



Pengaruh Kombinasi Polimer PVP:EC dan HPMC:EC Terhadap Sediaan Transdermal Pada Karakteristik *Patch* yang Baik : *Review*

Nova Fuziyanti*¹, Aji Najihudin¹, Siti Hindun¹

¹Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut, Garut, Indonesia

INFO ARTIKEL

Sejarah artikel:

Penerimaan naskah: 07 Agustus 2020
Penerimaan naskah revisi: 21 Januari 2021
Disetujui untuk dipublikasikan: 31 Mei 2022

ABSTRAK

Transdermal merupakan sistem penghantaran obat yang diletakan melalui permukaan kulit untuk melepaskan zat aktif dalam dosis tertentu menuju aliran darah. Komponen penyusun utama dalam sistem penghantaran obat transdermal yang berpengaruh dalam karakteristik yaitu polimer. Salah satu pengembangan pada rute transdermal yaitu pembuatan sediaan patch. Secara fisik patch yang baik harus fleksibel, tipis, halus, homogen, memiliki susut pengeringan dan daya serap lembab yang rendah. Sehingga tujuan review artikel ini untuk mengetahui pengaruh kombinasi polimer terhadap sediaan transdermal pada karakteristik patch yang baik. Metode yang digunakan dalam review artikel ini adalah tinjauan pustaka dari berbagai jurnal yang diterbitkan secara online, dengan kategori jurnal nasional maupun jurnal internasional. Hasilnya didapat 2 jurnal primer yang terkait dengan kombinasi polimer terhadap sediaan transdermal yaitu kombinasi PVP : EC dan HPMC : EC. Hasil review menunjukkan bahwa kombinasi polimer dapat memberikan pengaruh terhadap karakteristik patch, yang diantaranya pada uji ketahanan lipatan, uji keseragaman bobot, uji ketebalan, uji susut pengeringan dan uji daya serap lembab.

Kata kunci : *Transdermal*, Kombinasi Polimer, Karakteristik

The Effect Of Polymer Combinations PVP:EC dan HPMC:EC On *Transdermal Preparations For A Good Patch Characteristic's* : *Review*

ABSTRACT

Transdermal is a drug delivery system that is placed through the surface of the skin to release the active substance in a certain dose into the bloodstream. The main constituent component in the transdermal drug delivery system which has an effect on characteristics is polymer. One of the developments in the transdermal route is the manufacture of patch preparations. Physically, a good patch must be flexible, thin, smooth, homogeneous, have drying shrinkage and low moisture absorption. So the aim of this review article was to determine the effect of polymer combinations on transdermal preparations on good patch characteristics. The method used in this review article is a literature review of various journals published online, with the category of national and international journals. The results obtained 2 primary journals related to polymer combinations to transdermal preparations, namely the combination of PVP: EC and HPMC: EC. The results of the review show that the polymer combination can have an influence on the characteristics of the patch, including the fold resistance test, weight uniformity test, thickness test, drying shrinkage test and moisture absorption test.

Keywords: *Transdermal*, Combinations Polymer, Characteristics

PENDAHULUAN

Transdermal merupakan sistem penghantaran dengan menggunakan perekat yang mengandung senyawa obat, diletakkan melalui permukaan kulit untuk melepaskan zat aktif dalam dosis tertentu menuju aliran darah (1). Sistem ini adalah inovasi terbaru untuk mengurangi masalah bioavailabilitas obat pada jalur oral, sehingga dalam pemberian obat melalui kulit dapat mengalami peningkatan efek terapeutik yang baik (2). Salah satu pengembangan pada sistem terapi obat melalui rute transdermal yaitu pembuatan sediaan *patch* (3).

