



LAPORAN PENELITIAN
DIPA PNBP UNIVERSITAS AIRLANGGA
TAHUN ANGGARAN 2007

**UJI EFEKTIVITAS IN VITRO (PENETRASI) PIROKSIKAM DAN
KARAKTERISTIK FISIKOKIMIA SEDIAAN PIROKSIKAM 0,5%
DALAM BASIS GEL HPC DENGAN PENAMBAHAN
BERBAGAI MACAM ENHANCHER**

Peneliti:

Dra. Tutiek Purwanti, M.Si., Apt.
Dra. Esti Hendradi, M.Si., Ph.D., Apt.

**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Dibiayai oleh DIPA Penerimaan Negara Bukan Pajak
Universitas Airlangga Tahun Anggaran 2007
SK Rektor Universitas Airlangga Nomor 4960/J03/PG/2007
Tanggal 4 Juni 2007
Nomor Kontrak 678/J03.2/PG/2007
Tanggal 7 Juni 2007
Nomor Urut: 35

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

November, 2007



LAPORAN PENELITIAN
DIPA PNBFP UNIVERSITAS AIRLANGGA
TAHUN ANGGARAN 2007

**UJI EFEKTIVITAS IN VITRO (PENETRASI) PIROKSIKAM DAN
KARAKTERISTIK FISIKOKIMIA SEDIAAN PIROKSIKAM 0,5%
DALAM BASIS GEL HPC DENGAN PENAMBAHAN
BERBAGAI MACAM ENHANCHER**

Peneliti:

Dra. Tutiek Purwanti, M.Si., Apt.
Dra. Esti Hendradi, M.Si., Ph.D., Apt.

**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Dibiayai oleh DIPA Penerimaan Negara Bukan Pajak
Universitas Airlangga Tahun Anggaran 2007
SK Rektor Universitas Airlangga Nomor 4960/J03/PG/2007
Tanggal 4 Juni 2007
Nomor Kontrak 678/J03.2/PG/2007
Tanggal 7 Juni 2007
Nomor Urut: 35

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

November, 2007

IDENTITAS DAN PENGESAHAN
LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN

- | | | | | |
|-----------------------------------|---|--|----------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Judul Penelitian | : | UJI EFEKTIVITAS IN VITRO (PENETRASI) PIROKSIKAM DAN KARAKTERISTIK FISIKOKIMIA SEDIAAN PIROKSIKAM 0,5% DALAM BASIS GEL HPC DENGAN PENAMBAHAN BERBAGAI MACAM ENHANCHER | | |
| a. Macam Penelitian | : | <input type="checkbox"/> Fundamental | <input type="checkbox"/> Terapan | <input type="checkbox"/> Pengembangan |
| b. Katagori Penelitian | : | <input type="checkbox"/> I | <input type="checkbox"/> II | <input type="checkbox"/> III |
| 2. Kepala Proyek Penelitian | : | | | |
| a. Nama lengkap dan Gelar | : | Dra. Tutiek Purwanti, M.Si., Apt. | | |
| b. Jenis Kelamin | : | Perempuan | | |
| c. Pangkat/Golongan/NIP | : | Penata / IIIc / 131569385 | | |
| d. Jabatan Sekarang | : | Lektor | | |
| e. Fakultas/Puslit/Jurusan | : | Farmasi | | |
| f. Univ./Ins/Akademi | : | Universitas Airlangga | | |
| g. Bidang ilmu yang diteliti | : | Farmasi | | |
| 3. Jumlah Tim Peneliti | : | 2 (Dua) orang | | |
| 4. Lokasi Penelitian | : | Fakultas Farmasi Universitas Airlangga | | |
| 5. Kerjasama dengan Instansi Lain | : | | | |
| a. Nama Instansi | : | - | | |
| b. Alamat | : | - | | |
| 6. Jangka waktu penelitian | : | 5 (Lima) bulan | | |
| 7. Biaya yang diperlukan | : | Rp 7.500.000,- (Tujuh Juta Lima Ratus Ribu Rupiah) | | |

Surabaya,



Mengetahui/Mengesahkan

a.n. Rektor

Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat

Universitas Airlangga,

Prof. Dr. Bambang Sektiari Lukiswanto, DEA., drh.

NIP 131 837 004

KATA PENGANTAR

Assalaamu'alaikum Wr.Wb.,

Puji dan syukur ke hadirat Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang yang telah melimpahkan nikmat, taufik, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penyusun dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul **Uji Efektivitas in vitro (penetrasi) Piroksikam dan Karakteristik Fisikokimia Sediaan Piroksikam 0,5% dalam basis gel HPC dengan penambahan berbagai macam *enhancer***. Penelitian dengan fasilitas dana DIPA-PNBP tahun anggaran 2007 ini terselesaikan atas bantuan dan dorongan berbagai pihak. Uleh karena itu pada kesempatan ini penyusun menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

- Rektor Universitas Airlangga atas pemberian fasilitas dana penelitian ini.
- Ketua Lembaga Penelitian Dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Universitas Airlangga yang telah memberikan fasilitas selama melakukan penelitian.
- Dekan dan Ketua Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan fasilitas selama melakukan penelitian.
- Semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu yang telah membantu kelancaran pelaksanaan dan penyusunan laporan penelitian

Semoga Allah SWT berkenan melimpahkan karunia-Nya sebagai balasan atas kebaikan dan bantuan yang telah diberikan, Amin.

Wassalaamu'alaikum Wr.Wb.

Surabaya, Nopember 2008

Penyusun

RINGKASAN

Telah diteliti pengaruh beberapa *enhancer* terhadap penetrasi piroksikam dalam basis gel HPC. Digunakan beberapa *enhancer* yaitu propilenglikol, etanol, asam oleat dan tween 80, dengan konsentrasi 15%; 17,5%; 20% untuk propilenglikol, 5%; 7,5%; 10% untuk etanol, 0,5%; 1,0%; 1,5% untuk asam oleat dan 0,5%; 1,0%; 1,5% untuk tween 80.

Sebagai basis gel digunakan HPC dengan konsentrasi 2% dan sebagai bahan aktif digunakan piroksikam dengan konsentrasi 0,5%.

Pengujian terhadap sediaan meliputi pemeriksaan organoleptis (warna, bau, konsistensi), pH sediaan, daya sebar dan uji penetrasi dengan menentukan harga fluks dan permeabilitas. Uji penetrasi dilakukan menggunakan sel difusi dengan media larutan dapar fosfat pH $1,2 \pm 0,05$ pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ serta membran *Millipore* yang diimpregnasi dengan isopropyl miristat. Data data yang diperoleh dari hasil pemeriksaan dan perhitungan dianalisa dengan statistik anova one way yang dilanjutkan dengan pengujian nilai HSD.

Hasil identifikasi bahan penelitian, secara keseluruhan telah menunjukkan kesesuaian dengan sertifikat analisis maupun spesifikasi dalam pustaka.

Penambahan propilenglikol 15%; 17,5%; 20% pada sediaan tidak berpengaruh terhadap harga pH dan daya sebar sediaan. Penambahan propilenglikol meningkatkan harga fluks piroksikam dan permeabilitas membran. Keadaan optimal dicapai pada konsentrasi propilenglikol 17,5%, yaitu fluks meningkat 38% dan permeabilitas meningkat 36%. Sedangkan pada konsentrasi 20% terjadi penurunan sehingga tidak berbeda dengan kontrol.

Penambahan etanol dengan kadar (5,0%; 7,5%; 10%) pada sediaan tidak mempengaruhi pH sediaan, tetapi meningkatkan harga *slope* atau daya sebar maupun kapasitas penyebaran sediaan.

Penambahan etanol (5,0%; 7,5%; 10%) mengakibatkan peningkatan harga fluks piroksikam dan permeabilitas membran seiring dengan besarnya konsentrasi etanol yang ditambahkan

Penambahan asam oleat (0,5%; 1,0% dan 1,5%) tidak mengakibatkan perbedaan pH sediaan. Peningkatan konsentrasi asam oleat menyebabkan perbedaan daya sebar sediaan dan keadaan optimal dicapai pada formula 2 (kadar asam oleat 1,0%). Penambahan asam oleat pada sediaan dapat meningkatkan kapasitas penyebaran, tetapi perbedaan konsentrasi asam oleat tidak mempengaruhi harga kapasitas penyebaran sediaan. Penambahan asam oleat pada sediaan (0,5%; 1,0% dan 1,5%) tidak berpengaruh terhadap harga fluks piroksikam dan permeabilitas membran.

Dari hasil pengujian pH sediaan, diketahui penambahan tween 80 (0,5%; 1% dan 1,5%) meningkatkan harga pH sediaan, tetapi perbedaan kadar tween 80 tidak menimbulkan perbedaan harga pH. Sedangkan terhadap penyebaran sediaan, penambahan tween 80 tidak mempengaruhi daya sebar, tetapi meningkatkan kapasitas penyebaran sediaan.

Dari hasil uji penetrasi diketahui bahwa penambahan tween 80 meningkatkan harga fluks piroksikam dan permeabilitas membran. Peningkatan harga fluks piroksikam dan permeabilitas membran optimal sampai 40% terjadi pada konsentrasi tween 80 sebesar 1%.

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
RINGKASAN.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Anatomi dan Fisiologi Kulit.....	5
2.1.1 Anatomi Kulit.....	5
2.1.1.1.Lapisan Epidermis.....	5
2.1.1.2 Lapisan Dermis.....	6
2.1.1.3 Lapisan Subkutis.....	7
2.1.2 Fisiologi Kulit.....	7
2.2. Inflamasi.....	10
2.3. Piroksikam.....	11
2.4. Sediaan Gel.....	12
2.4.1. Tinjauan Umum	12
2.4.2. Karakteristik Gel.....	12
2.4.3. Klasifikasi Gel	13
2.4.4. Bahan Pembentuk Gel.....	14
2.4.5. Jenis Basis Gel	14
2.5. Hidroksipropilselulose.....	15
2.6. Propilenglikol.....	16

2.7. Etanol 95%	17
2.8. Asam Oleat.....	18
2.9. Polisorbat 80 (Tween 80).....	19
2.10. Penetrasi Perkutane.....	20
2.10.1. Rute Penetrasi Perkutane.....	20
2.10.2. Mekanisme Penetrasi Perkutane.....	20
2.10.3. Tahapan Penetrasi Perkutane.....	22
2.10.4. Faktor-faktor yang mempengaruhi Penetrasi Perkutane.....	22
2.10.4.1. Faktor Fisiologi Kulit.....	23
2.10.4.2. Sifat Fisika Kimia Bahan Obat	23
2.10.4.3. Pengaruh Pembawa.....	24
2.10.4.4. Pengaruh <i>Enhancer</i>	25
2.11. Metode Uji Penetrasi.....	25
2.11.1 Metode Uji <i>In vitro</i>	25
2.11.2 Metode Uji <i>In vivo</i>	26
BAB III. METODE PENELITIAN.....	27
3.1 Bahan Penelitian.....	27
3.2 Alat Penelitian.....	27
3.3 Cara Penelitian.....	27
3.4 Skema/Tahapan Kerja.....	28
3.5 Analisa Kualitatif Bahan Penelitian.....	29
3.5.1. Piroksikam.....	29
3.5.2 Hidroksipropilselulose.....	29
3.5.3. Etanol 95%.....	30
3.5.4 Propilenglikol.....	30
3.5.5. Asam Oleat	30
3.5.6. Tween 80	31
3.6. Pembuatan Kurva Baku Piroksikam.....	31
3.7. Formula Sediaan Gel Piroksikam.....	32
3.8. Pembuatan Sediaan Gel Piroksikam.....	33
3.9. Pemeriksaan Homogenitas Kadar Piroksikam dalam Sediaan...	34
3.10 Penentuan Karakteristik Sediaan Gel Piroksikam.....	34

3.10.1 Pemeriksaan Organoleptis Sediaan.....	34
3.10.2 Pengukuran pH Sediaan.....	34
3.10.3 Pengukuran Daya Sebar Sediaan.....	34
3.11. Penentuan Laju Penetrasi Piroksikam	35
3.11.1 Pembuatan Media Difusi.....	35
3.11.2 Penyiapan Membran Difusi.....	35
3.11.3. Preparasi Alat Uji Penetrasi.....	35
3.11.4. Preparasi Sel Difusi.....	36
3.11.5 Pengukuran Piroksikam yang Berpenetrasi.....	36
3.11.6. Perhitungan Jumlah Kumulatif Piroksikam.....	36
3.11.7 Perhitungan Laju Penetrasi Piroksikam	37
3.11.8. Perhitungan Permeabilitas Kulit.....	37
3.12. Analisa Data.....	37
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	38
4.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian.....	37
4.1.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam.....	38
4.1.2 Hasil Pemeriksaan Kualitatif HPC.....	40
4.1.3 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Propilenglikol.....	40
4.1.4 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Etanol.....	41
4.1.5 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Asam Oleat.....	41
4.1.6 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Tween 80.....	41
4.2 Penentuan Kurva Baku Piroksikam.....	42
4.2.1. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	42
4.2.2. Hasil Penentuan Kurva Baku Piroksikam.....	43
4.2.3. Hasil Pengujian Pengaruh Serapan Basis.....	44
4.3 Hasil Pemeriksaan Karakteristik Sediaan Gel Piroksikam	45
4.3.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan	45
4.3.2 Hasil Pengukuran pH Sediaan.....	46
4.3.3 Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan.....	47
4.4. Hasil Uji Penetrasi.....	49

BAB V PEMBAHASAN.....	52
KESIMPULAN DAN SARAN.....	59
DAFTAR PUSTAKA.....	60
LAMPIRAN.....	62

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
III.1	Formula sediaan gel piroksikam dengan penambahan Enhancer Etanol dan Tween 80..... 32
III.2	Formula sediaan gel piroksikam dengan penambahan Enhancer Asam Oleat dan Propilenglikol 33
IV.1	Hasil pemeriksaan kualitatif Piroksikam..... 38
IV.2	Hasil pemeriksaan kualitatif HPC..... 40
IV.3	Hasil pemeriksaan kualitatif Propilenglikol..... 40
IV.4	Hasil pemeriksaan kualitatif Etanol..... 41
IV.5	Hasil pemeriksaan kualitatif Asam Oleat..... 41
IV.6	Hasil pemeriksaan kualitatif Tween 80..... 41
IV.7	Nilai serapan piroksikam berbagai kadar dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada panjang gelombang maksimum 336 nm ...43
IV.8	Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan Berbagai Formula..... 45
IV.9	Hasil pemeriksaan pH sediaan pada berbagai formula..... 46
IV.10	Hasil pengukuran daya sebar sediaan pada berbagai formula 47
IV.11	Hasil pemeriksaan kapasitas penyebaran sediaan pada berbagai formula..... 48
IV.12.a	Harga fluks piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) pada berbagai formula dengan penambahan propilenglikol..... 49
IV.12.b	Harga permeabilitas membran (cm/menit) terhadap piroksikam pada berbagai formula dengan penambahan propilenglikol.....49
IV.13.a	Harga fluks piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) pada berbagai formula dengan penambahan etanol... 50
IV.13.b	Harga permeabilitas membran (cm/menit) terhadap piroksikam pada berbagai formula dengan penambahan etanol..... 50
IV.14.a	Harga fluks piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) pada berbagai formula dengan penambahan asam oleat..... 50
IV.14.b	Harga permeabilitas membran (cm/menit) terhadap piroksikam

	pada berbagai formula dengan penambahan asam oleat.....	51
IV.15.a	Harga fluks piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) pada berbagai formula dengan penambahan tween 80	51
IV.15.b	Harga permeabilitas membran (cm/menit) terhadap piroksikam pada berbagai formula dengan penambahan tween 80.....	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Penampang anatomi kulit dan apendiks.....	10
2.2 Rumus Struktur piroksikam.....	11
2.3 Rumus Struktur Tween 80.....	19
2.4 Profil Penetrasi Bahan Obat yang berdifusi melalui Kulit..	21
3.1 <i>Apparatus 5-Paddle Over Disk</i>	35
3.2 Sel difusi.....	36
4.1 Hasil pemeriksaan spektra infra merah piroksikam pada bilangan gelombang 400.0 – 4000.0 cm ⁻¹ menggunakan <i>Spectrum One FTIR Spectrometer</i> Perkin Elmer.....	39
4.2 Spektra infra merah piroksikam pustaka pada bilangan gelombang 600.0 – 4.000 cm ⁻¹	39
4.3 Hasil pemeriksaan suhu lebur piroksikam menggunakan alat <i>Differential Thermal Analysis (DTA)</i>	40
4.4 Spektra Serapan larutan larutan baku kerja piroksikam 4,08; 6,12; 10,20 ppm dalam larutan dapar pH 1,02 ± 0,05..	43
4.5 Profil kurva baku piroksikam pada larutan dapar pH 1,2 ± 0,05 pada panjang gelombang maksimum 336 nm..	44
4.6 Hasil <i>scanning</i> pengaruh serapan basis gel terhadap serapan Piroksikam pada panjang gelombang 400,0-200,0 nm.....	44

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Persamaan regresi hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) gel piroksikam dengan penambahan propilenglikol	62
2	Persamaan regresi hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) gel piroksikam dengan penambahan etanol	63
3	Persamaan regresi hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) gel piroksikam dengan penambahan asam oleat	64
4	Persamaan regresi hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) gel piroksikam dengan penambahan tween 80	65
5	Sertifikat Analisis Piroksikam.....	66

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Pada pengobatan inflamasi banyak digunakan obat-obatan golongan *Non Steroid Anti-Inflammatory Drug* (NSAID) yang bekerja melalui hambatan sintesa mediator inflamasi yaitu prostaglandin. Piroksikam merupakan salah satu golongan NSAID yang bekerja sebagai penghambat COX non selektif, dengan waktu paruh dalam plasma rata-rata 50-60 jam, tergantung pada masing-masing individu sehingga memungkinkan dapat diberikan dua hari sekali (Katzung, 2001). Obat ini digunakan untuk penyakit sendi, misalnya *arthritis rheumatoid*, *osteoarthritis*, dengan dosis 10-20 mg sehari (Ganiswara, 1995). Frekuensi efek samping untuk pemberian per-oral mencapai 11-46% yang meliputi gejala-gejala gastrointestinal (20%), pusing, gangguan saluran cerna, dan yang terberat adalah tukak lambung. Oleh karena itu piroksikam disarankan tidak digunakan pada penderita tukak lambung dan ibu hamil (Ganiswara, 1995). Pada penggunaan secara rektal piroksikam dapat menyebabkan iritasi lokal dan kadang-kadang mengakibatkan pendarahan serta menimbulkan rasa tidak nyaman pada pemakaian. Sedangkan penggunaan melalui parenteral dapat menyebabkan rusaknya jaringan pada tempat injeksi dan menimbulkan rasa sakit pada saat penyuntikan (Aulton, 1988 ; Reynold, 1982). Salah satu alternatif untuk mengatasi permasalahan tersebut, maka dilakukan beberapa usaha antara lain dengan pembuatan sediaan topikal. Pada penggunaan topikal konsentrasi piroksikam yang digunakan adalah 0,5 – 1%.

