

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*)

Kristine Dwi Puspitasari, Dwi Nurahmanto, Lidya Ameliana
Fakultas Farmasi Universitas Jember
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121
e-mail korespondensi: kristinedp92@gmail.com

Abstract

Ibuprofen is non steroidal antiinflammatory drug (NSAID) of the propionic acid class which is widely used for the treatment of rheumatoid arthritis. Ibuprofen patch is an effective approach evading ibuprofen's adverse effect in the GI tract and first pass effect. The function of polymer is to control the drug release from the patch. The aims of this study were to determine the effect of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) K4M and carbopol 934 combination on the moisture content (MC), in-vitro drug release, and to obtain the optimum formula of those polymers. Ibuprofen patch were prepared into three formulas based on simplex lattice design with the ratio of HPMC K4M : carbopol 934, that were 1 : 0, 0.5 : 0.5, and 0 : 1. Design expert software was used to obtain the optimum formula of both polymers. The results of this study showed that patch with HPMC K4M : carbopol 934 (0.5 : 0.5) gave the best MC and the in-vitro drug release. The optimum formula was HPMC K4M and carbopol 934 with the ratio of 0.5 : 0.5.

Keywords: *ibuprofen, patch, HPMC, carbopol*

Abstrak

Ibuprofen merupakan obat golongan anti inflamasi non steroid (AINS) derivat asam propionat yang digunakan untuk mengobati *rheumatoid arthritis*. Ibuprofen dibuat dalam bentuk sediaan *transdermal patch* untuk menghindari efek samping iritasi gastrointestinal dan *first pass effect* di hati pada penggunaan peroral. Polimer dalam sediaan *patch* berfungsi untuk mengontrol pelepasan obat dari basisnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek kombinasi polimer hidroksipropil metilselulosa (HPMC) K4M dan carbopol 934 terhadap *moisture content* (MC), fluks pelepasan, dan untuk mengetahui formula optimumnya. Sediaan *patch* ibuprofen dibuat dalam tiga formula berdasarkan rancangan formula *simplex lattice design* dengan perbandingan polimer HPMC K4M : carbopol 934 yaitu 1 : 0, 0.5 : 0.5, dan 0 : 1. *Software design expert* digunakan untuk mengetahui formula optimum dari kedua polimer yang digunakan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula dengan polimer HPMC K4M : carbopol 934 (0.5 : 0.5) memiliki nilai MC dan nilai fluks pelepasan paling bagus. Formula optimum yang dihasilkan adalah formula dengan komposisi HPMC K4M : carbopol 934 dengan perbandingan 0.5 : 0.5.

Kata kunci: *ibuprofen, patch, HPMC, carbopol*

Pendahuluan

Ibuprofen merupakan *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) turunan asam propionat yang menghambat enzim siklooksigenase-1 (COX-1) dan enzim siklooksigenase-2 (COX-2) biasanya digunakan dengan rute peroral dalam pengobatan

berbagai macam penyakit rematik [1]. Efek samping ibuprofen dalam penggunaan dengan rute peroral yaitu gangguan gastrointestinal, mual, muntah, erosi lambung, dan sakit kepala. Efek samping tersebut dapat dihindari dengan cara pemberian ibuprofen dengan rute lain, misalnya rute *transdermal* [2].

Sistem penghantaran *transdermal*

mempunyai banyak keuntungan yaitu memberikan pelepasan obat yang konstan, cara penggunaan yang mudah, mengurangi frekuensi pemberian obat, mengeliminasi *first-pass metabolism*, memastikan level plasma yang lebih seragam, serta mengurangi efek samping seperti iritasi lambung dan kepatuhan pasien [3].

Pada penelitian ini, dibuat *patch matrix* karena pada *patch matrix* tidak terjadi kebocoran membran sehingga tidak terjadi pelepasan obat dalam jumlah besar. Keuntungan lain tipe ini yaitu akan membentuk suatu sediaan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman untuk digunakan, serta proses pembuatan yang mudah, cepat dan murah [4].

Salah satu komponen penting dalam sediaan *transdermal patch* adalah polimer. Polimer berfungsi untuk mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan [4]. Polimer yang digunakan sebagai pembawa ada dua jenis, yaitu polimer hidrofilik seperti HPMC, carbopol, dan polimer hidrofobik seperti etil selulosa (EC) [5]. Penggunaan kombinasi dari kedua polimer bertujuan untuk memperoleh pelepasan obat yang lebih efektif.

