



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA K-4M DAN
CARBOPOL® 940 PADA SEDIAAN *PATCH*
DISPERSI PADAT PIROKSIKAM**

SKRIPSI

Oleh

Nurul Shalikha

NIM 132210101011

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2017**



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA K-4M DAN
CARBOPOL® 940 PADA SEDIAAN *PATCH*
DISPERSI PADAT PIROKSIKAM**

SKRIPSI

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

Oleh

Nurul Shalikha

NIM 132210101011

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2017**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan ridho-Nya serta Nabi Muhammad SAW yang memberikan tauladan terbaik dalam kehidupan.
2. Ayah Mochammad Mas'ud, Ibu Lailatul Fitria, Kakak M. Taufik Hidayat, Kakak Nurul Fadilah, Kakak Abdul Sakur dan Adik Nurul Khabibah yang tercinta, terima kasih atas doa, kasih sayang serta pengorbanan yang selalu diberikan kepada penulis.
3. Guru-guru dari taman kanak-kanak sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi terhormat, yang telah memberikan ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2013 dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

“If you are grateful, I will give you more”

(QS. Ibrahim: 7)

“Don’t be sad, indeed God is with us”

(QS. Taubah: 40)

My success is only by Allah”

(QS.Hud: 88)

“There is no elevator go to success, you have to take the stairs”

(Zig Ziglar)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nurul Shalikha

NIM : 132210101011

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Carbopol® 940 pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 16 Oktober 2017
Yang menyatakan,

Nurul Shalikha
NIM. 132210101011

SKRIPSI

**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA K-4M DAN
CARBOPOL® 940 PADA SEDIAAN *PATCH*
DISPERSI PADAT PIROKSIKAM**

Oleh

Nurul Shalikha

NIM. 132210101011

Pembimbing

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Carbopol® 940 pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam” telah diuji dan disahkan pada:

Hari, tanggal : Senin, 16 Oktober 2017

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,



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

Dosen Pembimbing Anggota,



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

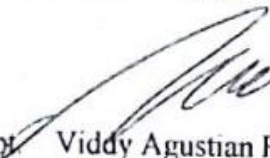
Tim Penguji

Dosen Penguji I,



Lusia Oktora R.K.S., S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP 197910032003122001

Dosen Penguji II,



Viddy Agustian R., S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP 198608302009121007

Mengesahkan

Dekan,




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

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Carbopol® 940 pada Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam: Nurul Shalikhah, 132210101011; 2017; 127 halaman; Fakultas Farmasi; Universitas Jember.

Piroksikam merupakan salah satu NSAID (*non steroidal anti inflammatory drug*) turunan oksikam derivat enolat (Rajab dan Jawad, 2016). Piroksikam berkhasiat sebagai analgesik dan antiinflamasi digunakan pada pengobatan *rheumatoid arthritis* dan *oosteoarthritis* (Panwar *et al.*, 2011). Penggunaan piroksikam telah dikaitkan dengan sejumlah gangguan gastrointestinal (Schiantarelli dan Cadel, 1981). Piroksikam menyebabkan efek samping di saluran cerna dan mengalami *first pass metabolism* bila diberikan per oral (Sweetman, 2009). Mekanisme tersebut dapat dihindari dengan cara pemberian piroksikam dengan rute lain, misalnya rute transdermal (Schiantarelli *et al.*, 1982).

Sistem penghantaran obat secara transdermal bertujuan untuk menghindari berbagai masalah absorpsi pada saluran cerna dan menghindari *first-pass metabolism* (Kumar *et al.*, 2013). Salah satu bentuk sediaan *transdermal* yaitu *patch*. *Patch* merupakan suatu sistem penghantaran obat yang dapat mendistribusikan obat melalui kulit dengan laju pelepasan terkontrol dengan menggunakan lapisan perekat (Okyar *et al.*, 2012).

Salah satu komponen penting dalam sediaan *transdermal patch* adalah polimer. Polimer berfungsi untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Yener *et al.*, 2010). Polimer yang digunakan sebagai pembawa ada dua jenis, yaitu polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik (Ubaidullah *et al.*, 2006). Penelitian ini menggunakan kombinasi polimer hidrofilik hidroksipropil metilselulosa K-4M dan Carbopol® 940 serta polimer hidrofobik etil selulosa.

Menurut Depkes RI (2014), piroksikam sangat sukar larut dalam air sehingga diperlukan suatu upaya untuk meningkatkan kelarutan piroksikam agar dapat memperbaiki pelepasannya, yaitu dengan teknik dispersi padat. Penelitian

ini menggunakan dispersi padat piroksikam dengan PEG 4000 (1:2) menggunakan metode peleburan (Bhattacharyya *et al.*, 1993).

Pada penelitian ini akan dilakukan penentuan optimasi komposisi terbaik dari kombinasi polimer HPMC K-4M dan Carbopol® 940 terhadap % *moisture content* dan *flux* pelepasan sediaan *transdermal patch* dengan bahan aktif piroksikam yang diformulasikan ke dalam bentuk dispersi padat menggunakan rancangan formula *Simplex Lattice Design*. Evaluasi sediaan *transdermal patch* piroksikam antara lain: pengujian organoleptis, ketebalan, keseragaman bobot, ketahanan lipat, pH permukaan, kadar piroksikam dalam sediaan *patch*, FTIR, % *moisture content* dan uji pelepasan *patch* piroksikam.

Hasil pengujian % *moisture content* menunjukkan bahwa nilai % *moisture content* $F_1 < F_2 < F_3$ dengan nilai berturut-turut sebesar 4,00 %; 6,26 %, dan 6,61 %. Carbopol® 940 merupakan polimer yang berpengaruh untuk meningkatkan nilai % *moisture content* sediaan *patch*. Hasil pengujian laju pelepasan menunjukkan bahwa *flux* $F_1 > F_3 > F_2$ dengan nilai berturut-turut sebesar 21,474 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$; 25,227 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$, dan 32,562 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$. Carbopol® 940 merupakan polimer yang berpengaruh dalam meningkatkan nilai *flux* 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 K-4M sebesar 0 mg dan Carbopol® 940 sebesar 75 mg.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Carbopol® 940 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., M. Sc., Apt, selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lidya Ameliana, S. Si., Apt., M. Farm, selaku Dosen Pembimbing Anggota yang dengan sabar memberikan bimbingan, saran serta ilmunya demi kelancaran dan keberhasilan selama proses penggarapan skripsi ini;
3. Ibu Luslia Oktora R.K.S., S. Farm., M. Sc., Apt, selaku Dosen Penguji I dan Bapak Viddy Agustian R., S. Farm., M. Sc., Apt, selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik serta saran bermanfaat demi kesempurnaan skripsi ini;
4. Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt, selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing penulis di masa studinya;
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah membagikan ilmunya kepada penulis;
6. Laboran Laboratorium Farmasetika dan Kimia Ibu Itus, Mbak Titin, Ibu Wayan, dan Mbak Hani atas bantuannya selama proses penelitian skripsi ini;

7. Kedua orang tua tercinta, Ayah Mochammad Mas'ud dan Ibu Lailatul Fitria atas doa, kasih sayang, motivasi dan pengorbanan yang telah diberikan agar putra-putrinya mencapai kebaikan dan kesuksesan;
8. Saudara-saudara tersayang, Muhammad Taufik Hidayat, Nurul Fadilah, Abdul Sakur dan Nurul Khabibah yang selalu menghibur ketika kegalauan melanda dan memberikan nasehat kepada penulis. Terima kasih atas dukungan dan doanya selama ini;
9. Tim pejuang skripsi *Patch* Piroksikam, Kirana Rifrianasari dan Friska Wira Sabrina, tanpa mereka skripsi ini tidak akan berjalan dengan lancar. Terimakasih atas kerjasamanya selama ini, terima kasih telah membantu, memotivasi, mendampingi, dan saling berbagi ilmu pengetahuan serta merasakan suka duka bersama. Kalian memang partner terbaik;
10. Sahabat sholihah tersayang Wahyu Agustina, Wakika Khosnul Hotimah, Maulidia Maharani dan Estu Hariyati. Terimakasih atas persaudaraan yang manis, doa, keceriaan, tawa dan semangat yang telah dihadirkan;
11. Ajumma Aini Zuhriah dan ajumma Intan Nur Sa'adah yang telah banyak membantu dan memberikan semangat;
12. Teman-teman kos 139, ajumma Luluk, Novia, Popi, Chindi, Nova, Susi, Lia, Maya, Ria, Putri, terima kasih untuk senyum semangat kalian;
13. Teman-teman seperjuangan skripsi Farmasetika "*Pharmaceutical Squad*" Timeh, Tiara, Nisa, Rani, Dita, Ami, Ratna, Pamela, Mega, Mia Restu, Meyliah, Subhan, Angel, Dinda, Elok, Lian, Dita, Irine, Muhim, Nike, Chaca, Stella, Wakika, Estu, Ghasiya, Linda, Cing, Lupi, Fikri, Suju, Nia, Iyem, Lisa, Mia Rahmania, Atika, Deni yang saling membantu dan berbagi ilmu pengetahuan;

Jember, 16 Oktober 2017

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
PERSEMBAHAN	iii
MOTTO	iv
PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Tinjauan Kulit	4
2.2 Tinjauan Dispersi Padat	5
2.2.1 Definisi Dispersi Padat	5
2.2.2 Keuntungan Dispersi Padat.....	6
2.2.3 Metode Pembuatan Dispersi Padat	6
2.3 Tinjauan Sediaan <i>Transdermal</i>	7
2.3.1 Definisi <i>Transdermal Patch</i>	7
2.3.2 Komponen <i>Transdermal Patch</i>	7

2.3.3	Syarat Sediaan <i>Transdermal</i>	8
2.3.4	Keuntungan dan Kerugian Sediaan <i>Transdermal</i>	9
2.3.5	Bentuk <i>Transdermal Patch</i>	9
2.4	Tinjauan Kinetika Pelepasan Obat	10
2.5	Tinjauan Bahan Penelitian	11
2.5.1	Piroksikam	11
2.5.2	Hidroksipropil Metilselulosa	12
2.5.3	Carbopol [®]	12
2.5.4	Etil selulosa	13
2.5.5	Propilen Glikol	14
2.5.6	Poliethilen Glikol (PEG)	14
2.6	<i>Simplex Lattice Design</i>	15
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN		16
3.1	Jenis Penelitian	16
3.2	Alat dan Bahan Penelitian	16
3.2.1	Alat	16
3.2.2	Bahan	16
3.3	Lokasi dan Waktu Penelitian	18
3.4	Prosedur Penelitian	18
3.4.1	Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam	18
3.4.2	Pengujian FTIR Dispersi Padat Piroksikam	19
3.4.3	Uji Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam	19
3.4.4	Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam	21
3.4.5	Pengujian Organoleptis <i>Patch</i> Piroksikam	22
3.4.6	Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Piroksikam	22
3.4.7	Pengujian Keseragaman Bobot <i>Patch</i> Piroksikam	23
3.4.8	Pengujian Ketahanan Lipat <i>Patch</i> Piroksikam	23
3.4.9	Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Piroksikam	23
3.4.10	Penetapan Kadar Piroksikam dalam Sediaan <i>Patch</i>	24
3.4.11	Pengujian FTIR <i>Patch</i> Piroksikam	25
3.4.12	Pengujian % <i>Moisture Content</i>	25

3.4.13 Uji Pelepasan Piroksikam	25
3.4.14 Analisis Data	27
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	28
4.1 Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000.....	28
4.2 Evaluasi Hasil Dispersi Padat Piroksikam	29
4.2.1 Pengujian FTIR Dispersi Padat Piroksikam	29
4.2.2. Pengujian Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam.....	32
4.3. Evaluasi Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam.....	37
4.3.1 Pengujian Organoleptis.....	37
4.3.2 Pengujian Ketebalan	37
4.3.3 Pengujian Keseragaman Bobot.....	39
4.3.4 Pengujian Ketahanan Lipat.....	40
4.3.5 Pengujian pH Permukaan.....	41
4.3.6 Penetapan Kadar Piroksikam dalam Sediaan <i>Patch</i>	42
4.3.7 Pengujian FTIR <i>Patch</i> Piroksikam	45
4.3.8 Pengujian % Moisture Content	47
4.3.9 Analisa Kinetika Pelepasan <i>Patch</i> Piroksikam.....	49
4.3.10 Uji Pelepasan <i>Patch</i> Piroksikam.....	51
4.3.11 Penentuan Formula Optimum.....	54
BAB 5. PENUTUP	58
5.2 Kesimpulan	58
5.2 Saran.....	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	63