Sediaan farmasi yang bermutu adalah yang memenuhi kriteria aman, efektif, stabil, dan akseptabel. Oleh karena itu komponen formula dalam sediaan dan pemilihan bentuk sediaan harus dapat menunjang empat aspek tersebut, sehingga memberikan efek farmakologis yang diharapkan dan mempunyai efek samping yang minimal, serta mempunyai stabilitas sediaan dan kenyamanan dalam pemakaian (Shargel, 1988)

Macam-macam sediaan farmasi dalam bentuk semisolid adalah salep, pasta, gel, dan krim (Lachman, 1994). Gel mempunyai kelebihan dibandingkan

dengan sediaan yang lain diantaranya adalah mudah dibersihkan, memberikan rasa nyaman (sensasi dingin), mudah digunakan (dioleskan) tanpa penekanan. Gel adalah suatu sediaan semipadat yang merupakan suatu sistem dispersi dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar terpenetrasi oleh suatu cairan (Ansel, 1985). Pada sediaan gel dibutuhkan suatu *gelling agent*. Macam-macam *gelling agent* yang digunakan adalah natural polimer contohnya alginat, karagen, dan tragakan ; akrilik polimer contohnya karbomer ; derivat selulosa contohnya *carboxymethylcellulose* (CMC), *methylcellulose* (MC), *hydroxypropylmethylcellulose* (HPMC), *hydroxypropylcellulose* (HPC) (Zatz, 1989). HPC adalah suatu polimer non-ionik yang mempunyai beberapa kelebihan yaitu dapat larut dalam air pada suhu dibawah 40°C, larut dalam alkohol dan beberapa pelarut organik lainnya. Selain itu, HPC juga dapat berfungsi sebagai bahan penstabil karena mempunyai rentang pH 6-8 (Kibbe, 2000). Konsentrasi HPC yang digunakan sebagai *gelling agent* adalah 1,0-5,0%.

Sediaan topikal yang efektif harus dapat menghantarkan bahan obat sampai pada reseptor yang dituju. Hal ini dapat dicapai melalui beberapa tahapan atau proses yaitu, kelarutan bahan obat dalam basis, pelepasan bahan obat dari basis, dan penetrasi bahan obat menembus stratum korneum, sehingga bahan obat dapat bereaksi dengan reseptor dan memberikan efek farmakologis yang diinginkan (Ansel, 1989).

Piroksikam merupakan bahan obat yang kelarutannya kecil, sehingga ketersediaannya untuk berpenetrasi kecil. Kecepatan melarut memegang peranan penting (*rate limiting step*) dalam proses absorpsinya (Shargel, 1988). Salah satu cara yang dapat dilakukan untuk membantu meningkatkan kelarutannya adalah dengan penambahan kosolven. Kosolven yang banyak digunakan dalam sediaan adalah gliserin, etanol, dan propilenglikol (Martin, 1993).

Untuk meningkatkan penetrasi bahan obat dalam menembus stratum korneum, maka dalam formula perlu ditambahkan *enhancer*. *Enhancer* dalam meningkatkan penetrasi dapat bekerja melalui dua hal yaitu dengan cara meningkatkan kelarutan bahan obat dalam basis dan atau memperbaiki permeabilitas membran kulit dengan berbagai mekanisme. Beberapa *enhancer*

yang banyak digunakan adalah asam oleat, etanol, tween, propilen glikol (William, 2004)

Sediaan gel banyak mengandung air, yang merupakan media yang baik untuk pertumbuhan mikroba, oleh karena itu diperlukan suatu pengawet. Dalam formulasi ini digunakan propilenglikol 15%. Selain berfungsi sebagai pengawet, propilenglikol juga dapat difungsikan sebagai humektan, yaitu untuk meminimalisasi hilangnya air dari sediaan gel, mencegah terjadinya *drying out*, dan dapat meningkatkan akseptabilitas (Lund, 1994).

Pada penelitian ini ingin diketahui pengaruh enhancer propilenglikol etanol, asam oleat dan tween 80 terhadap karakteristik sediaan dan penetrasi piroksikam 0,5% b/b dengan basis gel HPC. Sebagai basis gel digunakan HPC dengan konsentrasi 5%, sedangkan etanol yang digunakan adalah etanol 95%.

Uji karakteristik sediaan, meliputi pemeriksaan organoleptis (warna, bau, konsistensi), pH, dan daya sebar. Untuk uji penetrasi secara *in-vitro* digunakan sel difusi dengan membran *Millipore* 0,45 mikron yang telah diimpregnasi dengan larutan *isopropyl myristate* (IPM). Media yang digunakan adalah larutan dapar pH $1.2 \pm 0,05$ dengan suhu percobaan $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Penetapan kadar dilakukan dengan alat *spectrophotometer* UV-Vis pada panjang gelombang maksimum piroksikam, kemudian dianalisa harga fluks dan permeabilitasnya.

1.2 Rumusan Masalah

Seberapa besar pengaruh *enhancer* (propilenglikol, etanol, asam oleat, tween 80) terhadap peningkatan penetrasi (fluks, permeabilitas) dan karakteristik sediaan (organoleptis, pH, daya sebar) sediaan piroksikam 0,5% b/b dalam basis gel HPC.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh *enhancer* propilenglikol, etanol, asam oleat, dan tween 80 terhadap peningkatan penetrasi piroksikam 0,5% b/b dengan basis gel HPC

2. Mengetahui pengaruh *enhancer* propilenglikol, etanol, asam oleat, dan tween 80 terhadap karakteristik sediaan piroksikam 0,5% b/b dengan basis gel HPC yang meliputi organoleptis, pH, dan daya sebar.

1.4 Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai dasar pertimbangan dalam pengembangan formulasi sediaan piroksikam gel HPC, khususnya pada penggunaan beberapa *enhancer* untuk menghasilkan sediaan yang bermutu.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Kulit

2.1.1 Anatomi Kulit

Kulit merupakan organ yang terletak paling luar dan mempunyai luas yang paling besar serta tersebar hampir diseluruh tubuh. Kulit memiliki ketebalan 0,05-3 mm yang bagian luarnya lebih tebal dibandingkan bagian dalam dan bagian tertutupnya.

Kulit terbentuk dari tiga lapisan, yaitu lapisan epidermis, lapisan dermis, dan lapisan subkutis dan masing-masing lapisan tersusun oleh bermacam-macam jaringan dan sel (Primadiati, 2001). Penampang anatomi kulit dapat dilihat pada gambar 2.1.

2.1.1.1 Lapisan Epidermis

Lapisan epidermis terbentuk dari sel *stratified keratinized epithelium* yang terdiri dari lima lapisan yaitu stratum germinativum, stratum mukosum, stratum granulosum, stratum lusidum, dan stratum korneum.

a) Stratum Korneum

Stratum korneum (lapisan tanduk) adalah lapisan kulit yang paling luar dan terdiri dari lapisan pipih, mati, tidak berinti, dan protoplasmanya telah berubah menjadi keratin atau zat tanduk (Wasitaatmadja, 1997). Stratum korneum terdiri dari 25-30 lapis yang terbentuk oleh sel-sel mati berisi keratin atau sel tanduk yang berganti setiap 28 hari. Stratum korneum mempunyai fungsi sebagai penahan cahaya, kuman, panas, dan zat kimia. Pada lapisan ini terjadi keratinasi, yaitu proses pengerasan kulit akibat tertumpuknya sel keratin, yang dimulai dari stratum granulosum, dimana sel tersebut bergerak dari lapisan yang dibawahnya. Proses keratinasi sangat di pengaruhi oleh faktor umur, kondisi kesehatan, penyakit, sinar matahari, serta makanan. Mengonsumsi makanan yang kurang mengandung protein, vitamin, dan air akan mempercepat terjadinya proses keratinasi. Keratin dihasilkan oleh sel keratinosit yang terdapat pada lapisan epidermis, kuku, dan rambut (Primadiati, 2001).

b) Stratum Lusidum

Stratum lusidum terdapat langsung di bawah stratum korneum, yang merupakan lapis sel gepeng tanpa inti. Stratum lusidum terdiri dari sel lemak jernih berisi pelembab dan berperan pada proses penuaan kulit, serta sedikit lebih tebal pada telapak kaki dan tangan (Primadiati, 2001).

c) Stratum Granulosum

Stratum granulosum mempunyai 2-3 lapis sel gepeng dengan sitoplasma berbutir kasar dan di tengahnya terdapat inti sel. Butir-butir kasar ini terdiri atas keratohialin (Wasitaatmadja, 1997).

d) Stratum Spinosum

Stratum spinosum terdiri atas beberapa lapis sel yang berbentuk poligonal dengan ukuran yang bermacam-macam akibat proses mitosis. Protoplasmanya jernih karena banyak mengandung glikogen dan inti sel terletak di tengah-tengah. Semakin dekat dengan permukaan kulit, bentuk sel ini akan semakin pipih. Diantara sel-sel stratum spinosum terdapat jembatan antarsel (*intercellular bridges*) yang terdiri atas protoplasma dan tonofibril atau keratin. Perlekatan antar jembatan yang membentuk penebalan bulat kecil disebut nodulus *Bizzozero*. Diantara sel stratum spinosum terdapat sel *langerhans* yang mempunyai peran penting dalam sistem imun tubuh (Wasitaatmadja, 1997).

e) Stratum Germinativum

Stratum germinativum terbentuk oleh sel kolumnar dan berfungsi mengangkut makanan dari pembuluh darah limfe. Diantara sel-sel pada stratum germinativum terdapat sel melanosit. Penetrasi sinar matahari ke dalam dermis kemudian mempengaruhi enzim tirosin untuk mengaktifasi melanosit agar menghasilkan melanin. Melanin berfungsi untuk melindungi kulit dari paparan sinar matahari (Primadiati, 2001).

2.1.1.2 Lapisan Dermis

Lapisan dermis jauh lebih tebal daripada lapisan epidermis. Lapisan dermis berfungsi sebagai penghantar makanan melalui pembuluh kapiler dan pembuluh limfe. Sebagai lapisan penyangga kulit, dermis tersusun oleh lapisan retikular dan lapisan kapiler. Serabut kolagen dan serabut elastin merupakan

jaringan ikatnya, selain itu juga tersusun oleh serabut fibrous berwarna putih serta serabut kuning elastin. Lapisan dermis terdiri atas :

- a) *Pars papilaris*, yaitu bagian yang menonjol kedalam epidermis, yang berisi ujung serabut saraf dan pembuluh darah.
- b) *Pars retikularis*, yaitu bagian bawah dermis yang berhubungan dengan subkutis, yang terdiri atas serabut panjang kolagen, elastin, dan retikulin (Wasitaatmadja, 1997).

2.1.1.3 Lapisan Subkutis

Lapisan ini merupakan kelanjutan dermis, yang terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak. Sel lemak merupakan sel bulat, besar, dengan inti terdesak kepinggir karena sitoplasma lemak yang bertambah. Sel-sel ini membentuk kelompok yang dipisahkan oleh tranbekula yang fibrosa. Lapisan sel lemak disebut panikulus adiposus, yang berfungsi sebagai cadangan makanan dan juga sebagai bantalan.

2.1.1.4 Pelengkap Kulit (*Skin Appandages*)

Rambut, kuku, dan kelenjar kulit, dianggap sebagai tambahan pada kulit. Kelenjar kulit ada dua macam yaitu kelenjar palit atau kelenjar sebaceous (glandula sebacea) dan kelenjar keringat. Kelenjar keringat terdiri dari kelenjar ekrin dan apokrin (Primadiati, 2001).

2.1.2 Fisiologi Kulit

Kulit sebagai organ tubuh paling luar dan paling luas mempunyai beberapa fungsi, diantaranya adalah sebagai perlindungan, absorpsi, ekskresi, penerima rangsang (sensori), pengatur suhu tubuh (termoregulasi), pembentukan pigmen (melanogenesis), keratinisasi, produksi vitamin D (Wasitaatmadja, 1997).

a) Kulit sebagai Pelindung

Kulit berfungsi melindungi lapisan bagian dalam tubuh. Sel lemak yang terletak di subkutis akan melindungi tubuh terhadap trauma. Sel lapisan tanduk berfungsi untuk melawan infeksi kuman dan sifat *waterproof*-nya dapat mencegah air masuk kedalam tubuh dan mencegah cairan keluar dari tubuh. Pada lapisan dermis juga terdapat *natural moisturizing factor* yaitu untuk mengikat air sehingga tubuh tidak akan kehilangan air. Sebum sebagai bagian dari mantel asam

yang bersifat sedikit asam dan asin (pH 5,0-5,6) menyelubungi permukaan kulit untuk membunuh bakteri dan mencegah perkembangbiakannya di permukaan kulit. Kulit juga berfungsi untuk melindungi tubuh dari reaksi zat kimia, perubahan suhu, dan radiasi sinar ultraviolet (Primadiati, 2001).

b) Fungsi Absorpsi

Kulit yang sehat tidak akan mudah menyerap air, larutan, maupun benda padat. Tetapi cairan yang mudah menguap lebih mudah diserap kulit, begitu pula zat yang larut dalam minyak. Kemampuan kulit terhadap gas CO₂ dan O₂ menunjukkan fungsi kulit sebagai respirasi. Kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh tebal tipisnya kulit, hidrasi, kelembaban udara, metabolisme, dan jenis vehikulum zat yang menempel pada kulit. Penyerapannya dapat melalui celah antar sel, saluran kelenjar, atau saluran keluar rambut.

c) Fungsi Ekskresi

Kelenjar-kelenjar dalam kulit mengeluarkan zat-zat yang tidak berguna atau sisa metabolisme seperti NaCl, urea, asam urat, amoniak, dan sedikit lemak. Kelenjar lemak pada fetus, dengan pengaruh hormon androgen dari ibunya akan menghasilkan sebum untuk melindungi kulit bayi terhadap cairan amoniam pada waktu lahir yang disebut dengan vernis caseosa. Sebum berfungsi untuk melindungi kulit dengan cara melembabkan kulit dan menahan penguapan yang berlebih sehingga kulit tidak tampak kering (Wasitaatmadja, 1997).

d) Penerima Rangsang (sensori)

Pada kulit terdapat ujung-ujung saraf sensori di dermis dan subkutis. Badan ruffini yang terletak di dermis menerima rangsangan dingin dan rangsangan panas yang dihantarkan oleh badan krause. Badan taktil Meissner yang terletak di papil dermis menerima rangsangan rabaan, demikian pula badan Merkel-Renvier yang terletak di epidermis.

e) Pengatur Suhu Tubuh (termoregulasi)

Kulit berperan sangat besar dalam pengaturan suhu tubuh manusia agar tetap berkisar pada temperatur 37°C. Jaringan adipose pada lapisan dermis dan subkutis berfungsi sebagai lapisan penyekat panas sehingga perubahan temperatur di luar tubuh dapat diatasi atau dapat diredam oleh lapisan tersebut. Selain itu penguapan keringat pada permukaan kulit juga akan menurunkan suhu tubuh.

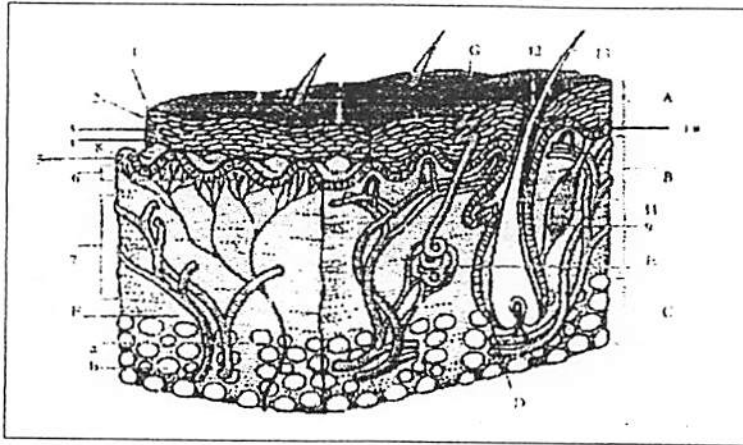
Pembuluh darah kulit juga dapat mengatur terjadinya kehilangan panas pada permukaan kulit dengan proses pelebaran pembuluh darah (*dilatasi*) dan penyempitan pembuluh darah (*konstriksi*) (Primadiati, 2001).

f) Pembentuk Pigmen (melanogenesis)

Sel pembentuk pigmen kulit (melanosit) terletak di lapisan basal epidermis. Jumlah melanosit serta jumlah dan besarnya melanin yang terbentuk menentukan warna kulit. Melanin terbuat dari sejenis protein, tirosin, dengan bantuan enzim tirosinase, ion Cu dan oksigen oleh sel melanosit didalam melanosom dalam badan sel melanosit. Paparan sinar matahari mempengaruhi produksi melanin, bila paparan bertambah maka produksi melanin akan meningkat. Selain oleh pigmen warna kulit dibentuk juga oleh tebal tipisnya kulit, Hb-oksidasi, dan karoten (Wasitaatmadja, 1997).

g) Produksi Vitamin D

Vitamin D dibentuk dengan bantuan sinar UV-B terhadap asam lemak pada sebum (7-dihidroksi kolesterol) pada jaringan adiposa. Lemak yang tersimpan pada dermis dan subkutis berfungsi sebagai cadangan energi yang berguna untuk metabolisme sel, terutama pada keadaan dimana seseorang mengalami kekurangan gizi atau kelaparan. Produksi vitamin D ini masih lebih rendah daripada kebutuhan tubuh sehingga diperlukan tambahan vitamin D dari luar tubuh melalui makanan (Wasitaatmadja, 1997).



Keterangan gambar :

- | | |
|--|--|
| <p>A. Epidermis :</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. <i>Stratum corneum</i> 2. <i>Stratum lucidum</i> 3. <i>Stratum granulosum</i> 4. <i>Stratum spinosum</i> 5. <i>Stratum basale</i> <p>B. Dermis :</p> <ul style="list-style-type: none"> 6. <i>Pars papillare</i> 7. <i>Pars reticulare</i> 8. Melanosit 9. Muskular arektor pili 10. Sel Langerhans 11. Glandula sebacea 12. Rambut 13. <i>Dermal papillare</i> | <p>C. <i>Subkutis</i> : a. Serabut saraf
b. Lemak</p> <p>D. Unit kelenjar apokrin</p> <p>E. Unit kelenjar ektrin</p> <p>F. <i>Vaskularisasi dermal</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Pleksus superfisialis</i> - <i>Pleksus profunda</i> |
|--|--|

Gambar 2.1 Penampang Anatomi Kulit dan Apendiks (Primadiati, 2001)

2.2 Inflamasi (Katzung, 2002)

Peradangan atau inflamasi terjadi bila terdapat luka pada jaringan, karena bakteri, trauma, bahan kimia, dan panas. Sehingga jaringan yang terluka itu akan melepaskan berbagai substansi yang menimbulkan perubahan sekunder dalam jaringan. Tujuan pengobatan inflamasi adalah meringankan rasa nyeri, yang seringkali merupakan gejala awal dan memperlambat atau membatasi proses pengrusakan jaringan. Terjadinya inflamasi ditandai dengan :

1. Vasodilatasi pembuluh darah lokal yang mengakibatkan terjadinya aliran darah setempat yang berlebihan.

2. Kenaikan permeabilitas kapiler disertai dengan kebocoran yang banyak sekali ke dalam ruang interstitial.
3. Terjadinya migrasi sejumlah granulosit dan monosit kedalam jaringan.
4. Pembengkakan sel jaringan.

