

PENGARUH PERBEDAAN *CHEMICAL PENETRATION ENHANCER* PADA PENETRASI TRANSDERMAL PATCH PROMETAZIN HCL

Submitted : 3 November 2016

Edited : 18 November 2016

Accepted : 30 November 2016

Dwi Nurahmanto

Fakultas Farmasi Universitas Jember
Email : dwinurahmanto.farmasi@unej.ac.id

ABSTRACT

This research aims is to create a promethazine HCl patch transdermal drug delivery systems with the most excellent penetration. Transdermal drug delivery can be efficiently used for the active agents which undergo rapid first pass metabolism and oral absorption is often disrupted by nausea and vomiting, hence the transdermal patches of promethazine HCl were prepared by using different penetration enhancers, propylene glycol, oleic acid and isopropyl alcohol. The prepared formulations were evaluated for thickness, weight variation, moisture content, drug content, morphology, and in vitro permeation studies. The patch morphology studies were performed by Scanning Electron Microscopy (SEM). The amount of promethazine HCl transferred by propylene glycol 25.77 ± 3.0396 ug, isopropil alcohol 25.758 ± 2.9022 ug and oleic acid 25.017 ± 8.1300 ug. The penetration of promethazine HCl patch with oleic acid enhancer, produce the highest penetration than isopropil alcohol and propylene glycol. there was no difference in penetration using propylene glycol and isopropyl alcohol. Oleic acid is the best enhancer for preparations patch containing promethazine HCl although the amount of promethazine HCl contained is the least. The whole formulations comply with the patch dosage requirements.

Keywords : patch, prometazin HCl, penetration enhancer, transdermal

PENDAHULUAN

Sistem penghantaran obat secara transdermal mulai disukai dalam penggunaan pengobatan melalui kulit untuk tujuan efek terapi lokal pada penyakit kulit serta untuk penggunaan obat secara sistemik. Kulit sebagai tempat pemberian obat memiliki sejumlah keunggulan yang signifikan dibanding dengan penggunaan obat menggunakan rute yang lainnya. Kemampuan dalam menghindari masalah iritasi lambung, pH dan efek pengosongan lambung, menghindari metabolisme hati lintas pertama sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat, mengurangi resiko efek samping sistemik dengan mengurangi

konsentrasi plasma jika dibandingkan rute oral. Terapi dapat diberhentikan dengan cepat dengan melepas sediaan, mengurangi fluktuasi konsentrasi plasma serta menghindari rasa sakit terkait dengan penggunaan injeksi⁽¹⁾.

Mual dan muntah pada kehamilan atau yang sering di sebut *morning sickness* adalah kondisi medis yang paling umum terjadi pada saat kehamilan. Sekitar 80% dari semua wanita hamil mengalami hal ini dan akan mereda setelah umur kehamilan 16 minggu, akan tetapi terkadang 20% nya akan terus memiliki gejala hingga akhir kehamilan. NVP yang parah (*hiperemesis gravidarum*) terjadi kurang dari 1% pada

wanita hamil, tetapi dapat menyebabkan kondisi menjadi lemah, kadang-kadang memerlukan rawat inap dan rehidrasi⁽²⁾. Obat ini mengalami efek lintas pertama hepatic sehingga memiliki bioavailabilitas yang relatif rendah yaitu sekitar 25%⁽³⁾. Absorpsi oral sering terganggu oleh mual dan muntah, sehingga bioavailabilitas obat semakin rendah dan *morning sickness* tidak terterapi dengan baik⁽⁴⁾. Prometazin HCl telah diteliti dalam pembuatan sediaan transdermal film⁽⁵⁾ dan iontoforesis⁽⁶⁾ yang dapat menembus kulit tikus secara *in vitro*.

