



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA  
DAN POLIVINILPIROLIDON PADA SEDIAAN  
*PATCH* DISPERSI PADAT PIROKSIKAM**

**SKRIPSI**

Oleh

**KIRANA RIFRIANASARI**

**NIM 132210101091**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2017**



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA  
DAN POLIVINILPIROLIDON PADA SEDIAAN  
*PATCH* DISPERSI PADAT PIROKSIKAM**

**SKRIPSI**

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

Oleh :

**KIRANA RIFRIANASARI**

**NIM 132210101091**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2017**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan ridho-Nya kepada setiap hamba-Nya yang selalu berjuang di jalan-Nya dalam kebaikan dan menuntut ilmu.
2. Orang tua penulis, Ayah Muchid Fachroni dan Ibu Puspita Dewi yang tercinta di rumah, serta Adik Raka Aminul Ramadhani yang juga berjuang menimba ilmu, terima kasih atas doa, kasih sayang, jerih payah, pengorbanan, dukungan, nasihat, dan semangat yang senantiasa mengiringi setiap langkah bagi keberhasilan penulis.
3. Guru-guru penulis sejak SD sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah menjadi tempat menimba ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2013 dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTTO**

“Work hard in silence, let success make the noise”

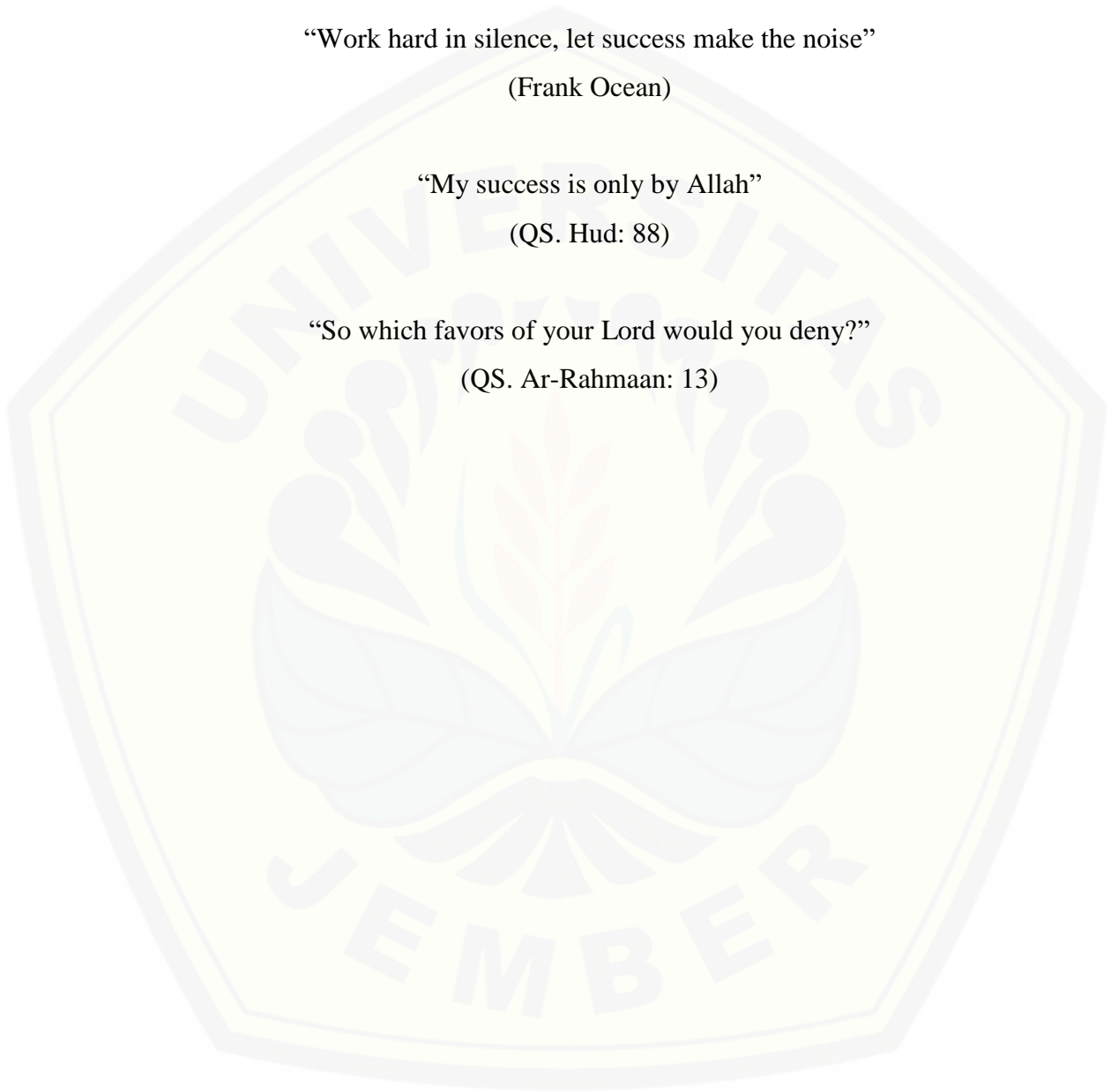
(Frank Ocean)

“My success is only by Allah”

(QS. Hud: 88)

“So which favors of your Lord would you deny?”

(QS. Ar-Rahmaan: 13)



**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Kirana Rifrianasari

NIM : 132210101091

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar

Jember, Juli 2017

Yang Menyatakan

Kirana Rifrianasari

NIM 132210101091

**SKRIPSI**

**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA  
DAN POLIVINILPIROLIDON PADA SEDIAAN  
*PATCH* DISPERSI PADAT PIROKSIKAM**

Oleh:

Kirana Rifrianasari

NIM 132210101091

Pembimbing

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

Dosen Pembimbing Anggota : Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Polivinilpirolidon pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 26 Juli 2017

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

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

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

NIP. 198401242008011001

NIP. 197530092001121001

Tim Penguji

Tim Penguji I,

Tim Penguji II,

Viddy Agustian R, S.Farm., M.Sc., Apt.

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

NIP. 198608302009121007

NIP. 198004052005012005

Mengesahkan

Dekan,

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

NIP. 197604142002122001

## RINGKASAN

**Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Polivinilpirolidon pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam** : Kirana Rifrianasari, 132210101091; 2017; 127 halaman; Fakultas Farmasi; Universitas Jember.

Piroksikam merupakan anti inflamasi non steroid (AINS) yang merupakan golongan asam enolat turunan oksikam dan juga merupakan inhibitor non selektif siklooksigenase (COX). Piroksikam lebih poten menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2) dibandingkan siklooksigenase-1 (COX-1) dan berperan penting dalam proses penurunan sintesis prostaglandin (Wilmana & Gan, 2007). Obat ini dapat digunakan secara transdermal atau peroral dalam pengobatan berbagai penyakit rematik, termasuk *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, sakit punggung dan beberapa penyakit sendi (Okyar *et al.*, 2012). Efek samping piroksikam adalah tukak lambung, dispepsia, mual, diare, sakit perut, sakit kepala, tinitus dan mengalami *first pass metabolism* (Sweetman, 2009). Efek samping tersebut dapat dihindari dengan cara pemberian rute transdermal (Schiantarelli *et al.*, 1982).

Rute transdermal memiliki beberapa keuntungan dibandingkan rute peroral, diantaranya menghindari obat dari *first pass metabolism*, meningkatkan kepatuhan pasien, mudah dihilangkan apabila terjadi reaksi alergi dan meminimalkan efek samping overdosis (Kumar *et al.*, 2013). Bentuk sediaan transdermal yang digunakan untuk antiinflamasi dan analgesik dapat berupa sediaan semipadat seperti gel, krim, salep atau *patch*. Pada penelitian ini bentuk sediaan terpilih adalah sediaan transdermal *patch*.

Salah satu komponen penting dalam sediaan *transdermal patch* adalah polimer. Polimer berfungsi untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan. Polimer yang digunakan sebagai pembawa ada dua jenis, yaitu polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik. Polimer hidrofilik dan hidrofobik yang dipilih pada penelitian ini yaitu polivinilpirolidon (PVP), hidroksipropil metilselulosa (HPMC), dan etil selulosa (EC).



Digunakan kombinasi kedua polimer tersebut agar diperoleh pelepasan obat yang lebih efektif.

Piroksikam sangat sukar larut dalam air, dalam asam encer, sedikit larut larut dalam etanol dan dalam larutan alkali mengandung air (Clarke *et al.*, 2004). Salah satu strategi yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan piroksikam agar dapat memperbaiki profil pelepasannya yaitu dengan dibuat dalam bentuk dispersi padat (Vasconcelos *et al.*, 2007). Komposisi dispersi padat piroksikam-PEG 4000 dengan perbandingan 1:2 dengan metode peleburan dapat meningkatkan kelarutan dan memiliki profil pelepasan yang paling baik (Bhattacharyya *et al.*, 1993).

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

Hasil pengujian laju pelepasan menunjukkan bahwa *flux*  $F_3 > F_2 > F_1$  dengan nilai berturut-turut sebesar  $32,770 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$  ;  $30,448 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$  ; dan  $29,301 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$ . PVP merupakan polimer yang berpengaruh dalam meningkatkan nilai *flux* sediaan *patch*. Hasil pengujian % *moisture content* menunjukkan bahwa nilai % *moisture content*  $F_2 > F_1 > F_3$  dengan nilai berturut-turut sebesar 7,67 % ; 6,37 % dan 4,60 %. HPMC merupakan polimer yang berpengaruh untuk menurunkan nilai % *moisture content* sediaan *patch*. Hasil penentuan formula optimum dengan menggunakan *software Design Expert trial* versi 10.0.6 menunjukkan terdapat satu titik optimum yang memenuhi persyaratan respon yang diinginkan yaitu formula dengan jumlah HPMC sebesar 75 mg dan PVP sebesar 0 mg.

## PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam”. 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. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
2. Bapak Dwi Nurahmanto, S.Farm., Apt., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian, dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
3. Bapak Viddy Agustian R, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
4. Ibu Ika Norcahyanti, S.Farm., M.Sc., Apt. dan Ibu Fifteen Aprila Fajrin S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulis menjadi mahasiswa;
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, pengorbanan, saran dan kritik kepada penulis;
6. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt selaku teknisi Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;

7. Orang tua penulis Ayah Muchid Fachroni dan Ibu Puspita Dewi yang tercinta di rumah, serta Adik Raka Aminul Ramadhani yang juga berjuang menimba ilmu, terima kasih atas doa, kasih sayang, pengorbanan, dukungan, nasihat, semangat kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
8. Keluarga besar di Sidoarjo, Jember dan Jakarta yang telah memberi dukungan, semangat, perhatian, doa, dan kasih sayang kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini;
9. Rekan, sahabat sekaligus saudara seperjuangan skripsi Friska Wira Sabrina dan Nurul Shalikhah atas kerja sama, semangat dan kebersamaan menjalin suka duka selama penelitian ini;
10. Sahabat kesayangan Faris Faza Fadhlullah, Qory Maghfiroh, Dewi Permata Lestari, Nizzatul Audhat, atas semua dukungan dan doa meskipun sedang sibuk mengejar gelar masing-masing yang berbeda;
11. Sahabat kesayangan TVRI, Via Lachtheany, Intan Nur Sa'adah, Tanjung Prabandari, atas keceriaan, kebersamaan, semangat, tawa, doa, dukungan selama ini, baik saat di atas ataupun sedang jatuh. Terima kasih karena kalian telah memberi senyuman terhangat yang tidak pernah penulis lupakan;
12. Teman sekaligus saudara satu rumah saat di Jember, Berliana Calpika Febriyanti dan Raka Aminul Ramadhani atas segala waktu dan dukungan yang diberikan
13. Sahabat sekaligus *reviewer* Fitri Wulan Andriyani, Tiara Berlianti, Eunike Apriliano, Maulidia Maharani, Amiratus Sajidah, Firda Ratna Safitri, Nindi Dipamela Yuniar, Mega Latzuard yang telah memberi wawasan dan membantu menyelesaikan skripsi ini;
14. Teman-teman skripsi farmasetika Nisa', Timeh, Mia Restu, Mia Rahmaniah, Elok, Angel, Dinda, Subhan, Caca, Deni, Stella, Mei, Lian, Fikri, Rika, Silvi, Ghassiyah, Linda, Lupi, Estu, Kiki atas semua kerja sama, kekompakan dan bantuan menyelesaikan skripsi;

15. Teman-teman Farmasi Fisik yang adalah keluarga pertama di Farmasi Nadya, Ratna, Caca, Friska, Milly, Mifta, Rifqi, Sugi, Fina atas segala dukungan, perhatian dan doa kepada penulis;
16. Kakak-kakak PKM Liliana A.I.K., S.Farm., Apt., Elisa N.A.D., S.Farm., Apt., Oktavia C.X., S.Farm., Apt., atas wawasan yang telah diberikan dan pengalaman berharga menulis karya ilmiah;
17. Teman-teman seperjuangan angkatan 2013 'Farmasetamol' yang telah berjuang bersama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
18. Teman-teman organisasi Duta Kampus, BEM BRAFO 2015, BEMF BISA 2016, LPMF Lingkar, UKSM Essensi serta kelompok KKN 021 Jozz Mrawan;
19. Guru-guru dan teman-teman sejak bersekolah di SDN Krian 4, SMPN 1 Sidoarjo terkhusus Matrix dan SMAN 2 Sidoarjo terkhusus Scieven, terima kasih atas segala ilmu dan kebersamaan yang kalian berikan kepada penulis;
20. Karyawan umum, akademik, kemahasiswaan, teknisi laboratorium dan satpam Fakultas Farmasi;
21. Semua pihak tidak dapat disebutkan satu per satu dan yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan pada skripsi ini sehingga penulis juga menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, Juli 2017

Penulis

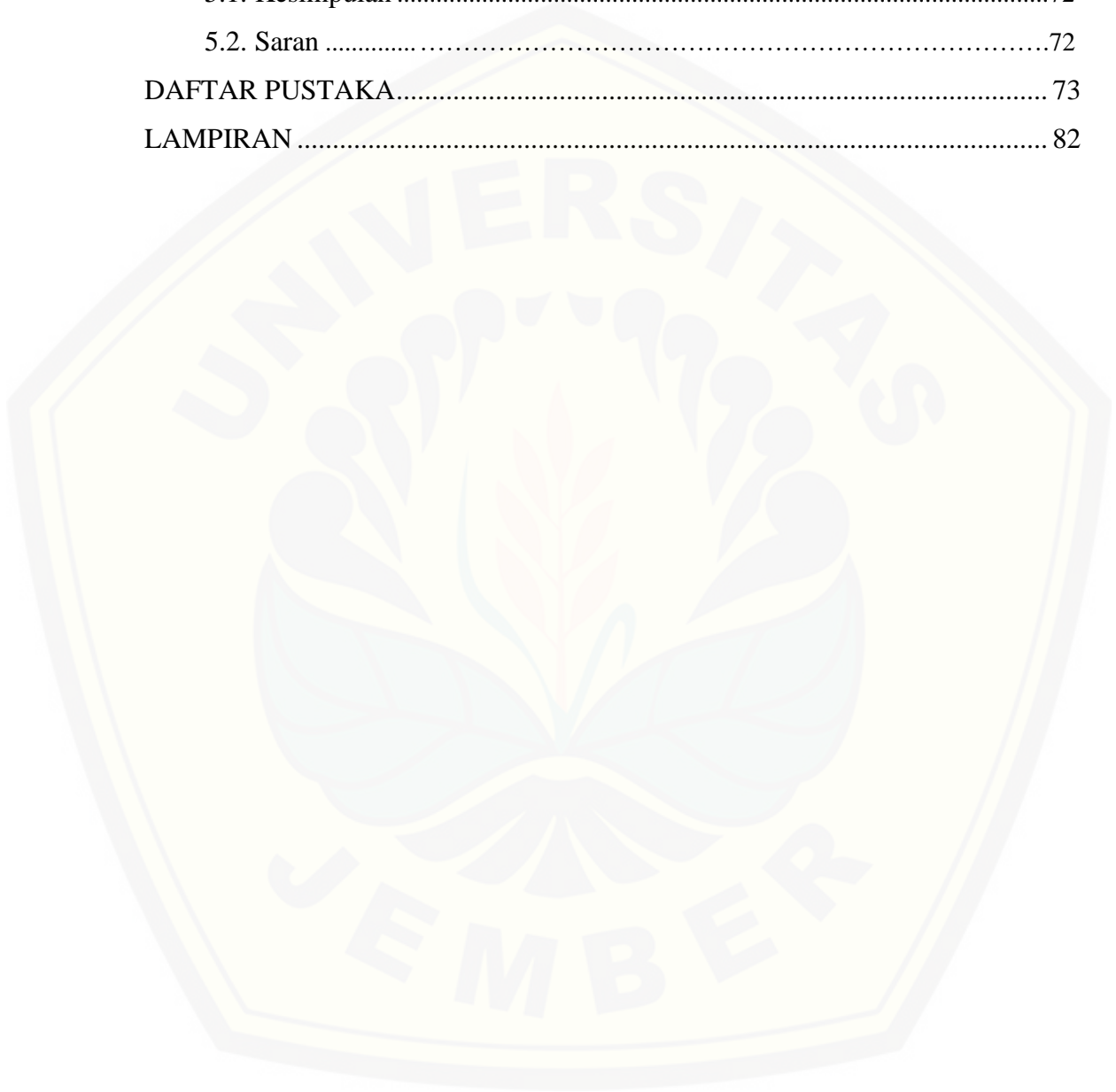
**DAFTAR ISI**

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
HALAMAN MOTTO .....	iv
HALAMAN PERNYATAAN .....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN .....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN .....	viii
PRAKATA .....	x
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR .....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xx
DAFTAR SINGKATAN DAN NOTASI .....	xxiii
<b>BAB 1. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1. Tinjauan Kulit.....	6
2.1.1. Definisi Kulit.....	6
2.1.2. Anatomi Kulit.....	7
2.2. Tinjauan Dispersi Padat.....	8
2.2.1. Definisi Dispersi Padat.....	8
2.2.2. Keuntungan Dispersi Padat .....	9

