



PENGARUH PENGGUNAAN POLIMER HPMC DAN POLIVINIL PIROLIDON TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK TRANSDERMAL PATCH NATRIUM DIKLOFENAK

Nurmalia Zakaria^{1*}, Hakim Bangun², Azizah Vonna³, Frida Oesman³, Zahra Khaira⁴, Fara Fajrina⁴

¹ Akademi Analis Farmasi Dan Makanan Banda Aceh, ² Universitas Sumatera Utara, ³ Universitas
Syiah Kuala, ⁴ Akademi Farmasi Pemerintah Aceh

*Email Koresponden : lia.danalm@gmail.com

ABSTRAK

Natrium diklofenak adalah salah satu obat anti inflamasi non-steroid (NSAID) yang mengalami first pass effect metabolisme dan menyebabkan terjadinya iritasi lambung. Efek yang tidak diinginkan tersebut dapat dihindari dengan memformulasikan natrium diklofenak menjadi sediaan transdermal patch. Transdermal patch adalah sediaan topikal berbentuk koyo dimana bahan obat mampu mengalami penetrasi melintasi jaringan kulit dan obat tersedia secara sistemik. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh penggunaan Hidroksi propyl Methyl Cellulosa (HPMC) dan Polivinil Prolidone (PVP) sebagai basis terhadap karakteristik fisik sediaan. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmasi Akademi Analis Farmasi dan Makanan Banda Aceh, Laboratorium Farmasi Fisik Universitas Sumatera Utara dan Laboratorium Teknologi Akademi Farmasi Pemerintah Aceh, pada bulan November 2020-Februari 2021. Metode penelitian bersifat eksperimental dimana formula menggunakan dua jenis polimer HPMC (FA) dan PVP (FB), dengan parameter uji karakteristik fisik meliputi organoleptis, ketebalan, keseragaman bobot, daya tahan lipat, pH, dan kelembaban. Hasil penelitian menunjukkan adanya pengaruh dari penggunaan HPMC dan PVP terhadap karakteristik fisik sediaan yaitu bentuk patch FA memiliki permukaan yang kering, sedangkan patch FB memiliki permukaan yang basah dan lengket. Nilai karakteristik fisik FA lebih kecil dibandingkan FB meliputi ketebalan, keseragaman bobot, daya tahan lipat, pH dan persen kelembaban, tetapi kedua formula memiliki karakteristik fisik yang memenuhi kriteria persyaratan patch.

Kata Kunci : HPMC, Polivinil Prolidone (PVP), Transdermal Patch Natrium Diklofenak, Karakteristik Fisik

ABSTRAK

Diclofenac sodium is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) which has a first pass effect of metabolism and causes gastric irritation. These unwanted effects can be avoided by formulating diclofenac sodium into transdermal patch preparations. Transdermal patch is a topical preparation in the form of a patch where the drug substance is able to penetrate through the skin tissue and the drug is available systemically. This study aims to examine the effect of using Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) and Polyvinyl Pyrolidone (PVP) as formula basic on the physical characteristics of the preparation. This research was carried out at the Pharmacy Laboratory of the Banda Aceh Pharmacy and Food Analyst Academy, the Physical Pharmacy Laboratory of the University of North Sumatra and the Technology Laboratory of the Aceh Government Pharmacy Academy, in November 2020-February 2021. The research method used was experimental in which the formula uses two types of HPMC polymer (FA) and PVP (FB), with physical characteristics test parameters including

organoleptic, thickness, weight uniformity, folding endurance, pH, and humidity. The results showed that there was an effect of the use of HPMC and PVP on the physical characteristics of the transdermal patch of diclofenac sodium that the FA patch had a dry surface, while the FB patch had a wet and sticky surface. The value of physical characteristics of FA is smaller than FB including thickness, weight uniformity, folding resistance, pH and percent humidity, but both formulas have physical characteristics that meet the patch requirements criteria.

