

FORMULASI DAN OPTIMASI KADAR HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE K100M DAN POLYVINYL ACETATE DALAM SEDIAAN PATCH TRANSDERMAL PROPRANOLOL HCl

FORMULATION AND OPTIMIZATION OF HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE K100M DAN POLYVINYL ACETATE CONCENTRATIONS IN TRANSDERMAL PATCH PROPRANOLOL HCl

Sukma Ayu Ilkhawati¹, Endang Diyah Ikasari^{1*}, Erwin Indriyanti¹

¹*Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang*

Jl. Letjen Sarwo Edi Wibowo Km.1 Plamongsari Semarang

**Email Corresponding: endangdiyahikasari@gmail.com*

Submitted : 14 January 2023 Revised : 25 January 2023 Accepted: 21 February 2023

ABSTRAK

Propranolol hidroklorida merupakan penghambat reseptor beta-1 yang digunakan untuk terapi angina, aritmia jantung, dan hipertensi. Penggunaannya secara oral memiliki beberapa masalah seperti mengalami *first pass effect*, indeks terapi sempit, dan rasa yang pahit. Kekurangan tersebut bisa diatasi dengan memformulasikannya sebagai sediaan transdermal berupa *patch*. Komponen yang digunakan dalam *patch* transdermal adalah kombinasi polimer hidrofilik yaitu HPMC K100M dan PVA. Optimasi dilakukan dengan *Simplex Lattice Design* agar diperoleh formula optimal yang menghasilkan *patch* transdermal propranolol HCl dengan karakteristik fisik dan daya penetrasi terbaik. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh konsentrasi HPMC K100M dan PVA pada karakteristik sediaan *patch* dan daya penetrasi sediaan *patch* propranolol HCl serta mencari konsentrasi optimal. Optimasi perbandingan konsentrasi HPMC K100M dan PVA ditentukan menggunakan *Design Expert* 11.0.1 dengan metode *Simplex Lattice Design* untuk 8 formula uji. Masing-masing formula diuji karakteristik fisik meliputi pH, keseragaman bobot, ketahanan lipat, ketebalan serta uji daya penetrasi sehingga diperoleh formula optimal kemudian dilakukan validasi dengan SPSS melalui *one sample t-test*. Hasil penelitian menunjukkan ada pengaruh kombinasi HPMC K100M dan PVA pada karakteristik fisik dan daya penetrasi sediaan *patch* propranolol HCl. Formula optimum sediaan berdasarkan *Design Expert* 11.0.1 yang menghasilkan sediaan dengan karakteristik fisik dan daya penetrasi paling baik yakni konsentrasi HPMC K100M 6,13% dan PVA 2,37%.

Kata kunci : *patch*, propranolol hidroklorida, HPMC K100M, *Simplex Lattice Design*, PVA

ABSTRACT

Propranolol hydrochloride is beta-1 inhibitor prescribed to treat angina, cardiac arrhythmias, and hypertension. Its oral use has several problems such as first pass effect, a narrow therapeutic index, and a bitter taste. Therefore it is made in transdermal preparations in the form of patches. The components used in transdermal patches are the combination of hydrophilic polymer of HPMC K100M and PVA. It is necessary to optimize the manufacturing of patches by *Simplex Lattice Design* in order to obtain an optimal formula composition and to produce preparations that have the best physical characteristics and percent penetration power. This study aims to determine the effect of the concentration

of HPMC K100M and PVA on physical and penetration characteristics of propranolol HCl patches also to get optimal concentration that can produce transdermal propranolol HCl patch with the best physical characteristics and penetration power. The optimization of the concentration comparison of HPMC K100M and PVA is determined based on the Design Expert 11.0.1 with Simplex Lattice Design method and obtained 8 formula. Each of the formulas tested physical characteristics include pH, weight uniformity, folding resistance, thickness and penetration power test so that the optimal formula is then done validated with SPSS through one sample T-Test. Based on the study obtained the conclusion that there is an effect of the combination of HPMC K100M and PVA on the physical characteristics and penetration power of the patch of propranolol HCl. Optimum dosage Formula based on the Design Expert 11.0.1 which produces the preparations with physical characteristics and penetration power is best concentrations 6.127% of HPMC K100M and 2.373%. of PVA

Keywords: patch, propranolol hydrochloride, HPMC K100M, Simplex Lattice Design, PVA

