

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI SEDIAAN *TRANSFERSOME*
PEMBAWA EKSTRAK ETANOL DAUN *Vernonia amygdalina* Del.
VARIASI KONSENTRASI TWEEN 80 DAN LESITIN MENGGUNAKAN
DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

MASAYU

08061181320025

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2018

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI SEDIAAN
TRANSFERSOME PEMBAWA EKSTRAK ETANOL DAUN
Vernonia amygdalina Del. VARIASI KONSENTRASI TWEEN 80
DAN LESITIN MENGGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm.) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

MASAYU

08061181320025

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2018

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : FORMULASI DAN KARAKTERISASI SEDIAAN
TRANSFERSOME PEMBAWA EKSTRAK ETANOL
DAUN *Vernonia amygdalina* Del. VARIASI
KONSENTRASI TWEEN 80 DAN LESITIN
MENGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL


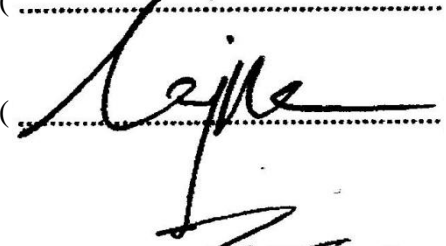
Nama Mahasiswa : MASAYU
NIM : 08061181320025
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 22 Desember 2017 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 22 Januari 2018




Pembimbing :

1. Fitrya, M.Si., Apt.
NIP. 197212101999032001
2. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Apt.
NIP. 198803252015042002

(
.....)
(
.....)

Pembahas :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002
2. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.
NIPUS. 198711272013012201
3. Indah Solihah, M.Sc., Apt.
NIPUS. 198803082014082201

(
.....)
(
.....)
(
.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI



Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : FORMULASI DAN KARAKTERISASI SEDIAAN
TRANSFERSOME PEMBAWA EKSTRAK ETANOL
DAUN *Vernonia amygdalina* Del. VARIASI
KONSENTRASI TWEEN 80 DAN LESITIN
MENGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL

Nama Mahasiswa : MASAYU
NIM : 08061181320025
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 15 Januari 2018 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 22 Januari 2018

Ketua :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M. Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

()

Anggota :

1. Fitrya, M.Si., Apt.
NIP. 197212101999032001

()

2. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt.
NIPUS. 198711272013012201

()


3. Indah Solihah, M.Sc., Apt.
NIPUS. 198803082014082201

()

4. Dr. Miksusanti, M.Si.,
NIP. 196807231994032003

()

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

()
Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Masayu

NIM : 08061181320025

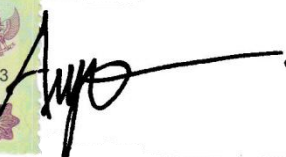
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 22 Januari 2018
Penulis,




Masayu
NIM. 08061181320025

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Masayu
NIM : 08061181320025
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Formulasi dan Karakterisasi Sediaan *Transfersome* Pembawa Ekstrak Etanol Daun *Vernonia amygdalina* Del. Variasi Konsentrasi Tween 80 dan Lesitin Menggunakan Desain Faktorial” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 22 Januari 2018
Penulis,



Masayu
NIM. 08061181320025

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

**Skripsi ini saya persembahkan untuk Ayah, Ibu, Adek-adek,
keluarga besar, sahabat, teman seperjuangan Farmasi 2013, dan
Almamater**

“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain.” (Q.S. Al-Insyirah: 6 - 7)

“Dan (ingatlah juga), tatkala Tuhanmu memaklumkan; “Sesungguhnya jika kamu bersyukur, pasti Kami akan menambah (nikmat) kepadamu, dan jika kamu mengingkari (nikmat-Ku), maka sesungguhnya azab-Ku sangat pedih” (Q.S Ibrahim: 7)

“Jangan melihat masa lalu dengan penyesalan, jangan pula melihat masa depan dengan ketakutan, tapi lihatlah sekitarmu dengan penuh kesadaran.”

(James Thurber)

Motto:

Man jadda wajada
(Siapa bersungguh-sungguh pasti berhasil)

Man shabara zhafira
(Siapa yang bersabar pasti beruntung)

Man sara ala darbi washala
(Siapa menapaki jalan-Nya akan sampai ke tujuan)

Bermimpi setinggi-tingginya and make it happen!

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah Swt karena berkat rahmat, berkat, dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Formulasi dan Optimasi Sediaan *Transfersome* Variasi Konsentrasi Tween 80 dan Lesitin Pembawa Ekstrak Etanol Daun *Vernonia amygdalina* Del. Menggunakan Desain Faktorial”. Penulisan skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Ayah (M. Ichsan) dan Ibu (Nyayu Rusmala) tercinta yang selalu mendoakan, mendukung, menguatkan, menasehati, dan selalu melimpahkan cinta serta kasih sayang yang tak henti-hentinya kepada penulis. Semoga selalu dilindungi Allah Swt, diberikan kesehatan, dipanjangkan umurnya. Hanya ini yang dapat diberikan penulis kepada kalian dan semoga ini dapat menjadi alasan untuk kebahagiaan kalian. Tidak ada yang dapat menggambarkan rasa terima kasih kepada orang tua yang selalu memiliki peran penting dalam hidup penulis, cukuplah Allah Swt. yang membalas semua jasa-jasa kalian.
2. Ummi Kalsum, Ulan Safitri, Siti Azizah, Siti Aisyah, dan Halimatussa'dia adik-adikku tersayang yang selalu mendukung, menyemangati dan menerima dengan sabar sikap penulis yang terkadang menjengkelkan. Terimakasih untuk segenap kasih sayang, do'a, dan motivasi serta selalu mengingatkan untuk terus semangat dan meraih kesuksesan bersama.
3. Nenek-nenekku (Cek Noni dan Rohana), Kakek (M. Toyib Murod), paman, bibi dan keluarga besarku yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terimakasih telah mendoakan, mendukung, dan memotivasi penulis untuk segera menyelesaikan penelitian dan skripsi ini.

4. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ketua Program Studi Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasarana selama perkuliahan dan penelitian hingga selesai.
5. Ibu Fitrya, M.Si., Apt. dan Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan, memberikan semangat, doa, nasihat, dan berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Terima kasih sudah mau menerima baik buruk dan sifat cengeng masay selama perkuliahan hingga skripsi ini selesai ibunda-ibundaku.
6. Segenap dosen pembahas dan penguji sidang (Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt., Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt., Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt., Dr. Miksusanti, M.Si., dan Ibu Annisa Amriani S., M.Farm., Apt.) atas segala masukan, saran, dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
7. Dosen pembimbing akademik (Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.) yang telah membimbing dan memberikan saran dari awal perkuliahan hingga selesai.
8. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
9. Seluruh staf (Eka Ria, A.Md. dan Supriadi) dan analis laboratorium Program Studi Farmasi (Kak Hartawan, Kak Putri, Kak Isti, Kak Fitri, dan Kak Erwin) atas segala bantuan dan dukungan yang telah diberikan.
10. Terkhusus rekan-rekan penelitian penulis sekaligus sahabat terbaik Vephie Yenty dan Dwi Purnama Sari yang selalu mendoakan, mendukung, membantu, menasehati, dan menemani penulis dengan penuh sabar sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini dengan lancar.
11. Cabe generasi ke-3, Cabe Kiloan, sahabat istimewa sekaligus keluarga kecilku (Endang Putria Sukma, S.Farm., Adella Amalia, Vephie Yenty, S.Farm., Yuni Eka Sari, S.Farm., Intan Sri Mustika, S.Farm., dan Eka

Novianti Sari, S.Farm. Terimakasih karena selalu mendoakan dan menemani penulis dalam suka duka menjalani penelitian sekaligus selalu menjadi tim Seminar Organizer yang sigap. Terimakasih untuk semua canda tawa, kenangan, kebersamaan, kehebohan, dan, kegilaan dari awal perkuliahan sampai sekarang, kalian luar biasa.