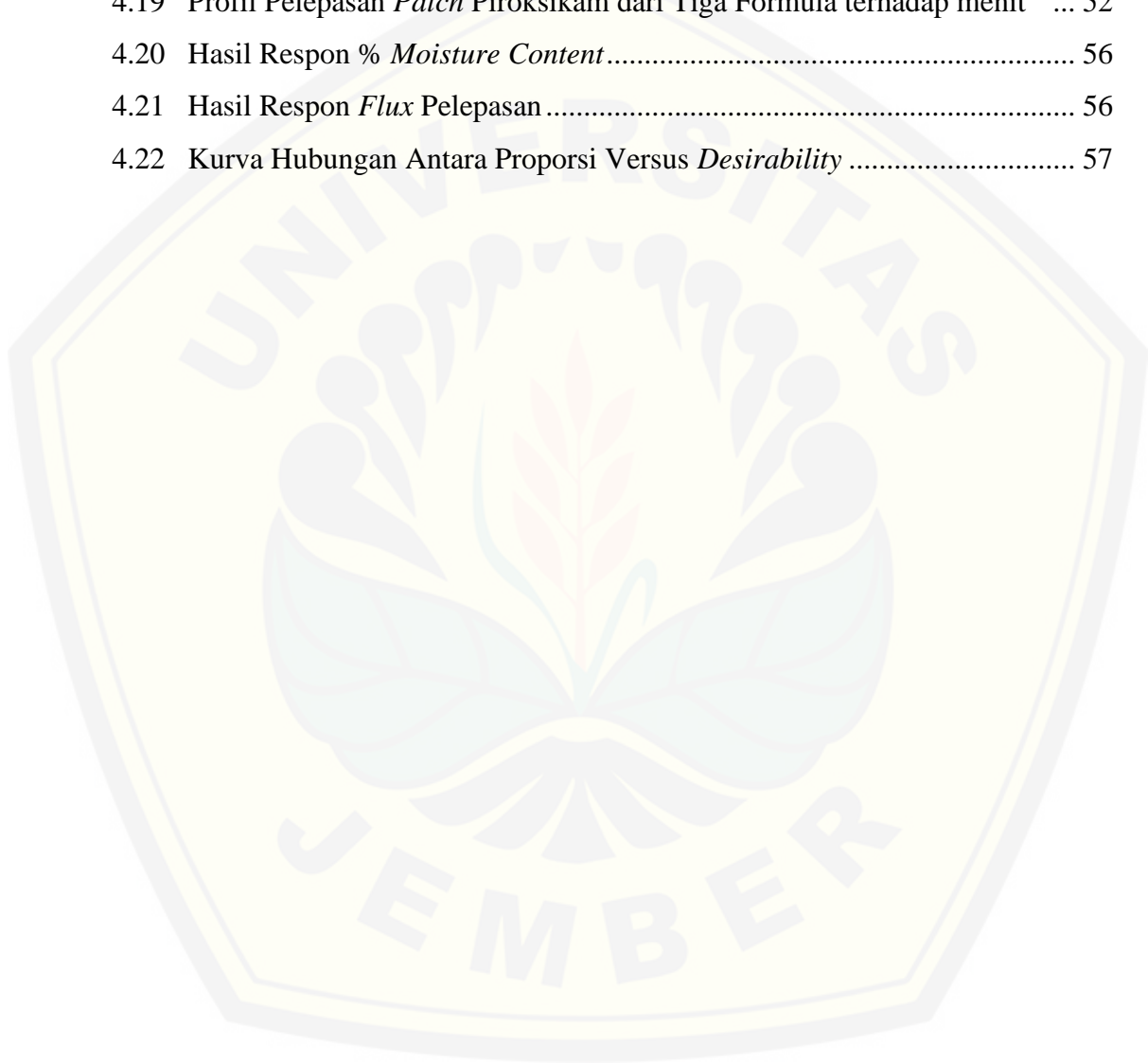
DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Rumus Model Kinetika Pelepasan	10
2.2 Hubungan Eksponen Pelepasan (n) dengan Mekanisme Pelepasan	11
3.1 Rancangan Percobaan Umum Berdasarkan <i>Simplex Lattice Design</i>	21
3.2 Jumlah Faktor Berdasarkan Metode Optimasi <i>Simplex Lattice Design</i>	21
3.3 Susunan Formula Transdermal <i>Patch</i>	22
4.1 Perbandingan Hasil FTIR Piroksikam Murni dan Dispersi Padat	32
4.2 Serapan Larutan Baku Piroksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 .	34
4.3 Hasil Uji Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam	36
4.4 Hasil Pengamatan Organoleptis Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam	37
4.5 Hasil Pengujian Ketebalan <i>Patch</i> Piroksikam	38
4.6 Hasil Pengujian Bobot Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam	39
4.7 Hasil Pengujian Ketahanan Lipat Sediaan Dispersi Padat Piroksikam	41
4.8 Hasil Pengujian pH Permukaan Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam	41
4.9 Kadar Piroksikam dalam Sediaan <i>Patch</i>	45
4.10 Perbandingan Hasil FTIR Piroksikam Murni dan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam	47
4.11 Hasil Pengujian % <i>Moisture Content Patch</i> Piroksikam	48
4.12 Nilai r Hasil Penentuan Kinetika Pelepasan	49
4.13 Hasil Perhitungan <i>Flux Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam	53
4.14 Persyaratan % <i>Moisture Content</i> dan <i>Flux</i> yang Digunakan dalam <i>Software Design Expert</i>	55
4.15 Hasil Respon untuk Penentuan Formula Optimum	55

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi Kulit	4
2.2 Lapisan Kulit Epidermis	5
2.3 Rumus Struktur Piroksikam	11
2.4 Struktur Hidroksipropil Metilselulosa.....	12
2.5 Struktur Carbopol.....	13
2.6 Struktur Etil Selulosa	14
2.7 Struktur Propile Glikol.....	14
2.8 Struktur Polietilen Glikol	15
3.1 Skema Pembuatan Sediaan Piroksikam	17
3.2 Skema Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000.....	18
4.1 Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000	29
4.2 Hasil Spektra FTIR Piroksikam Murni	30
4.3 Hasil Spektra PEG 4000	30
4.4 Hasil Spektra Dispersi Padat Piroksikam.....	31
4.5 Kurva Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Piroksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 + 0,05.....	33
4.6 Kurva Baku Piroksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH 7,4 + 0,05	34
4.7 Kurva Pengaruh Basis Serapan Terhadap Serapan Piroksikam.....	35
4.8 Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam	37
4.9 Perbandingan Kurva Serapan Antara Sediaan <i>Patch</i> F2 dengan Basis HPMC K-4M – Carbopol® 940– EC N-22	43
4.10 Perbandingan Kurva Serapan Antara Sediaan <i>Patch</i> F2 dengan Basis HPMC K-4M – Carbopol® 940– EC N-22	43
4.11 Perbandingan Kurva Serapan Antara Sediaan <i>Patch</i> F3 dengan Basis Carbopol® 940– EC N-22	44
4.12 Hasil Spektra FTIR <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam Formula 1.....	45
4.13 Hasil Spektra FTIR <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam Formula 2	46

4.14	Hasil Spektra FTIR <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam Formula 3	46
4.15	Kinetika Pelepasan Orde Nol	50
4.16	Kinetika Pelepasan Orde Satu	50
4.17	Kinetika Pelepasan Higuchi	51
4.18	Kinetika Pelepasan Korsmeyer's Peppas.....	51
4.19	Profil Pelepasan <i>Patch</i> Piroksikam dari Tiga Formula terhadap menit ^{1/2} ...	52
4.20	Hasil Respon % <i>Moisture Content</i>	56
4.21	Hasil Respon <i>Flux</i> Pelepasan	56
4.22	Kurva Hubungan Antara Proporsi Versus <i>Desirability</i>	57



DAFTAR LAMPIRAN

A.	Tabulasi Randemen Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000	63
B.	Tabulasi Hasil Serapan Piroksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	63
C.	Tabulasi Pembuatan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$	64
D.	Tabulasi Perhitungan Uji Homogenitas Dispersi Padat Piroksikam	66
E.	Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan	67
	E.1. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F1	67
	E.2. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F2	67
	E.3. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F3	68
F.	Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot	68
	F.1. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F1	68
	F.2. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F2	68
	F.3. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F3	68
G.	Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i>	69
	G.1. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 1	69
	G.2. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 2	69
	G.3. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan <i>Patch</i> Formula 3	69
H.	Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Piroksikam	69
	H.1. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 1	70
	H.2. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 2	70
	H.3. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar <i>Patch</i> Formula 3	71
I.	Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content</i>	72
	I.1. Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content</i> Formula 1	72
	I.2. Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content</i> Formula 2	72
	I.3. Tabulasi Hasil % <i>Moisture Content</i> Formula 3	72
J.	Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan <i>Patch</i>	72
	J.1. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan <i>Patch</i> Formula 1	72

J.2. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan <i>Patch</i> Formula 2.....	75
J.3. Tabulasi Hasil Pengujian Pelepasan Piroksikam pada Sediaan <i>Patch</i> Formula 3.....	77
J.4. Contoh Perhitungan Massa Piroksikam Tertransport Menggunakan Alat Uji Disolusi.....	79
J.5. Grafik Penentuan Nilai <i>Flux</i> Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam Formula 1.....	80
J.6. Grafik Penentuan Nilai <i>Flux</i> Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam Formula 2.....	81
J.7. Grafik Penentuan Nilai <i>Flux</i> Sediaan <i>Patch</i> Dispersi Padat Piroksikam Formula 3.....	81
K. Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam	82
K.1. Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam Formula 1.....	82
K.2. Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam Formula 2.....	83
K.3. Tabulasi Hasil Analisa Kinetika Pelepasan Sediaan <i>Patch</i> Piroksikam Formula 3.....	84
L. Penentuan Formula Optimum.....	85
L.1. Respon % <i>Moisture Content</i>	85
L.2. Respon <i>Flux</i>	87
L.3. Optimisasi.....	90
M. Uji Statistik.....	91
M.1. Uji Statistik Ketebalan	91
M.2. Uji Statistik Keseragaman Bobot.....	92
M.3. Uji pH Permukaan.....	93
N. Sertifikat Analisis Piroksikam.....	95

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Piroksikam merupakan salah satu NSAID (*non steroidal anti inflammatory drug*) turunan oksikam derivat asam enolat (Rajab dan Jawad, 2016). Piroksikam berkhasiat sebagai analgesik dan antiinflamasi digunakan pada pengobatan *rheumatoid arthritis* dan *oosteoarthritis* (Panwar *et al.*, 2011). Penggunaan piroksikam telah dikaitkan dengan sejumlah gangguan gastrointestinal (Schiantarelli dan Cadel, 1981). Piroksikam menyebabkan efek samping di saluran cerna dan mengalami *first pass metabolism* bila diberikan per oral (Sweetman, 2009). Mekanisme tersebut dapat dihindari dengan cara pemberian piroksikam dengan rute lain, misalnya rute transdermal (Schiantarelli *et al.*, 1982).

Sistem penghantaran obat secara transdermal bertujuan untuk menghindari berbagai masalah absorpsi pada saluran cerna dan menghindari *first-pass metabolism* (Kumar *et al.*, 2013). Persyaratan obat yang dapat diformulasikan dalam sediaan *transdermal* adalah dosis oral obat 20 mg per hari, memiliki ukuran molekul ≤ 500 Dalton, memiliki nilai log P 1-3 dan tidak mengiritasi kulit (Finin dan Morgan, 1999). Piroksikam memenuhi persyaratan sebagai obat yang dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan *transdermal* karena dosis pemakaian piroksikam adalah 10-20 mg sekali sehari (Lacy *et al.*, 2009); memiliki berat molekul 331,4 dalton dan memiliki nilai log P sebesar 1,46 (Hadgraft *et al.*, 2000).

Patch merupakan suatu sistem penghantaran obat yang dapat mendistribusikan obat melalui kulit dengan laju pelepasan terkontrol dengan menggunakan lapisan perekat (Okyar *et al.*, 2012). Berdasarkan metode formulasinya, *transdermal patch* dibagi menjadi dua tipe, yaitu tipe matriks dan tipe membran. Pada penelitian ini digunakan tipe matriks karena pada tipe ini akan membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan serta proses pembuatan relatif lebih mudah, cepat, dan murah jika dibandingkan dengan tipe membran (Venkrataman *et al.*, 2002).

Salah satu komponen penting dalam sediaan *transdermal patch* adalah polimer. Polimer berfungsi untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Yener *et al.*, 2010). Polimer yang digunakan sebagai pembawa ada dua jenis, yaitu polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik (Ubaidullah *et al.*, 2006). Penggunaan polimer hidrofobik saja dapat memperlambat laju pelepasan obat. Penggunaan polimer hidrofilik saja akan menyebabkan obat cepat lepas dari sediaan. Penggunaan campuran polimer yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik akan menyebabkan pelepasan obat lebih efektif.

Penelitian ini menggunakan kombinasi polimer hidrofilik hidroksipropil metilselulosa K-4M dan Carbopol[®] 940 serta polimer hidrofobik etil selulosa N-22. EC digunakan karena memiliki *barier* film yang kuat sehingga bisa mengontrol pelepasan obat (Patel *et al.*, 2012).

Salah satu faktor penting dalam formulasi suatu sediaan adalah kelarutan bahan aktif obat. Menurut Depkes RI (2014), piroksikam sangat sukar larut dalam air sehingga diperlukan suatu upaya untuk meningkatkan kelarutan piroksikam agar dapat memperbaiki pelepasannya, yaitu dengan teknik dispersi padat. Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan tiga metode, yaitu metode peleburan, metode pelarutan, dan metode pelarutan peleburan (Chiou dan Riegelman, 1971). Penelitian ini menggunakan dispersi padat piroksikam dengan PEG 4000 (1:2) menggunakan metode peleburan (Bhattacharyya *et al.*, 1993). Metode peleburan memiliki beberapa keuntungan dibandingkan metode lain, yakni lebih mudah dan murah (Chiou dan Riegelman, 1971).

Penelitian dilakukan untuk menentukan komposisi terbaik dari bahan matriks HPMC K-4M dan Carbopol[®] 940 menggunakan dispersi padat piroksikam-PEG 4000 dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design* terhadap kemampuan kecepatan pelepasan dan % *moisture content*. Evaluasi yang akan dilakukan dalam penelitian ini meliputi pengujian organoleptis, bobot, ketebalan, FTIR, ketahanan lipat, dan % kadar piroksikam dalam sediaan *patch* dan pH permukaan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh komposisi polimer HPMC K-4M dan Carbopol[®] 940 terhadap % *moisture content* sediaan dispersi padat *patch* piroksikam dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*?
2. Bagaimana pengaruh komposisi polimer HPMC K-4M dan Carbopol[®] 940 terhadap laju pelepasan sediaan dispersi padat *patch* piroksikam dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*?
3. Berapakah komposisi optimum kombinasi polimer HPMC K-4M dan Carbopol[®] 940 pada sediaan dispersi padat *patch* piroksikam dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh komposisi polimer HPMC K-4M dan Carbopol[®] 940 terhadap % *moisture content* sediaan dispersi padat *patch* piroksikam dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*.
2. Mengetahui pengaruh komposisi polimer HPMC K-4M dan Carbopol[®] 940 terhadap laju pelepasan sediaan dispersi padat *patch* piroksikam dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*.
3. Mengetahui komposisi optimum kombinasi polimer HPMC K-4M dan Carbopol[®] 940 pada sediaan dispersi padat *patch* piroksikam dengan rancangan formula *Simplex Lattice Design*.

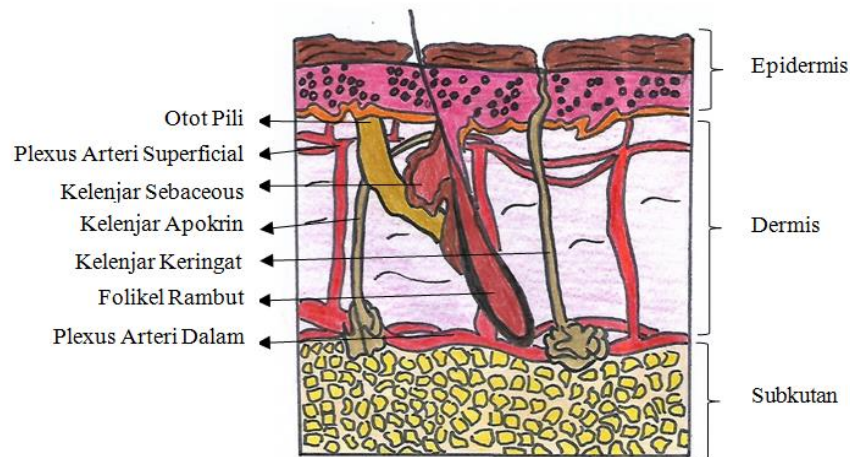
1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan diperoleh suatu data ilmiah mengenai perbandingan komposisi polimer HPMC K-4M dan Carbopol[®] 940 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

Kulit adalah lapisan jaringan luar yang menutupi dan melindungi permukaan tubuh, jumlahnya sekitar 10% dari massa tubuh (Walters dan Roberts, 2002). Kulit melakukan banyak fungsi vital, termasuk perlindungan terhadap fisik eksternal, kimia, dan penyerang biologis, serta pencegahan kehilangan air berlebih dari tubuh dan berperan dalam termoregulasi (Kanitakis, 2002). Gambar anatomi kulit dapat dilihat pada Gambar 2.1.

