

# Manuskrip\_Farmasimed\_Iontof oresis\_1.docx

*by*

---

**Submission date:** 20-Sep-2023 04:38AM (UTC-0700)

**Submission ID:** 2171509272

**File name:** Manuskrip\_Farmasimed\_Iontoforesis\_1.docx (2.57M)

**Word count:** 4322

**Character count:** 27024

# KINETIKA PELEPASAN PIROKSIKAM MELALUI IONTOFORESIS PADA BERBAGAI pH DARI HIDROGEL POLIELEKTROLIT DENGAN POLIMER NATRIUM ALGINAT-TRAGAKAN

*Kinetics of Piroxicam Release Through Iontophoresis at Various pHs From Polyelectrolyte Hydrogels with Sodium Alginate-Tragacanth Gum Polymer*

**NINING NINING<sup>1</sup>, FITH KHAIRA NURSAL<sup>2</sup>, ABU RIJAL ALGIFARI<sup>3</sup>**

<sup>10</sup>  
UNIT BIDANG TEKNOLOGI FARMASI, FAKULTAS FARMASI DAN SAINS,  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PRO<sup>22</sup> DR. HAMKA, JLN. DELIMA II DUREN  
SAWIT, JAKARTA TIMUR, DKI JAKARTA, INDONESIA.

e-mail : [nining@uhamka.ac.id](mailto:nining@uhamka.ac.id)

## <sup>15</sup> Abstrak

Piroksikam merupakan obat anti-inflamasi non-steroid (AINS) yang dipakai dalam pengobatan gejala osteoarthritis dan rheumatoid arthritis. Obat ini dapat mengiritasi lambung sebagai efek samping pemberian secara oral. Penghantaran transdermal berupa hidrogel polielektrolit dengan iontoforesis menjadi salah satu upaya dalam mengatasi efek samping tersebut. Penelitian ini dilakukan untuk mempelajari pengaruh variasi pH hidrogel polielektrolit terhadap pelepasan piroksikam dari sediaan melalui iontoforesis. Formulasi dibuat dengan variasi pH yaitu 4,2 (F1), 5,5 (F2), 6,4 (F3), dan 7,4 (F4). Evaluasi yang dilakukan meliputi organoleptik, homogenitas, pH, daya sebar, viskositas, sifat alir, konduktivitas, dan uji difusi. Hidrogel polielektrolit yang didapat berwarna kuning dan homogen dengan variasi pH 4,2±0,02 hingga 7,42±0,02; daya sebar 4,22±0,21 cm hingga 4,35±0,28 cm; viskositas 47.378 cps hingga 59.297 cps; sifat alir termasuk pseudoplastis tiksotropik; dan konduktivitas 8,01±0,78 ms/cm hingga 9,58±1,00 ms/cm. Selain itu, piroksikam mengalami pelepasan dari hidrogel dengan nilai fluks 634,52 µg/cm<sup>2</sup> (F1), 427,91 µg/cm<sup>2</sup> (F2), 205,76 µg/cm<sup>2</sup> (F3), dan 253,56 µg/cm<sup>2</sup> (F4). Analisis statistik menunjukkan penurunan pH memberikan pengaruh signifikan (sig<0.05) terhadap peningkatan pelepasan piroksikam dari hidrogel berdasarkan nilai fluksnya. Selain itu, perilaku kinetika pelepasan keempat formula (F1-F4) tersebut tidak menunjukkan satu jenis model kinetika yang sama.

**Kata kunci:** Difusi, fluks, pelepasan obat, kinetika pelepasan.

## <sup>9</sup> Abstract

*Piroxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) used to treat symptoms of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. This drug can irritate the stomach as a side effect of oral administration. One strategy to overcome these side effects is transdermal delivery in polyelectrolyte hydrogel with iontophoresis. This research aims to study the pH-varying effect of polyelectrolyte hydrogel on piroxicam release from hydrogel via iontophoresis. The formulation was made with pH variations, namely 4.2 (F1), 5.5 (F2), 6.4*

(F3), and 7.4 (F4). Evaluations include organoleptics, pH, homogeneity, spreadability, viscosity, flow properties, conductivity, and diffusion tests. The polyelectrolyte hydrogel obtained was yellow and homogeneous with a pH variation of  $4.2 \pm 0.02$  to  $7.42 \pm 0.02$ , spreadability of  $4.22 \pm 0.21$  cm to  $4.35 \pm 0.28$  cm, viscosity 47,378 cps to 59,297 cps; flow properties include thixotropic pseudoplasticity; and conductivity  $8.01 \pm 0.78$  ms/cm to  $9.58 \pm 1.00$  ms/cm. Moreover, piroxicam was released from the hydrogel with flux values of  $634.52 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  (F1),  $427.91 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  (F2),  $205.76 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  (F3), and  $253.56 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  (F4). Statistical analysis showed that decreasing pH had a significant effect ( $\text{sig} < 0.05$ ) on increasing piroxicam release from hydrogel based on flux value. The release kinetic behavior of all formulas (F1-F4) does not show the same type of kinetic model.

**Keywords:** Diffusion, flux, drug release, release kinetics.

## 1. PENDAHULUAN

Piroksikam merupakan salah satu obat antiinflamasi nonsteroid yang paling ampuh dan sering dipakai di klinik dalam pengobatan artritis reumatoid, osteoarthritis, dan penyakit inflamasi lainnya. Pemberiannya melalui rute oral menyebabkan berbagai efek samping saluran pencernaan yang parah seperti kolitis ulserativa, iritasi gastrointestinal, edema, dan tukak lambung (V. Garg et al., 2016). Upaya yang bisa dilakukan agar terhindar dari efek tersebut adalah penghantaran obat secara transdermal. Namun, sistem penghantaran ini mempunyai keterbatasan akibat penghalang stratum korneum sehingga diperlukan metode untuk mengatasi penghalang tersebut seperti iontoforesis (Zuo et al., 2014).

