

Review Artikel: Metode Teknologi Dalam Sistem Penghantaran Obat Transdermal Sediaan Patch

Assyfa¹, Azizah Nurhabibah², Nurul Maulida³,
Shofia Difa Aulia⁴, Siti Nurcahyati⁵, Yuliani Dewi⁶, Nia Yuniarsih⁷
Universitas Buana Perjuangan Karawang, Jawa Barat¹²³⁴⁵⁶⁷
e-mail: ¹fm19.assyfa@mhs.ubpkarawang.ac.id,
²fm19.azizahmardiah@mhs.ubpkarawang.ac.id,
³fm19.nurulmaulida@mhs.ubpkarawang.ac.id,
⁴fm19.shofiaaulia@mhs.ubpkarawang.ac.id,
⁵fm19.sitinurcahyati@mhs.ubpkarawang.ac.id,
⁶fm19.yulianidewi@mhs.ubpkarawang.ac.id,
⁷nia.yuniarsih@ubpkarawang.ac.id

Abstract

Transdermal is a route of drug administration through the skin, where many lipid layers are difficult to penetrate so that transdermal preparations are needed as a place for drug entry, for example creams and gels. The mechanism of drug delivery is through diffusion of the stratum corneum layer through lipid molecules, before releasing the drug in a controlled and constant manner followed by various other benefits and aims to increase the pharmacological effect in order to reach the maximum level. However, the permeability of the drug is not strong enough to pass through the stratum corneum. So we need a transdermal preparation that can work optimally and overcome the obstacles. This study aims to demonstrate the form, evaluation, formulation, and application of transdermal preparations in new drug delivery systems. Method used literature review of the 10 most journal articles and contains related information. Based on the research results, transdermal dosage forms differ depending on the level of concentration and each technological method needs adapted to the characteristics drug and the route of drug delivery given.

Keyword: *Transdermal, Technological Methods, Drug Deliveey System.*

Abstrak

Transdermal merupakan rute pemberian obat melalui kulit, di mana banyak lapisan lipid yang sulit ditembus sehingga membutuhkan sediaan transdermal sebagai tempat masuknya obat, contohnya krim dan gel. Mekanisme penghantaran obat melalui difusi lapisan stratum korneum melalui molekul lipid, sebelum melepaskan obat secara terkontrol dan konstan diikuti beragam manfaat lain serta bertujuan meningkatkan efek farmakologi agar mencapai tahap maksimal. Tetapi, kemampuan permeabilitas obat tidak cukup kuat melewati startum corneum. Sehingga diperlukan sediaan transdermal yang dapat bekerja maksimal dan mengatasi hambatan-hambatannya. Penelitian ini bertujuan untuk menunjukkan bentuk, evaluasi, formulasi, dan penerapan sediaan transdermal dalam sistem penghantaran obat baru. Metode yang digunakan adalah literature review dari 10 artikel jurnal terbaru dan memuat informasi terkait. Berdasarkan hasil penelitian, bentuk sediaan transdermal berbeda tergantung tingkat konsentrasinya dan setiap metode teknologi perlu disesuaikan dengan karakteristik obat dan rute penghantar obat yang diberikan.

Kata kunci: *Transdermal, Metode Teknologi, Sistem Penghantar Obat*

PENDAHULUAN

Transdermal merupakan sediaan yang diantaranya untuk rute pemberian obat yang sudah banyak yang dilakukan melalui teknologi, yang bertujuan mempermudah saat menggunakan dan mengaplikasikan pada kulit kita. Transdermal menggunakan kulit untuk tempat masuk obat seperti difusi pasif yang termasuk dari zat aktif, kemudian sirkulasi darah masuk bertujuan menghasilkan efek sistemik.⁽¹⁾ Dalam sediaan transdermal kulit adalah target utama masuknya obat. Barrier termasuk dari kulit yang bekerja untuk penghalang dari berbagai lapisan. Salah satunya stratum korneum, yaitu lapisan yang paling di kulit, yang didalamnya terdapat keratin yang melingkupi lapisan lipid interseuler, jadi lapisan lipid ini susah untuk tembus.⁽²⁾

