

**PENGARUH PENGGUNAAN ISOPROPIL MIRISTAT SEBAGAI
PENINGKAT PENETRASI TERHADAP SIFAT FISIK DAN DIFUSI
SEDIAAN *PATCH* TRANSDERMAL DISPERSI PADAT MELOKSIKAM**

Skripsi

Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**Oleh:
NOVRINA MAHARANI
1704015103**


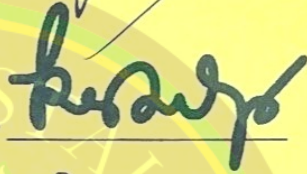

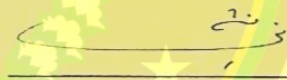

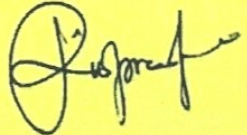


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2021**

Skripsi dengan judul

**PENGARUH PENGGUNAAN ISOPROPIL MIRISTAT SEBAGAI
PENINGKAT PENETRASI TERHADAP SIFAT FISIK DAN DIFUSI
SEDIAAN *PATCH* TRANSDERMAL DISPERSI PADAT MELOKSIKAM**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Novrina Maharani, 1704015103

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>7/8/21</u>
<u>Penguji I</u> apt. Pramulani Mulya Lestari, M.Farm.		<u>24/08/21</u>
<u>Penguji II</u> apt. Rahmah Elfiyani, M.Farm.		<u>26/08/21</u>
<u>Pembimbing I</u> apt. Nining, M.Si.		<u>27/08/21</u>
<u>Pembimbing II</u> Anisa Amalia, M.Farm.		<u>27/08/21</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.		<u>30/08/21</u>

Dinyatakan Lulus pada Tanggal: **14 Agustus 2021**

ABSTRAK

PENGARUH PENGGUNAAN ISOPROPIL MIRISTAT SEBAGAI PENINGKAT PENETRASI TERHADAP SIFAT FISIK DAN DIFUSI SEDIAAN *PATCH* TRANSDERMAL DISPERSI PADAT MELOKSIKAM

Novrina Maharani
1704015103

Meloksikam adalah obat antiinflamasi nonsteroid yang memiliki kelarutan rendah sehingga meloksikam dibuat dalam bentuk dispersi padat dengan PEG 6000 kemudian diformulasikan pada sediaan *patch* transdermal. Sediaan *patch* transdermal memiliki hambatan dalam proses penetrasi obat melalui stratum korneum sehingga diperlukan peningkat penetrasi, yaitu isopropil miristat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi isopropil miristat terhadap sifat fisik dan difusi meloksikam. *Patch* transdermal dibuat menjadi empat formula dengan masing-masing konsentrasi isopropil miristat sebesar 0%, 1%, 5%, dan 10%. Tiap formula diuji sifat fisiknya, antara lain organoleptis, keseragaman bobot, ketahanan lipat, ketebalan, *moisture content*, dan pH serta uji difusi yang kemudian dianalisis dengan ANOVA. Pada uji sifat fisik semua formula telah memenuhi persyaratan. Pada uji difusi didapatkan hasil persen terdifusi antara 80,66 - 95,56% dan nilai laju difusi antara 0,023 - 0,0236 dengan keseluruhan formula mengikuti model kinetika Higuchi. Hasil penelitian menunjukkan perbedaan konsentrasi isopropil miristat dapat memengaruhi dan meningkatkan persen terdifusi serta nilai laju difusi meloksikam ($p < 0.05$) di mana formula 3 memiliki persen terdifusi paling tinggi sebesar $95,56\% \pm 0,50$ dan nilai laju difusi paling tinggi sebesar 0,0236.

Kata Kunci: Meloksikam, Dispersi Padat, *Patch*, Isopropil Miristat, Difusi

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim.

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur kehadiran Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan judul **“PENGARUH PENGGUNAAN ISOPROPIL MIRISTAT SEBAGAI PENINGKAT PENETRASI TERHADAP SIFAT FISIK DAN DIFUSI SEDIAAN PATCH TRANSDERMAL DISPERSI PADAT MELOKSIKAM”**.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta.

