



Formulasi Dispersi Padat Pentagamavunon-0 (PGV-0) dalam Bentuk Sediaan Hidrogel dengan Kombinasi Basis Polimer Kitosan-Agar-PVP

(Formulation of hydrogel from solid dispersion of pentagamavunon-0 (PGV-0) with combination of chitosan-agarose-PVP polymers as bases)

Dyera Forestryana* & Hafiz Ramadhan

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan (STIKES) Borneo Lestari Banjarbaru, Kemuning, Kec. Banjarbaru Selatan, Kota Banjar Baru, Kalimantan Selatan 70732

ABSTRACT: Pentagamavunon-0 (PGV-0) is a curcumin analogue which exhibit a better stability. PGV-0 has the antioxidant capacity, but undergoes first-pass metabolism when given via oral administration. To increase its effectiveness, PGV-0 is formulated into transdermal preparations. Due to its poor solubility in water, PGV-0 can be prepared into solid dispersion systems with polyvinylpyrrolidone (PVP) to enhance its solubility. This study aimed to formulate PGV-0/PVP solid dispersion into hydrogel matrix preparations. Three formulae using chitosan-agarose-PVP polymers as the bases were prepared by varying the amount of PVP. Evaluation is carried out on organoleptic properties, weight, thickness, pH, moisture content, moisture uptake, folding endurance, and drug content. In vitro penetration tests were carried out using Franz diffusion cells. The optimum formula of PGV-0/PVP 1:1 (F2B) solid dispersion hydrogel showed a moisture content of $1.2\% \pm 0.28\%$ and flux value of $121.6227\mu\text{g cm}^{-2} \text{hour}^{-1}$.

Keywords: antioxidant; hydrogel; in vitro penetration; pentagamavunon-0; solid dispersion.

ABSTRAK: Pentagamavunon-0 (PGV-0) merupakan analog kurkumin dengan stabilitas yang lebih baik. PGV-0 memiliki kapasitas sebagai antioksidan, namun mengalami metabolisme lintas pertama pada pemberian secara oral. Untuk meningkatkan efektivitasnya, PGV-0 dibuat dalam bentuk sediaan transdermal. PGV-0 memiliki kelarutan terbatas di dalam air sehingga dibuat ke dalam sistem dispersi padat dengan *polyvinylpyrrolidone* (PVP) untuk meningkatkan kelarutannya. Penelitian ini bertujuan untuk membuat formula dispersi padat PGV-0/PVP ke dalam matriks hidrogel. Sediaan matriks dibuat 3 formula dengan menggunakan basis polimer kitosan-agar-PVP dengan memvariasikan jumlah penggunaan PVP. Evaluasi sediaan meliputi organoleptis, bobot, ketebalan, pH, *moisture content*, *moisture uptake*, daya lipat dan *drug content*. Uji penetrasi *in vitro* dilakukan dengan menggunakan sel difusi Franz. Formula optimum yang diperoleh yaitu hidrogel dispersi padat PGV-0/PVP dengan perbandingan 1:1 (F2B) yang memiliki *moisture content* sebesar $1,2\% \pm 0,28\%$ dan nilai fluks sebesar $121,6227\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$.

Kata kunci: antioksidan; dispersi padat; hidrogel; penetrasi in vitro; pentagamavunon-0.

Pendahuluan

Radikal bebas merupakan atom atau gugus atom yang memiliki satu atau lebih elektron tak berpasangan sehingga bersifat sangat reaktif [1]. Senyawa radikal bebas sangat berbahaya bagi tubuh karena akan terus-menerus terbentuk dan menyebabkan kerusakan jaringan. Penyebab yang umumnya terjadi adalah karena seringnya terkena paparan sinar matahari, polusi asap kendaraan bermotor, bahan pencemar, dan radiasi. Sinar matahari mengandung sinar UV yang dapat menimbulkan beberapa masalah terhadap kulit, salah satunya adalah terjadinya penuaan dini. Antioksidan diperlukan untuk melindungi tubuh dari senyawa radikal bebas.

Salah satu senyawa antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas adalah senyawa analog kurkumin

yaitu pentagamavunon-0 (PGV-0). PGV-0 memiliki nilai IC_{50} sebesar $33,92 \mu\text{M}$ [2]. Namun, penelitian yang dilakukan untuk mengembangkan formulasi senyawa PGV-0 sebagai antioksidan, khususnya sebagai anti penuaan dini masih terbatas.

Sebagai kandidat obat yang memiliki potensi untuk dikembangkan karena sifatnya yang relatif aman, PGV-0 memiliki kelarutan yang sangat terbatas di dalam air [3]. Hal ini mengakibatkan absorpsi yang sangat rendah di dalam tubuh. Selain itu PGV-0 mengalami *first past metabolism* jika diberikan secara oral [4], sehingga akan lebih baik jika diberikan secara transdermal untuk meningkatkan bioavailabilitasnya. Kompleksasi senyawa PGV-0

Article history

Received: 13 Jan 2020
Accepted: 22 April 2020
Published: 30 April 2020

Access this article



*Corresponding Author: Dyera Forestryana

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan (STIKES) Borneo Lestari Banjarbaru, Kemuning, Kec. Banjarbaru Selatan, Kota Banjar Baru, Kalimantan Selatan 70732 | Email: dyeraforestryana21@gmail.com

dengan *polyvinylpyrrolidone* (PVP) dapat dilakukan untuk memperbaiki penetrasi senyawa PGV-0 [5]. Hal ini dapat meningkatkan kelarutan PGV-0, sehingga akan mempermudah penyiapannya ke dalam bentuk sediaan hidrogel. Kelarutan PGV-0 yang tinggi menyebabkan jumlah molekul yang terlarut dalam basis hidrogel menjadi lebih banyak sehingga kadar obat yang berpenetrasi melalui kulit juga meningkat.

