$

$$x = 10,02 \mu\text{g/mL}$$

Rata – rata Kadar

$$= \frac{10,65 \mu\text{g/mL} + 9,49 \mu\text{g/mL} + 10,02 \mu\text{g/mL}}{3} = 10,05 \mu\text{g/mL}$$

**C. Tabulasi Hasil Serapan Piroksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum**

$\Lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs
200	2,934	251	0,467	302	0,259	353	0,525
201	2,705	252	0,468	303	0,252	354	0,525
202	2,373	253	0,466	304	0,246	355	0,524
203	2,064	254	0,463	305	0,240	356	0,522
204	1,807	255	0,458	306	0,236	357	0,520
205	1,621	256	0,452	307	0,233	358	0,518
206	1,491	257	0,445	308	0,230	359	0,514
207	1,373	258	0,437	309	0,229	360	0,507
208	1,252	259	0,427	310	0,229	361	0,504
209	1,161	260	0,419	311	0,230	362	0,499
210	1,062	261	0,411	312	0,232	363	0,494
211	0,952	262	0,403	313	0,234	364	0,487
212	0,866	263	0,393	314	0,239	365	0,480
213	0,778	264	0,385	315	0,243	366	0,471
214	0,701	265	0,378	316	0,247	367	0,463
215	0,651	266	0,371	317	0,254	368	0,454
216	0,605	267	0,364	318	0,261	369	0,445
217	0,567	268	0,358	319	0,268	370	0,436
218	0,540	269	0,352	320	0,276	371	0,425
219	0,514	270	0,345	321	0,284	372	0,414
220	0,489	271	0,339	322	0,293	373	0,404
221	0,470	272	0,335	323	0,303	374	0,392
222	0,451	273	0,332	324	0,312	375	0,379
223	0,434	274	0,330	325	0,312	376	0,368
224	0,420	275	0,329	326	0,320	377	0,355
225	0,408	276	0,330	327	0,330	378	0,344
226	0,399	277	0,332	328	0,340	379	0,334
227	0,393	278	0,335	329	0,350	380	0,322
228	0,388	279	0,338	330	0,361	381	0,308
229	0,386	280	0,342	331	0,373	382	0,296
230	0,385	281	0,346	332	0,383	383	0,283
231	0,385	282	0,349	333	0,394	384	0,272
232	0,385	283	0,352	334	0,403	385	0,261
233	0,387	284	0,354	335	0,412	386	0,250
234	0,389	285	0,356	336	0,422	387	0,238
235	0,392	286	0,357	337	0,432	388	0,228



236	0,395	287	0,356	338	0,443	389	0,217
237	0,398	288	0,354	339	0,451	390	0,205
238	0,403	289	0,351	340	0,459	391	0,193
239	0,407	290	0,348	341	0,468	392	0,186
240	0,412	291	0,343	342	0,475	393	0,177
241	0,418	292	0,38	343	0,483	394	0,167
242	0,424	293	0,332	344	0,489	395	0,156
243	0,429	294	0,324	345	0,496	396	0,149
244	0,434	295	0,316	346	0,501	397	0,140
245	0,442	296	0,308	347	0,506	398	0,132
246	0,449	297	0,300	348	0,510	399	0,124
247	0,454	298	0,293	349	0,514	400	0,117
248	0,458	299	0,285	350	0,518		
249	0,462	300	0,276	351	0,521		
250	0,465	301	0,267	352	0,523		

**D. Tabulasi Pembuatan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH  $7,4 \pm 0,05$**

- Larutan induk 1

$$\frac{10,4 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 104 \text{ ppm}$$

- Larutan induk 2

$$\frac{20,3 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 203 \text{ ppm}$$

- Pengenceran larutan induk

$$\frac{3 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 104 \text{ ppm} = 6,24 \text{ ppm}$$

$$\frac{2 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 203 \text{ ppm} = 8,12 \text{ ppm}$$

$$\frac{3 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 203 \text{ ppm} = 12,18 \text{ ppm}$$

$$\frac{2 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 203 \text{ ppm} = 16,24 \text{ ppm}$$

$$\frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 203 \text{ ppm} = 20,30 \text{ ppm}$$

- Tabulasi serapan larutan baku piroksikam

Konsentrasi (ppm)	Serapan pada 353 nm
6,24	0,275
8,12	0,348
12,18	0,493
16,24	0,681
20,30	0,859

- Hasil perhitungan kurva baku piroksikam

$$y = 0,0415x + 0,007$$

$$r = 0,998$$

```

Method          : Linearity
Probability     : 95%
Number of data  : 5
Line equation   : Y = 0.00703923 + 0.04154731X
Corelation coefficient : 0.99877210
Sy value       : 0.01373377
Vx0 value     : 2.62014300%
Xp value      : 2.29552500

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement ( > 0.99 )
The Vx0 value is fullfilled the requirement ( 0% to 5% )
The Xp value is OK ( < 6.24000000 )

```

#### E. Tabulasi Perhitungan Uji Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam

- Preparasi dispersi padat piroksikam
  - Menimbang dispersi padat 75 mg (mengandung 25 mg piroksikam) pada 5 titik yang berbeda
  - Perhitungan kadar piroksikam secara teoritis

$$\frac{25 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 250 \text{ ppm}$$

$$\frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 250 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$$

- Persamaan regresi penetapan kadar piroksikam dalam dispersi padat piroksikam-PEG 4000

$$y = 0,0415x + 0,007$$

- Hasil uji homogenitas dispersi padat piroksikam dengan spektrofotometri

UV-Vis

- Replikasi 1 = 9,71 ppm
- Replikasi 2 = 9,88 ppm
- Replikasi 3 = 9,81 ppm
- Replikasi 4 = 9,93 ppm
- Replikasi 5 = 9,78 ppm

- Perhitungan % *Recovery*

- Replikasi 1

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,71 \text{ ppm}}{10,03 \text{ ppm}} \times 100 \% = 96,81 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,88 \text{ ppm}}{10,09 \text{ ppm}} \times 100 \% = 97,92 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,81 \text{ ppm}}{10,03 \text{ ppm}} \times 100 \% = 97,81 \%$$

- Replikasi 4

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,93 \text{ ppm}}{10,09 \text{ ppm}} \times 100 \% = 98,41 \%$$

- Replikasi 5

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,78 \text{ ppm}}{10,08 \text{ ppm}} \times 100 \% = 97,02 \%$$

- Rata – rata % *Recovery*

$$= \frac{96,81 \% + 97,92 \% + 97,81 \% + 98,41 \% + 97,02 \%}{5} = 97,594 \%$$

- Perhitungan jumlah dispersi padat yang digunakan dalam formulasi *patch*

$$\frac{97,594}{100} \times 25 \text{ mg} = 24,398 \text{ mg}$$

Formulasi tiap *patch* diinginkan mengandung 10 mg piroksikam, sehingga

$$\frac{10 \text{ mg}}{24,398} \times 75 \text{ mg} = 30,74 \text{ mg}$$

**F. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan****F.1 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F1**

	<b>F1 Replikasi 1 (mm)</b>	<b>F1 Replikasi 2 (mm)</b>	<b>F1 Replikasi 3 (mm)</b>
Titik 1	0,880	0,880	0,900
Titik 2	0,900	0,900	0,880
Titik 3	0,890	0,870	0,890
Rata-Rata ± SD	0,890 ± 0,010	0,883 ± 0,015	0,890 ± 0,010
Total Rata-Rata ± SD	0,887 ± 0,011		