12. Sahabat teristimewaku “Antuers para calon mamah muda” Vephie Yenty, S.Farm., Febrianti Mawarni, S.Farm., Widya Wulandari, S.Farm., Yuni Eka Sari, S.Farm., Rosmiati Harahap, S.Farm., Dwi Purnama Sari, S.Farm., Putri Mundari, S.Farm., dan Ratih Wulandari, S.Farm., atas nasihat, bantuan, dukungan, motivasi, semangat, kekuatan, dan telah menemani dalam suka duka, terimakasih sudah selalu bersedia menjadi tim Seminar Organizer, menyediakan tempat penginapan yang nyaman, menjadi sandaran bagi penulis untuk berkeluh kesah, terus semangat dan meraih kesuksesan bersama dunia dan akhirat.
13. Rekan-rekan penelitian dan teman-teman seperjuangan Alhikma Tiara, S.Farm., Disa Akmariana, S.Farm., Rini, Winesfin Refti, S.Farm, Rulli Gusnita, S.Farm., Tiara Destiana Abee, S.Farm., Meitha Iminiar, S.Farm., Reafi Anjani, S.Farm., Resi PS, S.Farm., Nia Septiana W, S.Farm., Putri Novita Sari, S.Farm., Salsalina A Ginting, S.Farm., dan Intan Helen D. Terimakasih untuk bantuan, doa, semangat, nasihat, penginapan, teman curhat dan terkadang selalu bersedia menjadi suhu bagi penulis.
14. Irvanosaka A, S.Farm., M. Iqbal Afghani, S.Farm., Rezky Saputra, S.Farm., M. Sholeh, Tio K, Elan Aptrio, Hanip RS, Abu Malik, Thio GJ, dan Risky PJ, Qodarrudin, Oon Fatihana., S.Farm., Terimakasih untuk semua bantuannya mulai dari doa, semangat, tenaga, pikiran, dan transportasi bagi penulis.
15. Afrika Squad (Vephie Yenty, Agus Setiawan, dan Elan Aptrio) dan *Transfersome Squad* (Fio dan memes) terimakasih untuk doa, semangat dan telah menjadi rekan terbaik selama penelitian.
16. Teman-teman PT. Churia Farma (CF) Rini, S.Farm., Eka AO, S.Farm., Alhikma Tiara, S.Farm., Ranna Churia, S.Farm., Arini Alfa Hidayah, S.Farm., Erin Shabrina, S.Farm., Shella Anggraini, Tio K, Irvanosaka A,

S.Farm., Rezky Saputra, S.Farm., Mulla AQ, dan Mellisa, S.Farm., terimakasih untuk kerja keras, kekompakan, perjuangan, semangat, bantuan, dan kerja samanya selama penulis bergabung dalam CF.

17. Teman-teman seperjuangan sekaligus keluarga baruku Farmasi Angkatan 2013 yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terima kasih atas bantuan yang telah diberikan selama perkuliahan, penelitian, hingga skripsi ini selesai, kenangan kita tidak akan pernah dilupakan penulis.
18. Viatra, Sarjana, Bubu, Muslimah, Edelweis, Gang Yaken, dan Kancil putih, terimakasih karena selalu menjadi tempat bersinggah, penginapan terbaik, belajar, dan ujian bersama.
19. Kakak-kakak Farmasi 2011 dan 2012 serta adik-adik angkatan 2014, 2015, dan 2016 yang telah memberikan ilmu dan membantu terlaksananya penelitian hingga skripsi ini selesai.
20. Sahabat-sahabat tercintaku The Dream Nice (Sefria Arjun N, S.Kep., Nurmala Sari, S.H., Fitri ayu P, Selvi Yani, Duana Meilia, Suryani, dan Devi) yang tak pernah lupa menyemangati dan mendoakan penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
21. Sahabat terbaik (Dewi Yulianti, S.H., Masayu Hikmah, S.Pd.) yang selalu sabar, setia, ikhlas menghadapi keluh kesah penulis, selalu direpotkan tiap tengah malam hanya untuk mendengarkan curhatan penulis, terimakasih untuk suka duka, doa, semangat, dan dukungan kepada penulis.
22. PT. DEXA MEDIKA Palembang yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian.
23. Anak-anak PMR SMA Negeri 19 Palembang (PAMIBEL'S) (Oka yunisa, Mardian, Ena Meiliana, Anissa Nurfadila) terimakasih untuk semangat, bantuan, dan do'a yang selalu tcurahkan untuk penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan tepat waktu.
24. Terimakasih kepada YURIWIHINIMA (Yuniar, Ria, Dewi, Hikmah, Nisa, dan Masayu) Terimakasih untuk suka duka selama penulis menyelesaikan masa studinya di SMA Negeri 19 Palembang.
25. Terimakasih kepada AAS (Anak-anak Sore) yang telah banyak membantu penulis dalam segala hal semasa penulis menyelesaikan masa studinya.

26. Terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu penulis menyelesaikan skripsi dengan baik.

Semoga segala kebaikan dan ridho Allah SWT selalu menyertai semua pihak yang telah membantu penyelesaian skripsi ini. Penulis menyadari skripsi ini masih jauh dari sempurna, untuk itu penulis menerima semua kritik dan saran membangun untuk perbaikan di masa datang. Harapan penulis semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kepentingan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Inderalaya, Januari 2018

Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Masayu', with a horizontal line extending to the right.

Masayu

NIM. 08061181320025

Formulation and Characterization Of Transfersome Dosage Form as Carrier of Extract Ethanol Leaves *Vernonia amygdalina* Del With Variation Of Tween 80 And Lechitin Concentrations Using Factorial Design

**Masayu
08061181320025**

ABSTRACT

Ethanol extract of *Vernonia amygdalina* Del. leaves is formulated in transfersome dosage form to increase penetration of hydrophilic drugs in the stratum corneum. The transfersome preparation was formulated using lecithin and tween 80 as factor with 3^2 factorial designs in Design Expert[®]10 program. The effect of factor compositions and interaction were observed based on the results of the % EE, concentrations, PDI response before and after stability, and the pH from heating cooling cycle stability. Test results were then analyzed with DX[®]10 to obtain the optimum formula. Optimum formula is obtained with the concentration of lecithin and tween 80 of 92.5 mg dan 10 mg respectively with desiability 0.769. Factors of lecithin can increase %EE ,concentration, and decrease PDI and pH, while factor tween 80 can decrease %EE, concentration, PDI and pH. The resulting %EE, PDI (poly dispersity index), diameter, and zeta potential analysis of the optimum formula were $83.02 \pm 0.03\%$, 0.4, 342.2 nm, and 121.6 mV. The amount of flavonoid compound in optimum formula is 58.598 ± 0.022 mg and flavonoid in pure extract content is 70,58 mg /0,5 g extract. Stability assay of the grade by heating cooling method with the temperature of 4 and 40°C for three cycles showed that the optimum formula of transfersome more stable than pure extract. Measurement of difused percent of optimum formula and pure extract at 360 minutes was $45.148 \pm 0.022\%$ and $24.580 \pm 0.022\%$ respectively, which showed greater transfersome penetration ability than African leaf ethanol extract in carrier fluid. The compartement analysis using WinSAAM[®] program showed that optimum formula transfersomeand african leaf ethanol extract followed 2 compartment model (non lag time) with correlation between Qo and Qc proven by p-value of <0.05. These result prove that either optimum formula transfersome or african leaf ethanol extract is directly distributed to the blood circulation. Based on the research, ethanol extract of leaves *Vernonia amygdalina* Del. suitable to be made into transfersome because it is more stable and more easily diffused compared with pure extracts.

Keyword(s): ethanol extract of *Vernonia amygdalina* Del. leaves, transfersome, lecithin, tween 80

**Formulasi Dan Karakterisasi Sediaan *Transfersome* Pembawa Ekstrak
Etanol Daun *Vernonia amygdalina* Del. Variasi Konsentrasi Tween 80 Dan
Lesitin Menggunakan Desain Faktorial**

**Masayu
08061181320025**

ABSTRAK

Ekstrak etanol daun *Vernonia amygdalina* Del. diformulasikan dalam bentuk sediaan *transfersome* untuk meningkatkan penetrasi obat hidrofilik di dalam stratum korneum. Sediaan *transfersome* diformulasi menggunakan lesitin dan tween 80 sebagai faktor dengan desain faktorial 3^2 pada program Design Expert[®] 10. Pengaruh komposisi faktor dan interaksi diamati berdasarkan hasil pengujian respon persen EE, kadar, PDI sebelum dan sesudah stabilitas, serta pH stabilitas *heating cooling cycle*. Hasil pengujian dianalisis dengan DX[®]10 untuk mendapatkan formula optimum. Konsentrasi optimum lesitin 92,5 mg dan 10 mg tween 80. Faktor lesitin mampu meningkatkan persen EE, kadar, menurunkan PDI dan pH, sedangkan faktor tween 80 menurunkan respon persen EE, kadar, PDI dan pH. Hasil analisis %EE, diameter, PDI (*poly dispersity index*), dan zeta potensial yaitu sebesar $83,024 \pm 0,03\%$, 342,2 nm, 0,4, dan 121,6 mV. Kandungan senyawa flavonoid formula optimum sebesar $58,598 \pm 0,022$ mg dan kadar ekstrak murni sebesar 70,58 mg/0,5 g ekstrak. Pengujian stabilitas kadar dengan metode *heating cooling* suhu 4 dan 40°C selama tiga siklus menunjukkan formula optimum *transfersome* lebih stabil dibanding ekstrak murni. Pengukuran persen terdifusi formula optimum dan ekstrak murni pada menit ke-360 sebesar $45,148 \pm 0,022\%$ dan $24,580 \pm 0,022\%$ yang menunjukkan kemampuan penetrasi *transfersome* lebih besar dibandingkan ekstrak etanol daun afrika dalam cairan pembawa. Analisis kompartemental menggunakan program WinSAAM[®] memperlihatkan bahwa formula optimum *transfersome* dan ekstrak etanol daun afrika mengikuti model 2 kompartemen (*non lag time*) dengan korelasi antara Q_0 dengan Q_c terbukti memiliki nilai *p-value* < 0,05. Hasil ini membuktikan bahwa baik formula optimum *transfersome* atau ekstrak etanol daun afrika langsung didistribusikan ke sirkulasi darah. Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak etanol daun *Vernonia amygdalina* Del. cocok dibuat ke dalam bentuk *transfersome* karena lebih stabil dan lebih mudah terdifusi dibandingkan dengan ekstrak murni.