Patch merupakan sediaan dengan rute pemberian obat secara per kutan yang ditujukan untuk pemakaian luar dengan sistem kontak melalui kulit secara tertutup (4). Sediaan *patch* yang baik secara fisik harus homogen, halus, tipis, fleksibel, memiliki susut pengeringan dan daya serap lembab yang rendah (5). Adapun komponen penyusun utama yang mempengaruhi karakteristik fisik *patch* adalah polimer (6). Polimer dapat memberikan peranan penting dalam menghasilkan sediaan *patch* dengan karakteristik *patch* yang baik (7). Polimer terdapat dua jenis yaitu polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik (8). Polimer hidrofilik berfungsi dapat mempercepat kelarutan, sedangkan polimer hidrofobik berfungsi dapat memberikan kekuatan dan kelenturan yang baik. Maka dalam penggunaan gabungan antara kedua polimer dapat memperbaiki sifat hidrasi, laju degradasi, dan kekuatan mekanik (9).

Komponen penyusun sistem penghantaran obat *transdermal*:

1. Polimer

Polimer berfungsi untuk mengontrol pelepasan obat dari sediaan. Kriteria yang harus dipenuhi:

- 1) Berat molekul, fungsi kimiawi dari polimer harus sedemikian rupa sehingga obat spesifik untuk berdifusi dengan baik.
- 2) Polimer harus stabil
- 3) Polimer harus tidak beracun
- 4) Polimer harus mudah dibuat
- 5) Polimer harus mudah dijangkau
- 6) Polimer dan zat degradasinya tidak antagonis terhadap tubuh
- 7) Sejumlah besar zat aktif dimasukkan kedalam polimer (10).

2. Obat

Rute transdermal tidak dapat digunakan untuk semua jenis obat. Tergantung sifat fisikokimia obat, yaitu harus memiliki bobot molekul yang kecil, memiliki sifat lipofilik dan hidrofilik, harus memiliki pH yang signifikan terhadap pH kulit. Sedangkan sifat biologis, yaitu tidak mengiritasi kulit dan alergi, memiliki waktu paruh yang pendek. Selain itu, pertimbangan terhadap sifat farmakokinetik dan farmakodinamik dari obat

yang diperlukan. Persyaratan yang terpenting secara transdermal yaitu penghantaran secara terkendali (11).

3. Peningkat penetrasi

Peningkat penetrasi merupakan bahan yang tidak memiliki sifat terapi sendiri tetapi dapat mengangkut penyerapan obat dari sistem penghantaran ke kulit. Senyawa-senyawa yang dapat meningkatkan penetrasi:

- 1) Solvent: alkohol, metanol, dan etanol/dimethyl acetamide propylene glycol, dan glycerol.
- 2) Surfaktan: Senyawa yang dapat meningkatkan transportasi terutama obat hidrofilik.
- 3) Bahan kimia lain: urea, kalsium thioglycolate (12).

4. Zat tambahan lain

1) Adhesive

Perekat yang peka terhadap tekanan, dapat ditempatkan pada permukaan sediaan atau bagian belakang sediaan, tidak mengiritasi, harus mudah dihilangkan, tidak boleh meninggalkan bekas, harus memiliki kontak yang sangat baik dengan kulit, dan kompatibilitas fisik dan kimia dengan obat

2) Linier

Untuk mencegah hilangnya obat yang telah berpindah ke lapisan perekat. Oleh karena itu dianggap sebagai bagian dari bentuk kemasan utama. Linier terdiri dari lapisan dasar, yaitu non oklusif (kain kertas) atau oklusif (polietilena, polivinilklorida) dan lapisan pelepasan yang terbuat dari silikon. Bahan lain yang digunakan untuk linier pelepas TDDS termasuk poliester foil dan laminasi metalized.

3) Backing

Membran backing fleksibel dan dapat memberikan ikatan yang baik ke reservoir obat, mencegah obat meninggalkan bentuk sediaan melalui bagian atas, tidak tembus cahaya dan melindungi produk selama digunakan pada kulit (10).