Pada penelitian ini bertujuan membuat sediaan patch dengan *enhancer* bervariasi untuk mendapatkan jumlah prometazin HCl yang berpenetrasi ke dalam pembuluh darah melalui kulit yang paling baik. Asam oleat, propilenglikol dan isopropil alkohol dapat meningkatkan penetrasi sediaan patch kalium losartan⁽⁷⁾. Propilen glikol, asam oleat dan isopropil alkohol pada penelitian ini dibandingkan untuk mengetahui *enhancer* yang terbaik dalam meningkatkan penetrasi dalam patch prometazin HCl. Penelitian ini menggunakan metode analisa statistika dengan uji *One Way ANOVA* untuk mengetahui nilai % *moisture content* dan fluks antan formula apakah menunjukkan berbeda makna atau tidak. Untuk mengetahui data yang menunjukkan berbeda bermakna, dilakukan uji LSD (*Least Significant Difference*).

BAHAN DAN METODE

Alat dan Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah membran kulit tikus dari tikus jantan galur Wistar berusia 2-3 bulan (Bagian Biomedik Fakultas Farmasi Universitas Jember), Prometazin HCl, propilen glikol (Bratachem), isopropil alkohol (Bratachem), asam oleat (Bratachem), aquadest, natrium dihidrogen fosfat monohidrat (E.Merck), kalium dihidrogen fosfat (E.Merck), natrium

klorida (E.Merck), PVP K-30 (Bratachem), Etil selulosa (Bratachem), Polietilenglikol 400 (Bratachem), etanol (Bratachem).

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Scanning Electron Microscopy* (Hitachi TM 3000), *ultrasonic cleaner* (elmasonic E 30H), spektrofotometer (Genesys 10S UV-Vis), pH meter (Elmerson), Neraca analitik (*Centarus scale*), jangka sorong, alat uji *Franz cell*, alat-alat gelas.

Metode

Pembuatan sediaan patch prometazin HCl

Serbuk PVP K-30 dilarutkan dalam etanol 5 mL kemudian dilarutkan dengan bantuan ultrasonik selama 15 menit. Kemudian ditimbang EC N-22 dan dilarutkan dalam etanol 5 mL kemudian dilarutkan dengan bantuan ultrasonik selama 15 menit. Kedua polimer PVP K-30 dan EC N-22 di ultrasonik selama 15 menit. Kemudian ditambahkan dengan prometazin HCl yang sudah dilarutkan dalam air, *enhancer* dan polietilenglikol selama 30 menit. Kemudian larutan polimer obat yang telah terlarut dituang ke dalam cetakan dengan diameter 4,2 cm dan dikeringkan pada suhu ruang selama 24 jam. Formula sediaan patch dapat dilihat dalam tabel 1.

Pengujian organoleptis

Pengujian meliputi bentuk, warna, dan bau patch yang dihasilkan. Pengujian organoleptis dilakukan secara visual.

Pengujian Thickness

Uji ini dilakukan untuk menjamin keseragaman tebal pada setiap sediaan, dengan menggunakan jangka sorong. Metode pengujian ini mengukur ketebalan matrix di 6 titik yang berbeda pada permukaan sediaan patch⁽⁸⁾. Syarat rentang CV <2%⁽⁹⁾.

Tabel 1. Formula sediaan *patch* promethazine HCl

Komposisi	Fungsi	Formula (mg)		
		F(1)	F(2)	F(3)
Prometazin HCl	Bahan aktif	25	25	25
PVP K-30	Polimer hidrofilik	72	72	72
Etil selulosa	Polimer hidrofobik	168	168	168
Propilen Glikol	<i>Enhancer</i>	75	-	-
Isopropil Alkohol	<i>Enhancer</i>	-	75	-
Asam Oleat	<i>Enhancer</i>	-	-	75
Poli-etilen Glikol 400	<i>Plasticizer</i>	160	160	160
Jumlah		500	500	500

Pengujian Keseragaman Berat

Uji ini dilakukan untuk menjamin keseragaman berat dan sediaan *patch*. Digunakan 10 sediaan *patch* masing-masing sediaan kemudian ditimbang dan dilihat variasi bobotnya⁽¹⁰⁾.

Pengujian Morfologi

Uji ini dilakukan untuk mengetahui morfologi permukaan *patch* dan sebaran aktif dalam sediaan. Uji ini menggunakan metode *Scanning Electron Microscopy* (SEM).

