

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI TRANSFERSOM
EKSTRAK ETANOL DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis*
(Parkinson) Fosberg) DENGAN VARIASI KONSENTRASI
PHOSPHOLIPON 90G DAN *TWEEN 80***

SKRIPSI

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

Oleh:

HANNAN HANIFAH

08061381722098



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : FORMULASI DAN KARAKTERISASI
TRANSFERSOM EKSTRAK ETANOL DAUN
SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park.) Fsb.)
DENGAN VARIASI KONSENTRASI
PHOSPHOLIPON 90G DAN *TWEEN 80*

Nama Mahasiswa : HANNAN HANIFAH

NIM : 08061381722098

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan pembimbing dan pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 3 September 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Indralaya, 10 September 2021

Pembimbing:

1. apt. Fitrya, M. Si. (.....)
NIP. 197212101999032001
2. apt. Elsa Fitria Apriani, M. Farm. (.....)
NIP. 199204142019032031

Pernbahas:

1. Prof. Dr. Elfita, M. Si. (.....)
NIP. 196903261994122001
2. Dr. apt. Budi Untari, M. Si. (.....)
NIP. 195810261987032002

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, Unsri



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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : FORMULASI DAN KARAKTERISASI
TRANSFERSOM EKSTRAK ETANOL DAUN
SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park.) Fsb.)
DENGAN VARIASI KONSENTRASI
PHOSPHOLIPON 90G DAN *TWEEN 80*

Nama Mahasiswa : HANNAN HANIFAH

NIM : 08061381722098

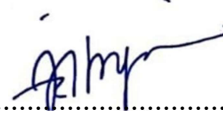
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan panitia sidang ujian skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 23 September 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Indralaya, 24 September 2021

Ketua:

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

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

Anggota:

1. apt. Elsa Fitria Apriani, M. Farm.
NIP. 199204142019032031

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

2. Prof. Dr. Elfita, M. Si.
NIP. 196903261994122001


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

3. Dr. apt. Budi Untari, M. Si.
NIP. 195810261987032002

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

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, Unsri




Dr. per. nat. apt. Mardiyanto, M. Si.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Hannan Hanifah

NIM : 08061381722098

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.

Indralaya, 29 September 2021

Penulis,



Hannan Hanifah
NIM. 08061381722098

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertandatangan di
bawah ini:

Nama : Hannan Hanifah

NIM : 08061381722098

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

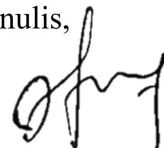
Jenis Karya : Skripsi

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 Transfersom Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fsb.) dengan Variasi Konsentrasi *Phospholipon 90G* dan *Tween 80*” 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.

Indralaya, 29 September 2021

Penulis,



Hannan Hanifah

NIM. 08061381722098

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO



“Dengan nama Allah Yang Maha Pengasih, Maha Penyayang”

Skripsi ini dipersembahkan untuk Ummati Yurida dan Abati Sulaksono sebagai salah satu tanda bakti, hormat dan rasa terima kasih yang tiada terhingga dan tak lupa untuk Adikku Haidar Abdullah kupersembahkan karya kecil ini untuk kalian yang telah memberikan kasih sayang, segala dukungan dan cinta kasih yang tiada terhingga dan tiada mungkin dapat kubalas hanya dengan selebar kertas yang bertuliskan kata cinta dalam halaman persembahan ini.