Adapun tujuannya yaitu, terjadinya peningkatan dalam plasma yang disebut dengan kadar rutin, jadi dalam plasma ini adanya efek farmakologi yang sesuai.⁽⁴⁾ Masalah utama yang terjadi pada sistem pengantaran obat transdermal ini yaitu memiliki permeabilitas obat yang melewati startum corneum, termasuk juga dengan barrier utama dalam penetrasian obat untuk masuk melewati kulit.⁽⁵⁾ Mengacu pada hal tersebut, maka perlu diadakannya sediaan transdermal agar zat aktif bisa masuk kedalam kulit dan mencapai tujuan yang sesuai, dapat pula mengatasi hambatan dalam pengantaran obat transdermal yang memiliki kemampuan permeabilitas obat dalam penetrasian obat yang melewati kulit.⁽⁵⁾

Kemudian Pengantaran obat pun mempunyai berbagai mekanisme tersendiri yaitu adanya partikel obat yang bisa menghantarkan menuju barrier yang utama pada kulit yaitu yang telah dijelaskan diatas yang disebut dengan lapisan stratum korneum, dengan metode berdifusi melintasi

molekul-molekul lipid.⁽³⁾ Adapun kelebihanannya yaitu, memberikan pelepasan obat yang dapat terkontrol, mudah saat digunakan, dikatakan konstan, dan dapat mengurangi efek samping obat misalnya, iritasi pada lambung, jauh dari first-pass, dapat menghasilkan efek terapi yang berlangsung lama dengan pemakaian dengan tujuan kenyamanan dan peningkatan bioavailabilitas obat yang rendah.⁽³⁾

Dengan latar belakang tersebut Sehingga perlu adanya sediaan transdermal agar zat aktif dapat masuk kedalam kulit dan mencapai target kerja secara maksimal dan dapat mengatasi hambatan dalam pengantaran obat transdermal dalam kemampuan permeabilitas obat dalam penetrasi obat masuk melewati kulit.⁽⁵⁾ Adapun sediaan obat transdermal dapat dibuat dalam bentuk krim topical, salep, gel, plester transdermal, dan jarum hipodermik dan bentuk sediaan patch.⁽⁶⁾ Tujuan Artikel review ini adalah untuk mengetahui terkait sediaan transdermal berbentuk patch dan metode teknologi sistem penghantaran obat transdermal dalam sediaan patch.

METODE

Pada review artikel ini berisi tinjauan beberapa artikel yang telah publikasikan. Dalam pencariannya bersumber dari beberapa review artikel yang dimulai bulan September tahun 2022, dengan dilakukannya pencarian pustaka dari beberapa jurnal yang telah diteliti, seperti artikel bersifat ilmiah dengan mengumpulkan data-data dari berbagai macam, salah satunya mengambil data melalui Google Scholar, adapun Pubmed serta dari Scien Direct. Data-data tersebut dicari dan ditelusuri juga dengan menggunakan kata kunci saat akan penelusuran, seperti yang berkaitan dengan obat transdermal, bentuk dari sediaan transdermal maupun metode teknologi dari transdermal tersebut. Kemudian dipilihnya

lebih dari 10 artikel.

Dari data-data yang telah didapatkan berisi seperti jurnal internasional dengan sumber yang utama dan sumber data dari jurnal nasional sebagai data tambahannya. Kriterianya pun dengan inklusi dan eksklusi data-data yang didapatkan ini mencangkup informasi penting yang terkait obat transdermal dan peningkatan teknologi maupun formulasi yang ada dalam sediaan

transdermal. Jurnal yang digunakannya pun jurnal dengan tahun yang telah terbit sekitar 10 tahun terakhir. Data abstraknya dan penyusunan review ini dengan penyusunan independent atau bebas dari setiap sumber data yang telah diperoleh, dapat ditampilkannya juga bentuk table, atau hasil yang telah disusun yang disesuaikan pula dengan format yang telah disusun dan ditentukan.