Iontoforesis digunakan untuk meningkatkan penghantaran transdermal beberapa obat seperti aspirin, ibuprofen, dan indometasin (Zuo et al., 2014). Umumnya obat bermuatan ditempatkan pada elektroda bermuatan yang sama. Arus listrik ( $< 0,5 \text{ mA}/\text{cm}^2$ ) dengan tegangan rendah dialirkan melalui kulit sehingga keamanan terjamin (Wang et al., 2021). Keuntungan utama dari penghantaran iontoforesis ini termasuk keamanan, efisiensi transdermal yang tinggi,

kemudahan penerapan, dan instrumen yang kecil (Zuo et al., 2014).

Banyak studi yang melaporkan bahwa obat yang akan dihantarkan diformulasikan ke dalam gel kemudian dibantu dengan iontoforesis (Wang et al., 2021). Gel yang merupakan formulasi semi-solid merupakan pilihan yang sesuai dengan kontur kulit dan kompatibel dengan iontoforesis. Sediaan tersebut harus memenuhi sifat konduktivitas listrik dan bioadhesi yang baik, serta viskositas yang sesuai dan diterima. Sediaan gel umumnya bisa digabungkan dengan iontoforesis karena memiliki kelebihan seperti kemudahan penggunaan, stabilitas, dan aman. Sediaan ini mengandung kadar air yang tinggi sehingga molekul bermuatan dapat cepat bergerak pada media elektro-konduktif, dan hasil studi menunjukkan bahwa viskositas gel yang menurun menghasilkan konduktivitas formulasi yang meningkat (Tavakoli et al., 2015).

Hasil studi sebelumnya mempelajari penggunaan berbagai polimer pembentuk gel yang berbeda baik jenis alami maupun sintetik (Merino & López, 2010). Polimer polielektrolit menjadi salah satu jenis yang banyak diteliti karena memperlihatkan perilaku fisika kimia yang unik seperti perubahan

volume sediaan dan fleksibilitas akibat medan listrik. Polimer jenis ini akan menghasilkan hidrogel polielektrolit yang memiliki muatan atau potensial pada rantai polimernya. Hidrogel jenis ini merupakan jaringan polimer bermuatan dengan ion makro yang terikat pada rantai polimer dan dengan ion lawan mikro yang terlokalisasi dalam kerangka jaringan sehingga memiliki kemampuan untuk membengkak dalam air dan menyerap sejumlah besar air dalam strukturnya (Kwon et al., 2014). Muatan pada polimer ini dipengaruhi oleh pH. Hasil studi menunjukkan bahwa potensial ion hidrogen (yang dinyatakan sebagai pH) sebagai kation memiliki pengaruh pada muatan hidrogel polielektrolit (Gao et al., 2003).

Gum tragakan adalah polimer anionik bercabang dengan asam D-galakturonat, D-galaktosa, unit D-xiloksa, L-arabinosa, dan L-fruktosa. Polimer ini mencakup dua fraksi utama sebagai bassorin atau asam tragakantik (dapat mengembang dalam air) dan tragakantin (larut air). Tragakantin, fraksi netral, yang memiliki perkiraan massa molar  $10^4$  Da termasuk kelompok arabinogalaktan bercabang tinggi. Bassorin, komponen pektin (60-70% total gum) dengan massa molar sekitar  $10^5$  Da memiliki kemampuan untuk membengkak dan membentuk gel (Cikrikci et al., 2018). Alginat merupakan garam asam alginat, kelompok polisakarida linier tidak bercabang dengan jumlah residu asam B-D manuronat berikatan 1,4 dan residu asam a-L-guluronat yang bervariasi diketahui merupakan polimer anionik. Polisakarida ini mengandung gugus karboksil pada setiap residu, sehingga mudah berinteraksi dengan kation logam polivalen terutama dengan  $Ca^{2+}$  untuk membentuk gel yang dikenal sebagai polimer responsif terhadap pH karena penyusutannya pada pH yang lebih rendah. Namun, degradasi

enzimatik, karakteristik mekanik yang buruk, pelepasan obat yang tidak terkontrol merupakan salah satu kelemahan alginat sehingga menggabungkan alginat dengan polimer lain dapat mengatasi masalah tersebut (Cikrikci et al., 2018). Penelitian ini mengkombinasikan gum tragakan dan natrium alginat sebagai pembentuk hidrogel polielektrolit untuk dipelajari perilaku fisika dan kimianya terhadap pelepasan piroksikam yang dimuat ke dalam sediaan dengan bantuan iontoforesis.

16

## 2. METODE

### Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan berupa seperangkat alat gelas, iontoforesis tipe DC 12 Volt/2 A, anoda Ag dan katoda AgCl, viskometer Brookfield (tipe RV DV-E), neraca analitik (Metler Toledo dan Ohaus), hotplate, stopwatch (Diamond), konduktivimeter dan pH meter (Jenco Visionplus), kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) (UFLC S17madzu tipe SPD-20A), kolom C18 (YMC-Triart S-5  $\mu$ m, 12 nm 250 x 4.6 mmI.D.), difusi Franz (Perme Gear tipe V6-CB-02).

Bahan-bahan yang digunakan berupa piroksikam (PT. Kimia Farma), Na Alginat (Shandong Jienjing Group Corporation), tragakan (Shaanxi Phoenix Tree Biotech Co., Ltd), gliserin (PT. Soci Mas), metil paraben, trietanolamin (TEA) (HK Chemicals), trietilamin,  $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$  (PUDAK Scientific), asam sitrat anhidrat (RZBC Juxian), metanol (PT. Smart-lab Indonesia),  $H_2SO_4$  98% (ROFA Laboratorium Centre), NaOH (Harum Kimia), HCl, kalium fosfat monobasa, dan aquadest (Harum Kimia).

