

**PENGARUH PENGGUNAAN ASAM OLEAT 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:
SITI ROBIATUL ADAWIYAH
1704015225**

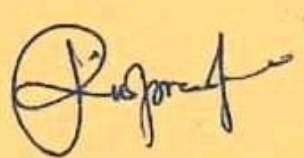


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2021**

Skripsi dengan judul

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

**Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Siti Robiatul Adawiyah, NIM 1704015225**

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil dekan I Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		12/08/21
<u>Penguji I</u> apt. Pramulani Mulya Lestari, M.Farm.		24/08/2021
<u>Penguji II</u> apt. Rahmah Elfiyani, M.Farm.		26/08/2021
<u>Pembimbing I</u> apt. Nining, M.Si.		27/08/2021
<u>Pembimbing II</u> Anisa Amalia, M.Farm.		27/08/2021
Mengetahui :		
Ketua Program Studi Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si		31/08/2021

Dinyatakan Lulus pada tanggal: 14 Agustus 2021

ABSTRAK

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

Siti Robiatul Adawiyah
1704015225

Meloksikam memiliki efek samping gastrointestinal jika digunakan secara oral, untuk mencegah efek tersebut maka dibuat *patch* transdermal. *Patch* transdermal merupakan bentuk sediaan yang dapat menghantarkan obat melalui kulit. Sediaan *patch* transdermal memiliki bahan tambahan yaitu peningkat penetrasi yang berfungsi meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit. Asam oleat digunakan karena memiliki keuntungan yaitu dapat melembutkan dan melembabkan kulit. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh formulasi *patch* transdermal meloksikam yang memiliki sifat fisik baik sesuai dengan persyaratan dan nilai difusi yang paling tinggi dengan asam oleat sebagai peningkat penetrasi. *Patch* dibuat menjadi 4 formula, F1 tanpa peningkat penetrasi, F2 5%, F3 10% dan F4 20%. *Patch* transdermal dilakukan uji fisik meliputi uji organoleptis, keseragaman bobot, pH, ketahanan lipat, *moisture content* dan ketebalan, serta uji difusi menggunakan sel difusi Franz. Hasil uji sifat fisik memenuhi persyaratan yang baik. Hasil difusi memiliki nilai tertinggi pada formula 3 96.38% dan mengikuti kinetika pelepasan Higuchi dengan nilai k tertinggi pada formula 3. Perbedaan konsentrasi asam oleat tidak mempengaruhi laju difusi meloksikam dari sediaan *patch* transdermal ($p < 0,05$).

Kata kunci: Meloksikam, Asam oleat, *Patch* transdermal dan difusi.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim.

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

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memnuhi tugas akhir sebagai salah satu syyarat 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 terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan FFS Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si. selaku wakil Dekan I FFS Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
3. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm. selaku Wakil Dekan II FFS Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
4. Bapak apt. Kriana Effendi, M.Farm. selaku Wakil Dekan III FFS Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV FFS Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
6. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M. Si. selaku Ketua Program Studi FFS Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.
7. Ibu apt. Nining, M. Si selaku pembimbing I yang telah banyak memberikan ilmu dan nasihat sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
8. Ibu Anisa Amalia, M. Farm selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
9. Ibu apt. Elly Wardnai, S.Si., M.Farm selaku Pembimbing Akademik atas bimbingan dan nasihatnya.
10. Teristimewa untuk keluarga, Ibunda tersayang Hamna, Ayahanda tercinta Marfu, terima kasih banyak telah memberikan pengorbanan, semangat, perhatian, kasih sayang, tenaga serta do'a yang selalu dipanjatkan sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini.
11. Semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu yang telah mendukung sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.

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, 26 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. Peningkat Penetrasi	12
6. Uji Difusi	12
7. Monografi Bahan	13
B. Kerangka Berfikir	14
C. Hipotesis	15
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	16
A. Tempat dan Waktu Penelitian	16
1. Tempat Penelitian	16
2. Waktu Penelitian	16
B. Alat dan Bahan	16
1. Alat Penelitian	16
2. Bahan Penelitian	16
C. Prosedur Penelitian	17
1. Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam	17