Keywords: *HPMC, Polyvinyl Pyrolidone (PVP), Diclofenac Sodium Transdermal Patch, Physical Characteristics*

PENDAHULUAN

Natrium diklofenak merupakan golongan obat *Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAIDs) yang tidak selektif. Penjualan natrium diklofenak mencapai sepertiga dari penjualan NSAIDs secara keseluruhan (McGettigan dan Henry, 2013). Natrium diklofenak yang digunakan saat ini kebanyakan dalam bentuk sediaan peroral. Penggunaan secara peroral ini memiliki kekurangan seperti mengiritasi lambung, memiliki waktu paruh pendek (Jadhav, et al., 2009), dan mengalami first-pass metabolism, sehingga hanya 50% dari obat yang dapat mencapai sirkulasi sistemik (Brunton, 2008). Untuk mengatasi masalah tersebut, bentuk sediaan natrium diklofenak dapat dikembangkan menjadi sediaan transdermal. Sediaan transdermal merupakan salah satu bentuk sediaan yang sistem penghantaran obat nya melalui kulit menuju ke sistemik (Khan et al., 2012).

Natrium diklofenak dapat dijadikan sediaan transdermal karena memiliki sifat yang memenuhi kriteria zat aktif untuk bentuk transdermal, yakni mempunyai kadar terapeutik rendah 0,075 - 0,20 mg% (Winek et al., 2001), dan waktu paruh pendek 1 - 2 jam, serta berat molekul nya 318,13 Da (Katzung, 2002). Sediaan transdermal yang nyaman digunakan, inovatif dari segi pemakaian, bentuk, serta memiliki keuntungan dalam pengaturan pelepasan obat adalah sediaan transdermal patch. Transdermal patch dideskripsikan sebagai suatu bentuk sediaan yang terbuat dari polimer dengan perekat yang digunakan untuk memberikan sejumlah dosis obat melewati permukaan kulit dan jaringannya yang kemudian dihantarkan ke darah (Shravan et al., 2012; Patel, 2009). Penggunaan transdermal patch memiliki beberapa keuntungan yaitu, sesuai untuk obat yang memiliki waktu paruh pendek, mencegah iritasi pada saluran pencernaan (Zadeh dan Hasani, 2010), dan menghindari metabolisme lintas pertama di hati (Dinesh et al., 2010).

Sediaan transdermal patch terdiri dari beberapa komponen antara lain (Yogananda dan Rakesh, 2012):

- Bahan aktif, obat yang mengalami first pass effect serta obat bagi pasien dengan kondisi khusus merupakan kandidat terbaik untuk dibuat dalam sediaan patch. Zat aktif dapat ditambahkan sebesar 5 - 25% w/w dari bobot total polimer.
- Polimer (lapisan adhesif), Polimer digunakan untuk menghantarkan zat aktif ke tempat spesifik dan untuk mengoptimalkan penghantaran obat dikarenakan adanya kontak yang lebih lama. Polimer adalah faktor penting dalam keberhasilan penghantaran obat.
- Lapisan backing, Polimer yang bersifat impermeable dengan air dapat digunakan untuk membentuk lapisan backing pada patch. Lapisan backing ini harus memiliki fleksibilitas yang baik, kekuatan tarik yang tinggi serta permeasi air melewati lapisan ini harus rendah. Bahan yang digunakan dalam pembuatan lapisan backing ini harus inert.
- Plasticizer, merupakan komponen yang digunakan untuk membentuk film tipis yang halus dan fleksibel dari satu jenis polimer atau campuran polimer. Konsentrasi plasticizer yang digunakan secara umum berkisar antara 5 - 20% w/w dari bobot kering polimer. Plasticizer dapat mencegah film pecah, mudah sobek dan mengelupas.
- Enhancer, merupakan senyawa yang dapat membantu meningkatkan penetrasi zat aktif. Bahan yang digunakan harus tidak toksik, inert, tidak menimbulkan iritasi dan tidak menyebabkan alergi.