Kata kunci: ekstrak etanol daun *Vernonia amygdalina* Del., *transfersome*, lesitin, tween 80

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN MAKALAH ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
<i>ABSTRACT</i>	xii
ABSTRAK.....	xiii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xviii
DAFTAR GAMBAR.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN.....	xx
DAFTAR SINGKATAN.....	xxii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tanaman Afrika (<i>Vernonia amygdalina</i> Del).....	6
2.1.1 Taksonomi dan Morfologi Tanaman <i>Vernonia</i> <i>amygdalina</i> Del.....	6
2.1.2 Kandungan Kimia Daun Afrika.....	7
2.1.3 Efek Farmakologis Daun Afrika.....	10
2.2 Metode Maserasi dalam Ekstraksi.....	11
2.3 <i>Lipid Based Vesicular Drug Delivery System</i>	13
2.3.1 <i>Liposome</i>	13
2.3.2 <i>Phytosome</i>	13
2.3.3 <i>Niosome</i>	14
2.3.3 <i>Ethosome</i>	14
2.3.3 <i>Transfersome</i>	15
2.4 Bahan Pembentuk <i>Transfersome</i>	18
2.4.1 Lesitin.....	18
2.4.2 Tween 80.....	20
2.5 Metode Pembuatan <i>Transfersome</i>	21
2.6 Kulit.....	22
2.6.1 Anatomi Fisiologi Kulit.....	23
2.6.2 Rute Penetrasi Obat Melalui Kulit.....	24
2.7 Permasalahan Rute Transdermal.....	25
2.8 <i>Penetration Enhancer</i>	26
2.9 Pemurnian <i>Transfersome</i>	27
2.10 Persen Efisiensi Enkapsulasi (% EE).....	28

2.11	Spektrofotometer UV-Vis	28
2.12	<i>Design of Experiments</i> (DOE)	29
2.12.1	Metode Desain Faktorial	30
2.12.2	Optimasi Formula Desain Faktorial.....	33
2.13	Karakterisasi <i>Transfersome</i>	33
2.13.1	Diameter dan Distribusi Ukuran Partikel.....	33
2.13.3	Stabilitas <i>Transfersome</i>	34
2.14	Laju Difusi	36
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		37
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	37
3.2	Alat dan Bahan.....	37
3.2.1	Alat.....	37
3.2.2	Bahan	38
3.3	Preparasi Ekstrak Etanol Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del.....	38
3.4	Identifikasi Kandungan Senyawa Kimia Siplisia Daun Afrika .	39
3.4.1	Identifikasi Flavonoid dan Fenolik	39
3.4.2	Identifikasi Saponin.....	39
3.4.3	Identifikasi Alkaloid, Steroid, dan Triterpenoid	39
3.5	Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del.....	40
3.5.1	Organoleptik.....	40
3.5.2	Bobot Jenis	40
3.5.3	Penetapan Susut Pengeringan.....	41
3.5.4	Penetapan Kadar Air.....	41
3.5.5	Penetapan Kadar Sari Larut Air.....	41
3.5.6	Penetapan Kadar Sari Larut Etanol.....	42
3.5.7	Identifikasi Senyawa Flavonoid Menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	42
3.5.8	Penetapan Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun Afrika	43
3.5.8.1	Pembuatan Larutan Standar Kuersetin.....	43
3.5.8.2	Pembuatan Kurva Baku Kuersetin dan Panjang Gelombang Maksimum.....	43
3.5.8.3	Penetapan Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Afrika.....	44
3.6	Formula.....	44
3.7	Prosedur Pembuatan <i>Transfersome</i> Ekstrak Etanol Daun <i>Vernonia amgdalina</i> Del	45
3.7.1	Pembuatan Dapar Fosfat pH 7,4	45
3.7.2	Proses Pembuatan <i>Transfersome</i> Ekstrak Etanol Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del.....	46
3.8	Pengujian Respon <i>Transfersome</i> Ekstrak Etanol Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del.....	46
3.8.1	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	47
3.8.2	Kadar Flavonoid Sediaan.....	48
3.8.3	Penentuan pH Stabilitas <i>Heating Cooling Cycle</i>	48
3.8.4	Penentuan PDI Sebelum dan Sesudah Stabilitas	48
3.9	Karakterisasi Formula Optimum <i>Transfersome</i>	49

3.9.1	Penentuan Diameter dan Distribusi Ukuran Partikel (PDI)	49
3.9.2	Uji Stabilitas <i>Transfersome</i>	49
3.9.3	Pengujian Difusi <i>In Vitro</i>	49
3.9.3.1	Pembuatan Kurva Kuersetin Pada Panjang Gelombang Maksimum	49
3.9.3.2	Preparasi Kulit Dorsal Tikus Galur Wistar	50
3.9.3.3	Uji Difusi <i>In Vitro</i>	50
3.10	Analisis Data	51
3.10.1	Analisis Sembilan Formula	51
3.10.2	Analisis Formula Optimum	51
3.10.3	Analisis Data PSA	52
3.10.4	Analisis Difusi	52
3.10.4.1	Analisis Kompartemen Hasil Uji Difusi	52
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		53
4.1	Preparasi Ekstrak Etanol Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del	53
4.2	Identifikasi Kandungan Senyawa Kimia Siplisia Daun Afrika .	54
4.2.1	Identifikasi Flavonoid dan Fenolik	55
4.2.2	Identifikasi Saponin	56
4.2.3	Identifikasi Alkaloid	56
4.2.4	Identifikasi Steroid dan Triterpenoid	58
4.3	Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del	60
4.3.1	Bobot Jenis	60
4.3.2	Penetapan Susut Pengeringan	60
4.3.3	Penetapan Kadar Air	61
4.3.4	Penetapan Kadar Sari Larut Air dan Etanol	61
4.3.5	Identifikasi Senyawa Flavonoid Menggunakan Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	62
4.3.6	Penetapan Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del	63
4.3.6.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	63
4.3.6.2	Pembuatan Kurva Baku	64
4.3.6.3	Penetapan Flavonoid Total Ekstrak	64
4.4	Formulasi <i>Transfersome</i>	65
4.5	Pemurnian <i>Transfersome</i>	68
4.6	Analisis Sediaan <i>Transfersome</i> Ekstrak Etanol Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del	68
4.6.1	Analisis Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE)	69
4.6.2	Analisis Kadar Flavonoid Sediaan <i>Transfersome</i>	73
4.6.3	Analisis <i>Poly Dispersity Index</i> (PDI) Sebelum dan Sesudah Stabilitas	74
4.6.4	Analisis pH Stabilitas <i>Heating Cooling Cycle</i>	78
4.7	Analisis Korelasi Respon	79
4.8	Optimasi dan Penentuan Formula Optimum	82
4.9	Analisis Formula Optimum <i>Transfersome</i> Ekstrak Etanol Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del	86
4.10	Karakterisasi Formula Optimum <i>Transfersome</i> Ekstrak Etanol Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del	88
4.10.1	Diameter, Distribusi (PDI), dan Zeta Potensial Partikel ...	88

4.10.2 Uji Stabilitas <i>Transfersome</i>	91
4.10.3 Uji Difusi Secara <i>In Vitro</i>	93
4.10.3.1 Analisis Kompartemen Hasil Uji Difusi	97
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	101
5.1 Kesimpulan	101
5.2 Saran	102
DAFTAR PUSTAKA	103
LAMPIRAN.....	114
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	162

