

Karakterisasi Polimer L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) pada Sistem Penghantaran Obat Sediaan *Patch* Transdermal

Wafa Khairunnisa*, Diar Herawati, Andrieanto Nurrochman

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*wafakhairunnisa369@gmail.com, diar.herawati.e@unisba.ac.id, andrienurrochman@gmail.com

Abstract. Vitamin B1 is one type of active substance needed by the body but has low Bioaccessibility when used orally. So, to prevent damage to the active vitamin B1 due to gastric acid degradation, vitamin B1 must be made in other dosage forms such as through the transdermal route. The route of administration through transdermal is a preparation that is applied through the skin. One of the dosage forms with a transdermal route is a *patch*. The main components of transdermal *patches*, in addition to drugs, are polymers or *adhesives*. Polymers have an important role in the *patch* in controlling drug release. L-DOPA or L-3,4-dihydroxyphenylalanine is one type of polymer that can be obtained from shellfish. On shells, byssus threads help stick to the surface and have good adhesion properties. Byssus can be obtained from some sea mussel foot proteins. This test aimed to determine the effect of L-DOPA compounds as a component of transdermal *patch* adhesives resulting as a good characteristics in the preparations made. *Patch* preparations made using dissolving methods from studies showed that equivalent amounts of hydrophilic and hydrophobic polymer can increase drug *penetration* in passing through the membrane. In addition, the test results showed that L-DOPA polymers meet pharmaceutical requirements and have good characteristics as evidenced through organoleptic, pH, thickness uniformity, weight uniformity, folding resistance, moist absorption, and swelling.

Keywords: *Patch, Transdermal, L-DOPA, Polymer, Vitamin B1*

Abstrak. Vitamin B1 adalah salah satu jenis substansi penting yang dibutuhkan tubuh namun memiliki bioavailabilitas yang rendah apabila digunakan secara oral. Sehingga untuk mencegah terjadinya kerusakan zat aktif vitamin B1 akibat degradasi asam lambung vitamin B1 perlu dibuat dalam bentuk sediaan lain seperti rute transdermal. Rute transdermal merupakan sediaan yang diaplikasikan melalui kulit. Salah satu bentuk sediaan dengan rute transdermal adalah *patch*. Komponen utama *patch* transdermal selain obat adapula polimer atau perekat. Polimer memiliki peran penting pada *patch* dalam mengontrol pelepasan obat. L-DOPA atau L-3,4-dihydroxyphenylalanine merupakan salah satu jenis polimer yang dapat diperoleh dari kerang. Pada kerang terdapat benang *byssus* yang membantu untuk menempel pada permukaan dan memiliki sifat adhesi yang baik. *Byssus* dapat diperoleh dari beberapa protein kaki kerang laut. Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh senyawa L-DOPA sebagai komponen perekat *patch* transdermal menghasilkan karakteristik yang baik pada sediaan yang dibuat. Sediaan *patch* dibuat dengan menggunakan metode pelarutan dari penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah penggunaan polimer hidrofilik dan hidrofobik yang setara dapat meningkatkan penetrasi obat dalam melewati membran. Selain itu, hasil pengujian karakteristik sediaan *patch* menunjukkan bahwa polimer L-DOPA memenuhi persyaratan farmasetik dan memiliki karakteristik yang baik dibuktikan melalui uji organoleptik, pH, keseragaman ketebalan, keseragaman bobot, ketahanan lipat, daya serap lembab dan pengembangan.

Kata Kunci: *Patch, Transdermal, L-DOPA, Polimer, Vitamin B1.*

A. Pendahuluan

Rute pemberian transdermal diminati karena dapat menghindari asam lambung dan enzim pencernaan, *first fast effect*, serta efek samping seperti disfungsi hati dan iritasi saluran pencernaan. Rute obat melalui kulit memiliki keuntungan lain seperti pengiriman obat yang efektif dan stabil menggunakan *patch* yang spesifik. *Patch* transdermal telah disetujui di seluruh dunia dan digunakan untuk penyakit lokal melalui permukaan kulit. Penggunaan sediaan transdermal memungkinkan obat dapat menembus kulit dan masuk ke dalam sirkulasi darah secara sistemik. Sistem pengiriman obat transdermal dipilih sebagai pilihan alternatif untuk senyawa yang memiliki tingkat penyerapan yang rendah melalui rute oral (1).

