

Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilselulosa dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan *Matrix-based Patch* Ibuprofen

Dian E.Ermawati^{1,2*} dan Heni Utami Prilantari¹

¹ Program Studi D3 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret

² Grup Riset Farmasi Terapan, Universitas Sebelas Maret

*email korespondensi : dianekae@staff.uns.ac.id

Abstrak: Ibuprofen merupakan obat *non-steroidal anti inflamantory* derivat asam propionat yang mempunyai aktivitas antiinflamasi, analgesik dan antipiretik. Ibuprofen dibuat dalam bentuk sediaan *transdermal patch* untuk menghindari efek samping iritasi gastrointestinal dan *first pass effect* di hati pada penggunaan peroral. Komponen utama pada sediaan *patch* adalah polimer. Polimer menentukan dan mengontrol *release* zat aktif dari sediaan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi polimer hidroksi propil metil selulosa (HPMC) dan *carboxymethyl cellulose* natrium (CMC-Na) terhadap sifat fisik sediaan matriks *patch* ibuprofen. Sediaan matriks *patch* ibuprofen dibuat dalam tiga formula dengan perbandingan polimer HPMC: CMC-Na yaitu 3:1, 1:1, dan 1:3. Analisa data dilakukan menggunakan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui perbedaan sifat fisik dari ketiga formula selama 4 minggu, dilanjutkan dengan uji *post hoc* untuk mengetahui formula yang memberikan perbedaan signifikan. Hasil analisa menunjukkan bahwa perbedaan konsentrasi polimer HPMC dan CMC-Na dalam sediaan matriks *patch* ibuprofen memberikan pengaruh signifikan terhadap sifat fisik sediaan *patch* meliputi ketebalan, bobot *patch* dan kandungan lembab ($p < 0,05$). Konsentrasi optimum kombinasi HPMC dan CMC-Na sebagai polimer dalam sediaan matriks *patch* ibuprofen adalah dengan perbandingan (3:1) karena memiliki kelenturan, ketebalan, nilai pH dan kandungan lembab yang sesuai dengan persyaratan matriks *patch* yang baik.

Kata kunci: Ibuprofen; *Patch*; HPMC; CMC-Na

Abstract. The Influence of Polymers Combination Between Hydroxy Propyl Methyl Cellulose and Sodium Carboxymethylcellulose on The Physical Properties of Ibuprofen Matrix-Based Patch Formulation. Ibuprofen is a propionic acid derivative, non-steroidal anti-inflammatory drug which has anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity. In order to avoid side effects of gastrointestinal irritation and first pass effect in the liver regarding the oral delivery system, ibuprofen was formulated into transdermal formulation. Polymers is the most important components in a patch transdermal formulation. In addition, the polymer governs and controls the drug release. This study aimed to determine the effect of the combination of hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) and sodium carboxymethyl cellulose (CMC-Na) polymers on the physical properties of the ibuprofen matrix-based patch formulation. The ibuprofen matrix-based patch formulation was prepared in three formula along with different HPMC to CMC-Na ratio e.g. 3:1; 1:1, and 1:3. Statistical analysis namely One Way ANOVA was applied to analyze the obtained data and followed by the post hoc test to find out significant difference between formula. The results showed that different HPMC to CMC-Na ratio incorporated into the ibuprofen matrix-based patch formulation had a

significant effect on the physical properties namely thickness, patch weight and moisture content ($p < 0.05$). The optimum concentration of HPMC to CMC-Na ratio as a polymer in the ibuprofen matrix-based formulation was 3:1. Therefore, it produced better flexibility, thickness, pH and moisture content values which fulfilled the requirement of patch formulation characteristics.