**F.2 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F2**

	<b>F2 Replikasi 1 (mm)</b>	<b>F2 Replikasi 2 (mm)</b>	<b>F2 Replikasi 3 (mm)</b>
Titik 1	0,860	0,870	0,880
Titik 2	0,880	0,850	0,860
Titik 3	0,860	0,850	0,850
Rata-Rata ± SD	0,867 ± 0,011	0,857 ± 0,011	0,863 ± 0,015
Total Rata-Rata ± SD	0,862 ± 0,012		

**F.3 Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F3**

	<b>F3 Replikasi 1 (mm)</b>	<b>F3 Replikasi 2 (mm)</b>	<b>F3 Replikasi 3 (mm)</b>
Titik 1	0,850	0,840	0,850
Titik 2	0,840	0,830	0,850
Titik 3	0,830	0,830	0,840
Rata-Rata ± SD	0,840 ± 0,010	0,833 ± 0,005	0,846 ± 0,005
Total Rata-Rata ± SD	0,840 ± 0,008		

**G. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot****G.1 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F1**

<b>No.</b>	<b>Bobot Patch (mg)</b>	<b>Bobot Backing (mg)</b>	<b>Bobot sediaan (mg)</b>
1	962,5	470,5	492,0
2	964,9	475,3	489,6
3	967,6	477,7	489,9
4	978,0	485,1	492,9
5	972,1	479,3	492,8

Rata-rata $\pm$ SD	491,44 $\pm$ 1,585
--------------------	--------------------

### G.2 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F2

No.	Bobot <i>Patch</i> (mg)	Bobot <i>Backing</i> (mg)	Bobot sediaan (mg)
1	961,1	478,3	482,8
2	962,1	483,5	478,6
3	963,2	481,1	482,1
4	974,1	489,6	484,5
5	974,5	489,4	485,1
Rata-rata $\pm$ SD	482,62 $\pm$ 2,556		

### G.3 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F3

No.	Bobot <i>Patch</i> (mg)	Bobot <i>Backing</i> (mg)	Bobot sediaan (mg)
1	953,0	481,5	471,5
2	959,2	489,6	469,6
3	951,1	478,8	472,3
4	953,4	487,9	465,5
5	943,8	475,1	468,7
Rata-rata $\pm$ SD	469,52 $\pm$ 2,668		

## H. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch*

### H.1 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch* Formula 1

Replikasi	pH Permukaan <i>Patch</i>
1	5,74
2	5,69
3	5,75
Rata-rata $\pm$ SD	5,73 $\pm$ 0,032

### H.2 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch* Formula 2

Replikasi	pH Permukaan <i>Patch</i>
1	5,54
2	5,43
3	5,57
Rata-rata $\pm$ SD	5,51 $\pm$ 0,073

### H.3 Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch* Formula 3

Replikasi	pH Permukaan <i>Patch</i>
1	5,21
2	5,13
3	5,19
Rata-rata $\pm$ SD	5,17 $\pm$ 0,041

## I. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Patch* Piroksikam

- Persamaan regresi penetapan kadar piroksikam dalam *patch* piroksikam

$$y = 0,0415x + 0,007$$

- Perhitungan kadar piroksikam secara teoritis

$$\frac{10 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 100 \text{ ppm}$$

$$\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ppm}$$

### I.1 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Patch* Formula 1

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,414	9,80	98,07
2	0,421	9,97	99,75
3	0,410	9,71	97,10
Rata-rata ± SD			98,31 ± 1,34
CV			1,36 %

- Perhitungan % Recovery

- Replikasi 1

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,80 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100 \% = 98,07 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,97 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100 \% = 99,75 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,71 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100 \% = 97,10 \%$$

Rata – rata % Recovery

$$= \frac{98,07 \% + 99,75 \% + 97,10 \%}{3} = 98,31 \%$$

### I.2 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Patch* Formula 2

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,417	9,87	98,79
2	0,411	9,73	97,34
3	0,420	9,95	99,51
Rata-rata ± SD			98,55 ± 1,10
CV			1,12 %

- Perhitungan % Recovery

- Replikasi 1

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,87 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100 \% = 98,79 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,73 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100 \% = 97,34 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,95 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100 \% = 99,51 \%$$

Rata – rata % *Recovery*

$$= \frac{98,79 \% + 97,34 \% + 99,51 \%}{3} = 98,55 \%$$

### I.3 Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Patch* Formula 3

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% <i>Recovery</i>
1	0,413	9,78	97,83
2	0,419	9,92	99,27
3	0,423	10,02	100,24
Rata-rata ± SD			99,12 ± 1,21
CV			1,22 %

- Perhitungan % *Recovery*

- Replikasi 1

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,78 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100 \% = 97,83 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,92 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100 \% = 99,27 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Recovery} = \frac{10,02 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100 \% = 100,24 \%$$

Rata – rata % *Recovery*

$$= \frac{97,83 \% + 99,27 \% + 100,24 \%}{3} = 99,12 \%$$

## J. Tabulasi Hasil % *Moisture Content*

### J.1 Tabulasi Hasil % *Moisture Content* Formula 1

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	7,05
2	6,80
3	6,90
Rata-rata ± SD	6,91 ± 0,12

**J.2 Tabulasi Hasil % Moisture Content Formula 2**

Replikasi	% Moisture Content
1	4,30
2	4,65
3	4,35
Rata-rata ± SD	4,43 ± 0,19

**J.3 Tabulasi Hasil % Moisture Content Formula 3**

Replikasi	% Moisture Content
1	3,55
2	3,03
3	3,12
Rata-rata ± SD	3,23 ± 0,27

**K. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan Patch****K.1 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan Patch****Formula 1**

## Replikasi 1

t	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas
0	0	0,017	0	0	0	0	0
15	3,873	0,086	0,069	1,494	0	746,988	105,731
30	5,477	0,120	0,103	2,313	0,015	1164,096	164,769
45	6,708	0,151	0,134	3,060	0,038	1549,157	219,272
60	7,746	0,174	0,157	3,614	0,069	1841,566	260,660
90	9,487	0,201	0,184	4,265	0,105	2184,940	309,263
120	10,954	0,223	0,206	4,795	0,147	2471,325	349,798
150	12,247	0,256	0,239	5,590	0,195	2892,892	409,468
180	13,416	0,272	0,255	5,976	0,251	3113,614	440,710
210	14,491	0,285	0,268	6,289	0,311	3300,120	467,108
240	15,492	0,311	0,294	6,916	0,374	3644,819	515,898
300	17,321	0,336	0,319	7,518	0,443	3980,602	563,426
360	18,974	0,377	0,360	8,506	0,518	4512,169	638,665
420	20,494	0,409	0,392	9,277	0,603	4940,241	699,256
480	21,909	0,423	0,406	9,614	0,696	5155,301	729,696



