

## Aplikasi Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) Sebagai Zat Eksipien Dalam Sistem Penghantaran Obat

Oktavia Rajebi<sup>1\*</sup>, Alliza Nur Shadrina<sup>2</sup>, Desri Ayu Lestari<sup>3</sup>, Nieda Berliana Eiko<sup>4</sup>, Nopi Sulastri<sup>5</sup>,  
Muhammad Choerul Huda<sup>6</sup>, Nia Yuniarsih<sup>7</sup>

<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup> Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Buana Perjuangan Karawang

Email: [fm19.oktaviarajebi@mhs.ubpkarawang.ac.id](mailto:fm19.oktaviarajebi@mhs.ubpkarawang.ac.id)

### Abstrak

Pengaruh penambahan HPMC terhadap berbagai sistem penghantaran obat yang digunakan baik secara tunggal, dikombinasikan dengan zat lain serta modifikasi bentuk sediaannya dalam sistem penghantaran obat. Kegunaan HPMC dalam sediaan antara lain sebagai peningkat dispersi serta meningkatkan profil pelepasan, meningkatkan tegangan luluh, penyimpanan dan kekerasan dari tablet, berpengaruh pada nilai fluks, serta berpengaruh pada pengembangan volume sediaan. Metode artikel review yang digunakan dengan mencari literatur dari jurnal penelitian melalui database, elektronik seperti Google Scholar, Pubmed dan Sciencedirect dengan menggunakan kata kunci HPMC, zat eksipien dan Drug Delivery System. Hasil dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa polimer HPMC sebagai zat eksipien memiliki pengaruh dalam system penghantaran obat yang berperan dalam peningkatan dispersi, meningkatkan profil pelepasan, penyimpanan dan kekerasan tablet serta berpengaruh pada nilai refluks dan pengembangan volume sediaan.

**Kata Kunci:** HPMC, polimer, sistem penghantaran obat

### Abstract

The effect of adding HPMC to various drug delivery systems that are used either singly, in combination with other substances and modifications to their dosage forms in drug delivery systems. The use of HPMC in preparations includes increasing dispersion and increasing release profiles, increasing the yield stress, storage and hardness of tablets, influencing flux values, and influencing the expansion of dosage volumes. The article review method is used by searching literature from research journals through electronic databases such as Google Scholar, Pubmed and Sciencedirect using the keywords HPMC, excipients and Drug Delivery System. The results of several studies have shown that HPMC polymer as an excipient has an influence on the drug delivery system which plays a role in increasing dispersion, increasing the release profile, storage and tablet hardness as well as influencing the reflux value and dosage volume expansion.

**Keywords:** Drug delivery system, HPMC, polymer

### PENDAHULUAN

Drug delivery system atau sistem penghantaran obat merupakan suatu istilah yang menjelaskan mengenai bagaimana suatu obat dapat sampai ke tempat target untuk mencapai efeknya (Doddy, 2014; Noval & Malahayati, 2021). Seiring berkembangnya teknologi, sistem penghantaran obat sudah banyak dikembangkan untuk meningkatkan efikasi obat, termasuk meningkatkan efek farmakokinetika dan perubahan farmakodinamik (Noval & Malahayati, 2021). Sistem penghantaran obat bertujuan untuk melepaskan zat aktif ke sistem peredaran darah hingga mencapai reseptor, sehingga obat tersebut dapat menghasilkan efek yang lebih maksimal (Liu, 2008; Villar, dkk., 2012 ; Noval & Malahayati, 2021). Berdasarkan rute dan target terapinya, sistem penghantaran obat terdiri dari beberapa jenis diantaranya yaitu seperti sistem penghantaran obat mukoadhesif (Yusuf & Layuk, 2017), sistem penghantaran obat fast dissolving oral film (Zubaydah & Sahumena, 2021), gastric floating drug delivery system dan masih banyak lagi.

