

## FORMULASI, KARAKTERISASI FISIK DAN UJI PELEPASAN PATCH TIPE MEMBRAN YANG MENGANDUNG SEDIAAN KRIM NATRIUM DIKLOFENAK SEBAGAI *RESERVOIR*

Luluk Latifah<sup>1\*</sup>, Fauzi Rahman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi Klinik dan Komunitas, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Hafshawaty Zainul Hasan, Gerojokan, Karangbong, Kecamatan Pajajaran, Kabupaten Probolinggo, Indonesia, 67281

<sup>2</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy, Jl. KHR. Syamsul Arifin No.1-2, Sukorejo, Sumberejo, Kecamatan Banyuputih, Kabupaten Situbondo, Indonesia, 68374

Korespondensi: luluklatifah715@gmail.com

### ABSTRAK

Natrium diklofenak, obat golongan NSAID yang umum digunakan untuk arthritis, memiliki efek samping gastrointestinal dan metabolisme lintas pertama di hati ketika dikonsumsi secara oral. Penggunaan topikal dapat mengurangi efek samping ini. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengembangkan formulasi *patch* tipe membran yang mengandung sediaan krim natrium diklofenak sebagai *reservoir* untuk penggunaan transdermal. Metode pembuatan *patch* pada penelitian ini adalah *solvent casting*. Setelah *patch* terbentuk, dilakukan karakterisasi meliputi uji kerataan, ketebalan, keseragaman bobot, *moisture content*, homogenitas, dan kandungan bahan aktif. Untuk mengetahui fluks pelepasan natrium diklofenak dari *patch*, uji pelepasan dilakukan dengan *apparatus 5-paddle over disk*. *Patch* yang dihasilkan memiliki karakteristik fisik yang baik dengan ketebalan  $0,86 \pm 0,01$  mm, keseragaman bobot  $690,03 \pm 5,05$  mg, *moisture content*  $1,36 \pm 0,06$  %, dan kandungan bahan aktif  $87,15 \pm 1,62$  %. Uji pelepasan menunjukkan fluks pelepasan  $9,631 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$  yang menunjukkan bahwa obat dapat didistribusikan dengan efektif melalui rute transdermal. Dengan demikian, kemungkinan *patch* tipe membran dengan *reservoir* sediaan krim natrium diklofenak menjadi kandidat yang layak untuk penggunaan klinis dalam terapi inflamasi dan arthritis.

**Kata kunci:** Karakterisasi fisik, Krim, Natrium diklofenak, *Patch* tipe membran, Uji pelepasan

### ABSTRACT

An oral NSAID medication for arthritis, diclofenac sodium, initially undergoes cross-metabolism in the liver and causes gastrointestinal adverse effects. Topical use can lessen these adverse effects. The primary objective of this study was to create a diclofenac sodium cream formulation in the form of a membrane-type transdermal patch. After employing solvent casting to make the patch, tests are performed on the flatness, thickness, weight uniformity, moisture content, homogeneity, and active component content. The release test was carried out using the apparatus 5-paddle over disk to ascertain the flow of diclofenac sodium release from the patch. At  $0.86 \pm 0.01$  mm in thickness,  $690.03 \pm 5.05$  mg in weight uniformity,  $1.36 \pm 0.06$  % of moisture content, and  $87.15 \pm 1.62$  % of active component the final patch exhibits good physical characteristics. The transdermal method may effectively distribute the medication, as evidenced by the release test's resultant

release flow of  $9.631 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$ . As a result, a membrane-type patch with a reservoir of diclofenac sodium cream would be a good option for clinical application in the treatment of arthritis and inflammation.

