

FORMULASI PATCH ANTIHIPERLIPIDEMIA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*)

Nurul Arfiyanti Yusuf, Suriani, Nurul Inayah Mappiar, Tika Anneke
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, 90242, Indonesia

Kata Kunci :

Daun salam (*Syzygium polyanthum*),
Antihiperlipidemia,
Patch

ABSTRAK

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) adalah tanaman yang telah terbukti mengurangi kadar kolesterol total dengan pengurangan kolesterol yang lebih tinggi pada kelompok dengan dosis 400 mg/kg/hari 15,4 mg/dL. Efektivitas daun salam tidak memiliki perbedaan yang signifikan dengan simvastatin dalam mengurangi kadar kolesterol. Daun salam (*Syzygium polyanthum*) mengandung zat aktif saponin, katekin (kelompok flavonoid), tanin, dan bahan lainnya, yaitu vitamin C, dan serat. Daun salam (*Syzygium polyanthum*) diketahui dapat menyebabkan fatty liver dan nekrosis melalui pemberian oral. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memformulasi sediaan transdermal patch stabil antihiperlipidemia dari ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) dengan variasi perbandingan polimer HPMC dan PVP. Evaluasi dilakukan dalam bentuk pemeriksaan organoleptik, ketebalan patch, daya serap kelembaban, susut pengering, persentase perpanjangan, keseragaman bobot, dan uji iritasi kulit. Formula yang menunjukkan hasil terbaik dari uji stabilitas fisik adalah formula dengan rasio HPMC 6% dan PVP 6% dan aman digunakan karena tidak menunjukkan reaksi iritasi kulit.

PENDAHULUAN

Penyebab utama kematian adalah penyakit kardiovaskular yang mengakibatkan 17,5 juta kematian di seluruh dunia dan sekitar 46% menjadi penyebab utama dari kematian yang diakibatkan penyakit tidak menular (1). Penyakit kardiovaskular disebabkan oleh gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah. Dislipidemia (hiperlipidemia) adalah faktor kuat untuk penyakit kardiovaskular. Hiperlipidemia ditandai oleh peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, penurunan lipoprotein densitas tinggi (HDL), peningkatan apolipoprotein B, serta peningkatan dalam jumlah yang sangat rendah, density lipoprotein (VLDL) dan LDL. Statin, kelas obat yang digunakan untuk mengobati dislipidemia, memiliki efek samping yang serius seperti myotoxicity dan hepatotoksitas (2).

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) mengandung zat aktif saponin, katekin (golongan flavonoid), tanin, serta kandungan lain, yaitu vitamin C, dan serat yang dapat menurunkan kadar kolesterol total dengan meningkatkan ekskresi kolesterol (3). Pada penelitian sebelumnya menyatakan daun salam efektif menurunkan kadar kolesterol total dengan merata penurunan kolesterol yang lebih tinggi pada kelompok dosis 400 mg/kg BB/hari sebesar 15,4 mg/dL. Efektivitas daun salam tidak memiliki perbedaan bermakna dengan simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol (4).

Pemberian obat secara oral adalah rute yang paling disukai karena menawarkan berbagai keuntungan seperti kemudahan penggunaannya, sangat fleksibel, dan dosis yang akurat (5). Namun, pemberian obat secara oral juga memiliki beberapa kelemahan terutama ketika bentuk sediaan seperti tablet dan kapsul, yang dapat menyebabkan kesulitan menelan (dysphasia), dan pemberian obat jangka panjang yang menyebabkan ketidakpatuhan pada pasien (6).

Selain itu obat yang diberikan secara oral memiliki kelemahan zat aktif yaitu ketika obat mengalami *first past effect*, dimana memerlukan waktu yang cukup lama untuk mencapai efek farmakologis yang diinginkan serta masalah hepatic lainnya (7). Ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) diketahui tidak menunjukkan toksisitas pada berat badan, hematologi, kreatinin dan SGPT pada pemberian melalui oral, namun menyebabkan kondisi *fatty liver* dan nekrosis yang ditemukan pada tikus betina setelah pemberian oral (8). Oleh karena itu, untuk mencegah efek yang tidak diinginkan setelah pemberian oral maka diperlukan pengembangan formula baru yaitu penghantaran senyawa obat melalui transdermal.