### Penyusunan Formula

Piroksikam sebagai zat aktif dengan konsentrasi piroksikam yang digunakan pada sediaan gel adalah 0,5% (Khunt et

al., 2012), *gelling agent* (Na alginat dan tragakan), gliserin sebagai emolien 10%, metil paraben sebagai pengawet 0,15%, trietanolamin 2,5% sebagai pembasa dan membantu kelarutan piroksikam, dan aquadest sebagai pelarut hingga 100%. Secara detail, jumlah masing-masing komponen ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula Hidrogel

Kode*	Komposisi Hidrogel**			
	Piroksikam (g)	Na-alginat (g)	Tragakan (g)	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (mL)
F1	2,25	6,75	6,75	2,8
F2	2,25	6,75	6,75	2,6
F3	2,25	6,75	6,75	2,3
F4	2,25	6,75	6,75	2,0

Keterangan:

\* pH yang diatur adalah 4,1 (F1), 5,5 (F2), 6,4 (F3), dan 7,4 (F4)

\*\* Hidrogel dibuat sebanyak 450 g

### Pembuatan Hidrogel

Na Alginat didispersikan dengan 100 ml aquadest 60°C dan diaduk hingga homogen (M1). Tragakan didispersikan dengan 100 ml aquadest 70°C dan diaduk hingga homogen (M2). Piroksikam dan metil paraben dilarutkan dengan 98 ml aquadest, 10 ml trietanolamin, dan 45 gram gliserin, dibantu dengan pemanasan selama 5 menit pada suhu 40°C (M3). M3 dicampurkan dengan M1 dan M2 serta ditambahkan H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga homogen.

### Pengamatan Organoleptik

Bau, warna, dan bentuk sediaan diamati pada suhu kamar. Bau dideteksi dengan cara dikibaskan diatas sediaan yang sudah jadi. Warna diamati dengan kertas putih sebagai latar belakang yang dibantu dengan penerangan lampu. Bentuk diamati dari kemampuan sediaan mengalir dari wadah (Yati et al., 2018).

### Pengukuran pH

Uji ini dilakukan di suhu kamar dengan 21 meter. Sebelumnya elektroda dicuci dan dibilas dengan aquadest dan dikeringkan. Peralatan dikalibrasi dengan larutan buffer standar 4 dan 7. Pengukuran dilakukan tiga kali (Depkes RI, 2020).

### Uji Homogenitas

Uji dilakukan dengan menyebarkan 0,1g gel pada pelat kaca dan homogenitasnya diamati. Sampel yang diperiksa harus homogen yang ditandai dengan tidak ditemukannya partikel-partikel kasar. Pengujian diulangi tiga kali (Nining, Radjab, & Kholifah, 2019).

23

### Uji Daya Sebar

Sampel 1 gram ditempatkan di atas gelas kaca 20 x 20 cm<sup>2</sup> dan ditambahkan beban diatasnya seberat 125 gram. Diameter yang terbentuk setelah 1 menit diukur dan dicatat. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali. Diameter 5-7 cm merupakan daya sebar dengan konsistensi sediaan semisolid yang nyaman dalam pengaplikasian (A. D. Garg et al., 2002).

### Uji Viskositas dan Reologi

Pengujian dilakukan dengan viskometer *Brookfield* tipe RV DV-E pada kecepatan 2 rpm menggunakan spindle nomor 6. Sampel dimasukkan ke dalam wadah yang sesuai, spindle dipasang dan kemudian viskositas diukur. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali (Nining, Radjab, & Sulistiyaningrum, 2019)

### Uji Konduktivitas<sup>8</sup>

Pengukuran menggunakan alat konduktivimeter yang terkalibrasi dengan NaCl 0,05%. Elektroda dibersihkan dan dikeringkan sebelum dimasukkan ke dalam sampel. Pengukuran dilakukan tiga kali (Melinda et al., 2017).

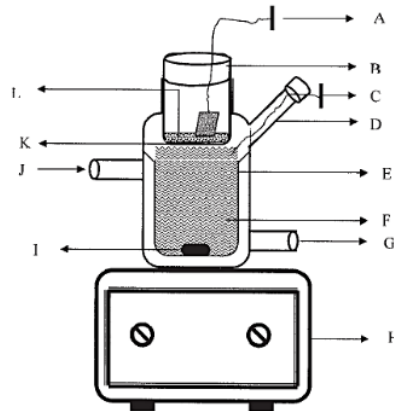
### Uji Difusi

Persiapan alat iontoforesis tipe DC dilakukan terlebih dahulu dengan modifikasi (Agnihotri et al., 2005). Alat iontoforesis menggunakan *power supply* DC 12 volt/ 2 Ampere, anoda Ag, dan katoda AgCl yang kemudian dirakit menggunakan komponen tersebut menjadi sistem iontoforesis seperti pada Gambar 1a.

Uji difusi *in-vitro* dilakukan menggunakan sel difusi Franz dan membran selulosa dengan volume reseptor 15 ml; diatur suhunya  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ; kecepatan pengadukan *magnetic stirrer* 50 rpm dalam dapar fosfat pH 7,4. Katoda ditempatkan di kompartemen donor, dan anoda ditempatkan di kompartemen reseptor dengan stimulus listrik konstan arus 2 volt. Stimulus listrik kemudian diterapkan pada hidrogel dengan sumber daya DC yang diatur, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1b. Volume cuplikan yang diambil dari media reseptor sebanyak 0,6 ml pada jam ke 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 6; dan 7. Volume yang ditarik diisi kembali dengan volume yang sama dengan dapar fosfat pH 7.4.