PENDAHULUAN

Transdermal merupakan salah satu rute pemberian obat yang banyak digunakan terlebih untuk beberapa obat yang mengalami metabolisme lintas pertama di hati (Ahad *et al.*, 2016). Rute pemberian ini bekerja menghantarkan obat di kulit dengan kecepatan tertentu untuk mencapai efek sistemik (Ali *et al.*, 2015). Salah satu pengembangan bentuk sediaan obat melalui rute transdermal yaitu pembuatan sediaan *patch* (Pratiwi *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2016). Kendala utama dalam penghantaran obat secara transdermal yaitu kemampuan permeabilitas obat untuk melewati stratum korneum (Sheth & Mistry, 2011) yang merupakan *barrier* utama dalam penetrasi obat masuk melewati kulit (Annisa, 2020). Sistem penghantaran obat secara transdermal mempunyai banyak keuntungan yaitu memberikan pelepasan obat yang konstan, mudah digunakan, mengurangi frekuensi pemberian obat, mengeliminasi *first-pass metabolism* (Martindale, 2009), serta mengurangi efek samping seperti iritasi lambung dan meningkatkan kepatuhan pasien. Menurut (Dhiman *et al.*, 2011) syarat dari suatu sediaan transdermal yaitu dosis obat harus rendah, waktu paruh obat kurang dari atau sama dengan 10 jam, dan bobot molekul obat harus kurang dari 500 Dalton (Depkes RI, 2014).

Propranolol hidroklorida adalah penghambat beta-1 yang diresepkan untuk mengobati angina, aritmia jantung, dan hipertensi. Propranolol hidroklorida tergolong dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification Sistem*) kelas I. Obat kelas I menunjukkan laju penetrasi tinggi dan penyerapannya baik. Propranolol diabsorpsi dengan baik melalui saluran gastrointestinal tetapi efek lintas pertama besar (Depkes RI, 1995), hingga 30% untuk sirkulasi sistemik. Obat ini dimetabolisme oleh hati dan mempunyai waktu paruh yang singkat yaitu 3-6 jam (Pramita & Subagiarta, 2017). Karena *first pass effect* yang besar, indeks terapi yang sempit, juga rasa obat yang dikonsumsi secara oral pahit, upaya agar dalam penggunaannya *acceptable* dan memperbaiki penghantaran obat dibuatlah dalam bentuk sediaan *patch* (Alkilani *et al.*, 2015).

Berdasarkan permasalahan di atas, optimasi dilakukan dengan metode *Simplex Lattice Design* (Armstrong dan James, 2005) karena komponen yang digunakan dapat tercampur secara fisik dan perbandingan proporsi tiap komponen adalah sama. Penelitian dilakukan dengan penggunaan konsentrasi zat aktif yang sama pada tiap formula sedangkan untuk konsentrasi polimer yang digunakan bervariasi agar dapat diketahui pengaruh perbedaan konsentrasi HPMC K100M (Verma & Iyer, 2010) dan PVA (Pratiwi *et al.*, 2020) pada karakteristik fisik dan daya penetrasi *patch* transdermal propranolol hidroklorida. Optimasi formula dilakukan untuk memperoleh komposisi formula yang optimum serta memberikan karakteristik fisik dan daya penetrasi sediaan yang paling baik.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan adalah propranolol HCl (Ipca Laboratories Ltd), PEG 400, HPMC K100M, PVA berasal dari FMC Biopolymer, untuk metanol (*pro analysis grade*), polisorbitat 20, kalium dihidrogen fosfat (*pharmaceutical grade*), natrium hidroksida (*pro analysis grade*) berasal dari CV. Multi Kimia Raya Semarang, dan selofan membran.

Alat-alat yang digunakan neraca analitik (O'Haus), alat-alat gelas, spektrofotometer UV-Vis (UV-1800 Shimadzu), pH meter (Hanna Instrument pH 210 Microprocessor), Oven (Binder), dan sel difusi *Franz*.