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Rancangan percobaan desain faktorial dua faktor tiga level.....	32
Tabel 2. Susunan level faktor variabel bebas	44
Tabel 3. Formula <i>transfersome</i>	45
Tabel 4. Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol daun afrika.....	54
Tabel 5. Hasil karakterisasi ekstrak.....	60
Tabel 6. Hasil perhitungan persen EE	71
Tabel 7. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap respon persen EE.....	72
Tabel 8. Kadar flavonoid <i>transfersome</i>	73
Tabel 9. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap kadar flavonoid sediaan.....	73
Tabel 10. Respon PDI sebelum uji stabilitas <i>heating cooling cycle</i>	76
Tabel 11. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap respon PDI	76
Tabel 12. Respon PDI setelah uji stabilitas <i>heating cooling cycle</i>	77
Tabel 13. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap respon PDI stabilitas	78
Tabel 14. Pengukuran pH uji stabilitas <i>heating cooling cycle</i>	79
Tabel 15. Pengaruh faktor dan interaksi terhadap respon pH.....	79
Tabel 16. Interpretasi tingkat hubungan koefisien korelasi	81
Tabel 17. Analisis korelasi <i>pearson</i>	81
Tabel 18. Kriteria respon.....	83
Tabel 19. Proporsi formula optimum dan nilai respon dari program DX [®] 10.....	84
Tabel 20. Hasil analisis manual dan statistik dari perbandingan data prediksi dan data penelitian.....	87
Tabel 21. Pengamatan organoleptis uji stabilitas formula optimum.....	91
Tabel 22. Persen EE stabilitas	93
Tabel 23. Kadar stabilitas formula optimum dan ekstrak	93
Tabel 24. Hasil analisis korelasi dari <i>transfersome</i> dan ekstrak murni.....	98
Tabel 25. Parameter farmakokinetika formula optimum dan ekstrak etanol daun afrika.....	99

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman <i>Vernonia amygdalina</i> Del	7
Gambar 2. Struktur yang diisolasi dari daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del., (a) vernodalin, (b) vernodalol, (c) kuersetin, (d) luteolin 7-O- glukosida, (e) luteolin, (f) luteolin 4'-O-glukosida	9
Gambar 3. Pembentukan senyawa kompleks kuersetin-AlCl ₃	10
Gambar 4. <i>Transfersome</i>	15
Gambar 5. Mekanisme penetrasi <i>transfersome</i>	18
Gambar 6. Komponen penyusun lesitin, (a) fosfatidilkolin (lesitin), (b) fosfatidiletanolamin, (c) fosfatidilserin, dan (d) fosfatidilinositol	19
Gambar 7. Struktur tween 80, w, x, y, dan z bernilai 5	21
Gambar 8. Struktur kulit	23
Gambar 9. Rute penetrasi obat melalui kulit	25
Gambar 10. Prinsip kerja spektrofotometri UV-Vis	29
Gambar 11. Prinsip kerja PSA	34
Gambar 12. Reaksi fenol dengan FeCl ₃	55
Gambar 13. Reaksi flavonoid dengan NaOH	55
Gambar 14. Reaksi hidrolisis pada saponin	56
Gambar 15. Reaksi alkaloid dengan pereaksi Wagner	57
Gambar 16. Reaksi alkaloid dengan pereaksi Mayer	57
Gambar 17. Reaksi alkaloid dengan pereaksi Dragendorff.	58
Gambar 18. Reaksi steroid dengan pereaksi Lieberman-Burchard	59
Gambar 19. Hasil identifikasi KLT flavonoid ekstrak etanol daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del. dan formula optimum	63 65
Gambar 20. Reaksi flavonoid dengan AlCl ₃	65
Gambar 21. <i>Transfersome</i> ekstrak etanol daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del.	67
Gambar 22. Ikatan hidrogen antara lesitin dengan tween 80	74
Gambar 23. Grafik pengaruh pH terhadap zeta potensial	90
Gambar 24. Hubungan antara waktu dan %terdifusi formula optimum stabilitas <i>transfersome</i> dengan ekstrak etanol daun afrika	95
Gambar 25. Mekanisme penetrasi formula optimum <i>transfersome</i> dan ekstrak etanol daun afrika	96

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum.....	114
Lampiran 2. Skema Preparasi Ekstrak Etanol Daun Afrika	115
Lampiran 3. Hasil Determinasi Daun Afrika.....	116
Lampiran 4. MSDS Lesitin	117
Lampiran 5. Skema Pembuatan <i>Transfersome</i> EEDA.....	118
Lampiran 6. Data Hasil Karakterisasi Ekstrak	119
Lampiran 7. Penetapan Total Flavonoid EEDA	121
Lampiran 8. Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	123
Lampiran 9. Perhitungan Kadar Total Flavonoid dalam Sediaan.....	125
Lampiran 10. Pengukuran Uji Stabilitas <i>Heating cooling cycle</i> pH Sediaan <i>Transfersome</i>	127
Lampiran 11. Perhitungan Uji Stabilitas Nilai <i>Polydispersity Index</i> (PDI) <i>Transfersome</i>	128
Lampiran 12. Contoh Perhitungan Optimasi Desain Faktorial Secara Manual.....	129
Lampiran 13. Contoh Perhitungan SPSS®21 Secara Manual	131
Lampiran 14. Tampilan Analisis Respon Efisiensi Enkapsulasi (%EE) Sembilan Formula <i>Transfersome</i> Ekstrak Etanol Daun Afrika menggunakan DX®10	136
Lampiran 15. Tampilan Analisis Respon Kadar Sembilan Formula <i>Transfersome</i> Ekstrak Etanol Daun Afrika Del. menggunakan DX®10	137
Lampiran 16. Tampilan Analisis Respon PDI Sebelum Stabilitas Sembilan Formula <i>Transfersome</i> Ekstrak Etanol Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del. menggunakan DX®10.....	138
Lampiran 17. Tampilan Analisis Respon PDI Setelah Stabilitas Sembilan Formula <i>Transfersome</i> Ekstrak Etanol Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del. menggunakan DX®10.....	139
Lampiran 18. Tampilan Analisis Respon pH Stabilitas Sembilan Formula <i>Transfersome</i> Ekstrak Etanol Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del. menggunakan DX®10.....	141
Lampiran 20. Hasil <i>Output</i> Penentuan Formula Optimum <i>Transfersome</i> Ekstrak Etanol Daun <i>Vernonia amygdalina</i> Del. menggunakan DX®10	146
Lampiran 21. Analisis Korelasi Respon Persen EE, Kadar, PDI sebelum dan sesudah Stabilitas, serta pH Stabilitas <i>Heating Cooling Cycle</i>	147
Lampiran 22. Hasil Persen EE dan Kadar Stabilitas Formula Optimum	148
Lampiran 23. Hasil Organoleptis Stabilitas Formula Optimum	149
Lampiran 24. Pengukuran PSA	150
Lampiran 25. Contoh Perhitungan PDI Formula 5.....	152
Lampiran 26. <i>One Sample T-Test</i> Data Prediksi dan Data Percobaan Formula Optimum <i>Transfersome</i> Ekstrak Etanol Daun	

Afrika	153
Lampiran 27. Kurva Baku Difusi	154
Lampiran 28. Hasil Uji Difusi Zat Aktif	156
Lampiran 29. Analisis Kompartemen Dengan Program WinSAAM®	157
Lampiran 30. Dokumentasi	159

DAFTAR SINGKATAN

ADI	: <i>Acceptable Daily Intake</i>
ANOVA	: <i>Analysis Of Variance</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
CoA	: <i>Certificate of Analysis</i>
DX [®]	: <i>Design Expert</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
EE	: <i>Efisiensi Enkapsulasi</i>
EEDA	: <i>Ekstrak Etanol Daun Afrika</i>
KgBB	: <i>Kilogram Berat Badan</i>
kHz	: <i>Kilohertz</i>
kV	: <i>Kilovolt</i>
LD	: <i>Letal Dose</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
L (2,1)	: <i>List Parameter (2,1)</i>
L (2,3)	: <i>List Parameter (2,3)</i>
<i>p.a.</i>	: <i>Pro Analysis</i>
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
Ppm	: <i>part per million</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
<i>P-value</i>	: <i>Probability Value</i>
Qo	: <i>Observed Quantitation</i>
Qc	: <i>Calculated Quantitation</i>
R	: <i>Regresi</i>
RPM	: <i>Rotation Per Minute</i>
RSE	: <i>Residual Standard Error</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
Sig	: <i>Signifikansi</i>
SPSS [®]	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
USP	: <i>United States Pharmacopeia</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
Vd	: <i>Volume Distribusi</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
WinSAAM [®]	: <i>Windows based Simulation Analysis and Modeling</i>
3D	: <i>Three Dimension</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Eksplorasi uji aktivitas daun *Vernonia Amygdalina* Del. atau daun afrika sudah banyak dilakukan. Golongan senyawa flavonoid pada ekstrak etanol 70% mampu menurunkan $69,10 \pm 2,0\%$ dari respon inflamasi pada telinga kanan tikus (Georgewill and Owunari, 2009). Aktivitas farmakologi daun *Vernonia amygdalina* Del. tidak lepas dari peran senyawa aktif potensial yang terkandung di dalamnya. Ekstrak etanol daun *Vernonia amygdalina* mengandung antrakuinon, phlabotanin, terpenoid, alkaloid, tanin, saponin, flavonoid, dan glikosida (Wazis et al., 2013). Sebagian besar zat aktif potensial tersebut memiliki sifat polar. Penggunaan secara transdermal menjadi terganggu karena sifat polar menyebabkan kelarutannya di dalam lemak menjadi rendah sehingga sulit menembus stratum korneum. Kesulitan tersebut dapat diatasi dengan mengubah ekstrak ke dalam bentuk *transfersome* (Giriraj, 2011).

