

POLIMER-POLIMER UNTUK PATCH TRANSDERMAL YANG MENGANDUNG EKSTRAK ETANOL DAUN SELEDRI (*Apium graveolens*) BERKHASIAT ANTIHIPERTENSI

Ni Kadek Ayu Pramesti^{1a}, I Putu Mas Arie Pradina Putri¹, Ni Putu Mas Arya Shinta¹, I Gusti Ngurah Jemmy Anton Prasetia¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Badung, Indonesia

^aEmail Korespondensi : ayupramesti844@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan terbesar bagi masyarakat Indonesia. Daun seledri merupakan salah satu tanaman yang dapat digunakan untuk mengobati penyakit hipertensi. Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun seledri dengan dosis 150 mg/hari dapat menurunkan tekanan darah. Obat antihipertensi memiliki bioavailabilitas oral yang rendah karena mengalami *first pass metabolism* di hati. Penggunaan *patch transdermal* dapat meningkatkan kenyamanan pasien dan dapat memperbaiki bioavailabilitas oral yang rendah. Salah satu komponen penting dalam sediaan *patch* adalah matriks polimer yang terdiri dari polimer hidrofilik (PVP K-30) dan hidrofobik (EC N-20).

Metode: penulisan artikel *review* ini menggunakan kajian pustaka hasil *review* dan evaluasi dari jurnal-jurnal penelitian.

Hasil: Optimasi formula sediaan *patch transdermal* dilakukan dengan menggunakan tiga variasi perbandingan PVP K-30 dan EC N-20 untuk matriks polimer *patch transdermal* yaitu 1:2, 2:3, dan 1:3. Formula *patch transdermal* ekstrak etanol daun seledri terbaik ditinjau dari parameter karakteristik fisik dan berpotensi memberikan pelepasan bahan aktif secara optimal untuk menurunkan tekanan darah yaitu formula dengan kombinasi matriks polimer PVP K-30 dan EC N-20 2:3.

Kesimpulan: penulisan artikel *review* ini adalah memperoleh perbandingan polimer hidrofilik (PVP K-30) dan polimer hidrofobik (EC N-20) terbaik pada sediaan *patch* ekstrak daun seledri (*Apium graveolens*) yang berpotensi memberikan pelepasan bahan aktif secara optimal untuk menurunkan tekanan darah.

Kata Kunci: Hipertensi, *Apium graveolens*, Patch Transdermal, PVP K-30, dan EC N-20.

ABSTRACT

Introduction: Hypertension is one of the biggest health problems for Indonesian people. Celery leaves are a plant that can be used to treat hypertension. Research shows that the ethanol extract of celery leaves at a dose of 150 mg / day can reduce blood pressure. Antihypertensive drugs have low oral bioavailability due to first pass metabolism in the liver. The use of transdermal patches can improve patient comfort and may improve low oral bioavailability. One of the important components in the patch preparation is a polymer matrix consisting of hydrophilic (PVP K-30) and hydrophobic (EC N-20) polymers.

Methods: this review article using literature review and evaluation results from research journals.

Results: Optimization of the formula for transdermal patch preparations was carried out using three variations of the ratio of PVP K-30 and EC N-20 for the transdermal patch

polymer matrix, namely 1: 2, 2: 3, and 1: 3. The best transdermal patch formula of celery leaf ethanol extract in terms of physical characteristics parameters and has the potential to provide optimal release of active ingredients to reduce blood pressure, namely the formula with a combination of polymer matrix PVP K-30 and EC N-20 2: 3.

Conclusion: The writing of this review article is to obtain the best comparison of hydrophilic polymer (PVP K-30) and hydrophobic polymer (EC N-20) in celery leaf extract patch preparations (*Apium graveolens*) which have the potential to provide optimal release of active ingredients to lower blood pressure.

Keywords: Hypertension, *Apium graveolens*, Transdermal Patch, PVP K-30, and EC N 20.