## Replikasi 2

t	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas
0	0	0,014	0	0	0	0	0
15	3,873	0,084	0,070	1,518	0	759,036	107,436
30	5,477	0,124	0,110	2,482	0,015	1248,554	176,724
45	6,708	0,157	0,143	3,277	0,040	1658,554	234,756
60	7,746	0,175	0,161	3,711	0,073	1891,807	267,772
90	9,487	0,205	0,191	4,434	0,110	2271,807	321,558
120	10,954	0,235	0,221	5,157	0,154	2655,422	375,856
150	12,247	0,264	0,250	5,855	0,206	3030,602	428,960
180	13,416	0,277	0,263	6,169	0,264	3216,506	455,273
210	14,491	0,286	0,272	6,386	0,326	3355,783	474,987
240	15,492	0,310	0,296	6,964	0,390	3676,867	520,434
300	17,321	0,337	0,323	7,614	0,460	4036,988	571,407
360	18,974	0,397	0,383	9,060	0,536	4797,952	679,116
420	20,494	0,412	0,398	9,422	0,626	5023,976	711,108
480	21,909	0,445	0,431	10,217	0,720	5468,675	774,052

## Replikasi 3

t	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas
0	0	0,019	0	0	0	0	0
15	3,873	0,089	0,070	1,518	0	759,036	107,436
30	5,477	0,126	0,107	2,410	0,015	1212,410	171,608
45	6,708	0,155	0,136	3,108	0,039	1573,855	222,768
60	7,746	0,170	0,151	3,470	0,070	1770,120	250,548
90	9,487	0,209	0,190	4,410	0,105	2257,349	319,512
120	10,954	0,246	0,227	5,301	0,149	2725,181	385,730
150	12,247	0,266	0,247	5,783	0,202	2992,651	423,588
180	13,416	0,276	0,257	6,024	0,260	3142,048	444,734
210	14,491	0,292	0,273	6,410	0,320	3364,940	476,283
240	15,492	0,315	0,296	6,964	0,384	3674,096	520,042
300	17,321	0,333	0,314	7,398	0,454	3925,783	555,666
360	18,974	0,397	0,378	8,940	0,528	4733,855	670,043
420	20,494	0,419	0,400	9,470	0,617	5043,614	713,887
480	21,909	0,452	0,433	10,265	0,712	5488,554	776,865

## Kumulatif R1, R2, R3

t	$\sqrt{t}$	Jumlah Piroksikam Per			Rata - rata	$\pm$ SD
		Satuan Luas				
		F1 R1	F1 R2	F1 R3		
0	0	0	0	0	0	$\pm$ 0
15	3,873	105,731	107,436	107,436	106,868	$\pm$ 0,985
30	5,477	164,769	176,724	171,608	171,034	$\pm$ 5,998
45	6,708	219,272	234,756	222,768	225,599	$\pm$ 8,121
60	7,746	260,660	267,772	250,548	259,660	$\pm$ 8,655
90	9,487	309,263	321,558	319,512	316,777	$\pm$ 6,588
120	10,954	349,798	375,856	385,730	370,461	$\pm$ 18,563
150	12,247	409,468	428,960	423,588	420,672	$\pm$ 10,068
180	13,416	440,710	455,273	444,734	446,906	$\pm$ 7,521
210	14,491	467,108	474,987	476,283	472,793	$\pm$ 4,965
240	15,492	515,898	520,434	520,042	518,791	$\pm$ 2,513
300	17,321	563,426	571,407	555,666	563,500	$\pm$ 7,870
360	18,974	638,665	679,116	670,043	662,608	$\pm$ 21,226
420	20,494	699,256	711,108	713,887	708,084	$\pm$ 7,771
480	21,909	729,696	774,052	776,865	760,204	$\pm$ 26,459

**K.2 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan Patch Formula 2**  
Replikasi 1

t	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas
0	0	0,011	0	0	0	0	0
15	3,873	0,084	0,073	1,590	0	795,181	112,552
30	5,477	0,099	0,088	1,952	0,016	983,855	139,258
45	6,708	0,111	0,100	2,241	0,035	1138,193	161,103
60	7,746	0,127	0,116	2,627	0,058	1342,169	189,974
90	9,487	0,137	0,126	2,867	0,084	1475,783	208,887
120	10,954	0,141	0,130	2,964	0,113	1538,313	217,737
150	12,247	0,157	0,146	3,349	0,142	1745,904	247,120
180	13,416	0,165	0,154	3,542	0,176	1859,036	263,133
210	14,491	0,175	0,164	3,783	0,211	1997,229	282,693
240	15,492	0,186	0,175	4,048	0,249	2148,675	304,129
300	17,321	0,197	0,186	4,313	0,290	2301,446	325,753
360	18,974	0,208	0,197	4,578	0,333	2455,542	347,564
420	20,494	0,228	0,217	5,060	0,379	2719,398	384,911
480	21,909	0,248	0,237	5,542	0,429	2985,663	422,599

## Replikasi 2

t	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas
0	0	0,010	0	0	0	0	0
15	3,873	0,082	0,072	1,566	0	783,133	110,847
30	5,477	0,093	0,083	1,831	0,016	923,494	130,714
45	6,708	0,115	0,105	2,361	0,034	1197,711	169,527
60	7,746	0,125	0,115	2,602	0,058	1330,000	188,252
90	9,487	0,13	0,120	2,723	0,084	1403,253	198,620
120	10,954	0,146	0,136	3,108	0,111	1609,639	227,833
150	12,247	0,154	0,144	3,301	0,142	1721,566	243,675
180	13,416	0,166	0,156	3,590	0,175	1882,651	266,476
210	14,491	0,172	0,162	3,735	0,211	1972,892	279,249
240	15,492	0,188	0,178	4,120	0,248	2184,337	309,177
300	17,321	0,197	0,187	4,337	0,289	2313,373	327,441
360	18,974	0,216	0,206	4,795	0,333	2563,976	362,912
420	20,494	0,23	0,220	5,133	0,381	2756,627	390,181
480	21,909	0,252	0,242	5,663	0,432	3047,349	431,330

## Replikasi 3

t	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas
0	0	0,013	0	0	0	0	0
15	3,873	0,072	0,059	1,253	0	626,506	88,677
30	5,477	0,097	0,084	1,855	0,013	933,976	132,198
45	6,708	0,113	0,100	2,241	0,031	1136,024	160,796
60	7,746	0,121	0,108	2,434	0,053	1243,614	176,025
90	9,487	0,131	0,118	2,675	0,078	1376,265	194,800
120	10,954	0,142	0,129	2,940	0,105	1522,169	215,452
150	12,247	0,151	0,138	3,157	0,134	1645,301	232,881
180	13,416	0,162	0,149	3,422	0,166	1793,614	253,873
210	14,491	0,176	0,163	3,759	0,200	1979,398	280,170
240	15,492	0,185	0,172	3,976	0,237	2106,627	298,178
300	17,321	0,199	0,186	4,313	0,277	2295,181	324,866
360	18,974	0,222	0,209	4,867	0,320	2593,855	367,142
420	20,494	0,231	0,218	5,084	0,369	2726,627	385,934
480	21,909	0,243	0,230	5,373	0,420	2896,627	409,997