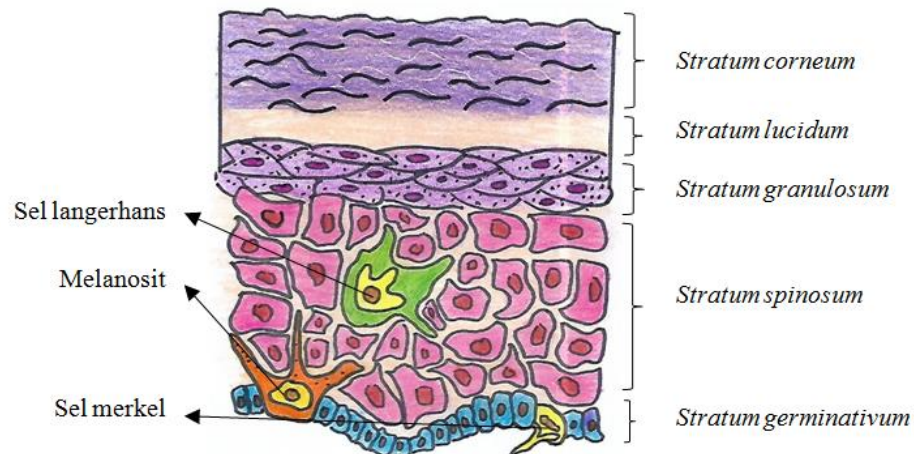


Gambar 2.1 Anatomi Kulit (Zaidi dan Laningan, 2010)

Kulit terdiri dari tiga lapisan yaitu epidermis, dermis, dan jaringan subkutan. Epidermis adalah lapisan luar yang terdiri dari sel keratinosit (95%), sel melanosit, sel langerhans, dan sel merkels. Lapisan epidermis terdiri atas *stratum corneum*, *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, dan *stratum germinativum* (Zaidi dan Laningan, 2010).

Stratum corneum memiliki ketebalan 15-25 lapisan sel. Sel-sel tersebut saling tumpang tindih satu sama lain sehingga membuat lapisan menjadi *impenetrable*. *Stratum lucidum* merupakan lapisan yang memiliki membran buram dan sitoplasma yang padat. *Stratum granulosum* terdiri dari 3-4 lapisan sel berupa butiran granul (keratohialin) mengandung protein yang berfungsi

membantu agregasi filamen keratin. *Stratum spinosum* merupakan terdiri dari sejumlah lapisan (4-10) yang berupa sel polihedral. *Stratum germinativum* merupakan lapisan paling dalam dari epidermis yang berbentuk kolumnar (Zaidi dan Laningan, 2010). Gambar lapisan kulit epidermis dapat dilihat pada Gambar 2.2.



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

Dermis berfungsi untuk memberikan fleksibilitas, sebagai *barrier* terhadap infeksi, dan tempat penyimpanan air. Dermis memiliki ketebalan 0,2-0,3 cm dan terbuat dari matriks protein berserat, terutama kolagen, elastin, dan retikulum (James *et al.*, 2011). Subkutan merupakan lapisan di bawah dermis yang terdiri dari lobulus sel lemak. Subkutan berfungsi sebagai isolator panas, melindungi dari cedera fisik, dan menyimpan energi (Zaidi dan Laningan, 2010).

2.2 Tinjauan Dispersi Padat

2.2.1 Definisi Dispersi Padat

Dispersi padat dapat didefinisikan sebagai sistem dispersi satu atau lebih bahan aktif ke dalam suatu pembawa atau matriks inert dalam kondisi padat, yang dibuat dengan cara peleburan, pelarutan, atau kombinasi dari peleburan dan pelarutan. Mekanisme dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan obat dengan cara meningkatkan absorpsi dari obat yang sukar larut dalam air dengan pembawa yang mudah larut dengan air (Chiou dan Rielgeman, 1971).

2.2.2 Keuntungan Dispersi Padat

Keuntungan formulasi dispersi padat dibandingkan konvensional adalah untuk peningkatan disolusi dan bioavailabilitas obat yang sukar larut dalam air (Chiou dan Riegelman, 1971). Selain itu dispersi padat digunakan untuk meningkatkan keterbasahan partikel dan membuat obat berada dalam bentuk amorf (Singh *et al.*, 2011).

2.2.3 Metode Pembuatan Dispersi Padat

Menurut Chiou dan Riegelman (1971) terdapat tiga metode yang bisa digunakan untuk pembuatan dispersi padat.

a. Metode peleburan (*melting method / fusion method*)

Metode ini dilakukan dengan mencampur obat dan *carrier* yang larut dalam air serta dipanaskan langsung sampai meleleh. Campuran yang meleleh kemudian didinginkan dan dipadatkan cepat dalam penangas es. Dispersi yang padat digerus dan diayak. Keuntungan utama dari metode peleburan langsung ini adalah sederhana dan murah.

b. Metode pelarutan (*solvent method*)

Metode ini dilakukan dengan melarutkan dua komponen padat dalam pelarut umum diikuti oleh penguapan pelarut. Keuntungan utama dari metode pelarutan adalah bahwa dapat mencegah dekomposisi termal obat atau *carrier*. Beberapa kelemahan yang terkait dengan metode ini adalah biaya yang lebih tinggi untuk preparasi, tidak mudah menghilangkan pelarut, pemilihan pelarut agar tidak merusak stabilitas kimia obat serta pemilihan pelarut yang mudah menguap.

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

Obat dilarutkan dalam pelarut yang cocok kemudian larutan digabungkan langsung ke lelehan dari polietilen glikol pada suhu 70 °C, tanpa menghilangkan cairan pelarut. Metode ini memiliki keuntungan dari kedua metode pelarutan dan peleburan.

2.3 Tinjauan Sediaan *Transdermal*

2.3.1 Definisi *Transdermal Patch*

Sistem penghantaran obat *transdermal* merupakan salah satu bentuk sistem penghantaran obat dengan cara menempelkan sediaan pada kulit dan mampu menghantarkan obat masuk ke dalam tubuh melalui kulit (Reddy *et al.*, 2014). Sistem penghantaran obat *transdermal* merupakan sarana untuk memperpanjang durasi pelepasan obat serta mengurangi efek samping obat saat diberikan secara per oral (Saroaha *et al.*, 2011). Salah satu bentuk sediaan *transdermal* adalah *patch*. *Patch* merupakan suatu sistem penghantaran obat yang dapat mendistribusikan obat melalui kulit dengan laju pelepasan terkontrol dengan menggunakan lapisan perekat (Okyar *et al.*, 2012).

2.3.2 Komponen *Transdermal Patch*

a. Obat

Obat harus memenuhi persyaratan fisikokimia untuk dapat diaplikasikan ke kulit. Bahan obat yang dibuat dalam bentuk sediaan *patch* adalah bahan obat dengan dosis pemberian yang kecil, tidak toksik, memiliki berat molekul yang kecil, dan tidak menimbulkan iritasi pada kulit (Ansel *et al.*, 2011).

b. Polimer

Polimer berfungsi mengontrol pelepasan bahan aktif dari sediaan. Polimer yang digunakan seharusnya memiliki stabilitas yang baik dan kompatibel dengan obat maupun komponen lain yang digunakan (Yadav *et al.*, 2012). Beberapa contoh polimer antara lain HPMC, PVP, EC, Carbopol, gum, dan gelatin.

c. *Adhesive*

Adhesive berfungsi untuk mempertahankan *patch* agar tetap kontak dengan kulit dan harus mampu mempertahankan *patch* berada di tempat aksi untuk waktu yang lama. *Adhesive* yang sering digunakan antara lain silikon, poliisobutilen, dan poliakrilat (Jhawar *et al.*, 2013).

d. *Plasticizer*

Plasticizer berfungsi untuk fleksibilitas dan meningkatkan kerapuhan polimer. *Plasticizer* yang umum digunakan adalah alkohol, gliserol, polietilenglikol, ester asam olet, dan ester asam (Yadav *et al.*, 2012).

e. *Penetration Enhancer*

Penetration enhancer berfungsi untuk meningkatkan permeabilitas dari stratum korneum sehingga dapat meningkatkan kadar terapeutik obat (Dhiman *et al.*, 2011). Bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai *penetration enhancer* antara lain gliserin, span, dan propilen glikol (Rowe *et al.*, 2009).

f. *Backing Layer*

Backing berfungsi melindungi *reservoir* obat serta polimer dari pengaruh lingkungan (Mali *et al.*, 2015).

g. *Release Liner*

Liner merupakan bagian dari pengemasan primer dan bukan bagian dari sistem penghantaran obat. *Liner* berfungsi sebagai lapisan pelindung yang mencegah hilangnya obat serta kontaminasi selama proses penyimpanan. *Liner* seharusnya *inert* dan *permeable* terhadap obat, *penetration enhancer*, dan air (Yadav *et al.*, 2012).

2.3.3 Syarat Sediaan *Transdermal*

Persyaratan obat yang dapat diformulasikan dalam sediaan *transdermal* adalah dosis tidak lebih dari 20 mg sehari, berat molekul kurang dari 500 Dalton, mempunyai nilai log P antara 1-3 dan tidak mengiritasi kulit (Finin dan Morgan, 1999). Piroksikam memenuhi persyaratan sebagai obat yang dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan *transdermal* karena dosis pemakaian piroksikam adalah 10-20 mg sekali sehari (Lacy *et al.*, 2009); memiliki berat molekul 331,4 Dalton; memiliki nilai log P sebesar 1,46 dan tidak mengiritasi kulit (Hadgraft *et al.*, 2000).

2.3.4 Keuntungan dan Kerugian Sediaan *Transdermal*

Keuntungan sediaan *transdermal patch* antara lain: dapat menghindari *first pass metabolism* obat, dapat menghindari degradasi obat di GIT, mudah dihilangkan saat terjadi toksisitas, pengurangan frekuensi dosis dapat meningkatkan kepatuhan pasien, dapat dengan mudah diterapkan untuk anak-anak, pasien lanjut usia dan cacat mental, *transdermal patch* dapat diaplikasikan sendiri oleh pasien (Kumar *et al.*, 2013).

Sedangkan kerugian sediaan *transdermal patch* antara lain: hanya untuk obat dengan berat molekul kurang dari 500 Dalton serta dapat mengiritasi kulit atau dermatitis karena kulit kontak dengan *patch* (Kumar *et al.*, 2013).

2.3.5 Bentuk *Transdermal Patch*

Menurut (Ansel *et al.*, 2011) terdapat dua pendekatan yang berbeda telah digunakan untuk mendapatkan sistem pengiriman obat *transdermal*.

a. *Matrix diffusion-controlled systems* (sistem matrik)

Sistem matrik pada *patch* *transdermal* terdiri dari 2 komponen utama, yaitu *backing layer* dan matrik. Pada sistem ini, obat di dalam esipien seperti polimer, *plasticizer*, *permeation enhancer* dan perekat diformulasikan menjadi satu, yang kemudian dibiarkan mengering hingga membentuk matrik. Selanjutnya, matrik ditempelkan pada *backing layer*. Keuntungan dari sistem yaitu akan membentuk suatu *patch* yang tipis sehingga nyaman untuk digunakan (Venkartraman *et al.*, 2002).

b. *Membrane permeation-controlled system* (sistem membran)

Sistem ini terdiri dari tiga komponen antara lain *reservoir*, *rate controlling membrane* dan lapisan *adhesive* yang melekat pada kulit. Adanya membran yang melekat antara obat dan kulit akan mengendalikan laju pelepasan obat dari *reservoir* (Kumar *et al.*, 2013).

2.4 Tinjauan Kinetika Pelepasan Obat

Proses absorpsi perkutan obat dari sediaan *transdermal* meliputi disolusi obat dalam pembawanya, difusi obat terlarut (solut) dari pembawa ke permukaan kulit, dan penetrasi obat melalui lapisan-lapisan kulit. 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	$Q_t/Q_o = K_o \cdot t$
Orde satu	$\ln Q_t/Q_o = K_1 \cdot t$
Higuchi	$Q_t/Q_o = K_H \cdot t^{1/2}$
Korsmeyer's Peppas	$\ln Q_t/Q_o = n \cdot \ln t + \ln K$
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

Kinetika pelepasan 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).

Kinetika pelepasan orde satu menggambarkan sistem dimana pelepasan zat aktif bergantung pada konsentrasi zat aktif di dalamnya. Semakin tinggi konsentrasi zat aktif, jumlah obat yang dilepaskan semakin banyak (Mouzam *et al.*, 2011).

Kinetika Pelepasan Model Higuchi menggambarkan pelepasan obat yang terdispersi dalam matriks sebagai proses difusi. Model 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 (Banakar, 1992). Jika plot akar waktu

terhadap % obat terlepas menghasilkan garis lurus dan *slope* (K_H) bernilai 1 atau lebih dari 1, maka pelepasan obat dari sediaan tersebut diasumsikan mengikuti kinetika Higuchi (Mouzam *et al.*, 2011).

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

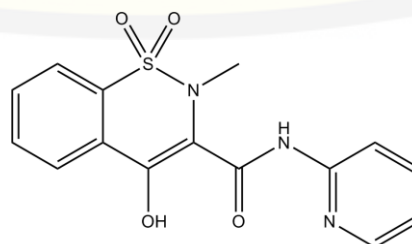
Tabel 2.2 Hubungan Eksponen Pelepasan (n) dengan Mekanisme Pelepasan

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 golongan NSAID turunan oksikam derivat asam enolat (Rajab dan Jawad, 2016). Piroksikam mempunyai rumus molekul $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ dan memiliki nama kimia 4-Hidroksi-2-metil-N-2-piridil-2H-1,2-benzotiazin-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, sangat sukar larut dalam air. (Depkes RI, 2014). Piroksikam memiliki berat molekul 331,4 Dalton dan memiliki nilai log P sebesar 1,46 (Hadgraft *et al.*, 2000). Rumus struktur piroksikam dapat dilihat pada Gambar 2.3.