Pemilihan bentuk sediaan menjadi pertimbangan dalam pengembangan formula antioksidan. Rute pemberian secara transdermal memiliki kemudahan dan kenyamanan saat pemakaian. Hidrogel adalah jaringan polimer hidrofilik yang terikat silang dan memiliki kemampuan untuk menyerap air [6]. Hidrogel merupakan bentuk sediaan yang memiliki beberapa keuntungan sebagai kosmetik diantaranya kenyamanan dalam pengaplikasian di kulit serta mudah untuk dicuci. Kandungan air yang banyak pada sediaan ini akan memudahkan untuk terjadinya hidrasi kulit. Polimer yang digunakan sebagai basis hidrogel harus bersifat *biodegradable*, misalnya kitosan, agar, dan PVP. Kitosan adalah polimer alam yang mampu menyerap air di dalam sediaan sedangkan PVP termasuk ke dalam golongan polimer sintetik yang memiliki sifat larut dalam air. Sedangkan agar adalah polisakarida alam yang memiliki keuntungan untuk meningkatkan kekuatan mekanik dari hidrogel karena sifatnya yang elastis. Kitosan dan PVP dalam sistem matriks kombinasi berfungsi untuk

melepaskan obat agar obat tersebut dapat terlepas dari sediaan dan memberikan efek terapeutik yang diinginkan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan formula transdermal PGV-0 dalam bentuk sediaan hidrogel menggunakan kombinasi polimer kitosan, agar, dan PVP untuk meningkatkan penetrasi PGV-0 ke dalam kulit.

Metode Penelitian

Bahan

Pentagamavunon-0 (PGV-0) diperoleh dari dari Laboratorium Sintesis Organik Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, asam asetat glasial (Merck, USA), kitosan (Brataco, Indonesia), PVP K-30 (Brataco, Indonesia), agar (Asian Farma, Indonesia), propilenglikol (Clorogreen, Indonesia), gliserin (Clorogreen, Indonesia), trietanolamin (Clorogreen, Indonesia), dan membran selulosa asetat ukuran pori 0,45 µm (Sartorius Stedim Biotech, Jerman)

Pembuatan Dispersi Padat PGV-0 dan PVP

Dispersi padat PGV-0/PVP dibuat dengan metode pelarutan. PGV-0 dan PVP dicampur dengan perbandingan 1:1; 1:5; dan 1:0,25; dengan berat akhir 10 gram. PGV-0 dan PVP masing-masing dilarutkan dalam metanol secukupnya, kemudian dicampur dan di aduk

Tabel 1. Formula hidrogel PGV-0 dan hidrogel dispersi padat PGV-0/PVP

Bahan	F1A	F2A	F3A	F4A	F1B	F2B	F3B	F4B
PGV-0 (b/b) (mg)	7,32	-	-	-	7,32	-	-	-
PGV-0/PVP (1:1) (b/b) (mg)	-	3,66	-	-	-	3,66	-	-
PGV-0/PVP (1:0,5) (b/b) (mg)	-	-	4,88	-	-	-	4,88	-
PGV-0/PVP (1 :0,25) (b/b) (mg)	-	-	-	5,49	-	-	-	5,49
Larutan kitosan 2%	10	10	10	10	10	10	10	10
PVP (b/b) mg	100	100	100	100	200	200	200	200
Agar (b/b) mg	40	40	40	40	40	40	40	40
Gliserin (v/v)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Propilenglikol (v/v)	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
TEA	Qs	Qs	Qs	Qs	Qs	Qs	Qs	Qs
Aquades Ad	20	20	20	20	20	20	20	20

Keterangan :

- F1A: PGV-0 dengan PVP 500 mg;
- F2A: dispersi padat PGV-0/PVP (1:1) dengan PVP 500 mg;
- F3A: dispersi padat PGV-0/PVP (1:0,5) dengan PVP 500 mg;
- F4A: dispersi padat PGV-0/PVP (1:0,25) dengan PVP 500 mg;
- F1B: PGV-0 dengan PVP 1000 mg;
- F2B: dispersi padat PGV-0/PVP (1:1) dengan PVP 1000 mg;
- F3B: dispersi padat PGV-0/PVP (1:0,5) dengan PVP 1000 mg;
- F4B: dispersi padat PGV-0/PVP (1:0,25) dengan PVP 1000 mg

dengan bantuan *magnetic stirrer* (Thermo Scientific, USA). Pelarut kemudian diuapkan, dispersi padat yang diperoleh diayak dengan ayakan nomor 60 dan disimpan dalam desikator [7].

Formulasi Hidrogel PGV-0

Pembuatan hidrogel dilakukan dengan melarutkan kitosan dalam larutan asam asetat 1% untuk mendapatkan larutan kitosan 2% kemudian dihomogenkan dengan *stirrer* selama satu malam. Larutan PVP ditambahkan dan diaduk hingga homogen. Larutan agar kemudian ditambahkan, diikuti dengan gliserin, propilenglikol dan trietanolamin secara perlahan hingga homogen. PGV-0 kemudian ditambahkan ke dalam campuran tersebut. Campuran hidrogel tersebut kemudian dituang ke dalam *petri dish* ukuran 60 mm, dan dikeringkan di dalam oven (Memmert, Jerman) dengan suhu 60 °C hingga mencapai bobot yang diinginkan. Hidrogel yang sudah kering dibungkus dengan aluminium foil kemudian disimpan di dalam desikator untuk selanjutnya dievaluasi [8]. Formula hidrogel PGV-0 dan hidrogel dispersi padat PGV-0/PVP dapat dilihat pada Tabel 1.

Evaluasi Hidrogel PGV-0/PVP

Pengamatan organoleptis: dilakukan oleh sepuluh responden, meliputi lima kriteria yaitu warna, elastisitas, tekstur permukaan, kelembaban permukaan, dan lengket atau tidaknya permukaan hidrogel.

Pengujian bobot: dilakukan dengan menimbang hidrogel dengan diameter yang sama satu per satu menggunakan neraca analitis (Pioneer Ohaus, USA) [8].

Pengujian ketebalan: dilakukan dengan mengukur ketebalan matriks pada tiga titik yang berbeda menggunakan alat *digital calliper* [8].