## Kumulatif R1, R2, R3

t	$\sqrt{t}$	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas			Rata - rata	$\pm$ SD
		F1 R1	F1 R2	F1 R3		
0	0	0	0	0	0	$\pm$ 0
15	3,873	112,552	110,847	88,677	104,025	$\pm$ 13,319
30	5,477	139,258	130,714	132,198	134,056	$\pm$ 4,565
45	6,708	161,103	169,527	160,796	163,809	$\pm$ 4,955
60	7,746	189,974	188,252	176,025	184,750	$\pm$ 7,606
90	9,487	208,887	198,620	194,800	200,769	$\pm$ 7,285
120	10,954	217,737	227,833	215,452	220,341	$\pm$ 6,588
150	12,247	247,120	243,675	232,881	241,225	$\pm$ 7,429
180	13,416	263,133	266,476	253,873	261,161	$\pm$ 6,529
210	14,491	282,693	279,249	280,170	280,704	$\pm$ 1,783
240	15,492	304,129	309,177	298,178	303,828	$\pm$ 5,506
300	17,321	325,753	327,441	324,866	326,020	$\pm$ 1,308
360	18,974	347,564	362,912	367,142	359,206	$\pm$ 10,301
420	20,494	384,911	390,181	385,934	387,009	$\pm$ 2,794
480	21,909	422,599	431,330	409,997	421,309	$\pm$ 10,725

**K.3 Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan Patch Formula 3 Replikasi 1**

t	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas
0	0	0,019	0	0	0	0	0
15	3,873	0,085	0,066	1,422	0	710,843	100,615
30	5,477	0,110	0,091	2,024	0,0142	1019,157	144,254
45	6,708	0,135	0,116	2,627	0,0345	1330,482	188,320
60	7,746	0,158	0,139	3,181	0,0607	1620,723	229,402
90	9,487	0,171	0,152	3,494	0,0925	1793,253	253,822
120	10,954	0,198	0,179	4,145	0,1275	2136,024	302,339
150	12,247	0,222	0,203	4,723	0,1689	2445,904	346,200
180	13,416	0,237	0,218	5,084	0,2161	2650,241	375,123
210	14,491	0,254	0,235	5,494	0,2670	2880,482	407,712
240	15,492	0,261	0,242	5,663	0,3219	2992,289	423,537
300	17,321	0,287	0,268	6,289	0,3786	3333,855	471,883
360	18,974	0,303	0,284	6,675	0,4414	3558,072	503,620
420	20,494	0,321	0,302	7,108	0,5082	3808,313	539,039
480	21,909	0,333	0,314	7,398	0,5793	3988,434	564,534

## Replikasi 2

t	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas
0	0	0,017	0	0	0	0	0
15	3,873	0,081	0,064	1,373	0	686,747	97,204
30	5,477	0,109	0,092	2,048	0,0137	1030,964	145,926
45	6,708	0,131	0,114	2,578	0,0342	1306,265	184,892
60	7,746	0,151	0,134	3,060	0,0600	1560,120	220,824
90	9,487	0,179	0,162	3,735	0,0906	1912,771	270,739
120	10,954	0,191	0,174	4,024	0,1280	2076,024	293,846
150	12,247	0,22	0,203	4,723	0,1682	2445,542	346,149
180	13,416	0,235	0,218	5,084	0,2154	2649,880	375,071
210	14,491	0,251	0,234	5,470	0,2663	2868,072	405,955
240	15,492	0,266	0,249	5,831	0,3210	3076,145	435,406
300	17,321	0,283	0,266	6,241	0,3793	3310,120	468,524
360	18,974	0,300	0,283	6,651	0,4417	3546,145	501,931
420	20,494	0,315	0,298	7,012	0,5082	3760,120	532,218
480	21,909	0,329	0,312	7,349	0,5783	3963,855	561,055

## Replikasi 3

t	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas
0	0	0,015	0	0	0	0	0
15	3,873	0,079	0,064	1,373	0	686,747	97,204
30	5,477	0,1	0,085	1,880	0,0137	946,627	133,988
45	6,708	0,129	0,114	2,578	0,0325	1305,422	184,773
60	7,746	0,147	0,132	3,012	0,0583	1535,181	217,294
90	9,487	0,17	0,155	3,566	0,0884	1827,349	258,648
120	10,954	0,197	0,182	4,217	0,1241	2170,482	307,216
150	12,247	0,223	0,208	4,843	0,1663	2504,819	354,539
180	13,416	0,239	0,224	5,229	0,2147	2721,807	385,252
210	14,491	0,255	0,240	5,614	0,2670	2940,723	416,238
240	15,492	0,268	0,253	5,928	0,3231	3125,422	442,381
300	17,321	0,289	0,274	6,434	0,3824	3408,072	482,388
360	18,974	0,311	0,296	6,964	0,4467	3705,301	524,459
420	20,494	0,323	0,308	7,253	0,5164	3884,699	549,851
480	21,909	0,341	0,326	7,687	0,5889	4137,831	585,680

Kumulatif R1, R2, R3

t	$\sqrt{t}$	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas			Rata - rata	± SD
		F1 R1	F1 R2	F1 R3		
0	0	0	0	0	0	±0
15	3,873	100,615	97,204	97,204	98,341	±1,969
30	5,477	144,254	145,926	133,988	141,389	±6,464
45	6,708	188,320	184,892	184,773	185,995	±2,014
60	7,746	229,402	220,824	217,294	222,506	±6,227
90	9,487	253,822	270,739	258,648	261,070	±8,715
120	10,954	302,339	293,846	307,216	301,134	±6,766
150	12,247	346,200	346,149	354,539	348,963	±4,829
180	13,416	375,123	375,071	385,252	378,482	±5,863
210	14,491	407,712	405,955	416,238	409,968	±5,501
240	15,492	423,537	435,406	442,381	433,775	±9,527
300	17,321	471,883	468,524	482,388	474,265	±7,233
360	18,974	503,620	501,931	524,459	510,003	±12,547
420	20,494	539,039	532,218	549,851	540,370	±8,892
480	21,909	564,534	561,055	585,680	570,423	±13,327

#### K.4 Contoh Perhitungan Massa Piroksikam Tertransport Menggunakan Alat Uji Disolusi

Pengambilan sampel F1 R1 pada menit ke-30, diketahui :

$$\text{Diameter sel difusi} = 3,0 \text{ cm}$$

$$\text{Luas penampang membrane} = \pi r^2$$

$$= 3,14 \times (1,5)^2$$

$$= 7,065 \text{ cm}^2$$

$$\text{Serapan menit ke-30} = 0,120$$

$$\text{Serapan } t_{30}-t_0 = 0,120 - 0,017$$

$$= 0,103$$

$$\text{Persamaan regresi} \quad y = 0,0415x + 0,007$$

$$0,103 = 0,0415x + 0,007$$

$$\text{Kadar Piroksikam} \quad x = 2,313 \text{ ppm}$$

$$\text{Koreksi wuster} = \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times C_{t_0-t_{15}}$$

$$= \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times (0,000 + 1,494) \mu\text{g/mL}$$