(a)



(b)

Keterangan: (A) katoda, (B) kompartemen donor, (C) anoda, (D) *port* pengambilan sampel, (E) kompartemen reseptor, (F) media difusi, (G) saluran air, (H) pengaduk magnet, (I) *magnetic stirrer*, (J) saluran air, (K) membran selulosa, dan (L) matriks hidrogel.

Gambar 1. Sel difusi yang dirakit dengan alat iontoforesis di laboratorium (a) dengan gambaran konsep perakitannya (b)

### Pembuatan cairan reseptor dapar pH 7.4

Kalium fosfat monobasa 0,2 M sebanyak 50 ml dimasukkan ke dalam labu 200 ml dan ditambahkan 3,1 mL NaOH 0,2 M dan akuadest sampai tanda.

### Pembuatan fase gerak dapar pH 7.0

Fase gerak dibuat dengan melarutkan 7,8 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dalam 1000 ml aquadest dan ditambahkan NaOH 1,0 N hingga pH 7,0 serta 1-2 tetes trietilamin (Basan et al., 2001).

### Pembuatan kurva kalibrasi

Larutan induk dibuat dengan melarutkan 25,0 mg baku piroksikam dalam labu 100 ml dengan pelarut HCl-metanol 0,01 N hingga tanda batas. Kemudian larutan dipipet 1,0 ml dan dimasukkan ke dalam labu ukur 25 ml

dengan penambahan aquadest 3 ml dan diencerkan lagi dengan HCl-metanol 0,01 N hingga diperoleh 100 ppm. Larutan diukur dengan KCKT pada  $\lambda_{maks}$  254 nm dan kolom C18 250 x 4,6 mm (Depkes RI, 2020). Pengukuran dilakukan dengan sistem fase gerak dapar fosfat pH 7 : metanol (30:70), flow rate 1,0 ml, run time 15-20 menit, dan volume injek 25  $\mu$ L. Setelah area larutan baku 100  $\mu$ g diperoleh, kurva kalibrasi dibuat dengan konsentrasi 10, 25, 50, 75, 100, dan 125 ppm dengan cara pengenceran dari larutan induk 250 ppm. Dari konsentrasi kurva kalibrasi kemudian dibuatlah sebuah persamaan garis liner.

### Penetapan fluks piroksikam dari sampel hidrogel

Larutan sampel yang didapat dari uji difusi sebanyak 0,6 mL larutan diukur pada KCKT sehingga didapatkan area masing-masing profil pengambilan cuplikan. Kemudian cuplikan dicari nilai fluks dan persen terdifusi dari persamaan garis linear kurva kalibrasi.

### Analisis Data

Pengolahan data dilakukan dengan ANOVA satu arah (taraf kepercayaan 95%) untuk menyimpulkan apakah nilai fluks antar formula berbeda makna atau tidak. Apabila terdapat perbedaan bermakna, maka dilakukan uji lanjut LSD (*Least Significant Difference*).

11

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakterisasi Hidrogel

Pengamatan secara organoleptis menunjukkan keempat sediaan yang diperoleh berbentuk semisolid, berwarna kuning dan tidak berbau. Pengujian homogenitas juga memperlihatkan bahwa semua sediaan homogen dengan ditandai tidak adanya gumpalan atau partikel kasar yang teramati pada pengujian. Sediaan diperlihatkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Hidrogel F1 sampai F4 (dari kanan ke kiri)

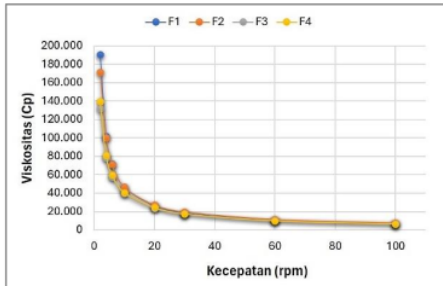
Pengukuran pH dilakukan menggunakan pH meter digital dengan hasil pada Tabel 2. Tujuan pengukuran ini untuk memastikan bahwa hidrogen dalam kondisi pH yang diatur yang menyatakan konsentrasi ion hidrogennya. Nilai yang diperoleh sesuai dengan jumlah asam yang ditambahkan. Semakin banyak asam yang ditambahkan maka pH sediaan akan semakin turun.

Tabel 2. Hasil Uji pH dan Daya Sebar

Formula	pH	Daya Sebar (cm)
F1	4,20 $\pm$ 0,02	4,22 $\pm$ 0,21
F2	5,52 $\pm$ 0,02	4,27 $\pm$ 0,29
F3	6,40 $\pm$ 0,02	4,28 $\pm$ 0,10
F4	7,42 $\pm$ 0,02	4,35 $\pm$ 0,28

Diameter 5-7 cm pada daya sebar menggambarkan konsistensi sediaan semisolid yang nyaman diaplikasikan (A. D. Garg et al., 2002). Dari penelitian yang dilakukan, tidak satupun formula yang memenuhi syarat daya sebar tersebut. Hal tersebut diduga akibat konsentrasi polimer yang terlalu tinggi sehingga perlu dilakukan penurunan konsentrasi untuk mendapatkan daya sebar yang sesuai. Salah satu faktor yang berpengaruh terhadap kekakuan daya sebar adalah matriks gel yang terlalu kuat, semakin tinggi kekuatan matriks maka daya sebar sediaan akan semakin rendah atau semakin kaku.

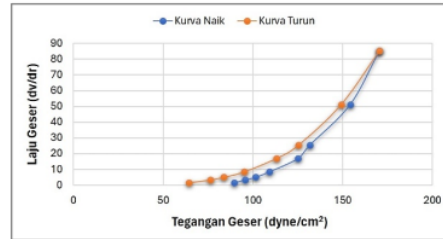
Pembentukan matriks pada gel dipengaruhi oleh jenis polimer pembentuk gel dan konsentrasi yang digunakan (Roudhatini, 2013).