Pengujian *moisture content*: dilakukan dengan

menimbang bobot awal hidrogel dan disimpan dalam desikator selama 24 jam, kemudian ditimbang kembali sebagai bobot akhir. Selisih bobot matriks sebelum dan sesudah dimasukkan ke desikator dihitung sebagai persen *moisture content* [8].

Pengujian *moisture uptake*: dilakukan dengan menimbang matriks yang telah disimpan dalam desikator sebagai bobot awal, selanjutnya dipaparkan pada suhu 25 °C dengan kelembaban 75% di *climatic chamber* (Binder, USA). Setelah 24 jam, matriks dikeluarkan dan ditimbang kembali sebagai bobot akhir. Selisih bobot matriks sebelum dan sesudah dimasukkan ke *climatic chamber* dihitung sebagai persen *moisture uptake* [8].

Pengujian ketahanan terhadap pelipatan (*folding endurance*): dilakukan untuk mengetahui elastisitas dan kerapuhan hidrogel. Pengujian dilakukan dengan melipat hidrogel berkali-kali pada posisi yang sama hingga patah. Jumlah pelipatan tersebut dihitung sebagai nilai ketahanan terhadap pelipatan [9].

Pembuatan Larutan Induk Baku dan Kurva Kalibrasi

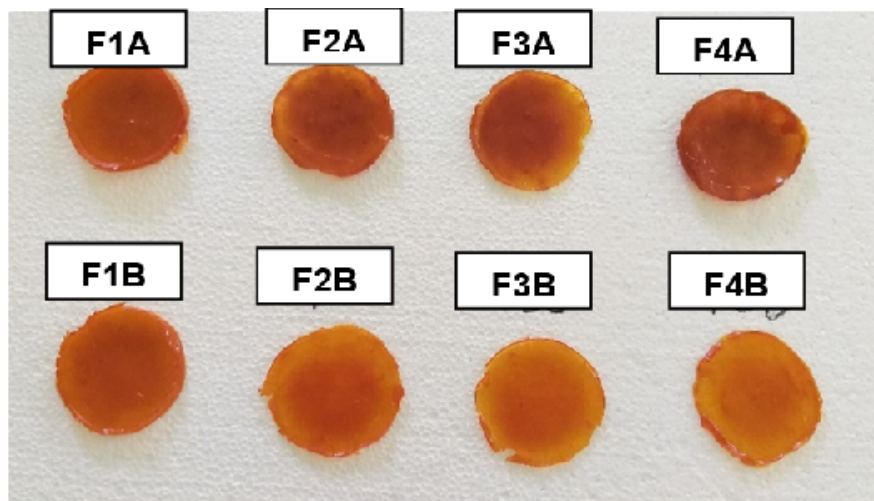
Larutan induk yang dibuat adalah PGV-0 konsentrasi 100 ppm dengan pelarut *Phosphate Buffer Saline* (PBS) pH 7,4 yang ditambahkan 10% tween 80 (1:1). Kurva baku dari larutan induk ditentukan dengan variasi konsentrasi 1, 5, 10, 15, 20, 25, dan 50 ppm yang kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang 412 nm menggunakan spektrofotometer UV-VIS (Genesys 10 UV Scanning, USA).

Pengujian Kandungan Zat Aktif

Matriks seluas 2,06 cm² dilarutkan dalam 10 mL PBS pH 7,4 + 10% tween 80. Larutan matriks disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Beningan diukur absorbansinya dengan spektrofotometer UV-

Tabel 2. Hasil pengujian visual hidrogel PGV-0 dan hidrogel dispersi padat PGV-0/PVP

Formula	Warna	Aroma	Tekstur	Elastisitas
F1A	Kuning Oranye Pekat	Khas kitosan	Lembut, kering, dan rata	Elastis
F2A	Kuning Oranye transparan	Khas kitosan	Lembut, kering, dan rata	Elastis
F3A	Kuning Oranye transparan	Khas kitosan	Lembut, kering, dan rata	Elastis
F4A	Kuning Oranye transparan	Khas kitosan	Lembut, kering, dan rata	Elastis
F1B	Kuning Oranye Pekat	Khas kitosan	Lembut, kering, dan rata	Elastis
F2B	Kuning Oranye transparan	Khas kitosan	Lembut, kering, dan rata	Elastis
F3B	Kuning Oranye transparan	Khas kitosan	Lembut, kering, dan rata	Elastis
F4B	Kuning Oranye transparan	Khas kitosan	Lembut, kering, dan rata	Elastis



Gambar 1. Tampilan sediaan hidrogel PGV-0 dan hidrogel dispersi padat PGV-0/PVP

VIS (Genesys 10 UV Scanning, USA) pada panjang gelombang 412 nm. Kadar ditentukan menggunakan persamaan kurva baku PGV-0. Evaluasi kadar PGV-0 dalam matriks dihitung sebagai persen kadar PGV-0 [10]. Kadar obat dalam sediaan transdermal yang diizinkan berada dalam rentang 80-110% terhadap kadar teori [8].

Uji Penetrasi Secara *In Vitro*

Hidrogel dengan luas 7,85 cm² dimasukkan ke dalam *Franz diffusion cells*. Medium disolusi yang digunakan adalah larutan dapar PBS + 10% tween 80 sebanyak 20 mL kemudian dimasukkan ke dalam sel difusi sebagai kompartemen akseptor. Membran selulosa asetat (ukuran pori 0,45 μm) direndam dalam larutan dapar PBS + 10% tween 80 selama 1 jam, kemudian membran dan matriks dipasang di atas sel difusi. Sampel diambil pada menit 0, 15, 30, 45, 60, 120, dan 180 menit. Tiap sampel yang diambil

diberi larutan dapar PBS baru dengan volume yang sama untuk menjaga volume tetap konstan. Kadar PGV-0 yang terlepas diukur absorbansinya dengan spektrofotometer UV-VIS (Genesys 10 UV Scanning, USA) pada panjang gelombang 412 nm. Kadar terpenetrasi ditentukan menggunakan persamaan kurva baku PGV-0 [8].

Penentuan Formula Optimum

Penentuan formula optimum dilakukan dengan melihat nilai respon *moisture content* dan fluks penetrasi PGV-0 yang paling baik karena kedua respon ini mempengaruhi stabilitas dan keefektifan penetrasi.