$$= 0,015 \mu\text{g/mL}$$

Jumlah piroksikam dalam 500 mL PBS  $7,4 \pm 0,5$

$$= (\text{kadar piroksikam} + \text{koreksi wuster}) \times 500 \text{ mL}$$

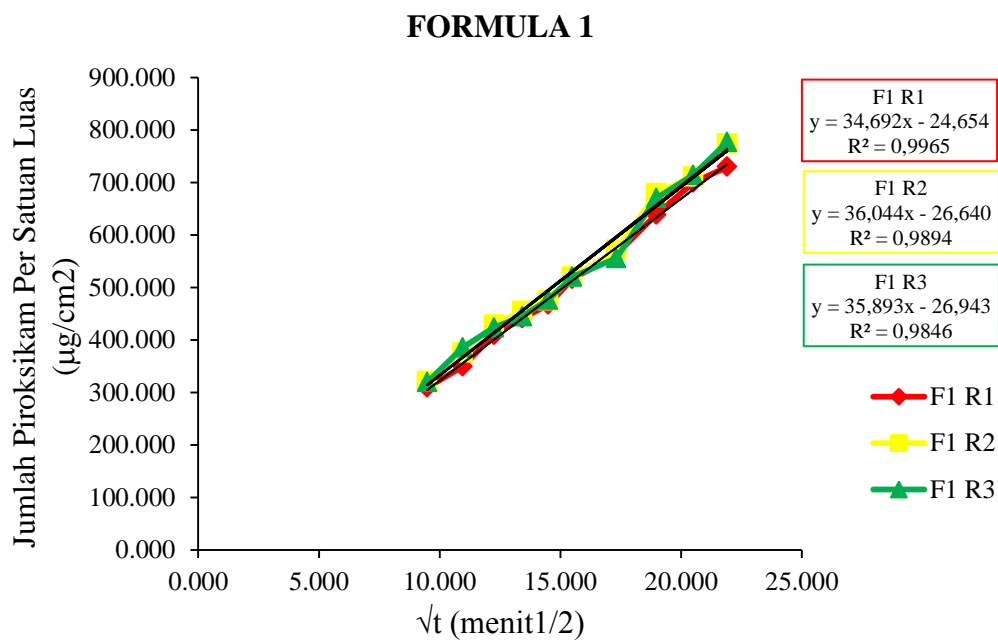
$$= (2,313 + 0,015) \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ mL}$$

$$= 1164,096 \mu\text{g}$$

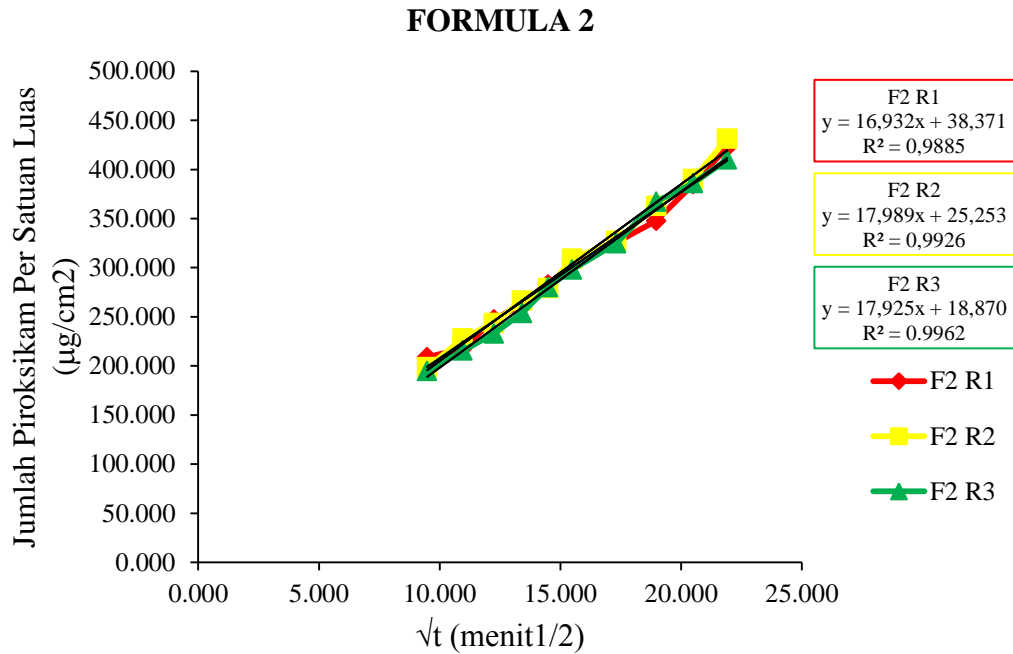
$$\text{Jumlah piroksikam per satuan luas} = \frac{1164,096 \mu\text{g}}{7,065 \text{ cm}^2}$$

$$= 164,769 \mu\text{g} / \text{cm}^2$$

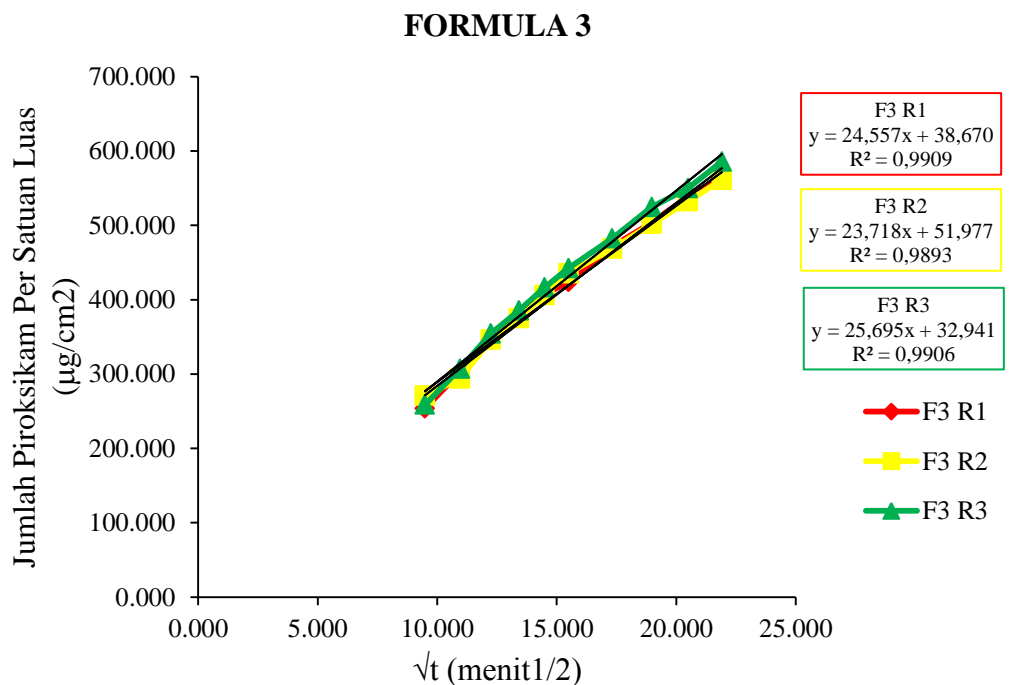
### K.5 Grafik Penentuan Nilai *Flux* Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam Formula 1



**K.6 Grafik Penentuan Nilai *Flux* Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam Formula 2**



**K.7 Grafik Penentuan Nilai *Flux* Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam Formula 3**





## L. Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan *Patch* Piroksikam

### L.1 Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan *Patch* Piroksikam Formula 1

Jumlah Obat Tertransportor

Jumlah Obat Tertransportor ( $\mu\text{g}$ )			Rata – Rata Jumlah Obat Tertransportor ( $\mu\text{g}$ )
R1	R2	R3	
0	0	0	0
746,988	759,036	759,036	755,020
1164,096	1248,554	1212,410	1208,353
1549,157	1658,554	1573,855	1593,855
1841,566	1891,807	1770,120	1834,498
2184,940	2271,807	2257,349	2238,032
2471,325	2655,422	2725,181	2617,309
2892,892	3030,602	2992,651	2972,048
3113,614	3216,506	3142,048	3157,390
3300,120	3355,783	3364,940	3340,281
3644,819	3676,867	3674,096	3665,261
3980,602	4036,988	3925,783	3981,124
4512,169	4797,952	4733,855	4681,325
4940,241	5023,976	5043,614	5002,610
5155,301	5468,675	5488,554	5370,843