2. Pengujian FTIR Dispersi Padat Meloksikam	17
3. Penetapan Kadar Meloksikam dalam Dispersi Padat	17
4. Pengujian Kelarutan Meloksikam dan Dispersi Padat Meloksikam	18
5. Pembuatan Sediaan <i>Patch</i>	19
6. Penetapan Kadar Meloksikam dalam Sediaan <i>Patch</i>	19
7. Evaluasi Sifat Fisik Sediaan <i>Patch</i>	20
8. Evaluasi Difusi Sediaan <i>Patch</i>	21
9. Analisis Data	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
A. Hasil Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam	25
B. Hasil Pengujian FTIR Dispersi Padat Meloksikam	25
C. Hasil Penetapan Kadar Meloksikam dalam Dispersi Padat	27
D. Hasil Pengujian Kelarutan Meloksikam dan Dispersi Padat Meloksikam	29
E. Hasil Penetapan Kadar Meloksikam dalam Sediaan <i>Patch</i>	29
F. Hasil Evaluasi Sifat Fisik Sediaan <i>Patch</i>	31
G. Hasil Evaluasi Difusi Sediaan <i>Patch</i>	35
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	39
A. Simpulan	39
B. Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	44

DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Formula Sediaan <i>Patch</i>	19
Tabel 2. Hasil FTIR Dispersi Padat Meloksikam	27
Tabel 3. Hasil Kadar Meloksikam dalam Dispersi Padat	28
Tabel 4. Hasil Pengaruh Basis Sediaan <i>Patch</i>	30
Tabel 5. Hasil Organoleptis	32
Tabel 6. Hasil Keseragaman Bobot	34
Tabel 7. Hasil Ketahanan Lipat	34
Tabel 8. Hasil Persen Impregnasi Membran Millipore	36
Tabel 9. Hasil Persentase Meloksikam yang Terdifusi	36
Tabel 10. Hasil Kinetika Difusi <i>Patch</i> Transdermal Dispersi Padat Meloksikam	38



DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Struktur Penampang Kulit	4
Gambar 2. Rumus Bangun Meloksikam	9
Gambar 3. Hasil FTIR Meloksikam	26
Gambar 4. Hasil FTIR PEG 6000	26
Gambar 5. Hasil FTIR Dispersi Padat Meloksikam	26
Gambar 6. Hasil Kurva Baku Meloksikam dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	28
Gambar 7. Hasil Kelarutan Meloksikam dan Dispersi Padar Meloksikam	29
Gambar 8. Hasil Kurva Baku Meloksikam dalam Etanol 96%	30
Gambar 9. Hasil Penetapan Kadar Meloksikam dalam Sediaan Patch	31
Gambar 10. Hasil Patch yang Dihasilkan	32
Gambar 11. Hasil Uji pH	32
Gambar 12. Hasil Uji Ketebalan	33
Gambar 13. Hasil Uji <i>Moisture Content</i>	35
Gambar 14. Grafik Persentase Meloksikam Terdifusi	37



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Perhitungan Rendemen Dispersi Padat Meloksikam	44
Lampiran 2. Perhitungan Kurva Baku Meloksikam dalam Dapar Fosfat pH 7,4	44
Lampiran 3. Perhitungan Kadar Meloksikam dalam Dispersi Padat	45
Lampiran 4. Perhitungan Kelarutan Meloksikam dan Dispersi Padat Meloksikam	46
Lampiran 5. Perhitungan Kurva Baku Meloksikam dalam Etanol 96%	48
Lampiran 6. Hasil Absorbansi Kurva Baku Meloksikam dalam Dapar Fosfat pH 7,4	49
Lampiran 7. Hasil Absorbansi Kurva Baku Meloksikam dalam Etanol 96%	49
Lampiran 8. Hasil Penetapan Kadar Meloksikam dalam Patch	49
Lampiran 9. Hasil Uji pH Patch Transdermal	49
Lampiran 10. Hasil Uji Ketebalan Patch Transdermal	50
Lampiran 11. Hasil Uji Keseragaman Bobot	50
Lampiran 12. Hasil Uji Moisture Content	50
Lampiran 13. Optimasi Waktu Impregnasi Membran Millipore	51
Lampiran 14. Hasil Uji Difusi	51
Lampiran 15. Kinetika Difusi Patch Transdermal Dispersi Padat Meloksikam	52
Lampiran 16. Hasil Uji Statistika	53
Lampiran 17. Sertifikat Analisis Meloksikam	55
Lampiran 18. Dokumentasi Pembuatan Dispersi Padat	56
Lampiran 19. Dokumentasi Pembuatan Sediaan Patch	57
Lampiran 20. Dokumentasi Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Patch	58
Lampiran 21. Pembuatan Kurva Baku Meloksikam dalam Dapar Fosfat pH 7,4	59
Lampiran 22. Penimbangan Bahan Patch Meloksikam	59