Bahan yang dapat digunakan pada formulasi sistem penghantaran obat yaitu dikembangkan dari polimer. Selulosa merupakan salah satu polimer alami yang paling umum dan banyak digunakan. Polimer hidrofilik mampu meningkatkan permeabilitas matriks, sehingga difusi obat melalui matriks lebih cepat dibandingkan dengan polimer hidrofobik (Ermawati & Prilantari, 2019). Selulosa bersifat hidrofilik, tetap karena memiliki banyak gugus hidroksil yang membentuk ikatan hidrogen dan ikatan hidrogen intramolekul. Sehingga hal tersebut menyebabkan selulosa tidak dapat larut dalam air. Ketika struktur gugus hidroksil selulosa dimodifikasi oleh gugus metoksil atau gugus hidropropil, turunan semi-sintesis selulosa menjadi larut dalam air. Hidroksiopropil metilselulosa atau HPMC merupakan derivat nonionik dari selulosa (Polamaply dkk., 2019). HPMC banyak digunakan dalam produksi tablet sebagai matriks pelepasan berkelanjutan, karena memiliki hidrasi yang cepat, kompersi yang baik, karakteristik pembentuk gel dan toksisitas yang sangat rendah (Heng dkk., 2001; Kaialy et dkk., 2013). HPMC dapat berfungsi sebagai bahan bioadhesif; agen pelapis; agen pelepasan terkontrol; agen pendispersi; penambah disolusi; agen pengemulsi; emulsi stabilisator; agen rilis diperpanjang; agen pembentuk film; berbusa agen; bantuan granulasi; agen pelepas yang dimodifikasi; mukoadhesif; agen pemodifikasi rilis; agen pelarut; agen penstabil; agen penanguhan; agen pelepasan berkelanjutan; pengikat tablet; penebalan agen; agen penambah kekentalan (Rowe dkk., 2009).

Selain itu HPMC juga pengaplikasiannya dalam formulasi farmasi atau teknologi banyak digunakan dalam formulasi sediaan oral, optalmik, nasal (hidung) dan sediaan topical. Dalam produk oral, HPMC terutama digunakan sebagai tablet pengikat, dalam pelapis film dan sebagai matriks untuk digunakan dalam formulasi tablet lepas lambat (Kardy dkk., 2018). HPMC juga digunakan sebagai zat pensuspensi dan pengental dalam formulasi topikal. Dibandingkan dengan metilselulosa, hypromellose menghasilkan larutan berair yang lebih jernih, dengan lebih sedikit serat tidak larut hadir, dan karena itu lebih disukai dalam formulasi untuk penggunaan mata. HPMC pada konsentrasi antara 0,45-1,0% b/b dapat ditambahkan sebagai bahan pengental pada kendaraan untuk: tetes mata dan larutan air mata buatan. Ini juga digunakan secara komersial di formulasi hidung cair pada konsentrasi 0,1%. HPMC digunakan sebagai pengemulsi, zat pensuspensi, dan zat penstabil dalam gel dan salep topikal. Sebagai pelindung koloid, dapat mencegah tetesan dan partikel menyatu atau aglomerasi, sehingga menghambat pembentukan sedimen. Selain itu, HPMC digunakan dalam pembuatan kapsul, sebagai perekat dalam perban plastik, dan sebagai agen pembasah untuk hard lensa kontak. Ini juga banyak digunakan dalam kosmetik dan produk makanan (Rowe dkk., 2009). Berdasarkan beberapa penelitian, penggunaan polimer HPMC dalam sistem penghantaran obat menunjukkan hasil yang baik sebagai polimer sediaan lepas lambat (Wahyuni dkk., 2015). serta memiliki kegunaan yaitu sebagai sistem penghantaran obat transdermal (Ermawati & Prilantari, 2019).

Berdasarkan uraian tersebut, maka fokus literatur review ini yaitu akan membahas mengenai pengaruh penambahan HPMC terhadap berbagai sistem penghantaran obat yang digunakan baik secara tunggal, dikombinasikan dengan zat lain serta modifikasi bentuk sediaan dalam sistem penghantaran obat.

