

BUKTI KORESPONDENSI
ARTIKEL JURNAL NASIONAL TERAKREDITASI

Judul artikel : Kinetika pelepasan piroksikam melalui iontoforesis pada berbagai ph dari hidrogel polielektrolit dengan polimer natrium alginat-tragakan

Jurnal : Jurnal FARMASIMED (JFM)

Penulis : Nining Nining, Fith Khaira Nursal, Abu Rijal Algifari

No	Perihal	Tanggal
1	Bukti konfirmasi submit artikel dan artikel yang disubmit	20 September 2023
2	Bukti konfirmasi review	25 September 2023
3	Bukti konfirmasi review submit revisi pertama dan artikel yang diresubmit	27 September 2023
4	Bukti konfirmasi review kedua	13 Oktober 2023
5	Bukti konfirmasi review submit revisi kedua	16 Oktober 2023
6	Bukti konfirmasi review ketiga	23 Oktober 2023
7	Bukti konfirmasi review submit revisi ketiga	24 Oktober 2023
8	Bukti konfirmasi review keempat	25 Oktober 2023
9	Bukti konfirmasi review submit revisi keempat dan artikel yang diresubmit	26 Oktober 2023
10	Bukti konfirmasi artikel <i>accepted</i>	28 Oktober 2023

**1. Bukti konfirmasi submit artikel dan artikel
yang disubmit (20 September 2023)**

[JFM] Submission Acknowledgement

1 message

Romauli Anna Teresia Marbun, S.Farm, M.Farm <ojs1@medistra.ac.id>
To: Nining Nining <nining@uhamka.ac.id>

Wed, Sep 20, 2023 at 7:18 PM

Nining Nining:

Thank you for submitting the manuscript, "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" to JURNAL FARMASIMED (JFM). With the online journal management system that we are using, you will be able to track its progress through the editorial process by logging in to the journal web site:

Submission URL: <https://ejournal.medistra.ac.id/index.php/JFM/authorDashboard/submission/1904>

Username: nining_uhamka

If you have any questions, please contact me. Thank you for considering this journal as a venue for your work.

Romauli Anna Teresia Marbun, S.Farm, M.Farm

[JURNAL FARMASIMED \(JFM\)](#)

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 NINING¹, FITH KHAIRA NURSAL², ABU RIJAL ALGIFARI³

UNIT BIDANG TEKNOLOGI FARMASI, FAKULTAS FARMASI DAN SAINS,
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA, JLN. DELIMA II DUREN
SAWIT, JAKARTA TIMUR, DKI JAKARTA, INDONESIA.

e-mail : nining@uhamka.ac.id

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 $4,2 \pm 0,02$ 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 plastis tiksotropik; dan konduktivitas $8,01 \pm 0,78$ ms/cm hingga $9,58 \pm 1,00$ ms/cm. Selain itu, 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.

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

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 ± 0.02 to 7.42 ± 0.02 , spreadability of 4.22 ± 0.21 cm to 4.35 ± 0.28 cm, viscosity 47,378 cps to 59,297 cps; flow properties include thixotropic plasticity; and conductivity 8.01 ± 0.78 ms/cm to 9.58 ± 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 rematoid, 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 α -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 dan penghantarannya dibantu dengan iontoforesis.

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 Shimadzu tipe SPD-20A), kolom C18 (YMC-Triart S-5 μm , 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, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (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 ₂ SO ₄ (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 H₂SO₄ 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 pH meter. Sebelumnya elektroda dicuci dan dibilas dengan aquadest dan dikeringkan. Peralatan dikalibrasi dengan larutan buffer standar pH 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).

Uji Daya Sebar

Sampel 1 gram ditempatkan di atas gelas kaca 20 x 20 cm² 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, & Sulistyaningrum, 2019)

Uji Konduktivitas

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).

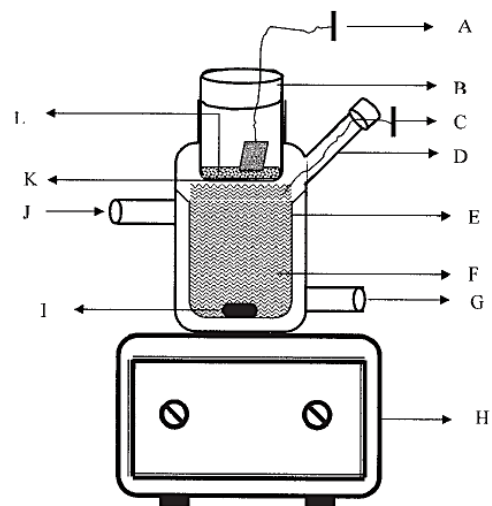
Uji Difusi

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 media 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 39,1 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 5 ml dan diencerkan lagi dengan HCl-metanol 0,01 N hingga diperoleh 100 ppm. Larutan diukur dengan KCKT pada λ_{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 μL . Setelah area larutan baku 100 ppm didapatkan, 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*).

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)

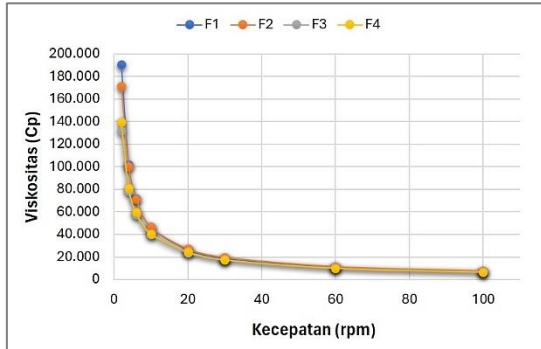
Pengukuran pH dilakukan menggunakan pH meter digital dengan hasil pada Tabel 2. Tujuan pengukuran ini untuk memastikan bahwa hidrogen dalam kondisi pH yang diatur yang menyatakan konsentrasi ion hidrogennya. Nilai yang diperoleh sesuai dengan jumlah asam yang ditambahkan. Semakin banyak asam yang ditambahkan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

Tabel 2. Hasil Uji pH dan Daya Sebar

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

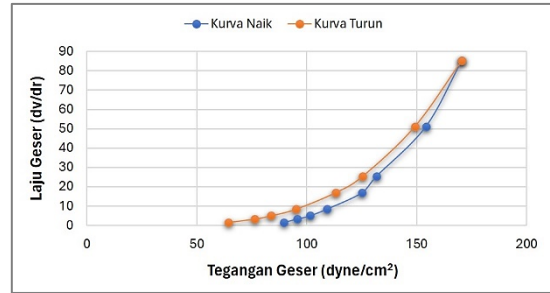
Pembentukan matriks pada gel dipengaruhi oleh jenis polimer pembentuk gel dan konsentrasi yang digunakan (Roudhatini, 2013).



