

**FORMULASI *TRANSDERMAL PATCH* EKSTRAK ETANOL
DAUN SALAM (*Eugenia polyantha*) DENGAN VARIASI
KONSENTRASI PVP K-30 DAN ETIL CELLULOSA**



KARYA TULIS ILMIAH

OLEH

NANDA ARINDRA

NIM. 2182056

**PROGRAM STUDI DIII FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA**

2021

**FORMULASI *TRANSDERMAL PATCH* EKSTRAK ETANOL
DAUN SALAM (*Eugenia polyantha*) DENGAN VARIASI
KONSENTRASI PVP K-30 DAN ETIL CELLULOSA**

***TRANSDERMAL PATCH* FORMULATION OF BAY
LEAF(*Eugenia polyantha*) ETHANOL WITH VARIATION
CONCENTRATION OF PVP K-30 AND ETHYL CELLULOSA**



**KARYA TULIS ILMIAH
DIAJUKAN SEBAGAI PERSYARATAN MENYELESAIKAN
JENJANG PENDIDIKAN DIPLOMA III FARMASI**

**OLEH
NANDA ARINDRA
NIM. 2182056**

**PROGRAM STUDI DIII FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NASIONAL
SURAKARTA
2021**

KARYA TULIS ILMIAH

FORMULASI *TRANSDERMAL PATCH* EKSTRAK ETANOL
DAUN SALAM (*Eugenia polyantha*) DENGAN VARIASI
KONSENTRASI PVP K-30 DAN ETIL CELLULOSA

Disusun oleh:

NANDA ARINDRA

NIM. 2182056

Telah dipertahan dihadapan Tim Penguji
dan telah dinyatakan memenuhi syarat/sah

Pada tanggal 1 Maret 2021

Tim Penguji:

apt. Dwi Saryanti, M.Sc

(Ketua)

apt. Gunawan Setiyadi, M.Sc

(Anggota)

apt. Iwan Setiawan, M.Sc

(Anggota)

Mengetahui,
Pembimbing utama


apt. Iwan Setiawan, M.Sc

Menyetujui,
Ketua Program Studi



apt. Dwi Saryanti, M.Sc

PERNYATAAN KEASLIAN KTI

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Karya Tulis Ilmiah, dengan judul :

FORMULASI *TRANSDERMAL PATCH* EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM (*Eugenia polyantha*) DENGAN VARIASI KONSENTRASI PVP K-30 DAN ETIL CELLULOSA

Yang dibuat untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan Jenjang Pendidikan Diploma III Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional, sejauh saya ketahui bukan merupakan tiruan ataupun duplikasi dari Karya Tulis Ilmiah yang sudah dipublikasikan dan atau pernah dipakai untuk mendapatkan gelar dilingkungan Program Studi DIII Farmasi STIKES Nasional maupun di Perguruan Tinggi atau Instansi manapun, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila terdapat bukti tiruan atau duplikasi pada naskah KTI, maka penulis bersedia untuk menerima pencabutan gelar akademik yang telah diperoleh.

Surakarta,



Nanda Arindra

2182056

MOTTO

- Kegagalan terjadi karena terlalu banyak berencana tapi sedikit berpikir
- Kesuksesan tidak akan bertahan jika dicapai dengan jalan pintas
- Ilmu adalah harta yang tak akan pernah habis
- Bermimpilah semaumu dan kejarlah mimpi itu

PERSEMBAHAN

Dengan rasa syukur atas nikmat, rahmat serta hidayah-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah. Karya Tulis Ilmiah ini saya persembahkan kepada :

1. Allah SWT yang telah memberikan kesehatan kepada saya.
2. Kedua orang tua saya tercinta Bapak Agus Supriyanto dan Ibu Marina dan Adik saya Charly Arindra Saputra yang selalu memberikan doa terbaik dan selalu mendukung saya.
3. Aji Cahyo Jati yang selalu memberikan semangat, motivasi dan doa terbaik.

PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan berkat dan anugerah-Nya sehingga penulis masih diberi kekuatan, semangat dan kemampuan untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul “FORMULASITRANSDERMAL PATCH EKSTRAK ETANOL DAUN SALAM(*Eugenia polyantha*) DENGAN VARIASIKONSENTRASI PVP K-30 DAN ETIL CELLULOSA”. Karya Tulis Ilmiah ini disusun sebagai syarat untuk menyelesaikan Pendidikan Diploma III Farmasi di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional. Penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ini tidak akan selesai tanpa bantuan dari berbagai pihak, maka penulis banyak mengucapkan terimakasih kepada :

1. Hartono, M.Si., Apt, selaku Ketua Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.
2. Iwan Setiawan, S.Farm., M.Sc., Apt, selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan kepada penulis sehingga mampu menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
3. Dwi Saryanti, M.Sc., Apt selaku Kaprodi Diploma III Farmasi dan ketua penguji Karya Tulis Ilmiah ini.
4. Gunawan Setiyadi, M.Sc., Apt selaku dosen penguji Karya Tulis Ilmiah ini.
5. Ibu Pratiwi Maharani, A., Md selaku Instruktur Lab , Bapak Ratriadani, A., Md selaku laboran Lab Teknologi Farmasi dan Bapak Wibowo, A., Md selaku laboran Lab Bahan Alam yang telah membantu kelancaran penelitian Karya Tulis Ilmiah.

6. Partner KTI seperjuangan Ferista Dyah, Fatma Eka, Arum Kavita, Novita Puspita dan Rani Mardiasuti yang selalu membantu dan memberi dukungan.
7. Sahabat “SAMBAT” Fitriana Melenia dan Ferista Dyah.
8. Bapak dan Ibu dosen Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional yang telah memberikan ilmu pengetahuan kepada penulis.
9. Seluruh karyawan perpustakaan Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional yang membantu mencari dan mendapatkan buku-buku sebagai pedoman pembuatan Karya Tulis Ilmiah ini.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu yang telah membantu tersusunnya Karya Tulis Ilmiah ini.

Penulis menyadari adanya Karya Tulis Ilmiah ini jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharap kritik dan saran yang dapat membangun dari semua pihak demi kemajuan penelitian yang akan datang. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi pembaca dan perkembangan ilmu pengetahuan khususnya bidang farmasi.