## **METODE**

Metode yang digunakan pada literatur review artikel ini dengan penelusuran pustaka berdasarkan beberapa literatur mengenai penggunaan HPMC sebagai polimer dalam sistem penghantaran obat yang dilakukan melalui database google scholar, pubmed dan sciencedirect. Adapun kriteria inklusi yang diperoleh pada literatur review artikel ini yaitu 10 tahun terakhir menggunakan kajian pustaka dengan Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Berikut ini merupakan hasil penelusuran pustaka dan diskusi mengenai aplikasi HPMC terhadap sistem penghantaran obat dari beberapa penelitian yang telah dilakukan yang tertera pada tabel 1 di bawah ini:

Tabel I. Aplikasi HPMC terhadap beberapa sistem penghantaran obat

No.	Bahan	Desain Sediaan Obat	Aplikasi Sistem Penghantaran Obat	Hasil	Referensi
1.	Tacrolimus	Dispersi padat berbasis lipid dan matriks hidrogel HPMC	Sistem pelepasan tablet yang diperpanjang	Pola rilis dari tablet rilis diperpanjang tacrolimus dapat disesuaikan dengan: komposisi bahan matriks, seperti jenis dan kandungan HPMC. Modifikasi tertentu pada proses pembuatan tablet, yaitu mencampur langsung dispersi padat yang dilelehkan dengan HPMC bubuk, meningkatkan keseragaman dispersi padat di dalam matriks tablet dan profil pelepasan. Kombinasi dispersi padat berbasis lipid dan matriks hidrogel HPMC dapat digunakan secara luas dalam bentuk sediaan pelepasan diperpanjang dari obat-obatan yang tidak larut dalam air dan poten tinggi.	(Xu, <i>dkk.</i> , 2019)
2.	Teofilin tablet	3D Printing	Lepas lambat	Pencetakan 3D berbasis SSE layak untuk dibuat semi-padat tablet di bawah suhu kamar, yang menghasilkan dosis fleksibel bentuk teofilin yang menunjukkan profil pelepasan yang diperpanjang. Telah menetapkan bahwa sifat reologi dari pasta cetak dapat digunakan untuk memprediksi kemampuan cetak pasta dan kualitas cetakan 3D tablet. Morfologi permukaan tablet cetak mengungkapkan bahwa obat	(Cheng, <i>dkk.</i> , 2020)

				<p>kapasitas pemuatan tablet disediakan oleh tiga dimensi jaringan hidrogel HPMC. Temuan dibangun di atas reologi uji sifat dan penampilan tablet menunjukkan bahwa jenis eksipien dan konsentrasi memainkan peran utama dalam sifat fisik tablet yang dicetak. Formula pasta yang mengandung eksipien lebih tinggi konsentrasi dan dibuat oleh eksipien HPMC K4M menunjukkan relatif tinggi tegangan luluh, modulus penyimpanan, dan kekerasan. Uji disolusi in vitro menunjukkan bahwa pelepasan teofilin dari tablet cetak 3D adalah diperpanjang lebih dari 12 jam, dan profil pelepasan tablet dipasang dengan baik ke dalam orde pertama dan Korsmeyer-Peppas melepaskan model kinetik. Mempertimbangkan keuntungan dari efektivitas biaya, proses sederhana, dan kustomisasi kemampuan teknik baru ini, teknologi pencetakan 3D berbasis SSE telah janji untuk penyesuaian kombinasi obat yang cepat dan andal untuk menyediakan obat-obatan pribadi.</p>	
3.	Coenzyme Q10	Patch Tipe Membran	Nanostructured Lipid Carrier	<p>Semakin kecil kadar HPMC 606 yang digunakan F1(10%), F2(15%), F3(20%) menghasilkan nilai fluks yang semakin</p>	(Patimah, <i>et al.</i> , 2020)