2.3 Piroksikam

Piroksikam merupakan golongan obat anti inflamasi non steroid yang ditujukan untuk pengobatan *rheumatoid* dan *osteoarthritis*. Sebagai analgesik dan antiinflamasi, piroksikam mempunyai efek farmakologi yang lebih poten dibandingkan dengan obat aspirin, indometasin, dan fenopropen.

- Sinonim :

4 - hydroxyl - 2 - methyl - N - 2 - pyridyl - 2H - 1,2 - benzothiazine - 3 - carboxamide - 1,1 - dioxide.

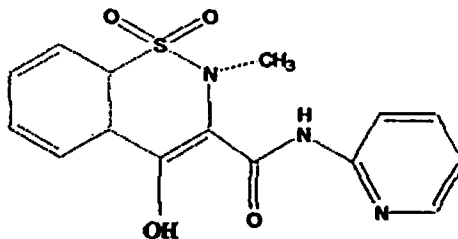
- Rumus molekul : $C_{15}H_{13}N_3O_4S$

- BM : 331,35

- Sifat fisika dan kimia :

Pemerian : Serbuk, hampir putih atau coklat terang atau kuning terang, tidak berbau. Bentuk monohidrat berwarna kuning.

Rumus struktur :



Gambar 2.2 Rumus Struktur Piroksikam (DepKes RI, 1994)

Kelarutan : Sangat sukar larut dalam air, dalam asam-asam encer dan beberapa pelarut organik, sukar larut dalam etanol dan dalam larutan alkali yang mengandung air.

Suhu lebur : 198°-200°C.

Indikasi	: Piroksikam sebagai <i>analgesic anti-inflammatory</i> dan digunakan dalam terapi <i>rheumatoid arthritis</i> dan <i>osteoarthritis</i> .
Dosis dan rute	: - <i>Rheumatoid arthritis</i> , 10-40 mg <i>single dose</i> / hari. - Analgesik, 20 mg dan 40 mg <i>single dose</i> sama efektifnya dengan aspirin 648 mg. - Gout, 40 mg satu kali sehari untuk 5 hari.
Efek samping	: Tersering adalah gangguan saluran cerna, antara lain yang berat adalah tukak lambung. Efek samping yang lain adalah pusing, tinitus, nyeri kepala, dan eritema kulit (Ganiswara, 1995).
Kontra indikasi	: Tidak dianjurkan pada wanita hamil, penderita tukak lambung, dan penderita yang sedang minum antikoagulan (Ganiswara, 1995).

2.4 Sediaan Gel

2.4.1 Tinjauan Umum

Gel adalah suatu sistem semipadat yang terdiri dari suatu dispersi yang tersusun atas partikel anorganik yang kecil dan partikel organik yang besar, yang terpenetrasi oleh suatu cairan (Ansel, 1985). Beberapa keuntungan sediaan gel antara lain tidak menimbulkan bekas, mudah penggunaannya, mudah merata bila dioleskan pada kulit meski tanpa penekanan, meningkatkan hidrasi kulit dan juga mudah tercucikan oleh air.

2.4.2 Karakteristik Gel

Sediaan gel untuk farmasi dan kosmetika sebaiknya bersifat inert, aman dan tidak terjadi reaksi antara bahan-bahan yang ada dalam formula. Pada sediaan semisolida gel sering digunakan karena memiliki beberapa kelebihan antara lain mudah digunakan, mudah merata jika dioleskan pada kulit meski tanpa

penekanan, tidak menimbulkan bekas, meningkatkan hidrasi kulit dan juga mudah tercuci dengan air, sehingga sangat akseptabel.

Konsistensi gel disebabkan oleh bahan pembentuk gel yang pada umumnya akan membentuk struktur tiga dimensi setelah mengabsorpsi air. Gel dapat mengembang, mengabsorpsi cairan sehingga terjadi peningkatan volume. Pengembangan dapat terlihat sebagai tahap awal dispersi antara unit-unit pada fase koloidal dari senyawa organik maupun anorganik yang membentuk *structural viscosity* yang tidak memisah dari fase luar. Konsentrasi yang besar dari pembentuk gel dengan berat molekul yang tinggi mungkin menghasilkan gel dengan viskositas yang tinggi sehingga gel akan sulit terdispersi dan sulit digunakan (Zatz, 1996).

Sediaan gel memiliki sifat-sifat sebagai berikut :

1. Memiliki viskositas dan daya lekat tertentu sehingga tidak mudah mengalir dari permukaan.
2. Memiliki derajat kejernihan tinggi sehingga efek estetika tinggi.
3. Mudah tercuci oleh air sehingga mudah dihilangkan dari permukaan kulit dan hanya meninggalkan lapisan tipis seperti film saat pemakaian.
4. Memiliki daya lubrikasi yang tinggi.
5. Memiliki daya kompatibilitas yang tinggi dengan senyawa kimia lain.
6. Lembut saat diaplikasikan pada kulit dan memberikan rasa dingin di kulit karena penguapan dari solven (Cooper & Guns, 1975; Zatz, 1996).

2.4.3 Klasifikasi Gel

Menurut Farmakope Indonesia IV, gel dibagi menjadi dua yaitu:

1) Gel fase tunggal

Gel fase tunggal terdiri dari makromolekul organik yang tersebar merata dalam suatu cairan sedemikian rupa sehingga tidak terlihat adanya ikatan antara molekul makro yang terdispersi dalam cairan. Gel fase tunggal dapat dibuat dari (Depkes RI, 1995; Zatz, 1996; Kibbe, 2000) :

- a). Makromolekul alam misalnya asam alginat, gelatin, agar, tragakan, karagenan, gum xanthan.

- b). Makromolekul semisintetik misalnya metil selulosa (4%-6%), karboksimetil selulosa (2%-5%), hidroksietil selulose, hidroksipropil selulose, hidroksipropilmetil selulose, sodium alginat (2%-10%).
- c). Makromolekul sintetik, misalnya carbomer (0.3%-5%), polivinil alkohol 2.5%.

2) Gel dua fase

Massa gel sistem dua fase terdiri dari jaringan partikel kecil yang terpisah. Dalam sistem dua fase ukuran partikel dari fase terdispersi relatif besar. Masa gel kadang-kadang dinyatakan sebagai magma misalnya bentonit magma. Baik gel maupun magma dapat berupa tiksotropi membentuk semipadat jika didiamkan, tetapi akan kembali menjadi cair dengan pengocokan. Gel aluminium karbonat merupakan salah satu contoh gel sistem dua fase.

Klasifikasi lain mengelompokkan gel berdasarkan pembawanya terdiri dari *aqueous* gel (merupakan gel dengan pembawa air) dan organogel (merupakan gel dengan pelarut non air). Istilah hidrogel dikhususkan untuk menyebut *aqueous* gel yang mengandung polimer tidak larut (Zatz, 1996)

2.4.4 Bahan Pembentuk Gel

Macam-macam *gelling agent* yang digunakan adalah *natural polymer* antara lain contohnya alginate, karagen, dan tragakan ; akrilik polimer contohnya karbomer ; derivat selulosa contohnya *carboxymethylcellulose* (CMC), *methylcellulose* (MC), derivat *cellulose* yang lain *hydroxypropylmethylcellulose* (HPMC), *hydroxypropylcellulose* (HPC) (Zatz, 1989).

HPC merupakan suatu polimer non-ionik yang dibuat dengan cara mencampur selulosa dengan soda kaustik yang diikuti dengan eterifikasi dengan menggunakan propilen oksida. *Gelling agent* ini dapat larut dalam air pada suhu di bawah 40°C, larut dalam alkohol, dan dalam pelarut organik yang lainnya. HPC juga berfungsi sebagai bahan penstabil karena mempunyai rentang pH 6-8.

2.4.5 Jenis Basis Gel

Basis gel dapat dibedakan menjadi dua, yaitu basis gel hidrofobik dan basis gel hidrofilik.

a) Basis gel hidrofobik

Biasanya mengandung parafin cair dengan penambahan polietilen atau minyak lemak. Basis gel hidrofobik mempunyai keuntungan yaitu memungkinkan penambahan minyak dari berbagai jenis dan viskositasnya. Sedangkan kerugiannya, sulit dihilangkan dari permukaan kulit dan berminyak (DepKes RI, 1985).

b) Basis gel hidrofilik

Pada gel hidrofilik umumnya banyak mengandung air, gliserol, atau propilenglikol, dengan bahan pembentuk gel seperti tragakan, turunan selulosa, dan lain-lain. Basis gel hidrofilik banyak mengandung air sehingga memungkinkan terjadinya hidrasi stratum korneum. Hidrasi stratum korneum ini akan meningkatkan permeabilitas kulit terhadap penetrasi obat. Selain itu basis gel hidrofilik mudah tercucikan oleh air dan tidak berlemak, sehingga dari aspek estetika lebih baik dan lebih aseptabel. Pada saat digunakan membentuk lapisan tipis pada permukaan kulit (Barry, 1983).

2.5 Hidroksipropilsellulosa (Kibbe, 2000)

Sinonim	: <i>Cellulose; hydroxypropyl ether; E463; hypolose; klucel; methocel; nisso HPC; oxypropylated cellulose.</i>
Nama kimia	: <i>Cellulose, 2-hydroxypropyl ether.</i>
Berat molekul	: 50.000-1.250.000
Fungsi	: Sebagai <i>gelling agent</i> dan untuk meningkatkan viskositas.
Viskositas	: 1500 – 3000 mPas untuk 1% w/v larutan dalam air.
Pemerian	: Berwarna putih atau hampir berwarna kuning, tidak berasa, dan tidak berbau.
Berat jenis	: 0,5 g/cm ³ .
Kelarutan	: Larut dalam diklorometan dengan perbandingan 1:10, 1:2,5 dalam pelarut etanol, 1:2 dalam pelarut metanol, 1:5 dalam pelarut propan 2-ol, 1:5 dalam pelarut propilenglikol, dan 1:2 dalam air. Praktis tidak larut dalam hidrokarbon alifatik, hidrokarbon aromatik, karbon tetraklorid, dan gliserin.

- Stabilitas** : Hidroksipropilselulosa merupakan serbuk yang stabil walaupun dia bersifat higroskopis setelah dikeringkan. Hidroksipropil selulosa stabil pada pH 6-8.
- Inkompatibilitas** : Inkompatibel dengan derivat fenol, misalnya: propilparaben dan metilparaben. Adanya penambahan anionik palimer dapat meningkatkan viskositas hidroksipropil selulosa.

Hydroxypropylcellulose (HPC) merupakan suatu polimer non-ionik yang dibuat dengan cara mencampur selulosa dengan soda kaustik yang diikuti dengan eterifikasi dengan menggunakan propilen oksida. *Gelling agent* ini dapat larut dalam air pada suhu di bawah 40°C, larut dalam alkohol, dan dalam pelarut organik yang lainnya. juga berfungsi sebagai bahan penstabil karena mempunyai rentang pH 6-8.

2.6 Propilenglikol (Kibbe, 2000)

Propilenglikol merupakan molekul organik yang dengan dua gugus hidroksil. Propilenglikol mempunyai berbagai macam fungsi dengan konsentrasi yaitu sebagai humektan konsentrasi sampai dengan 15 %, sedangkan sebagai kosolven bisa sampai 80%.

- Sinonim** : 1,2-Dihydroxypropane; 2-hydroxypropanol; methyl ethylene glycol; methyl glycol; propane-1,2-diol.
- Nama kimia** : 1,2-propanediol
- Rumus empirik** : C₃H₈O₂
- Berat molekul** : 76,1
- Struktur formula** : CH₃CHOHCH₂OH
- Fungsi** : Pengawet antimikroba, desinfektan, humektan, solven, penstabil pada vitamin, sebagai kosolven yang dapat bercampur dengan air.
- Pemerian** : Cairan kental, jernih, tidak berwarna, mempunyai rasa yang khas, praktis tidak berbau, dapat menyerap air pada udara lembab.
- Suhu didih** : 188°C

Berat jenis	: 1,038 g/cm ³ pada 20°C
Viskositas	: 58,1 mPa pada 20°C
Kelarutan	: Dapat bercampur dengan air, dengan aseton, etanol (95%), gliserin, dan dengan kloroform, larut dalam eter dengan perbandingan 1:6, tidak dapat bercampur dengan minyak lemak, tapi dapat larut dalam beberapa minyak esensial.
Stabilitas	: Stabil pada temperatur rendah dan pada wadah tertutup rapat dan baik. Pada temperatur tinggi dan pada wadah terbuka dapat mengakibatkan reaksi oksidasi yang menghasilkan senyawa propionaldehid, asam laktat, asam piruvat, dan asam asetat. Secara kimia stabil dalam etanol (95%), gliserin, atau air. Larutan propilenglikol dapat disterilisasi dengan menggunakan autoklav. Propilenglikol bersifat higroskopis sehingga harus disimpan pada wadah tertutup rapat dan baik.
Inkompatibilitas	: Propilenglikol inkompatibel dengan reagen oksidasi seperti potasium permanganat.
Batas keamanan	: <i>Acceptable daily intake</i> dari propilenglikol yaitu 25 mg/kg BB. Dalam suatu formula berisi 35% propilenglikol dapat menyebabkan hemolisis.

2.7 Etanol 95% (Kibbe, 2000)

Sinonim	: <i>Ethyl alkohol; ethyl hydroxide; grain alcohol; methyl carbinol.</i>
Nama kimia	: <i>Ethanol</i>
Rumus empirik	: C ₂ H ₆ O
Berat molekul	: 46,07
Struktur formula	: CH ₃ CH ₂ OH
Fungsi	: Pengawet antimikroba, desinfektan, sebagai penetrasi kedalam kulit, sebagai solven.

- Pemerian** : Cairan mudah menguap, jernih, tidak berwarna, berbau khas dan mengakibatkan rasa terbakar pada lidah, mudah menguap walaupun pada suhu rendah, mudah terbakar.
- Suhu didih** : 78,15°C
- Kelarutan** : Dapat bercampur dengan kloroform, eter, gliserin, dan air. Praktis bercampur dengan semua pelarut organik.
- Stabilitas** : Larutan etanol dapat disterilisasi dengan menggunakan autoklav atau filtrasi dan harus disimpan pada suhu rendah serta pada wadah tertutup rapat dan baik.
- Inkompatibilitas** : Dalam kondisi asam, larutan etanol bereaksi dengan reagen oksidasi. Jika bercampur dengan larutan alkali, warna menjadi lebih gelap dan menghasilkan resi dual aldehid.
- Batas keamanan** : Penggunaan alkohol lebih dari 50% dapat mengakibatkan iritasi kulit pada sediaan topikal.

Etanol dapat meningkatkan penetrasi bahan obat dalam menembus membran kulit dengan dua mekanisme yaitu, meningkatkan kelarutan bahan obat dalam pembawa dan mempengaruhi komponen dalam stratum korneum sehingga akan meningkatkan partisi obat dalam membran. Pada konsentrasi tinggi etanol dapat melarutkan fraksi lemak dari stratum korneum.

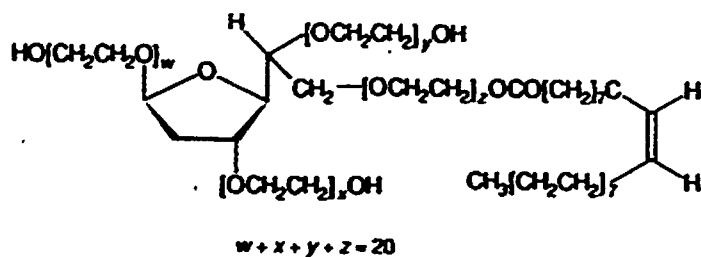
2.8 Asam Oleat (Wade, 1994)

- Nama sinonim** : *Crodalen; Oleic acid; Emersol; Glycon; cis-9-octadecenoic acid; 9,10-octadecenoic acid; Neo-Fat.*
- Nama kimia** : (Z)-9-Octadecenoic acid
- Struktur** : $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
- Rumus molekul** : $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$
- Berat molekul** : 282,47
- Pemerian** : cairan jernih seperti minyak berwarna kuning hingga kecoklatan dengan bau yang khas dan berkarakter.

- Kelarutan** : praktis tidak larut dalam air; dapat bercampur dengan alkohol, kloroform, diklorometan, eter dan minyak menguap.
- Titik didih** : 286°C
- Viskositas** : 26 mPas (1 mmHg) pada suhu 25°C
- Indeks bias** : 1,4585 (suhu 26°C)
- Berat jenis** : 0,895 g/cm³
- Kegunaan** : emulsifying agent; enhancer penetrasi; bisa digunakan untuk meningkatkan kelarutan bahan obat yang mempunyai kelarutan yang rendah dalam air.
- Stabilitas** : bila terpapar udara, asam oleat bisa berubah warna menjadi lebih gelap.
- Inkompabilitas** : asam oleat inkompabilitas dengan alumunium, kalsium, logam berat, larutan iodium, dan senyawa pengoksidasi. Asam oleat bisa bereaksi dengan basa membentuk sabun.

2.9 Polisorbat 80 (Tween 80)

Tween 80 mempunyai nama kimia *Polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate*. Rumus struktur tween 80 dapat dilihat pada gambar 2.3 berikut:



Gambar 2.3 Rumus Struktur Tween 80

Tween 80 merupakan ester oleat dari sorbitol dan anhidridanya yang dikopolimerisasi dengan sekitar 20 mol etilen oksida untuk tiap mol sorbitol dan anhidridanya. Tween 80 merupakan cairan jernih seperti minyak berwarna kuning atau kuning kecoklatan dan berbau khas lemah. Tween 80 sangat larut dalam air,

membentuk larutan yang tidak berwarna, larut dalam alkohol dan etil asetat, tidak larut dalam parafin cair (Rowe, 2003).

Tween 80 mampu meningkatkan penetrasi hidrokortison dan lidokain melalui kulit tikus tanpa rambut (Williams, 2003). Tween 80 optimal pada kadar 1% dalam meningkatkan penetrasi diazepam melalui kulit manusia (Lorenzo, 2003).

Tween 80 inkompatibel dengan fenol, tanin, *tars* dan bahan-bahan seperti *tars*. Tween 80 stabil terhadap elektrolit, asam dan basa lemah. Saponifikasi secara gradual terjadi dengan asam dan basa kuat dan secara umum merupakan bahan yang non toksik dan non iritan.

