



**PENGARUH pH PADA PROFIL DIFUSI PIROKSIKAM DARI HIDROGEL
POLIELEKTROLIT BERBASIS CARBOPOL 940 DAN NATRIUM
KARBOKSIMETILSELULOSA MELALUI IONTOFORESIS**

**Skripsi
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**



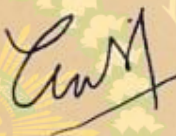



**Oleh:
Adi Surya Nugraha
1804019019**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2021**

Skripsi dengan judul
**PENGARUH pH PADA PROFIL DIFUSI PIROKSIKAM DARI HIDROGEL
POLIELEKTROLIT BERBASIS CARBOPOL 940 DAN NATRIUM
KARBOKSIMETILSELULOSA MELALUI IONTOFORESIS
TAHUN 2021**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Adi Surya Nugraha, NIM 1804019019

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>27/10/21</u> 29 April 2021
<u>Penguji I</u> apt. Rahmah Elfiyani, M. Farm.		_____
<u>Penguji II</u> apt. Yudi Srifiana, M. Farm.		<u>4 Oktober 2021</u>
<u>Pembimbing I</u> apt. Nining, M. Si.		<u>18 Oktober 2021</u>
<u>Pembimbing II</u> Dr. apt. Fith Khaira Nursal, M. Si.		<u>18 Oktober 2021</u>
Mengetahui : Ketua Program Studi Farmasi apt. Kori Yati, M. Farm.		<u>23/10/21</u>

Dinyatakan Lulus pada tanggal : **25 Feb 2021**

ABSTRAK

PENGARUH pH PADA PROFIL DIFUSI PIROKSIKAM DARI HIDROGEL POLIELEKTROLIT BERBASIS CARBOPOL 940 DAN NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA MELALUI IONTOFORESIS

Adi Surya Nugraha
1804019019

Piroksikam merupakan senyawa anti inflamasi non steroid (AINS), yang termasuk dalam kelompok BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II. Penggunaan piroksikam dalam pengobatan inflamasi masih merupakan pilihan. Iontoforesis merupakan jenis penghantaran transdermal melalui pemanfaatan arus listrik lemah yang dialirkan pada lapisan kulit. Piroksikam dapat dihantarkan melalui iontoforesis dalam bentuk hidrogel, yang memberikan respon terhadap elektrik dan pH dari elektrolit. Penelitian ini bertujuan membuat sistem iontoforesis dari hidrogel piroksikam dengan basis karbopol 940 dan karboksimetil selulosa dengan berbagai pH, kemudian ditentukan pengaruh pH terhadap pelepasan piroksikam dari hidrogel. Hidrogel dibuat dalam empat (4) formula dengan variasi pH yaitu F1 (4,2); F2 (5,5); F3 (6,4); dan F4 (7,4). Hasil evaluasi secara fisik terhadap semua sediaan homogen, warna kuning dengan nilai daya sebar kurang dari 5 cm, pH memenuhi persyaratan. Hasil pengukuran viskositas dan rheologi menunjukkan sediaan memiliki sifat plastis tiksotropik. Pengukuran konduktifitas pada semua sediaan memberikan hasil pada rentang 3,50-6,04. Pengujian difusi secara *in vitro* melalui sistem iontophoresis dilakukan menggunakan sel Franz dan membran cellulose asetat dengan modifikasi aliran listrik 2 V melalui anoda Ag dn Katoda AgCl. Diperoleh jumlah piroksikam yang berdifusi melalui membran ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) adalah: 535,21 (F1); 384,11 (F2); 208,51 (F3); dan 125,25 (F4). Dapat disimpulkan melalui hasil difusi bahwa nilai pH hidrogel mempengaruhi jumlah piroksikam yang terdifusi dari sediaan.

Kata Kunci: Piroksikam, Hidrogel, CMC, Carbopol 940, Difusi, Iontoforesis.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrhaim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul **PENGARUH pH PADA PROFIL DIFUSI PIROKSIKAM DARI HIDROGEL POLIELEKTROLIT BERBASIS CARBOPOL 940 DAN NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA MELALUI IONTOPHORESIS**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
2. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA.
3. Ibu apt. Nining, M.Si, selaku pembimbing pertama yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis selama penulisan skripsi ini.
4. Ibu Dr. apt. Fith Khaira Nursal, M.Si., selaku pembimbing kedua dengan penuh keikhlasan dan kesabaran yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
5. Ibu apt . Kori Yati, M.Farm, selaku pembimbing akademik yang memberikan bimbingan dan nasihat.
6. Kedua orangtua tercinta atas do'a dan dorongan semangatnya kepada penulis, baik moril maupun materi, serta kepada keluarga yang banyak memberikan dukungan kepada penulis.
7. Semua pihak yang bersangkutan dimana tidak bisa disebutkan satu persatu.