PENDAHULUAN

Kemajuan teknologi di negara berkembang termasuk Indonesia mengakibatkan perubahan gaya hidup dan tumbuhnya prevalensi penyakit tidak menular (PTM) [1]. Salah satu PTM yang menjadi masalah kesehatan bagi masyarakat Indonesia adalah hipertensi. Penyakit ini juga sering disebut sebagai *the silent killer* [2]. Menurut WHO, tekanan darah normal berada dibawah 120/80 mmHg [3]. Hipertensi merupakan suatu kondisi dimana tekanan darah sistolik \geq 140 mmHg dan tekanan darah diastolik \geq 90 mmHg [4]. WHO memperkirakan pada tahun 2020 PTM akan menyebabkan 73% kematian dan 60% kesakitan di dunia [5]. Pada tahun 2018, pravalensi penyakit hipertensi pada penduduk usia 18 tahun keatas di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan angka 34,11% [6]. Sekitar 60% penderita hipertensi berakhir pada *stroke*, sedangkan 40% lainnya mengakibatkan penyakit jantung, gagal ginjal, dan kebutaan [7].

Pengobatan hipertensi dapat dilakukan dengan farmakoterapi dan non farmakoterapi. Pengobatan secara

farmakoterapi dilakukan dengan menggunakan obat antihipertensi, sedangkan pengobatan non farmakoterapi dilakukan dengan menerapkan pola hidup sehat [8]. Secara umum, obat antihipertensi dapat dibagi menjadi beberapa golongan yaitu, diuretik, *ACE inhibitor*, *Ca-blocker*, dan *β -blocker*. Penggunaan obat golongan antihipertensi tidak jarang memiliki beberapa efek samping yang merugikan seperti hiperkalemia, batuk kering, dan bradikardi [9]. Penggunaan obat herbal dinilai lebih aman dibandingkan penggunaan obat sintetis karena obat herbal memiliki efek samping lebih sedikit dibandingkan obat sintetis [10].

Daun seledri (*Apium graveolens*) merupakan salah satu tanaman yang dapat digunakan untuk mengobati penyakit hipertensi. Apigenin merupakan kandungan utama daun seledri yang berfungsi sebagai penghambat kanal kalsium dan *β -blocker*. Kandungan lain yang terdapat dalam daun seledri seperti apiin, kalium, magnesium, dan zat besi juga berpotensi menurunkan tekanan darah [11]. Penelitian yang dilakukan Madhavi *et al.* (2013) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun seledri dengan dosis 150

mg/hari dapat menurunkan tekanan darah [12].

Obat antihipertensi memiliki bioavailabilitas oral yang rendah karena mengalami *first pass metabolism* di hati. Hal ini menyebabkan peningkatan frekuensi penggunaan obat dan fluktuasi konsentrasi obat yang dapat mempengaruhi kenyamanan pasien. Penggunaan *patch transdermal* dapat mengurangi frekuensi pemberian obat karena obat dihantarkan melewati kulit dalam periode yang lama, nyaman digunakan (non-invasif), dan dapat memperbaiki bioavailabilitas oral yang rendah [13]. Salah satu komponen penting dalam sediaan *patch* adalah matriks polimer. Matriks polimer dapat dibuat dari kombinasi polimer hidrofilik dan hidrofobik. Penggunaan polimer hidrofobik seperti EC menyebabkan terbentuknya barier, sehingga bahan aktif tidak mudah dilepaskan. Sedangkan polimer hidrofilik seperti PVP menyebabkan terbentuknya pori, sehingga membantu pelepasan bahan aktif dari basisnya [14]. Menurut penelitian Nurmesa dkk. (2019) kombinasi PVP K-30 dan EC N-20 dengan perbandingan 1:3 memberikan pelepasan bahan aktif paling baik [15]. Kombinasi PVP K-30 dan EC N-20 dengan perbandingan 1:2 menurut Fatmawaty dkk. (2017) memberikan karakteristik fisik *patch* yang baik [16]. Sedangkan kombinasi PVP K-30 dan EC N-20 dengan perbandingan 2:3 menurut Prabakara *et al.* (2010)

memberikan persentase pemanjangan dan persentase pelepasan bahan aktif yang baik [17]. Maka dari itu perlu dilakukan optimasi perbandingan PVP K-30 dan EC N-20 dalam matriks polimer sediaan *patch transdermal* agar pelepasan bahan aktif lebih optimal.

METODE PENULISAN

Metode Penulisan

Penulisan artikel *review* ini berdasarkan metode kajian pustaka. Dilakukan pengkajian mengenai konsep dan teori yang digunakan berdasarkan literatur yang tersedia terutama dari artikel-artikel yang dipublikasikan dan berbagai jurnal ilmiah yang sesuai dengan masalah dan topik yang dibahas.