HASIL

Adapun beberapa hasil tabel penelitian yang telah di review dengan menggunakan masing-masing metode teknologi penghantar obat transdermal sediaan pacht tersedia dalam tabel berikut :

1.1 Tabel Hasil.

No.	Judul	Metode	Hasil	Referensi
1.	Percutaneous Absorption Enhancers: Mechanisms and Potential	Elektroporasi	Dari hasil menggunakan metode elektroporasi ini terdapat digunakannya elektrik voltase dengan skala yang tinggi yaitu 50-500 V dalam waktu singkat, dapat pula menghasilkan jalur, dan dapat melewati stratum korneum.	(H.Grebogi, 2007)
2.	Permeation Enhancer Strategies in Transdermal DD	Sonoforesis	Dalam metode ini digunakannya frekuensi rendah, karena untuk mengicalkan efek samping. Jadi pada ultrasound ini diaplikasikan, maka energi dengan parsial dapat diabsorpsi. Energi diabsorpsi oleh jaringan yang tubuh manusia, dan dapat disebabkan peningkatan suhu yang tergantung juga energi ultrasound yang telah diberikan dan dalam waktu kecepatan hilangnya suhu panas oleh aliran darah. Peningkatan suhu disebut juga dengan resultan, yang dimana peningkatan kulit permeabilitas, dikarenakan kenaikan difusivitas pada kulit.	(H. Marwah et al, 2016)
3.	Microneedles for Drug and	Microneedles	Hasil menggunakan metode teknologi microneedle ini menghasilkan pembentukan	(Y. Kim et al, 2012)

	Vaccine Delivery		dengan rute yang dilewati obat ke kulit, obat tersebut dilepaskan, lalu ditujukan melalui dermis kemudian ke sirkulasi sistemik. Microneedle ini mempunyai jenis lain seperti, coated, dissolving, hollow dan solid microneedle.	
4.	Dissolving Microneedle (DMN) dengan Potensinya Sebagai Pengantaran Vaksin	Termoforesis	Terjadinya peningkatan permeasi yang disebabkan oleh didapatkan meningkatny fluiditas lipid ini dikarenakan suhu panas yang berasal dari naiknya temperatur. Adapun pembuluh darah subkutan yang disebut vasodilatasi bertujuan untuk melihat respon homeostasis dengan melihat naik atau tidaknya temperatur yang telah diberikan juga peranan pentingnya dari naiknya permeasi obat ini menuju bagian kulit.	(Annisa V, 2020)
5.	Transdermal DrD by Jet Injectors : Energetics Formation and Penetration Jet Injectors	Jet Injektor	Terjadinya kecepatan ambang batas, dengan meningkatnya kecepatan jet hingga 150 m/s, setelah itu bisa menurun tergantung dengan meningkatnya kecepatan. Pada kecepatan konstan 150 m/s, menunjukkan jet maksimum pada diameter 152 m.	(Schramo et al, 2002)
6.	Dissolving Microneedle (DMN) dengan Potensinya Sebagai Pengantaran Vaksin	Magnetoforesis	Pada hasilnya digunakannya medan magnet dengan skala (5-450 mT) yang dikelilingi obat, yang bisa disebabkan sebagai penetrasi menuju kulit, dan bisa dididapkannya obat seperti hidrofilik yang dapat melalui susunan seperti contohnya pada jatingan epidermis	(Annisa V, 2020).
7.	Getting Drugs Across and Biological Barriers	Fotomekanik	Memberikan hasil dengan gelombang fotomekanik yang mengasilkan sifat kompresional unipolar dikarenakan telah diberikannya radiasi laser dengan cara intens. Dihasilkan berjumlah ratusan gelombang atmosfer dalam	(R. Yang et al, 2017).