**Keywords: Cream, Diclofenac sodium, Membrane-type patch, Physical characterization, Release test**

## PENDAHULUAN

Inflamasi adalah reaksi jaringan tubuh terhadap cedera yang melibatkan serangkaian aktivasi enzim yang kompleks, pelepasan mediator, ekstrasvasasi cairan, migrasi sel, kerusakan, dan perbaikan jaringan. Radang sendi kronis yang paling umum adalah arthritis. Arthritis meningkat setiap tahun dari 1990 hingga 2019, prevalensi arthritis meningkat sebesar 113% [1]. Salah satu obat golongan Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAID) yang paling umum digunakan untuk mengobati arthritis, baik osteoarthritis maupun rheumatoid arthritis, adalah natrium diklofenak [2]. Namun, efek samping gastrointestinal dapat terjadi akibat penggunaan natrium diklofenak secara oral dan mengalami *first pass metabolism* di hati yang menyebabkan bioavailabilitasnya menjadi rendah sekitar 40-50 % [3,4]. Penggunaan natrium diklofenak secara topikal merupakan solusi untuk permasalahan ini. Dengan berat molekul 296,1 dan titik leleh sebesar  $157^\circ\text{C}$ , natrium diklofenak sangat cocok untuk diberikan secara topikal melalui kulit [2]. Krim adalah sediaan setengah padat yang mengandung satu atau lebih zat obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai, yang merupakan salah satu bentuk sediaan topikal yang paling umum digunakan untuk penghantaran natrium diklofenak [5]. Sediaan krim dapat mengurangi risiko efek samping gastrointestinal dan *bypass metabolism* di hati, sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat. Selain itu, sediaan krim dapat meningkatkan kinerja terapi secara langsung pada jaringan lokal, sehingga dapat mengurangi jumlah dosis yang diperlukan [6].

Natrium diklofenak memiliki waktu paruh pendek sekitar 1-2 jam yang menyebabkan pemberiannya berulang kali dalam interval waktu yang pendek [3]. Dengan demikian, natrium diklofenak dapat dimasukkan dalam sistem penghantaran transdermal yaitu *patch*. *Patch* tipe membran dipilih dalam penelitian ini. *Patch* tipe membran ideal untuk penggunaan yang membutuhkan pelepasan obat

dengan *sustained release*, sehingga dapat digunakan untuk waktu yang lebih lama, yang dapat mengurangi frekuensi pemberian obat [7]. Selain itu, nilai log P dari natrium diklofenak sebesar 1,13 yang menunjukkan kemampuan larut yang baik dalam lemak yang mendukung penetrasi melalui kulit, sehingga menjadikannya kandidat yang ideal untuk *patch* transdermal [8]. Salah satu komponen dari *patch* tipe membran adalah *reservoir* yang dapat meliputi suspensi, gel, krim, dan sistem NLC [9,10]. Pada penelitian ini, sediaan krim natrium diklofenak digunakan sebagai *reservoir* dari *patch* tipe membran.

*Novelty* dari penelitian ini terletak pada formulasi inovatif yang mengembangkan formulasi sediaan krim dalam *patch* tipe membran. Dengan menggunakan sediaan krim natrium diklofenak sebagai *reservoir* dalam *patch* tipe membran, penelitian ini menawarkan solusi baru untuk penghantaran obat yang lebih efektif dan berkelanjutan, serta mengurangi efek samping terkait dengan penggunaan natrium diklofenak secara oral. Penelitian ini melakukan formulasi, karakterisasi fisik dan uji pelepasan *patch* tipe membran yang mengandung sediaan krim natrium diklofenak sebagai *reservoir*, yang belum banyak dilakukan sebelumnya.

## METODE PENELITIAN

### Bahan

Natrium diklofenak yang berasal dari PT Dexa Medica, Indonesia, asam stearat dari Avantor Performance Materials Taiwan Co.,Ltd, Hsinchu, asam oleat (Marks & Nos Inc), Tween 80 (PT KAO, Indonesia), HPMC 606 (Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd, Japan), propilenglikol dan mentol (PT Brataco, Indonesia), etanol p.a (Merck, Jerman), dan aquadest.

### Alat

Alat gelas kimia, timbangan analitik (Ohaus), desikator, *magnetic stirrer*, *hot plate* (Cimarec), *spectrophotometer* UV (Hitachi),

USP *dissolution test apparatus 5-paddle over disk, thickness gauge digital, dan centrifuge* (Hettich Rotofix 32).

### Pembuatan Sediaan Krim Natrium Diklofenak

Tabel 1. Formula Sediaan Krim Natrium Diklofenak

Bahan	Komposisi	Fungsi
Natrium diklofenak	1,16 g	Bahan aktif
Asam stearat	6 g	Fase minyak
Asam oleat	4 g	Fase minyak
Tween 80	5 %	Surfaktan
Dapar fosfat pH 6 ± 0,05	ad 100	Fase air

Pembuatan sediaan krim natrium diklofenak dimulai dengan pemisahan bahan yaitu fase minyak dan fase air. Fase minyak terdiri dari asam stearat dan asam oleat dengan perbandingan 6 g : 4 g dan dipanaskan pada suhu 75 °C. Selanjutnya, 1,16 g natrium diklofenak ditambahkan ke dalam campuran tersebut. Di sisi lain, fase air berupa 5 % Tween 80 dalam dapar fosfat pH 6 ± 0,05 sampai 100 g dan dipanaskan pada suhu yang sama yaitu 75 °C. Fase air ditambahkan secara bertahap ke dalam fase minyak dan dicampur dengan *magnetic stirrer* pada 1000 rpm selama 15 menit sampai homogen sampai terbentuk masa krim yang kemudian dimasukkan ke dalam wadah tertutup.

