

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI PATCH KITOSAN –
NATRIUM ALGINAT PEMBAWA EKSTRAK ETANOL
KULIT MANGGIS (*Garcinia mangostana L.*) DENGAN
VARIASI KONSENTRASI KALSIUM KLORIDA**

SKRIPSI

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



Oleh :

SELLA RIZKI NURHANIF

08061381722078

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN
ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN SEMINAR HASIL

Judul Skripsi : Preparasi dan karakterisasi *patch* kitosan – natrium alginat pembawa ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* l.) dengan variasi konsentrasi kalsium klorida

Nama Mahasiswa : Sella Rizki Nurhanif

NIM : 08061381722078

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 31 Maret 2022 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

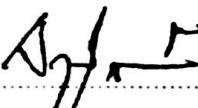
Inderalaya, 7 April 2022

Pembimbing :

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

(.....)

2. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.
NIP. 199201182019032023

(.....)

Pembahas :

1. Dr. Salni, M.Si.
NIP. 19608231993031002

(.....)

2. Adik Ahmadi, M.Si., Apt.
NIP. 199003232019031017

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI




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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Preparasi dan karakterisasi *patch* kitosan – natrium alginat pembawa ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan variasi konsentrasi kalsium klorida

Nama Mahasiswa : Sella Rizki Nurhanif

NIM : 08061381722078

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Sidang Sarjana di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 25 April 2022 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 31 Mei 2022

Ketua:

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

Anggota:

1. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. (.....)
NIP. 199201182019032023

2. Dr. Salni, M.Si. (.....)
NIP. 19608231993031002

3. Adik Ahmadi, M.Si., Apt. (.....)
NIP. 199003232019031017

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 : Sella Rizki Nurhanif
NIM : 08061381722078
Fakultas/Jurusan : MIPA/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 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, 17 Mei 2022

Penulis,



Sella Rizki Nurhanif
NIM. 08061381722078

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama : Sella Rizki Nurhanif
NIM : 08061381722078
Fakultas/Jurusan : MIPA/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 “Preparasi dan karakterisasi *patch* kitosan – sodium alginat pembawa ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan variasi konsentrasi kalsium klorida” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, 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, 17 Mei 2022

Penulis,



Sella Rizki Nurhanif

NIM.08061381722078

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah *Subhanahu wa Ta'ala*, Nabi Muhammad *Shallallahu 'Alaihi wa Sallam*, Ayah, Ibu, Kakak, Adik, Serta sahabat, almamater dan orang disekelilingku yang selalu memberikan support.

“Jika seseorang mencari ilmu, maka itu akan tampak di wajah, tangan dan lidahnya serta dalam kerendahan hatinya kepada Allah.” (Hasan al Bashari)

“Ilmu adalah kehidupan bagi pikiran” (Abu Bakar)

“Dan barangsiapa yang bertakwa kepada Allah, niscaya Allah menjadikan baginya kemudahan dalam urusannya.” (Q.S. At-Talaq: 4)

“Cukuplah Allah menjadi Penolong kami dan Allah adalah sebaik-baik Pelindung.” (Q.S Ali Imran: 173)

Motto:

-Jadilah pribadi yang lebih baik dari kemarin-

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah *Subhanahu wa Ta'ala* Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan karakterisasi *patch* kitosan – natrium alginat pembawa ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan variasi konsentrasi kalsium klorida”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah *Subhanahu wa Ta'ala* dan Nabi besar Nabi Muhammad *Shallallahu 'Alaihi wa Sallam*, atas berkat rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini
2. Ayah (Pak Mawardi) dan Ibu (Ibu Rita Heriyanti) selaku kedua orang tua penulis yang selalu memberikan support, kasih sayang, tenaga, waktu, perhatian, dan materi kepada penulis dari dulu hingga saat ini, sehingga penulis dapat berada dititik ini. Semua ini berkat kasih sayang ayah dan ibu yang melimpah, semoga Allah *Subhanahu wa Ta'ala* membala kebaikan ayah ibu didunia dan diakhirat .
3. Kakak Penulis yang paling *care* (Dr. Adijaya DP) dan istri (mbak anisa) yang selalu memberikan dukungan, arahan dan masukan serta memotivasi dalam penulisan skripsi ini.
4. Adik penulis yang tercinta (M. Lutfi Maudi) yang selalu senan tiasa mendengarkan keluh kesah, memberikan semangat, motivasi dan kegembiraan dikala susah, memberikan warna pelangi dihari penulis yang kelabu.
5. Bapak Prof Hermansyah, S.Si., M.Si., Ph.D selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat Mardiyanto, M.Si., Apt.,

selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.

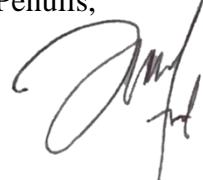
6. Bapak Dr.rer.nat Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing pertama, dan Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, saran nasihat dan doanya selama proses penyusunan skripsi ini.
7. Bapak Dr. Salni, M.Si. dan Bapak Adik Ahmadi, M.Si., Apt., selaku dosen pembahas, terimakasih banyak atas saran dan nasihat sehingga skripsi ini menjadi lebih baik.
8. Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si selaku dosen pembimbing akademik, terimakasih atas nasihat dan saran selama masa perkuliahan.
9. Seluruh dosen jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya, atas ilmu yang diberikan, saran serta nasihat kepada penulis selama perkuliahan sampai skripsi ini selesai.
10. Seluruh Staf di Farmasi UNSRI, dan seluruh analis di farmasi UNSRI, serta analis LDB (Uni Ani), atas bantuan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga selesai.
11. Partner (Aliza Farhan) telah menemani selama penelitian memberikan dukungan dan motivasi.
12. Adeps (Anggun cici Arni, Nopita Eka Rizna, Gita Alviani, Fitria Ramadani, dan Fadhilah Athif Mufidah) yang telah bersama penulis selama perkuliahan, memberikan motivasi dan semangat serta nasihat-nasihat yang membangun.
13. Teman seperantauan (Kirana Nayatami, dan Indri KM) terimakasih telah bersama di tanah rantau dari awal masuk kuliah hingga selesai. Banyak cerita yang tak akan terlupakan dan penulis berterimakasih atas cerita indah itu.
14. Teman-teman (Dina, Pandu, Melin, Kak za, Nae) yang selalu membantu penulis selama penulisan skripsi ini, terimakasih atas bantuan dan motivasinya.
15. Keluarga besar farmasi 2017, terimakasih telah bersama selama masa perkuliahan.

16. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Semoga Allah *Subhanahu wa Ta'ala* memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah *Subhanahu wa Ta'ala* penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 17 Mei 2022

Penulis,



Sella Rizki Nurhanif

NIM. 08061381722078

Preparasi dan karakterisasi *patch* natrium alginat pembawa ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana l.*) dengan variasi konsentrasi kalsium klorida

**Sella Rizki Nurhanif
08061381722078**

ABSTRAK

Ekstrak etanol kulit manggis diketahui mengandung xanthan yang memiliki efek anti inflamasi dan mampu mempercepat proses proliferasi fibroblas. Selain itu, xanthan dapat memicu pembentukan kolagen yang berperan penting dalam pemeliharaan struktur dan penyembuhan luka. Pemilihan bentuk sediaan patch transdermal untuk ekstrak kulit manggis bertujuan untuk mengantarkan zat aktif menembus kulit dan sampai sistem sistemik. Komponen penting dalam pembuatan *patch* adalah penggunaan polimer, sehingga dalam penelitian ini digunakan kombinasi polimer kitosan dan natrium alginat. Selain itu, penambahan *crosslinker* pada formula *patch* transdermal dapat memperbaiki elastisitas, kekakuan, rigiditas dari *patch* transdermal, dan mempengaruhi derajat *swelling*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi kalsium klorida sebagai *crosslinker* terhadap karakteristik *patch*. *Patch* dibuat dengan *metode layer by layer* dalam 3 formula yakni F1, F2, F3 dengan konsentrasi kalsium klorida 0,2 ; 0,4 ; 0,6. Formula terbaik didapat pada *patch* F2 ditunjukkan dengan *patch* yang lentur, berwarna kecoklatan dengan permukaan yang halus. Selain itu, *patch* yang dihasilkan juga memiliki bobot yang seragam, memenuhi kriteria ketebalan 300 lipatan, memiliki pH 5 yang aman digunakan untuk sediaan topikal, serta kadar air yang rendah yakni 1,8389%, nilai derajat *swelling* sebesar 3,407%, memenuhi syarat keseragaman kadar dan profil pelepasan zat aktif terpenetrasi sebesar 38,87%. Hasil evaluasi morfologi diperoleh ukuran por-pori permukaan sebesar 5,88 μ m, sedangkan pengamatan spektrum IR menunjukkan terjadinya interaksi dari ikatan silang kitosan, natrium alginat dan CaCl₂ membentuk gugus fungsional baru N-C=O pada bilangan gelombang 1622,23 cm⁻¹.

Kata kunci: Ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*), *patch* transdermal, Kalsium klorida.

**Preparation and Characterization Of Chitosan – Sodium Alginat's Patch
Carried By Ethanolic Extract Of Mangosteen Peels (*Garcinia Mangostana*
L.) With Variation Of Calcium Chloride Concentrations**

**Sella Rizki Nurhanif
08061381722078**

ABSTRACT

The ethanol extract of mangosteen peels is known to contain xanthones which have anti-inflammatory effects and can accelerate the process of fibroblast proliferation. In addition, xanthones can trigger the formation of collagen which plays an important role in the maintenance of the structure and wound healing. The selection of transdermal patch dosage forms for mangosteen peels extract aims to deliver the active substance through the skin and to the systemic system. An important component in making patches is the use of polymers, so in this study a combination of chitosan and sodium alginate polymer was used. The addition of a crosslinker to the transdermal patch formula can improve the elasticity, stiffness, rigidity of the transdermal patch, and affect the degree of swelling. This study aimed to determine the effect of variations in the concentration of calcium chloride as a crosslinker on the characteristics of the patch. Patches are made by layer by layer method in 3 formulas, namely F1, F2, F3 with a calcium chloride concentration of 0.2; 0.4; 0.6. The best formula was found in the F2's patch, indicated by a flexible, brownish-colored patch with a smooth surface. In addition, the resulting patch also has a uniform weight, qualified of criteria for a thickness of >300 folds, has a pH of 5 which is safe to use for topical preparations, as well as a low water content of 1.8389%, a swelling degree value of 3.407%, qualified for uniformity of content and the penetration profile of the active substance was 38.87%. The results of the morphological evaluation obtained a pore size of 5,88 μ m, while the observation of the IR spectrum showed the interaction of cross-linked chitosan, sodium alginate, and CaCl₂ to form a new functional group N-C=O at a wavenumber of 1622,23 cm⁻¹.