Menurut Al-Hanbali (2) menyatakan bahwa, "*Patch* transdermal adalah sediaan transdermal untuk kulit. Zat aktif dilepaskan dalam dosis tertentu dan difusi melalui kulit ke aliran darah. Perekatnya adalah polimer. *Patch* harus menempel kuat di kulit agar transport obat optimal dan efektif. Salah satu zat yang dapat meningkatkan daya rekat pada *patch* yaitu polimer yang penting untuk keamanan, kemanjuran, dan kualitas *patch* transdermal serta mengontrol pelepasan obat. Dua jenis polimer harus terkandung dalam sediaan *patch* transdermal agar pelepasan obat terkontrol dan optimal yaitu polimer hidrofilik dan hidrofobik. Penggunaan hanya satu jenis polimer akan menyebabkan masalah seperti polimer hidrofilik akan menyebabkan lepasnya obat dengan cepat dan polimer hidrofobik akan memperlambat pelepasan obat".

L-DOPA atau L-3,4-*dihydroxyphenylalanine* adalah suatu jenis asam amino alfa dengan gugus amino yang terikat pada atom karbon alfa. Zat ini dapat ditemukan pada hewan dan tumbuhan sebagai hasil dari biosintesis asam amino L-tirosin oleh enzim tirosin hidrosilase. L-DOPA berperan sebagai prekursor untuk neurotransmitter dopamin, norepinefrin, dan epinefrin. Dalam pembentukan protein perekat laut, seperti yang terdapat pada kerang, L-DOPA memainkan peran kunci dalam sifat tahan air dan proses penyembuhan cepat dari protein ini (3).

Vitamin B1 (thiamine) penting untuk tubuh karena berfungsi sebagai koenzim dalam metabolisme dan produksi energi dari karbohidrat. Karbohidrat berfungsi sebagai sumber energi untuk tubuh, terutama otak dan sistem saraf (4). Kekurangan thiamine dapat memperburuk gejala COVID-19, sehingga kadar thiamine yang cukup diperlukan untuk meningkatkan respons terhadap infeksi SARS-CoV-2 (5). Sehingga untuk menjaga kesehatan dan sistem kekebalan tubuh, disarankan menggunakan vitamin B1 dalam bentuk sediaan transdermal *patch* yang dibuat dengan menggunakan polimer L-DOPA sebagai perekat.

Berdasarkan latar belakang penelitian diatas maka dapat dirumuskan permasalahan yaitu "Apakah L-3,4-*dihydroxyphenylalanine* (L-DOPA) sebagai perekat pada sediaan *patch* transdermal memenuhi persyaratan farmasetika. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui karakteristik L-DOPA sebagai perekat sediaan *patch* transdermal memenuhi persyaratan farmasetika.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasi Universitas Islam Bandung dan di Innovation Factory Eunike Greenlabs Bandung. Pada penelitian ini menggunakan metode penelitian eksplorasi dan pengembangan dari hasil penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya.