Februari 2021

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
MOTTO	iv
PERSEMBAHAN.....	v
PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
<i>ABSTRACT</i>	xv
BAB I PENDAHULUAN	
A. LatarBelakang	1
B. RumusanMasalah	5
C. TujuanPenelitian	5
D. ManfaatPenelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. LandasanTeori.....	7
1. <i>Transdermal Patch</i>	7
2. Tanaman Salam.....	9

3. Diabetes.....	12
4. Flavonoid	13
5. Ekstraksi.....	14
6. Maserasi	15
7. Kulit	15
8. Uraian Bahan.....	16
a. PVP K-30	16
b. Etil Selulosa	17
c. Propilen glikol.....	18
d. PEG 400	19
e. Asam Oleat.....	20
f. Etanol	21
B. Kerangka Pikir	22
C. Hipotesis.....	23
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian.....	24
B. Tempat dan Waktu Penelitian	24
C. Instrumen Penelitian.....	24
D. Identifikasi Variabel Penelitian	25
E. Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	25
F. Alur Penelitian	27
1. Bagan.....	27
2. Cara Kerja <i>Transdermal Patch</i> Ekstrak Daun Salam	28

a. Formula <i>Transdermal Patch</i> Ekstrak Daun Salam	28
b. Pengolahan Simplisia Daun Salam	28
c. Pembuatan Ekstrak Daun Salam	29
d. Pengujian Senyawa Flavonoid Daun Salam	29
e. Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Ekstrak Daun Salam	30
f. Uji Stabilitas Sediaan <i>Patch</i> Daun Salam	30
G. Analisis Data Penelitian	34
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
1. Ekstraksi	35
2. Hasil Ekstraksi Flavonoid Ekstrak Daun Salam	36
3. Pembuatan <i>Patch</i>	37
4. Uji Stabilitas Sediaan <i>Patch</i> Daun Salam	38
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
1. Kesimpulan	53
2. Saran.....	53
Daftar Pustaka	54

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula <i>Transdermal Patch</i>	28
Tabel 2. Hasil Uji Organoleptis	39
Tabel 3. Hasil Uji Keseragaman bobot	40
Tabel 4. Hasil Uji pH	42
Tabel 5. Hasil Uji Susut Pengerinan	44
Tabel 6. Hasil Uji Ketahanan Lipat.....	46
Tabel 7. Hasil Uji Homogenitas.....	47
Tabel 8. Hasil Uji Ketebalan.....	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Daun salam (<i>Eugenia polyantha</i>).....	9
Gambar 2. Kerangka C6-C3-C6 Flavonoid	14
Gambar 3. Struktur Kulit Manusia.....	16
Gambar 4. Struktur PVP	17
Gambar 5. Struktur Etil Cellulosa.....	18
Gambar 6. StrukturMolekulPropilenGilkol	19
Gambar 7. Struktur PEG 400	20
Gambar 8. Struktur Asam Oleat.....	21
Gambar 9. Struktur Etanol	21
Gambar 10. KerangkaPikir.....	22
Gambar 11. Alur Penelitian.....	27
Gambar 12. Hasil Uji Flavonoid	37
Gambar 13. Grafik Uji Keseragaman Bobot.....	41
Gambar 14. Grafik Uji pH	43
Gambar 15. Grafik Uji Susut Pengeringan	45
Gambar 16. Grafik Uji Ketahanan Lipat.....	46
Gambar 17. Grafik Uji Ketebalan	49
Gambar 18. Grafik Uji Aseptabilitas	50

LAMPIRAN

Lampiran 1. Gambar Proses Ekstraksi	58
Lampiran 2. Gambar Uji Stabilitas	59
Lampiran 3. Perhitungan dosis efektif	61
Lampiran 4. Uji Organoleptis	62
Lampiran 5. Uji Keseragaman Bobot.....	64
Lampiran 6. Uji pH	67
Lampiran 7. Uji Susut Pengerinan	68
Lampiran 8. Uji Ketahanan Lipat.....	69
Lampiran 9. Uji Homogenitas.....	70
Lampiran 10. Uji Ketebalan	71
Lampiran 11. Uji Aseptabilitas	72
Lampiran 12. <i>One Way Anova</i>	74

INTISARI

Flavonoid yang terkandung didalam daun salam (*Eugenia polyantha*) merupakan salah satu golongan senyawa yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Kelarutan dari flavonoid itu sendiri bersifat rendah didalam air disertai waktu pengisian yang pendek dalam usus halus sehingga memberikan absorpsi yang rendah dan seringkali memberikan masalah untuk aplikasi medisnya. Oleh karena itu dibuatlah sediaan *patch* untuk meningkatkan bioavailabilitasnya karena *patch* tidak mengalami *first pass effect* di hati dan memberikan penghantaran yang konsisten pada jangka waktu yang lama. Daun salam dibuat ekstrak secara maserasi dan dibuat sediaan *patch* dengan variasi PVP K-30 dan Etil Selulosa 1:2 dan 1:3. Sediaan *patch* ekstrak daun salam dilakukan pengujian sifat fisik yang meliputi organoleptis, keseragaman, pH, susut pengeringan, ketebalan, homogenitas, ketahanan lipat, uji aseptabilitas dan di uji stabilitas selama 21 hari. Hasil pengujian sifat fisik sediaan *transdermal patch* didapatkan bahwa dengan konsentrasi PVP K-30 : Etil Selulosa 1:2 ekstrak daun salam dapat menghasilkan sifat fisik yang baik pada parameter organoleptis, homogenitas, keseragaman bobot, pH, susut pengeringan, ketebalan, ketahanan lipat, dan aseptabilitas. Adanya perbedaan konsentrasi PVP K-30 dan Etil Selulosa maka konsentrasi variasi PVP K-30 dan Etil Selulosa dengan perbandingan 1:2 menghasilkan sifat fisik yang baik, yaitu keseragaman bobot dengan rata rata ($0,25 \pm 0,0058$), ketahanan lipat (>300), ketebalan ($0,03 \pm 0$), susut pengeringan (0%), pH (5 ± 0), dan aseptabilitas diperoleh rata-rata nilai (3,8).

Kata Kunci : Transdermal Patch, Daun Salam, PVP K-30 dan Etil Selulosa.