Penulis Menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Februari 2021

Penulis

DAFTAR ISI

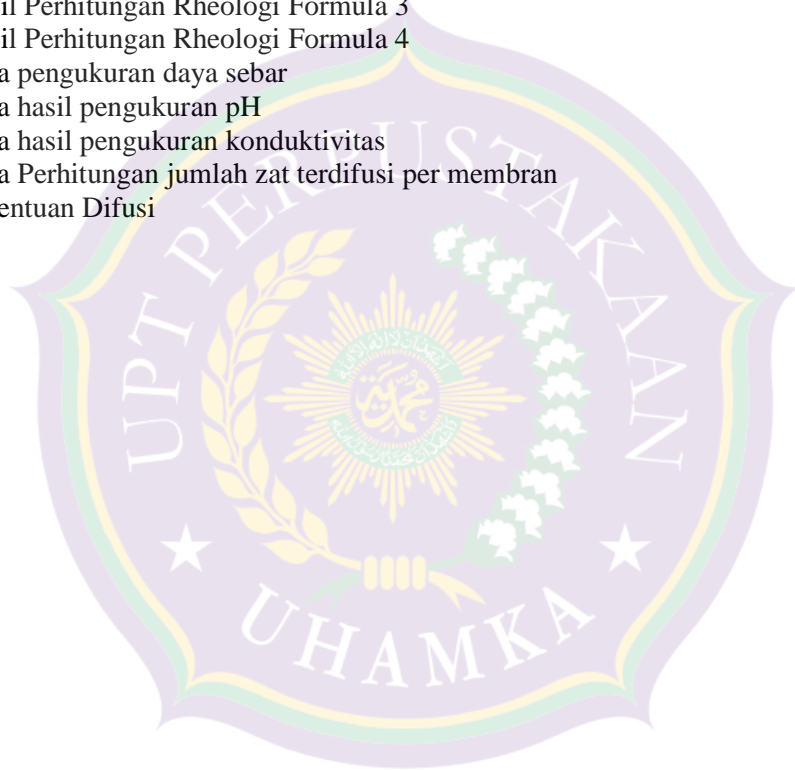
	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Piroxicam	4
2. Iontoforesis	6
3. Difusi	7
4. Kulit	7
5. Hidrogel	8
6. Polielektrolit	9
7. Natrium Karboksimetilselulosa (CMC-Na)	10
8. Carbopol 940	11
B. Kerangka Berfikir	11
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	13
A. Tempat dan Jadwal Penelitian	13
1. Tempat Penelitian	13
2. Jadwal Penelitian	13
B. Prosedur Penelitian	13
1. Alat Penelitian	13
2. Bahan Penelitian .	13
3. Prosedur Penelitian	13
4. Pembuatan Hidrogel	15
5. Evaluasi Gel	15
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	20
A. Pemeriksaan Organoleptik	20
B. Uji Homogenitas	20
C. Uji pH	21
D. Uji Daya Sebar	22
E. Uji Viskositas dan Rheologi	22
F. Uji Konduktivitas	25
G. Uji Difusi	26
H. Kinetika Pelepasan Obat Piroksikam Dari Hidrogel	27

BAB V SIMPULAN DAN SARAN	29
A. Simpulan	29
B. Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30
LAMPIRAN	34