Sistem penghantaran patch transdermal merupakan salah satu inovasi dalam sistem penghantaran melalui kulit yang menjadi alternatif untuk meningkatkan kepatuhan, keamanan serta kenyamanan lebih bagi pasien (9). Patch transdermal memiliki sifat fleksibilitas yang lebih baik sehingga lebih dapat ditoleransi oleh pasien, dan patch juga lebih dapat menjamin keakuratan dosis dibandingkan dengan sediaan gel, ataupun salep, keuntungan patch transdermal lainnya yaitu untuk mengurangi efek lintas pertama dihati, mencegah inkompabilitas pada saluran pencernaan, dan mencegah efek toksik karena pemberian obat dapat dihentikan dengan mudah (10).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memformulasikan patch daun salam (*Syzygium Polyanthum*) sebagai antihiperlipidemia yang stabil secara fisik dimana dengan pemberian melalui transdermal dapat mengatasi masalah toksisitas yang ditimbulkan ketika pemberian oral. Formulasi patch transdermal daun salam (*Syzygium Polyanthum*) dilakukan dengan variasi kombinasi polimer. Penelitian ini diharapkan

Masuk 01-02-2020

Revisi 11-09-2020

Diterima 22-11-2020

DOI: 10.20956/mff.v24i3.9259

Korespondensi

Nurul Arfiyanti Yusuf

ikhlasiyahyusufnurul@gmail.com

Copyright

© 2020 Majalah Farmasi

Farmakologi Fakultas Farmasi ·
Makassar

Diterbitkan tanggal

30 Desember 2020

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



menjadi sumber informasi tentang formulasi patch transdermal daun salam (*Syzygium Polyanthum*) dengan pengembangan variasi polimer.

METODE PENELITIAN

Alat yang digunakan

Alat yang digunakan adalah seperangkat alat ekstraksi, aluminium foil, cawan petri, deksikator, lemari pengering, gelas kimia, gelas ukur, mikrometer scrub, timbangan analitik dan jangka sorong.

Bahan yang digunakan

Bahan – bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah, DMDM Hydantoin, ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*), etanol, HPMC, natrium klorida, PVP, parafin cair, propilenglikol.

Penyiapan Sampel Daun Salam (*Syzygium polyanthum*)

Sampel daun salam (*Syzygium polyanthum*) diperoleh dari Kota Makassar, Sulawesi Selatan.

Ekstraksi sampel daun salam (*Syzygium polyanthum*)

Sejumlah 500 gram serbuk simplisia daun salam dimasukkan ke dalam maserator, ditambahkan 2 liter etanol 70%. Direndam selama 3 x 24 jam sambil sekali-sekali diaduk. Maserat dipisahkan dengan cara penyaringan, proses penyarian diulangi dengan menggunakan jenis dan jumlah pelarut yang sama. Semua maserat diuapkan dengan penguap vakum atau penguap tekanan rendah hingga diperoleh ekstrak kental.

Pembuatan Patch Transdermal

HPMC dan PVP sebagai polimer dilarutkan dalam aquadest digerus hingga homogen. Ekstrak kental etanol daun salam dilarutkan dalam etanol, kemudian dicampurkan ke larutan polimer sedikit demi sedikit sambil digerus hingga homogen, lalu ditambahkan propilenglikol dan DMDM Hydantoin digerus sampai homogen. Campuran kemudian dituangkan dalam cawan petri yang telah dialasi parafin cair dan dikeringkan pada suhu kamar.

Tabel 1. Komposisi formula sediaan patch antihiperlipidemia daun salam (*Syzygium polyanthum*)

BAHAN	Persen (%)			Kegunaan
	F1	F2	F3	
Ekstrak daun salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	2,1	2,1	2,1	Zat aktif
HPMC	5	6	7	Polimer hidrofobik
PVP	7	6	5	Polimer hidrofilik
Propilenglikol	10	10	10	Enhancer/plasticizer
DMDM Hydantoin	0,02	0,02	0,02	pengawet
Etanol	20	20	20	Pelarut ekstrak
Aquadest		Ad 100		pelarut

Evaluasi Patch (11)

Pemeriksaan Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis meliputi pengamatan bentuk, warna, bau dari patch yang dihasilkan.

Ketebalan Patch

Patch yang dihasilkan diukur ketebalannya dengan menggunakan mikrometer dengan menggunakan ketelitian

alat mikrometer scrub 0,01 mm. Pengukuran dilakukan pada 5 tempat yang berbeda.