Analisis data

Analisis data dilakukan secara statistik menggunakan analisis variansi (ANOVA) satu arah dengan tingkat kepercayaan 95%.

Tabel 3. Evaluasi fisik hidrogel PGV-0 dan hidrogel dispersi padat PGV-0/PVP

Formula	pH	Bobot (g)	Ketebalan (mm)	Moisture content (%)	Moisture uptake (%)	Folding Endurance	Drug content (%)
F1A	6,5	2,98 ± 0,53	0,92 ± 0,02	1,2 ± 0,53	7,33 ± 1,96	>300	87,63 ± 1,09
F2A	6,5	2,51 ± 0,07	0,81 ± 0,01	5,6 ± 1,54	7,92 ± 2,35	>300	82,32 ± 8,94
F3A	6,5	2,52 ± 0,02	0,75 ± 0,01	5,2 ± 0,55	10,99 ± 0,17	>300	85,28 ± 11,87
F4A	6,5	2,52 ± 0,16	0,76 ± 0,01	6,5 ± 0,60	9,35 ± 1,23	>300	83,11 ± 3,56
F1B	6,5	2,51 ± 0,20	0,80 ± 0,03	1,3 ± 0,59	7,18 ± 0,76	>300	113,41 ± 11,67
F2B	6,5	2,56 ± 0,13	0,82 ± 0,01	1,2 ± 0,28	8,49 ± 0,06	>300	86,97 ± 1,50
F3B	6,5	2,30 ± 0,36	0,81 ± 0,00	2,9 ± 1,45	8,45 ± 1,68	>300	86,85 ± 9,92
F4B	6,5	2,52 ± 0,18	0,80 ± 0,02	3,5 ± 0,73	10,48 ± 2,82	>300	90,99 ± 6,60

Hasil dan Diskusi

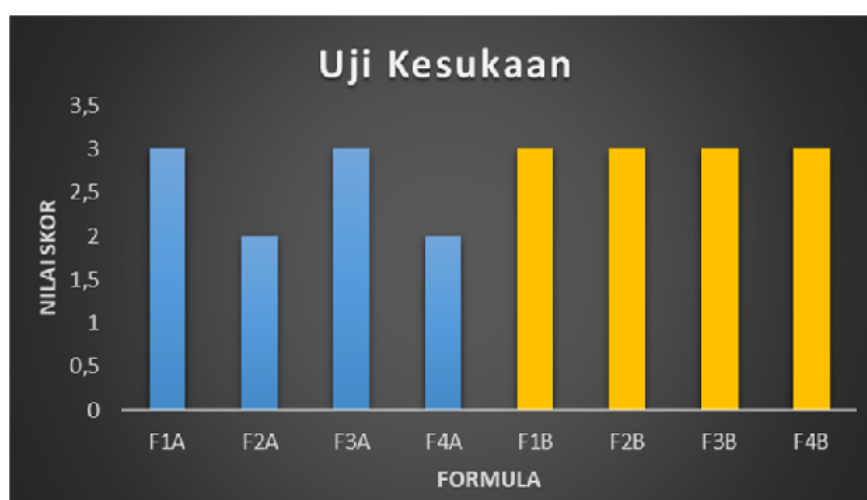
Sediaan hidrogel dibuat menggunakan metode *solvent casting* karena memiliki keuntungan dalam hal waktu pembuatannya. Hidrogel dibuat dengan membuat larutan kitosan 2% dalam asam asetat glasial 1%. Pada penelitian ini, sebanyak delapan formula hidrogel dispersi padat PGV-0/PVP dibuat dengan berbagai perbandingan polimer dan dua variasi konsentrasi basis PVP, yaitu 100 dan 200 mg. Hal ini bertujuan untuk melihat apakah ada perbedaan karakteristik pada hidrogel yang dibuat. Dispersi padat PGV-0/PVP yang dibuat ke dalam hidrogel memiliki dosis yang berbeda-beda pada tiap perbandingan dispersi padat, dimana pada perbandingan 1:1 setara dengan 3,66 mg PGV-0, pada perbandingan 1:0,5 mengandung 4,88 mg PGV-0 dan pada perbandingan 1:0,25 setara dengan 5,49 mg PGV-0. Perbedaan dosis pada tiap perbandingan dispersi padat bertujuan untuk melihat bagaimana kelarutan PGV-0 setelah dibuat ke dalam sistem dispersi dibandingkan dengan PGV-0.

Hasil pengujian visual pada [Tabel 2](#) dan [Gambar 1](#), menunjukkan bahwa hidrogel yang dihasilkan berwarna kuning *orange* pekat untuk PGV-0 dan kuning *orange* transparan untuk hidrogel dispersi padat PGV-0/PVP dengan tekstur permukaan yang halus, kering, dan rata. Hidrogel ini memiliki bobot rata-rata berkisar antara 2,30 – 2,98 g ([Tabel 3](#)). Bobot hidrogel yang diinginkan adalah 2,5 g. PVP merupakan polimer hidrofilik yang dapat menarik lembab, sehingga penggunaan dalam jumlah banyak dapat meningkatkan bobot hidrogel. Berdasarkan analisis statistik untuk keseragaman bobot, diketahui bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada bobot tiap formula hidrogel ($p = 0,402$).