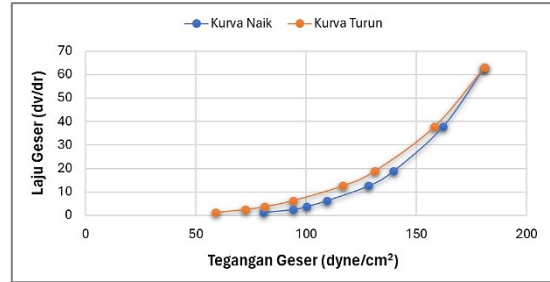
Gambar 3. Kurva Hasil Pengukuran Viskositas pada Berbagai Kecepatan Geser

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.

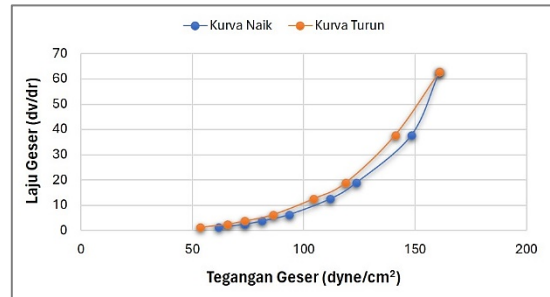
Penentuan sifat alir dilakukan menggunakan viskometer Brookfield (RV DV-E) dengan spindle 6 pada kecepatan 2, 4, 6, 10, 20, 30, 60, dan 100 rpm. Hasil penentuan sifat alir dapat dilihat pada Gambar 4a-d.



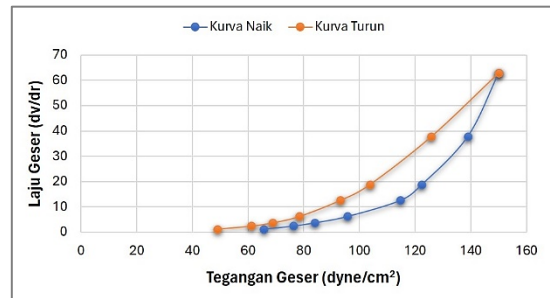
(a)



(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, & Sulistyaningrum, 2019). Aliran jenis ini dikaitkan dengan keberadaan partikel-partikel terflokulasi dalam suspensi pekat sehingga memunculkan nilai *yield value*. Peningkatan *yield value* didapatkan ketika partikel tersuspensi semakin banyak (Sinko & Singh, 2011). Dari kurva tersebut diperoleh nilai *yield value* F1-F4 berturut-turut adalah 76,89 dyne/cm², 73,29 dyne/cm², 66,75 dyne/cm², dan 61,32 dyne/cm².

Tabel 3. Hasil Uji Konduktivitas

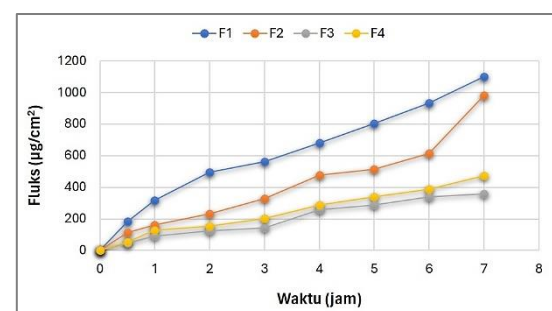
Formula	Hasil Uji Konduktivitas (ms/cm)
F1	9,58 ± 1,00
F2	7,88 ± 1,22
F3	7,73 ± 1,19
F4	8,01 ± 0,78

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 & Tanti, 2017). 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 ampolitik 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 pembembang 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 sig 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	0,64	0,9907
F2	Orde nol	74,18	0,9228
	Orde satu	0,30	0,9662
	Higuchi	242,63	0,8541
	Korsmeyer-peppas	0,76	0,9519
F3	Orde nol	31,54	0,9691
	Orde satu	0,29	0,9030
	Higuchi	106,17	0,9499
	Korsmeyer-peppas	0,76	0,9677
F4	Orde nol	38,39	0,9875
	Orde satu	0,28	0,8878
	Higuchi	128,56	0,9581
	Korsmeyer-peppas	0,75	0,9705

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 ekponensial 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 plastis 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- β -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., & Tanti, D. A. (2017). Pengukuran pH dan Konduktivitas Air Hujan untuk Pemantauan Kualitas Udara di Daerah bandung. *Berita Dirgantara*, 18(2), 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.
- 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., & Syauqi, A. (2017). Uji Kualitas Air Minum Isi Ulang pada Depo Air Minum Di Sekitar Kampus UNISMA Malang. *Biosaintropis (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., & Sulistyaningrum, 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>
- Sinko, P. J., & Singh, Y. (Eds.). (2011). *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences 6th edition* (Sixth edit). Wolter Kluwer Health.
- 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 tabaccum* 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>

**2. Bukti konfirmasi review
(25 September 2023)**

[JFM] Editor Decision

1 message

OJS Admin <ojs1@medistra.ac.id>
To: Nining Nining <nining@uhamka.ac.id>

Mon, Sep 25, 2023 at 3:29 PM

Nining Nining:

We have reached a decision regarding your submission to JURNAL FARMASIMED (JFM), "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".