Metode pembuatan patch kebanyakan adalah secara *solvent evaporation*, yaitu semua bahan (zat aktif, polimer, enhancer dan plastisizer) dicampur ke dalam pelarut hingga homogen lalu dicetak pada suatu cetakan/disemprot pada perekat dan dihilangkan pelarutnya dengan cara penguapan. Metode ini biasanya digunakan untuk patch tipe matriks (single-layer dan multi-layer) (Ashok et al., 2017, Zhan et al., 2014 dan Ahmed and El-say, 2014). Metode lainnya adalah untuk pembuatan patch sistem reservoir, yaitu massa patch dibuat seperti bentuk gel yang kemudian dimasukkan ke dalam wadah perekat yang didesain khusus (Sachan and Bajpai, 2013).

Salah satu komponen dasar dari patch adalah polimer. Polimer memberikan peranan penting dalam menghasilkan sediaan patch dengan karakteristik fisik yang baik. Polimer adalah substansi yang terbuat dari proses polimerisasi yang dapat dibedakan menjadi dua kelompok yaitu polimer larut air dan polimer tidak larut air. Polimer larut air atau yang memiliki sifat hidrofilik memiliki kemampuan untuk mengembang dan membentuk konsistensi yang menyerupai gel. Bila hal ini terjadi, maka akan terbentuk lapisan alami untuk terjadinya difusi obat. Lapisan alami ini seperti pori-pori yang terbuka sehingga memudahkan molekul atau zat obat untuk berdifusi. Contoh dari polimer larut air adalah Polivinil pirolidon PVP. Polimer tidak larut air dipengaruhi oleh perbandingan bentuk kristal dan bentuk amorf dari polimer. Kristal ini yang menyebabkan terbentuknya barrier bagi pergerakan molekul, contoh polimer tidak larut air adalah Hidroxy propyl methyl cellulosa (HPMC) dan etil sellulosa (Sateesh et al., 2002).

Hidroksi propil metil selulosa atau hipermeleso berbentuk serbuk granul atau serat berwarna putih atau putih-krem. Hidroksi propil metil selulosa larut dalam air dingin, membentuk larutan koloid kental, praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol (95%), dan eter. HPMC secara luas digunakan sebagai bahan tambahan dalam formulasi sediaan farmasi (Rowe, Paul dan Marian, 2009). Hidroksi propil metil selulosa merupakan polimer turunan selulosa yang dapat meningkatkan hidrofilisasi, mempunyai kemampuan tinggi untuk membentuk larutan padat dengan beberapa macam obat yang kelarutannya rendah dalam air. Hasil penelitian Madan & Singh (2010) menyebutkan basis HPMC memiliki kemampuan daya sebar yang lebih baik dari karbopol, metilselulosa, dan sodium alginat, sehingga mudah diaplikasikan ke kulit.

Polivinil pirolidon (PVP) dengan rumus molekul C_6H_9NO memiliki nama lain polividon, povidonum, polivinilpirrolidon, povipharm, kolidon dan plasdon, sedangkan nama kimianya yaitu 1-etenil-2-pirrolidon homopolimer. Secara kimia PVP merupakan zat tambahan yang inert dan tidak toksik, serta tidak bersifat antigenik. PVP digunakan sebagai polimer hidrofilik, disintegran, zat pensuspensi, pembawa untuk obat dengan konsentrasi 10-25%, bahan pendispersi dan suspending agent dalam sediaan farmasi (Rowe et al., 2009).

Suryani, dkk (2017) telah melakukan penelitian dalam optimasi formula matriks patch teofilin, menunjukkan bahwa patch yang karakteristik yang memenuhi persyaratan adalah patch dengan penggunaan polimer hidroksi propil metil selulosa (HPMC) sebesar 300 mg, etil selulosa 200 mg, dan *plasticizer/enhancer* polietilen glikol 25 mg. Prasetya (2007), juga telah melakukan penelitian dalam pembuatan dan penetapan laju pelepasan sediaan patch piroksikam yang optimal dengan penggunaan polimer polivinil pirolidon (PVP) dan etil selulosa dengan perbandingan 2:3, dan konsentrasi enhancer propilen glikol 20%.