Evaluasi Karakteristik *Patch*:

1. Uji ketahanan lipatan yaitu untuk mengetahui fleksibilitas dan elastisitas *patch* setelah dilipat pada sudut yang sama (13). Uji ketahanan lipatan dilakukan dengan cara melipat berkali-kali pada posisi yang sama sampai robek. Jumlah lipatan tersebut yang dianggap sebagai nilai ketahanan lipatan (7).
2. Uji keseragaman bobot yaitu untuk mengetahui kesamaan bobot dari masing-masing *patch* yang ditujukan untuk mengevaluasi konsistensi proses pembuatan, karena proses pembuatan yang baik akan menghasilkan produk yang relatif sama sehingga membuat dosis obat yang seragam dalam setiap satuan sediaan (13). Uji keseragaman bobot *patch* dilakukan dengan cara ditimbang menggunakan neraca analitik diambil sebanyak 3 *patch*. Kemudian analisis dari nilai rata-rata bobot *patch* dan nilai standar deviasinya (7).
3. Uji ketebalan yaitu untuk mengetahui kesamaan tiap masing-masing *patch* dimana semakin tipis *patch* yang

dibuat maka penetrasi zat aktif ke dalam kulit akan semakin baik karena media untuk zat aktif berpindah kecil, patch yang tipis akan lebih mudah diterima dalam pemakaiannya (14). Uji ketebalan patch diukur pada 3 titik berbeda dengan menggunakan jangka sorong (6).

4. Uji susut pengeringan yaitu untuk mengetahui kandungan lembab dalam patch, semakin rendah nilai kandungan lembab patch dapat diindikasikan bahwa patch yang dihasilkan memenuhi karakteristik fisik patch yang baik yaitu tidak mudah patah (15). Pada uji susut pengeringan dilakukan dengan cara patch ditimbang kemudian disimpan dalam desikator selama 24 jam yang mengandung silica. Setelah 24 jam patch ditimbang kembali dan ditentukan persentase susut pengeringannya (16).
5. Uji daya serap lembab yaitu untuk mengetahui kemampuan patch dalam menyerap lembab. Nilai daya serap yang rendah akan membuat patch yang relatif stabil dan terlindung dari kontaminasi mikroba (5). Uji daya serap lembab dilakukan dengan cara patch disimpan pada suhu ruang dalam desikator selama 24 jam ditimbang terlebih dahulu, selanjutnya dipaparkan pada suhu 40°C didalam climatic chamber selama 24 jam dan ditimbang kembali. Persen daya serap lembab dihitung menggunakan rumus (16).

$$\% \text{ kelembaban} = \frac{\text{bobot awal} - \text{bobot akhir}}{\text{bobot awal}} \times 100\%$$

METODE

Dalam pembuatan artikel review ini menggunakan metode studi pustaka. Pustaka yang digunakan merupakan jurnal penelitian dengan tema “Pengaruh kombinasi polimer PVP : EC dan HPMC : EC terhadap sediaan transdermal pada karakteristik patch yang baik”. Pustaka yang diperoleh merupakan jurnal nasional ataupun jurnal internasional yang diterbitkan secara online dari berbagai website jurnal ataupun melalui mesin berupa google. Kemudian dilakukan pencarian dan pengumpulan pustaka, di mana jurnal yang digunakan sebagai pustaka primer atau jurnal utama, yaitu jurnal yang menampilkan formulasi sediaan transdermal dengan kombinasi polimer yang berbeda. Sehingga diperoleh 4 (empat) jurnal utama dan beberapa jurnal pendukung lainnya. Adapun kriteria jurnal sebagai pustaka primer yang data hasil penelitiannya ditampilkan dalam artikel review ini adalah jurnal penelitian yang menggunakan metode yang sama namun dilakukan pada bahan yang berbeda. Metode yang dipilih dalam review artikel ini adalah solvent casting yang terdiri dari dari 5 (lima) tahapan, yaitu pembuatan larutan, pemindahan larutan ke dalam cetakan, pengeringan larutan, pemotongan sediaan dan yang terakhir pengemasan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelusuran sumber data, diperoleh mengenai kombinasi polimer. Berikut formula 1 dengan kombinasi polimer Polivinilpirolidon (PVP) dan Etil Selulosa (EC). Sedangkan pada formula 2 kombinasi polimer Hidroksipropilmetilkselulosa (HPMC) dan Etil Selulosa (EC) (7, 17-19).

