



**OPTIMASI PENGARUH PROPILEN GLIKOL DAN
ETANOL SEBAGAI PENINGKAT PENETRASI PADA SEDIAAN
GEL PIROKSIKAM**

SKRIPSI

Oleh:

Silvi Dwi Martha

NIM 132210101041

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018



**OPTIMASI PENGARUH PROPILLEN GLIKOL DAN
ETANOL SEBAGAI PENINGKAT PENETRASI PADA SEDIAAN
GEL PIROKSIKAM**

SKRIPSI

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

Oleh:

Silvi Dwi Martha

NIM 132210101041

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2018

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan ridho-Nya serta Nabi Muhammad SAW yang menjadi tauladan terbaik dalam menjalani kehidupan.
2. Kedua orang tua saya, Bapak Sudarmanto dan Ibu Umi Hariroh.
3. Guru-guru saya dari TK sampai SMA, dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi.
4. Teman-teman seperjuangan Farmasi 2013 dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

MOTTO

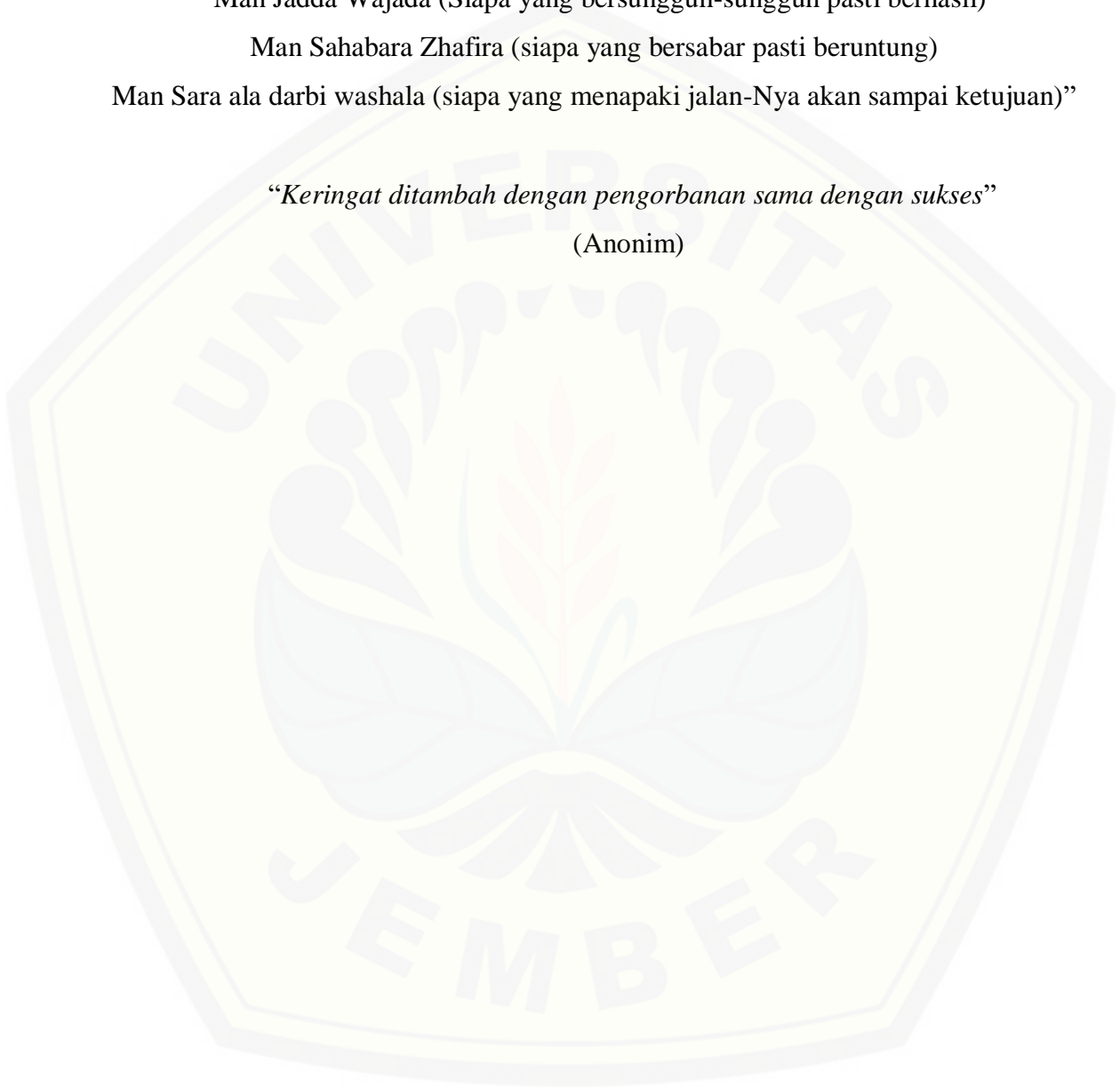
“Man Jadda Wajada (Siapa yang bersungguh-sungguh pasti berhasil)

Man Sahabara Zhafira (siapa yang bersabar pasti beruntung)

Man Sara ala darbi washala (siapa yang menapaki jalan-Nya akan sampai ketujuan)”

“Keringat ditambah dengan pengorbanan sama dengan sukses”

(Anonim)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Silvi Dwi Martha

NIM : 132210101041

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi pengaruh Propilen glikol dan Etanol sebagai Peningkat Penetrasi pada Sediaan Gel” 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, 09 Juli 2018
Yang menyatakan,

Silvi Dwi Martha
132210101041

SKRIPSI

**OPTIMASI PENGARUH PROPILEN GLIKOL DAN ETANOL
SEBAGAI PENINGKAT PENETRASI PADA SEDIAAN GEL
PIROKSIKAM**

Oleh
Silvi Dwi Martha
NIM 132210101041

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 pengaruh propilen glikol dan etanol sebagai peningkat penetrasi pada sediaan gel piroksikam” telah diuji dan disahkan pada:

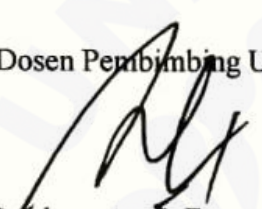
Hari, tanggal : Senin, 09 Juli 2018


Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,



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

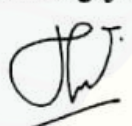

Lidya Ameliana, S. Si., Apt., M. Farm
NIP 198004052005012005

Tim Penguji

Dosen Penguji I,

Dosen Penguji II,


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


Dewi Dianasari S.Farm.,M.Farm.,Apt.
NIP 198712082014042002

Mengesahkan

Dekan,

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

NIP 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi pengaruh Propilenglikol dan etanol sebagai peningkat penetrasi pada sediaan gel piroksikam; Silvi Dwi Martha, 132210101041; 2018; 96 halaman; Fakultas Farmasi; Universitas Jember.

Piroksikam merupakan NSAID *derivat* oksikam golongan asam enolat. Piroksikam digunakan sebagai analgesik, antiinflamasi dan antipiretik pada penyakit sendi misalnya *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, dan gangguan *arthritis* lainnya (Sweetman, 2009). Pada penggunaan oral dapat memberikan efek samping yaitu membuat iritasi pada lambung (Lai *et al.*, 2014), sehingga sediaan transdermal dipilih. Sediaan transdermal adalah produk yang dirancang untuk mengantarkan obat melalui kulit (penyerapan secara perkutan) dengan memberikan efek sistemik (Ansel *et al.*, 2011) sediaan transdermal yang dipilih yakni gel. Gel merupakan sistem semipadat yang terdiri dari molekul kecil maupun besar dalam cairan *aquouse* seperti *jelly* dengan pemberian *gelling agent* (Ansel *et al.*, 2011). Salah satu keuntungan dari sediaan gel adalah memiliki komponen air yang besar sehingga tingkat disolusi obat lebih tinggi, perpindahan obat juga lebih mudah melalui pembawanya, serta memiliki profil penetrasi yang baik melalui mekanisme hidrasi (Kaur & Singh, 2015 ; Wardiyah, 2015).

Pada sediaan transdermal, obat harus terpenetrasi dengan baik ke dalam kulit. Mekanisme penetrasi obat ada dua rute diantaranya rute transepidermal dan transappendageal. Rute transepidermal dibagi menjadi dua yakni interseluler dan intraseluler, interseluler merupakan jalur obat yang melewati stratum korneum, lalu melewati ruang antar sel didalam lapisan lipid yang mengelilingi sel korneosit sedangkan intraseluler obat yang telah melewati sel korneosit yang mati akan menuju matriks lipid protein stratum korneum kemudian menuju ke kapiler yang terletak di bawah stratum basal epidermis dan akan berdifusi rute transappendageal merupakan

rute masuknya obat dari kelenjar keringat atau folikel rambut, jadi obat dapat berpenetrasi karena adanya pori-pori (Trommer & Neubert, 2006).

Bahan yang digunakan untuk pembuatan gel antara lain *Carbopol* sebagai basis gel, TEA sebagai *alkalizing agent*, propilen glikol dan etanol sebagai peningkat penetrasi juga sebagai pelarut, serta nipagin dan nipasol sebagai pengawet karena sebagian besar tersusun dari air dimana air merupakan media pertumbuhan dari mikroba. Piroksikam memiliki kelarutan yang rendah, tetapi memiliki permeabilitas membran yang baik, kelarutan obat akan mempengaruhi pelepasan dan penetrasi ketika obat akan menembus membran sehingga selain dibutuhkan pelarut, obat juga membutuhkan agen peningkat penetrasi untuk membantu penetrasi (Faroza, 2007). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh kombinasi propilen glikol dan etanol terhadap laju penetrasi piroksikam dalam sediaan gel menggunakan kulit tikus sebagai media penetrasi. Penelitian ini juga dilakukan untuk menentukan formula optimum menggunakan metode *Simplex Lattice Design*.

Pengujian gel meliputi pengamatan organoleptis dari bau warna dan bentuk, pengujian pH, pengujian viskositas, daya sebar, dan fluks penetrasi. Hasil pengujian pH ketiga formula menunjukkan bahwa $F2 > F3 > F1$, serta hasil dari pengujian viskositas dari tiap formula yakni $F1 > F2 > F3$ dan hasil fluks menunjukkan bahwa $F2 > F1 > F3$. Komposisi optimum pada *Simplex Lattice Design* menunjukkan formula campuran untuk propilen glikol dan etanol untuk mendapatkan nilai fluks penetrasi piroksikam yang baik yakni 18,750 untuk propilen glikol dan 11,250 etanol dengan prediksi fluks 1,890, viskositas 278,260, dan pH 6,005. Hasil prediksi tersebut di verifikasi lalu di uji T-test dan hasil dari semua respon menunjukkan bahwa hasil percobaan dan hasil desain memiliki perbedaan yang signifikan.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi pengaruh Propilen glikol dan Etanol sebagai Peningkat Penetrasi pada Sediaan Gel Pirosikam”. 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. Kedua orang tua tercinta, Bapak Sudarmanto dan Ibu Umi Hariroh yang telah berjuang mendoakan setiap langkah anak-anaknya serta membimbing dengan penuh kasih sayang.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember, Ibu Lestyo Wulandari, S. Si., Apt., M. Farm., atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
3. Bapak Dwi Nurahmanto, S. Farm., M. Sc., Apt, selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Lidya Ameliana, S. Si., Apt., M. Farm, selaku Dosen Pembimbing Anggota yang dengan sabar dan ikhlas membimbing, memberikan waktu serta ilmunya demi kelancaran skripsi ini;
4. Ibu Lusia Oktora R.K.S., S. F., M. Sc., Apt, selaku Dosen Penguji I dan Ibu Dewi Dianasari S.Farm., M.Farm.,Apt selaku Dosen Penguji II yang telah memberikan kritik serta saran bermanfaat demi kesempurnaan skripsi ini;
5. Ibu Lidya Ameliana, S. Si., Apt., M. Farm, selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama masa studi dan memberikan nasehat yang sangat bermanfaat.
6. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah dengan sabar dan ikhlas membagikan ilmunya;
7. Laboran Laboratorium Farmasetika dan Biomedik Ibu Itus, Mbak Titin, mbak Indri, dan Mbak Dini atas bantuannya selama proses penelitian skripsi ini;

8. Saudara tersayang, Devy Nurika F, Andrianto, Yoga Destrian dan Pradipta Alvaroyang selalu memberikan motivasi agar tidak menyerah menghadapi suatu masalah.
9. Tim Sahabat Piroks tercinta Linda Hadi Lutfiahsari, Ghasiya Larasati (ibunda tercinta) dan Lutvia Zahrotul Wardaniyah terimakasih atas suka dan duka selama masa perjuangan kita , uluran tangan yang tiada henti untuk bangkit terimakasih karena selalu menemani.
10. Sahabat-sahabat tersayang Indah Puspitasari, Adisty Nurwildani, Dini Octafiani, Almarumah Avidya Restu, Heppy Ayu Andira, Elsa Dwi dan Lisanul U.. Terimakasih atas kebersamaannya dalam segala kondisi.
11. Sahabat sahabat kos gading Gandis, neli, vita, Anggi terimakasih banyak sudah menjadi bagian kebahagiaan selama di jember
12. Sahabat tercinta Rini Arianti dan Eki sumberiyani terimakasih banyak karena selalu menemani dan memberikan banyak motivasi untuk menyelesaikan skripsiserta berbagi canda dan tawa.
13. Teruntuk orang dibalik layar tuan K.Dilan13 terimakasih telah meluangkan banyak waktu untuk membagi semangat dan mendengarkan semua keluh kesahku.
14. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terimakasih atas kerjasamanya selama ini.