Our decision is: Revisions Required

JURNAL FARMASIMED (JFM)

A-nining REV 1.docx
2523K

**3. Bukti konfirmasi review submit revisi
pertama dan artikel yang diresubmit
(27 September 2023)**

[JFM] Editor Decision

1 message

Yanna Rotua Sihombing <ojs1@medistra.ac.id>
To: Nining Nining <nining@uhamka.ac.id>

Wed, Sep 27, 2023 at 9:58 AM

Nining Nining:

We have reached a decision regarding your submission to JURNAL FARMASIMED (JFM), "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".

Our decision is: Revisions Required

JURNAL FARMASIMED (JFM)

B-Manuskrip rev01 Ning.docx
2530K

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 NINING¹, FITH KHAIRA NURSAL², ABU RIJAL ALGIFARI³

UNIT BIDANG TEKNOLOGI FARMASI, FAKULTAS FARMASI DAN SAINS,
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA, JLN. DELIMA II DUREN
SAWIT, JAKARTA TIMUR, DKI JAKARTA, INDONESIA.
e-mail : nining@uhamka.ac.id

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 [menggunakan sel difusi Franz](#). 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 $4,2 \pm 0,02$ 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 plastis tiksotropik; dan konduktivitas $8,01 \pm 0,78$ ms/cm hingga $9,58 \pm 1,00$ ms/cm. Selain itu, piroksikam mengalami pelepasan dari hidrogel [yang dibantu iontoforesis tipe DC](#) 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 [berdasarkan pendekatan nilai koefisien korelasi yang paling mendekati 1](#).

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

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

Commented [D1]: Abstrak ditulis dengan font verdana dengan ukuran 11. Banyaknya karakter dalam abstrak antara 200-300 kata.

Commented [R2R1]: Sudah diperbaiki menjadi 205 kata, font verdana, ukuran 11

Formatted: Font: Verdana, 11 pt

Formatted: Space After: 12 pt

Formatted: Space After: 0 pt

using a Franz diffusion cell. 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 ± 0.02 to 7.42 ± 0.02 , spreadability of 4.22 ± 0.21 cm to 4.35 ± 0.28 cm, viscosity 47,378 cps to 59,297 cps; flow properties include thixotropic plasticity; and conductivity 8.01 ± 0.78 ms/cm to 9.58 ± 1.00 ms/cm. Moreover, piroxicam was released from the hydrogel assisted by DC-type iontophoresis 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, based on the correlation coefficient value approach, which is closest to 1.

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 iontophoresis (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 iontophoresis 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 iontophoresis (Wang et al., 2021). Gel yang merupakan formulasi semi-solid merupakan pilihan yang sesuai dengan kontur kulit dan kompatibel dengan iontophoresis. Sediaan tersebut harus memenuhi sifat konduktivitas listrik dan bioadhesi yang baik, serta viskositas yang sesuai dan diterima. Sediaan gel umumnya bisa digabungkan dengan iontophoresis 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).

Commented [D3]: Abstract is written in Verdana font with size 11. The number of characters in the abstract is between 200-300 words

Commented [R4R3]: It has been corrected to 218 words, Verdana font, size 11.

Formatted: Font: Verdana, 11 pt

Formatted: Font: Verdana, 11 pt

Formatted: Space After: 12 pt

Commented [D5]: Artikel dengan batas minimal 5 halaman dan maksimal 8 halaman.

Commented [R6R5]: Artikel sudah diperingkas menjadi 8 halaman

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. Polimer ini membentuk hidrogel polielektrolit yang 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 enzimatis, 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 dan penghantarannya dibantu dengan iontoforesis.

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 (Mettler Toledo dan Ohaus), hotplate, stopwatch (Diamond), konduktivimeter dan pH meter (Jenco Visionplus), kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) (UFLC Shimadzu tipe SPD 20A), kolom C18 (YMC Triart S-5 μ 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), H₂SO₄ 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 (pembasa dan membantu kelarutan piroksikam) 2,5% sebagai pembasa dan membantu kelarutan piroksikam, dan aquadest air sebagai (pelarut) hingga 100%. Formula Secara detail, jumlah masing-masing komponen ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula Komposisi penyusun Hidrogel

Kode*	Komposisi Hidrogel**			
	Piroksikam (g)	Na-alginat (g)	Tragakan (g)	H ₂ SO ₄ (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 air 60°C dan diaduk hingga homogen (M1). Tragakan didispersikan dengan 100 ml aquadest air 70°C dan diaduk hingga homogen (M2). Piroksikam dan metil paraben dilarutkan dengan 98 ml aquadest air, 10 ml trietanolamin, dan 45 gram gliserin, dibantu dengan pemanasan selama 5 menit pada suhu 40°C (M3). M3 dicampurkan dengan M1 dan M2 ketiganya dicampurkan serta dan ditambahkan H₂SO₄ perlahan sedikit

demi sedikit sambil diaduk hingga homogen.

Pengamatan Organoleptik dan pH

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 dilakukan dengan

Pengukuran pH

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

Uji Homogenitas dan Daya Sebar

Uji homogenitas 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). Uji daya sebar dilakukan dengan menempatkan

Uji Daya Sebar

Sampel 1-gram ditempatkan di atas gelas kaca 20x20 cm² dan ditambahkan beban diatasnya seberat 125g 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

Formatted: Indent: First line: 0,63 cm

Formatted: Font: Not Bold

Formatted: Font: Not Bold

Formatted: Centered, Indent: First line: 0 cm

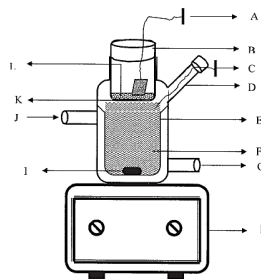
Pengujian dilakukan dengan viskometer *Brookfield* tipe RV DV-E pada kecepatan 2 rpm menggunakan spindle nomor 6. Sampel dimasukkan ke dalam wadah yang sesuai, spindle dipasang dan kemudian viskositas diukur. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali (Nining, Radjab, & Sulistiyaningrum, 2019).

Uji Konduktivitas

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/ 2A, anoda Ag, dan katoda AgCl yang kemudian dirakit seperti pada Gambar 1.