Patch dapat digunakan untuk mengontrol penghantaran obat dengan menggunakan kombinasi yang tepat dari polimer hidrofilik dan hidrofobik [6]. Polimer hidrofilik yang dipilih dalam penelitian ini adalah HPMC K4M dan carbopol 934, sedangkan untuk polimer hidrofobiknya dipilih EC N-22. Pemilihan polimer HPMC karena merupakan agen penstabil pelepasan yang baik sehingga pelepasan bahan aktif obat akan terkontrol [6]. Penggunaan carbopol karena mempunyai kekuatan mengembang yang tinggi sehingga akan membentuk suatu pori yang dapat membantu pelepasan obat dari basisnya [7]. EC tidak menyebabkan alergi, tidak beracun dan tidak menimbulkan iritasi yang membentuk *barrier film* yang kuat sehingga akan menghasilkan sediaan *patch* yang baik [8]. Pada penelitian sebelumnya dilakukan penelitian tentang efek kombinasi polimer HPMC dan carbopol pada pembuatan sediaan *patch* dengan menggunakan bahan aktif tolterodine terhadap laju pelepasan [9].

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kombinasi polimer HPMC K4M dan carbopol 934 pada sediaan *patch* ibuprofen terhadap *moisture content* (MC) dan fluks pelepasan, serta untuk mengetahui formula optimumnya. Penentuan proporsi kedua polimer berdasarkan rancangan formula *simplex lattice design*.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah spektrofotometer (*Genesys 10S UV-vis*), alat uji disolusi (*Logan*), neraca analitik dengan kepekaan 0,1 mg (*Centarus Scale*), sel difusi, pH meter (*Elmetron*), *ultrasonic homogenizer* (*Elmasonic E 30H*), jangka sorong (*Tricle Brand*), *moisture content analyzer* (*Adam Equipment*), desikator (*Normax*), oven (*Memmert*), dan *software design expert trial* versi 9.03.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ibuprofen (PT. Phapros), HPMC (PT. Bratachem), carbopol (PT. Bratachem), EC (PT. Bratachem), propilen glikol (PT. Bratachem), PEG 400 (PT. Bratachem), TEA (PT. Bratachem), *backing patch* (PT. Hisamitsu), natrium hidroksida (PT. Bratachem), kalium fosfat dibasik (PT. Bratachem), natrium fosfat dibasik (PT. Bratachem), natrium klorida (PT. Bratachem), kalium klorida (PT. Bratachem), asam klorida (PT. Bratachem), etanol 96% serta akua bebas CO₂.

Pembuatan *Patch* Ibuprofen

Sediaan *patch* dibuat dengan cara melarutkan 100 mg ibuprofen dalam campuran propilen glikol, TEA, PEG 400, dan etanol, dilarutkan. Selanjutnya larutan ibuprofen dimasukkan dalam *beaker glass* berisi campuran polimer EC N-22, HPMC K4M, dan carbopol 934 kemudian diaduk hingga larut. Larutan polimer dan obat yang sudah tercampur dituang ke dalam cetakan yang dilapisi vaselin dan *backing* kemudian selanjutnya dikeringkan suhu 50°C sampai kering. Rancangan formula ibuprofen *patch* dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rancangan formula ibuprofen *patch*

Bahan	Formula (%)		
	F1	F2	F3
Ibuprofen	20	20	20
HPMC K4M	4	2	0
Carbopol 934	0	2	4
EC N-22	30	30	30
Propilen glikol	30	30	30
PEG 400	13	13	13
TEA	3	3	3
Total	100	100	100

Evaluasi Sediaan *Patch* Ibuprofen

Evaluasi sediaan *patch* meliputi uji organoleptis, uji ketebalan *patch*, uji bobot, uji ketahanan lipat, pH permukaan, kadar obat dalam sediaan serta penentuan nilai MC dan fluks pelepasan. Uji organoleptis dilakukan

secara visual meliputi bau, bentuk, warna, dan kondisi permukaan *patch* yang dihasilkan.

Uji ketebalan *patch* dilakukan untuk mengetahui ketebalan pada setiap sediaan *patch* yang telah dibuat. Ketebalan *patch* diukur pada 5 titik berbeda dengan menggunakan jangka sorong [3].

Uji bobot dilakukan untuk mengetahui bobot sediaan *patch*. Sediaan *patch* diambil sebanyak 5 buah. Masing-masing sediaan ditimbang dan dilihat variasi bobotnya, bobot *patch* yang diharapkan sebesar 500 mg [3].

