



## OPTIMASI KOMBINASI HPMC DAN PVP SEBAGAI POLIMER TERHADAP MUTU FISIK PATCH EKSTRAK RIMPANG JAHE MERAH (*Zingiber officinale* Var. *rubrum*)

Ariyani Buang<sup>1</sup>, Andi Nur Ilmi Adriana<sup>2</sup>, Astri Adriana Sapra<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program studi Farmasi/ Universitas Pancasakti Makassar

<sup>2</sup>Program studi Farmasi / Universitas Pancasakti Makassar

<sup>3</sup>Program studi Farmasi / Universitas Pancasakti Makassar

Email : ariyanibuang5@gmail.com

### Artikel info

#### Artikel history:

Received; 07-6-2020

Revised; 1- 7-2020

Accepted; 22-7-2020

#### Abstract

*This research aims to know the best combination Hidroksipropilmetil selulosa (HPMC) and Polivinil Prolidon (PVP) as polymer affecting the physical stability patch of ginger rhizome extract. Ginger was extracted by maceration method using ethanol 96%. Patches were prepared into three variation concentration of HPMC and PVP such as Patch A ( HPMC 600 mg - PVP 200 mg), Patch B (HPMC 500 mg - PVP 500 mg) dan Patch C (HPMC 200 mg - PVP 600 mg). Then, the patches were tested their physical quality including organoleptic, weight uniformity, thickness, folding endurance, and moisture content. Results were analyzed statistic using t test at interval confidence 95% found Patch A, with HPMC 600 mg – PVP 200 mg had better physical quality according organoleptic, weight uniformity, thickness, folding endurance, and moisture content.*

#### Abstrak

*Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kombinasi Hidroksipropilmetil selulosa (HPMC) dan Polivinil Prolidon (PVP) sebagai polimer yang menghasilkan patch ekstrak Jahe Merah yang memenuhi syarat mutu fisik. Jahe Merah diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 96%. Patch dibuat dalam tiga variasi konsentrasi polimer yaitu : Patch A ( HPMC 600 mg - PVP 200 mg), Patch B (HPMC 500 mg - PVP 500 mg) dan Patch C (HPMC 200 mg - PVP 600 mg). Pengujian mutu fisik yang dilakukan meliputi uji organoleptik, uji keseragaman bobot, uji ketebalan, uji ketahanan lipat, dan uji susut pengeringan. Hasil penelitian dianalisis menggunakan uji t pada taraf kepercayaan 95% didapatkan bahwa Patch A dengan konsentrasi HPMC 600 mg - PVP 200 mg memiliki mutu fisik yang lebih baik berdasarkan parameter organoleptik,*

*keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat dan susut pengeringan.*

---

**Keywords**

HPMC, PVP, patch,  
physical stability  
Zingiber officinale Var.  
rubrum

**Corresponden author:**

Email: Email : ariyanibuang5@gmail.com

---

## **PENDAHULUAN**

Nyeri merupakan suatu sensasi yang tidak menyenangkan baik secara sensoris maupun emosional yang berhubungan dengan adanya kerusakan jaringan atau faktor lain. Rasa nyeri dalam kebanyakan hal merupakan suatu gejala yang berfungsi sebagai isyarat tentang adanya gangguan pada jaringan, seperti peradangan (rematik, encok) atau kejang otot (Gunawan dan Gan. S, 2017).