### Pembuatan *Patch Reservoir* Krim Natrium Diklofenak

*Patch* dibuat dengan cetakan berbentuk lingkaran dengan diameter dalam 3,8 cm dengan luas permukaan 11,335 cm<sup>2</sup>. Sediaan krim natrium diklofenak sebanyak 22,67 mg sebagai *reservoir* dimasukkan ke dalam cetakan *patch* yang telah dilapisi *backing layer* pada bagian bawah dan keringkan selama 48 jam, kemudian lapisi dengan larutan *rate controlling membrane* dengan campuran 1 mL HPMC 606, 53,3 mg propilenglikol dan 1 % mentol yang telah dicampur sampai homogen dengan *magnetic stirrer* pada 500 rpm selama 5 menit. Selanjutnya *patch* dikeringkan kembali selama 24 jam. Setelah *patch* kering dikeluarkan dari cetakan dan disimpan dalam desikator untuk karakterisasi.

### Karakterisasi Fisik *Patch*

#### Uji Kerataan

*Patch* dipotong menjadi 1x1 cm<sup>2</sup>, kemudian diukur untuk menentukan ada tidaknya pengkerutan pada *patch*. Untuk mengukur % pengkerutan dapat dihitung dengan persamaan berikut [11]:

$$\% \text{ pengkerutan} = \frac{(\text{panjang awal} - \text{panjang akhir})}{\text{panjang awal}} \times 100\%$$

#### Uji Ketebalan

*Patch* dibagi menjadi tiga bagian dan diukur ketebalannya menggunakan *thickness gauge digital*, kemudian hitung ketebalan rata-rata dan standar deviasinya [12].

#### Uji Keseragaman Bobot

Timbang tiga *patch* secara acak menggunakan timbangan analitik yang kemudian hitung berat rata-rata dan standar deviasinya [12].

#### Uji *Moisture Content*

*Patch* ditimbang dan dimasukkan dalam desikator yang berisi silica gel selama 24 jam pada suhu kamar yang kemudian *patch* ditimbang kembali sampai bobotnya konstan. Selanjutnya % kelembaban dapat dihitung dengan persamaan berikut [12]:

$$\% \text{ kelembaban} = \frac{(\text{berat awal} - \text{berat akhir})}{\text{berat akhir}} \times 100\%$$

### Uji Homogenitas dan Kandungan Bahan Aktif

Pengujian homogenitas (keseragaman kandungan bahan aktif dalam *patch*) dan kandungan bahan aktif tiap *patch* adalah hampir mirip. Pada uji homogenitas dilakukan dengan memotong *patch* menjadi empat bagian sedangkan pada uji kandungan bahan aktif dilakukan dengan menggunakan 1 *patch* utuh. Selanjutnya dilarutkan dalam 100 mL dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05 – etanol 70 % dengan perbandingan 85 : 15 dan distirrer pada 1000 rpm selama 2 jam. Kemudian disentrifugasi pada 4000 rpm selama 10 menit, supernatan yang dihasilkan diambil 0,2 mL dan dilarutkan dalam 10 mL dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05 – etanol 70 % dan dianalisis menggunakan Spektrofotometer UV dengan panjang gelombang maksimum 276,6 nm [13].

### Uji Pelepasan

Alat disolusi yang digunakan adalah *apparatus 5-paddle over disk* yang dilengkapi dengan sel difusi. Sel difusi yang mengandung *patch* ditutup dengan membran selofan dan ditempatkan dalam tabung uji disolusi yang berisi 500 mL dapar fosfat salin pH  $7,4 \pm 0,05$  – etanol 70 % dengan perbandingan 85 : 15. Cuplikan sampel diambil 5 mL menggunakan spuit injeksi pada interval waktu 0, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 dan 480 menit. Setiap cuplikan yang diambil diganti dengan medium dengan volume yang sama, temperatur  $37 \pm 0,5$  °C dan *paddle* diputar pada 50 rpm. Absorbansi dari cuplikan diamati menggunakan Spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum 276,6 nm, dan kadar dihitung dengan persamaan regresi kurva standar natrium diklofenak [13].