Skripsi ini dapat terwujud berkat bantuan dari berbagai pihak, baik secara langsung maupun tidak. Oleh karena itu, pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan FFS UHAMKA.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku wakil Dekan I FFS UHAMKA.
3. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku wakil Dekan II FFS UHAMKA.
4. Bapak apt. Kriana Effendi, M.Farm., selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA.
6. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si., selaku Ketua Program Studi FFS UHAMKA.
7. Ibu apt. Nining, M.Si., selaku Pembimbing I.
8. Ibu Anisa Amalia, M.Farm., selaku Pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
9. Bapak apt. H. Priyanto, M.Biomed., selaku Pembimbing Akademik atas bimbingan dan nasihatnya.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih memiliki banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, 27 Juli 2021

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Kulit	4
2. <i>Patch</i> Transdermal	6
3. Meloksikam	9
4. Dispersi Padat	10
5. Isopropil Miristat	12
6. Difusi	13
7. Monografi Bahan	15
B. Kerangka Berfikir	16
C. Hipotesis	17
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	18
A. Tempat dan Waktu Penelitian	18
1. Tempat Penelitian	18
2. Waktu Penelitian	18
B. Alat dan Bahan	18
1. Alat Penelitian	18
2. Bahan Penelitian	18
C. Prosedur Penelitian	18
1. Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam	18

2.	Pengujian FTIR Dispersi Padat Meloksikam	19
3.	Penetapan Kadar Meloksikam dalam Dispersi Padat	19
4.	Pengujian Kelarutan Meloksikam dan Dispersi Padat Meloksikam	20
5.	Pembuatan Sediaan <i>Patch</i>	20
6.	Penetapan Kadar Meloksikam dalam Sediaan <i>Patch</i>	21
7.	Evaluasi Sifat Fisik Sediaan <i>Patch</i>	22
8.	Evaluasi Difusi Sediaan <i>Patch</i>	23
9.	Analisis Data	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		26
A.	Hasil Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam	26
B.	Hasil Pengujian FTIR Dispersi Padat Meloksikam	26
C.	Hasil Penetapan Kadar Meloksikam dalam Dispersi Padat	27
D.	Hasil Pengujian Kelarutan Meloksikam dan Dispersi Padat Meloksikam	29
E.	Hasil Pembuatan Sediaan <i>Patch</i>	30
F.	Hasil Penetapan Kadar Meloksikam dalam Sediaan <i>Patch</i>	31
G.	Hasil Evaluasi Sifat Fisik Sediaan <i>Patch</i>	34
H.	Hasil Evaluasi Difusi Sediaan <i>Patch</i>	38
BAB V SIMPULAN DAN SARAN		43
A.	Simpulan	43
B.	Saran	43
DAFTAR PUSTAKA		44
LAMPIRAN		51

DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Formula Sediaan <i>Patch</i>	20
Tabel 2. Hasil FTIR Dispersi Padat Meloksikam	26
Tabel 3. Hasil Kurva Baku Meloksikam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	28
Tabel 4. Hasil Kadar Meloksikam dalam Dispersi Padat	29
Tabel 5. Hasil Kurva Baku Meloksikam dalam Etanol 96%	32
Tabel 6. Hasil Pengaruh Basis Sediaan <i>Patch</i>	33
Tabel 7. Hasil Organoleptis	34
Tabel 8. Hasil Keseragaman Bobot	34
Tabel 9. Hasil Ketahanan Lipat	35
Tabel 10. Hasil Persen Impregnasi Membran Millipore	39
Tabel 11. Hasil Nilai Laju Difusi	41



DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Anatomi Kulit	4
Gambar 2. Struktur Meloksikam	9
Gambar 3. Stuktur Isopropil Miristat	12
Gambar 4. Hasil Kurva Baku Meloksikam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	28
Gambar 5. Hasil Kelarutan Meloksikam dan Dispersi Padat Meloksikam	30
Gambar 6. Hasil Kurva Baku Meloksikam dalam Etanol 96%	32
Gambar 7. Hasil Kadar Meloksikam dalam Sediaan <i>Patch</i>	33
Gambar 8. Hasil Ketebalan	36
Gambar 9. Hasil <i>Moisture Content</i>	37
Gambar 10. Hasil pH	38
Gambar 11. Hasil Persen Terdifusi	40