Prosedur Penelitian

1. Pembuatan *patch* propranolol HCl

Tabel I. Rancangan Formula Sediaan *Patch* Transdermal Propranolol Hidroklorida

Bahan	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F 7	F 8
Propranolol HCl	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
HPMC K100M	5,5%	5,5%	5,875%	6,25%	6,25%	6,625%	7%	7%
PVA	3%	3%	2,625%	2,25%	2,25%	1,875%	1,5%	1,5%
Polisorbat 20	8%	8%	8%	8%	8%	8%	8%	8%
PEG 400	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
Aquadest ad	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Semua bahan sesuai **Tabel I** yaitu polimer HPMC K100M ditimbang sesuai dengan berat yang telah ditentukan lalu dikembangkan. PVA ditimbang sesuai dengan berat yang ditentukan lalu dilarutkan. HPMC dan PVA dicampur untuk selanjutnya ditambahkan bahan obat propranolol yang telah dilarutkan ke dalam PEG 400 0,8 g sebagai *plasticizer* dan polisorbitat 20 0,64 g sebagai *enhancer*. Campuran diaduk dengan pengaduk *magnetic* selama 30 menit dengan kecepatan 3 rpm konstan untuk memperoleh larutan *dope*. Larutan tersebut kemudian disonifikasi selama 60 menit kemudian dituang ke dalam cawan petri sebagai cetakan dan diuapkan pelarutnya dengan cara dioven pada suhu ± 40 °C selama 1x24 jam. Matriks *patch* yang telah kering kemudian dikeluarkan dari cetakan. Matriks *patch* selanjutnya diuji karakteristik fisik dan daya penetrasi matriks *patch* yang dihasilkan.

2. Pembuatan Baku

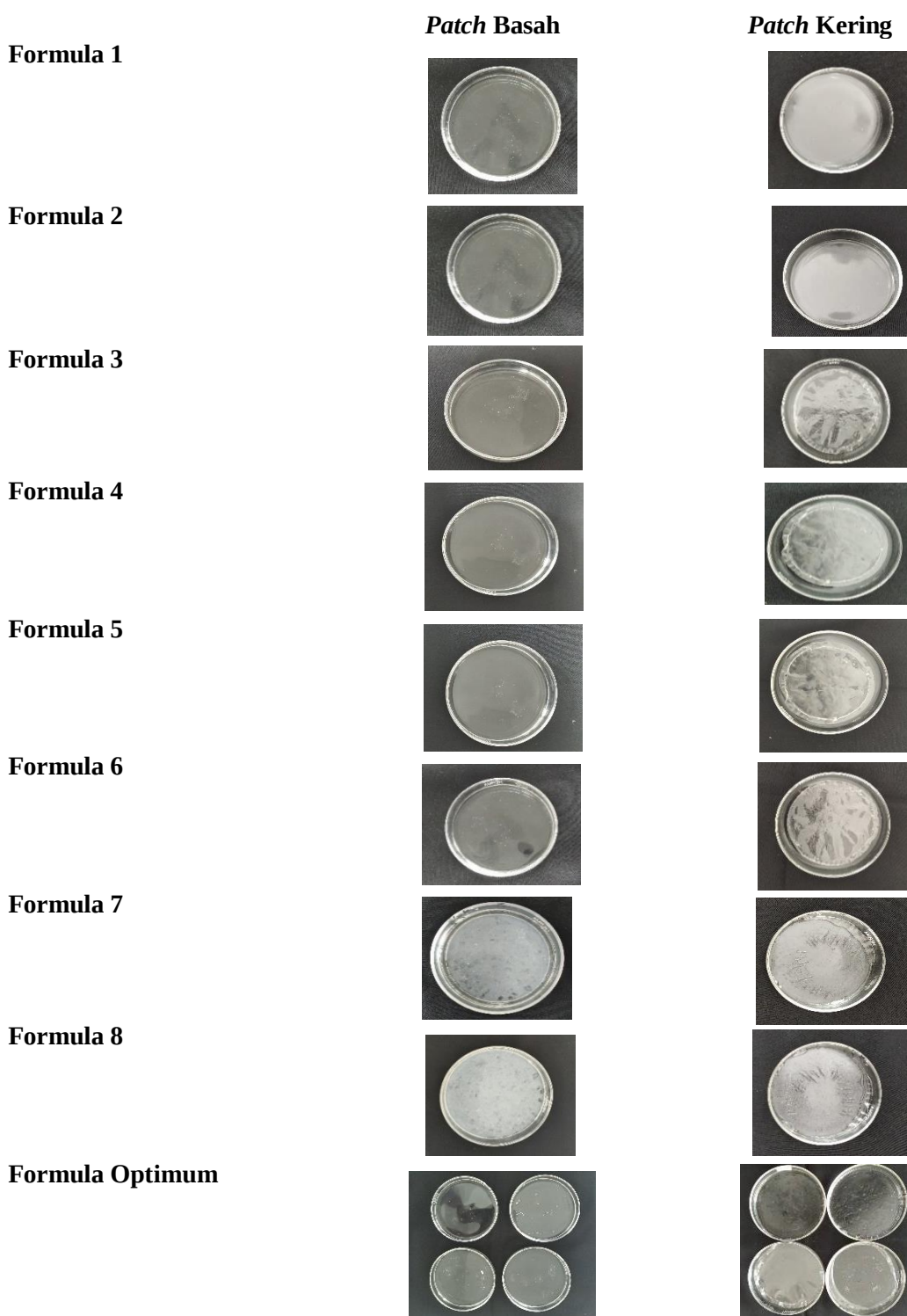
Serbuk propranolol HCl 50 mg dilarutkan dalam 50,0 mL metanol *pro analysis* sehingga diperoleh konsentrasi sebesar 1000 ppm. Larutan dipipet sebanyak 5,0 mL dan ditambahkan metanol *pro analysis* hingga 50,0 mL sehingga diperoleh larutan konsentrasi 100 ppm. Dari larutan induk 100 ppm, dibuat seri kadar 10, 15, 20, 25, dan 30 ppm kemudian diukur menggunakan spektrofotometer UV pada λ maksimal untuk kemudian dibuat kurva baku.