Persentase Uji Higroskopis

Untuk memeriksa stabilitas fisik patch dalam kondisi dengan kelembaban yang tinggi, patch ditimbang ditempatkan dalam desikator yang mengandung larutan jenuh dari natrium klorida selama tiga hari. Patch kembali ditimbang dan kelembaban persentase penyerapan dihitung dengan menggunakan rumus:

$$\text{Persentase penyerapan air} = \frac{\text{beratawal} - \text{berataakhir}}{\text{beratawal}} \times 100\%$$

Susut Pengereng

Patch ditimbang dan disimpan dalam desikator selama 24 jam yang mengandung silika. Setelah 24 jam patch ditimbang ulang dan ditentukan persentase susut pengereng (12)

$$\text{Persentase kehilangan air} = \frac{\text{berat awal} - \text{berat akhir}}{\text{beratawal}} \times 100\%$$

Persentase Pemanjangan

Persen pemanjangan adalah perubahan panjang maksimum yang dapat dialami bahan pada saat mengalami peregangan atau ditarik sampai sebelum bahan itu robek. Perubahan panjang dapat terlihat apabila patch sobek.

$$\% \text{elongasi} = \frac{b-a}{a} \times 100\%$$

Keterangan

a= panjang awal

b= panjang setelah putus

Keseragaman Bobot

Masing-masing formula diambil tiga patch secara acak, ditimbang masing-masing patch, kemudian dihitung rata-rata berat patch pada masing-masing formulasi.

Ketahanan Lipat

Ketahanan terhadap pelipatan (*folding endurance*) patch transdermal dilakukan untuk mengetahui elastisitas dan kerapuhan matriks film patch transdermal. Pengujian ketahanan terhadap pelipatan dilakukan dengan melipat patch berkali-kali pada posisi yang sama sampai patch tersebut patah. Jumlah pelipatan tersebutlah yang dianggap sebagai nilai ketahanan terhadap pelipatan.

Uji Iritasi Kulit

Uji iritasi pada kulit dapat dilakukan pada panelis sukarelawan dengan metode uji tempel tertutup. Patch digunakan pada 8 orang panelis. Patch ini ditempelkan pada bagian punggung panelis, kemudian diamati dengan melihat tanda kemerahan, eritema, dan edema selama 24 jam.

Pengumpulan dan Pengelohan Data

Data yang diperoleh dikumpulkan kemudian di analisis lalu di ambil kesimpulan. Metode uji ANOVA digunakan untuk mengetahui adanya pengaruh kombinasi polimer dalam formula terhadap masing-masing uji.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Daun salam (*Syzygium polyanthum*) mengandung zat aktif saponin, katekin (golongan flavonoid), tanin, serta kandungan lain, yaitu vitamin C, dan serat yang dapat menurunkan kadar kolesterol total dengan meningkatkan eksresi kolesterol (3). Pada penelitian sebelumnya menyatakan daun salam efektif menurunkan kadar kolesterol total dengan rerata penurunan kolesterol yang lebih tinggi pada kelompok dosis 400 mg/kg BB/hari sebesar 15,4 mg/dL. Efektivitas daun salam tidak memiliki perbedaan

bermakna dengan simvastatin dalam menurunkan kadar kolesterol (4). Ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) diketahui tidak menunjukkan toksisitas pada berat badan, hematologi, kreatinin dan SGPT pada pemberian melalui oral, namun menyebabkan kondisi *fatty liver* dan nekrosis yang ditemukan pada tikus betina (8).

Serbuk simplisia daun salam (*Syzygium polyanthum*) yang diekstraksi menggunakan 6 L etanol 70%, diperoleh ekstrak etanol Daun Salam 73,72 g. dengan persen rendamen sebesar 14,74%. Identifikasi senyawa yang dilakukan ekstrak etanol daun salam mengandung flavonoid, tanin, saponin dan tidak mengandung alkaloid (Tabel 2).