Tabel 1. Formulasi Sediaan

Kombinasi Polimer	Formula 1	Formula 2
PVP : EC	E. Daun Murbei	Aspirin
HPMC : EC	Ibuprofen	Piroteksikam

Polimer merupakan komponen penyusun utama dalam sistem penghantaran obat transdermal yang memiliki berbagai fungsi seperti pembentukan film, pengatur laju pelepasan obat, perekat yang peka terhadap tekanan (20). Polimer terbagi menjadi dua, yaitu polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik (21).

Polimer hidrofilik dalam patch berfungsi untuk membuat bahan aktif cepat larut sehingga obat mudah lepas, bahan yang paling umum yaitu hidroksi propil metil selulosa, hidroksi propil selulosa dan polivinilpirolidon (9). Polimer yang digunakan pada formulasi sediaan transdermal ini adalah polivinilpirolidon (PVP) dan HPMC (Hidroksipropilmetilkselulosa). PVP merupakan bahan yang sifat larut dalam air, berperan sebagai zat untuk meningkatkan kelarutan obat di dalam matriks dengan cara menjaganya dalam bentuk amorf (22). PVP dapat menghasilkan bentuk film yang baik, dan mudah larut dalam pelarut yang aman terhadap kulit. Sedangkan HPMC merupakan agen penstabil yang baik (17). Dan HPMC dapat menghasilkan matriks patch yang kuat, tidak rapuh, dan fleksibel (3).

Polimer hidrofobik berfungsi untuk meningkatkan kekuatan dan kelenturan patch, bahan yang paling umum yaitu etil selulosa, polietilen, dan polivinil klorida (9). Salah satu yang sering digunakan pada formulasi sediaan transdermal ini adalah etil selulosa (EC). Etil selulosa merupakan bahan tidak larut dalam air yang memiliki kekerasan dan kelenturan yang baik, serta berfungsi meningkatkan viskositas patch (7).

Kombinasi polivinilpirolidon dan etil selulosa dapat memberikan bentuk film yang baik, sedangkan kombinasi hidroksipropilmetilkselulosa dan etil selulosa akan menghasilkan patch yang lebih kuat dan fleksibel. Karena karakteristik patch yang baik secara fisik harus homogen, halus, tipis, fleksibel, mempunyai susut pengeringan dan daya serap yang rendah. Sehingga adanya penggabungan antara polimer tersebut dapat memperbaiki laju degradasi, sifat hidrasi dan kekuatan mekanik (3,7,9).

Hasil Evaluasi Karakteristik Patch

Tabel 2. Hasil Evaluasi Review

Evaluasi	Syarat	Formula 1	Formula 2
Uji Ketahanan Lipatan	>200x	>200x	-
		>300x	>300x
Uji Keseragaman Bobot	0,005	0,7±0,006	0,4±0,001
		0,3±0,001	0,4±0,001
Uji Ketebalan	<1 mm	0,41 mm	0,42 mm
		0,32 mm	0,87 mm
Uji Susut Pengerian	<9,29 %	38%	3,3%
		6,3%	6,2%
Uji Daya Serap Lembab	<10 %	29%	-
		-	-