2.10 Penetrasi Perkutatan

Penetrasi perkutan adalah suatu proses penembusan obat dan bahan kimia melewati barrier kulit. Proses tersebut terjadi pada saat pemakaian sediaan topikal baik ditujukan untuk anti mikroba, pengobatan penyakit kulit, pemakaian sistemik maupun untuk nutrisi kulit. Penetrasi tersebut bertujuan untuk memberikan efek terapeutik pada tempat yang spesifik di jaringan (Lachman, 1986).

2.10.1 Rute Penetrasi Perkutatan

Absorpsi melalui kulit dapat terjadi melalui berbagai rute penetrasi, yaitu :

- a). Rute transepidermal, yaitu difusi melalui rongga antar sel stratum korneum (difusi interseluler) dan difusi langsung menembus sel stratum korneum (difusi intraseluler atau difusi transeeluler).
- b). Rute transapendageal, yaitu rute penetrasi obat melalui adheksa kulit. Ada dua kemungkinan, yaitu melalui kelenjar keringat ekrin (difusi transekrinal) dan folikel rambut (difusi transfolikuler).

Penetrasi melalui folikel rambut lebih berperan dibandingkan melalui kelenjar keringat (Ansel, 1989).

2.10.2 Mekanisme Penetrasi

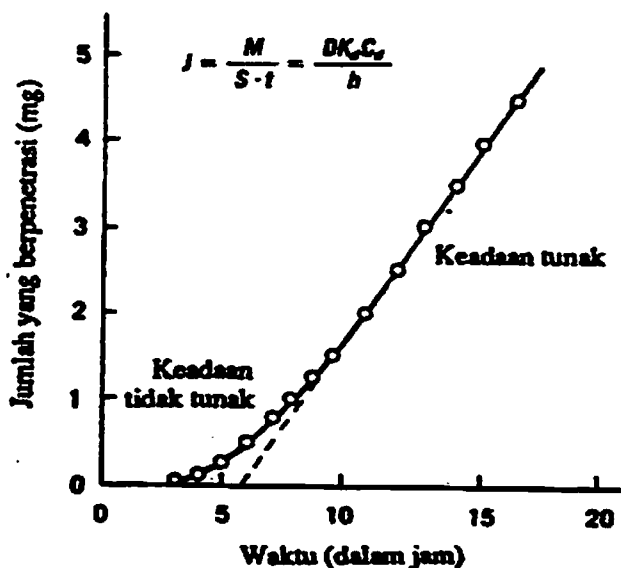
Mekanisme penetrasi dapat secara difusi pasif. Difusi pasif merupakan bagian terbesar atau tahap penentu kecepatan dalam penetrasi perkutan dari proses transmembran bagi obat-obatan. Tenaga pendorong untuk difusi pasif ini adalah perbedaan konsentrasi obat pada kedua sisi membran sel (Martin, 1993).

Menurut hukum difusi Fick lintasan zat aktif secara difusi pasif mengikuti persamaan berikut (Martin, 1993).

$$q = \frac{(-D \times A \times K)(C_0 - C_1)}{h} \quad (1)$$

dengan :

- q : jumlah obat yang berdifusi melewati membran tiap satuan waktu ($\mu\text{g}/\text{menit}$)
- D : koefisien difusi zat aktif di dalam membran (cm^2/detik)
- A : luas permukaan (cm^2)
- h : tebal membran (cm)
- K : koefisien partisi
- C_0 : kadar obat diluar kompartemen (μg)
- C_1 : kadar obat didalam kompartemen (μg)



Gambar 2.4 Profil Penetrasi Bahan Obat yang Berdifusi Melewati Kulit (Martin, 1993).

Profil penetrasi bahan obat yang berdifusi melewati membran pada gambar 2.4 tampak terdapat bagian cekung terhadap sumbu waktu pada tingkat awal dan kemudian menjadi garis lurus. Dapat dijelaskan bahwa pada tahap awal merupakan keadaan *nonsteady-state* dan lambat laun laju difusi berjalan konstan, sehingga kurva menjadi berupa garis lurus dan sistem dalam keadaan tunak

(*steady state*). Bila bagian *steady state* dari garis tersebut diekstrapolasi terhadap sumbu waktu, didapat titik potong yang dikenal sebagai *lag time* (t_L). Waktu ini adalah waktu yang dibutuhkan oleh penetran (zat yang akan berpenetrasi) untuk memantapkan perbedaan konsentrasi di dalam membran yang memisahkan kompartemen donor dari kompartemen reseptor (Martin, 1993).

Persamaan *lag time* (t_L) sebagai berikut :

$$t_L = \frac{h^2}{6D} \quad (2)$$

- t_L : *lag time*
 h : tebal membran
 D : koefisien difusi obat

2.10.3 Tahapan Penetrasi Perkutan

Untuk sediaan obat yang digunakan secara topikal pada kulit, efek farmakologis yang timbul melalui tahapan proses yaitu :

1. Pelepasan bahan obat dari pembawa.
2. Penetrasi menembus barrier kulit.
3. Aktivasi respon farmakologis.

Proses ini dapat secara lengkap dialami bahan obat ataupun sebagian. Awalnya partikel obat harus terlarut sehingga partikel obat dapat berdifusi ke dalam pembawa untuk mencapai permukaan antara stratum korneum dan pembawa. Kemudian obat mengalami partisi dalam stratum korneum dan berdifusi ke lapisan epidermis berikutnya. Sebagian obat terikat pada tempat depo, sisanya berpartisi dan kemudian berdifusi ke bagian *viable epidermis*. Selanjutnya molekul obat berpartisi ke dermis dan mengalami berbagai proses, antara lain berinteraksi dengan reseptor atau mengalami partisi ke dalam lapisan lemak subkutan untuk disimpan dalam depo lemak (Barry, 1983).

2.10.4 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Penetrasi Perkutan

Faktor-faktor yang mempengaruhi penetrasi perkutan dapat dibagi berdasarkan atas faktor fisiologis kulit, sifat fisikokimia bahan obat, efek pembawa, dan pengaruh *enhancer* (Ansel, 1989).

2.10.4.1 Faktor Fisiologi Kulit

1) Usia kulit

Dengan bertambahnya umur, maka permeabilitas kulit akan menurun. Kondisi kulit dan strukturnya bervariasi sejalan dengan bertambahnya umur. Pada orang tua stratum korneum lebih tipis dan mengalami sedikit hidrasi, sehingga meningkatkan fungsi dari barrier.

2) Kondisi kulit

Kulit yang sehat merupakan barrier yang baik terhadap penetrasi bahan melalui kulit. Tetapi beberapa keadaan dapat merusaknya, misalnya luka potong, peradangan serta bahan-bahan seperti asam dan alkali dapat melukai sel pelindung sehingga meningkatkan penetrasi suatu senyawa.

3) Lokasi kulit

Permeabilitas kulit tergantung pada ketebalan dan sifat alamiah stratum korneum. Permeabilitas kulit berbanding terbalik dengan ketebalan stratum korneum, oleh karena itu laju penetrasi meningkat bila lapisan stratum korneum terkelupas.

4) Hidrasi kulit

Hidrasi mempengaruhi penetrasi, hal ini disebabkan karena hidrasi mempengaruhi jaringan kulit secara fisis dan juga merubah koefisien difusi dari bahan obat sehingga meningkatkan kecepatan penetrasi. Derajat hidrasi kulit dipengaruhi oleh kelembaban lingkungan dan pengeluaran keringat (semakin lembab udara maka hidrasi kulit semakin meningkat).

2.10.4.2 Sifat Fisika Kimia Bahan Obat

1) Koefisien partisi

Koefisien partisi adalah perbandingan antara kadar obat dalam stratum korneum dengan kadar obat dalam pembawa. Nilai koefisien partisi yang rendah menunjukkan adanya afinitas yang tinggi antara bahan obat dengan pembawa yang berarti obat lebih lama tinggal dalam pembawa. Bila suatu obat mempunyai nilai koefisien partisi yang kecil, maka obat lebih sukar larut dalam stratum korneum dibandingkan dalam pembawa sehingga kadar obat dalam stratum korneum lebih kecil di bandingkan dengan kadar obat dalam pembawa (Barry, 1983).

2) Kelarutan bahan obat

Kelarutan bahan obat menentukan konsentrasinya untuk terabsorpsi. Semakin banyak bahan obat dalam bentuk terlarut, maka semakin besar obat tersebut menembus membran (Shargel, 1988). Upaya untuk meningkatkan kelarutan dapat dilakukan melalui beberapa cara diantaranya adalah pengecilan ukuran partikel, penambahan kosolven, dan pembentukan kompleks.

3) Koefisien difusi

Koefisien difusi menunjukkan perjalanan molekul obat yang berpenetrasi melalui stratum korneum. Pada stratum korneum difusi obat berjalan sangat pelan oleh karena itu stratum korneum merupakan faktor penentu dalam penetrasi perkutan (Aulton, 1988).

4) Berat molekul

Molekul yang kecil berpenetrasi lebih cepat dibandingkan dengan bobot molekul yang besar, tetapi pada ukuran molekul dalam kisaran yang sempit hanya ada sedikit hubungan antara ukuran dan laju penetrasi (Lachman, 1994).

5) Konsentrasi

Semakin besar konsentrasi obat yang ada dalam sediaan, semakin banyak pula ketersediaan obat untuk terpenetrasi melalui kulit (Ansel, 1994).

2.10.4.3 Pengaruh Pembawa

Suatu pembawa dapat mengubah kondisi fisik dan permeabilitas kulit terhadap obat. Pembawa yang dapat meningkatkan jumlah uap air yang tertahan pada kulit pada umumnya baik untuk absorpsi obat. Sedangkan pembawa yang bersifat lemak bekerja sebagai penghalang uap air sehingga keringat tidak dapat keluar menembus kulit dan bertahan didalam sehingga menyebabkan hidrasi kulit (mengembangnya sel-sel dalam stratum korneum). Kelembaban kulit dapat ditingkatkan dengan bantuan humektan dan emolien dalam pembawa. Hidrasi pada stratum korneum akan meningkatkan penetrasi obat kedalam kulit (Lachman, 1994).

2.10.4.4 Pengaruh *Enhancer*

Penambahan *enhancer* pada sediaan topikal ditujukan untuk meningkatkan kecepatan penetrasi bahan obat ke dalam kulit. Syarat-syarat *enhancer* yang dapat digunakan secara topikal adalah :

1. Bersifat inert secara farmakologis dan tidak menimbulkan interaksi dengan reseptor, terutama dengan reseptor yang ada di kulit.
2. Tidak toksik, tidak menyebabkan iritasi dan alergi.
3. Dalam penggunaannya, *onset of action* untuk meningkatkan penetrasi harus cepat dan durasi efeknya harus dapat diprediksi dan harus sesuai.
4. Pada saat bahan dipindahkan dari kulit, jaringan kulit harus dapat kembali seperti semula dengan fungsi barrier yang sama.
5. Ketika menggunakan *enhancer*, cairan tubuh, elektrolit, dan senyawa-senyawa endogenus tidak boleh hilang dari tubuh.
6. Kompatibel secara fisika dan kimia dengan bahan obat dan bahan-bahan tambahan lainnya.
7. Sebagai pelarut yang baik untuk obat.
8. Dapat menyebar dengan mudah di kulit dan harus aseptabel.
9. Tidak berbau, tidak berasa, dan tidak berwarna.

Enhancer dapat meningkatkan penetrasi bahan obat dengan cara meningkatkan kelarutan bahan obat didalam pembawa misalnya propilenglikol, alkohol dan golongan surfaktan, dan atau memperbaiki partisi obat sehingga pelepasan obat dari pembawa yang kemudian menembus kulit meningkat. *Enhancer* juga dapat mengembangkan stratum korneum dengan cara mengurangi ketahanan difusi stratum korneum dan meningkatkan permeabilitas kulit. Peningkatan permeabilitas kulit terjadi dengan cara mengubah sifat fisikokimia stratum korneum yaitu meningkatkan kelembaban kulit sehingga penguapan keringat tertahan dan hidrasi kulit meningkat (Lachman, 1983).

2.11 Metode Uji Penetrasi

2.11.1 Metode Uji *In vitro*

Metode *in vitro* digunakan sebagai prosedur skrining dan untuk mengetahui parameter fisikokimia seperti fluks, koefisien partisi, dan koefisien

difusi. Metode *invitro* mempunyai keuntungan dibanding metode *invivo* yaitu kondisi percobaan dapat dikontrol dan faktor individu dapat dihilangkan (Barry, 1983).

Membran yang digunakan pada metode *invitro* dapat berasal dari kulit manusia, kulit binatang, dan kulit sintetik.

1) Membran Kulit Sintetik

Metode ini digunakan karena kulit manusia yang sulit diperoleh dan mempunyai variasi permeabilitas. Metode ini dapat menggunakan membran selulose asetat, polidimetilsiloksan, silikon, kolagen, ataupun membran kulit telur. Membran tersebut diimpregnasi dengan fase organik seperti isopropil miristat untuk mensimulasi fase lemak dari stratum korneum (Abdou, 1989; Aulton, 1988).

2) Membran Kulit Asli

Metode ini menggunakan potongan kulit dari bermacam-macam hewan seperti tikus, kelinci, babi, hamster, anjing, dan kera, yang digunakan pada membran sel difusi. Kulit hewan dari mamalia memiliki karakteristik yang sangat bervariasi, seperti ketebalan stratum korneum, kepadatan kelenjar keringat dan folikel rambut (Barry, 1983).

2.11.2 Metode Uji *In-vivo*

Uji penetrasi bahan obat secara *in-vivo* dilakukan dengan menggunakan hewan coba atau langsung pada manusia (Barry, 1983). Yang utama dari metode *in-vivo* adalah tehnik *histology*, penggunaan bahan yang dapat melacak jalannya proses kimia atau proses biologi, analisis jaringan dan cairan tubuh, dan mendeteksi respon biologis (Lachman, 1986).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini bila tidak disebutkan lain merupakan bahan dengan kemurnian *pharmaceutical grade*. Bahan-bahan tersebut adalah piroksikam, HPC, asam oleat, etanol 95%, propilenglikol, tween 80.

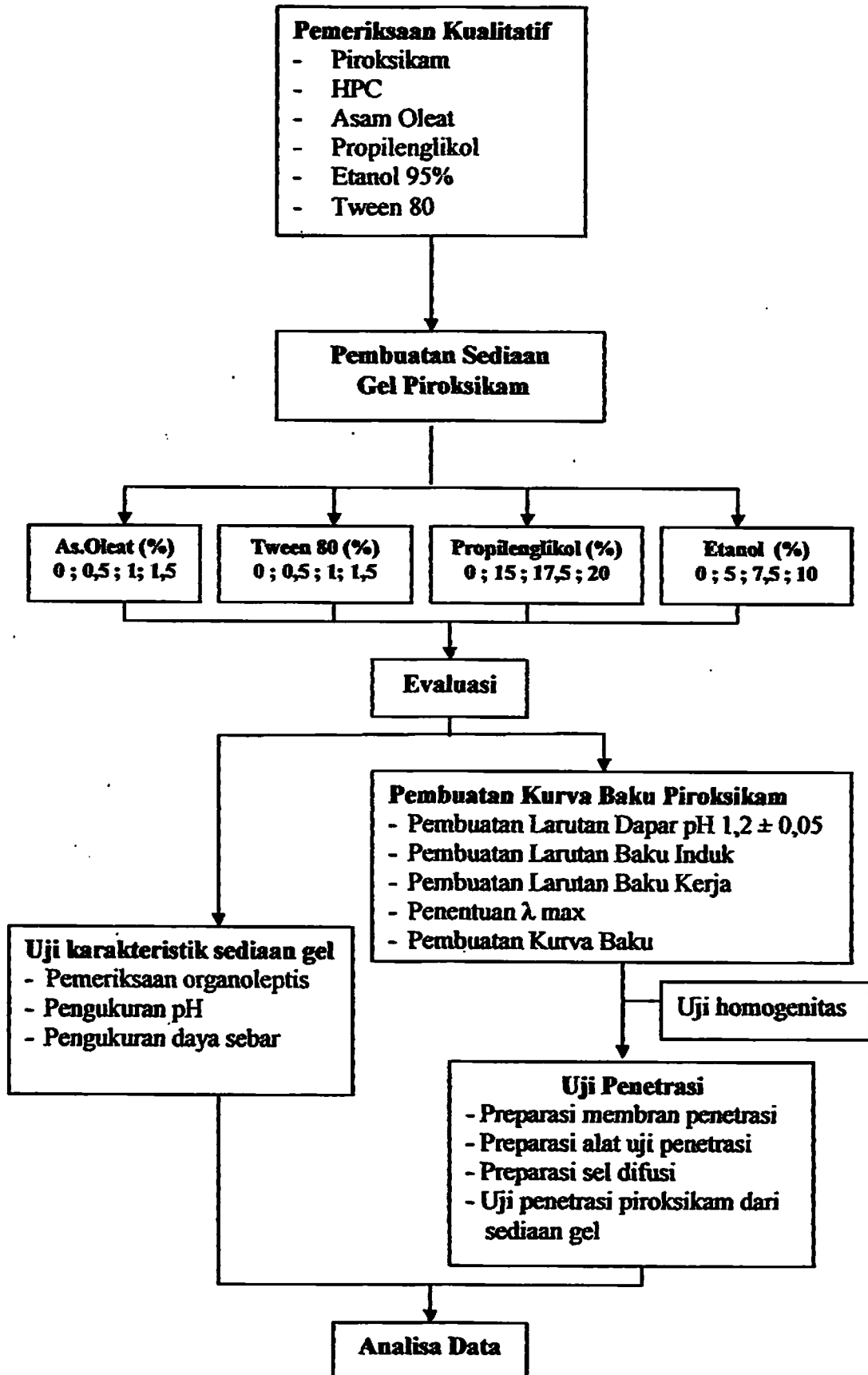
3.2 Alat-alat yang digunakan dalam penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi *Double Beam Spectrophotometer UV – Vis Cary 50 Conc. Simadzu*, pH meter SCHOTT glas mains tipe CG 842, *apparatus 5-paddle over disk* yang meliputi alat uji disolusi dengan apparatus pengaduk bentuk paddle, Mixer Eurostar power-b ERWERKA, *Spectrum One FTIR Spectrometer* Perkin elmer Instrumen, DTA FP900 *Thermal System* Mettler Toledo FP85, Sel difusi, membran *Millipore*, lempeng kaca berskala, dan neraca analitik.

3.3. Cara Penelitian

Penelitian diawali dengan analisa kualitatif bahan-bahan penelitian, dilanjutkan dengan pembuatan sediaan dengan berbagai formula sesuai dengan macam *enhancer* yang diteliti. Selanjutnya dilakukan uji organoleptis sediaan yang meliputi warna, bau dan konsistensi sediaan serta uji homogenitas kadar bahan aktif (piroksikam). Uji karakteristik fisik sediaan meliputi pemeriksaan pH dan daya sebar sediaan, data diolah menggunakan metode statistik *one way anova*. Uji penetrasi dilakukan untuk mengetahui jumlah piroksikam yang terpenetrasi. Data yang diperoleh diolah untuk menghitung harga fluks dan permeabilitas membran sebagai parameter penetrasi.