Keywords: Ibuprofen, Patch, HPMC, CMC-Na

1. Pendahuluan

Ibuprofen merupakan obat *non-steroidal anti inflamantory* (NSAID) yang mempunyai aktivitas antiinflamasi, analgesic, dan antipiretik. Ibuprofen merupakan turunan asam propionat yang merupakan obat NSAID poten dan biasa digunakan untuk mengobati kondisi arthritis akut dan kronik (Rasool *et al.*, 2010). Mekanisme aksi Ibuprofen adalah menghambat isoenzim *cyclooxygenase-1* dan *cyclooxygenase-2* dengan cara mengganggu perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin. Efek samping ibuprofen dalam penggunaan rute peroral diantaranya dapat menyebabkan diare, mual, muntah, sakit kepala, nyeri abdomen, perdarahan lambung, dan efek samping tersebut dapat meningkat apabila digunakan secara berulang (BPOM RI, 2019). Sediaan lokal mampu memberikan efek langsung di tempat aksi, salah satu cara mengurangi efek samping ibuprofen pada saluran cerna. Transdermal *patch* adalah salah satu sediaan lokal yang dapat menghantarkan obat ke tempat aksi. Sistem penghantaran obat secara *transdermal* merupakan inovasi dalam sistem penghantaran obat untuk mengurangi problem bioavailabilitas obat melalui jalur oral dan parenteral. Sistem penghantaran obat secara *transdermal* dalam pemberian obat melewati kulit cenderung mengalami peningkatan baik untuk efek terapeutik lokal pada kulit yang sakit (penghantaran obat topikal) maupun penghantaran obat sistemik (Prajapati *et al.*, 2011).

Sistem penghantaran obat secara *transdermal* mempunyai banyak keuntungan yaitu memberikan pelepasan obat yang konstan, mudah digunakan, mengurangi frekuensi pemberian obat, mengeliminasi *first-pass metabolism*, serta mengurangi efek samping seperti iritasi lambung dan meningkatkan kepatuhan pasien (Kumar *et al.*, 2013). Penelitian ini dibuat sediaan *patch* bentuk matriks karena pada *patch* matriks tidak terjadi kebocoran membran sehingga tidak terjadi pelepasan obat dalam jumlah besar serta dapat membentuk sediaan *patch* yang tipis, lentur dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan (Arunachalam *et al.*, 2010). Bahan obat yang dapat diformulasikan menjadi bentuk sediaan *transdermal* harus memenuhi persyaratan diantaranya bahan obat harus memiliki bobot molekul yang kecil (< 500 Da) (Gaikwad, 2013), memiliki nilai koefisien partisi oktanol/air ($\log P$) antara 1-4, waktu paruh ($t_{1/2}$) < 10 jam, bioavailabilitas obat secara oral rendah dan obat tidak mengiritasi kulit (Yadav *et al.*, 2012). Sifat fisika kimia ibuprofen yakni memiliki koefisien partisi ($\log P$)

3,6 (Kumar *et al.*, 2011), memiliki berat molekul rendah yaitu 206,28 g/mol dan memiliki waktu (Nirja *et al.*, 2013). Berdasarkan karakteristik tersebut maka ibuprofen 200 mg merupakan kandidat yang mampu dikembangkan menjadi bentuk sediaan *transdermal patch*.

Polimer merupakan komponen utama dalam sediaan *transdermal patch*. Polimer menentukan dan mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Arunachalam *et al.*, 2010). Polimer yang digunakan sebagai pembawa ada dua jenis, yaitu polimer hidrofilik dan polimer hidrofobik (Rowe *et al.*, 2009). Kombinasi polimer hidrofilik dalam pembuatan *patch* memberikan pelepasan obat yang lebih cepat dibanding kombinasi polimer-polimer hidrofilik. Berdasarkan parameter fisikokimia dan uji pelepasan *in vitro* sediaan *patch*, formula dengan HPMC dan CMC-Na merupakan formula paling baik dibanding kombinasi polimer hidrofilik dan lipofilik, polivinilpirolidon (PVP) dan eksipien koproses dan PVP: Polivinilalkohol (PVA). Penggunaan polimer hidrofilik dapat meningkatkan permeabilitas matriks, sehingga difusi obat melalui matriks lebih cepat dibandingkan polimer hidrofobik (Kandavilli *et al.*, 2002; Valenta dan Auner, 2004). HPMC mampu mengembang lebih baik dibanding polimer lain sehingga mampu melepaskan obat dari matriks relatif cepat. Penelitian Kurniawati (2016) pada formulasi matriks *patch* ekstrak bunga rosela dengan kombinasi polimer HPMC dan CMC-Na menunjukkan bahwa formula optimum yang didapat memiliki konsentrasi CMC-Na lebih sedikit dari HPMC. Pada penelitian ini akan mengkombinasikan polimer hidrofilik untuk mendapatkan proporsi konsentrasi masing-masing polimer yang terbaik untuk sediaan *patch* ibuprofen berdasarkan sifat fisik dan kemampuan pelepasan zat aktifnya.