Pada penelitian ini menggunakan bahan aktif vitamin B1 dengan kombinasi dua jenis polimer yaitu polimer L-3,4-*dihydroxyphenylalanine* (L-DOPA) dan Hirdoksipropil metilselulosa (HPMC) serta eksipien lain yang berfungsi sebagai peningkat penetrasi yaitu propilenglikol dan peningkat elastisitas yaitu gliserin. Dilakukan pembuatan sediaan *patch* transdermal vitamin B1 sistem matriks dengan menggunakan metode pelarutan yaitu dengan melarutkan setiap bahan padat dengan pelarut yang sesuai kemudian dicampurkan setiap bahan yang sudah terlarut hingga terbentuk gel transparan kemudian dituang pada cetakan. Selanjutnya dilakukan uji karakterisasi *patch* transdermal yang terdiri dari uji organoleptik, uji kelembaban, uji pH, uji daya tahan lipat, uji keseragaman bobot, uji keseragaman ketebalan, uji keseragaman kadar, uji penetrasi obat, uji pengembangan.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Formulasi Sediaan

Pada proses pembuatan *patch* transdermal vitamin B1 (tiamin) ini menggunakan metode *solvent casting*. Dimana metode ini dilakukan dengan cara melarutkan masing-masing bahan satu persatu dalam pelarut yang sesuai dengan jumlah yang sesuai kemudian larutan bahan di campurkan menjadi satu dan dituangkan kedalam cetakan kemudian didiamkan hingga terbentuk matriks. Bahan dilarutkan dengan menggunakan pelarut yang sesuai yaitu vitamin B1 dengan menggunakan aquadest, L-DOPA dengan menggunakan HCl 3N dan HPMC dikembangkan dengan menggunakan aquadest juga.

Pembuatan *patch* dengan metode ini dilakukan dengan cara ditimbang zat aktif vitamin B1 sebanyak 25 mg lalu dilarutkan dalam aquadest masing-masing sesuai kelarutannya. Kemudian ditimbang polimer L-DOPA sebanyak 150 mg dan dilarutkan dengan menggunakan HCl 3N, hidroksipropil metilselulosa (HPMC) ditimbang sebanyak 100 mg untuk formula 1 dan 2, 150 mg untuk formula 3, serta 200 mg untuk formula 4. Kemudian HPMC dikembangkan dengan menggunakan aquadest. Setelah itu, dilakukan penambahan propilen glikol sebagai *enhancer* pada setiap formula ditambahkan dengan propilen glikol sebanyak 90 mg pada masing - masing formula. Selanjutnya, ditambahkan dengan gliserin sebagai *plasticizer* pada masing - masing formula sebanyak 30 mg dan diaduk kembali menggunakan *magnetic stirrer* sampai homogen. Selanjutnya larutan yang dihasilkan dituang dalam cawan petri sebagai cetakan. Cetakan disimpan dalam desikator untuk menghilangkan kelebihan air di dalamnya (6).

Tabel 1. Formulasi Sediaan *Patch* Transdermal


Bahan	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Vitamin B1	-	25 mg	25 mg	25 mg
L-DOPA	-	150 mg	150 mg	150 mg
HPMC	200 mg	100 mg	150 mg	200 mg
Propilen glikol	90 mg	90 mg	90 mg	90 mg
Gliserin	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
HCl 3N	-	q.s	q.s	q.s
Aquadest	q.s	q.s	q.s	q.s
Jumlah	320 mg	395 mg	445 mg	495 mg

Evaluasi Sediaan Transdermal *Patch*

Uji Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan untuk melihat secara visual mengenai penampilan sediaan dari warna, bau dan juga tekstur permukaan dari sediaan *patch*. Hasil pengamatan formulasi *patch* yang mengandung L-DOPA menunjukkan sediaan tidak berwarna atau transparan, tidak berbau dengan permukaan yang rata, lengket dan sedikit basah. Kerekatan sediaan dibuktikan dengan percobaan direkatkan ke tangan dan juga pada saat proses pengelupasan sediaan dari cetakan *patch* yang mengandung L-DOPA lebih sulit untuk dilepaskan dibandingkan dengan *patch* yang hanya mengandung HPMC saja. Sediaan yang terbentuk memiliki daya rekat yang baik ini disebabkan karena L-DOPA memiliki gugus katekol yang dapat ditemukan pada kerang laut yang berfungsi sebagai komponen perekat (7).