3.4 Skema/Tahapan Kerja



3.5 Analisa Kualitatif Bahan Penelitian

3.5.1 Piroksikam

a. Pemeriksaan Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis piroksikam meliputi bentuk, warna, dan bau. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan data pada sertifikat analisis.

b. Pemeriksaan Suhu Lebur

Dilakukan dengan alat *Differential Thermal Analysis (DTA)*.

Cara kerja : Piroksikam ditimbang 3-5 mg dimasukkan ke dalam sampel pan, lalu ditutup. Sample pan dimasukkan ke dalam sampel holder dan sebagai pembanding digunakan Al_2O_3 . Sebagai sample pan digunakan aluminium (suhu $< 1500^{\circ}C$). Program pemanasan dijalankan dengan laju pemanasan $10^{\circ}C$ /menit, dengan range DTA kurang dari 20 mJ/detik, dialiri gas N_2 dengan kecepatan konstan, dan kecepatan kertas 10 mm/menit. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (Florey, 1986).

c. Identifikasi Spektrum Serapan Infra Merah Piroksikam

Pemeriksaan spektra inframerah dengan menggunakan teknik pellet KBr.

Cara kerja: Digerus 1 mg zat dengan 100 mg serbuk KBr kering kemudian ditekan/dikompresi dengan penekan hidrolik yang dilengkapi dengan alat penarik uap air agar diperoleh lempeng tipis yang tembus cahaya. Diamati spektra inframerah sampel kemudian dibandingkan dengan spektra inframerah dari pustaka (DepKes RI, 1995 ; Florey, 1986).

3.5.2 Hydroxypropylcellulose (HPC)

a. Dipanaskan sebanyak 10 mL larutan (1,0 g HPC dimasukkan ke dalam 50,0 g aqua bebas CO_2 , dipanaskan $90^{\circ}C$. Kemudian didinginkan dan ditambahkan aqua bebas CO_2 ad 100 g), diatas *water-bath* pada temperatur $40^{\circ}C$. Larutan akan berwarna keruh, dan kemudian akan jernih kembali pada suhu dingin.

3.5.3 Etanol 95%

a. Pemeriksaan secara organoleptis

Pemeriksaan organoleptis etanol 95% meliputi bentuk, warna, dan bau. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan data pada sertifikat analisis.

b. Indeks Bias

Alat : Refraktometer Abbe

- Cara :
1. Dinyalakan Refraktometer, lalu dialirkan pada selang refraktometer.
 2. Dibersihkan tempat sampel menggunakan kertas lensa yang telah dibasahi aseton.
 3. Diteteskan etanol 95% pada tempat sampel, lalu ditutup dan ditekan tombol yang berada di samping kanan refraktometer.
 4. Indeks bias diamati dari skala pada refraktometer, dicatat dan dibandingkan dengan pustaka.

3.5.4 Propilenglikol

a. Pemeriksaan secara organoleptis

Pemeriksaan organoleptis propilenglikol meliputi bentuk, warna, dan bau. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan data pada sertifikat analisis.

b. Indeks Bias

Alat : Refraktometer Abbe

- Cara :
1. Dinyalakan Refraktometer, lalu dialirkan pada selang refraktometer.
 2. Dibersihkan tempat sampel menggunakan kertas lensa yang telah dibasahi aseton.
 3. Diteteskan propilenglikol pada tempat sampel, lalu ditutup dan ditekan tombol yang berada di samping kanan refraktometer.
 4. Indeks bias diamati dari skala pada refraktometer, dicatat dan dibandingkan dengan pustaka.

3.5.5 Asam Oleat

- #### a. Pemeriksaan secara organoleptis meliputi bentuk, warna, dan bau. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan data pada sertifikat analisis.

b. Indeks Bias

Alat : Refraktometer Abbe

- Cara :
1. Nyalakan Refraktometer, lalu alirkan pada selang refraktometer.
 2. Bersihkan tempat sampel menggunakan kertas lensa yang telah dibasahi aseton.
 3. Teteskan asam oleat pada tempat sampel, lalu tutup dan tekan tombol yang berada di samping kanan refraktometer.
 4. Indeks bias diamati dari skala pada refraktometer, dicatat dan dibandingkan dengan pustaka.

3.5.6 Tween 80

- a. Pemeriksaan secara organoleptis meliputi bentuk, warna, dan bau. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan data pada sertifikat analisis.

3.6. Pembuatan Kurva Baku Piroksikam

a. Pembuatan Larutan Dapar pH 1.2 ± 0.05

Dilarutkan 2.0 gram NaCl dalam 7.0 mL HCl 1 N, kemudian ditambah aqua bebas CO₂ hingga 1000 mL. pH larutan ini 1.2 ± 0.05 . jika pH larutan belum mencapai 1.2 dilakukan penyesuaian dengan menambahkan salah satu komponen tersebut (DepKes RI, 1995; The USP Convention, 1995).

b. Pembuatan Larutan Baku Induk Piroksikam

Ditimbang seksama 10,0 mg Piroksikam, dilarutkan dalam metanol p.a lalu dimasukkan melalui corong ke dalam labu ukur secara kuantitatif ditambahkan metanol p.a 10,0 mL kemudian ditambahkan larutan dapar $1,2 \pm 0,05$ ad volume 100,0 mL dan kocok larutan tersebut sampai homogen. Pada larutan baku induk ini diperoleh kadar 100 µg/mL.

c. Pembuatan Larutan Baku Kerja Piroksikam

Dibuat larutan baku kerja Piroksikam dengan mengencerkan larutan baku induk Piroksikam dengan larutan dapar pH 1.2 ± 0.05 hingga diperoleh larutan baku kerja dengan kadar 0.5; 1; 2; 4; 6; 10; 15; 20 µg/mL, larutan ini digunakan untuk menentukan panjang gelombang maksimum dan

membuat kurva baku. Larutan blanko yang digunakan adalah larutan dapar pH 1.2 ± 0.05 .

d Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Piroksikam

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan menggunakan larutan baku kerja Piroksikam. Nilai serapan tiap-tiap kadar diamati dengan Spektrofotometer UV pada rentang panjang gelombang 200-400 nm, kemudian dibuat kurva serapan versus panjang gelombang (λ). Panjang gelombang maksimum adalah panjang gelombang yang memberikan serapan maksimum.

e. Pembuatan Kurva Baku Piroksikam

Kurva baku Piroksikam dibuat dengan mengamati serapan larutan baku kerja Piroksikam pada panjang gelombang maksimum. Kemudian dibuat kurva serapan versus kadar larutan baku kerja. Setelah itu dihitung persamaan regresi liniernya, $Y = bx + a$ (kadar sebagai absis dan serapan sebagai ordinat).

3.7 Formula Sediaan Gel Piroksikam

Formula sediaan gel piroksikan sebagai bahan uji , dapat dilihat pada tabel III.1 dan tabel III.2 berikut :

Tabel III.1 Formula Sediaan Gel Piroksikam dengan Penambahan Enhancer etanol 95% dan tween 80

Komponen	FE (<i>enhancer</i> etanol)				FT (<i>enhancer</i> tween 80)			
	FE-K	FE-1	FE-2	FE-3	FT-K	FT-1	FT-2	FT-3
Piroksikam	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Propilenglikol	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
HPC	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
Etanol (95%)	-	5%	7,5%	10%	-	-	-	-
Tween 80	-	-	-	-	-	0,5%	1%	1,5%
Aquadest ad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tabel III.2 Formula Sediaan Gel Piroksikam dengan Penambahan
Enhancer Asam oleat dan Propilenglikol

Komponen	FO (<i>enhancer</i> asam oleat)				FP (<i>enhancer</i> propilenglikol)			
	FO-K	FO-1	FO-2	FO-3	FP-K	FP-1	FP-2	FP-3
Piroksikam	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Propilenglikol	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%	15%
HPC	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
Parafin liq.	-	-	-	-	5%	5%	5%	5%
Propilen glikol	-	-	-	-	-	15%	17,5%	20%
Asam oleat	-	0,5%	1%	1,5%	-	-	-	-
Na-metabisulfit	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	-	-	-	-

Keterangan : K = kontrol

3.8 Pembuatan Sediaan Gel Piroksikam

Pembuatan Basis :

HPC dikembangkan dalam air secukupnya, dan dibiarkan beberapa saat sampai mengembang dan terbentuk masa gel. Tambahkan piroksikam yang sudah didispersikan dalam propilenglikol aduk sampai homogen, lalu tambahkan sisa air (kalau ada). Untuk menambahkan bahan-bahan lain (asam oleat atau tween 80 dilakukan langsung pada masa gel, sedangkan untuk etanol digunakan untuk melarutkan piroksikam.

Pembuatan Sediaan Gel Piroksikam

Ditimbang sejumlah HPC digerus ad halus, ditambahkan aqua bebas CO₂ ad terbasahi semua, kemudian ditambahkan propilenglikol sampai terbentuk massa gel yang homogen. Piroksikam didispersikan dalam propilenglikol aduk sampai terdispersi sempurna, kemudian ditambahkan dengan etanol 95%, Piroksikam yang telah didispersikan dalam propilenglikol dan etanol 95%, dimasukkan dalam massa gel aduk sampai homogen. Setelah homogen ditambahkan aqua bebas CO₂ sambil diaduk cepat hingga diperoleh massa gel yang homogen.

3.9 Pemeriksaan Homogenitas Kadar Piroksikam dalam Sediaan Gel

Sebanyak 50,0 mg gel piroksikam dilarutkan dalam metanol sampai 10,0 mL dalam labu ukur, kemudian diambil sebanyak 5 mL dan disaring dengan membran filter ukuran 0,45 μm . Hasil saringan sebanyak 3,0 mL ditambah dengan 3,0 mL larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$, kemudian dikocok sampai homogen dan diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum. Blanko yang digunakan adalah sediaan gel tanpa bahan aktif sebanyak 50,0 mg dilarutkan dalam metanol sampai 10,0 mL dalam labu ukur, kemudian diambil sebanyak 5 mL dan disaring dengan membran filter ukuran 0,45 μm , hasil saringan sebanyak 3,0 mL ditambah larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dalam jumlah yang sama. Cuplikan sediaan diambil dari tiga tempat berbeda secara acak.

3.10 Penentuan Karakteristik Sediaan Gel Piroksikam

3.10.1 Pemeriksaan Organoleptis Sediaan

Pemeriksaan organoleptis sediaan gel piroksikam dilakukan secara visual meliputi warna, bau, dan tekstur.

3.10.2 Pengukuran pH Sediaan

Pengukuran pH masing-masing sediaan dilakukan dengan pH meter SCHOTT Model 230 A. Sebanyak 5 gram sediaan ditambah 45 mL air suling bebas CO_2 . pH meter distandarisasi dengan larutan dapar yang mempunyai pH tertentu, lalu elektroda dibersihkan dan dikeringkan. Tombol suhu disesuaikan dengan suhu kamar, selanjutnya elektroda dicelupkan dalam larutan sediaan yang telah dilengkapi dengan stirrer untuk mengaduk sediaan agar homogen, ditunggu sampai menunjukkan angka konstan, catat angka yang tertera pada alat.

3.10.3 Pengukuran Daya Sebar Sediaan

Pengukuran daya sebar dilakukan dengan cara sejumlah tertentu (± 1 gram) zat diletakkan diantara dua lempeng kaca berskala, kemudian bagian atas diberi beban yang secara teratur ditingkatkan beratnya. Diameter penyebaran diukur pada setiap penambahan beban yang dilakukan sampai diperoleh diameter dengan beban konstan. Dibuat kurva hubungan antara diameter sediaan vs beban yang diberikan. Laju penyebaran merupakan *slope* dari kurva regresi hubungan antara beban dan diameter sediaan.

3.11 Penentuan Laju Penetrasi Piroksikam

3.11.1 Pembuatan Media Difusi

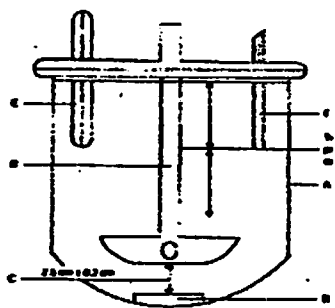
Media difusi yang digunakan adalah dapar pH 1.2 ± 0.05 . pembuatan sama seperti pada poin 4.5 (a).

3.11.2 Penyiapan Membran Difusi

Membran difusi yang digunakan dalam uji pelepasan Piroksikam dari sediaan gel ini adalah membran *Millipore* 0.45 mikron. Sebelum digunakan terlebih dahulu membran ini diimpregnasi menggunakan *isopropil miristat* (IPM). Cara impregnasi adalah membran *Millipore* ditimbang, kemudian dimasukkan ke dalam labu yang telah diisi dengan *isopropil miristat* sampai terendam, kemudian dibiarkan selama 1 jam, lalu dikeringkan dengan cara diapitkan diantara dua kertas saring sampai kering dan mencapai berat yang konstan (Hendradi, 1995).

3.11.3 Preparasi Alat Uji Penetrasi

Alat dan perlengkapan pengujian laju penetrasi piroksikam dari sediaan gel yang digunakan sesuai dengan metode di USP XXIV. Alat yang digunakan adalah *apparatus 5-paddle over disk*, dilengkapi dengan sel difusi. Gambar alat dapat dilihat pada gambar 3.1.



Keterangan gambar :

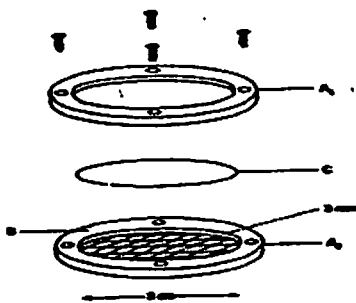
- A : bejana yang berisi larutan media
- B : *paddle* (pengaduk) yang diatur kecepatannya
- C : jarak antara ujung *paddle* dengan membran difusi
- D : sel difusi yang berisi sediaan
- E : termometer
- F : tabung untuk mengambil cuplikan

Gambar 3.1 *Apparatus 5-paddle Over Disk* (USP XXIV, 2002).

Sel difusi terbuat dari bahan *stainless steel* berbentuk silinder pipih. Tempat penampung gel mempunyai garis tengah 3 cm dengan tebal 0,4 cm. Sebagai pengamanan untuk mencegah kebocoran, sel difusi dilengkapi dengan karet penyekat berbentuk ring sebagai penghubung antara tempat gel dengan penutupnya.

3.11.4 Preparasi Sel Difusi

Disiapkan sel difusi yang bersih, kemudian ditara dalam kondisi kosong di timbangan analitik. Sel difusi diisi dengan sediaan gel Piroksikam (2,0 g) diatas plastik yang telah diukur sesuai dengan ukuran sel difusi dan permukaannya diratakan dengan gelas obyektif. Tutup gel piroksikam dengan membran yang telah dipotong sesuai ukuran sel difusi, kemudian gel yang di atasnya diberi ring penyekat sebagai pengaman untuk mencegah kebocoran, lalu diklem dengan lempengan sel yang lain dengan rapat. Gambar sel difusi dapat dilihat pada gambar 3.2.



Keterangan Gambar :

- A1,A2 : Bagian atas dan bawah seldifusi yang terbuat dari kuningan
- A2 : Tempat sediaan
- B : Ring dari karet
- C : Membran sintetik

Gambar 3.2 Sel Difusi

3.11.5 Pengukuran Piroksikam yang Berpenetrasi

Sel difusi yang telah disiapkan dimasukkan kedalam bejana pada *dissolution tester* yang berisi larutan dapar dengan pH 1.2 ± 0.05 sebanyak 500 mL. Suhu percobaan diatur pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, *paddle* diputar dengan kecepatan 100 rpm dan segera dicatat sebagai waktu ke nol. Pada menit 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360 diambil cuplikan sebanyak 5,0 mL setiap cuplikan, ditambah larutan dapar dengan pH 1.2 ± 0.05 dengan jumlah yang sama pada suhu yang sama pula. Kadar piroksikam dalam cuplikan dihitung dengan menggunakan persamaan regresi kurva baku piroksikam dalam larutan dapar dengan pH 1.2 ± 0.05 , pada panjang gelombang maksimal piroksikam.

3.11.6 Perhitungan Jumlah Kumulatif Piroksikam

Penentuan jumlah kumulatif Piroksikam yang terpenetrasi dari basis per satuan luas membran setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), dihitung dari kadar yang diperoleh setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{mL}$) dikalikan dengan jumlah media (500 mL), dan dibagi luas

permukaan membran (cm^2). Kemudian dilakukan koreksi sesuai hukum Wurster terhadap kadar 5 mL yang diganti dari larutan dapar yaitu dengan menambahkan kadar dari menit sebelumnya (kadar dikalikan 5) ke dalam kadar pada menit selanjutnya pada media 500 mL. Kemudian dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap waktu.

3.11.7 Perhitungan Laju Penetrasi (Fluks) Piroksikam

Dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif Piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap waktu. Kemudian dibuat persamaan regresi. Berdasarkan hukum Difusi Fick, *slope* dari persamaan regresi merupakan kecepatan penetrasi (fluks) Piroksikam dari basis.

3.11.8 Perhitungan Permeabilitas Kulit

Permeabilitas didapat dari hasil bagi antara nilai fluks dengan kadar bahan aktif dalam sampel.

3.12 Analisa data

Untuk melihat apakah harga fluks dan permeabilitas berbeda secara bermakna antara sediaan gel piroksikam dengan penambahan etanol 5% (F1); 7,5% (F2) dan 10% (F3) dan gel piroksikam tanpa penambahan etanol (kontrol), dilakukan uji statistik dengan metode analisis varian (ANAVA) *one way*. Dari hasil analisis tersebut didapat harga F hitung yang kemudian dibandingkan dengan F tabel. Bila F hitung $>$ F tabel berarti ada perbedaan bermakna antar formula dan apabila F hitung lebih kecil dari F tabel berarti tidak ada perbedaan bermakna antar formula. Apabila ada perbedaan yang bermakna, maka untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda maka digunakan Post Hoc Test, misalnya uji HSD.

BAB IV HASIL PENELITIAN

4.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian

4.1.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Piroksikam

Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam dapat dilihat pada tabel IV.1.