- 1) Tingginya nilai ketahanan lipat dari suatu patch menandakan bahwa patch memiliki bentuk film yang baik sehingga tidak mudah robek pada saat penggunaan dan penyimpanan. Jumlah ketahanan lipat yang memenuhi syarat apabila ketahanan lipat >200 kali (23). Pada formula 1 dari kombinasi polimer PVP:EC dengan bahan aktif ekstrak etanol daun murbei mampu meningkatkan ketahanan lipatan >200x. Sedangkan pada formula 1 dan 2 dari kombinasi polimer HPMC:EC dengan bahan aktif ibuprofen dan piroksikam menghasilkan >300x (24,17). Sehingga dari semua formula memenuhi syarat. Hal tersebut disebabkan karena penggabungan antara sifat dari kedua polimer, dimana PVP bersifat hidrofilik yang dapat meningkatkan elastisitas sehingga tidak mudah patah, dan etil selulosa merupakan polimer hidrofobik yang mampu meningkatkan kekuatan patch sehingga tidak mudah robek (7). HPMC dapat menghasilkan matriks patch yang kuat, tidak rapuh, dan fleksibel (3). Dimana pada kombinasi HPMC:EC hasilnya lebih besar dibandingkan PVP:EC karena sifat dari kedua polimer sama-sama kuat.
- 2) Uji keseragaman bobot patch dianalisis dari nilai rata-rata bobot patch dan nilai standar devisiasinya. Standar devisiasi adalah ukuran yang digunakan untuk mengukur simpangan suatu data. Berdasarkan literatur standar devisiasi yang baik apabila $\leq 0,05$ (23). Hasil pada semua formula memenuhi syarat. Menurut penelitian lain keseragaman bobot dapat memenuhi syarat jika tidak memiliki penyimpangan > 5% (13). Keseragaman bobot dipengaruhi oleh komponen polimer yang memiliki sifat lebih menarik air. Karena pada waktu pembuatan air akan mudah tertahan dalam patch selama proses pengeringan, sehingga patch akan berdampak pada peningkatan bobot patch yang dihasilkan (2). dan juga dapat dipengaruhi oleh metode

pembuatannya itu sendiri karena dapat memungkinkan larutan patch yang masih tertinggal sebagian pada wadah (18).

- 3) Uji ketebalan pada patch berpengaruh terhadap penetrasi zat aktif ke dalam kulit (12). Nilai devisiasi standar yang kecil pada setiap pengukuran ketebalan patch dapat memberikan hasil patch yang lebih tipis serta lebih menarik dan mudah diterima (7). Persyaratan ketebalan patch tidak lebih dari 1 mm (6). Hasil yang diperoleh pada masing-masing formula sesuai dengan persyaratan yaitu < 1 mm, apabila patch terlalu tebal maka akan sulit melepaskan zat aktif (18). Hasil ketebalan patch berbanding lurus dengan bobot patch. Sehingga peningkatan pada bobot patch akan menyebabkan ketebalan patch juga meningkat (2). Faktor lain yang dapat mempengaruhi ketebalan patch yaitu, luas cetakan, volume larutan, dan banyaknya total padatan dalam larutan (3).
- 4) Uji susut pengeringan merupakan suatu metode untuk mengetahui kandungan lembab dalam patch. Patch yang bagus tidak boleh terlalu lembab karena akan mudah terkontaminasi mikroba dan juga tidak boleh terlalu kering karena akan mudah patah. Syarat pada susut pengeringan yang baik adalah <9,29%. Hasil pada formula 1 kombinasi PVP:EC dari bahan aktif ekstrak etanol daun murbei melebihi syarat yang ditentukan yaitu 38%. Hal ini dapat disebabkan karena higroskopisitas dari ekstrak yang dapat mempengaruhi tingginya nilai susut pengeringan dan pengaruh suhu yang dipakai pada saat pengeringan adalah suhu ruangan (7). Selain itu juga dipengaruhi oleh polimer hidrofilik yang digunakan. Semakin tinggi konsentrasi hidrofilik yang digunakan semakin tinggi juga kandungan lembab dalam patch tersebut (18).
- 5) Uji daya serap kelembapan bertujuan untuk mengetahui kemampuan patch dalam menyerap lembab. Nilai daya serap yang rendah akan menghasilkan patch yang relatif stabil dan terhindar dari kontaminasi mikroba. Secara umum, kapasitas persen daya serap kelembapan dari film akan meningkat jika hidrofilitas dari polimer atau plastizicer ataupun enhancer yang digunakan juga meningkat (5). Nilai persen daya serap lembab dengan rentang yang dikehendaki <10% (25). Hasil pada formula 1 dengan kombinasi PVP:EC dari bahan aktif ekstrak etanol daun murbei adalah 29%. Hal ini sangat dipengaruhi oleh sifat polimernya itu sendiri, seperti polimer hidrofilik yang mampu banyak menarik air. Sehingga jika tidak dikombinasikan dengan polimer hidrofobik maka akan terjadi peningkatan daya serap lembab yang tinggi (17). Kandungan air dalam suatu polimer akan mempengaruhi sifat elastisitas dan juga kestabilan patch selama penyimpanan (2,26). Faktor lain yang memungkinkan dipengaruhi oleh higroskopis dari ekstraknya itu sendiri. Maka dari itu kombinasi antar polimer sangat berperan penting dalam memperbaiki karakteristik patch yang baik.