Jember, 09 Juli 2018

Silvi Dwi Martha

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
PERSEMBAHAN	iii
MOTTO.....	iv
PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN	vi
RINGKASAN.....	vii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Kulit.....	6
2.1.1. Definisi dan karakteristik kulit.....	6
2.1.2. Anatomi Kulit	7
2.2 Gel.....	8
2.3 Penetrasi Obat.....	8
2.4 Agen Peningkat Penetrasi.....	10
2.5 Bahan.....	11
2.5.1. Piroksikam	11
2.5.2. Carbopol®	11
2.5.3. Propilen Glikol.....	12
2.5.4. TEA	13
2.5.5. Etanol.....	13
2.5.6. Nipagin dan Nipasol.....	14
2.6. Simplex Lattice Design.....	15
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	16
3.1 Rancangan 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. Rancangan formula gel piroksikam.....	18
3.4.2. Pembuatan gel piroksikam.....	19
3.4.3. Evaluasi sediaan gel piroksikam	20
3.4.4. Uji laju penetrasi dari gel piroksikam	22
3.5. Analisis Data	23
BAB 4. PEMBAHASAN	25
4.1 Pembuatan Sediaan Gel Piroksikam.....	25
4.2 Evaluasi Sediaan Gel Piroksikam	26
4.2.1. Pengujian organoleptis gel piroksikam	26
4.2.2. Pengujian pH gel piroksikam.....	27
4.2.3. Pengujian viskositas	30
4.2.4. Daya sebar	32
4.2.5. Pengujian kadar sediaan gel.....	33
4.2.6. Uji penetrasi gel piroksikam	38
4.3. Penentuan Formula Optimum dengan <i>Design Expert Trial 10.0.0.1</i>.....	43
4.4. Verifikasi Hasil Prediksi Formula Optimum dari <i>Design Expert trial 10.0.01</i>	46
BAB 5. PENUTUP	50
5.1 Kesimpulan	50
5.2 Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	55

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Rancangan formula <i>Simplex Lattice Design</i>	18
Tabel 3.2 Jumlah konsentrasi berdasarkan <i>Simplex Lattice Design</i>	19
Tabel 3.3 Rancangan Formula Gel Piroksikam.....	19
Tabel 4.1 Hasil Pengujian Organoleptis Sediaan Gel Piroksikam.....	26
Tabel 4.2 Hasil Pengujian pH Sediaan Gel Piroksikam.....	27
Tabel 4.3 Hasil uji <i>One-Way</i> ANOVA pH Sediaan Gel Piroksikam	28
Tabel 4.4 Hasil Pengujian Viskositas Sediaan Gel Piroksikam	30
Tabel 4.5 Hasil Uji LSD pada Viskositas	31
Tabel 4.6 Hasil Pengujian Daya Sebar Gel Piroksikam.....	33
Tabel 4.7 Hasil persen <i>Recovery</i> Piroksikam dalam Sediaan Gel.....	37
Tabel 4.8 Hasil Perhitungan Fluks Penetrasi Gel Piroksikam.....	39
Tabel 4.9 Hasil uji <i>One-Way</i> ANOVA Fluks Sediaan Gel Piroksikam.....	41
Tabel 4.10 Hasil Prediksi Formula Optimum	44
Tabel 4.11 Hasil Verifikasi uji pH.....	47
Tabel 4.12 Hasil Verifikasi uji Viskositas	48
Tabel 4.13 Hasil Verifikasi uji Fluks	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi Kulit	6
Gambar 2.2 Struktur Piroksikam	11
Gambar 2.3 Struktur Kimia <i>Carbopol</i> [®]	12
Gambar 2.4 Struktur Kimia Propilen Glikol	12
Gambar 2.5 Struktur Kimia Triethylolamine	13
Gambar 2.6 Struktur kimia etanol	13
Gambar 2.7 Struktur Kimia Nipagin	14
Gambar 2.8 Struktur Kimia Nipasol	14
Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian	17
Gambar 4.1 Hasil Pembuatan Gel Piroksikam	26
Gambar 4.2 Counter plot respon pH	29
Gambar 4.3 <i>Contour Plot</i> Respon Viskositas Gel Piroksikam	32
Gambar 4.4 Kurva Serapan Piroksikam 10 ppm dalam larutan Dapar Fosfat Salin ...	34
Gambar 4.5 Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$	35
Gambar 4.6 Kurva Pengaruh Basis terhadap Serapan Piroksikam	36
Gambar 4.7 Hasil Uji Homogenitas secara Visual	38
Gambar 4.8 Profil Penetrasi Gel Piroksikam	39
Gambar 4.9 <i>Contour Plot Respon Fluks</i>	42
Gambar 4.10 Kurva Hasil Hubungan Respon dengan <i>Desirability</i>	43
Gambar 4.11 Hasil kurva masing-masing respon	45
Gambar 4.12 Hasil verifikasi gel piroksikam	47

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Hasil Pengujian pH Sediaan Gel Piroksikam	55
B. Hasil uji Daya Sebar sediaan gel piroksikam	58
C. Tabulasi Hasil Serapan Piroksikam dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	60
D. Tabulasi Pembuatan Kurva Baku Piroksikam dalam Larutan Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$	62
E. Tabulasi Hasil Serapan Basis dalam Dapar Fosfat Salin pH $7,4 \pm 0,05$ pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	63
F. Tabulasi Pengujian Kadar Gel Piroksikam	65
G. Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Gel Piroksikam.....	67
H. Grafik Penentuan Nilai Fluks Penetrasi Sediaan Gel.....	78
I. Hasil Optimasi dengan <i>Design Expert trial</i> versi 10.0.0	79
J. Verifikasi hasil simplex lattice desain	92

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Piroksikam merupakan NSAID derivat oksikam golongan asam enolat. Piroksikam digunakan sebagai analgesik, antiinflamasi dan antipiretik pada penyakit sendi misalnya *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, dan gangguan *arthritis* lainnya (Sweetman, 2009). Piroksikam memiliki kelarutan yang buruk dalam air yang menyebabkan penyerapan lambat sehingga waktu paruh piroksikam dalam plasma panjang yakni lebih dari 45 jam (Lai *et al.*, 2014; Departemen farmakologi dan terapeutik, 2007). Dosis oral piroksikam 10-20 mg/hari piroksikam memiliki efek samping utama yang merugikan terkait dengan pemberian oral yaitu membuat iritasi pada lambung (Lai *et al.*, 2014).

Sediaan transdermal adalah produk yang dirancang untuk mengantarkan obat melalui kulit dengan cara penyerapan secara percutan yang memberikan efek sistemik (Ansel *et al.*, 2011). Efek samping dari piroksikam menjadi alasan pengembangan bentuk sediaan transdermal dipilih karena pemberian obat secara topikal dapat menghindari efek *first-pass metabolism* dan gangguan gastrointestinal yang dapat terjadi ketika pemberian secara oral (Shin *et al.*, 2000). Obat yang dapat dibentuk menjadi sediaan transdermal memiliki beberapa kriteria yaitu berat molekul obat < 500 Dalton, dosis harian obat peroral ≤ 20 mg, koefisien partisi (Log P 1-3), titik lebur < 200°C dan tidak mengiritasi kulit (Subedi *et al.*, 2010). Ditinjau dari persyaratan tersebut, maka piroksikam dapat dibuat menjadi sediaan transdermal karena piroksikam memiliki dosis harian 10-20 mg, titik lebur 198-200°C, Log P 1,8 dan berat molekul 331,40 (Brodgen *et al.*, 1984; Lacy *et al.*, 2009).

Terdapat berbagai macam sediaan transdermal antara lain krim, *lotion*, *patch*, gel, dan lain-lain. Gel merupakan sistem semipadat yang terdiri dari molekul kecil maupun besar dalam cairan *aquouse* seperti *jelly* dengan pemberian *gelling agent* (Ansel *et al.*, 2011). Keuntungan sediaan gel dibandingkan sediaan topikal yang

lain adalah mudah merata ketika dioleskan pada kulit, dapat memberikan sensasi dingin, tidak menimbulkan bekas di kulit, dan mudah digunakan (Anggraeni *et al.*, 2012). Selain itu, sediaan gel memiliki komponen air yang besar sehingga tingkat disolusi obat lebih tinggi, perpindahan obat juga lebih mudah melalui pembawanya, serta memiliki profil penetrasi yang baik melalui mekanisme hidrasi (Kaur & Singh, 2015; Wardiyah, 2015).

Penghantaran sediaan transdermal secara umum yaitu obat (bahan aktif) dalam sediaan dengan konsentrasi tertentu diaplikasikan pada kulit lalu diserap dan kemudian melintasi lapisan-lapisan kulit yang selanjutnya akan didistribusikan secara sistemik (Yanhendri & Yenny, 2012). Pada sediaan transdermal, obat harus terpenetrasi dengan baik ke dalam kulit. Mekanisme penetrasi obat ada dua rute diantaranya rute transepidermal dan transappendageal. Rute transepidermal dibagi menjadi dua yakni interseluler dan intraseluler, interseluler merupakan jalur obat yang melewati stratum korneum, lalu melewati ruang antar sel didalam lapisan lipid yang mengelilingi sel korneosit sedangkan intraseluler obat yang telah melewati sel korneosit yang mati akan menuju matriks lipid protein stratum korneum kemudian menuju ke kapiler yang terletak di bawah stratum basal epidermis dan akan berdifusi. Rute transappendageal merupakan rute masuknya obat dari kelenjar keringat atau folikel rambut, jadi obat dapat berpenetrasi karena adanya pori-pori (Trommer & Neubert, 2006).

Piroksikam merupakan obat yang tergolong dalam BCS kelas II (*Biopharmaceutics Classification System Class II*) dimana pada BCS kelas ini obat memiliki kelarutan yang rendah, tetapi memiliki permeabilitas membran yang baik (Forums, 1997). Beberapa metode yang digunakan untuk memperbaiki obat yang memiliki kelarutan yang buruk terhadap air, yang umumnya digunakan untuk pelarutan obat diantaranya mikronisasi, dispersi padat, kompleksasi, *co-solvency* dll. *Co-solvency* merupakan teknik yang sering digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat dengan penambahan pelarut yang dapat larut dengan air. *Co-*

solveny ini mencampurkan air dengan satu atau lebih pelarut untuk melarutkan senyawa yang tidak larut baik dengan air agar tingkat kelarutannya baik (Vemula *et al.*, 2010). Kelarutan obat akan mempengaruhi pelepasan dan penetrasi ketika obat akan menembus membran sehingga selain dibutuhkan pelarut, obat juga membutuhkan agen peningkat penetrasi untuk membantu penetrasi (Faroza, 2007). Agen peningkat penetrasi bekerja dengan beberapa mekanisme diantaranya dengan peningkatan fluiditas atau kelarutan dalam stratum korneum agar dapat menembus kulit (*barier* penghalang), meningkatkan koefisien partisi dan berinteraksi dengan protein interseluler (Pathan & Setty, 2009).

Beberapa bahan telah dievaluasi memiliki kemampuan sebagai agen peningkat penetrasi diantaranya, etanol (EtOH), propilen glikol (PG), tetrahidrofur, framil alkohol polietilen eter (glikofurol), dan gliserin. Bahan yang memiliki dua fungsi sebagai *co-solvent* dan agen peningkat penetrasi yakni propilen glikol dan etanol. Propilenglikol secara luas digunakan sebagai *co-solvent* untuk bahan yang kelarutannya buruk dan / atau untuk meningkatkan permeasi obat melalui kulit dari sediaan topikal (Watkinson *et al.*, 2009). Propilen glikol sangat baik digunakan untuk melarutkan bahan lain dibandingkan dengan gliserin. Pada rentang konsentrasi 5-80% propilenglikol digunakan pada sediaan topikal (Rowe *et al.*, 2009). Propilenglikol merupakan salah satu agen penetrasi hidrofilik dengan dua mekanisme kerja yaitu membuat obat dapat berdifusi menembus membran sel dengan meningkatkan kelarutannya serta membuat stratum korneum mengalami *swelling* dengan memberikan efek hidrasi pada kulit, selain itu propilen glikol juga telah dikenal sebagai agen peningkat penetrasi yang poten pada sediaan transdermal (Murakami, *et al.*, 1998). Etanol merupakan golongan alkohol dimana alkohol dapat meningkatkan permeasi kulit dengan berbagai mekanisme seperti ekstraksi lipid dan protein, *swelling* stratum korneum atau memperbaiki kelarutan obat dalam formulasi (Karande & Mitragotri, 2009). Pemberian kombinasi propilen glikol : etanol

memberikan laju penetrasi yang baik pada bahan aktif ibuprofen dibandingkan diberikan secara tunggal (Qisti, 2012).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh kombinasi propilen glikol dan etanol terhadap laju penetrasi piroksikam dalam sediaan gel menggunakan kulit tikus sebagai media penetrasi. Penelitian ini juga dilakukan untuk menentukan formula optimum menggunakan metode *Simplex Lattice Design* dengan *Software Design Expert Trial 10.0.1* dan menggunakan 2 faktor yaitu propilen glikol dan etanol sebagai agen peningkat penetrasi, serta untuk mengetahui respon (pH, viskositas, dan fluks) pada penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

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

- 1) Bagaimana pengaruh kombinasi propilen glikol dan etanol terhadap viskositas dan pH sediaan gel piroksikam?
- 2) Bagaimanakah pengaruh pemberian kombinasi propilen glikol dan etanol terhadap laju penetrasi piroksikam dalam gel piroksikam secara *in vitro*?
- 3) Berapakah komposisi optimum propilen glikol dan etanol yang dapat memberikan laju penetrasi piroksikam tertinggi dalam sediaan gel piroksikam dengan metode *Simplex Lattice Design*?

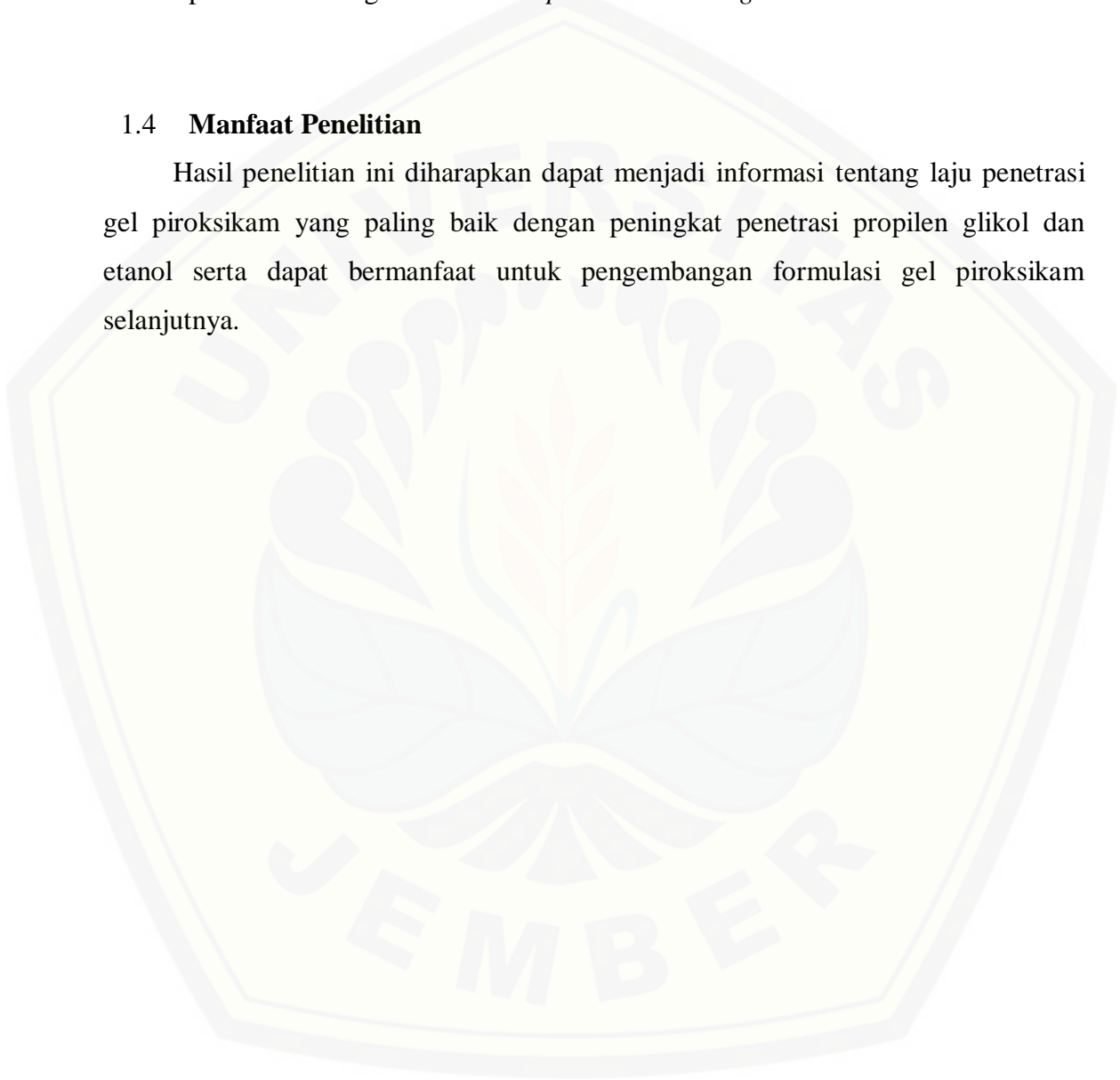
1.3 Tujuan Penelitian

- 1) Mengetahui pengaruh kombinasi propilen glikol dan etanol terhadap viskositas dan pH sediaan gel piroksikam.
- 2) Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi propilen glikol dan etanol terhadap laju penetrasi piroksikam dalam gel piroksikam.