Tabel 2. Formulasi Sediaan *Patch* Transdermal

Formula 3	Hasil Pengamatan
	Transparan
	Tidak berbau
	Sedikit basah
	Lengket

Uji pH

Uji pH dilakukan untuk mengetahui tingkat keasaman sediaan. Hal ini dimaksudkan untuk melihat kemungkinan ada tidaknya reaksi alergi yang dapat disebabkan oleh ketidaksesuaian pH sediaan dengan pH kulit. pH kulit berada pada rentang 4,5-6,5. Jika pH sediaan terlalu asam dapat mengiritasi kulit sedangkan apabila pH terlalu basa kulit akan menjadi kering dan bersisik (8). Hasil uji pH menunjukkan kesesuaian pH sediaan dengan pH kulit dimana pH yang dihasilkan yaitu sebesar 6 yang berarti tidak lebih dari 6,5 dan tidak kurang dari 4,5 serta tidak menimbulkan iritasi pada kulit. Terdapat perbedaan hasil antara sediaan yang mengandung L-DOPA dengan yang hanya basis HPMC saja yang disebabkan oleh adanya penambahan HCl 3N sebagai pelarut.

Tabel 3. Hasil Pengujian pH

Formula	pH
Formula 3	6

Uji Keseragaman Ketebalan

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui keseragaman ketebalan *patch* yang dihasilkan. Ketebalan *patch* dapat mempengaruhi tingkat penetrasi zat aktif dalam kulit, dimana semakin tipis *patch* maka tingkat penetrasi zat aktif kedalam kulit semakin baik karena media yang digunakan untuk zat aktif berpindah dari sediaan ke kulit lebih kecil. Selain itu, ketebalan *patch* juga mempengaruhi penerimaan konsumen dalam penggunaannya karena semakin tipis *patch* yang dihasilkan maka akan lebih mudah dan lebih nyaman ketika digunakan (8). Hasil menunjukkan bahwa sediaan yang dibuat memiliki keseragaman ketebalan yang sesuai dimana ketebalan sediaan tidak lebih dari 1 mm dengan rentang ketebalan berada pada 0,039 – 0,40 mm.

Tabel 4. Hasil Pengujian Keseragaman Ketebalan

Formula	Ketebalan <i>patch</i> (mm)			Rata-rata	Standar Deviasi
	Percobaan 1	Percobaan 2	Percobaan 3		
Formula 3	0,040	0,039	0,039	0,039	0,001

Uji Keseragaman Bobot

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui apakah *patch* yang dihasilkan memiliki bobot yang seragam dari masing-masing formulanya. *Patch* yang dibuat diharapkan mempunyai bobot yang sama karena ketidakseragaman bobot sediaan akan mempengaruhi efek terapeutik yang dihasilkan. Hasil pengujian keseragaman bobot menunjukkan bahwa dari keempat formula mempunyai bobot rata – rata yang tidak sama dengan jumlah bobot awal formula, hal ini disebabkan karena adanya bahan yang tertinggal dan menempel pada alat selama proses pembuatan *patch* baik itu pada proses pencampuran maupun pada saat proses penuangan campuran pada cetakan. Namun perbedaan jumlah bobot *patch* ini masih dinyatakan sesuai dan memenuhi persyaratan karena nilai koefisien variasi dari masing- masing formula tidak lebih dari 2%.