ABSTRACT

Flavonoids contained in bay leaves (*Eugenia polyantha*) are a class of compounds that can lower blood glucose levels. The solubility of flavonoids itself is low in water accompanied by a short filling time in the small intestine so as to provide low absorption and often causes problems for medical applications. Therefore patch preparations were made to increase their bioavailability because patches do not experience a first pass effect in the liver and provide consistent delivery over a long period of time. The extract of bay leaves was made by maceration and patches were made with variations of PVP K-30 and Ethyl Cellulose 1: 2 and 1: 3. Bay leaf extract patch preparations were tested for physical properties including organoleptic, uniformity, pH, drying loss, thickness, homogeneity, folding resistance, aseptability test and stability test for 21 days. The results of the physical properties test for transdermal patch preparations showed that with a concentration of PVP K-30: Ethyl Cellulose 1: 2 bay leaf extract can produce good physical properties on the parameters of organoleptic, homogeneity, weight uniformity, pH, drying loss, thickness, folding resistance, and aseptability. The difference in the concentration of PVP K-30 and Ethyl Cellulose, the variation concentration of PVP K-30 and Ethyl Cellulose with a ratio of 1: 2 resulted in good physical properties, namely weight uniformity with an average (0.25 ± 0.0058), folding resistance (> 300), thickness (0.03 ± 0), drying shrinkage (0%), pH (5 ± 0), and aseptability were obtained mean values (3.8).

Keywords: Transdermal Patch, Bay Leaves, PVP K-30 and Ethyl Cellulose.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Coronavirus adalah virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis *coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus* (SARS-CoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV)(Riedel S., dkk,2019).

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit komorbid atau penyakit penyerta dalam Covid-19. Diabetes melitus atau yang lebih dikenal dengan penyakit gula atau kencing manis diakibatkan oleh kekurangan hormon insulin (Tjokroprawiro, 1988). Hal ini disebabkan oleh pankreas sebagai produsen insulin tidak memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup besar daripada yang dibutuhkan oleh tubuh, sehingga pembakaran dan penggunaan karbohidrat tidak sempurna (Tjokroprawiro, 1986).

Patch adalah salah satu sistem pembawa *transdermal* yang dapat menghantarkan obat secara terkendali melalui kulit dalam periode waktu tertentu (Ubaidulla U, dkk, 2007). *Transdermal patch* yang baik secara

fisik harus fleksibel, tipis, halus, homogen, memiliki susut pengeringan dan daya serap kelembaban yang rendah (Ammar *et al.*, 2009).

Tanaman salam telah banyak dikenal di Indonesia. Tanaman ini tumbuh di wilayah iklim tropis dan subtropis, termasuk di Asia Tenggara dan Cina. Di Indonesia pohon ini tumbuh di pegunungan, tetapi ada juga yang ditanam orang untuk pelengkap bumbu masak atau dimanfaatkan sebagai tempat berteduh (Mardisiswojo dan Radjaktangunsudarso, 1968; Heyne, 1987).

Daun salam (*Eugenia polyantha*) selain dimanfaatkan untuk pelengkap bumbu masak, juga dikenal memiliki khasiat untuk menyembuhkan diare, sakit mag dan mabuk akibat alkohol. Selain itu, dituliskan juga bahwa daun tersebut dapat digunakan untuk mengobati kencing manis atau diabetes melitus (Heming, 1996; Aliadi, 1996).

Dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa daun salam memiliki berbagai macam khasiat yang bermanfaat dalam pengobatan. Ekstrak etanol daun salam dapat menurunkan kadar glukosa darah (Studiawan & Santosa, 2005). Menurut Studiawan dan Santosa pada tahun 2005, mereka melakukan uji aktivitas ekstrak etanol daun salam terhadap kadar glukosa darah mencit yang diinduksi dengan aloksan. Dari perlakuan tersebut didapatkan bahwa ekstrak etanol daun salam dengan dosis 2,62mg/20 g BB mencit dan 5,24 mg/20 g BB mencit dapat menurunkan kadar glukosa

darah mencit jantan yang diinduksi dengan aloksan secara bermakna ($p > 0,05$)

Kandungan kimia pada daun salam yaitu tanin, minyak atsiri, sitral dan eugenol, zat warna dan flavonoid (Hariana, 2006). Flavonoid yang terkandung di dalam daun salam merupakan salah satu golongan senyawa yang dapat menurunkan kadar glukosa darah (Nublah, 2011).

Kelarutan dari flavonoid itu sendiri bersifat rendah didalam air disertai waktu pengisian yang pendek dalam usus halus sehingga memberikan absorpsi yang rendah dan sering kali memberikan masalah untuk aplikasi medisnya (Widiasari, S., 2018). Oleh karena itu dibuatlah sediaan *patch* untuk meningkatkan bioavailabilitasnya karena *patch* tidak mengalami *first pass effect* di hati dan memberikan penghantaran yang konsisten pada jangka waktu yang lama (Prausnitz, 2008).

Polimer sering digunakan adalah polivinil pirolidon (PVP) dan etil selulosa (EC). PVP dipilih karena dapat kontak dengan air, sehingga akan membentuk suatu pori yang dapat membantu pelepasan obat dari basisnya sedangkan EC tidak menyebabkan alergi, tidak beracun dan tidak menimbulkan iritasi yang membentuk barrier film yang kuat sehingga akan menghasilkan sediaan patch yang baik (Nurahmanto *et al.*, 2017).

PVP atau disebut juga povidon adalah sebuah polimer sintetik yang struktur dasarnya terdiri dari kelompok 1-vinyl-2-pyrrolidinone. Derajat polimerisasi ditentukan oleh jumlah n dari unit-unit ulang per makromolekul atau dengan kata lain dapat dikatakan bahwa derajat

polimerisasi ditentukan oleh bobot molekulnya. Semakin besar bobot molekulnya, maka viskositasnya akan semakin besar dan nilai K juga semakin besar. Nilai K menunjukkan viskositas PVP dalam air relatif terhadap air. Pemerian adalah povidon terbentuk sebagai *fines*; berwarna putih atau putih kekuningan; tidak berbau atau hamper tidak berbau; serbuk yang higroskopik (Rowe *et al.*, 2003).