2. Bahan dan Metode

Bahan : Ibuprofen (Global Chemindo, Megatrading), HPMC *type cosmetics* (Hercules), CMC-Na (Changshu), PEG 400 (DOW Chemical Singapore), Nipagin (China), Etanol 96% (Brataco) dan *Aquadest*.

Alat : timbangan analitik (Precisa-xb, Switzerland), penangas air (MASPION S-302, Indonesia), jangka sorong (Tricle Brand, Sanghai China), spektrofotometer (Thermo Genesys 10S Uv-Vis; Whaltam, US), pH meter starter 300 (OHAUS New Jersey US), *moisture content analyzer* (OHAUS, New Jersey US)

2.1. Formulasi matriks *patch* ibuprofen

Formula matriks *patch* dibuat dengan tiga variasi perbedaan konsentrasi HPMC dan CMC-Na sebagai polimer (Tabel 1). Formula yang digunakan merupakan modifikasi dari formula pada penelitian yang dilakukan oleh Darwekhar *et al.* (2011). Dosis oral yang biasa digunakan untuk mengatasi nyeri dan demam pada anak usia 3-7 tahun adalah 100-125 mg 3-4 kali sehari (BPOM RI, 2019). Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Predel *et al.*

(2018), dengan penggunaan 200 mg ibuprofen pada plester terbukti efektif dan aman digunakan untuk pengobatan rasa sakit akibat cedera jaringan lunak traumatis akut terkait olahraga pada orang dewasa.

Tabel 1. Formula matriks *patch* ibuprofen dengan modifikasi (Darwekhar *et al.*, 2011). Keterangan: konsentrasi HPMC: CMC-Na (3:1) (Formula 1); konsentrasi HPMC: CMC-Na (1:1) (Formula 2); konsentrasi HPMC: CMC-Na (1:3) (formula 3)

Bahan	Fungsi	Formula 1 (gram)	Formula 2 (gram)	Formula 3 (gram)
Ibuprofen	Bahan aktif	0,1	0,1	0,1
HPMC	Polimer hidrofilik	0,3	0,2	0,1
Na-CMC	Polimer hidrofilik	0,1	0,2	0,3
Nipagin	Pengawet	0,005	0,005	0,005
PEG 400	Plasticizer dan <i>penetration enhancer</i>	0,4	0,4	0,4
Etanol 96%	Pelarut	5	5	5
Aquadest	Pelarut	Ad 15	Ad 15	Ad 15

2.2. Pembuatan matriks *patch* ibuprofen

Sediaan matriks *patch* dibuat dengan menggunakan teknik *solvent casting*. Ibuprofen dilarutkan dalam campuran etanol dan PEG 400. Larutan ibuprofen selanjutnya dimasukkan ke dalam campuran polimer HPMC dan CMC-Na yang sebelumnya sudah dikembangkan dalam *aquadest* kemudian diaduk sampai homogen. Nipagin yang sebelumnya sudah dilarutkan dengan etanol kemudian ditambahkan ke dalam campuran dan diaduk hingga homogen. Campuran lalu dituang ke dalam cetakan cawan petri dan pelarut dibiarkan menguap pada suhu kamar selama 3 hari (3x24 jam). *Patch* yang telah kering kemudian dikeluarkan dari cetakan (Darwekhar *et al.*, 2011).

2.3. Evaluasi sediaan matriks *patch* ibuprofen

Evaluasi sifat fisik *patch* meliputi uji organoleptis, uji bobot, uji ketebalan *patch*, uji ketahanan terhadap lipatan, pH permukaan, *moisture content* (kandungan lembab) serta kadar obat dalam sediaan. Pemeriksaan organoleptis meliputi pengamatan warna, bau dan kondisi permukaan dari *patch* yang dihasilkan (Rahim *et al.*, 2016). Pengujian bobot *patch* dapat dilakukan dengan menimbang matriks satu persatu menggunakan neraca elektrik (Pudyastuti *et al.*, 2014). Sediaan matriks *patch* yang semakin ringan maka semakin nyaman untuk digunakan (Kurniawati, 2016).