Berbagai penelitian tentang tanaman herbal diantaranya sebagai anti nyeri telah dilakukan untuk mengurangi penggunaan obat-obat berbahan kimia yang memiliki berbagai efek samping. Salah satunya adalah jahe merah (*Zingiber officinale* Var.rubrum). Jahe merah merupakan tumbuhan suku Zingiberaceae memiliki komponen volatile minyak atsiri yang memberi bau khas dan nonvolatile oleoresin yang terdiri dari gingerol, zingiberen, shogaol yang memberi rasa pahit dan pedas. Jahe merah memiliki kandungan oleoresin paling tinggi jika dibandingkan dengan jenis jahe yang lain.(Azkiya, 2017). Jahe merah dapat menurunkan intensitas nyeri karena kandungan oleoresin yang dimilikinya. Hasil penelitian Setyawan & Tasminatun (2013) didapatkan bahwa sediaan krim dengan konsentrasi ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* Var.rubrum) 10% dan 20% dapat menurunkan intensitas nyeri pada lansia (Azkiya, 2017).

Saat ini terdapat berbagai macam jenis bentuk sediaan untuk penyembuhan nyeri sendi yang telah beredar dipasaran seperti injeksi, larutan, tablet, kapsul, gel, krim, patch dan lain sebagainya. Patch transdermal merupakan sediaan drug delivery system yang berupa patch dengan perekat yang mengandung senyawa obat, yang diletakkan di kulit untuk melepaskan zat aktif dalam dosis tertentu melalui kulit menuju aliran darah. Sediaan dalam bentuk patch transdermal dapat memberikan pelepasan yang terkendali ke dalam tubuh pasien (Rahim, 2016).

Keuntungan sediaan transdermal patch antara lain dapat menghindari first pass metabolisme obat, dapat menghindari degradasi obat di saluran pencernaan, mudah dihilangkan saat terjadi toksisitas, pengurangan frekuensi dosis dapat meningkatkan kepatuhan pasien, dapat dengan mudah diterapkan untuk anak-anak, pasien lanjut usia dan cacat mental, transdermal patch dapat diaplikasikan sendiri oleh pasien. (Nurahmanto, 2017).

Salah satu komponen penting dalam sediaan transdermal patch adalah polimer, polimer yang digunakan akan mempengaruhi sifat fisik dari patch yang dihasilkan. Ada dua jenis polimer, yaitu polimer hidrofilik seperti polivinilpirolidon (PVP), Carbopol, hidroksipropilmetilselulosa (HPMC), dan polimer hidrofobik seperti etil selulosa (EC). (Nurahmanto, 2017). Polivinil Prolidon (PVP) dipilih sebagai polimer didasari pada sifat sebagai pembentuk film yang baik, tidak mengiritasi, mudah larut dalam pelarut dan aman terhadap kulit (Rowe et al, 2009). Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) merupakan

turunan selulosa yang merupakan agen penstabil pelepasan yang baik sehingga pelepasan bahan aktif obat akan terkontrol (Amjad, 2011).

## **METODE**

### **Jenis Penelitian**

Jenis penelitian adalah eksperimen laboratorium. Penelitian eksperimen merupakan penelitian menggunakan suatu percobaan yang dirancang secara khusus guna mengembangkan data yang diperlukan.

### **Ruang Lingkup penelitian**

Ruang lingkup penelitian adalah Teknologi farmasi yaitu pembuatan sediaan transdermal Patch dari ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale* Var.rubrum) menggunakan kombinasi Hidroksi Propil Metil Sellulosa (HPMC) dan Polivinil Piroolidon (PVP) sebagai polimer dan pengujian mutu fisik berdasarkan parameter organoleptik, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat dan susut pengeringan.

### **Tempat**

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmasetika Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar.

### **Alat dan Bahan penelitian**

Adapun alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat-alat gelas, bejana maserasi, blender, cawan petri, climatic chamber, desikator, mikrometer sekrup, rottary evaporator, sudip dan timbangan analitik.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah aquadest, aluminium foil, etanol 96%, HPMC, kertas saring, PEG 400, propilenglikol, PVP, dan rimpang jahe merah.

### **Populasi dan Sampel**

Populasi dalam penelitian ini adalah tanaman jahe merah (*Zingiber officinale* var. rubrum.) yang diambil di pasar terong makassar.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak rimpang jahe merah.

