



**OPTIMASI KOMPOSISI CARBOPOL[®] DAN GLISERIN PADA
SEDIAAN GEL PIROKSIKAM MENGGUNAKAN DESAIN
FAKTORIAL**

SKRIPSI

Oleh:

Lutvia Zahrotul Wardaniyah

NIM 132210101017

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018



**OPTIMASI KOMPOSISI CARBOPOL® DAN GLISERIN
PADA SEDIAAN GEL PIROKSIKAM MENGGUNAKAN DESAIN
FAKTORIAL**

SKRIPSI

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

Oleh:

Lutvia Zahrotul Wardaniyah

NIM 132210101017

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan ridho-Nya kepada hamba-Nya yang selalu berjuang dalam kebaikan dan menuntut ilmu, serta Nabi Muhammad SAW yang menjadi tauladan dalam menjalani kehidupan.
2. Kedua orang tua, Ayah Abdul Hadi dan Ibu Surtiyah, serta kedua saudara saya, Kakak Silviya Zahrotul Wardah dan Adik Lailatul Ainun Fachriyah yang tidak pernah lelah mendukung dan mendoakan keberhasilan penulis.
3. Guru-guru saya sejak TK sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi yang telah membimbing dengan penuh kesabaran.
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2013 dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

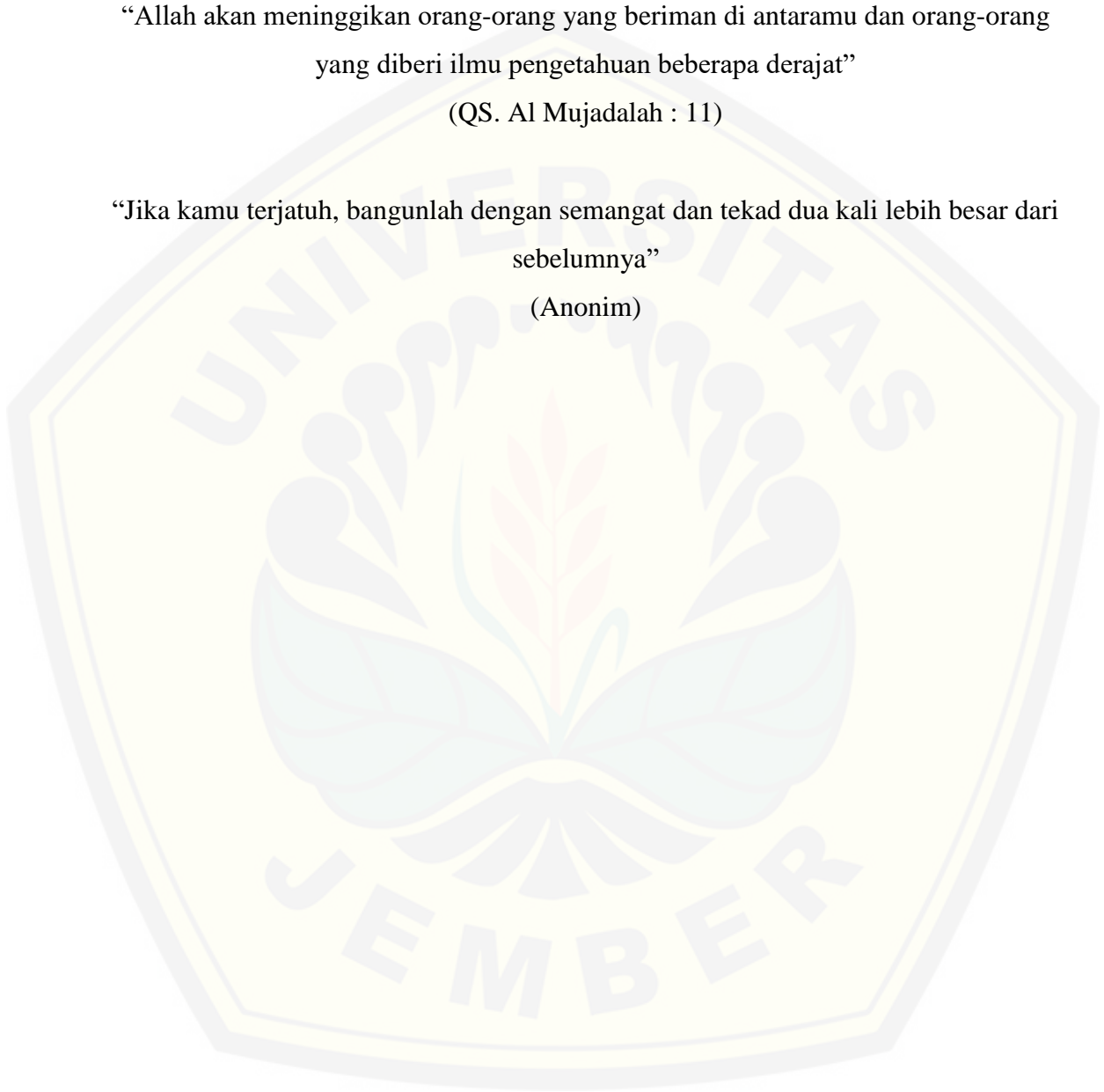
MOTTO

“Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat”

(QS. Al Mujadalah : 11)

“Jika kamu terjatuh, bangunlah dengan semangat dan tekad dua kali lebih besar dari sebelumnya”

(Anonim)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Lutvia Zahrotul Wardaniyah

NIM : 132210101017

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Komposisi Carbopol® dan Gliserin pada Sediaan Gel Piroksikam menggunakan Desain Faktorial” 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 ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 03 April 2018
Yang menyatakan,

Lutvia Zahrotul Wardaniyah
132210101017

SKRIPSI

HALAMAN PEMBIMBINGAN

**OPTIMASI KOMPOSISI CARBOPOL® DAN GLISERIN
PADA SEDIAAN GEL PIROKSIKAM MENGGUNAKAN DESAIN
FAKTORIAL**

Oleh

Lutvia Zahrotul Wardaniyah

NIM 132210101017

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dwi Nurahmanto, S. Farm., M. Sc., Apt

Dosen Pembimbing Anggota : Lidya Ameliana, S. Si., Apt., M. Farm

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Komposisi Carbopol® dan Gliserin pada Sediaan Gel Piroksikam menggunakan Desain Faktorial” telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal : Selasa, 03 April 2018

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

NIP 198401242008011001

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

NIP 198004052005012005

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,

Lusia Oktora R.K.S., S. F., M. Sc., Apt

NIP 197910032003122001

Antonius N.W.P., S. Farm., M.P.H., Apt.

NIP 198309032008121001

Mengesahkan

Dekan,

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

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Komposisi Carbopol® dan Gliserin pada Sediaan Gel Piroksikam menggunakan Desain Faktorial; Lutvia Zahrotul Wardaniyah, 132210101017; 2018; 113 halaman; Fakultas Farmasi; Universitas Jember.

Piroksikam adalah turunan oksikam dengan aktivitas antiinflamasi nonsteroid (NSAID). Hal ini digunakan dalam berbagai gangguan muskuloskeletal dan sendi akut dan kronis seperti osteoarthritis, *rheumatoid arthritis* dan pada gout akut (Jabbar dan Hussein, 2013). Piroksikam menyebabkan iritasi saluran cerna. Efek samping tersebut merupakan akibat yang ditimbulkan oleh piroksikam sebagai NSAID non selektif COX (Katzung, 2002). Oleh karena itu, piroksikam dapat diberikan melalui kulit untuk menghindari efek samping di saluran cerna dan metabolisme lintas pertama (Aryani dan Santosa, 2004).

Salah satu bentuk sediaan yang diberikan secara transdermal adalah gel. Beberapa kelebihan yang dimiliki oleh sediaan gel diantaranya seperti penyebaran yang baik pada kulit, menimbulkan efek dingin, mudah dalam pencucian dengan air, serta pelepasan obat yang baik (Voight, 1995). Gel tersusun oleh beberapa komponen, salah satu komponen penting dalam pembuatan gel adalah basis gel, juga disebut sebagai *gelling agent* (Delfiyanti, 2016). Pada sistem penghantaran transdermal, obat bekerja secara efektif diawali dengan pelepasan bahan obat dari basisnya (Williams dan Barry, 2004).

Pemilihan basis gel berpengaruh pada pelepasan obat. Basis yang dipilih adalah Carbopol® yang memiliki kelebihan viskositas tinggi pada konsentrasi rendah, ketercampuran dengan banyak bahan aktif, karakteristik organoleptis yang sangat baik, dan laju pelepasan yang baik (Delfiyanti, 2016 ; Nurhakim, 2010). Kelarutan bahan aktif dapat ditingkatkan dengan metode kosolvensi. Kosolven yang digunakan adalah gliserin. Gliserin merupakan salah satu kosolven yang sering digunakan pada beberapa penelitian. Kelebihan gliserin daripada kosolven lain adalah pada sediaan

topikal, gliserin berfungsi sebagai humektan (menjaga kelembaban sediaan) dan emolien(menjaga kehilangan air dari sediaan) (Rowe *et al.*, 2009). Pengujian sediaan yang dilakukan meliputi uji organoleptis, uji pH, uji viskositas, uji daya sebar, uji homogenitas, dan uji pelepasan.

Hasil pengujian pH sediaan gel piroksikam menunjukkan hasil Fb>F1>Fab>Fa yaitu sebesar 6,21; 6,10; 5,99; 5,65. Hasil pengujian viskositas gel piroksikam menunjukkan hasil Fa>Fab>F1>Fb yaitu sebesar 244,67 dPa.s; 233,67 dPa.s; 213,67 dPa.s; 203,67 dPa.s. Hasil pengujian daya sebar gel piroksikam menunjukkan hasil Fb>F1>Fab>Fa yaitu sebesar 4,93 cm; 4,58 cm; 4,47 cm; 4,20 cm. Hasil uji pelepasan *in vitro* gel piroksikam menunjukkan hasil Fb>F1>Fab>Fa yaitu sebesar 35,080 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$; 33,950 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$; 22,380 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$; 15,800 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$. Hasil keempat uji yang didapatkan dianalisis menggunakan *Design Expert Trialversi* 10.0.1. Respon pH, viskositas dan daya sebar diatur sesuai rentang yang ditentukan yaitu untuk pH 4,5 – 6,5, untuk viskositas 50 – 250 dPa.s, dan untuk daya sebar 3 – 7 cm, sedangkan nilai fluks pelepasan diatur dengan memilih pilihan *maximize*. Formula optimum yang didapatkan adalah kombinasi Carbopol® dan gliserin dengan konsentrasi masing-masing sebesar 1% dan 30%, dengan prediksi nilai pH 6,207, viskositas 203,417, daya sebar 4,93 cm, dan fluks 35,080 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Komposisi Carbopol® dan Gliserin pada Sediaan Gel Piroksikam menggunakan Desain Faktorial”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan Pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Orang tua tercinta, Ayah Abdul Hadi dan Ibu Surtiyah yang selalu memberikan cinta, doa, dan dukungan yang tiada henti sehingga penulis tetap semangat dalam proses pengerjaan skripsi. Terimakasih telah menjadi penyokong terbaik dan sumber kekuatan penulis agar tidak menyerah dalam kesulitan;
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Lestyo Wulandari, S. Si., Apt., M. Farm., 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., Apt., M. Farm, selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran dan keikhlasan dalam membimbing, memberikan waktu serta ilmunya demi kelancaran skripsi ini;
4. Ibu Lusia Oktora R.K.S., S. F., M. Sc., Apt, selaku Dosen Penguji I dan Bapak Antonius N.W.P., S.Farm., M.P.H., Apt, selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik serta saran bermanfaat demi kesempurnaan skripsi ini;
5. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt, selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memotivasi selama masa studi;
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, kritik dan saran selama masa studi
7. Laboran Laboratorium Farmasetika dan Kimia Ibu Itus, Mbak Titin, Ibu Wayan, dan Mbak Hani atas ilmu dan bantuan selama proses penelitian skripsi;

8. Keluarga terhebat Kakak BreSilvi, Adik Brela, Mas Donie Kamajaya, keponakan Adik Muhammad Zhafran Atharizz yang selalu mendukung, memberikan semangat dalam proses pengerjaan skripsi. Terimakasih atas kasih sayang dan semangat serta doa yang tidak pernah berhenti;
9. Sahabat tersayang, Anggraeni Eka Melati yang selalu menemani, membantu kesulitan penulis, serta tidak berhenti memotivasi agar skripsi ini dapat diselesaikan. Terimakasih menjadi sahabat dan saudara seperantauan yang selalu memberikan semangat;
10. Tim Sahabat Piroks tercinta Ghaasiyah Larasati, Silvi Dwi Martha, dan Linda Hadi Lutfiah Sari yang telah menemani perjuangan dari awal hingga skripsi ini terselesaikan. Terimakasih atas waktu, air mata, dan semangat yang saling kita berikan;
11. Sahabat terkasih Almarhum Avidya Restu Ardhya Garini, Dini Octafiani, Elsa Dwi Hidayanti, Heppy Ayu Andira, Adisty Nurwildany, dan Indah Puspita Sari. Terimakasih telah berjuang bersama dalam suka dan duka;
12. Sahabat terbaik Budok Ika Dewi Soraya, Agia Eka, Hilkam, Isfan, Dian, Aan. Terimakasih atas semangat dan tawa yang menghilangkan penat.;
13. Teman seperjuangan Farmasetika Lisa, Wakika, Estu, Salikha, Friska, Dita, Rani, Timeh, Caca, Angel, Dinda, Mia Restu, Mia, Iyem, Nia, Muhim, Mega, Subeh, Deni, Elok, Atika. Terimakasih atas bantuan dan ilmu yang telah dibagi;
14. Teman kost Evhi, Sinta, Sindy, Yulyta. Terimakasih telah menemani dan saling menyemangati untuk segera lulus;
15. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terimakasih atas kerjasamanya selama ini.

Jember, 03April 2018

DAFTAR ISI

	Halaman
PERSEMBAHAN.....	ii
MOTTO	iii
PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	v
PENGESAHAN.....	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tinjauan Kulit.....	5
2.1.1 Definisi Kulit dan Fungsi Kulit	5
2.1.2 Anatomi Kulit.....	6
2.2 Tinjauan Gel.....	7
2.3 Tinjauan Penghantaran Obat Transdermal	8

2.4 Tinjauan Bahan Penelitian.....	10
2.4.1 Piroksikam.....	10
2.4.2 Carbopol®.....	11
2.4.3 Gliserin.....	12
2.4.4 TEA (Trietanolamin).....	13
2.4.5 Nipagin.....	14
2.4.6 Nipasol.....	15
2.5 Tinjauan Desain Faktorial.....	15
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	17
3.1 Rancangan Penelitian.....	17
3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	17
3.2.1 Alat.....	17
3.2.2 Bahan.....	17
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	19
3.4 Prosedur Penelitian.....	19
3.4.1 Rancangan Formula Gel Piroksikam.....	19
3.4.2 Pembuatan Gel piroksikam.....	21
3.4.3 Evaluasi Sediaan Gel Piroksikam.....	22
3.4.4 Pengujian Laju Pelepasan Gel Piroksikam <i>In Vitro</i>	25
3.4.5 Penentuan Nilai Kinetika Pelepasan.....	26
3.4.6 Penentuan Laju Pelepasan Gel Piroksikam.....	26
3.5 Analisis data.....	27
BAB 4. PEMBAHASAN.....	29
4.1 Pembuatan Sediaan Gel Piroksikam.....	29
4.2 Evaluasi Sediaan Gel Piroksikam.....	29
4.2.1 Pengujian Organoleptis Gel Piroksikam.....	29

4.2.2	Pengujian pH Gel Piroksikam	31
4.2.3	Pengujian Viskositas	32
4.2.4	Pengujian Daya Sebar.....	34
4.2.5	Pengujian Kadar Sediaan Gel.....	36
4.2.6	Uji Pelepasan Gel Piroksikam	40
4.3	Hasil Analisis Desain Faktorial dan Daerah Optimum.....	43
BAB 5.	PENUTUP.....	56
5.1	Kesimpulan.....	56
5.2	Saran	57
DAFTAR PUSTAKA.....		58
LAMPIRAN.....		63

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3. 1 Susunan <i>Level</i> Faktor berdasarkan Desain Faktorial	20
Tabel 3. 2 Rancangan Desain Faktorial	20
Tabel 3. 3 Rancangan Formula Gel Piroksikam	21
Tabel 4. 1 Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan Gel Piroksikam.....	30
Tabel 4. 2 Hasil Pengujian pH Sediaan Gel Piroksikam.....	31
Tabel 4. 3 Hasil uji <i>One-Way</i> ANOVA pH Sediaan Gel Piroksikam.....	32
Tabel 4. 4 Hasil Pengujian Viskositas Sediaan Gel Piroksikam.....	33
Tabel 4. 5 Hasil uji <i>One-Way</i> ANOVA viskositas Sediaan Gel Piroksikam	34
Tabel 4. 6 Hasil Pengujian Daya Sebar Gel Piroksikam.....	34
Tabel 4. 7 Hasil uji <i>One-Way</i> ANOVA viskositas Sediaan Gel Piroksikam	35
Tabel 4. 8 Hasil <i>%Recovery</i> Piroksikam dalam Sediaan Gel.....	39
Tabel 4. 9 Hasil Perhitungan Fluks Pelepasan Gel Piroksikam	42
Tabel 4. 10 Hasil uji <i>One-Way</i> ANOVA Fluks Sediaan Gel Piroksikam.....	43
Tabel 4. 11 Hasil Respon Keempat Formula	44
Tabel 4. 12 Nilai Efek Faktor pH.....	45
Tabel 4. 13 Nilai Efek Faktor Viskositas	48
Tabel 4. 14 Nilai Efek Faktor Daya Sebar	50
Tabel 4. 15 Nilai Efek Faktor Fluks.....	52
Tabel 4. 16 Solusi yang Ditawarkan <i>Design Expert</i>	55