Tabel 5. Hasil Pengujian Keseragaman Bobot

Formula	Bobot (mg)			Rata-rata	Standar Deviasi	Koefisien Variasi
	Patch 1	Patch 2	Patch 3			
Formula 3	397,7	397,3	397,6	397,53	0,208	0,05%

Uji Ketahanan Lipat

Pengujian ketahanan lipat atau yang disebut juga dengan uji tekuk dilakukan untuk melihat kapasitas kekuatan lipatan polimer dan *plasticizer* yang digunakan dalam *patch*. Pengujian ini dilakukan dengan cara melipat *patch* secara berkali-kali pada tempat pelipatan yang sama hingga *patch* yang dihasilkan rusak dengan minimal pelipatan lebih dari 300 kali. Hasil pengujian ketahanan lipatan dari keempat formula menunjukkan hasil yang baik dan sesuai serta memenuhi persyaratan karena memiliki ketahanan lipat yang lebih dari 300 kali pelipatan di tempat yang sama dan *patch* tidak mengalami kerusakan. Hal tersebut menunjukkan bahwa kandungan gliserin sebagai *plasticizer* bekerja dengan baik dalam meningkatkan elastisitas *patch*. Selain itu, adanya kandungan HPMC sebagai basis juga mempengaruhi elastisitas sediaan karena selain bekerja sebagai basis HPMC juga berguna sebagai bahan pengikat atau binder yang dapat mengikat semua campuran bahan menjadi satu kesatuan.

Tabel 6. Hasil Pengujian Ketahanan Lipat

Formula	Ketahanan lipat		
	Percobaan 1	Percobaan 2	Percobaan 3
Formula 3	>300 kali	>300 kali	>300 kali

Uji Kelembaban

Pengujian kadar air atau pengujian *moisture content* (kelembaban) ini dilakukan untuk mengetahui kandungan air dalam sediaan *patch* yang dapat mempengaruhi stabilitas sediaan karena apabila kandungan air dalam *patch* terlalu besar dapat menyebabkan daya tahan lipat menjadi buruk dan juga menyebabkan terjadinya kontaminasi mikroorganisme sehingga stabilitas sediaan menjadi terganggu dan berkurang, sedangkan apabila kadar air dalam *patch* terlalu kecil akan menyebabkan *patch* menjadi kering dan rapuh. Hasil pengujian menunjukkan bahwa keempat *patch* memenuhi persyaratan. Hal ini dapat dilihat dari rata-rata *moisture content* dari semua formulasi yang tidak lebih dari 10% dimana rentang persyaratan kadar air yaitu 1-10%.

Tabel 7. Hasil Pengujian Kelembaban

Formula	% Kadar air			Rata-rata (%)	Standar Deviasi
	Percobaan 1	Percobaan 2	Percobaan 3		
Formula 3	3,847	3,574	3,697	3,706	0,14

Uji Pengembangan Polimer (Swelling)

Pengujian *swelling* atau pengembangan dilakukan untuk mengetahui ada atau tidaknya peningkatan bobot sediaan yang mempengaruhi stabilitas, elastisitas, pelepasan obat dan kontaminasi mikroba akibat pengaruh jumlah polimer dan juga *plasticizer* yang digunakan. Hasil pengujian menunjukkan terjadinya peningkatan bobot setelah dilakukan perlakuan perendaman sediaan dengan menggunakan *buffer* fosfat pH 7,4, dimana semakin lama *patch* direndam dalam dapar fosfat maka semakin tinggi pula tingkat persentase pengembangan *patch*. Peningkatan ini terjadi karena adanya absorpsi air yang diserap oleh *patch* utamanya diserap oleh HPMC. Namun penambahan L-DOPA sebagai polimer ini tidak memberikan pengaruh terhadap tingkat *swelling* atau pengembangan. Hal ini disebabkan karena sifat fisika dari L-DOPA berbeda dengan HPMC.

Tabel 8. Hasil Pengujian *Swelling*

Waktu (s)	Formula 3							Rata-Rata	Standar Deviasi
	0	5	10	15	20	25	30		
Bobot (mg)	0,524	0,854	0,880	1,208	1,536	1,836	2,021	1,266	0,554