### **Teknik Pengumpulan Data**

#### **1. Pengolahan Sampel**

##### **a. Lokasi pengambilan sampel**

Pengambilan sampel rimpang jahe merah dilakukan dipasar terong Makassar.

##### **b. Cara pengolahan Sampel**

Rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* Var. rubrum) yang telah dikumpulkan disortasi basah dan dicuci dengan air mengalir untuk memisahkan dari bahan pengotor, kemudian dirajang dan dikeringkan dengan cara dijemur dibawah sinar matahari. selanjutnya dilakukan sortasi kering dan dihaluskan menggunakan blender dan diayakdengan mesh 40.

##### **c. Pembuatan Ekstrak dengan metode maserasi**

Proses pembuatan Ekstrak rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* Var. rubrum) dilakukan dengan cara ditimbang serbuk simplisia sebanyak 200g kemudian dimasukkan kedalam wadah dan diekstraksi dengan cara maserasi dengan menggunakan cairan penyari

etanol 96% sebanyak 2 liter selama 3 x 24 jam sambil sesekali diaduk. Kemudian disaring, residu yang didapatkan diremaserasi. Filtrat yang diperoleh dari hasil maserasi dan remaserasi dikumpulkan, dan diuapkan dengan menggunakan rotary evaporator sampai didapatkan ekstrak kental selanjutnya dipanaskan diatas waterbath hingga diperoleh ekstrak kering.

## Formulasi Patch Ekstrak Jahe Merah

### 1. Rancangan formula

Tabel 1. Rancangan Formula patch dengan variasi konsentrasi polimer

Bahan-Bahan	Jumlah			Fungsi
	Patch A	Patch B	Patch C	
Ekstrakrimpang jahe merah	10 %	10 %	10 %	Zat aktif
HPMC	0,6 g	0,5 g	0,2 g	Polimer
PVP	0,2 g	0,5 g	0,6 g	Polimer
Propilenglikol	0,5 mL	0,5mL	0,5 mL	Enhancer
PEG 400	1 mL	1mL	1 mL	Plasticizer
Etanol 96% ad	10 mL	10 mL	10 mL	Solvent

### 2. Prosedur Pembuatan Patch

HPMC dilarutkan dengan 2 ml aquadest, setelah larut kemudian ditambahkan PVP yang telah dilarutkan dengan 1 mL aquadest sambil diaduk. Ekstrak rimpang jahe merah didispersikan dalam lumpang dengan menggunakan etanol 96% secukupnya selanjutnya ditambahkan kedalam campuran polimer, diaduk hingga homogen lalu ditambahkan propilenglikol dan PEG 400, dicukupkan dengan etanol 96% sampai 10 ml lalu diaduk hingga homogen. kemudian dipindahkan ke cawan petri berdiameter 5 cm lalu diuapkan pada suhu kamar hingga kering. Setelah kering, patch dilepas lalu dibungkus dengan menggunakan aluminium foil dan disimpan dalam desikator hingga siap dievaluasi.

## Evaluasi Fisik Sediaan Patch

### Pemeriksaan organoleptik

Uji organoleptis dilakukan secara visual meliputi bau, bentuk, warna, dan kondisi permukaan patch yang dihasilkan. (Rahim, dkk 2016)

### Keseragaman bobot

Masing-masing formula diambil tiga patch secara acak, ditimbang masing-masing Patch, kemudian dihitung berat rata-rata pada masing-masing formulasi. Bobot setiap patch tidak boleh menyimpang dari standar deviasi <0,05 (Chakshu., et al, 2011).

### Ketahanan lipat

Pengujian dilakukan dengan cara melipat patch berkali-kali pada posisi yang sama hingga patch tersebut patah. Banyaknya jumlah lipatan pada tempat yang sama tanpa patah yang dianggap sebagai nilai ketahanan terhadap lipatan

Peningkatan ketahanan lipat dari suatu patch mengindikasikan bahwa patch memiliki konsistensi film yang bagus sehingga tidak mudah patah atau robek pada saat penyimpanan.