			medan magnet ini, disebabkan karena adanya deformasi sel, jadi dapat terjadinya permeabilitas peningatan dalam kulit.	
8.	Transdermal DD: Innovative Pharmacy Development Based on Disruption and Stratum Corneum	Radiofrekuensi	Dari hasil tersebut diduga terlibatnya jarum atau elektroda dengan langsung masuk menuju kulit dan diaplikasikan dengan frekuensi yang lebih, dengan arus (100 kHz) bolak-balik. Diaplikasikan mekanisme dengan rute pertama dari ditempelkannya mikroelektroda menuju kulit dan terjadinya ablasi, yang mempunyai suhu yang panas dari energi teknologi radiofrekuensi ini dan dilepaskannya kulit yang membentuk pori dari mikro mikro yang bertujuan untuk masuknya rute obat. Dapat pula diaplikasikan obat yang termasuk hidrofilik.	(Z. Alkilani et al, 2015).

PEMBAHASAN

1. Patch

Sediaan patch Transdermal Drug Delivery System (TDDS) etosom adalah sistem penghantaran obat yang mengantarkan obat ke kulit dengan kecepatan tertentu untuk mencapai efek sistemik.^(12,13) Salah satu pembawa yang biasa digunakan untuk pembuatan sediaan patch adalah etosom. Etosom mempunyai sistem sebagai pembawa sendiri yaitu seperti vesikel lunak juga elastis, mempunyai komponen utama sebagai fosfolipid, sebagai etanol yang mempunyai konsentrasi cukup tinggi, yaitu sekitar (20-45%), dan air. Dengan tujuan sebagai pembawa dalam sediaan patch yang memiliki peran penting dalam menghantarkan Suatu zat aktif.

Mekanisme pada sediaan patch ini yaitu, sistem penghantaran obat secara transdermal yang mempunyai mekanisme sebagai partikel obat yang dapat dihantarkan menuju barrier utama dalam kulit, yang disebut dengan lapisan stratum korneum dengan cara

difusi menuju bagian molekul lipid.⁽³⁾ Patch juga melepaskan obat secara terkontrol, dapat terdistribusi dalam saluran

sistemik.^(14,15) Etosom memiliki kemampuan untuk meningkatkan penetrasi obat yang lebih jauh menuju area kulit karena mengandung fosfolipid dan terkandungnya etanol. Etosom juga dapat menghantarkan obat hingga mencapai sirkulasi sistemik sehingga sangat cocok digunakan sebagai sistem pembawa yang diformulasikan didalam sediaan, seperti sediaan patch transdermal ini. Penggunaan etosom dalam sediaan patch transdermal dapat meningkatkan kemampuan penetrasi, permeabilitas dan bioavailabilitas dari suatu obat.

2. Metode Teknologi Sistem Pengantar Obat Transdermal Sediaan Patch

a. Elektroporasi

Elektroporasi merupakan metode yang menggunakan kejutan listrik untuk memperbesar pori-pori membran sel sehingga dapat meningkatkan

permeabilitas membran. Elektroporasi menggunakan elektrik voltase tinggi sebesar 50- 500 V dalam waktu yang singkat. Tujuan pada elektroporasi hanya bisa muncul efek yang sementara, karena untuk peningkatan permeabilitas agar selnya masih bisa hidup.⁽¹⁶⁾