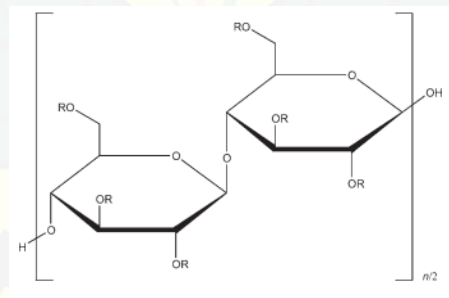


Gambar 2.3 Rumus struktur piroksikam (Depkes RI, 2014)

Pada umumnya piroksikam digunakan untuk mengurangi rasa nyeri dan inflamasi pada *rheumatoid arthritis* dan *osteoarthritis* (Panwar *et al.*, 2011). Efek samping piroksikam yang lazim adalah gangguan saluran gastrointestinal yaitu tukak lambung. Piroksikam tidak dianjurkan untuk wanita hamil, pasien tukak lambung, dan pasien yang sedang mengonsumsi antikoagulan (Sweetman, 2009). Dosis pemakaian peroral piroksikam adalah 10–20 mg sehari (Lacy *et al.*, 2009).

2.5.2 Hidroksipropil Metilselulosa

HPMC merupakan polimer gugus semi sintetik. Kelarutan HPMC yaitu larut di dalam air dingin, membentuk suatu larutan koloid, tidak dapat larut di dalam kloroform, etanol 95% dan eter, tetapi dapat larut di dalam campuran dari etanol dan diklorometana, campuran dari metanol dan diklorometana, serta campuran dari alkohol dan air. HPMC bersifat tidak toksik dan tidak mengiritasi. Larutan ini stabil pada pH 3-11. HPMC dalam sediaan farmasi dapat digunakan sebagai bahan penyuspensi, pengemulsi, dan *thickening agent* dalam sediaan topikal (Rowe *et al.*, 2009). Struktur HPMC dapat dilihat pada Gambar 2.4.



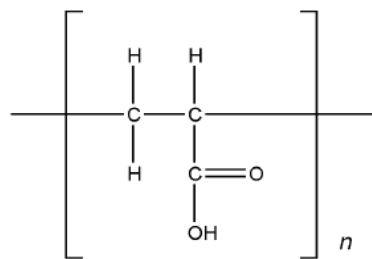
Gambar 2.4 Struktur Hidroksipropil Metilselulosa (Rowe *et al.*, 2009)

2.5.3 Carbopol[®]

Carbopol[®] merupakan bahan yang higroskopis namun stabil, paparan suhu berlebih dapat menyebabkan perubahan warna. Carbopol[®] dapat digunakan secara

luas pada sediaan farmasi non parenteral, khususnya pada sediaan semipadat dan larutan topikal (Rowe *et al.*, 2009).

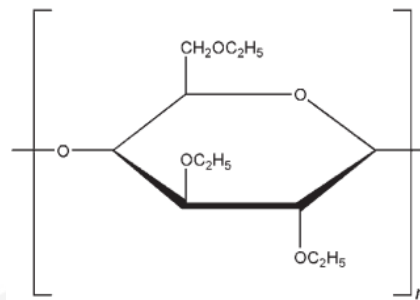
Carbopol[®] berupa serbuk berwarna putih, ringan, bersifat asam, higroskopis dengan sedikit bau yang khas. Carbopol[®] memiliki sifat yang higroskopis yang dapat menyerap air hingga 2% w/w. Pada suhu 25°C dan kelembapan 50% Carbopol[®] memiliki % *moisture content* antara 8-10%. Carbopol mempunyai rasio *swelling* yang tinggi dalam air (Rowe *et al.*, 2009). Struktur Carbopol[®] dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Struktur Carbopol[®] (Rowe *et al.*, 2009)

2.5.4 Etil selulosa

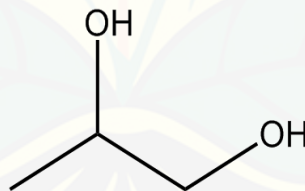
EC merupakan sebuah etil eter dari selulosa yang merupakan polimer rantai panjang dari unit beta-anhidroglukose yang digabungkan bersama ikatan asetal. EC bersifat praktis tidak larut dalam gliserin, propilen glikol, dan air. EC yang memiliki gugus etoksi < 46,5% mudah larut dalam kloroform, metil asetat, dan tetrahidrofurana serta campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%). EC yang mengandung etoksi > 46,5% mudah larut dalam kloroform, etanol 95%, etil asetat, metanol, dan toluen (Rowe *et al.*, 2009). Struktur etil selulosa dapat dilihat pada Gambar 2.6.



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

2.5.5 Propilen Glikol

Pemerian propilen glikol berupa cairan kental, jernih, tidak berwarna, rasa khas, praktis tidak berbau, dan menyerap air pada udara lembab. Propilen glikol dapat larut dalam air, aseton, eter, dan beberapa minyak esensial namun tidak dapat larut dalam minyak (Depkes, 1995). Propilen glikol dalam sediaan farmasi dapat digunakan sebagai *penetration enhancer* pada sediaan topikal sebanyak 5-50% (Trottet *et al.*, 2004). Struktur propilen glikol dapat dilihat pada Gambar 2.7.

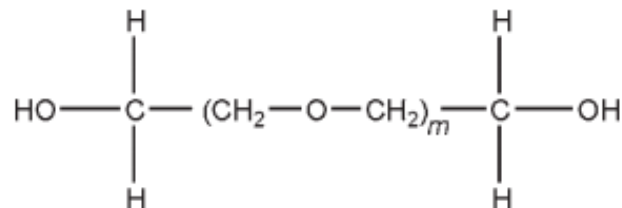


Gambar 2.7 Struktur Propilen Glikol (Rowe *et al.*, 2009)

2.5.6 Polietilen Glikol

Salah satu polimer yang umum digunakan pada pembuatan dispersi padat adalah polietilenglikol (PEG). Umumnya PEG dengan bobot molekul 1500-20000 yang digunakan untuk pembuatan dispersi padat (Leuner dan Dressman, 2000; Weller, 2003). Polimer ini mudah larut dalam berbagai pelarut, titik leleh dan toksisitasnya rendah, berada dalam bentuk semi kristalin (Craig, 1990). Kebanyakan PEG yang digunakan memiliki bobot molekul antara 4000 dan

20000, khususnya PEG 4000 dan 6000. Proses pembuatan dispersi padat dengan PEG 4000, umumnya menggunakan metode peleburan, karena lebih mudah dan murah (Leuner and Dressman, 2000). Penelitian ini menggunakan PEG 400 sebagai *plasticizer* dan PEG 6000 sebagai bahan pembawa dispersi padat. Struktur polietilen glikol dapat dilihat pada Gambar 2.8.



Gambar 2.8 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 dan Charles, 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 :

$$Y = Ba(A) + Bb(B) + Bab(A)(B) \dots\dots\dots (2.1)$$

dimana Y adalah respon hasil atau sifat yang diamati, Ba, Bb, Bab adalah koefisien, dan A, B adalah komposisi komponen formula atau proporsi (Bolton dan Charles, 1997).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik. Dalam penelitian ini tahapan yang dilakukan antaranya : 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, pembuatan *patch* piroksikam dapat dilihat pada Gambar 3.1.

3.2 Alat dan Bahan Penelitian

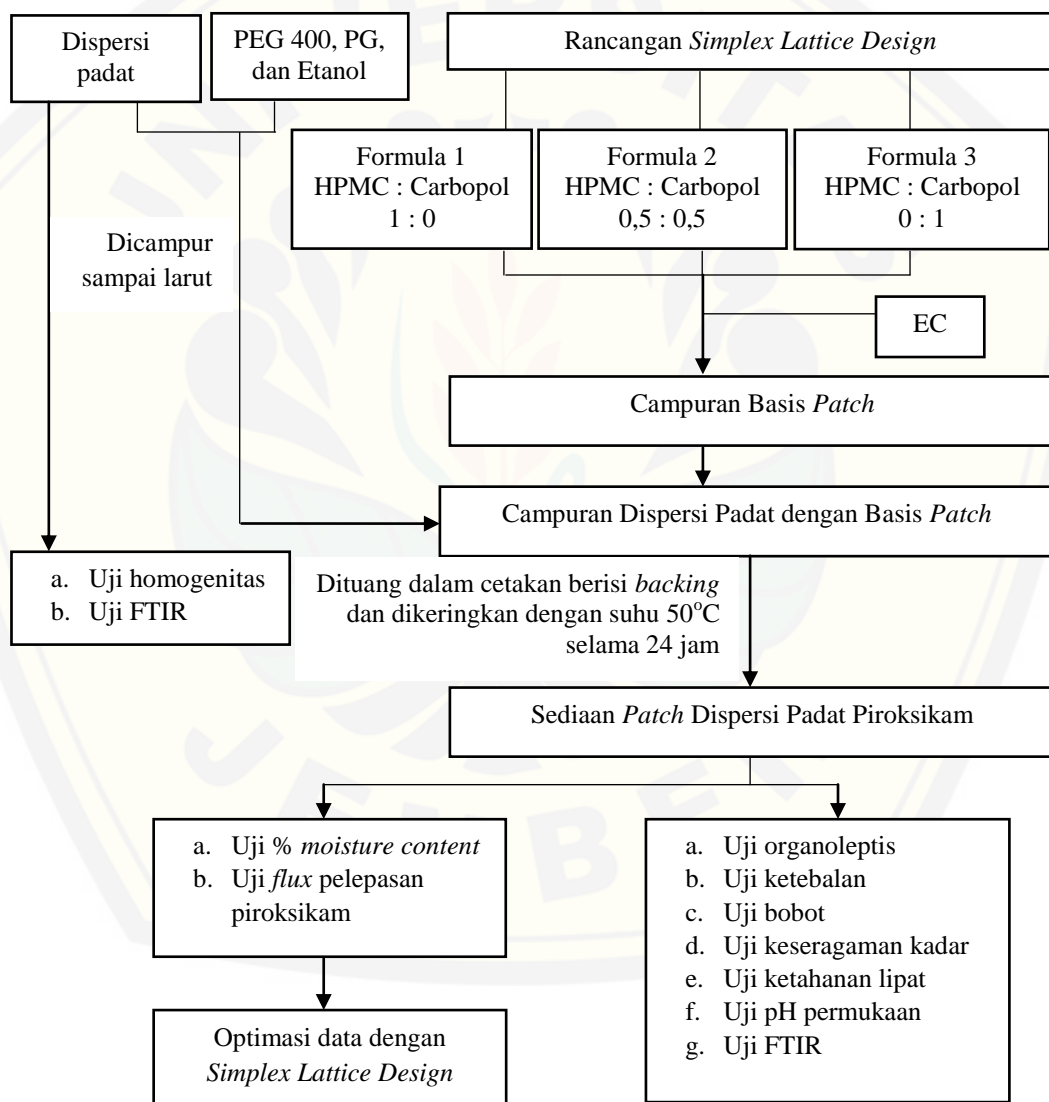
3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer (*Genesys 10S UV-vis*), alat uji disolusi tipe dayung (*Pharmeq*), sel difusi, pH meter (*Elmetron*), *hot plate magnetic stirrer* (Ika c-mag HS7), neraca analitik (*Centarus Scale*), mikrometer sekrup, desikator (*Normax*), oven (*Memmert*), *moisture analyzer* (*Adam Equipment*), FTIR (*Bruker*), *software Design Expert Trial 10.0.05* dan alat-alat gelas.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Piroksikam (diproduksi oleh Nantong Jinhua 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), Carbopol[®] 940 (diperoleh dari PT. Lawsim Zecha), Propilen glikol (PG)

(diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Polietilenglikol (PEG) (diperoleh dari 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 Dibasik (KH_2PO_4) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Natrium Fosfat Dibasik (Na_2HPO_4) (diperoleh dari PT. Brataco Chemika), Natrium Klorida (diperoleh dari PT. Brataco Chemika) dan Aquadestilata.



Gambar 3.1 Skema Pembuatan Sediaan *Patch* Piroksikam

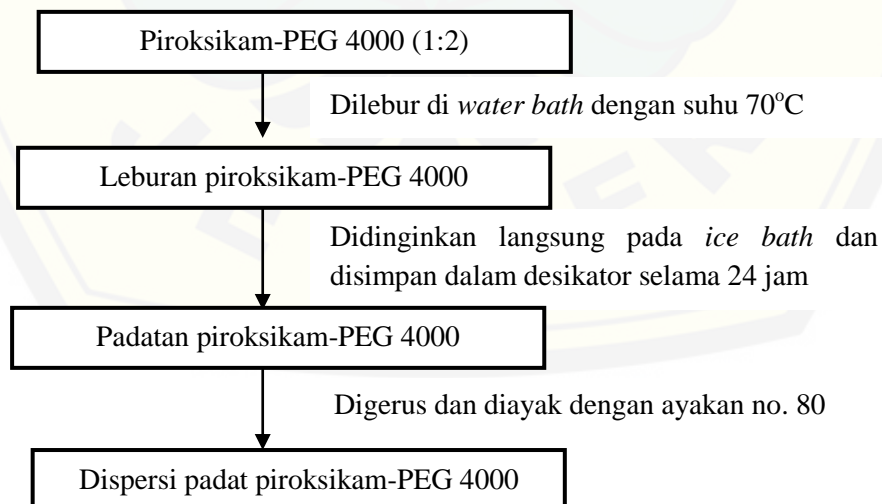
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

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

3.4 Prosedur Penelitian

3.4.1 Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam

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



Gambar 3.2 Skema Pembuatan Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000

3.4.2 Pengujian FTIR Dispersi Padat Piroksikam

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 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 Na_2HPO_4 ; 0,27 g KH_2PO_4 ; 8 g NaCl dan 0,2 g KCl dimasukkan ke dalam gelas beker 1 L, ditambahkan aquadest 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 1,0 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 (Zulkarnain *et al.*, 2008).