Jumlah ketahanan lipat yang memenuhi standard yaitu >200. (Rajesh dan Sujits, 2013; Jadhav dan Sreenivas, 2012)

#### Ketebalan

Pengujian ini dilakukan pada tiap formula dengan mengukur ketebalan Patch dengan menggunakan alat mikrometer sekrup atau jangka sorong dan rata-rata ketebalan dihitung harus sama dilakukan untuk ketebalan lain juga. Ketebalan setiap patch tidak boleh menyimpang 0,01 mm secara signifikan satu sama lain. (Sheth, N.S., and Mistry, R.B. 2011.)

#### Susut pengeringan (loss on dryng)

Patch ditimbang dan disimpan dalam desikator selama 24 jam yang mengandung silica. Setelah 24 jam patch ditimbang ulang dan ditentukan persentase susut pengeringan  
 $\% \text{ susut kering} = (\text{berat awal} - \text{beratakhir}) / \text{berat akhir} \times 100 \%$

Ket :

Berat awal : berat patch sebelum dimasukkan kedalam desikator

Berat akhir : berat patch setelah dimasukkan kedalam desikator

Tidak ada nilai mutlak berapa jumlah susut pengeringan yang disyaratkan Namun, berdasarkan penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa nilai susut pengeringan patch yang baik adalah <9,29% (Kavitha, 2011; Jadhav dan Sreenivas, 2012)

#### Defenisi Operasional

1. Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang ditetapkan.
2. Patch merupakan sediaan farmasi yang fleksibel dalam persiapannya dari berbagai ukuran yang mengandung satu atau lebih zat aktif. Patch diaplikasikan pada kulit agar zat aktif dapat memberikan efek ke sistemik setelah melewati penghalang kulit.
3. Uji mutu fisik adalah parameter yang telah ditetapkan untuk mengetahui kestabilan ekstrak rimpang jahe merah, diantaranya uji organoleptis, uji keseragaman bobot, uji ketahanan lipat, ketebalan, dan susut pengeringan.

#### Analisis Data

Hasil uji mutu fisik dibandingkan dengan parameter berdasarkan literatur. Data hasil penelitian dianalisis secara statistik menggunakan uji t (*t test*)

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Organoleptis

Patch	Warna	Bau	Bentuk dan Karakteristik
Patch A	Coklat tua	Khas jahe merah	Bulat tipis, kurang kering atau sedikit basah, agak lengket, lentur dan tidak pecah
Patch B	Coklat tua	Khas jahe merah	Bulat tipis, kurang atau sedikit basah, agak lengket, lentur dan tidak pecah
Patch C	Coklat tua	Khas jahe merah	Bulat, basah dan pecah

Keterangan : Patch A : Konsentrasi HPMC : PVP (600 mg : 200 mg),  
Patch B : Konsentrasi HPMC : PVP (500mg : 500mg),  
Patch C : Konsentrasi HPMC : PVP (200 mg : 600mg).

Tabel 3. Hasil uji keseragaman bobot *patch*

Replikasi	Bobot Patch (mg)		
	Patch A	Patch B	Patch C
1	2,55	2,86	-
2	2,58	3,10	-
3	2,64	3,06	-
Rata-rata	2,59 ± 0,04	3,00 ± 0,05	-

Tabel 4. Hasil uji Ketebalan *patch*

Replikasi	Ketebalan <i>patch</i> (mm)		
	Patch A	Patch B	Patch C
1	1,14	2,85	-
2	1,18	2,82	-
3	1,25	2,86	-
Rata-rata	1,19 ± 0,04	2,84 ± 0,02	-

Tabel 5. Hasil uji Ketahanan lipat *patch*

Replikasi	Ketahanan Lipat		
	Patch A	Patch B	Patch C
1	350	30	-
2	370	41	-
3	320	65	-
Rata-rata	345 ± 20,61	45 ± 14,62	-