- 3) Mengetahui berapakah komposisi optimum propilen glikol dan etanol yang dapat memberikan laju penetrasi piroksikam tertinggi dalam sediaan gel piroksikam dengan metode *Simplex Lattice Design*.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi tentang laju penetrasi gel piroksikam yang paling baik dengan peningkat penetrasi propilen glikol dan etanol serta dapat bermanfaat untuk pengembangan formulasi gel piroksikam selanjutnya.



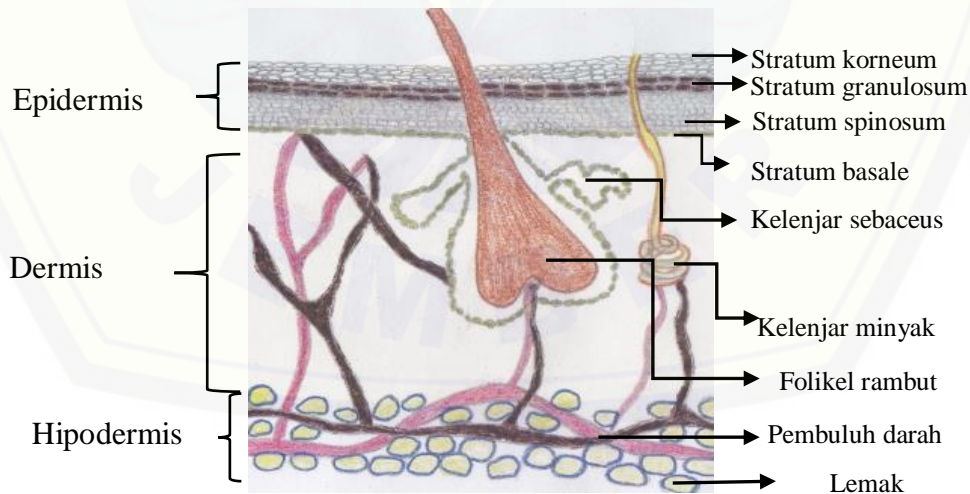
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kulit

2.1.1. Definisi dan karakteristik kulit

Kulit adalah organ tubuh terbesar yaitu lebih dari 10% massa tubuh. Kulit manusia memiliki ketebalan kisaran 0,05-3 mm. Kulit memiliki peran penting sebagai pelindung, mempertahankan homeostasis dan penginderaan. Pentingnya peran pelindung dan homeostatik kulit diilustrasikan dalam satu konteks sebagai penghalang (Walters & Dekker, 2002; Faroza, 2007).

Fungsi spesifik kulit bergantung pada sifat dari epidermis. Epitel didalam epidermis berfungsi sebagai pembungkus utama seluruh permukaan tubuh. Kulit tersusun oleh beberapa jaringan diantaranya terdapat jaringan ikat (serat kolagen dan elastik serta sel-sel lemak pada dermis), jaringan otot, pada jaringan ini terdapat didermis, jaringan saraf yang berfungsi sebagai reseptor sensoris jaringan ini dapat ditemukan pada kulit. Dan terakhir yakni jaringan epitel (Kalangi, 2013). Anatomi kulit dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Anatomi Kulit (Gaikwad, 2013)

2.1.2. Anatomi Kulit

Kulit terbagi menjadi tiga lapisan utama : 1) epidermis, 2) dermis, dan 3) hipodermis. Epidermis merupakan lapisan kulit terluar yang memiliki tebal sekitar 10 sampai 20 μm . Lapisan ini terdiri dari 15-25 lapisan pipih berbentuk heksagonal yang disatukan oleh lemak interselular (Walters & Dekker, 2002). Epidermis memiliki empat jenis sel yaitu keratinosit, melanosit, sel langerhans, dan sel merkel (Kalangi, 2013). Epidermis terdiri atas 5 lapisan yaitu, stratum basal (lapis basal, lapis benih) terletak paling dalam dari lapisan epidermis yang lain dan disusun oleh satu lapis sel yang tersusun rapi diatas membran basal dan melekat pada dermis dibawahnya. Stratum spinosum (lapis taju) terdiri dari beberapa lapis sel yang berbentuk poligonal, memiliki sitoplasma berwarna kebiruan, lapisan ini dapat disebut lapisan taju karena ketika lapisan ini diamati dibawah mikroskop dengan pembesaran obyektif 45x maka terlihat dinding sel yang berbatasan dengan sel sebelahnya seperti taju-taju yang menghubungkan sel yang satu dengan sel yang lainnya. Stratum granulosum (lapis berbutir) memiliki 2-4 lapis sel gepeng yang mengandung banyak granula basofilik. Stratum lusidum (lapis bening) terbentuk dari 2-3 lapisan sel gepeng yang tembus cahaya, dan agak eosinofilik, terdapat garis celah yang memisahkan stratum korneum dari lapisan lainnya, karena adhesi (gaya tarik menarik antara molekul) pada lapisan ini kurang. Stratum korneum (lapis tanduk) terdiri dari banyak lapisan sel-sel mati, pipih dan tidak berinti serta sitoplasmanya digantikan oleh keratin.

Dermis merupakan komponen penting tubuh, tidak hanya menyediakan sistem pendukung nutritif, kekebalan, dan lainnya untuk epidermis, tetapi juga berperan dalam pengaturan suhu, tekanan, dan nyeri. Komponen struktural utama dermis disebut sebagai lapisan retikuler kasar (Walters & Dekker, 2002).

Lapisan terdalam dari kulit adalah hipodermis yaitu sebuah lapisan subkutan di bawah retikularis dermis. Berupa jaringan ikat lebih longgar dengan serat kolagen halus terorientasi terutama sejajar terhadap permukaan kulit (Kalangi, 2013). Hipodermis bertindak sebagai insulator panas, dan daerah penyimpanan energi.

Salah satu peran utama hipodermis adalah membawa sistem vaskular dan neural untuk kulit (Walters & Dekker, 2002).

2.2 Gel

Gel merupakan sistem semi padat yang terdiri dari molekul kecil maupun besar dalam cairan *aquouse* seperti *jelly* dengan pemberian *gelling agent* (Ansel *et al.*, 2011). Gel merupakan sediaan semisolid yang mengandung molekul kecil maupun besar yang terdispersi dalam cairan dengan penambahan suatu *gelling agent*. *Gelling agent* yang biasa digunakan adalah *Carbopol*[®] serta *carboxymethylcellulose* dan *hydroxyl propylmethyl-cellulose* yang merupakan turunan dari selulosa (Asmara *et al.*, 2012).

Gel memiliki dua macam fase diantaranya gel fase tunggal dan gel dua fase. Gel fase tunggal adalah gelyang memiliki makromolekul yang terdistribusi secara merata ke seluruh cairan tanpa batas yang jelas antara makromolekul dan cairan yang terdispersi. Sedangkan massa gel yang terdiri dari partikel-partikel yang berukuran kecil yang terpisah disebut sistem dua fase, sering disebut magma (Ansel *et al.*, 2011). Sifat menguntungkan dari gel dermatologis adalah *thixotropic*, *spreadability* yang baik, mudah dilepas, emolien, tanpa pewarnaan (Gupta & Garg, 2002).

2.3 Penetrasi Obat

Pengantaran obat transdermal adalah pemberian agen terapeutik melalui kulit untuk efek sistemik. Jalur permeasi transdermal diantaranya adalah transeuler melalui stratum korneum, perekatan interselular melalui stratum korneum, serta transendensi permeasi, melalui folikel rambut, kelenjar *sebaceous* dan kelenjar keringat. Keuntungan dari pengantaran obat secara transdermal ini antara lain :

- 1) Menghindari efek *first pass metabolism* pada hati

- 2) Meminimalisir efek samping obat misalnya iritasi GI, mual, dan muntah
- 3) *Acceptability* lebih tinggi
- 4) Memperoleh konsentrasi obat terlokalisir pada tempat kerjanya (Kanikkannan *et al.*,1999).

Laju Penetrasi suatu obat melalui mekanisme difusi dapat dinyatakan dengan hukum Ficks I dengan persamaan sebagai berikut :

$$J = \frac{dM}{(S.dt)} \dots\dots\dots (1)$$

dimana J adalah Fluks, M adalah jumlah bahan aktif yang tertransport, S adalah luas permukaan barrier dan t adalah waktu (Sinko, 2011). Menurut Kanikkannan *et al.*,(1999) penyerapan perkutan sebagian besar obat adalah proses difusi pasif yang dapat dijelaskan oleh hukum difusi Fick yang pertama. Prinsip ini diilustrasikan dalam persamaan (2), dimana jumlah obat yang diangkut melalui satuan luas kulit per satuan waktu, fluks (J) adalah produk dari koefisien difusi kulit (D), Koefisien partisi pembawa obat (K), dan konsentrasi obat di dalam pembawa (C) dibagi dengan ketebalan kulit (h).

$$J = \frac{D.K.C}{h} \dots\dots\dots (2)$$

Terdapat dua jalur dari penetrasi obat yakni secara transepidermal dan transpendageal, trasepidermal terbagi menjadi intraseluler dan interselular dan jalur kedua yakni secara transfolikular (Yanhendri &Yenny , 2012). Penetrasi interseluler merupakan jalur penetrasi yang berpengaruh pada proses penetrasi, pada jalur ini obat akan melewati stratum korneum, lalu melewati ruang antar sel didalam lapisan lipid yang mengelilingi sel korneosit. Ketika melewati stratum korneum, obat akan menembus lapisan epidermis dibawahnya dan akan berdifusi ke pembuluh kapiler. Pada penetrasi secara intraseluler obat yang telah melewati sel korneosit yang mati akan menuju matriks lipid protein stratum korneum kemudin menuju ke kapiler yang terletak di bawah stratum basal epidermis dan akan berdifusi.Penetrasi secara transfolikular ini merupakan penetrasi melalui rute folikular. Obat berdifusi melalui

celah folikel rambut dan juga kelenjar sebacea hingga nantinya akan berdifusi ke kapiler (Yanhendri & Yenny, 2012).

Faktor-faktor yang mempengaruhi penetrasi obat antara lain fisiologis kulit, fisikokimia bahan aktif, pengaruh pembawa dan penggunaan enhancer yang dipilih (Faroza, 2007).

2.4 Agen Peningkat Penetrasi

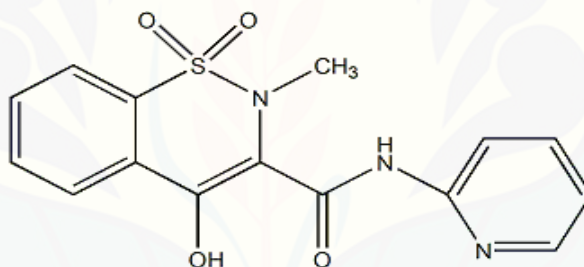
Kulit merupakan organ yang memiliki pelindung atau barier sehingga sulit untuk obat-obat transdermal terpenetrasi ke dalam kulit, untuk itu dibutuhkan penambahan suatu agen peningkat penetrasi. Agen yang mampu memodifikasi barier agar dapat tertembus disebut dengan agen peningkat penetrasi (Finnin & Morgan, 1999). Agen peningkat penetrasi disebut juga agen peningkat penetrasi merupakan senyawa yang dapat menurunkan resistensi barier kulit agar obat dapat menembus barier tersebut, agen penetrasi idealnya memiliki sifat mampu membawa bahan aktif mencapai targetnya, tidak toksik, tidak mengiritasi dan tidak menimbulkan alergi, tidak memiliki aktifitas farmakologi dalam tubuh (Pathan & Setty, 2009).

Agen peningkat penetrasi dapat bekerja melalui satu atau lebih mekanisme berikut ini yaitu, mengganggu struktur stratum korneum, berinteraksi dengan protein interseluler dan meningkatkan partisi, mengubah sifat kelarutan di dalam stratum korneum (Pathan & Setty, 2009). Beberapa contoh agen peningkat penetrasi yang dapat digunakan adalah *azone*, pirolidon, asam lemak, alkohol, glikol, urea, sulfoksida dan turunannya, surfaktan, dan lain-lain (Pathan & Setty, 2009).

2.5 Bahan

2.5.1. Piroksikam

Piroksikam merupakan obat non steroid antiinflamasi (NSAID) dengan dosis 10-20 mg/hari (Suesti, 2009). Piroksikam atau (4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide) memiliki berat molekul 331,3 Dalton, bubuk kristal berwarna putih atau sedikit kuning, polimorfisme. Praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam alkohol, larut dalam diklorometana (Sweetman, 2009). Piroksikam adalah obat anti-inflamasi non-steroid yang digunakan dalam pengobatan *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis* dan jenis rematik lainnya. Sebagai analgesik piroksikam memiliki efek lebih poten dibandingkan dengan aspirin, fenoprofen, ibuprofen, *naproxen* maupun *phenylbutazone* (Brogden, et al., 1984).



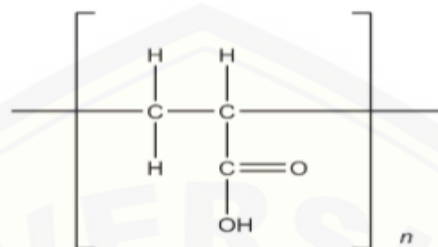
Gambar 2.2 Struktur Piroksikam (Sweetman, 2009)

Piroksikam merupakan obat yang tergolong dalam BCS kelas II (*Biopharmaceutics Classification System Class II*) dimana pada BCS kelas ini obat memiliki kelarutan yang rendah, tetapi memiliki permeabilitas membran yang baik (Forums, 1997).

2.5.2. Carbopol[®]

Carbopol[®] atau carbomer merupakan polimer yang memiliki berat molekul tinggi, berasal dari sintesis asam akrilat yang berikatan dengan alil sukrosa atau alil eter dari pentaeritriol. *Carbopol[®]* sangat umum digunakan sebagai polimer pada formulasi obat karena memiliki kemampuan *swelling* dan mudah larut dalam air.