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

Dibuat larutan baku induk piroksikam dalam larutan dapar fosfat salin pH 7,4 \pm 0,05. Ditimbang \pm 10,0 mg dan \pm 020,0 mg piroksikam, dimasukkan labu ukur 100 mL, ditambahkan 10 mL metanol dan 2 mL HCl (Depkes RI, 2014), dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan dapar fosfat salin pH 7,4 \pm 0,05 sampai tanda batas (larutan baku 100 ppm dan 200 ppm). Dilakukan pengenceran sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 6 ppm, 8 ppm, 12 ppm, 16 ppm dan 20 ppm. Masing-masing larutan baku ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum dan dibuat kurva kadar piroksikam terhadap serapan serta dianalisis dengan menggunakan *software Validation of Method of Analysis* sehingga diperoleh suatu persamaan regresi, nilai koefisien korelasi (r), nilai V_{x0} dan nilai X_p .

- 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 1,0 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 1,0 mL dan dimasukkan labu ukur 25 mL sehingga didapat kadar 10 ppm. Blanko yang digunakan dalam pengujian adalah larutan dapar fosfat salin pH 7,4.

Serapannya diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Menurut Huber (2007), rentang kadar yang memenuhi syarat pada pengujian % *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 10 ppm adalah 80-110%. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali, kemudian dihitung koefisien variasi (CV) dari hasil pengukuran kadar tersebut.

3.4.4 Pembuatan Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam

a. Rancangan Formula

Penelitian ini dilakukan berdasarkan rancangan formula *Simplex Lattice Design*. Penelitian menggunakan tiga rancangan formula dengan variabel terikat Y dan dua variabel bebas A dan B. Variabel terikat Y merupakan respon dari uji pelepasan dispersi padat piroksikam dalam *patch* dan % *moisture content*, sedangkan variabel bebas A merupakan jumlah HPMC K-4M dan B adalah jumlah Carbopol[®] 940. Jumlah faktor antara HPMC K-4M dan Carbopol[®] 940 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
HPMC K-4M	1	0,5	0
Carbopol [®] 940	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
HPMC K-4M (mg)	75	37,5	0
Carbopol [®] 940 (mg)	0	37,5	75

Tabel 3.3 Susunan Formula Transdermal *Patch*

Komposisi	Fungsi	Formula (mg)		
		1	2	3
Dispersi Padat Piroksikam	Bahan aktif	30,74*	30,74*	30,74*
EC N-22	Polimer Hidrofobik	100	100	100
HPMC K-4M	Polimer Hidrofilik	75	37,5	0
Carbopol® 940	Polimer Hidrofilik	0	37,5	75
Propilen Glikol	<i>Penetration enhancer</i>	150	150	150
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	150	150	150
Jumlah		505,74	505,74	505,74

* adalah sejumlah dispersi padat yang setara dengan 10 mg piroksikam

b. Cara Pembuatan *Patch* Piroksikam

Larutan dispersi padat piroksikam dibuat sebanyak 5 mL dari campuran dispersi padat piroksikam yang setara dengan 10 mg piroksikam, 150 mg propilen glikol dan 150 mg PEG 400 dengan menggunakan pelarut etanol. Polimer HPMC K-4M, Carbopol® 940, dan EC N-22 dicampur dengan penambahan sedikit etanol. Larutan dispersi padat piroksikam kemudian dituangkan ke dalam campuran polimer, dilakukan 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, 2013). Hasil ketebalan *patch* dianalisis secara statistik untuk mengetahui adakah perbedaan yang

signifikan antar formula *patch*. Normalitas data terlebih dahulu dianalisis menggunakan *Shapiro-Wilk* pada program IBM SPSS Statistics 21. Analisis data dilanjutkan menggunakan *One-Way ANOVA*.

3.4.7 Pengujian Keseragaman Bobot *Patch* Piroksikam

Pengujian variasi bobot dilakukan dengan menimbang bobot 5 *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). Hasil bobot *patch* dianalisis secara statistik untuk mengetahui adakah perbedaan yang signifikan antar formula *patch*. Normalitas data terlebih dahulu dianalisis menggunakan *Shapiro-Wilk* pada program IBM SPSS Statistics 21. Analisis data dilanjutkan menggunakan *One-Way ANOVA*.

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 titik 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 5 mL aquades ke dalam *patch*. Pengujian pH permukaan dilakukan dengan menggunakan pH meter. Kriteria rentang pH yang dapat diterima agar tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5-6,5

(Walters dan Roberts, 2001). Hasil pH *patch* dianalisis secara statistik untuk mengetahui adakah perbedaan yang signifikan antar formula *patch*. Normalitas data terlebih dahulu dianalisis menggunakan *Shapiro-Wilk* pada program IBM SPSS Statistics 21. Analisis data dilanjutkan menggunakan *One-Way ANOVA*.

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 larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$. Selanjutnya diekstraksi dengan menggunakan magnetik stirer selama 60 menit. Larutan hasil ekstraksi kemudian disaring, dimasukkan dalam labu ukur 100 mL dan ditambah dengan larutan 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 larutan 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 larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$. Selanjutnya diekstraksi dengan menggunakan magnetik stirer selama 60 menit. Larutan hasil ekstraksi kemudian disaring, dimasukkan dalam labu ukur 100 mL dan ditambah dengan larutan 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 larutan 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 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 pada *patch* piroksikam dengan piroksikam murni diuji dengan menggunakan FTIR (*Bruker*). Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya pengaruh basis *patch* dan bahan tambahan lainnya terhadap bahan obat ibuprofen. Basis yang digunakan merupakan kombinasi antara EC N-22, HPMC K-4M dan Carbopol[®] 940. 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 (Anisree *et al.*, 2012).

3.4.12 Pengujian % *Moisture Content*

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

3.4.13 Uji Pelepasan Piroksikam

a. Penyiapan Alat Uji Pelepasan

Uji pelepasan piroksikam dari sediaan *patch* dispersi padat piroksikam secara *in-vitro*. 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 $37 \pm 0,5$ °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* ± 2 cm. Kecepatan putar *paddle* diatur 50 rpm dan suhu diatur $37 \pm 0,5$ °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, 180, 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

Kurva profil pelepasan yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan waktu yang dibutuhkan hingga pelepasan obat mencapai kondisi tunak (*steady state*). Kondisi tunak ditunjukkan dengan konsentrasi piroksikam yang tertransport selalu tetap terhadap waktu (Sinko, 2011). Kemudian dicatat kadar kumulatif piroksikam yang terlepas tiap waktu.

e. Analisa Kinetika Pelepasan

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

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

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

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

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 10.0.05.

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

1. Penggunaan polimer Carbopol[®] 940 secara tunggal dan kombinasi HPMC K-4M – Carbopol[®] 940 dapat meningkatkan % *moisture content* yang lebih besar dibandingkan penggunaan polimer HPMC secara tunggal pada sediaan *patch* dispersi padat piroksikam.
2. Penggunaan polimer HPMC K-4M dan Carbopol[®] 940 secara tunggal dapat meningkatkan *flux* pelepasan, sedangkan kombinasi HPMC K-4M – Carbopol[®] 940 dapat menurunkan *flux* pelepasan polimer HPMC K-4M dan Carbopol[®] 940 pada sediaan *patch* dispersi padat piroksikam.
3. Komposisi optimum dari kombinasi polimer HPMC K-4M dan Carbopol[®] 940 pada sediaan *patch* dispersi padat piroksikam yaitu formula dengan komposisi polimer HPMC K-4M sebanyak 0 mg dan Carbopol[®] 940 sebanyak 75 mg.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian dapat disarankan :

1. Perlu dilakukan uji *in vivo* untuk mengetahui efektifitas sediaan *patch* dispersi padat piroksikam.
2. Perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas pada sediaan *patch* dispersi padat piroksikam.

DAFTAR PUSTAKA

- Anisree, G., C. Ramasamy., J. Wesley, dan B. Koshy. 2012. Formulation of transdermal drug delivery system of metoprolol tatrte and its evaluation. *JPSR*. 4: 1939-1942.
- Ansel, H. C., L.V. Allen, and N.G. Popovich. 2011. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkin.
- Banakar, U.V. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Bharkatiya, M., R.K. Nema, dan M. Bhatnagar. 2010. Development and characterization of transdermal patches of metoprolol tartrate. *AJPCR*. 3(2):130-134.
- Bhattacharyya, M., S.K. Basu, B.K. Gupta, dan S.K. Ghosal. 1993. Formulation and in vitro - in vivo characterization of solid dispersions of piroxicam. *DDIP*. 19(6): 739-747.
- Bolton, S., dan B. Charles. 1997. *Pharmaceutical Statistic Pratical and Clinical Application*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Chiou, W.L., dan S. Riegelman. 1971. Pharmaceutical application of solid dispersion system. *JPS*. 60(9): 1281-130.
- Craig, D.Q.M. 1990. Polyethylene glycols and drug release. *DDIP*. 16(17): 2501-2526.
- 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.
- Finin, B.C., dan T.M. Morgan. 1999. Transdermal penetration enhancer: application, limitation, and potential. *JPS*. 88(10): 955-958.
- Hadgraft, J., J. Du Plessis, dan C. Goosen. 2000. The selection of non-steroidal antiinflammatory agents for dermal delivery. *IJP*. 207: 31-37.
- Huber, L., 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*. New York: Informa USA, Inc.

- Itishree, J., B. Himansu, dan D. Suddhasattya. 2011. Enhancement of dissolution rate of piroxicam using solid dispersions with peg-6000 and eudagrit rl-100. *JPR*. 4(5): 1473-1479.
- James, W. D., T.G. Berger, dan D.M. Elston. 2011. *Andrews' Diseases of The Skin: Clinical Dermatology Edition Tenth*. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Jhawat, V.C., V. Saini., S. Kamboj, dan N. Maggon. 2013. Transdermal drug delivery system : approaches and advancements in drug absorvtion through skin. *IJPSRR*. 20(1): 47-56.
- Kanitakis, Jean. 2002. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *EJD*. 12(4), 390-401.
- Kumar, S. V., P. Tarun, dan T.A. Kumar. 2013. Transdermal drug delivery system for non-steroidal anti inflammatory drugs: A review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 3(4): 3588-3605.
- Lacy, C.F., L.L. Amstrong., M.P. Goldman, dan L.L. Lance. 2009. *Drug Information Handbook 17th Edition*. America: Lexi-Comp for the American Pharmacists Association.
- Ling, T. N., R.S. Nair, dan M.S. Abdul. 2013. Matrix type transdermal patches of captopril: ex vivo permeation studies through excised rat skin. *JPR*. 6: 774-779.
- Leuner, C., dan J. Dressman. 2000. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersion. *EJPB*. 50(1): 47-60.
- Mali, A. D., R. Bathe, dan M. Patil. 2015. An update review on transdermal drug delivery systems. *International Journal of Advances in Scientific Research*. 1(6): 244-254.
- Mariyam, R. 2011. Preparasi dan Karakterisasi Kitosan Suksinat Sebagai Matriks pada Tablet Enterik Lepas Lambat. *Skripsi*. Depok: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.
- Mouzam, I., M.H.G. Dehghan., S. Asif., T. Sahuji, dan P. Chudiwal. 2011. Preparation of a novel floating ring capsule-type dosage form for stomach specific delivery. *SPJ*. 19(2): 85-93.
- Okyar, A., Y. Ozsoy, dan S. Gungor. 2012. Novel formulation approaches for dermal and transdermal delivery of non steroidal anti-inflmatory drugs, rheumatoid arthridis treatment, dr. Andrew lemmey. Europe: *ITE*. 2: 42-48.

- Panwar, A.S., V. Nagori., J. Chauhan., G.N. Darwhekar, dan D.K. Jain. 2011. Formulation and evaluation of fast dissolving tablet of piroxicam. *AJPTR*. 1(3): 255-273.
- Patel, D., S.A. Chaudhary., B. Parmar, dan N. Bhura. 2012. Transdermal drug delivery system: a review. *TPI*. 1(4).
- Rajab, N.A., dan M.S. Jawad. 2016. Formulation and in vitro evaluation of piroxicam microsponge as a tablet. *IJPPS*. 8: 104-114.
- Reddy, Y. K., D.M. Reddy, dan M.A. Kumar. 2014. Transdermal drug delivery system: a review. *IJRPB*. 2(2): 1094.
- Riyanto. 2014. *Validasi & Verifikasi Metode Uji*. Yogyakarta: DEEPUBLISH.
- Rowe, R. C., P.J. Sheskey, dan M.E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient 6th Edition*. UK: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- Saroha, K., B. Yadav, dan B. Sharma. 2011. Transdermal patch, a discrete dosage form. *IJCPR*. 3(3): 98-108.
- Schiantarelli, P., dan S. Cadel. 1981. Piroxicam pharmacologic activity and gastrointestinal damage by oral and rectal route. Comparison with oral indometacin and phenylbutazone. *AFD*. 31(1): 87-92.
- Schiantarelli, P., S. Cadel., D. Arcebi, dan L. Pavesi. 1982. Antiinflammatory activity and bioavailability of percutaneous piroxicam. *AFDR*. 32(3): 230-235.
- Shirsand, S. B., G. M. Ladhane, S. Prathap, dan P. V. Prakash. 2012. Design and Evaluation of Matrix Transdermal Patches of Meloxicam. *RGUHS J. Pharm. Sci*, 58-65.
- Singh, S., R.S. Baghel, dan L. Yadav. 2011. A review on solid dispersion. *IJPLS*. 2(9): 1078-1095.
- Sinko, P. 2011. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Jakarta: EGC Kedokteran.
- Sweetman, S.C., 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference. Thirty-sixth Edition*. London: Pharmaceutical Press.
- Trottet, L., C. Merly., M. Mirza., J. Hadgraft, dan A.F. Davis. 2004. Effect of finite doses of propylene glycol on enhancement of in vitro percutaneous permeation of loperamide hydrochloride. *IJP*. 274(1): 213-219.

- Ubaidullah, U., M.V.S. Reddy., K. Ruckmani., F.J. Ahmad, dan R.K. Khar. 2006. Transdermal therapeutic system of carvedilol: effect of hydrophilic and hydrophobic matrix on in vivo and in vitro characteristics. *AAPSPST*. 8(1). P: 1-8.
- Venkatraman, S., N. Davar, A.Chester, dan L. Kleiner. 2002. An overview of controlled release system. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Walters, K., dan M. Robert, M. 2001. *Dermatological and transdermal formulation: the structure and function of skin*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Weller, P.J., 2003, *Handbook of Pharmaceutical Excipient, 4th edition*, The American Pharmaceutical Ass. Washington DC. 568-570.
- Yadav K., A. Bhai., B. Mamatha, dan L. Prasanth. 2012. Transdermal drug delivery: a technical writeup. *JPSI*. 1(1): 5-12.
- Yener, G., M. Uner., U., Ganullu., S. Yildirim., dan P. Kilic. 2010. Design f meloxicam and lornoxicam transdermal patches: preparation, physical characterization, ex vivo and in vivo studies. *CPB*. 58 (11). 1466-1473.
- Zaidi, Z., dan S.W. Laningan. 2010. *Skin: Structure and Function*. Birmingham: Springer London.
- Zulkarnain, A. K., A. Kusumawida, dan T. Kurniawati. 2008. Pengaruh penambahan tween 80 dan polietilen glikol 400 terhadap absorpsi piroksikam melalui lumen usus in situ. *Majalah Farmasi Indonesia*. 19(1): 25-31.