2.2.3. Metode Dispersi Padat .....	9
2.3. Tinjauan Sistem Penghantaran Obat Transdermal.....	11
2.3.1. Definisi Sistem Penghantaran Obat Transdermal.....	11
2.3.2. Persyaratan Sediaan Transdermal.....	11
2.3.3. Keuntungan dan Kerugian Sistem Penghantaran Transdermal ....	12
2.3.4. Komponen Sediaan Transdermal <i>Patch</i> .....	12
2.3.5. Bentuk Sediaan Transdermal <i>Patch</i> .....	13
2.4. Tinjauan Kinetika Pelepasan Obat.....	14
2.4.1 Kinetika Pelepasan Orde Nol .....	15
2.4.2 Kinetika Pelepasan Orde Satu .....	16
2.4.3 Kinetika Pelepasan Model Higuchi .....	16
2.4.4 Kinetika Pelepasan Model Korsmeyer's Peppas .....	16
2.5. Tinjauan Bahan Penelitian .....	17
2.5.1. Piroksikam .....	17
2.5.2. Etil Seluosa (EC).....	18
2.5.3. Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC).....	19
2.5.4. Polivinilpirolidon (PVP) .....	20
2.5.5. Propilen Glikol (PG).....	20
2.5.6. Polietilen Glikol (PEG).....	21
2.6. <i>Simplex Lattice Design</i> .....	22
<b>BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>23</b>
3.1 Jenis Penelitian .....	23
3.2 Alat dan Bahan Penelitian.....	23
3.2.1 Alat.....	23
3.2.2 Bahan .....	23
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	25
3.4 Prosedur Penelitian .....	25
3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam.....	25
3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Piroksikam.....	26

3.4.3 Uji Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam.....	26
3.4.4 Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam.....	28
3.4.5 Pengujian Organoleptis <i>Patch</i> Piroksikam.....	30
3.4.6 Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Piroksikam.....	30
3.4.7 Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Piroksikam.....	30
3.4.8 Pengujian Ketahanan Lipat <i>Patch</i> Piroksikam.....	30
3.4.9 Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Piroksikam.....	31
3.4.10. Penetapan Kadar Piroksikam dalam Sediaan <i>Patch</i> .....	31
3.4.11. Pengujian FTIR <i>Patch</i> Piroksikam.....	32
3.4.12. Pengujian % <i>Moisture Content</i> .....	32
3.4.13. Uji Pelepasan Piroksikam.....	33
3.4.14. Analisis Data.....	35
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>36</b>
4.1. Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000.....	36
4.2. Evaluasi Hasil Dispersi Padat Piroksikam.....	37
4.2.1. Pengujian FTIR Dispersi Padat Piroksikam.....	37
4.2.2. Pengujian Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam.....	40
4.3. Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam.....	45
4.4. Evaluasi Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam.....	46
4.4.1. Pengujian Organoleptis.....	46
4.4.2. Pengujian Ketebalan.....	47
4.4.3. Pengujian Bobot.....	49
4.4.4. Pengujian Ketahanan Lipat.....	50
4.4.5. Pengujian pH Permukaan.....	51
4.4.6. Penetapan Kadar Piroksikam dalam Sediaan <i>Patch</i> .....	52
4.4.7 Pengujian FTIR <i>Patch</i> Piroksikam.....	55
4.4.8 Pengujian % <i>Moisture Content</i> .....	59
4.4.9 Analisa Kinetika Pelepasan <i>Patch</i> Piroksikam.....	61
4.4.10. Uji Pelepasan <i>Patch</i> Piroksikam.....	64

4.4.11. Penentuan Formula Optimum.....	67
BAB 5. PENUTUP.....	72
5.1. Kesimpulan .....	72
5.2. Saran .....	72
DAFTAR PUSTAKA.....	73
LAMPIRAN .....	82





**DAFTAR TABEL**

	Halaman
2.1. Rumus Model kinetika Pelepasan .....	15
2.2. Hubungan Eksponen Pelepasan dengan Mekanisme Pelepasan .....	17
3 1. Rancangan Percobaan Umum Berdasarkan Simplex Lattice Design .....	28
3.2. Jumlah Faktor Berdasarkan Metode Optimasi Simplex Lattice Design .....	29
3.3. Susunan Formula Patch.....	29
4.1. Perbandingan Hasil FTIR Piroksikam Murni dan Dispersi Padat .....	40
4.2. Serapan Larutan Baku Piroksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 + 0,05	42
4.3. Hasil Uji Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam .....	45
4.4. Proporsi HPMC dan PVP Berdasarkan Metode Simplex Lattice Design.....	46
4.5. Hasil Pengamatan Organoleptis Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam ..	46
4.6. Hasil pengujian Ketebalan pada Satu Patch.....	48
4.7. Hasil Pengujian Ketebalan Patch Piroksikam Antar Replikasi.....	48
4.8. Hasil Pengujian Bobot Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam .....	50
4.9. Hasil Pengujian Ketahanan Lipat Sediaan Dispersi Padat Piroksikam.....	51
4.10. Hasil Pengujian pH Permukaan Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam	51
4.11. Kadar Piroksikam dalam Sediaan Patch .....	55
4.12. Perbandingan Hasil FTIR Piroksikam Murni dan Patch Dispersi Padat Piroksikam .....	58
4.13. Hasil Pengujian % Moisture Content Patch Piroksikam.....	59
4.14. Nilai R Hasil Penentuan Kinetika Pelepasan .....	61
4.15. Hasil Perhitungan Flux Patch Dispersi Padat Piroksikam .....	66
4.16. Hasil Respon untuk Penentuan Formula Optimum.....	68

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1. Anatomi Kulit .....	6
2.2. Lapisan Kulit Epidermis .....	8
2.3. <i>Matrix Controlled System</i> .....	14
2.4. <i>Membrane Controlled System</i> .....	14
2.5. Rumus Struktur Piroksikam .....	17
2.6. Struktur Etil Selulosa .....	19
2.7. Struktur Hidroksipropil Metilselulosa.....	19
2.8. Struktur Polivinilpirolidon .....	20
2.9. Struktur Propilen Glikol.....	21
2.10. Struktur Polietilen Glikol .....	21
3.1. Skema Pembuatan Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam .....	24
3.2. Skema Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam - PEG 4000.....	25
4.1. Dispersi Padat Piroksikam – PEG 4000.....	37
4.2. Hasil Spektra FTIR Piroksikam Murni .....	38
4.3. Hasil Spektra PEG 4000 .....	39
4.4. Hasil Spektra Dispersi Padat Piroksikam.....	39
4.5. Kurva Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Piroksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 + 0,05 .....	41
4.6. Kurva Baku Piroksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 + 0,05 .....	42
4.7. Kurva Pengaruh Basis Serapan Terhadap Serapan Piroksikam.....	43
4.8. Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam.....	47
4.9. Perbandingan Kurva Serapan Antara Sediaan Patch F1 dengan Basis PVP-EC53	
4.10. Perbandingan Kurva Serapan Antara Sediaan Patch F2 dengan Basis PVP- HPMC-EC.....	53

4.11. Perbandingan Kurva Serapan Antara Sediaan Patch F3 dengan Basis HPMC-EC .....	54
4.12. Hasil Spektra FTIR Patch Dispersi Padat Piroksikam Formula 1.....	56
4.13. Hasil Spektra FTIR Patch Dispersi Padat Piroksikam Formula 2.....	57
4.14. Hasil Spektra FTIR Patch Dispersi Padat Piroksikam Formula 3.....	57
4.15. Kinetika Pelepasan Orde Nol.....	62
4.16. Kinetika Pelepasan Orde Satu.....	63
4.17. Kinetika Pelepasan Higuchi.....	63
4.18. Kinetika Pelepasan Korsmeyer's Peppas.....	64
4.19. Profil Pelepasan Patch Piroksikam dari Tiga Formula terhadap menit <sup>1/2</sup> ....	65
4.20. Hasil Respon % <i>Moisture Content</i> .....	69
4.21. Hasil Respon Flux Pelepasan.....	70
4.22. Kurva Hubungan Antara Proporsi Versus <i>Desirability</i> .....	70

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Tabulasi Randemen Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000 .....	82
B. Tabulasi Hasil Serapan Piroksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	82
C. Tabulasi Pembuatan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,05 .....	84
D. Tabulasi Perhitungan Uji Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam .....	85
E. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan .....	86
E.1. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F1 .....	86
E.2. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F2 .....	87
E.3. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F3 .....	87
F. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot.....	87
F.1. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F1 .....	87
F.2. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F2 .....	88
F.3. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F3 .....	88
G. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> .....	88
G.1. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 1 .....	88
G.2. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 2 .....	89
G.3. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 3 .....	89
H. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Piroksikam .....	89
H.1. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 1 .....	89
H.2. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 2 .....	90
H.3. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 3 .....	91
I. Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content</i> .....	92
I.1. Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content</i> Formula 1.....	92
I.2. Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content</i> Formula 2.....	92

I.3. Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content</i> Formula 3.....	92
J. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan <i>Patch</i> .....	93
J.1. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan <i>Patch</i> Formula 1 .....	93
J.2. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan <i>Patch</i> Formula 2 .....	97
J.3. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan <i>Patch</i> Formula 3 .....	101
J.4. Contoh Perhitungan Massa Piroksikam Tertransport Menggunakan Alat Uji Disolusi .....	105
J.5. Grafik Penentuan Nilai <i>Flux</i> Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam Formula 1 .....	106
J.6. Grafik Penentuan Nilai <i>Flux</i> Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam Formula 2 .....	106
J.7. Grafik Penentuan Nilai <i>Flux</i> Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam Formula 3 .....	107
K. Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam .....	108
K.1. Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam Formula 1 .....	108
K.2. Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam Formula 2 .....	110
K.3. Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam Formula 3 .....	112
L. Penentuan Formula Optimum.....	114
L.1. Respon % <i>Moisture Content</i> .....	114
L.2. Respon <i>Flux</i> .....	117
L.3. Optimisasi .....	120
M. Dokumentasi Alat dan Pengujian .....	121
M.1. Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam – PEG 4000.....	121

M.2. Pembuatan Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam.....	121
M.3. Pengujian Ketebalan Patch dengan Mikrometer Sekrup .....	122
M.4. Pengujian Keseragaman Bobot Patch Piroksikam .....	122
M.5. Pengujian Ketahanan Lipat Patch Piroksikam.....	123
M.6. Pengujian pH Permukaan Patch Piroksikam.....	123
M.7. Pengujian Kadar Patch Piroksikam .....	123
M.8. Pengujian FTIR Patch Piroksikam .....	124
M.9. Pengujian % Moisture Content .....	124
M.10. Uji Pelepasan Patch Piroksikam.....	124
M.11. Ultrasonik .....	125
M.12. Desikator.....	125
M.13. Oven .....	125
M.14. Spektrofotometer UV-Vis .....	126
N. Sertifikat Analisis Piroksikam .....	127

**DAFTAR SINGKATAN DAN NOTASI**

**A**

A : Kadar permulaan obat dalam pembawa

Abs : Absorbansi

**B**

B : Slope atau kemiringan kurva

**C**

C : Celcius

cm<sup>2</sup> : Centimeter kuadrat

CO<sub>2</sub> : Karbondioksida

CV : *Coefficient variation*

**D**

D : Koefisien difusi

Da : Dalton

**E**

EC : Etil selulosa

**F**

F : Formula

**G**

g : Gram

**J**

J : *Flux*

**K**

K : Koefisien partisi

**L**

L : Liter

**M**

MC : *Moisture content*

mg : Miligram

mL : Mililiter

mm : Milimeter

**N**

nm : nanometer

**P**

p : Nilai signifikansi

PEG : Polietilen glikol

pH : *Power of hydrogen*

pKa : nilai konstanta disosiasi asam

ppm : *Part per million*

PT : Perseroan Terbatas

**Q**

Q : Jumlah obat yang terlepas pada waktu t per satuan luas



**R**

r : Koefisien korelasi

R : Replikasi

rpm : Rotasi per menit

**S**

SD : Standar deviasi

**T**

t : Waktu

$t_{1/2}$  : Waktu paruh

**U**

UV-Vis: Ultraviolet-visibel

$\mu\text{g}$  : Mikrogram

**X**

x : Konsentrasi (ppm)

**Y**

Y : Respon yang diamati

## BAB 1. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Piroksikam merupakan anti inflamasi non steroid (AINS) yang merupakan golongan asam enolat turunan oksikam dan juga merupakan inhibitor non selektif siklooksigenase (COX). Piroksikam lebih poten menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2) dibandingkan siklooksigenase-1 (COX-1) dan berperan penting dalam proses penurunan sintesis prostaglandin (Wilmana & Gan, 2007). Obat ini dapat digunakan secara transdermal atau peroral dalam pengobatan berbagai penyakit rematik, termasuk *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, sakit punggung dan beberapa penyakit sendi (Okyar *et al.*, 2012). Efek samping piroksikam adalah tukak lambung, dispepsia, mual, diare, sakit perut, sakit kepala, dan tinitus (Sweetman, 2009). Piroksikam juga mengalami *first pass metabolism* pada hati (The Department of Health, 2002). Efek samping tersebut dapat dihindari dengan cara pemberian piroksikam dengan rute lain, misalnya rute transdermal (Schiantarelli *et al.*, 1982).

Rute pemberian obat secara transdermal merupakan rute pemberian obat melalui kulit hingga obat masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Sebelum dibentuk menjadi sediaan transdermal, ada faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan dalam pemilihan obat antara lain dosis sistemik harian obat  $\leq 20$  mg, memiliki ukuran molekul yang cukup kecil yaitu  $\leq 500$  dalton, memiliki lipofilitas yang cukup kuat yaitu nilai log P 1 – 3, memiliki titik lebur yang rendah yaitu  $< 200^{\circ}$  C dan tidak mengiritasi kulit (Ansel *et al.*, 2011). Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) piroksikam digolongkan ke dalam obat kelas II yakni memiliki kelarutan yang rendah tetapi memiliki permeabilitas yang tinggi (Barzegar-Jalali *et al.*, 2014). Piroksikam memiliki berat molekul sebesar 331,5 dalton; nilai log P sebesar 3; nilai pKa sebesar 6,3 dan titik lebur sebesar  $198-200^{\circ}$ C (Clarke *et al.*, 2004). Beberapa karakteristik tersebut menunjukkan bahwa piroksikam dapat dibuat menjadi bentuk sediaan transdermal karena telah memenuhi persyaratan.

Rute transdermal memiliki beberapa keuntungan dibandingkan rute peroral, diantaranya menghindari obat dari *first pass metabolism*, menghindari kontak langsung dengan mukosa lambung, dapat memperoleh konsentrasi obat terlokalisir pada tempat kerjanya (Ansel *et al.*, 2011), meningkatkan kepatuhan pasien, mudah dihilangkan apabila terjadi reaksi alergi dan meminimalkan efek samping overdosis (Kumar *et al.*, 2013).

Bentuk sediaan transdermal yang digunakan untuk antiinflamasi dan analgesik dapat berupa sediaan semipadat seperti gel, krim, salep atau *patch*. Pada penelitian ini bentuk sediaan terpilih adalah sediaan *patch*. Menurut Allegrini *et al.*, (2009), penggunaan sediaan *patch* piroksikam lebih aman efektif dibandingkan dengan sediaan krim piroksikam dilihat dari segi onset, efektivitas dan keamanannya. *Patch* merupakan suatu sistem penghantaran obat yang dapat mendistribusikan obat sampai sirkulasi sistemik dengan laju pelepasan terkontrol dengan menggunakan lapisan perekat. Berdasarkan metode formulasinya, *patch* dibagi menjadi dua yaitu tipe matriks dan tipe membran (Jhawar *et al.*, 2013). Pada tipe matriks, polimer berikatan dengan obat dan mengendalikan laju pelepasan obat dari *patch*, sedangkan pada tipe membran laju pelepasan obat dikontrol oleh membran (Mehta, 2004). Penelitian ini menggunakan bentuk sediaan *patch* dengan tipe matriks karena pada tipe ini akan membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan, serta proses pembuatan yang mudah, cepat dan murah (Venkatram *et al.*, 2002).

Polimer merupakan salah satu komponen penting dalam sediaan *patch*. Fungsi dari polimer adalah mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Yener *et al.*, 2010). Polimer yang digunakan pada sediaan *patch* ada dua jenis, yaitu polimer hidrofilik seperti hidroksipropil metilselulosa (HPMC), polivinilpirolidon (PVP), dan polimer hidrofobik seperti etil selulosa (EC) (Ruckmani *et al.*, 2007). Penggunaan polimer hidrofilik saja akan menyebabkan polimer cepat larut sehingga obat akan cepat lepas dari sediaan, sedangkan penggunaan polimer hidrofobik saja dapat memperlambat laju pelepasan obat. (Vijaynarayana *et al.*, 2010). Polimer hidrofilik akan membentuk pori

untuk membantu pelepasan membran sedangkan polimer hidrofobik digunakan sebagai penahan pelepasan obat (Utami, 2006).

Pada penelitian ini menggunakan kombinasi antara HPMC dan PVP sebagai polimer hidrofilik dan EC sebagai polimer hidrofobik. HPMC dipilih karena mudah terhidrasi oleh air, sehingga akan mengembang dan mempercepat pelepasan obat dari basisnya (Kandavilli *et al.*, 2002). PVP dipilih karena dapat kontak dengan air, sehingga akan membentuk suatu pori yang dapat membantu pelepasan obat dari basisnya (Utami, 2006). HPMC dan PVP merupakan polimer yang bersifat higroskopis (Rowe *et al.*, 2009). EC dipilih sebagai polimer hidrofobik karena memiliki *barrier film* yang kuat sehingga akan menghasilkan sediaan *patch* yang baik (Patel *et al.*, 2009). Kombinasi HPMC dan EC menunjukkan adanya sifat fisika kimia, karakteristik pelepasan obat, dan *drug content* yang baik pada sediaan *patch* dengan menggunakan bahan aktif lornosikam (Kavitha & Rajendra, 2011), sedangkan kombinasi PVP dan EC akan membentuk suatu pori yang dapat meningkatkan pelepasan obat indometasin dari basisnya (Kandavilli *et al.*, 2002).

Piroksikam sangat sukar larut dalam air, dalam asam encer, sedikit larut larut dalam etanol dan dalam larutan alkali mengandung air (Clarke *et al.*, 2004). Salah satu strategi yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan piroksikam agar dapat memperbaiki profil pelepasannya yaitu dengan dibuat dalam bentuk dispersi padat (Vasconcelos *et al.*, 2007). Komposisi dispersi padat piroksikam-PEG 4000 dengan perbandingan 1:2 dengan metode peledakan dapat meningkatkan kelarutan dan memiliki profil pelepasan yang paling baik (Bhattacharyya *et al.*, 1993). Informasi tersebut selanjutnya dijadikan acuan pada pembuatan dispersi padat dalam penelitian ini.

Pada penelitian ini akan ditentukan formulasi optimum dari kombinasi polimer pada sediaan *patch* tipe matriks menggunakan bahan aktif piroksikam dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design* yang terlebih dahulu dibuat dalam bentuk dispersi padat. PVP dan HPMC sebagai polimer hidrofilik pada *patch* akan dibandingkan hasilnya terhadap % *moisture content* dan *flux* pelepasan. Evaluasi

sediaan *patch* piroksikam yang akan dilakukan meliputi pengujian organoleptis, bobot, ketebalan, FTIR, ketahanan lipat, pH permukaan dan % kadar piroksikam dalam sediaan *patch*.