Tabel 6. Hasil uji Susut Pengerinan

Replikasi	Susut Pengerinan (%)		
	Patch A	Patch B	Patch C
1	10,38	14,04	-
2	7,05	9,15	-
3	9,09	12,08	-
Rata-rata	8,84 ± 1,67	11,75 ± 2,46	

### Pembahasan

Pada penelitian ini dibuat patch ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale* Var. rubrum) dengan 3 formula masing-masing dengan variasi konsentrasi polimer yaitu Patch A (HPMC 600 mg – PVP 200 mg), Patch B (HPMC 500 mg – PVP 500 mg) dan Patch C (HPMC 200 mg – PVP 600 mg). Selanjutnya dilakukan pemeriksaan mutu fisik meliputi organoleptik, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat dan susut pengerinan. Tipe patch yang dibuat adalah tipe matriks dimana polimer berikatan dengan obat dan mengendalikan laju pelepasan obat dari patch. Keuntungan tipe ini yaitu tidak terjadi kebocoran membran sehingga tidak terjadi pelepasan obat dalam jumlah besar dan akan membentuk suatu sediaan patch yang nyaman untuk digunakan (William, A. 2003).

Pemeriksaan organoleptis bertujuan untuk melihat fisik dari patch yang dihasilkan. Pemeriksaan organoleptis dilakukan pengamatan secara visual meliputi, warna, bau, bentuk dari patch yang dihasilkan.

Hasil pengamatan organoleptis menunjukkan pada Patch A dan Patch B berbentuk bulat tipis, kurang kering atau sedikit basah, agak lengket, lentur dan tidak pecah. Ini dikarenakan jahe merah memiliki kandungan oleoresin yang dimana terdapat Resin. Resin adalah eksudat (getah) yang dikeluarkan oleh banyak jenis tumbuhan (Prasetyo, 2016) sehingga patch yang dihasilkan agak lengket. Untuk Patch C, tidak dapat terlepas dari cetakan sehingga tidak dapat dilanjutkan untuk pengujian, ini dikarenakan konsentrasi HPMC nya lebih sedikit dibanding PVP. Semakin banyak HPMC, rantai-rantai polimer yang terbentuk dalam matriks semakin banyak dan rapat sehingga akan memperlambat penguapan air dari dalam matriks selama proses pengerinan (Pudyastuti, 2014).

Pengujian bobot tiap sediaan dinilai penting untuk menjamin tidak adanya bobot yang hilang dalam jumlah besar pada proses pembuatan. Berdasarkan data pada tabel 4 diketahui bahwa Patch B memiliki bobot yang lebih besar dibandingkan Patch A. Ini dikarenakan PVP bersifat higroskopis yang mampu menyerap udara sekitar, sehingga bobotnya akan semakin besar seiring banyaknya jumlah PVP (Nurahmanto, 2017). Hasil Patch A dan Patch B dapat dikatakan baik karena nilai keseragaman bobot tidak menyimpang dari standar deviasi <0,05 Analisis statistik menggunakan uji t didapatkan t hitung (-2,807) < t tabel (3,747) pada tarat kepercayaan ( $\alpha$ ) 95 % hal ini berarti tidak terdapat perbedaan bobot antara Patch A dan Patch B.

Ketebalan patch memiliki peran penting dalam memberikan karakter fisik patch. Berdasarkan hasil pengukuran ketebalan patch pada tabel 5 menunjukkan bahwa Patch B lebih tebal dibandingkan dengan Patch A. ini dikarenakan PVP memiliki sifat swelling yang tinggi, semakin tinggi jumlah PVP yang digunakan maka patch yang dihasilkan akan semakin tebal (Rao, 2013).