Carbopol[®] sebagai *gelling agent* dapat digunakan pada konsentrasi 0,5-2,0% (Rowe et al., 2009).



Gambar 2.3 Struktur Kimia Carbopol[®]

(Rowe *et al.*, 2009)

2.5.3. Propilen Glikol

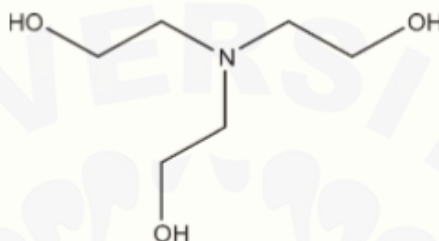
Propilen glikol umumnya dapat digunakan sebagai pelarut dalam sediaan kefarmasian. Kemampuan propilen glikol untuk melarutkan bahan obat lebih baik dari pada gliserin (Rowe, *et al.*, 2009). Propilen glikol banyak digunakan sebagai agen peningkat penetrasi, propilen glikol akan lebih baik jika dikombinasikan dengan agen peningkat penetrasi yang lain seperti estradiol dan 5-fluorourasil atau dengan etanol. Propilen glikol akan menembus stratum korneum manusia dengan baik dan mekanisme kerjanya sama dengan etanol (Williams & Barry, 2012).



Gambar 2.4 Struktur Kimia Propilen Glikol (Rowe *et al.*, 2009)

2.5.4. TEA

Triethanolamine adalah cairan kental berwarna kuning jernih sampai tidak berwarna dan sedikit berbau ammoniak. *Triethanolamine* berfungsi sebagai *alkalizing agent* dan zat pengemulsi. *Triethanolamine* banyak digunakan dalam sediaan topikal untuk menstabilkan pH (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.5 Struktur Kimia Triethylolamine (Rowe, *et al.*, 2009)

2.5.5. Etanol

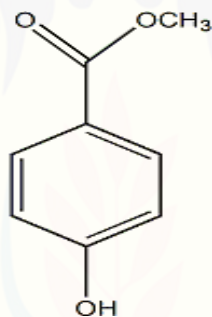
Etanol bekerja sebagai *co-solvent* dan agen peningkat penetrasi dalam sediaan transdermal. Etanol akan meningkatkan aktivitas membran (meningkatnya koefisien partisi) jika konsentrasi <50% sedangkan untuk konsentrasi >50% dapat menurunkan aktivitas dari membran (Lane *et al.*, 2013). Etanol pada konsentrasi 5% dapat meningkatkan difusi dan Kelarutan obat. Selain itu, etanol memiliki kemampuan untuk mengekstrak lemak sehingga akan terjadi perubahan ketebalan lapisan lipid pada stratum korneum (Wathoni *et al.*, 2012). Etanol digunakan sebagai *hand-sanitizer* dalam konsentrasi 62% tidak menimbulkan efek samping dan tidak ditemukan kenaikan konsentrasi alkohol dalam sampel darah probandus (Miler, 2006).



Gambar 2.6 Struktur kimia etanol (Rowe *et al.*, 2009)

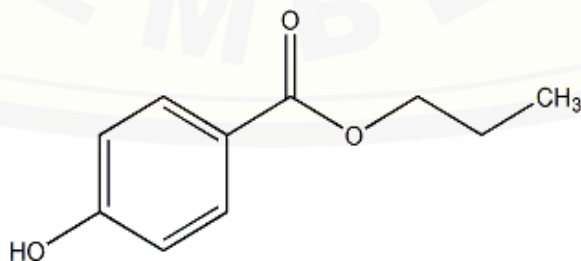
2.5.6. Nipagin dan Nipasol

Nipagin atau *Methylparaben* banyak digunakan sebagai pengawet antimikroba dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasi lainnya. Nipagin dapat digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan paraben lain atau dengan agen antimikroba lainnya. Dalam kosmetik, methylparaben adalah pengawet antimikroba yang paling sering digunakan. Nipagin merupakan kristal tak berwarna atau bubuk kristal putih dan tidak berbau. Nipagin pada sediaan topikal digunakan pada rentang konsentrasi 0,02-0,3 % (Rowe *et al.*, 2009).



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

Nipasol atau Propilparaben banyak digunakan sebagai bahan pengawet antimikroba dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasi. Nipasol merupakan serbuk putih, berbentuk kristal, tidak berbau, dan rasa hambar. Rentang konsentrasi nipasol dalam penggunaan topikal yaitu 0,01-0,6% (Rowe *et al.*, 2009).



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

2.6. *Simplex Lattice Design*

Metode *Simplex Lattice Design* ini merupakan suatu metode aplikasi dari persamaan regresi yang menunjukkan suatu hubungan antara variabel respon satu atau lebih dengan variabel bebas. Terdapat dua faktor yang digunakan pada metode ini yaitu faktor A dan B, masing-masing faktor akan diuji pada persentase yang berbeda yaitu A 100% B 0%, A 0% B 100%, A 50% dan B 50%. Konsentrasi dari proporsi A dan B pada desain ini harus diubah ketika akan dievaluasi dan menjaga konsentrasi tetap konstan. Alasan pemilihan metode ini yakni untuk mengetahui faktor yang lebih dominan dan dapat berpengaruh signifikan terhadap suatu respon. Persamaan yang diperoleh sebagai berikut :

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

Dimana Y adalah respon hasil yang diamati, a, b, ab merupakan koefisien yang dapat dari percobaan sedangkan, A, B adalah komposisi komponen formula atau proporsi (Bolton & Bond, 1997).

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratoris. Skema penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1. Tahapan penelitian yang akan dilakukan adalah : 1) Merancang formula dengan *SimpleLattice Design*; 2) Pembuatan gel piroksikam; 3) Pengamatan sifat fisika dan kimia gel yang terbentuk; 4) Pengujian laju penetrasi gel piroksikam dengan kulit tikus; 5) Analisis data dan optimasi, 6) Verifikasi hasil.

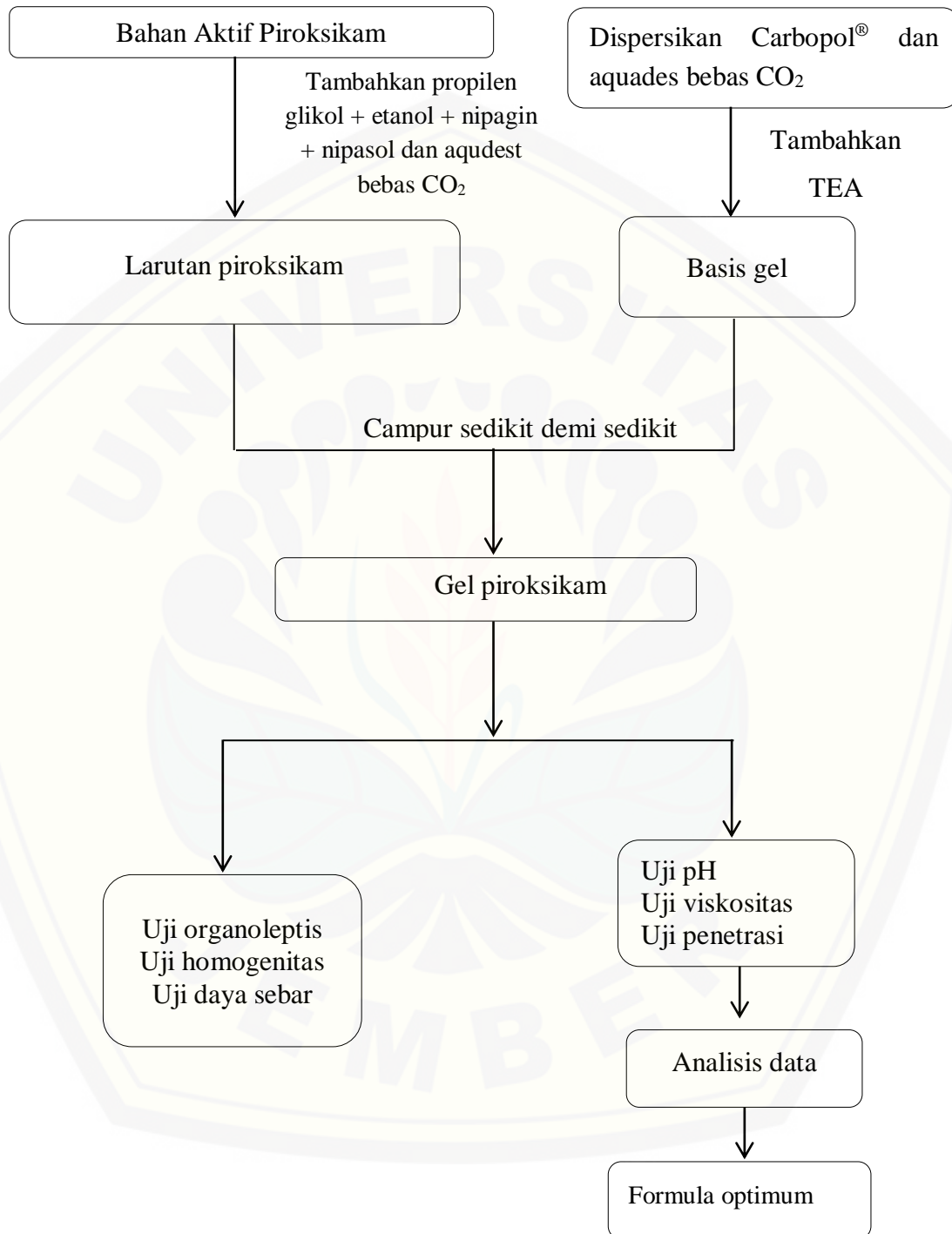
3.2 Alat dan Bahan Penelitian

3.2.1. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain neraca analitik (Centarus Scale), mortir, stamper, alat-alat gelas, pH meter (Elmetron), spektrofotometer (Genesys 10S UV-Vis), alat uji disolusi tipe dayung (Pharmeq), alat uji viskositas (*Viscotester Rion VT 04*), alat uji daya sebar (Ekstensometer), *ultrasonic cleaner (Elmasonic E 30)* dan *Software Design Expert trial version*.

3.2.2. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain Piroksikam (PT. First Medipharma), *Carbopol*[®] 940 (PT. Lawsim Zecha), Propilen glikol (PT. Brataco Chemika), Etanol 96% (PT. Bratachem), Trietanolamin (PT. Tristarchem), Kalium Klorida (KCl) (PT. Brataco Chemika), Kalium Fosfat Dibasik (KH_2PO_4) (PT. Brataco Chemika), Natrium Fosfat Dibasik (Na_2HPO_4) (PT. Brataco Chemika), Natrium Klorida (PT. Brataco Chemika), Nipagin (PT. Brataco Chemika), Nipasol (PT. Brataco Chemika), dan Aquadestilata.



Gambar 3.1 Skema Langkah Kerja Penelitian

3.3. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi bagian Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Jember, pada bulan November 2017 – Februari 2018

3.4. Prosedur Penelitian

3.4.1. Rancangan formula gel piroksikam

Formula pada penelitian ini akan dibuat sebanyak 3 formula sesuai dengan metode *Simplex Lattice Design* dengan komposisi konsentrasi dari propilen glikol dan etanol yang digunakan sebagai peningkat penetrasi dalam gel piroksikam. Pada penelitian ini yang digunakan sebagai variabel bebas (faktor) yakni konsentrasi dari propilen glikol dan etanol, sedangkan variabel tergantung dari penelitian ini yakni nilai pH, viskositas dan nilai fluks dari penetrasi. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Qisti, 2016) adanya propilen glikol dan etanol sebagai campuran peningkat laju penetrasi dari gel ibuprofen memberikan hasil fluks penetrasi yang lebih baik dibanding penggunaan agen peningkat penetrasi tunggal. Konsentrasi propilen glikol yang digunakan adalah 30% sedangkan etanol 30% (Qisti, 2016). Kadar piroksikam yang biasa digunakan dipasaran 0,5-1% dalam 100 gram gel, contoh sediaan gel piroksikam di pasaran yakni Feldene gel (piroxicam) dengan kadar pemberian dosis 1 gram gel dioleskan pada tempat yang sakit 3-4 x sehari.

Tabel 3.1 Rancangan formula *Simplex Lattice Design*

Formula	Percobaan		
	1	2	3
Propilen glikol	1	0,5	0
Etanol	0	0,5	1

Tabel 3.2 Jumlah konsentrasi berdasarkan *Simplex Lattice Design*

Formulasi	Percobaan		
	1	2	3
Propilen glikol	30	15	0
Etanol	0	15	30

Tabel 3.3 Rancangan Formula Gel Piroksikam

Bahan	Fungsi	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
Piroksikam	Bahan aktif	1	1	1
<i>Carbopol</i> [®]	<i>Gelling agent</i>	1,5	1,5	1,5
Propilen Glikol	<i>Co-solvent and enhancer</i>	30	15	0
Etanol	<i>Co-solvent and enhancer</i>	0	15	30
Trietanolamin (TEA)	<i>Alkalizing agent</i>	1,5	1,5	1,5
Nipagin	Pengawet	0,2	0,2	0,2
Nipasol	Pengawet	0,05	0,05	0,05
Aquadestilata bebas CO ₂	Pelarut	<i>Ad.</i> 100	<i>Ad.</i> 100	<i>Ad.</i> 100

3.4.2. Pembuatan gel piroksikam

1. Pembuatan Basis Gel

Dispersikan basis *Carbopol*[®] kedalam aquadest bebas CO₂ dengan jumlah 10x jumlah *Carbopol*[®] kemudian tambahkan TEA

2. Pembuatan Larutan Piroksikam

Timbang semua bahan campuran seperti piroksikam, propilen glikol, etanol 96%, nipagin dan nipasol selanjutnya di campur dan diaduk hingga homogen dan ditambahkan sisa aquadestilata bebas CO₂

3. Pencampuran Larutan Piroksikam ke dalam basis gel

Larutan piroksikam dimasukkan sedikit demi sedikit kedalam basis *Carbopol*[®], aduk hingga homogen.