LAMPIRAN

A. Tabulasi Rendemen Dispersi Padat Piroksikam-PEG 4000

Bobot bahan awal = 30,063 gram

Bobot dispersi padat = 29,25 gram

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

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

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	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

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

- Larutan induk 2

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

- Pengenceran larutan induk

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

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

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

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

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

- Tabulasi serapan larutan baku piroksikam

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

- Hasil perhitungan kurva baku piroksikam

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

$$r = 0,998$$

```

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

The Corelation coefficient is fullfilled the requirement (> 0.99)

The Vx0 value is fullfilled the requirement (0% to 5%)

The Xp value is OK (< 6.24000000)

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

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

- Hasil uji homogenitas dispersi padat piroksikam dengan spektrofotometri UV-Vis
 - Replikasi 1 = 9,71 ppm
 - Replikasi 2 = 9,88 ppm
 - Replikasi 3 = 9,81 ppm
 - Replikasi 4 = 9,93 ppm
 - Replikasi 5 = 9,78 ppm

- Perhitungan % *Recovery*

- Replikasi 1

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

- Replikasi 2

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

- Replikasi 3

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

- Replikasi 4

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

- Replikasi 5

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

- Rata – rata % *Recovery*

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

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

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

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

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

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	0,840
Titik 2	0,860	0,860	0,850
Titik 3	0,850	0,850	0,850
Rata-Rata ± SD	0,853 ±0,006	0,857 ±0,006	0,847 ±0,006
Total Rata-Rata ± SD	0,852 ± 0,007		

E.2. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F2

	F1 Replikasi 1 (mm)	F1 Replikasi 2 (mm)	F1 Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,880	0,880	0,870
Titik 2	0,870	0,870	0,880
Titik 3	0,860	0,870	0,880
Rata-Rata ± SD	0,870 ±0,010	0,873 ±0,006	0,877 ±0, 006
Total Rata-Rata ± SD	0,873 ± 0,007		

E.3. Tabulasi Hasil Pengujian Ketebalan F3

	F1 Replikasi 1 (mm)	F1 Replikasi 2 (mm)	F1 Replikasi 3 (mm)
Titik 1	0,900	0,880	0,910
Titik 2	0,890	0,890	0,910
Titik 3	0,890	0,880	0,900
Rata-Rata ± SD	0,893 ± 0,006	0,883 ± 0,006	0,907 ± 0,006
Total Rata-Rata ± SD	0,894 ± 0,013		

F. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot

F.1. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F1

No.	Bobot Patch (mg)	Bobot Backing (mg)	Bobot sediaan (mg)
1	951,2	476,4	474,8
2	955,3	478,9	476,4
3	952	477,3	474,7
4	954,2	478,4	475,8
5	951,2	477,5	473,7
Rata-rata ± SD	475,08 ± 1,047		

F.2. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F2

No.	Bobot Patch (mg)	Bobot Backing (mg)	Bobot sediaan (mg)
1	958,4	477,2	481,2
2	958,3	478,8	479,5
3	956,3	476,6	479,7
4	958,9	477,3	481,6
5	956,6	478,2	478,4
Rata-rata ± SD	480,08 ± 1,310		

F.3. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Bobot F3

No.	Bobot Patch (mg)	Bobot Backing (mg)	Bobot sediaan (mg)
1	963,2	477,9	485,3
2	962,6	478,2	484,4
3	965,5	478,6	486,9
4	963,6	476,4	487,2
5	963,6	477,1	486,5
Rata-rata ± SD	486,06 ± 1,176		

G. Tabulasi Hasil Pengujian pH Permukaan *Patch*

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

Replikasi	pH Permukaan <i>Patch</i>
1	6,13
2	6,09
3	5,98
Rata-rata ± SD	6,07 ± 0,078

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

Replikasi	pH Permukaan <i>Patch</i>
1	5,37
2	5,39
3	5,45
Rata-rata ± SD	5,40 ± 0,042

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

Replikasi	pH Permukaan <i>Patch</i>
1	4,79
2	5,01
3	4,88
Rata-rata ± SD	4,89 ± 0,111

H. Tabulasi Hasil Penetapan Kadar *Patch* Piroksikam

- Persamaan regresi penetapan kadar piroksikam dalam *patch* piroksikam

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

- Perhitungan kadar piroksikam secara teoritis

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

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

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,396	9,373	93,735
2	0,403	9,542	95,422
3	0,404	9,566	95,663
Rata-rata ± SD			94,940 ± 1,05
CV			1,11 %

• Perhitungan % Recovery

- Replikasi 1

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,373 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 93,735 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,542 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,422 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,566 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,663 \%$$

Rata – rata % Recovery

$$= \frac{93,735 \% + 95,422 \% + 95,633 \%}{3} = 94,940 \%$$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% Recovery
1	0,401	9,494	94,940
2	0,398	9,422	94,217
3	0,407	9,639	96,386
Rata-rata ± SD			95,181 ± 1,10
CV			1,16 %

• Perhitungan % Recovery

- Replikasi 1

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,494 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,940 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,422 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 94,217 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,639 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 96,386 \%$$

Rata – rata % *Recovery*

$$= \frac{94,940 \% + 94,217 \% + 96,386 \%}{3} = 95,181 \%$$

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

Replikasi	Absorbansi	Kadar (ppm)	% <i>Recovery</i>
1	0,405	9,590	95,904
2	0,411	9,735	97,349
3	0,402	9,518	95,181
Rata-rata ± SD			96,145 ± 1,10
CV			1,15 %

- Perhitungan % *Recovery*

- Replikasi 1

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,590 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,904 \%$$

- Replikasi 2

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,735 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 97,349 \%$$

- Replikasi 3

$$\% \text{ Recovery} = \frac{9,518 \text{ ppm}}{10 \text{ ppm}} \times 100\% = 95,181 \%$$

Rata – rata % *Recovery*

$$= \frac{95,904 \% + 97,349 \% + 95,181 \%}{3} = 96,145 \%$$

I. Tabulasi Hasil % *Moisture Content*

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

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	4,19
2	3,87
3	3,94
Rata-rata \pm SD	4,00 \pm 0,17

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

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	6,35
2	5,93
3	6,50
Rata-rata \pm SD	6,26 \pm 0,29

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

Replikasi	% <i>Moisture Content</i>
1	6,73
2	6,20
3	6,91
Rata-rata \pm SD	6,61 \pm 0,37

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 Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (μg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,008	0	0,000	0	0	0
15	3,873	0,057	0,049	1,012	0	506,024	71,624
30	5,477	0,117	0,109	2,458	0,010	1233,976	174,660
45	6,708	0,159	0,151	3,470	0,035	1752,289	248,024
60	7,746	0,177	0,169	3,904	0,069	1986,506	281,176
90	9,487	0,193	0,185	4,289	0,108	2198,795	311,224
120	10,954	0,205	0,197	4,578	0,151	2364,819	334,723

150	12,247	0,224	0,216	5,036	0,197	2616,627	370,365
180	13,416	0,231	0,223	5,205	0,247	2726,145	385,866
210	14,491	0,242	0,234	5,470	0,300	2884,699	408,308
240	15,492	0,267	0,259	6,072	0,354	3213,253	454,813
300	17,321	0,278	0,270	6,337	0,415	3376,145	477,869
360	18,974	0,306	0,298	7,012	0,478	3745,181	530,103
420	20,494	0,317	0,309	7,277	0,548	3912,771	553,825
480	21,909	0,33	0,322	7,590	0,621	4105,783	581,144

Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (μg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,005	0	0	0	0	0
15	3,873	0,054	0,049	1,012	0	506,024	71,624
30	5,477	0,112	0,107	2,410	0,010	1209,880	171,250
45	6,708	0,153	0,148	3,398	0,034	1715,904	242,874
60	7,746	0,175	0,170	3,928	0,068	1997,952	282,796
90	9,487	0,189	0,184	4,265	0,107	2186,265	309,450
120	10,954	0,201	0,196	4,554	0,150	2352,169	332,933
150	12,247	0,219	0,214	4,988	0,196	2591,807	366,852
180	13,416	0,225	0,220	5,133	0,246	2689,036	380,614
210	14,491	0,236	0,231	5,398	0,297	2847,229	403,005
240	15,492	0,251	0,246	5,759	0,351	3054,940	432,405
300	17,321	0,27	0,265	6,217	0,408	3312,651	468,882
360	18,974	0,291	0,286	6,723	0,471	3596,747	509,094
420	20,494	0,302	0,297	6,988	0,538	3762,892	532,610
480	21,909	0,326	0,321	7,566	0,608	4086,988	578,484

Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (μg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,007	0	0	0	0	0
15	3,873	0,053	0,046	0,940	0	469,880	66,508
30	5,477	0,095	0,088	1,952	0,009	980,602	138,797
45	6,708	0,157	0,150	3,446	0,029	1737,349	245,909
60	7,746	0,179	0,172	3,976	0,103	2039,518	288,679
90	9,487	0,195	0,188	4,361	0,103	2232,289	315,964
120	10,954	0,203	0,196	4,554	0,147	2350,482	332,694
150	12,247	0,217	0,210	4,892	0,192	2541,928	359,792
180	13,416	0,23	0,223	5,205	0,241	2723,012	385,423
210	14,491	0,243	0,236	5,518	0,293	2905,663	411,276
240	15,492	0,251	0,244	5,711	0,348	3029,639	428,824
300	17,321	0,266	0,259	6,072	0,406	3238,916	458,445
360	18,974	0,281	0,274	6,434	0,466	3450,000	488,323
420	20,494	0,307	0,300	7,060	0,531	3795,422	537,215
480	21,909	0,322	0,315	7,422	0,601	4011,446	567,791

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	0
15	3,873	71,624	71,624	66,508	69,919	\pm 2,954
30	5,477	174,660	171,250	138,797	161,569	\pm 19,795