				<p>besar (F1 = 15,714 %/jam ; F2 = 14,778 %/jam ; dan F3 = 13,765 %/jam) dan <i>lag time</i> yang semakin cepat (F1 = 0,523 jam ; F2 = 0,657 jam ; dan F3 = 0,679 jam). Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa semakin kecil HPMC 606 yang digunakan sebagai <i>rate controlling membrane</i>, maka semakin besar Coenzyme Q10 yang berpenetrasi, sehingga F1 terpilih sebagai formula yang paling baik karena memiliki nilai fluks paling besar dan lag time paling cepat.</p>	
4.	Nifedipin, Natrium CMC, HPMC K100M, Etil selulosa	Tablet	Gastroretentif mukoadhesif	<p>Hasil dari penelitian ini yaitu kombinasi polimer Na CMC, HPMC K100M, dan etil selulosa dapat menghasilkan karakteristik tablet nifedipin dengan sistem penghantaran gastroretentif mukoadhesif yang memenuhi syarat dalam Kompendia. HPMC K100M disini berpengaruh meningkatkan kekerasan tablet, menurunkan kekuatan mukoadhesif tablet dan berpengaruh pada penurunan presentase C<sub>360</sub> dan ED<sub>360</sub></p>	(Pujiastuti, 2016)
5.	HPMC, Na CMC, ekstrak etanol bunga telang	Patch	Transdermal	<p>Perbandingan konsentrasi HPMC dan Na CMC dapat menghasilkan sediaan transdermal <i>patch</i> yang optimum dengan perbandingan 3,5% : 1% terhadap ekstrak etanol daun telang. Formula transdermal <i>patch</i> dengan metode <i>Simplex Lattice Design</i> menghasilkan sifat fisik yang baik pada sediaan transdermal <i>patch</i></p>	(Setyadi & Saryanti, 2022).

				dan hasilnya dapat diterima responden dengan baik.	
6.	Nipedipin, Na Alginat, HPMC K15M	Tablet	Mukoadhesif <i>Sustained release</i>	Tablet lepas lambat nifedipin dengan sistem mukoadhesif dapat dibuat dengan menggunakan matriks Na alginat dan HPMC K15M. Profil pelepasan tablet mukoadhesif nifedipin berbentuk linier waktu dan akar waktu pada pelepasan kinetiknya dengan mengikuti orde nol untuk mekanisme pelepasan kombinasinya terjadi erosi dan difusi.	(Yanuar <i>et al.</i> , 2015).
7.	Tablet	Teofilin, HPMC K15M, ADCP, PVT, MgSt	Lepas Lambat	Rasio Pembengkakan (SR) dari semua matriks yang dipelajari di media yang berbeda mengungkapkan hubungan langsung antara nilai pembengkakan dan jumlah HPMC dalam formulasi. Oleh karena itu, ketika konsentrasi polimer meningkat, nilai SR juga meningkat. Fakta ini dapat dikaitkan dengan erosi lambat dari lapisan gel dan kemampuan penyerapan air yang lebih tinggi dari tablet yang mengandung jumlah HPMC yang lebih tinggi. Menurut data tablet matriks H1, H2 dan H3 menunjukkan peningkatan berat yang terus menerus selama percobaan (24 jam) di semua media yang berbeda. Mempertimbangkan semua ini, dapat disimpulkan bahwa dalam tablet matriks ini dengan proporsi HPMC/ADCP (rasio, $\geq 0,69$ ) mendominasi pembengkakan	(Mamani, <i>et al.</i> , 2012)

				karakteristik pH-independen HPMC.	
8.	Gelatin dan HPMC	Polimer	Oral Disintegrating Films (ODF)	Campuran HPMC dan gelatin tidak menunjukkan sifat sinergis. Pada morfologi penampang terlihat matriks yang kurang kompak. Selain itu, spektroskopi inframerah menegaskan bahwa tidak ada interaksi yang terbentuk antara gelatin dan HPMC. Namun, konsentrasi HPMC yang lebih tinggi meningkatkan sifat yang diinginkan untuk ODF, seperti peningkatan perpanjangan, hidrofilitas dan kekuatan bioadhesif in vitro dan penurunan waktu disintegrasi in vitro. Oleh karena itu, peningkatan kandungan HPMC dalam oral disintegrating film membuat matriks lebih hidrofilik dan mampu terdisintegrasi lebih cepat serta melekat lebih baik pada mukosa mulut.	(Tedesco, et al., 2016)
9.	Sabutamol sulfat + polimer HPMC	Oral Film	<i>Fast Dissolving Oral Film</i>	Sediaan <i>Fast Dissolving Oral Film</i> Salbutamol sulfat yang dihasilkan pada F1, F2, F3 dan F4 dengan konsentrasi PVA 3%,4%,5% dan 7% memiliki karakteristik yang baik dan memenuhi syarat diantaranya memiliki warna, aroma, tekstur yang bening, tidak berbau dan transparan, memiliki bobot yang seragam dan tidak menyimpang, memiliki kekuatan lipat > 300 kali, pH yang sesuai dengan pH oral, waktu hancur < 1 menit serta kadar obat yang memenuhi syarat antara 85-115%.	(Zubaydah & Sahumena, 2021)