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Patch transdermal merupakan bentuk sediaan yang dapat menghantarkan obat melalui kulit dan menghasilkan efek sistemik. Sediaan *patch* transdermal dibuat dengan membran khusus agar obat dapat berdifusi perlahan ke dalam kulit (Ramawati 2009). Penghantaran obat melalui sediaan transdermal memiliki keuntungan yaitu dapat menghindari terjadinya *first pass metabolism*, berkurangnya efek samping, penggunaan mudah dihentikan, dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Kumar 2007). Kelemahan dari sediaan transdermal yaitu tidak bisa menggunakan dosis yang tinggi serta sediaan ini dapat menyebabkan iritasi dan terjadi reaksi hipersensitivitas pada kulit (Yadav *et al.*, 2012). *Patch* transdermal memiliki beberapa bahan tambahan salah satunya yaitu peningkat penetrasi.

Peningkat penetrasi adalah suatu senyawa yang dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit. Peningkat penetrasi yang digunakan yaitu asam oleat. Asam oleat merupakan asam lemak tak jenuh omega-9 dan merupakan komponen alami lemak yang baik berasal dari minyak nabati (Rogers 2001). Mekanisme asam oleat sebagai penetrasi yaitu asam oleat memiliki sifat yang sama dengan stratum korneum yang menyebabkan asam oleat lebih mudah untuk berpenetrasi ke dalam kulit (Barry *et al.*, 1987). Asam oleat digunakan karena memiliki keuntungan yaitu dapat melembutkan dan melembabkan kulit (Iotta *et al.*, 2004). Beberapa literatur juga menyebutkan bahwa penggunaan asam oleat lebih baik daripada peningkat penetrasi lain seperti azone dan cineole terhadap zat aktif tertentu (Zhong *et al.*, 2001).

Sediaan *patch* transdermal memiliki syarat yaitu berat molekul obat ≤ 500 Dalton, nilai koefisien partisi ($\log P$) antara 1 - 4, tidak menyebabkan iritasi kulit, memiliki indeks terapi sempit, bioavailabilitas obat peroral rendah, waktu paruh obat ($t_{1/2}$) kurang dari 10 jam, dan dapat larut dalam pelarut air ataupun pelarut lipofilik (Kumar *et al.*, 2013). Meloksikam memiliki bobot molekul 351,40 Dalton (Depkes RI 2020). Meloksikam memiliki koefisien partisi atau $\log P$ 3,43 (Brittain, 2020; National

Center for Biotechnology Information, 2020). Meloksikam merupakan obat golongan NSAID (Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs) yang termasuk golongan BCS (Biopharmaceutical Classification System) kelas 2, yaitu obat yang memiliki kelarutan rendah dan mempunyai permeabilitas yang tinggi (Amidon *et al.*, 1995). Meloksikam digunakan dalam pengobatan penyakit sendi. Pada sediaan oral obat ini menyebabkan gangguan gastrointestinal (Aronson 2009). Untuk mencegah terjadinya efek tersebut maka meloksikam dibuat sediaan *patch* transdermal.

Efektifitas *patch* transdermal ditentukan oleh pelepasan obat dari bentuk sediaan. Pelepasan ini dipengaruhi oleh kelarutan suatu obat. Meloksikam memiliki kelarutan yang tidak larut dalam air, sedikit larut dalam aseton, sangat sedikit larut dalam alkohol dan metil alkohol, dan larut dalam dimetilformamida (Sweetman 2009). Untuk meningkatkan kelarutan meloksikam agar dapat memperbaiki profil pelepasannya maka dibuat teknik dispersi padat. Dispersi padat menggunakan PEG 6000 dengan perbandingan 1:8. Metode yang digunakan yaitu metode pelepasan karena metode ini tidak membutuhkan pelarut, harga lebih murah dan mudah (Shenoy and Pandey, 2008).

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan penelitian untuk membuat formula sediaan *patch* transdermal menggunakan peningkat penetrasi asam oleat. Penggunaan asam oleat sebagai peningkat penetrasi, dapat meningkatkan jumlah zat aktif obat yang menembus ke dalam kulit. Parameter yang diamati adalah sifat fisik dan uji difusi. Uji fisik meliputi organoleptis, pH, ketebalan, *moisture content*, keseragaman bobot, dan ketahanan lipat.