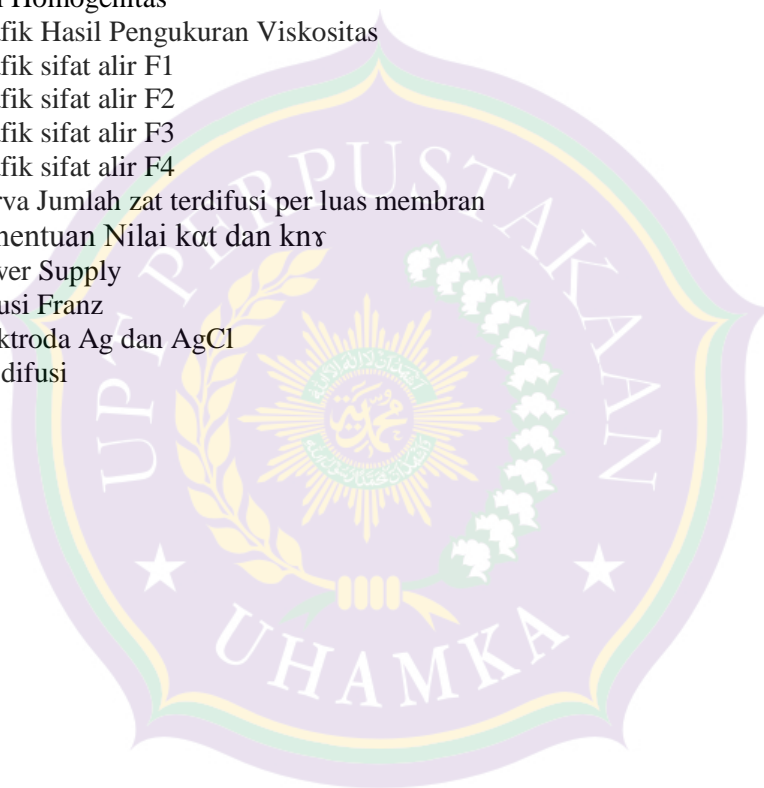
DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Formula Hidrogel	14
Tabel 2. Hasil Uji Organoleptik	20
Tabel 3. Hasil Uji Homogenitas	20
Tabel 4. Hasil Uji pH	21
Tabel 5. Hasil Uji Daya Sebar	22
Tabel 6. Hasil Uji Konduktivitas	25
Tabel 7. Kinetika Pelepasan Obat Piroksikam Dari Hidrogel	27
Tabel 8. Hasil Perhitungan Viskositas	34
Tabel 9. Hasil Perhitungan Rheologi Formula 1	34
Tabel 10. Hasil Perhitungan Rheologi Formula 2	35
Tabel 11. Hasil Perhitungan Rheologi Formula 3	35
Tabel 12. Hasil Perhitungan Rheologi Formula 4	36
Tabel 13. Data pengukuran daya sebar	37
Tabel 14. Data hasil pengukuran pH	37
Tabel 15. Data hasil pengukuran konduktivitas	38
Tabel 16. Data Perhitungan jumlah zat terdifusi per membran	43
Tabel 17. Ketentuan Difusi	44



DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Struktur Piroksikam	4
Gambar 2. Skema Inotoforesis	7
Gambar 3. Rute Transdermal	8
Gambar 4. Rumus Bangun Na. CMC	10
Gambar 5. Struktur karbopol	11
Gambar 6. power supply dan elektroda Ag-AgCl	14
Gambar 7. Pemasangan Anoda dan Katoda Pada Sel Difusi	17
Gambar 8. Hidrogel Piroksikam	20
Gambar 9. Hasil Homogenitas	21
Gambar 10. Grafik Hasil Pengukuran Viskositas	22
Gambar 11. Grafik sifat alir F1	22
Gambar 12. Grafik sifat alir F2	23
Gambar 13. Grafik sifat alir F3	23
Gambar 14. Grafik sifat alir F4	23
Gambar 15. Kurva Jumlah zat terdifusi per luas membran	26
Gambar16. Penentuan Nilai kot dan knx	37
Gambar 17. Power Supply	38
Gambar 18. Difusi Franz	38
Gambar 19. Elektroda Ag dan AgCl	39
Gambar 20. Sel difusi	39



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Data Perhitungan Viskositas	34
Lampiran 2. Data perhitungan rheologi	34
Lampiran 3. Data pengukuran daya sebar	37
Lampiran 4. Data pengukura pH	37
Lampiran 5. Data pengukuran konduktivitas	38
Lampiran 6. Alat Difusi Franz dan Iontoforesis	38
Lampiran 7. Certificate of analysis Piroksikam	39
Lampiran 8. Certificate of analysis Na-CMC	41
Lampiran 9. Certificate of analysys Carbopol 940	42
Lampiran 10. Perhitungan jumlah zat ter difusi	43
Lampiran 11. Kurva Kinetika Pelepasan Piroksikam Dari Hidrogel	44
Lampiran 14. Data Hasil HPLC	46