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Perhitungan Rendemen Dispersi Padat Meloksikam	51
Lampiran 2. Hasil FTIR Dispersi Padat Meloksikam	52
Lampiran 3. Perhitungan Kurva Baku Meloksikam dalam Dapar Fosfat pH 7,4	53
Lampiran 4. Perhitungan Kadar Meloksikam dalam Dispersi Padat	54
Lampiran 5. Perhitungan Kelarutan Meloksikam dan Dispersi Padat Meloksikam	55
Lampiran 6. Perhitungan Kurva Baku Meloksikam dalam Etanol 96%	57
Lampiran 7. Perhitungan Kadar Meloksikam dalam Sediaan <i>Patch</i>	58
Lampiran 8. Hasil Ketebalan	59
Lampiran 9. Hasil <i>Moisture Content</i>	60
Lampiran 10. Hasil pH	61
Lampiran 11. Perhitungan Persen Impregnasi Membran Millipore	62
Lampiran 12. Perhitungan Difusi	63
Lampiran 13. Hasil Nilai Laju Difusi	65
Lampiran 14. Dokumentasi Pembuatan Dispersi Padat	66
Lampiran 15. Dokumentasi Pembuatan Sediaan <i>Patch</i>	67
Lampiran 16. Dokumentasi Evaluasi Sifat Fisik Sediaan <i>Patch</i>	68
Lampiran 17. Sertifikat Analisis Meloksikam	69
Lampiran 18. Analisis Data dengan ANOVA Dua Arah	70
Lampiran 19. Analisis Data dengan Tukey-HSD	71
Lampiran 20. Analisis Data dengan ANOVA Satu Arah	74
Lampiran 21. Analisis Data dengan Tukey-HSD	75

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sediaan *patch* transdermal adalah suatu sediaan inovatif dengan mengaplikasikan obat pada kulit untuk mencapai efek sistemik (Duan *et al.*, 2015). Zat aktif yang digunakan dalam sediaan *patch* transdermal memiliki kriteria, yaitu berat molekul sekitar <400 Dalton, koefisien partisi antara 1 - 4, dosis rendah sekitar <20 mg/hari, waktu paruh <10 jam, dan tidak menyebabkan iritasi (Saroaha *et al.*, 2011). Tipe sediaan *patch* transdermal terdiri dari dua tipe, yaitu tipe matriks dan tipe reservoir. Tipe matriks memiliki keuntungan, seperti *patch* yang dihasilkan elegan dan tipis sehingga nyaman saat digunakan, pelepasan obatnya terkendali sehingga kadar obat dalam plasma lebih stabil (Ameliana dkk., 2018; Yahya dan Abdassah, 2019). Terkendalinya pelepasan obat pada tipe matriks disebabkan oleh penggunaan polimer hidrofilik dan polimer lipofilik, kombinasi kedua polimer ini juga menghasilkan sifat fisik yang baik ditinjau dari ketahanan lipat (Ningsi dkk., 2015; Yahya dan Abdassah, 2019).

Meloksikam adalah obat antiinflamasi nonsteroid yang bekerja sebagai penghambat selektif siklooksigenase-2 (Sweetman, 2009). Meloksikam memiliki berat molekul 351,4 Dalton, koefisien partisi 3,43, dosis 7,5 mg, dan toksisitas jaringan yang rendah sehingga tidak menimbulkan iritasi. Namun, dalam penggunaannya secara oral, meloksikam memiliki permasalahan pada efek samping, seperti ulserasi lambung (Jayaprakash *et al.*, 2010; National Center for Biotechnology Information, 2020; Sweetman, 2009). Adanya permasalahan tersebut, maka penggunaan meloksikam melalui transdermal dapat mengurangi risiko efek samping meloksikam pada saluran pencernaan dan meningkatkan kepatuhan pasien (Jayaprakash *et al.*, 2010). Selain itu, meloksikam juga memenuhi kriteria sebagai zat aktif yang dapat diformulasikan pada sediaan *patch* transdermal.

Hal-hal yang memengaruhi efektivitas dari sediaan *patch* transdermal, yaitu kemampuan pelepasan obat dari matriks *patch* dan penetrasi obat ke dalam stratum korneum (Setyawan dkk., 2015). Pelepasan obat dari matriks *patch* dipengaruhi oleh kelarutan obat, di mana partikel obat pertama-tama harus terlarut

sehingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati matriks *patch* (Adikusumo dkk., 2015; Setyawan dkk., 2015). Meloksikam termasuk pada kelas II dalam *Biopharmaceutical Classification System* yang berarti memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Nassab *et al.*, 2006). Adanya permasalahan tersebut, maka pembuatan meloksikam dalam bentuk dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan meloksikam sehingga meningkatkan kemampuan pelepasan obat (Adikusumo dkk., 2015; Chiou dan Riegelman, 1971).