Uji Kadar Obat dalam Sediaan

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui kadar zat aktif vitamin B1 dalam setiap formula *patch* yang dibuat apakah sudah memenuhi persyaratan atau tidak. Dimana menurut Farmakope Indonesia edisi VI kadar tiamin HCl dalam sediaan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%. Sebelum dilakukan pengujian kadar obat dalam sediaan dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum terlebih dahulu menggunakan instrumen spektrofotometer *Uv-Visible* sehingga diperoleh nilai panjang gelombang 267 nm dengan regresi linier yaitu $y = 0,0096x + 0,1539$ dan nilai r sebesar 0,9965. Hasil pengujian kadar obat dalam *patch* menunjukkan bahwa ketiga formula yang mengandung vitamin B1 memenuhi persyaratan. Hal ini ditunjukkan dengan hasil pengujian yang menunjukkan bahwa persentase kadar memasuki rentang 90%-110,0% seperti yang dipersyaratkan Farmakope Indonesia edisi VI.

Tabel 9. Hasil Pengujian Kadar Obat dalam Sediaan

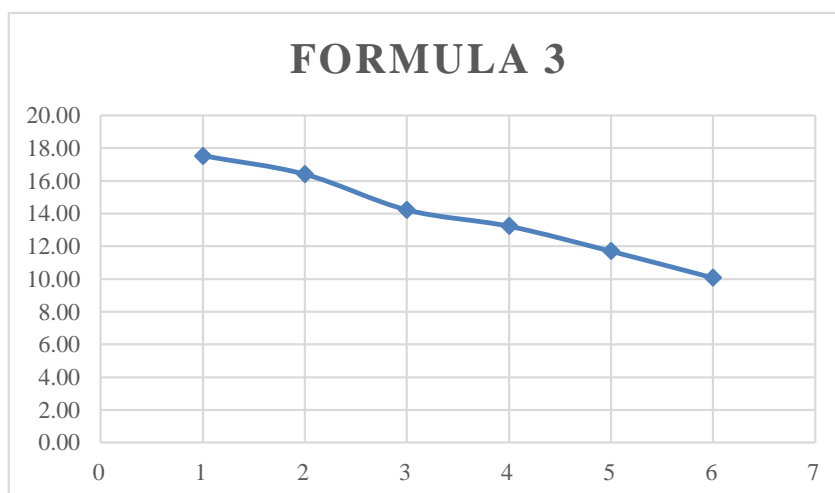
Formula	Percobaan ke-	Absorbansi	Konsentrasi	Kadar vitamin B1 (%)	Rata-rata (%)	Standar Deviasi
3	1	0,354	20,844	104,22	105,3646	0,9923
	2	0,357	21,188	105,94		
	3	0,357	21,188	105,94		

Uji Penetrasi Obat

Pengujian ini dilakukan untuk menguji kelayakan sediaan transdermal yang mengandung zat aktif vitamin B1 dalam berdifusi, menentukan jumlah obat yang dapat terdifusi pada membran persatuan luas, menentukan konsentrasi zat aktif terhadap waktu yang dilakukan secara *in vitro*. Hasil pengujian formula 3 yang mengandung L-DOPA dan HPMC dalam jumlah yang setara menunjukkan tingkat penetrasi yang paling baik diantara ketiga formula yang dibuktikan dengan nilai persentase kumulatif sebesar $1,39 \pm 0,52$ dan nilai fluks sebesar $13,87 \pm 2,81$ dengan hasil grafik yang paling konstan. Hal ini dikarenakan penggunaan polimer yang bersifat hidrofobik dan hidrofilik dalam jumlah yang setara, sehingga membuat obat dapat berpenetrasi dan melewati *stratum corneum* dengan baik bagian atas maupun bagian bawah secara seimbang. Sehingga lebih maksimal dalam memberikan efek terapi pada tubuh.