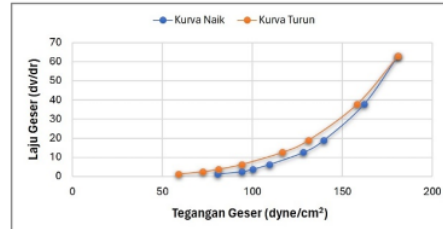
Gambar 3. Kurva Hasil Pengukuran Viskositas pada Berbagai Kecepatan Geser

Hasil viskositas hidrogel piroksikam dapat dilihat pada Gambar 3. Uji ini menggunakan viskometer Brookfield tipe RV DV-E dengan spindle 6 pada kecepatan 2, 4, 6, 10, 20, 30, 60, dan 100 rpm. Larutan Na-alginat dalam air paling stabil pada pH 4-10. Di bawah pH 3, asam alginat mengendap dan di atas pH 10 viskositas Na-alginat berkurang. Peningkatan viskositas pada tragakan dipengaruhi oleh peningkatan suhu dan konsentrasi sedangkan penurunannya dipengaruhi oleh peningkatan pH (Rowe et al., 2009). Hasil pengamatan menunjukkan adanya penurunan viskositas seiring dengan kenaikan pH. Nilai rata-rata viskositas yang diperoleh pada F1-F4 berturut-turut adalah 59.297 Cp, 56.944 Cp, 45.773 Cp, dan 47.378 Cp. Fenomena ini disebabkan oleh sifat tragakan yang lebih dominan daripada Na alginat sehingga terjadi penurunan viskositas seiring dengan naiknya pH.

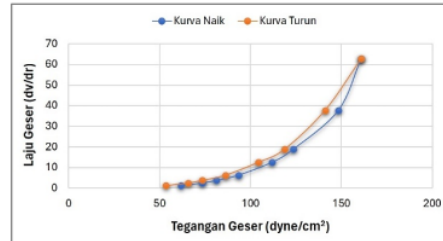
Penentuan sifat alir dilakukan menggunakan viskometer Brookfield (RV DV-E) dengan spindle 6 pada kecepatan 2, 4, 6, 10, 20, 30, 60, dan 100 rpm. Hasil penentuan sifat alir dapat dilihat pada Gambar 4a-d.



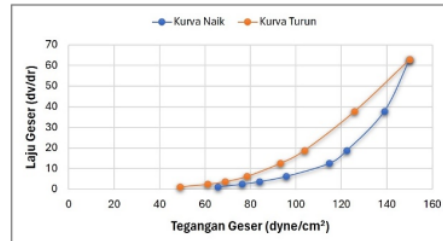
(a)



(b)



(c)



(d)

Gambar 4. Reogram dari hidrogel polielektrolit F1 (a) F2 (b) F3 (c) F4 (d)

Sifat alir berkaitan dengan karakteristik sediaan, sehingga dengan mengetahui sifat alir suatu sediaan maka kita akan mengetahui secara umum mengenai kemudahan sediaan tersebut menyebar, konsistensinya selama penyimpanan, dan kenyamanan penggunaan. Sifat alir yang ditunjukkan Na alginat tunggal adalah pseudoplastis yang tidak dipengaruhi oleh waktu



sedangkan tragakan tunggal menunjukkan sifat tiksotropik dan ditandai adanya loop hysteresis pada pH 4-8 yang berarti sifat alir dipengaruhi oleh waktu (Rukmana, 2016). Dari hasil yang diperoleh pada Gambar 4, kombinasi kedua polimer menunjukkan sifat alir jenis tiksotropi plastis pada semua formula dengan variasi pH yang berbeda. Fenomena ini ditandai dengan ciri khas aliran plastis yaitu garis kurva tidak melalui titik awal (0,0) dan jika diekstrapolasi terdapat pemotongan dengan garis tegangan geser yang disebut *yield value* (Nining, Radjab, & Sulistiyaningrum, 2019). Aliran ini dikaitkan dengan keberadaan partikel-partikel terflokulasi dalam suspensi pekat sehingga memunculkan nilai *yield value*. Peningkatan *yield value* didapatkan ketika partikel tersuspensi semakin banyak (Martin et al., 2008). Dari kurva tersebut diperoleh nilai *yield value* F1-F4 berturut-turut adalah 76,89 dyne/cm<sup>2</sup>, 73,29 dyne/cm<sup>2</sup>, 66,75 dyne/cm<sup>2</sup>, dan 61,32 dyne/cm<sup>2</sup>.

Tabel 3. Hasil Uji Konduktivitas

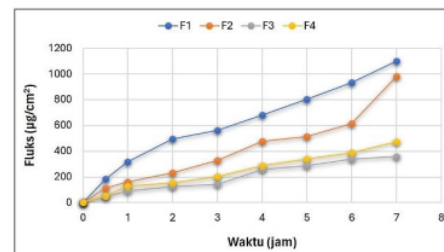
Formula	Hasil Uji Konduktivitas (ms/cm)
F1	9,58 ± 1,00
F2	7,88 ± 1,22
F3	7,73 ± 1,19
F4	8,01 ± 0,78