Voltase termasuk kedalam bagian mekanisme elektroporasi tinggi, dengan pembentukan pori, jadi obat tersebut dapat menuju pada stratum korneum. Lipofilis termasuk molekul yang bisa berperan mengikuti stratum korneum, tetapi molekul hidrofilik atau molekul bermuatan tidak dapat penetrasi secara signifikan. Pada elektroporasi irreversible, permeabilitas membran menyebabkan kerusakan besar pada homeostasis sel yang menyebabkan kematian sel, seperti nekrosis atau apoptosis⁽¹⁶⁾

b. Sonoforesis

Sonoforesis merupakan aplikasi menggunakan energi ultrasonik secara sementara. Kekuatan frekuensi dari ultrasonik, tetapi masing-masing kegunaannya tergantung, dan biasanya diagnosis frekuensinya sekitar (frekuensi tinggi, 3-10 MHz), dengan terapi (frekuensi yang dikatakan medium, yaitu sekitar 0,6-3 MHz) serta untuk regulatornya (frekuensi rendah, 18-100 KHz), dengan tujuan untuk meningkatkan permeabilitas kulit.⁽¹⁷⁾

Sonoforesis mempunyai mekanisme yang digunakan pada frekuensi yang kurang, dengan tujuan merendahkan efek samping. Ketika ultrasonik digunakan, maka energi dengan cara yang parsial dapat diabsorpsi. Dalam tubuh, energi diabsorpsi dengan susunan jaringan yang bisa disebabkan dengan adanya temperatur local yang sering meningkat tergantung juga pada energi ultrasonik yang diberikan, lamanya diberikan, serta kecepatan hilangnya suhu yang panas diakibatkan

aliran darah atau proses pindahnya kalor. Hasil dari kenaikan suhu pada kulit bisa meningkatkan parameter dikarenakan adanya kenaikan rasio didalam kulit. Selain itu, ultrasonik juga bisa meningkatkan kualitas logam cair dari lipid, juga peningkatan pada perpindahan lipid tersebut menuju trans selular, yang nantinya dapat terbentuk gelembung yang disebabkan terbentuknya pori sebagai jalur menuju masuknya molekul obat, yang termasuk makromolekul seperti pada protein.⁽¹⁸⁾

c. Microneedles

Teknik atau metode ini dilakukan dengan cara mekanik, yaitu seperti jarum yang mempunyai ukuran seperti miron, dengan Panjang sekitar 100-500 μm . Jarum ini hanya dapat menembus menuju area epidermis, jadi tak menimbulkan adanya nyeri. Adapun pembentukan jalur untuk menuju kedalam kulit, yang termasuk dalam mekanismenya. Jadi obat tersebut saat dilepaskan kemudian akan menuju kedermis lalu ke sirkulasi sistemik. Terdapat 4 jenis microneedle, yaitu ada solid microneedle yang biasanya untuk kecantikan pada kulit, kemudian coated microneedle sebagai zat aktignya, dissolving microneedle yang terlarut ke lapisan epidermis, serta jarum atau hollow microneedle.⁽¹¹⁾

d. Termoforesis

Termoforesis merupakan metode enhacher fisik yang dapat menghantarkan berbagai jenis obat ke dalam kulit menggunakan energi eksternal.⁽¹⁹⁾ Tujuannya untuk mengaplikasikan obat ke permukaan kulit yang memiliki peran penting dalam meningkatkan permeasi obat kedalam kulit.⁽²⁰⁾

Mekanisme dari termoforesis ini yaitu, bekerja dengan melihat keadaan normal atau permukaan kulit yang memiliki suhu 32°C, apabila dilakukan kenaikan suhu pada permukaan kulit, akan terjadi peningkatan fluks sebesar 2-

3x lipat setiap kenaikan 7-8°C.⁽¹⁹⁾

e. Jet Injektor

Metode high velocity termasuk metode dari jet injektor, yang bisa dibidang mirip dengan injeksi dari hipodermik, tetapi pada jet injektor ini tidak ditimbulkannya rasa nyeri.⁽²¹⁾ Pada tujuannya untuk membantu peningkatan dari efikasi dan pecahan dari dosis obat yang disebut sebagai bioavailabilitas, dilakukan dengan cara dipisahkan fisik, magnetik dengan ultrasonic memakai metode yang telah dijelaskan, yaitu metode high velocity atau sistem penembakan partikel padat menuju lapisan area kulit yang lebih kecil.⁽²¹⁾