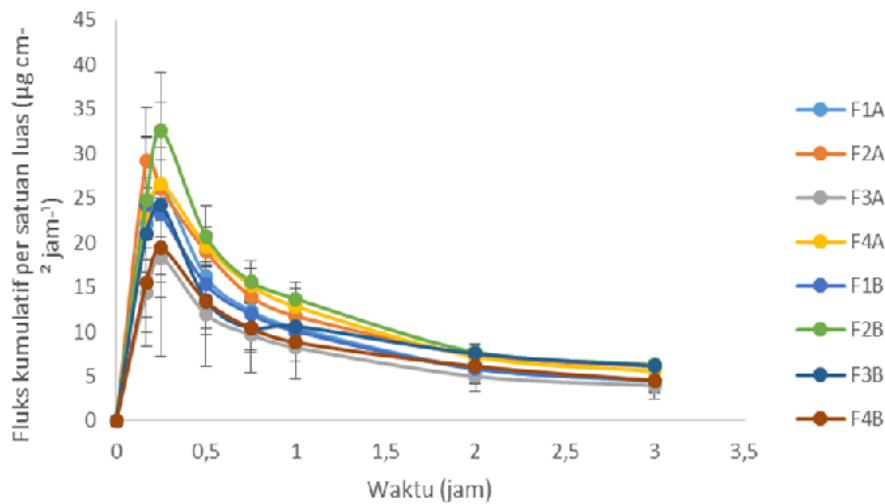
Pengujian ketebalan berfungsi untuk mengetahui keseragaman ketebalan hidrogel yang dihasilkan sebagai keseragaman dalam penuangan larutan hidrogel pada *petri dish*. Semakin besar bobot hidrogel maka semakin tebal pula hidrogel yang dihasilkan. Sediaan hidrogel yang tebal akan mempersulit lepasnya zat aktif dari matriks [\[11\]](#). Semakin banyak fraksi volume PVP, ketebalan hidrogel semakin bertambah. Penambahan komposisi PVP mengakibatkan banyaknya ikatan hidrogen yang terbentuk, sehingga air dapat dengan mudah berdifusi pada membran komposit. Hal tersebut disebabkan oleh PVP dapat menyerap air menyamai bobotnya sendiri [\[12\]](#). Hasil pengujian pada [Tabel 3](#) menunjukkan bahwa ketebalan hidrogel dalam pengujian ini berkisar antara 0,75-0,92 cm. Secara statistik, terdapat perbedaan bermakna pada ketebalan hidrogel masing-masing formula ($p = 0,006$).

Pengujian *moisture content* bertujuan untuk mengetahui kandungan air dalam sediaan hidrogel yang dapat mempengaruhi stabilitas sediaan hidrogel. Meskipun demikian, kandungan air pada hidrogel juga berperan dalam memberikan rasa dingin ketika diaplikasikan pada kulit. Apabila kandungan air terlalu tinggi maka dapat menyebabkan kontaminasi mikroorganisme sehingga stabilitas sediaan akan berkurang [\[13,7\]](#). Sediaan hidrogel akan memiliki stabilitas yang baik jika hidrogel tersebut kering dan memiliki kandungan air yang sedikit, dengan rentang kadar air 1-10%. Dalam penelitian ini, hasil pengujian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada *moisture content* ($p < 0,05$) sediaan hidrogel. Hal ini terjadi karena variasi jumlah polimer PVP yang digunakan.

Pengujian *moisture uptake* bertujuan untuk mengetahui kemampuan sediaan hidrogel untuk menyerap air dari



Gambar 2. Hasil uji kesukaan hidrogel PGV-0 dan hidrogel dispersi padat PGV-0/PVP



Gambar 3. Nilai fluks penetrasi hidrogel PGV-0 dan hidrogel dispersi padat PGV-0/PVP secara in vitro

lingkungannya [14]. Kemampuan hidrogel menyerap air berperan penting dalam penetrasi obat melalui kulit dengan adanya proses hidrasi. Namun, banyaknya air yang terserap dapat menyebabkan penurunan stabilitas sediaan hidrogel, karena hidrogel menjadi lengket dan basah dan dapat menjadi media tumbuh untuk mikroorganisme. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa hidrogel PGV-0 dan hidrogel dispersi padat PGV-0/PVP memiliki kemampuan *moisture uptake* cukup besar. Hal ini dikarenakan kandungan polimer PVP yang bersifat higroskopis, yaitu mudah menarik kelembaban udara di sekitarnya sehingga menyebabkan permukaan hidrogel menjadi basah dan lengket [15]. Secara statistik, tidak ada perbedaan bermakna pada kemampuan daya serap lembab oleh hidrogel ($p = 0,429$).

Pengujian ketahanan lipat bertujuan untuk

menentukan kapasitas lipat dari polimer hidrogel [9]. *Plasticizer* ditambahkan untuk memberikan kelenturan pada hidrogel yang memiliki sifat kaku dari polimer. Hasil pengujian ketahanan lipat pada penelitian ini menunjukkan bahwa semua formula hidrogel telah memenuhi persyaratan, yakni polimer tidak rusak setelah dilipat hingga 300 kali [16]. Sedangkan pengujian pH permukaan sediaan hidrogel yaitu berada pada pH 6,5 dan ini sesuai dengan persyaratan yang menyebutkan bahwa pH aman yang tidak membuat iritasi kulit untuk sediaan topikal yaitu 4,5-6,5 [17].

Uji kesukaan dilakukan untuk mengetahui respon penerimaan panelis terhadap hidrogel yang dibuat berdasarkan standar Standar Nasional Indonesia untuk menarik kesimpulan [18]. Parameter yang diujikan meliputi warna, aroma, tekstur permukaan, elastistas,

Tabel 4. Nilai fluks penetrasi hidrogel PGV-0 dan hidrogel dispersi padat PGV-0/PVP

Waktu (jam)	Fluks kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)							
	F1A	F2A	F3A	F4A	F1B	F2B	F3B	F4B
0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
0,167	22,14 ± 4,05	29,14 ± 5,99	14,36 ± 6,03	23,11 ± 1,80	24,20 ± 7,55	24,86 ± 2,35	20,98 ± 10,98	15,53 ± 3,87
0,25	26,36 ± 5,76	26,02 ± 9,67	18,31 ± 10,99	26,59 ± 4,12	23,22 ± 3,76	32,61 ± 6,45	24,29 ± 8,73	19,41 ± 5,58
0,5	16,16 ± 3,64	19,03 ± 1,80	11,97 ± 5,90	19,66 ± 2,07	15,30 ± 2,13	20,77 ± 3,36	13,55 ± 3,84	13,45 ± 3,10
0,75	12,35 ± 2,78	13,96 ± 0,58	9,67 ± 4,28	15,20 ± 1,93	11,97 ± 1,55	15,61 ± 2,38	10,38 ± 2,37	10,38 ± 2,76
1	10,38 ± 2,51	11,76 ± 0,35	8,24 ± 3,48	12,83 ± 2,07	10,06 ± 1,34	13,69 ± 1,90	10,60 ± 1,76	8,82 ± 2,08
2	5,90 ± 1,61	7,42 ± 0,38	5,00 ± 1,69	7,22 ± 1,34	5,84 ± 1,24	7,74 ± 0,87	7,56 ± 0,64	6,14 ± 1,98
3	4,45 ± 0,62	6,11 ± 0,26	3,95 ± 1,51	5,57 ± 0,99	4,55 ± 1,20	6,30 ± 0,48	6,17 ± 0,59	4,52 ± 1,33
Total Fluks	97,884	113,48	71,552	110,22	95,179	121,623	93,559	78,292