Pengujian ketebalan *patch* diukur pada tiga titik berbeda dengan menggunakan jangka sorong (Puspitasari *et al.*, 2016). Matriks *patch* yang semakin tebal kurang disukai oleh penggunanya sebab dirasakan kurang nyaman digunakan (Indrati dan Nugroho, 2012). Sediaan matriks *patch* yang terlalu tebal akan mempersulit lepasnya zat aktif dari *patch* (Arifin *et al.*, 2019). Pengujian pH permukaan dilakukan untuk menjamin pH permukaan

patch sesuai dengan pH kulit. Pengujian ini dilakukan dengan melarutkan *patch* pada 5 mL *aquadest* bebas CO₂ dan diuji menggunakan pH meter. Kriteria rentang pH yang dapat diterima agar tidak mengiritasi kulit yaitu 4–8 (Tranggono dan Latifah, 2007).

Pengujian ketahanan terhadap pelipatan dilakukan dengan melipat matriks berkali-kali pada posisi yang sama. Jumlah pelipatan menunjukkan nilai ketahanan matriks terhadap pelipatan sampai patah (Pudyastuti *et al.*, 2014). Sediaan *patch* dikatakan baik apabila memiliki nilai ketahanan lipat lebih dari 300 kali (Jhawat *et al.*, 2013). Pengujian *moisture content* (kandungan lembab) bertujuan untuk mengetahui kandungan lembab dalam sediaan *patch* yang dapat mempengaruhi stabilitas dari sediaan (Kumar *et al.*, 2013). Kandungan lembab yang terlalu rendah akan menyebabkan *patch* mudah rapuh namun bila kandungan lembab terlalu tinggi maka pertumbuhan bakteri tak bisa dihindari (Mukherjee *et al.*, 2005). Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat *moisture analyzer* pada suhu 105°C (Puspitasari *et al.*, 2016).

Pengujian kadar ibuprofen dilakukan untuk mengetahui kadar ibuprofen dalam sediaan matriks *patch* telah memenuhi persyaratan atau belum. Pada tahap awal penetapan kadar zat aktif adalah dengan melakukan penentuan panjang gelombang maksimum ibuprofen. Pengukuran panjang gelombang maksimum dilakukan dengan cara *scanning* pada panjang gelombang 200–400 nm. Rentang panjang gelombang tersebut didapatkan nilai absorbansi yang paling tinggi. Panjang gelombang maksimum ibuprofen menurut *literature* yaitu 221 nm (DepKes RI, 2014), selanjutnya dilakukan penetapan kurva baku ibuprofen dalam etanol 96%. *Patch* yang telah disiapkan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum ibuprofen. Hasil absorbansi yang didapatkan selanjutnya dimasukkan dalam persamaan regresi linier. Persyaratan kadar zat aktif ibuprofen dalam sediaan tidak boleh kurang dari 80% dan tidak lebih dari 110% menurut Farmakope Indonesia Edisi V (DepKes RI, 2014).

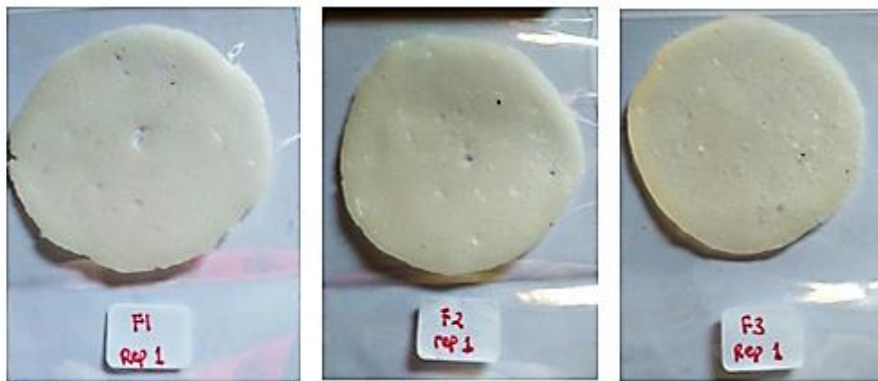
2.4. Analisa data

Analisa statistika menggunakan *software* SPSS dengan uji *Shapiro-Wilk*, data terdistribusi normal dengan uji *One-Way ANOVA* untuk mengetahui signifikansi data yang diperoleh pada masing-masing parameter, dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* untuk mengetahui formula yang menunjukkan hasil berbeda signifikan. Analisa statistika *paired sample t-test* untuk membandingkan signifikansi data pada hari ke-0 dan hari ke-28.