Syarat suatu obat dapat dibuat dalam bentuk transdermal patch yaitu memiliki dosis kurang 20 mg per hari, waktu paruh pendek, tidak memberi efek toksik pada kulit, berat molekul kurang dari 500 dalton, serta kelarutan dalam air dan minyak lebih besar dari 1 mg/mL (koefisien partisi rendah yaitu 1-3) (Kumar dan Philip, 2007). Salah satu keunggulannya ialah sistem penghantaran *transdermal* dapat menghindari *first-pass effect* yang menyebabkan jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik jauh berkurang dikarenakan obat mengalami deaktivasi oleh enzim yang ada di hati karena obat dihantarkan lewat kulit (Allen L, & Ansel H C, 2013). Selain itu sistem penghantaran *transdermal* dapat memberikan efek terapi yang lama dengan sekali pemakaian sehingga akan meningkatkan kenyamanan pasien bila dibandingkan dengan sediaan lainnya yang memerlukan pemberian yang sering untuk mencapai dosis terapi (Allen L, & Ansel H C, 2013).

Berdasarkan latar belakang di atas maka dilakukan penelitian tentang formulasi *transdermal patch* dari daun salam (*Eugenia polyantha*) dengan variasi konsentrasi PVP K-30 dan Etil Selulosa.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka disusun rumusan masalah sebagai berikut:

1. Berapa konsentrasi perbandingan PVP K-30 dan Etil Selulosa untuk menghasilkan sifat fisik sediaan yang baik pada sediaan transdermal *patch* ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*)?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi PVP K-30 dan Etil Selulosa terhadap uji aseptabilitas sediaan *transdermal patch* ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*)?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka disusun tujuan penelitian sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui konsentrasi perbandingan PVP K-30 dan Etil Selulosa yang baik agar menghasilkan sifat fisik sediaan yang baik pada sediaan transdermal *patch* ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*).
2. Untuk mengetahui pengaruh dari variasi konsentrasi PVP K-30 dan Etil Selulosa terhadap uji aseptabilitas sediaan *transdermal patch*.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian diharapkan mampu memberikan informasi mengenai stabilitas fisik sediaan *transdermal patch* yang dibuat, uji aseptabilitas *transdermal patch* yang dibuat, variasi PVP K-30 dan Etil Selulosatransdermal *patch* dengan menggunakan ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*) yang dapat bermanfaat serta menambah pengetahuan.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Jenis penelitian ini termasuk penelitian eksperimental. Polimer yang akan digunakan adalah variasi PVP K-30 dan Etil Selulosa dengan perbandingan 1:2 dan 1:3 terhadap stabilitas fisik *transdermal patch* yang meliputi uji organoleptis, keseragaman bobot, susut pengeringan, ketebalan, homogenitas, pH, ketahanan lipat, aseptabilitas.

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Padat dan Laboratorium Formulasi Teknologi Sediaan Bahan Alam Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional. Waktu penelitian pada bulan Desember 2020 sampai Februari 2021.

C. Instrumen Penelitian

1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Gelas ukur (Pyrex), Tabung reaksi, Oven, Timbangan Digital, *Waterbath*, Blender, Ayakan mesh 20, Mortir dan Stamper, Jangka sorong, Desikator, Cetakan, Micrometer, Corong kaca, Toples kaca.

2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun salam (*Eugenia polyantha*) yang diperoleh di daerah Tirtomoyo Wonogiri, PVP K-30 (Brataco), Etil Cellulosa (Asian), Propilen glikol (Brataco), PEG 400 (Brataco), Asam Oleat, Etanol 96% (Brataco), Serbuk Mg, HCl *p*.

D. Identifikasi Variabel Penelitian

1. Variabel bebas yaitu Variasi Konsentrasi PVP K-30 dan Etil Selulosa sebagai polimer.
2. Variabel terikat yaitu hasil uji stabilitas fisik *transdermal patch* yaitu meliputi uji organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, homogenitas, pH, ketahanan lipat.
3. Variabel terkontrol yaitu waktu simpan, metode ekstraksi, komposisi *transdermal patch*, dan pembuatan *transdermal patch*.

E. Definisi Operasional Variabel Penelitian

1. Polimer

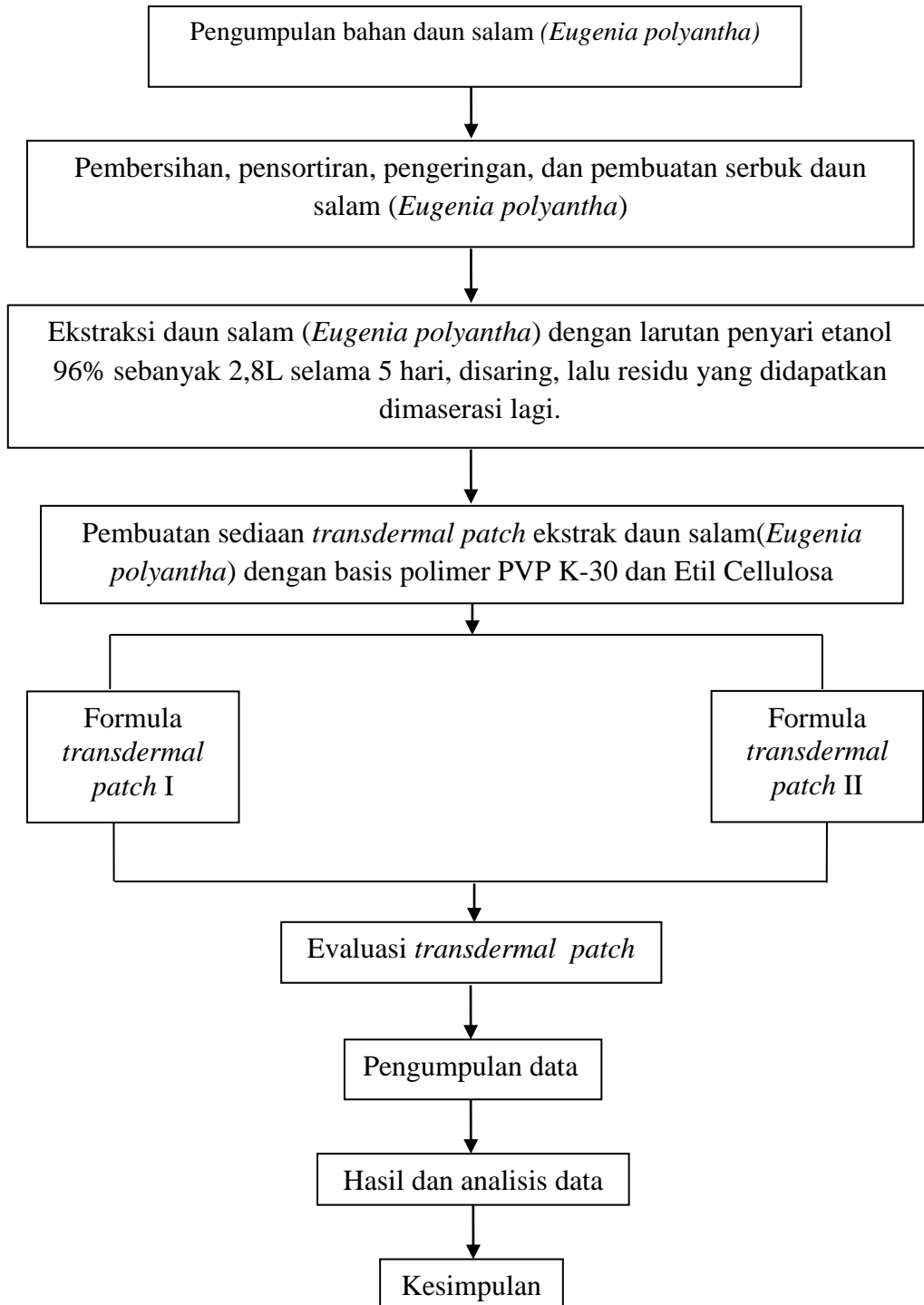
Digunakan untuk mengontrol pelepasan obat. Dengan perbandingan PVP K-30 dan Etil Selulosa 1:2 dan 1:3. Konsentrasi PVP sebagai polimer hidrofilik adalah 1,5%-2,5% dan fungsi Etil Selulosa sebagai polimer hidrofobik adalah 1,5%-6%.