Tabel 10. Hasil Pengujian Penetrasi Obat

Waktu (jam)	Aborsansi	C ($\mu\text{g/mL}$)	Q ($\mu\text{g/cm}^2$)	%Kumulatif	Fluks (J)
1	0,242	9,18	17,54	0,55	17,54
2	0,307	15,95	32,81	1,03	16,41
3	0,348	20,22	42,70	1,34	14,23
4	0,394	25,01	52,94	1,66	13,24
5	0,416	27,30	58,54	1,84	11,71
6	0,423	28,03	60,52	1,90	10,09
Rata-rata \pm SD		20,95 \pm 7,36	44,18 \pm 16,68	1,39 \pm 0,52	13,87 \pm 2,81



Gambar 1. Grafik Penetrasi Obat dalam Melewati Membran

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan bahwa L-DOPA atau L-3,4-dihydroxyphenylalanine memenuhi persyaratan sebagai perekat pada sediaan *patch* transdermal yang mengandung zat aktif vitamin B1. Sediaan *patch* yang diperoleh memiliki karakteristik yang baik dan sesuai dimana L-DOPA dapat meningkatkan daya rekat sediaan *patch* transdermal, memiliki keseragaman bobot dan ketebalan yang sesuai dengan persyaratan, dengan daya tahan lipat yang baik lebih dari 300 kali dengan kadar air yang tidak lebih dari 10% dan nilai swelling yang meningkat akibat penggunaan HPMC. Kadar obat dalam sediaan memenuhi persyaratan tidak lebih dari 95-110% dan penggunaan dua jenis polimer yang setara menunjukkan tingkat penetrasi obat dalam melewati membrane yang paling baik dengan rata-rata nilai fluks sebesar $13,87 \pm 2,81$.

E. Acknowledge

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Ibu apt. Diar Herawati E., M.Si. selaku pembimbing utama dan Bapak Andrieanto Nurrochman, S.T., M.Sc.Eng. selaku dosen pembimbing serta yang telah perhatian dan meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, pengarahan dan petunjuk demi terselesaikannya penelitian ini serta kepada keluarga dan sahabat atas segala dukungan, do'a dan motivasinya selama proses penelitian ini.

F. Daftar Pustaka

- [1] Ratnasari, D., dan E. Anwar. (2016). *Karakterisasi Nanovesikel Transfersom Sebagai Pembawa "Rutin" dalam Pengembangan Sediaan Transdermal*. Fakultas Farmasi Universitas Indonesia : Jurnal Farmamedika Vol. 1, No.
- [2] Al-Hanbali, O.A., Muhammad H.S.K., *et al.* (2019). Transdermal patches : Design and Current Approach to Painless Drug Delivery. *Acta Pharm.* 69 (2019) 197–215. DOI: <https://doi.org/10.2478/acph-2019-0016>
- [3] Li J, Celiz AD, Yang J, *et al.* (2017). *Tough s For Diverse Wet Surfaces*. *Science.*, 357, 378–381.
- [4] Gary E. Weissman, MD, MSHP *et al.* (2020). *Locally Informed Simulation to Predict Hospital Capacity Needs During the COVID-19 Pandemic*. <https://doi.org/10.7326/M20-1260>
- [5] Fitzpatrick, T. B. and Chapman, L. M. (2020). *The importance of thiamine (vitamin B1) in plant health: From crop yield to biofortification*. *The Journal of biological chemistry*. doi: 10.1074/jbc.REV120.010918
- [6] Nisa, Khalifatun. (2022). *Karakterisasi Polimer L-3,4-dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) sebagai Perekat Dalam Sediaan Transdermal Patch Menggunakan Metode Pelarutan*. SKRIPSI. Bandung : Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Bandung.
- [7] Oviedo-Silva *et al.* (2018). L-DOPA Trends in Different Tissues at Early Stages of *Vicia faba* Growth : Effect of Tyrosine Treatment. *Appl. Sci.* 2018, 8(12), 2431; <https://doi.org/10.3390/app8122431>.
- [8] Naibaho, OH., *et al.* (2013). Pengaruh Basisi Salep terhadap Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sctum L.*) Pada Kulit Punggung Kelinci yang Dibuat Infeksi *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT* Vol. 2 No. 02
- [9] BPOM. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta : Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.