Pengukuran konduktivitas dapat dilihat pada Tabel 3. Peningkatan konduktivitas dapat terjadi karena keberadaan senyawa anorganik seperti jumlah garam atau ion-ion yang terlarut dalam air yang berpengaruh terhadap kemampuan air dalam penghantaran listrik (Melinda et al., 2017). Konduktivitas dikatakan sebagai faktor terpenting dalam menjelaskan kemurnian air yang bergantung pada konsentrasi anion (seperti fosfat, sulfat, dan klorida) dan kation (seperti aluminium, besi, kalsium, magnesium,

dan natrium) yang terlarut dalam air (Chughtai et al., 2014). Kecilnya konsentrasi anion-kation yang terlarut didalamnya ditunjukkan dengan nilai konduktivitas yang rendah (Indrawati, 2015). Piroxicam diionisasi dalam kondisi di mana pH bersifat asam dalam bentuk kationik, dan pH mendekati netral dalam bentuk anionik. Dari hasil pengamatan keempat formula, terlihat bahwa konduktivitas dari F1 hingga F3 mengalami penurunan, namun pada F4 mengalami kenaikan. Konduktivitas F1 (pH 4,2) sebesar 9,58 ms/cm menunjukkan bahwa piroksikam yang terionisasi menjadi kationik paling besar dibanding dengan formula lainnya. Pada F4 konduktivitas naik kembali, hal ini disebabkan piroksikam bersifat amfolitik sehingga pada pH tinggi piroksikam juga mengalami ionisasi. Selain itu, polimer Na alginat dan tragakan juga mempengaruhi nilai konduktivitas, karena pada Na alginat dan tragakan terdapat kation dan anion yang jika jumlahnya banyak maka akan meningkatkan nilai konduktivitas.

### Pelepasan Piroksikam dari Hidrogel

Hasil penentuan uji difusi dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 51. Kurva Fluks Hidrogel

Polielektrolit sebagai matriks gel digunakan sebagai pH responsif. Polimer ini dapat digunakan sebagai polielektrolit pengembang yang dipengaruhi oleh pH untuk mengatur pelepasan zat terlarut sebagai respon terhadap rangsangan

fisiologis tertentu (Meka et al., 2017). Berdasarkan hasil yang didapatkan, rata-rata fluks F1-F4 berturut-turut adalah 634,52  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , 427,91  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , 205,76  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , dan 253,56  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Terjadi penurunan fluks dari F1 hingga F3, namun fluks kembali meningkat pada F4. Piroxicam diionisasi dalam kondisi di mana pH bersifat asam dalam bentuk kationik, dan pH mendekati netral dalam bentuk anionik. Sebagai obat amfolitik, kelarutannya meningkat pada nilai pH rendah dan tinggi, dan menurun pada kisaran pH netral di mana obat tersebut tidak terionisasi (Shohin et al., 2014). Nilai fluks menurun dari F1 (pH 4,2) mendekati netral F3 (pH 6,4), hal ini disebabkan karena piroksikam pada pH mendekati netral tidak terionisasi sehingga proses penghantaran obat secara iontoforesis tidak optimal. Pada F1 piroksikam diionisasi dalam bentuk kationik sehingga proses penghantaran

iontoforesis berlangsung lebih baik dari formula lainnya.

Berdasarkan analisis statistik, hasil uji normalitas (Kolmogorov-Smirnov) dan uji homogenitas berturut-turut didapatkan nilai sig 0,200 ( $>0,05$ ) dan 0,066 ( $>0,05$ ) yang menunjukkan fluks terdistribusi normal dan homogen. Analisis dilanjutkan dengan *One way ANOVA* dan didapatkan nilai sig 0,003 ( $<0,05$ ) yang menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar formula. Selanjutnya dilakukan uji *LSD (Least Significant Difference)* untuk menggambarkan formula mana saja yang berbeda bermakna. Hasilnya menunjukkan bahwa F1 dengan F3 nilai 0,001 ( $<0,05$ ), dan F1 dengan F4 nilai sig 0,003 ( $<0,05$ ) yang menunjukkan bahwa F1 berbeda bermakna dengan F3 dan F4, sedangkan formula lainnya tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna.

Tabel 4. Kinetika Pelepasan Piroksikam dari Hidrogel

Formula	Kinetika	Parameter	
		K	R
F1	Orde nol	82,85	0,9875
	Orde satu	0,24	0,8932
	Higuchi	280,23	0,9773
	Korsmeyer-peppas	<b>0,64</b>	<b>0,9907</b>
F2	Orde nol	74,18	0,9228
	Orde satu	<b>0,30</b>	<b>0,9662</b>
	Higuchi	242,63	0,8541
	Korsmeyer-peppas	0,76	0,9519
F3	Orde nol	<b>31,54</b>	<b>0,9691</b>
	Orde satu	0,29	0,9030
	Higuchi	106,17	0,9499
	Korsmeyer-peppas	0,76	0,9677
F4	Orde nol	<b>38,39</b>	<b>0,9875</b>
	Orde satu	0,28	0,8878
	Higuchi	128,56	0,9581
	Korsmeyer-peppas	0,75	0,9705

26 Profil pelepasan obat dari masing-masing formula dianalisis menggunakan

berbagai persamaan kinetika pelepasan. Kinetika orde nol mencerminkan laju

pelepasan obat adalah konstan, sedangkan kinetika orde pertama mencerminkan bahwa laju pelepasan menurun secara eksponensial seiring dengan jumlah obat sisa (Lucida et al., 2013). Kinetika Korsmeyer-Peppas mencerminkan hubungan eksponensial pelepasan obat dengan waktu (t) (Kalam et al., 2007). Nilai k sebagai konstanta pelepasan obat dan r sebagai koefisien korelasi dihitung dengan berbagai persamaan kinetika tersebut. Pada pelepasan sediaan hidrogel F1 mengikuti pelepasan orde Korsmeyer-peppas dimana nilai koefisien korelasi 0,9907 mendekati 1, F2 mengikuti orde satu dengan nilai koefisien korelasi 0,9662, sedangkan F3 dan F4 mengikuti kinetika orde nol dengan nilai koefisien korelasi 0,9691 dan 0,9875. Perbedaan yang terjadi pada F1 (pH 4,2) pelepasan piroksikam pH rendah terhadap waktu disebabkan piroksikam terionisasi paling banyak pada waktu tertentu sehingga pelepasan melalui iontoforesis terjadi secara eksponensial, pada F2 (pH 5,5) terjadi penurunan proses ionisasi sehingga kinetika F2 mengikuti kinetika orde satu. Sedangkan pada pH mendekati netral yaitu pada F3 (pH 6,4) dan F4 (pH 7,4) piroksikam tidak terionisasi sehingga proses penghantaran obat secara iontoforesis tidak optimal dan pelepasan piroksikam berlangsung konstan mengikuti kinetika orde nol.