2. Uji stabilitas fisik

Uji stabilitas fisik dengan melakukan pengamatan dan pengujian sediaan transdermal patch selama 21 hari. Pengamatan dan pengujian hari ke-0, ke-7, ke-14, ke-21 yang meliputi Uji Organoleptis, Uji Keseragaman Bobot, Uji pH, Uji Susut Pengerinan, Uji Ketebalan, Uji Homogenitas, Uji Ketahanan Lipat dan Uji Aseptabilitas untuk menentukan karakteristik fisik dari *transdermal patch*.

F. Alur Penelitian

1. Bagan



Gambar 11. Alur penelitian

2. Cara Pembuatan *Transdermal Patch* Ekstrak Daun Salam

a. Formula *Transdermal Patch* Ekstrak Daun Salam

Tabel 1. Formula *transdermal patch* ekstrak daun salam (*Eugenia Polyantha*)

BAHAN	FUNGSI	FI(mg)	FII(mg)
Ekstrak daun salam	Zat aktif	80,66	80,66
<i>(Eugenia polyantha)</i>			
PVP K-30	Polimer hidrofilik	6,66	5
Etil Cellulosa	Polimer hidrofobik	13,33	15
Propilen glikol	Pelarut	109,66	109,66
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	109,66	109,66
Asam Oleat	Peningkat penetrasi	16,66	16,66

b. Pengolahan *Simplisia* Daun Salam (*Eugenia polyantha*)

Daun salam (*Eugenia polyantha*) diperoleh di daerah Tirtomoyo Wonogiri. Kemudian daun Salam (*Eugenia polyantha*) segar dicuci bersih kemudian dipotong- potong kecil lalu dikeringkan dalam oven pada suhu 40°C - 60°C (Ditjen Pom, 1986) atau dikeringkan dengan sinar matahari. Selanjutnya daun yang telah dikeringkan disebut *simplisia* kering. Kemudian

simplisia kering dihaluskan. Hasil disimpan dalam wadah yang bersih dan tertutup (Meykepatti anakotta dkk., 2014).

c. Pembuatan Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*)

Serbuk kering daun salam sebanyak 800 g dimaserasi dengan larutan penyari etanol 96% sebanyak 5,6L dengan perbandingan 1:7 selama 5 hari sambil sesekali diaduk. Maserasi pertama dilakukan dengan merendam serbuk daun salam dengan 75 bagian etanol 96% dari 5,6L yaitu sebanyak 4,2L selama 3 hari. Kemudian diperoleh hasil pemisahan berupa ampas dengan filtrat 1 dengan cara disaring dengan kertas saring. Selanjutnya ampas 1 dimaserasi kembali dengan etanol 96% sebanyak 25 bagian yaitu 1,4L selama 2 hari. Selanjutnya disaring kembali menggunakan kertas saring dan filtrat 2 yang telah di dapat digabungkan dengan filtrat 1 (Depkes RI, 1986). Ekstrak cair yang diperoleh diuapkan dengan penurunan tekanan memakai *rotary evaporator* dengan suhu 50°C kemudian dipekatkan menggunakan *waterbath* sampai didapatkan ekstrak kental (Majidah dkk, 2014)

d. Pengujian Senyawa Flavonoid Daun Salam (*Eugenia polyantha*)

Sampel ditimbang sebanyak 0,1g ditambah serbuk Mg dan HCl pekat sebanyak 5 tetes. Adanya senyawa flavonoid ditunjukkan dengan terbentuknya warna merah atau jingga (Depkes RI, 1989).

e. Pembuatan Sediaan *Patch* Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*)

Ekstrak dilarutkan dengan propilen glikol (Campuran 1). Basis PVP K-30 dan Etil Cellulosa dikembangkan dengan PEG 400 (Campuran 2). Campuran 1 kemudian ditambahkan ke dalam campuran 2, diaduk hingga homogen. Kemudian ditambahkan Asam Oleat aduk hingga homogen. Selanjutnya dicetak dan didiamkan pada suhu ruang selama 24. *Patch* dilepas dari cetakan dan dimasukkan ke dalam desikator (Wulandari dkk., 2015).

f. Uji Stabilitas Sediaan *Patch* Daun Salam (*Eugenia polyantha*)

1. Uji Organoleptis *Patch* Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*)

Uji organoleptis dilakukan terhadap sediaan *patch* secara visual untuk memenuhi persyaratan dari sediaan *patch* yang dibuat. Uji organoleptis bertujuan untuk mengetahui kualitas fisik dari sediaan *patch* selama penyimpanan yaitu meliputi bentuk, warna, bau, rasa.