Perhitungan Kinetika Pelepasan

t	akar t	ln t	Rata-rata Jumlah Obat Tertanspor	Persen Terlepas	ln Persen Terlepas
0	0	0	0	0	0
15	3,873	2,708	755,020	7,550	2,022
30	5,477	3,401	1208,353	12,084	2,492
45	6,708	3,807	1593,855	15,939	2,769
60	7,746	4,094	1834,498	18,345	2,909
90	9,487	4,500	2238,032	22,380	3,108
120	10,954	4,787	2617,309	26,173	3,265
150	12,247	5,011	2972,048	29,720	3,392
180	13,416	5,193	3157,390	31,574	3,452
210	14,491	5,347	3340,281	33,403	3,509
240	15,492	5,481	3665,261	36,653	3,601
300	17,321	5,704	3981,124	39,811	3,684
360	18,974	5,886	4681,325	46,813	3,846
420	20,494	6,040	5002,610	50,026	3,913

480      21,909      6,174      5370,843      53,708      3,984

## L.2 Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan *Patch* Piroksikam Formula 2

Jumlah Obat Tertransportor

Jumlah Obat Tertransportor ( $\mu\text{g}$ )			Rata – Rata Jumlah Obat Tertransportor ( $\mu\text{g}$ )
R1	R2	R3	
0	0	0	0
795,181	783,133	626,506	734,940
983,855	923,494	933,976	947,108
1138,193	1197,711	1136,024	1157,309
1342,169	1330,000	1243,614	1305,261
1475,783	1403,253	1376,265	1418,434
1538,313	1609,639	1522,169	1556,707
1745,904	1721,566	1645,301	1704,257
1859,036	1882,651	1793,614	1845,100
1997,229	1972,892	1979,398	1983,173
2148,675	2184,337	2106,627	2146,546
2301,446	2313,373	2295,181	2303,333
2455,542	2563,976	2593,855	2537,791
2719,398	2756,627	2726,627	2734,217
2985,663	3047,349	2896,627	2976,546

Perhitungan Kinetika Pelepasan

t	akar t	ln t	Rata-rata Jumlah Obat Tertanspor	Persen Terlepas	ln Persen Terlepas
0	0	0	0	0	0
15	3,873	2,708	734,940	7,349	1,995
30	5,477	3,401	947,108	9,471	2,248
45	6,708	3,807	1157,309	11,573	2,449
60	7,746	4,094	1305,261	13,053	2,569
90	9,487	4,500	1418,434	14,184	2,652
120	10,954	4,787	1556,707	15,567	2,745
150	12,247	5,011	1704,257	17,043	2,836
180	13,416	5,193	1845,100	18,451	2,915
210	14,491	5,347	1983,173	19,832	2,987
240	15,492	5,481	2146,546	21,465	3,066
300	17,321	5,704	2303,333	23,033	3,137
360	18,974	5,886	2537,791	25,378	3,234

420	20,494	6,040	2734,217	27,342	3,308
480	21,909	6,174	2976,546	29,765	3,393

### L.3 Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan *Patch* Piroksikam Formula 3

Jumlah Obat Tertransportor

Jumlah Obat Tertransportor ( $\mu\text{g}$ )			Rata – Rata Jumlah Obat Tertransportor ( $\mu\text{g}$ )
R1	R2	R3	
0	0	0	0
710,843	686,747	686,747	694,779
1019,157	1030,964	946,627	998,916
1330,482	1306,265	1305,422	1314,056
1620,723	1560,120	1535,181	1572,008
1793,253	1912,771	1827,349	1844,458
2136,024	2076,024	2170,482	2127,510
2445,904	2445,542	2504,819	2465,422
2650,241	2649,880	2721,807	2673,976
2880,482	2868,072	2940,723	2896,426
2992,289	3076,145	3125,422	3064,618
3333,855	3310,120	3408,072	3350,683
3558,072	3546,145	3705,301	3603,173
3808,313	3760,120	3884,699	3817,711
3988,434	3963,855	4137,831	4030,040

Perhitungan Kinetika Pelepasan

t	akar t	ln t	Rata-rata Jumlah Obat Tertanspor	Persen Terlepas	ln Persen Terlepas
0	0	0	0	0	0
15	3,873	2,708	694,779	6,948	1,938
30	5,477	3,401	998,916	9,989	2,302
45	6,708	3,807	1314,056	13,141	2,576
60	7,746	4,094	1572,008	15,720	2,755
90	9,487	4,500	1844,458	18,445	2,915
120	10,954	4,787	2127,510	21,275	3,058
150	12,247	5,011	2465,422	24,654	3,205
180	13,416	5,193	2673,976	26,740	3,286
210	14,491	5,347	2896,426	28,964	3,366
240	15,492	5,481	3064,618	30,646	3,423
300	17,321	5,704	3350,683	33,507	3,512

360	18,974	5,886	3603,173	36,032	3,584
420	20,494	6,040	3817,711	38,177	3,642
480	21,909	6,174	4030,040	40,300	3,696

## M. Penentuan Formula Optimum

### M.1 Respon % *Moisture Content*

#### ANOVA for Quadratic Mixture model

\*\*\* Mixture Component Coding is L\_Pseudo, \*\*\*

#### Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value
Model	21,17	2	10,59	246,40	< 0,0001 significant
<sup>1</sup> Linear Mixture	20,35	1	20,35	473,63	< 0,0001
AB	0,82	1	0,82	19,17	0,0047
Pure Error	0,26	6	0,043		
Cor Total	21,43	8			

<sup>1</sup>Inference for linear mixtures uses Type I sums of squares,

The Model F-value of 246,40 implies the model is significant, There is only a 0,01% chance that an F-value this large could occur due to noise,

Values of "Prob > F" less than 0,0500 indicate model terms are significant,

In this case A, B, AB are significant model terms,

Values greater than 0,1000 indicate the model terms are not significant,

If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy),

model reduction may improve your model,

Std, Dev,	0,21	R-Squared	0,9880
Mean	4,86	Adj R-Squared	0,9840
C,V, %	4,26	Pred R-Squared	0,9729
PRESS	0,58	Adeq Precision	30,778
-2 Log Likelihood	-6,43	BIC	-2,04
		AICc	-0,43

The "Pred R-Squared" of 0,9729 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9840;

i.e, the difference is less than 0,2,

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio, A ratio greater than 4 is desirable,

Your

ratio of 30,778 indicates an adequate signal, This model can be used to navigate the design space,

Component	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI		
	Estimate	df	Error	Low	High VIF
A-PVP	6,92	1	0,12	6,62	7,21 1,25
B-Karbopol	3,23	1	0,12	2,94	3,53 1,25
AB	-2,57	1	0,59	-4,00	-1,13 1,50

#### Final Equation in Terms of L\_Pseudo Components:

$$\begin{aligned} \% \text{ MC} = & \\ & +6,92 * A \\ & +3,23 * B \\ & -2,57 * AB \end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor, By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1, The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients,