### 1.2. Rumusan Masalah

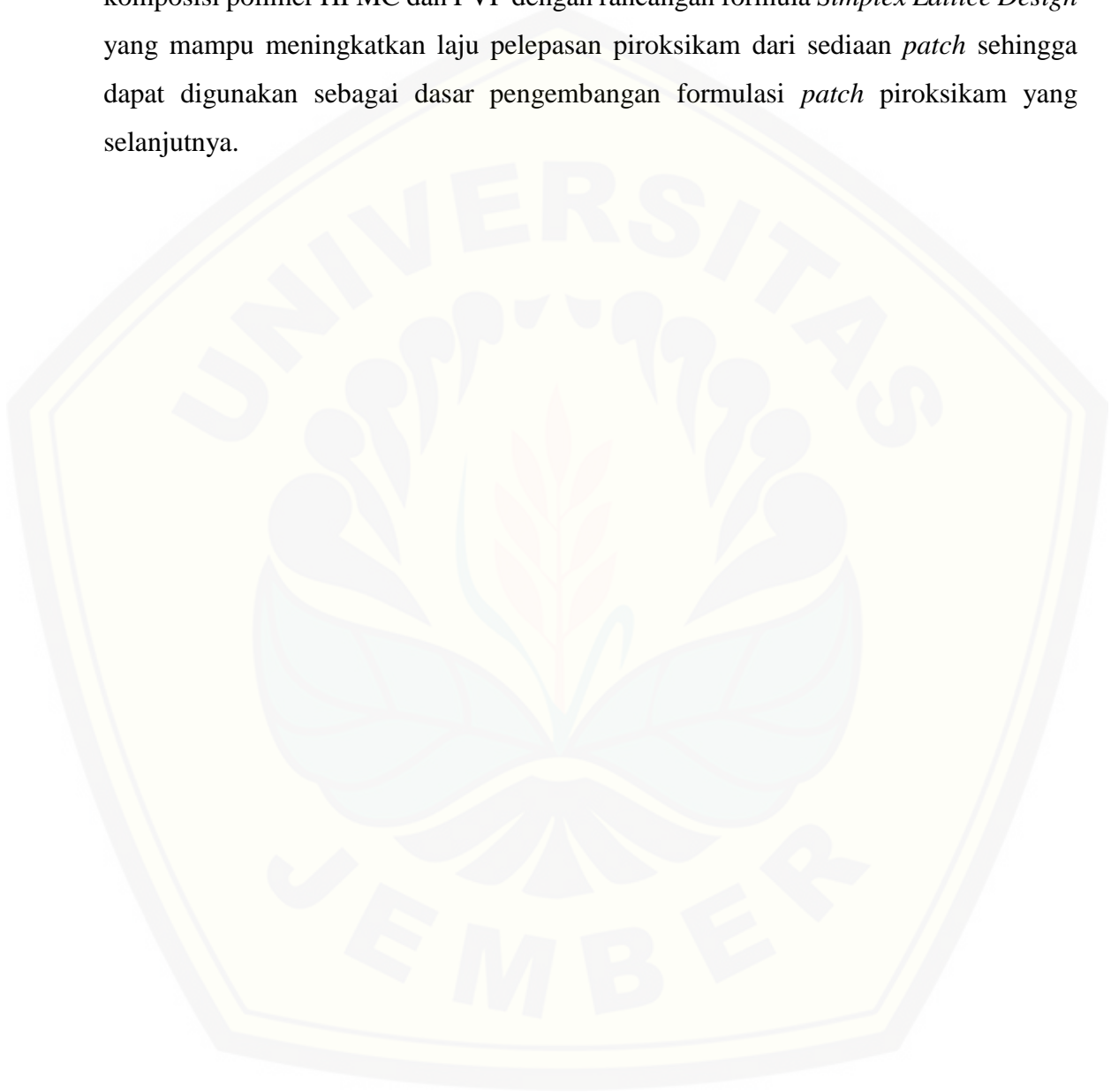
1. Bagaimana pengaruh komposisi polimer HPMC dan PVP terhadap % *moisture content* sediaan *patch* dispersi padat piroksikam dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*?
2. Bagaimana pengaruh komposisi polimer HPMC dan PVP terhadap laju pelepasan sediaan *patch* dispersi padat piroksikam dengan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

### 1.3. Tujuan Penelitian

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

#### 1.4. Manfaat Penelitian

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

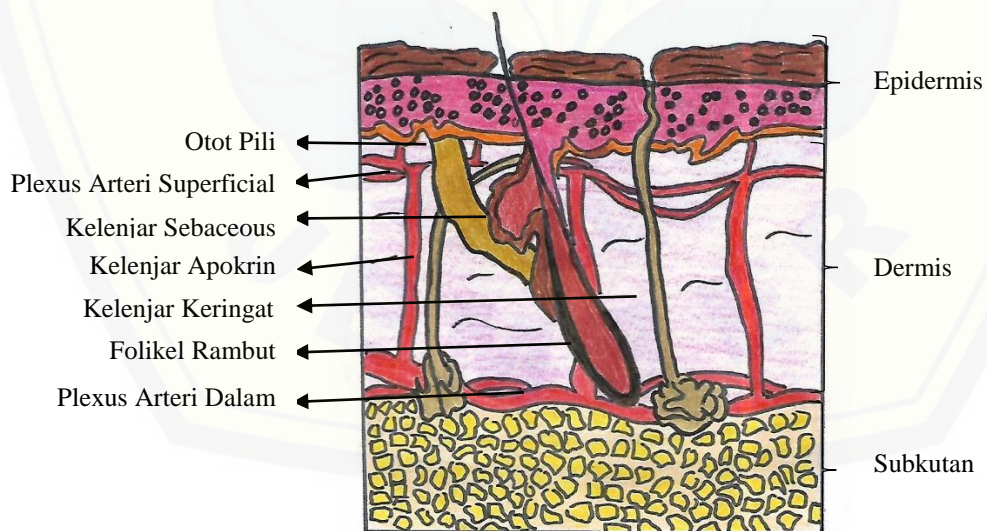


## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Tinjauan Kulit

#### 2.1.1. Definisi Kulit

Kulit adalah organ terbesar tubuh yang menyelimuti tubuh manusia. Luas permukaan kulit pada manusia dewasa yaitu 1,7 m<sup>2</sup> dan beratnya sekitar 15% dari total berat badan. Ketebalan, pigmentasi, dan distribusi pelengkap dari kulit bervariasi di berbagai bagian tubuh, tergantung pada fungsi dan kebutuhan daerah. Ketebalan juga dapat bervariasi berdasarkan umur, jenis kelamin, dan tempat hidup (Zaidi & Lanigan, 2010). Kulit berfungsi untuk melindungi kita terhadap lingkungan eksternal baik fisik, kimia, dan serangan biologis, serta pencegahan hilangnya air dari tubuh. Kulit adalah organ yang selalu mengalami perubahan konstan, sel dari lapisan terluar terus akan terlepas dan digantikan oleh sel-sel dalam yang bergerak naik ke permukaan. Ada tiga lapisan struktur kulit meliputi lapisan epidermis, dermis, dan subkutan (Walters & Robert, 2001). Skema dari lapisan kulit dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1. Anatomi Kulit (Zaidi & Lanigan, 2010)

### 2.1.2. Anatomi Kulit

Berdasarkan anatominya, kulit dibagi menjadi tiga lapisan, yakni lapisan epidermis, dermis, dan subkutan (Walters & Robert, 2001).

#### a. Lapisan Epidermis

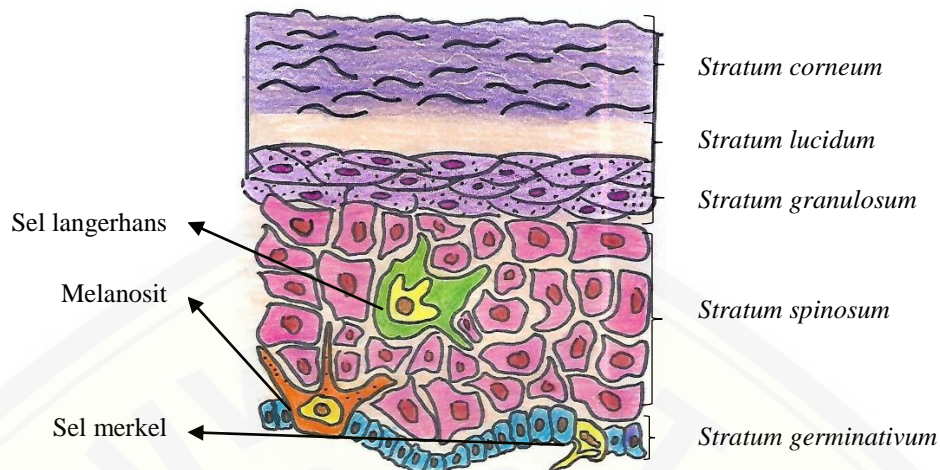
Epidermis merupakan lapisan kulit terluar yang tersusun dari jaringan epitel skuamosa bertingkat yang mengalami keratinasi dengan ketebalan 0,1–0,3 mm dan jaringan ini tidak memiliki pembuluh darah dan sel-selnya sangat rapat (Sloane, 2003). Epidermis terdiri dari lima lapisan, antara lain *stratum corneum*, *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, dan *stratum germinativum* (Zaidi & Lanigan, 2010).

*Stratum corneum* adalah lapisan kulit terluar dari epidermis yang berbentuk polyhedral dan terdiri dari 10–15 lapisan korneosit. *Stratum lucidum* terletak tepat dibawah *stratum corneum* yang merupakan lapisan jernih yang tembus cahaya dari sel-sel pipih tidak berinti yang mati atau hampir mati dengan ketebalan 4–7 lapis sel (Sloane, 2003). *Stratum granulosum* ditandai oleh 3–5 lapis sel poligonal gepeng yang intinya di tengah dan terdapat sel langerhans (Walters & Robert, 2001). *Stratum spinosum* merupakan lapisan sel spina sebagai bagian penghubung intraselular yang disebut desmosom (Sloane, 2003). *Stratum germinativum* merupakan lapisan tunggal sel-sel yang melekat pada jaringan ikat dari lapisan kulit dibawahnya, yaitu lapisan dermis (Sloane, 2003). Skema lapisan kulit epidermis dapat dilihat pada Gambar 2.2.

#### b. Lapisan Dermis

Lapisan dermis merupakan lapisan kulit inti dan paling besar. Lapisan dermis terdiri dari dari serat kolagen yang memberikan dukungan dan jaringan ikat yang elastis sehingga memberikan elastisitas (Gibson, 2009). Jaringan mikrovaskulatur yang luas ditemukan di dermis yang merupakan tempat resorpsi obat. Terdapat pemisah antara dermis serta epidermis berupa membran yang tersusun atas lapisan papilar dan retikular. Adanya lapisan papilar tersebut mampu memberikan nutrisi pada epidermis di atasnya, sedangkan lapisan retikular terletak lebih dalam dari lapisan papilar (Walters & Robert, 2001).





Gambar 2.2. Lapisan Kulit Epidermis (Zaidi & Lanigan, 2010)

### c. Subkutan

Subkutan adalah lapisan jaringan adiposa yang ditemukan di bawah dermis atau hipodermis dan terdiri dari lapisan lemak (Kesarwani *et al.*, 2013). Lapisan ini mengandung jumlah sel lemak yang beragam, bergantung pada area tubuh dan nutrisi individu, serta banyak pembuluh darah dan saraf (Walters & Robert, 2001).

## 2.2. Tinjauan Dispersi Padat

### 2.2.1. Definisi Dispersi Padat

Dispersi padat merupakan dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa *inert* atau matriks pada keadaan padat yang dilakukan dengan metode peleburan, pelarutan, atau peleburan-pelarutan. Dispersi padat dapat diartikan sebagai kelompok bahan padat yang terdiri dari obat hidrofobik dan matriks hidrofilik (Varma *et al.*, 2012). Dispersi padat merupakan metode yang efisien dan efektif untuk mengatasi masalah insolubilitas, bioavailabilitas, disolusi dan permeabilitas obat melalui kulit. Metode dispersi padat merupakan salah satu strategi yang paling sukses untuk meningkatkan pelepasan obat yang tidak larut dalam air (Vasconcelos *et al.*, 2007).

### 2.2.2. Keuntungan Dispersi Padat

Dispersi padat memiliki beberapa keuntungan, antara lain :

#### a. Mengurangi Ukuran Partikel

Dispersi padat dapat mengurangi ukuran partikel senyawa aktif ketika dilakukan proses pendispersian antara senyawa aktif dengan pembawa yang digunakan (Vasconcelos *et al.*, 2007).

#### b. Meningkatkan keterbasahan partikel

Pembawa atau matriks secara signifikan dapat meningkatkan keterbasahan suatu obat sehingga akan mempengaruhi profil disolusi obatnya (Vasconcelos *et al.*, 2007).

#### c. Meningkatkan porositas partikel

Dispersi padat yang mengandung polimer linier menghasilkan partikel yang lebih besar dan lebih berpori dari pada yang mengandung polimer retikular, sehingga akan meningkatkan kecepatan disolusi (Vasconcelos *et al.*, 2007).

#### d. Obat berada dalam bentuk amorf

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

### 2.2.3. Metode Dispersi Padat

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

#### a. Metode peleburan (*melting or fusion method*)

Metode peleburan dilakukan dengan mencairkan obat dalam pembawa larut air diikuti dengan pendinginan dan penggerusan dari campuran yang diperoleh. Obat sukar larut dan pembawa mudah larut air dipanaskan secara langsung diatas *waterbath* sampai melebur. Campuran yang diperoleh dipadatkan dengan cepat dalam *ice bath*.

Massa padat disimpan dalam desikator selama 24 jam. Massa padat yang didapatkan digerus, kemudian diayak dengan ayakan nomer tertentu. Keuntungan metode ini yaitu praktis dan ekonomis. Kelemahan metode ini adalah kemungkinan terjadinya dekomposisi obat atau pembawa lebih besar karena menggunakan suhu yang tinggi (Varma *et al.*, 2012).

b. Metode pelarutan (*solvent evaporation method*)

Metode penguapan pelarut terdiri dari solubilisasi obat dan pembawa dalam pelarut yang mudah menguap. Dilakukan dengan cara melarutkan obat dan pembawa dalam pelarut umum, seperti etanol atau kloroform. Kemudian pelarut diuapkan hingga didapat massa padat. Residu dispersi padat hasil penguapan pelarut kemudian dijaga dalam desikator hingga terbentuk massa padat dengan berat yang konstan. Massa padat yang diperoleh selanjutnya digerus dan diayak dengan ayakan nomer tertentu. Keuntungan metode ini yaitu dapat menghindari dekomposisi obat atau pembawa karena penguapan pelarut terjadi pada suhu yang rendah. Kelemahan dari metode ini yaitu adanya kesulitan dalam pemilihan pelarut yang sesuai, sulit untuk menguapkan pelarut secara sempurna dan biaya yang relatif lebih mahal (Varma *et al.*, 2012).

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

Metode ini merupakan campuran metode peleburan dan metode pelarutan. Dilakukan dengan cara melarutkan obat ke dalam pelarut yang sesuai dan mencampurkan larutan ini dengan pembawa yang sudah dilebur pada suhu yang sesuai, kemudian didinginkan sehingga menghasilkan padatan. Keuntungan metode ini merupakan gabungan keuntungan metode peleburan dan metode pelarutan. Kelemahan metode ini yaitu tidak ekonomis dan hanya dapat digunakan untuk obat yang mempunyai dosis terapeutik yang rendah (Singh *et al.*, 2011).

### 2.3. Tinjauan Sistem Penghantaran Obat Transdermal

#### 2.3.1. Definisi Sistem Penghantaran Obat Transdermal

Transdermal adalah salah satu cara administrasi obat dengan bentuk sediaan farmasi berupa krim, gel, atau *patch* yang digunakan pada permukaan kulit namun mampu menghantarkan obat masuk ke dalam tubuh melalui kulit (Delgado-Charro & Guy, 2001). Sistem penghantaran obat transdermal ini mampu meningkatkan pelepasan obat serta mengurangi efek samping obat saat diberikan secara peroral (Saroaha *et al.*, 2011). Transdermal *patch* adalah sediaan farmasi yang fleksibel persiapannya dari berbagai ukuran yang mengandung zat aktif. *Patch* diterapkan pada kulit agar dapat memberikan zat aktif ke sistemik setelah melewati penghalang kulit (European Directorate for the Quality of Medicines, 2005).

#### 2.3.2. Persyaratan Sediaan Transdermal

Salah satu bentuk sediaan dan sistem penghantaran obat transdermal yaitu transdermal *patch*. Transdermal *patch* merupakan suatu sistem penghantaran obat yang dapat mendistribusikan obat melalui kulit dengan laju pelepasan terkontrol dengan menggunakan lapisan perekat (Okyar *et al.*, 2012). Bahan obat yang dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan transdermal harus memenuhi beberapa syarat diantaranya bahan obat harus memiliki bobot molekul yang cukup kecil (<500 Da), memiliki nilai koefisien partisi antara 1-4, dan dosis pemakaian kecil (<20 mg perhari), serta bioavailabilitas obat secara oral rendah (Yadav *et al.*, 2012).

Sifat fisika kimia dari piroksikam yaitu memiliki bobot molekul sebesar 331,35 (Clarke *et al.*, 2004), nilai koefisien partisi (log P) sebesar 3 (Anonim, 2017), dosis efisien piroksikam peroralnya yaitu sebesar 10-20 mg/hari (Sweetman, 2009), serta tidak mengiritasi kulit (Kumar *et al.*, 2013). Berdasarkan hal tersebut maka piroksikam dapat diformulasi dalam bentuk sediaan transdermal *patch*.

### 2.3.3. Keuntungan dan Kerugian Sistem Penghantaran Obat Transdermal

Keuntungan sistem penghantaran obat transdermal antara lain mengontrol penghantaran obat, sesuai untuk obat yang memiliki waktu paruh dan indeks terapi kecil, menghindari *first pass metabolism* dan mencegah iritasi pada saluran pencernaan, memfasilitasi obat menuju organ target (Zadeh & Hasani, 2010). Pada penggunaan transdermal, pengobatan dapat dengan segera dihentikan melalui penghilangan sediaan transdermal dari permukaan kulit (Patel *et al.*, 2012). Obat transdermal juga dapat dengan mudah digunakan pada pasien anak-anak, orang tua, cacat mental, serta dapat diaplikasikan sendiri oleh pasien (Kumar *et al.*, 2013).