Bentuk : dengan bantuan indra mata, dijelaskan bentuk sediaan.

Warna : dengan bantuan indra mata, dijelaskan warna sediaan.

Rasa : dengan indra peraba, dijelaskan rasa pada kulit.

Bau : dengan indra penciuman, dijelaskan bau sediaan.

2. Uji Keseragaman Bobot *Patch* Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*)

Uji keragaman bobot *patch* dilakukan untuk mengetahui apakah *transdermal patch* memiliki keseragaman bobot. *Transdermal patch* ditimbang menggunakan neraca analitik masing-masing 3 *patch*, kemudian dihitung berat rata-rata, SD (Standar Deviasi) dan CV (Koefisien Variasi) (Parivesh dkk, 2010). Dikatakan bobot *transdermal patch* yang seragam apabila nilai $CV \leq 5\%$ (Tiensi dkk., 2018).

3. Uji pH *Patch* Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*)

pH merupakan suatu bilangan yang menyatakan keasaman atau kebasaan suatu zat yang larut dalam air (Depkes RI, 1979). Semakin asam bahan yang mengenai kulit, maka semakin sulit kulit untuk menerimanya yang menyebabkan kulit dapat menjadi kering, pecah-pecah dan mudah terkena infeksi. Oleh karena itu pH sediaan topikal diusahakan sama atau sedekat mungkin dengan pH fisiologi kulit yaitu 4-8 (Aulton, 2002). *Transdermal patch* ditempatkan dalam cawan porselen yang berisi 5 ml aquadest (pH 6,5) dan dibiarkan mengembang selama 2 jam dan pH ditentukan dengan meletakkan kertas pH pada permukaan *transdermal patch*. Hitung nilai rata-ratanya kemudian dihitung standar deviasinya (Tiensi dkk., 2018).

4. Uji Susut Pengeringan *Patch* Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*)

Sediaan *transdermal Patch* ditimbang dan disimpan dalam desikator selama 24 jam yang mengandung *silica*. Setelah 24 jam sediaan *transdermal patch* ditimbang ulang dan dihitung presentase susut pengeringan (Parivesh dkk, 2010). Tidak ada nilai mutlak berapa jumlah susut pengeringan yang disyaratkan (Patel dkk, 2009). Susut pengeringan dihitung menggunakan rumus :

$$\text{susut pengeringan} = \frac{\text{bobot awal} - \text{bobot akhir}}{\text{bobot awal}} \times 100\%$$

5. Uji Ketebalan *Patch* Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*)

Uji ketebalan dilakukan untuk mengetahui apakah *transdermal patch* memiliki keseragaman ketebalan. Semakin tebal *patch* yang dihasilkan maka pelepasan zat aktif akan semakin lama sehingga efek yang ditimbulkan juga semakin lama (Rahim *et al.*, 2016). Cara mengukur ketebalan satu persatu 3 *transdermal patch*. Pengukuran tebal *transdermal patch* menggunakan alat mikrometer dan dilakukan pada 3 titik yang berbeda (Parivesh dkk, 2010). Ketebalan memiliki peran dalam sifat fisik *transdermal patch*, *transdermal patch* yang

tipisakan lebih mudah diterima dalam penggunaannya (Prabakara dkk., 2010).

6. Uji Homogenitas *Patch* Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*)

Uji homogenitas dilakukan dengan cara satu sediaan *patch* diletakkan pada kaca transparan kemudian diamati homogenitasnya. Homogenitas ditunjukkan dengan tidak adanya butiran kasar pada sediaan dengan mengamati sediaan apakah bahan yang digunakan terdispersi merata pada lempeng kaca tersebut.

7. Uji Ketahanan Lipat *Patch* Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*)

Uji pelipatan *patch* dilakukan untuk mengetahui daya tahan lipat transdermal *patch*. Jika *patch* yang dimiliki memiliki daya tahan lipat yang tinggi artinya memiliki daya ikat antar polimer yang baik sehingga memiliki fleksibilitas yang baik. Syarat daya tahan lipat *patch* yang baik adalah > 300 kali dilipat (Fitriyah, 2013).

8. Uji Aseptabilitas *Patch* Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*)

Uji aseptabilitas bertujuan untuk mengetahui kualitas sediaan dan pandangan masyarakat terhadap sediaan *patch* yang telah dibuat. Pengujian ini dilakukan dengan pengisian

kuisisioner pada hari ke-28. Uji aseptabilitas ini diberikan kepada 10 responden dengan cara ditempelkan pada pergelangan tangan dan memberikan penilaian yaitu 1 (Sangat Tidak Setuju), 2 (Tidak Setuju), 3 (Setuju), 4 (Sangat Setuju).

- a) Apakah warna *transdermal patch* rata dan tidak ada bercak pada permukaan *transdermal patch*?
- b) Apakah *transdermal patch* lentur dan halus?
- c) Apakah permukaan *transdermal patch* tidak berminyak?
- d) Apakah *transdermal patch* mengiritasi kulit dan membuat kulit memerah?

G. Analisis Data Penelitian

Analisis data *transdermal patch* ekstrak daun salam yang telah diperoleh meliputi evaluasi uji organoleptis, keseragaman bobot, pH, susut pengeringan, ketebalan, homogenitas, ketahanan lipat dan aseptabilitas. Uji keseragaman bobot, pH dan ketebalan dianalisis One Way ANOVA menggunakan aplikasi SPSS versi 16.0.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Pada penelitian pembuatan sediaan *transdermal patch* ekstrak daun salam diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Hasil pengujian sifat fisik sediaan *transdermal patch* ekstrak daun salam pada formula 1 dengan konsentrasi PVP K-30 : Etil Selulosa 1:2 dapat menghasilkan sifat fisik yang baik dari hasil pengujian uji keseragaman bobot dan uji ketebalan, karena semakin tinggi konsentrasi Etil Selulosa maka akan mempengaruhi bobot patch dan membentuk serat yang tebal.
2. Adanya perbedaan konsentrasi PVP K-30 dan Etil Selulosa maka hasil aseptabilitas formula 1 dengan konsentrasi 1:2 lebih banyak diterima dikalangan masyarakat, dengan parameter warna rata, kelenturan dan halus, tidak berminyak, tidak mengiritasi dan tidak membuat kulit memerah.