3.4.3. Evaluasi sediaan gel piroksikam

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

a. Pengamatan organoleptis

Uji ini dilakukan dengan caramengamatisediaan gel secara visual meliputi bentuk, warna dan bau.

b. Pengujian pH

Uji pH dilakukan dengan alat pH meter digital. Timbang 1 gram gel dilarutkan dalam 10 ml aquadest bebas CO₂. Pengukuran pH sebanyak tiga replikasi dan hitung nilai rata-ratanya. (George & Mathews, 2014). Rentang pH kulit 4,5 – 6,8 (Faroza, 2007)

c. Pengujian Viskositas

Timbang 50gram gel piroksikam masukkan ke dalam beaker glass. Uji dengan alat viskotester, alat dihidupkan dengan menekan tombol *power switch* dan spindel yang telah dicelupkan dalam sediaan akan berputar, jarum indikator viskositas bergerak ke kanan. Viskositas yang diinginkan sebesar 50-300 dPa.s.

d. Pengujian Daya Sebar

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

1. Penetapan Kadar Sediaan Gel

a. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Piroksikam

Timbang $\pm 25,0$ mg piroksikam, dimasukkan labu ukur 100 mL, setelah itu tambahkan larutan metanol dan HCl dengan perbandingan (5 : 1)(Kemenkes RI, 2014), aduk hingga homogen kemudian ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ hingga tanda batas. Pipet 1 mL, masukkan ke dalam labu ukur 25 mL dan ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ hingga tanda batas hingga didapatkan konsentrasi 10 ppm. Pada rentang panjang gelombang 200 - 400 nm menggunakan spektrofotometri UV-Vis amati serapan dari piroksikam dengan konsentrasi 10ppm. Selanjutnya ditentukan panjang gelombang maksimumnya. Panjang gelombang maksimum piroksikam yang diinginkan sesuai dengan literatur adalah 353 nm (Aryani & Santosa, 2004).

b. Pembuatan Kurva Baku Piroksikam

Dibuat dua larutan baku induk piroksikam dengan menimbang ± 10 mg dan ± 20 mg. untuk mendapatkan 100 ppm pada penimbangan 10 mg dan mendapatkan konsentrasi 200 ppm untuk penimbangan 20 mg selanjutnya ditambahkan metanol dan HCl dengan perbandingan 5 : 1 lalu aduk hingga homogen, kemudian ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ hingga tanda batas pada labu ukur 100 mL. Dari kedua larutan induk tersebut dilakukan pengenceran hingga didapat satu seri larutan baku dengan konsentrasi 4 ppm, 6 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 16 ppm. Masing-masing larutan baku kemudian ditentukan absorbansinya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan, kemudian dibuat kurva baku dari hasil pengukuran tersebut.

c. Pemeriksaan Pengaruh Basis terhadap Serapan Piroksikam dalam Gel

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

d. Pengujian Homogenitas Piroksikam dalam Sediaan Gel

Gel ditimbang hingga mengandung 10 ppm piroksikam, selanjutnya ditambahkan metanol dan HCl dengan perbandingan 5 : 1 lalu dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ hingga tanda batas pada labu ukur 100 mL. Diamati absorbansinya spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang yang telah ditentukan, replikasi dilakukan sebanyak 3 kali, kemudian dihitung % *Recovery* dan koefisien variasi (*CV*). % *Recovery* yang diharapkan sebesar 90% - 110% (USP, 2009).

3.4.4. Uji lajupenetrasi dari gel piroksikam

a. Preparasi membran kulit tikus

Kulit yang diambil pada tikus yakni bagian dari abdomen dengan berat sekitar 130-150 gram. Ukuran dari kulit tikus yang akan di uji kurang lebih 3 cm sesuai dengan diameter sel difusinya (Lakhsmi *et al.*, 2011).

b. Preparasi alat uji penetrasi

Alat yang dilakukan untuk pengujian penetrasi yakni disolusi tipe *paddle over disc* yang dilengkapi dengan sel difusi. Larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ sebanyak 500 mL dimasukkan kedalam *chamber* disolusi dan diatur suhunya sekitar $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

c. Preparasi sel difusi

Ratakan bagian cakram yang telah diisi dengan sediaan gel. Kulit dari tikus yang telah dipotong tadi diletakkan pada bagian tengah cakram pada bagian stratum korneumnya agar berkontak langsung dengan sediaan gel yang dibuat, dan bagian

bawah dari kulit yakni epidermis berkontak langsung dengan larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$. Kulit tikus di ikat dengan karet hitam sel difusi, satukan cakram bagian atas dan bagian bawah dengan baut hingga rapat.

d. Uji penetrasi

Cakram dimasukkan ke dalam alat uji disolusi. Menurut USP, *paddle* dipasang hingga jarak ujung *paddle* dengan bagian atas cakram yakni 25 ± 2 mm. Kecepatan putar *paddle* diatur 50 rpm. *Running* alat diatur sampai 8 jam pada uji penetrasi ini akan bekerja selama 8 jam tekan tombol *start* ketika suhu sudah mencapai $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Sampel diambil dari *chamber* sebanyak 5,0 mL pada menit ke- 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 dan 480. Setiap kali selesai *sampling*, 5,0 mL larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ yang baru ditambahkan. Setelah itu sampel diukur serapannya dengan menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis. Nilai serapan yang didapat kemudian dimasukkan ke persamaan regresi kurva baku sehingga didapatkan kadar piroksikam dalam sampel dan dibuat profil pelepasan piroksikam dari sediaan gel antara jumlah kumulatif piroksikam yang terlepas tiap waktu tertentu.

3.5. Analisis Data

a) Analisis Laju Penetrasi Gel Piroksikam

Pada analisis laju penetrasi ini, gel piroksikam di tentukan dalam metode spektrofotometri. Serapan diamati pada panjang gelombang maksimum diamati. Konsentrasi yang tertransport dihitung dalam persamaan $J = Q/A \times t$.

Dimana :

Q : jumlah piroksikam tertransport

A : luas area (cm^2).

t : waktu

Keadaan *steady state* yakni keadaan bahan aktif obat terpenetrasi dengan waktu tertentu secara kontinu, jika jumlah obat melewati membran pada kecepatan yang

konstan pada waktu tertentu maka keadaan tersebut adalah keadaan *steady state*. (Qisti, 2016).

b) Analisis data dan optimasi

Hasil dari masing-masing respon gel piroksikam yang diuji digunakan untuk melengkapi persamaan analisis *Simplex Lattice Design* $Y = B_a(A) + B_b(B) + B_{ab}(A)(B)$ sehingga akan didapatkan persamaan umum hubungan antara faktor dan respon (pH, viskositas dan fluks penetrasi). Nilai B_a , B_b , dan B_{ab} dari persamaan tersebut dapat diketahui efek faktor terhadap respon serta kombinasi faktor terhadap respon. Metode ini akan menghasilkan persamaan untuk masing-masing parameter dan *contour plot* dengan software *Design Expert trial version 10.0.0*. Formula optimum didapat dari *contour plot* respon. Formula optimum adalah formula dengan memasukkan semua respon diantaranya respon pH in range 4,5-6,8, viskositas in range 50-300 dPas dan fluks penetrasi yang maksimum.

BAB 5. PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Penambahan kombinasi dari propilen glikol dan etanol sebagai peningkat penetrasi dapat mempengaruhi viskositas serta pH sediaan gel piroksikam. Hasil menunjukkan urutan viskositas dan pH dari yang tertinggi hingga hasil terkecil. Hasil dari viskositas $F1 > F2 > F3$, hasil urutan dari pH $F2 > F3 > F1$
2. Kombinasi dari propilen glikol dan etanol mempengaruhi laju penetrasi. Penggunaan kombinasi agen penetrasi dapat memberikan laju penetrasi lebih tinggi dibandingkan dengan penggunaan agen peningkat penetrasi tunggal. Urutan laju penetrasi dengan laju tertinggi yakni $F2 > F1 > F3$ dengan hasil nilai fluks $1,858 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$, $1,551 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$, $0,974 \mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$
3. Hasil dari penelitian didapatkan hasil optimum dari kombinasi propilen glikol dan etanol yang dapat meningkatkan laju penetrasi piroksikam yang baik menurut metode *Simplex Lattice Design Experiment* versi 10.0.1 antara lain propilen glikol 18,750% dan etanol 11,250% dengan prediksi respon pH 6,005, viskositas 278,260 dPa.s dan fluks $1,890 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ dengan desirability 1,000.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian ini dapat disarankan :

1. Perlu dilakukan pengujian iritasi pada gel piroksikam.
2. Perlu dilakukan uji stabilitas pada gel piroksikam untuk lama penyimpanan dan suhu penyimpanan.

DAFTAR PUSTAKA

- Anggaeni, Y., E. Hendradi, T. Purwanti. 2012. Diklofenak dalam Sistem Niosom dengan Basis Gel Carbomer 940. *Pharm. Sci.* Vol. 1 (1).
- Ansel, H. C., Allen, L. V. & Popovich, N. G. 2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems Ninth Edition*. Philadelphia: Lippincot Williams dan Wilkins.
- AOAC International. 2011. *Standard Method Performance Requirement (SMPR). Draft Document*. Ver. 13.
- Aryani, N. L. D. & Santosa, H. 2004. Pengaruh Sifat Fisikokimia Piroksikam: Kelarutan dalam Dapar Fosfat dan Log P Oktanol-Dapar Fosfat. *Artocarpus*. Vol. 4 (2): 82 - 88.
- Asmara A., S. F. Daili, T. Noegrohowati, I. Zubaedah. 2012. Vehikulum dalam Dermatoterapi Topikal. *Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin : FK Universitas Indonesia*. Vol. 39 (1) : 25-35
- Bolton, S., C. Bond. 1997. *Pharmaceutical Statistic Pratical and Clinical Application*, 3 ed. Marcel Dekker inc, New York.
- Brogden, R. N., Heel , R. C., Speight, T. M. & Avery, G. S. 1984. Piroxicam : A Reappraisal of its Pharmacology and Therapeutic Efficacy. *Drugs*. Vol. 28: 292 - 323.
- Dahlan M. Sopiudin. 2013. *Statistika untuk Kedokteran dan Kesehatan Edisi 5*. Jakarta : Salemba Medika
- Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI. 2007. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: Bagian Farmakologi FK UI.
- Depkes RI, 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Faroza, R. 2007. Pengaruh Etanol Terhadap Karakteristik Fisikokimia Sediaan dan Peningkat Penetrasi Piroksikam dalam Basis Gel Carbomer EDT 2020. *Skripsi : Universitas Airlangga*
- Finnin, B. C. & Morgan, T. M., 1999. Transdermal Agen peningkat penetrasi : Application, Limitation and Potential. *J. Pharm Sci.* Vol.88(10): 955-958.

- George, E., M. M. Mathews. 2014. Formulation and Evaluation of Topical Gel Containing Hair Growth Promoters for the Treatment of Androgenic Alopecia. *Bul. Pharm. Res.* Vol. 4 (1) : 1-8
- Gupta P., S. Garg. 2002. Semisolid Dosage Forms for Dermatological Application. *Pharm. Edu. Res.* pp 144-162.
- Hapsari, M., T. Purwanti, N. Rosita. 2012. Penetrasi Natrium Diklofenak Sistem Niosom Span 20 – Kolesterol dalam Basis Gel HPMC 4000. *Pharm. Sci.* Vol. 1 (2).
- Ibrahim, Slamet. 2007. *Makalah Pengembangan dan Validasi Metode Analisis*. Bandung: Sekolah Farmasi ITB
- Kalangi S. J. R. 2013. Histofisiologi Kulit. *Jurnal Biomedik.* Vol. 5 (3) : 12-20
- Kanikkannan N., K. Kandimalla, S.S. Lamba, M. Singh. 1999. Structure-activity Relationship of Chemical Agen peningkat penetrasis in Transdermal Drug Delivery. *Curr. Med. Chem.* Vol. 6 (7).
- Karande, P., S. Mitragotri. 2009. Enhancement of Transdermal Drug Delivery Via Synergistic Action of Chemicals. *Bio. et Bio. Act.* pp 2362-2373.
- Kaur, D., R. Singh. 2015. A Novel Approach: Transdermal Gel. *Int. J. Pharm.* Vol. 4 (10) : 41-50
- Kemenkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Kumesan, Y. A. N., P. V. Y. Yamlean, H. S. Supriati. 2013. Formulasi dan Aktivitas Gel Antijerawat Ekstrak Umbi Bakung (*Crinum Asiatum L*) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus* Secara *in vitro*. *Jurnal Ilmiah Farmasi.* Vol. 2 (2) : 2302-2493.
- 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.
- Lai, F., E. Pini, F. Corrias, J. Perricci, M. Manconi, A. M. Fadda, C. Sinio. 2014. Formulation Strategy and Evaluation of Nanocrystal Piroxicam Orally Disintegrating Tablets Manufacturing by Freeze-Drying. *Int. J. Pharm.* pp 27-33.

- Lakshmi, P.K., Kumar, M.K., Shidaran, A dan Bhaskaran, A. 2011. Formulation And Evaluation Of Ibuprofen Topical Gel: A Novel Approach For Penetration Enhancement. *Int. J. Applied Pharm*, Vol 3.Issue 3. pp 25-30.
- Lane, M. E. 2013. Skin Agen peningkat penetrasi. *Int. J. Pharm*. Vol. 447: 12-21
- Miller, A. M., A. Rosin, M. E. Levsky, M. M. Patel, T. J. D. Gregory, C. S. Crystal. 2006. Does the clinical use of ethanol-based hand sanitizer elevate blood alcohol levels? A prospective study. *Am. J. Emerg. Med*. Vol. 24: 815-817.
- Murakami, T., M. Yoshioka, R. Yumoto, Y. Higashi, S. Shigeki, Y. Ikuta, N. Yata. 1998. Topical Delivery of Keloid Therapeutic Drug, Tranilast, by Combined Use of Oleic Acid and Propylene Glycol as a Agen peningkat penetrasi: Evaluation by Skin Microdialysis in Rats. *J. Pharm. Pharm*. Vol. 50 : 49-54.
- Pathan, I. B. & Setty, C. M., 2009. Chemical Agen peningkat penetrasi for Transdermal Drug Delivery Systems. *J. Pharm. Res*. Vol. 8 (2) : 173-179.
- Priani, S. E, S. T. Darijanto, T. Suciati, M. I. Iwo. 2013. Formulasi Sediaan Emulgel Untuk Penghantaran Transdermal Ketoprofen. Institut Teknologi Bandung
- Qisti, B. W. K. 2016. Optimasi Propilen Glikol dan Etanol sebagai Peningkat Penetrasi Ibuprofen dalam Sediaan Gel dengan Metode Simplex Lattice Design. Skripsi. Jember : Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Rowe, R. C., Paul, J. S. & Marian, E. Q. 2006. Handbook of Pharmaceutical Excipients Fifth Edition USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Rowe, R. C., Paul, J. S. & Marian, E. Q. 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition. USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Shin, S. C, C. W. Cho, I. J. Oh. 2000. Enhanced Efficacy by Percutaneous Absorption of Piroxicam from the Poloxamer Gel in Rats. *Int. J. Pharm*. Vol. 135 : 213-218
- Sinko, P. J., 2011. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi V*. Jakarta: EGC Kedokteran.
- Subedi R. K., S. Y. Oh, M. K. Chun, H. K. Choi. 2010. Recent Advances in Transdermal Drug Delivery. *Arc. Pharm. Res*. Vol. 33 (3) : 339-351.