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pemberian obat transdermal memiliki sejumlah keuntungan yang terbukti dengan baik seperti menghindari iritasi lambung, menghilangkan efek metabolisme lintas pertama yaitu hati, meningkatkan kepatuhan pasien, dan kemungkinan memperpanjang waktu paruh obat. Keuntungan lain termasuk meningkatkan ketersediaan hayati dan memperoleh profil konsentrasi plasma yang stabil. Namun, lapisan terluar kulit yang disebut *stratum corneum* memberikan penghalang terbesar untuk pemberian obat transdermal. Daya penetrasi dan permeabilitas pada uji in-vivo p-metoksisinamat terjadi peningkatan 2,36 kali lebih besar tanpa *stratum corneum* dibandingkan dengan kulit yang utuh. (Soerati, 2014) Beberapa teknik telah dikembangkan untuk meningkatkan pemberian obat transdermal termasuk sonoforesis, mikroneedle, penambah penetrasi kimia, dan iontophoresis. (Ita, 2016)

Iontoforesis adalah jenis elektroterapi, dengan cara pemberian obat melalui jaringan kulit secara sistemik dan local, dan di aliri medan listrik tertentu, ion obat (kation) bermuatan positif ditolak oleh elektroda positif (anoda) dan diarahkan ke katoda. Pada gilirannya, ion negatif (anion, misal Ketoprofen) ditolak oleh elektroda negatif (katoda), mengikuti anoda. (Karpiński, 2018) Iontoforesis melibatkan arus konstan dengan menerapkan tegangan rendah ($< 10\text{ V}$) dan kepadatan arus kecil ($< 0,5\text{ mA/cm}^2$) untuk periode beberapa menit hingga beberapa jam yang mengontrol dan meningkatkan pengangkutan molekul polar terionisasi. (Singhal dan Kalia, 2017) Aplikasi klinis pada penghantaran iontophoresis identik pada pengembangan yang cocok dan stabil pada formulasi obat yang dapat bersinergis dengan alat. Formulasi semi-padat, terutama gel merupakan pilihan yang paling kompatibel dengan alat dan sesuai dengan kontur pada kulit. (Panchagnula, 2000).

Hidrogel bisa untuk system penghantaran obat (buprenorfin) menggunakan iontophoresis, elektroporasi, atau kombinasi keduanya. (Fang et al., 2002) Pada medan listrik menyediakan daya bagi hidrogel yang sensitif terhadap listrik, sehingga menghasilkan gradien ionik lebih cepat, yang kemudian akan menghasilkan peningkatan laju. (Shang, Shao and Chen, 2008)

Hidrogel yang responsif secara elektrik dibuat dari polielektrolit (polimer yang mengandung kelompok ionisable dengan konsentrasi relatif tinggi di sepanjang rantai) dan karenanya responsif terhadap pH, serta responsif terhadap elektro. Sebagian besar polimer adalah polianion, tetapi polikation dan polielektrolit amfoter juga telah digunakan. (Murdan, 2003)

Pengaruh nilai pH pada potensial, ion hidrogen sebagai ion kationik memiliki efek pada potensi hidrogel polielektrolit. Dalam percobaan, nilai pH larutan reaktan (termasuk monomer, inisiator, pengikat silang, katalis, dan air) dikontrol pada pH 3,0 kemudian campuran itu dikopolimerisasi untuk mendapatkan gel. Dalam larutan garam konsentrasi yang sama, nilai absolut potensial dari gel ini ditemukan jauh lebih kecil (sekitar 40 hingga 80 mV) daripada gel biasa. Ini menunjukkan bahwa sebagian besar muatan gel dapat dinetralkan oleh ion hidrogen, dan dengan demikian potensi berkurang. (Gao, Reitz, dan Pollack, 2003)

Formula gel piroxicam berbahan dasar Carbopol 940 memiliki beberapa keunggulan antara lain: mudah terdispersi dalam air karena tergolong hidrofilik dan dalam konsentrasi kecil (0,02 – 2 %) dapat digunakan sebagai base gel dengan konsistensi yang cukup baik dan mudah untuk pembuatannya. (Wathoni, 2012)