45	6,708	248,024	242,874	245,909	245,602	\pm 2,589
60	7,746	281,176	282,796	288,679	284,217	\pm 3,948
90	9,487	311,224	309,450	315,964	312,213	\pm 3,368
120	10,954	334,723	332,933	332,694	333,450	\pm 1,109
150	12,247	370,365	366,852	359,792	365,669	\pm 5,385
180	13,416	385,866	380,614	385,423	383,968	\pm 2,913
210	14,491	408,308	403,005	411,276	407,530	\pm 4,190
240	15,492	454,813	432,405	428,824	438,680	\pm 14,085
300	17,321	477,869	468,882	458,445	468,399	\pm 9,721
360	18,974	530,103	509,094	488,323	509,173	\pm 20,890
420	20,494	553,825	532,610	537,215	541,217	\pm 11,159
480	21,909	581,144	578,484	567,791	575,806	\pm 7,068

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 Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (μg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0	0,013	0	0	0	0	0
15	3,873	0,079	0,066	1,422	0	710,843	100,615
30	5,477	0,115	0,102	2,289	0,014	1151,687	163,013
45	6,708	0,137	0,124	2,819	0,037	1428,193	202,150
60	7,746	0,167	0,154	3,542	0,065	1803,735	255,306
90	9,487	0,181	0,168	3,880	0,101	1990,120	281,687
120	10,954	0,205	0,192	4,458	0,140	2298,675	325,361
150	12,247	0,237	0,224	5,229	0,184	2706,506	383,086
180	13,416	0,255	0,242	5,663	0,236	2949,518	417,483
210	14,491	0,278	0,265	6,217	0,293	3254,940	460,713
240	15,492	0,284	0,271	6,361	0,355	3358,313	475,345
300	17,321	0,309	0,296	6,964	0,419	3691,325	522,481
360	18,974	0,319	0,306	7,205	0,488	3846,627	544,462
420	20,494	0,331	0,318	7,494	0,560	4027,229	570,025
480	21,909	0,347	0,334	7,880	0,635	4257,470	602,614

Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (μg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0	0,017	0	0	0	0	0
15	3,873	0,085	0,068	1,470	0	734,940	104,025
30	5,477	0,119	0,102	2,289	0,015	1151,928	163,047
45	6,708	0,139	0,122	2,771	0,042	1406,747	199,115
60	7,746	0,164	0,147	3,373	0,099	1736,265	245,756
90	9,487	0,179	0,162	3,735	0,136	1935,663	273,979
120	10,954	0,208	0,191	4,434	0,136	2285,060	323,434
150	12,247	0,235	0,218	5,084	0,181	2632,530	372,616
180	13,416	0,252	0,235	5,494	0,232	2862,771	405,205
210	14,491	0,272	0,255	5,976	0,287	3131,205	443,200

240	15,492	0,282	0,265	6,217	0,346	3281,566	464,482
300	17,321	0,306	0,289	6,795	0,408	3601,807	509,810
360	18,974	0,32	0,303	7,133	0,476	3804,458	538,494
420	20,494	0,335	0,318	7,494	0,548	4020,843	569,121
480	21,909	0,346	0,329	7,759	0,623	4190,843	593,184

Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (μg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0,000	0,012	0	0	0	0	0
15	3,873	0,083	0,071	1,542	0	771,084	109,141
30	5,477	0,123	0,111	2,506	0,015	1260,723	178,446
45	6,708	0,135	0,123	2,795	0,043	1419,277	200,888
60	7,746	0,164	0,152	3,494	0,103	1798,675	254,589
90	9,487	0,177	0,165	3,807	0,141	1974,337	279,453
120	10,954	0,209	0,197	4,578	0,141	2359,880	334,024
150	12,247	0,233	0,221	5,157	0,187	2671,928	378,192
180	13,416	0,249	0,237	5,542	0,239	2890,482	409,127
210	14,491	0,27	0,258	6,048	0,294	3171,205	448,861
240	15,492	0,281	0,269	6,313	0,355	3333,976	471,900
300	17,321	0,307	0,295	6,940	0,418	3678,795	520,707
360	18,974	0,315	0,303	7,133	0,487	3809,880	539,261
420	20,494	0,333	0,321	7,566	0,559	4062,410	575,005
480	21,909	0,341	0,329	7,759	0,634	4196,627	594,002

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	0
15	3,873	100,615	104,025	109,141	104,594	\pm 4,292
30	5,477	163,013	163,047	178,446	168,169	\pm 8,901
45	6,708	202,150	199,115	200,888	200,718	\pm 1,525
60	7,746	255,306	245,756	254,589	251,884	\pm 5,319
90	9,487	281,687	273,979	279,453	278,373	\pm 3,966
120	10,954	325,361	323,434	334,024	327,606	\pm 5,641
150	12,247	383,086	372,616	378,192	377,965	\pm 5,239
180	13,416	417,483	405,205	409,127	410,605	\pm 6,271

210	14,491	460,713	443,200	448,861	450,925	± 8,937
240	15,492	475,345	464,482	471,900	470,576	± 5,551
300	17,321	522,481	509,810	520,707	517,666	± 6,861
360	18,974	544,462	538,494	539,261	540,739	± 3,247
420	20,494	570,025	569,121	575,005	571,384	± 3,168
480	21,909	602,614	593,184	594,002	596,600	± 5,224

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 Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (μg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0	0,014	0	0	0	0	0
15	3,873	0,098	0,084	1,855	0	927,711	131,311
30	5,477	0,107	0,093	2,072	0,0186	1045,422	147,972
45	6,708	0,134	0,120	2,723	0,0393	1381,084	195,483
60	7,746	0,172	0,158	3,639	0,0665	1852,530	262,212
90	9,487	0,197	0,183	4,241	0,1029	2171,928	307,421
120	10,954	0,215	0,201	4,675	0,1453	2410,000	341,118
150	12,247	0,246	0,232	5,422	0,1920	2806,867	397,292
180	13,416	0,271	0,257	6,024	0,2463	3135,181	443,762
210	14,491	0,286	0,272	6,386	0,3065	3346,024	473,606
240	15,492	0,291	0,277	6,506	0,3704	3438,193	486,651
300	17,321	0,333	0,319	7,518	0,4354	3976,747	562,880
360	18,974	0,367	0,353	8,337	0,5106	4423,976	626,182
420	20,494	0,395	0,381	9,012	0,5940	4803,012	679,832
480	21,909	0,41	0,396	9,373	0,6841	5028,795	711,790

Replikasi 2

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (μg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0	0,013	0	0	0	0	0
15	3,873	0,094	0,081	1,783	0	891,566	126,195

30	5,477	0,109	0,096	2,145	0,0178	1081,205	153,037
45	6,708	0,175	0,162	3,735	0,0393	1887,108	267,107
60	7,746	0,198	0,185	4,289	0,0766	2182,892	308,973
90	9,487	0,194	0,181	4,193	0,1195	2156,145	305,187
120	10,954	0,211	0,198	4,602	0,1614	2381,928	337,145
150	12,247	0,245	0,232	5,422	0,2075	2814,578	398,383
180	13,416	0,273	0,260	6,096	0,2617	3179,036	449,970
210	14,491	0,287	0,274	6,434	0,3227	3378,193	478,159
240	15,492	0,293	0,280	6,578	0,3870	3482,651	492,944
300	17,321	0,29	0,277	6,506	0,4528	3479,398	492,484
360	18,974	0,363	0,350	8,265	0,5178	4391,446	621,578
420	20,494	0,391	0,378	8,940	0,6005	4770,120	675,176
480	21,909	0,398	0,385	9,108	0,6899	4899,157	693,440

Replikasi 3

t (menit)	\sqrt{t} (menit)	Abs	Abs tn-t0	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml (μg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0	0	0,014	0	0	0	0	0
15	3,873	0,097	0,083	1,831	0	915,663	129,605
30	5,477	0,105	0,091	2,024	0,0183	1021,205	144,544
45	6,708	0,133	0,119	2,699	0,0386	1368,675	193,726
60	7,746	0,174	0,160	3,687	0,0655	1876,145	265,555
90	9,487	0,198	0,184	4,265	0,1024	2183,735	309,092
120	10,954	0,213	0,199	4,627	0,1451	2385,783	337,690
150	12,247	0,244	0,230	5,373	0,1913	2782,410	393,830
180	13,416	0,274	0,260	6,096	0,2451	3170,723	448,793
210	14,491	0,287	0,273	6,410	0,3060	3357,831	475,277
240	15,492	0,292	0,278	6,530	0,3701	3450,120	488,340
300	17,321	0,332	0,318	7,494	0,4354	3964,699	561,175
360	18,974	0,365	0,351	8,289	0,5104	4399,759	622,754
420	20,494	0,391	0,377	8,916	0,5933	4754,458	672,959
480	21,909	0,399	0,385	9,108	0,6824	4895,422	692,912

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	0
15	3,873	131,311	126,195	129,605	129,037	\pm 2,605
30	5,477	147,972	153,037	144,544	148,518	\pm 4,273
45	6,708	195,483	267,107	193,726	218,772	\pm 41,868
60	7,746	262,212	308,973	265,555	278,913	\pm 26,086
90	9,487	307,421	305,187	309,092	307,233	\pm 1,959
120	10,954	341,118	337,145	337,690	338,651	\pm 2,154
150	12,247	397,292	398,383	393,830	396,502	\pm 2,377
180	13,416	443,762	449,970	448,793	447,508	\pm 3,297
210	14,491	473,606	478,159	475,277	475,680	\pm 2,303
240	15,492	486,651	492,944	488,340	489,312	\pm 3,257
300	17,321	562,880	492,484	561,175	538,846	\pm 40,160
360	18,974	626,182	621,578	622,754	623,505	\pm 2,392
420	20,494	679,832	675,176	672,959	675,989	\pm 3,508
480	21,909	711,790	693,440	692,912	699,381	\pm 10,750

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

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

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

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

$$\text{Serapan menit ke-30} = 0,117$$

$$\begin{aligned} \text{Serapan } t_{30}-t_0 &= 0,117 - 0,008 \\ &= 0,109 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Persamaan regresi } y &= 0,0415x + 0,007 \\ 0,109 &= 0,0415x + 0,007 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar Piroksikam } x &= 2,458 \text{ ppm} \\ &= 2,458 \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Koreksi wuster} &= \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times C_{t_0-t_{15}} \\ &= \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times (0,000 + 1,012) \mu\text{g/mL} \\ &= 0,010 \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

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

= (kadar piroksikam + koreksi wuster) x 500 mL

= $(2,458 + 0,010) \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ mL}$

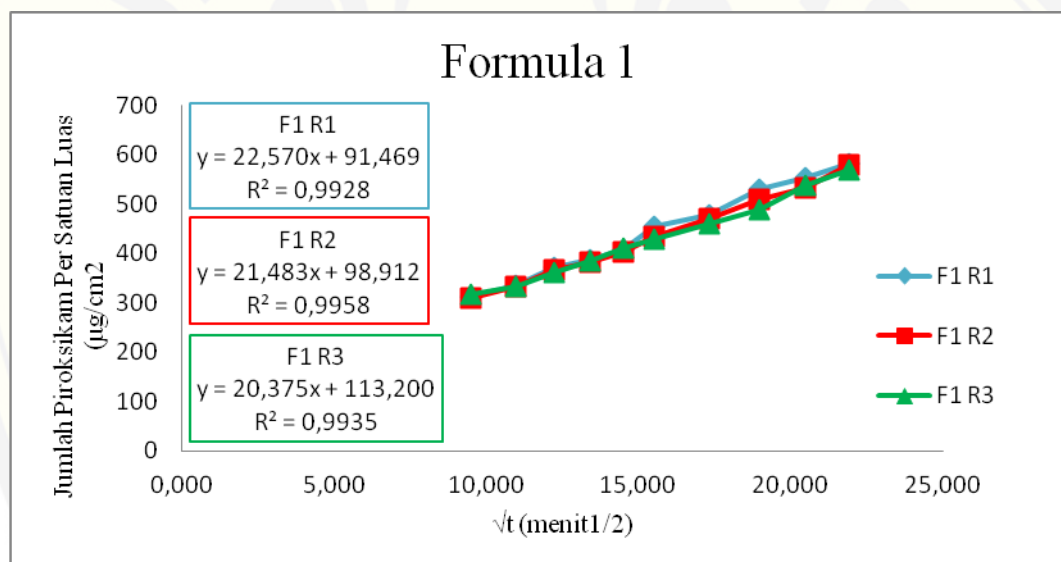
= 1233,976 μg

Jumlah piroksikam per satuan luas = $\frac{1233,976 \mu\text{g}}{7,065 \text{ cm}^2}$

= 174,660 $\mu\text{g} / \text{cm}^2$

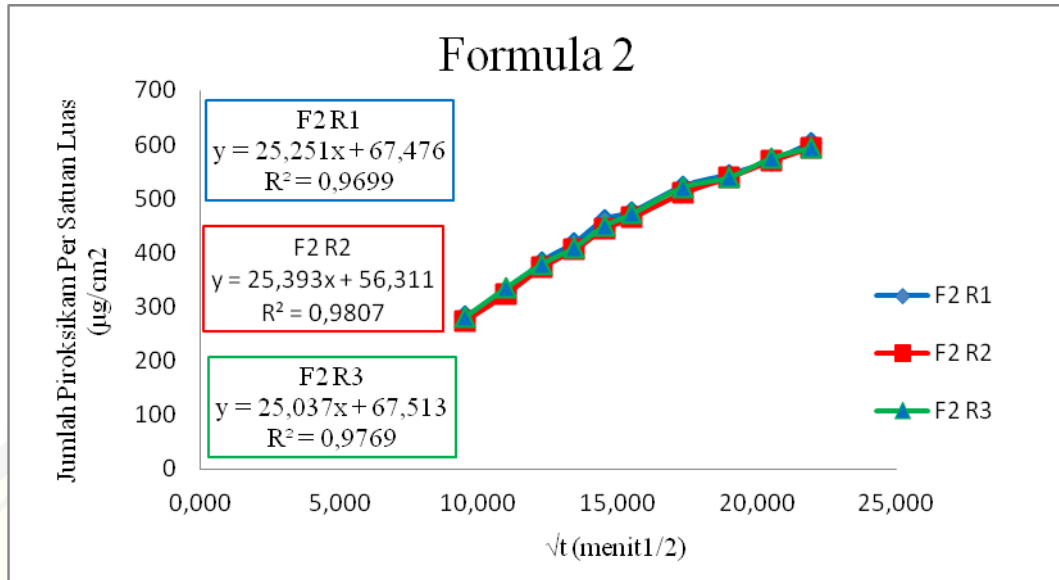
J.5. Grafik Penentuan Nilai *Flux* Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam

Formula 1



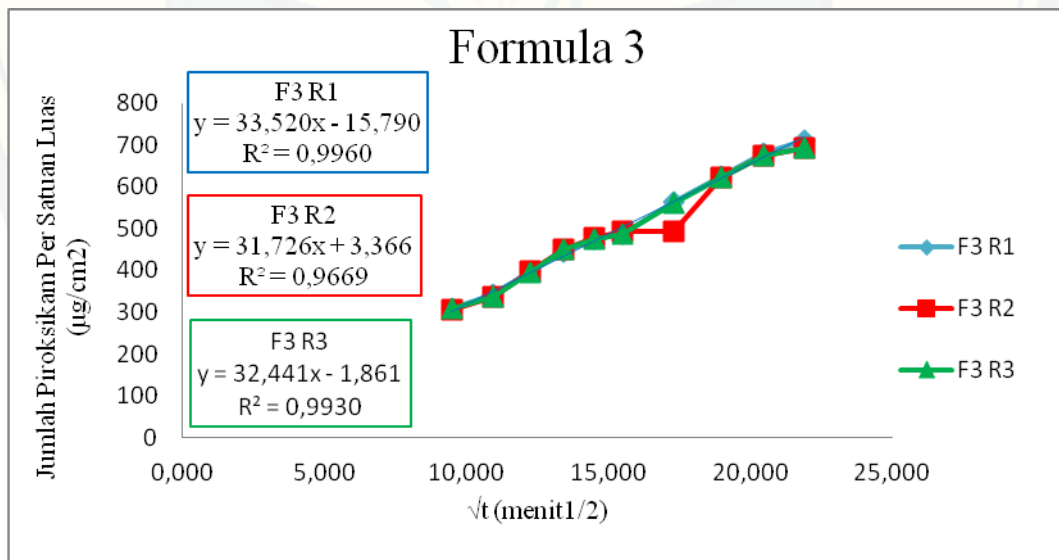
J.6. Grafik Penentuan Nilai *Flux* Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam

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 Tertransportor

Jumlah Obat Tertransportor (μg)			Rata – Rata Jumlah Obat Tertransportor (μg)
R1	R2	R3	
0	0	0	0
506,024	506,024	469,88	493,976
1233,976	1209,88	980,602	1141,486
1752,289	1715,904	1737,349	1735,181
1986,506	1997,952	2039,518	2007,992
2198,795	2186,265	2232,289	2205,783
2364,819	2352,169	2350,482	2355,823
2616,627	2591,807	2541,928	2583,454
2726,145	2689,036	2723,012	2712,731
2884,699	2847,229	2905,663	2879,197
3213,253	3054,94	3029,639	3099,277
3376,145	3312,651	3238,916	3309,237
3745,181	3596,747	3450	3597,309
3912,771	3762,892	3795,422	3823,695
4105,783	4086,988	4011,446	4068,072

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	493,976	4,940	1,597
30	5,477	3,401	1141,486	11,415	2,435
45	6,708	3,807	1735,1807	17,352	2,854
60	7,746	4,094	2007,992	20,080	3,000
90	9,487	4,500	2205,783	22,058	3,094
120	10,954	4,787	2355,8233	23,558	3,159