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

Uji difusi *in-vitro* dilakukan menggunakan sel difusi Franz dan membran selulosa dengan volume reseptor 15 ml; suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$;

pengadukan *magnetic stirrer* 50 rpm; dan media dapar fosfat pH 7,4. Katoda ditempatkan di kompartemen donor, dan anoda ditempatkan di kompartemen reseptor dengan stimulus listrik konstan arus 2 volt dengan sumber daya DC yang diatur. Volume cuplikan yang diambil 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.

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.

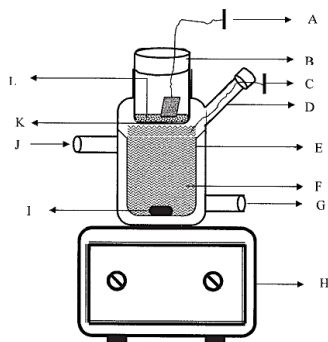
Uji difusi *in vitro* dilakukan menggunakan sel difusi Franz dan membran selulosa dengan volume reseptor 15 ml; diatur suhunya $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; kecepatan pengadukan *magnetic stirrer* 50 rpm dalam media dapar fosfat pH 7,4. Katoda ditempatkan di kompartemen donor, dan anoda ditempatkan di 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.

Formatted: Font: Not Bold

Formatted: Font: 8 pt



(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 39,1 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 dan didapat konsentrasi 250 ppm. Kemudian larutan dipipet 1,0 ml dan dimasukkan ke dalam labu ukur 25 ml dengan penambahan aquadest 5 ml dan diencerkan lagi dengan HCl-metanol 0,01 N hingga diperoleh 100 ppm. Variasi larutan yang diencerkan kemudian larutan diukur dengan KCKT pada λ_{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 μL . Variasi konsentrasi yang dibuat adalah Setelah area larutan baku 100 ppm didapatkan, 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

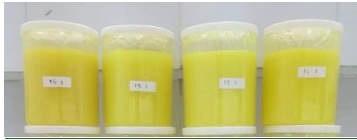
Larutan sampel yang didapat dari uji difusi sebanyak 0,6 mL larutan diukur pada KCKT sehingga didapatkan area masing-masing profil pengambilan cuplikan. Kemudian cuplikan dicari nilai fluks dan persen terdifusi dari persamaan garis linear kurva kalibrasi.

Analisis Data

Pengolahan data dilakukan dengan ANOVA satu arah ($\alpha = 0,05$ taraf kepercayaan 95%) untuk menyimpulkan signifikansi perbedaan apakah nilai fluks antar formula berbeda makna atau tidak. Apabila terdapat perbedaan bermakna, maka dilakukan uji lanjut LSD_α (Least Significant Difference).

3. HASIL

Sediaan hidrogel polielektrolit yang dihasilkan diperlihatkan dapat dilihat pada Gambar 2.



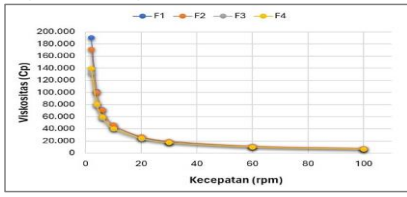
Gambar 2. Hidrogel F1 sampai F4 (dari kanan ke kiri)

Hasil pengukuran pH dilakukan menggunakan pH meter digital dengan hasil ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji pH dan Daya Sebar

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

Hasil viskositas hidrogel piroksikam dapat dilihat pada Gambar 3.

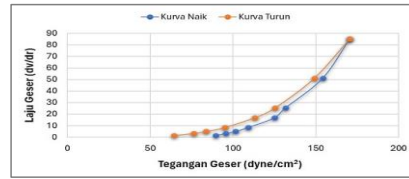


Tabel 4. Kinetika Pelepasan Piroksikam dari Hidrogel

Formula	Orde nol	Orde satu	Higuchi	Korsmeyer-peppas
F1	K 82,85	0,24	280,23	0,64
F2	R 0,9875	0,8932	0,9773	0,9907
F3	K 74,18	0,3	242,63	0,76
F4	R 0,9228	0,9662	0,8541	0,9519
F5	K 31,54	0,29	106,17	0,76

Gambar 3. Kurva Hasil Pengukuran viskositas pada berbagai kecepatan geser

Contoh hasil penentuan sifat alir dapat dilihat pada Gambar 4.



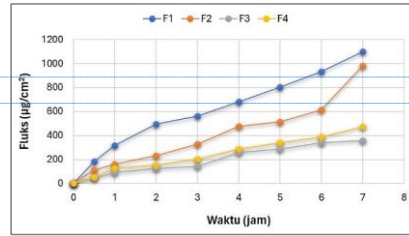
Gambar 4. Reogram dari hidrogel polielektrolit F1

Pengukuran konduktivitas dapat dilihat pada Tabel 3.

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

Hasil penentuan uji difusi dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Kurva Fluks Hidrogel

Formatted: Indent: First line: 0,63 cm

Formatted: Centered

Formatted: Indent: First line: 0,63 cm

Formatted: Justified, Indent: First line: 0,63 cm

Formatted: Font: 9 pt

Formatted: Font: 9 pt

Formatted Table

Formatted: Font: 9 pt

Formatted: Font: 9 pt

Formatted: Font: 9 pt

Formatted: Indent: First line: 0,63 cm

Formatted: Number of columns: 1

Formatted: Space Before: 6 pt

Formatted: Font: 9 pt

Formatted Table

Formatted: Font: 9 pt

Formatted: Font: 9 pt

Formatted: Font: 9 pt

Formatted: Font: 9 pt

Formatted: Font: 9 pt

	R	0,9691	0,903	0,9499	0,9677
F4	K	38,39	0,28	128,56	0,75
	R	0,9875	0,8878	0,9581	0,9705

Formatted: Font: 9 pt

Formatted: Font: 9 pt

Formatted: Font: 9 pt

4. 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.