Bekerja dengan cara menembakkan partikel padat atau cair dengan cara kecepatan dari supersonik menuju area kulit lapisan yang luar, dengan digunakannya energi yang sesuai dan cocok.⁽²¹⁾

f. Magnetoforesis

Digunakannya medan magnet sebesar (4-450 mT) yang digunakan di area-area obat yang dapat di netrasi ke dalam kulit. Adapun kombinasinya bersama partikel magnetic sebagai bawanya obat untuk dapat menghasilkan tingkatan hantaran dari obat tersebut. Mekanisme ini digunakan dengan cara tergantung magnetorepulsi, yang disebut dorongan yang memiliki hasil dari pembawa obat, jadi obat tersebut bisa ditekan dan masuk menuju area kulit.⁽²⁷⁾

Pada medan magnet adanya pindahan air serta molekul obat yang disebut sebagai medan magnet secara eksternal, disebabkan karena magnetisme serta kuantum memiliki efek yang mekanik, dan dapat terjadi pada semua material dengan menginduksi ke area medan magnet menuju jalur yang bertabrakan menuju medan magnet dengan cara yang eksternal. Perpindahan ini terbukti bahwa obat bersifat hidrofilik dapat melewati susunan seperti halnya susunan pada epidermis jaringan.⁽²⁷⁾

g. Fotomekanik

Dalam Teknik fotomekanik ini digunakannya laser dengan tujuan dapat dibeikan atau adanya tekanan gelombang yang dihasilkan bagian substansi polistiren. Dapat disebabkan adanya interaksi pada Teknik ini yang diantaranya kulit dan laser, jadi dapat menghasilkan peningkatan sekaligus membantunya peningkatan fluks obat.⁽²⁸⁾

Dalam mekanismenya pun sering terjadi, yang dapat mengablasi langsung menuju gelombang fotomekanik. Ablasi sendiri dengan cara ditembakannya dan dihasilkan bentuk yang disebut dengan pori pada stratum korneum. Irradiasi Adapula penguapan susunan irradiasi yang berasal dari laser energi, yang mengakibatkan terjadinya penguapan oleh evaporasi dengan daripada air dalam lingkungan iritasi dan diikuti menuju mikroeksplosi. Dapat mengilang dengan cepat dari tempat yang terablasi dan juga melindungi area jaringan yang rusak dan juga yang telah diinduksi suhu yang panas. Diketahui jumlah dari stratum korneum yang telah hilang bisa dipantau dengan cara diatur tingkat dari energi yang nanti akan diberikan menuju area kulit, yang terutama saat diaplikasikan menuju tingkatan yang lebih rendah. Adapula yang terjadi dengan teknik tersebut, yaitu bisa dihantarkan besarnya makro molekul yang jumlahnya pun besar, diketahui sekitar 60.000-77.000 Kda besarnya.⁽²⁹⁾

h. Radiofrekuensi

Dalam metode ini dilibatkannya elektroda atau jarum dengan cara memasuki area dalam kulit, kemudian digunakan pada frekuensi yang tinggi yaitu sekitar (100 kHz) disebut arus bolak-balik. Pada mekanismenya digunakan dengan awalan ditempelkannya mikroelektroda menuju bagian permukaan kulit, kemudian kulit tersebut terjadinya ablasi atau

terjadinya temperature yang panas berasal dari energi metode ini. Jika sesudah kulit dilepaskan maka akan terjadi pembentukan pori mikro, yang berperan melalui masuknya obat. Dapat pula digunakan sebagai obat bersifat hidrofilik dan bersifat sebagai makromolekul.^(30,31.)