Tabel 2. Hasil Identifikasi Senyawa Daun salam (*Syzygium polyanthum*)

No	Pemeriksaan komponen kimia	Pereaksi	Literatur	Hasil
1.	Flavonoid	H ₂ SO ₄	Kekuningan – hijau kehitaman	+
		NaOH	Hijau kecoklatan – hijau keru	+
2.	Tanin	FeCl ₃	Terbentuk warna hijau kehitaman	+
		Mayer	Putih	-
3.	Alkaloid	Wagner	Coklat	-
		Dragendorf	Merah	-
		Air hangat	Terbentuk busa	+
4.	Saponin			

Formulasi patch daun salam menggunakan kombinasi polimer HPMC dan PVP dengan perbandingan (5:7);(6:6);dan (7:5). Pemilihan polimer penting untuk formulasi sistem penghantaran transdermal. Polimer memiliki kapasitas pembentukan film. Ketika larutan polimer menyebar pada permukaan datar kemudian setelah pelarut menguap maka film tipis polimer yang tertinggal. Begitu pula jika obat tergabung dalam pelarut polimer kemudian molekul senyawa aktif berada terdispersi dalam film polimer dan membentuk film berisi senyawa aktif. Oleh karena itu pelepasan obat sepenuhnya bergantung pada polimer (13). Sifat dan jenis polimer mempengaruhi fisikokimia dan obat melepaskan senyawa aktif dari patch transdermal. Investigasi efek sifat hidrofilik dan hidrofobik polimer, sifat fisikokimia dan pelepasan obat dari patch transdermal sangat penting untuk mengoptimalkan karakteristik pelepasan obat transdermal.

Polimer Polyvinylpyrrolidone (PVP), juga disebut polyvidone atau povidone, adalah polimer yang larut dalam air yang dapat terurai secara hayati, berasal dari monomer N-vinylpyrrolidone. Selain menjadi polimer hidrofilik, PVP memiliki kelarutan yang sangat baik dalam pelarut dengan polaritas yang berbeda dan sifat pengikatan yang baik (14). PVP adalah polimer yang biokompatibel dan tidak beracun; bahkan, itu juga diakui aman oleh *Food and Drug Administration* (FDA). Film tipis berbasis PVP cocok untuk aplikasi topikal atau transdermal. Namun, penyerapan kelembaban yang tinggi karena hidrofilisitas dan higroskopisitas yang kuat dari PVP dapat menjadi masalah yang serius. Absorpsi air yang tinggi dapat menyebabkan kontaminasi mikroba. Dalam konteks ini, studi tentang campuran polimer diperlukan sehingga dapat meningkatkan sifat mekanik film.

Kombinasi polimer PVP dan HPMC membentuk hidrogel yang merupakan jaringan polimer yang dapat menyerap air dalam jumlah besar karena gugus hidrofilik, yang menyebabkan fenomena pembengkakan. Namun, struktur hidrogel

dipertahankan oleh ikatan silang antara rantai polimer (15). Hidrogel merupakan matriks yang berguna untuk penjebaran senyawa aktif, dengan keuntungan seperti biokompatibilitas, toksisitas rendah, dan fleksibilitas dalam mengontrol sifat difusi obat. Kombinasi polimer PVP dan HPMC dilaporkan membentuk patch dengan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan patch eudragit (16).

Pengamatan organoleptik bertujuan untuk melihat fisik dari patch yang dihasilkan. Pemeriksaan organoleptik dilakukan tanpa bantuan alat khusus namun dilakukan secara visual meliputi: warna, bau, bentuk dari patch yang dihasilkan. Hasil pengamatan ini terlihat pada Tabel 3

Tabel 3. Hasil pengamatan organoleptik patch antihiperlipidemia daun salam (*Syzygium polyanthum*)

Formula	Warna	Bau	Bentuk dan karakteristik
1	Hijau kecoklatan warnanya lebih pekat	Bau khas daun salam	Bulat, fleksibel, dan lembab
2	Hijau kecoklatan tidak terlalu pekat	Bau khas daun salam	Bulat, fleksibel dan lembab
3	Hijau kecoklatan warnanya lebih pekat	Bau khas daun salam	Bulat, fleksibel dan kurang lembab

Tabel 4. Hasil evaluasi sifat fisik patch antihiperlipidemia daun salam (*Syzygium polyanthum*)