#### 4. KESIMPULAN

Hidrogel polielektrolit berhasil dibuat dengan karakteristik berwarna kuning dan homogen dengan variasi pH  $4,2 \pm 0,02$  hingga  $7,42 \pm 0,02$ ; daya sebar  $4,22 \pm 0,21$  cm hingga  $4,35 \pm 0,28$  cm; viskositas 47.378 cps hingga 59.297 cps; sifat alir termasuk pseudoplastis tiksotropik; dan konduktivitas  $8,01 \pm 0,78$  ms/cm hingga  $9,58 \pm 1,00$  ms/cm. Berdasarkan uji difusi, piroksikam mengalami pelepasan dari

hidrogel dengan nilai fluks  $634,52 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  (F1),  $427,91 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  (F2),  $205,76 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  (F3), dan  $253,56 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  (F4). Analisis statistik menunjukkan penurunan pH memberikan pengaruh signifikan ( $\text{sig} < 0.05$ ) terhadap peningkatan pelepasan piroksikam dari hidrogel berdasarkan nilai fluksnya. Selain itu, perilaku kinetika pelepasan keempat formula (F1-F4) tersebut tidak menunjukkan satu jenis model kinetika yang sama.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Agnihotri, S. A., Kulkarni, R. V., Mallikarjuna, N. N., Kulkarni, P. V., & Aminabhavi, T. M. (2005). Electrically modulated transport of diclofenac salts through hydrogels of sodium alginate, carbopol, and their blend polymers. *Journal of Applied Polymer Science*, 96(2), 301–311.  
<https://doi.org/10.1002/app.21398>
- Basan, H., Göer, N. G., Ertaş, N., & Orbey, M. T. (2001). Quantitative determination of piroxicam in a new formulation (piroxicam- $\beta$ -cyclodextrin) by derivative UV spectrophotometric method and HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 26(2), 171–178.  
[https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(01\)00383-1](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(01)00383-1)
- Chughtai, M., Mustafa, S., & Mumtaz, M. (2014). Study of Physicochemical Parameters of Rainwater: A Case Study of Karachi, Pakistan. *American Journal of Analytical Chemistry*, 05(04), 235–242.  
<https://doi.org/10.4236/ajac.2014.54029>
- Cikrikci, S., Oztop, M. H., & Mert, B. (2018). *Functional Structure / Activity Relationships Development of pH sensitive alginate / gum tragacanth based hydrogels for oral insulin delivery Corresponding author*:  
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b02525>

- Depkes RI. (2020). Farmakope Indonesia edisi VI. In *Departemen Kesehatan Republik Indonesia*.
- Gao, F., Reitz, F. B., & Pollack, G. H. (2003). Potentials in anionic polyelectrolyte hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, 89(5), 1319–1321. <https://doi.org/10.1002/app.12283>
- Garg, A. D., Aggarwal, S., Garg, & Sigla, A. K. (2002). Spreading of Semimolid Formulation. *Pharmaceutical Tecnology*, 85–102.
- Garg, V., Singh, H., Singh, B., & Beg, S. (2016). Systematic Development of Transethosomal Gel System of Piroxicam : Formulation Optimization , In Vitro Evaluation , and Ex Vivo Assessment. *AAPS PharmSciTech*. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0489-z>
- Indrawati, A. (2015). PENGUKURAN pH DAN KONDUKTIVITAS AIR HUJAN UNTUK. *c*, 53–60.
- Kalam, M., Humayun, M., Parvez, N., & Yadav, S. (2007). Release Kinetics of Modified Pharmaceutical Dosage Forms: a Review. *Continental J. Pharmaceutical Sciences*, 1(January), 30–35.
- Khunt, D. M., Mishra, A. D., & Shah, D. R. (2012). Formulation design & development of piroxicam emulgel. *International Journal of PharmTech Research*, 4(3), 1332–1344.
- Kwon, H. J., Yasuda, K., Gong, J. P., & Ohmiya, Y. (2014). *Polyelectrolyte Hydrogels for Replacement and Regeneration of Biological Tissues*. 22(3), 227–235. <https://doi.org/10.1007/s13233-014-2045-6>
- Lucida, H., Husni, P., & Hosina, V. (2013). Kinetika permeasi klotrimazol dari matriks basis krim yang mengandung. *J. Ris. Kim.*, 2(1), 14–20.
- Martin, A., Swarbick, J., & Cammarata, A. (2008). *Farmasi Fisik : Dasar-Dasar Farmasi Fisik dalam Ilmu Farmasetik*. Universitas Indonesia.
- Meka, V. S., Sing, M. K. G., Pichika, M. R., Nali, S. R., Kolapalli, V. R. M., & Kesharwani, P. (2017). A comprehensive review on polyelectrolyte complexes. *Drug Discovery Today*, 22(11), 1697–1706. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.06.008>
- Melinda, F., Laili, S., & Syaumi, A. (2017). Uji Kualitas Air Minum Isi Ulang pada Depo Air Minum Di Sekitar Kampus UNISMA Malang. *E-Jurnal Ilmiah BIOSAIN TROPIS (BIOSCIENCE-TROPIC)*, 3(1), 53–59.
- Merino, V., & López, A. (2010). Transdermal Iontophoresis. *Current Technologies to Increase the Transdermal Delivery of Drugs*, 41–52. <https://doi.org/10.2174/978160805191511001010041>
- Nining, N., Radjab, N. S., & Kholifah, N. (2019). Kombinasi Trietanolamin Stearat dan Setil Alkohol dalam Stabilitas Fisik Krim M/A Ekstrak Psidium guajava L. *SCIENTIA Jurnal Farmasi Dan Kesehatan*, 9(1), 17–23. <https://doi.org/10.1111/plb.12626>
- Nining, N., Radjab, N. S., & Sulistiyaningrum, W. (2019). STABILITAS FISIK KRIM M/A EKSTRAK BUAH JAMBU Biji (Psidium guajava L.) DENGAN VARIASI SETIL ALKOHOL SEBAGAI STIFFENING AGENT. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences (JCPS)*, 2(2), 142–147.
- Roudhatini. (2013). Formulasi Sediaan Gel Hand Sanitizer Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans* Houtt.): Uji Stabilitas Fisik Dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Publikasi Ilmiah*.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition. In *Pharmaceutical Press and the American Pharmacist Association, USA*.
- Rukmana, N. F. (2016). *Identifikasi Pengaruh pH Terhadap Sifat Reologi Polimer (Karbopol 940, Xanthan Gum, Na CMC, Na Alginat dan Tragakan) Tunggal dan*