Transfersome merupakan bentuk baru dari formulasi obat yang diperkenalkan sebagai penghantar obat transdermal yang efektif menghantarkan berbagai jenis obat yang memiliki berat molekul rendah maupun tinggi. *Transfersome* memiliki beberapa kelebihan dibandingkan bentuk sediaan penghantaran obat lainnya yaitu komponen bahan *transfersome* yang terdiri dari gugus hidrofobik dan hidrofilik dapat digunakan sebagai pembawa obat dengan berbagai kelarutan. Sifat biokompatibel/elastis yang dimiliki *transfersome* menyebabkan sediaan ini dapat melewati pori atau celah (dari 5 sampai 10 kali lebih kecil dari diameternya) tanpa merusak ukuran dan bentuk awal. Xiao-Ying

et al. (2006) membuktikan bahwa penetrasi transdermal capsaicin lebih tinggi dalam sediaan *transfersome*, sehingga penyerapan topikal menjadi lebih baik dibandingkan dengan obat murni. Kemampuan *transfersome* berpenetrasi menembus stratum korneum dapat meningkatkan nilai farmakokinetik dan efek farmakologis dari ekstrak. *Transfersome* diformulasi menggunakan fosfolipid sebagai vesikel pembentuk materi *transfersome*, surfaktan untuk memberikan fleksibilitas, alkohol sebagai pelarut, dan *buffering agent* sebagai medium hidrasi *transfersome* (Giriraj, 2011).

Fosfolipid yang digunakan adalah lesitin kedelai (*soya lechitin*) yang merupakan salah satu komponen utama penyusun *lipid based vesicular drug delivery system*. Lesitin mengandung 90% fosfatidilkolin dan merupakan salah satu komponen penyusun membran sel yang penting. Konsentrasi lesitin yang biasa digunakan untuk *transfersome* 70 – 95 mg. Tween 80 dipilih sebagai surfaktan karena memiliki nilai toksisitas yang rendah (LD₅₀ 25 g/kgBB) dibandingkan dengan surfaktan lainnya dan mampu bertindak sebagai *penetration enhancer* yang bekerja dengan cara melarutkan senyawa yang bersifat lipofilik dan lapisan lipid pada stratum korneum (Kreilgaard, 2002; Trommer and Neubert, 2006). *Enhancer* atau peningkat penetrasi adalah bahan yang dapat meningkatkan permeabilitas kulit ataupun mengurangi impermeabilitas kulit. Bahan peningkat penetrasi tidak memiliki efek terapi, tetapi dapat mentranspor obat dari bentuk sediaan ke dalam kulit (Ravi *et al.*, 2012). Bahan peningkat penetrasi dibutuhkan karena adanya barrier penetrasi, yaitu stratum korneum.

Berdasarkan kajian di atas, maka pada penelitian ini dibuat formula *transfersome* dari ekstrak etanol daun *Vernonia amygdalina* Del. yang meliputi

optimasi dan karakterisasi dengan variasi konsentrasi tween 80 dan lesitin menggunakan desain faktorial. Penentuan formula optimal berdasarkan hasil perhitungan persen *entrapment efficiency* (%EE), kadar, PDI, pH stabilitas, dan PDI stabilitas, yang selanjutnya akan dioptimasi melalui penentuan pengaruh dua faktor (tween 80 dan lesitin) menggunakan metode desain faktorial pada program Design Expert (DX)[®]10 dengan 3 level (*low*, *medium*, dan *high level*). Pemilihan desain faktorial dengan 3 level karena banyak kemungkinan konsentrasi yang dapat menghasilkan formula optimal, sehingga dibuat rentang yang lebih banyak jadi levelnya juga lebih banyak.

Formula optimal kemudian dievaluasi untuk mengetahui karakter partikel yang dihasilkan, melalui analisis ukuran partikel, pengukuran zeta potensial, dan *poly dispersity index* (PDI). Selain itu, dilakukan uji stabilitas yang meliputi organolepis, pemisahan fase, dan kadar flavonoid sediaan. Adapun analisis kemampuan penetrasi formula optimal *transfersome* ekstrak etanol daun *Vernonia amygdalina* Del. dilakukan secara *in vitro* melalui uji difusi dengan alat sel difusi Franz. Kemampuan penetrasi *transfersome* kemudian dianalisis menggunakan *software* WinSAAM[®] untuk mengetahui model kompartemen dan prediksi farmakokinetika.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Berapa persen efisiensi enkapsulasi (%EE), kadar flavonoid sediaan, PDI sebelum dan sesudah uji stabilitas, serta pH stabilitas dari formula optimum *transfersome* ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina* Del.)?

2. Berapa konsentrasi optimum lesitin dan tween 80 dari ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina* Del.) dalam sediaan *transfersome*?
3. Bagaimana hasil analisis ukuran partikel, *polydispersity index* (PDI), dan zeta potensial formula optimum *transfersome* ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina* Del.)?
4. Bagaimana hasil stabilitas formula optimum sediaan *transfersome* ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina* Del.) dengan metode *heating cooling cycle*?
5. Berapa nilai persen terdifusi formula optimum *transfersome* dan ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina* Del.)?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini antara lain:

1. Mengetahui persen efisiensi enkapsulasi (%EE), kadar flavonoid sediaan, PDI sebelum dan sesudah uji stabilitas, serta pH dari formula optimum *transfersome* ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina* Del.).
2. Memperoleh konsentrasi optimum lesitin dan tween 80 dari ekstrak etanol Daun afrika (*Vernonia amygdalina* Del.) dalam sediaan *transfersome*.
3. Mendapatkan hasil analisis ukuran partikel, *polydispersity index* (PDI), dan zeta potensial formula optimum *transfersome* ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina* Del.).
4. Mengetahui stabilitas formula optimum sediaan *transfersome* ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina* Del.) dengan metode *heating cooling cycle*.

5. Memperoleh nilai persen terdifusi formula optimum *transfersome* dan ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina* Del.).

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini dapat menjadi sumber informasi ilmiah terkait teknologi sistem penghantaran obat tertarget dari bahan alam, khususnya ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina* Del.). Selain itu, karena penelitian ini merupakan formulasi dasar dari *transfersome* ekstrak etanol daun *Vernonia amygdalina* Del. sehingga dapat dikembangkan menjadi bahan obat herbal yang aplikasinya lebih luas.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, M. 2009, *Pengantar nanosains*, Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Aiache, J.M. & Devissaguet, J.P. 1993, *Farmasetika 2 Biofarmasetika*, edisi ke-2, diterjemahkan oleh Dr. Widji Soeratri, Universitas Airlangga Press, Surabaya, Indonesia.
- Aisyah, Y., Novi, S., Murna, M. & Fakhurrazi. 2015, Optimasi proses emulsifikasi minyak pala (*Myristica fragrans* Houtt), *Prosiding Seminar Agroindustri dan Lokakarya Nasional FKPT-TPI*, Banda Aceh, Indonesia.
- Ahmad, H., Mishra, A., Gupta, R. & Shubhini, A.S. 2011, Determination of quercetin in *Michelia champaca* L. (champa) leaves and stem bark by HPTLC, *IJPBS*, **2(4)**: 388 – 397.
- Akah, P.A., Alemji, J.A., Salawu, O.A., Okoye, T.C. & Offiah, N.V. 2009, Effects of *Vernonia amygdalina* on biochemistry and hematological parameters in diabetic rats, *Asian Journal of Medical Sciences*, **3**: 108 – 13.
- Akhtar, N., Rehman, M.U., Khan, H.M.S., Rasool, F., Saeed, T. & Murtaza, G. 2011, Penetration enhancing effect of polysorbate 20 and 80 on the in vitro percutaneous absorption of L-ascorbic acid, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **10(3)**: 281 – 288.
- Akpaso, M.I., Atangwho, I.J., Akpantah, A., Fischer, V.A., Igiri, A.O. & Ebong, P.E. 2011, Effect of combined extracts of *Vernonia amygdalina* (bitter leaf) and *Gongronema latifolium* (Utazi) on the pancreatic β -cells of streptozotocin-induced diabetic rats, *British J Medicine & Medical Res*, **1(1)**: 24 – 34.
- Anggraeni, Y. 2012, 'Pengaruh etanol dan asam oleat terhadap penetrasi nanoemulsi transdermal glukosamin secara *invitro* menggunakan sel difusi Franz', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Anggraini, D.P., Pratiwi, T. & Sri, M. 2012, 'Efek imunomodulator ekstrak etanol kayu manis (*Cinamomum burmani*) terhadap jumlah CD₄ dan interferon gamma pada mencit BALB/c yang diinfeksi bakteri *Salmonella Enteridis*', *Skripsi*, S.Ked., drh, Jurusan Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia.
- Anusha, R.R., Vijaykumar, N. & Shruthi, P. 2014, Encapsulation of emulsifying drug delivery systems (sedds) of lercanidipine hydrochloride into hard gelatin capsules, *International J of Biopharmaceutics*, **5(2)**: 73 – 82.