Berdasarkan penelusuran literatur yang dilakukan HPMC dalam suatu sediaan memiliki berbagai kegunaan dan pengaruh dalam suatu sediaan. Berdasarkan penemuan mamani dkk., 2019, dengan mencampur langsung dispersi padat yang dilelehkan dengan HPMC bubuk, meningkatkan keseragaman dispersi padat di dalam matriks tablet serta meningkatkan profil pelepasannya. Kemudian, formula pasta yang mengandung eksipien konsentrasi lebih tinggi dengan eksipien HPMC K4M menunjukkan tegangan luluh, modulus penyimpanan, dan kekerasan yang relatif tinggi. Berdasarkan penemuan Patimah dkk., 2020, semakin kecil kadar HPMC 606 yang digunakan, menghasilkan nilai fluks yang semakin besar, HPMC 606 ini digunakan sebagai rate controlling membrane, maka semakin besar Coenzyme Q10 yang berpenetrasi. Berdasarkan penemuan Pujiastuti, 2016, kombinasi polimer Na CMC, HPMC K100M, dan etil selulosa dapat menghasilkan karakteristik tablet nifedipin dengan sistem penghantaran gastroretentif mukoadhesif yang memenuhi syarat dalam Kompendia. HPMC K100M disini berpengaruh meningkatkan kekerasan tablet, menurunkan kekuatan mukoadhesif tablet dan berpengaruh pada penurunan presentase C360 dan ED360. Berdasarkan penemuan Setyadi dan Saryanti, 2022, perbandingan konsentrasi HPMC dan Na CMC dapat menghasilkan sediaan transdermal patch yang optimum dengan perbandingan 3,5% : 1% terhadap ekstrak etanol daun telang. Berdasarkan penemuan Mamani dkk., 2012, rasio pembengkakan atau pengembangan dari semua matriks yang dipelajari dimedia yang berbeda mengungkapkan adanya hubungan langsung antara nilai pembengkakan atau pengembangan dengan jumlah HPMC dalam formulasi.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Tedesco dkk., 2016 terhadap pengaruh campuran matriks gelatin dan HPMC pada aplikasi sistem penghantaran obat dengan menggunakan pendekatan polimer Oral Disintegrating Films, film diproduksi dengan teknik pengecoran dan dikarakterisasi dengan pemindaian mikroskop elektron, spektroskopi inframerah transformasi Fourier, kalorimetri pemindaian diferensial, sifat mekanik, sudut kontak, waktu disintegrasi dan kekuatan bioadhesif. Kalorimetri pemindaian diferensial menunjukkan bahwa entalpi fusi dan suhu leleh film campuran lebih rendah daripada film gelatin, yang mungkin terkait dengan kurangnya interaksi intra-rantai yang juga diamati dalam spektrum inframerah transformasi Fourier. Dalam campuran, struktur penampang yang kurang kompak diamati dalam pemindaian gambar mikroskop elektron dibandingkan dengan film polimer terisolasi. Penambahan HPMC meningkatkan perpanjangan, hidrofilitas dan kekuatan bioadhesif in vitro dan menurunkan waktu disintegrasi in vitro, sifat penting dalam pengembangan Oral Disintegrating Films. Meskipun campuran polimer tidak menunjukkan perilaku sinergis, penelitian ini dapat berkontribusi pada pengembangan aplikasi baru untuk matriks polimer dalam industri farmasi. Sementara itu pada penelitian yang dilakukan oleh Zubaydah & Sahumena, 2021 Fast Dissolving Oral Film Salbutamol Sulfat dibuat dengan metode solvent casting menggunakan HPMC E5 sebagai polimer dengan variasi konsentrasi 3%, 4%, dan 5%, asam sitrat sebagai saliva stimulating agent, PEG 400 sebagai plasticizer, dan sorbitol sebagai pemanis. Uji organoleptik diperoleh berturut-turut pada F1, F2 dan F3 menghasilkan warna bening, tidak berbau dan transparan, uji ketebalan diperoleh nilai rata-rata dan standar deviasi yaitu  $0,163 \text{ mm} \pm 0,005$ ;  $0,243 \text{ mm} \pm 0,02$ ;  $0,323 \text{ mm} \pm 0,01$ , uji keseragaman bobot yaitu  $0,226 \pm 0,003$ ;  $0,259 \pm 0,008$ ;  $0,279 \pm 0,006$ , uji daya tahan lipat yaitu  $531,66 \pm 2,86$ ;  $516 \pm 4,58$ ;  $494,66 \pm 3,51$ , uji keseragaman kadar obat yaitu  $97,74\% \pm 0,703$ ;  $95,04\% \pm 0,516$ ;  $96,05\% \pm 0,85$ , pH permukaan pada F1-F3 yaitu  $6 \pm 0$ , uji waktu hancur yaitu  $13,66 \pm 1,15$ ;  $17,66 \pm 0,57$ ;  $22 \pm 1,73$ . Pada pengujian tersebut diperoleh hasil bahwa formulasi fast dissolving oral film salbutamol sulfat dengan menggunakan polimer HPMC memiliki persyaratan karakteristik yang baik sebagai sediaan film yang baik.