Penetrasi obat pada sediaan *patch* transdermal ke dalam kulit terbatas karena sifat penghalang dari lapisan paling luar kulit, yaitu stratum korneum (Sammeta *et al.*, 2011). Adanya permasalahan tersebut, maka penggunaan zat tambahan berupa peningkat penetrasi dapat meningkatkan kemampuan penetrasi obat. Peningkat penetrasi didefinisikan sebagai zat yang mampu meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit tanpa merusak sel (Patil dan Saraogi, 2014). Isopropil miristat adalah golongan ester asam lemak yang paling umum digunakan sebagai peningkat penetrasi untuk formulasi transdermal (Lane, 2013; Rowe *et al.*, 2009). Mekanisme kerja dari isopropil miristat, yaitu dengan berintegrasi dalam lapisan lipid sehingga dapat meningkatkan fluiditas kulit, melunakkan struktur kulit yang kaku, dan meningkatkan koefisien difusi serta permeasi obat (Dragicevic *et al.*, 2015; Ita, 2020). Menurut Akram *et al.* (2018) isopropil miristat dapat meningkatkan permeasi glimepiride paling tinggi dibandingkan *eucalyptus oil*, *limonene*, span 80, dan tween 20. Selain itu, isopropil miristat juga dapat meningkatkan laju difusi asam kojat paling tinggi dibandingkan dimetil sulfoksida dan propilen glikol (Nisa dkk., 2013).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dilakukan penelitian mengenai formulasi sediaan *patch* transdermal dengan meloksikam sebagai zat aktif dalam bentuk dispersi padat dan isopropil miristat sebagai peningkat penetrasi. Isopropil miristat akan dibuat dalam berbagai variasi konsentrasi untuk dilihat pengaruhnya terhadap sifat fisik dan difusi sediaan *patch* transdermal.

B. Permasalahan Penelitian

Meloksikam memenuhi kriteria sebagai zat aktif yang dapat diformulasikan pada sediaan *patch* transdermal. Namun, meloksikam memiliki kelarutan rendah sehingga perlu dibuat dalam bentuk dispersi padat. Pemberian

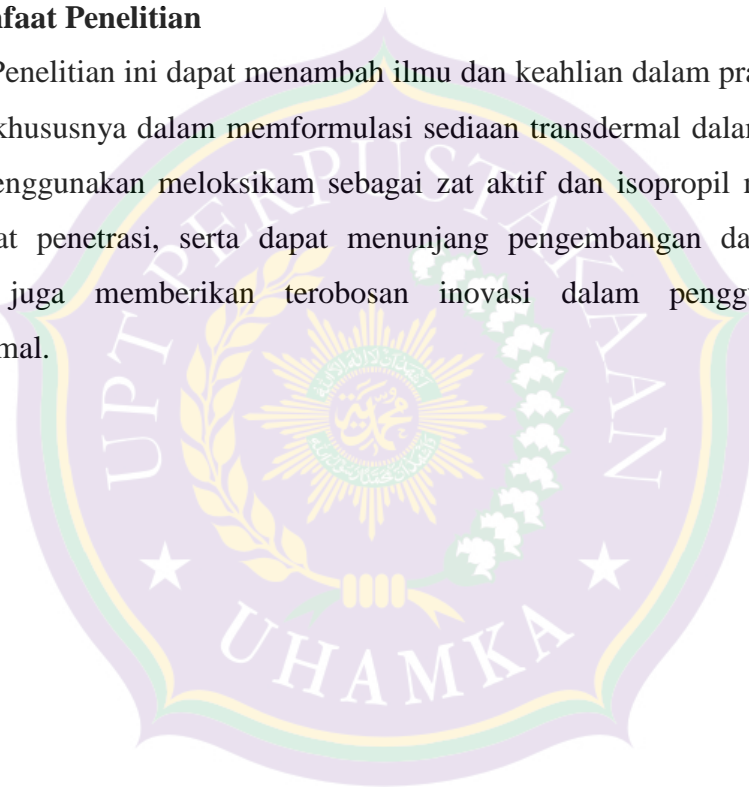
obat melalui transdermal terbatas karena penghalang dari stratum korneum sehingga dibutuhkan zat tambahan, yaitu peningkat penetrasi, salah satunya isopropil miristat. Berdasarkan uraian tersebut, bagaimana pengaruh konsentrasi isopropil miristat terhadap sifat fisik dan difusi sediaan *patch* transdermal dispersi padat meloksikam?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian yang dilakukan adalah untuk mengetahui pengaruh penggunaan konsentrasi isopropil miristat terhadap sifat fisik dan difusi *patch* transdermal dispersi padat meloksikam.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat menambah ilmu dan keahlian dalam praktek penelitian ilmiah, khususnya dalam memformulasi sediaan transdermal dalam bentuk *patch* yang menggunakan meloksikam sebagai zat aktif dan isopropil miristat sebagai peningkat penetrasi, serta dapat menunjang pengembangan dan pemanfaatan khusus juga memberikan terobosan inovasi dalam penggunaan sediaan transdermal.