3. Hasil dan Pembahasan

Pembuatan matriks *patch* menggunakan metode *solvent casting* karena sesuai dengan jumlah bahan yang digunakan yaitu skala laboratorium. *Solvent casing* adalah teknik pencetakan film dimana setiap komponen bahan dalam formula dilarutkan kemudian

dicampur dan dicetak pada suhu tertentu. Matriks *patch* ibuprofen yang dihasilkan formula 1, 2, dan 3 menunjukkan tidak ada perubahan selama 4 minggu penyimpanan yaitu memiliki tampilan warna *patch* yang putih, lentur, permukaan yang halus dan lembab serta berbau khas senyawa aktif obat. Hal ini diharapkan dapat meningkatkan kenyamanan selama pemakaian dan relatif tidak mengganggu aktivitas pasien, terutama penerimaan pasien. Makroskopis sediaan matriks *patch* yang diperoleh tersaji pada Gambar 1. Perbedaan rasio polimer yang digunakan secara visual menyebabkan perbedaan kehalusan dan rigiditas dari *patch* yang terbentuk.



Gambar 1. Sediaan matriks *patch* Ibuprofen Formula optimum dengan variasi komposisi HPMC dan CMC-Na (3:1)

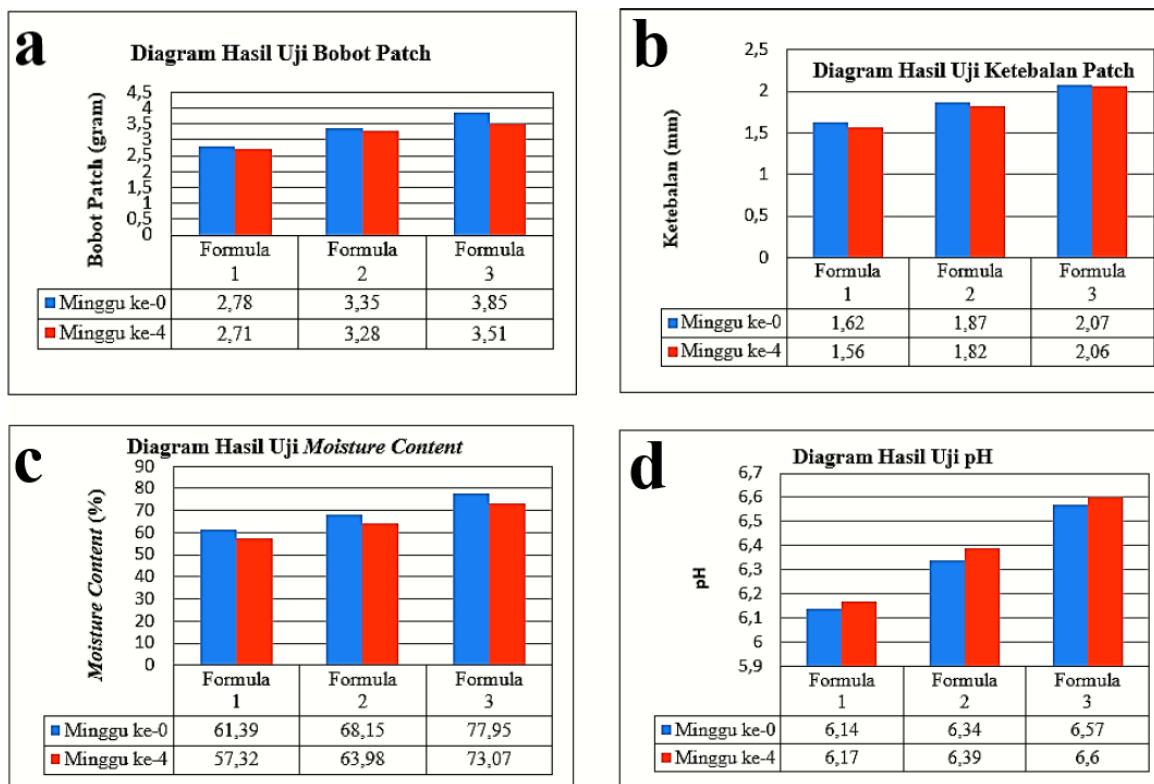
Hasil uji ketahanan pelipatan terhadap formula 1 dan 2 menghasilkan ketahanan lipatan yang sama yaitu lebih dari 300 lipatan, sedangkan, pada formula 3 menghasilkan ketahanan lipat <300 lipatan hal ini disebabkan karena pada formula 3 memiliki kelembapan lebih tinggi dibandingkan formula 1 dan 2 sehingga menyebabkan *patch* menjadi mudah robek. Kandungan air dalam suatu polimer akan mempengaruhi sifat elastisitas dari suatu polimer. Semakin elastis suatu polimer, maka akan semakin tahan terhadap lipatan. Hasil pengujian terhadap bobot sediaan matriks *patch* (Gambar 2a), menunjukkan bahwa terjadi peningkatan bobot matriks *patch* antara formula 1, 2, dan 3. Peningkatan bobot pada matriks *patch* disebabkan karena komponen CMC-Na signifikan dalam meningkatkan bobot matriks *patch* dibanding komponen HPMC karena sifat CMC-Na mampu meretensi air dan menjebak air dalam struktur polimer yang mengembang sehingga menyebabkan CMC-Na mampu meningkatkan bobot matriks *patch* (Rowe *et al.*, 2009). Air akan tertahan di dalam *patch* selama proses pengeringan pada waktu pembuatan matriks *patch* yang akan berdampak pada peningkatan bobot matriks *patch* ibuprofen yang dihasilkan (Kurniawati, 2016).