KESIMPULAN

Dari hasil review yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa kombinasi polimer memberikan pengaruh terhadap karakteristik patch. Yang diantaranya pada evaluasi uji ketahanan lipatan, uji keseragaman bobot, uji ketebalan, uji susut pengeringan dan daya serap lembab harus memenuhi syarat. Sehingga patch bisa dikatakan baik secara fisik. Karena hasil evaluasi yang sesuai akan memberikan efek pemberian yang maksimal dan lebih optimal dalam penggunaan

DAFTAR PUSTAKA

- Rahim F, Deviarny C, Yenti R, Ramdani P. Formulasi Sediaan Patch Transdermal dari Rimpang Rumpuk Teki (*Cyperus rotundus* L.) Untuk Pengobatan Nyeri Sendi Pada Tikus Putih Jantan. *Scientia*. 2016;6(1):1-6.
- Ermawati DE, Prilantri HU. Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilcelulosa dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan Matrix-based Patch Ibuprofen. *J. Pharm Sci C*. 2019.
- Suryani, Ode W, Musnina S, Anto AS. Optimasi Formula Matriks Patch Transdermal Nanopartikel Teofilin dengan Menggunakan Metode Simplex Lattice Design (SLD). *Majalah Farmasi, Sains, dan Kesehatan*. 2015;3(1):26-32.
- Ismail I, Ningsi S, Putrianti N. Formulasi, Karakterisasi dan Uji Penetrasi In Vitro Patch Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Sebagai Sediaan Anti Selulit. *Jurnal farmasi UIN Alauddin Makassar*. 2014;2(3):87-92.
- Ammar HO, Ghorab M, El-Nahhas SA, Kamel R. Polymeric matrix system for prolonged delivery of tramadol hydrochloride, part I: Physicochemical evaluation. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(1):7-20. doi:10.1208/s12249-008-9167-0
- Arifin A, Iqbal M. Formulasi dan Uji Karakteristik Fisik Sediaan Patch Ekstrak Etanol Daun Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus*). *J. Ilm. Manuntung*. 2019;5(2):187-91.
- Fatmawaty A, Nisa M, Irmayani, Sunarti. Formulasi Patch Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus Alba* L.) dengan Variasi Konsentrasi Polimer Polivinil Piroolidon dan Etil Selulosa. *J Pharm Med Sci*. 2017;2(1):17-20.
- Rowe C R, Sheskey J P, Quinn E M. Handbook Of Pharmaceutical Excipients. *Rev des Nouv Technol l'Information*. 2015;E.28:262-265, 517-521, 592-593, 600-601.
- Patel NA, Patel NJ, Patel RP. Design and evaluation of transdermal drug delivery system for curcumin as an anti-inflammatory drug. *Drug Dev Ind Pharm*. 2009;35(2):234-242. doi:10.1080/03639040802266782
- Digambar Mali A, Bathe R, Patil M. An Updated Review On Transdermal Drug Delivery System. *Int J Adv Sci Res*. 2015;1(06):244-254. doi:10.7439/ijasr
- Gaikwad KA. Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspects and Evaluation. *Rev Artic*. 2014;14(2):471-474. doi:10.1016/j.mpsur.2011.06.010
- Prabhakar D, Sreekanth J, Jayaveera KN. Transdermal Drug Delivery Patches: a Review. *J Drug Deliv Ther*. 2013;3(4):213-221. doi:10.22270/jddt.v3i4.590
- Nurmesa A, Nurhabibah N, Najihudin A. Formulasi dan Evaluasi Stabilitas Fisik Patch Transdermal Alkaloid Nikotin Daun Tembakau (*Nicotiana tobacum* Linn) Dengan Variasi Polimer dan Asam Oleat. *J Penelit Farm Herb*. 2019;2(1):1-8. doi:10.36656/jpffh.v2i1.150
- Prabhakara P, Koland M, Vijaynarayana K, et al. Preparation and evaluation of transdermal patches of papaverine hydrochloride. *Int J Res Pharm Sci*. 2010;1(3):259-266.
- Nisa M, Nuraisyah A, Yusuf NA. Formulasi Patch Kosmetik Lendir Bekicot (*Achatina fulica*) Dengan Polimer Kitosan Dan Berbagai Variasi Amilum. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 2016;2(2):233-8.
- Parivesh S, Sumeet D, Abhishek D. Design, Evaluation, Parameters and Marketed Products of transdermal patches: A Review. *J Pharm Res*. 2010;3(2):235-240.
- Ameliana L, Nurahmanto D, Puspitasari KD. Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Carbopol terhadap Moisture Content dan Laju Pelepasan Patch Ibuprofen In Vitro *Pustaka Kesehat*. 2016;(Vol 4 No 2 (2016)):229-234. <https://jurnal.unej.ac.id/index.php/JPK/article/view/3033>.
- Arifin A, Marianti S. Evaluasi Karakteristik Fisik dan Uji Permeasi Pada Formula Patch Aspirin Menggunakan Kombinasi Etil Selulosa Dengan Polivinilpirolidon. *J Sains dan Kesehat*. 2019;2(1):40-49.
- Nurahmanto D, Shalikhah N, Ameliana L. Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Carbopol® 940 pada Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam. *Kartika J Ilm Farm*. 2017;5(2):80. doi:10.26874/kjif.v5i2.121
- Al Hanbali OA, Khan HMS, Sarfraz M, Arafat M, Ijaz S, Hameed A. Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery. *Acta Pharm*. 2019;69(2):197-215. doi:10.2478/acph-2019-0016
- Hendradi E, Fridayanti A, Pujiyanti E. Optimasi