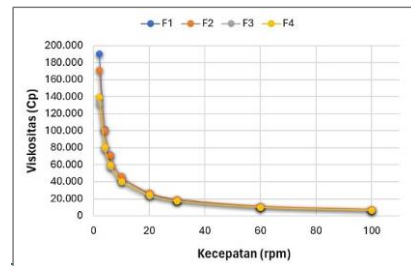
Gambar 2. Hidrogel F1 sampai F4 (dari kanan ke kiri)

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

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

Formatted: Justified, Indent: First line: 0,63 cm

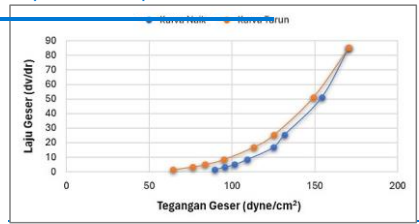


Gambar 3. Kurva Hasil Pengukuran Viskositas pada Berbagai Kecepatan Geser

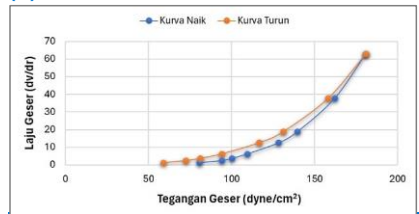
Hasil pengamatan menunjukkan adanya penurunan viskositas seiring dengan kenaikan pH. Nilai rata-rata viskositas yang diperoleh pada F1-F4 berturut-turut adalah 59.297 Cp, 56.944 Cp, 45.773 Cp, dan 47.378 Cp. Fenomena ini disebabkan oleh sifat tragakan yang lebih dominan daripada Na alginat sehingga terjadi penurunan viskositas seiring dengan naiknya pH.

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.

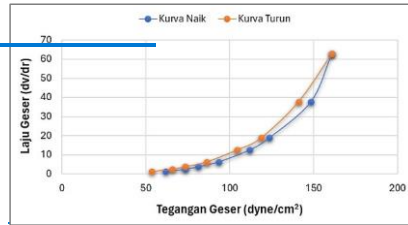
Penentuan sifat alir dilakukan menggunakan viskometer Brookfield (RV DV E) dengan spindle 6 pada kecepatan 2, 4, 6, 10, 20, 30, 60, dan 100 rpm. Hasil penentuan sifat alir dapat dilihat pada Gambar 4a-d.



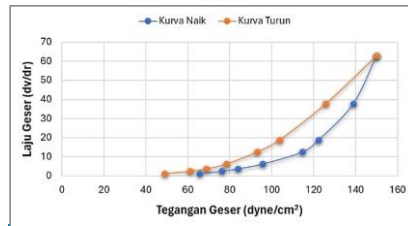
(a)



(b)



(c)



(d)

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

Sifat alir berkaitan dengan karakteristik sediaan akhir seperti sehingga dengan mengetahui sifat alir suatu sediaan maka kita akan mengetahui secara umum mengenai kemudahan penyebaran 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 jenis ini

Formatted: Centered, Indent: First line: 0 cm

Formatted: Indent: First line: 0 cm

Formatted: Font: Italic

Formatted: Justified

dikaitkan dengan keberadaan partikel-partikel terflokulasi dalam suspensi pekat sehingga memunculkan nilai *yield value*. Peningkatan *yield value* didapatkan ketika partikel tersuspensi semakin banyak (Sinko & Singh, 2011). Dari kurva tersebut diperoleh nilai *yield value* F1-F4 berturut-turut adalah 76,89 dyne/cm², 73,29 dyne/cm², 66,75 dyne/cm², dan 61,32 dyne/cm².

Tabel 3. Hasil Uji Konduktivitas

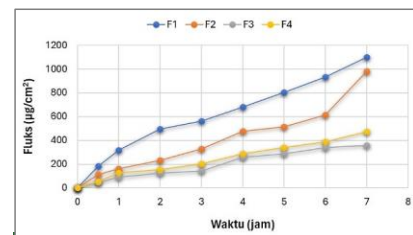
Formula	Hasil Uji Konduktivitas (ms/cm)
F1	9,58 ± 1,00
F2	7,88 ± 1,22
F3	7,73 ± 1,19
F4	9,01 ± 0,79

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 & Tanti, 2017). Piroksikam 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 ionisasi 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 5. 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 µg/cm², 427,91 µg/cm², 205,76 µg/cm², dan 253,56 µg/cm². 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, kelarutan obatnya 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.

Tabel 4. Kinetika Pelepasan Piroksikam dari Hidrogel

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 obat pada hidrogel F1 mengikuti pelepasan kinetika orde Korsmeyer-peppas dimana nilai koefisien korelasi ($r=0,9907$) mendekati 1, F2 mengikuti kinetika orde satu dengan nilai koefisien korelasi ($r=0,9662$), sedangkan F3 ($r=0,9691$) dan F4 ($r=0,9875$) mengikuti kinetika orde nol dengan nilai koefisien korelasi 0,9691 dan 0,9875. Perbedaan tersebut diduga dikaitkan dengan kondisi piroksikam yang terion dalam bentuk yang berbeda akibat nilai

Analisis dilanjutkan dengan One way ANOVA dilakukan setelah memastikan data terdistribusi normal dan homogen, hasilnya dan didapatkan nilai sig 0,003 ($<0,05$) yang menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar formula. Selanjutnya dilakukan uji LSD dengan Least Significant Difference untuk menggambarkan formula mana saja yang berbeda bermakna. Hasilnya menunjukkan bahwa F1 dengan F3 nilai (sig 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.

pH yang juga berbeda 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.

5.4. 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 plastis tiksotropik; dan konduktivitas $8,01 \pm 0,78$ ms/cm hingga $9,58 \pm 1,00$ ms/cm. Berdasarkan uji difusi, dan

Commented [D7]:

1. Pendahuluan: berisi latar belakang,
 2. Metode;
 3. Hasil
 4. Pembahasan;
 5. Kesimpulan;
- Daftar Pustaka.

Perhatikan format template

Commented [R8R7]: Sudah diperbaiki dan diperbaharui

pelepasan piroksikam mengalami pelepasan dari hidrogel dengan memberikan nilai fluks sebesar 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>
- 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>
- 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.
- 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.
- 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., & Syauqi, A. (2017). Uji Kualitas Air Minum Isi Ulang pada Depo Air Minum Di Sekitar Kampus UNISMA Malang. *Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*, 3(1), 53-59.
- 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.