Pengujian ketahanan lipat dilakukan untuk membandingkan efisiensi dari *plasticizer* dan kekuatan *patch* dengan perbedaan jumlah polimer penyusun. Pengujian dilakukan dengan cara melipat *patch* pada satu titik yang sama berulang kali sampai rusak [3].

Pengujian pH permukaan dilakukan dengan cara memasukkan *patch* ke dalam wadah berisi 10 ml akuades bebas CO₂ dalam suhu ruang didiamkan selama 1 jam, kemudian pH permukaan diukur menggunakan pH meter. Kriteria rentang pH yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 5 – 9 [10].

Pengujian kadar ibuprofen dilakukan untuk mengetahui kadar *patch* ibuprofen seragam di setiap formulanya dan memenuhi kriteria. *Patch* yang telah disiapkan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum ibuprofen yaitu 264 nm. Hasil absorbansi yang didapatkan kemudian dimasukkan ke dalam persamaan regresi linier. Persyaratan rentang antara 97 – 103% dan standar kriteria CV yang memenuhi yaitu kurang dari 2,7% [11].

Penentuan nilai MC dilakukan dengan menggunakan alat *moisture analyzer* yang diatur pada suhu 100°C. Syarat MC yang dikehendaki yaitu memiliki nilai paling minimum (<10%) [10].

Nilai fluks pelepasan *patch in-vitro* dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung (*paddle*) yang dilengkapi dengan sel difusi. Media yang digunakan yaitu larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05 sebanyak 500 ml dengan suhu 37 ± 0,5°C. Cakram yang sudah berisi *patch* dimasukkan dalam alat uji disolusi dan diatur kecepatan putar *paddle* sebesar 50 rpm. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5,0 ml pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360. Setiap pengambilan sampel ditambahkan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05 yang baru sebanyak 5,0 ml.

Serapan diamati menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang

gelombang 264 nm. Blanko yang digunakan yaitu larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05. Nilai fluks diketahui dengan membuat kurva hubungan antara Q (jumlah obat yang tertransportasi persatuan luas) dan Vt hingga diperoleh suatu persamaan regresi linier $y = bx + a$. *Slope* dari persamaan yang diperoleh merupakan fluks pelepasan yang menunjukkan banyaknya obat yang terlepas tiap satuan luas pada waktu tertentu. Rentang nilai fluks yang dikehendaki yaitu 150 – 250 µg/cm²/menit^{1/2} [12].

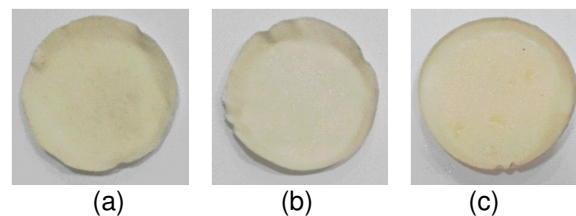
Hasil penentuan nilai fluks pelepasan dan MC kemudian dilakukan analisis dengan menggunakan *software design expert trial* versi 9.03 untuk menentukan formula optimumnya. Formula optimum diperoleh dengan menggabungkan *countour plot* antara kedua respon, sehingga akan diperoleh titik perpotongan pada *superimposed countour plot*. Titik perpotongan yang diperoleh merupakan formula optimum yang memiliki nilai fluks pelepasan paling besar dan nilai MC paling minimum.

Hasil Penelitian

Hasil evaluasi sediaan *patch* ibuprofen meliputi pengamatan organoleptis, uji MC, dan uji fluks pelepasan.

Pengamatan Organoleptis

Hasil pengujian organoleptis *patch* ibuprofen menunjukkan bahwa ketiga formula memiliki bentuk, warna, dan bau yang sama, tetapi terdapat perbedaan pada kondisi permukaannya. Pada F1 dan F2 memiliki kondisi permukaan yang kering, halus dan tidak retak sedangkan F3 memiliki kondisi permukaan yang kurang kering, halus dan tidak retak. Sediaan *patch* yang diperoleh dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Sediaan *patch* yang dihasilkan

Keterangan:

- (a) *Patch* formula 1, (b) *Patch* formula 2, (c) *Patch* formula 3.