Hasil pengujian terhadap ketebalan sediaan matriks *patch* menunjukkan bahwa terjadi peningkatan ketebalan matriks *patch* antara formula 1, 2, dan 3 (Gambar 2b). Hasil ketebalan matriks berbanding lurus dengan bobot matriks. Peningkatan bobot matriks akan

menyebabkan peningkatan ketebalan matriks. Peningkatan ketebalan pada matriks *patch* disebabkan karena komponen CMC-Na signifikan dalam meningkatkan ketebalan matriks *patch* dibanding komponen HPMC karena sifat CMC-Na memiliki kapasitas *swelling* yang dominan sehingga menyebabkan CMC-Na mampu meningkatkan ketebalan matriks *patch* (Rowe *et al.*, 2009). Ketika proses *swelling*, air akan tertahan di dalam *patch* selama proses pengeringan pada waktu pembuatan matriks *patch* yang akan berdampak pada peningkatan bobot dan ketebalan matriks *patch* ibuprofen yang dihasilkan (Kurniawati, 2016).

Hasil pengujian terhadap *moisture content* sediaan matriks *patch* menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar *moisture content* pada matriks *patch* antara formula 1, 2, dan 3 (Gambar 2c). Peningkatan kadar *moisture content* pada matriks *patch* disebabkan karena komponen CMC-Na signifikan dalam meningkatkan kadar *moisture content* pada matriks *patch* dibanding komponen HPMC karena sifat CMC-Na yang berinteraksi dengan molekul air melalui ikatan hidrogen sehingga air akan teretensi dan menyebabkan CMC-Na mampu meningkatkan kadar *moisture content* pada matriks *patch* (Rowe *et al.*, 2009). Air yang tertahan di dalam *patch* (polimer yang mengembang) memiliki karakteristik yang berbeda dengan air adsorpsi sehingga tidak hilang selama proses pengeringan pada waktu pembuatan matriks *patch*. Fenomena tersebut berdampak pada peningkatan kadar *moisture content* pada matriks *patch* ibuprofen yang dihasilkan (Kurniawati, 2016).

Hasil pengujian terhadap pH (Gambar 2d) sediaan matriks *patch* menunjukkan bahwa sediaan matriks *patch* formula 1, 2 dan 3 memiliki pH yang aman untuk penggunaan topikal karena memiliki pH antara 4-8 (Tranggono dan Latifah, 2007). Perubahan nilai pH dapat dipengaruhi oleh media yang terdekomposisi oleh suhu saat pembuatan atau penyimpanan yang menghasilkan asam atau basa. HPMC dan CMC-Na cenderung bersifat asam sehingga mempengaruhi pH Ibuprofen dalam sediaan. Perubahan pH juga disebabkan oleh faktor penyimpanan yang hanya mengontrol suhu tanpa kelembaban, kombinasi bahan yang kurang stabil dalam sediaan karena teroksidasi (Young dan Anne, 2002). Formula 1 dengan perbandingan komposisi HPMC:CMC-Na (3:1) dipilih sebagai formula yang memenuhi persyaratan fisik sediaan *patch* dalam kurun waktu pengamatan selama 28 hari.