- Sediaan Transdermal Patch Natrium Diklofenak Tipe Matriks. *J Farm Indones*. 2011;5(3):112-119.
22. Purnama H, Mita SR. Review Artikel: Studi In-Vitro Ketoprofen Melalui Rute Transdermal. *Farmaka*. 2018;14(1):70-80.
 23. Hermanto FJ, Nurviana V. Evaluasi Sediaan Patch Daun Handeuleum (*Graptophyllum griff L*) Sebagai Penurun Panas. *J Kesehat Bakti Tunas Husada J Ilmu-ilmu Keperawatan, Anal Kesehat dan Farm*. 2019;19(2):209. doi:10.36465/jkbth.v19i2.499
 24. Misnamayanti M, Sugihantoro H, Fauziyah B. Pengaruh Variasi Konsentrasi Propilen Glikol Sebagai Enhancer Terhadap Sediaan Transdermal Patch Ibuprofen In Vitro. *J Islam Pharm*. 2019;4(2):27-31. doi:10.18860/jip.v4i2.8029
 25. Nurahmanto D. Pengaruh Perbedaan Chemical Penetration Enhancer Pada Penetrasi Transdermal Patch Prometazin HCL. *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 2016;2(2):208-17.
 26. Ramadhani UKS, Djajadisastra J, Iskandarsyah I. Pengaruh Polimer dan Peningkat Penetrasi Terhadap Karakter Penetrasi Matriks Sediaan Patch Transdermal Karvedilol. *J Ilmu Kefarmasian Indones*. 2017;15(2):120. doi:10.35814/jifi.v15i2.501