- Anwar, E., Henry, & Mahdi, J. 2004, Studi kemampuan niosom yang menggunakan maltodekstrin pati garut (*Maranta arundinaceae* linn.) sebagai pembawa klorfeniramin maleat, *Makara Sains*, **8(2)**: 59 – 64.
- Aprililianti. 2015, 'Formulasi dan optimasi tablet ekstrak etanol akar tunjuk langit (*Helminthostachys zeylanica* (Linn) Hook) dengan *Simplex Lattice Design*', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Armstrong, N.A. 2006, *Pharmaceutical experimental design and interpretation*, 2nd edition, Taylor and Francis Group, London, UK.
- Audu, S.A., Taiwo, A.E. & Ojuolape A.R. 2012, A study review of documented phytochemistry of *Vernonia amygdalina* (family *asteraceae*) as the basis for pharmacologic activity of plant extract, *International Journal Sharing Platform*, **7(16)**: 2224 – 3146.
- Azizah, N.D., Endang, K. & Fahrauk, F. 2014, Penetapan kadar flavonoid metode $AlCl_3$ pada ekstrak metanol kulit buah kakao (*Theobroma cacao* L.), *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, **2(2)**: 45 – 49.
- Barenholz, Y. & Crommelin, D.J. 1994, Liposome as pharmaceutical dosage form. Dalam Swarbrick, J. & Boylan, J.C, *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc., New York, USA.
- Barry, B. 1987, Mode of action of penetration in human skin. Dalam Anderson, J.M., James, M. & Sung, W.K (eds). *Advances in drug delivery*, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **3(14)**: 101–114.
- Berne, B.J. & Pecora, R. 2000, *Dynamic light scattering: With application to chemistry, biology, and physics*, Dover Publications, New York, USA.
- Bolton, S. 1997, *Pharmaceutical statistics: Practical and Clinical Applications*, 3rd edition, Marcel Dekker, New York, USA.
- Bolton, S. & Bon, C. 2004, *Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications*, 4rd edition, Marcel Dekker, New York, USA.
- Castile, J.D. & Tylor, K.M.G. 1999, Factors affecting the size distribution of liposome produced by freeze-thaw extrusion, *Int J Pharm*, **188(22)**: 87 – 95.
- Chang, C.C., Yang, M.H., Wen, H.M. & Cherm J.C. 2002, Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary, *J Food Drug Anal*, **10(2)**: 178 – 182.
- Chien, Y.W. 1987, *Novel drug delivery*, Marcel Dekker Inc., New York, USA.

- Chime, S.A. & Onyishi, I. 2013, Lipid-based drug delivery systems (LDDS) recent advances and applications of lipids in drug delivery, *African journal of pharmacy and pharmacology*, **7(48)**: 3034 – 3059.
- Choudhury, A., Swati, V. & Amit, R. 2014, Phytosome: A novel dosage form for herbal drug delivery, *J of Applied Pharm Res*, **11(1)**: 44 – 52.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1986, *Sediaan galenik*, Direktorat Jendral POM, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1989, *Materi Medika Indonesia*, edisi ke-5, Direktorat Jendral POM, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Direktorat Jendral POM, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008, *Farmakope Herbal Indonesia*, edisi 1, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Direktur Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. 2008, *Pengujian mikrobiologi pangan*, Pusat Pengujian Obat dan Makanan BPOM RI, Jakarta, Indonesia.
- Dragicevic, N. & Maibach, H.I. 2015, *Percutaneous penetration enhancers chemical methods in penetration enhancement*, springer, diakses pada tanggal 2 November 2016, <<http://www.springer.com>>.
- Ejoh, R.A., Nkonga, D.V., Gouado, I. & Mbofung, C.M. 2007, Nutritional components of some non-conventional leafy vegetables consumed in cameroon, *Pakistan Journal of Nutrition*, **6(1)**: 712 – 717.
- Erasto, P., Grierson, D.S. & Afolayan, A.J. 2006, Bioactive sesquiterpene lactones from the leaves of *Vernonia amygdalina*, *Journal of Ethnopharmacology*, **106**: 117 – 120.
- Fairhurst, D. 2013, *An overview of the zeta potential part 3: Used and applications*, diakses pada tanggal 4 Desember 2017, <<http://www.americanpharmaceuticalreview.com>>.
- Gaskell, E.E., Hobbs, G., Rostron, C. & Hutcheon, G. A. 2008, Encapsulation and release of α -chymotrypsin from poly (glycerol adipate-co- ω -pentadecalactone) microparticles, *J Microencapsul*, **25(3)**: 187 – 195.
- Gavali, S.M., Pacharane, S.S., Jadhav, K.R. & Kadam, V.J. 2011, Clinical p transfersome: A new technique for transdermal drug delivery, *IJRPC*, **1(3)**: 2231 – 2781.
- Georgewill, U.O. & Owunari, A.G. 2009, Evaluation of anti-inflammatory activity of extract of *Vernonia amygdalina*, *Eastern Journal of Medicine*, **14(8)**: 20 – 22.

- Giriraj, K.T. 2011, Herbal drug delivery systems: An emerging area in herbal drug research, *JChrDD*, **2(3)**: 113 – 119.
- Gozali, D., Aggarwal, D., Garg, S. & Lathiefah, S.A. 2009, Formulasi krim pelembab wajah yang mengandung tabir surya nanopartikel zink oksida salut silikon, *Farmaka*, **7(1)**: 37– 47.
- Gregoriadis, G. 1986, *Liposome technology volume I preparation preparation of liposomes*, CRC Press, Florida, USA.
- Haeria. 2013, Penetapan kadar flavonoid total dan uji daya antioksidan ekstrak etanol daun ungu (*Graptophyllum pictum* L.) Griff), *JF FIK UINAM*, **1(1)**: 1 – 9.
- Harborne, J.B. 1987, *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*, Terjemahan Kosasih dan Iwang S.J., ITB, Bandung, Indonesia.
- Herma, P.D. 2007, ‘Optimasi komposisi polietilen glikol 400 dan gliserol sebagai humectant dalam formula krim anti *hair loss* ekstrak saw palmetto (*Serenoa repens*): Aplikasi desain faktorial’, *Skripsi*, S.Farm, Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Surabaya, Indonesia.
- Horvath, G., Peter, M. & Timea, B. 2014, *Pharmacognosy 2: Digital textbook library*, UP MS Department of Pharmacognosy, diakses tanggal 12 Oktober 2017, http://www.tankovytar.hu/en/tartalom/tamop412A/2011-0016_08_pharmacognosy_2/ch14.html.
- Ibrahim, N.D.G., Abdurahman, E.M. & Ibrahim, G. 2001, Elemental analysis of the teaves of *Vernonia amygdalina* and its biological evaluation in rats, *Nigerian Journal of Natural Products and Medicine*, **5(2)**: 13 – 16.
- Igile, G.O., Oleszek, W., Jurzysta, M., Burda, S., Fafunso, M. & Fasanmade, A.A. 1994, Flavonoids from *Vernonia amygdalina* and their antioxidant activities, *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, **42(1)**: 2445 – 2449.
- Ijeh I.I. & Ejike, C.E.C.C. 2011, Current perspectives on the medicinal potentials of *Vernonia amygdalina* Del, *J of Med Plants Res.*, **5(7)**: 1051 – 1061.
- Ikasari, E.D., Fudholi, A., Martono, S. & Marchaban. 2015, Compartmental modelling approach of floating-mucoadhesive nifedipine tablet in vitro and in vivo, *Int J Pharma Sci Res*, **6(8)**: 1169 – 1178.
- Jain, S., Vikas, J. & Mahajan, S.C. 2014, Lipid based vesicular drug delivery systems, *Advin Pharmaceutics*, **10(16)**: 1– 13.