B. SARAN

Perlu dilakukan penelitian tentang formulasi *transdermal patch* ekstrak etanol daun salam (*Eugenia Polyantha*) menggunakan polimer lain dengan konsentrasi berbeda, contohnya Na-CMC, Carbopol, HPMC, dan lain-lain. Dan perlu dilakukan uji farmakologi terhadap hewan uji.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdi Redha. 2010. *Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif Dan Peranannya Dalam Sistem Biologis*.
- Adikusumo, I., Ameliana, L. and Nurahmanto, D. (2015) ‘*Optimasi Polimer Hidroksipropil Metilselulosa K-4M dan Carbopol 940 pada Sediaan Patch Dispersi Padat Meloksikam*’, e-Jurnal Pustaka Kesehatan, 3(3), pp. 436–442.
- Ahmed, Sarfraz, dan Nor Hayati Othman. 2013. *Honey as a potential natural anticancer agent: A review of its mechanisms*. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine 2013(c).
- Aliadi, A., dkk. 1996. *Tanaman Obat Pilihan*. Jakarta. Yayasan Sidowayah
- Allen, L.V., Popovich, N.G. and Ansel, H.C. 2013, *Ansel Bentuk Sediaan Farmasetis dan Sistem Penghantaran Obat*, Ed. 9, Diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Lucia Hendriati dan Kuncoro Foe, EGC.
- Ammar, Nagwa M, Lamia TA El-Kassem, Nabil H El-Sayed, et al. (2009). *Flavonoid Constituents and Antimicrobial Activity of Date (Phoenix dactylifera L.) Seeds Growing in Egypt*. Medicinal and Aromatic Plant Science and Technology, 3 (1), 1-5.
- Anonim, 2012, *World Health Statistic 2012: Cause-specific mortality and morbidity*, WHO Library Cataloguing in Publication Data.
- Ansel, H. C., 2008, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, ed IV, Alih bahasa. Ibrahim, F. Jakarta : UI Press.
- Aru W.Sudoyo, B. S. (2006). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (2 ed., Vol. III). Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam
- Aulton, M, 2002. *Pharmaceutical Practice Of Dosage Form Design*, Curcill Livingstone. Edirberd. London, hal. 244.
- Ballinger, A. (2011). *Essential of Clinical Medicine: Diabetes Mellitus and Other Disorders of Metabolism*, 5th ed.; Saunders Elsevier: Beijing, China, 667, 671–672.
- Brahmachari, G. (2011). *Bioflavonoids with promising anti-diabetic potentials : A critical survey*. Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry

- Buhler, Patricia. 2004. *Alpa Teach Yourself. Management Skills dalam 24 Jam*. Terj. Jakarta: Prenada Media
- Cable, CG., 2009 Sodium Bicarbonate In: Rowe, R.C., Sheskey, P.J. dan Quinn M.E. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6 th Edition, Minneapolis, Pharmaceutical Press.
- Chairul, Y., Jamal, & Z. Zainul, 2000, *Efek Hipoglikemik Ekstrak Herba Meniran (Phyllanthus niruriL.) pada Kelinci Putih Jantan*.
- Dahl, T. C., 2005., Ethylcellulose. In : Rowe, R.C., Sheskey, P.J. dan Quinn M.E (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Excipient* 6th Edition, Minneapolis, Pharmaceutical Press, 278-282.
- Darwati, dr. Indah S.Y. 2013. *20 Keajaiban Bumbu Dapur*. Surabaya: Tibbun Media.
- Departemen Kesehatan RI, 1979. *Farmakope Indonesia*, Edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Ditjen POM. (1986). *Sediaan Galenik*. Jilid II. Departemen Kesehatan RI. Jakarta. Halaman 19 - 22.
- Ditjen POM. (1989). *Materia Medika Indonesia*. Jilid V. Departemen Kesehatan RI. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. (1995). *Farmakope Indonesia* Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan RI
- Endarini, L. H. 2016. *Farmakognosi dan Fitokimia*. Pusat Pendidikan SDM. Kesehatan. Jakarta.
- Fahri, C., Sutarno., & Listyawati, S., 2005, *Kadar Glukosa dan Kolesterol Total Darah Tikus Putih (Rattus norvegicus L.) Hiperglikemik setelah Pemberian Ekstrak Metanol Akar meniran (Phyllanthus niruri L.)*, Biofarmasi
- Fitriyah, H., 2013. *Berbasis Polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) Sebagai Sediaan Lokal Penanganan Inflamasi Pada Penyakit Periodontal Berbasis Polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) Sebagai Sediaan Lokal*. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- Hardianzah, R. 2009. *Identifikasi Senyawa Flavonoid Pada Sayuran Indigenous Jawa Barat*. Skripsi. Bogor: Fakultas Teknologi Pertanian IPB.