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan formulasi sediaan krim natrium diklofenak dalam *patch* tipe membran. Natrium diklofenak dengan konsentrasi 2 % dan menggunakan komposisi bahan lainnya mengacu pada penelitian Latifah *et al.*, (2024), walaupun pada penelitian tersebut untuk pembuatan sediaan NLC (*Nanostructured Lipid Carrier*), sedangkan penelitian ini untuk pembuatan sediaan krim. Baik NLC maupun krim mengandung bahan lipid yang berfungsi sebagai pembawa zat aktif. Pada penelitian ini, bahan lipid yang digunakan adalah asam stearat dan asam oleat. Asam stearat digunakan sebagai basis krim untuk mengontrol konsistensi dan efek berkilau dari suatu sediaan krim, dan asam oleat digunakan karena memiliki sifat emolien yang baik sehingga dapat melembutkan dan menghaluskan kulit [14,15]. Dengan demikian, kombinasi keduanya membuat krim lebih lembut dan mudah menyerap serta meningkatkan kekokohan dan kekentalannya. Tween 80 dipilih karena sifatnya yang tidak toksik, sehingga aman untuk kulit sensitif dan tidak mengiritasi kulit serta dapat menyeimbangkan fungsi molekul hidrofil dan lipofil yang menghasilkan krim yang stabil [16]. Dapar yang digunakan yaitu dapar fosfat pH  $6 \pm 0,05$ , karena natrium diklofenak stabil dan larut dengan baik pada pH tersebut dan dapat masuk ke dalam rentang pH kulit.

Berdasarkan hasil pengujian kerataan *patch* pada Tabel 2 sebesar 0 %. Hasil 0% penyempitan setara dengan 100% kerataan, sehingga menunjukkan *patch* memiliki permukaan yang rata tanpa deformasi atau pengkerutan yang signifikan sebelum dan sesudah pemotongan. Semakin rata *patch* yang dihasilkan maka semakin nyaman *patch* untuk digunakan dan dapat bekerja dengan baik di kulit [17]. Pengujian ketebalan *patch* menggambarkan tingkat konsistensi larutan *patch* yang sudah dituangkan ke dalam cetakan [18]. Ketebalan *patch* merupakan faktor penting yang mempengaruhi pelepasan bahan aktif dari sediaan untuk berpenetrasi ke dalam kulit. Semakin tebal *patch* yang dihasilkan maka pelepasan bahan aktif semakin lama sehingga efek yang ditimbulkan juga semakin rendah, yang disebabkan permeabilitas obat menembus *patch* dan koefisien permeabilitas obat menembus *patch* yang lebih rendah [12]. Ketebalan *patch* memenuhi persyaratan yaitu < 1 mm, karena hasil pengujian ketebalan *patch* adalah  $0,86 \pm 0,01$  mm yang dapat dilihat pada Tabel 2 [19].

Pengujian keseragaman bobot *patch* adalah indikator untuk mengevaluasi konsistensi bobot pada setiap *patch* yang dihasilkan, sehingga dapat menilai konsistensi tahapan pembuatan *patch* yang seragam [18]. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 2 menunjukkan rata-rata bobot *patch* sebesar  $690,03 \pm 5,05$  mg, sedangkan nilai % KV sebesar 0,73 % memenuhi persyaratan keseragaman bobot [20]. Untuk pengujian *moisture content* dalam *patch* penting untuk menilai jumlah air yang terkandung dalam sediaan *patch*, yang bisa mempengaruhi kestabilan sediaan tersebut [18]. Hasil *moisture content* pada Tabel 2 adalah  $1,36 \pm 0,06$  % dan memenuhi persyaratan karena *moisture content* umumnya 2-10 % [21]. Pengujian *moisture content* berfungsi untuk memperkirakan kelembaban pada *patch* yang diformulasikan setelah pengeringan sempurna. *Moisture content* yang rendah direkomendasikan untuk memaksimalkan stabilitas, mengurangi kerapuhan, memberikan kekompakan yang baik, dan mengurangi sensitivitas terhadap aktivitas bakteri [22].