Pada penelitian Rukmana (2016) menunjukkan kombinasi Na.CMC terhadap perubahan sifar alir yang dipengaruhi oleh pH seperti Na.CMC-Tragakan dan Na.CMC-Xantan gum dalam range pH 4 - 8 dengan perbandingan polimer 1 : 1. Ada dua keuntungan utama yang terkait dengan penggunaan CMC. Pertama ini biokompatibel dan kedua itu dapat memodifikasi PVP. Selain itu, karena karakter CMC yang peka terhadap pH, kombinasi CMC dengan PVP akan menghasilkan sistem polimer dua stimuliresponsive yang dapat digunakan sebagai media pengiriman yang merespon kondisi pH dan suhu yang terlokalisasi dalam tubuh manusia. (LU^u *et al.*, 2010)

Piroxicam dalam Biopharmaceutics Classification System (BCS) termasuk Kelas II dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Piroxicam pemberian secara oral dapat menyebabkan efek samping GI serius, termasuk ulserasi, usus dan perforasi (luka / lubang) lambung, yang juga bisa berakibat fatal. Kerusakan GI adalah salah satu risiko relative yang serius, kerusakan GI dibandingkan dengan menggunakan piroxicam dan yang tidak menggunakan adalah 6,2 kali lipat, dan interval kepercayaan

(95%) efek samping GI adalah 3,7 – 10,1 kali lipat. (Shohin et al., 2014) Berdasarkan beberapa pernyataan tersebut penelitian ini untuk melihat pengaruh pH pada pelepasan piroksikam dari hidrogel polielektrolit berbasis Carbopol 940 dan Natrium karboksimetilselulosa melalui iontoforesis.

B. Permasalahan Penelitian

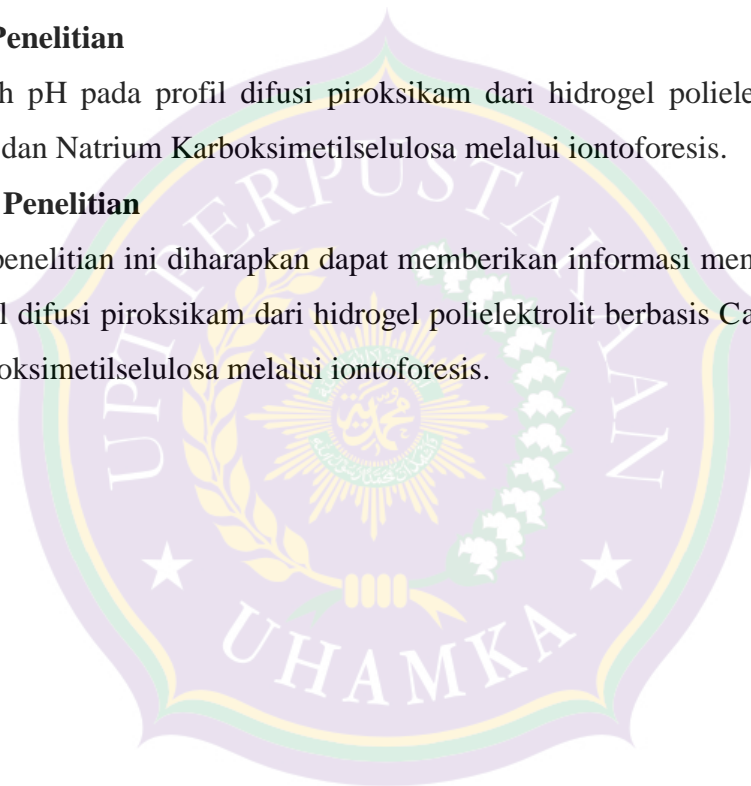
Bagaimanakah profil difusi piroksikam dengan variasi pH yang dilakukan terhadap hidrogel polielektrolit berbasis Carbopol 940 dan Natrium Karboksimetilselulosa melalui iontoforesis ?

C. Tujuan Penelitian

Pengaruh pH pada profil difusi piroksikam dari hidrogel polielektrolit berbasis Carbopol 940 dan Natrium Karboksimetilselulosa melalui iontoforesis.

D. Manfaat Penelitian

Dalam penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh pH pada profil difusi piroksikam dari hidrogel polielektrolit berbasis Carbopol 940 dan Natrium Karboksimetilselulosa melalui iontoforesis.