- Suhesti T. S., A. Fudholi. 2009. Optimasi Formula Sediaan Tablet Piroksikam Menggunakan Bahan Flowlac, Avicel dan Compritol secara Simplex Lattice Design. *Majalah Farmasi Indonesia*. Vol. 20 (3) : 156-162.
- Sweetman, S. C., Paul, S. B., Alison, B., Julie, M. M., Gail, C. N., dan Anne, V.P. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*, Thirty-sixth edition. London: Pharmaceutical Press.
- Trommer, H. & Neubert, R. H., 2006. Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. *Skin Pharmacology and Phydcology*, Vol. 19: 106 -121.
- USP XXXII . 2009. *USP 32: United States Pharmacopeia*. Rocville: United States Pharmacopeial Convention
- Vemula V. R., V. Lagishetty, S. Lingala. 2010. Solubility Enhancement Techniques. *Review Article*. Vol. 5 (1).
- Walters, K. A., 2002. *Dermatological and Transdermal Formulations*. Cardiff: Marcel Dekker, Inc.
- Wardiyah, S. 2015. Perbandingan Sifat Fisik Sediaan Krim, Gel, dan Salep yang Mengandung Etil P-Metoksinamat dari Ekstrak Rimpang Kencur (*Kaemferia Galanga Linn.*). Skripsi: Uin Syarif Hidayatullah Jakarta
- Watkinson R. M., R. H. Guy, J. Hadgraft, M. E. Lane. 2009. Optimisation of Cosolvent Concentration for Topical Drug Delivery – II: Influence of Propylene Glycol on Ibuprofen Permeation. *Skin. Pharm. Phy.* Vol. 22 : 225-230
- Williams, A. C., B. W. Barry. 2012. Agen peningkat penetrasi. *Advance Drug Delivery Review*. Vol. 64: 128-137
- Yanhendri, S. W. Yenny. 2012. Berbagai Bentuk Sediaan Topikal dalam Dermatologi. *CDK*. Vol. 39 (6).

LAMPIRAN

A. Hasil Pengujian pH Sediaan Gel Piroksikam

Hasil uji pH sediaan gel piroksikam

Replikasi	pH		
	F1	F2	F3
1	5,67	6,00	5,81
2	5,73	6,02	5,86
3	5,74	6,09	5,74
Rata-rata ± SD	5,71 ± 0,04	6,04 ± 0,05	5,80 ± 0,06
CV	0,66 %	0,078 %	1,04 %

Hasil uji statistika pH sediaan gel piroksikam

Tests of Normality							
	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
pH	formula 1	.337	3	.	.855	3	.253
	formula 2	.304	3	.	.907	3	.407
	formula 3	.211	3	.	.991	3	.817

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances			
pH			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.271	2	6	.772

ANOVA					
pH					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.167	2	.084	34.333	.001
Within Groups	.015	6	.002		
Total	.182	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
formula 1	formula 2	-.32333*	.04028	.000	-.4219	-.2248
	formula 3	-.09000	.04028	.067	-.1886	.0086
formula 2	formula 1	.32333*	.04028	.000	.2248	.4219
	formula 3	.23333*	.04028	.001	.1348	.3319
formula 3	formula 1	.09000	.04028	.067	-.0086	.1886
	formula 2	-.23333*	.04028	.001	-.3319	-.1348

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

A. Hasil uji viskositas sediaan gel piroksikam

Hasil uji viskositas sediaan gel piroksikam

Replikasi	Viskositas (dpa.s)		
	F1	F2	F3
1	286	275	265
2	285	277	268
3	284	276	267
Rata-rata \pm SD	285 \pm 1,00	276 \pm 1,00	266,67 \pm 1,53
CV	0,35 %	0,36 %	0,57 %

Hasil uji statistika viskositas sediaan gel piroksikam

Tests of Normality							
	Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statisti c	df	Sig.	Statisti c	Df	Sig.
Viskositas	formula 1	.175	3	.	1.000	3	1.000
	formula 2	.175	3	.	1.000	3	1.000
	formula 3	.253	3	.	.964	3	.637
a. Lilliefors Significance Correction							

Test of Homogeneity of Variances			
Viskositas			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.516	2	6	.621

ANOVA					
Viskositas					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	504.222	2	252.111	174.538	.000
Within Groups	8.667	6	1.444		
Total	512.889	8			

Multiple Comparisons						
Dependent Variable: Viskositas						
LSD						
(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula 2	9.000*	.981	.000	6.60	11.40
	formula 3	18.333*	.981	.000	15.93	20.73
formula 2	formula 1	-9.000*	.981	.000	-11.40	-6.60
	formula 3	9.333*	.981	.000	6.93	11.73
formula 3	formula 1	-18.333*	.981	.000	-20.73	-15.93
	formula 2	-9.333*	.981	.000	-11.73	-6.93

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

B. Hasil uji Daya Sebar sediaan gel piroksikam

Tabulasi hasil uji daya sebar sediaan gel piroksikam (F1)

Beban (g)	Daya Sebar (cm)		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
0	2,00	2,00	2,10
5	2,20	2,30	2,20
10	2,30	2,30	2,50
15	2,50	2,40	2,60
20	2,60	2,60	2,70
25	2,90	2,80	2,80

30	3,40	3,60	2,50
35	3,40	3,80	3,50
40	3,40	3,80	3,50
45	3,40	3,80	3,50

Tabulasi hasil uji daya sebar sediaan gel piroksikam (F2)

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

Tabulasi hasil uji daya sebar sediaan gel piroksikam (F3)

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

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

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,219	251	0,397	302	0,208	353	0,473
201	0,379	252	0,399	303	0,202	354	0,472
202	0,621	253	0,398	304	0,195	355	0,471
203	0,813	254	0,397	305	0,189	356	0,469
204	0,94	255	0,393	306	0,185	357	0,468
205	1,006	256	0,388	307	0,182	358	0,465
206	1,035	257	0,382	308	0,18	359	0,462
207	1,02	258	0,376	309	0,179	360	0,457
208	1,015	259	0,366	310	0,178	361	0,45
209	0,956	260	0,359	311	0,179	362	0,448
210	0,903	261	0,352	312	0,181	363	0,442
211	0,829	262	0,343	313	0,184	364	0,435
212	0,749	263	0,335	314	0,188	365	0,428
213	0,68	264	0,326	315	0,192	366	0,42
214	0,613	265	0,32	316	0,196	367	0,412
215	0,562	266	0,312	317	0,203	368	0,404
216	0,514	267	0,306	318	0,21	369	0,395
217	0,478	268	0,301	319	0,217	370	0,385
218	0,455	269	0,295	320	0,225	371	0,374
219	0,426	270	0,288	321	0,233	372	0,365
220	0,401	271	0,283	322	0,241	373	0,354
221	0,381	272	0,278	323	0,249	374	0,342
222	0,36	273	0,275	324	0,26	375	0,33
223	0,34	274	0,273	325	0,269	376	0,319
224	0,33	275	0,273	326	0,279	377	0,307
225	0,321	276	0,273	327	0,289	378	0,296
226	0,311	277	0,275	328	0,298	379	0,286

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

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

- Larutan induk 1

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

- Larutan induk 2

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

- Pengenceran larutan induk

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

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

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

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

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

Tabulasi serapan larutan baku piroksikam

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

- Hasil perhitungan kurva baku piroksikam

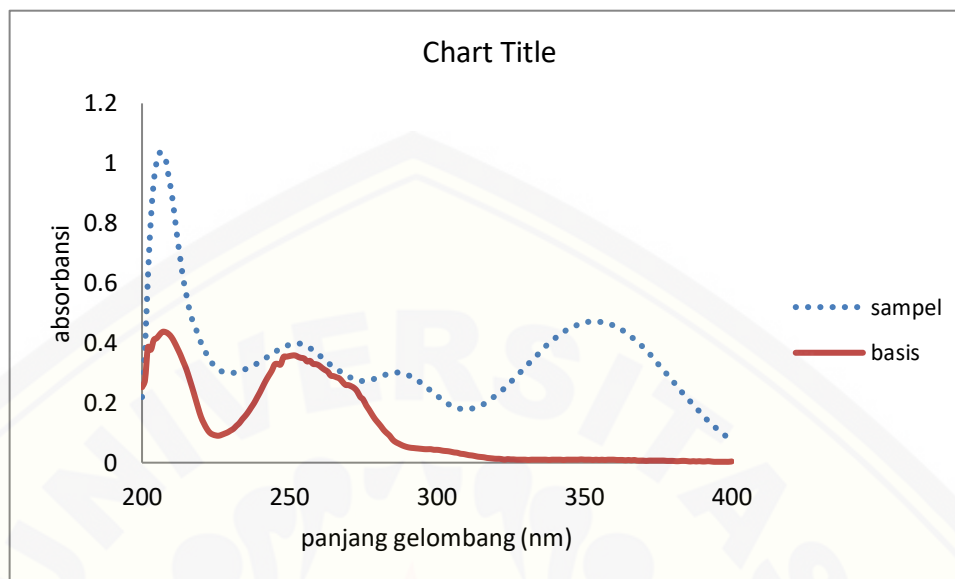
$$y = 0,0485x + 0,0167$$

$$r = 0,999$$

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

Λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	0,252	251	0,424	302	0,040	353	0,009
201	0,275	252	0,435	303	0,039	354	0,010
202	0,386	253	0,442	304	0,038	355	0,009
203	0,377	254	0,448	305	0,036	356	0,010
204	0,410	255	0,451	306	0,034	357	0,009
205	0,416	256	0,451	307	0,033	358	0,010
206	0,428	257	0,449	308	0,030	359	0,010
207	0,437	258	0,443	309	0,029	360	0,010
208	0,436	259	0,334	310	0,027	361	0,009
209	0,430	260	0,424	311	0,025	362	0,009
210	0,419	261	0,414	312	0,024	363	0,009
211	0,402	262	0,401	313	0,022	364	0,008
212	0,382	263	0,385	314	0,020	365	0,009
213	0,361	264	0,371	315	0,019	366	0,008
214	0,337	265	0,359	316	0,018	367	0,009
215	0,313	266	0,342	317	0,016	368	0,007
216	0,283	267	0,326	318	0,015	369	0,007
217	0,251	268	0,312	319	0,014	370	0,007
218	0,218	269	0,295	320	0,013	371	0,006
219	0,184	270	0,280	321	0,013	372	0,007
220	0,153	271	0,267	322	0,012	373	0,007
221	0,131	272	0,256	323	0,010	374	0,007
222	0,113	273	0,243	324	0,012	375	0,007
223	0,100	274	0,227	325	0,011	376	0,007
224	0,094	275	0,211	326	0,011	377	0,007
225	0,091	276	0,192	327	0,010	378	0,006
226	0,090	277	0,177	328	0,010	379	0,006

227	0,093	278	0,161	329	0,010	380	0,006
228	0,097	279	0,146	330	0,010	381	0,005
229	0,101	280	0,134	331	0,009	382	0,005
230	0,107	281	0,122	332	0,010	383	0,006
231	0,113	282	0,109	333	0,010	384	0,006
232	0,123	283	0,099	334	0,010	385	0,005
233	0,132	284	0,090	335	0,010	386	0,004
234	0,145	285	0,077	336	0,010	387	0,005
235	0,156	286	0,069	337	0,010	388	0,004
236	0,169	287	0,064	338	0,009	389	0,005
237	0,184	288	0,059	339	0,010	390	0,004
238	0,199	289	0,055	340	0,010	391	0,004
239	0,217	290	0,052	341	0,010	392	0,005
240	0,235	291	0,050	342	0,010	393	0,004
241	0,255	292	0,049	343	0,009	394	0,003
242	0,274	293	0,048	344	0,010	395	0,003
243	0,291	294	0,047	345	0,010	396	0,003
244	0,307	295	0,046	346	0,010	397	0,003
245	0,328	296	0,045	347	0,010	398	0,003
246	0,351	297	0,045	348	0,010	399	0,003
247	0,369	298	0,045	349	0,011	400	0,004
248	0,383	299	0,043	350	0,010		
249	0,396	300	0,043	351	0,010		
250	0,411	301	0,0042	352	0,010		



F. Tabulasi Pengujian Kadar Gel Piroksikam

1. Formula 1 (F1)

Penimbangan (mg)	Abs	Kadar Penelitian (ppm)	Kadar Teoritis (ppm)	%Recovery
25,300	0.47	9.346	10.120	92.356%
25,000	0.475	9.449	10.000	94.495%
25,000	0.468	9.305	10.000	93.052%
25,200	0.469	9.326	10.080	92.518%
25,100	0.472	9.388	10.040	93.502%
Rata-rata ± SD				93.184% ± 0.861%
CV				0.924%

2. Formula 2 (F2)

Penimbangan (mg)	Abs	Kadar Penelitian (ppm)	Kadar Teoritis (ppm)	%Recovery
25,000	0.494	9.841	10.000	98.412%
25,000	0.491	9.779	10.000	97.794%
25,000	0.492	9.800	10.000	98.000%
25,200	0.49	9.759	10.080	96.813%
25,100	0.49	9.759	10.040	97.199%
Rata-rata ± SD				97.644% ± 0.638%
CV				0.653%

3. Formula 3 (F3)

Penimbangan (mg)	Abs	Kadar Penelitian (ppm)	Kadar Teoritis (ppm)	%Recovery
25,000	0.461	9.161	10.000	91.608%
25,100	0.46	9.140	10.040	91.038%
25,200	0.463	9.202	10.080	91.290%
25,000	0.463	9.202	10.000	92.021%
25,000	0.46	9.140	10.000	91.402%
Rata-rata ± SD				91.472% ± 0.369%
CV				0.404%

- **Perhitungan Kadar Gel Piroksikam**

Penimbangan gel untuk mendapatkan konsentrasi 10 ppm

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

X = 2500 mg atau 2,5 g gel piroksikam

Pengujian kadar formula 3 Replikasi 1

Teoritis

Penimbangan gel piroksikam = 2,5 g

dalam 2,5 g gel mengandung piroksikam sebesar 25 mg

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

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

Pengujian dengan spektrofotometer UV-Vis didapat $y = 0,461$

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

konsentrasi (ppm) = 9,1608

Perhitungan %Recovery

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

$$\% \text{Recovery} = \frac{9,1608}{10} \times 100\% = 91,608\%$$

G. Tabulasi Hasil Pengujian Penetrasi Gel Piroksikam

- Tabulasi Hasil Kadar Piroksikam Tertransportasi pada Pengujian Penetrasi Gel Piroksikam Formula 1

a. Replikasi 1

t (menit)	t ^{1/2} (menit)	Abs	Abst- to	Kadar (ppm)	Koreksi Wurster (ppm)	Jumlah Piroksikam dalam 500 ml(μg)	Jumlah Piroksikam Per Satuan Luas(μg/cm ²)
0	0,000	0.010	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
15	3,873	0.028	0.018	0.027	0.000	13.402	1.897
30	5,477	0.034	0.024	0.151	0.000	75.392	10.671
45	6,708	0.049	0.039	0.460	0.002	230.784	32.666

60	7,746	0.079	0.069	1.078	0.006	542.361	76.767
90	9,487	0.080	0.070	1.099	0.017	558.062	78.990
120	10,954	0.102	0.092	1.553	0.028	790.361	111.870
180	13,416	0.145	0.135	2.439	0.044	1241.423	175.714
240	15,492	0.196	0.186	3.491	0.068	1779.392	251.860
300	17,321	0.261	0.251	4.831	0.103	2466.948	349.179
360	18,974	0.321	0.311	6.068	0.151	3109.660	440.150
420	20,494	0.382	0.372	7.326	0.212	3768.866	533.456
480	21,909	0.448	0.438	8.687	0.285	4485.907	634.948

b. Replikasi 2

t (menit)	$t^{1/2}$ (menit)	Abs	Abs $t_n - t_0$	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	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
15	3,873	0.025	0.017	0.006	0.000	3.093	0.438
30	5,477	0.039	0.031	0.295	0.000	147.454	20.871
45	6,708	0.042	0.034	0.357	0.003	179.856	25.457
60	7,746	0.058	0.050	0.687	0.007	346.588	49.057
90	9,487	0.082	0.074	1.181	0.013	597.443	84.564