Keywords: **Mangosteen peel extract (*Garcinia mangostana* L.), transdermal patch, and calcium chloride.**

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN SEMINAR HASIL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I Pendahuluan.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Manggis (<i>Garcinia mangostana L.</i>)	7
2.1.1 Morfologi Manggis	7
2.1.2 Kandungan Kimia Manggis	8
2.1.3 Efek Farmakologi.....	9
2.2 Ekstraksi.....	10
2.3 Kulit	11
2.3.1 Rute Penetrasi obat melalui Kulit	11
2.4 Luka	12
2.5 Transdermal Drug Delivery System	13
2.5.1 Keuntungan TDDS.....	13
2.5.2 Kerugian TDDS	14
2.6 Patch Transdermal.....	15
2.6.1 Komponen Patch Transdermal	15
2.7 Monografi Bahan	17

2.7.1	Natrium Alginat.....	17
2.7.2	Kitosan	18
2.7.3	Kalsium Klorida.....	19
2.7.4	Propilen Glikol.....	20
2.7.5	Asam Oleat.....	20
2.8	Karakterisasi sediaan patch transdermal.....	22
2.8.1	Analisis Morfologi menggunakan <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM)	22
2.8.1.1	Komponen <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM)	22
2.8.1.2	Prinsip kerja <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM)	23
2.8.2	Pengujian <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)	24
2.8.3	Studi permeasi In Vitro dengan FDC (<i>Franz Diffusion Cell</i>).....	25
BAB III	Metode penelitian.....	26
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	26
3.2	Alat dan Bahan.....	26
3.2.1	Alat yang digunakan	26
3.2.2	Bahan yang digunakan	26
3.3	Metode Penelitian	27
3.3.1	Determinasi Tumbuhan	27
3.3.2	Preparasi Sampel.....	27
3.3.3	Ekstraksi.....	27
3.4	Karakteristik Ekstrak	28
3.4.1	Organoleptis	28
3.4.2	Uji Kadar Air.....	28
3.4.3	Susut pengeringan	28
3.4.4	Uji Xanthone Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana L.</i>) dengan Metode KLT (Kromatografi Lapis Tipis)	29
3.4.5	Penentuan Kadar Xanthone Total dalam Ekstrak Etanol Kulit Manggis (<i>Garcinia Mangostana L.</i>)	29
3.4.5.1	Pembuatan Larutan Standar α -mangostin	29
3.4.5.2	Pembuatan Kurva Standar α -mangostin.....	29
3.4.5.3	Pengukuran Xanthone Total dalam Ekstrak Etanol Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana L.</i>).....	30

3.5	Formula	30
3.6	Preparasi Bahan Pembentukan Patch.....	31
3.6.1	Preparasi Larutan Asam Sitrat 5%	31
3.6.2	Preparasi Larutan Kitosan	31
3.6.3	Preparasi Larutan Natrium Alginat	31
3.6.4	Preparasi Larutan CaCl ₂	32
3.7	Preparasi Patch Kitosan-Natrium Alginat ekstrak Etanol Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana L.</i>)	32
3.8	Karakteristik Sediaan Patch	32
3.8.1	Pengamatan Organoleptis (Karakteristik Visual).....	32
3.8.2	Uji Keseragaman Bobot	33
3.8.3	Uji Keseragaman Ketebalan.....	33
3.8.4	Uji Ketahanan Lipat (Folding Endurance).....	33
3.8.5	Pengukuran pH Permukaan.....	33
3.8.6	Pengukuran kandungan lembab (Moisture content)	34
3.8.7	Uji Keseragaman Kadar (Drug Content)	34
3.8.8	Uji Swelling (Pengembangan)	34
3.8.9	SEM (Scann Electrrone Microscopy)	35
3.8.10	FTIR (Fourier Transform Infrared)	35
3.8.10.1	Preparasi Kitosan	35
3.8.10.2	Preparasi <i>Patch</i> Natrium Alginat	35
3.8.10.3	Pengamatan Gugus Fungsi.....	35
3.8.11	Studi Permeasi in Vitro dengan FDC (<i>Franz Diffusion Cell</i>).....	36
3.8.11.1	Preparasi Larutan Phosphate Buffered Saline (PBS) pH 7,4	36
3.8.11.2	Preparasi Membran Selofan.....	36
3.8.11.3	Pembuatan Kurva Kalibrasi α-mangostin	36
3.8.11.4	Uji Permeasi.....	37
3.9	Analisis Data.....	37
BAB IV	Hasil dan pembahasan.....	39
4.1	Ekstraksi.....	39
4.1.1	Hasil Determinasi Tanaman	39
4.1.2	Hasil Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (<i>Garcinia</i>	

mangostana L.).....	39
4.1.3 Hasil Karakteristik Ekstrak	41
4.1.3.1 Hasil Kadar Air Ekstrak Kulit Manggis	41
4.1.3.2 Hasil Susut Pengeringan Ekstrak Kulit Manggis ...	42
4.1.3.3 Hasil Uji Xanthone Ekstrak Kulit Manggis dengan Metode KLT (Kromatografi Lapis Tipis)	43
4.2 Patch Transdermal.....	46
4.2.1 Pembuatan Sediaan	46
4.2.2 Hasil Karakterisasi Sediaan	47
4.2.2.1 Hasil Pengamatan Organoleptis	48
4.2.2.2 Hasil Uji Keseragaman Bobot.....	49
4.2.2.3 Hasil Uji Keseragaman Ketebalan	51
4.2.2.4 Hasil Uji Ketahanan Lipat (Folding Endurance)....	53
4.2.2.5 Hasil Pengukuran pH Permukaan	54
4.2.2.6 Hasil Pengukuran kandungan lembab	55
4.2.2.7 Hasil Uji Keseragaman Kadar (Drug Content)	57
4.2.2.8 Hasil Uji Swelling (Pengembangan).....	58
4.2.2.9 Hasil Studi Permeasi in Vitro	60
4.2.2.10 Hasil FTIR (Fourier Transform Infrared)	66
4.2.2.11 Hasil SEM (Scanning Electron Microscopy). .	69
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	71
5.1 Kesimpulan	71
5.2 Saran	71
DAFTAR PUSTAKA.....	73
LAMPIRAN.....	80