Pengujian Keseragaman Kadar Dalam Sediaan Patch Prometazin HCl

Patch transdermal dipotong menjadi 5 bagian dan masukan kedalam larutan dapar fosfat pH 7,4 isotonis. Kemudian gojok campuran tersebut selama 24 jam agar tercapai larutan yang homogen selanjutnya dilakukan filtrasi. Pengukuran kadar menggunakan metode pengukuran kadar prometazin HCl dengan spektrofotometri uv-vis yang sudah tervalidasi⁽⁸⁾. Sediaan *patch* yang telah dipreparasi di ukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 254 nm dengan menggunakan persamaan garis lurus $Y=0,0821X-0,008$ ⁽⁸⁾.

Uji % Moisture content

Uji ini dilakukan untuk mengetahui seberapa besar kandungan air pada sediaan *patch*. Uji ini dilakukan dengan cara menyimpan sediaan *patch* yang telah ditimbang di dalam desikator yang mengandung kalsium klorida pada suhu ruang selama 24 jam. Kemudian ditimbang sampai beratnya konstan. Nilai rentang yang dikehendaki < 10 %⁽¹¹⁾.

Uji penetrasi prometazin HCl secara in vitro

Kulit tikus yang diperoleh dari tikus jantan galur Wistar dengan usia sekitar 2-3 bulan dengan berat 150 – 210 g yang telah dikorbankan melalui dislokasi leher, dicukur rambutnya dengan menggunakan alat cukur listrik. Lemak yang ada pada sisi dermis dihilangkan dengan skalpel. Kulit yang sudah bersih, direndam selama 1 jam dalam larutan dapar fosfat isotonis pH 7,4 sebelum uji penetrasi dilakukan.

Uji penetrasi dilakukan dengan menggunakan *Franz-like diffusion cell*. Bagian donor berisi sediaan *patch* uji sesuai dengan formula. Membran pemisah kompartemen donor dan aseptor adalah kulit tikus dengan luas membran efektif 1,77 cm². Membran diletakkan antara kompartemen

donor dan kompartemen aseptor dengan sisi dermis menghadap kompartemen aseptor. Kompartemen aseptor berisi PBS pH 7,4 sebanyak 25 ml dan distirer pada suhu 35°C (mendekati suhu tubuh). Pengamatan dilakukan selama 4 jam dan sampel diambil pada menit ke 0, 30, 60, 90, 120, 180, 300 dan 360 setiap kali pengambilan sampel (1 ml) dilakukan penambahan PBS pH 7,4 sebanyak 1 ml. Dari masing-masing cuplikan ditetapkan kadar prometazin HCl dengan metode spektrofotometer UV-Vis menggunakan metode yang sudah tervalidasi (Nurahmanto).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada pembuatan sediaan *patch* PVP K-30 dan EC N-22 digunakan sebagai polimer dilarutkan dalam etanol dan diultrasonic sehingga dapat mempercepat kelarutan dari polimer-polimer tersebut. Prometazin HCl dilarutkan dalam air, *enhancer* yang berbeda beda dan polietilen glikol. *Enhancer* yang digunakan dalam formulasi antara lain, propilen glikol, isopropil alcohol dan asam oleat. Campuran dari kedua bagian tersebut dituang kedalam alat cetakan yang sebelumnya sudah dilapisi dengan *backing*. Larutan *patch* yang sudah dituang dalam cetakan di diamkan selama 24 jam dalam suhu ruang hingga permukaan *patch* kering karena pelarutnya sudah menguap.

Uji organoleptis dilakukan untuk mengetahui tampilan luar *patch* yang

dihasilkan telah memenuhi persyaratan estetika atau tidak. Pengamatan ini dilakukan secara visual tanpa bantuan alat khusus meliputi warna, bau, bentuk dan kondisi permukaan. Hasil pengujian organoleptis dapat dilihat pada tabel 2.

Hasil pengujian organoleptis menghasilkan sediaan *patch* transparan hanya bagian *backing* yang terlihat berwarna putih. Sediaan *patch* prometazin HCl memiliki bau khas yang tercium memiliki bau yang sama dalam setiap formula *patch*. *Patch* yang dihasilkan kering dan sedikit kasar.