Tabel IV.1. Hasil pemeriksaan kualitatif piroksikam

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
(1) Organoleptis	Serbuk halus, putih kekuningan, tidak berbau, tidak berasa	Serbuk halus, putih atau kuning terang, tidak berbau, tidak berasa ^{a)}
(2) Suhu Lebur (DTA)	199,6° C	198-202°C ^{b)}
(3) Identifikasi		
a) Reaksi warna	Terjadi warna kuning	Terjadi warna kuning ^{b)}
b) Spektra infra merah	Spektra pada gambar 4.1	Spektra pada gambar 4.2
	Bilangan gelombang spesifik (cm ⁻¹):	Bilangan gelombang spesifik (cm ⁻¹) ^{b)} :
Gugus :		
-N-C=O	1630,00 (15)	1635-1625
-CH ₃	1435,17 (18)	1440-1355
-NH	1529,69 (17)	1530-1525
-SO ₂	1149,68 (23)	1180-1150
-N-	1352,22 (22)	1365-1315

a) DepKes RI, 1995

b) Florey, 1986

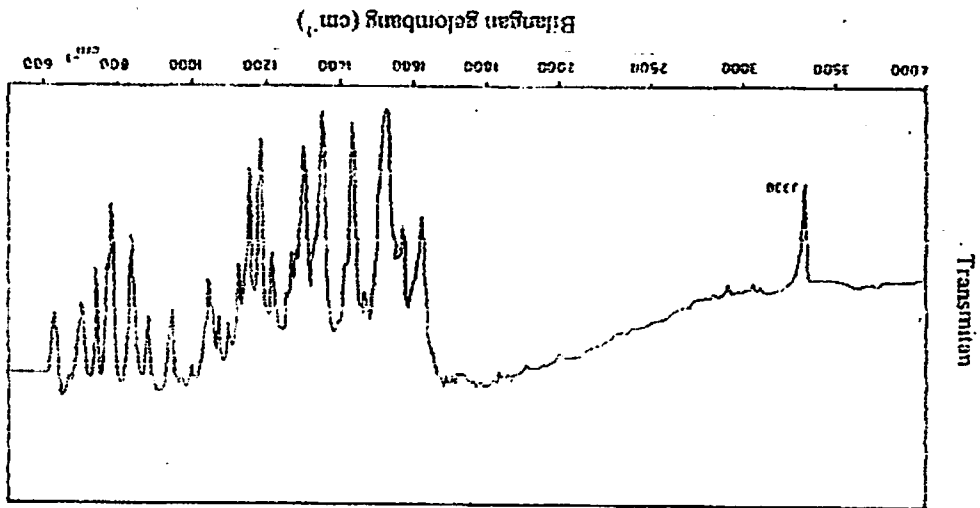
Berdasarkan tabel IV.1, diketahui bahwa piroksikam yang digunakan pada penelitian sesuai dengan pustaka (DepKes RI, 1995; Florey, 1986).

Hasil pemeriksaan spektra infra merah dengan menggunakan FTIR *Spectrophotometer* Perkin Elmer didapatkan hasil seperti tertera pada gambar 4.1 dan dibandingkan dengan hasil spektra infra merah piroksikam pustaka (Florey, 1986) pada gambar 4.2.

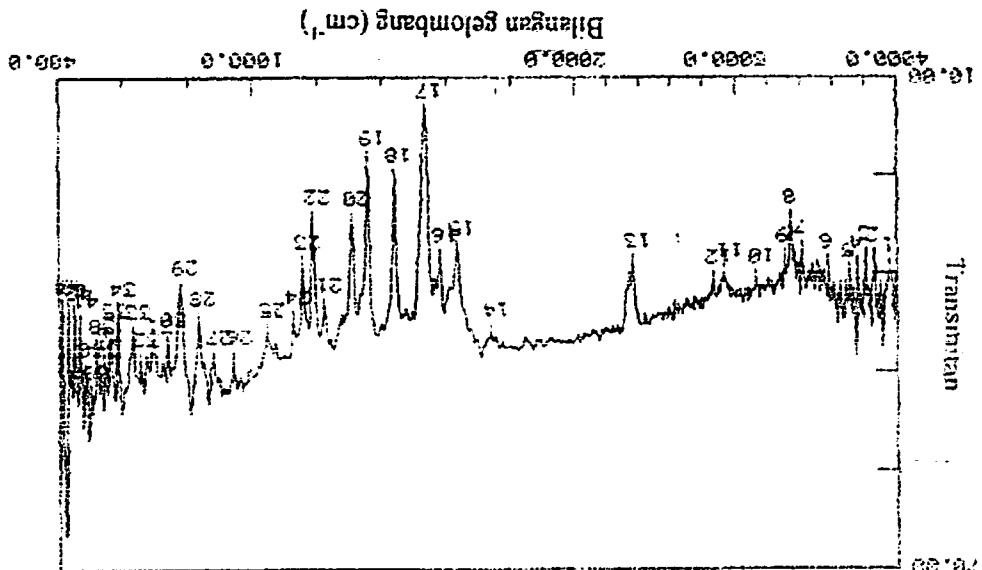
Pada gambar tersebut, dapat dilihat bahwa spektra piroksikam yang digunakan dalam penelitian ini identik dengan spektra piroksikam yang terdapat dalam pustaka (Florey, 1986).

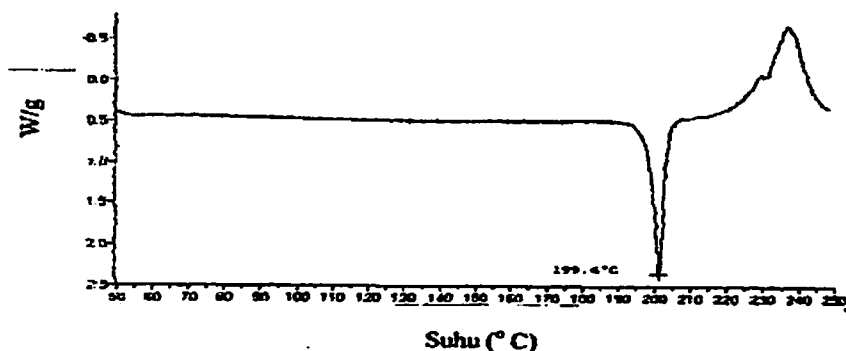
Hasil pemeriksaan suhu lebur dengan menggunakan alat DTA, dapat dilihat pada gambar 4.3 berikut :

Gambar 4.2 Spektra infra merah proksikam pustaka pada bilangan gelombang 600,0 - 4.000,0 cm^{-1} (Forey, 1986)



Gambar 4.1 Hasil pemeriksaan spektra infra merah proksikam pada bilangan gelombang 400,0 - 4.000,0 cm^{-1} menggunakan FTIR Spectrophotometer Perkin Elmer





Gambar 4.3 Hasil pemeriksaan suhu lebur piroksikam menggunakan alat *Differential Thermal Analysis (DTA)*

Pada gambar 4.3 dapat dilihat, bahwa suhu lebur piroksikam 199,6°C, sesuai atau masuk dalam rentang suhu lebur pada pustaka (198-202°C) (Florey,1986).

4.1.2 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Hidroksipropilsellulosa

Hasil pemeriksaan kualitatif HPC dapat dilihat pada tabel IV.2.

Tabel IV.2 Hasil pemeriksaan kualitatif HPC

Pemeriksaan	Hasil Pengamatan	Pustaka
Pemanasan larutan HPC (sesuai dengan pustaka)	Sewaktu panas larutan keruh dan jernih kembali setelah dingin	Sewaktu panas larutan keruh dan jernih kembali setelah dingin

Berdasarkan tabel IV.2, diketahui bahwa HPC yang digunakan dalam penelitian sesuai dengan pustaka (The Departement Health, 2002).

4.1.3 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Propilenglikol

Hasil pemeriksaan kualitatif propilenglikol yang digunakan dalam penelitian dapat dilihat pada tabel IV.3

Tabel IV.3 Hasil pemeriksaan kualitatif propilenglikol

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
(1) Organoleptis	Cairan kental jernih, tidak berwarna, tidak berbau	Cairan kental jernih, tidak berwarna, tidak berbau ^{a)}
(2) Indeks Bias	1,4323	1,4324 ^{b)}

^{a)} DepKes RI, 1995

^{b)} Kibbe, 2000

Berdasarkan hasil pemeriksaan organoleptis dan indeks bias pada tabel IV.3, diketahui bahwa propilenglikol yang digunakan sesuai dengan pustaka (Kibbe,2000).

4.1.4 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Etanol

Hasil pemeriksaan kualitatif etanol dapat dilihat pada tabel IV.4.

Tabel IV.4. Hasil pemeriksaan kualitatif etanol

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
(1) Organoleptis	Cairan mudah menguap, jernih, tidak berwarna, bau khas	Cairan mudah menguap, jernih, tidak berwarna, bau khas ^{a)}
(2) Indeks Bias	1,3611	1,361 ^{b)}

^{a)} DepKes RI, 1995

^{b)} Kibbe, 2000

Berdasarkan hasil pemeriksaan organoleptis dan indeks bias pada tabel IV.4, diketahui bahwa etanol yang digunakan sudah sesuai dengan pustaka (Kibbe, 2000).

4.1.5 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Asam oleat

Hasil pemeriksaan kualitatif asam oleat yang digunakan dalam penelitian dapat dilihat pada tabel IV.5.

Tabel IV.5 Hasil pemeriksaan kualitatif asam oleat

Pemeriksaan	Hasil Pengamatan	Pustaka (Rowe <i>et al</i> , 2003)
(1) Organoleptis	Cairan berminyak kuning kecoklatan, bau khas	Cairan berminyak kuning hingga kecoklatan, bau dan rasa khas
(2) Indeks Bias	1,4584 (20°C)	1,4585 (20°C)

Berdasarkan tabel IV.5, asam oleat yang digunakan dalam penelitian ini sesuai dengan pustaka (Rowe *et al*, 2003).

4.1.6 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Tween 80

Hasil pemeriksaan tween 80 yang digunakan dalam penelitian dapat dilihat pada tabel IV.6.

Tabel IV.6 Hasil pemeriksaan tween 80

Pemeriksaan	Pengamatan	Pustaka
Organoleptis : Bentuk Warna Bau	Cairan jernih seperti minyak Kuning kecoklatan Khas	Cairan jernih seperti minyak ^{a)} Kuning atau kuning kecoklatan ^{a)} Khas lemah ^{b)}
Reaksi warna dengan menggunakan NaOH dan HCl sesuai pustaka	Terjadi kekeruhan	Terjadi kekeruhan ^{b)}
Reaksi warna menggunakan bromin sesuai pustaka	Warna merah bromin hilang	Warna merah bromin hilang ^{b)}
pH	*6,08 ± 0,05	6-8 ^{a)}
Viskositas(mPa.S)	*387 ± 0,07	300-500 ^{b)}
Densitas	*1,0750 ± 5,07x10 ⁻³	1,06-1,09 ^{b)}

^{a)} (Rowe *et al.*, 2003)

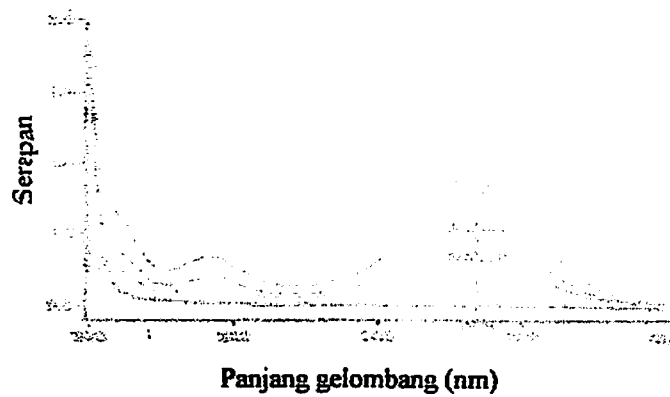
^{b)} (DepKes RI, 1995)

Berdasarkan hasil pemeriksaan pada tabel IV.6, dapat disimpulkan bahwa tween 80 yang digunakan pada penelitian ini sesuai dengan pustaka.

4.2 Penentuan Kurva Baku Piroksikam

4.2.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Piroksikam

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan cara mengukur besarnya serapan dari larutan baku piroksikam 4,08 ; 6,12 dan 10,20 µg/mL pada panjang gelombang 200 – 400 nm. Berdasarkan hasil yang diperoleh, diketahui panjang gelombang maksimum piroksikam adalah 336 nm. Hasil pengamatan spektra serapan dapat dilihat pada gambar 4.4.



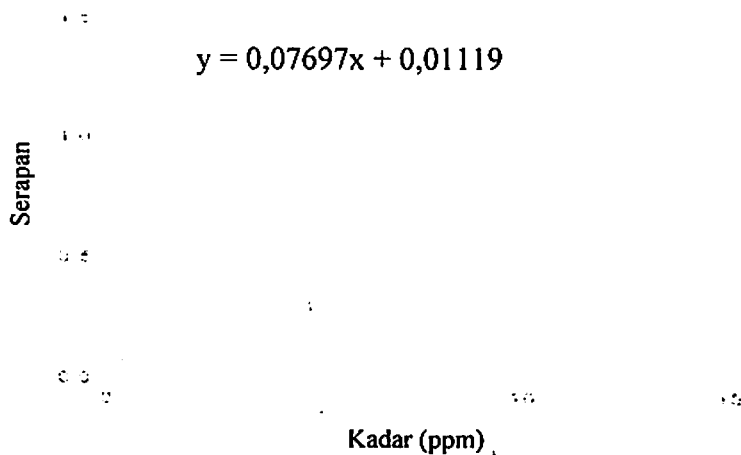
Gambar 4.4 Spektra serapan larutan baku kerja piroksikam 4,08; 6,12; 10,20 $\mu\text{g/mL}$ dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$

4.2.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Piroksikam

Kurva baku piroksikam dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ dibuat dengan mengukur serapan larutan baku piroksikam pada kadar 0,51; 1,02; 2,04; 4,08; 6,12; 10,20; dan 15,30 $\mu\text{g/mL}$ pada panjang gelombang maksimum 336 nm.. Persamaan regresi linier yang diperoleh adalah $y = 0,07697x + 0,01119$ dengan koefisien korelasi $r = 0,99994$. Hasil pengukuran serapan larutan baku dan profil kurva baku piroksikam dilihat pada tabel IV.7 dan gambar 4.5.

Tabel IV.7 Nilai serapan piroksikam berbagai kadar dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada panjang gelombang maksimum 336 nm

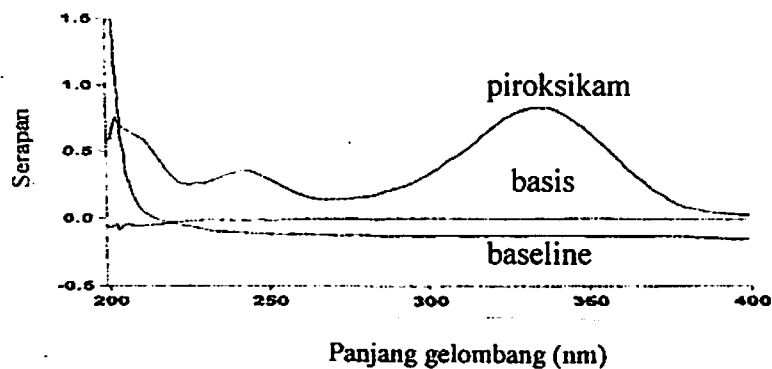
Kadar (ppm)	Serapan
0,51	0,0499
1,02	0,0872
2,04	0,1745
4,08	0,3287
6,12	0,4747
10,20	0,7946
15,30	1,1915



Gambar 4.5 Profil kurva baku piroksikam berbagai kadar dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$ pada panjang gelombang 336 nm

4.2.3. Hasil Pengujian Pengaruh Serapan Basis

Hasil uji pengaruh serapan basis terhadap serapan piroksikam dalam sediaan gel yang dilakukan pada panjang gelombang 200,0 – 400,0 nm dapat dilihat pada gambar 4.6. Spektra serapan basis dibandingkan dengan spektra serapan sediaan gel piroksikam yang dipreparasi dalam larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$. Sebagai *base line* digunakan larutan dapar pH $1,2 \pm 0,05$.



Gambar 4.6 Hasil *scanning* penentuan pengaruh serapan basis gel terhadap serapan piroksikam pada panjang gelombang 400,0 – 200,0 nm

Berdasarkan gambar 4.6 dapat diketahui bahwa basis tidak memberikan pengaruh terhadap serapan sediaan gel piroksikam.

4.3. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Sediaan

4.3.1. Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan

Hasil pemeriksaan organoleptis yang meliputi bentuk, warna dan bau sediaan dengan berbagai macam *enhancer* dapat dilihat pada tabel IV.8 berikut :

Tabel IV.8 Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan dengan penambahan berbagai macam *enhancer*

Formula	Kadar <i>enhancer</i> (%)	Organoleptis		
		Konsistensi	Warna	Bau
Formula dengan <i>enhancer</i> propilenglikol	0	++	putih kekuningan	tidak berbau
	15	+++	putih kekuningan	tidak berbau
	17,5	++++	putih kuning tajam	tidak berbau
	20	+++++	putih kuning tajam	tidak berbau
Formula dengan <i>enhancer</i> etanol	0	++	putih kekuningan	tidak berbau
	5	+	kuning muda	berbau etanol
	7,5	+	kuning muda	berbau etanol
	10	+	kuning muda	berbau etanol
Formula dengan <i>enhancer</i> asam oleat	0	++	putih kekuningan	tidak berbau
	0,5	+++	putih kekuningan	khas as.oleat
	1,0	++++	putih kekuningan	khas as.oleat
	1,5	+++++	putih kekuningan	khas as.oleat
Formula dengan <i>enhancer</i> tween 80	0	++	putih kekuningan	tidak berbau
	0,5	+	putih kecoklatan	khas tween 80
	1,0	+	putih kecoklatan	khas tween 80
	1,5	+	putih kecoklatan	khas tween 80

Catatan : Jumlah tanda (+) menunjukkan gradasi kekentalan, makin banyak semakin kental

4.3.2. Hasil Pengukuran pH Sediaan

Hasil pemeriksaan pH sediaan dapat dilihat pada tabel IV.9 berikut :

Tabel IV.9 Hasil pemeriksaan pH sediaan dengan penambahan berbagai macam *enhancer*

Formula	Konsentrasi <i>Enhancer</i> (%)	Harga pH sediaan *)
Formula dengan <i>enhancer</i> propilenglikol	0	$5,30 \pm 5,77.10^{-3}$
	15	$5,31 \pm 5,77.10^{-3}$
	17,5	$5,38 \pm 10,00.10^{-3}$
	20	$5,39 \pm 5,77.10^{-3}$
Formula dengan <i>enhancer</i> etanol	0	$5,08 \pm 0,04$
	5	$5,12 \pm 0,06$
	7,5	$5,09 \pm 0,02$
	10	$5,11 \pm 0,04$
Formula dengan <i>enhancer</i> asam oleat	0	$4,04 \pm 0,15$
	0,5	$3,79 \pm 0,10$
	1,0	$3,63 \pm 0,04$
	1,5	$3,55 \pm 0,04$
Formula dengan <i>enhancer</i> tween 80	0	$5,19 \pm 0,04$
	0,5	$5,45 \pm 0,04$
	1,0	$5,47 \pm 0,06$
	1,5	$5,48 \pm 0,07$

Ket : *) harga merupakan rerata dari tiga kali replikasi \pm SD

4.3.3. Hasil Pengukuran Daya Sebar Sediaan

Hasil pemeriksaan daya sebar sediaan dengan parameter *slope* dari profil penyebaran dapat dilihat pada tabel IV.10 Sedangkan hasil pemeriksaan kapasitas penyebaran sediaan dapat dilihat pada tabel IV.11 berikut.