*Kombinasi.*

- Shohin, I. E., Kulinich, J. I., Ramenskaya, G. V., Abrahamsson, B., Kopp, S., Langguth, P., Polli, J. E., Shah, V. P., Groot, D. W., Barends, D. M., & Dressman, J. B. (2014). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Piroxicam. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *103*(2), 367–377.  
<https://doi.org/10.1002/jps.23799>
- Tavakoli, N., Minaiyan, M., Heshmatipour, M., & Musavinasab, R. (2015). Transdermal iontophoretic delivery of celecoxib from gel formulation. *Research in Pharmaceutical Sciences*, *10*(5), 419–428.
- Wang, Y., Zeng, L., Song, W., & Liu, J. (2021). Influencing factors and drug application of iontophoresis in transdermal drug delivery: an overview of recent progress. *Drug Delivery and Translational Research*, *0123456789*.  
<https://doi.org/10.1007/s13346-021-00898-6>
- Yati, K., Jufri, M., Gozan, M., & Dwita, L. P. (2018). The Effect of Hidroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) Concentration Variation on Physical Stability of Tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) Extract Gel and Its Activity Against *Streptococcus mutans*. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*, *5*(3), 133–141.  
<https://doi.org/10.7454/psr.v5i3.4146>
- Zuo, J., Du, L., Li, M., Liu, B., Zhu, W., & Jin, Y. (2014). Transdermal enhancement effect and mechanism of iontophoresis for non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Elsevier B.V.*, *466*(1–2), 76–82.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.03.013>

# Manuskrip\_Farmasimed\_Iontoforesis\_1.docx

## ORIGINALITY REPORT

12%

SIMILARITY INDEX

11%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="https://es.scribd.com">es.scribd.com</a> Internet Source	1%
2	<a href="https://repository.uhamka.ac.id">repository.uhamka.ac.id</a> Internet Source	1%
3	<a href="https://doku.pub">doku.pub</a> Internet Source	1%
4	<a href="https://psr.ui.ac.id">psr.ui.ac.id</a> Internet Source	1%
5	<a href="https://123dok.com">123dok.com</a> Internet Source	1%
6	<a href="https://pt.scribd.com">pt.scribd.com</a> Internet Source	1%
7	<a href="https://core.ac.uk">core.ac.uk</a> Internet Source	<1%
8	<a href="https://docobook.com">docobook.com</a> Internet Source	<1%
9	<a href="https://www.4nrx-uk.md">www.4nrx-uk.md</a> Internet Source	<1%

10	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Internet Source	<1 %
11	<a href="http://jurnal.akfarsam.ac.id">jurnal.akfarsam.ac.id</a> Internet Source	<1 %
12	Submitted to Universitas Pendidikan Indonesia Student Paper	<1 %
13	<a href="http://ejournal.unib.ac.id">ejournal.unib.ac.id</a> Internet Source	<1 %
14	<a href="http://repository.unair.ac.id">repository.unair.ac.id</a> Internet Source	<1 %
15	<a href="http://repositori.usu.ac.id">repositori.usu.ac.id</a> Internet Source	<1 %
16	<a href="http://repository.urecol.org">repository.urecol.org</a> Internet Source	<1 %
17	<a href="http://docplayer.net">docplayer.net</a> Internet Source	<1 %
18	<a href="http://repository.ub.ac.id">repository.ub.ac.id</a> Internet Source	<1 %
19	<a href="http://adoc.pub">adoc.pub</a> Internet Source	<1 %
20	<a href="http://farmasi.unikal.ac.id">farmasi.unikal.ac.id</a> Internet Source	<1 %
21	<a href="http://jurnal.untan.ac.id">jurnal.untan.ac.id</a>	

&lt;1 %

22

Ani Pahriyani, Hadi Sunaryo, Desti Kurnia.  
"Aktivitas Ekstrak Daun Kemuning (*Murraya paniculata* (L.) Jack) sebagai Hepatoprotektor pada Tikus yang Terpapar Asap Rokok", *Jurnal Farmasi Indonesia*, 2019

Publication

&lt;1 %

23

[e-journal.unair.ac.id](http://e-journal.unair.ac.id)

Internet Source

&lt;1 %

24

[media.neliti.com](http://media.neliti.com)

Internet Source

&lt;1 %

25

[repository.unism.ac.id](http://repository.unism.ac.id)

Internet Source

&lt;1 %

26

[simakip.uhamka.ac.id](http://simakip.uhamka.ac.id)

Internet Source

&lt;1 %

27

[text-id.123dok.com](http://text-id.123dok.com)

Internet Source

&lt;1 %

28

[www.scribd.com](http://www.scribd.com)

Internet Source

&lt;1 %

29

[www.slideshare.net](http://www.slideshare.net)

Internet Source

&lt;1 %



Exclude bibliography On