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh penggunaan polimer HPMC dan PVP, terhadap karakteristik fisik dari transdermal patch natrium diklofenak, meliputi: uji organoleptis, uji ketebalan, uji keseragaman bobot, uji daya tahan lipat, uji pH, dan uji kelembaban.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian ini dilakukan secara eksperimental (percobaan) kuantitatif untuk melihat pengaruh karakteristik fisik dari sediaan transdermal patch natrium diklofenak menggunakan dua jenis polimer yang berbeda yaitu HPMC dan PVP.

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik, magnetic stirrer, cetakan patch, mikrometer sekrup, pH meter, termometer, aluminium foil, glass ware meliputi beaker glass, gelas ukur, erlenmayer, batang pengaduk, cawan porselin, dan lain-lain.

Bahan

Adapun Bahan-bahan yang digunakan adalah natrium diklofenak, Hidroksi Propil Metil Selulosa, polivinil pirolidon, Etil selulosa, Propilen glikol, etanol 70%, metanol_(p) dan kloroform.

Prosedur Penelitian

1. Rancangan Formula Transdermal patch

Transdermal patch natrium diklofenak dibuat dengan menggunakan campuran polimer dan plastizer/enhancer propilen glikol. Rancangan formulanya dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula Transdermal Patch Natrium Diklofenak

Bahan	FA (mg)	FB (mg)	Kegunaan
Natrium diklofenak	20	20	Bahan aktif
HPMC	300	-	Basis
PVP	-	200	Basis
Etil selulosa	200	300	Basis
Propilen glikol (15%)	75	75	Plastisizer/enhancer
Kloroform	-	5 ml	Pelarut
Metanol	5 ml	-	Pelarut

Ket: FA = Formula Transdermal Patch Natrium Diklofenak dengan polimer HPMC

FB = Formula Transdermal Patch Natrium Diklofenak dengan polimer PVP

2. Pembuatan Transdermal Patch Natrium Diklofenak

Pembuatan transdermal patch natrium diklofenak menggunakan metode solvent evaporation. Polimer HPMC/PVP dan etil selulosa dilarutkan ke dalam pelarutnya, ditambahkan propilen glikol dan natrium diklofenak dan diaduk dengan magnetic stirrer selama 15-20 menit. Massa yang terbentuk dicetak dan diuapkan hingga mengering pada suhu ruangan (Zakaria, 2021).

3. Penentuan Karakteristik Fisik Transdermal Patch Natrium Diklofenak

Transdermal patch yang telah jadi ditentukan karakteristik fisiknya meliputi: pengamatan organoleptik, ketebalan, keseragaman bobot, daya tahan lipat, pH dan kelembaban. Semua penentuan karakteristiknya dilakukan dengan tiga kali pengulangan dan dihitung standar deviasinya untuk melihat sebaran antar sampel.

1. Pengamatan Organoleptik

Pengamatan organoleptik adalah pengujian yang didasarkan pada proses penginderaan. Pengamatan organoleptik merupakan uji awal sediaan yang telah dibuat. Uji ini dilakukan dengan mengamati tampilan fisik dari sediaan transdermal patch meliputi bentuk, warna, aroma.

2. Uji Ketebalan

Uji ketebalan dilakukan dengan mengukur sediaan transdermal patch menggunakan mikrometer sekrup pada masing-masing formula sediaan transdermal patch. Pengukuran dilakukan pada tiga sisi yang berbeda kemudian diambil rata-ratanya. Rata-rata pada 3 sisi matriks tersebut merupakan nilai ketebalan sediaan transdermal patch.

3. Uji Keseragaman Bobot

Sebanyak tiga sediaan transdermal patch dari setiap formula ditimbang. Pengujian keseragaman bobot ini penting untuk mengetahui dan menjamin tidak adanya bobot yang hilang dalam jumlah besar pada proses pembuatan.