Tabel IV.10 Hasil pemeriksaan daya sebar sediaan dengan penambahan berbagai macam *enhancer*

Formula	Konsentrasi <i>Enhancer</i> (%)	Harga <i>slope</i> profil penyebaran (mm/gram)*
Formula dengan <i>enhancer</i> propilenglikol	0	0,3343 ± 0,0077
	15	0,3234 ± 0,0115
	17,5	0,3379 ± 0,0033
	20	0,3252 ± 0,0095
Formula dengan <i>enhancer</i> etanol	0	0,22 ± 6,17x10 ⁻³
	5	0,17 ± 1,50x10 ⁻³
	7,5	0,19 ± 2,46x10 ⁻³
	10	0,15 ± 3,30x10 ⁻³
Formula dengan <i>enhancer</i> asam oleat	0	0,3020 ± 2,93x10 ⁻³
	0,5	0,3424 ± 5,25x10 ⁻³
	1,0	0,3531 ± 2,78x10 ⁻³
	1,5	0,3081 ± 0,31x10 ⁻³
Formula dengan <i>enhancer</i> tween 80	0	0,0321 ± 1,55x10 ⁻³
	0,5	0,0305 ± 0,78x10 ⁻³
	1,0	0,0307 ± 0,51x10 ⁻³
	1,5	0,0307 ± 0,84x10 ⁻³

Ket : *) harga merupakan rerata dari tiga kali replikasi ± SD

Tabel IV.11 Hasil pemeriksaan kapasitas penyebaran sediaan
Dengan penambahan berbagai macam *enhancer*

Formula	Konsentrasi <i>Enhancer</i> (%)	Diameter penyebaran maksimum (mm) *)
Formula dengan <i>enhancer</i> propilenglikol	0	119,67 ± 0,58
	15	106,67 ± 0,58
	17,5	105,67 ± 0,58
	20	104,67 ± 0,58
Formula dengan <i>enhancer</i> etanol	0	93,33 ± 1,26
	5	94,17 ± 1,04
	7,5	98,50 ± 1,00
	10	100,00 ± 1,32
Formula dengan <i>enhancer</i> asam oleat	0	109,33 ± 0,58
	0,5	115,67 ± 0,58
	1,0	114,67 ± 0,58
	1,5	112 ± 0,00
Formula dengan <i>enhancer</i> tween 80	0	90,93 ± 0,06
	0,5	100,23 ± 0,06
	1,0	100,50 ± 0,00
	1,5	100,57 ± 0,06

Ket : *) harga merupakan rerata dari tiga kali replikasi ± SD

Harga penyebaran maksimum dicapai pada beban konstan yang berbeda pada antar formula. Formula dengan penambahan *enhancer* etanol dan tween 80, penyebaran maksimum terjadi pada beban konstan 80 gram. Pada formula dengan penambahan propilenglikol penyebaran maksimum terjadi pada beban konstan 90 gram, sedangkan formula dengan penambahan asam oleat terjadi pada beban konstan 100 gram.

4.4. Hasil Uji Penetrasi

Hasil perhitungan fluks piroksikam dan permeabilitas membran terhadap piroksikam dari berbagai formula sediaan gel dengan penambahan berbagai macam *enhancer*, dapat dilihat pada Tabel IV.12 sampai dengan Tabel IV.15 berikut.

Tabel IV.12.(a) Harga fluks piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) pada berbagai formula dengan penambahan propilenglikol.

Replikasi	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	0,5958	0,7528	0,8217	0,5504
2	0,5931	0,7929	0,8654	0,5663
3	0,6467	0,7586	0,8453	0,5707
Rerata \pm SD	0,6119 \pm 0,03	0,7681 \pm 0,02	0,8441 \pm 0,02	0,5625 \pm 0,01

Tabel IV.12.(b) Harga permeabilitas membran terhadap piroksikam pada berbagai formula dengan penambahan propilenglikol.

Replikasi	Permeabilitas (cm/menit)			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	$1,18 \cdot 10^{-4}$	$1,46 \cdot 10^{-4}$	$1,60 \cdot 10^{-4}$	$1,08 \cdot 10^{-4}$
2	$1,17 \cdot 10^{-4}$	$1,54 \cdot 10^{-4}$	$1,69 \cdot 10^{-4}$	$1,11 \cdot 10^{-4}$
3	$1,28 \cdot 10^{-4}$	$1,47 \cdot 10^{-4}$	$1,65 \cdot 10^{-4}$	$1,12 \cdot 10^{-4}$
Rerata \pm SD	$1,21 \cdot 10^{-4} \pm 0,06 \cdot 10^{-4}$	$1,49 \cdot 10^{-4} \pm 0,04 \cdot 10^{-4}$	$1,65 \cdot 10^{-4} \pm 0,04 \cdot 10^{-4}$	$1,10 \cdot 10^{-4} \pm 0,02 \cdot 10^{-4}$

Tabel IV.13.(a) Harga fluks piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) pada berbagai formula dengan penambahan etanol

Replikasi	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	0,7743	0,8379	0,9576	1,0480
2	0,7112	0,8638	0,9066	1,0608
3	0,7501	0,8748	0,9568	1,1090
Rerata \pm SD	0,7452 \pm 0,03	0,8588 \pm 0,02	0,9403 \pm 0,03	1,0726 \pm 0,03

Tabel IV.13.(b) Harga permeabilitas membran terhadap piroksikam (cm/menit) pada berbagai formula dengan penambahan etanol

Replikasi	Permeabilitas (cm/menit)			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	$1,5486 \cdot 10^{-4}$	$1,6758 \cdot 10^{-4}$	$1,9152 \cdot 10^{-4}$	$2,0960 \cdot 10^{-4}$
2	$1,4224 \cdot 10^{-4}$	$1,7276 \cdot 10^{-4}$	$1,8132 \cdot 10^{-4}$	$2,1216 \cdot 10^{-4}$
3	$1,5002 \cdot 10^{-4}$	$1,6496 \cdot 10^{-4}$	$1,9136 \cdot 10^{-4}$	$2,2180 \cdot 10^{-4}$
Rerata \pm SD	$1,49 \cdot 10^{-4} \pm 6,37 \cdot 10^{-6}$	$1,72 \cdot 10^{-4} \pm 3,79 \cdot 10^{-6}$	$1,88 \cdot 10^{-4} \pm 5,84 \cdot 10^{-6}$	$2,14 \cdot 10^{-4} \pm 6,43 \cdot 10^{-6}$

Tabel IV.14.(a) Harga fluks piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) pada berbagai formula dengan penambahan asam oleat.

Replikasi	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	0,4991	0,5694	0,7425	0,5892
2	0,8424	1,1715	0,8298	0,7129
3	0,5053	0,6371	0,8649	0,7086
Rerata \pm SD	0,6156 \pm 0,19	0,7927 \pm 0,33	0,8124 \pm 0,06	0,6702 \pm 0,07

Tabel IV.14.(b) Harga permeabilitas membran terhadap piroksikam (cm/menit) pada berbagai formula dengan penambahan asam oleat.

Replikasi	Permeabilitas (cm/menit)			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	$9,9820 \times 10^{-5}$	$1,1388 \times 10^{-4}$	$1,4490 \times 10^{-4}$	$1,1784 \times 10^{-4}$
2	$1,6848 \times 10^{-4}$	$2,3430 \times 10^{-4}$	$1,6596 \times 10^{-4}$	$1,4258 \times 10^{-4}$
3	$1,0106 \times 10^{-4}$	$1,2742 \times 10^{-4}$	$1,7299 \times 10^{-4}$	$1,4138 \times 10^{-4}$
Rerata \pm SD	$1,23 \times 10^{-4} \pm$ $3,92 \times 10^{-5}$	$1,58 \times 10^{-4} \pm$ $6,59 \times 10^{-5}$	$1,26 \times 10^{-4} \pm$ $1,46 \times 10^{-5}$	$1,34 \times 10^{-4} \pm$ $1,39 \times 10^{-5}$

Tabel IV.15.(a) Harga fluks piroksikam ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) pada berbagai formula dengan penambahan tween 80.

Replikasi	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	0,7481	0,9376	1,0188	0,9061
2	0,7456	0,9373	1,0330	0,8652
3	0,7328	0,9369	1,0510	0,8962
Rerata \pm SD	$0,7422 \pm 0,01$	$0,9373 \pm 0,00$	$0,9373 \pm 0,00$	$0,8892 \pm 0,02$

Tabel IV.15.(b). Harga permeabilitas membran (cm/menit) terhadap piroksikam pada berbagai formula dengan penambahan tween 80.

Replikasi	Permeabilitas (cm/menit)			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	$1,48 \times 10^{-4}$	$1,86 \times 10^{-4}$	$2,04 \times 10^{-4}$	$1,81 \times 10^{-4}$
2	$1,48 \times 10^{-4}$	$1,86 \times 10^{-4}$	$2,07 \times 10^{-4}$	$1,73 \times 10^{-4}$
3	$1,45 \times 10^{-4}$	$1,85 \times 10^{-4}$	$2,10 \times 10^{-4}$	$1,79 \times 10^{-4}$
Rerata \pm SD	$1,47 \times 10^{-4}$ $1,62 \times 10^{-6}$	$1,86 \times 10^{-4}$ $0,07 \times 10^{-6}$	$2,07 \times 10^{-4}$ $3,22 \times 10^{-6}$	$1,78 \times 10^{-4}$ $4,27 \times 10^{-6}$

BAB V

PEMBAHASAN

Peningkatan kadar propilenglikol mengakibatkan konsistensi sediaan menjadi lebih kental. Hal ini kemungkinan disebabkan karena pada penggunaan propilenglikol dilakukan penggantian air dengan propilenglikol, yang memiliki konsistensi lebih kental dibandingkan dengan air. Makin besar kadar propilenglikol yang ditambahkan berarti jumlah air yang terdapat pada formula makin sedikit sehingga menyebabkan konsistensi sediaan menjadi kental. Selain itu penambahan propilenglikol membuat warna sediaan menjadi lebih kuning jika dibandingkan kontrol, karena piroksikam yang berwarna putih kekuningan akan terdispersi dan larut sebagian dalam propilenglikol dengan warna kekuningan.

Pada pemeriksaan pH sediaan didapatkan harga rerata pH sediaan kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut $5,30 \pm 5,77.10^{-3}$; $5,31 \pm 5,77.10^{-3}$; $5,38 \pm 10,00.10^{-3}$ dan $5,39 \pm 5,77.10^{-3}$. Harga pH seluruh sediaan memenuhi rentang pH kulit (4,0-6,8) sehingga tidak menimbulkan iritasi. Berdasarkan hasil uji statistika diketahui bahwa antar formula terdapat perbedaan bermakna kecuali antara pH sediaan kontrol dengan formula 1 dan antara pH formula 2 dengan formula 3. Dapat disimpulkan bahwa penambahan propilenglikol dengan kadar 15% tidak mempengaruhi pH sediaan bila dibandingkan dengan kontrol. Hal ini kemungkinan disebabkan karena perubahan kadar H^+ tidak signifikan untuk dapat menimbulkan perubahan pH. Sedangkan sediaan dengan kadar propilenglikol 17,5% dan 20% dapat meningkatkan pH sediaan bila dibandingkan kontrol.

Dari hasil pemeriksaan daya sebar diperoleh harga rerata *slope* sediaan kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut $0,3343 \pm 0,0077$ mm/g; $0,3234 \pm 0,0115$ mm/g; $0,3379 \pm 0,0033$ mm/g dan $0,3252 \pm 0,0095$ mm/g. Hasil uji statistika diperoleh F_{hitung} (1,939) lebih kecil daripada F_{tabel} (4,07) berarti tidak ada perbedaan bermakna antar formula. Dapat disimpulkan bahwa penambahan propilenglikol tidak mempengaruhi daya sebar sediaan

Pada uji penetrasi diperoleh harga rerata fluks sediaan kontrol, formula 2, formula 2, formula 3 berturut-turut adalah $0,6119 \pm 0,03$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$; $0,7681 \pm 0,02$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$; $0,8441 \pm 0,02$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ dan $0,5625 \pm 0,01$

$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$. Harga rerata permeabilitas membran untuk sediaan kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut $1,21 \cdot 10^{-4} \pm 0,06 \cdot 10^{-4}$ cm/menit; $1,49 \cdot 10^{-4} \pm 0,04 \cdot 10^{-4}$ cm/menit; $1,65 \cdot 10^{-4} \pm 0,04 \cdot 10^{-4}$ cm/menit dan $1,10 \cdot 10^{-4} \pm 0,02 \cdot 10^{-4}$ cm/menit. Berdasarkan hasil uji statistika diketahui bahwa terdapat perbedaan bermakna harga fluks piroksikam dan permeabilitas membran antar formula 1, 2 dan 3. Sedangkan harga fluks piroksikam dan permeabilitas membran antara sediaan kontrol dengan formula 3 tidak berbeda bermakna. Dapat disimpulkan bahwa penambahan propilenglikol pada formula 1 (kadar 15%) dan formula 2 (kadar 17,5%) dapat meningkatkan harga fluks piroksikam dan permeabilitas membran bila dibandingkan kontrol. Namun pada penambahan propilenglikol dengan kadar 20% terjadi penurunan harga fluks dan permeabilitas sehingga tidak berbeda bermakna dengan kontrol. Fluks piroksikam dan permeabilitas membran optimal dicapai pada penambahan propilenglikol dengan kadar 17,5% dengan peningkatan fluks sebesar 38% dan permeabilitas sebesar 36% bila dibandingkan dengan kontrol. Sedangkan penambahan propilenglikol dengan kadar 20% mengakibatkan penetrasi piroksikam dan permeabilitas membran sama dengan sediaan kontrol. Hal ini kemungkinan disebabkan karena HPC larut dalam propilenglikol sehingga semakin tinggi konsentrasi propilenglikol, HPC terlarut dengan makin baik serta mengakibatkan piroksikam yang juga terdispersi dan larut sebagian dalam propilenglikol akan memiliki afinitas yang besar terhadap basis, sehingga semakin sulit lepas dari basis dan penetrasinya menjadi kecil. Kemungkinan lain yaitu dengan semakin larutnya HPC dalam propilenglikol (terbukti dengan terbentuknya sistem yang jernih setelah ditambahkan propilenglikol), maka piroksikam akan terjebak dalam sistem gel yang dibentuk oleh HPC, sehingga mengakibatkan bahan obat sulit lepas dan penetrasinya juga menjadi kecil. Faktor lain yang perlu diperhatikan adalah penambahan propilenglikol dengan kadar 20%, mengakibatkan sediaan menjadi makin kental sehingga mobilitas bahan obat untuk berdifusi menjadi semakin kecil. Kadar optimal propilenglikol sebagai *enhancer* piroksikam 0,5% b/b dalam sediaan gel HPC adalah sebesar 17,5%.

Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan diketahui sediaan gel piroksikam pada kontrol berwarna putih kekuningan, kental, dan halus. Pada formula 1, 2,

dan 3 berwarna putih kekuningan, bau khas etanol, dan halus. Sedangkan konsistensi formula 3 lebih encer dibandingkan dengan formula 1 dan 2.

Pada pengukuran pH didapatkan nilai rerata pH sediaan kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut adalah $5,08 \pm 0,04$; $5,12 \pm 0,06$; $5,09 \pm 0,02$; $5,11 \pm 0,04$. Dari hasil uji statistik diketahui tidak ada perbedaan nilai pH sediaan antar formula. Hal ini berarti penambahan etanol dengan kadar (5,0%; 7,5%; 10%) pada formula tidak mempengaruhi pH sediaan.

Pada pemeriksaan daya sebar sediaan diperoleh harga *slope* sediaan kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut $0,22 \pm 6,17 \cdot 10^{-3}$; $0,17 \pm 1,50 \cdot 10^{-3}$; $0,19 \pm 2,46 \cdot 10^{-3}$; $0,15 \pm 3,30 \cdot 10^{-3}$. Dari hasil analisa statistik diketahui ada perbedaan nilai *slope* antar formula. Pemeriksaan kapasitas penyebaran sediaan dilakukan pada beban 80 gram karena beban tersebut merupakan beban maksimal yang dimiliki oleh seluruh formula. Harga kapasitas penyebaran sediaan kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut $93,33 \pm 1,26$; $94,17 \pm 1,04$; $98,50 \pm 1,00$; $100,00 \pm 1,32$. Hasil analisa statistik diketahui ada perbedaan kapasitas penyebaran antara sediaan kontrol dengan formula 2 dan 3; antara formula 1 dengan formula 2 dan 3. Sedangkan antara sediaan kontrol dengan formula 1 dan antara formula 2 dengan formula 3 kapasitas penyebaran tidak berbeda. Pada uji penetrasi diperoleh harga rerata fluks untuk sediaan kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut $0,74 \pm 0,03 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$; $0,86 \pm 0,02 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$; $0,94 \pm 0,03 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$; $1,07 \pm 0,03 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$. Berdasarkan hasil analisa statistik diketahui penambahan etanol (5,0%; 7,5%; 10%) mengakibatkan peningkatan harga fluks seiring dengan besarnya konsentrasi etanol yang ditambahkan

Harga rerata permeabilitas sediaan kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut adalah $1,49 \cdot 10^{-4} \pm 6,37 \cdot 10^{-6} \text{ cm}/\text{menit}$; $1,72 \cdot 10^{-4} \pm 3,79 \cdot 10^{-6} \text{ cm}/\text{menit}$; $1,88 \cdot 10^{-4} \pm 5,84 \cdot 10^{-6} \text{ cm}/\text{menit}$; $2,14 \cdot 10^{-4} \pm 6,43 \cdot 10^{-6} \text{ cm}/\text{menit}$. Berdasarkan hasil analisa statistik diketahui terjadi peningkatan permeabilitas seiring dengan meningkatnya kadar etanol (5,0%; 7,5%; 10%). Dapat disimpulkan penambahan etanol (5,0%; 7,5%; 10%) dapat meningkatkan penetrasi piroksikam dan permeabilitas membran, kemungkinan melalui mekanisme melarutkan komponen lemak pada membran dalam hal ini adalah IPM (*isopropyl myristate*).

Penambahan asam oleat pada basis gel HPC mengakibatkan konsistensi sediaan secara visual lebih encer dibanding kontrol, sediaan berminyak serta berbau khas asam oleat.

Harga rerata pH sediaan berturut-turut untuk kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 adalah $4,04 \pm 0,15$; $3,79 \pm 0,10$; $3,63 \pm 0,04$ dan $3,55 \pm 0,04$. Berdasarkan hasil uji statistik diketahui bahwa perbedaan konsentrasi asam oleat 0,5%; 1,0% dan 1,5% tidak mengakibatkan perbedaan pH sediaan. Sediaan gel secara umum memiliki pH yang asam yaitu dengan nilai pH dibawah 4, hal ini dikhawatirkan dapat menimbulkan iritasi pada kulit. Sehingga perlu dilakukan uji aseptabilitas untuk melihat kenyamanan penggunaan sediaan.