Untuk memastikan dosis yang tepat dan konsisten, penting untuk melakukan pengujian homogenitas kandungan bahan aktif dalam *patch*. Hasil pengujian homogenitas pada Tabel

2 menunjukkan % KV sebesar 9,87 %. Hasil tersebut tidak memenuhi persyaratan homogenitas kandungan bahan aktif < 2 %, sehingga dapat dikatakan bahwa natrium diklofenak tidak tersebar merata pada sediaan *patch* [23]. Hal tersebut dapat disebabkan sejumlah kemungkinan yaitu ketidakseragaman larutan *patch reservoir* krim yang dituang dalam cetakan sehingga menyebabkan kandungan obat dalam tiap bagian *patch* menjadi berbeda, viskositas krim yang tinggi sehingga menyulitkan krim untuk tersebar merata pada cetakan, selain itu pencampuran yang kurang homogen dalam pembuatan *patch* sehingga menyebabkan bahan aktif tidak merata diseluruh permukaan *patch* [24]. Ketidakrataan kandungan bahan aktif pada tiap bagian *patch* dapat mempengaruhi efek terapi yang dihasilkan. Pengujian kandungan bahan aktif dilakukan untuk memastikan bahwa setiap *patch* mengandung jumlah natrium diklofenak yang sesuai. Berdasarkan hasil kandungan bahan aktif dalam *patch* yang dapat dilihat pada Tabel 2 sebesar  $87,15 \pm 1,62$  % yang berada pada rentang yang dipersyaratkan yaitu 85-115 % [25].

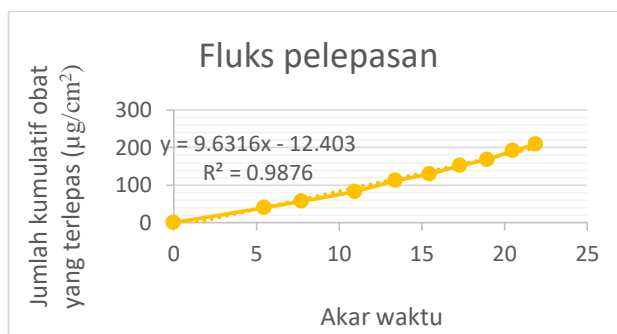
Kinetika pelepasan obat ditentukan berdasarkan nilai koefisien korelasi ( $R^2$ ) tertinggi atau terdekat dengan satu dari kelima model kinetika pelepasan. Model Higuchi dipilih sebagai model kinetika yang sesuai untuk *patch reservoir* krim natrium diklofenak, karena nilai koefisien korelasinya yang paling mendekati satu dapat dilihat pada Tabel 3. Tingginya nilai koefisien korelasi pada model Higuchi mengasumsikan bahwa mekanisme pelepasan didominasi oleh difusi. Model sering diterapkan pada penghantaran obat transdermal seperti *patch* [12]. Berdasarkan Gambar 1 menunjukkan nilai fluks pelepasan natrium diklofenak dari *patch* sebesar  $9,631 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$ . Fluks pelepasan ini menunjukkan seberapa cepat natrium diklofenak dilepaskan dari *patch*. Semakin tinggi nilai fluks pelepasan maka obat yang terlepas dari basis semakin banyak [26]. Pentingnya mengetahui nilai fluks pelepasan adalah untuk memastikan bahwa obat mencapai konsentrasi terapeutik yang diperlukan dalam darah selama jangka waktu penggunaan *patch*.

Tabel 2. Hasil Karakterisasi Fisik *Patch Reservoir* Krim Natrium Diklofenak

Replikasi	Kerataan (%)	Ketebalan (mm)	Keseragaman bobot (mg)	Moisture content (%)	Homogenitas (%)	Kandungan bahan aktif (%)
1	0	0,86	693,8	1,31	73,81	88,87
2	0	0,87	692	1,33	85,39	88,87
3	0	0,86	684,3	1,43	68,67	86,94
					71,24	
Rata-rata $\pm$ SD	$0 \pm 0$	$0,86 \pm 0,01$	$690,03 \pm 5,05$	$1,36 \pm 0,06$	$74,78 \pm 7,38$	$87,15 \pm 1,62$
% KV	0	0,67	0,73	4,74	9,87	1,86

Tabel 3. Persamaan Regresi dan Nilai  $R^2$  Model Kinetika Pelepasan *Patch Reservoir* Krim Natrium Diklofenak