B. Permasalahan Penelitian

Meloksikam memiliki efek samping yang berkaitan dengan saluran pencernaan, sehingga dipilih pemberian meloksikam melalui transdermal. Namun, pemberian melalui transdermal terbatas karena penghalang dari stratum korneum, sehingga dibutuhkan zat tambahan yaitu peningkat penetrasi salah satunya adalah asam oleat. Berdasarkan uraian tersebut berapakah konsentrasi asam oleat yang menghasilkan

sediaan *patch* transdermal dengan sifat fisik yang baik sesuai persyaratan dan nilai difusi yang paling tinggi?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi penggunaan asam oleat terhadap sifat fisik dan difusi *patch* transdermal dispersi padat meloksikam.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai penggunaan asam oleat sebagai peningkat penetrasi terhadap sifat fisik dan difusi *patch* transdermal.



DAFTAR PUSTAKA

- Ahad, A., Raish M., and Al-Mohizea A. M. 2014. *Enhanced Anti-Inflammatory Activity of Carbopol Loaded Meloxicam Nanoethosomes Gel*. Int J Biol Macromol, Vol. 67:99–104.
- Amidon, G. L., Lennernas, H., Shah, V. P., and Crison, J. R. 1995. *A Theoretical Basis for A Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability*, Pharm. Res., Vol. 12:413-420.
- Aronson, J.K. (2009). *British Journal Of Clinical Pharmacology. Medication Errors: Definitions and Classification*. Oxford: Department of Primary Health Care.
- Arunachalam, A., Karthikeyan, M., Kumar, D. V., Prathap. M., Sethuraman, S., Ashutoshkumar, S., and Manidipa, S. 2010. *Transdermal Drug Delivery System: A Review*. Current Pharma Research. Vol. 1 (1): 70-81.
- Barhate, Shashikant D., Gaurav A, Shankpal, Ankit S. Sharma, and Prashant D. Nerkar. (2009). *Formulation of Fast Dissolving Tablets of Meloxicam*. Journal of Pharmacy Research, 2(4), 646-650.
- Barry, B.W. 1983. *Dermatological Formulation Percutaneous Absorption*. New York: Marcel Dekker Inc, P. 300 – 304.
- Barry, B. W. 1987. *Mode of Action of Penetration Enhancers in Human Skin*. Journal of Controlled Release. Vol.6: 85-97.
- Barry, B. W., Bennett, S. L. 1987. *Effect of penetration enhancers on the permeation of mannitol, hydrocortisone and progesterone through human skin*. J. Pharm. Pharmacol. 39: 535-546.
- Brittain, Harry G. (2020). *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* Vol. 45. Cambridge: Academic Press.
- Dehghan, M. H. G., and Jafar, M. 2006. *Improving Dissolution of Meloxicam Using Solid Dispersions*. Iranian J. Pharm. Vol.4:231-238.
- Dapartemen Kesehatan RI. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi III*, Jakarta.
- Dapartemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dapartemen Kesehatan RI, 2020, *Farmakope Indonesia Edisi VI*, Jakarta. Dapartemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dash, S., P. N. Murthy, L. Nath, and P. Chowdhury. 2010. *Kinetic Modelling On Drug Release From Controlled Drug Delivery Systems*. Acta Poloniae Pharmaceutica. 67(3): 219.
- Dhiman, S., Singh, T. G., and Rehni, A. K. 2011. *Transdermal Patches: A Recent Approach To New Drug Delivery System*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Vol.3: 26-34