Uji Ketebalan Patch

Hasil pengujian tiap formula menunjukkan $F1 < F2 < F3$. Hal ini terjadi karena carbopol memiliki sifat *swelling*, sehingga akan mengembang apabila dilarutkan dengan pelarut yang sesuai. Semakin tinggi jumlah carbopol yang digunakan maka *patch* yang dihasilkan akan semakin tebal. Hasil pengujian ketebalan *patch* dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil pengujian ketebalan *patch* ibuprofen

Replikasi	Ketebalan <i>patch</i> (mm)		
	F1	F2	F3
1	0,230	0,320	0,410
2	0,230	0,320	0,420
3	0,220	0,320	0,430
Rata-rata	0,227 ±	0,320 ±	0,420 ±
± SD	0,0000	0,0000	0,0025

Uji Keseragaman Bobot

Uji bobot dilakukan dengan cara menimbang *patch* secara acak setiap formula, kemudian diambil rata-ratanya serta dihitung standar deviasinya. Hasil dari uji bobot sediaan *patch* dapat disimak di Tabel 3.

Tabel 3. Hasil pengujian keseragaman bobot

No.	Bobot <i>patch</i> (mg)		
	F1	F2	F3
1	320,500	328,700	413,800
2	324,300	326,700	425,700
3	322,500	329,200	412,500
4	320,500	328,300	424,800
5	328,000	325,900	412,800
Rata-rata	323,160 ±	327,740 ±	417,920 ±
± SD	3,135	1,390	6,716

Uji Ketahanan Lipat

Uji ketahanan lipat dilakukan secara manual dengan cara melipat *patch* berulang kali pada satu titik yang sama sampai rusak atau dilipat hingga 300 kali [13]. Berdasarkan hasil ketahanan lipat yang dilakukan, ketiga formula menunjukkan jumlah lipatan lebih dari 300 kali. Hal ini disebabkan pada saat pengujian mencapai nilai lebih dari 300 kali, *patch* masih dalam keadaan baik, tidak rusak maupun retak. Hasil uji ketahanan lipat dapat dilihat di Tabel 4.

Tabel 4. Hasil uji ketahanan lipat *patch* ibuprofen

Replikasi	Ketahanan lipat <i>patch</i> (lipatan)		
	F1	F2	F3
1	> 300kali	> 300kali	> 300kali
2	> 300kali	> 300kali	> 300kali
3	> 300kali	> 300kali	> 300kali
Rata-rata ± SD	-	-	-

Uji pH Permukaan

Ketiga formula menunjukkan hasil pH permukaan sediaan *patch* dalam rentang pH

yang dapat ditoleransi untuk tidak mengiritasi kulit yaitu 5 – 9. Hasil uji pH permukaan dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil pengujian pH permukaan *patch*

Replikasi	pH permukaan		
	F1	F2	F3
1	7,23	7,36	7,43
2	7,42	7,24	7,38
3	7,34	7,32	7,45
Rata-rata	7,33 ±	7,31 ±	7,42 ±
± SD	0,0954	0,0611	0,0361

Uji Keseragaman Kadar

Hasil uji keseragaman kadar ibuprofen dapat disimak dalam Tabel 6.

Tabel 6. Hasil pengujian keseragaman kadar

Replikasi	Recovery (%)		
	F1	F2	F3
1	98,306	97,472	98,861
2	97,194	98,583	99,417
3	98,028	99,139	97,750
Rata-rata	97,843 ±	98,398 ±	98,676 ±
± SD	0,578	0,849	0,849
CV	0,591%	0,862%	0,860%

Uji Moisture Content

Hasil pengujian MC *patch* ibuprofen dari ketiga formula dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7. Hasil pengujian MC *patch* ibuprofen

Replikasi	MC (%)		
	F1	F2	F3
1	5,285	6,498	7,771
2	5,200	6,311	7,820
3	5,250	6,350	7,800
Rata-rata	5,245 ±	6,386 ±	7,797 ±
± SD	0,0004	0,0010	0,0002

Hasil Pengujian Fluks Pelepasan

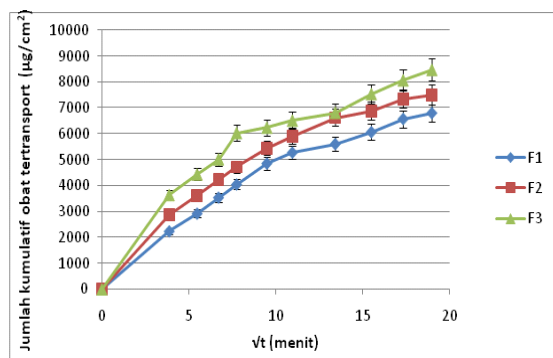
Pengujian fluks pelepasan dilakukan dengan menggunakan alat disolusi metode *paddle over disk* (POD). Hasil pengujian fluks pelepasan ibuprofen dalam *patch* dapat dilihat pada Tabel 8 dan profil pelepasan ibuprofen dapat dilihat pada Gambar 2.