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Buah Manggis (<i>Garcinia mangostana L.</i>)	7
Gambar 2	Struktur Xanthone [R1=H, R2=CH ₃], γ -mangostin [R1=H, R2=H] β -mangostin [R1=H, R2=H]	9
Gambar 3	Struktur Kulit (Alkilani et al., 2015).....	11
Gambar 4	Jalur Penetrasi Obat Melalui Kulit (Alkilani et al.,2015)	12
Gambar 5	Struktur Natrium Alginat	18
Gambar 6	Struktur Kitosan	18
Gambar 7	Struktur Propilen Glikol.....	20
Gambar 8	Struktur Asam Oleat.....	21
Gambar 9	Komponen Scanning Electron Microscopy (SEM)	23
Gambar 10	Skema dasar Scanning Electron Microscopy (SEM)	24
Gambar 11	Plat KLT (Kromatografi Lapis Tipis).....	43
Gambar 12	Grafik persamaan absorbansi.....	45
Gambar 13	Interaksi Kitosan Alginat dan CaCl ₂	47
Gambar 14	Organoleptis sediaan patch transdermal kulit manggis	49
Gambar 15	Grafik persen penetrasi zat aktif pada masing-masing formula patch transdermal.....	63
Gambar 16	Spektrum gabungan FTIR.....	66
Gambar 17	SEM patch Transdermal Ekstrak Kulit manggis.....	69

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Monografi Natrium alginat.....	17
Tabel 2	Monografi Kitosan.....	19
Tabel 3	Monografi Kalsium Klorida	20
Tabel 4	Monografi Asam Oleat	21
Tabel 5	Formula Patch transdermal.....	31
Tabel 6	Karakteristik Ekstrak	41
Tabel 7	Hasil Karakterisasi Patch Transdermal.....	48
Tabel 8	Keseragaman bobot patch transdermal.....	50
Tabel 9	Keseragaman ketebalan	52
Tabel 10	Kandungan Lembab.....	56
Tabel 11	Rata-Rata Nilai Fluks	64
Tabel 12	Bilangan Gelombang FTIR	68

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Skema kerja Umum	80
Lampiran 2	Preparasi Ekstrak Etanol Kulit manggis	81
Lampiran 3	Preparasi Bahan Pembuatan Patch Transdermal	82
Lampiran 4	Skema pembuatan Sediaan Patch	84
Lampiran 5	Determinasi Tanaman Manggis (<i>Garcinia mangostana L.</i>)	85
Lampiran 6	CoA alfa- Mangostin	86
Lampiran 7	Perhitungan Persen Rendemen Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana L.</i>)	87
Lampiran 8	Perhitungan Kadar Air Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana L.</i>)	88
Lampiran 9	Perhitungan Susut Pengeringan Ekstrak Kulit Manggis (<i>Garcinia Mangostana L.</i>).....	88
Lampiran 10	Perhitungan Nilai Rf Hasil Uji Xanthon dengan Metode KLT (Kromatografi Lapis Tipis)	88
Lampiran 11	Penentuan kadar Xanthon Total dalam ekstrak Etanol Kulit Manggis (<i>Garcinia mangostana L.</i>)	89
Lampiran 12	Dokumentasi Evaluasi Sediaan Patch Transdermal ekstrak Kulit manggis (<i>Garcinia mangostana L.</i>)	93
Lampiran 13	Hasil Pengukuran Evaluasi Sediaan Patch Transdermal Ekstrak kulit manggis (<i>Garcinia mangostana L.</i>)	95
Lampiran 14	Analisis Data Statistika menggunakan SPSS®25	103

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Transdermal merupakan sistem penghantaran obat yang termodisikasi yang mana obat di letakkan ke permukaan kulit dan menghasilkan efek sistemik dengan cara obat menembus kedalam kulit dan masuk kedalam peredaran darah. Sistem penghantaran transdermal memiliki keuntungan yaitu menghindari *first pass effect* di saluran pencernaan, menjadikan salah satu obat pilihan untuk obat-obat yang tidak dapat diberikan secara oral, mengontrol pelepasan obat, dan meningkatkan kepatuhan pasien (Malji, *et al.*, 2013). Transdermal dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan krim, *patch*, gel, emulsi, dan salep (Saroha, *et al.*, 2011). *Patch* transdermal merupakan sediaan *patch* perekat yang berisikan obat yang dirancang mampu mengantarkan obat langsung ke pembuluh darah secara terkontrol (Raza, *et al.*, 2015).

Komponen dasar sistem matrik terdiri dari polimer, *enhancer*, zat aktif, dan eksipien lainnya. Salah satu jenis *patch* transdermal adalah sistem matrik. Komponen penting dalam sistem matriks yaitu polimer, yang mana akan mengendalikan pelepasan obat dari matriks *patch* (Alexander, *et al.*, 2012). Penelitian ini membuat *patch* transdermal menggunakan polimer Kitosan-Alginat dengan pengikat silang CaCl₂. Kitosan dapat menghasilkan *patch* dengan komposisi penyusun matriks yang kuat karena adanya ikatan ionik, hidroksil sebagai anion dan amina sebagai kation. Namun penggunaan kitosan saja masih memiliki kekurangan yaitu *patch* yang dihasilkan lebih rapuh dan kurang elastis. Alginat dapat menghasilkan *patch* yang fleksibel, namun kurang rapat sehingga terdapat

banyak ruang untuk ditempati cairan sehingga daya serap *patch* yang dihasilkan lebih besar. Kombinasi Natrium alginat dan Kitosan dapat menurunkan derajat swelling, penambahan kitosan juga dapat menutupi sifat hidrofobik dari alginat.

Kalsium klorida memiliki struktur CaCl_2 yang mudah larut didalam air sehingga memiliki fungsi sebagai sumber ion kalsium dalam larutan aqua. CaCl_2 sebagai agen *crosslinking* dapat memperkuat ikatan intermolekul *patch* dengan Na alginat karena adanya kompleks khelat antara ion Ca^{2+} dengan anion karboksilat. Proses ini memperbaiki sifat *patch*, sifat barrier, kekuatan dan mencegah *patch* larut dalam air. Sehingga penambahan CaCl_2 dalam formula akan membuat *patch* lebih kuat dan mempengaruhi karakteristik *patch* berupa daya tahan lipatan yang mengidentifikasi elastisitas dan kerapuhan dari *patch* transdermal, dan menurunkan derajat swelling (Ibrahim dkk, 2019).