lengket atau tidaknya permukaan hidrogel, kelembaban permukaan, dan sensasi di kulit ketika diaplikasikan. Hasil uji ini mengungkapkan bahwa terdapat perbedaan tingkat kesukaan terhadap enam parameter hidrogel yang diujikan pada masing-masing formula ([Gambar 2](#)).

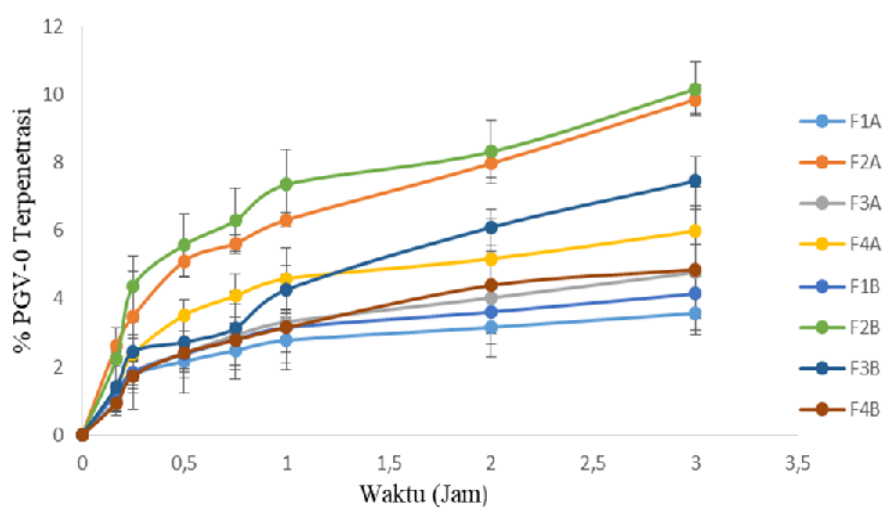
Berdasarkan uji keseragaman kandungan yang diperoleh untuk hidrogel PGV-0 dan hidrogel dispersi padat PGV-0/PVP pada [Table 3](#) diperoleh rentang 82,32%-113,41%. Hal ini sesuai dengan rentang yang dipersyaratkan untuk sediaan transdermal yaitu dari rentang 80-110% [\[10\]](#).

Pengujian penetrasi PGV-0 secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan sel difusi Franz. Medium difusi yang digunakan adalah larutan PBS pH 7,4 dengan penambahan larutan tween 80 dengan konsentrasi 10%. Penambahan tween dimaksudkan untuk membantu melarutnya PGV-0 dalam medium reseptor. Untuk mengatasi masalah kelarutan obat hidrofobik, bahan pensolubilisasi diperbolehkan untuk ditambahkan ke dalam kompartemen reseptor. Grafik fluks penetrasi PGV-0 tiap satuan waktu dapat dilihat pada [Gambar 3](#). Fluks merupakan parameter pada kinetika pelepasan suatu obat melalui membran. Kurva yang menaik menunjukkan adanya peningkatan kecepatan penetrasi pada sediaan, sebaliknya kurva yang menurun menunjukkan penurunan kecepatan pelepasan. [Gambar 3](#) menunjukkan bahwa semua formula mulai berpenetrasi pada menit ke-10. Pada menit-menit berikutnya perlahan terjadi kenaikan jumlah PGV-0 yang berpenetrasi. Formula dengan kombinasi polimer kitosan-agar-PVP sebagai basis hidrogel menunjukkan penetrasi hidrogel PGV-0 dan hidrogel PGV-0/PVP yang dapat dikendalikan dan membantu meningkatkan kelarutan

PGV-0. Hal ini terjadi karena kemampuan difusi zat aktif dipengaruhi oleh kemampuan mengembang suatu hidrogel yang diberikan oleh kombinasi kitosan, agar, dan PVP [\[7\]](#).

Pada saat hidrogel mengembang, zat aktif akan lebih mudah berdifusi ke luar dari matriks hidrogel. Analisis statistik menunjukkan bahwa variasi formula memberikan pengaruh bermakna terhadap jumlah PGV-0 yang terpenetrasi ($p = 0,0015$). Hasil nilai fluks pengujian pelepasan pada [Tabel 4](#) menunjukkan bahwa hidrogel pada formula F2B memiliki nilai fluks yang lebih besar yaitu $121,623 \mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$ dibandingkan dengan formula lain. Hasil pengamatan pada penelitian ini menunjukkan bahwa faktor dispersi dan jumlah polimer PVP yang digunakan pada formula hidrogel mempengaruhi nilai fluks yang dihasilkan.

Formula F2B terpenetrasi lebih banyak bila dibandingkan dengan formula lain yaitu sebanyak 10,15% diikuti dengan formula F2A sebanyak 9,85%. [Tabel 5](#) [Gambar 4](#) menunjukkan bahwa dispersi padat PGV-0/PVP dengan perbandingan 1:1 memiliki persen penetrasi yang cukup besar dibandingkan dengan hidrogel dispersi padat yang lain dan hidrogel PGV-0. Pembuatan dispersi padat PGV-0/PVP memiliki keuntungan dalam meningkatkan kelarutan PGV-0 karena kandungan PVP yang merupakan polimer hidrofilik mampu membantu meningkatkan kelarutan dari PGV-0 yang sukar larut sehingga akan melepaskan obat dengan cepat selama proses difusi. Kelarutan PGV-0 yang kecil dalam air menyebabkan PGV-0 pada sediaan hidrogel PGV-0 akan cenderung dilepaskan secara perlahan ke dalam medium akseptor, sehingga akan menghasilkan pelepasan yang kecil [\[19\]](#).