3. Uji Penetrasi *patch*

Membran selofan yang telah dihidrasi selama 1 jam dengan *sodium buffer phosphate* pH 7,4, dipasangkan pada sel difusi *Franz*. *Patch* transdermal diletakkan pada kompartemen donor. Selama difusi berlangsung, suhu diatur ± 37 °C dengan pengadukan magnetik kecepatan 1000 rpm. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan pipet volume 2,0 mL dari larutan kompartemen akseptor lalu diganti dengan media yang baru 2,0 mL dengan pipet volume (untuk mempertahankan volume cairan tetap konstan) pada menit 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120, 180, dan 240 dan diukur serapannya pada λ maksimal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penggunaan bahan HPMC memiliki kemampuan untuk menyerap kelembaban kadar air yang banyak. Menurut (Shah *et al.*, 2020) HPMC dengan konsentrasi 2-4% memiliki kemampuan untuk meningkatkan viskositas dari hidrogel. Hal tersebut akan mempengaruhi difusi obat ke kulit, HPMC yang semakin tinggi akan mempertebal sediaan karena matriks mengembang sehingga memungkinkan obat untuk menyebar.



Gambar 1. Bentuk Patch dalam Keadaan Basah dan Kering Formula 1-8 serta Formula Optimum

Penggunaan PVA yang merupakan polimer hidrofilik yang larut dalam air dan dapat memiliki sifat *adhesive* dengan membentuk lapisan film, keduanya merupakan polimer hidrofilik sehingga adanya ikatan *cross linked* dapat memperkuat ikatan antar bahan **Gambar 1**.

Tabel II. Hasil pengujian karakteristik fisik dan daya penetrasi sediaan *patch* transdermal propranolol hidroklorida

Uji	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Organoleptis								
Warna	bening	bening	bening	bening	bening	bening	putih bening	putih bening
Homogenitas	homogen transparan	homogen transparan	homogen transparan	homogen transparan	homogen transparan	homogen transparan	homogen transparan	homogen transparan
Kehalusan	halus	halus	halus	halus	halus	halus	halus	halus
Keseragaman bobot (% CV)	2,0875	1,7657	1,5648	1,5185	1,3883	1,5276	1,0278	0,8194
Ketebalan (cm)	0,037 ±0,0008	0,036 ±0,0005	0,042 ±0,0009	0,049 ±0,0018	0,048 ±0,0009	0,050 ±0,0008	0,055 ±0,0007	0,054 ±0,0007
Ketahanan lipat (kali)	430 ±1,5275	422 ±1,5275	406 ±1,5275	393 ±1,7321	397 ±1,00	386 ±1,00	369 ±1,5275	378 ±1,1547
pH	6,55 ± 0,01	6,53 ± 0,0153	6,76 ± 0,0153	6,84 ± 0,0173	6,81 ± 0,0306	6,91 ± 0,0173	7,16 ± 0,01	7,06 ± 0,0252
Q ₂₄₀ (%)	74,33	75,36	81,71	93,13	92,75	97,2	103,13	105,99