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2. 1 Anatomi Kulit (Mescher, 2010)	5
Gambar 2. 2 Struktur Kimia Piroksikam (Kemenkes RI, 2014)	10
Gambar 2. 3 Struktur Kimia Carbopol®(Rowe <i>et al.</i> , 2009).....	11
Gambar 2. 4 Struktur Kimia Gliserin (Rowe <i>et al.</i> ,2009).....	12
Gambar 2. 5 Struktur Kimia Trietanolamin (Rowe <i>et al.</i> , 2009).....	13
Gambar 2. 6 Struktur Kimia Nipagin (Rowe <i>et al.</i> , 2006).....	14
Gambar 2. 7 Struktur Kimia Nipasol(Rowe <i>et al.</i> , 2006)	15
Gambar 3. 1 Skema Langkah Kerja Penelitian	18
Gambar 4. 1 Sediaan Gel Piroksikam	30
Gambar 4. 2 Kurva Serapan Piroksikam 10 ppm dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$	36
Gambar 4. 3 Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar Fosfat pH $7,4 \pm 0,05$	37
Gambar 4. 4 Kurva Pengaruh Basis terhadap Serapan Piroksikam	38
Gambar 4. 5 Hasil Uji Homogenitas secara Visual.....	40
Gambar 4. 6 Profil Pelepasan Gel Piroksikam Empat Formula.....	41
Gambar 4. 7 <i>Contour plot</i> 2D Respon pH.....	46
Gambar 4. 8 <i>Contour plot</i> 2D Respon Viskositas.....	48
Gambar 4. 9 <i>Contour plot</i> 2D Respon Daya Sebar.....	50
Gambar 4. 10 <i>Contour plot</i> 2D Respon Fluks.....	53
Gambar 4. 11 <i>Overlay Plot</i> Daerah Optimum	54

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Tabulasi Hasil Pengujian Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam.....	63
Lampiran 2. Tabulasi Hasil Serapan Piroksikam dalam Dapar Fosfat pH 7,4 ± 0,05 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	65
Lampiran 3. Tabulasi Pembuatan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05	67
Lampiran 4. Tabulasi Hasil Serapan Basis dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	70
Lampiran 5. Tabulasi Pengujian Kadar Gel Piroksikam.....	72
Lampiran 6. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam.....	75
Lampiran 7. Grafik Penentuan Nilai Fluks Pelepasan Sediaan Gel.....	88
Lampiran 8. Hasil Pengujian dengan <i>Desain Expert</i>	90
Lampiran 9. Tabulasi Hasil Uji Statistik Sediaan Gel Piroksikam	105

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Piroksikam adalah turunan oksikam dengan aktivitas antiinflamasi nonsteroid (NSAID). Hal ini digunakan dalam berbagai gangguan muskuloskeletal dan sendi akut dan kronis seperti osteoarthritis, *rheumatoid arthritis* dan pada gout akut (Jabbar & Hussein, 2013). Piroksikam menyebabkan iritasi saluran cerna. Efek samping tersebut merupakan akibat yang ditimbulkan oleh piroksikam sebagai NSAID non selektif COX (Katzung, 2002). Oleh karena itu, piroksikam dapat diberikan melalui kulit untuk menghindari efek samping di saluran cerna dan metabolisme lintas pertama (Aryani dan Santosa, 2004).

Kulit merupakan organ terbesar pada tubuh manusia. Sediaan topikal dirancang untuk penggunaannya pada kulit. Sediaan topikal dengan rute transdermal dapat meningkatkan efek terapi dan lebih aman karena penggunaannya dapat dikontrol (Rawat *et al.*, 2016). Efektivitas terapi obat yang digunakan secara topikal bergantung pada kemampuan obat berpenetrasi ke dalam kulit (Aryani dan Santosa, 2004).

Sistem penghantaran transdermal merupakan rute yang sangat potensial untuk pemberian obat yang dapat menghindari *first-pass metabolism*. Kelebihan lain dari sistem transdermal yaitu durasi aktivitas yang dapat diprediksi dan diperpanjang, meminimalkan efek samping, memperbaiki respon fisiologis dan farmakologis, menghindari fluktuasi kadar obat, dan memberi kenyamanan kepada pasien sehingga meningkatkan kepatuhan pasien (Jagannath *et al.*, 2014). Beberapa faktor yang perlu diperhatikan untuk sediaan transdermal adalah obat memiliki berat molekul < 500 Dalton, memiliki dosis harian obat ≤ 20 mg, memiliki koefisien partisi (Log P 1-3), memiliki titik lebur < 200°C dan tidak mengiritasi kulit (Thomas & Finin, 2004). Ditinjau dari persyaratan tersebut, maka piroksikam dapat diformulasikan menjadi sediaan transdermal, karena dosis pemakaian piroksikam adalah 10-20 mg sekali

sehari, memiliki berat molekul 331,4 Dalton; memiliki nilai log P sebesar 1,46; dan titik lebur sebesar 199 °C (Lacy *et al.*, 2009; Hadgraft *et al.*, 2000).

Salah satu bentuk sediaan yang diberikan transdermal adalah gel. Gel memiliki penerimaan yang lebih luas sebagai obat topikal untuk sifatnya sebagai emolien, tidak berbekas, mudah menyebar dan lebih stabil dari krim dan salep (Basha *et al.*, 2013). Beberapa kelebihan yang dimiliki oleh sediaan gel diantaranya seperti penyebaran yang baik pada kulit, menimbulkan efek dingin, mudah dalam pencucian dengan air, serta pelepasan obat yang baik (Voight, 1995).

Gel tersusun oleh beberapa komponen, salah satu komponen penting dalam pembuatan gel adalah basis gel, juga disebut sebagai *gelling agent*. Basis gel yang ideal adalah inert, aman, dan tidak bereaksi dengan bahan lain. Terdapat beberapa basis gel diantaranya *Hydroxypropyl methyl cellulose* (HPMC), *Carbopol*[®], dan *Sodium carboxy methyl cellulose* (CMC-Na). Kelebihan *Carbopol*[®] antara lain memiliki viskositas tinggi pada konsentrasi rendah, interval viskositas beragam, ketercampuran dengan banyak bahan aktif, suhu baik, dan karakteristik organoleptis yang sangat baik (Delfiyanti, 2016). *Carbopol*[®] memiliki beberapa keuntungan dibandingkan dengan basis gel lainnya diantaranya tidak membutuhkan air panas seperti HPMC untuk mengembangkannya, tekstur gel yang terbentuk tidak lengket, memiliki stabilitas fisik yang baik, dan laju pelepasan yang baik (Nurhakim, 2010).

Pada sistem penghantaran transdermal, obat bekerja secara efektif diawali dengan pelepasan bahan obat dari basisnya. Fluks obat yang melalui membran selofan tergantung pada afinitas obat, kelarutannya dalam air, dan viskositas basis (Williams & Barry, 2004). Kelarutan bahan obat berpengaruh pada jumlah obat yang lepas dari basisnya, yaitu semakin tinggi kelarutan bahan obat maka semakin tinggi pula jumlah obat yang lepas dari basis sehingga meningkatkan efektivitas dan penetrasi obat melalui kulit (William & Barry, 2004). Sehingga dibutuhkan kosolven untuk meningkatkan kelarutan. Kosolven adalah campuran dari air dan satu atau lebih pelarut yang dapat larut dalam air untuk meningkatkan suatu kelarutan. Kosolvensi

merupakan salah satu teknik yang paling sering digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu bahan obat (Vemula *et al.*, 2010). Gliserin merupakan salah satu kosolven yang sering digunakan pada beberapa penelitian. Kelebihan gliserin daripada kosolven lain adalah pada sediaan topikal, gliserin berfungsi sebagai humektan (menjaga kelembaban sediaan) dan emolien (menjaga kehilangan air dari sediaan) (Rowe *et al.*, 2009).

Penelitian ini dilakukan untuk menentukan formula optimum dari komposisi gliserin sebagai kosolven dan Carbopol® sebagai basis gel menggunakan rancangan formula desain faktorial, sehingga didapatkan laju pelepasan yang optimum dengan viskositas dan pH yang sesuai.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas maka rumusan masalah yang diperoleh adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi Carbopol® dan gliserin terhadap pH sediaan gel piroksikam?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi Carbopol® dan gliserin terhadap viskositas sediaan gel piroksikam?
3. Bagaimana pengaruh konsentrasi Carbopol® dan gliserin terhadap daya sebar sediaan gel piroksikam?
4. Bagaimana pengaruh konsentrasi Carbopol® dan gliserin terhadap laju pelepasan sediaan gel piroksikam?
5. Berapakah komposisi optimum kombinasi Carbopol® dan gliserin dalam sediaan gel piroksikam?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi Carbopol® dan gliserin terhadap pH sediaan gel piroksikam
2. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi Carbopol® dan gliserin terhadap viskositas sediaan gel piroksikam
3. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi Carbopol® dan gliserin terhadap daya sebar sediaan gel piroksikam
4. Untuk mengetahui pengaruh konsentrasi Carbopol® dan gliserin terhadap laju pelepasan sediaan gel piroksikam
5. Untuk mengetahui komposisi optimum kombinasi Carbopol® dan gliserin dalam sediaan gel piroksikam

1.4 Manfaat Penelitian

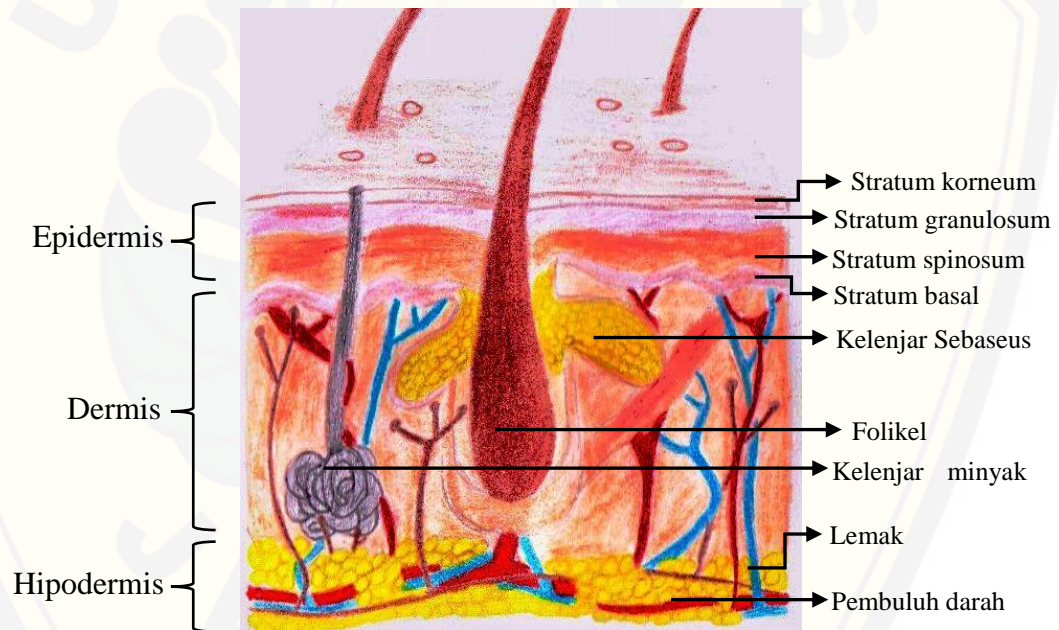
Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah formulasi gel piroksikam dengan basis Carbopol® dan kosolven gliserin serta bermanfaat untuk pengembangan formula sediaan gel piroksikam.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Kulit

2.1.1 Definisi Kulit dan Fungsi Kulit

Kulit merupakan organ terbesar pada tubuh. Bobot kulit dapat mencapai 10% bobot individu dengan luas permukaan pada orang dewasa mencapai 1,5 – 1,75 m² (Walters & Roberts, 2002). Kulit memiliki keragaman pada warna, ketebalan, bentuk kuku jari, rambut dan kelenjar antara bagian tubuh yang berbeda, namun secara keseluruhan tubuh memiliki dasar struktur yang sama (Mezei, 1994; Ghafourian *et al.*, 2010).



Gambar 2. 1 Anatomi Kulit (Mescher, 2010)

Fungsi utama dari kulit adalah sebagai pelindung dari berbagai macam gangguan dan rangsangan luar. Fungsi perlindungan meliputi perlindungan kulit dari adanya bahaya lingkungan, seperti bahan kimia, bakteri, alergen, jamur dan radiasi. Fungsi kulit dalam mempertahankan homeostasis terutama dalam hal komposisi,

regulasi panas, kontrol tekanan darah, ekskresi, dan untuk mempertahankan suhu konstan melalui kontrol termoregulatori kulit. Kulit juga sebagai sensorik utama dalam hal penginderaan dari pengaruh lingkungan seperti panas, tekanan, nyeri, alergi, dan masuknya mikroorganisme (Walters & Roberts, 2002).

2.1.2 Anatomi Kulit

Secara anatomi kulit terdiri dari banyak lapisan jaringan, tetapi pada umumnya kulit dibagi dalam tiga lapisan jaringan yaitu, epidermis, dermis, dan subkutan/hipodermis (lapisan lemak dibawah kulit) (Tranggono & Latifah, 2007).

1. Lapisan epidermis

Epidermis terdiri dari beberapa susunana lapisan yang ketebalannya berbeda-beda berdasarkan ukuran sel dan jumlah sel yang terdapat pada lapisan tersebut. Variasi ketebalan epidermis berkisar antara 0,8 mm pada telapak tangan dan 0,06 mm pada kelopak mata. Lapisan epidermis terdiri atas stratum korneum (lapisan tanduk), stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basal. Stratum korneum merupakan lapisan terluar dari kulit yang memiliki ketebalan sekitar 10 - 20 μ m dalam kondisi kering dan akan mengembang hingga beberapa kali ukuran awal ketika terjadi hidrasi. Stratum korneum bersifat fleksibel namun relatif tidak permeabel. Lapisan ini merupakan barrier utama yang harus dilalui pada proses penetrasi (Gaikwad, 2013; Tortora & Grabowski, 2006; Prausnitz & Langer, 2008).

2. Lapisan dermis

Dermis terdiri dari matriks jaringan ikat yang berisi kelenjar getah bening, pembuluh darah dan saraf sekitar 3 sampai 5 mm lapisan tebal. Di satu sisi, lapisan ini menyediakan nutrisi dan oksigen ke kulit dan di sisi lain menghilangkan racun (Rawat, 2016). Dermis berperan dalam regulasi suhu, tekanan, dan respon terhadap rasa sakit. Terhubung dengan epidermis melalui lapisan tipis kaliper. Komponen utama struktur demis ini disebut sebagai

lapisan retikuler kasar. Tebal lapisan demis yakni sekitar 0,1 – 0,5 cm dan terdiri dari 70 % serat kolagen. Lapisan dermis kaya akan pembuluh darah kaliper dan ujung saraf sensorik. Komponen struktural dari lapisan dermis yakni protein yang disebut kolagen dan elastin yang diproduksi oleh sel fibroblas. Kolagen bertanggung jawab terhadap kekuatan kulit sedangkan elastin bertanggung jawab terhadap elastisitas kulit (Walters & Roberts, 2002).

3. Subkutan atau Hipodermis

Hipodermis merupakan jaringan ikat dibawah kulit yang banyak mengandung sel-sel lemak (kurang lebih 50% dari total lemak tubuh) dan juga merupakan lapisan yang paling dalam dari kulit. Hipodermis bertindak sebagai penyekat panas, penahan guncangan, dan penyimpanan energi. Lapisan hipodermis terdiri dari beberapa sel lemak yang berkaitan interkoneksi dengan serat kolagen sebagai penghubung dengan lapisan dermis. Lapisan hipodermis terdapat sel fibroblas dan makrofag (Walters & Roberts, 2002). Subkutan atau hipodermis berfungsi sebagai tempat penyimpanan lemak. Fungsi lain dari lapisan ini yaitu membantu mengatur suhu tubuh, menyalurkan nutrisi dan memberikan perlindungan mekanik. Pada lapisan ini terdapat pembuluh darah utama dan saraf kulit (Tortora & Grabowski, 2006; Wilson & Waugh, 1996).

2.2 Tinjauan Gel

Gel merupakan sistem semipadat yang fase cairnya dibentuk dalam suatu matriks polimer (terdiri dari gom alam atau gom sintetis) dengan tingkat ikatan silang fisik tinggi. Polimer-polimer yang biasa digunakan untuk membuat gel diantaranya seperti gom alam tragakan, pektin, karagen, agar, asam alginat, serta bahan-bahan sintetis dan semisintetis seperti metilselulosa, hidroksietiliselulosa,

karboksimetilselulosa, dan Carbopol® (Lachman *et al.*, 1994). Farmakope Indonesia edisi V menyebutkan bahwa gel merupakan sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik kecil atau molekul organik besar, terpenetrasi oleh cairan. Gel memiliki kemampuan menyebar yang baik pada kulit, memberikan efek dingin pada kulit, mudah dicuci dengan air dan memiliki profilpenetrasi obat yang baik (Wardiyah, 2015).

Gel berdasarkan sifat pelarutnya dibagi menjadi tiga yaitu hidrogel, organogel dan xerogel. Hidrogel adalah salah satu makromolekul polimer hidrofilik yang mampu mengembang dalam air serta memiliki daya difusi yang tinggi. Komponen penyusun terbesar pada hidrogel adalah air. Organogel merupakan jenis gel yang sebagian besar penyusunnya adalah pelarut bukan air seperti lemak. Xerogel adalah gel padat dengan konsentrasi pelarut yang rendah, sering diperoleh dengan cara penguapan pelarut, sehingga menghasilkan kerangka gel (Agoes & Darijanto, 1993; Erizal, 2008).

Berdasarkan fasenya, gel dibagi menjadi gel fase tunggal dan gel dua fase. Gel fase tunggal merupakan makromolekul pada sediaan gel yang disebarkan ke seluruh cairan sampai tidak terlihat ada batas diantaranya, sedangkan gel dua fase merupakan gel yang terdiri dari kelompok-kelompok partikel kecil yang berbeda, sering disebut dengan magma atau susu, pada sistem ini gel dianggap sebagai dispersi koloid karena mengandung partikel-partikel dengan ukuran koloid (Ansel *et al.*, 2011).