Sumber dan Jenis Data

Sumber dari penulisan artikel *review* ini berdasarkan hasil evaluasi yang diambil dari berbagai literatur, artikel, dan jurnal penelitian yang diperoleh dari Google Scholar berkenaan dengan polimer-polimer *patch* antihipertensi. Jenis data yang diperoleh bersifat kualitatif.

Pengumpulan Data

Metode pengumpulan data penulisan artikel *review* diambil dari sumber-sumber data. Pencarian data dan informasi melalui berbagai literatur, dan disusun berdasarkan informasi hasil evaluasi dari jurnal-jurnal penelitian. Penulisan diupayakan saling berhubungan dan relevan dengan topik.



Analisis Data

Data yang telah didapatkan dari sumber tulisan maupun dari sumber pustaka dikelompokkan berdasarkan topik kajian. Penyajian data dilakukan berdasarkan data yang telah dipersiapkan secara logis dan sistematis. Teknik analisis data yang digunakan bersifat deskriptif argumentatif.

HASIL

Berdasarkan hasil penelusuran beberapa pustaka, diperoleh data variasi formula sediaan patch transdermal ekstrak etanol daun seledri dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Variasi Formula Sediaan *Patch Transdermal Ekstrak Etanol Daun Seledri*

Polimer	Fungsi	Bobot Bahan per Patch		
		F1	F2	F3
Ekstrak Etanol Daun Seledri	Zat aktif	150	150	150
PVP K-30	Matriks	100	75	120
EC N-20	Matriks	200	225	180
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	30	30	30
Mentol	<i>Enhancer</i>	20	20	20

* Bobot masing-masing formula dalam satuan (mg)

* Bobot per *patch* 500 mg

Jumlah polimer per *patch* 300 mg

Sediaan *patch* yang mengandung ekstrak etanol daun seledri dirancang dengan tiga rancangan formula dengan variasi konsentrasi polimer PVP K-30 dan EC N-20 yang sesuai dengan penelitian oleh Fatmawaty dkk. (2017); Nurmessa dkk. (2019); dan Prbakara dkk. (2010)

Pembuatan sediaan *patch transdermal* dengan zat aktif ekstrak etanol daun seledri saat ini belum pernah dilakukan. Untuk melakukan penelitian terhadap formula *patch transdermal*, dipilih tiga formulasi dengan menggunakan bahan aktif yang memiliki sifat yang mirip dengan ekstrak etanol daun seledri dan telah menghasilkan hasil evaluasi yang baik.

PEMBAHASAN

Formula 1 dengan Perbandingan PVP K-30: EC N-20 1:2

Formulasi *patch transdermal* dengan kombinasi matriks polimer PVP K-30: EC N-20 1:2 merupakan formulasi terbaik menurut penelitian Fatmawaty dkk. (2017). Identifikasi secara kualitatif pada ekstrak etanol daun murbei (*Morus alba* L.) diperoleh hasil positif untuk flavonoid [16].

Hasil evaluasi pada penelitian Fatmawaty dkk. (2017) menunjukkan formula optimum dengan karakteristik fisik yang baik pada perbandingan formula PVP K-30: EC N-20 1:2. Adapun evaluasi karakteristik fisik *patch* yang dilakukan meliputi uji keseragaman bobot, ketebalan *patch*,



ketahanan lipat, susut pengeringan, dan daya serap lembab. Hasil evaluasi keseragaman bobot *patch* formula PVP K-30: EC N-20 1:2, tidak memiliki perbedaan bobot cukup jauh dari pengulangan formula yang dibuat. Keseragaman bobot yang baik juga menjadi penanda bahwa adanya keseragaman kandungan bahan aktif dalam *patch*. Evaluasi ketahanan lipat *patch* mengindikasikan bahwa *patch* memiliki konsistensi film yang baik sehingga tidak mudah patah atau robek selama penggunaan. *Patch transdermal* dengan formula matriks PVP K-30: EC N-20 1:2 memenuhi ketahanan lipat yang baik, hal ini disebabkan karena penggabungan sifat dari kedua polimer matriks PVP K-30 dan EC N-20. PVP K-30 bersifat hidrofilik yang dapat meningkatkan elastisitas *patch* sehingga tidak mudah patah. EC N-20 merupakan polimer hidrofobik yang mampu meningkatkan kekuatan *patch* sehingga tidak mudah robek [18].