120	10,954	0.100	0.092	1.553	0.025	788.918	111.666
180	13,416	0.141	0.133	2.398	0.041	1219.361	172.592
240	15,492	0.195	0.187	3.511	0.065	1788.052	253.086
300	17,321	0.250	0.242	4.645	0.100	2372.619	335.827
360	18,974	0.318	0.310	6.047	0.146	3096.876	438.341
420	20,494	0.379	0.371	7.305	0.207	3755.979	531.632
480	21,909	0.447	0.439	8.707	0.280	4493.536	636.028

c. Replikasi 3

t (menit)	$t^{1/2}$ (menit)	Abs	Abs t_n - t_0	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	0.011	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
15	3,873	0.028	0.017	0.006	0.000	3.093	0.438
30	5,477	0.039	0.028	0.233	0.000	116.526	16.493
45	6,708	0.058	0.047	0.625	0.002	313.567	44.383
60	7,746	0.062	0.051	0.707	0.009	357.928	50.662
90	9,487	0.081	0.070	1.099	0.016	557.340	78.888
120	10,954	0.104	0.093	1.573	0.027	799.948	113.227

180	13,416	0.141	0.130	2.336	0.042	1189.258	168.331
240	15,492	0.197	0.186	3.491	0.066	1778.258	251.700
300	17,321	0.249	0.238	4.563	0.101	2331.794	330.049
360	18,974	0.322	0.311	6.068	0.146	3107.186	439.800
420	20,494	0.378	0.367	7.223	0.207	3714.845	525.810
480	21,909	0.452	0.441	8.748	0.279	4513.845	638.902

Tabulasi Hasil Kadar Piroksikam Tertranspor pada Pengujian Penetrasi Gel Piroksikam Formula 2

a. Replikasi 1

t (menit)	$t^{1/2}$ (menit)	Abs	Abs t_n - t_0	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	0.083	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
15	3,873	0.123	0.040	0.480	0.000	240.206	33.999
30	5,477	0.135	0.052	0.728	0.005	366.320	51.850
45	6,708	0.148	0.065	0.996	0.012	503.979	71.335
60	7,746	0.157	0.074	1.181	0.022	601.742	85.172
90	9,487	0.180	0.097	1.656	0.034	844.763	119.570

120	10,954	0.210	0.127	2.274	0.050	1162.320	164.518
180	13,416	0.251	0.168	3.120	0.073	1596.371	225.955
240	15,492	0.322	0.239	4.584	0.104	2343.928	331.766
300	17,321	0.380	0.297	5.779	0.150	2964.784	419.644
360	18,974	0.472	0.389	7.676	0.208	3942.134	557.981
420	20,494	0.548	0.465	9.243	0.285	4764.021	674.313
480	21,909	0.618	0.535	10.687	0.377	5531.887	782.999

b. Replikasi 2

t (menit)	$t^{1/2}$ (menit)	Abs	Abs t_n - t_o	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	0.079	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
15	3,873	0.125	0.046	0.604	0.000	302.062	42.755
30	5,477	0.137	0.058	0.852	0.006	428.794	60.693
45	6,708	0.152	0.073	1.161	0.015	587.691	83.183
60	7,746	0.160	0.081	1.326	0.026	675.969	95.679
90	9,487	0.189	0.110	1.924	0.039	981.567	138.934
120	10,954	0.216	0.137	2.470	0.059	1264.381	178.964

180	13,416	0.258	0.179	3.346	0.083	1714.876	242.728
240	15,492	0.323	0.244	4.687	0.117	2401.711	339.945
300	17,321	0.377	0.298	5.800	0.164	2981.845	422.059
360	18,974	0.460	0.381	7.511	0.222	3866.515	547.277
420	20,494	0.551	0.472	9.388	0.297	4842.216	685.381
480	21,909	0.621	0.542	10.831	0.391	5610.804	794.169

c. Replikasi 3

t (menit)	$t^{1/2}$ (menit)	Abs	Abs tn-to	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	0.088	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
15	3,873	0.126	0.038	0.439	0.000	219.588	31.081
30	5,477	0.141	0.053	0.748	0.004	376.423	53.280
45	6,708	0.157	0.069	1.078	0.012	545.113	77.157
60	7,746	0.161	0.073	1.161	0.023	591.742	83.757
90	9,487	0.183	0.095	1.614	0.034	824.351	116.681
120	10,954	0.211	0.123	2.192	0.050	1121.082	158.681
180	13,416	0.269	0.181	3.388	0.072	1729.979	244.866

240	15,492	0.321	0.233	4.460	0.106	2283.000	323.142
300	17,321	0.395	0.307	5.986	0.151	3068.186	434.280
360	18,974	0.477	0.389	7.676	0.211	3943.474	558.170
420	20,494	0.555	0.467	9.285	0.287	4785.979	677.421
480	21,909	0.617	0.529	10.563	0.380	5471.577	774.462

- Tabulasi Hasil Kadar Piroksikam Tertransportasi pada Pengujian Penetrasi Gel Piroksikam Formula 3

a. Replikasi 1

t (menit)	$t^{1/2}$ (menit)	Abs	Abs t_n - t_0	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	0.016	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
15	3,873	0.037	0.021	0.089	0.000	44.330	6.275
30	5,477	0.045	0.029	0.254	0.001	127.247	18.011
45	6,708	0.053	0.037	0.419	0.003	210.990	29.864
60	7,746	0.062	0.046	0.604	0.008	305.866	43.293
90	9,487	0.079	0.063	0.955	0.014	484.144	68.527
120	10,954	0.097	0.081	1.326	0.023	674.485	95.468
180	13,416	0.102	0.086	1.429	0.036	732.660	103.703
240	15,492	0.130	0.114	2.006	0.051	1028.464	145.572

300	17,321	0.156	0.140	2.542	0.071	1306.536	184.931
360	18,974	0.204	0.188	3.532	0.096	1814.093	256.772
420	20,494	0.251	0.235	4.501	0.132	2316.289	327.854
480	21,909	0.295	0.279	5.408	0.177	2792.402	395.244

b. Replikasi 2

t (menit)	$t^{1/2}$ (menit)	Abs	Abs tn- to	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	0.010	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
15	3,873	0.027	0.017	0.006	0.000	3.093	0.438
30	5,477	0.039	0.029	0.254	0.000	126.835	17.953
45	6,708	0.040	0.030	0.274	0.003	138.412	19.591
60	7,746	0.049	0.039	0.460	0.005	232.567	32.918
90	9,487	0.052	0.042	0.522	0.010	265.794	37.621
120	10,954	0.065	0.055	0.790	0.015	402.423	56.960
180	13,416	0.099	0.089	1.491	0.023	756.887	107.132
240	15,492	0.121	0.111	1.944	0.038	991.144	140.289
300	17,321	0.155	0.145	2.645	0.057	1351.381	191.278
360	18,974	0.200	0.190	3.573	0.084	1828.526	258.815
420	20,494	0.241	0.231	4.419	0.120	2269.072	321.171
480	21,909	0.289	0.279	5.408	0.164	2786.010	394.340



c. Replikasi 3

t (menit)	$t^{1/2}$ (menit)	Abs	Abs t_n - t_0	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	0.010	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
15	3,873	0.027	0.017	0.006	0.000	3.093	0.438
30	5,477	0.039	0.029	0.254	0.000	126.835	17.953
45	6,708	0.040	0.030	0.274	0.003	138.412	19.591
60	7,746	0.049	0.039	0.460	0.005	232.567	32.918
90	9,487	0.052	0.042	0.522	0.010	265.794	37.621
120	10,954	0.065	0.055	0.790	0.015	402.423	56.960
180	13,416	0.099	0.089	1.491	0.023	756.887	107.132
240	15,492	0.121	0.111	1.944	0.038	991.144	140.289
300	17,321	0.155	0.145	2.645	0.057	1351.381	191.278
360	18,974	0.200	0.190	3.573	0.084	1828.526	258.815
420	20,494	0.241	0.231	4.419	0.120	2269.072	321.171
480	21,909	0.289	0.279	5.408	0.164	2786.010	394.340

Contoh perhitungan Massa Piroksikam Tertransportasi Melalui Membran Menggunakan Alat *Dissolution Tester*

Pengambilan sampel F3 R3 pada menit ke-30, diketahui :

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

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

$$\text{Serapan menit ke-30} = 0,039$$

$$\begin{aligned} \text{Serapan } t_{30}-t_0 &= 0,039 - 0,010 \\ &= 0,029 \end{aligned}$$

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

$$0,029 = 0,0485x + 0,0167$$

Kadar Piroksikam $x = 0,254 \text{ ppm}$

$$x = 0,254 \mu\text{g/mL}$$

Koreksi wuster $= \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times C_{t0-t15}$

$$= \frac{5 \text{ ml}}{500 \text{ ml}} \times (0,000 + 0,006) \mu\text{g/mL}$$

$$= 0,00006 \mu\text{g/mL}$$

$$= 0,000 \mu\text{g/mL}$$

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

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

$$= (0,254 + 0,000) \mu\text{g/ml} \times 500 \text{ mL}$$

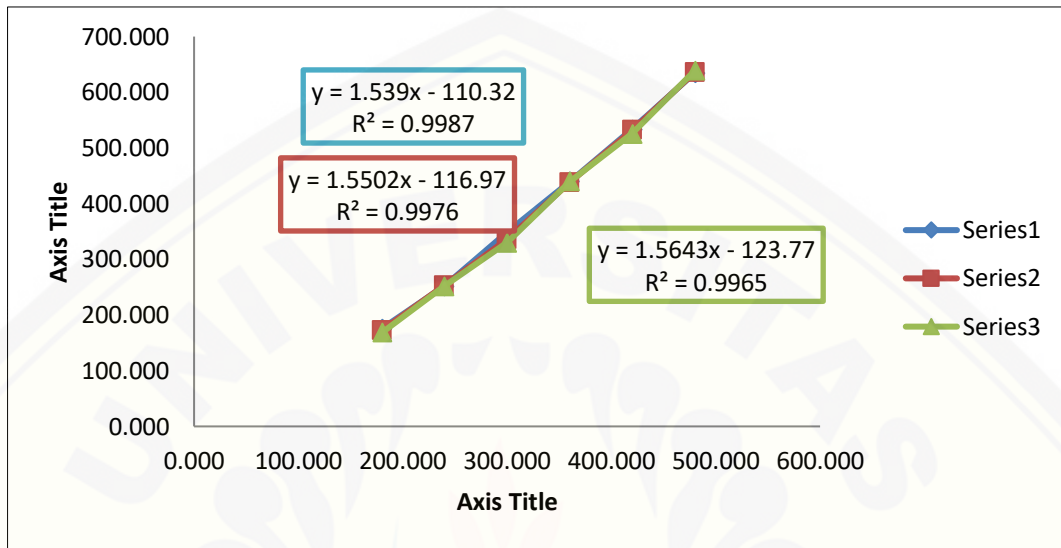
$$= 127 \mu\text{g}$$

Jumlah piroksikam per satuan luas $= \frac{127 \mu\text{g}}{7,065 \text{ cm}^2}$

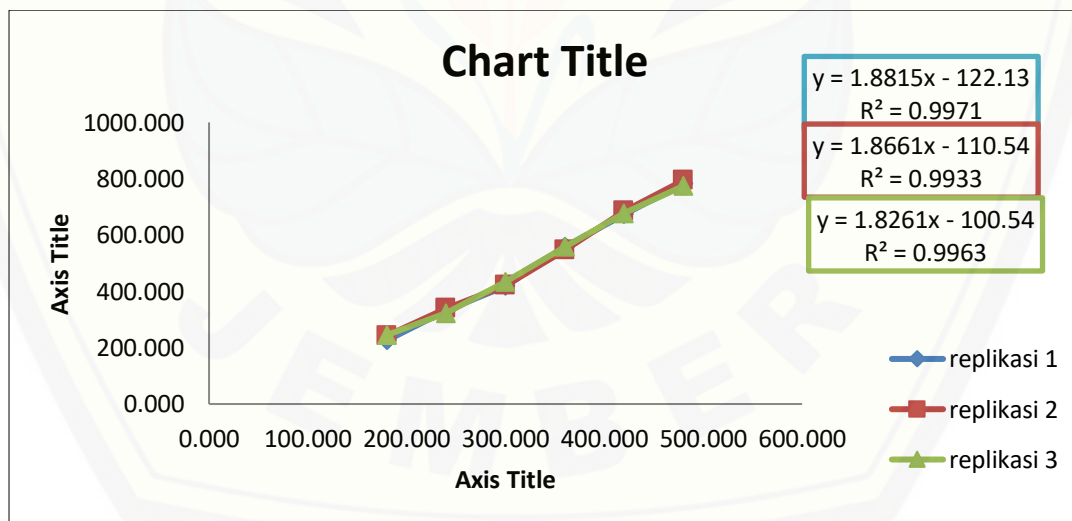
$$= 17,80 \mu\text{g} / \text{cm}^2$$

H. Grafik Penentuan Nilai Fluks Penetrasi Sediaan Gel

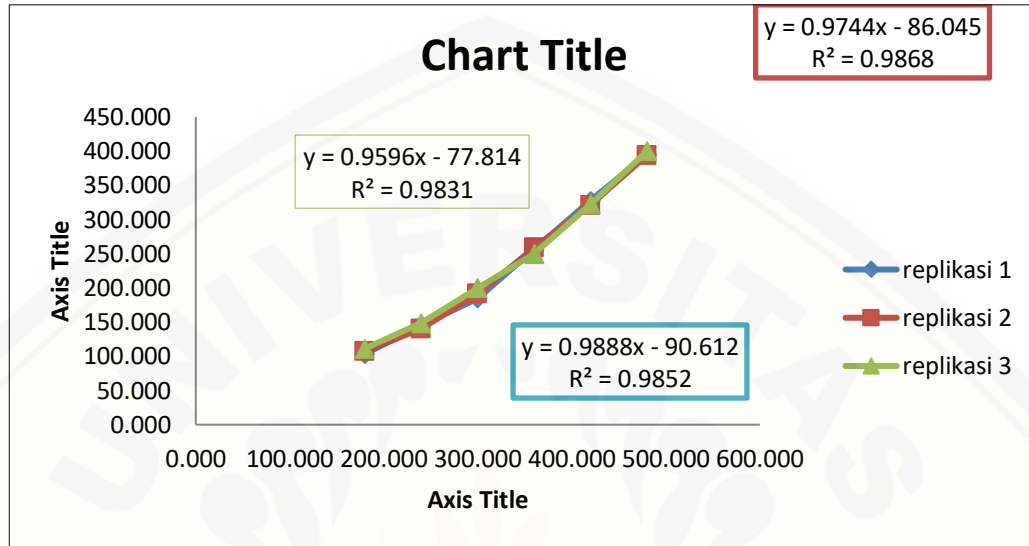
a) Grafik Fluks Pelepasan Sediaan Gel Formula 1



b) Grafik Fluks Pelepasan Sediaan Gel Formula



c) Grafik Fluks Pelepasan Sediaan Gel Formula 3



I. Hasil Optimasi dengan *Design Expert trial* versi 10.0.0

Respon pH

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 Prob > F	
Block	0.053	3	0.018			
Model	0.12	2	0.061	29.72	0.0105	significant
^L Linear Mixture	0.012	1	0.012	5.90	0.0934	
AB	0.11	1	0.11	53.54	0.0053	
Residual	6.175E-003	3	2.058E-003			
Cor Total	0.18	8				