2.3 Tinjauan Penghantaran Obat Transdermal

Kulit memiliki sifat yang permeabel terhadap senyawa kimia, namun pada kondisi tertentu kulit dapat ditembus oleh senyawa obat maupun bahan berbahaya yang dapat memberikan efek terapeutik atau toksik baik yang bekerja secara sistemik maupun lokal (Aiache, 1993). Absorpsi obat melalui kulit menggunakan prinsip

difusi pasif yaitu bergerak dari konsentrasi yang lebih tinggi ke konsentrasi yang lebih rendah (Anief, 2002).

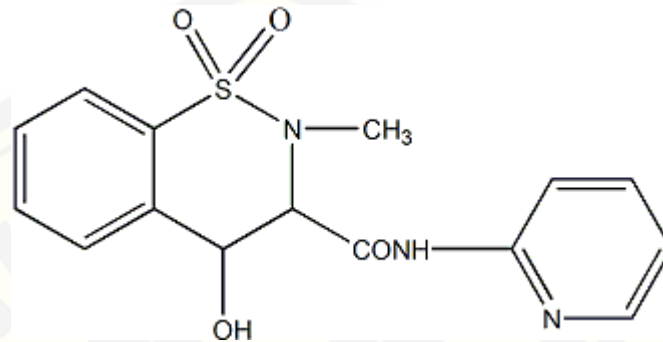
Pelepasan obat dijelaskan dengan menggunakan sistem difusi pasif. Pada proses absorpsi sediaan transdermal, obat terdisolusi dalam pembawanya, selanjutnya akan terjadi difusi obat terlarut (solut) dari pembawa ke permukaan kulit dan terpenetrasi melalui lapisan-lapisan kulit (Walters, 2002). Bila suatu obat diberikan secara transdermal maka obat akan lepas dari pembawanya, kemudian berdifusi pasif menuju ke epidermis dan dermis. Kecepatan pelepasan obat dari sediaan transdermal secara langsung bergantung pada sifat fisika kimia pembawa dan obat yang digunakan. Ketersediaan biologis obat yang digunakan bergantung kecepatan pelepasan obat dari pembawa dan permeabilitas obat melewati kulit (Roberts *et al.*, 2002).

Secara umum jalur penetrasi obat melalui kulit dibagi menjadi jalur transepidermal dan jalur transappendageal. Jalur transepidermal dibagi menjadi 2 yaitu jalur transeelular dan jalur interselular. Jalur transeelular dimana obat bergerak menembus secara langsung lapisan lipid stratum korneum dari keratinosit yang mati. Sedangkan jalur interselular, obat berpenetrasi melalui ruang diantara korneosit. Jalur interselular ini merupakan yang umum digunakan obat untuk berpermeasi (Trommer & Neubert, 2006).

Jalur transappendageal dibagi menjadi dua yaitu jalur transglandular (*transecrine*) dan transfolikular. Jalur transglandular melibatkan difusi melalui saluran keringat. Absorpsi obat tidak banyak terjadi pada jalur ini disebabkan obat akan sulit untuk berdifusi kearah dalam yang berlawanan dengan arah sekresi kelenjar. Sedangkan pada jalur transfolikular, obat berdifusi melalui lemak dalam kelenjar sebum untuk kemudian masuk ke pembuluh darah. Rute transfolikular lebih banyak digunakan dibanding dengan rute transglandular (Flynn dan Stewart, 1988).

2.4 Tinjauan Bahan Penelitian

2.4.1 Piroksikam



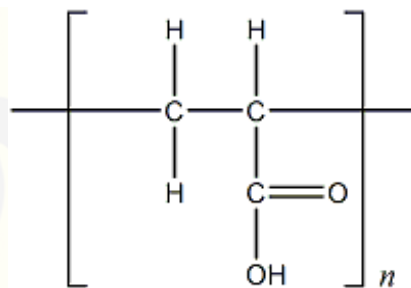
Gambar 2. 2Struktur Kimia Piroksikam (Kemenkes RI, 2014)

Piroksikam adalah turunan oksikam dengan aktivitas antiinflamasi nonsteroid(NSAID). Hal ini digunakan dalam berbagai gangguan muskuloskeletal, sendi akut dan kronis seperti osteoarthritis, *rheumatoid arthritis* dan pada gout akut (Jabbar dan Hussein, 2013). Piroksikam mempunyai rumus molekul C₁₅H₁₃N₃O₄S. Piroksikam merupakan serbuk hampir putih, coklat atau kuning terang, tidak berbau, sangat sukar larut dalam air, asam encer dan sebagian besar pelarut organik, sukar larut dalam etanol dan larutan alkali yang mengandung air (Kemenkes RI, 2014). Senyawa ini memiliki titik leleh 198 hingga 200°C dengan pKa 6,3 dan log P (oktanol/air) 3,1 (Moffat, *et.al.*, 2004).

Turunan ini termasuk golongan asam enolat dan mempunyai aktivitas antiinflamasi, antirematik, antipiretik dan analgesik. Substitusi gugus metil pada posisi dua menghasilkan aktivitas antiinflamasi yang optimal. Piroksikam digunakan untuk pengobatan rematik, arthritis, gout akut, spondolitis ankilosa dan menghilangkan nyeri (Purwanto & Susilowati, 2000). Piroksikam sebagai analgesik memiliki efek lebih poten dibandingkan dengan aspirin, fenoprofen, ibuprofen, naproxen maupun *phenylbutazone* (Brogden, *et al.*, 1984). Piroksikam dengan dosis

cukup kecil mempunyai masa kerja yang panjang sehingga memungkinkan pemberian dosis satu kali per hari, tetapi di samping keuntungan tersebut, piroksikam juga menyebabkan iritasi saluran cerna yang cukup besar. Efek samping tersebut merupakan akibat yang ditimbulkan oleh piroksikam sebagai NSAID non selektif COX (Katzung, 2002).

2.4.2 Carbopol[®]



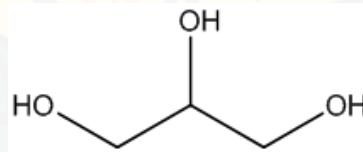
Gambar 2. 3 Struktur Kimia Carbopol[®] (Rowe *et al.*, 2009)

Carbopol[®] atau polimer asam akrilat atau asam poliakrilat atau karbomer, merupakan polimer asam akrilat larut dengan bobot molekul tinggi berikatan saling silang dengan alil sukrosa atau eter alil dari pantaeritol (Ansel *et al.*, 1999). Carbopol[®] berupa serbuk berwarna putih, ringan bersifat asam, higroskopis dengan sedikit bau khas. Carbopol[®] larut dalam air dan setelah dinetralkan Carbopol[®] dapat larut dalam etanol 95 % dan gliserin. Carbopol[®] merupakan bahan yang higroskopis namun stabil, paparan suhu berlebih dapat menyebabkan perubahan warna dan menurunkan stabilitas sediaan yang mengandung Carbopol[®]. Carbopol[®] digunakan secara luas pada sediaan farmasi non parenteral, khususnya pada sediaan semipadat dan larutan transdermal (Rowe *et al.*, 2009). Pada keadaan kering, struktur Carbopol[®] merupakan molekul rapat berbentuk lilitan. Ketika didispersikan dalam air, molekul Carbopol[®] akan mengalami proses hidrasi dan sebagian terurai yang bersifat asam. Pembentukan gel yang sempurna terjadi dengan adanya proses

perubahan asam menjadi garam menggunakan zat pembasa, seperti trietanolamin (Walters, 2002).

Carbopol[®] umumnya digunakan sebagai agen pensuspensi dan agen peningkat viskositas pada sediaan-sediaan farmasi seperti krim, gel dan salep yang digunakan pada mata, rektal, dan sediaan transdermal lainnya. Carbopol[®] dapat membentuk konsistensi gel yang baik ketika digunakan pada konsentrasi 0,5 % - 2 % (Rowe *et al.*, 2009). Carbopol[®] sebagai *gelling agent* dapat membuat sediaan gel secara fisik terlihat jernih dan memiliki viskositas tinggi. Pelepasan akan menurun seiring dengan peningkatan konsentrasi Carbopol[®], karena semakin tinggi konsentrasi Carbopol[®] maka viskositas sediaan akan semakin meningkat. Penggunaan Carbopol[®] pada konsentrasi rendah mampu memberikan viskositas yang tinggi (Ansel *et al.*, 2011).

2.4.3 Gliserin



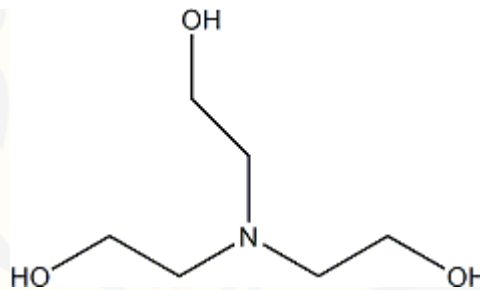
Gambar 2. 4 Struktur Kimia Gliserin (Rowe *et al.*, 2009)

Gliserin merupakan cairan higroskopis kental, tidak berwarna, tidak berbau, bening. Gliserin dapat bercampur dalam air, etanol 95%, dan praktis tidak larut dalam kloroform, eter dan minyak lemak (Rowe *et al.*, 2009). Gliserin merupakan salah satu kosolven yang umum digunakan. Gliserin dapat memberikan efek meningkatkan penetrasi obat pada konsentrasi 5% sampai 20%. Efek peningkat penetrasi yang dimiliki gliserin berkaitan dengan sifatnya sebagai humektan. Umumnya gliserin tidak digunakan sebagai peningkat penetrasi walaupun secara

klinis dinilai aman. Aktivitas gliserin sebagai *penetration enhancer* akan mengalami peningkatan secara bertahap seiring dengan bertambahnya konsentrasi sampai akhirnya akan mencapai *plataeu* (Rasool *et al.*, 2010; Nakashima *et al.*, 1996).

Pada beberapa penelitian, gliserin digunakan sebagai humektan, yaitu bahan yang dapat mengikat air di sediaan agar tidak menguap, menstabilkan sediaan dan melembabkan kulit (Hendradi *et al.*, 2013). Gliserin juga memiliki kemampuan sebagai emolien yang tidak dimiliki oleh kosolven lain, yaitu dapat memberikan efek melembutkan kulit (Suryani *et al.*, 2014).

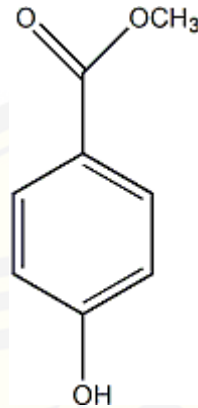
2.4.4 TEA (Trietanolamin)



Gambar 2. 5 Struktur Kimia Trietanolamin (Rowe *et al.*, 2009)

Trietanolamin atau TEA berbentuk cairan kental, higroskopis, memiliki bau amoniak ringan, jernih, tidak berwarna sampai kuning pucat. TEA sendiri terdiri dari campuran basa 2,2',2''-nitrilotrietanol, 2,2'-iminobisetanol (dietanolamin) dan sejumlah kecil 2-aminoetanol (monoetanolamin). TEA secara luas digunakan sebagai *alkalizing agent* dan *emulsifying agent*, dimana pada formulasi sediaan topikal banyak digunakan sebagai agen pembasa yang dapat menstabilkan pH dan TEA dapat membentuk emulsi sehingga juga digunakan sebagai zat pembawa dan zat pengemulsi (Rowe *et al.*, 2009). Trietanolamin akan bereaksi dengan asam mineral membentuk garam kristal dan ester dengan adanya asam lemak tinggi. Fungsi dari trietanolamin adalah sebagai pembantu Carbopol[®] untuk membentuk massa gel (Rowe *et al.*, 2006).

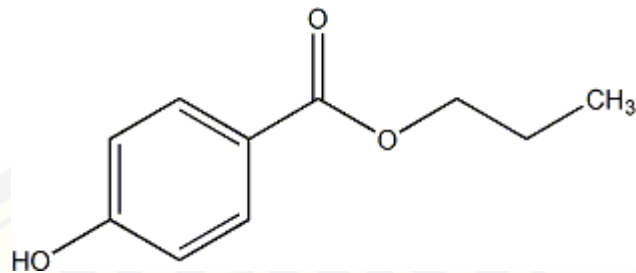
2.4.5 Nipagin



Gambar 2. 6 Struktur Kimia Nipagin (Rowe *et al.*, 2006)

Metil paraben ($C_8H_8O_3$) atau Nipagin berbentuk kristal tak berwarna atau bubuk kristal putih. Zat ini tidak berbau atau hampir tidak berbau. Metil paraben banyak digunakan sebagai pengawet antimikroba dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi sediaan farmasi. Metil paraben dapat digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan paraben lain atau dengan zat antimikroba lainnya. Metil paraben merupakan paraben yang paling aktif. Aktivitas antimikroba meningkat dengan meningkatnya panjang rantai alkil. Aktivitas zat dapat diperbaiki dengan menggunakan kombinasi paraben yang memiliki efek sinergis terjadi. Kombinasi yang sering digunakan adalah dengan metil-, etil-, propil-, dan butil paraben. Aktivitas metil paraben juga dapat ditingkatkan dengan penambahan eksipien lain seperti: gliserin (2-5%), feniletanol, dan asam edetat (Rowe *et al.*, 2009).

2.4.6 Nipasol



Gambar 2. 7 Struktur Kimia Nipasol (Rowe *et al.*, 2006)

Propil paraben ($C_{10}H_{12}O_3$) atau nipasol berbentuk bubuk putih, kristal, tidak berbau, dan tidak berasa. Propil paraben banyak digunakan sebagai pengawet antimikroba dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi sediaan farmasi. Propil paraben menunjukkan aktivitas antimikroba antara pH 4-8. Efikasi pengawet menurun dengan meningkatnya pH karena pembentukan anion fenolat. Paraben lebih aktif terhadap ragi dan jamur daripada terhadap bakteri. Mereka juga lebih aktif terhadap gram-positif dibandingkan terhadap bakteri gram-negatif (Rowe *et al.*, 2009). Nipasol dapat digunakan sebagai pengawet pada berbagai jenis sediaan, untuk sediaan topikal nipasol digunakan pada konsentrasi 0,01 – 6% (Rowe *et al.*, 2006).

2.5 Tinjauan Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan metode rasional yang digunakan untuk menyimpulkan dan mengevaluasi secara objektif efek dari besaran yang berpengaruh terhadap kualitas produk sehingga dapat dilakukan percobaan untuk mengoptimalkan respon yang diinginkan. Kelebihan dari metode ini yaitu dapat menghemat waktu maupun biaya dan dapat mengetahui ada tidaknya interaksi dari dua atau lebih faktor yang digunakan, serta mengetahui faktor yang lebih penting. Kekurangannya yaitu

semakin banyak jumlah faktor yang diteliti maka akan meningkatkan perlakuan kombinasi sehingga ukuran percobaan akan semakin besar dan ketelitian semakin berkurang serta perhitungan yang dilakukan akan lebih rumit (Voight, 1995).

Persamaan umum desain faktorial dengan menggunakan 2 faktor adalah sebagai berikut :

$$Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$$

Keterangan :

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

X_A = faktor A

X_B = faktor B

b_0, b_1, b_2, b_{12} = koefisien dapat dihitung dari percobaan

Persamaan tersebut dibuat untuk setiap parameter yang digunakan. Sehingga, dari persamaan tersebut akan didapatkan komposisi optimum dari kedua faktor dengan menggabungkan *contour plot* yang didapat menjadi *contour plot super imposed*.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratoris dengan variabel bebas adalah konsentrasi Carbopol[®] dan gliserin, variabel terikatnya adalah pH, viskositas, daya sebar dan fluks pelepasan piroksikam melalui membran selofan. Dalam penelitian ini tahap yang dilakukan adalah: 1) Perancangan formula; 2) Pembuatan gel piroksikam; 3) Pengamatan dan pengujian sifat fisika dan kimia gel (organoleptis, viskositas, daya sebar, pH, dan pengujian homogenitas sediaan gel piroksikam); 4) Pengujian pelepasan piroksikam menggunakan alat uji disolusi; 5) Analisis data.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

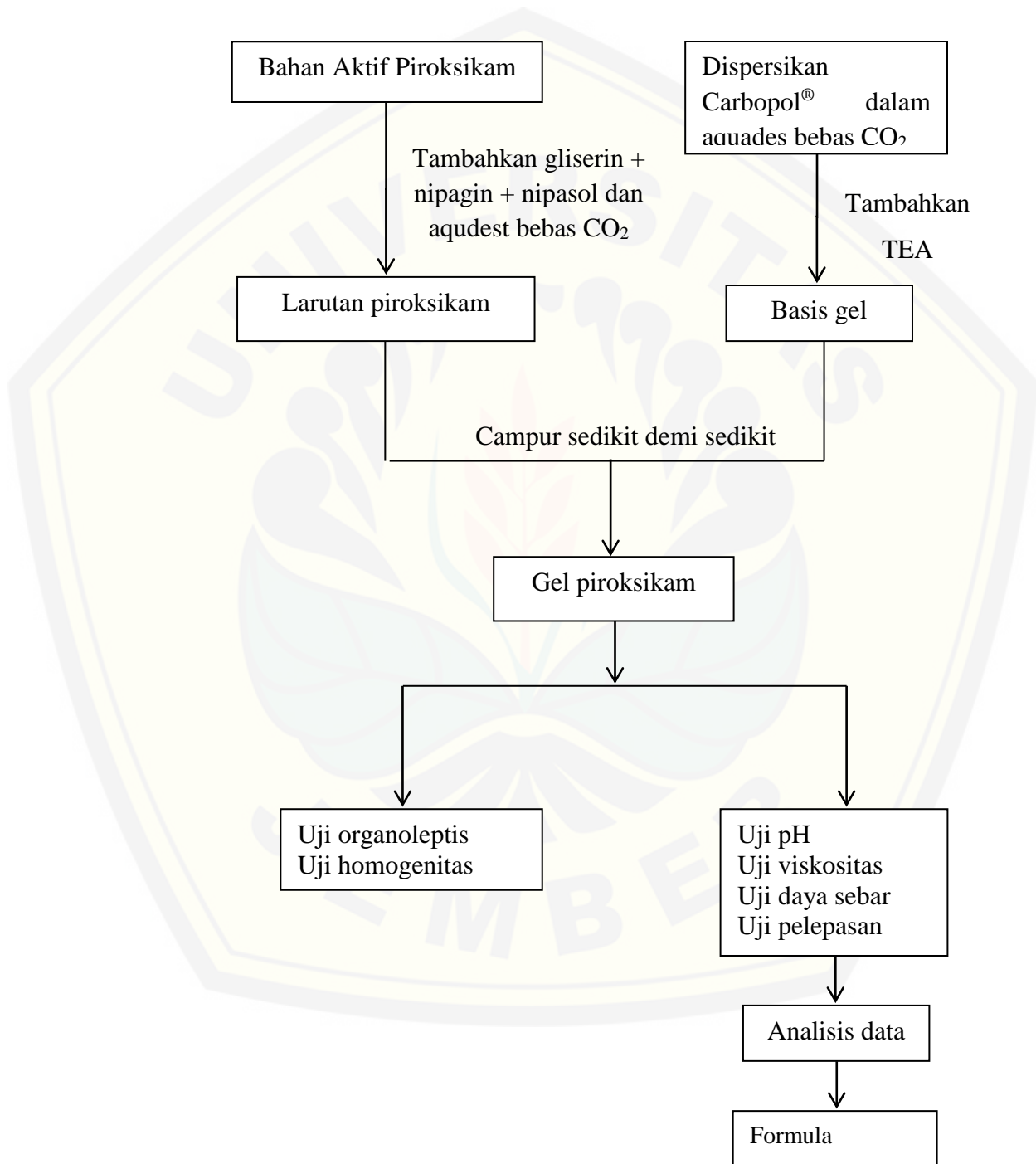
3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik (Centarus Scale), mortir, stamper, alat uji disolusi tipe dayung (Pharmeq), *viskotester* (*Viscometer Rion VT 04*), pH meter (Elmetron), alat penguji daya sebar (Ekstensometer), spektrofotometer UV-Vis (Genesys10S UV-Vis), *ultrasonic cleaner* (*Elmasonic E 30 H*), alat-alat gelas, dan *Software Design Expert trial version*.