No	Evaluasi	Hasil nilai rata – rata			Syarat
		F1	F2	F3	
1.	Ketebalan patch (mm)	1.34±0,03	1.25±0,05	1.4±0,03	0,15 – 0,21 mm
2.	Daya serap kelembaban (%)	7,73±0,05	6,52±0,04	13,96±0,04	<10
3.	Susut pengeringan (%)	8,24±0,05	7,33±0,05	6,6±0,03	<10
4.	Presentase pemanjangan (%)	15,89±0,05	13,42±0,02	12,30±0,03	>5
5.	Keseragaman bobot (g)	2,44±0,03	2,69±0,03	2,27±0,03	Penyimpangan <5%
6.	Ketahanan lipat	300±0	300±0	300±0	>200

Keterangan

F1 : Perbandingan HPMC:PVP (7:5)
 FII : Perbandingan HPMC:PVP (6:6)
 FIII : Perbandingan HPMC:PVP (5:7)

Berdasarkan Tabel 4 pada pengujian ketebalan patch akan berpengaruh pada pelepasan zat aktif dari sediaan. Semakin tebal patch yang dihasilkan maka pelepasan zat aktif akan semakin lama sehingga efek yang ditimbulkan juga semakin lama. Persyaratan untuk ketebalan yang ideal tidak dipersyaratkan, namun ketebalan patch biasanya bervariasi dari 0,15 mm sampai 0,21 mm (17). Namun berdasarkan hasil uji statistik menggunakan *One Way Anova* bahwa ketebalan F2 dan F3 tidak berbeda secara signifikan, sedangkan F1 berbeda dengan yang lainnya. Semakin tebal matriks film patch transdermal akan kurang disukai oleh penggunaannya sebab dirasakan kurang nyaman digunakan (18). Ketebalan film juga mempengaruhi permeabilitas obat menembus film dimana semakin tebal film akan menurunkan permeabilitas obat menembus film dan koefisien permeabilitas obat menembus film (19)

Hasil uji daya serap kelembaban (Tabel 4) bertujuan sebagai parameter untuk mengetahui kemampuan *patch* dalam menyerap lembab. Tujuan dari pengujian ini adalah untuk

mengetahui ketahanan patch terhadap kelembaban yang dimana jika patch banyak menyerap lembab akan mempengaruhi kualitas patch, yang dapat mempengaruhi elastisitas patch (20). Kandungan kelembaban memiliki nilai kurang dari 10% juga dapat melindungi senyawa aktif dari mikroba (21) Berdasarkan data yang didapatkan FII mendapatkan nilai susut kelembaban paling rendah yaitu 6,52% dengan kombinasi polimer HPMC dan PVP dengan jumlah yang sama, sedangkan FIII memiliki nilai daya serap kelembaban lebih besar yang dipersyaratkan. Berdasarkan hasil uji statistik menggunakan *One Way Anova* bahwa daya serap kelembaban diantara ketiga formula tidak berbeda secara signifikan dengan nilai signifikansi dibawah 0,05. Secara umum peningkatan persen (%) daya serap kelembaban akan terjadi karena hidrofilitas dari polimer yang dapat meningkatkan kemampuan daya serap lembab.

Hasil pengujian susut pengeringan (Tabel 4) bertujuan untuk memeriksa kehilangan air dari patch, dimana patch yang sangat kering bisa menyebabkan kerapuhan dan mudah patah. Sediaan patch yang diinginkan adalah mengandung air dengan rentang kurang dari 10% (22). Kadar air dalam sediaan patch menunjukkan patch kering dan stabil, dengan nilai susut pengering lebih kecil akan melindungi sediaan patch dari kontaminasi mikroba (9). Hasil evaluasi susut pengeringan patch yang dilakukan didapatkan F1 8,25%, F2 7,23% dan F3 6,6%. Dari ketiga formula patch memenuhi syarat susut pengeringan yaitu <10%. Berdasarkan hasil uji statistik menggunakan *One Way Anova* bahwa susut pengeringan diantara ketiga formula tidak berbeda secara signifikan dengan nilai signifikansi dibawah 0,05.

Uji presentase pemanjangan yaitu apabila suatu bahan disebut elastis bila regangan plastis yang terjadi lebih dari >5 (23). Hasil pemeriksaan persen pemanjangan memenuhi syarat didapatkan F1 15,89%, F2 13,42% dan F3 12,30% (Tabel 4). Pengujian presentase pemanjangan adalah perubahan panjang maksimum yang dapat dialami bahan pada saat mengalami peregangan atau ditarik sampai sebelum bahan itu robek, perubahan panjang dapat dilihat apabila sediaan patch tersebut robek (24). Berdasarkan hasil uji statistik menggunakan *One Way Anova* bahwa nilai presentase pemanjangan diantara ketiga formula tidak berbeda secara signifikan dengan nilai signifikansi dibawah 0,05.