Gambar 2. Hasil pemeriksaan bobot (a), ketebalan (b), *moisture content* (c), dan pH (d) sediaan patch ibuprofen dengan variasi komposisi HPMC dan CMC-Na selama empat minggu penyimpanan.

Hasil *scanning* panjang gelombang maksimal ibuprofen dalam larutan etanol 96% adalah 222 nm. Hasil penetapan kadar zat aktif formula *patch* terpilih yaitu formula 1 diperoleh kadar ibuprofen matriks *patch* ibuprofen yaitu sebesar 102,20% pada pengujian minggu ke-0 dan sebesar 94,09% pada pengujian minggu ke-4. Penurunan kadar zat aktif selama penyimpanan dikarenakan polimer yang digunakan adalah polimer hidrofilik sehingga dapat mempengaruhi pH sediaan, namun demikian kadar zat aktif ibuprofen dalam matriks *patch* masih memenuhi persyaratan. Persyaratan kadar zat aktif ibuprofen dalam sediaan tidak kurang dari 80% dan tidak lebih dari 110% (Huber dan Ludwig, 2007). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa kadar zat aktif ibuprofen dalam sediaan matriks *patch* telah memenuhi persyaratan bahasan harus menjelaskan dan menekankan penjelasan hasil yang diperoleh, tidak lagi mengulangi hasil. Pembahasan harus dapat menjawab dan menganalisa keterkaitan hasil dengan tujuan penelitian dan hasil penelitian sebelumnya, baik jika hasil sama maupun berbeda dengan penelitian sebelumnya.

4. Kesimpulan

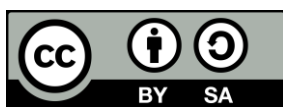
Penambahan CMC-Na berpengaruh signifikan terhadap sifat fisik sediaan matriks *patch* ibuprofen yaitu dapat menaikkan ketebalan, bobot *patch* dan *moisture content*. Formula

optimal dihasilkan oleh formula dengan perbandingan HPMC dan CMC-Na (3:1) karena berdasarkan hasil pengujian terhadap sifat fisik formula 1 memiliki daya tahan lipat >300 kali, pH (4-8), memiliki ketebalan dan bobot *patch* yang lebih rendah dari formula 2 dan 3 serta memiliki % *moisture content* yang mendekati dengan sediaan *patch* yang ada dipasaran (tidak terlalu lembab dan tidak terlalu kering). Formula paling optimal *patch* ibuprofen diharapkan mampu melepaskan ibuprofen secara terkontrol dan mampu memberikan efektifitas sebagai analgesik.

Daftar Pustaka

- Arifin, A., Sartini dan Martianti. (2019). Evaluasi Karakteristik Fisik dan Uji Permeasi pada Formula Patch Aspirin menggunakan Kombinasi Etil Selulosa dengan Polivinilpirolidon. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 2(1), pp. 40-49.
- Arunachalam, A., Karthikeyan, M., Kumar, D., Prathap, M., Sethuraman, S. dan Ashutoshkumar, S. (2010). Transdermal drug delivery system: a review, *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 1(1), pp. 70-81.
- BPOM RI. (2019). *Pusat Informasi Obat Nasional*, Badan Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta.
- Darwekhar, G., Jain, D.K. dan Patidar, V.K. (2011). Formulation and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System of Clopidogrel Bisulfate. *Asian Journal of Pharmacy and Life Science*, 1(3), pp. 269-278.
- Depkes RI. (2014). *Farmakope Indonesia Edisi Kelima*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta.
- Gaikwad, A.K. (2013). Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspects and Evaluation. *Journal of Pharmaceutical Science*, 1(1), pp. 1-10.
- Huber dan Ludwig. (2007). *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. New York: Informa USA Inc.
- Indrati O. dan Nugroho A. (2012). Pengaruh asam oleat, propilen glikol dan isopropil alkohol pada formula patch transdermal kalium losartan dengan matriks hidroksipropil metil selulosa dan etil selulosa. *Disertasi*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada.
- Jhawat, Saini, Kamboj dan Maggon. (2013). Transdermal Drug Delivery System: Approaches and Advancements in Drug Absorption Through Skin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 20 (1), pp. 47-56.
- Kandavilli, S., Nair, V. dan Panchagnula, R. (2002). Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems. *Pharmaceutical Technology*, 26 (5), pp. 62-81.
- Kumar, Sairam, Anandbabu, Karpagavalli, Maheswaran, dan Narayanan. (2011). Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Salbutamol. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 3(3), pp.1132-1139.