Hasil penelitian dari V. Pasclau (2012) menjelaskan bahwa *patch* dengan CaCl_2 sebagai *crosslinker* menghasilkan karakteristik yang lebih baik dibandingkan yang tidak menggunakan CaCl_2 , dilihat dari segi kekuatan tarikan, lebih fleksibel, memiliki derajat swelling yang sesuai dan memiliki retensi air yang direkomendasikan. Pengaruh konsentrasi dan lama perendaman *patch* kedalam cairan CaCl_2 juga telah di buktikan Ibrahim (2019) dalam penelitiannya menjelaskan bahwa peningkatan konsentrasi kalsium klorida menyebabkan penurunan nilai derajat swelling, dan peningkatan daya tarik, namun pada konsentrasi tertinggi 0,8 terdapat penurunan daya Tarik dan peningkatan derajat swelling yang kurang disukai. Sehingga sifat fisik dan mekanik dapat dimodifikasi dari konsentrasi *crosslinker* yang digunakan. Mengacu pada penelitian diatas, maka

penulis memilih memvariasikan konsentrasi kalsium klorida dengan hipotesis bahwa setiap variasi dari kalsium klorida akan mempengaruhi karakteristik dari sediaan patch transdermal, sehingga dapat dipilih formula terbaik yang akan menghasilkan profil pelepasan yang terbaik.

Pengaplikasian pengembangan sediaan *patch* transdermal ini salah satunya adalah untuk menyembuhkan luka. Prevalensi kejadian luka sangat banyak terjadi di dunia maupun di Indonesia sendiri, per tahunnya dapat mencapai jutaan kasus. Penyembuhan luka dapat dipercepat dalam keadaan lembab (Laut, *et al.*, 2019). Kondisi lembab bisa membantu sel fibroblast membentuk jaringan baru yang menutup luka. Kelembaban juga mengurangi eksudat atau cairan yang keluar dari luka. Hal inilah yang mencetuskan perkembangan penyembuhan luka dengan cara balutan luka modern. Penggunaan *patch* transdermal sebagai penyembuh luka dapat mempercepat penyembuhan karena mengkondisikan suasana lembab dan tidak perlunya pemakaian berulang atau pada saat pengaplikasianya tidak menimbulkan trauma dan sakit karena tidak adanya pergantian selama 3-7 hari. Suasana lembab yang diciptakan dari sediaan *patch* transdermal dapat bertahan lama yang akan mempercepat proses fibrinolisis, menurunkan resiko infeksi, mempercepat pembentukan *growth factor*, dan mempercepat pembentukan sel aktif.

Bahan kimia yang digunakan untuk obat luka umumnya seperti obat merah, boorwater dan bubuk sulfa. Namun, obat-obat tersebut mempunyai berbagai efek samping pada saat proses penyembuhan luka berlangsung (Rahmawati, 2014). Sedangkan obat dengan dosis ringan yang biasa digunakan adalah povidon iodine, bahan ini agak iritan dan alergen serta meninggalkan residu serta sifat toksik

terhadap fibroblas pada povidone iodine akan mempengaruhi proses pembentukan kolagen yang akan bertanggung jawab terhadap pembentukan jaringan baru pada luka, sehingga akan menghambat proses penutupan luka (Amaliya, 2013). Penggunaan bahan alami dapat mengurangi efek negatif dari bahan-bahan tersebut, dan lebih aman di tubuh. Salah satu tanaman yang mempunyai efek menyembuhkan luka adalah kulit buah manggis.

Limbah kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhitung sebanyak 59-67 ton terbuang pada tahun 2010 padahal kulit manggis sendiri memiliki banyak khasiat (Maulina, 2015). Kandungan metabolit sekunder yang ada di dalam kulit manggis seperti xanthon, mangostin, garsion, flavonoid, dan tanin merupakan senyawa yang menyumbang banyak khasiat pada kulit manggis. Hasil penelitian mengenai aktivitas antioksidan kulit manggis menunjukkan bahwa kulit manggis dapat mempercepat pemulihan sel dengan mempercepat proses proliferasi fibroblas. Selain itu, xanthon dapat memicu pembentukan kolagen yang berperan penting dalam pemeliharaan struktur dan penyembuhan luka (Maulina, 2015). Hasil penelitian yang dilakukan khairani (2020) menyatakan bahwa ekstrak manggis dengan konsentrasi 15% optimum dapat mempercepat penyembuhan luka dengan persentase penyembuhan luka sebesar 88%. Hasil penelitian dira (2018) juga menjelaskan ekstrak kulit manggis yang mengandung senyawa alfa-mangostin derivat dari xanthon dapat menyembuhkan luka dengan persentase penyembuhan 52,57% pada hari ke- 15.

Uraian diatas menjadi rujukan untuk perlunya perancangan preparasi dan menentukan karakteristik sediaan *patch* kombinasi kitosan dan natrium alginate

pembawa ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan variasi konsentrasi kalsium klorida sebesar 0,2, 0,4, dan 0,6.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan di atas, dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi kalsium klorida terhadap karakteristik dari sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L)?
2. Bagaimana profil pelepasan sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L)?
3. Bagaimana hasil morfologi dan spektrum FTIR dari sediaan formula terbaik *patch* transdermal ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L)?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi kalsium klorida terhadap karakteristik dari sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L).
2. Mengetahui profil pelepasan sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L).
3. Mengetahui hasil morfologi dan spektrum FTIR dari sediaan formula terbaik *patch* transdermal ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* L).