- Johnson, C.E., Lin, L.Z., Harnly, J.M., Oladeinde, F.O., Kinyua, A.M., Michelin, R., *et al.* 2011, Identification of the phenolic components of *Vernonia amygdalina* and *russelia equisetiformis*, *Journal of Natural Products*, **4(5)**: 57 – 64.
- Karjiban, R.A., Basri, M., Rahman, M.B.A. & Salleh, A.B. 2012, Structural properties of nonionic tween 80 micelle in water elucidated by molecular dynamics simulation, *APCBEE Procedia*, **3**: 287 – 297.
- Khoirani, N. 2013, ‘Karakterisasi simplisia dan standarisasi ekstrak etanol herba kemangi (*Ocimum americanum* L.)’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Kreilgaard, M. 2002, Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery, *Adv Drug Deliv Rev*, **54(32)**: 77 – 98.
- Kristanti & Alfinda, N. 2008, *Buku ajar fitokimia*, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- Kusnadi, K. & Egie, T.D. 2017, Isolasi dan identifikasi senyawa flavonoid pada ekstrak etanol daun seledri (*Apium graveolens* L.) dengan metode refluks, *PSEJ*, **2(1)**: 56 – 67.
- Kusuma, E.A.S., Panggabean, A.S. & Arafat, Y. 2015, Optimasi kinerja analitik pada penentuan kadar fosfor sebagai P₂O₅ pada abu batubara dengan metode spektrofotometer visible, *J Kimia Mulawarman*, **13(1)**: 9 – 14.
- Lademann, J., Otberg, N., Richter, H., Jacobi, U., Schaefer, H., Blume, P.U. *et al.* 2003, Follicular penetration: An important pathway for topically applied substances, *Hautarzt*, **54(2)**: 113–119.
- Lestari, W.A. 2016, ‘Preparasi dan karakterisasi hytosome pembawa ekstrak etanol daun *Vernonia amygdalina* Del. menggunakan propilen glikol dan gliserol sebagai *penetration enhancer*’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Loco, J.V., Elskens, M., Croux, C. & Beemaert, H. 2002, Linearity of calibration curves: use and misuse of the correlation coefficient, Springer-Verlag, **7(7)**: 281 – 286.
- Loong, N.C., Basri, M., Fang, L.F., Masoumi, H.R.F., Tripathy, M., Karjiban, R.A. *et al.* 2014, Comparison of box–behnen and central composite designs in optimization of fullerene loaded palm-based nano-emulsions for cosmeceutical application, *Ind Crop Prod*, **59(12)**: 309 – 317.
- Marlinna, 2007, ‘Optimasi komposisi propilen glikol dan sorbitol sebagai humectant dalam formula krim anti hair loss ekstrak saw palmetto (*Serenoa repens*): Aplikasi desain faktorial’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan

Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Surabaya, Indonesia.

- Martin, F.J. 1990, Pharmaceuticals manufacturing of liposome, Dalam P.Tyle, *Spesialiyzed drug delivery systems manufacturing and production technology*, Marcel Dekker Inc., New York, USA.
- Martin, A., James, S. & Artur C. 1993, *Farmasi Fisik Jilid II*, edisi ke-3, Terjemahan dari Physical Pharmacy: Physicl Chemical Principles In The Pharmaceutical Sciences Oleh Joshita, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Minitab Inc. 2016, *Interpret the key results for correlation*, diakses tanggal 11 Oktober 2017, <http://support.minitab.com/>.
- Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticels-a review, *Trop J Pharm*, **5(5)**: 561 – 573.
- Moser, K., Kriwet, K., Naik, A., Kalia, Y.N. & Guy, R.H. 2001, Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro, *European Journal of Pharmacheutics and Biopharmcheutics*, **52(7)**: 103 – 112.
- Mulyani, B. 2014, Skrining fitokimia dan identifikasi komponen utama ekstrak metanol kulit durian varietas petuk, *Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia.ccp*
- Nalule, A.S., Mbaria, J.M. & Kimenju, J.W. 2013, In vitro anthelmintic potential of *Vernonia amygdalina* and *Secamone africana* on gastrointestinal nematodes, *Agric Biol J N Am*, **4(1)**: 54 – 66.
- Narasaiah, V.L., Padmabhushanam, P. & Kishore, V.S. 2014, Design, development and characterization of lovastatin transfersomal loaded gels for transdermal drug delivery, *World Journal of Pharmaceutical Research*, **3(9)**: 1489 – 1501.
- Ningsih, N.Y. 2016, ‘Uji efek inhibisi enzim α -glukosidase dan penentuan fenolik total dari ekstrak etanol daun tua dan pucuk daun tanaman afrika (*Vernonia amygdalina* Del.)’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Nisa, M., Umar, A.H. & Fatmawati, A. 2016. Formulasi glibenklamid dengan metode self emulsifying drug delivery system (SEDDS) dan uji in vitro disolusi, *Jurnal Ilmiah farmasi*, **5(1)**: 142 – 149.
- Nwanjo, H.U. 2005, Efficacy of aqueous leaf extract of *Vernonia amygdalina* on plasma lipoprotein and oxidative status in diabetic rat Models, *Nigerian Journal of Physiological Science*, **20(4)**: 39 – 42.

- Ogundare, A.O., Adetuyi, F.C. & Akinyosoye, F.A. 2006, Antimicrobial activities of *Vernonia tenoreana*, *African Journal of Biotechnology*, **5(95)**: 1663 – 1668.
- Opata, M.M. & Izevbigie, E.B. 2006, Aqueous *Vernonia amygdalina* extracts alter MCF-7 cell membrane permeability and efflux, *Int J Environ Res*, **3(6)**: 174 – 179.
- Padmawinata, K. & Soediro, I. 1985, *Analisis obat secara kromatografi dan mikroskopi*, Penerbit ITB, Bandung, Terjemahan: *Drugs analysis by chromatography and microscopy*, Stahl, E., Michigan, USA.
- Pal, L.S., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *J Pharm Sci*, **6**: 228 – 238.
- Pathan, Inayat, B. & Setty, C.M. 2009, Chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery systems, *Tropical Journal Of Pharmaceutical Research*, **8 (2)**: 173 – 179.
- Pietta, P.G. 2000, Flavonoids as antioxidants, *J. Nat. Prod.*, **63(4)**: 1035 – 1042.
- Pratima, N.A. & Tiwari, S. 2012, Ethosomes: A novel tool for transdermal drug delivery, *International Journal of Research in Pharmacy and Science*, **2(1)**: 1 – 20.
- Rabinovich, G.L., Couvreur, P., Lambert, G., Goldstein, D., Benita, S. & Dubernet, C. 2004, Extensive surface studies help to analyse zeta potential data: The case of cationic emulsions, *Chem Phys Lipid*, **131**: 1 – 13.
- Ramadhani, H. 2011, 'Pengaruh penambahan asam oleat terhadap sensitivitas liposom pada berbagai kondisi pH dan penjerapan spiramisin oleh liposom', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Rasheed, S.H., Babu, R.H., Mohidin, M.K., Vineela, J., Raviteja, A., Kishore, P.R., *et al.* 2011, Transdermal drug delivery system-simplified medication regimen- a review, *J Pharm Biol Chem Sci*, **2(4)**: 233 – 238.
- Rassouli, A., Alwan, A., Fatemeh, A., Sayed, M.P., Mehdi, E. & Gholam R.S. 2016, Pharmacokinetics and bioavailability of three promising tilmicosin-loaded lipid nanoparticles in comparison with tilmicosin phosphate following oral administration in broiler chickens, *Turkish J of Veterinary and Animal Sciences*, **40(3)**: 540 – 547.
- Ravi, K., Manvir, S., Rajni, B., Nimrata, S. & Rana, A.C. 2012, Transferosomes: A novel approach for transdermal drug delivery, *International Research Journal of Pharmacy*, **3(1)**: 2230 – 8407.