Kerugian sistem penghantaran obat transdermal sendiri yaitu tidak semua obat dapat digunakan karena hanya untuk obat dengan bobot molekul kurang dari 500 dalton, tidak cocok untuk bahan yang mengiritasi kulit, dan tidak semua bagian tubuh dapat digunakan untuk tempat aplikasi sediaan transdermal (Patel *et al.*, 2009).

### 2.3.4. Komponen Sediaan Transdermal Patch

Komponen dari transdermal *patch* adalah bahan aktif (obat), polimer, *penetration enhancers*, *adhesive*, *backing* dan *liner* serta bahan tambahan lainnya seperti *plasticizer* dan pelarut. Obat harus memiliki berat molekul rendah, titik lebur rendah, waktu paruh singkat, poten, dan tidak mengiritasi (Jhawar *et al.*, 2013). Penggunaan polimer berfungsi untuk menentukan dan mengontrol pemuatan obat, kecepatan pelepasan obat dan adhesi dari *patch* terhadap kulit. Polimer yang digunakan harus biokompatibel dengan kulit, obat dan eksipien lain yang digunakan dalam formulasi (Mali *et al.*, 2015). *Penetration enhancer* merupakan zat tambahan yang membantu difusi obat melewati *stratum corneum* (Rowe *et al.*, 2009). *Adhesive* berfungsi untuk mempertahankan *patch* agar tetap kontak dengan kulit dan harus mampu mempertahankan *patch* berada di tempat aksi untuk waktu yang lama (Mali *et al.*, 2015). *Backing* berfungsi untuk melindungi *reservoir* obat dan polimer dari lingkungan luar dan biasanya terbuat dari aluminium foil dan poliester (Mali *et al.*,

2015). *Liner* merupakan bagian dari kemasan primer yang berfungsi untuk mencegah hilangnya obat dari polimer matriks, mencegah kontaminasi *patch* dari lingkungan luar selama proses penyimpanan dan transportasi. (Jhawat *et al.*, 2013).

#### 2.3.5. Bentuk Sediaan Transdermal *Patch*

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

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

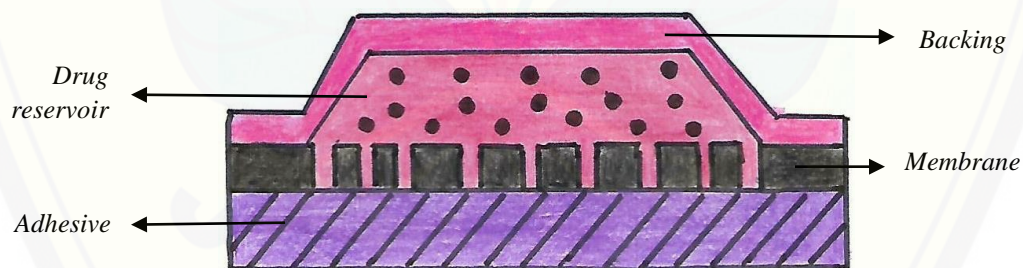
Pada tipe matriks, *reservoir* obat dibuat dengan mendispersikan partikel homogen obat dalam matriks polimer hidrofilik atau lipofilik. *Reservoir* obat dapat dibuat dengan melarutkan obat dan polimer dalam pelarut umum diikuti dengan penguapan pelarut dalam cetakan pada suhu tinggi. *Reservoir* obat yang mengandung polimer kemudian disisipkan ke dalam pelat dasar oklusif pada kompartemen fabrikasi dari *backing* plastik (Kumar *et al.*, 2013). Pada tipe ini, polimer akan berikatan dengan obat dan mengendalikan laju pelepasan obat dari sediaan (Mehta, 2004). Komponen utama dari sistem matriks yaitu bahan *adhesive* dan *backing* (Venkatram *et al.*, 2002). Lapisan *backing* sebagai lapisan luar formulasi (Gungor *et al.*, 2012). Obat dan bahan-bahan tambahan seperti polimer dan *enhancer* diformulasikan menjadi satu kedalam larutan *adhesive*, kemudian pelarutnya diuapkan untuk membentuk film matriks. Selanjutnya film matriks dan *adhesive* tersebut ditempelkan pada *backing film*. *Patch* transdermal yang paling sering digunakan di pasaran saat ini adalah *patch* matriks (Saroja *et al.*, 2011). Keuntungan dari sistem ini yaitu akan membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan, serta proses pembuatan yang mudah, cepat dan murah (Venkatram *et al.*, 2002). Skema dari *Matrix Controlled Systems* dapat dilihat pada gambar 2.4.



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

b. *Membrane Controlled System*

Sistem ini terdiri dari tiga komponen antara lain : *reservoir*, *rate controlling membrane* dan lapisan *adhesive* yang melekat pada kulit. Membran yang melekat antara obat dan kulit akan mengendalikan laju pelepasan obat dari *reservoir*. Molekul obat hanya akan terlepas melalui *rate controlling membrane*. Bahan aktif dalam *reservoir* dapat didispersikan dalam bentuk padatan obat yang tersebar dalam matriks polimer padat, medium cair yang kental seperti pasta ataupun suspensi (Kumar *et al.*, 2013). Keuntungan utama pada tipe membran yaitu terjadinya pelepasan obat secara konstan, tetapi apabila terjadi kerusakan yang tidak disengaja pada membran maka dapat menyebabkan terjadinya *dose dumping* dan pelepasan obat akan cepat (Kumar *et al.*, 2013). Skema dari *Membrane Controlled Systems* dapat dilihat pada gambar 2.5.



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

#### 2.4. Tinjauan Kinetika Pelepasan Obat

Absorpsi percutan obat dari sediaan transdermal meliputi disolusi obat dalam pembawanya, difusi obat terlarut dari pembawa ke permukaan kulit, dan penetrasi obat

melalui lapisan-lapisan kulit (Sinko, 2011). Absorpsi perkutan adalah absorpsi bahan dari luar kulit ke posisi di bawah kulit tercakup masuk ke dalam aliran darah (Ansel *et al.*, 2011). Apabila suatu obat diberikan secara *transdermal* maka obat akan lepas dari pembawanya, kemudian berdifusi pasif menuju epidermis dan dermis (Sinko, 2011).

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

Tabel 2.1. Rumus Model kinetika Pelepasan

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

$Q_t/Q_o$  = fraksi obat yang dilepaskan pada waktu t  
 $K_o, K_1, K_H, K$  = konstanta pelepasan obat  
n = eksponen difusi obat

#### 2.4.1 Kinetika Pelepasan Orde Nol

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



#### 2.4.2 Kinetika Pelepasan Orde Satu

Kinetika ini menggambarkan sistem dimana pelepasan zat aktif bergantung pada konsentrasi zat aktif di dalamnya. Semakin tinggi konsentrasi zat aktif, jumlah obat yang dilepaskan semakin banyak. Profil kinetika orde satu biasanya dijumpai pada bentuk sediaan farmasetik yang berisi obat larut air dalam matriks berpori, dimana obat yang terlepas sebanding dengan jumlah obat mula-mula dalam sediaan (Mouzam *et al.*, 2011)

#### 2.4.3 Kinetika Pelepasan Model Higuchi

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

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

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

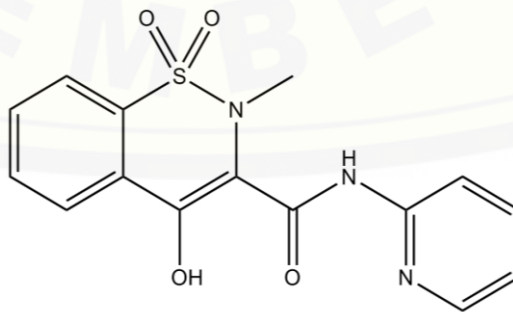
Tabel 2.2. Hubungan Eksponen Pelepasan dengan Mekanisme Pelepasan

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

## 2.5. Tinjauan Bahan Penelitian

### 2.5.1. Piroksikam

Piroksikam merupakan obat inflamasi non steroid turunan oksikam, derivat asam enolat (Wilmana & Gan, 2007). Piroksikam mempunyai rumus molekul  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$  dan memiliki nama kimia 4-hidroksi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-1,2-benzothiazin-3-karboksamida-1,1-dioksida (Depkes RI, 2014). Piroksikam memiliki pemerian berupa serbuk hampir putih atau coklat terang atau kuning terang, tidak berbau, bentuk monohidrat berwarna kuning (Depkes RI, 2014), sangat sukar larut dalam air, dalam asam encer, sedikit larut larut dalam etanol dan dalam larutan alkali mengandung air (Clarke *et al.*, 2004). Piroksikam memiliki berat molekul sebesar 331,5 dalton (Clarke *et al.*, 2004). Piroksikam memiliki nilai log P sebesar 3 (Anonim, 2017); nilai pKa sebesar 6,3 dan titik lebur sebesar 198-200° C (Depkes RI, 2014). Rumus struktur piroksikam dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5. Rumus Struktur Piroksikam (Depkes RI, 2004)

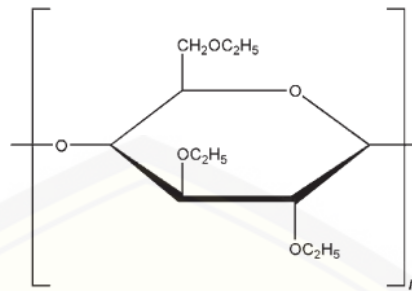
Piroksikam adalah golongan obat anti inflamasi non steroid (AINS). Piroksikam 99% terikat pada protein plasma dan mempunyai waktu paruh dalam plasma lebih dari 45 jam sehingga dapat diberikan satu kali sehari (Wilmana & Gan, 2007).

Pada umumnya piroksikam digunakan untuk mengurangi rasa nyeri dan inflamasi pada *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, dan *ankylosing spondylitis*. Pemakaian piroksikam harus hati-hati terutama pada pasien penyakit tukak lambung karena dapat menyebabkan pendarahan. Efek samping piroksikam yang lazim adalah gangguan saluran cerna antara lain tukak lambung. Efek samping yang lain adalah eritema kulit, sakit kepala, dan tinitus. Piroksikam tidak dianjurkan untuk wanita hamil, pasien tukak lambung, dan pasien yang sedang mengkonsumsi antikoagulan (Sweetman, 2009). Dosis pemakaian piroksikam adalah 10–20 mg sehari diberikan pada pasien yang tidak memberikan respon cukup dengan anti inflamasi nonsteroid yang lebih aman (Wilmana & Gan, 2007).

#### 2.5.2. Etil Selulosa (EC)

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

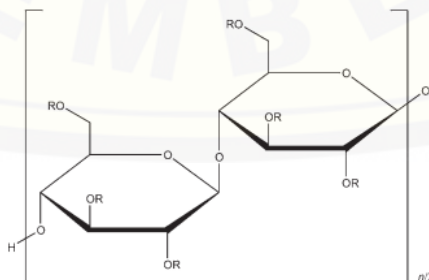
Etil selulosa merupakan salah satu contoh polimer hidrofobik semisintetik yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan *transdermal patch* (Ruckmani *et al.*, 2007). Penggunaan EC sebagai matriks polimer akan membentuk *barrier film* yang kuat sehingga akan menghasilkan sediaan *patch* yang baik (Patel *et al.*, 2009).



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

### 2.5.3. Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

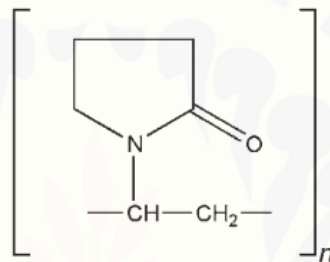
HPMC merupakan polimer gugus semi sintetis yang dapat digunakan sebagai matriks polimer dalam sediaan transdermal *patch* (Rowe *et al.*, 2009). HPMC memiliki pemerian berupa serbuk granul tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih atau seputih krim, larut dalam air dingin, membentuk larutan koloid kental, praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol 95%, dan eter, tetapi larut dalam campuran metanol, diklorometana, campuran air dan alkohol. HPMC juga larut dalam larutan air aseton, campuran diklorometana dan propan-2-ol dan pelarut organik lainnya (Rowe *et al.*, 2009). HPMC merupakan agen penstabil pelepasan yang baik sehingga pelepasan bahan aktif obat akan stabil. HPMC bersifat tidak toksik dan tidak mengiritasi. Larutan ini stabil pada pH 3 – 11. HPMC bersifat tahan panas dan netral serta tahan terhadap pengaruh asam basa (Rowe *et al.*, 2009). Struktur HPMC dapat dilihat pada Gambar 2.7.



Gambar 2.7. Struktur Hidroksipropil Metilselulosa (Rowe *et al.*, 2009)

#### 2.5.4. Polivinilpirolidon (PVP)

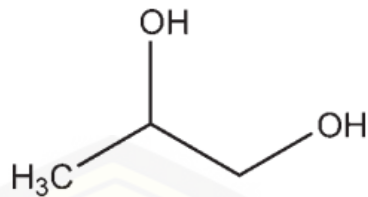
PVP merupakan zat tambahan yang inert dan tidak toksik, serta tidak bersifat antigenik. PVP merupakan serbuk halus, putih sampai putih kekuningan, tidak berbau serta bersifat higroskopis. PVP digunakan sebagai polimer hidrofilik, disintegan, zat pensuspensi, pembawa untuk obat 10–25%, bahan pendispersi dan *suspending agent* dalam sediaan farmasi. Kelarutan PVP dalam asam, kloroform, etanol (95%), metanol dan air sangat tinggi. Praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon, dan minyak mineral. (Rowe *et al.*, 2009). Struktur PVP dapat dilihat dalam Gambar 2.8.



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

#### 2.5.5. Propilen Glikol (PG)

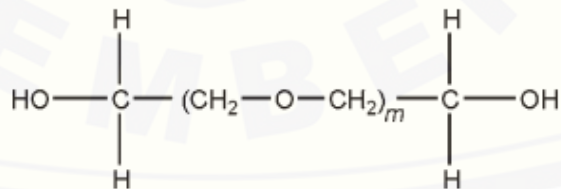
Propilen glikol merupakan cairan kental yang higroskopis, jernih, praktis tidak berbau, memiliki rasa manis, larut dalam eter, dan dapat bercampur dengan air, aseton dan kloroform (Sweetman, 2009). Propilen glikol dalam sediaan farmasi dapat digunakan sebagai humektan pada sediaan topikal sebanyak 15%, sebagai *solvent* atau *co-solvent* pada sediaan topikal sebanyak 5-80%. Propilen glikol lebih nyaman digunakan karena lebih tidak toksik dibandingkan dengan glikol lain dan tidak mengiritasi dibandingkan dengan gliserin (Rowe *et al.*, 2009). Struktur propilen glikol dapat dilihat pada Gambar 2.9.



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

#### 2.5.6. Polietilen Glikol (PEG)

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



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

## 2.6. *Simplex Lattice Design*

*Simplex Lattice Design* merupakan sebuah teknik aplikasi persamaan regresi yang digunakan untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. *Simplex Lattice Design* dengan dua proporsi berarti ada dua proporsi (misal A dan B) yang masing-masing faktor diuji pada level yang berbeda, yaitu 100% A 0% B, 0% A 100% B, dan 50% A 50% B. Proporsi merupakan nilai atau tetapan untuk faktor. Pendisainan *Simplex Lattice Design* terdiri atas penyiapan berbagai formulasi yang berbeda-beda dari kombinasi bahannya (Bolton, 1997).

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

$$Y=Ba(A)+Bb(B)+Bab(A)(B)$$

Y adalah respon hasil atau sifat yang diamati, Ba, Bb, Bab adalah koefisien, dan A, B adalah komposisi komponen formula atau proporsi.

## BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1 Jenis Penelitian

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

### 3.2 Alat dan Bahan Penelitian

#### 3.2.1 Alat

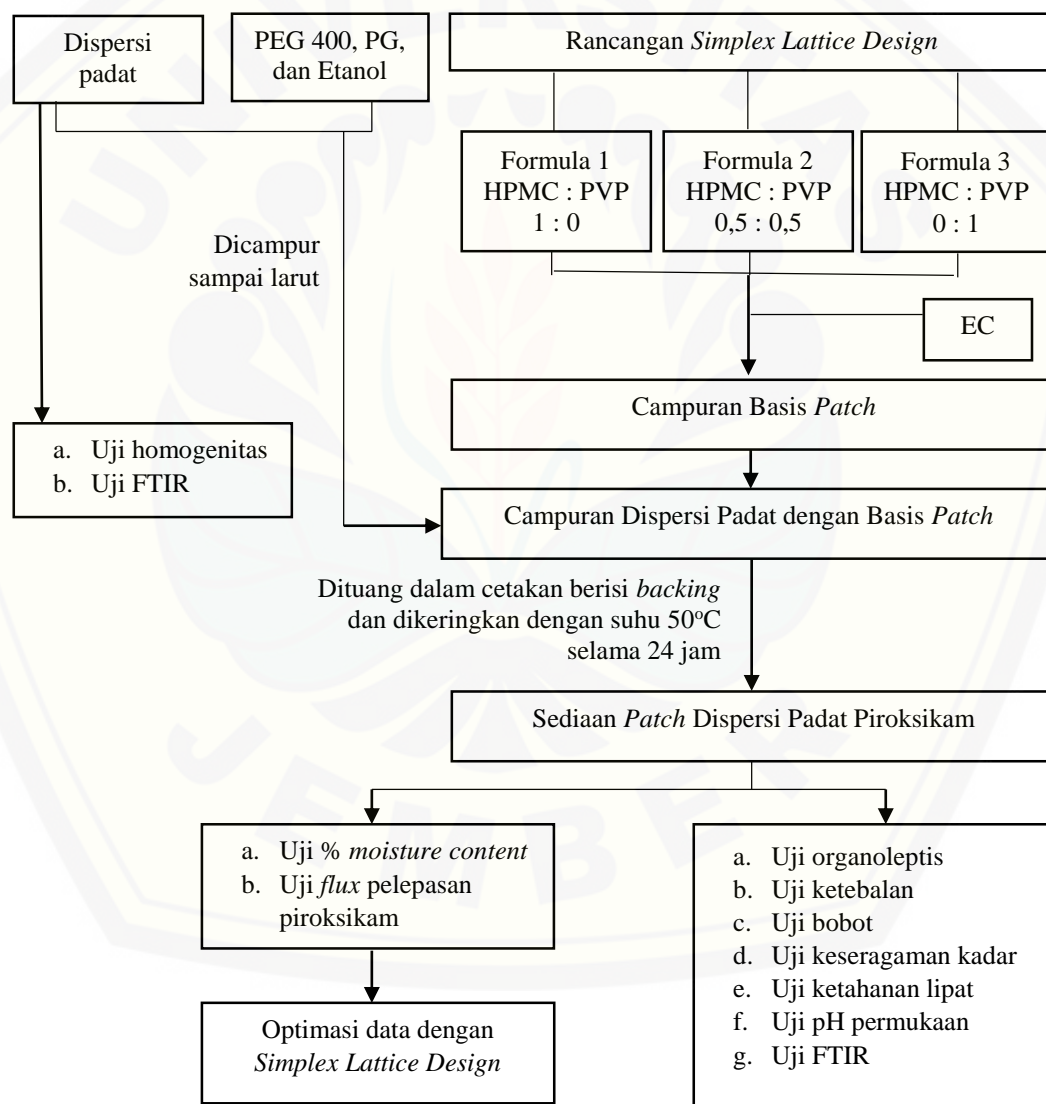
Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer (Genesys 10S UV-vis), alat uji disolusi tipe dayung (Pharmerq), sel difusi, pH meter (Elemetron), *hot plate magnetic stirrer* (Ika c-mag HS7), neraca analitik (Centarus Scale), jangka sorong, desikator (Normax), oven (Mettler), *moisture analyzer* (Adam Equipment), FTIR (Bruker), *software Design Expert trial 10.0.6* dan alat-alat gelas.