Gambar 4. Persentase penetrasi hidrogel PGV-0 dan hidrogel dispersi padat PGV-0/PVP

Tabel 5. Hasil uji penetrasi hidrogel PGV-0 dan hidrogel dispersi padat PGV-0/PVP

Waktu (jam)	% Penetrasi kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)							
	F1A	F2A	F3A	F4A	F1B	F2B	F3B	F4B
0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
0,167	0,99 \pm 0,18	2,61 \pm 0,53	0,96 \pm 0,40	1,38 \pm 0,13	1,23 \pm 0,24	2,22 \pm 0,21	1,41 \pm 0,74	0,93 \pm 0,23
0,25	1,76 \pm 0,38	3,49 \pm 1,29	1,84 \pm 1,10	2,37 \pm 0,45	1,83 \pm 0,37	4,37 \pm 0,86	2,44 \pm 0,88	1,74 \pm 0,50
0,5	2,16 \pm 0,48	5,10 \pm 0,48	2,41 \pm 1,18	3,51 \pm 0,45	2,37 \pm 0,18	5,57 \pm 0,90	2,73 \pm 0,77	2,40 \pm 0,55
0,75	2,48 \pm 0,56	5,62 \pm 0,23	2,92 \pm 1,29	4,08 \pm 0,63	2,80 \pm 0,27	6,28 \pm 0,95	3,13 \pm 0,71	2,78 \pm 0,74
1	2,78 \pm 0,67	6,31 \pm 0,19	3,32 \pm 1,40	4,59 \pm 0,91	3,15 \pm 0,43	7,35 \pm 1,02	4,27 \pm 0,71	3,16 \pm 0,74
2	3,16 \pm 0,86	7,97 \pm 0,41	4,03 \pm 1,36	5,17 \pm 1,17	3,61 \pm 0,44	8,31 \pm 0,94	6,01 \pm 0,52	4,39 \pm 1,41
3	3,57 \pm 0,49	9,85 \pm 0,42	4,78 \pm 1,83	5,98 \pm 1,30	4,15 \pm 0,50	10,15 \pm 0,78	7,46 \pm 0,71	4,86 \pm 1,42

Penentuan formula optimum dilakukan dengan mengambil data pengujian yang memenuhi persyaratan. Hasil pengujian yang dijadikan dasar dalam penentuan formula optimum yaitu nilai persen *moisture content* dan nilai fluks. Persen *moisture content* dipilih karena respon tersebut menunjukkan besarnya kandungan air dalam sediaan hidrogel yang dapat mempengaruhi stabilitas sediaan, sedangkan fluks pelepasan dipilih karena menunjukkan banyaknya jumlah obat yang terlepas dari sediaan. Nilai fluks yang diharapkan adalah nilai maksimum, sedangkan nilai *moisture content* yang diharapkan yaitu 1-10 %. Pada pengujian, formula yang memiliki persen kandungan lembab terkecil adalah formula F2B (1,2% \pm 0,28) yang sekaligus juga memiliki nilai fluks terbesar (121,6227 $\mu\text{g cm}^{-2} \text{ jam}^{-1}$). Oleh karena itu, F2B merupakan formula optimum, yaitu dispersi padat PGV-0/PVP dengan perbandingan 1:1 dan mengandung basis polimer PVP 1000 mg.

Kompleks dispersi padat PGV-0 dan PVP terbukti dapat meningkatkan kelarutan PGV-0 tetapi sedikit berpengaruh pada penetrasinya. Dibutuhkan jumlah PVP yang banyak untuk dapat meningkatkan penetrasi PGV-0. Upaya meningkatkan kelarutan PGV-0 juga dapat dilakukan dengan agen pengompleks lain seperti PEG 6000 dan pembentukan inklusi dengan maltodekstrin. PEG 6000 bersifat mudah larut dalam air. Terbentuknya kompleks melalui pembentukan dispersi padat PGV-0-PEG 6000 akan menyebabkan PGV-0 terdispersi dalam bentuk molekuler sehingga kelarutan PGV-0 dalam basis hidrogel akan meningkat, dengan demikian difusinya akan meningkat [20]. Pada pembentukan dispersi padat senyawa PGV-0 menggunakan maltodekstrin dapat mengurangi kristalisasi PGV-0, sehingga menghasilkan bentuk amorf yang kelarutannya menjadi lebih tinggi dalam air [21],

sekali dapat meningkatkan penetrasi PGV-0.

Selain mempertimbangkan peningkatan kelarutan PGV-0, pemilihan bentuk sediaan juga menjadi hal yang penting untuk meningkatkan penetrasi PGV-0. Hidrogel termosensitif merupakan bentuk sediaan hasil pengembangan hidrogel konvensional. Hidrogel ini melibatkan suhu kulit sebagai sensor untuk melepaskan zat aktif. Ketika bersentuhan dengan kulit dan mencapai suhu tubuh, hidrogel secara seragam dan cepat akan melepaskan senyawa aktif. Basis hidrofilik pada hidrogel ini memungkinkan obat terpenetrasi lebih baik dalam kulit karena rangsangan suhu [22].

Kesimpulan

Formula optimum sediaan hidrogel pentagamavunon-0 (PGV-0) adalah F2B, yaitu hidrogel dispersi padat PGV-0/PVP dengan rasio 1:1 yang memiliki *moisture content* sebesar 1,2% \pm 0,28 dan nilai fluks 121,6227 $\mu\text{g cm}^{-2} \text{ jam}^{-1}$. Studi ini menyimpulkan bahwa semakin banyak kandungan PVP sebagai agen kompleksasi pada sistem dispersi padat maka akan meningkatkan jumlah PGV-0 yang terpenetrasi.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kemenristekdikti yang telah membiayai penelitian ini melalui dana Hibah Penelitian Dosen Pemula tahun anggaran 2019 (nomor kontrak 117/SP2H/LT/DRPM/2019 tanggal 11 Maret 2019; 621/L11/KM/2019 tanggal 8 April 2019; dan 1169/STIKES/PPM.07/0919 tanggal 1 Mei 2019).