3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain Piroksikam (PT. First Medipharma), Carbopol[®]940 (PT. Lawsim Zecha), Gliserin (PT. Brataco Chemika), Trietanolamin (PT. Tristarchem), Kalium Klorida (KCl) (PT. Brataco Chemika), Kalium Fosfat Dibasik (KH₂PO₄) (PT. Brataco Chemika), Natrium Fosfat Dibasik (Na₂HPO₄) (PT. Brataco Chemika), Natrium Klorida (PT. Brataco

Chemika), Nipagin (PT. Brataco Chemika), Nipasol (PT. Brataco Chemika), dan Aquades.



Gambar 3. 1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, pada bulan April 2017 – selesai.

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Rancangan Formula Gel Piroksikam

Pada penelitian ini digunakan desain faktorial 2^2 untuk mengetahui serta mengevaluasi kombinasi optimal dari konsentrasi Carbopol[®] sebagai *gelling agent* dan gliserin sebagai kosolven. Variabel bebas berupa jumlah Carbopol[®] dan gliserin, sedangkan variabel tergantungnya adalah pH (Y_1), viskositas sediaan gel (Y_2), daya sebar (Y_3) dan nilai fluks pelepasan (Y_4)

Formula yang dibuat sesuai dengan desain faktorial memiliki dua faktor yaitu Carbopol[®] sebagai faktor A dan gliserin sebagai faktor B. Kedua faktor ini ditentukan interaksinya dari *level* tinggi (+) dan *level* rendah (-) pada setiap faktor. *Level* rendah gliserin ditentukan berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sasutjarit *et al.* (2005) dan *level* tinggi berdasarkan *Handbook of Pharmaceutical Excipients* mengenai konsentrasi gliserin yang dapat digunakan. Konsentrasi *level* tinggi yang digunakan yaitu 30%, sedangkan untuk penentuan *level* rendah digunakan gliserin dengan konsentrasi 10%. Carbopol[®] yang digunakan pada penelitian sebesar 1% dan 1,5% dimana pada konsentrasi 1,5% gel memiliki viskositas tertinggi (Arellano, *et al.*, 1998). Dari percobaan tersebut dilakukan orientasi dan dapat ditetapkan *level* terendah (-) dan *level* tertinggi (+) untuk masing-masing faktor. Susunan *level* faktor berdasarkan desain faktorial dapat dilihat pada tabel 3.1.

Tabel 3. 1 Susunan *Level* Faktor berdasarkan Desain Faktorial

Faktor	<i>Level</i>	
	(-) Rendah	(+) Tinggi
Carbopol®	1%	1,5%
Gliserin	10 %	30%

Level maksimum desain faktorial bernotasi (+1) dan *level* minimum bernotasi (-1). Penelitian akan dilakukan dengan menggunakan empat rancangan formula sesuai dengan desain faktorial 2^2 . Rancangan desain faktorial dapat dilihat pada Tabel 3.2. dan rancangan formula gel piroksikam dapat dilihat pada tabel 3.3.

Tabel 3. 2 Rancangan Desain Faktorial

Percobaan	Faktor	
	X_A	X_B
(1)	-1	-1
(a)	+1	-1
(b)	-1	+1
(ab)	+1	+1

Tabel 3. 3 Rancangan Formula Gel Piroksikam

Bahan	Fungsi	(1)(%)	a (%)	b (%)	ab (%)
Piroksikam	Bahan aktif	1	1	1	1
Carbopol®	<i>Gelling agent</i>	1	1,5	1	1,5
Gliserin	Kosolven	10	10	30	30
Trietanolamin (TEA)	<i>Alkalizing agent</i>	1	1	1	1
Nipagin	Pengawet	0,2	0,2	0,2	0,2
Nipasol	Pengawet	0,05	0,05	0,05	0,05
Aquadesilata bebas CO₂	Pelarut	sampai	sampai	sampai	sampai
		100	100	100	100

3.4.2 Pembuatan Gel piroksikam

1. Pembuatan Basis Gel

Pada penelitian ini digunakan Carbopol® sebagai basis gel yang dikembangkan kedalam 30 mL aquades bebas CO₂ ditambahkan TEA dan diaduk hingga terbentuk basis gel dengan warna bening.

2. Pembuatan Larutan Piroksikam

Timbang piroksikam sesuai tabel formula, kemudian ditambahkan gliserin, nipagin 0,2 gram dan nipasol 0,05 gram. Selanjutnya diaduk hingga homogen dan di *ultrasonic* selama 30 menit.

3. Pencampuran Larutan Piroksikam ke dalam basis gel

Larutan piroksikam dimasukkan perlahan kedalam basis, aduk hingga homogen. Selanjutnya tambahkan sisa aquades bebas CO₂ dan diaduk hingga homogen.

3.4.3 Evaluasi Sediaan Gel Piroksikam

Dilakukan pengujian pada sediaan gel yang telah dibuat diantaranya uji organoleptis, uji viskositas, uji pH, uji daya sebar, uji homogenitas, dan uji pelepasan gel piroksikam.

1. Pengamatan organoleptis

Pengamatan organoleptis meliputi bentuk, warna dan bau gel yang dihasilkan. Pengamatan dilakukan secara visual. Bentuk sediaan yang memenuhi syarat adalah berupa gel, berwarna jernih dan bau tidak menyengat.

2. Pengujian pH

Pengujian pH dilakukan dengan cara menimbang 1 gram sampel formula gel kemudian ditambahkan 10 mL aquades bebas CO₂ dalam *beaker glass*. Selanjutnya diuji menggunakan pH meter digital (Mario *et al.*, 2005). Persyaratan pH yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5 – 6,5 (Tranggono & Latifah, 2007).

3. Pengujian Viskositas

Dilakukan pengujian viskositas dengan alat *Viscotester* VT-04 pada suhu ruang. 50gram gel piroksikam ditimbang dan dimasukkan ke dalam *beaker glass*. Viskotester dikaitkan pada statif dan spindel dipasang, selanjutnya ujung spindel dicelupkan ke dalam sampel. Nyalakan *power switch*, spindel mulai berputar dan jarum indikator viskositas bergerak ke kanan secara berkala sehingga nilai viskositas dapat dibaca dari skala pada rotor. Rentang viskositas sediaan semipadat adalah 50.0 – 1000 dPa.s, dengan viskositas maksimal yang diinginkan adalah 250.0 dPa.s.

4. Pengujian Daya Sebar

Sebanyak 1 gram sampel gel diletakkan pada pusat antara dua lempeng gelas kaca bulat. Ditambahkan beban seberat 5 gram pada bagian atas lempeng selama 1 menit. Kemudian diamati diameter sebaran sampel. Pengamatan dilakukan terus-menerus hingga diperoleh diameter yang konstan untuk melihat pengaruh beban terhadap perubahan diameter sebar gel. Diameter permukaan penyebaran yang dihasilkan dengan naiknya pembebanan menggambarkan karakteristik daya sebar (Garg *et al.*, 2002). Rentang diameter daya sebar yang diinginkan 3-7 cm (Erawati *et al.*, 2005).

5. Penetapan Kadar Sediaan Gel

a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Piroksikam

Dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum piroksikam, ditimbang $\pm 25,0$ mg piroksikam, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambah dengan metanol dan HCl dengan perbandingan (5 : 1) (Kemenkes RI, 2014), setelah larut kemudian ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ hingga tanda batas. Selanjutnya pipet 1,0 mL, masukkan ke dalam labu ukur 25 mL dan ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ hingga tanda batas hingga didapatkan konsentrasi 10 ppm. Diamati serapan piroksikam dengan konsentrasi 10 ppm tersebut dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada rentang panjang gelombang 200 - 400 nm. Selanjutnya ditentukan panjang gelombang maksimumnya. Panjang gelombang maksimum piroksikam yang diinginkan sesuai dengan literatur adalah 353 nm (Aryani & Santosa, 2004).

b. Pembuatan Kurva Baku Piroksikam

Dibuat dua larutan baku induk piroksikam dengan menimbang 10,0 mg untuk mendapatkan konsentrasi 100 ppm dan 20,0 mg untuk mendapatkan konsentrasi 200 ppm yang selanjutnya ditambahkan metanol dan HCl dengan

perbandingan 5 : 1, lalu dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ hingga tanda batas pada labu ukur 100 mL. Dari kedua larutan induk tersebut dilakukan pengenceran hingga didapat satu seri larutan baku dengan konsentrasi 4 ppm, 6 ppm, 10 ppm, 12 ppm, dan 16 ppm. Masing-masing larutan baku kemudian ditentukan absorbansinya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan, kemudian dibuat kurva baku dari hasil pengukuran tersebut.

c. Pemeriksaan Pengaruh Basis terhadap Serapan Piroksikam dalam Gel

Ditimbang sebanyak 25 mg gel yang mengandung piroksikam dan tanpa piroksikam, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL dan di tambahkan larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ hingga tanda batas. Kedua larutan tersebut kemudian diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan.

d. Pengujian Homogenitas Piroksikam dalam Sediaan Gel

Uji homogenitas secara visual dilakukan dengan cara mengoleskan 0,1 gram sediaan pada kaca transparan, kemudian diamati apakah terdapat bagian yang tidak tercampurkan dengan baik (Charter, 1997).

Uji homogenitas juga dilakukan dengan cara gel ditimbang hingga mengandung 10 ppm piroksikam, kemudian ditambahkan metanol dan HCl dengan perbandingan 5 : 1 lalu dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ hingga tanda batas pada labu ukur 100 mL. Diamati absorbansinya spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang yang telah ditentukan, replikasi dilakukan sebanyak 5 kali, kemudian dihitung % *Recovery* dan koefisien variasi (*CV*). % *Recovery* yang diharapkan sebesar 90% - 110% (USP, 2009).

3.4.4 Pengujian Laju Pelepasan Gel Piroksikam *In Vitro*

1. Preparasi membran selofan

Membran selofan dipotong sesuai ukuran yang digunakan ± 3 cm. Membran selofan dibersihkan lalu direndam dalam aquades sekitar 24 jam, setelah itu membran selofan siap digunakan untuk uji pelepasan.

2. Persiapan Alat Uji Disolusi

Uji pelepasan sediaan gel piroksikam dilakukan secara *in vitro* dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung yang dilengkapi dengan sel difusi. Alat uji disolusi diisi dengan menggunakan 500 mL larutan dapat fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ dan suhu diatur pada $37 \pm 0,5$ °C.

3. Persiapan Sel Difusi

Cakram diisi dengan gel hingga penuh, membran selofan diletakkan di atas sediaan gel lalu dipasang karet hitam di atas membran supaya melekat dengan cakram bawah yang telah berisi gel piroksikam. Cakram atas dan bawah digabungkan dengan baut. Pastikan cakram terpasang dengan benar dan tidak ada kebocoran.

4. Uji Pelepasan In Vitro Gel Piroksikam

Cakram dimasukkan ke dalam chamber alat disolusi dayung dengan jarak antar cakram dan ujung *paddle* ± 2 cm. Suhu diatur $37 \pm 0,5$ °C dan kecepatan putar *paddle* diatur 50 rpm. Tekan tombol start untuk memulai pengoperasian alat. Sampel dari kompartemen reseptor diambil pada menit ke- 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 dan 480. Sampel diambil 5 mL dan setelah pengambilan setiap 5 mL sampel dilakukan penambahan larutan dapat fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ yang baru sebanyak 5 mL. Sampel yang selanjutnya

dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum terpilih.

3.4.5 Penentuan Nilai Kinetika Pelepasan

Kinetika pelepasan obat dianalisis dengan menggunakan persamaan kinetika orde nol, orde satu, model Higuchi, dan model Korsmeyer's Peppas. Dibuat persamaan garis lurus untuk setiap model kinetika, dengan cara :

1. Kinetika orde nol diperoleh dari plot persentase jumlah obat yang terlepas sebagai fungsi waktu.
2. Kinetika pelepasan orde satu diperoleh dari plot \ln persentase jumlah obat yang terlepas sebagai fungsi waktu.
3. Kinetika pelepasan model Higuchi diperoleh dari plot persentase jumlah obat yang terlepas sebagai fungsi akar waktu.
4. Kinetika pelepasan model Korsmeyer's Peppas diperoleh dari plot \ln persentase jumlah obat yang terlepas 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).

3.4.6 Penentuan Laju Pelepasan Gel Piroksikam

Hasil pengambilan sample tiap interval waktu dianalisis absorbansinya dengan menggunakan metode spektrofotometri pada panjang gelombang maksimum terpilih. Laju pelepasan piroksikam dapat diketahui dengan membuat kurva hubungan antara Q (jumlah obat yang lepas persatuan luas) dan \sqrt{t} (waktu)^{1/2}. *Slope* dari persamaan yang diperoleh merupakan fluks pelepasan yang menunjukkan banyaknya obat yang terlepas tiap satuan luas pada waktu tertentu (Handayani, 2012). Berdasarkan beberapa penelitian, laju pelepasan menggunakan model Higuchi dengan persamaan:

$$\frac{Q_t}{Q_0} = k \cdot t^{1/2} \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan :

Q_t / Q_0 : Fraksi obat yang terlepas pada waktu t

k : Konstanta pelepasan obat

$t^{1/2}$: waktu obat terlepas

Kurva profil pelepasan yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan waktu yang dibutuhkan hingga pelepasan obat mencapai kondisi tunak (*steady state*). Kondisi tunak adalah kondisi di mana membran berada dalam keadaan jenuh atau proses difusi sudah berjalan konstan, kondisi tersebut ditunjukkan dengan konsentrasi piroksikam yang tertransport selalu tetap terhadap waktu (Handayani, 2012).

3.5 Analisis data

Nilai dari masing-masing respon yang didapatkan dari hasil pengujian digunakan untuk melengkapi persamaan $Y = b_0 + b_1 X_A + b_2 X_b + b_{12} X_a X_b$ sehingga diperoleh hubungan antara faktor (konsentrasi Carbopol[®] dan konsentrasi gliserin) dengan respon dimana profil pelepasan terbaik akan ditunjukkan dengan nilai fluks tertinggi dan masuk dalam rentang pH (4,5 – 6,5), viskositas yang diinginkan (50 - 250 dPa.s), dan daya sebar (3-7 cm). Persamaan tersebut dapat digunakan untuk menghitung nilai koefisien b_0 , b_1 , b_2 , dan b_{12} .

Hasil dari perhitungan dapat dibuat *contour plot* desain faktorial dengan menggunakan *software Design Expert Trialversi 10.0.1*. *Contour plot* meliputi pH, viskositas gel piroksikam, daya sebar gel piroksikam, dan fluks pelepasan sehingga diketahui efek kombinasi faktor terhadap respon. *Contour plot* dari masing-masing respon digabungkan menjadi *contour plot super imposed* untuk mengetahui komposisi optimum dari Carbopol[®] dan gliserin terhadap pH, viskositas, daya sebar, dan fluks pelepasan. Hasil data pengujian juga diolah menggunakan program IBM

SPSS *Statistic* 21 untuk melihat normalitas dari data yang dihasilkan. Data dapat dikatakan normal jika nilai $p > 0,05$. Jika data yang didapatkan normal, maka dilanjutkan dengan uji *One-Way* ANOVA. Dari pengujian ANOVA didapatkan nilai homogenitas dan nilai uji *Least Significantly Difference* (LSD) untuk mengetahui perbedaan signifikan dari tiap formula.



BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

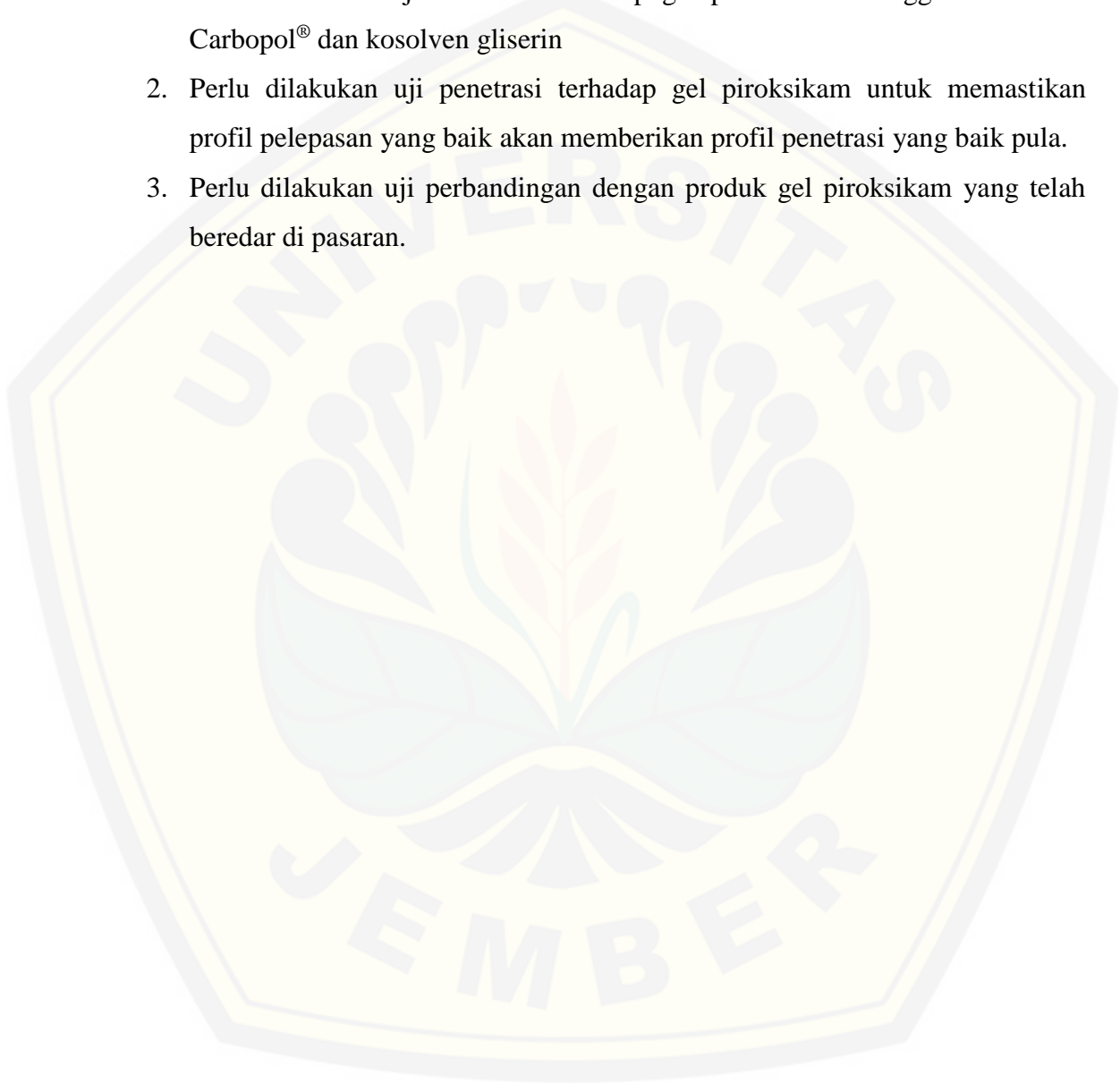
Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Carbopol[®] dapat menurunkan pH sediaan gel piroksikam secara signifikan, sedangkan gliserin dan interaksi kedua bahan dapat meningkatkan pH sediaan gel piroksikam secara signifikan
2. Carbopol[®] dapat meningkatkan viskositas sediaan gel piroksikam secara signifikan, gliserin dapat menurunkan viskositas sediaan gel piroksikam secara signifikan, dan interaksi kedua bahan dapat menurunkan viskositas sediaan gel piroksikam secara tidak signifikan.
3. Carbopol[®] dan interaksinya dapat menurunkan daya sebar sediaan gel piroksikam secara signifikan, sedangkan gliserin dapat meningkatkan daya sebar sediaan gel piroksikam secara signifikan
4. Carbopol[®] dapat menurunkan fluks pelepasan sediaan gel piroksikam secara signifikan sedangkan gliserin dan interaksi keduanya dapat meningkatkan fluks pelepasan sediaan gel piroksikam secara signifikan
5. Kombinasi optimum Carbopol[®] dan gliserin untuk menghasilkan sediaan dengan pH, viskositas dan daya sebar sesuai rentang serta memiliki fluks tertinggi yaitu Carbopol[®] 1% dan gliserin 30%, dengan prediksi nilai pH 6,207, viskositas 203,417 dPa.s, daya sebar 4,930 cm dan fluks 35,080 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian ini dapat disarankan :

1. Perlu dilakukan uji stabilitas terhadap gel piroksikam menggunakan basis Carbopol® dan kosolven gliserin
2. Perlu dilakukan uji penetrasi terhadap gel piroksikam untuk memastikan profil pelepasan yang baik akan memberikan profil penetrasi yang baik pula.
3. Perlu dilakukan uji perbandingan dengan produk gel piroksikam yang telah beredar di pasaran.



DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. dan Darijanto S.T.1993. *Teknologi Farmasi Likuida Dan Semi Solida*. Bandung: Pusat Antar Universitas Bidang Ilmu Hayati ITB.
- Aiache, J.M. 1993. *Farmasetika 2 Biofarmasi*. Edisi ke-2. Penerjemah: Dr. Widji Soeratri. Surabaya: Penerbit Airlangga University Press.
- Anggraeni, Y., E. Hendradi, T. Purwanti. 2012. Karakteristik Sediaan dan Pelepasan Natrium Diklofenak dalam Sistem Niosom dengan Basis Gel Carbomer 940. *PharmaScientia*. Vol. 1 (1): 1-10.
- Anief, M. 2002. *Formulasi Obat Topikal Dengan Dasar Penyakit Kulit*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Ansel, H.C., Allen, L.V. & Popovich, N.G.1999. *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery System, 7th ed*. Lippincot Williams and Wilkins. USA.
- Ansel, H. C., Allen, L. V. & Popovich, N. G. 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems Ninth Edition*. Philadelphia: Lippincot Williams dan Wilkins.
- Arellano, A., C.Santoyo, C. Martin, P.Ygartua. 1998. Influence of Propylene glycol and Isopropyl Myristate on the in Vitro Percutaneous Penetration of Diclofenac Sodium from Carbopol Gels.*Eur. J. Pharm Sci*.Vol. 7: 129-135.
- Aryani, N. L. D. & Santosa, H. 2004. Pengaruh Sifat Fisikokimia Piroksikam: Kelarutan dalam Dapar Fosfat dan Log P Oktanol-Dapar Fosfat. *Artocarpus*. Vol. 4(2) : 82 - 88.
- Barreiro, R. I., L. C. Alvarez, dan A. Concheiro, A. 2003. Poli(acrylic acid) Microgels (Carbopol 934)/Surfactant Interactions in Aqueous Media Part I: Nonionic Surfactants. *Int. J. Pharm.* 258 (165-177)
- Basha, S. A., S. A. Khalid, S. Duraivel, D. Bhowmik, K. P. S. Kumar. 2013. Recent trends in usage of polymers in the formulation of dermatological gels. *Ind. J. Res. Pharm. Bio* Vol. 1(2) : 161 – 168.
- Brogden, R. N., R. C. Heel, T. M. Speight, G. S. Avery. 1984. Piroxicam : A Reappraisal of its Pharmacology and Therapeutic Efficacy. *Drugs*. Vol. 28 : 292 – 323.

- Delfiyanti, F. 2016. Identifikasi Pengaruh Sterilisasi Uap dan Sterilisasi Radiasi terhadap Sifat Reologi Polimer (Karbopol, Na CMC, Natrium Alginat, Tragakan, Xanthan Gum). Jakarta : Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. *Skripsi*.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia..
- Erawati, T., N. Rosita., W. Hendropasetyo, dan D. R. Juwita. 2005. Pengaruh Jenis Basis Gel dan Penambahan NaCl (0,5%b/b) terhadap Intensitas Echo Gelombang Ultrasonik Sediaan Gel Untuk Pemeriksaan USG (Acoustic Coupling Agent). *Majalah Farmasi Airlangga*. Vol. 5 No.2.
- Erizal. 2008. Pengaruh Pembalut Hidrogel Kopolimer Polivinilpirrolidon (PVP)-K - Karaginan Hasil Iradiasi dan Waktu Penyembuhan pada Reduksi Diameter Luka Bakar Tikus Putih Wistar. *Indo. J. Chem.*, Vol. 8 (2): 271-278.
- Flynn, G.L., & B.Stewart. 1988. Percutaneous Drug Penetration: Choosing Candidates for Transdermal Development. *Drug. Dev.Res*. Vol. 13: 169-185.
- Gaikwad, Archana K. 2013. Transdermal drug delivery system: Formulation aspects and evaluation. *Comp. J. Pharm. Sci*, Vol. 1(1): 1 – 10.
- Garg, A., D. Aggrawal, S. Garg, A.K.Sigla. 2002. Spreading of Semisolid Formulation: An Update. *J. Pharm. Technol*. 84 – 105.
- Ghafourian, T., Samaras, E.G., Brooks, J.D., Riviere, J.E. 2010. Validated models for predicting skin penetration from different vehicles. *Eur. J. Pharm. Sci*. Vol. 41: 612-616.
- Handayani, S.A., Purwanti, T., Erawati, T. 2012. Pelepasan Na-Diklofenak Sistem Niosom Span-20-Kolesterol dalam Basis Gel HPMC. *Pharmaciana*, Vol. 1 (2): 21-28
- Hadgraft, J., J. Du Plessis, dan C. Goosen. 2000. The selection of non-steroidal antiinflammatory agents for dermal delivery. *Int.J. Pharm*. 207: 31-37.
- Hendradi, E., U. Chasanah, T. Indriani, F. Fionnayuristy. 2013. Pengaruh Gliserin dan Propilenglikol terhadap Karakteristik Fisik, Kimia, dan SPF Sediaan Krim Tipe O/W Ekstrak Biji Kakako (*Theobroma cacao L.*). *Pharm Sci*. Vol. 2(1) : 1 – 12

- Huri, D. dan Nisa, F.C. 2014. The Effect of Glycerol and Apple Pell Waste Extract Concentration of Physical and Chemic Characteristic of Edible Film. *J. Pangan dan Agroindustri*. Vol. 2(4) : 29-40
- Jabbar, A. S. A. dan Hussein, A. A. 2013. Formulation and Evaluation of Piroxicam Lquisolid Compacts. *Int. J. Pharm. Sci. Vol. 5* : 1-10
- Jagannath, Shelke S., Manohar, Shinkar D., dan Bhanudas, Saudagar R. 2014. Chemical Penetration Enhancer – A Review. *World J. Pharm. Pharm. Sci.*, Vol.3. Issue 2 :1068-1080.
- Katzung, B. G. 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Edisi 3. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC. 693 - 694
- Kemenkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Lachman, L., Liebermann, H.A., dan. Kanig, J.I. 1994. *Teori and Praktek Farmasi Industri II*. Edisi III. Jakarta: UI Press.
- 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.
- Mezei, M. 1994. *Liposomes as penetration promoters and localizers of topically applied drugs. In Drug Permeation Enhancement: Theory and Applications*. New York.
- Mescher, A.L. 2010. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. New York : McGraw Hill Medical.
- Moffat, A.C., M. D. Osselton, B. Widdop, E. G. C, Clarke. 2004. *Clarke's Analysis Of Drug And Poisons. Third edition*. London: Pharmaceutical Press. Electronic version.
- Nurhakim, A. S. 2010. Evaluasi Pengaruh Gelling Agent terhadap Stabilitas Fisik dan Profil Difusi Sediaan Gel Minyak Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* Linn). Jakarta : Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. *Skripsi*.
- Nakashima, Mikiro., Zhao, Mei Feng., Ohya, Hisami., Sakurai, Masaharu., Sasaki, Hitoshi., Matsuyama, Kenji., dan Ichikawa, Matsataka. 1996. Evaluation of In-Vivo Transdermal Absorbtion of Cyclosporin with Absorbtion Enhancer Using Intradermal Microdialysis in Rats. *J.Pharm.Pharmacol.*, Vol.48: 1143-1146.

- Prausnitz, Mark R., dan Langer, Robert. 2008. Transdermal Drug Delivery. *Nat Biotechnol.* Vol. 26 (11):1261-1268.
- Purwanto, B.T. dan R. Susilowati. 2000. *Hubungan Struktur, Sifat Kimia Fisika dan Aktivitas Biologis Obat*, In: Siswandono dan B. Soekardjo, (Eds.). *Kimia Medisinal 1*. ed. 2. Airlangga University Press. Surabaya.
- Rasool, B.K.A., Abu-Gharbieh, E.F., Fahmy, S.A., Saad, H.S., Khan, S.A. 2010. Development and Evaluation of Ibuprofen Transdermal Gel Formulations. *Tropical. J. Pharm. Res.* 9 (4): 355-363.
- Rawat S. 2016. A Review on Transdermal Drug Delivery System. *Indo Am. J. Pharm. Sci.* 2 (5).
- Roberts, M.S., Cross, S.E., & Pellett, M.A. 2002. "Skin Transport" Dalam Walters, K. A. *Dermatological and Transdermal Formulation*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Rowe, R. C., Paul, J. S. & Marian, E. Q. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Fifth Edition USA*: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Quinn M., E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients. Lexi-Comp*: American Pharmaceutical Association, Inc.
- Sasutjarit, R.A., Sirivat, A., Vayumhasuwan, P. 2005. Viscoelastic Properties of Carbopol 940 Gels and Their Relationships to Piroxicam Diffusion Coefficients in Gel Bases : *Pharmaceutical Research*, Vol. 22.
- Suryani, R. Hamsidi, N. Ikawati, A. Zaeni, Hasnawati. 2014. Uji Aktivitas Tabir Surya Formula Sediaan Losio ekstrak Metanol Daun Mangkokan (*Nothopanax scutellarium* Merr.). Vol. 2(1) : 1-5
- Thomas, B. J. & Finnin, B. C. 2004. The Transdermal Revolution. *Research Focus.* Vol. 9 (16): 697-703.
- Tortora G, Grabowski S. 2006. *The Integumentary system. In: Principles of Anatomy and Physiology.* 9th edition. John Wiley and Sons Inc. pp.150-151.
- Tranggono, R. I. & Latifah, F., 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama.

- Trommer, H., dan Neubert, R.H.H. 2006. Overcoming The Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. *Skin Pharmacology and Physiology*. 19: 106-121.
- Vemula, R. V., Lagishetty, V., Lingala, S., 2010. Solubility Enhancement Techniques. *Int. J. Pharm. Sci Review and Research*, Vol.5(1): 41-51
- Voight, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi Edisi V*, diterjemahkan Noerono, S. Yogyakarta : Gajah Mada University Press.
- Walters, K. A., 2002. *Dermatological and Transdermal Formulations*. Cardiff: Marcel Dekker, Inc.
- Wardiyah, S. 2015. Perbandingan Sifat Fisik Sediaan Krim, Gel, dan Salep yang Mengandung Etil P-Metoksinamat dari Ekstrak Rimpang Kencur (*Kaemferia Galanga Linn.*). Jakarta : Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. *Skripsi*.
- Wicaksono, Y., E. Hendradi, dan A. Radjaram. 2005. Analisis proses lepas lambat na diklofenak dari tablet matrik berbasis etilselulosa-polivinilpirolidon k-30. Seminar Nasional MIPA.
- Williams, A. C., & Barry, B.W. 2004. *Penetration Enhancer*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, pp 603-618.
- Wilson K. J. W., Waugh A. 1996. Eds, “*Ross and Wilson: Anatomy and Physiology in Health and Illness*”, 8th Edition, Churchill Livingstone. pp. 360-366.
- USP XXXII . 2009. *USP 32: United States Pharmacopeia*. Rocville: United States Pharmacopeial Convention.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Tabulasi Hasil Pengujian Daya Sebar Sediaan Gel Piroksikam

1. Formula 1

Beban (g)	Daya Sebar (cm)		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	3,75	3,60	3,70
5	3,90	3,80	3,90
10	4,11	3,90	4,10
15	4,20	4,16	4,26
20	4,30	4,25	4,30
25	4,40	4,35	4,35
30	4,51	4,50	4,46
35	4,56	4,55	4,55
40	4,60	4,58	4,56
45	4,60	4,58	4,56

2. Formula A

Beban (g)	Daya Sebar (cm)		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	3,20	3,10	3,10
5	3,30	3,30	3,20
10	3,46	3,30	3,20
15	3,55	3,50	3,50
20	3,70	3,61	3,60
25	3,80	3,76	3,80
30	3,96	3,90	4,00

35	4,15	4,15	4,20
40	4,18	4,20	4,20
45	4,18	4,20	4,21

3. Formula B

Beban (g)	Daya Sebar (cm)		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	4,20	4,10	3,90
5	4,30	4,20	4,20
10	4,40	4,30	4,35
15	4,55	4,45	4,40
20	4,70	4,55	4,50
25	4,75	4,70	4,70
30	4,80	4,80	4,70
35	4,90	4,90	4,80
40	4,90	4,90	4,95
45	4,91	4,93	4,95

4. Formula AB

Beban (g)	Daya Sebar (cm)		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	3,50	3,30	3,25
5	3,60	3,45	3,40
10	3,71	3,56	3,46
15	3,80	3,75	3,50
20	3,90	3,86	3,70
25	4,11	4,10	4,00
30	4,30	4,31	4,30
35	4,40	4,45	4,45