#### 3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Piroksikam (diproduksi oleh Nantong Jinghua Pharmaceutical Co. Ltd. dan diperoleh dari PT. First Medipharma), Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) K-4M (diperoleh dari PT. Lawsim Zecha), Etil Selulosa (EC) N-22 (diperoleh dari PT. Lawsim Zecha), Polivinilpirolidon (PVP) K-



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



Gambar 3.1. Skema Pembuatan Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam

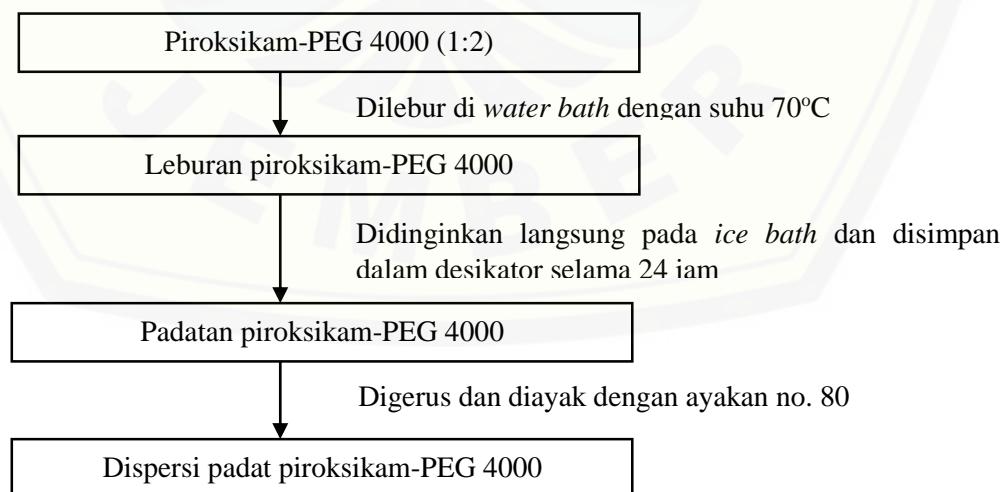
### 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

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

### 3.4 Prosedur Penelitian

#### 3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam

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



Gambar 3.2. Skema Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam - PEG 4000

### 3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Piroksikam

*Fourier transform infrared* (FTIR) dilakukan untuk mengetahui interaksi kimia antara obat dan bahan tambahan (Itishree *et al.*, 2011). Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui interaksi piroksikan dengan PEG 4000. Piroksikam murni dan dispersi padat piroksikam : PEG 4000 (1 : 2) diuji dengan menggunakan FTIR (*Bruker*). Apabila hasil pengujian tidak menunjukkan adanya pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada bilangan gelombang piroksikam dan dispersi padat piroksikam, maka hal tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi yang dapat mempengaruhi efek terapi piroksikam.

### 3.4.3 Uji Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam

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

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

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

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

spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum untuk piroksikam adalah 353 nm (Zulkarnain *et al.*, 2008).

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

Dibuat larutan baku induk piroksikam dalam larutan dapar fosfat salin pH 7,4±0,05. Ditimbang ± 10,0 mg dan ± 20,0 mg piroksikam, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan 10 mL metanol dan 2 mL HCl (Depkes RI, 2014), dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan dapar fosfat salin pH 7,4±0,05 sampai tanda batas (larutan baku 100 ppm dan 200 ppm). Dilakukan pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 10 ppm, 20 ppm, 30 ppm, 40 ppm, 50 ppm, dan 60 ppm. Masing-masing larutan baku ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Kemudian dibuat kurva kadar piroksikam terhadap serapan dari hasil pengukuran tersebut dan ditentukan persamaan regresinya.

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

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

e. Uji Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam

Dispersi padat diambil pada 5 titik yang berbeda dan ditimbang setara dengan 25 mg piroksikam, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan 10 mL metanol dan 2 mL HCl (Depkes RI, 2014), dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan dapar fosfat salin pH 7,4 sampai tanda batas (larutan 250 ppm). Dipipet 1 mL dan dimasukkan labu ukur 25 mL sehingga didapat kadar 10 ppm. Blanko yang digunakan dalam pengujian adalah

larutan dapar fosfat salin pH 7,4. Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Menurut Huber dan Ludwig (2007), rentang kadar yang memenuhi syarat pada pengujian persen *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 10 ppm adalah 80-110%.

#### 3.4.4 Pembuatan Sediaan *Patch* Piroksikam

##### a. Rancangan Formula

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

Tabel 3.1. Rancangan Percobaan Umum Berdasarkan *Simplex Lattice Design*

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

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

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

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

Tabel 3.3. Susunan Formula *Patch*

Komposisi	Fungsi	Formula (mg)		
		1	2	3
<b>Dispersi Padat Piroksikam</b>	Bahan aktif	31,06*	31,06*	31,06*
EC	<i>Polymer Hidrofobik</i>	100	100	100
PVP	<i>Polymer Hidrofilik</i>	75	37,5	0
HPMC	<i>Polymer Hidrofilik</i>	0	37,5	75
Propilen Glikol	<i>Penetraion Enhancer</i>	150	150	150
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	150	150	150
<b>Jumlah</b>		506,06	506,06	506,06

\*hasil pengujian keseragaman kandungan dispersi padat piroksikam yang setara dengan 10 mg piroksikam

#### b. Cara Pembuatan *Patch* Piroksikam

Larutan dispersi padat piroksikam dibuat sebanyak 5 mL dari campuran dispersi padat piroksikam yang setara dengan 10 mg piroksikam, 150 mg propilen glikol dan 150 mg PEG 400 dengan menggunakan pelarut etanol. Polimer HPMC, PVP, dan EC dicampur dengan penambahan sedikit etanol. Larutan dispersi padat piroksikam kemudian dituangkan ke dalam campuran polimer, lakukan pengadukan hingga semua tercampur dengan homogen. Kemudian dituang dalam cetakan bentuk lingkaran dengan diameter 3,9 cm, dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C selama 24 jam.

#### 3.4.5 Pengujian Organoleptis *Patch* Piroksikam

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

#### 3.4.6 Pengujian Ketebalan *Patch* Piroksikam

Pengujian ketebalan *patch* dilakukan dengan mengukur *patch* pada tiga titik yang berbeda menggunakan mikrometer sekrup. Masing-masing formula dilakukan tiga replikasi. Rata-rata ketebalan dan standar deviasi dihitung untuk memastikan ketebalan pada tiap *patch* yang sama (Ling *et al.*, 2013).

#### 3.4.7 Pengujian Keseragaman Bobot *Patch* Piroksikam

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

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

Pengujian ketahanan lipat bertujuan untuk menentukan kapasitas lipat dari polimer *patch*. Uji ini dilakukan secara manual dengan cara melipat *patch* berulang kali pada satu garis yang sama sampai pecah atau dilipat hingga 300 kali (Saroaha *et al.*, 2011). Banyaknya lipatan yang dilakukan pada titik yang sama tanpa adanya kerusakan merupakan nilai dari ketahanan lipat (Kumar *et al.*, 2013), kemudian dihitung nilai rata-rata ketahanan lipat dan *standart deviasi* dari hasil pengukuran ketahanan lipat tersebut. Sediaan *patch* dikatakan baik apabila memiliki nilai ketahanan lipat lebih dari 300 kali (Bharkatiya *et al.*, 2010).

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

Pengujian pH permukaan dilakukan untuk menjamin pH permukaan *patch* sesuai dengan pH kulit. Uji ini dilakukan dengan menambahkan 20 mL aquades bebas CO<sub>2</sub> ke dalam *patch*. Pengujian pH permukaan dilakukan dengan menggunakan pH meter. Kriteria rentang pH yang dapat diterima agar tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5 – 6,5 (Walters & Robert, 2001).

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

##### a. Pemeriksaan Pengaruh Basis *Patch* terhadap Serapan Piroksikam

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

##### b. Pengujian Kadar Piroksikam dalam Sediaan *Patch*

*Patch* yang mengandung piroksikam dilarutkan dalam metanol sebesar 10 mL, HCl sebesar 2 mL dan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$ . Selanjutnya diekstraksi dengan menggunakan magnetik stirer selama 120 menit. Larutan hasil ekstraksi kemudian disaring, dimasukkan dalam labu ukur 100 mL dan ditambah dengan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  sampai tanda batas. Pengenceran dilakukan dengan memipet 1 mL larutan dimasukkan dalam 10 mL labu ukur kemudian ditambah dengan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  sampai tanda batas. Secara teoritis dalam larutan mengandung piroksikam dengan konsentrasi 10 ppm. Selanjutnya amati serapannya dengan



spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Blanko yang digunakan dalam pengujian adalah larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$ .

#### 3.4.11 Pengujian FTIR *Patch* Piroksikam

*Fourrier transform infrared* (FTIR) dilakukan untuk mengetahui interaksi kimia antara obat dan bahan tambahan (Itishree *et al.*, 2011). Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui interaksi piroksikam dengan bahan tambahannya. Piroksikam murni dan *patch* piroksikam diuji dengan menggunakan FTIR (*Bruker*). Apabila hasil pengujian tidak menunjukkan adanya pergeseran pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada bilangan gelombang piroksikam dan dispersi padat piroksikam, maka hal tersebut menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi yang dapat mempengaruhi efek terapi piroksikam.

#### 3.4.12 Pengujian % *Moisture Content*

Pengujian % *moisture content* bertujuan untuk mengetahui kandungan air dalam sediaan *patch* yang dapat mempengaruhi stabilitas dari sediaan. Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture analyzer* yang diatur pada suhu 100°C. Uji % *moisture content* menggunakan *patch* sebanyak enam formula yang digabung menjadi satu untuk mendapat berat bahan minimal yang dapat diukur. Syarat % *moisture content* yang dikehendaki yaitu 1–10 % (Kumar *et al.*, 2013).

$$\% \text{ Moisture Content} = \frac{\text{Berat awal} - \text{Berat akhir}}{\text{Berat awal}} \times 100 \%$$

### 3.4.13 Uji Pelepasan Piroksikam

#### a. Penyiapan Alat Uji Pelepasan

Uji pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* dispersi padat piroksikam secara *in-vitro*. Alat yang digunakan untuk uji pelepasan adalah disolusi tipe dayung yang dilengkapi dengan sel difusi. Alat uji disolusi diisi dengan larutan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  sebanyak 500 mL kemudian diatur suhunya pada  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

#### b. Penyiapan Sel Difusi

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

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

Cakram dimasukkan ke dalam alat uji disolusi hingga jarak ujung cakram dengan *paddle*  $\pm 2$  cm. Kecepatan putar *paddle* diatur 50 rpm dan suhu diatur  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Tombol start ditekan untuk memulai kerja alat. Uji pelepasan tersebut dilakukan selama 8 jam. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 mL pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360, 420 dan 480. Setiap pengambilan sampel dilakukan penambahan dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  yang baru sebanyak 5,0 mL.

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

Hasil yang tertransport terhadap waktu dibuat untuk mengetahui pelepasan bahan aktif tiap formula. Kurva profil pelepasan yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan waktu yang diperlukan hingga tercapai kondisi tunak (*steady state condition*) yaitu konsentrasi Piroksikam yang tertransport selalu tetap terhadap waktu (Sinko, 2011). Laju pelepasan Piroksikam dapat diketahui dengan cara membuat kurva hubungan antara Q (jumlah obat yang lepas persatuan luas) dan  $\sqrt{t}$  (waktu)<sup>1/2</sup>. *Slope* yang diperoleh merupakan *flux* pelepasan yang menunjukkan banyaknya obat lepas

tiap satuan luas pada waktu tertentu. Hal tersebut sesuai dengan persamaan Higuchi berikut ini :

$$Q = \frac{q}{x} = [Dt (2A - C_s) C_s]^{1/2}$$

Q adalah jumlah obat (q) yang terlepas pada waktu t persatuan luas (x), D adalah koefisien obat dalam pembawa, A adalah kadar permulaan obat dalam pembawa,  $C_s$  adalah kelarutan obat dalam pembawa, dan t adalah waktu (Sinko, 2011).

e. Analisa Kinetika Pelepasan

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

1. Kinetika Orde Nol

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

2. Kinetika Orde Satu

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

3. Kinetika Model Higuchi

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

4. Kinetika Korsmeyer's Peppas

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).

#### 3.4.14 Analisis Data

Dari data pengujian *flux* pelepasan dan % *moisture content* dispersi padat piroksikam dalam sediaan *patch* akan didapatkan harga untuk masing-masing respon. Persamaan umum  $Y = B_a (A) + B_b (B) + B_{ab} (A) (B)$  dapat dilengkapi, sehingga didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (% *moisture content* dan *flux* pelepasan piroksikam). Berdasarkan persamaan yang didapat, maka dapat dihitung nilai  $B_a$ ,  $B_b$ , dan  $B_{ab}$ . Model *Simplex Lattice Design* akan menghasilkan formula optimum yang didapat dari setelah memasukkan nilai *flux* pelepasan dan % *moisture content* menggunakan *software Design Expert trial* versi 10.0.6.

## BAB 5. PENUTUP

### 5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Penggunaan polimer PVP secara tunggal dan kombinasi PVP – HPMC dapat meningkatkan % *moisture content* yang lebih besar dibandingkan penggunaan polimer HPMC secara tunggal pada sediaan *patch* dispersi padat piroksikam.
2. Penggunaan polimer HPMC secara tunggal dapat meningkatkan *flux* pelepasan lebih besar daripada penggunaan polimer PVP secara tunggal dan kombinasi PVP – HPMC pada sediaan *patch* dispersi padat piroksikam.
3. Komposisi optimum dari kombinasi polimer PVP dan HPMC pada sediaan *patch* dispersi padat piroksikam yaitu formula dengan komposisi polimer HPMC sebanyak 75 mg dan PVP sebanyak 0 mg.

### 5.2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian dapat disarankan :

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

DAFTAR PUSTAKA

Allegrini, A., N. Loredana, D. Pavone, & A. Travella-Scaringi. 2009. Efficacy and Safety of Piroxicam Patch versus Piroxicam Cream in Patients with Lumbar Osteoarthritis. *Arzneimittelforschung*. 59(8). pp. 403-409.

Anisree, G., C. Ramasamy, J. Wesley, & B. Koshy. 2012. Formulation of Transdermal Drug Delivery System of Metoprolol Tatrata and its Evaluation. *Journal Pharmaceutical Sciences and Research*. Volume 4. pp. 1939-1942.

Anonim. 2017. *Drug Bank*. [Online] Available at: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00554> [Diakses 28 March 2017].

Ansel, H. C., L. V. Allen, & N. G. Popovich. 2011. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Ninth ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkin.

Banakar, U. V. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker, Inc.

Barzegar-Jalali, M. S. Ghanbarzadeh, K. Adibkia, & H. Valizadeh. 2014. Development and Characterization of Solid Dispersion of Piroxicam for Improvement of Dissolution Rate Using Hydrophillic Carriers. *Biolmpacts*. 4(3). pp. 141-148.

- Bharkatiya, M., M. Bhatnagar, & R. Nema. 2010. Designing and Characterization of Drug Free Patches for Transdermal. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2(1). pp. 35-39.
- Bhattacharyya, M., S. K. Basu, B. K. Gupta, & S. K. Ghosal. 1993. Formulation and In Vitro - In Vivo Characterization of Solid Dispersions of Piroxicam. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 19(6). pp. 739-747.
- Bolton, S. 1997. *Pharmaceutical Statistic Pratical and Clinical Application*. Third ed. New York: Marcel Dekker Inc.
- Clarke, E. G. C., A. C. Moffat, M. D. Osselton, & B. Widdop, 2004. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. London: Pharmaceutical Press.
- Delgado-Charro, M. B. & R. H. Guy. 2001. Transdermal Drug Delivery. Dalam: *Drug Delivery and Targeting for Pharmacists and Pharmaceutical Scientists*. London: Taylor & Francis.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Depkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- European Directorate for the Quality of Medicines. 2005. *European Pharmacopeia*. Fifth Edition penyunt. France: Council of Europe.

- Gibson, M. 2009. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*. Second Ed. United Kingdom: Informa Healthcare USA, Inc.
- Gungor, S. M. E. Erdal. & Y. Ozsoy. 2012. Plasticizers in Transdermal Drug Delivery System. Dalam: *Recent Advances in Plasticizers*. Istanbul: Turkey.
- Guy, R. H. & H. Jonathan. 2003. *Transdermal Drug Delivery Second Edition, Revised and Expanded*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Huber, L., 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*. 2nd ed. New York: Informa USA, Inc.
- Itishree, J., B. Himansu, & D. Suddhasattya. 2011. Enhancement of Dissolution Rate of Piroxicam Using Solid Dispersions With PEG-6000 and Eudagrit RL-100. *Journal of Pharmacy Research*. 4(5). pp. 1473-1479.
- Jhawar, C., V. Saini, S. Kamboj, & N. Maggon. 2013. Transdermal Drug Delivery System: Approches and Advancements in Drug Absorption through Skin. *International Journal Pharmaceutical Science*. pp. 47-56.
- Jug, M. & M. B. Lacan. 2004. Influence of hydroxypropyl-B-cyclodextrin complexation on piroxicam release from buccoadhesive tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 21. pp. 251-260.