Tabel 2. Hasil pengujian organoleptis sediaan *patch*

Formula	Warna	Bau	Kondisi Permukaan
F1	Transparan	Khas	Kering, sedikit kasar
F2	Transparan	Khas	Kering, sedikit kasar
F3	Transparan	Khas	Kering, sedikit kasar

Ketebalan *patch* dipengaruhi oleh teknik penuangan larutan *patch* ke dalam cetakan. Ketebalan *patch* diukur pada 5 titik berbeda dengan menggunakan jangka sorong. Pada penelitian ini rata rata ketebalan *patch* sekitar 0,4933 – 0,5033 mm. Hasil pengujian thickness dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil pengujian *thickness*, keseragaman berat, keseragaman kadar dan % *moisture content* sediaan *patch*

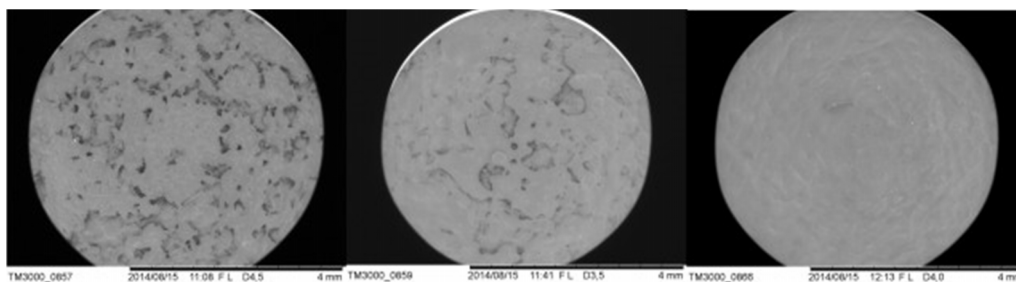
	Ketebalan Patch(mm) ± SD	Berat Patch (mg) ± SD	Keseragaman Kadar ± SD	% <i>Moisture Content</i> ± SD
Formula 1	0,4933 ± 0,0103	175,06 ± 3,1897	2,4265 ± 0,0188	1,859 ± 0,556
Formula 2	0,5033 ± 0,0081	157 ± 1,6504	2,3936 ± 0,0467	5,389 ± 0,742
Formula 3	0,4966 ± 0,0081	163,8 ± 2,2076	0,7558 ± 0,0123	3,997 ± 0,622

Bobot *patch* berpengaruh pada kandungan bahan di dalamnya. Bila bobot *patch* berkurang dari bobot yang telah ditentukan, maka kemungkinan ada salah satu bahan yang beratnya berkurang. Bila salah satu bahan yang berkurang adalah bahan aktif maka akan berpengaruh pada jumlah bahan aktif pada uji penetrasi, oleh karena itu bobot diperhatikan.

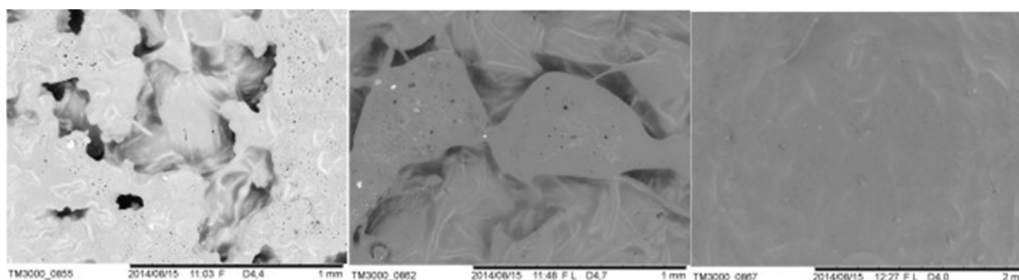
Pengujian keseragaman berat sediaan *patch* dilakukan sebanyak 10 sediaan *patch* tiap formula kemudian dihitung nilai SD-nya. Berat *patch* prometazin HCl yang dihasilkan sekitar 155,2 – 180, 1 mg seperti pada tabel 3. Rata-rata dan SD tiap formula adalah, formula 1 ($175,06 \pm 3,1897$ mg), formula 2 ($157 \pm 1,6504$ mg) dan formula 3 ($163,8 \pm 2,2076$ mg). Seluruh formula memiliki CV < 2 % hal ini menunjukkan bahwa keseragaman berat tercapai. Variasi kehilangan berat *patch* yang mengakibatkan pada perbedaan berat *patch* bisa diakibatkan karena *patch* dibuat menggunakan metode *cating* method atau metode penuangan dengan larutan *patch* yang dibuang ke cetakan. Metode penuangan ini menyebabkan kemungkinan larutan *patch* masih tertinggal pada beaker glass. Selain itu juga dikarenakan massa *patch* ada yang tertinggal di cetakan pada saat *patch* diambil.