Dari hasil pemeriksaan daya sebar diketahui harga rerata *slope* kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut $0,3020 \pm 2,93 \times 10^{-3}$ mm/g; $0,3424 \pm 5,25 \times 10^{-3}$ mm/g ; $0,3531 \pm 2,78 \times 10^{-3}$ mm/g; $0,3081 \pm 0,31 \times 10^{-3}$ mm/g. Dari hasil uji statistik diketahui bahwa peningkatan kadar asam oleat menyebabkan perbedaan daya sebar sediaan dan keadaan optimal dicapai pada formula 2 (kadar asam oleat 1,0%) sedangkan pada formula 3 (kadar asam oleat 1,5%) daya sebar sediaan mengalami penurunan sehingga tidak berbeda dengan kontrol. Kapasitas penyebaran pada sediaan gel dengan penambahan asam oleat diperoleh pada beban konstan 100 gram. Harga rerata kapasitas penyebaran kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut $109,33 \pm 0,58$ cm; $115,67 \pm 0,58$ cm ; $114,67 \pm 0,58$ cm; dan $112 \pm 0,00$ cm. Penambahan asam oleat pada sediaan dapat meningkatkan kapasitas penyebaran, tetapi dari hasil uji statistik diketahui bahwa perbedaan konsentrasi asam oleat tidak mempengaruhi harga kapasitas penyebaran sediaan.

Dari hasil uji penetrasi diperoleh harga rerata fluks kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut $0,62 \pm 0,19$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$; $0,79 \pm 0,32$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$; $0,81 \pm 0,06$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$; $0,67 \pm 0,06$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$. Dari hasil uji statistik dapat disimpulkan bahwa penambahan asam oleat (0,5%; 1,0% dan 1,5%) tidak mengakibatkan perbedaan harga fluks.

Harga rerata permeabilitas untuk kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut $1,23 \times 10^{-4} \pm 3,86 \times 10^{-5}$ cm/menit; $1,58 \times 10^{-4} \pm 6,56 \times 10^{-5}$ cm/menit; $1,26 \times 10^{-4} \pm 4,85 \times 10^{-5}$ cm/menit dan $1,34 \times 10^{-4} \pm 1,38 \times 10^{-5}$

cm/menit. Dari hasil uji statistik diketahui perbedaan kadar asam oleat (0,5%; 1,0% dan 1,5%) tidak berpengaruh terhadap harga fluks dan permeabilitas membran. Terkait hasil tersebut diduga asam oleat bekerja pada struktur lemak (*lipid bilayer*) pada startum korneum, sehingga disarankan untuk melakukan penelitian dengan menggunakan membran kulit asli atau uji penetrasi secara *in vivo*.

Hasil pemeriksaan organoleptis, seluruh sediaan gel dengan penambahan tween 80 memiliki konsistensi atau kekentalan yang sama. Akan tetapi, terdapat perbedaan pada warna dan bau sediaan. Pada kontrol sediaan berwarna putih kekuningan sedangkan pada formula 1, 2 dan 3 sediaan berwarna putih kecoklatan. Hal ini disebabkan sediaan kontrol tidak mengandung tween 80 sehingga yang terlihat pada sediaan adalah warna dari piroksikam. Sedangkan pada formula 1, 2 dan 3 ada penambahan tween 80 yang dapat melapisi piroksikam, sehingga warna yang terlihat pada sediaan dipengaruhi warna tween 80. Berdasarkan pemeriksaan bau, sediaan kontrol tidak berbau sedangkan formula 1, 2 dan 3 berbau khas tween 80. Dapat disimpulkan bahwa, semakin tinggi kadar tween 80 yang ditambahkan, semakin tajam warna dan bau tween 80 pada sediaan.

Berdasarkan pemeriksaan pH sediaan, diketahui bahwa harga rerata pH kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut $5,19 \pm 0,04$; $5,45 \pm 0,04$; $5,47 \pm 0,06$; $5,48 \pm 0,07$. Ternyata pH seluruh sediaan masuk pada rentang pH kulit yaitu 4,5-6,5 sehingga sediaan tidak menimbulkan iritasi pada kulit. Berdasarkan uji statistik diketahui bahwa sediaan kontrol berbeda bermakna dengan formula 1, 2 dan 3, sedangkan antara formula 1, 2 dan 3 tidak terjadi perbedaan bermakna harga pH. Hal ini berarti bahwa penambahan tween 80 mengakibatkan peningkatan harga pH sediaan, tetapi perbedaan kadar tween 80 tidak menimbulkan perbedaan harga pH. Peningkatan pH pada sediaan dikarenakan tween 80 memiliki pH lebih tinggi dibandingkan kontrol yaitu 6,08.

Dari hasil pemeriksaan daya sebar diperoleh harga rerata *slope* pada sediaan kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut adalah $0,0321 \pm 1,57 \times 10^{-3}$ cm/g ; $0,0305 \pm 0,82 \times 10^{-3}$ cm/g ; $0,0307 \pm 0,51 \times 10^{-3}$ cm/g dan $0,0307 \pm 0,85 \times 10^{-3}$ cm/g. Berdasarkan uji statistik diketahui tidak terdapat perbedaan daya sebar pada seluruh sediaan. Dapat disimpulkan bahwa

penambahan tween 80 dengan kadar 0,5%; 1% dan 1,5% tidak berpengaruh pada kemampuan menyebar sediaan karena seluruh sediaan memiliki konsistensi (kekentalan) yang sama.

Pemeriksaan kapasitas penyebaran sediaan dilakukan pada beban 80 g karena beban 80 g merupakan beban maksimal yang dimiliki oleh seluruh sediaan. Pada beban 80 g diameter maksimum sediaan kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut adalah $19,93 \pm 0,06$ cm; $10,23 \pm 0,06$ cm; $10,50 \pm 0,00$ cm; $11,57 \pm 0,06$ cm. Berdasarkan uji statistik diketahui bahwa kapasitas penyebaran sediaan kontrol berbeda bermakna dengan formula 1, formula 2 dan formula 3, sedangkan formula 2 tidak berbeda bermakna dengan formula 3. Dapat disimpulkan, penambahan tween 80 mengakibatkan kenaikan kapasitas penyebaran sediaan. Hal ini disebabkan sifat fisik dari tween 80 yang berupa cairan seperti minyak (licin) sehingga sediaan semakin mudah menyebar. Sedangkan penambahan tween 80 pada kadar 1% ke 1,5% tidak mengakibatkan perbedaan nilai kapasitas penyebaran. Hal ini disebabkan penambahan tween 80 pada kadar 1% ke 1,5% tidak merubah sifat fisik (licin) dari sediaan.

Dari hasil pengujian penetrasi diperoleh harga rerata fluks piroksikam kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut adalah $0,7422 \pm 0,01$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$; $0,9373 \pm 0,01$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$; $1,0342 \pm 0,02$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ dan $0,8892 \pm 0,02$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$. Berdasarkan hasil uji statistik diketahui bahwa ada perbedaan bermakna nilai fluks piroksikam antar semua sediaan yaitu kontrol, formula 1, 2 dan 3. Harga permeabilitas membran sediaan kontrol, formula 1, formula 2, formula 3 berturut-turut $1,47 \times 10^{-4} \pm 1,62 \times 10^{-6}$ cm/menit; $1,86 \times 10^{-4} \pm 0,07 \times 10^{-6}$ cm/menit; $2,07 \times 10^{-4} \pm 3,22 \times 10^{-6}$ cm/menit dan $1,78 \times 10^{-4} \pm 4,27 \times 10^{-6}$ cm/menit. Berdasarkan uji statistik diketahui adanya perbedaan bermakna nilai permeabilitas membran antar semua sediaan yaitu kontrol, formula 1, 2 dan 3. Dapat disimpulkan bahwa penambahan tween 80 sebesar 0,5% dan 1% meningkatkan harga fluks piroksikam dan permeabilitas membran. Penambahan tween 80 pada kadar 1,5% menurunkan harga fluks piroksikam dan permeabilitas membran dibandingkan formula 2, tetapi nilainya masih diatas kontrol. Peningkatan harga fluks piroksikam dan permeabilitas membran optimal terjadi penambahan tween 80 sebesar 1%. Hal ini disebabkan, tween 80 merupakan

surfaktan yang dapat menurunkan tegangan permukaan antara piroksikam dengan basis, sehingga piroksikam mudah terbasahi dan terdispersi dalam sediaan. Tween 80 dapat mempercepat proses kelarutan piroksikam sehingga dalam waktu tertentu jumlah piroksikam yang berpenetrasi meningkat. Pada kadar tween 80 sebesar 1,5% dispersi piroksikam dalam basis semakin baik sehingga afinitas piroksikam terhadap basis semakin kuat. Hal ini mengakibatkan piroksikam sulit lepas dari sediaan sehingga penetrasinya menurun. Jika dibandingkan dengan kontrol, harga fluks piroksikam dan permeabilitas membran formula 1 meningkat 26%, formula 2 meningkat 40% dan formula 3 meningkat 21%. Kenaikan harga fluks piroksikam dan permeabilitas membran optimal sampai 40% yaitu pada formula 2 dengan kadar tween 80 sebesar 1%.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Propilenglikol meningkatkan konsistensi sediaan, asam oleat dan etanol menurunkan konsistensi sediaan, dan tween 80 tidak berpengaruh terhadap konsistensi sediaan.
2. Dari keempat *enhancer* yang digunakan, hanya propilenglikol yang berpengaruh terhadap pH sediaan. Peningkatan pH terjadi pada konsentrasi propilenglikol 17,5 dan 20 %.
3. Peningkatan daya sebar sediaan (peningkatan harga *slope*) terjadi pada penambahan etanol seiring meningkatnya kadar etanol, sedangkan pada asam oleat harga *slope* optimal terjadi pada konsentrasi asam oleat 1%
4. Peningkatan harga fluks natrium diklofenak dan permeabilitas membran terjadi pada penambahan propilenglikol dan tween 80. Peningkatan optimal terjadi pada kadar propilenglikol 17,5% yaitu fluks meningkat 38%, permeabilitas meningkat 36%. Pada tween 80 peningkatan optimal terjadi pada konsentrasi 1% yaitu fluks dan permeabilitas meningkat 40%

Saran

Perlu dilakukan uji penetrasi menggunakan membran kulit

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H.M., 1989. **Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence**, Mack Publishing Company, Easton-Pennsylvania, p. 189-203.
- Ansel, H.C., **Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms**, 1985. 4nd edition, Len and Febgyer Philadelphia, p. 230.
- Aulton, M.E. (ed), 1988. **Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design**, Churchill Livingstone, Edinburgh London, Melbourne and New York, p. 381-411.
- Barry, B.W., 1983. **Dermatological Formulation, Percutaneous, Absorption**, Vol. 18, Marcel Dekker Inc., New York, p. 1-33, 49-67, 95-116, 234-255, 234-255, 396-400.
- Cooper and Gun's, 1975. **Dispensing for Pharmaceutical Student**, 12nd ed., Mack Publishing Co. Pennsylvania. Easton, p. 214-218.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. **Farmakope Indonesia**, edisi IV, Jakarta, hal. 63, 683, 712.
- Florey, K., 1986, **Analytical Profiles of Drug Substances**, Vol. 15, Orlando, Florida: Academic Press. Inc., p. 509 – 530.
- Ganiswara, S.G., 1995. **Farmakologi dan Terapi**, Edisi IV, Jakarta : Bagian Farmakologi FK UI, hal 207-209, 219.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., 1994. **Teori dan Praktek Farmasi Industri**, Edisi ke-3, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, p. 1091-1100.
- Lund, W., (ed), 1994. **The Pharmaceutical Codex, Principles and Practice of Pharmaceutics**, 12th ed., The Pharmaceutical Press, London, p. 134-150, 1010-1011.
- Martin, A., dkk., 1993. **Farmasi Fisik: Dasar-Dasar Kimia Fisik dalam Ilmu Farmasetik** (Terjemahan : Yoshita), Edisi ketiga, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, p. 827-849, 867-868, 888-896, 1170-1183.
- Mortazavi, S.A, Aboofazeli, R., 2003. An investigation into the effect of various penetration enhancer on percutaneous absorption of piroxicam. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research** 2003, 2 : 135-140, diakses pada 18 Juni 2006, pukul 18.59.
- Reynolds, J.E.F., 1992. Prashad AB. **Martindale's The Extra Pharmacopeia**, 32th edition, The Pharmaceutical Press, p. 80, 1099.
- The Departement Health, 2002, **British Pharmacopeia**, 12th ed, London : The Stationery Office, p. 913, 1248.

The United Stated Pharmacopeial Convention, Inc, 2002. The Official Compendia of Standards, The United States Pharmacopeia XXIV and The National Formulary XIX, Philadelphia, p. 2011, 2018.

Williams, A.C., Barry, B.W., 2003. Penetration enhancers. Advanced Drug Delivery Reviews, 56. Elsevier B. V., p. 604, 609-610, 615-616.

Zatz, J.L., Kushla, G.P., 1989. Gels, Intervensi : Lieberman, H.A., Rieger, M.M., Banker, G.S., Pharmaceutical Dosage Forms, Vol.2, Marcell Dekker Inc., New York and Bassel, p. 399-418.

Lampiran 1

Persamaan regresi hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) dari sediaan gel piroksikam pada berbagai formula dengan penambahan propilenglikol.

Formula	Replikasi	Persamaan regresi
Kontrol	1	$y = 0,5958x + 23,8197$ $r = 0,9896$
	2	$y = 0,5931x + 18,3810$ $r = 0,9908$
	3	$y = 0,6467x + 19,0562$ $r = 0,9723$
Formula 1	1	$y = 0,7528x + 1,3966$ $r = 0,9902$
	2	$y = 0,7929x + 25,0008$ $r = 0,9902$
	3	$y = 0,7586x + 25,9454$ $r = 0,9949$
Formula 2	1	$y = 0,8217x + 46,0450$ $r = 0,9803$
	2	$y = 0,8654x + 33,2106$ $r = 0,9928$
	3	$y = 0,8453x + 27,3040$ $r = 0,9976$
Formula 3	1	$y = 0,5504x + 55,8232$ $r = 0,9754$
	2	$y = 0,5663x + 54,2629$ $r = 0,9782$
	3	$y = 0,5707x + 53,6726$ $r = 0,9805$

Lampiran 2

Persamaan regresi hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) dari sediaan gel piroksikam pada berbagai formula dengan penambahan etanol.

Formula	Replikasi	Persamaan regresi
Kontrol	1	$y = 0,7743x + 15,7256$ $r = 0,9854$
	2	$y = 0,7112x + 27,5274$ $r = 0,9812$
	3	$y = 0,7501x + 2,7660$ $r = 0,9888$
Formula 1	1	$y = 0,8379x + 29,3276$ $r = 0,9903$
	2	$y = 0,8638x + 18,2196$ $r = 0,9893$
	3	$y = 0,8748x + 36,4284$ $r = 0,9767$
Formula 2	1	$y = 0,9576x + 24,7722$ $r = 0,9757$
	2	$y = 0,9066x + 15,0480$ $r = 0,9784$
	3	$y = 0,9568x + 25,3586$ $r = 0,9789$
Formula 3	1	$y = 1,0480x + 7,0976$ $r = 0,9862$
	2	$y = 1,0608x + 0,6919$ $r = 0,9897$
	3	$y = 1,1090x + 8,4408$ $r = 0,9765$

Lampiran 3

Persamaan regresi hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) dari sediaan gel piroksikam pada berbagai formula dengan penambahan asam oleat.

Formula	Replikasi	Persamaan Regresi
Kontrol	1	$y = 0,4991x + 39,4187$ $r = 0,9736$
	2	$y = 0,8424x + 102,3054$ $r = 0,8991$
	3	$y = 0,5053x + 51,2918$ $r = 0,9503$
Formula 1	1	$y = 0,5694x + 35,9378$ $r = 0,9494$
	2	$y = 1,1715x + 62,0222$ $r = 0,9752$
	3	$y = 0,6371x - 5,1630$ $r = 0,9910$
Formula 2	1	$y = 0,7425x + 39,8177$ $r = 0,9839$
	2	$y = 0,8298x + 28,8091$ $r = 0,9824$
	3	$y = 0,8649x + 42,4667$ $r = 0,9775$
Formula 3	1	$y = 0,5892x - 2,6110$ $r = 0,9839$
	2	$y = 0,7129x + 4,0418$ $r = 0,9909$
	3	$y = 0,7086x + 10,8433$ $r = 0,9628$

Lampiran 4

Persamaan regresi hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam yang berpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit) dari sediaan gel piroksikam pada berbagai formula dengan penambahan tween 80.

Formula	Replikasi	Persamaan regresi
Kontrol	1	$y = 0,7481x + 0,5858$ $r = 0,9940$
	2	$y = 0,7456x - 0,5793$ $r = 0,9949$
	3	$y = 0,7328x + 2,4782$ $r = 0,9945$
Formula 1	1	$y = 0,9376x + 25,2745$ $r = 0,9946$
	2	$y = 0,9373x + 25,1224$ $r = 0,9946$
	3	$y = 0,9369x + 24,7475$ $r = 0,9946$
Formula 2	1	$y = 1,0188x + 30,7750$ $r = 0,9825$
	2	$y = 0,0330x + 25,9954$ $r = 0,9863$
	3	$y = 1,0510x + 33,5021$ $r = 0,9830$
Formula 3	1	$y = 0,9061x + 26,4368$ $r = 0,9846$
	2	$y = 0,8652x + 31,6730$ $r = 0,9889$
	3	$y = 0,8962x + 28,0441$ $r = 0,9842$

南通制药有限公司 / 分析报告
NANTONG GENERAL PHARMACEUTICAL FACTORY
CERTIFICATE OF ANALYSIS

吡罗昔康
PIROXICAM

MICRONIZED

Sertifikat Analisis Piroksikam

品名: PIRAXICAM FOR MEDICINE
规格: 200XG
生产日期: MAY 26, 2003
有效期至: MAY 25, 2006
批号: 0320018
数量: 200XG
检验日期: 0320018
检验结果: 符合药典
规格: 25 规格: 25
分析结果: 符合药典
分析结果: 符合药典

品名	规格	数量	生产日期	有效期至	批号	数量	检验日期	检验结果
吡罗昔康	25 规格: 25	200XG	MAY 26, 2003	MAY 25, 2006	0320018	200XG	0320018	符合药典
性状	白色或微黄色粉末							符合药典
鉴别	取本品约 0.1g，加水 10ml，振摇，使成混悬液，加入 1% 碘化钾溶液 1ml，振摇，溶液呈黄色。							符合药典
检查	水分: 0.05%							符合药典
	酸度: 0.07%							符合药典
	崩解时限: 符合药典							符合药典
	溶出度: 符合药典							符合药典
	有关物质: 符合药典							符合药典
	含量测定: 符合药典							符合药典

南通制药有限公司
NANTONG GENERAL PHARMACEUTICAL FACTORY