- Gaikwad, A. K. 2013. *Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspects and Evaluation*. Compr. J. Pharm. Sci. Vol. 1 (1): 1-10.
- Hafeez, A., U. Jain, J. Singh, A. Maurya, and L. Rana. 2013. *Recent Advances in Transdermal Drug Delivery System (TDDS): An Overview*. Journal of Scientific and Innovative Research. 2(3): 733-744
- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories. Second Edition*. New York : Informa USA, Inc.
- Jhawar, Saini, Kamboj, and Maggon. 2013. *Transdermal Drug Delivery System : Approaches and Advancements in Drug Absorption Through Skin*. Int. J.Pharm. Sci. Rev. Res. Vol. 20:47-56.
- 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.
- Kesarwani, Yadav, Singh, Gautam, Singh, Sharma, and Yadav. 2013. *Theoretical Aspects of Transdermal Drug Delivery System*. Bull. Pharm. Res. Vol. 3 (2): 78-89.
- Kumar, D. Praveen, and Arora Vandana. 2012. *Solid Dispersions*. Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation, Vol.1(3):27-34.
- Kumar R, Philip A. 2007 *Modified Transdermal Technologies: Breaking The Barriers of Drug Permeation Via The Skin*. Trop J Pharm Res. Vol.6(1):633-644.
- Kumar, S. V., P. Tarun, and T. A. Kumar. 2013. *Transdermal Drug Delivery System for Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs: A review*. Indo American Journal of Pharmaceutical Research. Vol.5:80-86.
- Mali, A. D., R. Bathe, and M. Patil. 2015. *An Update Review on Transdermal Drug Delivery Systems*. International Journal of Advances in Scientific Research. Vol.1(06):244-254.
- Mitsui T, 1997, *New Cosmetic Science, Dalam Elsevier Science B.V.*, Amsterdam.
- Ningsih, Sri Hastuti. 2015 “*Pengaruh Plasticizer Gliserol Terhadap Karakteristik Edible Film Campuran Whey Dan Agar*” Skripsi.
- Nurhadijah Gina, Fitrianti Darusman, Sani Ega Priani. 2015. *Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Glimepirid dengan Teknik Dispersi Padat Menggunakan Polimer Pvp K-30*. prosiding penelitian SPeSIA Unisba , 1-8.
- 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.
- Patel, P. K., and Mishra, R. S. 2009. *Development and Evaluation Of Ethyl Cellulose-*

- Based Transdermal Films Of Frosemide For Impro.* Vol. 10(2):437-42.
- Perdanakusuma, D.S. 2007. *Anatomi Fisiologi Kulit Dan Penyembuhan Luka*. Surabaya: Airlangga University School Of Medicine – Dr. Soetomo General Hospital. Hlm.1-8.
- Price, Wilson. 2006. *Patofisiologi Vol 2 ; Konsep Kllinis Proses-proses Penyakit. Penerbit Buku Kedokteran*. EGC. Jakarta.
- Primadiati, R., 2001, *Kecantikan, Kosmetika & Estetika*, Jakarta : PT. Gramedia Pustaka Utama.report). Pure Appl. Chem.Vol.73(4):685-744.
- Rahim, Farida, Chris Deviarney, 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.
- Rogers, J.B. ; Dieffenbacher, and A.; Holm, J.V. 2001. *Levicon of lipid nutrition (IUPAC Technical Report)*.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., and Quinn, M. E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th Edition*. UK: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association
- Rowe, R.C. *et all.*, 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*, 6th Ed, The Pharmaceutical Press, London
- Sarvanan, M., Nataraj K. S., and Ganesh K. S. 2007. *Hydroxypropyl Methylcellulose Based Cephalexin Extended Release Ts: Influence Of Formulation, Hardness And Storage On In Vitro Release Kinetics*. Chem Pharm Bull.51(8): 978-983.
- Singh, S., R. S. Baghnel, and L. Yadav. 2011. *A Review on Solid Dispersion. International Journal Pharmaceutic Life Sciences*. Vol.2(9).
- Sloane E. 2003.*Anatomi dan Fisiologi untuk Pemula*. Jakarta: GC.Sweetman, Sean C. (2009). *Martindale the Complete Drug Reference Thirty- sixth Edition*. London: Pharmaceutical Press.
- Tranggono, Reiswari, dan Fatma Latifah. (2007). *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik*. Jakarta : PT. Gramedia Pustaka Utama; Hal. 100.
- Varma, V., C. Sowanya, and S. G. Tabasum. (2012). *Formulation and Evaluation of Piroxicam Solid Dispersion with Suitable Carrier*. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical. Vol.3(3):929-940.
- Vasconcelos, T. and Costa, P. (2007) *Development of a Rapid Dissolving Ibuprofen Solid Dispersion*. In PSWC – Pharmaceutical Sciences Wolrd Conference.
- Venkatram, S., N. Davar, A. Chester, and L. Kleiner. (2002). *An Overview of Controlled Release System*. Dalam: Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology. New York: Marcell Dekker, Inc. Vol.12

Yadav, Bhai, Mamatha, dan Prasanth. (2012). *Transdermal Drug Delivery: A Technical Writeup*. J. Pharm. Sci. Innov. Vol. 1 (1): 5-12.

Zhong, J.P, Zhou R. R., Chen G.S., Wang Y., and Wang J.G. (1991). *Influence of Vehicles on Human Skin Permeation of Norgesterel and Levonorgestrel*. Yao Xue Xue Bao.Vol.26: 933-937.