150	12,247	5,011	2583,454	25,835	3,252
180	13,416	5,193	2712,731	27,127	3,301
210	14,491	5,347	2879,197	28,792	3,360

240	15,492	5,481	3099,2773	30,993	3,434
300	17,321	5,704	3309,2373	33,092	3,499
360	18,974	5,886	3597,3093	35,973	3,583
420	20,494	6,040	3823,695	38,237	3,644
480	21,909	6,174	4068,0723	40,681	3,706

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

Formula 2

Jumlah Obat Tertransportor

Jumlah Obat Tertransportor (μg)			Rata – Rata Jumlah Obat Tertransportor (μg)
R1	R2	R3	
0	0	0	0
710,843	734,94	771,084	738,956
1151,687	1151,928	1260,723	1188,113
1428,193	1406,747	1419,277	1418,072
1803,735	1736,265	1798,675	1779,558
1990,12	1935,663	1974,337	1966,707
2298,675	2285,06	2359,88	2314,538
2706,506	2632,53	2671,928	2670,321
2949,518	2862,771	2890,482	2900,924
3254,94	3131,205	3171,205	3185,783
3358,313	3281,566	3333,976	3324,618
3691,325	3601,807	3678,795	3657,309
3846,627	3804,458	3809,88	3820,322
4027,229	4020,843	4062,41	4036,827
4257,47	4190,843	4196,627	4214,980

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	738,9557	7,390	2,000
30	5,477	3,401	1188,113	11,881	2,475
45	6,708	3,807	1418,072	14,181	2,652

60	7,746	4,094	1779,558	17,796	2,879
90	9,487	4,500	1966,707	19,667	2,979
120	10,954	4,787	2314,538	23,145	3,142
150	12,247	5,011	2670,321	26,703	3,285
180	13,416	5,193	2900,924	29,009	3,368
210	14,491	5,347	3185,783	31,858	3,461
240	15,492	5,481	3324,618	33,246	3,504
300	17,321	5,704	3657,309	36,573	3,599
360	18,974	5,886	3820,322	38,203	3,643
420	20,494	6,040	4036,827	40,368	3,698
480	21,909	6,174	4214,98	42,150	3,741

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

Jumlah Obat Tertransportor (μg)			Rata – Rata Jumlah Obat Tertransportor (μg)
R1	R2	R3	
0	0	0	0,000
927,711	891,566	915,663	911,647
1045,422	1081,205	1021,205	1049,277
1381,084	1887,108	1368,675	1545,622
1852,53	2182,892	1876,145	1970,522
2171,928	2156,145	2183,735	2170,603
2410	2381,928	2385,783	2392,570
2806,867	2814,578	2782,41	2801,285
3135,181	3179,036	3170,723	3161,647
3346,024	3378,193	3357,831	3360,683
3438,193	3482,651	3450,12	3456,988
3976,747	3479,398	3964,699	3806,948
4423,976	4391,446	4399,759	4405,060
4803,012	4770,12	4754,458	4775,863
5028,795	4899,157	4895,422	4941,125

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	911,6467	9,116	2,210
30	5,477	3,401	1049,277	10,493	2,351
45	6,708	3,807	1545,622	15,456	2,738
60	7,746	4,094	1970,522	19,705	2,981
90	9,487	4,500	2170,603	21,706	3,078
120	10,954	4,787	2392,57	23,926	3,175
150	12,247	5,011	2801,285	28,013	3,333
180	13,416	5,193	3161,647	31,616	3,454
210	14,491	5,347	3360,683	33,607	3,515
240	15,492	5,481	3456,988	34,570	3,543
300	17,321	5,704	3806,948	38,069	3,639
360	18,974	5,886	4405,06	44,051	3,785
420	20,494	6,040	4775,863	47,759	3,866
480	21,909	6,174	4941,125	49,411	3,900

L. Penentuan Formula Optimum

L.1. Respon % Moisture Content

ANOVA for Quadratic Mixture model

*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	
Model	12.06	2	6.03	71.84	< 0.0001	significant
¹ Linear Mixture	10.24	1	10.24	122.04	< 0.0001	
AB	1.82	1	1.82	21.65	0.0035	
Pure Error	0.50	6	0.084			
Cor Total	12.57	8				

¹Inference for linear mixtures uses Type I sums of squares.

The Model F-value of 71.84 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.	0.29	R-Squared	0.9599
Mean	5.62	Adj R-Squared	0.9466
C.V. %	5.15	Pred R-Squared	0.9098
PRESS	1.13	Adeq Precision	15.623
-2 Log Likelihood	-0.41	BIC	3.99
		AICc	5.59

The "Pred R-Squared" of 0.9098 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9466; 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 15.623 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient		Standard 95% CI 95% CI			VIF
	Estimate	df	Error	Low	High	
A-HPMC	4.00	1	0.17	3.59	4.41	1.25
B-Carbopol	6.61	1	0.17	6.20	7.02	1.25
AB	3.81	1	0.82	1.81	5.82	1.50

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned} \% \text{ MC} = & \\ & +4.00 * A \\ & +6.61 * B \\ & +3.81 * AB \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned} \% \text{ MC} = & \\ & +4.00000 * \text{HPMC} \\ & +6.61333 * \text{Carbopol} \\ & +3.81333 * \text{HPMC} * \text{Carbopol} \end{aligned}$$

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.

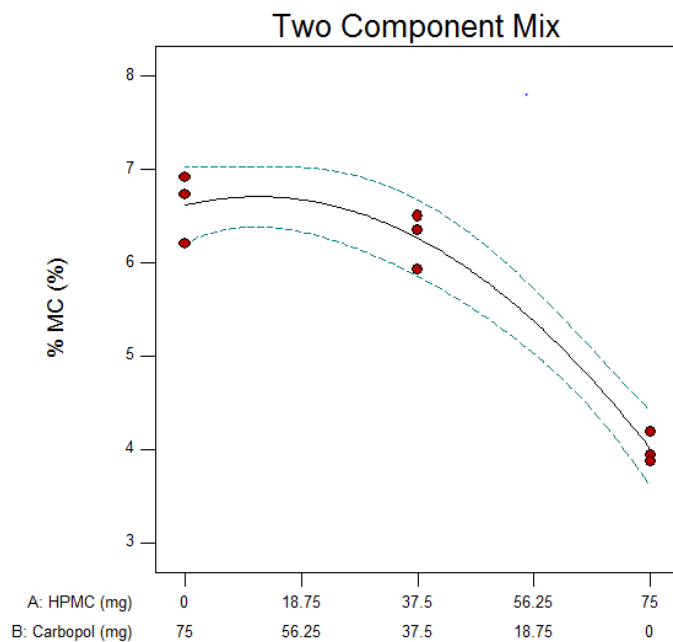
Final Equation in Terms of Actual Components:

$$\begin{aligned} \% \text{ MC} = & \\ & +0.053333 * \text{ HPMC} \\ & +0.088178 * \text{ Carbopol} \\ & +6.77926\text{E-}004 * \text{ HPMC} * \text{ Carbopol} \end{aligned}$$

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: HPMC
 X2 = B: Carbopol



L.2. Respon Flux

Hasil Respon Flux Pelepasan

ANOVA for Quadratic Mixture model

*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***

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

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value
Model	190.83	2	95.42	139.10	< 0.0001 significant

¹ Linear Mixture	184.42	1	184.42	268.85	< 0.0001
AB	6.42	1	6.42	9.36	0.0223
Pure Error	4.12	6	0.69		
Cor Total	194.95	8			

¹Inference for linear mixtures uses Type I sums of squares.

The Model F-value of 139.10 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.	0.83	R-Squared	0.9789
Mean	26.42	Adj R-Squared	0.9719
C.V. %	3.13	Pred R-Squared	0.9525
PRESS	9.26	Adeq Precision	23.188
-2 Log Likelihood	18.50	BIC	22.89
		AICc	24.50

The "Pred R-Squared" of 0.9525 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9719; 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 23.188 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Component	Coefficient		df	Standard Error		95% CI		VIF
	Estimate			Error	Low	High		
A-HPMC	21.47		1	0.48	20.30	22.64	1.25	
B-Carbol	32.56		1	0.48	31.39	33.73	1.25	
AB	-7.17		1	2.34	-12.90	-1.43	1.50	

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:

$$\begin{aligned} \text{Flux} = & \\ & +21.47 * A \\ & +32.56 * B \\ & -7.17 * AB \end{aligned}$$

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:

$$\begin{aligned} \text{Flux} = & \\ & +21.47433 * \text{HPMC} \\ & +32.56233 * \text{Carbopol} \\ & -7.16533 * \text{HPMC} * \text{Carbopol} \end{aligned}$$

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:

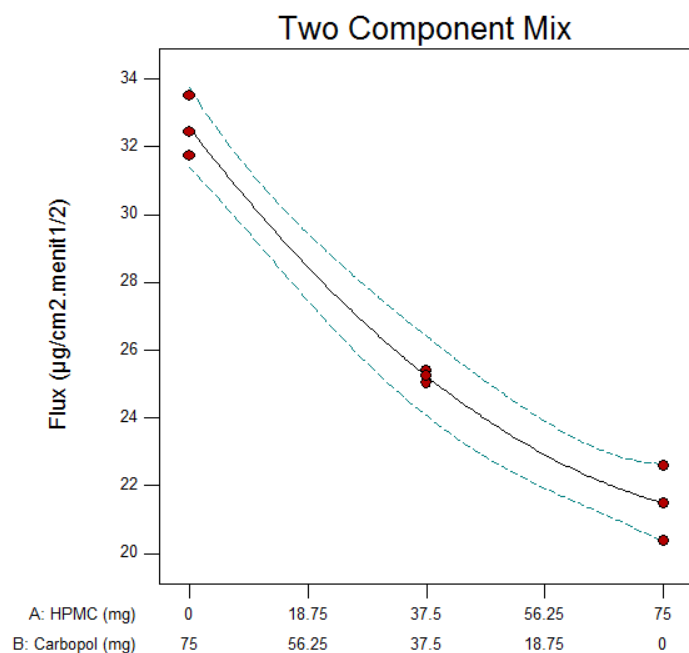
$$\begin{aligned} \text{Flux} = & \\ & +0.28632 * \text{HPMC} \\ & +0.43416 * \text{Carbopol} \\ & -1.27384\text{E-}003 * \text{HPMC} * \text{Carbopol} \end{aligned}$$

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

Hasil Respon *Flux* Pelepasan

Design-Expert® Software
Component Coding: Actual
Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}^{1/2}$)
◆ Design Points
— 95% CI Bands

X1 = A: HPMC
X2 = B: Carbopol



L.3. Optimisasi

Constraints

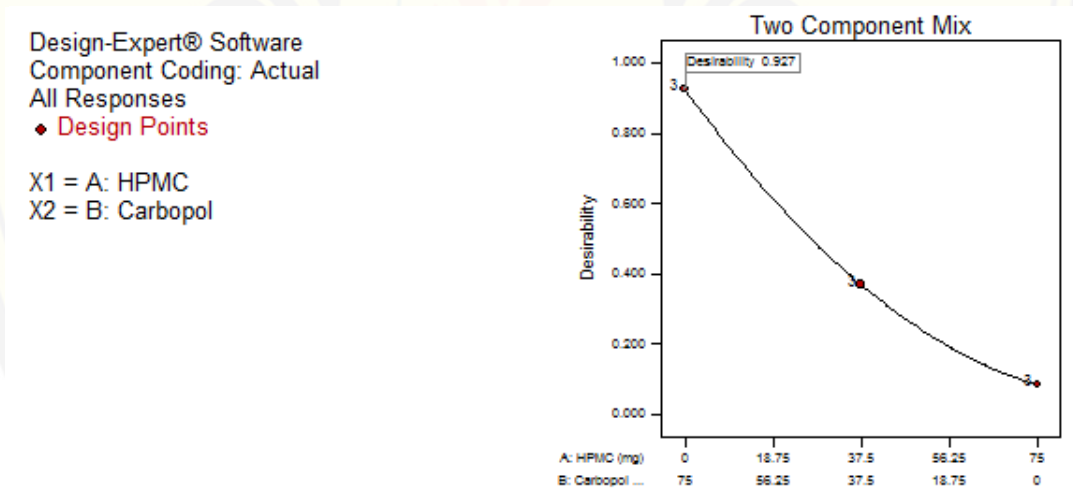
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:HPMC	is in range	0	75	1	1	3
B:Carbopol	is in range	0	75	1	1	3
% MC	is in range	1	10	1	1	3
Flux	maximize	20.37	33.52	1	1	3

Solutions

Number	HPMC	Carbopol	% MC	Flux	Desirability
1	<u>0.000</u>	<u>75.000</u>	<u>6.613</u>	<u>32.562</u>	<u>0.927</u> Selected

1 Solutions found

Kurva Hubungan Antara Proporsi Versus Desirability



M. Uji Statistik

M.1. Uji Statistik Ketebalan

Tests of Normality

Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
1	.219	3	.	.987	3	.780
Ketebalan 2	.204	3	.	.993	3	.843
3	.211	3	.	.991	3	.817

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Ketebalan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.906	2	6	.229

ANOVA

Ketebalan

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.003	2	.001	21.689	.002
Within Groups	.000	6	.000		
Total	.003	8			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Ketebalan

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-.021000*	.006377	.017	-.03660	-.00540
	3	-.042000*	.006377	.001	-.05760	-.02640
2	1	.021000*	.006377	.017	.00540	.03660
	3	-.021000*	.006377	.017	-.03660	-.00540
3	1	.042000*	.006377	.001	.02640	.05760
	2	.021000*	.006377	.017	.00540	.03660

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

M.2. Uji Statistik Keseragaman Bobot**Tests of Normality**

Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Bobot	1.0	5	.200*	.967	5	.856
	2.0	5	.200*	.937	5	.647
	3.0	5	.200*	.913	5	.485

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

Keseragaman Bobot

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.277	2	12	.763

ANOVA

Keseragaman Bobot

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	302.201	2	151.101	108.006	.000
Within Groups	16.788	12	1.399		
Total	318.989	14			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Keseragaman Bobot

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1.0	2.0	-5.0000*	.7481	.000	-6.630	-3.370
	3.0	-10.9800*	.7481	.000	-12.610	-9.350
2.0	1.0	5.0000*	.7481	.000	3.370	6.630
	3.0	-5.9800*	.7481	.000	-7.610	-4.350
3.0	1.0	10.9800*	.7481	.000	9.350	12.610
	2.0	5.9800*	.7481	.000	4.350	7.610

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

M.3. Uji pH Permukaan

Tests of Normality

Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
1	.285	3	.	.932	3	.497
pH 2	.292	3	.	.923	3	.463
3	.215	3	.	.989	3	.800

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

pH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.104	2	6	.390

ANOVA

pH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.077	2	1.038	155.762	.000
Within Groups	.040	6	.007		
Total	2.117	8			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: pH

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	.66333*	.06667	.000	.5002	.8265
	3	1.17333*	.06667	.000	1.0102	1.3365
2	1	-.66333*	.06667	.000	-.8265	-.5002
	3	.51000*	.06667	.000	.3469	.6731
3	1	-1.17333*	.06667	.000	-1.3365	-1.0102
	2	-.51000*	.06667	.000	-.6731	-.3469

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

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	97.0~105.0%	99.9%

Conclusion The product meets the requirements of USP 38

Analyst Chen Jie Supervisor Gu Xiaolin Chief of Laboratory Guo Haodan
ding Ya Min QA Release Date 10/20/16
Yan Bin