- Refti, W. 2017, 'Optimasi dan karakterisasi formula submikro partikel *poly(lactico-glycolic acid)* pembawa betametason valerat dengan variasi konsentrasi *poly(vinyl alcohol)* dan waktu sonikasi', *Skripsi*, S.Farm., MIPA, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Remington, J.P. & Alfonso, R.G. 2000, *Remington: The science and practice of pharmacy*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, UK.
- Riviere. J.E. & Papich, M.G. 2001, Potential and problems of developing transdermal patches for veterinary applications, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **50**: 175 – 203.
- Robinson, T. 1995, *Kandungan organik tumbuhan tinggi*, Terjemahan Kosasih, ITB, Bandung, Indonesia.
- Rowe, C.R., Sheskey, J.P. & Weller, J.P. 2009, *Handbook of pharmaceutical excipient*, 6rd edition, American Pharmaceutical Association, London, UK.
- Sachan, R., Tarun, P., Soniya., Vishal, S., Gaurav, S. & Satyanand, T. 2013, Drug carrier transfersomes: A novel tool for transdermal drug delivery system, *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*, **2(2)**: 309 – 316.
- Sagar, K.S. 2015, A review – self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS), *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*, **4(6)**: 385 – 397.
- Saifudin, A., Rahayu, V. & Teruna, Y.T. 2011, *Standardisasi bahan obat alam*, *Graha Ilmu*, Yogyakarta, Indonesia.
- Santoso, H. 2009, 'Analisis korelasi berdasarkan koefisien kontigensi menurut cramer dan simulasinya', *Skripsi*, S.Si., Program Studi Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang, Semarang, Indonesia.
- Sany, U.S. 2009, 'Efek penambahan berbagai peningkat penetrasi terhadap penetrasi percutan gel piroksikam secara *in vitro*', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhamadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.
- Schneider, M. 1992, Achieving purer lecithin, *Drug Cosmet Ind*, **150(2)**: 54 – 103.
- Schroeder, A., Kost, J. & Brenholz, Y. 2009. Ultrasound, liposome, and drug delivery: principles for using ultrasound to control the release of drug from liposome, *Chemistry and Physics of lipid*, **1(12)**: 1 – 16.

- Sembiring, B.B., Ma'mun, & Ginting, E.I. 2006. Pengaruh kehalusan bahan dan lama ekstraksi terhadap mutu ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb*), *Bul. Littro*, **17(2)**: 53 – 58.
- Setyoningrum, E.N.M. 2010, 'Optimasi formula sabun transparan dengan fase minyak *Virgin Coconut Oil* dan surfaktan *Cocoamidopropyl betaine*: Aplikasi desain faktorial', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia.
- Setyowati, W.A.E., Ariani, S.R.D., Ashadi., Mulyani, B. & Rahmawati, C.P. 2014, Skrining fitokimia dan identifikasi komponen utama ekstrak metanol kulit durian (*Durio zibhetinus* Murr.) varietas petruk. *Prosiding Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia VI*, Program Studi Pendidikan Kimia, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia.
- Shafie, M.A.A. & Hadeel, H.M.F. 2013, Formulation and evaluation of betamethasone sodium phosphate loaded nanoparticles of ophthalmic delivery, *J Clin Exp Ophthalmol*, **4(2)**: 273.
- Shargel, L. & Yu, A. 1999, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 4th edition, McGraw-Hill, New York, USA.
- Shargel, L., Wupong, S. & Yu, A. 2012, *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan*, edisi ke-5, diterjemahkan dari bahasa fasich oleh Budi Suprpti, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- Shiow, F., Jenifer, R., Dominic, S. & Gillian, E. 2010, A comparative study of transmembrane diffusion and permeation of ibuprofen across syntetic membranes using Franz diffusion cells, *Journal Pharmaceutics*, **2(18)**: 209 – 223.
- Sidhu, M.C. & Sharma, T.A. 2013, Database of antidiabetic plant species of family asteraceae, euphorbiaceae, fabaceae, lamiaceae and moraceae, *International Journal of Herbal Medicine*, **1(2)**: 191.
- Skin Anatomy Diagram, 2016, diakses tanggal 16 Maret 2017, <http://anatomyofthefoot.com/>.
- Skoog, D.A. & West, D.M. 1971, *Principles of instrumental analysis*, Holt, Rinehart and Winston, Inc., New York, USA.
- Stat-Ease Inc. 2016, *Handbook of experimenters*, East Hennepin Ave, Minneapolis, USA.
- Sugiyati, R., Iskandarsyah & Djajadisastra, J. 2015, Formulasi dan uji penetrasi *in vitro* sediaan gel transfersom mengandung kofein sebagai antiselulit, *JIFI*, **13(2)**: 131 – 136.
- Sugiyono. 2006, *Statistika untuk penelitian*, CV Alfabeta, Bandung, Indonesia.

- Sulistimo, R.H. 2010, 'Pengaruh metode ekstruksi bertingkat dan penambahan asam oleat terhadap karakterisasi liposom dan kemampuan penyerapan spiramicin', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Susanty, E. 2014, Skrining fitokimia ekstrak etanol daun gatal (*Laporteadecumana* (Roxb.) Wedd), *Pharmacy*, **11(1)**: 98 –107.
- Tejaswini, K., Swapna, S., Madhu, B.A. & Bakshi, V. 2016, Formulation and evaluation of fluconazole loaded transfersome Gel, *IJSRM*, **3(3)**: 1 – 14.
- The United State Pharmacopeial Convention. 2006, *The united states pharmacopeia (USP)*, 30th edition, United States.
- Tiara, A. 2017, 'Formulasi dan optimasi gingival *patch* mukoadhesif ekstrak etil asetat daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) Dengan kombinasi polimer kitosan-pva menggunakan desain faktorial', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Toyang, N.J. & Rob, V. 2013, *A Review of the medicinal potentials of plants of genus Vernonia (Asteraceae)*, Virgin Botanical Biotech, Inc., Columbia, USA.
- Trisnawati, A.R. & Cahyaningrum, S.E. 2014, Enkapsulasi pirazinamid menggunakan alginat-kitosan dengan variasi konsentrasi penambahan surfaktan tween 80, *UNESA Journal of Chemistry*, **3(3)**: 27 – 33.
- Trommer, H. & Neubert, R.H.H. 2006, Overcoming the stratum corneum: The modulation of skin penetration, *Skin Pharmacology and Physiology*, **19(26)**: 106 – 121.
- Udochukwu, F.I., Omeje, I.S., Uloma, F.D. & Oseiwe, 2015, Phytochemical analysis of *Vernonia amygdalina* and *Ocimum gratissimum* extracts and their antibacterial activity on some drug resistant bacteria, *American Journal of Research Communication*, **3(5)**: 225 – 231.
- Voight, R. 2005, *Buku pelajaran teknologi farmasi*, Edisi 5, UGM Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Wadhwa, S., Swati, R., Sarita, S., Navdeep, S. & Mahavir, P. 2012, Transfersome : A versatile tool for transdermal drug delivery, *Journal of Pharmacy Research*, **5(1)**: 610 – 615.
- Walters, K.A. & Brain, K.R. 2002, The structure and function of skin. In Kemeth A. Walters (Ed). *Dermatological and transdermal formulations*. Marcel Dekker, Inc., New York, USA.

- Wardana, A.P. & Tukiran. 2016, Skrining fitokimia dan aktivitas antioksidan ekstrak kloroform tumbuhan gowok (*Syzygium polycephalum*), *Prosiding Seminar Nasional Kimia dan Pembelajarannya*, Jurusan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Negeri Surabaya, Surabaya, Indonesia.
- Wardiyati, S. 2004, Pemanfaatan ultrasonik dalam bidang kimia, *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan*, Puslitbang Iptek Bahan, 419 – 425.
- Washington, N., Washington, C. & Wilson, C.G. 2003, *Physiological Pharmaceutics: Barriers to drug absorption*, edisi 2, Taylor and Francis, New York, USA.
- Wazis, C.H., Timothy, S.Y., Zakama, S.G., Balla, H.G. & Maspalma, I.D. 2013, Phytochemical screening and purgative activity of ethanolic extracts of *Vernonia amigdalina* Del. leaf, *Int J of Res*, **4(1)**: 46 – 49.
- Weissig, V. 2010, *Pharmaceutical nanocarriers: Liposomes methods and protocols*, John M Walker, London, UK.
- Wijaya, N.S. 2017, ‘Uji antibakteri sediaan nanopartikel pembawa ekstrak etanol biji palem putri (*Adonidia merrillii* (Becc.) Becc.) terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*’, Skripsi, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Xiao-Ying, L., Luo, J.B., Yan, Z.H., Rong, H.S. & Huang, W.M. 2006, Preparation and in vitro-in vivo evaluations of topically applied capsaicin Transfersomes, *Yao Xue Xue Bao*, **41(5)**: 461 – 466.
- Yeap, S.K., Wan, Y.H., Beh, B.K., Woon, S.L., Huynh, K., Abdul, H.N.Y. *et al.*, 2010, *Vernonia amygdalina*, an ethnoveterinary and ethnomedical used green vegetable with multiple bioactivities, *J of Med Plants Res*, **4(25)**: 2787 – 2812.
- Zhang, S., Won, Y.K., Ong, C.N. & Shen, H.M., 2005, Anti-cancer potential of sesquiterpene lactones: Bioactivity and molecular mechanisms, *Current Medicinal Chemistry Anticancer Agents*, **5(2)**: 239 – 249.