DAFTAR PUSTAKA

- Agnihotri, Sunil A., Raghavendra V. Kulkarni, Nadagouda N. Mallikarjuna, Padmakar V. Kulkarni, and Tejraj M. Aminabhavi. 2005. "Electrically Modulated Transport of Diclofenac Salts through Hydrogels of Sodium Alginate, Carbopol, and Their Blend Polymers." *Journal of Applied Polymer Science* 96 (2): 301–11. <https://doi.org/10.1002/app.21398>.
- Astuti. 2012. "DIFUSI NATRIUM DIKLOFENAK DALAM GEL METHOCEL 400 PADA BERBAGAI PH," 17–22.
- Basan, Hasan, Nilgün Günden Göer, Nusret Ertaş, and M. Tevfik Orbey. 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): 171–78. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(01\)00383-1](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(01)00383-1).
- Depkes RI. 2020. *Farmakope Indonesia Edisi VI. Departemen Kesehatan Republik Indonesia*.
- Fang, Jia-You, K. C. Sung, Jhi-Joung Wang, Chin-Chen Chu, and Kuan-Ting Chen. 2002. "The Effects of Iontophoresis and Electroporation on Transdermal Delivery of Buprenorphine from Solutions and Hydrogels." *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 54 (10): 1329–37. <https://doi.org/10.1211/002235702760345392>.
- Gao, F., F. B. Reitz, and G. H. Pollack. 2003. "Potentials in Anionic Polyelectrolyte Hydrogels." *Journal of Applied Polymer Science* 89 (5): 1319–21. <https://doi.org/10.1002/app.12283>.
- Garg, A.D., S. Aggarwal, Garg, and A.K. Sigla. 2002. "Spreading of Semimolid Formulation." *Pharmaceutical Tecnology*, 85–102.
- Garna, Herry. 2001. "Patofisiologi Infeksi Bakteri Pada Kulit." *Sari Pediatri* 2 (4): 205. <https://doi.org/10.14238/sp2.4.2001.205-9>.
- Gaur, R., M. Azizi, J. Gan, P. Hansal, K. Harper, R. Mannan, A. Panchal, et al. 2008. "British Pharmacopoeia 2009 (Electronic Version)."
- Haque, Tasnuva, and Md Mesbah Uddin Talukder. 2018. "Chemical Enhancer: A Simplistic Way to Modulate Barrier Function of the Stratum Corneum." *Advanced*

- Pharmaceutical Bulletin* 8 (2): 169–79. <https://doi.org/10.15171/apb.2018.021>.
- Hardiah, Dewi. 2015. “Uji Disolusi Kapsul Piroksikam Secara Spektrofotometri Uv.”
- Heryanto. 2004. “Penentuan Kelarutan Dan Koefisien Partisi Piroksikam Dalam Dapar Fosfat PH 3 , 5 Pada Suhu 32 Derajat Celcius,” 32.
- Islam, Mohammad T., Naír Rodríguez-Hornedo, Susan Ciotti, and Chrisita Ackermann. 2004. “Rheological Characterization of Topical Carbomer Gels Neutralized to Different PH.” *Pharmaceutical Research* 21 (7): 1192–99. <https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000033006.11619.07>.
- Ita, Kevin. 2016. “Transdermal Iontophoretic Drug Delivery: Advances and Challenges.” *Journal of Drug Targeting* 24 (5): 386–91. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2015.1090442>.
- Karpiński, Tomasz M. 2018. “Selected Medicines Used in Iontophoresis.” *Pharmaceutics* 10 (4). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040204>.
- Khunt, Dignesh M., Ashish D. Mishra, and Dinesh R. Shah. 2012. “Formulation Design & Development of Piroxicam Emulgel.” *International Journal of PharmTech Research* 4 (3): 1332–44.
- Kuntari, Fransiska Retno, Susatyo Pranoto, Kandi Ayu Tiswati, and Adita Sutresno. 2019. “Studi Proses Difusi Melalui Membran Dengan Pendekatan Kompartemen.” *Jurnal Fisika Dan Aplikasinya* 15 (2): 62. <https://doi.org/10.12962/j24604682.v15i2.4617>.
- LU, SHAOYU, MINGZHU LIU, BOLI NI, and CHUNMEI GAO. 2010. “A Novel PH- and Thermo-Sensitive PVP/CMC Semi-IPN Hydrogel: Swelling, Phase Behavior, and Drug Release Study.” <https://doi.org/10.1002/polb>.
- Meka, Venkata S., Manprit K.G. Sing, Mallikarjuna R. Pichika, Srinivasa R. Nali, Venkata R.M. Kolapalli, and Prashant Kesharwani. 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, Fatihatul, Saimul Laili, and Ahmad Syauqi. 2017. “Uji Kualitas Air Minum Isi Ulang Pada Depo Air Minum Di Sekitar Kampus UNISMA Malang.” *E-Jurnal Ilmiah BIOSAIN TROPIS (BIOSCIENCE-TROPIC)* 3 (1): 53–59.
- Murdan, Sudaxshina. 2003. “E Lectro-Responsive Drug Delivery from Hydrogels” 92:

1–17.

- Naomita. 2014. “PENGARUH PENAMBAHAN KONSENTRASI CMC-NA PADA SEDIAAN GEL SUNSCREEN EKSTRAK TEMU GIRING (Curcuma Heyneana Val.) TERHADAP SIFAT FISIK DAN STABILITAS SEDIAAN DENGAN SORBITOL SEBAGAI HUMECTANT.”
- Omidian, Hossein, and Kinam Park. 2010. *Chapter 4: Hydrogels*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0881-9>.
- Rowe, R.C., P.J. Sheskey, and M.E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition. Pharmaceutical Press and the American Pharmacist Association, USA*.
- Rukmana, Nurul Fitri. 2016. *Identifikasi Pengaruh PH Terhadap Sifat Reologi Polimer (Karbopol 940, Xanthan Gum, Na CMC, Na Alginat Dan Tragakan) Tunggal Dan Kombinasi*.
- Setyawan, E.I.1, P. O. Samirana1., Padmanaba, I.G.P1., Mahamuni, L.P.K1. 2016. “EFEK PEG 400 DAN MENTOL PADA FORMULASI PATCH EKSTRAK ABSTRAK Penelitian Ini Mengetahui Pengaruh PEG 400 Dan Mentol Dalam Patch Ekstrak Daun Sirih (Piper Betle L .) Terhadap Pelepasan Senyawa Polifenol Serta Mengetahui Formula Optimal Yang Menghasilkan Pe.” *Jurnal Farmasi Udayana* 5 (2): 12–18.
- Shang, Jing, Zhengzhong Shao, and Xin Chen. 2008. “Electrical Behavior of a Natural Polyelectrolyte Hydrogel: Chitosan/Carboxymethylcellulose Hydrogel.” *Biomacromolecules* 9 (4): 1208–13. <https://doi.org/10.1021/bm701204j>.
- Shohin, Igor E., Julia I. Kulinich, Galina V. Ramenskaya, Bertil Abrahamsson, Sabine Kopp, Peter Langguth, James E. Polli, et al. 2014. “Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Piroxicam.” *Journal of Pharmaceutical Sciences* 103 (2): 367–77. <https://doi.org/10.1002/jps.23799>.
- Singhal, Mayank, and Yogeshvar N. Kalia. 2017. “Iontophoresis and Electroporation.” *Iontophoresis and Electroporation*. <https://doi.org/10.1007/978-4-431-56526-0>.
- Soerati, Widji. 2014. “Penentuan Dosis Asam P-Metoksisinamat (APMS) Sebagai Antiinflamasi Topikal Dan Studi Penetrasi APMS Melalui Kulit Tikus Dengan Dan Tanpa Stratum Korneum” 1 (1): 16–19.

- Suprianto, Suprianto. 2017. "Analisis Kinetika Pelepasan Teofilin Dari Granul Matriks Kitosan." *Jurnal Ilmiah Manuntung* 2 (1): 70. <https://doi.org/10.51352/jim.v2i1.50>.
- Vilma Armoškaitė. 2012. "Evaluation of Base for Optimal Drug Delivery for Iontophoretic Therapy: Investigation of Quality and Stability." *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 6 (23): 1685–95. <https://doi.org/10.5897/ajpp12.208>.
- Yati, Kori, Mahdi Jufri, Misri Gozan, and Lusi Putri Dwita. 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): 133–41. <https://doi.org/10.7454/psr.v5i3.4146>.