Orde nol	Orde pertama	Higuchi	Korsmeyer-Peppas	Hixson-Crowell
$y = 0,0201x + 1,3202$	$y = 0,0018x + 0,2789$	$y = 0,4816x - 0,6202$	$y = 0,3927x - 0,1225$	$y = -0,0003x + 4,5513$
$R^2 = 0,9722$	$R^2 = 0,8465$	$R^2 = 0,9876$	$R^2 = 0,9235$	$R^2 = 0,9754$

Gambar 1. Kurva Fluks Pelepasan Natrium Diklofenak dari *Patch*

## SIMPULAN

Penelitian ini berhasil mengembangkan *patch* tipe membran yang mengandung sediaan krim natrium diklofenak sebagai *reservoir*. Hasil karakterisasi fisik menunjukkan bahwa *patch* yang dihasilkan memiliki kualitas yang baik berdasarkan hasil karakterisasi kerataan, ketebalan, keseragaman bobot, *moisture content*, homogenitas, dan kandungan bahan aktif. Uji pelepasan menunjukkan bahwa *patch* ini mampu melepaskan natrium diklofenak dengan fluks pelepasan sebesar  $9,631 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$ , yang menjadikannya kandidat potensial untuk aplikasi klinis dalam terapi inflamasi maupun arthritis. Saran dari penelitian ini, untuk penelitian lebih lanjut dapat dilakukan dengan variasi perbandingan terkait bahan aktif maupun tambahan, sehingga hasil yang didapatkan lebih akurat.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] Long, H., Liu, Q., Yin, H., Wang, K., Diao, N., Zhang, Y., ... & Guo, A. (2022). Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: findings from the global burden of disease study 2019. *Arthritis & Rheumatology*, 74(7), 1172-1183.
- [2] Khan, M. R. U., Raza, S. M., & Hussain, M. (2014). Formulation and in-vitro evaluation of cream containing diclofenac sodium and curcuma longa for the management of rheumatoid arthritis. *Int J Pharma Sci*, 4(4), 654-60.
- [3] Nguyen, C.N., Nguyen, T.T.T., Nguyen, H.T., Tran, T.H. (2017). Nanostructured lipid carriers to enhance transdermal delivery and efficacy of diclofenac. *Drug Deliv. Transl. Res*, 7(5), 664-673.
- [4] Hendradi, E., Hidayati, F. N., & Erawati, T. (2021). Characteristic of Nanostructured Lipid Carrier (NLC) diclofenac diethylammonium as function of ratio of glyceryl monostearate and caprylic acid. *Research Journal of Pharmacy and Technology (RJPT)*, 14(3), 1699-1704.
- [5] Haerani, A. (2017). Krim Pemutih dan Penyimpanannya. *Majalah Farmasetika*, 2(2), 1.
- [6] Atmoko, A. D., & Parmadi, A. (2014). Formulasi bentuk sediaan krim ekstrak daun sirih (Piper Betle Linn) hasil isolasi metode maserasi etanol 90%. *Indonesian Journal on Medical Science*, 1(2).
- [7] Patel, H., Bhimani B., and Patel G. (2012). Transdermal Drug Delivery System As Prominent Dosage Forms for the Highly Lipophilic Drugs. *International Journal of Pharmaceutical Bio-Science*, 1(3), 42-65.
- [8] Annisa, R., Hendradi, E., & Melani, D. (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.
- [9] Yadav, V., Sipai, A., Mamatha, Y., & Prasantha, V. (2012). Transdermal drug delivery: A technical writeup. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, 1(1), 5-12.