- Kandavilli, S., V. Nair, & R. Panchagula. 2002. Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems. *Pharmaceutical Technology Education and Research*.
- Kavitha, K. & M. M. Rajendra. 2011. Design and Evaluation of Transdermal Films of Lomoxicam. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2(2). pp. 54-62.
- Kesarwani, A., A. K. Yadaw, & S. Singh. 2013. Theoretical Aspects of Transdermal Drug Delivery System. *Bulletin of Pharmaceutical Research*. 3(78-89). p. 4.
- Kumar, S. V., P. Tarun, & T. A. Kumar. 2013. Transdermal Drug Delivery System for Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs: A review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 3(4). pp. 3588-3605.
- Lane, M. E. 2013. Skin penetration enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*, Issue 447. pp. 12-21.
- Ling, T. N., R. S. Nair, & M. S. Abdul. 2013. Matrix Type Transdermal Patches of Captopril: Ex vivo Permeation Studies Through Excised Rat Skin. *Journal of Pharmacy Research*. Volume 6. pp. 774-779.
- Mali, A. D., R. Bathe, & M. Patil. 2015. An Update Review on Transdermal Drug Delivery Systems. *International Journal of Advances in Scientific Research*. 1(6). pp. 244-254.
- Mariyam, R. 2011. *Preparasi dan Karakterisasi Kitosan Suksinat Sebagai Matriks pada Tablet Enterik Lepas Lambat*. Depok: Universitas Indonesia.

- Mehta, A. 2004. Topical and Transdermal Drug Delivery: What a Pharmacist Need to Know. *International Journal Pharmacy*. pp. 1-10.
- Nidya, A. 2015. Optimasi Polivinilpirolidon dan Natrium Karboksimetil Selulosa Terhadap Laju Pelepasan dan Moisture Content Patch Ibuprofen. *Skripsi*.
- Okyar, A., Y. Ozsoy, & S. Gungor. 2012. *Novel Formulation Approaches for Dermal and Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*. Europe: InTech Europe.
- Patel, D., S. A. Chaudary, & B. Parmar. 2012. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *The Pharma Inovation*. 1(4). pp. 78-87.
- Patel, K. R., M. R. Patel, T. J. Mehta, & A. D. Patel. 2011. Formulation, Development and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Patch of Carvedilol. *International Journal of Pharmagenesis*. 3(1). pp. 31-41.
- Patel, N., N. Patel, & R. Patel. 2009. Design and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System for Curcumin as an Antiinflammatory Drug. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Volume 35. pp. 234-242.
- Rohit, T., J. Manish, M. Shailender, & S. Sanjay. 2013. Transdermal Drug Delivery: A Review. *International Journal of Therapeutic Applications*. 14. pp. 22-28.

- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, & M. E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth Ed. United Kingdom: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Ruckmani, K., U. Ubaidulla, & M. V. S. Reddy. 2007. Transdermal Therapeutic System of Carvedolil: Effect of Hydrophilic and Hydrophobic Matrix on In Vitro and In Vivo Characteristics. *Pharmacy Sciences Technology*. 8(1). pp. 1-8.
- Saroha, K., B. Yadav, & B. Sharma. 2011. Transdermal Patch: A Discrete Dosage Form. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 3(3).
- Schiantarelli, P., S. Cadel, D. Arcebi, & L. Pavesi. 1982. Antiinflammatory Activity and Bioavailability of Percutaneous Piroxicam. *Arzneim-Forsch*. 32. pp. 230-235.
- Shivaraj, A., R. P. Selvam, T. Mani, & T. Sivakumar. 2010. Design and Evaluation of Transdermal Drug Delivery of Ketotifen Fumarate. *International Journal Pharmaceutical Biomed Research*. 2. pp. 42-47.
- Singh, S., R. S. Baghel, & L. Yadav. 2011. A Review on Solid Dispersion. *International Journal Pharmaceutic Life Sciences*. 2(9).
- Sinko, P. J. 2011. *Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Jakarta: EGC. Penerbit Buku Kedokteran.
- Sloane, E. 2003. *Anatomi dan Fisiologi Untuk Pemula*. Jakarta: EGC, Penerbit Buku Kedokteran.

- Snejdrova, E. & M. Dittrich. 2012. Pharmaceutical Applications Of Plasticizer Polymer. *Rec Adv Plast.* pp. 69-90.
- Swarbick, J. 2007. *Ebcyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Third Edition. New York: Informa Healthcare.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. Thirty-sixth Edition. London: Pharmaceutical Press.
- The Department of Health. 2002. *British Pharmacopeia 2002 Volume II*. London: The Stationery Office.
- Trommer, H. & R. Neubert, R. 2006. Overcoming The Stratum Corneum. Dalam: *The Modulation of Skin Penetration*. s.l.:Physiol. pp. 106-121.
- Utami, A. W. 2006. Pengaruh Kadar Metilselulose 4000 cps terhadap Pelepasan Na Diklofenak dalam Sediaan Lepas Lambat dengan Matriks Etilselulose 10 cps. *Skripsi*.
- Varma, V., C. Sownya, & S. G. Tabasum. 2012. Formulation and Evaluation of Piroxicam Solid Dispersion with Suitable Carrier. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical*. 3(3). pp. 929-940.
- Vasconcelos, T., B. Sarmiento, & P. Costa. 2007. Solid Dispersions As Strategy To Improve Oral Bioavailability of Poor Water Soluble Drugs. *Elsevier Drug Disc.* pp. 1068-1075.

- Venkatram, S., N. Davar, A. Chester, & L. Kleiner. 2002. An Overview of Controlled Release System. Dalam: *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcell Dekker, Inc..
- Vijaynarayana, K., P. Prabhakara, M. Koland, & N. Harris. 2010. Preparation and Evaluation of Transdermal Patches of Papaverin Hydrochloride. *International Journal Research Pharmaceutic Sciences*. 1(3). pp. 259-266.
- Walters, K. & M. Robert. 2001. *Dermatological and Transdermal Formulation: The Structure and Function of Skin*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Wilmana, P. F. & S. Gan. 2007. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: Gaya Baru.
- Yadav, B., K. Saroha, & B. Sharma. 2012. Transdermal Drug Delivery: A Technical Writeup. *Journal Pharmaceutical Science*. pp. 5-12.
- Yener, A., S. Ganullu, Y. Uner, & Y. Killic. 2010. Design of Meloxicam and Lomoxicam Transdermal Patches: Preparation, Physical Characterization, Ex Vivo and In Vivo Studies. *Chemical Pharmaceutic Bull*. 58(11). pp. 1466-1473.
- Zadeh, B. S. & M. H. Hasani. 2010. The Effect of Chemical and Physical Enhancers on Trolamine Salicylate Permeation through Rat Skin. *Tropical Journal Pharmaceutics Research*. pp. 541-548.
- Zaidi, Z. & S. W. Lanigan. 2010. *Skin: Structure and Function*. Birmingham: Springer London.

Zulkarnain, A. K., A. Kusumawida, & T. Kurniawati. 2008. Pengaruh Penambahan Tween 80 dan Polietilen Glikol 400 Terhadap Absorpsi Piroksikam Melalui Lumen Usus In Situ. *Majalah Farmasi Indonesia*. 19(1). pp. 25-31.



LAMPIRAN

**A. Tabulasi Randemen Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000**

Bobot bahan awal = 30,063 gram

Bobot dispersi padat = 29,25 gram

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

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

$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs	$\lambda$	Abs
200	2,934	251	0,467	302	0,259	353	0,525
201	2,705	252	0,468	303	0,252	354	0,525
202	2,373	253	0,466	304	0,246	355	0,524
203	2,064	254	0,463	305	0,240	356	0,522
204	1,807	255	0,458	306	0,236	357	0,520
205	1,621	256	0,452	307	0,233	358	0,518
206	1,491	257	0,445	308	0,230	359	0,514
207	1,373	258	0,437	309	0,229	360	0,507
208	1,252	259	0,427	310	0,229	361	0,504
209	1,161	260	0,419	311	0,230	362	0,499
210	1,062	261	0,411	312	0,232	363	0,494
211	0,952	262	0,403	313	0,234	364	0,487
212	0,866	263	0,393	314	0,239	365	0,480
213	0,778	264	0,385	315	0,243	366	0,471
214	0,701	265	0,378	316	0,247	367	0,463
215	0,651	266	0,371	317	0,254	368	0,454
216	0,605	267	0,364	318	0,261	369	0,445
217	0,567	268	0,358	319	0,268	370	0,436

218	0,540	269	0,352	320	0,276	371	0,425
219	0,514	270	0,345	321	0,284	372	0,414
220	0,489	271	0,339	322	0,293	373	0,404
221	0,470	272	0,335	323	0,303	374	0,392
222	0,451	273	0,332	324	0,312	375	0,379
223	0,434	274	0,330	325	0,312	376	0,368
224	0,420	275	0,329	326	0,320	377	0,355
225	0,408	276	0,330	327	0,330	378	0,344
226	0,399	277	0,332	328	0,340	379	0,334
227	0,393	278	0,335	329	0,350	380	0,322
228	0,388	279	0,338	330	0,361	381	0,308
229	0,386	280	0,342	331	0,373	382	0,296
230	0,385	281	0,346	332	0,383	383	0,283
231	0,385	282	0,349	333	0,394	384	0,272
232	0,385	283	0,352	334	0,403	385	0,261
233	0,387	284	0,354	335	0,412	386	0,250
234	0,389	285	0,356	336	0,422	387	0,238
235	0,392	286	0,357	337	0,432	388	0,228
236	0,395	287	0,356	338	0,443	389	0,217
237	0,398	288	0,354	339	0,451	390	0,205
238	0,403	289	0,351	340	0,459	391	0,193
239	0,407	290	0,348	341	0,468	392	0,186
240	0,412	291	0,343	342	0,475	393	0,177
241	0,418	292	0,38	343	0,483	394	0,167
242	0,424	293	0,332	344	0,489	395	0,156
243	0,429	294	0,324	345	0,496	396	0,149
244	0,434	295	0,316	346	0,501	397	0,140
245	0,442	296	0,308	347	0,506	398	0,132
246	0,449	297	0,300	348	0,510	399	0,124
247	0,454	298	0,293	349	0,514	400	0,117
248	0,458	299	0,285	350	0,518		
249	0,462	300	0,276	351	0,521		
250	0,465	301	0,267	352	0,523		



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

- Larutan induk 1

$$\frac{10,1 \text{ mg}}{100 \text{ mL}} \times 1000 \text{ ppm} = 101 \text{ ppm}$$

- Larutan induk 2

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

- Pengenceran larutan induk

$$\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 101 \text{ ppm} = 10,1 \text{ ppm}$$

$$\frac{1 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 203 \text{ ppm} = 20,3 \text{ ppm}$$

$$\frac{3 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 101 \text{ ppm} = 30,3 \text{ ppm}$$

$$\frac{2 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 203 \text{ ppm} = 40,6 \text{ ppm}$$

$$\frac{5 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 101 \text{ ppm} = 50,5 \text{ ppm}$$

$$\frac{3 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \times 203 \text{ ppm} = 60,9 \text{ ppm}$$

- Tabulasi serapan larutan baku piroksikam

Konsentrasi (ppm)	Serapan pada 353 nm
10,1	0,478
20,3	1,042
30,3	1,432
40,6	2,075
50,5	2,357
60,9	2,936

- Hasil perhitungan kurva baku piroksikam

$$y = 0,0476x + 0,0336$$

$$r = 0,997$$

**D. Tabulasi Perhitungan Uji Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam**

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

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

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

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

$$y = 0,0476x + 0,0336$$

- Hasil uji homogenitas dispersi padat piroksikam dengan spektrofotometri UV-Vis
  - Replikasi 1 = 9,46 ppm
  - Replikasi 2 = 9,84 ppm
  - Replikasi 3 = 9,88 ppm
  - Replikasi 4 = 9,97 ppm
  - Replikasi 5 = 9,74 ppm
- Perhitungan % *Recovery*

- Replikasi 1

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,46 \text{ ppm}}{10,03 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,85 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,84 \text{ ppm}}{10,09 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,62 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,88 \text{ ppm}}{10,03 \text{ ppm}} \times 100\% = 98,11 \%$$

- Replikasi 4

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,97 \text{ ppm}}{10,09 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,30 \%$$

- Replikasi 5

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,74 \text{ ppm}}{10,08 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,01 \%$$

- Rata – rata % *Recovery*

$$= \frac{93,85\% + 94,62\% + 98,11\% + 99,30\% + 97,01\%}{5} = 96,578\%$$

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

$$\frac{96,578}{100} \times 25 \text{ mg} = 24,145 \text{ mg}$$

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

$$\frac{10 \text{ mg}}{24,145} \times 75 \text{ mg} = 31,06 \text{ mg}$$

## E. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan

### E.1. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F1

	F1 Replikasi 1 (mm)	F1 Replikasi 2 (mm)	F1 Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,850	0,860	0,900
Titik 2	0,830	0,860	0,890
Titik 3	0,850	0,880	0,880
Rata-Rata ± SD	0,843 ± 0,011	0,867 ± 0,011	0,890 ± 0,010
Total Rata-Rata ± SD	0,867 ± 0,023		

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

	F1 Replikasi 1 (mm)	F1 Replikasi 2 (mm)	F1 Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,870	0,880	0,870
Titik 2	0,860	0,870	0,890
Titik 3	0,880	0,880	0,890
Rata-Rata $\pm$ SD	0,870 $\pm$ 0,010	0,877 $\pm$ 0,006	0,883 $\pm$ 0,012
Total Rata-Rata $\pm$ SD	0,877 $\pm$ 0,067		

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

	F1 Replikasi 1 (mm)	F1 Replikasi 2 (mm)	F1 Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,950	0,960	0,960
Titik 2	0,970	0,970	0,950
Titik 3	0,970	0,970	0,960
Rata-Rata $\pm$ SD	0,963 $\pm$ 0,012	0,967 $\pm$ 0,058	0,957 $\pm$ 0,058
Total Rata-Rata $\pm$ SD	0,963 $\pm$ 0,051		

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

No.	Bobot <i>Patch</i> (mg)	Bobot <i>Backing</i> (mg)	Bobot sediaan (mg)
1	962,1	470,5	491,5
2	964,7	475,1	489,6
3	967,8	477,7	490,1
4	978,2	485,3	492,9
5	972,6	479,3	493,3
Rata-rata $\pm$ SD			491,48 $\pm$ 1,641

**F.2. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F2**

No.	Bobot <i>Patch</i> (mg)	Bobot <i>Backing</i> (mg)	Bobot sediaan (mg)
1	937,3	461,8	475,5
2	969,6	497,7	471,9
3	950,8	481,1	469,7
4	935,0	462,4	472,6
5	945,7	472,5	473,2
Rata-rata ± SD			472,58 ± 2,102

**F.3. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F3**

No.	Bobot <i>Patch</i> (mg)	Bobot <i>Backing</i> (mg)	Bobot sediaan (mg)
1	944,2	479,9	464,3
2	927,2	463,4	463,8
3	934,9	469,2	465,7
4	938,2	471,8	466,4
5	942,1	475,1	467,0
Rata-rata ± SD			465,44 ± 1,361

**G. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch*****G.1. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch* Formula 1**

Replikasi	pH Permukaan <i>Patch</i>
1	5,69
2	5,75
3	5,79
Rata-rata ± SD	
5,74 ± 0,050	

**G.2. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch* Formula 2**

Replikasi	pH Permukaan <i>Patch</i>
1	5,51
2	5,47
3	5,41
Rata-rata ± SD	5,46 ± 0,050

**G.3. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch* Formula 3**

Replikasi	pH Permukaan <i>Patch</i>
1	5,58
2	5,61
3	5,65
Rata-rata ± SD	5,61 ± 0,035

**H. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Patch* Piroksikam**

- Persamaan regresi penetapan kadar piroksikam dalam *patch* piroksikam

$$y = 0,0476x + 0,0336$$

- Perhitungan kadar piroksikam secara teoritis

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

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

**H.1. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Patch* Formula 1**

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% <i>Recovery</i>
1	0,508	9,97	99,66
2	0,498	9,76	97,56
3	0,494	9,67	96,72
	Rata-rata ± SD		97,98 ± 1,51
	CV		1,55 %

- Perhitungan % *Recovery*

- Replikasi 1

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,966 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,66 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,756 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,56 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,672 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,72 \%$$

Rata – rata % *Recovery*

$$= \frac{99,66 \% + 95,56 \% + 96,72 \%}{3} = 97,98 \%$$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% <i>Recovery</i>
1	0,513	10,07	100,71
2	0,506	9,92	99,24
3	0,495	9,69	96,93
Rata-rata ± SD			98,96 ± 1,906
CV			1,93 %

- Perhitungan % *Recovery*

- Replikasi 1

$$\% \text{ Recovery} = \frac{10,071 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 100,71 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,924 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,24 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,693 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,93 \%$$

Rata – rata % *Recovery*

$$= \frac{100,71 \% + 99,24 \% + 96,93 \%}{3} = 98,96 \%$$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% <i>Recovery</i>
1	0,511	10,03	100,29
2	0,520	10,22	102,18
3	0,515	10,11	101,13
Rata-rata ± SD			101,20 ± 0,95
CV			0,94 %

- Perhitungan % *Recovery*

- Replikasi 1

$$\% \text{ Recovery} = \frac{10,029 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 100,29 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Recovery} = \frac{10,218 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 102,18 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Recovery} = \frac{10,113 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 101,13 \%$$

Rata – rata % *Recovery*

$$= \frac{100,29 \% + 102,18 \% + 101,13 \%}{3} = 101,20 \%$$



**I. Tabulasi Hasil % Moisture Content****I.1. Tabulasi Hasil % Moisture Content Formula 1**

Replikasi	% Moisture Content
1	6,20
2	6,60
3	6,30
Rata-rata $\pm$ SD	6,37 $\pm$ 0,21

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

Replikasi	% Moisture Content
1	7,65
2	7,80
3	7,55
Rata-rata $\pm$ SD	7,67 $\pm$ 0,13

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

Replikasi	% Moisture Content
1	6,20
2	6,60
3	6,30
Rata-rata $\pm$ SD	6,37 $\pm$ 0,21

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

Replikasi 1

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi i Wurster r (ppm)	Jumlah Piroksika m dalam 500 ml ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah Piroksika m Per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0,015	0	0	0	0	0
15	3,873	0,030	0,015	0,239	0	119,748	16,949
30	5,477	0,112	0,097	1,962	0,002	982,290	139,036
45	6,708	0,137	0,122	2,487	0,047	1267,143	179,355
60	7,746	0,176	0,161	3,307	0,080	1693,340	239,680
90	9,487	0,209	0,194	4,000	0,120	2059,979	291,575
120	10,954	0,215	0,200	4,126	0,120	2123,004	300,496
150	12,247	0,246	0,231	4,777	0,161	2469,265	349,507
180	13,416	0,273	0,258	5,345	0,209	2776,765	393,031
210	14,491	0,282	0,267	5,534	0,262	2898,025	410,195
240	15,492	0,307	0,292	6,059	0,318	3188,298	451,281
300	17,321	0,338	0,323	6,710	0,378	3544,223	501,659
360	18,974	0,363	0,348	7,235	0,445	3840,378	543,578
420	20,494	0,401	0,386	8,034	0,518	4275,714	605,197
480	21,909	0,419	0,404	8,412	0,598	4504,958	637,644