Referensi

- [1]. Sari AN. Antioksidan alternative untuk menangkal bahaya radikal bebas pada kulit. *Journal of Islamic Science and Technology*. 2015;1(1):63–8. <https://dx.doi.org/10.22373/ekw.v1i1.518>
- [2]. Dai M, Rina RM, Wahyu U. Uji aktivitas penangkap radikal DPPH analog kurkumin siklik dan N heterosiklik monoketon. *Pharmakon*. 2011;12(1):19–25. <https://doi.org/10.23917/pharmakon.v12i1.44>
- [3]. Pridianingsih RA. Pengaruh penambahan kafein sebagai agen hidrotropik terhadap kelarutan pentagamavunon-0 [Skripsi]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2017.
- [4]. Adhyatmika, Martien R, Rochmadi I. Preparasi nanopartikel senyawa pentagamavunon-0 menggunakan matriks polimer kitosan rantai sedang dan pengait silang natrium tripolifosfat melalui mekanisme gelasi ionic sebagai kandidat obat anti inflamasi. *Majalah Farmasetik*. 2017;13(2): 65–78. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v13i2.40916>
- [5]. Qisti BWK, Dwi N, Viddy AR. Optimasi propilen glikol dan etanol sebagai peningkat penetrasi ibuprofen dalam sediaan gel dengan metode simplex lattice design. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan*. 2018;6(1):11–7. <https://doi.org/10.19184/pk.v6i1.6611>
- [6]. Kartika R, Amila G, Eka Darma GC. Formulasi basis sediaan pembalut luka hidrogel dengan teknik beku leleh menggunakan polimer kappa karagenan. *Prosiding penelitian SpeSIA Unisba*; 2015 Agustus; Bandung, Indonesia. Universitas Islam Bandung. 2015;1(2):643–8.
- [7]. Patel RS, Poddar SS. Development and characterization of mucoadhesive buccal patches of salbutamol sulphate. *Curr Drug Deliv*. 2009;6(1):140–4. <https://doi.org/10.2174/156720109787048177>
- [8]. Pudyastuti B, Nugroho AK, Martono S. Formulasi matriks transdermal pentagamavunon-0 dengan kombinasi polimer PVP K25 dan hidroksipropil metilselulosa. *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas*. 2014;11(2):44–9. <https://doi.org/10.24071/jpsc.11299>
- [9]. Sharma DM, Mondal C, Mukesh K, Prasad. Self-healing guar gum and guar gum-multiwalled carbon nanotubes nanocomposite gels prepared in an ionic liquid. *Carbohydr Polym*. 2013;1025–30. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.06.074>
- [10]. DepKes RI. *Farmakope Indonesia edisi ke-5*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
- [11]. Arifin A, Sartini, Martianti. Evaluasi karakteristik fisik dan uji permeasi pada formula patch aspirin menggunakan kombinasi etil selulosa dengan polivinilpirolidon. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 2019;2(1):40–49. <https://doi.org/10.25026/jsk.v2i1.103>
- [12]. Piharto B, Sjaifullah A, Rahmawati I, Nurhianto E. Membran blend kitosan/poli vinil alkohol (PVA): pengaruh komposisi material blend, pH, dan konsentrasi bahan pengikat silang. *Jurnal Kimia Riset*. 2017;2(2):77–85. <https://dx.doi.org/10.20473/jkr.v2i2.6195>
- [13]. Ermawati DE, Heni UP. Pengaruh kombinasi polimer hidroksipropilmetilselulosa dan natrium karboksimetilselulosa terhadap sifat fisik sediaan matriks based patch ibuprofen. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*. 2019;02: 109–19. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v4i2.34525>
- [14]. Ramadhani UKS, Djajadisastro J, Iskandarsyah. Pengaruh polimer dan peningkat penetrasi terhadap karakter penetrasi matriks sediaan patch transdermal karvediol. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2017: 15(02):120–127. <https://doi.org/10.35814/jifi.v15i2.501>
- [15]. Rowe RC, Sheskey, PJ, Quinn M. *Handbook of pharmaceutical excipients Edisi ke-6*. London: Pharmaceutical Press; 2009.
- [16]. Audumbar DM, Ritesh B, Manojkumar P. Review article: an updated review on transdermal drug delivery systems. *Int J Adv Sci Res*. 2015;1(6):244–54. <https://doi.org/10.7439/ijasr.v1i6.2243>
- [17]. Sayuti NA. Formulasi dan uji stabilitas fisik sediaan gel ekstrak daun ketepeng cina (*Cassia alata* L.). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 2015;5(2):74–82. <https://doi.org/10.22435/jki.v5i2.4401.74-82>
- [18]. *Standarisasi Nasional Indonesia (SNI)*. Petunjuk pengujian organoleptik dan atau sensori (SNI 01-2346-2006). Jakarta: Badan Standarisasi Nasional; 2006.
- [19]. Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J. Controlled release*. 2011;54(1): 2-19. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.04.002>
- [20]. Susanti S. Penetrasi percutan in vitro dispersi padat pentagamavunon-0 (PGV-0) dengan pengompleks polietilenglikol (PEG) 6000 dalam sediaan gel hidroksipropil metil selulosa (HPMC) [Skripsi]. Surakarta : Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2008.
- [21]. Janssens S, Van DMG. Review : physical chemistry of solid dispersions. *J Pharm Pharmacology*. 2009;61(12):1571-86. <https://doi.org/10.1211/jpp/61.12.0001>
- [22]. Anna Q, Anna C, Sara S. Thermosensitive hydrogel mask significantly improves skin moisture and skin tone; bilateral clinical trial. *Cosmetics*. 2017; 4(2): 1-18. <https://doi.org/10.3390/cosmetics4020017>



Copyright © 2020 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)