Ketebalan *patch* memiliki peran yang cukup penting dalam sifat fisik *patch*. *Patch* yang tipis akan lebih mudah diterima dalam pemakaiannya [17]. Matriks dengan formula PVP K-30: EC N-20 1:2 memiliki nilai standar deviasi yang kecil pada pengukuran ketebalan *patch* yang memberikan jaminan keseragaman ketebalan dari *patch*. Formula matriks PVP K-30: EC N-20 1:2 ini memperoleh nilai susut pengeringan yang tinggi. Tingginya nilai susut pengeringan kemungkinan terjadi

karena sulit mengatur kandungan lembab dengan metode penguapan pelarut pada saat pembuatan *patch* dan higroskopisitas ekstrak. Formula matriks PVP K-30: EC N-20 1:2 menunjukkan bahwa nilai persen kelembaban yang cukup tinggi, hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh sifat higroskopis dari ekstrak yang digunakan.

Formula 2 dengan Perbandingan PVP K-30: EC N-20 1:3

Formula *patch transdermal* dengan perbandingan matriks PVP K-30: EC N-20 1:3 dengan bahan aktif ekstrak kental daun tembakau (*Nicotiana tabacum*) [15].

Hasil evaluasi keseragaman bobot formula matriks PVP K-30: EC N-20 1:3 menunjukkan tidak adanya penyimpangan keseragaman bobot. Hasil evaluasi ketebalan menunjukkan bahwa ketebalan dari formula matriks PVP K-30: EC N-20 1:3 menghasilkan nilai yang seragam dan tidak terlalu tipis maupun terlalu tebal, dimana jika terlalu tipis *patch* akan cenderung rapuh dan jika terlalu tebal akan mengganggu pada penetrasi obat ke dalam tubuh [19]. Hasil pengukuran pH menunjukkan sediaan *patch* memiliki pH dalam rentang pH kulit. Formula matriks PVP K-30: EC N-20 1:3 juga menghasilkan *moisture content* yang baik karena polimer hidrofobik cenderung tidak menyerap air dari lingkungan. Semakin rendah nilai kandungan air atau kelembapan *patch* mengindikasikan bahwa *patch* yang dihasilkan memenuhi karakteristik

fisik *patch* yang baik yakni tidak mudah patah. Hasil pengujian *elongation test* menunjukkan nilai pemanjangan yang baik, sehingga *patch* memiliki elastisitas dan fleksibilitas yang baik. Semakin tinggi perbandingan polimer EC N-20 akan menghasilkan nilai persentase pemanjangan yang baik. Hal ini dikarenakan EC N-20 merupakan polimer nondegradibel yang memiliki ketahanan lebih tinggi dibandingkan polimer biodegradibel [15].

Pada penelitian Nurmessa dkk. (2019) juga dilakukan pengujian *freeze thaw* dengan hasil sediaan *patch* tetap stabil walaupun disimpan pada suhu dingin atau suhu panas. Uji pelepasan *patch transdermal* yang dilakukan secara *in vitro* menunjukkan orde pelepasan kinetika orde satu pada *patch transdermal* nikotin. Kinetika orde satu menunjukkan pelepasan yang didasarkan pada konsentrasi obat selama periode tertentu dalam hal ini *patch transdermal* dengan formula matriks PVP K-30: EC N-20 1:3 dapat melepaskan bahan aktif selama satu hari atau 24 jam [15].

Formula 3 dengan Perbandingan PVP K-30: EC N-20 2:3

Formula *patch transdermal* dengan kombinasi matriks polimer PVP K-30: EC N-20 2:3 merupakan formula terbaik menurut Prabakara dkk. (2010) dengan bahan aktif papaverin HCl. Dengan menggunakan enam kombinasi terhadap PVP K-30 dan EC N-20, hasil evaluasi terbaik ditunjukkan oleh *patch*

dengan perbandingan PVP K-30: EC N-20 2:3 [17].