4. Daya tahan lipat (*Folding Endurance*)

Pengujian daya tahan lipat dilakukan secara manual dengan cara melipat sediaan transdermal patch berulang kali pada posisi yang sama hingga patah/retak atau dilipat hingga 300 kali. Jumlah lipatan yang telah dilakukan menunjukkan nilai ketahanan matriks terhadap pelipatan.

5. Uji pH

Sediaan transdermal patch dipotong menjadi ukuran 1x1 cm² kemudian dimasukkan ke dalam aquadest dan dibiarkan selama 2 jam pada suhu ruangan. Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH meter, kemudian pH dicatat. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui pH permukaan masing-masing formula sediaan patch. Hasil uji pH permukaan yang diinginkan yaitu sebesar 4,5 – 6,5 yang merupakan pH kulit manusia sehingga tidak menimbulkan iritasi apabila digunakan pada permukaan kulit manusia.

6. Uji Kelembaban

Daya serap kelembaban merupakan sebuah parameter respon untuk mengetahui kemampuan sediaan transdermal patch dalam menyerap lembab. Nilai persentase daya serap yang rendah akan menghasilkan sediaan transdermal patch yang relatif stabil dan terlindungi dari kontaminasi mikroba. Persentase kelembaban harus memiliki nilai kurang dari 10% untuk melindungi bahan aktif dari mikroba (Allena et al., 2012). Pengujian ini dilakukan dengan cara sediaan transdermal patch ditimbang untuk menentukan berat awal kemudian disimpan dalam wadah mengandung silika pada temperatur ruangan selama 24 jam. Setelah itu, matriks patch ditimbang kembali untuk menentukan berat akhir.

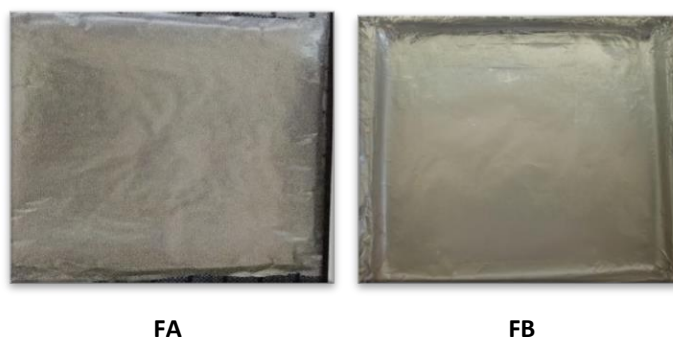
Perhitungan persen kandungan kelembaban dihitung menggunakan rumus:

$$\%Kelembaban = \frac{\text{berat awal} - \text{berat akhir}}{\text{berat awal}} \times 100\%$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian

Hasil pengamatan organoleptik terhadap FA dan FB, menunjukkan bahwa kedua formula memiliki warna yang putih dan tidak berbau (Gambar 1). Sedangkan bentuknya menunjukkan hasil yang berbeda, yaitu FA memiliki bentuk yang padat dengan permukaan kering, dan FB berbentuk padat dengan permukaan yang lengket (Tabel 2.). Perbedaan bentuk ini menunjukkan bahwa adanya pengaruh penggunaan polimer HPMC dan PVP terhadap permukaan patch. Permukaan yang sedikit basah pada patch akan membantu memberikan daya lekat pada kulit (Zakaria, 2021). HPMC merupakan polimer yang bersifat lipofilik sama halnya dengan etil selulosa, sehingga patch FA keseluruhannya tersusun atas polimer tidak larut air, yang berpengaruh terhadap konsistensi permukaan patch. PVP merupakan golongan polimer larut air, sehingga memungkinkan patch FA menyerap molekul air yang terdapat di ruangan selama proses pencetakan dan menyebabkan permukaan patch menjadi basah dan lengket.