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memiliki manfaat sebagai rujukan dalam pembuatan sediaan transdermal untuk terapi luka terbuka dengan menggunakan bahan alam, menjadi acuan dalam pemanfaatan ekstrak etanol kulit manggis sebagai tanaman yang berkhasiat untuk luka, menambahkan informasi tentang penggunaan kombinasi Natrium alginat dan Kitosan sebagai polimer dan kalsium klorida sebagai *crosslinker* pada *patch* transdermal.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, I., Owais, M., Shahid, M., Aqil, F. 2010, *Combating Fungal Infections*, New York, USA.
- Alam, Md. I, et al. (2013). Type, Preparation And Evaluation Of Transdermal Patch: A Review, *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 1(2), 2199-2233.
- Alexander, A., Dwivedi, S., Giri, T. K., Saraf, S., Saraf, S., dan Tripathi, D. K., 2012, Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery, *Journal of Controlled Release*, 164 (1), 26-40.
- Alkilani A.Z., McCrudden M.T.C., and Donnelly R.F. 2015. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based On Disruption of the Barrier Properties Of The Stratum Corneum. *J.Pharmaceutics*, 7, 438-470.
- Amaliya S, Soemantri B dan Utami Y.W. (2013). Efek Ekstrak Daun Pegagan (Centelaasiatica) Dalam Mempercepat Penyembuhan Luka Terkontaminasi Pada Tikus Putih (Rattus novergicus) Galur Wistar, *Jurnal Ilmu Keperawatan*, 1(1) : 19-25.
- Arifianti, L., Oktarina, R.D., dan Kusumawati, I. 2012. Pengaruh Jenis Pelarut Pengekstraksi Terhadap Kadar Sinensetin dalam Ekstrak Daun Orthosiphon stamineus Benth. *E-Journal Planta Husada*, 2(1) : 1-4.
- Arifin, Arfiani., Sartini., Marianti. 2019, Evaluasi Karakteristik Fisik dan Uji Permeasi pada Formula Patch Aspirin Menggunakan Kombinasi Etilselulosa dengan Polivinilpirolidon, *J. Sains. Kes.*, 2(1) : 40-49
- Bartosova, L., dan Bajgar, J. (2012). Transdermal Drug Delivery In Vitro Using Diffusion Cells. *Current Medicinal Chemistry*. 19, 4671- 4677.
- Berger, J., Reist, M., Mayer, J. M., Felt, O., Peppas, N. A., & Gurny, R. (2004). Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57(1), 19–34.
- Cowan, M.M. 1999, *Plant product as antimicrobial agents*, Clin Microbiol Rev, 12(4): 564.
- Depkes RI. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan Direktorat Pengawasan Obat Tradisional , Jakarta, Indonesia.

- Dhiman, S., Singh, T.G., and Rehni, A.K., 2011 Transdermal Patches: A Recent Approach to New Drug Delivery System, *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 5 (3), 26-34.
- Dira, *et al.*, 2018, Uji Aktivitas Ekstrak Pericarp Kulit Buah Manggis Terpurifikasi dalam penyembuhan luka eksisi, *TM Conference Series*, 01, 134-138.
- Ditjen POM. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Dorland, W., 2006. *Kamus Kedokteran Dorland*. EGC. Jakarta, Indonesia.
- Ermawati 2019, Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmelcelulosa dan Natrium Karboksimecelulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan Matrix-based Patch Ibuprofen, *Prilantari J Pharm Sci Clin Res*, 02 :109-119.
- Farikhin, F., (2016), *Analisa Scanning Electron Microscope Komposit Polyester Filler Karbon Aktif Dan Karbon Non Aktif*, Publikasi Ilmiah, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Forestryana, Dyera., Arnida. 2020. Phytochemical Screenings and Thin Layer Chromatography Analysis of Ethanol Extract Jeruju Leaf (*Hydrolea spinosa L.*), *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 11(2) 113-124.
- Gaikwad, A.K., 2013 transdermal drug delivery system: formulation aspect and evaluation. *Compr.J. Pharm. Sci.* 1 (1), 1-10
- Gurtner, G.C., 2007, *Would healing normal and abnormal. Grabb and smith's plastic surgery 6th edition*, Lippincott Williams and wilWilkinshiladelphia, US.
- Hanumanaik, M., Et al. (2012). Design, Evaluation And Recent Trends In Transdermal Drug Delivery System: A Review, *intInternational journal of pharmaceutical sciences and research*, 3(8): 2393-2406
- Harborne, J.B. 1984, *Phytochemical Methods: Guide Modern Techniques of Plant Analysis*, 2 nd edition, Chapman and Hall, New York, USA.
- Harianingsih. (2010). *Pemanfaatan Limbah Cangkang Kepiting Menjadi Kitosan Sebagai Bahan Pelapis (Coater) Pada Buah Stroberi*. Tesis Program Magister Teknik Kimia Universitas Diponegoro Semarang.
- Hermanto, D., et al (2019). Synthesis of Alginat-Chitosan Polyelectrolyte Complex (PEC) Membrane And Its Physical-Mechanical Properties, *Journal Of Scientific And Applied Chemistry*, 22(1) 11-16.

