

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

*KINETICS OF PIROXICAM RELEASE THROUGH IONTOPHORESIS AT VARIOUS PHs FROM POLYELECTROLYTE HYDROGELS WITH SODIUM ALGINATE-TRAGACANTH GUM POLYMER*

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

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: [ningning@uhamka.ac.id](mailto:ningning@uhamka.ac.id)

DOI: [10.35451/jfm.v6i1.1904](https://doi.org/10.35451/jfm.v6i1.1904)

### **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  $4.2 \pm 0.02$  to  $7.42 \pm 0.02$ , spreadability of  $4.22 \pm 0.21$  cm to  $4.35 \pm 0.28$  cm, viscosity 47,378 cps to 59,297 cps; flow properties include thixotropic plasticity; and conductivity  $8.01 \pm 0.78$  ms/cm to  $9.58 \pm 1.00$  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  $\alpha$ -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 <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (mL)
F1	2,25	6,75	6,75	2,8
F2	2,25	6,75	6,75	2,6
F3	2,25	6,75	6,75	2,3
F4	2,25	6,75	6,75	2,0

\* 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 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 cm<sup>2</sup> 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, & Sulistiyaningrum, 2019).

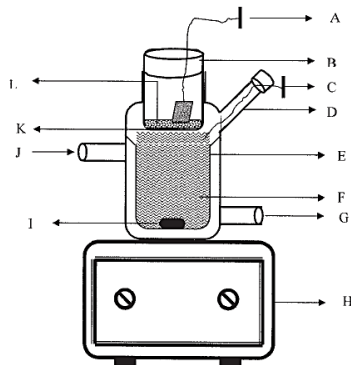
### Uji Konduktivitas

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  $\lambda_{\text{maks}}$  254 nm dan kolom C18 250 x 4,6 mm (Depkes RI, 2020). Pengukuran dilakukan dengan sistem fase gerak dapar fosfat pH 7: metanol (30:70), *flow rate* 1,0 ml, *run time* 15-20 menit, dan volume injek 25  $\mu\text{L}$ . 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.

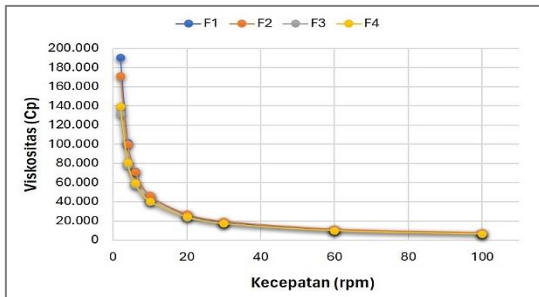


Gambar 2. Hidrogel F1 sampai F4 (dari kanan ke kiri)

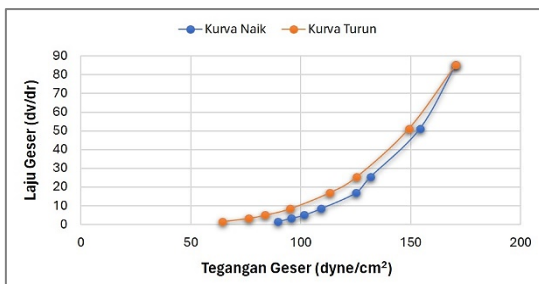
Tabel 2. Hasil Uji pH dan Daya Sebar

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



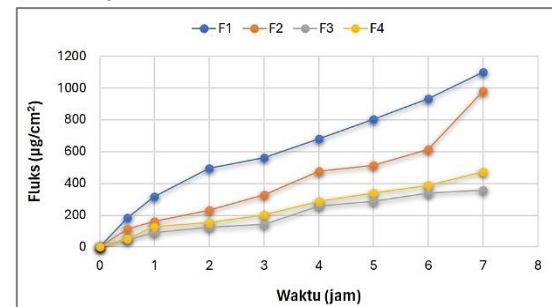
Gambar 4. Reogram dari hidrogel polielektrolit F1

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
	R	0,9875	0,8932	0,9773
F2	K	74,18	<b>0,3</b>	242,63
	R	0,9228	<b>0,9662</b>	0,8541
F3	K	<b>31,54</b>	0,29	106,17
	R	<b>0,9691</b>	0,903	0,9499
F4	K	<b>38,39</b>	0,28	128,56
	R	<b>0,9875</b>	0,8878	0,9581

#### 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/cm<sup>2</sup>, 73,29 dyne/cm<sup>2</sup>, 66,75 dyne/cm<sup>2</sup>, dan 61,32 dyne/cm<sup>2</sup>. 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/cm<sup>2</sup>, 427,91 µg/cm<sup>2</sup>, 205,76 µg/cm<sup>2</sup>, dan 253,56 µg/cm<sup>2</sup>. 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., & Sulistiyaningrum, W. (2019). Stabilitas Fisik Krim M/A Ekstrak Buah Jambu Biji (Psidium guajava L.) dengan Variasi Setil Alkohol sebagai Stiffening Agent. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences (JCPS)*, 2(2), 142–147.
- Roudhatini. (2013). Formulasi Sediaan Gel Hand Sanitizer Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans*Houtt.): Uji Stabilitas Fisik Dan Uji Aktivitas Antibakteri Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Publikasi Ilmiah*.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition. In *Pharmaceutical Press and the American Pharmacist Association, USA*.
- Rukmana, N. F. (2016). *Identifikasi Pengaruh pH Terhadap Sifat Reologi Polimer (Karbopol 940, Xanthan Gum, Na CMC, Na Alginat dan Tragakan) Tunggal dan Kombinasi*.
- Shohin, I. E., Kulinich, J. I., Ramenskaya, G. V., Abrahamsson, B., Kopp, S., Langguth, P., Polli, J. E., Shah, V. P., Groot, D. W., Barends, D. M., & Dressman, J. B. (2014). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Piroxicam. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(2), 367–377.  
<https://doi.org/10.1002/jps.23799>
- Tavakoli, N., Minaiyan, M., Heshmatipour, M., & Musavinasab, R. (2015). Transdermal iontophoretic delivery of celecoxib from gel formulation. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 10(5), 419–428.
- Wang, Y., Zeng, L., Song, W., & Liu, J. (2021). Influencing factors and drug application of iontophoresis in transdermal drug delivery: an overview of recent progress. *Drug Delivery and Translational Research*, 0123456789.  
<https://doi.org/10.1007/s13346-021-00898-6>
- Yati, K., Jufri, M., Gozan, M., & Dwita, L. P. (2018). The Effect of Hidroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) Concentration Variation on Physical Stability of Tobacco (*Nicotiana 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>