Uji morfologi dilakukan untuk mengetahui morfologi permukaan *patch* dan sebaran aktif dalam sediaan. Uji ini menggunakan metode *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Pada hasil pengamatan SEM dengan pembesaran 25x (gambar 1) menunjukkan bahwa penggunaan propilen glikol sebagai *penetration enhancer* pada *patch* formula 1 menghasilkan *patch* yang memiliki pori-pori paling besar. Formula 2 dengan *penetration enhancer* isopropil alcohol memiliki pori-pori dengan ukuran sedang, sedangkan formula 3 dengan *penetration enhancer* asam oleat memiliki pori-pori yang paling kecil. Pori-pori pada *patch* bermanfaat dalam proses pelepasan obat dari sediaan *patch*, pori-pori yang besar memungkinkan obat lebih mudah lepas dari matriknya. Pelepasan obat bukan merupakan faktor utama pada besarnya obat yang tertransfer, kemudahan obat untuk ditransfer juga menjadi faktor lain dalam transfer melalui kulit. Kemudahan transfer obat salah satu penyebabnya karena adanya senyawa *enhancer*⁽¹²⁾.

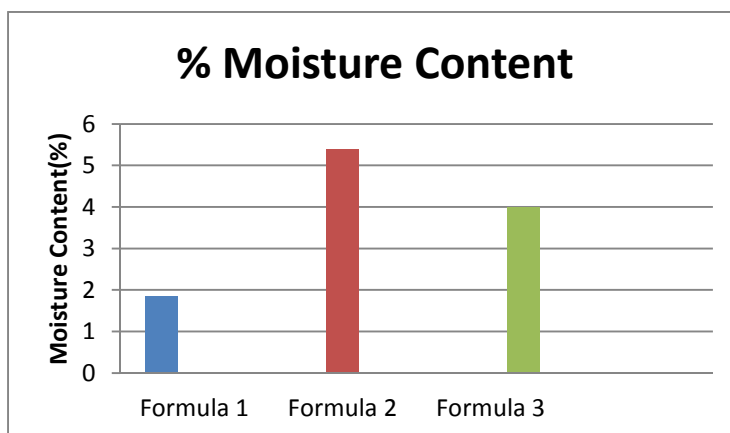
Gambar dibandingkan dengan permukaan *patch* pada pembesaran 100x, untuk memperjelas pengamatan. Hasil pengujian pada pembesaran 100x dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 1. Hasil SEM F1, F2 dan F3 dengan pembesaran 25x



Gambar 2. Hasil SEM F1, F2 dan F3 dengan pembesaran 100x



Gambar 3. Histogram nilai % moisture content ketiga sediaan patch

Pengujian kadar sediaan dilakukan untuk mengetahui keseragaman kadar prometazin HCl dalam sediaan patch. Nilai serapan yang diperoleh dimasukkan kedalam persamaan regresi. Pengujian keseragaman kandungan dilakukan dengan menghitung CV-nya. Kadar sediaan dikatakan seragam jika nilai CV tidak melebihi 6 %. Berdasarkan hasil pengujian yang dilakukan (tabel 3) dapat disimpulkan bahwa semua sediaan patch telah memenuhi persyaratan keseragaman kadar yang ditetapkan. Pada pengujian kadar sediaan patch, patch F3 menunjukkan kadar yang berbeda dengan kadar pada F1 dan F2. Pada penggunaan penetration enhancer asam oleat di semua sediaan patch pada penelitian ini, kadar prometazin HCl paling kecil dibanding formula lainnya.