Gambar 1. Bentuk dan Warna Transdermal Patch Natrium Diklofenak

Tabel 2. Hasil Pengamatan Organoleptik Transdermal Patch Natrium Diklofenak

Pengamatan Organoleptik	FA	FB
Bentuk	Padat, Kering	Padat, Lengket
Warna	Putih	Putih
Bau	Tidak Berbau	Tidak Berbau

Hasil pengamatan terhadap uji ketebalan, uji keseragaman bobot, uji daya tahan lipat, uji pH, dan uji kelembaban dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Pengamatan Karakteristik Fisik Transdermal Patch Natrium Diklofenak

Pengamatan Karakteristik	FA	FB	Syarat karakteristik
Ketebalan (mm)	$0,13 \pm 0,374$	$2,45 \pm 0,291$	-
Keseragaman Bobot (mg)	$2,1 \pm 0,183$	$3,95 \pm 0,532$	-
Daya Tahan Lipat	$312 \pm 0,251$	$398 \pm 0,589$	>300 (Jhawat et al., 2013)
pH	$5,8 \pm 0,118$	$6,2 \pm 0,026$	4,5 – 6,5 (Walters dan Robert, 2002)
Kelembaban (%)	$0,21 \pm 0,224$	$4,2 \pm 0,306$	$\leq 10\%$ (Allena et al., 2012)

Berdasarkan Tabel 3. dapat dilihat bahwa transdermal patch natrium diklofenak yang menggunakan polimer HPMC (FA) dan PVP (FB) menunjukkan adanya perbedaan terhadap ketebalan, keseragaman bobot, daya tahan lipat, pH dan kelembaban. Hasil uji ketebalan menunjukkan bahwa ketebalan patch FA adalah $0,13 \pm 0,374$ mm dan ketebalan FB $2,45 \pm 0,29$, terlihat bahwa ketebalan FA lebih kecil dibandingkan dengan FB. Demikian juga dengan keseragaman bobot, dimana bobot FA $2,1 \pm 0,183$ mg dan bobot FB yaitu $3,95 \pm 0,532$ mg, terlihat bobot FA lebih kecil dibandingkan dengan bobot FB. Penggunaan HPMC yang bersifat lipofilik memberikan pengaruh terhadap ketebalan dan bobot patch dengan hasil angka yang kecil. Hal ini dikarenakan HPMC tidak memiliki sifat fisika yang mampu menyerap molekul air yang ada di udara, dan hasil ini sesuai dengan konsistensi bentuk dari FA yang memiliki permukaan yang kering. Sedangkan PVP merupakan polimer hidrofilik yang mampu menyerap molekul air sehingga mempengaruhi ketebalan dan bobot patch menjadi lebih besar nilainya, dan hasil ini sesuai dengan konsistensi bentuk FB yang memiliki permukaan yang basah dan lengket. Semakin tipis ketebalan patch, maka semakin memberikan kenyamanan dalam penggunaan di kulit.

Hasil uji daya tahan lipat menunjukkan bahwa daya tahan lipat FA adalah $312 \pm 0,251$ kali dan daya tahan lipat FB adalah $398 \pm 0,589$ kali, terlihat bahwa daya tahan lipat FA lebih rendah dibandingkan dengan FB, tetapi daya tahan keduanya masih memenuhi ketentuan persyaratannya yaitu tidak kurang dari 300 kali (Jhawar et al., 2013). Daya tahan lipat yang baik menunjukkan daya elastisitas dan fleksibilitas yang baik sehingga lebih mudah digunakan pada kulit.

Hasil uji pH menunjukkan bahwa FA memiliki pH $5,8 \pm 0,118$ dan FB memiliki pH $6,2 \pm 0,026$, terlihat bahwa pH FA lebih rendah dari FB, tetapi kedua formula masih memenuhi ketentuan persyaratan pH yaitu 4,5 – 6,5. Hal ini menunjukkan bahwa transdermal patch natrium diklofenak menggunakan polimer HPMC dan PVP aman digunakan pada kulit dan kemungkinan tidak menimbulkan iritasi, tetapi masih perlu dilakukan uji lebih lanjut terhadap daya iritasi sediaan.