Berdasarkan hasil di atas pengaruh HPMC dalam sediaan antara lain sebagai peningkat dispersi serta meningkatkan profil pelepasan, meningkatkan tegangan luluh, penyimpanan dan kekerasan dari tablet, berpengaruh pada nilai fluks, serta berpengaruh pada pengembangan volume sediaan.

## **SIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian dari beberapa jurnal penelitian yang diuraikan pada pembahasan di atas diketahui bahwa polimer HPMC sebagai zat eksipien memiliki pengaruh dalam system penghantaran obat yang berperan dalam peningkatan dispersi, meningkatkan profil pelepasan, penyimpanan dan kekerasan tablet serta berpengaruh pada nilai refluks dan pengembangan volume sediaan. Hal tersebut

menunjukkan bahwa penambahan polimer HPMC sebagai zat eksipien memiliki pengaruh dalam sistem penghantaran obat, sehingga polimer HPMC dapat digunakan untuk memperbaiki sistem penghantaran obat dari suatu sediaan

#### DAFTAR PUSTAKA

- Ali, R., Dashevsky, A., & Bodmeier, R. 2017. Poly Vinyl Acetate and Ammonio Methacrylate Copolymer As Unconventional Polymer Blends Increase The Mechanical Robustness of HPMC Matrix Tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 3-8.
- Arunachalam, A., Karthikeyan, M., Kumar, D., Prathap, M., Sethuraman, S. dan Ashutoshkumar, S. 2010. Transdermal Drug Delivery System: a review, *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 1(1), pp. 70-81.
- Cheng, Y., Qin, H., Acevedo, N. C., Jiang, X., & Shi, X. (2020). 3D Printing of Extended-Release Tablets of Theophylline Using Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) hydrogels. *International Journal of Pharmaceutics*, 591,119983.
- Ermawati, D. E., & Prilantari, H. U. 2019. Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilselulosa dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan Matrix-based Patch Ibuprofen. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 109-119.
- Heng, P. S., Chan, L. W., Easterbook, M. G., & Li, X. 2001. Investigation of The Influence of Mean HPMC Particle Size And Number Of Polymer Particles on The Release of Aspirin From Swellable Hydrophilic Matrix Tablets. *J Controlled Release*, 76:39-49.
- Kaialy, W., Emami, P., Addo, K. A., Shojaee, S., & Nokhodchi, A. 2013. Psyllium : a Promisin Polymer for Sustained Release Formulation in Combination with HPMC Polymers. *Pharmaceutical Development and Techlology*, 1-9.
- Kardy, H., Al-Hilal, T. A., Alam, F., Xu, C., Joy, A., & Ahsan, F. 2018. Multi-purposable filaments of HPMC for 3D printing of medications with tailored drug release and timed-absorption. *International Journal of Pharmaceutics*, 285-296.
- Kumar, S.V., Turun, P. dan Kumar T.A. 2013. Transdermal drug delivery system for nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A review, *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 3(5), pp. 3588-3605.