Keterangan :

Formula 1 mengandung HPMC 0,44 g dan 0,24 g PVA

Formula 2 mengandung HPMC 0,44 g dan 0,24 g PVA

Formula 3 mengandung HPMC 0,47 g dan 0,21 g PVA

Formula 4 mengandung HPMC 0,5 g dan 0,18 g PVA

Formula 5 mengandung HPMC 0,5 g dan 0,18 g PVA

Formula 6 mengandung HPMC 0,53 g dan 0,15 g PVA

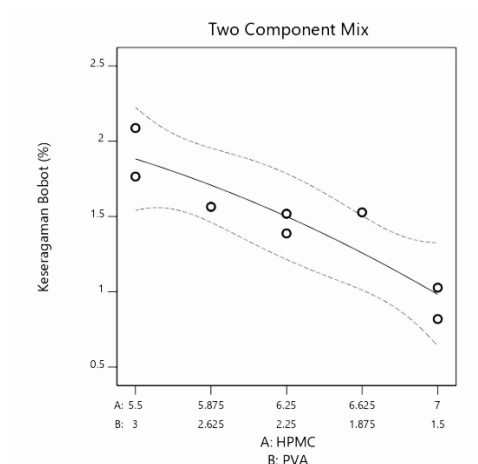
Formula 7 mengandung HPMC 0,56 g dan 0,12 g PVA

Formula 8 mengandung HPMC 0,56 g dan 0,12 g PVA

Sebagaimana tercantum dalam **Tabel II** dan Gambar 2, hasil analisis menggunakan *Design Expert* 11.0.1 metode *Simplex Lattice Design* memberikan *suggestion* 8 formula pada perbedaan konsentrasi 5,5-7% HPMC K100M dan 1,5-3% PVA menghasilkan respon karakteristik fisik dan kadar terpenetrasi sediaan *patch* transdermal propranolol HCl yang berbeda.

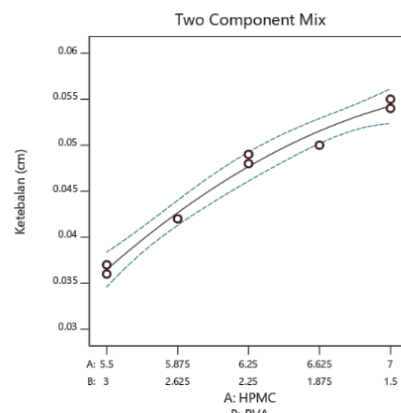
Hasil ANOVA uji keseragaman bobot sediaan *patch* transdermal menunjukan tiap formula berbeda signifikan yang ditunjukkan dengan nilai signifikansi $p < 0,05$ yaitu $p < 0,0122$. Hasil ini menunjukan adanya perbedaan konsentrasi HPMC K100M dan PVA berpengaruh signifikan pada keseragaman bobot sediaan *patch* transdermal propranolol hidroklorida. Hasil *lack of fit* uji keseragaman bobot sediaan *patch* transdermal menunjukan antar replikasi dalam formula berbeda tidak signifikan yang ditunjukkan dengan nilai signifikansi $p > 0,05$ yaitu $p = 0,2827$. Hasil ini menunjukan tidak adanya perbedaan antar replikasi dalam formula sediaan *patch* transdermal propranolol hidroklorida. Menurut **Tabel II** diketahui bahwa hasil dari semua formula memiliki %CV kurang dari 2 dan untuk formula satu memiliki %CV 2. Menurut penelitian (Ardiyana et al., 2021), keseragaman bobot *patch* yang baik mempunyai nilai koefisien variasi (CV) kurang dari 2%. Berdasarkan profil pada **Gambar 2** (a) diketahui bahwa komponen kedua bahan memberikan pengaruh pada respon keseragaman bobot.