Hasil uji kelembaban menunjukkan bahwa persen kelembaban FA adalah $0,21 \pm 0,224\%$ dan FB $4,2 \pm 0,306\%$, terlihat bahwa persen kelembaban FA lebih kecil dibandingkan FB. Tetapi persen kelembaban kedua formula masih memenuhi kriteria persyaratan patch yaitu tidak lebih dari 10% (Allena et al., 2012). Hal ini menunjukkan bahwa FA dan FB kemungkinan memiliki daya simpan yang baik. Tetapi hal ini harus dilakukan uji lebih lanjut untuk menentukan stabilitasnya.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa penggunaan polimer HPMC dan PVP pada formula transdermal patch natrium diklofenak memberikan pengaruh terhadap bentuk patch yaitu patch yang menggunakan HPMC memiliki permukaan patch yang kering, sedangkan patch yang menggunakan PVP memiliki permukaan patch yang basah dan lengket. Demikian juga dengan karakteristik fisik patch, formula FA yang menggunakan HPMC menunjukkan karakteristik fisika ketebalan, keseragaman bobot, daya tahan lipat, pH dan kelembaban, dengan nilai yang lebih kecil dibandingkan formula FB yang menggunakan PVP.

DAFTAR PUSTAKA

- Allena RT, Yadav H, Sandina S dan Prasad S, 2012. Preparation And Evaluation Of Transdermal Patches Of Metformin Hydrochloride Using Natural Polymer For Sustained Release, International Journal of Pharmaceutical Science, 4(3); 41-47.
- Ammar, H. O., Ghorab, M., dan Kamel, R. (2009). Polymeric Matrix System for Prolonged Delivery of Tramadol Hydrochloride, Part I: Physicochemical Evaluation. AAPS Pharmaceutical Science and Technology, 10(1).
- Ansel, Howard C. 2008. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim. UI Press: Jakarta.
- Brunton, L.L., dan Parker, K.L. (2008). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Mc Graw Hill. Hal. 563 – 579.
- Dharmady, Agus & Triyanto. 2004. Manajemen Nyeri Dalam Suatu Tatanan Tim Medis Multidisiplin. Majalah Kedokteran Atmajaya, 1(3) : 1-5.
- Huang, Z., Tao, J., Ruan, J., Li, C., & Zheng, G. 2004. Anti-Inflammatory Effects and Mechanisms Of Usnic Acid, A Compound Firstly Isolated From Lichen Parmelia saxatilis. J. Med. Plants Res. Vol. 8(4), pp. 197-207.
- Jadhav, K.J., dan Sreenivas S.A. 2009. Review On Chemical Permeation Enhancer Used Transdermal Drug Delivery System. International Journal Of Science Innovations And Discoveries. (6): 204-217.