KESIMPULAN

Penelitian yang telah dilakukan dengan mereview beberapa penelitian, dapat disimpulkan, sediaan transdermal sedang di ramaikan saat ini yaitu sediaan transdermal berbentuk patch. Metode teknologi yang dibahas adalah elektroporasi, sonoforesis, microneedles, termoforesis, jet injektor, magnetoforesis, fotomekanik dan radiofrekuensi. Metode teknologi dimanfaatkan untuk membuka jalan obat lebih lancar, meningkatkan permeabilitas membran, dan menghantarkan obat lebih baik. Penggunaan metode ini dapat dipergunakan dengan baik, sesuai dengan karakteristik obat dan rute penghantar obat yang diberikan.

Daftar Pustaka

- [1] A. Goyal, and Rath. (2016). Enhancer strategies in transdermal drug delivery.
- [2] Alkilani, M. S. Crudden, and Donnelly. On (2015). "Transdermal DD: Innovative pharmacy development based on disruption and stratum corneum," *Pharma Journal*, 7(5), 437-471.
- [3] A. Alkilani, U. S. J. McCrudden and Donnelly, Rose. On (2015). "Transdermal DD: Innovative pharmaceutical developments based on disruption and barrier properties
- [4] Santoso, Adi. Tahun (2017). *Cymbopogon citratus* dengan pengaruh ekstrak dan konsentrasi dari viabilitas pada bakteri *Streptococcus* M. Pharma Journal (*Jurnal Kedokteran Diponegoro*), 7(5), 1544-1551.
- [5] Agoes. G. (2015). "Sediaan-sediaan dari Kosmetik". ITB Journal Bandung: Penerbit ITB.
- [6] Agustin, N. Sari, dan Zaini. (2014). "Release of Ibuprofen Carboner 940 Gel of Ibuprofen and Niconamide Cocrysal. *Sains Farmasi dan Klinis Jurnal*. 2(1):80-89.
- [7] Annisa, Tahun (2020). Dissolving Microneedle (DMN) dengan Potensinya Sebagai Pengantaran Vaksin. *Acta Pharm Indo Journal*. 8(1):35-45.
- [8] Ansel, Allen, Popovich, N.G. On (2011). *Pharmaceutical Dosage Forms and DDS by Ansel*. Lippincott Williams and Wilkins.
- [9] Marianti and Arifin. Tahun (2019). Evaluasi dan Uji Permeasi pada Formula Patch Aspirin. *Kesehatan Serta Sains Publishing*. 30-50. Jakarta, Indonesia.
- [10] J. Benson E. Y. Mohammed. On (2019). "Topical and Transdermal DD: Simple Potions to Smart Technologies". *Medical Currr Journal*.
- [11] C.R. Cannavin. On (2003). Efficacy of transdermal ketoprofen for delayed onset muscle soreness, *Clin. J. Sport Med*. 13: 200-208.
- [12] Dhiman Singh and Rehni. (2011). Transdermal Patche Recent Approach to New DDS. *Int Journal Pharm Sci*. 3(5) : 26-35.
- [13] Elmitra, N. G. Tahun (2017). "Dasar-Dasar Farmasetika Serta Sediaan Pada Semi Solid". ISBN: 979-603- 453-333-5. DI. Yogyakarta, Jawa Tengah, Indonesia.
- [14] A. Marwah, P. Gargs. Goyal, and J. Rathih. On (2016). Permeation enhancer strategies in transdermal DD. 24(3), 565-579.