40	4,45	4,45	4,49
45	4,47	4,45	4,49

Lampiran 2. Tabulasi Hasil Serapan Piroksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Λ	Abs	λ	Abs	Λ	Abs	λ	Abs
200	0,219	251	0,397	302	0,208	353	0,473
201	0,379	252	0,399	303	0,202	354	0,472
202	0,621	253	0,398	304	0,195	355	0,471
203	0,813	254	0,397	305	0,189	356	0,469
204	0,94	255	0,393	306	0,185	357	0,468
205	1,006	256	0,388	307	0,182	358	0,465
206	1,035	257	0,382	308	0,18	359	0,462
207	1,02	258	0,376	309	0,179	360	0,457
208	1,015	259	0,366	310	0,178	361	0,45
209	0,956	260	0,359	311	0,179	362	0,448
210	0,903	261	0,352	312	0,181	363	0,442
211	0,829	262	0,343	313	0,184	364	0,435
212	0,749	263	0,335	314	0,188	365	0,428
213	0,68	264	0,326	315	0,192	366	0,42
214	0,613	265	0,32	316	0,196	367	0,412
215	0,562	266	0,312	317	0,203	368	0,404
216	0,514	267	0,306	318	0,21	369	0,395
217	0,478	268	0,301	319	0,217	370	0,385
218	0,455	269	0,295	320	0,225	371	0,374
219	0,426	270	0,288	321	0,233	372	0,365
220	0,401	271	0,283	322	0,241	373	0,354
221	0,381	272	0,278	323	0,249	374	0,342

222	0,36	273	0,275	324	0,26	375	0,33
223	0,34	274	0,273	325	0,269	376	0,319
224	0,33	275	0,273	326	0,279	377	0,307
225	0,321	276	0,273	327	0,289	378	0,296
226	0,311	277	0,275	328	0,298	379	0,286
227	0,305	278	0,277	329	0,31	380	0,273
228	0,302	279	0,281	330	0,32	381	0,261
229	0,3	280	0,285	331	0,329	382	0,247
230	0,3	281	0,29	332	0,341	383	0,237
231	0,3	282	0,292	333	0,351	384	0,225
232	0,302	283	0,295	334	0,359	385	0,214
233	0,305	284	0,297	335	0,369	386	0,204
234	0,309	285	0,3	336	0,38	387	0,192
235	0,312	286	0,301	337	0,39	388	0,181
236	0,317	287	0,301	338	0,398	389	0,172
237	0,321	288	0,299	339	0,406	390	0,161
238	0,326	289	0,297	340	0,415	391	0,15
239	0,331	290	0,293	341	0,422	392	0,14
240	0,337	291	0,289	342	0,43	393	0,133
241	0,343	292	0,284	343	0,437	394	0,122
242	0,35	293	0,279	344	0,443	395	0,113
243	0,355	294	0,271	345	0,449	396	0,105
244	0,359	295	0,264	346	0,453	397	0,097
245	0,367	296	0,257	347	0,457	398	0,089
246	0,376	297	0,248	348	0,462	399	0,082
247	0,382	298	0,24	349	0,466	400	0,074
248	0,386	299	0,233	350	0,468		
249	0,39	300	0,225	351	0,47		
250	0,394	301	0,216	352	0,471		

Lampiran 3. Tabulasi Pembuatan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05

- Larutan induk 1

$$\frac{10,00 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 100,00 \text{ ppm}$$

- Larutan induk 2

$$\frac{20,02 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 200,20 \text{ ppm}$$

- **Pengenceran larutan induk**

$$\frac{1 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times 100 \text{ ppm} = 4,00 \text{ ppm}$$

$$\frac{3 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 100 \text{ ppm} = 6,00 \text{ ppm}$$

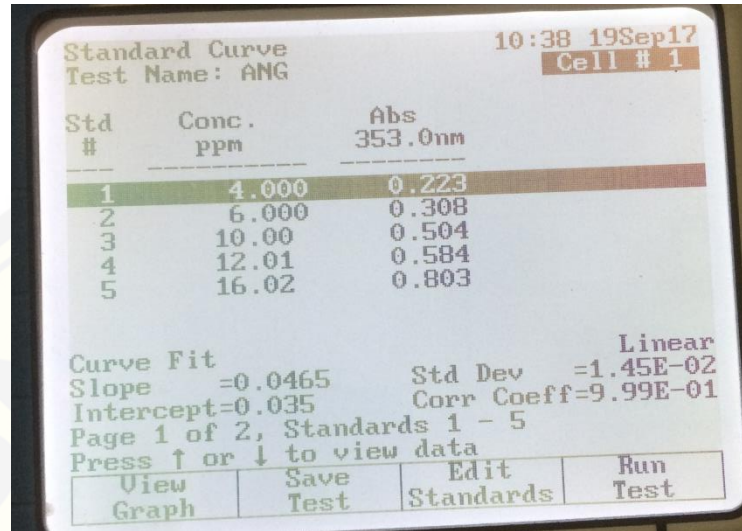
$$\frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 100 \text{ ppm} = 10,00 \text{ ppm}$$

$$\frac{3 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 200,2 \text{ ppm} = 12,01 \text{ ppm}$$

$$\frac{5 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times 200,2 \text{ ppm} = 16,02 \text{ ppm}$$

- **Tabulasi serapan larutan baku piroksikam**

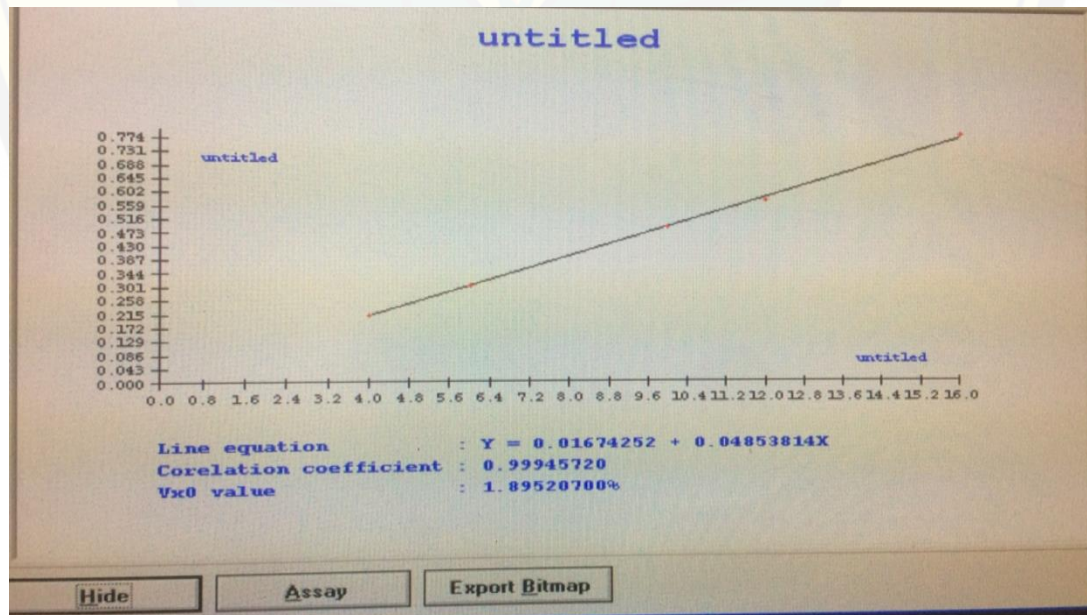
Konsentrasi (ppm)	Serapan pada 353 nm
4,00	0,215
6,00	0,309
10,00	0,500
12,01	0,588
16,02	0,803



- Hasil perhitungan kurva baku piroksikam

$$y = 0,0485x + 0,0167$$

$$r = 0,999$$



```
Method : Linearity
Probability : 95%
Number of data : 5
Line equation : Y = 0.01674252 + 0.04853814X
Correlation coefficient : 0.99945728
Sy value : 0.00883654
Vx0 value : 1.89520700%
Xp value : 1.23537500

The Correlation coefficient is fulfilled the requirement ( > 0.99 )
The Vx0 value is fulfilled the requirement ( 0% to 5% )
The Xp value is OK ( < 4.00000000 )
```



Lampiran 4. Tabulasi Hasil Serapan Basis dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 pada Pengukuran Pengaruh Basis

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,253	251	0,321	302	0,073	353	0,008
201	0,353	252	0,330	303	0,071	354	0,008
202	0,494	253	0,331	304	0,068	355	0,008
203	0,541	254	0,334	305	0,062	356	0,008
204	0,545	255	0,335	306	0,063	357	0,008
205	0,520	256	0,344	307	0,059	358	0,008
206	0,499	257	0,341	308	0,053	359	0,008
207	0,493	258	0,333	309	0,053	360	0,008
208	0,471	259	0,335	310	0,050	361	0,007
209	0,451	260	0,328	311	0,047	362	0,008
210	0,439	261	0,322	312	0,044	363	0,008
211	0,408	262	0,313	313	0,040	364	0,008
212	0,392	263	0,305	314	0,038	365	0,008
213	0,370	264	0,296	315	0,036	366	0,008
214	0,343	265	0,289	316	0,032	367	0,008
215	0,323	266	0,275	317	0,033	368	0,007
216	0,299	267	0,272	318	0,029	369	0,008
217	0,278	268	0,263	319	0,027	370	0,006
218	0,235	269	0,252	320	0,024	371	0,008
219	0,204	270	0,244	321	0,023	372	0,008
220	0,196	271	0,234	322	0,020	373	0,008
221	0,185	272	0,226	323	0,021	374	0,007
222	0,169	273	0,217	324	0,020	375	0,008
223	0,153	274	0,207	325	0,018	376	0,006
224	0,149	275	0,196	326	0,017	377	0,009

225	0,144	276	0,184	327	0,016	378	0,008
226	0,144	277	0,174	328	0,015	379	0,008
227	0,147	278	0,162	329	0,015	380	0,007
228	0,144	279	0,152	330	0,015	381	0,009
229	0,144	280	0,142	331	0,014	382	0,008
230	0,145	281	0,133	332	0,012	383	0,009
231	0,145	282	0,124	333	0,012	384	0,009
232	0,150	283	0,111	334	0,013	385	0,008
233	0,153	284	0,103	335	0,011	386	0,009
234	0,155	285	0,093	336	0,011	387	0,009
235	0,161	286	0,092	337	0,010	388	0,009
236	0,171	287	0,091	338	0,010	389	0,009
237	0,173	288	0,093	339	0,010	390	0,009
238	0,185	289	0,092	340	0,010	391	0,007
239	0,196	290	0,091	341	0,010	392	0,008
240	0,207	291	0,089	342	0,009	393	0,009
241	0,219	292	0,088	343	0,009	394	0,009
242	0,220	293	0,082	344	0,008	395	0,008
243	0,234	294	0,083	345	0,010	396	0,009
244	0,249	295	0,083	346	0,008	397	0,009
245	0,263	296	0,082	347	0,006	398	0,009
246	0,273	297	0,081	348	0,007	399	0,009
247	0,282	298	0,079	349	0,007	400	0,009
248	0,295	299	0,073	350	0,008		
249	0,304	300	0,073	351	0,008		
250	0,313	301	0,073	352	0,007		

Lampiran 5. Tabulasi Pengujian Kadar Gel Piroksikam

1. Formula 1

Penimbangan (mg)	Abs	Kadar Penelitian (ppm)	Kadar Teoritis (ppm)	%Recovery
25,000	0,474	9,429	10,000	94,289%
25,100	0,476	9,470	10,040	94,324%
25,000	0,476	9,470	10,000	94,701%
25,000	0,475	9,449	10,000	94,495%
25,100	0,473	9,408	10,040	93,708%
Rata-rata ± SD				94,303% ± 0,371%
CV				0,393%

2. Formula A

Penimbangan (mg)	Abs	Kadar Penelitian (ppm)	Kadar Teoritis (ppm)	%Recovery
25,200	0,469	9,326	10,080	92,518%
25,200	0,468	9,054	10,080	89,823%
25,000	0,475	9,177	10,000	91,766%
25,000	0,475	9,177	10,000	91,766%
25,100	0,475	9,177	10,040	91,400%
Rata-rata ± SD				91,455% ± 0,998%
CV				1,092%

3. Formula B

Penimbangan (mg)	Abs	Kadar Penelitian (ppm)	Kadar Teoritis (ppm)	%Recovery
25,000	0,489	9,738	10,000	97,381%
25,000	0,479	9,532	10,000	95,320%
25,000	0,473	9,408	10,000	94,082%
25,000	0,477	9,491	10,000	94,907%
25,000	0,489	9,738	10,000	97,381%
Rata-rata ± SD				95,814% ±1,498%
CV				1,564%

4. Formula AB

Penimbangan (mg)	Abs	Kadar Penelitian (ppm)	Kadar Teoritis (ppm)	%Recovery
25,100	0,471	9,367	10,040	93,297%
25,000	0,468	9,305	10,000	93,052%
25,000	0,469	9,326	10,000	93,258%
25,100	0,467	9,285	10,040	92,475%
25,100	0,469	9,326	10,040	92,886%
Rata-rata ± SD				92,994% ± 0,334%
CV				0,359%

5. Contoh Perhitungan Kadar Gel Piroksikam

- Penimbangan gel untuk mendapatkan konsentrasi 10 ppm

$$\frac{100 \text{ g gel piroksikam}}{x \text{ mg gel piroksikam}} = \frac{1 \text{ g piroksikam}}{25 \text{ mg piroksikam}}$$

$$X = 2500 \text{ mg atau } 2,5 \text{ g gel piroksikam}$$

- Pengujian kadar formula AB Replikasi 2

- o Teoritis

$$\text{Penimbangan gel piroksikam} = 2,5 \text{ g}$$

dalam 2,5 g gel mengandung piroksikam sebesar 25 mg

$$\text{Konsentrasi (ppm)} = \frac{25 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times 1000 = 250 \text{ ppm}$$

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

- o Pengujian dengan spektrofotometer UV-Vis didapat $y = 0,468$

$$y = 0,0485x + 0,0167$$

$$\text{konsentrasi (ppm)} = 9,3052$$

- o Perhitungan %Recovery

$$\% \text{Recovery} = \frac{\text{Kadar percobaan}}{\text{Kadar teoritis}} \times 100\%$$

$$\% \text{Recovery} = \frac{9,3052}{10,000} \times 100\% = 93,052\%$$

Lampiran 6. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam

1. Tabulasi Hasil Kadar Piroksikam Tertransportasi pada Pengujian Pelepasan Gel

Piroksikam Formula 1

a. Replikasi 1

t (menit)	t^{1/2} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml(μg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas(μg/cm²)
0	0,000	0,026	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,068	0,042	0,522	0,000	260,825	36,918
30	5,477	0,101	0,075	1,202	0,005	603,639	85,441
45	6,708	0,123	0,097	1,656	0,017	836,454	118,394
60	7,746	0,142	0,116	2,047	0,034	1040,608	147,291
90	9,487	0,171	0,145	2,645	0,054	1349,814	191,057
120	10,954	0,187	0,161	2,975	0,081	1527,990	216,276
180	13,416	0,227	0,201	3,800	0,110	1955,237	276,750
240	15,492	0,259	0,233	4,460	0,148	2304,134	326,134
300	17,321	0,298	0,272	5,264	0,193	2728,495	386,199
360	18,974	0,342	0,316	6,171	0,246	3208,423	454,129
420	20,494	0,375	0,349	6,852	0,307	3579,485	506,650
480	21,909	0,398	0,372	7,326	0,376	3850,856	545,061

b. Replikasi 2

t (menit)	t^{1/2} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (µg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas (µg/cm ²)
0	0,000	0,022	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,070	0,048	0,645	0,000	322,680	45,673
30	5,477	0,103	0,081	1,326	0,006	666,113	94,284
45	6,708	0,127	0,105	1,821	0,020	920,165	130,243
60	7,746	0,145	0,123	2,192	0,038	1114,835	157,797
90	9,487	0,165	0,143	2,604	0,060	1331,979	188,532
120	10,954	0,185	0,163	3,016	0,086	1551,186	219,559
180	13,416	0,222	0,200	3,779	0,116	1947,711	275,685
240	15,492	0,262	0,240	4,604	0,154	2378,979	336,727
300	17,321	0,299	0,277	5,367	0,200	2783,443	393,976
360	18,974	0,339	0,317	6,192	0,254	3222,649	456,143
420	20,494	0,387	0,365	7,181	0,315	3748,454	530,567
480	21,909	0,402	0,380	7,491	0,387	3939,000	557,537

c. Replikasi 3

t (menit)	t^{1/2} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (µg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas (µg/cm ²)
0	0,000	0,020	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,067	0,047	0,625	0,000	312,371	44,214
30	5,477	0,105	0,085	1,408	0,006	707,247	100,106
45	6,708	0,130	0,110	1,924	0,020	972,021	137,583
60	7,746	0,149	0,129	2,315	0,040	1177,515	166,669
90	9,487	0,168	0,148	2,707	0,063	1384,969	196,032
120	10,954	0,190	0,170	3,161	0,090	1625,309	230,051
180	13,416	0,229	0,209	3,965	0,121	2043,175	289,197
240	15,492	0,265	0,245	4,707	0,161	2434,134	344,534
300	17,321	0,298	0,278	5,388	0,208	2797,876	396,019
360	18,974	0,349	0,329	6,439	0,262	3350,588	474,252
420	20,494	0,385	0,365	7,181	0,326	3753,918	531,340
480	21,909	0,407	0,387	7,635	0,398	4016,629	568,525