Hasil evaluasi formula matriks PVP K-30: EC N-20 2:3 yang dilakukan oleh Prabakara dkk. (2010) secara organoleptis menunjukkan sediaan *patch* lembut, tidak lengket, dan homogen. Sediaan *patch* yang dibuat juga memiliki fleksibilitas yang baik. Dengan meningkatnya konsentrasi PVP K-30 maka daya elongasi sediaan *patch* juga meningkat. Berdasarkan hasil pengujian pelepasan obat secara *in vitro*, semakin banyak jumlah PVP K-30 yang ditambahkan maka persentase pelepasan obat semakin tinggi. Hal tersebut dikarenakan sifat hidrofilik dari PVP K-30 yang memiliki kecenderungan untuk menyerap air sehingga meningkatkan aktivitas termodinamika obat dalam sediaan. Sifat papaverin HCl yang larut dalam air menunjukkan kelarutan yang tinggi pada polimer hidrofilik sehingga pelepasan obat tertinggi didapatkan pada perbandingan PVP K-30 tertinggi [17].

Formula Patch Transdermal Ekstrak Etanol Daun Seledri

Komponen utama dalam ekstrak etanol daun seledri yaitu senyawa flavonoid apigenin dan apiin. Kedua senyawa tersebut bersifat polar sehingga larut dalam pelarut polar seperti air [20]. Penggunaan polimer yang bersifat hidrofilik akan membantu pelepasan bahan aktif hidrofilik. Semakin besar kandungan PVP K-30 yang digunakan

sebagai matriks polimer *patch* maka pelepasan apigenin akan semakin besar. PVP K-30 memiliki sifat sangat higroskopis ^[21] sehingga mudah menyerap air. Adanya kadar air dalam *patch* akan membantu proses pelepasan obat saat diaplikasikan pada kulit. Namun kadar air tidak boleh terlalu tinggi untuk menjaga kestabilan sediaan *patch*.

Penggunaan polimer hidrofobik seperti EC N-20 dapat memperlambat laju pelepasan obat, semakin tinggi konsentrasi EC N-20 yang digunakan, maka laju pelepasan obat makin lama ^[22]. Kombinasi PVP K-30 dan EC N-20 dapat memberikan jumlah dan laju pelepasan obat yang baik. Formula 2 memiliki perbandingan PVP K-30: EC N-20 1:3 dengan bahan aktif ekstrak etanol daun tembakau memberikan pelepasan zat aktif yang lebih rendah dibandingkan dengan formula 3 dengan perbandingan PVP K-30: EC N-20 2:3 dengan bahan aktif papaverin HCl.

Papaverin HCl memiliki kelarutan yang tinggi dalam air ^[23] dan bersifat vasodilator pada otot polos arterior ^[24]. Kedua sifat tersebut serupa dengan sifat ekstrak etanol daun seledri yang akan digunakan sebagai bahan aktif sediaan *patch transdermal*. Dengan formulasi yang tepat, *patch transdermal* ekstrak etanol daun seledri berpotensi dapat memberikan pelepasan bahan aktif yang optimal sehingga dapat menurunkan tekanan darah.

KESIMPULAN

Formula *patch transdermal* ekstrak etanol daun seledri terbaik ditinjau dari parameter karakteristik fisik dan berpotensi memberikan pelepasan bahan aktif secara optimal untuk menurunkan tekanan darah yaitu formula 3 dengan kombinasi matriks polimer PVP K-30 dan EC N-20 2:3.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai jenis *enhancer patch* sehingga dapat membantu proses penetrasi bahan aktif menembus barier kulit. Selain itu, perlu dilakukan penelitian mengenai profil pelepasan bahan aktif pada *patch transdermal* ekstrak etanol daun seledri dengan kombinasi matriks polimer PVP K-30 dan EC N-20 2:3.

DAFTAR RUJUKAN

1. Fitriani, A. "Kondisi Sosial Ekonomi dan Stres Pada Wanita Hipertensi Anggota Majelis Taklim". *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*. 7: 5 (2012): 214-217.
2. Ekowati, R. dan Sulistyowati. "Prevalensi Hipertensi dan Determinannya di Indonesia". *Majalah Kedokteran Indonesia*. 59 (2009): 12.
3. WHO. *Surveillance of Major Non-Communicable Diseases in South-East Asia Region Report*