Pengujian % moisture content bertujuan untuk mengetahui besar kandungan air pada sediaan patch. Hasil pengujian dapat dilihat pada tabel 3. Sediaan

patch yang diinginkan adalah mengandung sedikit air dengan rentang kurang dari 10 %⁽¹¹⁾. Kadar air dalam sediaan patch menunjukkan patch benar-benar stabil dan kering, dengan nilai % moisture content yang rendah akan melindungi sediaan patch dari kontaminasi mikroba. Pengujian moisture content ini dilakukan tiga kali replikasi kemudian dihitung nilai CV. Pada gambar 3 menunjukkan hasil pengujian % moisture content patch F2 > F3 > F1. Rentang % moisture content yang diinginkan untuk menentukan formula optimal adalah <10%.

Hasil perhitungan statistik pada parameter % moisture content, uji normalitas menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Data terdistribusi normal ditunjukkan dengan nilai p>0,05. Setelah uji normalitas kemudian dilanjutkan uji homogenitasnya. Hasil uji homogenitasnya menunjukkan nilai p>0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada

perbedaan varian antara kelompok yang dibandingkan dan data bersifat homogen. Selanjutnya, dianalisis menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$) menunjukkan nilai signifikan $p<0,05$ yaitu sebesar 0,002.

Hal ini berarti ada perbedaan bermakna minimal satu jenis formula pada parameter % *moisture content*. Karena nilai % *moisture content* menunjukkan $p<0,05$ maka uji anova dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significance Difference*) dengan taraf kepercayaan 95% dan diperoleh hasil yang tertera pada tabel 4.

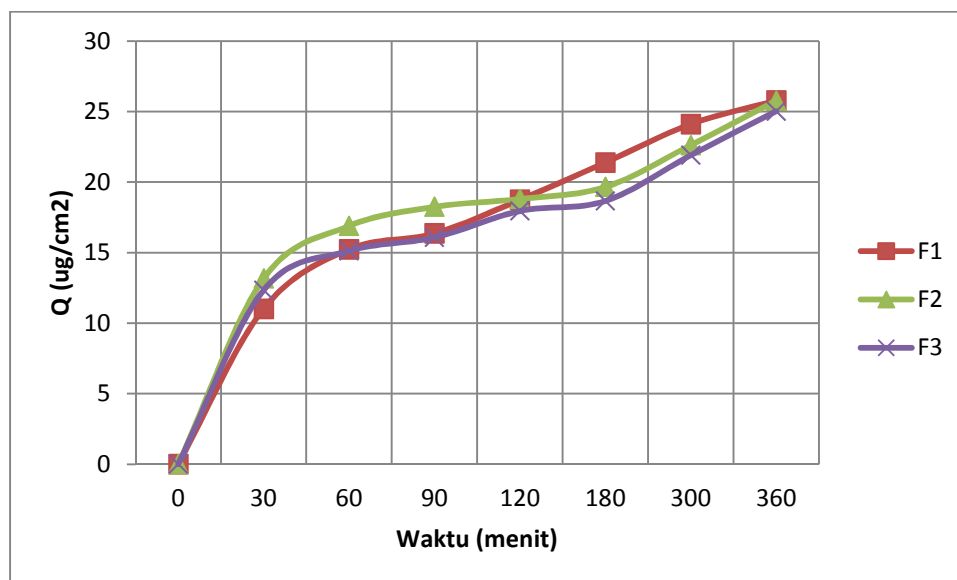
Berdasarkan data LSD diketahui nilai signifikansi F1 dan F2 $p<0,05$. Jadi secara statistic terdapat perbedaan bermakna antara % *moisture content* pada formula 1 dan formula 2.