- [10] Hendradi, E., & Patimah, R. (2018). The Performance of Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Incorporated Transdermal Patch Coenzyme Q10: Effect of Lipid Ratio as Drug Reservoir and HPMC 606 as Rate Controlling Membrane. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*, 6(5), 2796-2800.
- [11] Alam, M. I., Alam, N., Singh, V., Alam, M. S., Ali, M. S., Anwer, T., & Safhi, M. M. (2013). Type, preparation and evaluation of transdermal patch: a review. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 2(4), 2199-2233.
- [12] Latifah, L., Hendradi, E., & Isadiartuti, D. (2024). Effect ratio of stearic acid and oleic acid on characteristics of diclofenac sodium nanostructured lipid carrier. *Pharmacy Education*, 24(3), 336-342.
- [13] Latifah, L., Isadiartuti, D., Yuwono, M., Rahman, F., & Hendradi, E. (2023). Physical Properties, Release and Penetration Tests of Membrane-Type Diclofenac Sodium Patch Using Nanostructured Lipid Carrier as Reservoir. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 7(12).
- [14] Putra, M. D. H., Putri, R. M. S., Oktavia, Y., & Ilhamdy, A. F. (2020). Karakteristik asam amino dan asam lemak bekasam kerang bulu (Anadara antiquate) di desa benan kabupaten lingga. *Marinade*, 3(02), 159-167.
- [15] Desnita, R., Anastasia, D. S., & Putri, M. D. (2022). Formulasi Dan Uji Sifat Fisik Sediaan Lip Balm Minyak Zaitun (*Olea Europaea L.*) Dengan Basis Lemak Tengkwang Formulations And Physical Stability Test Of Olive Oil (*Olea Europaea L.*) Lip Balm With Illipe Butter. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 8(1), 116-122.
- [16] Safitrid, N. I., Ermawati, N., & Oktavianid, N. (2022). Formulasi Sediaan Krim Pelembab Ekstrak Air Buah *Citrulluslanatus* Dengan Emulgator Tween 80 Dan Span 80. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 1(1), 1-13.
- [17] Singh, A., Bali, A. (2016). Formulasi dan karakterisasi patch transdermal untuk pengiriman duloxetine hidroklorida terkontrol. *J Anal Sains Teknologi*, 7, 25.
- [18] Simanullang, G., Ramadhani, U. K. S., Suprahman, N. Y., Mareta, G., Syafitri, D. R., Saeli, P. M., & Ashafila, T. (2024). Uji Stabilitas dan Aktivitas Sediaan Patch Herbal Anti-Acne Ekstrak Etanol Daun Gaharu. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 10(1), 1-14.
- [19] Shirsand, S. B., Ladhane, G. M., Prathap, S., & Prakash, P. V. (2012). Design and evaluation of matrix transdermal patches of meloxicam. *RGUHS J Pharm Sci*, 2(4), 58-65.
- [20] Usman, J. T., Aliyah, A., Nur, J. F., Nirmayanti, N., & Dian, A. (2023). Combinatorial Approach of Polymeric Patches and Solid Microneedles for Improved Transdermal Delivery of Valsartan: A Proof-of-Concept Study. *Biointerface Res. Appl. Chem*, 13, 314.
- [21] Auliya, S., Ega P, S., & Eka Darma, G. C. (2019). Formulasi Patch Transdermal Natrium Diklofenak Tipe Matriks dengan Kombinasi Polimer HPMC dan Kitosan Serta Peningkat Penetrasi Transcutol. *Prosiding Farmasi*, 5(2), 233-240.
- [22] Shabbir, M., Ali, S., Raza, M., Sharif, A., Akhtar, M. F., Manan, A., ... Manzoor, I. (2017). Effect of hydrophilic and hydrophobic polymer on in vitro dissolution and permeation of bisoprolol fumarate through transdermal patch. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 74(1), 187-197.
- [23] Patimah, R., Hendradi, E., & Isnaeni, I. (2020). Pengaruh HPMC 606 Terhadap Kadar Penetrasi Coenzyme Q10 Dalam Sistem Nanostructured Lipid Carrier

(NIC) Pada Patch Tipe Membran. *JCPS (Journal of Current Pharmaceutical Sciences)*, 4(1), 282-288.

- [24] Rahman, F., Hendradi, E., & Purwanti, T. (2024). Physicochemical Characterization, Release and Penetration Study of Nanostructured Lipid Carriers Quercetin Incorporated into Membrane-Type Patches. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 7(12), 2837-2842.
- [25] Hendradi, E., Rahayuningtyas, E., & Erawati, T. (2023). The Effect of Polymers Ratio Carboxymethyl Chitosan, Polyvinyl Pyrolidone K-30, and Ethyl Cellulose N22 on Physico-Chemical Characteristics and Drug Release from Matrix Type Diclofenac Potassium Patch. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia Vol, 10(1)*, 54-61.
- [26] Puspitasari, K. D., Nurahmanto, D., & Ameliana, L. (2016). Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Carbopol terhadap Moisture Content dan Laju Pelepasan Patch Ibuprofen In Vitro (Optimization of Hydroxypropyl Methylcellulose and Carbopol for Moisture Content and Release Rate of Ibuprofen Patch In Vitro). *Pustaka Kesehatan*, 4(2), 229-234.