#### Final Equation in Terms of Real Components:

$$\begin{aligned} \% \text{ MC} = & \\ & +6,91667 * \text{PVP} \\ & +3,23333 * \text{Karbopol} \\ & -2,56667 * \text{PVP} * \text{Karbopol} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor, Here, the levels should be specified in the original units for each factor, This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space,

#### Final Equation in Terms of Actual Components:

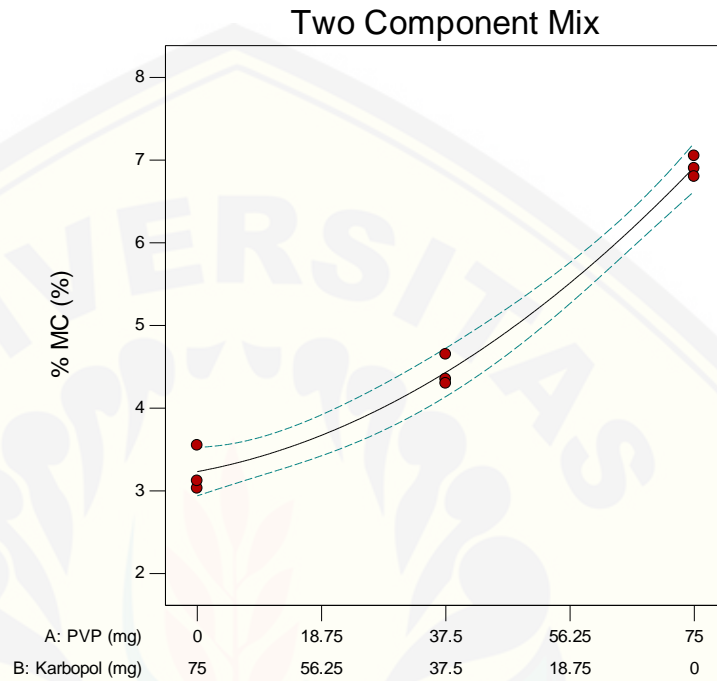
$$\begin{aligned} \% \text{ MC} = & \\ & +0,092222 * \text{PVP} \\ & +0,043111 * \text{Karbopol} \\ & -4,56296\text{E-}004 * \text{PVP} * \text{Karbopol} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor, Here, the levels should be specified in the original units for each factor, This equation should not be used to determine the relative impact of each factor

because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space,

Hasil Respon % Moisture Content

Design-Expert® Software  
 Component Coding: Actual  
 % MC (%)  
 ● Design Points  
 --- 95% CI Bands  
 X1 = A: PVP  
 X2 = B: Karbopol



## M.2 Respon Flux

### ANOVA for Quadratic Mixture model

\*\*\* Mixture Component Coding is L\_Pseudo. \*\*\*

#### Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value
Model	489.49	2	244.75	389.59	< 0.0001 significant
<sup>1</sup> Linear Mixture	177.77	1	177.77	282.97	< 0.0001
AB	311.73	1	311.73	496.20	< 0.0001
Pure Error	3.77	6	0.63		
Cor Total	493.26	8			

<sup>1</sup>Inference for linear mixtures uses Type I sums of squares.

The Model F-value of 389.59 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant.

In this case A, B, AB are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant.

If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy),

model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0.79	R-Squared	0.9924
Mean	25.94	Adj R-Squared	0.9898
C.V. %	3.06	Pred R-Squared	0.9828
PRESS	8.48	Adeq Precision	39.177
-2 Log Likelihood	17.71	BIC	22.10
		AICc	23.71

The "Pred R-Squared" of 0.9828 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9898;

i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable.

Your

ratio of 39.177 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI		
	Estimate	df	Error	Low	High VIF
A-PVP	35.54	1	0.46	34.42	36.66 1.25
B-Karbopol	24.66	1	0.46	23.54	25.78 1.25
AB	-49.94	1	2.24	-55.42	-44.45 1.50

**Final Equation in Terms of L\_Pseudo Components:**

$$\begin{aligned}\text{Flux} = & \\ & +35.54 * A \\ & +24.66 * B \\ & -49.94 * AB\end{aligned}$$

The equation in terms of coded factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. By default, the high levels of the factors are coded as +1 and the low levels of the factors are coded as -1. The coded equation is useful for identifying the relative impact of the factors by comparing the factor coefficients.

**Final Equation in Terms of Real Components:**

$$\begin{aligned}\text{Flux} = & \\ & +35.54300 * \text{PVP} \\ & +24.65667 * \text{Karbopol} \\ & -49.93800 * \text{PVP} * \text{Karbopol}\end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

**Final Equation in Terms of Actual Components:**

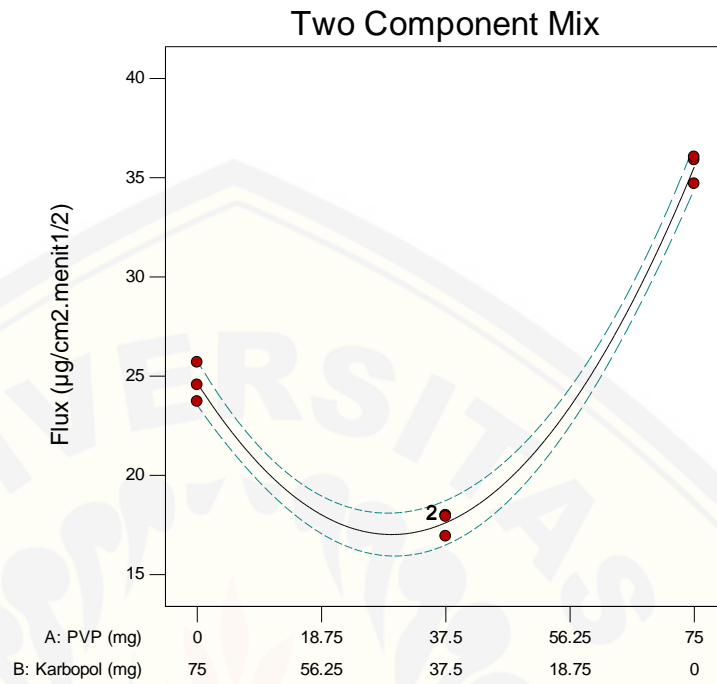
$$\begin{aligned}\text{Flux} = & \\ & +0.47391 * \text{PVP} \\ & +0.32876 * \text{Karbopol} \\ & -8.87787\text{E-}003 * \text{PVP} * \text{Karbopol}\end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.