- I.D.A.D.Y. Dewi., K.W. Astuti., N.K. Warditiani. 2013, Identifikasi Kandungan Kimia Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*), *Jurnal Farmasi Udayana*, 2(4) : 13 – 18.
- Ibrahim, et al, 2019, Film natrium alginat: efek pengikat silang pada sifat fisik dan mekanik, konferensi IOP.
- Kaban, J., dkk, Pembuatan Membran Kompleks Polielektrolit Alginat Kitosan, *Jurnal Sains Kimis*, 10 (1): 10-16.
- Kemala, N.I.W. (2016). *Formulasi Dan Evaluasi Matriks Patch Transdermal Glibenklamid Menggunakan Hydroxyl Propyl Methyl Celullosa (HPMC) K15M Sebagai Polimer*. Skripsi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, yogyakarta.
- Kemala, N.I.W., 2016 , Formulasi Dan Evaluasi Matriks Patch Transdermal Glibenklamid Menggunakan Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (Hpmc) K15m Sebagai Polimer, *Skripsi*, Program Studi Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.
- Kemenkes RI, 2011, *Suplemen II Farmakope Herbal Indonesia, Edisi I*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Khairani, T. N., Rumanti, R. M., Manao, A. 2020, Formulasi Sediaan Krim Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana L.*) Sebagai Obat Luka Bakar pada Tikus Putih Jantan, *Jurnal Dunia Farmasi*, 4(2) : 53-58.
- Koyi, P., and Arshad B.K., 2013. Buccal Patches: A Review, *International Journal of Pharmaceutical Science Research*, 4 : 8389.
- Kuma, S. D., Sairam, R., Anandabu, S., Karpagavalli, L., Maheswara, A., dan Narayanan, N. 2012, Formulation and Evaluation Of Transdermal Patches Of Salbutamol, *Res. Jour. Phar. Pharm Chem. Sci.*, 3(3) : 1132-11.
- Latheeshjjal. L, et al, 2011, Transdermal Drug Delivery System : An Overview *an overviewal Journal of PharmTech Research*, 4 (4) : 140 – 2148
- Laut. M., Ndoang. N., Utami. T., Junersi. M., Seran. Y.B. (2019). Efektivitas Pemberian Salep Ekstrak Etanol Daun Anting – Anting (*Acalypha indica Linn.*) Terhadap Kesembuhan Luka Insisi Pada Mencit (*Mus musculus*), *Jurnal Kajian Veteriner*, 7(1) :1-11.
- Lefnaoui, S., Moulai-Mostefa, N., Yahoum, M.M., Gasmi, S.N. 2018, Design of Antihistamine Transdermal Films Based On Alginate – Chitosan

Polyelectrol Complexes : Characterization Studies, Drug Development and, Industrial Pharmacy, 44(3) : 43–443

Leny, S. (2006). *Isolasi dan Uji Bioaktifitas Kandungan Kimia Utama Puding Merah dengan Metoda Uji Brine Shrimp*. FMIPA Universitas Sumatera Utara, Medan.

Malji, P., Gandhi, A., Jena, S., dan Malji, N., (2013), Preparation and Characterization of Maleic Anhydride Cross-Cross-Linked San Polyvinylol Hydrogel Matrix Transdermal Patch, *Journal of Pharma Sci TeSci-Tech*, 62-67.

Mardiana, lina, 2011, Ramuan & khasiat kulit manggis, penerbit swadaya, Jakarta, Indonesia.

Masir, O., Menkher, M., Putra, A.E., Agus, S., 2012, Pengaruh Cairan Cultur Filtrate Fibroblast (CFF) Terhadap Penyembuhan Luka; Penelitian eksperimental pada Rattus Norvegicus Galur Wistar, *Jurnal Kesehatan Andalas*, 1(3) 112-117.

Maulina L, Sugihartini N., (2015), Formulasi Gel Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan Variasi Gelling Agent sebagai Sediaan Luka Bakar, *Pharmaciana*, 5(1), 43–52.

Mohammed, A, & Abdullah A, (2019), scanning electron microscopy (SEM): A review, *International Conference on Hydraulics and Pneumatics*.

Mora, E., Emrizal, dan Selpas, N, (2013), Isolasi dan Karakterisasi Asam Oleat dari Kulit Buah Kelapa Sawit (*Elaeis guinensis* Jacq.), *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 1(2) : 47-51.

Mutmainah, Lia, K., Puspitaningrum, I., 2013, Uji aktivitas gel ekstrak etanol kulit buah manggis sebagai penyembuhan luka bakar pada kulit punggung kelinci, *media farmasi Indonesia*, 1(9), 606-615.

Nakatani et al. 2004, γ -Mangostin Inhibits Inhibitor- κ B Kinase Activity and Decreases Lipopolysaccharide-Induced Oxygenase-2 Gene Expression in C6 Rat Glioma Cells, *Molecular Pharmacology*, 66(3) : 667-674

Neulescu, I, 2004. *Maleated Wood-Fiber/High-Density Polyethylene Composites: Coupling Mechanisms and Interfacial Characterization*. US : department f Department, Louisiana State University.

Nugroho, A., 2007, Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.): From Discarded-Fruit Hull to be A Candidate for A Drug, *Gadjah Mada University Pharmacology Lab.*

- Nuryanti, Nugroho, A.K., Martien, R. 2016, Pengaruh Propilen Glikol, Asam Oleat, dan Isopropil alkohol pada Formula Patch Transdermal Kalium Losartan, *Acta. Pharm. Indo.*, 4(1) : 7-14.
- Pambudi, A., Farid, M., Nurdiansah, H., 2017, Analisis Morfologi Dan Spektroskopi Infra Merah Serat Bamboo Betung (*Dendrocalamus Asper*) Hasil Proses Alkalisasi Sebagai Penguat Komposisi Absorbs Suara, *Jurnal Teknik ITS*, 2 (6), 441-444.
- Pascalau, V., et al, 2012, The alginic/k-carrageenan ratio's influence on the properties of the cross-linked composite films, *Journal of Alloys and Compounds*, 5418-5423.
- Patel, D., Chaudhary, S.A., Parmar, B., Bhura, N., 2012, Transdermal Drug Delivery System: A Review, *The Pharma Innovation*, 4 (1), 66-75.
- Pathan, Inayat Bashir C and Mallikarjuna, Setty. (2009). Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems.Tropical. *Journal of Pharmaceutical Research*.8(2):173-179.
- Purwanti. T., Puspita. R., Erawati. T., (2019). Pengaruh Matriks Kombinasi Alginat:Gelatin (2%:1%) terhadap Karakteristik dan Aktivitas Antibakteri Mikrosfer Probiotik Lactobacillus acidophilus. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 6(1).
- Rahmawati I. (2014). Perbedaan Efek Perawatan Luka Menggunakan Gerusan daun Petai Cina (*Leucaena glauca*, Benth) Dan Povidone Iodine 10% Dalam Mempercepat Penyembuhan Luka Bersih Pada Marmut (*Cavia porcellus*). *Jurnal Wiyata*. 1(2) :227-234.
- Ramadhani, et al., 2017, Pengaruh Polimer dan Peningkat Penetrasi Terhadap Karakter Penetrasi Matriks Sediaan Patch Transdermal Karvedilol (Effect of Polymer and Penetration Enhancer in Matrix Penetration Character of Transdermal Patch Karvedilol), *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 2(15) : 120-127.
- Rao, V., Raj, M. K., Ravinder, S., Sowmya, K., Kumar, K. P., and Sudhakar, M. 2013. Effect of Permeation Enhancers on Diffusion of Lamotrigine Drug through Cellophane Membrane. *Am. J. Adv. Drug Deliv.*, 1(4) : 66 – 610.
- Raza, R., Mittal, A., Kumar, P., Alam, S., Prakash, S., dan Chauhan, N., 2015, Approach and Evaluation of Transdermal Drug Delivery SysteSyste, *J. Dev. and Res*, 7 (1), 222-233.
- Robinson, T. 1995, *Kandungan organik tumbuhan tinggi, diterjemahkan oleh Kosasih*, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.