DAFTAR PUSTAKA

- Adikusumo, Indarto, Lidya Ameliana, dan Dwi Nurahmanto. (2015). Optimasi Polimer Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Carbopol 940 pada Sediaan Patch Dispersi Padat Meloksikam. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 3(3), 436-442.
- Agustin, Rini, Novica Sari, dan Erizal Zaini. (2014). Pelepasan Ibuprofen dari Gel Karbomer 940 Kokristal Ibuprofen-Nikotinamida. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, 1(1), 79-88.
- Akram, Muhammad R., Mahmood Ahmad, Asad Abrar, Rai Muhammad S., and Asif Mahmood. (2018). Formulation Design and Development of Matrix Diffusion Controlled Transdermal Drug Delivery of Glimepiride. *Dove Press Journal*, 12, 349-364.
- Alatas, Fikri, Sundani Nurono S., dan Sukmadjaja Asyarie. (2006). Pengaruh Konsentrasi PEG 4000 terhadap Laju Disolusi Ketoprofen dalam Sistem Dispersi Padat Ketoprofen-PEG 4000. *Makalah Farmasi Indonesia*, 17(2), 57-62.
- Amalia, Anisa, Rahma Elfiyani, dan Adesi Chenia. (2021). Peningkatan Laju Difusi Alisin dalam Sistem Fitosom Ekstrak Bawang Putih. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 19(1), 1-8.
- Ameliana, Lidya, Haris Raudhatuzakinah D., dan Dwi Nurahmanto. (2018). Pengaruh Propilen Glikol dalam Patch Dispersi Padat Ketoprofen terhadap Karakteristik Fisika Kimia dan Laju Penetrasinya. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 6(2), 230-234.
- Annisa, Rahmi, Esti Hendradi, dan Dewi Melani. (2016). Pengembangan Sistem Nanostructured Lipid Carriers (NLC) Meloxicam dengan Lipid Monostearin dan Miglyol 808 Menggunakan Metode Emulsifikasi. *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, 3(3), 156-169.
- Arhewoh, Matthew I., Sylvester O. Eraga, Philip F. Builders, and Uchenna A. Uduh. (2014). Snail Mucin-Based Formulation of Ibuprofen for Transdermal Delivery. *Journal of Science and Practice of Pharmacy*, 1(1), 31-36.
- Asyarie, Sukamadjaya, Sasanti Tarini D., dan Deni Rahmat. (2006). Pengaruh Pembentukan Dispersi Padat Meloksikam-PVP K-25 terhadap Penetrasi Perkutanean dari Sediaan Gel. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 4(1), 1-7.
- Auliya, Syahron, Sani Ega P., dan G. C. Eka Darma. (2019). *Formulasi Patch Transdermal Natrium Diklofenak Tipe Matriks dengan Kombinasi Polimer HPMC dan Kitosan Serta Peningkat Penetrasi Transcutol*. Prosiding Farmasi. Bandung: Universitas Islam Bandung.