Pengujian keseragaman bobot untuk mengetahui kesamaan dari bobot masing masing patch yang ditujukan untuk mengevaluasi konsistensi proses pembuatan, proses pembuatan yang baik akan menghasilkan produk yang relatif seragam yang dalam hal ini berarti memuat dosis obat yang seragam dalam setiap satuan sediaan. Hasil pengujian menunjukkan F1 (2,44 gr), F2 (2,69gr) dan F3 (2,27gr) memiliki rata-rata bobot yang berbeda dengan kombinasi polimer HPMC dan PVP yang berbeda (Tabel 4). Berdasarkan hasil uji statistik menggunakan *One Way Anova* bahwa keseragaman bobot diantara ketiga formula tidak berbeda secara signifikan dengan nilai signifikansi dibawah 0,05.

Uji ketahanan lipat bertujuan untuk mengetahui fleksibilitas dan elastisitas patch setelah dilipat pada sudut yang sama. Dari hasil penelitian yang dilakukan, *patch* transdermal yang dibuat memiliki jumlah lipatan yang memenuhi persyaratan, *patch* yang baik memiliki daya lipat yang baik dengan jumlah lipatan >200 (17). Dari ketiga formula yang dibuat semua memenuhi persyaratan yaitu >300 lipatan (Tabel 4). Hasil tersebut menunjukkan setiap formula memiliki ketahanan saat di aplikasikan kekulit dan dan memiliki integritas yang baik saat diaplikasikan ke kulit

Uji iritasi pada kulit dapat dilakukan pada panelis sukarelawan dengan metode uji tempel tertutup. Uji dilakukan untuk mengetahui reaksi dari sediaan patch

transdermal yang dapat menyebabkan gatal, panas pada kulit atau kemerahan sehingga diperoleh hasil keamanan sediaan patch transdermal daun salam (*Syzygium polyanthum*). Dari data uji iritasi dapat diketahui bahwa formula patch transdermal daun salam (*Syzygium polyanthum*) ini aman untuk digunakan dan tidak memberikan efek iritasi seperti bengkak, kemerahan dan gatal-gatal (25). Hasil uji iritasi yang dilakukan pada probandus ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 1. Pengamatan Uji Iritasi

KESIMPULAN

Berdasarkan uji stabilitas fisik pada sediaan patch transdermal, ketiga formula uji relatif stabil. Formula terbaik dari patch antihiperlipidemia ekstrak etanol daun salam (*Syzygium polyanthum*) adalah F2 dengan perbandingan polimer HPMC 6% dan PVP 6%. Pada uji ketebalan F2 dan F3 tidak berbeda secara signifikan, sedangkan F1 berbeda dengan yang lainnya. Pada pengujian daya serap kelembaban, susut pengeringan, presentase pemanjangan, keseragaman bobot, dan ketahanan lipat menunjukkan nilai signifikansi dengan *One Way Anova* dibawah 0,05 yang menunjukkan tidak ada perbedaan stabilitas fisik dengan variasi kombinasi polimer. Patch daun salam (*Syzygium polyanthum*) juga terbukti aman tanpa menyebabkan iritasi