## Replikasi 2

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi i Wurster r (ppm)	Jumlah Piroksika m dalam 500 ml ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah Piroksika m Per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0,012	0	0	0	0	0
15	3,873	0,032	0,020	0,345	0	172,269	24,383
30	5,477	0,109	0,097	1,962	0,003	982,815	139,110
45	6,708	0,136	0,124	2,529	0,048	1288,887	182,433
60	7,746	0,174	0,162	3,328	0,082	1704,685	241,286
90	9,487	0,199	0,187	3,853	0,120	1986,555	281,183
120	10,954	0,217	0,205	4,231	0,120	2175,630	307,945
150	12,247	0,248	0,236	4,882	0,162	2522,416	357,030
180	13,416	0,273	0,261	5,408	0,211	2809,433	397,655
210	14,491	0,288	0,276	5,723	0,265	2994,034	423,784
240	15,492	0,293	0,281	5,828	0,323	3075,168	435,268
300	17,321	0,335	0,323	6,710	0,381	3545,483	501,838
360	18,974	0,369	0,357	7,424	0,448	3936,176	557,138
420	20,494	0,397	0,385	8,013	0,522	4267,416	604,022
480	21,909	0,412	0,400	8,328	0,602	4465,042	631,995

## Replikasi 3

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksika m dalam 500 ml ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah Piroksika m Per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0,011	0	0	0	0	0
15	3,873	0,033	0,022	0,387	0	193,277	27,357
30	5,477	0,115	0,104	2,109	0,004	1056,555	149,548
45	6,708	0,138	0,127	2,592	0,051	1321,660	187,071
60	7,746	0,172	0,161	3,307	0,084	1695,336	239,963
90	9,487	0,205	0,194	4,000	0,124	2061,975	291,858
120	10,954	0,215	0,204	4,210	0,124	2167,017	306,726
150	12,247	0,246	0,235	4,861	0,166	2513,697	355,796
180	13,416	0,273	0,262	5,429	0,215	2821,618	399,380
210	14,491	0,289	0,278	5,765	0,269	3016,828	427,010
240	15,492	0,306	0,295	6,122	0,327	3224,223	456,366
300	17,321	0,334	0,323	6,710	0,388	3548,950	502,328
360	18,974	0,364	0,353	7,340	0,455	3897,626	551,681
420	20,494	0,409	0,398	8,286	0,528	4407,017	623,782
480	21,909	0,412	0,401	8,349	0,611	4479,958	634,106

Kumulatif R1, R2, R3

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Jumlah Piroksikam per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
		F3 R1	F3 R2	F3 R3	Rata-rata $\pm$ SD
0	0	0	0	0	0 $\pm$ 0
15	3,873	16,949	24,383	27,357	22,897 $\pm$ 5,361
30	5,477	139,036	139,110	149,548	142,565 $\pm$ 6,048
45	6,708	179,355	182,433	187,071	182,953 $\pm$ 3,884
60	7,746	239,680	241,286	239,963	240,310 $\pm$ 0,857
90	9,487	291,575	281,183	291,858	288,205 $\pm$ 6,083
120	10,954	300,496	307,945	306,726	305,055 $\pm$ 3,995
150	12,247	349,507	357,030	355,796	354,111 $\pm$ 4,035
180	13,416	393,031	397,655	399,380	396,689 $\pm$ 3,283
210	14,491	410,195	423,784	427,010	420,330 $\pm$ 8,924
240	15,492	451,281	435,268	456,366	447,638 $\pm$ 11,010
300	17,321	501,659	501,838	502,328	501,942 $\pm$ 0,346
360	18,974	543,578	557,138	551,681	550,799 $\pm$ 6,823
420	20,494	605,197	604,022	623,782	611,000 $\pm$ 11,085
480	21,909	637,644	631,995	634,106	634,582 $\pm$ 2,855

**J.2. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan Patch****Formula 2**

Replikasi 1

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi i Wurster r (ppm)	Jumlah Piroksika m dalam 500 ml ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah Piroksika m Per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0,019	0	0	0	0	0
15	3,873	0,142	0,123	2,508	0	1254,202	177,523
30	5,477	0,225	0,206	4,252	0,025	2138,592	302,702
45	6,708	0,246	0,227	4,693	0,115	2403,908	340,256
60	7,746	0,287	0,268	5,555	0,170	2862,353	405,145
90	9,487	0,315	0,296	6,143	0,232	3187,185	451,123
120	10,954	0,329	0,310	6,437	0,232	3334,244	471,938
150	12,247	0,353	0,334	6,941	0,296	3618,529	512,177
180	13,416	0,386	0,367	7,634	0,365	3999,874	566,153
210	14,491	0,397	0,378	7,866	0,442	4153,592	587,911
240	15,492	0,412	0,393	8,181	0,520	4350,483	615,780
300	17,321	0,443	0,424	8,832	0,602	4717,017	667,660
360	18,974	0,478	0,459	9,567	0,690	5128,824	725,948
420	20,494	0,511	0,492	10,261	0,786	5523,298	781,783
480	21,909	0,529	0,510	10,639	0,889	5763,676	815,807

## Replikasi 2

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi i Wurster r (ppm)	Jumlah Piroksika m dalam 500 ml ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah Piroksika m Per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0,020	0	0	0	0	0
15	3,873	0,153	0,133	2,718	0	1359,244	192,391
30	5,477	0,235	0,215	4,441	0,027	2234,181	316,232
45	6,708	0,258	0,238	4,924	0,121	2522,605	357,057
60	7,746	0,295	0,275	5,702	0,178	2939,769	416,103
90	9,487	0,322	0,302	6,269	0,241	3254,727	460,683
120	10,954	0,336	0,316	6,563	0,241	3401,786	481,498
150	12,247	0,365	0,345	7,172	0,306	3739,223	529,260
180	13,416	0,393	0,373	7,761	0,378	4069,202	575,966
210	14,491	0,409	0,389	8,097	0,456	4276,071	605,247
240	15,492	0,424	0,404	8,412	0,536	4474,118	633,279
300	17,321	0,456	0,436	9,084	0,621	4852,311	686,810
360	18,974	0,489	0,469	9,777	0,711	5244,370	742,303
420	20,494	0,524	0,504	10,513	0,809	5660,903	801,260
480	21,909	0,531	0,511	10,660	0,914	5786,996	819,108

## Replikasi 3

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi i Wurster r (ppm)	Jumlah Piroksika m dalam 500 ml ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah Piroksika m Per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0,017	0	0	0	0	0
15	3,873	0,142	0,125	2,550	0	1275,210	180,497
30	5,477	0,217	0,200	4,126	0,026	2075,777	293,811
45	6,708	0,243	0,226	4,672	0,113	2392,878	338,695
60	7,746	0,285	0,268	5,555	0,169	2861,828	405,071
90	9,487	0,309	0,292	6,059	0,230	3144,223	445,042
120	10,954	0,322	0,305	6,332	0,230	3280,777	464,370
150	12,247	0,355	0,338	7,025	0,293	3659,076	517,916
180	13,416	0,384	0,367	7,634	0,363	3998,824	566,005
210	14,491	0,396	0,379	7,887	0,440	4163,046	589,249
240	15,492	0,405	0,388	8,076	0,518	4297,017	608,212
300	17,321	0,442	0,425	8,853	0,599	4726,050	668,938
360	18,974	0,479	0,462	9,630	0,688	5158,971	730,215
420	20,494	0,507	0,490	10,218	0,784	5501,239	778,661
480	21,909	0,518	0,501	10,450	0,886	5667,878	802,247



## Kumulatif R1, R2, R3

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Jumlah Piroksikam per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
		F2 R1	F2 R2	F2 R3	Rata-rata $\pm$ SD
0	0	0	0	0	0 $\pm$ 0
15	3,873	177,523	192,391	180,497	183,470 $\pm$ 7,867
30	5,477	302,702	316,232	293,811	304,249 $\pm$ 11,290
45	6,708	340,256	357,057	338,695	345,336 $\pm$ 10,181
60	7,746	405,145	416,103	405,071	408,773 $\pm$ 6,348
90	9,487	451,123	460,683	445,042	452,283 $\pm$ 7,885
120	10,954	471,938	481,498	464,370	472,602 $\pm$ 8,583
150	12,247	512,177	529,260	517,916	519,784 $\pm$ 8,694
180	13,416	566,153	575,966	566,005	569,375 $\pm$ 5,709
210	14,491	587,911	605,247	589,249	594,136 $\pm$ 9,646
240	15,492	615,780	633,279	608,212	619,090 $\pm$ 12,857
300	17,321	667,660	686,810	668,938	674,469 $\pm$ 10,706
360	18,974	725,948	742,303	730,215	732,822 $\pm$ 8,483
420	20,494	781,783	801,260	778,661	787,235 $\pm$ 12,246
480	21,909	815,807	819,108	802,247	812,387 $\pm$ 8,935

**J.3. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan Patch****Formula 3**

Replikasi 1

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi i Wurster (ppm)	Jumlah Piroksika m dalam 500 ml ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah Piroksika m Per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0,032	0	0	0	0	0
15	3,873	0,391	0,359	7,466	0	3733,193	528,407
30	5,477	0,473	0,441	9,189	0,0747	4631,870	655,608
45	6,708	0,496	0,464	9,672	0,2633	4967,773	703,153
60	7,746	0,537	0,505	10,534	0,3686	5451,113	771,566
90	9,487	0,565	0,533	11,122	0,4798	5800,840	821,067
120	10,954	0,579	0,547	11,416	0,4798	5947,899	841,882
150	12,247	0,604	0,572	11,941	0,5940	6267,584	887,131
180	13,416	0,638	0,606	12,655	0,7134	6684,433	946,133
210	14,491	0,648	0,616	12,866	0,8400	6852,752	969,958
240	15,492	0,661	0,629	13,139	0,9686	7053,634	998,391
300	17,321	0,693	0,661	13,811	1,1000	7455,462	1055,267
360	18,974	0,728	0,696	14,546	1,2381	7892,164	1117,079
420	20,494	0,763	0,731	15,282	1,3836	8332,542	1179,411
480	21,909	0,772	0,740	15,471	1,5364	8503,487	1203,608

## Replikasi 2

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi i Wurster r (ppm)	Jumlah Piroksika m dalam 500 ml ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah Piroksika m Per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0,029	0	0	0	0	0
15	3,873	0,373	0,344	7,151	0	3575,630	506,105
30	5,477	0,453	0,424	8,832	0,0715	4451,723	630,109
45	6,708	0,471	0,442	9,210	0,2519	4731,008	669,640
60	7,746	0,519	0,490	10,218	0,3541	5286,303	748,238
90	9,487	0,544	0,515	10,744	0,4616	5602,626	793,011
120	10,954	0,558	0,529	11,038	0,4616	5749,685	813,827
150	12,247	0,589	0,560	11,689	0,5719	6130,504	867,729
180	13,416	0,614	0,585	12,214	0,6888	6451,555	913,171
210	14,491	0,629	0,600	12,529	0,8110	6670,189	944,117
240	15,492	0,642	0,613	12,803	0,9363	6869,391	972,313
300	17,321	0,677	0,648	13,538	1,0643	7301,050	1033,411
360	18,974	0,708	0,679	14,189	1,1997	7694,370	1089,083
420	20,494	0,744	0,715	14,945	1,3416	8143,466	1152,649
480	21,909	0,756	0,727	15,197	1,4910	8344,244	1181,068

## Replikasi 3

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi i Wurster r (ppm)	Jumlah Piroksika m dalam 500 ml ( $\mu\text{g}$ )	Jumlah Piroksika m Per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
0	0	0,033	0	0	0	0	0
15	3,873	0,407	0,377	7,845	0	3922,269	555,169
30	5,477	0,481	0,451	9,399	0,0784	4738,803	670,743
45	6,708	0,509	0,479	9,987	0,2723	5129,853	726,094
60	7,746	0,546	0,516	10,765	0,3800	5572,332	788,724
90	9,487	0,573	0,543	11,332	0,4933	5912,605	836,887
120	10,954	0,586	0,556	11,605	0,4933	6049,160	856,215
150	12,247	0,615	0,585	12,214	0,6093	6411,807	907,545
180	13,416	0,643	0,613	12,803	0,7315	6766,996	957,820
210	14,491	0,655	0,625	13,055	0,8595	6957,059	984,722
240	15,492	0,670	0,640	13,370	0,9900	7179,895	1016,263
300	17,321	0,709	0,679	14,189	1,1237	7656,408	1083,709
360	18,974	0,741	0,711	14,861	1,2656	8063,487	1141,329
420	20,494	0,772	0,742	15,513	1,4142	8463,424	1197,937
480	21,909	0,782	0,752	15,723	1,5694	8646,029	1223,783

## Kumulatif R1, R2, R3

t (menit)	$\sqrt{t}$ (menit)	Jumlah Piroksikam per Satuan Luas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
		F1 R1	F1 R2	F1 R3	Rata-rata $\pm$ SD
0	0	0	0	0	0 $\pm$ 0
15	3,873	528,407	506,105	555,169	529,893 $\pm$ 24,566
30	5,477	655,608	630,109	670,743	652,154 $\pm$ 20,536
45	6,708	703,153	669,640	726,094	699,629 $\pm$ 28,391
60	7,746	771,566	748,238	788,724	769,509 $\pm$ 20,321
90	9,487	821,067	793,011	836,887	816,989 $\pm$ 22,220
120	10,954	841,882	813,827	856,215	837,308 $\pm$ 21,561
150	12,247	887,131	867,729	907,545	887,469 $\pm$ 19,910
180	13,416	946,133	913,171	957,820	939,041 $\pm$ 23,154
210	14,491	969,958	944,117	984,722	966,266 $\pm$ 20,552
240	15,492	998,391	972,313	1016,263	995,656 $\pm$ 22,102
300	17,321	1055,267	1033,411	1082,966	1057,215 $\pm$ 24,835
360	18,974	1117,079	1089,083	1140,585	1115,582 $\pm$ 25,784
420	20,494	1179,411	1152,649	1197,194	1176,418 $\pm$ 22,423
480	21,909	1203,608	1181,068	1223,040	1202,572 $\pm$ 21,005

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

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

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

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

$$\text{Serapan menit ke-30} = 0,112$$

$$\begin{aligned} \text{Serapan } t_{30}-t_0 &= 0,112 - 0,015 \\ &= 0,097 \end{aligned}$$

$$\text{Persamaan regresi} \quad y = 0,0476x + 0,0336$$

$$0,097 = 0,0476x + 0,0336$$

$$\text{Kadar Piroksikam} \quad x = 1,962 \text{ ppm}$$

$$\begin{aligned} \text{Koreksi wuster} &= \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times C_{t_0-t_{15}} \\ &= \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times (0,000 + 0,239) \mu\text{g/mL} \\ &= 0,002 \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

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

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

$$= (1,962 + 0,002) \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ mL}$$

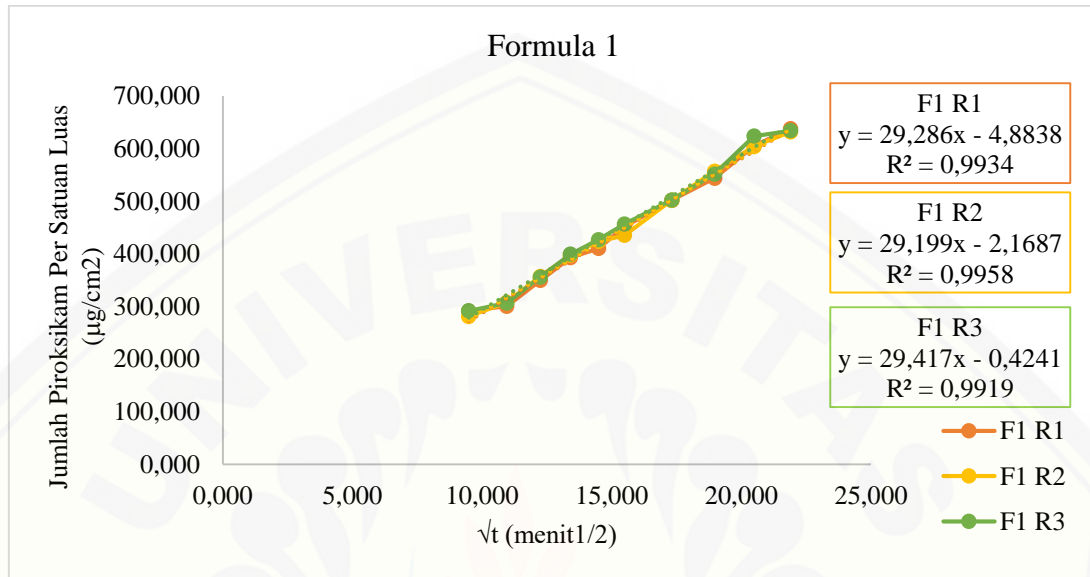
$$= 982,290 \mu\text{g}$$

$$\text{Jumlah piroksikam per satuan luas} = \frac{982,290 \mu\text{g}}{7,065 \text{ cm}^2}$$

$$= 139,036 \mu\text{g} / \text{cm}^2$$

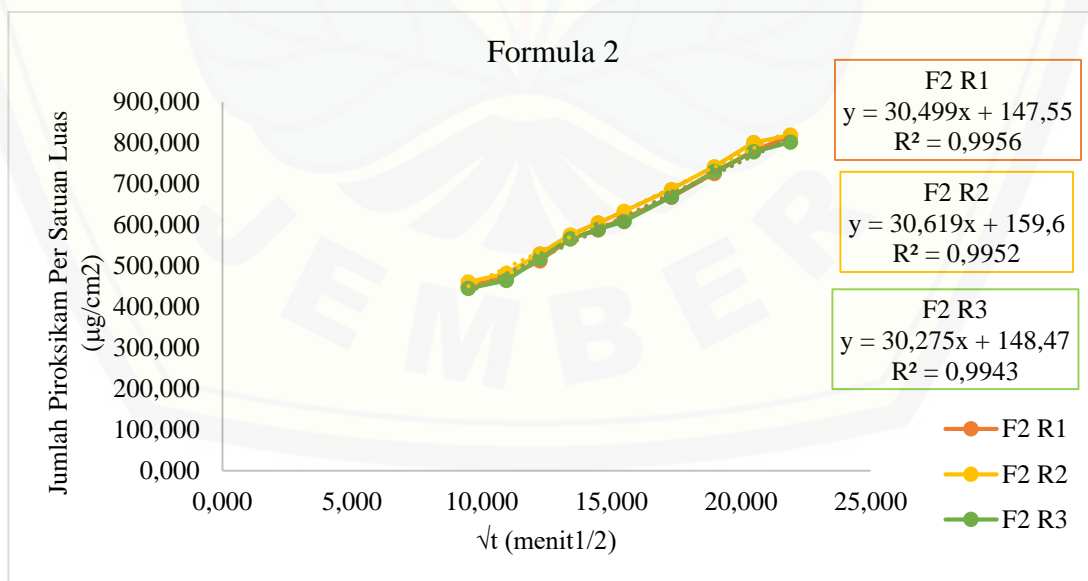
### J.5. Grafik Penentuan Nilai *Flux* Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam

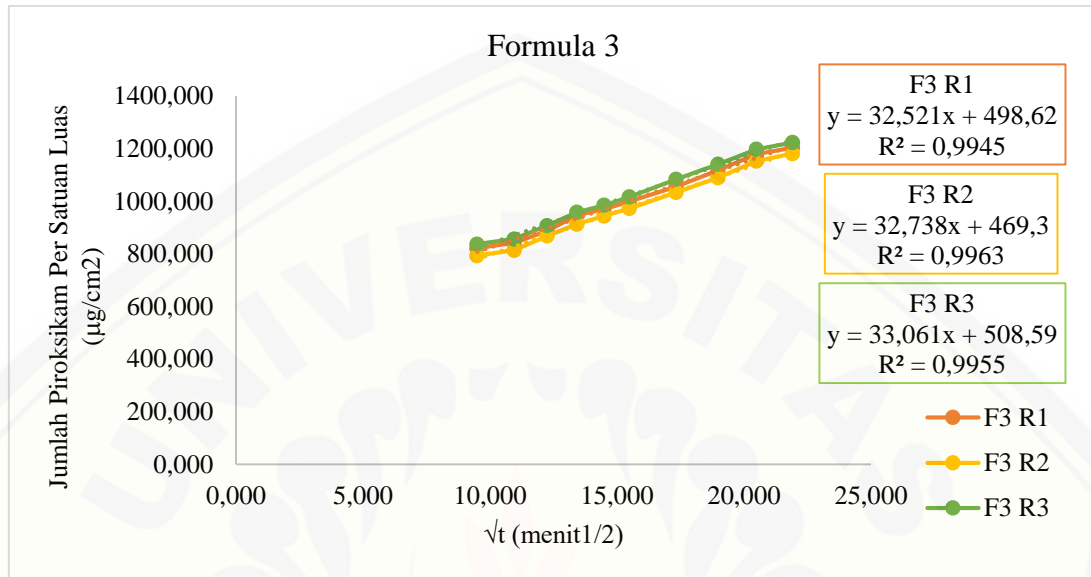
#### Formula 1



### J.6. Grafik Penentuan Nilai *Flux* Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam

#### Formula 2



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



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

Jumlah Obat Tertranspor

Jumlah Obat Tertranspor ( $\mu\text{g}$ )			Rata – Rata Jumlah Obat Tertranspor ( $\mu\text{g}$ )
R1	R2	R3	
0	0	0	0
119,748	172,269	193,277	161,765
982,290	982,815	1056,555	1007,220
1267,143	1288,887	1321,660	1292,563
1693,340	1704,685	1695,336	1697,787
2059,979	1986,555	2061,975	2036,169
2123,004	2175,630	2167,017	2155,217
2469,265	2522,416	2513,697	2501,793
2776,765	2809,433	2821,618	2802,605
2898,025	2994,034	3016,828	2969,629
3188,298	3075,168	3224,223	3162,563
3544,223	3545,483	3548,950	3546,218
3840,378	3936,176	3897,626	3891,394
4275,714	4267,416	4407,017	4316,716
4504,958	4465,042	4479,958	4483,319

## Perhitungan Kinetika Pelepasan

t	$\sqrt{t}$ (menit)	ln t	Rata-rata Jumlah Obat Tertanspor	Persen Terlepas	ln Persen Terlepas
0	0	0	0	0	0
15	3,873	2,708	161,765	1,618	0,481
30	5,477	3,401	1007,220	10,072	2,310
45	6,708	3,807	1292,563	12,926	2,559
60	7,746	4,094	1697,787	16,978	2,832
90	9,487	4,500	2036,169	20,362	3,014
120	10,954	4,787	2155,217	21,552	3,070
150	12,247	5,011	2501,793	25,018	3,220
180	13,416	5,193	2802,605	28,026	3,333
210	14,491	5,347	2969,629	29,696	3,391
240	15,492	5,481	3162,563	31,626	3,454
300	17,321	5,704	3546,218	35,462	3,568
360	18,974	5,886	3891,394	38,914	3,661
420	20,494	6,040	4316,716	43,167	3,765
480	21,909	6,174	4483,319	44,833	3,803

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

Jumlah Obat Tertransportor

Jumlah Obat Tertransportor ( $\mu\text{g}$ )			Rata – Rata Jumlah Obat Tertransportor ( $\mu\text{g}$ )
R1	R2	R3	
0	0	0	0
1254,202	1359,244	1275,210	1296,218
2138,592	2234,181	2075,777	2149,517
2403,908	2522,605	2392,878	2439,797
2862,353	2939,769	2861,828	2887,983
3187,185	3254,727	3144,223	3195,378
3334,244	3401,786	3280,777	3338,936
3618,529	3739,223	3659,076	3672,276
3999,874	4069,202	3998,824	4022,633
4153,592	4276,071	4163,046	4197,570
4350,483	4474,118	4297,017	4373,873
4717,017	4852,311	4726,050	4765,126
5128,824	5244,370	5158,971	5177,388
5523,298	5660,903	5501,239	5561,814
5763,676	5786,996	5667,878	5739,517

## Perhitungan Kinetika Pelepasan

t	$\sqrt{t}$ (menit)	ln t	Rata-rata Jumlah Obat Tertanspor	Persen Terlepas	ln Persen Terlepas
0	0	0	0	0	0
15	3,873	2,708	1296,218	12,962	2,562
30	5,477	3,401	2149,517	21,495	3,068
45	6,708	3,807	2439,797	24,398	3,194
60	7,746	4,094	2887,983	28,880	3,363
90	9,487	4,500	3195,378	31,954	3,464
120	10,954	4,787	3338,936	33,389	3,508
150	12,247	5,011	3672,276	36,723	3,603
180	13,416	5,193	4022,633	40,226	3,695
210	14,491	5,347	4197,57	41,976	3,737
240	15,492	5,481	4373,873	43,739	3,778
300	17,321	5,704	4765,126	47,651	3,864
360	18,974	5,886	5177,388	51,774	3,947
420	20,494	6,040	5561,814	55,618	4,019
480	21,909	6,174	5739,517	57,395	4,050

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

Jumlah Obat Tertransportor

Jumlah Obat Tertransportor ( $\mu\text{g}$ )			Rata – Rata Jumlah Obat Tertransportor ( $\mu\text{g}$ )
R1	R2	R3	
0	0	0	0,000
3733,193	3575,63	3922,269	3743,697
4631,87	4451,723	4738,803	4607,465
4967,773	4731,008	5129,853	4942,878
5451,113	5286,303	5572,332	5436,583
5800,84	5602,626	5912,605	5772,024
5947,899	5749,685	6049,16	5915,581
6267,584	6130,504	6411,807	6269,965
6684,433	6451,555	6766,996	6634,328
6852,752	6670,189	6957,059	6826,667
7053,634	6869,391	7179,895	7034,307
7455,462	7301,05	7656,408	7470,973
7892,164	7694,37	8063,487	7883,340
8332,542	8143,466	8463,424	8313,144
8503,487	8344,244	8646,029	8497,920

## Perhitungan Kinetika Pelepasan

t	$\sqrt{t}$ (menit)	ln t	Rata-rata Jumlah Obat Tertanspor	Persen Terlepas	ln Persen Terlepas
0	0	0	0	0	0
15	3,873	2,708	3743,697	37,437	3,623
30	5,477	3,401	4607,465	46,075	3,830
45	6,708	3,807	4942,878	49,429	3,901
60	7,746	4,094	5436,583	54,366	3,996
90	9,487	4,500	5772,024	57,720	4,056
120	10,954	4,787	5915,581	59,156	4,080
150	12,247	5,011	6269,965	62,700	4,138
180	13,416	5,193	6634,328	66,343	4,195
210	14,491	5,347	6826,667	68,267	4,223
240	15,492	5,481	7034,307	70,343	4,253
300	17,321	5,704	7470,973	74,710	4,314
360	18,974	5,886	7883,340	78,833	4,367
420	20,494	6,040	8313,144	83,131	4,420
480	21,909	6,174	8497,920	84,979	4,442

## L. Penentuan Formula Optimum

### L.1. Respon % Moisture Content

#### ANOVA for Quadratic Mixture model

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	14.22	2	7.11	175.26	< 0.0001 significant
<sup>1</sup> Linear Mixture	4.68	1	4.68	115.44	< 0.0001
AB	9.53	1	9.53	235.08	< 0.0001
Pure Error	0.24	6	0.041		
Cor Total	14.46	8			

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

The Model F-value of 175.26 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.	0.20	R-Squared	0.9832
Mean	6.21	Adj R-Squared	0.9776
C.V. %	3.24	Pred R-Squared	0.9621
PRESS	0.55	Adeq Precision	26.376
-2 Log Likelihood	-6.95	BIC	-2.56
		AICc	-0.95

The "Pred R-Squared" of 0.9621 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9776; 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 26.376 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
A-PVP	6.37	1	0.12	6.08	6.65	1.25

B-HPMC	4.60	1	0.12	4.32	4.88	1.25
AB	8.73	1	0.57	7.34	10.13	1.50

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

$$\begin{aligned} \text{MC} = & \\ & +6.37 * A \\ & +4.60 * B \\ & +8.73 * AB \end{aligned}$$

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

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

$$\begin{aligned} \text{MC} = & \\ & +6.36667 * \text{PVP} \\ & +4.60000 * \text{HPMC} \\ & +8.73333 * \text{PVP} * \text{HPMC} \end{aligned}$$

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

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

$$\begin{aligned} \text{MC} = & \\ & +0.084889 * \text{PVP} \\ & +0.061333 * \text{HPMC} \\ & +1.55259\text{E-}003 * \text{PVP} * \text{HPMC} \end{aligned}$$

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

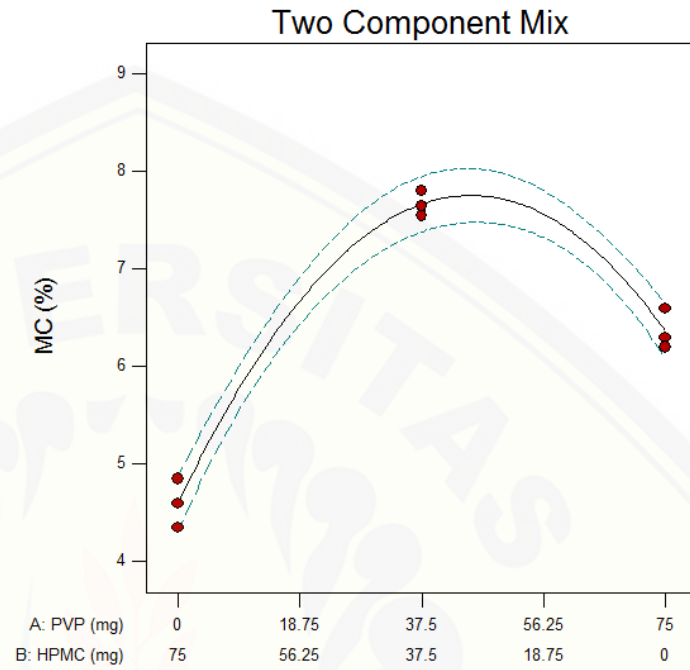


Hasil Respon % Moisture Content

Design-Expert® Software  
 Component Coding: Actual  
 MC (%)

◆ Design Points  
 — 95% CI Bands

X1 = A: PVP  
 X2 = B: HPMC



**L.2. Respon Flux****ANOVA for Quadratic Mixture model****\*\*\* Mixture Component Coding is L\_Pseudo. \*\*\***

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	15.08	2	7.54	142.18	< 0.0001 significant
<sup>1</sup> Linear Mixture	14.75	1	14.75	278.19	< 0.0001
AB	0.33	1	0.33	6.17	0.0476
Pure Error	0.32	6	0.053		
Cor Total	15.40	8			

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

The Model F-value of 142.18 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.	0.23	R-Squared	0.9793
Mean	30.73	Adj R-Squared	0.9724
C.V. %	0.75	Pred R-Squared	0.9535
PRESS	0.72	Adeq Precision	23.588
-2 Log Likelihood	-4.54	BIC	-0.15
		AICc	1.46

The "Pred R-Squared" of 0.9535 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9724; 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 23.588 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI		
	Estimate	df	Error	Low	High VIF
A-PVP	29.30	1	0.13	28.98	29.63 1.25
B-HPMC	32.44	1	0.13	32.11	32.76 1.25

AB                    -1.62   1            0.65   -3.21   -0.024   1.50

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

$$\begin{aligned} \text{FLUX} = & \\ & +29.30 * A \\ & +32.44 * B \\ & -1.62 * AB \end{aligned}$$

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

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

$$\begin{aligned} \text{FLUX} = & \\ & +29.30067 * \text{PVP} \\ & +32.43667 * \text{HPMC} \\ & -1.61733 * \text{PVP} * \text{HPMC} \end{aligned}$$

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

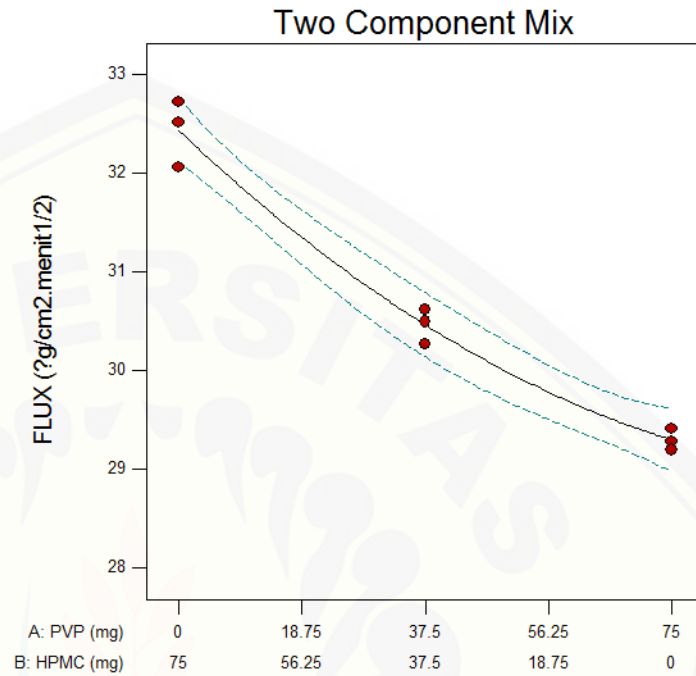
**Final Equation in Terms of Actual Components:**

$$\begin{aligned} \text{FLUX} = & \\ & +0.39068 * \text{PVP} \\ & +0.43249 * \text{HPMC} \\ & -2.87526\text{E-}004 * \text{PVP} * \text{HPMC} \end{aligned}$$

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

Hasil Respon *Flux* Pelepasan

Design-Expert® Software  
 Component Coding: Actual  
 FLUX (?g/cm2.menit1/2)  
 ◆ Design Points  
 - 95% CI Bands  
 X1 = A: PVP (mg)  
 X2 = B: HPMC (mg)



### L.3. Optimisasi

#### Constraints

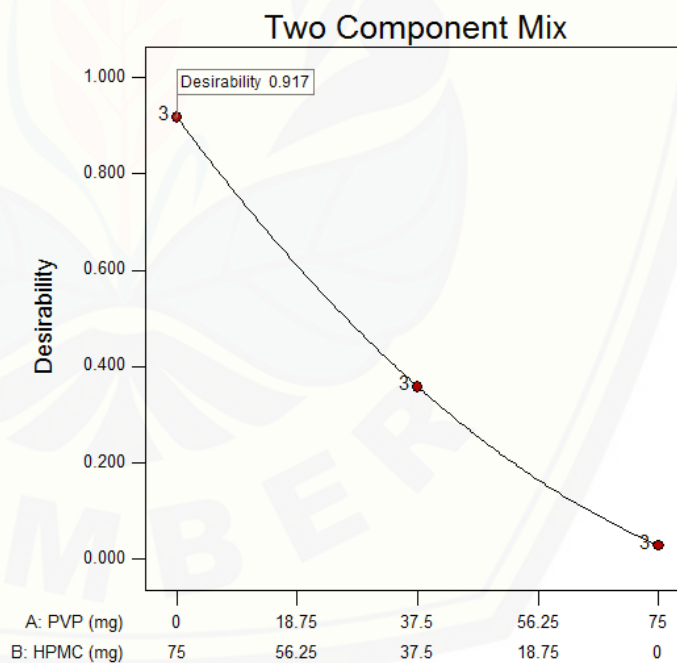
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:PVP	is in range	0	75	1	1	3
B:HPMC	is in range	0	75	1	1	3
MC	is in range	1	10	1	1	3
FLUX	maximize	29.199	32.728	1	1	3

#### Solutions

Number	PVP	HPMC	MC	FLUX	Desirability
1	<u>0.000</u>	<u>75.000</u>	<u>4.600</u>	<u>32.437</u>	<u>0.917</u> Selected

#### Kurva Hubungan Antara Proporsi Versus Desirability

Design-Expert® Software  
 Component Coding: Actual  
 Desirability  
 ♦ Design Points  
 X1 = A: PVP  
 X2 = B: HPMC



**M. Dokumentasi Alat dan Pengujian**

**M.1. Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam – PEG 4000**



**M.2. Pembuatan Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam**





### M.3. Pengujian Ketebalan Patch dengan Mikrometer Sekrup



### M.4. Pengujian Keseragaman Bobot Patch Piroksikam



**M.5. Pengujian Ketahanan Lipat Patch Piroksikam****M.6. Pengujian pH Permukaan Patch Piroksikam****M.7. Pengujian Kadar Patch Piroksikam**



**M.8. Pengujian FTIR Patch Piroksikam****M.9. Pengujian % Moisture Content****M.10. Uji Pelepasan Patch Piroksikam**

**M.11. Ultrasonik**



**M.12. Desikator**



**M.13. Oven**



**M.14. Spektrofotometer UV-Vis**



## N. Sertifikat Analisis Piroksikam

2

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

**吡罗昔康**  
 PIROXICAM

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

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

Conclusion The product meets the requirements of USP 38

Analyst *Chen Jia* Supervisor *Gu Xiaolin* Chief of Laboratory *Guo Maolan*  
*Wang Yan* QA Release Date *16/10/2016*  
*Yan Bin*