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

The Model F-value of 29.72 implies the model is significant. There is only a 1.05% 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.	0.045	R-Squared	0.9520
Mean	5.85	Adj R-Squared	0.9199
C.V. %	0.78	Pred R-Squared	N/A
PRESS	N/A	Adeq Precision	10.596
-2 Log Likelihood	-40.02	BIC	-29.03
		AICc	-10.02 Case(s) with leverage of 1.0000: Pred R-Squared and PRESS statistic not defined

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 10.596 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Block 1	-9.375E-003	3				
Block 2	0.051					
Block 3	-6.875E-003					
Block 4	-0.034					
A-Propilen	5.70	1	0.030	5.61	5.80	1.62
B-Etanol	5.79	1	0.030	5.70	5.89	1.62
AB	1.15	1	0.16	0.65	1.65	2.25

Final Equation in Terms of L Pseudo Components:		
pH	=	
+5.70	*	A
+5.79	*	B
+1.15	*	AB

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:		
pH	=	
+5.70188	*	Propilen
+5.79188	*	Etanol
+1.15000	*	Propilen * Etanol

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:		
pH	=	
+0.19006	*	Propilen
+0.19306	*	Etanol
+1.27778E-003	*	Propilen * Etanol

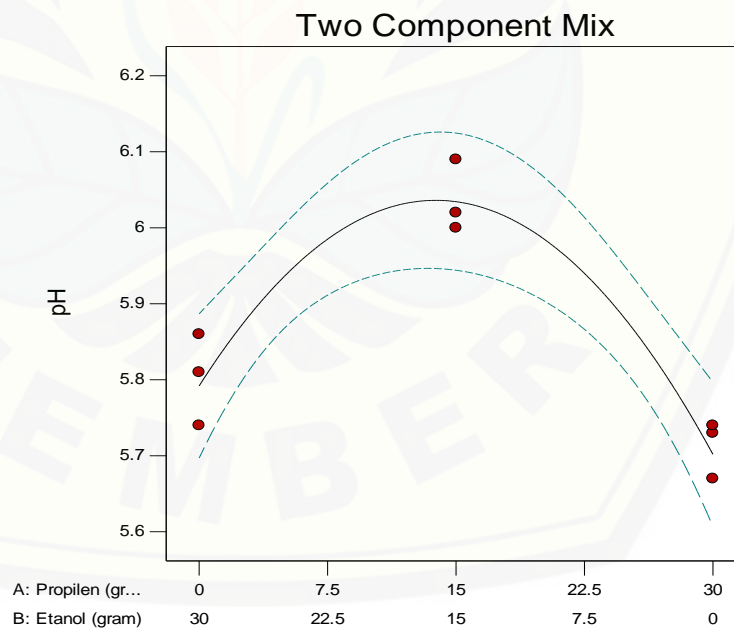
The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients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

units of each factor and the intercepts not at the center of the design space. Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

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

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

Design-Expert® Software
Component Coding: Actual
pH
● Design Points
--- 95% CI Bands
X1 = A: Propilen
X2 = B: Etanol



Respon Viskositas

ANOVA for Quadratic Mixture model						
*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***						
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]						
	Sum of		Mean	F	p-value	
Source	Squares	df	Square	Value	Prob > F	
Block	1.72	3	0.57			
Model	504.50	2	252.25	113.51	0.0015	significant
¹ Linear Mixture	504.17	1	504.17	226.88	0.0006	
AB	0.33	1	0.33	0.15	0.7244	
Residual	6.67	3	2.22			
Cor Total	512.89	8				

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

The Model F-value of 113.51 implies the model is significant. There is only a 0.15% 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 are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	1.49	R-Squared	0.9870
Mean	275.89	Adj R-Squared	0.9783
C.V. %	0.54	Pred R-Squared	N/A
PRESS	N/A	Adeq Precision	15.610
-2 Log Likelihood	22.84	BIC	33.83
		AICc	52.84 Case(s) with leverage of 1.0000: Pred R-Squared and PRESS statistic not defined

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 15.610 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

	Coefficient		Standard	95% CI	95% CI	
Component	Estimate	df	Error	Low	High	VIF
Block 1	0.33	3				
Block 2	0.67					
Block 3	0.000					
Block 4	-1.00					
A-Propilen	284.67	1	0.98	281.55	287.79	1.62
B-Etanol	266.33	1	0.98	263.21	269.45	1.62
AB	2.00	1	5.16	-14.43	18.43	2.25

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:	
viskositas	=
+284.67	* A
+266.33	* B
+2.00	* AB

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:	
viskositas	=
+284.66667	* Propilen
+266.33333	* Etanol
+2.00000	* Propilen * Etanol

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.

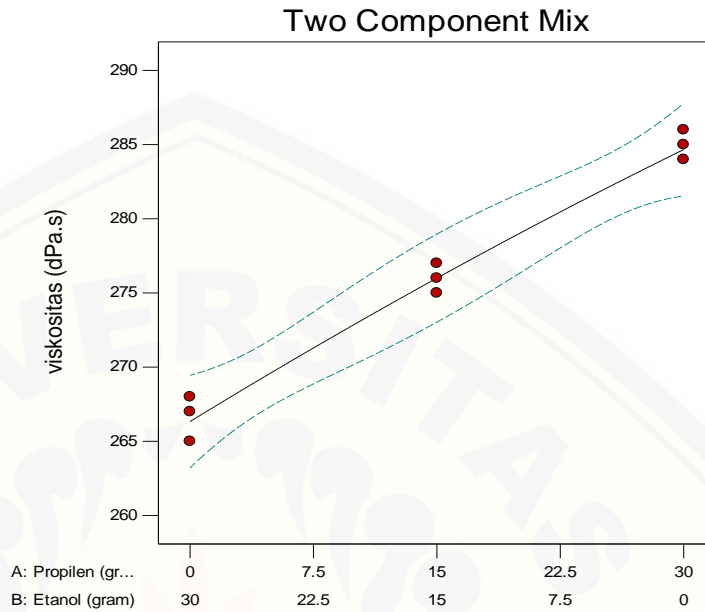
Final Equation in Terms of Actual Components:	
viskositas	=
+9.48889	* Propilen
+8.87778	* Etanol
+2.22222E-003	* Propilen * Etanol

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space. Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

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

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

Design-Expert® Software
 Component Coding: Actual
 viskositas (dPa.s)
 ● Design Points
 --- 95% CI Bands
 X1 = A: Propilen
 X2 = B: Etanol



Respon Flux

ANOVA for Quadratic Mixture model						
*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***						
Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]						
Source	Sum of Squares	d f	Mean Square	F Value	p-value	
Block	0.26	3	0.085			
Model	0.95	2	0.48	1168.16	< 0.0001	significant
¹ Linear Mixture	0.50	1	0.50	1225.00	< 0.0001	
AB	0.45	1	0.45	1111.32	< 0.0001	
Residual	1.224E-003	3	4.081E-004			
Cor Total	1.21	8				

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

The Model F-value of 1168.16 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.	0.020	R-Squared	0.9987
Mean	1.46	Adj R-Squared	0.9979
C.V. %	1.38	Pred R-Squared	N/A
PRESS	N/A	Adeq Precision	55.415
-2 Log Likelihood	-54.58	BIC	-43.60
		AICc	-24.58 Case(s) with leverage of 1.0000: Pred R-Squared and PRESS statistic not defined

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 55.415 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

	Coefficient		Standard	95% CI	95% CI	
Component	Estimate	df	Error	Low	High	VIF
Block 1	-1.271E-003	3				
Block 2	-0.016					
Block 3	-9.687E-003					
Block 4	0.027					
A-Propilen	1.56	1	0.013	1.52	1.60	1.62
B-Etanol	0.98	1	0.013	0.94	1.02	1.62
AB	2.33	1	0.070	2.11	2.56	2.25

Final Equation in Terms of L_Pseudo Components:	
Fluks	=
+1.56	* A
+0.98	* B
+2.33	* AB

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	
Fluks	=
+1.55985	* Propilen
+0.98252	* Etanol
+2.33300	* Propilen * Etanol

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.

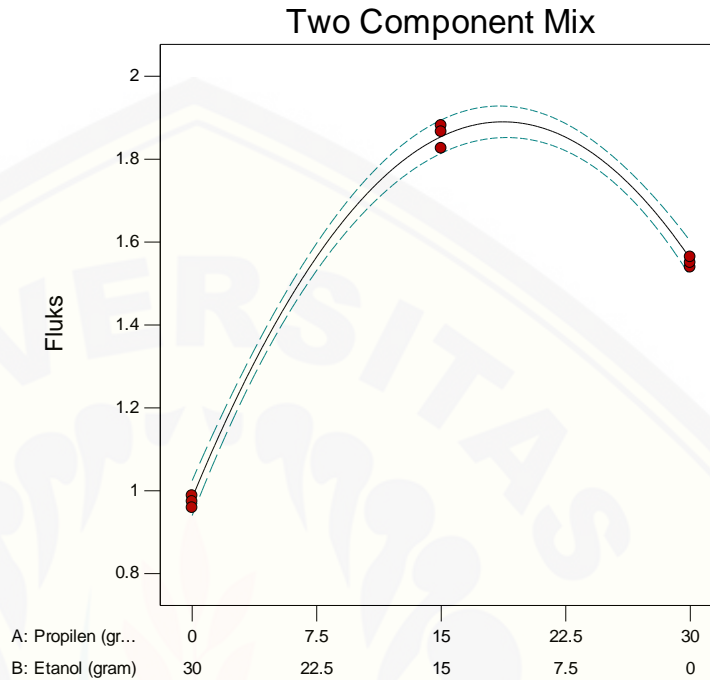
Final Equation in Terms of Actual Components:	
Fluks	=
+0.051995	* Propilen
+0.032751	* Etanol
+2.59222E-003	* Propilen * Etanol

equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space. Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

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

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

Design-Expert® Software
 Component Coding: Actual
 Fluks
 ● Design Points
 --- 95% CI Bands
 X1 = A: Propilen
 X2 = B: Etanol



Constraints						
		Lower	Upper	Lower	Upper	
Name	Goal	Limit	Limit	Weight	Weight	Importance
A:Propilen	is in range	0	30	1	1	3
B:Etanol	is in range	0	30	1	1	3
viskositas	is in range	50	300	1	1	3
pH	is in range	4.5	6.5	1	1	3
Fluks	maximize	0.8	1.89	1	1	3

		Lower	Upper	Lower	Upper	
Name	Goal	Limit	Limit	Weight	Weight	Importance
A:Propilen	is in range	0	30	1	1	3
B:Etanol	is in range	0	30	1	1	3
viskositas	is in range	200	300	1	1	3
pH	is in range	4.5	6.5	1	1	3
Fluks	maximize	0.959	1.918	1	1	5

Number	Propilen	Etanol	viskositas	pH	Fluks	Desirability	
1	<u>18.750</u>	<u>11.250</u>	<u>278.260</u>	<u>6.005</u>	<u>1.890</u>	<u>1.000</u>	<u>Selected</u>

➤ **1 Solutions found**

J. Verifikasi hasil simplex lattice desain

➤ pH

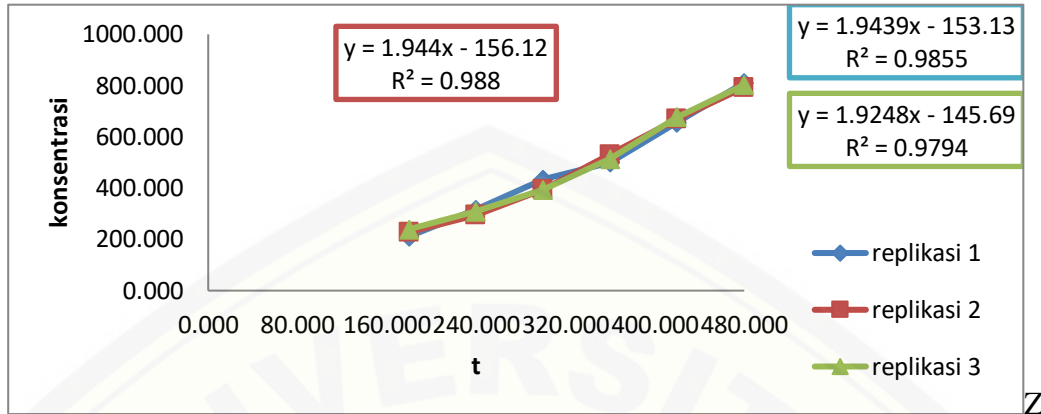
Replikasi	pH
1	5.96
2	5.98
3	6.00
Rata-rata ± SD	5,98 ± 0,02%

➤ viskositas

Replikasi	Viskositas
1	277
2	278
3	275
Rata-rata ± SD	276.67 ± 1,53 %

➤ fluks

Replikasi	Fluks
1	1.943
2	1.944
3	1.924
Rata-rata ± SD	1.937 ± 0.012 %



Hasil uji T-test pH

One-Sample Statistics				
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
formula	6	6.0083	.04491	.01833

One-Sample Test						
	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
formul a	327.727	5	.000	6.00833	5.9612	6.0555

Hasil uji T-test viskositas

One-Sample Statistics				
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
formula	6	276.3333	1.21106	.49441

One-Sample Test						
	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
formula	558.912	5	.000	276.33333	275.0624	277.6043

Hasil uji T-test fluks penetrasi

One-Sample Statistics				
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
formula	6	1.8973	.04756	.01942

One-Sample Test						
	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
formula	97.712	5	.000	1.89733	1.8474	1.9472

Sertifikat Analisis Piroksikam

精华制药集团南通有限公司检验报告

NANTONG JINGHUA PHARMACEUTICAL CO. LTD.
CERTIFICATE OF ANALYSIS

2-02# Crossroad Between 3 Haibin Road and 2 Tonghai Road, Yanhai Economic
Development Zone, Rudong, Nantong Jiangsu China, 226407
Tel: 86-513-85609405/85609406

吡罗昔康
PIROXICAM

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

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

Conclusion The product meets the requirements of USP 38

Analyst Chen Jia

Supervisor Gu Xiaolin

Chief of Laboratory Guo Maolin

Wang Ya Nan

QA Release Date 4/16
Yan Bin