- Jhawar, Vikas, Saini V, dan Magon N. 2013. Transdermal Drug Delivery System: Approaches and Advantages Drug Absorption Through Skin, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 20 (1) : 47-56.
- Landefeld K., Gonzales H., and Sandar G. 2016. Hypertensive Crisis: The Causative Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Journal Of Clinical Case reports, 6(7) :1-3.
- Kandavilli, S., Nair, V., dan Panchagnula, R. 2002,. Polymers in Transdermal Drug Delivery System. Pharm. Tech., 1:201-211.
- Katzung. 2002. Farmakologi Dasar dan Klinik, edisi pertama, 449, 462, Salemba Medika, Jakarta.
- Keleb, E, Sharma, R. K, B Mosa, E, dan Zalzahwi. A. 2010. Transdermal Drug Delivery System-Design and Evaluation, Review, IJAPS, 1:201-211.
- Mali, A.D, R. Bathe, dan M. Patil. 2015. An Updated Review on Transdermal Drug Delivery System. International Journal of Advances in Scientific Research, 1(6): 244-254.
- McGettigan, Patricia., Henry, David. 2013. Use of Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-, Income Countries, PLOS Medicine, 10(2):1-6.
- Nayak, A.K., dan Panigrahi, P. 2012. Solubility Enhancement of Etoricoxib by Cosolvency Approach. ISRN Physical Chemistry : 1-5.
- Patel, R.H., G.N, Patel., R.B, Patel., and M.M, Patel. 2009. Development of Dual Layers Drugs Delivery for Motion Sickness. International Journal of Pharm Tech Research, 1(2), 173-178.
- Patel, S., Shah, N., Nagesh, C., Venkatesh, J.S., dan Shankraiah, M. 2011. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Losartan Potassium. Pharmacology online, 2 : 50-57.
- Prabhakar, D., Sreekanth, J. And Jayaveera, K.N. 2013. Transdermal Drug Delivery Patches: A Review. Journal of Drug & Therapeutics. 3(4): 213- 221.
- Prasetya, I.G.N.J.A. 2007. Pengaruh Polimer Kombinasi Polivinil Pyrrolidon (PVP) K-30 dan Etil Cellulosa (EC) N-22 Terhadap Laju Pelepasan Piroksikam dalam Sediaan Patch. Skripsi. Universitas Airlangga. Surabaya.
- Rajesh S., Sujith S. 2013, Permeation Of Flurbiprofen Polymeric Film Through Human Cadaver Skin. International Journal of Pharm Tech Research Vol.5, No.1, pp 177-182. ISSN : 0974-4304.
- Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn. 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients (sixth edition). UK : Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Sateesh K., Vinod N., and Ramesh P. 2002. Polymers in transdermal drug delivery systems. Pharmaceutical technology. 1-11.
- Sinatra, R. S., Jahr, J. S., Watkins, J. M. 2011. The Essence of Analgesia and Analgesics. Cambridge : New York, 229-30.
- Suryani, Wa Ode Sitti, Aisyah Shaliha Anto. 2017. Optimasi Formula Matriks Patch Transdermal Nanopartikel Teofilin dengan Menggunakan Metode Simplex Lattice Design (SLD). Vol.3(1): 26- 32.

- Tjay, Tan Hoan dan Rahardja K. 2002. Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya, Edisi V, PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta.
- Tjay, Tan Hoan dan Rahardja K. 2007. Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya, Edisi Keenam, 262, 269 271, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Verma, P. R. P. & Iyer, S. S. 2000. Controlled Transdermal Delivery of Propranolol Using HPMC Matrices: Design and In-Vitro and In-Vivo Evaluation. J. Pharm. and Pharmacol. 52(2) : 151-156.
- Walters, K.A., dan M.S. Robert. 2001. Dermatological and Transdermal Formulation: The Structure and Function of Skin. New York: Marcel Dekker Inc.
- Williams, A. 2003. Transdermal and Topical Drug Delivery from Theory to Clinical Practice. Pharmaceutical Press. London, pp 37-84.
- Wilmana P.F., 2007. Analgesik-Antipiretik, Analgesik-Antiinflamasi Nonsteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya, dalam Gunawan, S.G., Setiabudy, R., Nafrialdi, Elysabeth. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia pp. 207- 220.
- Winek, C.L., W.W. Wahba, C.L.Jr. Winek, and T.W. Balzer, 2001. Wineks Drug & Chemical Blood-Level Data, Winek's Toxicology Annual, Fischer Healthcare, 6.
- Yogananda dan Bulugondla, Rakesh. 2012, An Overview on Mucocoadhesive Buccal Patches, Int J Universal Pharm and Life Sci, Hal : 348-373.
- Zakaria, N. 2021. Sediaan Farmasi Transdermal: Pengembangan Patch Transdermal Natrium Diklofenak sebagai analgesik. Mitra Mandiri Persada, Surabaya.