Hasil Respon *Flux* Pelepasan

Design-Expert® Software  
 Component Coding: Actual  
 Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$ )  
 ● Design Points  
 --- 95% CI Bands  
 X1 = A: PVP  
 X2 = B: Karbopol



### M.3 Optimisasi

#### Constraints

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:PVP	is in range	0	75	1	1	3
B:Karbopol	is in range	0	75	1	1	3
% MC	is in range	1	10	1	1	3
Flux	maximize	16.932	36.044	1	1	3

#### Solutions

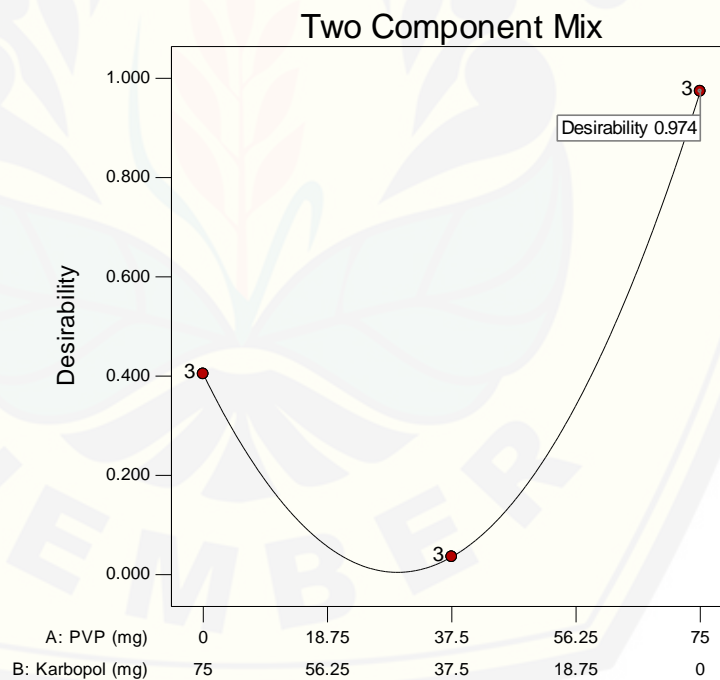
Number	PVP	Karbopol	% MC	Flux	Desirability
1	<u>75.000</u>	<u>0.000</u>	<u>6.917</u>	<u>35.543</u>	<u>0.974</u> Selected
2	0.000	75.000	3.233	24.657	0.404

#### Kurva Hubungan Antara Proporsi Versus Desirability

Design-Expert® Software  
 Component Coding: Actual  
 Desirability

● Design Points

X1 = A: PVP  
 X2 = B: Karbopol



**N. Hasil Uji Statistik**

**N.1 Uji Statistik Ketebalan Patch**

- Uji *Shapiro-Wilk* Ketebalan

**Tests of Normality**

formula	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
Ketebalan	1	,269	3	,	,949	3	,567
	2	,219	3	,	,987	3	,780
	3	,187	3	,	,998	3	,915

a. Lilliefors Significance Correction

**Test of Homogeneity of Variances**

Ketebalan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,080	2	6	,924

**ANOVA**

Ketebalan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,003	2	,001	47,759	,000
Within Groups	,000	6	,000		
Total	,003	8			

- Hasil Uji LSD Ketebalan

**Multiple Comparisons**

Ketebalan

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	,022000 <sup>*</sup>	,004570	,003	,01082	,03318
	3	,044667 <sup>*</sup>	,004570	,000	,03348	,05585
2	1	-,022000 <sup>*</sup>	,004570	,003	-,03318	-,01082
	3	,022667 <sup>*</sup>	,004570	,003	,01148	,03385
3	1	-,044667 <sup>*</sup>	,004570	,000	-,05585	-,03348
	2	-,022667 <sup>*</sup>	,004570	,003	-,03385	-,01148

<sup>\*</sup>, The mean difference is significant at the 0,05 level,

**N.2 Uji Statistik Bobot Patch**

- Uji *Shapiro-Wilk* Bobot

**Tests of Normality**

formula	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
bobot	1	,238	,200 <sup>*</sup>	,833	5	,146
	2	,219	,200 <sup>*</sup>	,918	5	,517
	3	,179	,200 <sup>*</sup>	,947	5	,719

<sup>\*</sup>, This is a lower bound of the true significance,

a, Lilliefors Significance Correction

**Test of Homogeneity of Variances**

Bobot

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,281	2	12	,760

**ANOVA**

Bobot

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1216,481	2	608,241	112,832	,000
Within Groups	64,688	12	5,391		
Total	1281,169	14			

- Hasil Uji LSD Bobot

**Multiple Comparisons**

Bobot

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	8,8200 <sup>*</sup>	1,4684	,000	5,621	12,019
	3	21,9200 <sup>*</sup>	1,4684	,000	18,721	25,119
2	1	-8,8200 <sup>*</sup>	1,4684	,000	-12,019	-5,621
	3	13,1000 <sup>*</sup>	1,4684	,000	9,901	16,299
3	1	-21,9200 <sup>*</sup>	1,4684	,000	-25,119	-18,721
	2	-13,1000 <sup>*</sup>	1,4684	,000	-16,299	-9,901

<sup>\*</sup>, The mean difference is significant at the 0,05 level,

**N.3 Uji Statistik pH Permukaan Patch**

- Uji *Shapiro-Wilk* pH Permukaan

**Tests of Normality**

formula	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
pH	1	,328	3	,	,871	3	,298
	2	,308	3	,	,902	3	,391
	3	,292	3	,	,923	3	,463

a. Lilliefors Significance Correction

**Test of Homogeneity of Variances**

pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,976	2	6	,219

**ANOVA**

pH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,461	2	,231	84,394	,000
Within Groups	,016	6	,003		
Total	,478	8			

- Hasil Uji LSD pH Permukaan

**Multiple Comparisons**

pH

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	,21333*	,04269	,002	,1089	,3178
	3	,55000*	,04269	,000	,4455	,6545
2	1	-,21333*	,04269	,002	-,3178	-,1089
	3	,33667*	,04269	,000	,2322	,4411
3	1	-,55000*	,04269	,000	-,6545	-,4455
	2	-,33667*	,04269	,000	-,4411	-,2322

\*, The mean difference is significant at the 0,05 level,

**O. Dokumentasi Alat dan Pengujian****O.1 Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000****O.2 Pembuatan Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam**

### O.3 Pengujian Ketebalan *Patch* dengan Mikrometer Sekrup



### O.4 Pengujian Keseragaman Bobot *Patch* Piroksikam



### O.5 Pengujian Ketahanan Lipat *Patch* Piroksikam



### O.6 Pengujian pH Permukaan *Patch* Piroksikam



### O.7 Pengujian Kadar *Patch* Piroksikam



### O.8 Pengujian FTIR *Patch* Piroksikam





### O.9 Pengujian % *Moisture Content*



### O.10 Uji Pelepasan *Patch* Piroksikam



**P. Sertifikat Analisis Piroksikam**

2

**精华制药集团南通有限公司检验报告**  
**NANTONG JINGHUA PHARMACEUTICAL CO. LTD.**  
**CERTIFICATE OF ANALYSIS**  
 2-02# Crossroad Between 3 Haibin Road and 2 Tonghai Road, Yanhai Economic  
 Development Zone, Rudong, Nantong Jiangsu China. 226407  
 Tel: 86-513-85609405/85609406

吡罗昔康  
 PIROXICAM

---

Batch No. PRX2016051 Manufacture Date 2016.10.14  
 Total Quantity 500.0KG Report Date 2016.10.20  
 Commercial Quantity 500.0KG Re-test Date 2019.10.13  
 Inspection No. 160300060A

---

TEST	SPECIFICATIONS (USP)	RESULTS
Characteristics	off-white to light tan or light yellow odorless powder	Complies
Identification	A. IR B. UV C. TLC	Complies
Water	≤0.5%	0.10%
Residue on ignition	≤0.3%	0.10%
Heavy metals	≤0.005%	<0.005%
Assay	97.0-103.0%	99.9%

---

Conclusion The product meets the requirements of USP 38

---

Analyst Chen Jie Supervisor Gu Xiaolin Chief of Laboratory Guo Maolan  
duy Ya Min QA Release Date Yan Bin