- Barhate, Shashikant D., Gaurav A, Shankhpal, Ankit S. Sharma, and Prashant D. Nerkar. (2009). Formulation of Fast Dissolving Tablets of Meloxicam. *Journal of Pharmacy Research*, 2(4), 646-650.
- Brittain, Harry G. (2020). *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology Vol. 45*. Cambridge: Academic Press.
- Chiou, Win L. and Sidney Riegelman. (1971). Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60(9), 1281-1302.
- Dachriyanus. (2004). *Analisis Struktur Senyawa Organik secara Spektroskopi*. Padang: LPTIHK Universitas Andalas.
- Darni, Yuli, Dita Synthauli, Erna Sartika Sinambela, dan Herti Utami. (2017). Aplikasi Pengisi Batang Sorgum pada Sintesis Bioplastik dengan Plasticizer PEG-400 dan Asam Palmitat. *Chemica*, 4(2), 39-45.
- Dash, Suvakanta, Padala Narasimha M., and Lilikanta Nath. (2010). Kinetic Modeling on Drug Release from Controlled Drug Delivery System. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 67(3), 217-223.
- Departemen Kesehatan RI. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dompeipen, Edward J. (2017). Isolasi dan Identifikasi Kitin dan Kitosan dari Kulit Udang Windu (*Penaeus Monodon*) dengan Spektroskopi Inframerah. *Majalah Biam*, 13(1), 31-41.
- Dragicevic, Nina, Jelena Predic A., and Howard I. Maibach. (2015). *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Modification of the Stratum Corneum*. Berlin: Springer-Verlag.
- Duan, Xiang-Dong, Chang-Jiao Ji, and Lin Nie. (2015). Formulation and Development of Dendrimer-Based Transdermal Patches of Meloxicam for the Management of Arthritis. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(4), 583-590.
- Ermawanti, Dian E. dan Heni Utami Prilantari. (2019). Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilselulosa dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan Matrix-based Patch Ibuprofen. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 2, 109-119.
- Fatmawaty, Aisyah, Michrun Nisa, Irmayani, dan Sunarti. (2017). Formulasi Patch Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus Alba L.*) dengan Variasi Konsentrasi Polimer Polivinil Prolidon dan Etil Selulosa. *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 2(1), 17-20.

- Gaikwad, Archana K. (2013). Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspects and Evaluation. *Comprehensive Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1(1), 1-10.
- Hansen, John T. (2019). *Netter's Clinical Anatomy 4th Edition*. Philadelphia: Elsevier Inc.
- Haryanto, Budi. (2008). Pengaruh Pemilihan Kondisi Batas Langkah Ruang, Langkah Waktu, dan Koefisien Difusi pada Model Difusi. *Jurnal Aplika*, 8(1), 1-7.
- Huber, Ludwig. (2007). *Validation and Qualification in Analytical Laboratories Second Edition*. New York: Informa USA Inc.
- Ita, Kevin. (2020). *Transdermal Drug Delivery*. Cambridge: Academic Press.
- Jafar, Mohammed, Dehghan M. H. G., and Adil Shareef. (2010). Enhancement of Dissolution and Anti-Inflammatory Effect of Meloxicam Using Solid Dispersions. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 2(1), 22-27.
- Jayaprakash, Somasundaram, Sundarapandian Ramkanth, Posina Anitha, Muthumanickam Alagusudaram, Mohamed T. S. Saleem, and Madhusudhana Chetty. (2010). Design and Evaluation of Monolithic Drug in Adhesive Transdermal Patches of Meloxicam. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(2), 25-43.
- Jhawar, Vikas Chander, Vipin Saini, Sunil Kamboj, and Nancy Maggon. (2013). Transdermal Drug Delivery Systems: Approaches and Advancements in Drug Absorption through Skin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 20(1), 47-56.
- Kadam, Ashvini S., Mukesh P. Ratnaparkhi, and Shilpa P. Chaudhary. (2014). Transdermal Drug Delivery: an Overview. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*, 3(4), 1042-1053.
- Kakar, Satinder, Ramandeep Singh, and Alok Semwal. (2014). Drug Release Characteristic of Dosage Forms: a Review. *Journal of Coastal Life Medicine*, 2(4), 332-336.
- Kakar, Satinder, Ramandeep Singh, and Pooja Rani. (2016). A Review on Transdermal Drug Delivery. *Innovative International Journal of Sciences*, 3(4), 1-5.
- Kesarwani, Arti, Ajit Kumar Yadav, Sunil Singh, Hemendra Gautam, Haribansh N. Singh, Anamika Sharma, and Chitresh Yadav. (2013). Theoretical Aspects of Transdermal Drug Delivery System. *Bulletin of Pharmaceutical Research*, 3(2), 78-89.