Formatted: Justified

- 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 tabaccum* 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>

4. Bukti konfirmasi review kedua
(13 Oktober 2023)

[JFM] Editor Decision

1 message

JFM Editor <ojs1@medistra.ac.id>
To: Nining Nining <nining@uhamka.ac.id>


Fri, Oct 13, 2023 at 8:31 AM

Nining Nining:

We have reached a decision regarding your submission to JURNAL FARMASIMED (JFM), "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".

Our decision is: Revisions Required

JURNAL FARMASIMED (JFM)

 **A-rev 2.docx**
2834K

5. Bukti konfirmasi review submit revisi kedua

(16 Oktober 2023)

[JFM] Editor Decision

1 message

Yanna Rotua Sihombing <ojs1@medistra.ac.id>
To: Nining Nining <nining@uhamka.ac.id>

Mon, Oct 16, 2023 at 8:04 AM

Nining Nining:

We have reached a decision regarding your submission to JURNAL FARMASIMED (JFM), "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".

Our decision is: Revisions Required

[JURNAL FARMASIMED \(JFM\)](#)

2 attachments**A-rev 2.docx**
2834K**B-Rev02 Ning.docx**
2807K

6. Bukti konfirmasi review ketiga
(23 Oktober 2023)

[JFM] Editor Decision

1 message

Yanna Rotua Sihombing <ojs1@medistra.ac.id>
To: Nining Nining <nining@uhamka.ac.id>


Mon, Oct 23, 2023 at 1:21 PM

Nining Nining:

We have reached a decision regarding your submission to JURNAL FARMASIMED (JFM), "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".

Our decision is: Revisions Required

JURNAL FARMASIMED (JFM)

 **A-rev 3.docx**
2828K

7. Bukti konfirmasi review submit revisi ketiga

(24 Oktober 2023)

[JFM] Editor Decision

1 message

Yanna Rotua Sihombing <ojs1@medistra.ac.id>
To: Nining Nining <nining@uhamka.ac.id>

Tue, Oct 24, 2023 at 10:26 AM

Nining Nining:

We have reached a decision regarding your submission to JURNAL FARMASIMED (JFM), "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".

Our decision is: Revisions Required

JURNAL FARMASIMED (JFM)

B-Rev03 Ning.docx
1433K

**8. Bukti konfirmasi review keempat
(25 Oktober 2023)**

[JFM] Editor Decision

1 message

Yanna Rotua Sihombing <ojs1@medistra.ac.id>
To: Nining Nining <nining@uhamka.ac.id>

Wed, Oct 25, 2023 at 9:14 AM

Nining Nining:

We have reached a decision regarding your submission to JURNAL FARMASIMED (JFM), "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".

Our decision is: Revisions Required

JURNAL FARMASIMED (JFM)

 **A-rev 4.docx**
1435K

**9. Bukti konfirmasi review submit revisi
keempat dan artikel yang diresubmit
(26 Oktober 2023)**

[JFM] Editor Decision

1 message

Yanna Rotua Sihombing <ojs1@medistra.ac.id>
To: Nining Nining <nining@uhamka.ac.id>

Thu, Oct 26, 2023 at 11:28 AM

Nining Nining:

We have reached a decision regarding your submission to JURNAL FARMASIMED (JFM), "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".

Our decision is: Revisions Required

JURNAL FARMASIMED (JFM)

 **B-Rev04 Ning.docx**
1433K

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 NINING¹, FITH KHAIRA NURSAL², ABU RIJAL ALGIFARI³

UNIT BIDANG TEKNOLOGI FARMASI, FAKULTAS FARMASI DAN SAINS,
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA, JLN. DELIMA II DUREN
SAWIT, JAKARTA TIMUR, DKI JAKARTA, INDONESIA.

e-mail: nining@uhamka.ac.id

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 menggunakan sel difusi Franz. 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 $4,2 \pm 0,02$ 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 plastis tiksotropik; dan konduktivitas $8,01 \pm 0,78$ ms/cm hingga $9,58 \pm 1,00$ ms/cm. Selain itu, piroksikam mengalami pelepasan dari hidrogel yang dibantu iontoforesis tipe DC 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 berdasarkan pendekatan nilai koefisien korelasi yang paling mendekati 1.

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

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 using a Franz diffusion cell. 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 ± 0.02 to 7.42 ± 0.02 , spreadability of 4.22 ± 0.21 cm to 4.35 ± 0.28 cm, viscosity 47,378 cps to 59,297 cps; flow properties include thixotropic plasticity; and conductivity 8.01 ± 0.78 ms/cm to 9.58 ± 1.00 ms/cm. Moreover, piroxicam was released from the hydrogel assisted by DC-type iontophoresis 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 based on the correlation coefficient value approach, which is closest to 1.

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 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 memiliki keterbatasan akibat penghalang stratum korneum sehingga diperlukan metode untuk mengatasi penghalang tersebut seperti iontophoresis (Zuo et al., 2014).

Iontoforesis digunakan untuk meningkatkan penghantaran secara transdermal beberapa obat. Umumnya obat bermuatan ditempatkan pada elektroda bermuatan yang sama. Keuntungan utama dari penghantaran iontophoresis ini termasuk keamanan, efisiensi transdermal yang tinggi, kemudahan penerapan, dan instrumen yang kecil (Zuo et al., 2014). Banyak studi melaporkan bahwa obat diformulasikan ke dalam gel kemudian dibantu dengan iontophoresis (Wang et al., 2021). Gel merupakan pilihan yang

sesuai dengan kontur kulit dan kompatibel dengan iontophoresis. Sediaan ini mengandung kadar air tinggi sehingga molekul bermuatan dapat cepat bergerak pada media elektrokonduktif, dan hasil studi menunjukkan bahwa penurunan viskositas gel mengakibatkan peningkatan konduktivitas formulasi (Tavakoli et al., 2015).