Uji penetrasi prometazin HCl melalui kulit tikus dengan alat yang dinamakan *franz diffusion cell* dilakukan replikasi sebanyak 3 kali. Uji penetrasi di tunjukan dengan besaran jumlah prometazin yang tertransfer melalui kulit tikus. Semakin besar jumlah yang tertransfer, menunjukkan semakin baik pula sediaan *patch* dapat menghantarkan prometazin HCl melalui kulit. Gambar 4 menunjukkan grafik penetrasi prometazin HCl pada ketiga formulasi sediaan *patch*.

Tabel 4. Hasil Uji LSD % Moisture Content Sediaan *Patch* Prometazin HCl

	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Formula 1		*	
Formula 2	*		
Formula 3			

Keterangan : *) berbeda secara signifikan ($P<0,05$)



Gambar 4. Grafik penetrasi prometazin HCl

Jika dilihat dari grafik semua formula terjadi penetrasi yang besar pada menit awal yaitu menit 30. Pada menit-menit selanjutnya kenaikan jumlah prometazin HCl meningkat dengan kecepatan yang lebih kecil dibanding kecepatan pada menit 30. Pada menit 360 ketiga formula menunjukkan jumlah total prometazin HCl yang relatif sama.

Tabel 5 menginformasikan bahwa fluk penetrasi prometazin HCl yang tertransfer dari sediaan *patch* dengan berbagai *penetration enhancer*. Fluk paling besar dimiliki oleh formula 3 $0,0341 \pm 0,0144$, diikuti formula 2 sebesar $0,0326 \pm 0,0115$ dan yang paling kecil adalah formula 1 $0,0241 \pm 0,0093 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{menit}$. Selain itu, jika dilihat dari jumlah prometazin yang terkandung dalam setiap formula adalah tidak sama. *Patch* yang memiliki *penetration enhancer* asam oleat hanya mengandung jumlah prometazin lebih kecil dibandingkan *patch* propilen glikol dan isopropil alkohol. Penetrasi obat melalui kulit akan lebih besar pada obat yang kadarnya lebih tinggi dibanding yang rendah⁽¹³⁾. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa asam oleat merupakan *penetration*

enhancer yang paling baik dibandingkan propilen glikol dan isopropil alkohol walaupun berdasarkan tabel 6 secara statistik antar formula tidak ada satu pun perbedaan fluk secara bermakna.

Hasil perhitungan statistik parameter fluk penetrasi, uji normalitas menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Data terdistribusi normal ditunjukkan dengan nilai $p > 0,05$. Setelah uji normalitas kemudian dilanjutkan uji homogenitasnya. Hasil uji homogenitasnya menunjukkan nilai $p > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan varian antara kelompok yang dibandingkan dan data bersifat homogeny. Selanjutnya, dianalisis menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) menunjukkan nilai signifikan $p > 0,05$ yaitu sebesar 0,722. Hal ini berarti tidak ada perbedaan bermakna pada parameter besar penetrasi. Karena nilai besar penetrasi menunjukkan $p > 0,05$ maka uji anova dilanjutkan dan dibuktikan dengan uji LSD (*Least Significance Difference*) dengan taraf kepercayaan 95% dan diperoleh hasil yang tertera pada tabel dibawah.

Tabel 5. Besar Fluk yang berpenetrasi melalui kulit

Fluk penetrasi prometazin HCl ± SD (ug/cm ² .menit)		
Formula 1	Formula 2	Formula 3
0,0241±0,0093	0,0326 ± 0,0115	0,0341 ± 0,0144

Tabel 6. Besar Penetrasi Sediaan *Patch* Prometazin HCl

	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Formula 1		TBB	TBB
Formula 2	TBB		TBB
Formula 3	TBB	TBB	

TBB = Tidak Berbeda Bermakna

Berdasarkan data LSD diketahui nilai signifikansi F1,F2 dan F3 $p > 0,05$. Jadi secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna antara besar penetrasi pada formula.