Berdasarkan **Gambar 2** (b) penggunaan komponen HPMC K100M dan PVA memberikan peningkatan ketebalan sediaan. Penggunaan PVA memberikan hasil penurunan pada ketebalan sediaan sedangkan penggunaan HPMC K100M memberikan pengaruh paling besar dalam meningkatkan ketebalan sediaan *patch* transdermal propranolol hidroklorida. Hal ini disebabkan karena konsentrasi HPMC yang semakin tinggi akan membentuk gel dengan viskositas yang tinggi. Viskositas yang tinggi akan membuat gel semakin kental dan menebal pada proses pengeringan. Peningkatan konsentrasi HPMC K100M memberikan peningkatan pada ketebalan karena sifat HPMC yang mudah menyerap kelembapan menjadikan sediaan mudah robek karena sediaan menyerap lembab/kandungan air, mengembang, dan menjadi lembek. Hal tersebut menjadikan bahan obat mudah berdifusi karena zat aktif propranolol memiliki sifat polar menjadikan obat yang berdifusi di permukaan membran semakin banyak sehingga kemampuan obat berdifusi menuju aseptor semakin besar.



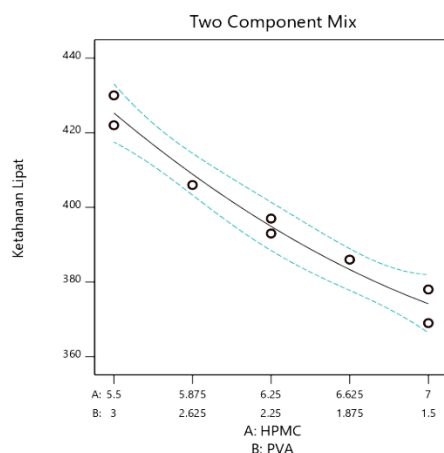
$$Y = -0,0537(A) + 0,0664(B) + 0,1199(A)(B)$$

(a)



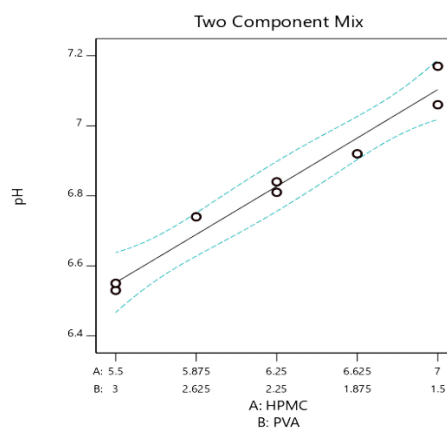
$$Y = +0,0063(A) - 0,0220(B) + 0,0041(A)(B)$$

(b)



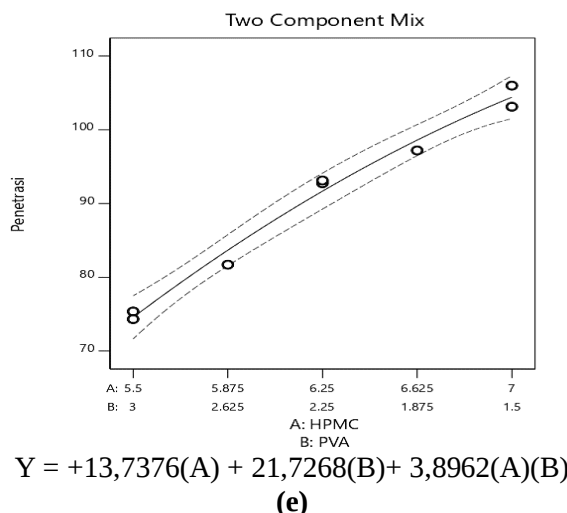
$$Y = +4,5478(A) + 110,9226(B) - 8,5752(A)(B)$$

(c)



$$Y = +0,8946(A) + 0,5067(B) + 0,0069(A)(B)$$

(d)



Gambar 2. Kurva Hasil Analisis dengan *Design Expert* (a) Keseragaman Bobot, (b) Ketebalan, (c) Ketahanan Lipat, (d) pH, (e) Kadar Tertransport