- Kumar, S.V., Turun, P. dan Kumar T.A. (2013). Transdermal drug delivery system for non-steroidal anti-inflammatory drugs: A review, *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 3(5), pp. 3588-3605.
- Kurniawati, I., Kharis, A., Setyawati, E. (2016). Formulasi Matriks Patch Ekstrak Bunga Rosela (*Hibiscus Sabdariffa* L.) dan Aktivitasnya terhadap Sel Pre Adiposa 3t3-L1. Tesis, Fakultas Farmasi. Universitas Gadjah Mada : Yogyakarta.
- Mukherjee, B., Kanupriya, M.S., Das, S. dan Patra B. (2005). Sorbitan monolaurate 20 as a potential skin permeation enhancer in transdermal patches. *The Journal of Applied Research*, 5(1), pp. 96-108.
- Nirja, Pawan Jalwal, Jyoti Saini, Mamta dan Ritu. (2013). Formulation and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System for Ibuprofen. *International Journal of Pharmacy and Research*, 4(2), pp. 162-165.
- Predel, H.G., Gianetti, B., Connolly, M.P., Lewis, F. dan Bhatt, A. (2018). Efficacy and tolerability of a new ibuprofen 200 mg plester in patients with acute sports-related traumatic blunt soft tissue injury/contusion. *Postgraduate Medicine*, 130 (1), pp. 24-31.
- Prajapati, S.T., Patel, C.G. dan Patel, C.N. (2011). Formulation and evaluation of transdermal patch of repaglinide. *International School*, 1(1), pp. 1-9.
- Pudyastuti, B., Nugroho, A.K. dan Martono, S. (2014). Formulasi Matriks Transdermal Pentagamavunon-0 dengan Kombinasi Polimer PVP K30 dan Hidroksipropil Metilselulosa, *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas*, 11(2), pp. 44-49.
- Puspitasari, K.D., Nurahmanto, D. dan Ameliana, L. (2016). Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Carbopol terhadap Moisture Content dan Laju Pelepasan Patch Ibuprofen In Vitro. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 4 (2), pp.229-234.
- Rahim, F., Deviarny, C., Yenti, R. dan Ramadani, P. (2016). Formulasi Sediaan Patch Transdermal dari Rimpang Rumput Teki (*Cyperus rotundus* L.) untuk Pengobatan Nyeri Sendi pada Tikus Putih Jantan. *Scientia*, 6(1), pp. 1-6.
- Rasool, B.K.A., E.F. Abu Gharbieh, S.A. Fahmy, H.S. Saad dan S.A. Khan. (2010). Development and Evaluation of Ibuprofen Transdermal Gel Formulations. *Topical Journal of Pharmacy and Research*, 9(4), pp. 355-363.
- Rowe, R.C., Paul, J.S., dan Marian, E.Q. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipient Sixth Edition*. Pharmaceutical Press: London.
- Tranggono, R.I.F. dan Latifah. (2007). *Buku Pegangan Pengetahuan Kosmetik*, PT. Gramedia: Jakarta.
- Valenta, C, dan Auner, B.G. (2014). The Use of Polymer for Dermal and Transdermal Delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58(2), pp. 279-289.
- Yadav, Bhai., Mamatha., dan Prasanth. (2012). Transdermal Drug Delivery: A Technical Writeup. *Journal of Pharmaceutical Science and Innovation*, 1(1), pp. 5-12.
- Young dan Anne. (2002). *Practical Cosmetic Science*. Mills and Bown Limited : London.



© 2019 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).