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. NCD mortality and morbidity. WHO; 2015. Available from: www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/eZ
2. Sutrisna, E., Nuswantoro, Y., Said, R. F. Hypolipidemic of Ethanolic Extract of Salam Bark (*Syzygium polyanthum*) (wight) walp). From Indonesia (Preclinical study). 2018
3. Lajuck, P. Ekstrak Daun Salam (*Eugenia polyantha*) Lebih Efektif Menurunkan Kadar Kolesterol Total dan LDL Dibandingkan Statin Pada Penderita Dislipidemia. Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Udayana Denpasar (Tesis); 2012
4. Rizki, A.U., Ar, C., Amalia, M. Perbedaan Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) Dengan Estrak daun salam (*Eugenia polyantha* Wight) Pada Penurunan Kadar Kolesterol Total Tikus Putih Jantan (*Rattus novergicus*). Program Studi Sarjana Kedokteran FKUPN Veteran : Jakarta; 2016
5. Bhowmik, D., Chiranjib, B., Krishnakanth, Pankaj, and Chandira, R.M. Fast Dissolving Tablet : an Overview. *J. Chem Pharm Res.* 2009; Vol 1(1):163-177
6. Ramesh, K., Threveen, C., and Hareesha, C. Taste Masking and Evaluation Methods for Orodispersible Tablets. *Int J Pharm Ind Res.* 2011; Vol 1 : 1-5
7. Verma, P., A.S. Thakur., K.Deshmukh., Dr.A.K.Jha., and S.Verma. Routes of Drug Administration. *Journal International of Pharmaceutical Studies and Research.* 2010; Vol 1(1) : 54-59
8. Sri A. S., Ade Z., Rini H., Mochamad R., Jutti L., Sandra M. Subchronic Toxicity of Ethanol Extract of *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp. Leaves on Wistar Rat. *The Indonesian Biomedical Journal.* 2019; Vol.11, No.1, p.30-5
9. Santos S., Sunita S., Rupesh, R. A Novel Herbal Formulation In The Management Of Diabetes. *Int J Pharm.* 2013 : 222-226
10. Patel D., Sunita A., Chaudharty. Transdermal drug delivery sytem: a review. *Asian journal of pharmaceutical and clinical research.* 2012

11. Rahim, F., Deviarny, C., Yenti, R., Ramadani, P. Formulasi Sediaan Patch Transdermal dari Rimpang Rumpuk Teki (*Cyperus rotundus* L.) Untuk Pengobatan Nyeri Sendi pada Tikus Putih Jantan. Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Yayasan Perintis Padang. 2016
12. Parivesh, S., Dwivedi, S., and Dwivedi, A. Design, evaluation, parameters and marketed products of transdermal patch : a Review internasional journal of pharmacy research. 2010
13. Saxena, A.; Mozumdar, S.; Johri, A.K. Ultra-low sized cross-linked polyvinylpyrrolidone nanoparticles as non-viral vectors for in vivo gene delivery. *Biomaterials*. 2006; 27, 5596–5602
14. Foltmann, H.; Quadir, A. Polyvinylpyrrolidone (PVP)—One of the most widely used excipients in pharmaceuticals: An overview. *Drug Deliv. Technol*. 2008; 8, 22–27
15. Hoffman, A.S. Hydrogels for biomedical applications. *Adv. Drug Del. Rev*. 2012; 64, 18–23
16. Perioli, L.; Ambrogi, V.; Angelici, F.; Ricci, M.; Giovagnoli, S.; Capuccella, M.; Rossi, C. Development of mucoadhesive patches for buccal administration of ibuprofen. *J. Control. Release*. 2004; 99, 73–82
17. Rajesh S., Sujith S. Permeation Of Flurbiprofen Polymeric Film Through Human Cadaver Skin. *International Journal of Pharm Tech Research*. 2013; Vol.5, No.1, pp 177-182. ISSN : 0974-4304
18. Indriati O, Nugroho A. Pengaruh asam oleat, propilen glikol dan isopropil alkohol pada formula patch transdermal kalium losartan dengan matriks hidroksipropil metilselulosa dan etil selulosa [disertasi]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. 2012
19. Bernal-Ballén A, Kuritka I, Saha P. Preparation and characterization of a bioartificial polymeric material: bilayer of cellulose acetate-PVA. *International Journal of Polymer Science*. 2016
20. Nurahmanto, Dwi. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Patch Transdermal Prometazin HCL sebagai Pengobatan Morning Sickness, Universitas Jember. 2015
21. Allen, J. Practical Assesment, Research & Evaluation. University of Kansas; 2012
22. Kumar, S.V., Turun, P. dan Kumar T.A. Transdermal drug delivery system for nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A review, *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 2013; 3(5), pp. 3588-3605
23. Shiken, Z. Material Testing, Hajimeh Shudo : Uchidarokakuho; 1983
24. Sahoo, Kumar B., Amlya K.M. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Diclofenac. Departement of Pharmaceutics, Collage Of Pharmaceutical Science Marine Drive Road Puri, Odisha, India. 2013
25. Nirav, S., Sheth, Rajan B.M. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches and to Study Permeation Enhancerments effect of eugenol. *Journal of Applied Pharm. Science*. 2011