Tabel 8. Hasil pengujian fluks pelepasan ibuprofen

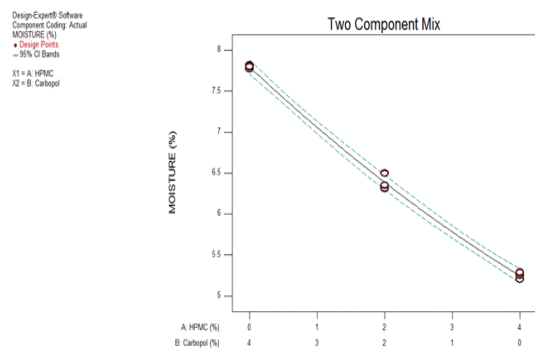
Replikasi	Fluks pelepasan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}^{1/2}$)		
	F1	F2	F3
1	201,120	217,290	238,710
2	205,980	218,250	240,480
3	207,040	219,100	242,330
Rata-rata	204,713 ±	218,213 ±	240,507 ±
± SD	3,1567	0,9056	1,8101

Analisis menggunakan *software design expert trial* versi 9.03 akan diperoleh suatu *contour plot* dari masing-masing respon, serta diperoleh kurva *superimposed contour plot* yang menunjukkan formula optimum yang didapat.

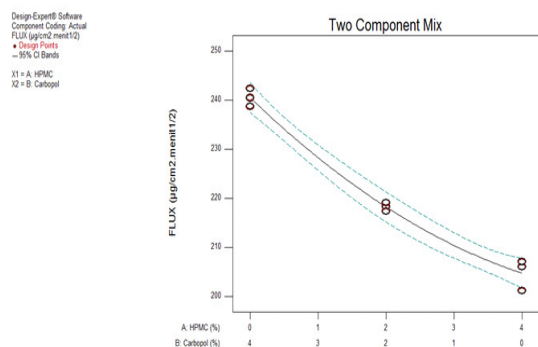
Kurva *contour plot* dari masing-masing respon dan *superimposed contour plot* dapat dilihat pada Gambar 3-5.



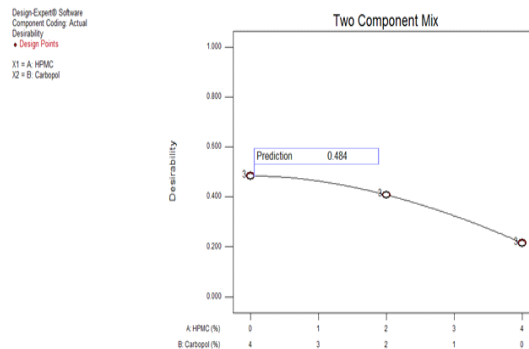
Gambar 2. Profil pelepasan *patch* ibuprofen dari ketiga formula.



Gambar 3. Kurva *contour plot* MC.



Gambar 4. Kurva *contour plot* fluks pelepasan.



Gambar 5. Kurva *superimposed contour plot*.

Keterangan:

Kurva *superimposed contour plot* hanya didapatkan satu titik yang merupakan formula optimum dengan komposisi HPMC K4M 0,057% dan carbopol 934 3,943% yang setara dengan HPMC K4M : carbopol 934 (0.5 : 0.5).

Pembahasan

Hasil pengujian organoleptis *patch* dari ketiga formula menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kondisi permukaan pada *patch* F3. Adanya perbedaan tersebut dikarenakan pada F3 menggunakan polimer carbopol 934 dalam jumlah yang paling besar. Carbopol 934 merupakan polimer hidrofilik yang bersifat higroskopis. Sifat higroskopis ini yang dapat mengikat uap air di lingkungan selama proses pembuatan dan penyimpanan *patch*, sehingga akan meningkatkan kelembaban dari *patch* itu sendiri [5].

Hasil pengujian MC menunjukkan bahwa F1<F2<F3. F3 menggunakan polimer carbopol 934, sedangkan F1 menggunakan polimer HPMC K4M. Carbopol 934 memiliki kemampuan untuk meningkatkan MC yang lebih besar dibandingkan HPMC K4M. Hal ini dikarenakan carbopol 934 dan HPMC K4M merupakan polimer hidrofilik, tetapi sifat higroskopisitas carbopol 934 lebih besar dari pada HPMC K4M, sehingga kemampuan carbopol 934 untuk menyerap kelembaban lingkungan lebih besar dari pada HPMC K4M [5].