2. Tabulasi Hasil Kadar Piroksikam Tertransportasi pada Pengujian Pelepasan Gel Piroksikam Formula a
a. Replikasi 1

t (menit)	t^{1/2} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (µg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas (µg/cm ²)
0	0,000	0,014	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,044	0,030	0,274	0,000	137,113	19,407
30	5,477	0,059	0,045	0,584	0,003	293,124	41,490
45	6,708	0,078	0,064	0,975	0,009	491,918	69,627
60	7,746	0,095	0,081	1,326	0,018	672,052	95,124
90	9,487	0,113	0,099	1,697	0,032	864,247	122,328
120	10,954	0,131	0,117	2,068	0,049	1058,299	149,795
180	13,416	0,156	0,142	2,584	0,069	1326,371	187,738
240	15,492	0,176	0,162	2,996	0,095	1545,474	218,751
300	17,321	0,193	0,179	3,346	0,125	1735,711	245,677
360	18,974	0,214	0,200	3,779	0,158	1968,938	278,689
420	20,494	0,223	0,209	3,965	0,196	2080,619	294,497
480	21,909	0,235	0,221	4,212	0,236	2224,155	314,813

b. Replikasi 2

t (menit)	t^{1/2} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (µg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas (µg/cm ²)
0	0,000	0,010	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,041	0,031	0,295	0,000	147,423	20,867
30	5,477	0,053	0,043	0,542	0,003	272,608	38,586
45	6,708	0,061	0,051	0,707	0,008	357,794	50,643
60	7,746	0,071	0,061	0,913	0,015	464,423	65,736
90	9,487	0,098	0,088	1,470	0,025	747,340	105,781
120	10,954	0,119	0,109	1,903	0,039	971,186	137,464
180	13,416	0,141	0,131	2,357	0,058	1207,505	170,914
240	15,492	0,165	0,155	2,852	0,082	1466,711	207,602
300	17,321	0,184	0,174	3,243	0,110	1676,845	237,345
360	18,974	0,199	0,189	3,553	0,143	1847,701	261,529
420	20,494	0,221	0,211	4,006	0,178	2092,268	296,146
480	21,909	0,235	0,225	4,295	0,218	2256,629	319,410

c. Replikasi 3

t (menit)	t^{1/2} (menit)	Abs	Abs (t_n-t₀)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (μg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas (μg/cm ²)
0	0,000	0,011	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,048	0,037	0,419	0,000	209,278	29,622
30	5,477	0,076	0,065	0,996	0,004	500,031	70,776
45	6,708	0,088	0,077	1,243	0,014	628,722	88,991
60	7,746	0,099	0,088	1,470	0,027	748,340	105,922
90	9,487	0,115	0,104	1,800	0,041	920,639	130,310
120	10,954	0,132	0,121	2,151	0,059	1104,897	156,390
180	13,416	0,156	0,145	2,645	0,081	1363,072	192,933
240	15,492	0,175	0,164	3,037	0,107	1572,175	222,530
300	17,321	0,196	0,185	3,470	0,138	1803,856	255,323
360	18,974	0,212	0,201	3,800	0,172	1986,155	281,126
420	20,494	0,220	0,209	3,965	0,210	2087,629	295,489
480	21,909	0,234	0,223	4,254	0,250	2251,784	318,724

3. Tabulasi Hasil Kadar Piroksikam Tertransportasi pada Pengujian Pelepasan Gel

Piroksikam Formula b

a. Replikasi 1

t (menit)	t^{1/2} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (µg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas (µg/cm ²)
0	0,000	0,031	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,089	0,058	0,852	0,000	425,773	60,265
30	5,477	0,132	0,101	1,738	0,009	873,330	123,614
45	6,708	0,187	0,156	2,872	0,026	1449,031	205,100
60	7,746	0,202	0,171	3,181	0,055	1618,031	229,021
90	9,487	0,235	0,204	3,862	0,086	1974,144	279,426
120	10,954	0,282	0,251	4,831	0,125	2477,990	350,742
180	13,416	0,329	0,298	5,800	0,173	2986,680	422,743
240	15,492	0,376	0,345	6,769	0,231	3500,216	495,431
300	17,321	0,424	0,393	7,759	0,299	4028,907	570,263
360	18,974	0,459	0,428	8,480	0,377	4428,526	626,826
420	20,494	0,486	0,455	9,037	0,461	4749,278	672,226
480	21,909	0,512	0,481	9,573	0,552	5062,505	716,561

b. Replikasi 2

t (menit)	t^{1/2} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (µg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas (µg/cm ²)
0	0,000	0,049	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,098	0,049	0,666	0,000	332,990	47,132
30	5,477	0,141	0,092	1,553	0,007	779,619	110,349
45	6,708	0,172	0,123	2,192	0,022	1106,969	156,684
60	7,746	0,201	0,152	2,790	0,044	1416,897	200,552
90	9,487	0,272	0,223	4,254	0,072	2162,804	306,129
120	10,954	0,301	0,252	4,852	0,115	2483,041	351,457
180	13,416	0,331	0,282	5,470	0,163	2816,577	398,666
240	15,492	0,367	0,318	6,212	0,218	3215,062	455,069
300	17,321	0,404	0,355	6,975	0,280	3627,567	513,456
360	18,974	0,454	0,405	8,006	0,350	4177,907	591,353
420	20,494	0,485	0,436	8,645	0,430	4537,526	642,254
480	21,909	0,520	0,471	9,367	0,516	4941,577	699,445

c. Replikasi 3

t (menit)	t^{1/2} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (µg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas (µg/cm ²)
0	0,000	0,049	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,095	0,046	0,604	0,000	302,062	42,755
30	5,477	0,152	0,103	1,779	0,006	892,711	126,357
45	6,708	0,192	0,143	2,604	0,024	1313,979	185,984
60	7,746	0,231	0,182	3,408	0,050	1729,062	244,736
90	9,487	0,268	0,219	4,171	0,084	2127,546	301,139
120	10,954	0,298	0,249	4,790	0,126	2457,680	347,867
180	13,416	0,330	0,281	5,449	0,174	2811,526	397,951
240	15,492	0,371	0,322	6,295	0,228	3261,454	461,635
300	17,321	0,403	0,354	6,955	0,291	3622,825	512,785
360	18,974	0,449	0,400	7,903	0,361	4131,825	584,830
420	20,494	0,471	0,422	8,357	0,440	4398,144	622,526
480	21,909	0,516	0,467	9,285	0,523	4903,845	694,104

4. Tabulasi Hasil Kadar Piroksikam Tertransportasi pada Pengujian Pelepasan Gel

Piroksikam Formula ab

a. Replikasi 1

t (menit)	t^{1/2} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (µg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas (µg/cm ²)
0	0,000	0,022	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,054	0,032	0,315	0,000	157,732	22,326
30	5,477	0,098	0,076	1,223	0,003	612,918	86,754
45	6,708	0,108	0,086	1,429	0,015	722,124	102,211
60	7,746	0,130	0,108	1,882	0,030	956,072	135,325
90	9,487	0,151	0,129	2,315	0,048	1181,979	167,301
120	10,954	0,165	0,143	2,604	0,072	1337,887	189,368
180	13,416	0,189	0,167	3,099	0,098	1598,330	226,232
240	15,492	0,221	0,199	3,759	0,129	1943,722	275,120
300	17,321	0,238	0,216	4,109	0,166	2137,773	302,586
360	18,974	0,258	0,236	4,522	0,207	2364,505	334,679
420	20,494	0,279	0,257	4,944	0,253	2598,454	367,792
480	21,909	0,301	0,279	5,408	0,302	2855,134	404,124

b. Replikasi 2

t (menit)	t^{1/2} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (µg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas (µg/cm ²)
0	0,000	0,020	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,059	0,039	0,460	0,000	229,897	32,540
30	5,477	0,095	0,075	1,202	0,005	603,330	85,397
45	6,708	0,110	0,090	1,511	0,017	763,979	108,136
60	7,746	0,135	0,115	2,027	0,032	1029,268	145,685
90	9,487	0,149	0,129	2,315	0,052	1183,732	167,549
120	10,954	0,162	0,142	2,584	0,075	1329,330	188,157
180	13,416	0,174	0,154	2,831	0,101	1465,959	207,496
240	15,492	0,219	0,199	3,759	0,129	1944,031	275,164
300	17,321	0,240	0,220	4,192	0,167	2179,320	308,467
360	18,974	0,261	0,241	4,625	0,209	2416,773	342,077
420	20,494	0,288	0,268	5,181	0,255	2718,247	384,748
480	21,909	0,310	0,290	5,635	0,307	2970,959	420,518

c. Replikasi 3

t (menit)	t^{1/2} (menit)	Abs	Abs (tn-t0)	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (µg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas (µg/cm ²)
0	0,000	0,016	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
15	3,873	0,052	0,036	0,398	0,000	198,969	28,163
30	5,477	0,094	0,078	1,264	0,004	633,948	89,731
45	6,708	0,115	0,099	1,697	0,017	856,763	121,269
60	7,746	0,132	0,116	2,047	0,034	1040,505	147,276
90	9,487	0,147	0,131	2,357	0,054	1205,381	170,613
120	10,954	0,169	0,153	2,810	0,078	1443,969	204,383
180	13,416	0,193	0,177	3,305	0,106	1705,443	241,393
240	15,492	0,221	0,205	3,882	0,139	2010,629	284,590
300	17,321	0,246	0,230	4,398	0,178	2287,773	323,818
360	18,974	0,271	0,255	4,913	0,222	2567,495	363,410
420	20,494	0,297	0,281	5,449	0,271	2860,103	404,827
480	21,909	0,312	0,296	5,759	0,325	3041,990	430,572

5. Contoh perhitungan Massa Piroksikam Tertransportasi Melalui Membran

Menggunakan Alat *Dissolution Tester*

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

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

$$\begin{aligned} \text{Luas penampang membrane} &= \pi r^2 \\ &= 3,14 \times (1,5)^2 \\ &= 7,065 \text{ cm}^2 \end{aligned}$$

$$\text{Serapan menit ke-30} = 0,101$$

$$\begin{aligned} \text{Serapan } t_{30}-t_0 &= 0,101 - 0,026 \\ &= 0,075 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Persamaan regresi } y &= 0,0485x + 0,0167 \\ 0,075 &= 0,0485x + 0,0167 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar Piroksikam } x &= 1,202 \text{ ppm} \\ &= 1,202 \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Koreksi wuster} &= \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times C_{t_0-t_{15}} \\ &= \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times (0,000 + 0,522) \mu\text{g/mL} \\ &= 0,005 \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

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

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

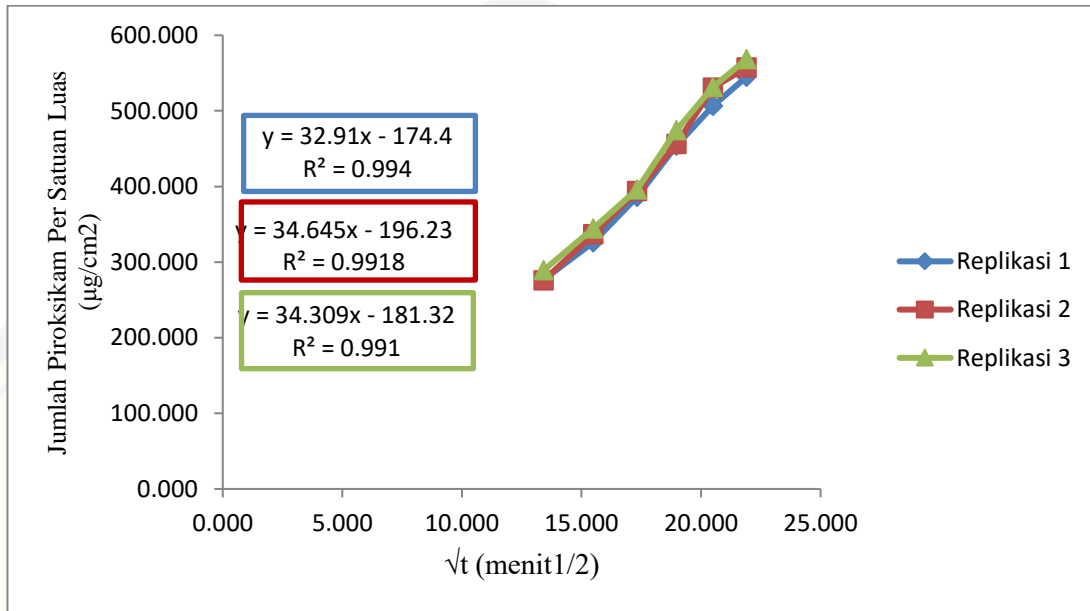
$$= (1,202 + 0,005) \mu\text{g/mL} \times 500 \text{ mL}$$

$$= 603,639 \mu\text{g}$$

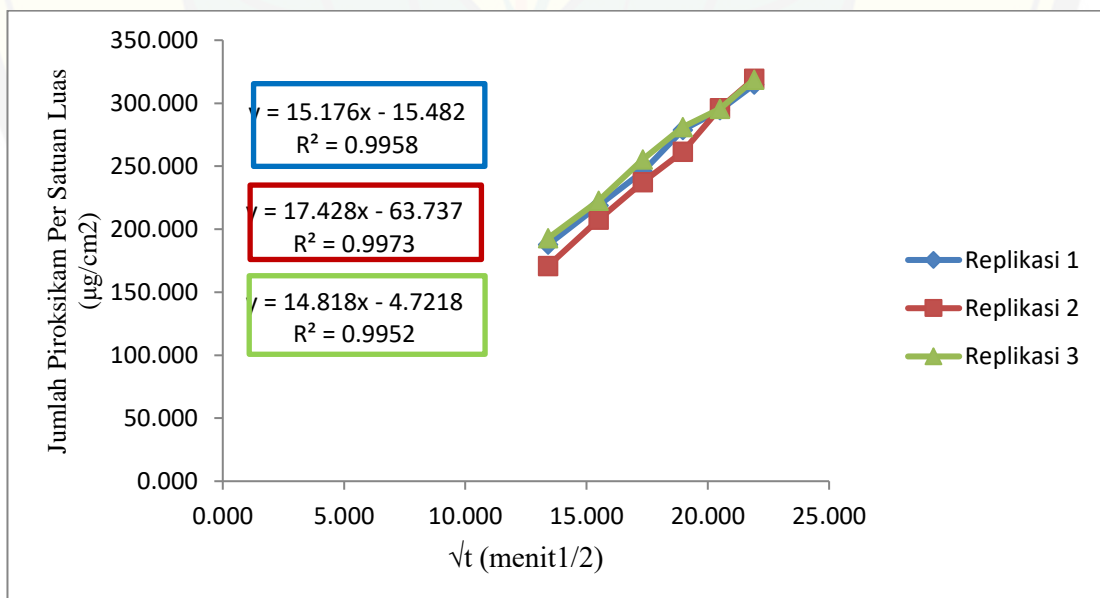
$$\begin{aligned} \text{Jumlah piroksikam per satuan luas} &= \frac{603,639 \mu\text{g}}{7,065 \text{ cm}^2} \\ &= 85,441 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \end{aligned}$$

Lampiran 7. Grafik Penentuan Nilai Fluks Pelepasan Sediaan Gel

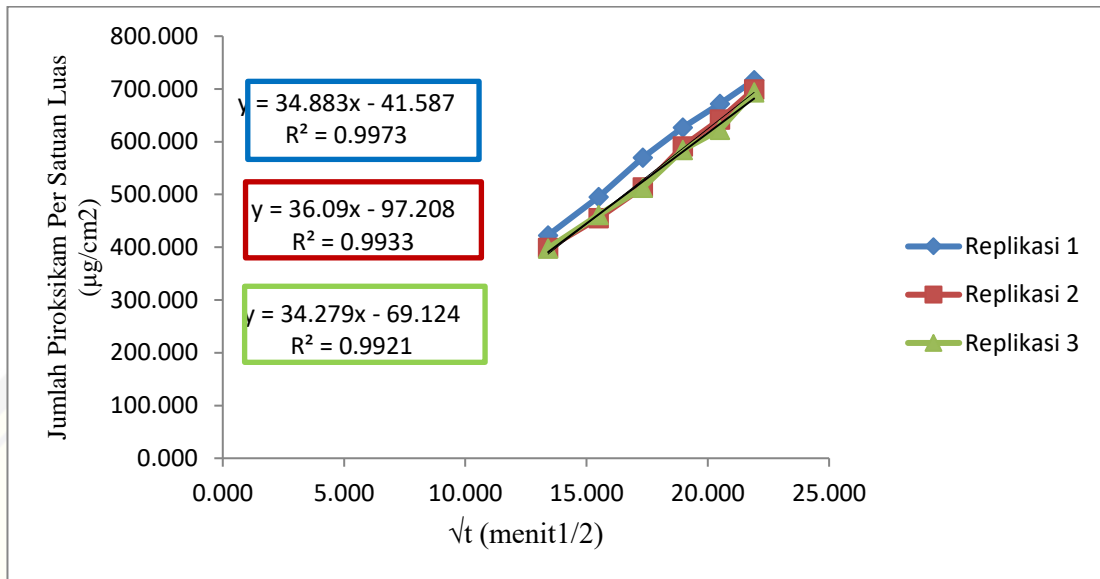
a. Grafik Fluks Pelepasan Sediaan Gel Formula 1