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 ini membentuk hidrogel polielektrolit berupa 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 dan menyerap sejumlah besar air dalam strukturnya (Kwon et al., 2014). 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 dan tragakantin. 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 kelompok polisakarida linier tidak bercabang dengan jumlah residu asam B-D manuronat berikatan 1,4 dan residu asam α -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 enzimatis, karakteristik mekanik buruk, pelepasan obat tidak terkontrol merupakan kelemahan alginat sehingga penggabungannya dengan polimer lain dapat mengatasi masalah tersebut (Cikrikci et al., 2018). Penelitian ini menggunakan kombinasi gum tragakan dan natrium alginat sebagai pembentuk hidrogel polielektrolit untuk dipelajari perilaku fisika dan kimianya terhadap pelepasan piroksikam yang dimuat ke dalam sediaan dan penghantarannya dibantu dengan iontoforesis.

2. METODE

Penyusunan Formula

Formula tersusun dari piroksikam 0,5%, trietanolamin (pembasa dan membantu kelarutan piroksikam) 2,5%, gliserin (emolien) 10%, metil paraben (pengawet) 0,15%, dan air (pelarut) hingga 100%. Formula ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Komposisi penyusun Hidrogel

Kode*	Komposisi Hidrogel**
-------	----------------------

	Piroksikam (g)	Na-alginat (g)	Tragakan (g)	H ₂ SO ₄ (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

* 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 air 60°C (M1). Tragakan didispersikan dengan 100 ml air 70°C (M2). Piroksikam dan metil paraben dilarutkan dengan air, trietanolamin, dan gliserin, dibantu dengan pemanasan 5 menit pada 40°C (M3). Ketiganya dicampurkan dan ditambahkan H₂SO₄ perlahan sambil diaduk hingga homogen.

Pengamatan Organoleptik dan pH

Bau, warna, dan bentuk sediaan diamati pada suhu kamar (Yati et al., 2018). Pengukuran pH dilakukan dengan pH meter terkalibrasi buffer standar pH 4 dan 7 (Depkes RI, 2020).

Uji Homogenitas dan Daya Sebar

Uji homogenitas dilakukan dengan menyebarkan 0,1g gel pada pelat kaca dan homogenitasnya diamati (Nining, Radjab, & Kholifah, 2019). Uji daya sebar dilakukan dengan menempatkan sampel 1g di atas gelas kaca 20x20 cm² dan ditambahkan beban di atasnya seberat 125g. Diameter yang terbentuk setelah 1 menit diukur dan dicatat (A. D. Garg et al., 2002).

Uji Viskositas dan Reologi

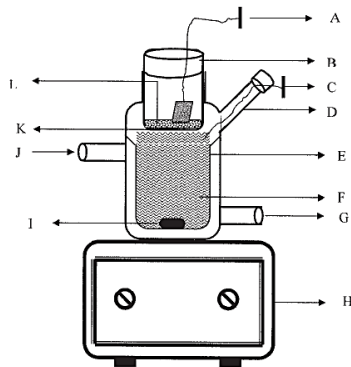
Pengujian dilakukan dengan viskometer *Brookfield* tipe RV DV-E pada kecepatan 2 rpm menggunakan spindle nomor 6 (Nining, Radjab, & Sulistyaningrum, 2019).

Uji Konduktivitas

Pengukuran menggunakan alat konduktivimeter yang terkalibrasi dengan NaCl 0,05% (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/ 2A, anoda Ag, dan katoda AgCl yang kemudian dirakit seperti pada Gambar 1.



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

Uji difusi *in-vitro* dilakukan menggunakan sel difusi Franz dan membran selulosa dengan volume reseptor 15 ml; suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; pengadukan *magnetic stirrer* 50 rpm; dan media dapar fosfat pH 7,4. Katoda ditempatkan di kompartemen donor, dan anoda ditempatkan di kompartemen reseptor dengan stimulus listrik konstan arus 2 volt dengan sumber daya DC yang diatur. Volume cuplikan yang diambil 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.

Pembuatan kurva kalibrasi

Larutan induk dibuat dengan melarutkan 25mg piroksikam dalam labu 100 ml dengan pelarut HCl-metanol 0,01 N dan didapat konsentrasi 250 ppm. Variasi larutan yang diencerkan kemudian diukur dengan KCKT pada λ_{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 μL . Variasi konsentrasi yang dibuat adalah 10, 25, 50, 75, 100, dan 125 ppm.

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 ($\alpha = 0,05$) untuk menyimpulkan signifikansi perbedaan nilai fluks antar formula. Apabila terdapat perbedaan bermakna, maka dilakukan uji lanjut LSD.

3. HASIL

Sediaan hidrogel polielektrolit yang dihasilkan dapat dilihat pada Gambar 2 dan hasil pHnya pada Tabel 2.

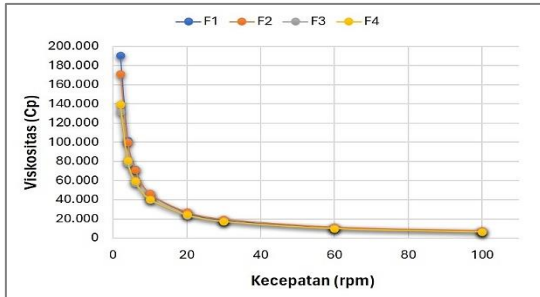


Gambar 2. Hidrogel F1 sampai F4 (dari kanan ke kiri)

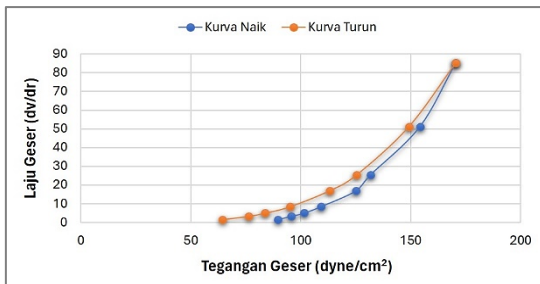
Tabel 2. Hasil Uji pH dan Daya Sebar

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	$7,42 \pm 0,02$	$4,35 \pm 0,28$

Hasil viskositas dan sifat alir hidrogel piroksikam dapat dilihat pada Gambar 3 dan 4.