Hasil pengujian fluks pelepasan pada F3 memiliki rata-rata fluks pelepasan paling besar. Hal ini dikarenakan pada F3 menggunakan polimer carbopol 934 dalam jumlah banyak. Carbopol 934 merupakan polimer hidrofilik yang dapat mengembang (*swellable*) apabila berada dalam pelarut yang sesuai. Polimer yang dapat mengembang (*swellable*) lebih meningkatkan tortuositas dan difusi bahan aktif, ketika kontak

dengan medium disolusi maka akan terbentuk pori-pori sehingga akan membantu pelepasan obat dalam sediaan [10].

Analisis dengan menggunakan *software design expert trial* versi 9.03 hanya diperoleh satu *solution* yang merupakan titik optimum. Titik optimum ditunjukkan dengan adanya perpotongan pada titik dengan jumlah HPMC K4M 0,057% dan jumlah carbopol 934 3,943% dengan nilai MC sebesar 7,753% dan nilai fluks pelepasan sebesar 239,755 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$. Nilai fluks pelepasan yang didapatkan merupakan nilai paling maksimum. Hal ini dikarenakan semakin tinggi nilai fluks maka obat yang terlepas dari basis semakin banyak. Nilai MC yang didapatkan merupakan nilai paling minimum. Hal ini dikarenakan semakin kecil nilai MC maka kandungan air dalam *patch* semakin sedikit, sehingga berpengaruh pada stabilitas *patch* dan tidak mudah terkontaminasi mikroorganisme.

Simpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dilakukan dapat disimpulkan bahwa formula optimum merupakan formula dengan jumlah HPMC K4M 0,057% dan carbopol 934 3,943% yang setara dengan jumlah HPMC K4M : carbopol 934 (0.5 : 0.5). Hal ini dikarenakan komposisi HPMC K4M 0,057% dan carbopol 934 3,943% dalam formula *patch* menunjukkan hasil yang paling optimum terhadap nilai MC dan fluks pelepasan.

Beberapa saran pada penelitian ini yaitu perlu dilakukan optimasi suhu pengeringan dan validasi dalam metode pembuatan *patch* serta perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas *patch*.

Daftar Pustaka

[1] Katzung B. Basic and clinical pharmacology. London: McGraw Hill Medical; 2003.
[2] Ansel HC, Allen LV, Popovich NG. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery system. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 1999.

[3] Madhulata A, Naga T. Formulation and evaluation of ibuprofen transdermal patches. IJRPBS. 2013; 4(1): 351-362.
[4] Arunachalam A, Karthikeyan M, Kumar D, Prathap M, Sethuraman S, Ashutoshkumar S. Transdermal drug delivery system: a review. CPR. 2010; 1(1): 70-81.
[5] Rowe R, Sheskey P, Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients. UK: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association; 2009.
[6] Amjad M, Estheshamuddin M, Hanifa S, Sabreesh M, Asia R, Kumar G. Formulation and evaluation transdermal patches of atenolol. IJPAP. 2011; 1(2): 109-119.
[7] Utami A. Pengaruh kadar metilselulose 4000 cps terhadap pelepasan Na diklofenak dalam sediaan lepas lambat dengan matriks etilselulose 10 cps. Surabaya: Skripsi; 2006.
[8] Patel D, Setty C, Mistry G, Patel S, Patel T, Mistry P, Rana A, Patel p, Mishra R. Development and evaluation of ethyl cellulose based transdermal films of furosemide for improved in vitro skin permeation. AAPS Pharm Sci Tech. 2009; 10(2): 437-442.
[9] Pandit V, Khanum A, Bhaskaran S, Banu V. Formulation and evaluation of transdermal film for the treatment of overactive bladder. IJPR. 2009; 1(3): 799-804.
[10] Kumar S, Jain A, Nayak S. Development and evaluation of transdermal patches of colchicine. DPL. 2012; 4(1): 330-343.
[11] Huber, Ludwig. Validation and qualification in analytical laboratories second edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007.
[12] Istiqomah, H. Optimasi propilen glikol dan isopropil miristat terhadap laju pelepasan ibuprofen dalam sediaan gel. Jember: Skripsi; 2014.
[13] Jhawat V, Saini V, Kamboj S, Maggon N. Transdermal drug delivery system: approaches and advancements in drug absorption through skin. IJPSR. 2013; 20(1): 47-56.