SIMPULAN

Besar fluk penetrasi sediaan *patch* prometazin HCl dengan *enhancer* propilen glikol $0,0241 \pm 0,0093$ ug/cm².menit, isopropil alkohol $0,0326 \pm 0,0115$ ug/cm².menit dan asam oleat $0,0341 \pm 0,0144$ ug/cm².menit. Penetrasi sediaan *patch* prometazin HCl dengan *enhancer* asam oleat menghasilkan besar penetrasi yang paling tinggi dibanding isopropil alkohol dan propilen glikol, walaupun secara statistic tidak ada perbedaan besar fluk penetrasi yang signifikan. Besar penetrasi dipengaruhi jumlah kadar bahan aktif dalam *patch*. Asam oleat merupakan *enhancer* terbaik karena sediaan *patch*nya hanya mengandung prometazin HCl paling kecil diantara yang lain. Besar % *moisture content* sediaan *patch* prometazin HCl dengan *enhancer* propilenglikol $1,859 \pm 0,556$ %, isopropil alkohol $5,389 \pm 0,742$ % dan asam oleat $3,997 \pm 0,622$ %.

DAFTAR PUSTAKA

1. K. C. Garala, A. J. Shinde, and P. H. Shah.(2009).Formulation and in-vitro characterization of monolithic matrix transdermal systems using HPMC/Eudragit S 100 polymer blends.*International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 1, no. 1, pp. 108–120
2. Strenkoski-Nix, L. C., J. Ermer, et al. (2000).Pharmacokinetics of Promethazine Hydrochloride After Administration of Rectal Suppositories and Oral Syrup to Healthy Subjects .*Am J Health-Syst Ph***57**(16): 1499-1505.
3. Einarson, A., C. Maltepe, et al. (2007). Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Can Fam Physician*, **53**: 2109 - 2011.
4. Sharma, S., Sharma, N., Das, G. dan Gupta.2010. Formulation of Fast-Dissolving Tablets of Promethazine Theoclate, *Trop J Pharm Res*,**9** (5): 489-497.
5. Umesh. D. S., Pravin. B., Suruse,T.S., Dahodwala,A.S. (2013). Formulation and Evaluation of Transdermal film of Promethazine Hydrochloride. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*.**3**(4): 559-565
6. Nurahmanto,D., Nugroho, A.K., Marchaban. Pengaruh Kadar Propilen Glikol, Tween 80 Dan Besar Arus Iontoforesis Terhadap Transpor Transdermal *Prometazin Hcl* Secara In Vitro.*Tesis*.Yogyakarta:Universitas Gadjah Mada;2012
7. Widiastuti, R.,2012.Pengaruh Kadar Asam Oleat, Isopropil Alkohol dan Propilen glikol terhadap Karakteristik Fisikokimia *Patch* Kalium Losartan dengan Polimer Matrik s Hydroxypropyl Methylcellulose dan Polyvynil Alcohol beserta Profil Transdermal In Vitro. *Tesis*. Yogyakarta
8. Nurahmanto, D.2013. Development and validation of UV spectrophotometric method for quantitative estimation of Promethazine HCl in phosphate buffer saline pH 7.4. *International Current Pharmaceutical Journal*, **2**(8): 141-142
9. Harmita. 2004. Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya.*Majalah Ilmu Kefarmasian*.**1**(3):117-135
10. Yadav, B., Saroha, K., dan Sharma, B. 2011. Transdermal *Patch*: A Discrete Dosage Form. *Int J Curr Pharm Res*.**3**(3):98-108
11. Kumar, S. D., Sairam, R., Anandabu, S., Karpagavalli, L., Maheswara, A., dan Narayanan, N., 2012. Formulation

- and Evaluation Of Transdermal *Patches* Of Salbutamol. *Res Jour Phar Bio Chem Sci.*3(3):1132-1139
12. Williams, A.C dan Barry, B.W. 2004. Penetration Enhancer. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 56:603-618
13. Prausnitz, M.R., Elias, P.M., Franz, T.J, Schmuth,M. , Tsai,J , Menon, G.K., Holleran, M.H and Feingold,K.R. 2012. Skin Barrier and Transdermal Drug Delivery. *Medical therapy.*124:2065-2073