Gambar 3. Kurva viskositas pada berbagai kecepatan geser



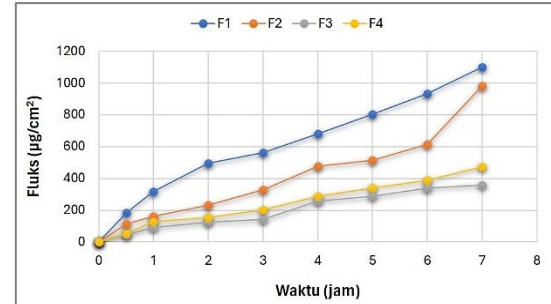
Gambar 4. Reogram dari hidrogel polielektrolit F1

Pengukuran konduktivitas dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Konduktivitas

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

Hasil penentuan uji difusi dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 51. Kurva Fluks Hidrogel

Tabel 4. Kinetika Pelepasan Piroksikam dari Hidrogel

Formula	Orde nol	Orde satu	Higuchi	Korsmeyer-peppas	
F1	K	82,85	0,24	280,23	0,64
	R	0,9875	0,8932	0,9773	0,9907
F2	K	74,18	0,3	242,63	0,76
	R	0,9228	0,9662	0,8541	0,9519
F3	K	31,54	0,29	106,17	0,76
	R	0,9691	0,903	0,9499	0,9677
F4	K	38,39	0,28	128,56	0,75
	R	0,9875	0,8878	0,9581	0,9705

4. PEMBAHASAN

Pengamatan secara organoleptis menunjukkan keempat sediaan berbentuk semisolid, berwarna kuning dan tidak berbau. Pengujian homogenitas memperlihatkan bahwa semua sediaan homogen dengan ditandai tidak adanya gumpalan atau partikel kasar yang teramati. Pengukuran pH dilakukan untuk memastikan bahwa hidrogel dalam kondisi pH yang diatur. Nilai yang diperoleh sesuai dengan penambahan jumlah asam. Peningkatan jumlah asam akan menurunkan pH.

Diameter 5-7 cm pada daya sebar menggambarkan konsistensi sediaan

semisolid yang nyaman diaplikasikan (A. D. Garg et al., 2002). Hasil menunjukkan tidak satupun formula yang memenuhi syarat daya sebar. Hal tersebut diduga akibat konsentrasi polimer terlalu tinggi. Pembentukan matriks pada gel dipengaruhi oleh jenis polimer pembentuk gel dan konsentrasi yang digunakan (Roudhatini, 2013).

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. 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).

Sifat alir berkaitan dengan karakteristik sediaan akhir seperti kemudahan penyebaran sediaan, 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). Dari kurva tersebut diperoleh nilai *yield value* F1-F4 berturut-turut adalah 76,89 dyne/cm², 73,29 dyne/cm², 66,75 dyne/cm², dan 61,32 dyne/cm². 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). Piroksikam 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 sebesar 9,58 ms/cm menunjukkan bahwa ionisasi piroksikam 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.

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 µg/cm², 427,91 µg/cm², 205,76 µg/cm², dan 253,56 µg/cm². Terjadi penurunan fluks dari F1 hingga F3, namun fluks kembali meningkat pada F4. Sebagai obat amfolitik, kelarutan obat 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 mendekati netral F3, 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. Analisis statistik dilakukan setelah memastikan data terdistribusi normal dan homogen, hasilnya didapatkan nilai sig 0,003 (<0,05) yang menunjukkan terdapat

perbedaan bermakna antar formula. Selanjutnya hasil uji LSD menunjukkan sig 0,001 (<0,05) pada F1 dengan F3 dan sig 0,003 (<0,05) pada F1 dengan F4; keduanya menyimpulkan F1 berbeda bermakna dengan F3 dan F4.

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. Pelepasan obat pada F1 mengikuti kinetika Korsmeyer-peppas ($r=0,9907$), F2 mengikuti kinetika orde satu ($r=0,9662$), sedangkan F3 ($r=0,9691$) dan F4 ($r=0,9875$) mengikuti kinetika orde nol. Perbedaan tersebut diduga dikaitkan dengan kondisi piroksikam yang terion berbeda akibat nilai pH yang juga berbeda.

5. KESIMPULAN

Hidrogel polielektrolit berhasil dibuat dan pelepasan piroksikam memberikan nilai fluks sebesar $634,52 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (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 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>

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>

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.

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.
- 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., & Syauqi, A. (2017). Uji Kualitas Air Minum Isi Ulang pada Depo Air Minum Di Sekitar Kampus UNISMA Malang. *Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*, 3(1), 53–59.
- 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., & Sulistyaningrum, 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 tabaccum* 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>

10. Bukti konfirmasi artikel accepted

(28 Oktober 2023)

[JFM] Editor Decision

1 message

Yanna Rotua Sihombing <ojs1@medistra.ac.id>
To: Nining Nining <nining@uhamka.ac.id>

Sat, Oct 28, 2023 at 9:28 AM

Nining Nining:

Kami telah memutuskan terkait pengiriman Anda JURNAL FARMASIMED (JFM), "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".

Keputusan kami adalah:

1. Pengajuan Anda Diterima
2. Kontribusi Author sangat berarti sebagai Pengembangan Sistem Jurnal Online ini. Untuk kemajuan Jurnal Farmasimed (JFM) saat kami mengenakan biaya kontribusi kepada author sejumlah **Rp. 600.000,-** guna untuk Pemeliharaan Sistem yang terkait jurnal online ini serta kontribusi Digital Object Identifier (DOI) fee. Biaya tersebut dapat di transfer melalui **Bank BRI Nomor Rekening 532801009327533 / An. Rahmad Gurusinga**. Biaya boleh ditransfer setelah menerima konfirmasi bahwa artikel telah diterima atau accepted by system. Atas partisipasi dan kontribusi yang Author salurkan kami ucapkan terima kasih.

Konfirmasi Bukti Pembayaran dengan melampirkan nama penulis jurnal ke WhatsApp No : [081362104623](https://wa.me/081362104623)

JURNAL FARMASIMED (JFM)**B-Rev04 Ning.docx**
1433K