- Hariana, A., 2006, *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya* Seri 3, hal 20, Penebar Swadaya, Jakarta.
- Hembing, H.M., 1996, *Tanaman Berkhasiat Obat di Indonesia*, Jilid IV, cetakan pertama, Penerbit Pustaka Kartini, hal. Vii, 137 – 138.
- Heyne, K., 1987, *Tumbuhan Berguna Indonesia*, Jilid III, Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal 1521, 1522.
- Hollman, P.C.H., Bijsman, M.N.C.P., Gamaren, Y.V., Cnossen, E.P.J., Vries, J.H.M.D & Katan, M.B., 1999, *The Sugar Moiety is A Major Determinant of The Absorption of Dietary Flavonoid Glycosides in Man, Free Radical Research*
- Innes I.B., Jacobs J.W.G, Woodnurn J, van Laar J.M. Treatment of Rematoid Arthritis 2009. Dalam: Bijlsma JWJ, Buermester GR, da Silva JAP. *Eular Coompedium on Rheumatic Diseases*. London.
- Kandavilli, S., Nair, V. and Phancagnula, R. 2002, *Polymer in Transdermal Drug Delivery System*, Pharmaceutical Technology, 62-80.
- Kemenkes RI. *Profil Kesehatan Indonesia* tahun 2014. Jakarta : Kemenkes. RI
- Kurniawati, N., 2010, *Sehat dan Cantik Alami Berkat Khasiat Bumbu dapur*, Mizan Pustaka, Bandung.
- LeMone, P., K.M Burke., G. Bauldoff, 2016. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah “Gangguan Intagumen, Gangguan Endokrin dan Gangguan Gastrointestinal*. Terjemahan Oleh : Iskandar Tiflani, Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia, hal 486-488
- Lucacinova, A., Mojzis, J., Benacka, R., Keller, J., Maguth, T., Kurila, P., et, al., 2008, *Preventive Effect Of Flavonoids On Alloxan- Induced Diabetes Mellitus In Rats*, Acta Vet, brno
- Majidah, D., Fatmawati, D.W.A., Gunadi, A. 2014. *Daya Antibakteri Ekstrak Daun Seledri (Apium graveolens L.) terhadap Pertumbuhan Streptococcus mutans sebagai Alternatif Obat Kumur*. Artikel Jurnal Biosains Vol. 3 No. 1. Maret 2017
- Mardisiswojo, S., Radjakmangunsudarso, H., 1968, *Cabe Puyang Warisan Nenek Moyang*, Jilid I, Cetakan kedua, PT Karya wreda, hal 94,95.
- Matsuda, H., Morikawa T. & Yoshikawa, M. (2002). *Antidiabetogenic Constituents From Several Natural Medicines*. Pure Applied Chemistry

- Misnadiarly. 2006. *Diabetes Melitus Gangren, Ulcer, Infeksi, Mengenal gejala, Menanggulangi, dan Mencegah komplikasi*. Jakarta: Pustaka.
- Nublah., 2011, *Identifikasi Golongan Senyawa Penurun Kadar Glukosa Darah Tikus Putih (Rattus norvegicus Berkenhout, 1769) Hiperglikemia pada Daun Sukun (Artocarpus altilis (park.) fosberg)*, Tesis, Universitas Gajah Mada.
- Patel, D., Chaudhary, S. A., Parmar, B. and Bhura, N., 2012. 'Transdermal Drug Delivery System : A Review', *The Pharma Journal*, 1(4), pp. 66–75.
- Prausnitz, M.R. dan Langer, R. 2008. *Transdermal drug delivery*. *Nature Biotechnology*, 26(11), p1261-1268.
- Ramachandran, A., Snehalatha, C., Shetty, A.S., & Nanditha, A. (2012). *Trends in Prevalence of Diabetes in Asian countries*. *World Journal Diabetes*, 6: 110–117
- Rahim, F., Deviarny, C., Yenti, R. dan Ramadani, P., 2016. 'Formulasi Sediaan Patch Transdermal Dari Rimpang Rumput Teki (*Cyperus rotundus L.*) Untuk Pengobatan Nyeri Sendi Pada Tikus Putih Jantan', *Scientia*, 6(1), pp. 1–6.
- Ridwan, A., Astrian, R. T. and Barlian, A. 2012. *Pengukuran efek antidiabetes polifenol (polyphenon 60) berdasarkan kadar glukosa darah dan histologi pankreas mencit (Mus musculus) s.w. jantan yang dikondisikan diabetes mellitus*. *Jurnal Matematika dan Sains*
- Riedel S, Morse S, Mietzner T, Miller S. Jawetz, Melnick, & Adelberg's *Medical Microbiology*. 28th ed. New York: McGrawHill Education/Medical; 2019. p.617-22.
- Robinson, T., 1995, *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*, Edisi VI, Hal 191-216, Diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, ITB, Bandung.
- Rowe, R, C., Sheskey, P.J., dan Weller, P.J. (2003). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi IV. London: Publisher-Science and Practice Royal.
- Rowe, R.C. Sheskey, P.J. dan Quinn M.E. (eds.). (2009). *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*, 6th Ed, The. Pharmaceutical Press, London.
- Sharma, N., Agarwal, G., Rana, A., Bhat., Z. A. and Kumar, D., 2011. 'Transdermal drug delivery system : A tool of Drug delivery International', *Journal of Drug Development & Research*, 3(3), pp. 70–84.

- Studiawan, H & Santosa, M. H. (2005). *Uji aktivitas penurun kadar glukosa darah ekstrak daun Eugenia polyantha pada mencit yang diinduksi Aloksan. Media Kedokteran Hewan.* 21(2) : 62-65.
- Tiensi, A, N., Tri R.S., Saifullah S., 2018, *Formulasi Patch BukalMinyakAtsiriDaunSirih (Piper Betle L.) denganVariasi Kadar CMC-Na dan KarbopolSebagaiPolimerMukoadhesif,* *MajalahFarmasetika,* 14(1).
- Tjokroprawiro, A. (1986). *Diabetes Mellitus Aspek Klinik dan Epidemiologi,* Airlangga University Press, Surabaya.
- Tjokroprawiro, A. (1988). *Prevalensi Diabetes Mellitus Dewasa di Kodya Surabaya,* Lembaga Penelitian Universitas Airlangga, Surabaya.
- Tranggono, R.I., dan Latifah, 2007. *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan Kosmetik.* PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta,Indonesia, hal 11-13.
- Waly, M.I., Essa, M.I., Ali, A., AlShuaibi, Y.M., & AlFarsi, Y.M. (2010). *The Global Burden Of Type 2 Diabetes: A Review.* *Int. J. Biol. Med. Res.* 4: 326- 329.
- Wade, A., dan Welles, P.G. 2003. *Handbook of Pharmaceutical Esciplents* The Pharmaceutical Press. London.
- Weller, R. B., Hunter, H. J., and Mann, M. W., 2015..*The Function and Structure of the Skin, Clinical Dermatology,* 5th ed, Wiley & Sons, Inc., USA, pp. 7-29.
- Windriyati, Y.N., Sholikhah, Aenul, dan Muliawati, F., 2016. '*Pengembangan Film Transdermal Diltiazem Hcl Tipe Matriks Dengan Kombinasi Polimer Polivinil Alkohol Dan Etil Selulosa Serta Peningkat Penetrasi Peg 400*'. Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim. pp 21-26