- Kumar, D. Praveen and Arora Vandana. (2012). Solid Dispersions: a Review. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, 1(3), 27-34.
- Kumar, Sengodan G. V. and Dina Nath Mishra. (2006). Preparation, Characterization and in Vitro Dissolution Studies of Solid Dispersion of Meloxicam with PEG 6000. *Yakugaku Zasshi*, 126(8), 657-664.
- Lai-Cheong, Joey E. and John A. McGrath. (2013). Structure and Function of Skin, Hair, and Nails. *Medicine*, 41(6), 317-320.
- Lane, Majella E. (2013). Skin Penetration Enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*, 12-21.
- Leuner, Christian and Jennifer Dressman. (2000). Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 47-60.
- Liebert, Mary Ann. (1982). Final Report on the Safety Assessment of Myristyl Myristate and Isopropyl Myristate. *Journal of the American College of Toxicology*, 1(4), 55-80.
- Mahajan, Nilesh M., Grishma H. Zode, Debarshi Kar M., Sonali Thakre, Nitin Dumore, and Purushottam S. Gangane. (2018). Formulation Development and Evaluation of Transdermal Patch of Piroxicam for Treating Dysmenorrhoea. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(11), 35-41.
- Malvey, Srilatha, J. Venkateshwar Rao, and Kottai Muthu Arumugam. (2019). Transdermal Drug Delivery System: a Mini Review. *The Pharma Innovation Journal*, 8(1), 181-197.
- Martin, Alfred, James Swarbrick, dan Arthur Cammarata. (1993). *Farmasi Fisik Edisi 2*. Jakarta: UI Press.
- Nassab, Parya Reisi, Robert Rajko, and Pirooska Szabo-Revesz. (2006). Physicochemical Characterization of Meloxicam–Mannitol Binary Systems. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1191-1197.
- National Center for Biotechnology Information. (2020). *PubChem Compound Summary*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- Ningsi, Surya, Naswina Putrianti, dan Dwi Wahyuni. (2015). Formulasi, Karakterisasi, dan Uji Penetrasi in Vitro Patch Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) sebagai Anti Selulit. *Jurusan Farmasi FIK Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar*, 2(3), 87-92.
- Nisa, Michrun, Radhia R., Sahibuddin A. Gani, Fatima, Aisyah F., dan Nursamsiar. (2013). Uji Efektifitas Beberapa Senyawa sebagai Peningkat

Penetrasi terhadap Laju Difusi Krim Asam Kojat Tipe Minyak dalam Air secara in Vitro. *Pharmacy*, 10(1), 15-27.

Nurahmanto, Dwi, Friska Wira Sabrina, dan Lidya Ameliana. (2017). Optimasi Polivinil Pirolidon dan Carbopol pada Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 3(2), 197-206.

Nurhadijah, Gina, Fitrianti Darusman, dan Sani Ega Priani. (2015). *Peningkatan Kelarutan dan Laju Difusi Glimepirid dengan Teknik Dispersi Padat Menggunakan Polimer PVP K-30*. Prosiding Penelitian Sivitas Akademik Unisba. Bandung: Universitas Islam Bandung.

Pakki, Ermina, Muzakkir Rewa, dan Nur Irma. (2019). Efektivitas Bahan Peningkat Penetrasi, Isopropil Miristat dalam Krim Antioksidan Ekstrak Biji Kasumba Turate (*Carthamus tinctorius L.*). *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*, 4,(1), 44-50.

Patel, Rakesh P., Dipika R. Gaiakwad, and Nikunjana A. Patel. (2014). Formulation, Optimization, and Evaluation of a Transdermal Patch of Heparin Sodium. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 8(4), 185-193.

Patil, Umesh K. and Richa Saraogi. (2014). Natural Products as Potential Drug Permeation Enhancer in Transdermal Drug Delivery System. *Arch Dermatol Res*, 419-426.

Permanadewi, I, A. C. Kumoro, and N. Aryanti. (2019). Modelling of Controlled Drug Release in Gastrointestinal Tract Simulation. *Journal of Physics: Conference Series*, 1-8.

Pramesthie, Monica Iwud Rully, Lidya Ameliana, dan Budipratiwi Wisudyarningsih. (2014). Pengaruh Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa K-15 dan Etil Selulosa N-22 terhadap Prosentase Kelembapan Air dan Pelepasan Meloksikam dari Sediaan Plester. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 2(1), 175-178.

Rahim, Farida, Chris Deviarny, Revi Yenti, dan Putri Ramadani. (2016). Formulasi Sediaan Patch Transdermal dari Rimpang Rumput Teki (*Cyperus rotundus L.*) untuk Pengobatan Nyeri Sendi pada Tikus Putih Jantan. *Scientia*, 6(1), 1-6.