- ofan Inter-Country Consultation*. Geneva: WHO, 2005.
4. Robin, G. D., Primayanti, I. D. A. I. D., dan Dinata, I. M. K. "Prevalensi Hipertensi Pada Mahasiswa Semester VI Program Studi Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Udayana". *E-Jurnal Medika*. 2017; 6 (2) (1-16).
 5. Syah, B. *Non-Communicable Disease Surveillance and Prevention in South-East Asia Region. Report of an inter-country consultation*. New Delhi: WHO-SEARO, 2002.
 6. Kementerian Kesehatan RI. *Laporan Rikesdas 2018*. Jakarta: Badan Litbangkes Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019.
 7. Agrina, S., Rini S., dan R. Hairitama. "Kepatuhan Lansia Penderita Hipertensi dalam Pemenuhan Diet Hipertensi". *Jurnal Keperawatan Universitas Riau*. 2011; 6(1) : 46-53.
 8. Muchid, A., Umar F., Chusun., Masrul., Wurjati R., dan Purnama, N. R. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Hipertensi*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2006.
 9. James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., Cushman, W. C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, and Smith, S. C. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama*. 2014; 507-520.
 10. Sumayyah, S., dan Salsabila, N. "Obat Tradisional: Antara Khasiat dan Efek Sampingnya". *Majalah Farmasetika*. 2017; 2(5) : 1-4.
 11. Saputra, O., dan Fitiria, T. "Khasiat Daun Seledri Terhadap Tekanan Darah Tinggi Pada Pasien Hiperkolestolemia". *Majority*. 2016; 5(2) : 120-125.
 12. Madhavi, D., D. Kagan, V. Rao, and M. T. Murray. "A Pilot Study to Evaluate the Antihypertensive Effect of a Celery Extract in Mild to Moderate Hypertensive Patients". *Natural Medicine Journal*. 2013; 5(4): 1-6.
 13. Ubaidulla, U., Reddy, M. V., K. Ruckmani, K., Ahmad, F. J., dan Khar, R. K. "Transdermal Therapeutic System of Carvedilol: Effect of Hydrophilic and Hydrophobic Matrix on in vitro and in vivo Characteristics". *AAPS Pharm Sci Tech*. 2007; 8(1): 13-20.
 14. Kandavilli, S., Nair V., dan Panchagnula, R. "Polymers in Transdemal Drug Delivery Systems". *Pharm Technol*. 2002; 26(5) 62-81.
 15. Nurmesa, A., Nurhabibah., dan Najihudin, A. "Formulasi dan Evaluasi Stabilitas Fisik *Patch Transdermal* Alkaloid Nikotin Daun Tembakau (*Nicotiana*

- tobacum* Linn.) Dengan Variasi Polimer dan Asam Oleat". 2019; 2:(1): 1-8.
16. Fatmawaty, A., M. Nisa, Irmayani, dan Sunarti. "Formulasi Patch Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus alba* L.) dengan Variasi Konsentrasi Polimer Polivinil Prolidon dan Etil Selulosa". *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*. 2017; 2(1): 17-20.
 17. Prbakara, P., Koland M., Vijaynaraya K., Haarris N. M., Shankar G., Mohd G. A., Narayana, C. R., and Satyanarayana, D. "Preparation and Evaluation of Transdermal Patches of Papaverin hydrochloride". *J.Res.Pharm.* 2010; 1(3) : 259-266.
 18. Jadhav, K. J., & Sreenivas. (2012). Formulation and Invitro Evaluation of Indomethacin Transdermal Patches Using Polymers PVP and Etyl Cellulose. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 4(1) :1-7.
 19. Sari., Purwita., dan Dian. *Formulasi Patch Amoxicilin dengan Kombinasi HPMC dan PVP Sebagai Pendekatan Penanganan Sariawan*. Yogyakarta: UMY, 2015.
 20. Yulianto, A. N., Rusdiana, T., Muchtaridi., dan Subarnas, A. "Validasi Metode Spektrofotometri UV-VIS Untuk Analisis Apigenin dalam Ekstrak Seledri". *Pharmaciana*. 2017; 7(2): 159-168.
 21. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Owen, S. C. *Handbook of pharmaceutical Exipient* 5th Edition. London: Pharmaceutical Press & American Pharmacist Association, 2006.
 22. Hendradi, E., Isnaeni., Fridayanti A., dan Pujianti, E. "Optimasi Sediaan Patch Transdermal Natrium Diklofenak Tipe Matriks". *Jurnal Farmasi Indonesia*. 2011; 5(3): 112-119.
 23. Depkes RI. *Pharmaceutical Care untuk Hipertensi*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2006.
 - 24 Patrick, J., Scanlon., David P., Faxon., James., L., & Ritchie. "ACC/AHA Guidelines for coronary angiography: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography)". *Journal of the American College Cardiology*. 1999 ; 33: 6 824-1756.