- Rokhati, N., Pramudono, B., Widiasa, I.N., Susanto, H. 2012, *Karakterisasi Film Komposit Alginat dan Kitosan*, Reaktor, 14(2) : 158.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E. 2009, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, Pharmaceutical Press.
- Sablinskas, V., Steiner, G., & Hof, M. (2003). *Applications. In G. Gauglitz & T. Vo-Dinh (Eds.), Handbook of spectroscopy* Weinheim, Germany: Wiley-VCH.
- Sachan R., and Bajpai M., 2013, Transdermal Drug Delivery System: A Review, *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*. 3 (1): 748 – 765.
- Saroha, K., Yadav, B., dan Sharma, B., 2011, Transdermal Patch, Patchscrete Dosage Form, *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 3(3), 98-108.
- Savitri E, Soeseno N dan Adiarto T. (2010) Sintesis Kitosan, Poli(2-amino-2-deoksi-D-Glukosa), Skala Pilot Project dari Limbah Kulit Udang sebagai bahan baku Alternatif Pembuatan Biopolimer. *Prosiding Seminar Nasional Teknik Kimia*. Yogyakarta.
- Sebayang, A.S. (2009). *Karakterisasi Film Pelapis Khelat Kalsium Alginat-Kitosan Dengan Bahan Pemlastis Gliserol*. Tesis Program Magister Ilmu Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Sembiring, B. B., Ma'mun, M. M., dan Ginting, E. I. 2006, Pengaruh Kehalusan Bahan dan Lama Ekstraksi Terhadap Mutu Ekstrak Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb). *Bul. Littro*, 17 : 53-58.
- Sharma, K., Ashul, M., and Nitesh, C. 2015, Aloe vera as Penetration Enhancer, *International Journal Drug Delivery and Research*. 7(1): 31-34.
- Shiow, F.N., Jennifer, J., Rouse, F.D., Sanderson, Victor, M., Gillian, M., dan Ecileston. (2010). Validation of Static Franz Diffusion Cell System for In Vitro Permeation Studies. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2(3), 1432-1441.
- Shirsand, S.B., Ladhan, G.M., Prathap, S., Prakash, P. 2012, Design and Evaluation of Matrix Type of Transdermal Patches of Methotrexate, *RGUHS J. Pharm. Sci.*, 2(4) : 58-65.
- Silverstein, RM., Francis, XW., David, JK. 1989. Spectrometric identification of organic compounds. John Wiley & Sons, Inc. US.

- Siswanto, R., Jan, A., Djoni, I.R. 2016, Sintesis dan Karakterisasi Biokomposit Kitosan-Alginat Sebagai Kandidat Membran Pada Aplikasi Hemodialisa, *Journal Unair*, 4(1) : 16-2.
- Srihari, E., dan Farid, S.L., 2015, Ekstrak Kulit manggis bubuk, *Jurnal teknik Kimia*, 1(10),1-7.
- Sudam, K. R., & Suresh, B. (2016). A comprehensive review on transdermal drug delivery systems. *International Journal of Biomedical and Advance Research*, 7(4), 147–159.
- Syakri,S., 2019, Uji farmakologi sediaan plester *patch* dari limbah kulit pisang kepok (*Musa acuminate*) untuk penyembuhan luka bakar, *Jurnal Kesehatan*, 1(12), 58-62.
- Tomahayu, R. 2014, *Identifikasi Senyawa Aktif dan Uji Toksisitas Ekstrak daun Binahong (Anredera cordifolia Ten. Steenis) dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT)*, Skripsi, S. Farm, Farmasi, Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Gorontalo, Gorontalo, Indonesia.
- Utami, U.A. 2012, *Preparasi dan karakterisasi beads kalsium alginat pentoksifillin dengan metode gelasi ionik*, Skripsi, Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
- Vikas, Seema, Gurpreet, Rana dan Baibhav. (2011). Penetration Enhancers: A NovStrategygy For Enhancing Transdermal Drug Delivery, *Int. Res. J. Pharm.* 2 (12) 32-36.
- Wardani, V.K., Saryanti, D. 2021, Formulasi Transdermal Patch Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica Papaya L.*) dengan Basis Hydroxyl propil Metilcellulose (HPMC), *Smed. Jour.*, 4(1) : 38-44.
- Yanlinastuti dan Fatimah, S. 2016, *Pengaruh Konsentrasi Pelarut untuk Menentukan Kadar Zirkonium dalam Paduan U-Zr dengan Menggunakan Metode Spektrofotometri UV-VIS*, PIN Pengelolaan Instalasi Nuklir, 1(17), 22–33.
- Zakaria, N. (2020). *Formulasi Transdermal Patch Natrium Diklofenak Sebagai Analgesic Dan Antiinflamasi*. Thesis. Universitas Sumatera Utara.