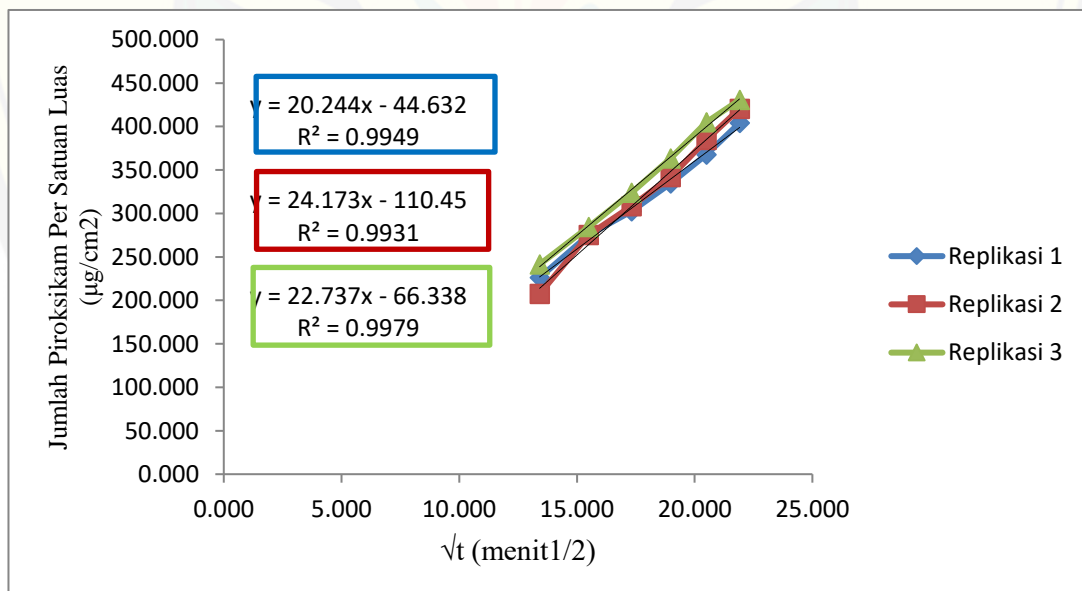
b. Grafik Fluks Pelepasan Sediaan Gel Formula a



c. Grafik Fluks Pelepasan Sediaan Gel Formula b



d. Grafik Fluks Pelepasan Sediaan Gel Formula ab



Lampiran 8. Hasil Pengujian dengan *Desain Expert*

1. Pengujian Respon pH

a. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya terhadap nilai pH

- Efek faktor A

$$= 1/2 (ab + a - b - (1))$$

$$= 1/2 (5,99 + 5,65 - 6,21 - 6,10)$$

$$= - 0,33$$
- Efek faktor B

$$= 1/2 (ab + b - a - (1))$$

$$= 1/2 (5,99 + 6,21 - 5,65 - 6,10)$$

$$= 0,23$$
- Efek faktor AB

$$= 1/2 (ab + (1) - a - b)$$

$$= 1/2 (5,99 + 6,10 - 5,65 - 6,21)$$

$$= 0,115$$

b. Hasil pengujian respon pH

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	FValue	p-value	
					Prob > F	
Model	0,51	3	0,17	514,96	< 0.0001	significant
<i>A-carbopol</i>	0,32	1	0,32	970,23	< 0.0001	
<i>B-gliserin</i>	0,15	1	0,15	455,63	< 0.0001	
<i>AB</i>	0,040	1	0,040	119,03	< 0.0001	
Pure Error	2,667E-003	8	3,333E-004			
Cor Total	0,52	11				

The Model F-value of 514,96 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.	0,018	R-Squared	0,9948
Mean	5,99	Adj R-Squared	0,9929
C.V. %	0,30	Pred R-Squared	0,9884
PRESS	6,000E-003	Adeq Precision	52,494
-2 Log Likelihood	-66,89	BIC	-56,95
		AICc	-53,17

The "Pred R-Squared" of 0,9884 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9929; 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 52,494 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	5,99	1	5,270E-003	5,98	6,00	
A-carbopol	-0,16	1	5,270E-003	-0,18	-0,15	1,00
B-gliserin	0,11	1	5,270E-003	0,10	0,12	1,00

AB	0,058	1	5,270E-003	0,045	0,070	1,00
-----------	-------	---	------------	-------	-------	------

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{pH} = & \\ & +5,99 \\ & -0,16 * A \\ & +0,11 * B \\ & +0,058 * AB \end{aligned}$$

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 Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{pH} = & \\ & +7,15833 \\ & -1,11667 * \text{carbopol} \\ & -0,017500 * \text{gliserin} \\ & +0,023000 * \text{carbopol} * \text{gliserin} \end{aligned}$$

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.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

1. Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
2. Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
3. Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
4. Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

2. Pengujian Respon Viskositas

a. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya terhadap Nilai Viskositas

- Efek faktor A $= 1/2 (ab + a - b - (1))$
 $= 1/2 (233,67 + 244,67 - 203,67 - 213,67)$
 $= 30,5$
- Efek faktor B $= 1/2 (ab + b - a - (1))$
 $= 1/2 (233,67 + 203,67 - 244,67 - 213,67)$
 $= -10,5$
- Efek faktor AB $= 1/2 (ab + (1) - a - b)$
 $= 1/2 (233,67 + 213,67 - 244,67 - 203,67)$
 $= -0,5$

b. Hasil Pengujian Respon Viskositas

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of		Mean	F Value	p-value	
	Squares	df	Square		Prob > F	
Model	3122,25	3	1040,75	240,17	< 0.0001	significant
<i>A-carbopol</i>	2790,75	1	2790,75	644,02	< 0.0001	
<i>B-gliserin</i>	330,75	1	330,75	76,33	< 0.0001	
<i>AB</i>	0,75	1	0,75	0,17	0,6883	
Pure Error	34,67	8	4,33			
Cor Total	3156,92	11				

The Model F-value of 240,17 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.	2,08	R-Squared	0,9890
Mean	223,92	Adj R-Squared	0,9849
C.V. %	0,93	Pred R-Squared	0,9753
PRESS	78,00	Adeq Precision	34,114
-2 Log Likelihood	46,78	BIC	56,72
		AICc	60,50

The "Pred R-Squared" of 0,9753 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9849; 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 34,114 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	223,92	1	0,60	222,53	225,30	
A-carbopol	15,25	1	0,60	13,86	16,64	1,00
B-gliserin	-5,25	1	0,60	-6,64	-3,86	1,00
AB	-0,25	1	0,60	-1,64	1,14	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{viskositas} = & \\ & +223,92 \\ & +15,25 * A \\ & -5,25 * B \\ & -0,25 * AB \end{aligned}$$

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 Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{viskositas} = & \\ & +155,66667 \\ & +63,00000 * \text{carbopol} \\ & -0,40000 * \text{gliserin} \\ & -0,100000 * \text{carbopol} * \text{gliserin} \end{aligned}$$

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.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

1. Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
2. Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
3. Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
4. Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

3. Pengujian Respon Daya Sebar

a. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya terhadap Nilai Daya Sebar

- Efek faktor A $= 1/2 (ab + a - b - (1))$
 $= 1/2 (4,47 + 4,20 - 4,93 - 4,58)$
 $= - 0,42$
- Efek faktor B $= 1/2 (ab + b - a - (1))$
 $= 1/2 (4,47 + 4,93 - 4,20 - 4,58)$
 $= 0,31$
- Efek faktor AB $= 1/2 (ab + (1) - a - b)$
 $= 1/2 (4,47 + 4,58 - 4,20 - 4,93)$
 $= - 0,04$

b. Hasil Pengujian Respon daya sebar

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	
					Prob > F	
Model	0,83	3	0,28	771,37	< 0.0001	significant
<i>A-carbopol</i>	0,53	1	0,53	1488,58	< 0.0001	
<i>B-gliserin</i>	0,29	1	0,29	813,23	< 0.0001	
<i>AB</i>	4,408E-003	1	4,408E-003	12,30	0,0080	
Pure Error	2,867E-003	8	3,583E-004			
Cor Total	0,83	11				

The Model F-value of 771,37 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.	0,019	R-Squared	0,9966
Mean	4,54	Adj R-Squared	0,9953
C.V. %	0,42	Pred R-Squared	0,9922
PRESS	6,450E-003	Adeq Precision	67,099
-2 Log Likelihood	-66,02	BIC	-56,08
		AICc	-52,31

The "Pred R-Squared" of 0,9922 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9953; 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 67,099 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	4,54	1	5,465E-003	4,53	4,56	
A-carbopol	-0,21	1	5,465E-003	-0,22	-0,20	1,00
B-gliserin	0,16	1	5,465E-003	0,14	0,17	1,00
AB	-0,019	1	5,465E-003	-0,032	-6,565E-003	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Daya Sebar} = & \\ & +4,54 \\ & -0,21 * A \\ & +0,16 * B \\ & -0,019 * AB \end{aligned}$$

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 Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Daya Sebar} = & \\ & +5,09500 \\ & -0,69000 * \text{carbopol} \\ & +0,025167 * \text{gliserin} \\ & -7,66667E-003 * \text{carbopol} * \text{gliserin} \end{aligned}$$

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.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

1. Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
2. Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
3. Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
4. Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

4. Pengujian Respon Fluks

a. Perhitungan Efek Faktor dan Interaksinya terhadap Nilai Fluks

- Efek faktor A $= 1/2 (ab + a - b - (1))$
 $= 1/2 (22,380 + 15,800 - 35,080 - 33,950)$
 $= - 15,425$
- Efek faktor B $= 1/2 (ab + b - a - (1))$
 $= 1/2 (22,380 + 35,080 - 15,800 - 33,950)$
 $= 3,855$
- Efek faktor AB $= 1/2 (ab + (1) - a - b)$
 $= 1/2 (22,380 + 33,950 - 15,800 - 35,080)$
 $= 2,725$

b. Hasil Pengujian Respon Fluks

ANOVA for selected factorial model

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

Source	Sum of		Mean	F Value	p-value	
	Squares	df			Square	Prob > F
Model	780,65	3	260,22	136,03	< 0.0001	significant
<i>A-carbopol</i>	713,79	1	713,79	373,13	< 0.0001	
<i>B-gliserin</i>	44,58	1	44,58	23,31	0,0013	
<i>AB</i>	22,28	1	22,28	11,64	0,0092	
Pure Error	15,30	8	1,91			
Cor Total	795,96	11				

The Model F-value of 136,03 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.	1,38	R-Squared	0,9808
Mean	26,80	Adj R-Squared	0,9736
C.V. %	5,16	Pred R-Squared	0,9567
PRESS	34,43	Adeq Precision	24,144
-2 Log Likelihood	36,97	BIC	46,91
		AICc	50,69

The "Pred R-Squared" of 0,9567 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0,9736; 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 24,144 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient	Standard df	Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate			Low	High	
Intercept	26,80	1	0,40	25,88	27,72	
A-carbopol	-7,71	1	0,40	-8,63	-6,79	1,00
B-gliserin	1,93	1	0,40	1,01	2,85	1,00
AB	1,36	1	0,40	0,44	2,28	1,00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Fluks} = & \\ & +26,80 \\ & -7,71 * A \\ & +1,93 * B \\ & +1,36 * AB \end{aligned}$$

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 Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Fluks} = & \\ & +75,13500 \\ & -41,75000 * \text{carbopol} \\ & -0,48850 * \text{gliserin} \\ & +0,54500 * \text{carbopol} * \text{gliserin} \end{aligned}$$

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.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

1. Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
2. Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
3. Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
4. Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

5. Solusi yang ditawarkan *Design Expert Trial 10.0.1*

Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:carbopol	is in range	1	1,5	1	1	3
B:gliserin	is in range	10	30	1	1	3
pH	is in range	4,5	6,5	1	1	3
viskositas	is in range	50	250	1	1	3
Daya Sebar	is in range	3	7	1	1	3
Fluks	maximize	14,81	36,09	1	1	3

Solutions								
No	Carbo-pol	Glise-rin	pH	Viskosi-tas	Daya Sebar	Fluks	Desira-bility	
1	<u>1</u>	<u>30,000</u>	<u>6,207</u>	<u>203,417</u>	<u>4,930</u>	<u>35,080</u>	<u>0,953</u>	<u>Selected</u>
2	1	29,440	6,204	203,711	4,920	35,048	0,951	
3	1	29,189	6,202	203,843	4,916	35,034	0,950	
4	1	28,695	6,199	204,102	4,907	35,006	0,949	
5	1	28,392	6,198	204,261	4,902	34,989	0,948	
6	1	27,024	6,190	204,979	4,878	34,912	0,945	
7	1	25,583	6,182	205,736	4,853	34,830	0,941	
8	1	23,781	6,172	206,682	4,821	34,729	0,936	
9	1	23,339	6,170	206,914	4,813	34,704	0,935	
10	1	22,410	6,165	207,402	4,797	34,651	0,932	
11	1	21,658	6,161	207,796	4,784	34,609	0,930	
12	1	14,314	6,120	211,652	4,655	34,194	0,911	

Lampiran 9. Tabulasi Hasil Uji Statistik Sediaan Gel Piroksikam

1. Hasil Uji pH
 - a. Normalitas

Tests of Normality

formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
pH formula 1	.219	3	.	.987	3	.780
formula a	.253	3	.	.964	3	.637
formula b	.253	3	.	.964	3	.637
formula ab	.253	3	.	.964	3	.637

a. Lilliefors Significance Correction

- b. Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.439	3	8	.731

- c. ANOVA

ANOVA

pH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.515	3	.172	514.958	.000
Within Groups	.003	8	.000		

ANOVA

pH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.515	3	.172	514.958	.000
Within Groups	.003	8	.000		
Total	.518	11			

d. LSD

Multiple Comparisons

pH

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula a	-.11000*	.01491	.000	-.1444	-.0756
	formula b	.44333*	.01491	.000	.4090	.4777
	formula ab	.10333*	.01491	.000	.0690	.1377
formula a	formula 1	.11000*	.01491	.000	.0756	.1444
	formula b	.55333*	.01491	.000	.5190	.5877
	formula ab	.21333*	.01491	.000	.1790	.2477
formula b	formula 1	-.44333*	.01491	.000	-.4777	-.4090
	formula a	-.55333*	.01491	.000	-.5877	-.5190
	formula ab	-.34000*	.01491	.000	-.3744	-.3056
formula ab	formula 1	-.10333*	.01491	.000	-.1377	-.0690
	formula a	-.21333*	.01491	.000	-.2477	-.1790
	formula b	.34000*	.01491	.000	.3056	.3744

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

2. Hasil Uji Viskositas

a. Normalitas

Tests of Normality

formula		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
viskositas	formula 1	.253	3	.	.964	3	.637
	formula a	.253	3	.	.964	3	.637
	formlua b	.219	3	.	.987	3	.780
	formula ab	.219	3	.	.987	3	.780

a. Lilliefors Significance Correction

b. Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

viskositas

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.429	3	8	.738

c. ANOVA

ANOVA

viskositas

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3122.250	3	1040.750	240.173	.000
Within Groups	34.667	8	4.333		
Total	3156.917	11			

d. LSD

Multiple Comparisons

viskositas

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula a	-31.00000*	1.69967	.000	-34.9195	-27.0805
	formlua b	10.00000*	1.69967	.000	6.0805	13.9195
	formula ab	-20.00000*	1.69967	.000	-23.9195	-16.0805
formula a	formula 1	31.00000*	1.69967	.000	27.0805	34.9195
	formlua b	41.00000*	1.69967	.000	37.0805	44.9195
	formula ab	11.00000*	1.69967	.000	7.0805	14.9195
formlua b	formula 1	-10.00000*	1.69967	.000	-13.9195	-6.0805
	formula a	-41.00000*	1.69967	.000	-44.9195	-37.0805
	formula ab	-30.00000*	1.69967	.000	-33.9195	-26.0805
formula ab	formula 1	20.00000*	1.69967	.000	16.0805	23.9195
	formula a	-11.00000*	1.69967	.000	-14.9195	-7.0805
	formlua b	30.00000*	1.69967	.000	26.0805	33.9195

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

3. Hasil Uji Daya Sebar

a. Normalitas

Tests of Normality

formula		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
dayasebar	formula 1	.175	3	.	1.000	3	1.000
	formula a	.253	3	.	.964	3	.637
	formula b	.175	3	.	1.000	3	1.000
	formula ab	.175	3	.	1.000	3	1.000

a. Lilliefors Significance Correction

b. Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

dayasebar

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.033	3	8	.991

c. ANOVA

ANOVA

dayasebar

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.829	3	.276	771.372	.000
Within Groups	.003	8	.000		
Total	.832	11			

d. LSD

Multiple Comparisons

dayasebar

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula a	.38333*	.01546	.000	.3477	.4190
	formula b	-.35000*	.01546	.000	-.3856	-.3144
	formula ab	.11000*	.01546	.000	.0744	.1456
formula a	formula 1	-.38333*	.01546	.000	-.4190	-.3477
	formula b	-.73333*	.01546	.000	-.7690	-.6977
	formula ab	-.27333*	.01546	.000	-.3090	-.2377
formula b	formula 1	.35000*	.01546	.000	.3144	.3856
	formula a	.73333*	.01546	.000	.6977	.7690
	formula ab	.46000*	.01546	.000	.4244	.4956
formula ab	formula 1	-.11000*	.01546	.000	-.1456	-.0744
	formula a	.27333*	.01546	.000	.2377	.3090
	formula b	-.46000*	.01546	.000	-.4956	-.4244

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

4. Hasil Uji Fluks
 a. Normalitas

Tests of Normality

formula		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
fluks	formula 1	.315	3	.	.891	3	.356
	formula a	.339	3	.	.851	3	.244
	formula b	.252	3	.	.965	3	.641
	formula ab	.237	3	.	.977	3	.708

a. Lilliefors Significance Correction

b. Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

fluks

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.064	3	8	.417

c. ANOVA

ANOVA

fluks

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	780.652	3	260.217	136.026	.000
Within Groups	15.304	8	1.913		
Total	795.956	11			

d. LSD

Multiple Comparisons

fluks

LSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula a	18.15000*	1.12931	.000	15.5458	20.7542
	formula b	-1.13000	1.12931	.346	-3.7342	1.4742
	formula ab	11.57000*	1.12931	.000	8.9658	14.1742
formula a	formula 1	-18.15000*	1.12931	.000	-20.7542	-15.5458
	formula b	-19.28000*	1.12931	.000	-21.8842	-16.6758
	formula ab	-6.58000*	1.12931	.000	-9.1842	-3.9758
formula b	formula 1	1.13000	1.12931	.346	-1.4742	3.7342
	formula a	19.28000*	1.12931	.000	16.6758	21.8842
	formula ab	12.70000*	1.12931	.000	10.0958	15.3042
formula ab	formula 1	-11.57000*	1.12931	.000	-14.1742	-8.9658
	formula a	6.58000*	1.12931	.000	3.9758	9.1842
	formula b	-12.70000*	1.12931	.000	-15.3042	-10.0958

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

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

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 <u>Chen Jie</u> <i>Chen Jie</i>	Supervisor <u>Gu Xiaolin</u> <i>Gu Xiaolin</i>	Chief of Laboratory <u>Guo Maodan</u> <i>Guo Maodan</i>
	QA Release Date <u> </u> <i> </i>	