- Mamani, P. L., Caro, R. R., & Veiga, D. M. 2012. Matrix Tablets: The Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose/Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate Ratio on the Release Rate of a Water-Soluble Drug Through the Gastrointestinal Tract I. *In Vitro Tests. AAPS PharmSciTech*, Vol. 13, No. 4, 1073.
- Noval, & Malahayati, S. 2021. *Teknologi Penghantaran Obat Terkendali*. Banyumas: Penerbit CV. Pena Persada.
- Patimah, R., Hendradi, E., & Isnaeni, I. 2020. Pengaruh HPMC 606 Terhadap Kadar Penetrasi Coenzyme Q10 Dalam Sistem Nanostructured Lipid Carrier (NIC) Pada Patch Tipe Membran. *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, 286.
- Polamapilly, P., Cheng, Y., Shi, X., Manikandan, K., Kremer, G. E., & Qin, H. 2019. 3D Printing and Characterization of Hydroxypropyl Methylcellulose and Using Methylcelullose for Biodegradable Support Structures. *Procedia Manufacturing*, 552-559.
- Setyadi, I. M., & Suryanti, D. 2022. Optimasi Penggunaan HPMC dan Na CMC Pada Formula Transdermal Patch Ekstrak Etanol Bunga Telang (*Clitoria Ternatea* L.) Dengan Metode Simplex Lattice Design. *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 296.
- Stepi KA. 2011. Optimasi Konsentrasi HPMC sebagai matriks dan konsentrasi asam oleat sebagai enhancer dalam matriks patch tipical natrium diklofenak. Skripsi. Fakultas Farmasi, Unika Widya Mandala. Surabaya.
- Shoufeng, L., Senshang, L., Daggy, B. P., Mirchandani, H. L., & Chien, Y. W. (n.d.). Effect of HPMC and Carbopol on The Release And Floating Properties of Gastric Floating Drug Delivery System using factorial design. *International Journal of Pharmaceutics*.
- Tedesco, M. P., Lourenco, C. A., & Carvalho, R. A. 2016. Gelatin/Hydroxypropyl Methylcellulose Matrices — Polymer Interactions Approach for Oral Disintegrating Films. *Materials Science and Engineering C*, 69:668-674.
- Wahyuni, R., Halim, A., & Irawati, Y. S. 2015. Mikroenkapsulasi Karbamazepin dengan Polimer HPMC Menggunakan Metoda Emulsifikasi Penguapan Pelarut. *Jurnal Farmasi Higea*, 7(2):190-207.
- Xu, H., Liu, L., Li, X., Ma, J., Liu, R., & Wang, S. 2019. Extended tacrolimus release via the combination of lipid-based solid dispersion and HPMC hydrogel matrix tablets. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14:445-454.
- Yanuar , R. F., Saifullah, T., & Kuncahyo, I. 2015. Optimasi Formulasi Tablet Sustained-Release Nifedipin Kombinasi Natrium Alginat dan HPMC K15M sebagai Matriks Mukoadhesif Secara Simplex Lattice

- Design. *Majalah Farmasutik*, Vol. 11 No. 3, 355.
- Yusuf, N. A., & Layuk, L. V. 2017. Formulasi Granul Mukoadhesif Ekstrak Etanol Rimpang LakkaLakka (*Curculigo Orchioides G*) dengan Variasi Konsentrasi Polimer HPMC-Karbopol. *Majalah Farmasi, Sains dan Kesehatan*, 3(1):33-38.
- Zubaydah, W. S., & Sahumena, M. H. 2021. Fast Dissolving Oral Film Salbutamol Sulfat dengan Menggunakan Polimer HPMC. *Indonesian Journal of Chemometrics and Pharmaceutical Analysis*, 1(3):133-142.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Owen, S. C. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. American: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.