Rowe, Raymond C., Paul J. Sheskey, and Marian E. Quinn. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. London: Pharmaceutical Press.

Sachan, Richa and Meenakshi Bajpai. (2013). Transdermal Drug Delivery System: a Review. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*, 3(1), 773-790.

- Sammeta, Srinivasa M., Michael A. R., and S. Narasimha Murthy. (2011). Magnetophoresis In Combination with Chemical Enhancers for Transdermal Drug Delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 37(9), 1076-1082.
- Saroha, Kamal, Bhavna Yadav, and Benika Sharma. (2011). Transdermal Patch: A Discrete Dosage Form. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 3(3), 98-108.
- Setyawan, E. I., Pratama P. Y. A., dan Budiputra D. K. (2015). Optimasi Formula Matriks Patch Ketoprofen Transdermal Menggunakan Kombinasi Asam Oleat dan Minyak Atsiri Bunga Cempaka Putih (*Michelia alba*) sebagai Permeation Enhancer. *Jurnal Farmasi Udayana*, 4(2), 37-44.
- Shaikh, Hina K., R. V. Kshirsagar, and S. G. Patil. (2015). Mathematical Models for Drug Release Characterization: a Review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(4), 324-338.
- Shenoy, Vikram S. and Sureshwar Pandey. (2008). Meloxicam-PEG6000 Solid Dispersions in Rapidly Disintegrating Tablets: Preparation, in Vitro and in Vivo Characterization. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(4), 142-150.
- Singhvi, Gautam and Mahaveer Singh. (2011). Rievew: in Vitro Drug Release Characterization Models. *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*, 2(1), 77-84.
- Su, Xiaochi, Zhuang Yanga, Kok Bing Tana, Jianfu Chenb, Jiale Huang, and Qingbiao Li. (2020). Preparation and Characterization of Ethyl Cellulose Film Modified with Capsaicin. *Carbohydrate Polymers*, 241, 1-9.
- Suryani, Wa Ode Sitti Musnina, dan Aisyah Shaliha Anto. (2017). Optimasi Formula Matriks Patch Transdermal Nanopartikel Teofilin dengan Menggunakan Metode Simplex Lattice Design (SLD). *Pharmauho*, 3(1), 26-32.
- Sweetman, Sean C. (2009). *Martindale the Complete Drug Reference Thirty-sixth Edition*. London: Pharmaceutical Press.
- Tanwar, Himanshi and Ruchika Sachdeva. (2016). Transdermal Drug Delivery System: a Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(6), 2274-2290.
- Venus, Matt, Jacqueline Waterman, and Ian McNab. (2011). Basic Physiology of the Skin. *Surgery (Oxford)*, 29(10), 471-474.
- Vikas, Singla, Saini Seema, Singh Gurpreet, Rana A. C., and Joshi Baibhav. (2011). Penetration Enhancers: a Novel Strategy for Enhancing

Transdermal Drug Delivery. *International Research Journal of Pharmacy*, 2(12), 32-36.

Walters, Kenneth A. (2002). *Dermatological and Transdermal Formulations*. New York: Marcel Dekker Inc.

Yahya, Idzni R. E. dan Marline Abdassah. (2019). Review: Matriks Polimer yang Digunakan pada Tablet Sustained Release. *Majalah Farmasetika*, 4(3), 79-86.

Yati, Kori, Almawati Situmorang, dan Ani Umoro. (2017). Uji Difusi Mikroemulsi Nitrogliserin Menggunakan Tween 80 sebagai Surfaktan. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 11(1), 1-8.

Yustiantara, P. S., A. A. G. R. Yadnya-Putra, A. F. Febriana-Putra, dan A. A. P. Febriyana. (2018). Pengaruh Etanol, Etil Asetat, dan Ekstrak Etanol Terpurifikasi terhadap Hasil Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Patch Mukoadhesif Ekstrak Daun Sirih (*Piper Betle L.*). *Jurnal Kimia*, 12(1), 43-49.

Zaini, Erizal, Rahmi Nofita, Salman, dan Irna Kurniati. (2010). Karakterisasi Fisikokimia dan Laju Disolusi Dispersi Padat Ibuprofen dengan Pembawa Polietilenglikol 6000. *Jurnal Riset Kimia*, 4(1), 25-31.