Ketebalan patch akan berpengaruh pada pelepasan zat aktif dari sediaan. Semakin tebal patch yang dihasilkan maka pelepasan zat aktif akan semakin lama sehingga efek yang ditimbulkan juga semakin lama (Rahim dkk.,2016). Namun, Patch B dapat dikatakan baik karena nilai ketebalan setiap patch tidak menyimpang 0,01 mm lebih dari satu sama lain (Sheth, N.S., and Mistry, R.B. 2011.). Analisis statistik menggunakan uji t didapatkan  $t$  hitung (-2,179) <  $t$  tabel (3,747) pada tarat kepercayaan ( $\alpha$ ) 95 % hal ini berarti tidak terdapat perbedaan ketebalan antara Patch A dan Patch B.

Peningkatan ketahanan lipat dari suatu patch mengindikasikan bahwa patch memiliki konsistensi film yang bagus sehingga tidak mudah patah atau robek pada saat penyimpanan. Jumlah ketahanan lipat yang memenuhi standar yaitu >200 (Rajesh dan Sujits, 2013; Jadhav dan Sreenivas, 2012).

Pada tabel 6 dapat dilihat bahwa Patch B memiliki ketahanan lipat yang tidak memenuhi standar >200 kali pelipatan. Karena masih lembab sehingga mudah robek. Ini dikarenakan jumlah konsentrasi PVP yang digunakan lebih banyak dibandingkan HPMC. Berhubungan dengan sifat PVP yang higroskopis sehingga patch yang dihasilkan masih lembab. Hasil Patch A dapat dikatakan baik karena semua formula memenuhi persyaratan yaitu >200 kali dilipat patch masih dalam keadaan baik dan tidak retak. Hasil pengujian ini menunjukkan bahwa Plastcizer PEG 400 dapat bekerja dengan baik dalam meningkatkan elastisitas patch sehingga dapat menghindari kerusakan patch ketika di kombinasikan dengan polimer berbeda. Selain itu HPMC dapat menghasilkan matriks patch yang kuat, tidak rapuh, dan fleksibel (Jayaprakash, 2010). Analisis statistik menggunakan uji t didapatkan  $t$  hitung (247,85) >  $t$  tabel (3,747) pada tarat kepercayaan ( $\alpha$ ) 95 % artinya terdapat perbedaan ketahanan lipat antara Patch A dan Patch B.

Susut pengeringan merupakan suatu metode untuk mengetahui kandungan lembab dalam patch. Patch yang bagus tidak boleh terlalu lembab karena akan mudah robek tapi juga tidak boleh terlalu kering karena dapat dengan mudah patah. Tidak ada nilai mutlak berapa jumlah susut pengeringan yang disyaratkan (Patel dkk., 2012). Namun, berdasarkan penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa nilai susut pengeringan patch yang baik adalah <9,29% (Kavitha, 2011; Jadhav dan Sreenivas, 2012)

Pada tabel 7 dapat disimpulkan bahwa Patch A memiliki % susut pengeringan yang baik yaitu 8,84%.Sedangkan Patch B memiliki susut pengeringan yang lebih besar dibandingkan Patch A karena PVP memiliki kemampuan untuk menyerap kelembaban lingkungan yang lebih besar sehingga kandungan airnya lebih besar (Rao, 2013). Analisis statistik menggunakan uji t didapatkan  $t$  hitung (157,27) >  $t$  tabel (3,747) pada tarat kepercayaan ( $\alpha$ ) 95 % artinya terdapat perbedaan susut pengeringan antara Patch A dan Patch B.