Ketahanan *patch* pada pelipatan menggambarkan sifat elastisitas dari sediaan *patch* sendiri. *Patch* yang memiliki nilai ketahanan lipat yang besar menunjukkan *patch* yang dibuat bersifat elastis tidak akan mudah robek dalam proses pengeringan dan sifat elastis dari sediaan meningkatkan kenyamanan dalam pengaplikasian *patch* di permukaan kulit dalam waktu yang cukup lama. Semakin tinggi konsentrasi PVA yang digunakan maka sediaan akan semakin tipis *patch* yang dihasilkan, terbentuknya ikatan hidrogen antara gugus karbonil yang dimiliki PVA dengan gugus hidroksi dari amida HPMC K100M menghasilkan ketahanan mekanik yang lebih kuat sehingga memberikan ketahanan mekanik lebih kuat dengan meningkatkan ketahanan lipat. Sifat PVA yang mengisi rongga *patch* menjadikan kerapatan sediaan meningkat dan meningkatkan elastisitas *patch* seperti terlihat pada **Gambar 2** (c).

Sediaan *patch* formula *running* memiliki rentang pH 6,5-7,1 sedangkan pH pada kulit berkisar antara pH 4,5-6,5. Sediaan dengan rentang pH yang masih berada dalam kisaran pH 7 menurut (Patel & Jani, 2016), aman digunakan pada kulit. Semakin meningkat konsentrasi HPMC K100M, maka ketebalan dan pH juga meningkat seperti terlihat pada **Gambar 2** (d). Hal tersebut karena HPMC K100M memiliki kemampuan menyerap kadar air, sehingga *patch* lebih mampu mengembang (Martin dkk., 1993). Sifat zat aktif yang polar membuat bahan obat semakin banyak berdifusi dari *patch* menuju permukaan membrane. Hal ini menyebabkan kemampuan difusi obat semakin meningkat dan meningkatkan kadar terpenetrasi dari zat aktif.

Penggunaan HPMC K100M dan PVA sebagai polimer sediaan yang bersifat hidrofilik memberikan kemampuan pada sediaan untuk menyerap air atau cairan tubuh, mengembang, ukuran mesh meningkat, sehingga memungkinkan obat untuk menyebar. Meningkatnya konsentrasi PVA yang digunakan dan berkurangnya komposisi HPMC K100M menyebabkan kecenderungan kemampuan *swelling* berkurang.. Kemampuan *swelling* ini berhubungan dengan kerapatan. Sifat kerapatan yang tinggi disebabkan oleh molekul PVA yang mengisi rongga *patch* akibatnya air akan lebih sulit berdifusi kedalam *patch*. HPMC K100M memiliki kemampuan *swelling* yang lebih baik dalam menyerap air sehingga setelah melewati *barriers* zat aktif obat yang terlarut akan melakukan difusi obat secara pasif menuju sistemik seperti terlihat pada **Gambar 2** (e).

Penentuan formula optimum berdasarkan *Design Expert* 11.0.1 setelah penentuan kriteria, *goal*, dan *importance* dari masing-masing respon, diperoleh perbandingan proporsi HPMC K100M 6,127% dan PVA sebesar 2,373%. Hasil pengujian sediaan *patch* transdermal formula optimum dapat dilihat pada **Tabel III**.

Tabel III. Hasil Uji Formula Optimum Patch Transdermal Propranolol Hidroklorida dan One Sample T-Test

Uji	Hasil Uji	Hasil Prediksi	Signifikansi
Organoleptis	Bening transparan, homogen, halus	-	-
Keseragaman bobot (%CV)	1,5919 ±0,6165	1,573	0,957
Ketebalan (cm)	0,044 ±0,0024	0,046	0,167
Ketahanan lipat (kali)	403,2 ±3,5637	399,248	0,068
pH	6,66 ±0,1024	6,785	0,060
% Tertransport	90,17 ±0,9545	89,165	0,079

Keterangan :

Hasil uji ini merupakan rata-rata dari 5 replikasi

Formula optimal dibuat dengan cara yang sama sebanyak 5 replikasi untuk dilakukan pengujian *one sample t-test* yang digunakan untuk membuktikan persamaan *Design Expert* yang diperoleh sudah valid. **Tabel III** memperlihatkan hasil masing-masing parameter uji rerata 5 replikasi dibandingkan dengan hasil prediksi *Design Expert* untuk validasi persamaan *Simplex Lattice Design*. Formula tersebut menunjukkan hasil yang tidak berbeda signifikan pada uji keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH dan kadar tertransport. Hal ini dilihat dari nilai signifikan $p > 0,05$ menunjukkan bahwa persamaan dari masing-masing parameter valid.