- [15] Marleno, J. and Louisa, A. On (2012). Physical Enhancers for Transdermal DD. *Pharmacology Journal Medical*. doi: 10.5772/33194.
- [16] L. N. Carpentieri-Rodrigues, J. M. Zanluchi, and I. H. Grebogi. (2007). Percutaneous absorption enhancers: Mechanisms and potential. *Brazilian Arch. Biol. Technol.* 50(6), 949–961, doi:10.1590/S1516
- [17] L. N. Carpentieri-Rodrigues, J. M. Zanluchi, and I. H. Grebogi. (2007). Percutaneous absorption enhancers: Mechanisms and potential. *Brazilian Arch. Biol. Technol.*, 50(6), 949–961.
- [18] Langford, R., McKenna, F., Ratcliffe, S., Vojtassák, J. and Richarz, U. (2006). Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: A randomized, placebo- controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 54(6), 1829-1837.
- [19] Lee J, Lee Y, Kim J, Yoon M, Choi YM. (2005). Formulation of Microemulsion System For Transdermal Delivery of Aceclofenac, *Arch. Pharm. Res.* 28: 1097-1102.
- [20] Mathur, Y. Satrawala, and S. Rajput. (2010). "Enhancers in Transdermal Drug Delivery System". *Asian J. Pharmaceutical Journal*.
- [21] Panwar AS, Upadhyay N, Bairagi M, Gujar S, Darwhekar GN, Jain DK. (2011). Emulgel: Review, *AJPLS* 1: 333-343
- [22] Patrekar, PV., Inamdar, SJ., Mali, SS., Mujib, MT., Ahir, AA., dan Hosmani AH. (2015). Ethosomes As Novel Drug Delivery System: A Review. *The Pharma Innovation Journal*, 4(49), 10–21.
- [23] Prabhakara. (2010). Transdermal. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 1(3), 259–266.
- [24] Prasanthi, D., dan Lakshmi, PK. (2012). Development of Ethosomes with Taguchi Robust Design-Based Studies for Transdermal Delivery of Alfuzosin Hydrochloride. *International Current Pharmaceutical Journal*, 1(11), 370–375.
- [25] Purnamasari, N., Alatas, F., dan Gozali, D. (2019). Formulasi dan Evaluasi Transdermal Patch Kalium Diklofenak. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(1), 43–48.
- [26] R. . Donnelly and T. R. . Singh. (2015). *Novel Delivery Systems for Transdermal and Intradermal Drug Delivery*. UK: John Wiley and Sons, LLd.
- [27] K. Yangg, W. Tei, H. Goldberg, W. Wang, K. Cullion, and D. S. Kohane. (2017). Getting Drugs Across and Biological Barriers. *Adv Journal Medical, Los Angels*. 30(38).
- [28] Rahim, F., Deviarny, C., Yenti, R., dan Ramadani, P. (2016). Formulasi Sediaan Patch Transdermal dari Rimpang Rumput Teki (*Cyperus Rotundus L.*) untuk Pengobatan Nyeri Sendi pada Tikus Putih Jantan. *Scientia: Jurnal Farmasi Dan Kesehatan*, 6(1), 1–6.
- [29] Ratnasari, D., Effionora, A., dan Fardlina, C. (2016). Uji Penetrasi In-Vitro Sediaan Gel yang Mengandung Transfersom "Rutin" Serta Uji Aktivitas Anti Arthritis Reumatid. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 14(2): 174-180.
- [30] K. Dharandhar, L. Majundar. Dhobble, and Patravalen. On (2019). Microneedle systematic review. *Drug Dev. Ind. Pharm Journal*. 55(3), 180–210.
- [31] L. Schramo., G. Mitragotris. On (2002). "Transdermal DrD by Jet

Injectors : Energetics Formation and Penetration Jet Injectors". Research Pharma Journal Medical. Department Chemical Engineering. University of California, Santa Barbara, California, 987457

- [32] Singh, R. Donnelly. (2015). "Novel Delivery Systems For Transdermal Drug Delivery". UK: John Wiley and Sons, Lld Journal and Novel.
- [33] T. Wei, H. Goldberg, W. Wang, K. Cullion, and D. S. Kohane. (2017). Getting Drugs Across Biological Barriers. *Adv. Mater*, 29(37), doi: 10.1002/adma.201606596.
- [34] Y. Kim, J. Park, and M. R. Prausnitz, (2012). Microneedles for drug and vaccine delivery ,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 64, no. 14, pp. 1547–1568.