## **SIMPULAN DAN SARAN**

### **Simpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis data maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Kombinasi polimer HPMC dan PVP dapat menghasilkan Patch ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* Var. rubrum) yang memenuhi syarat mutu fisik
2. Patch A dari ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale* Var. rubrum) menggunakan kombinasi polimer HPMC 600 mg dan PVP 200 mg menghasilkan Patch dengan mutu fisik yang terbaik berdasarkan parameter organoleptik, keseragaman bobot, ketebalan, nilai ketahanan lipat dan susut pengeringan

## Saran

Disarankan kepada penelitian selanjutnya untuk melakukan formulasi patch dengan menggunakan senyawa gingerol serta melakukan pengujian difusi dan uji efek penyembuhan nyeri sendi patch ekstrak rimpang jahe merah dengan Konsentrasi polimer HPMC dan PVP (600 mg : 200 mg).

## DAFTAR RUJUKAN

- Azkiya. dkk. 2017. Evaluasi sifat fisik krim ekstrak jahe merah (*zingiber officinale rosc.* Var. Rubrum) sebagai anti nyeri (*evaluation of physical properties cream from red ginger extract (zingiberofficinale rosc var rubrum) as anti pain*). Journal of current pharmaceutical science (JCPS). Vol 1, No. 1. ISSN : 2598-2095
- Amjad, M., Estheshamuddin, M., Hanifa, S., Sabreesh M., Asia, R., Kumar G. 2011. Formulation and evaluation transdermal patches of atenolol. IJP. 1(2): 109-119.
- Gunawan dan Gan. S, (2017) Farmakologi dan Terapi. Edisi 6. Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Jadhav and Sreenivas. 2012. *Formulation and invitro evaluation of indomethacin transdermal patches using polymers PVP and etyl cellulose*. International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences, vol. 4(1)
- Jayaprakash S., et al. 2010. Design And Evaluation Of Monolithic Drug-In-Adhesive Transdermal Patches Of Meloxicam. Malaysian Journal of Pharmaceutical Science. 8(2)
- Kavitha and More. M.R., 2011. Design And Evaluation Of Transdermal Films Of Lornoxicam. International Journal Of Pharma And Bio Sciences Vol 2 issue 2.
- Nurahmanto, D. Dkk. 2017. Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Carbopol 940 pada Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam. Jurnal Ilmiah Farmasi. Vol 5, No.2. ISSN : 2502-3438
- Patel, D., Sunita, A., Chaudhary, et al., 2012. *Transdermal Drug Delivery System: A Review*. Asian Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research. Vol:1No.4:1-10.
- Pudyastuti, Beti., Akhmad Kharis Nugroho, dan Sudibyo Martono. 2014. *Formulasi Matriks Transdermal Pentagamavunon-0 Dengan Kombinasi Polimer Pvp K30 Dan Hidroksipropil Metilselulosa*. Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas, November 2014, Hlm. 44-49.
- Rahim. Dkk. 2016. Formulasi sediaan patch transdermal dari rimpang rumput teki (*Cyperus rotundus* L.) Untuk pengobatan nyeri sendi pada tikus putih jantan. Scientia. Vol 6, No. 1. ISSN : 2087-5045
- Rao, N. G. R. dan K. Patel. 2013. Formulation and evaluation of ropinirole buccal patches using different mucoadhesive polymers. J. Pharm Sci. 3(1)
- Rowe, R.C., Sheskey P.J., and Owen, S.C. 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients, published by Varghese publication, Mumbai, 6th edition. London: pharmaceutical press & American pharmacist association.
- Setyawan. R.A., & Tasminatun. S. (2013). Efektivitas Krim Ekstrak Zingiber officinale Linn. Var. Rubrum Sebagai Penurun Intensitas Nyeri Pada Lansia. Mutiara Medika. Vol 13, No. 2
- Sheth, N.S., and Mistry, R.B. 2011. *Evaluation Of Transdermal Patches And To Study Permeation Enhancement Effect Of Eugenol*. Journal Of Applied Pharmaceutical Science 01 (03); 2011: 96-101.
- Williams, A. 2003. *Transdermal and Topical Drug Delivery : From Theory to Clinical Practice*. Pharmaceutical press, 169-194, ISBN 0-85369-489-3, London, UK.