KESIMPULAN

Komponen HPMC K100M memberikan pengaruh signifikan pada peningkatan nilai penetrasi, pH sediaan, ketebalan, dan penurunan nilai keseragaman bobot. Komponen PVA lebih signifikan berpengaruh pada penurunan nilai ketebalan, daya penetrasi dan peningkatan keseragaman bobot, ketahanan lipat, dan pH sediaan patch transdermal propranolol HCl. Komposisi formula optimum sediaan patch transdermal propranolol HCl berdasarkan *Design Expert* 11.0.1 yakni konsentrasi HPMC K100M 6,127% dan PVA 2,373%

DAFTAR PUSTAKA

- Armstrong, N.A., dan James, K.C. 2005. *Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation*. Taylor and Francis, 205-222
- Ahad, A., Al-Mohizea, A. M., Al-Jenoobi, F. I., & Aqil, M. (2016). Transdermal delivery of angiotensin II receptor blockers (ARBs), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and others for management of hypertension. *Drug Delivery*, 23(2), 579–590. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.942444>
- Ali, S., Shabbir, M., & Shahid, N. (2015). The structure of skin and transdermal drug delivery system - A review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 8(2), 103–109. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2015.00019.0>
- Alkilani, A. Z., McCrudden, M. T. C., & Donnelly, R. F. (2015). Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*, 7(4), 438–470. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7040438>
- Annisa, V. (2020). [14] Annisa, V. (2020). Review Artikel: Metode untuk Meningkatkan Absorpsi Obat Transdermal. *Journal of Islamic Pharm*, Vol. 5 (1) , 18-27. 5(1), 2020–2038.
- Ardiyana, R. I., Putri, N. E. K., & Prasetya, F. (2021). Formulasi Sediaan Patch Bukal Ekstrak Daun Sirih Hitam (Piper betle L. var Nigra). *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, April 2021, 171–174. [https://repository.unmul.ac.id/bitstream/handle/123456789/6967/Formulasi Sediaan Patch Bukal Ekstrak Daun Sirih Hitam %28Piper betle L. var](https://repository.unmul.ac.id/bitstream/handle/123456789/6967/Formulasi%20Sediaan%20Patch%20Bukal%20Ekstrak%20Daun%20Sirih%20Hitam%20Piper%20betle%20L.%20var%20Nigra)

- Nigra%29.pdf?sequence=1
- Chen, J., Jiang, Q. D., Chai, Y. P., Zhang, H., Peng, P., & Yang, X. X. (2016). Natural terpenes as penetration enhancers for transdermal drug delivery. *Molecules*, 21(12), 1–22. <https://doi.org/10.3390/molecules21121709>
- Dhiman, S., Singh, T. G., & Rehni, A. K. (2011). Transdermal patches: A recent approach to new drug delivery system. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(SUPPL. 5), 26–34.
- Patel, J. K., & Jani, R. K. (2016). Enhancing effect of natural oils as permeation enhancer for transdermal delivery of diltiazem hydrochloride through wistar rat skin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 36(1), 9–16.
- Pramita, R. D., & Subagiarta, I. M. (2017). Prinsip Dasar Farmakologi. *Medical Education*, Pp. 1-86. https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_penelitian_1_dir/f7b9df04ff99e9d55d73e117e78f7d61.pdf
- Pratiwi, G., Susanti, S., & Shiyan, S. (2020). Application of Factorial Design for Optimization of PVC-HPMC Polymers in Matrix Film Ibuprofen Patch-Transdermal Drug Delivery System. *Indonesian Journal of Chemometrics and Pharmaceutical Analysis*, 1(1), 11. <https://doi.org/10.22146/ijcpa.486>
- Shah, H., Jain, A., Laghate, G., & Prabhudesai, D. (2020). Pharmaceutical excipients. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 633–643. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820007-0.00032-5>
- Sheth, N. S., & Mistry, R. B. (2011). Formulation and evaluation of transdermal patches and to study permeation enhancement effect of eugenol. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(3), 96–101.
- Verma, P. R. P., & Iyer, S. S. (2010). Controlled Transdermal Delivery of Propranolol Using HPMC Matrices: Design and In-vitro and In-vivo Evaluation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 52(2), 151–156. <https://doi.org/10.1211/0022357001773797>
- .
- .