“Barangsiapa menempuh jalan untuk mencari ilmu, maka Allah akan menuntunnya menuju surga. Dan para malaikat akan meletakkan 13 sayap-sayapnya karena senang kepada penuntut ilmu. Sesungguhnya seorang berilmu itu akan dimintakan ampunan oleh makhluk penghuni langit dan bumi hingga ikan yang ada di air. Keutamaan seorang 'alim dibandingkan dengan seorang ahli ibadah adalah ibarat keutamaan rembulan atas seluruh bintang. Sesungguhnya para ulama adalah pewaris para Nabi, dan para Nabi tidak mewariskan dinar maupun dirham, akan tetapi mereka mewariskan ilmu. Barangsiapa mengambilnya, maka ia telah mengambil bagian yang sangat besar.” (HR. Tirmidzi 5/38 no. 2682)

“حَسْبُنَا اللَّهُ وَنِعْمَ الْوَكِيلُ”

“Hasbunallah wa ni'mal wakiil [cukuplah Allah menjadi Penolong kami dan Allah adalah sebaik-baik Pelindung]”

Ingatlah selalu pesan Nabi ﷺ

*“Bersabarlah kalian, sampai kalian menjumpaiku kelak di Telaga Al Kautsar”
-Hadits Riwayat Bukhari-Muslim*

Di antara tanda bahwasanya Allah mengabulkan doa kita adalah ketika diri kita tergerak untuk menempuh sebab terkabulkannya doa tersebut, sekecil apapun sebab itu. –Ustadz Boris Tanesia

Motto:
Fastabiqul khairat

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillahirabbil'alamin

Segala puji bagi Allah. Kita memuji, meminta pertolongan dan memohon ampunan kepada-Nya. Tiada ilah yang berhak diibadahi dengan benar kecuali Dia dan Muhammad Sholallahu'Alaihi Wasallam adalah hamba utusan-Nya. Penulis juga bersyukur berkat rahmat, karunia dan ridho Allah Subhanahu Wa Ta'ala, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul "Formulasi dan Karakterisasi Transfersom Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fsb.) dengan Variasi Konsentrasi *Phospholipon 90G* dan *Tween 80*" dipenuhi sebagai salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis sepenuhnya menyadari bahwa pelaksanaan penelitian tugas akhir dan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Ummati Yurida dan Abati Sulaksono yang selama ini telah mendidik, tiada henti berdoa, memberikan kebaikan-kebaikan dan dukungan penuh serta cinta kasih kepada penulis.
2. Adik Haidar Abdullah dan keluarga besar Ummati dan Abati yang selalu berdoa dengan tulus, memberikan semangat dan membantu tanpa pamrih untuk kesuksesan penulis.
3. Pemerintah Daerah Provinsi Kepulauan Bangka Belitung, Dinas Pendidikan Provinsi Kepulauan Bangka Belitung yang telah membantu

memfasilitasi penulis dalam menempuh pendidikan S1 Farmasi di Universitas Sriwijaya.

4. Ibu Apoteker Fitrya, M. Si. selaku dosen pembimbing akademik sekaligus dosen pembimbing utama tugas akhir yang telah membantu, membimbing dan memotivasi hingga penulis menyelesaikan skripsi ini dengan sebaik-baiknya serta mengajarkan banyak hal yang sangat berguna bagi penulis di masa depan.
5. Ibu Apoteker Elsa Fitria Apriani, M. Farm. selaku dosen pembimbing kedua tugas akhir yang telah membantu, membimbing dan mengajarkan banyak hal terutama di bidang teknologi farmasi yang sangat berkesan dan berguna untuk penulis di masa depan.
6. Ibu Profesor Dr. Elfita, M. Si., Ibu Dr. Budi Untari, M. Si. dan Ibu Apoteker Dina Permata Wijaya, M. Si. selaku penguji seminar proposal, seminar hasil dan sidang sarjana (ujian komprehensif) yang telah memberikan kritik dan saran-saran membangun untuk kebaikan penulis dan skripsi ini.
7. Seluruh dosen Farmasi FMIPA, Universitas Sriwijaya yang telah memberikan, mengajarkan ilmu-ilmu kefarmasian, penunjang kefarmasian dan mendidik penulis dengan sangat baik.
8. Seluruh staf, admin, analis (laboran) Farmasi FMIPA, Universitas Sriwijaya yang telah banyak membantu dalam perkuliahan.
9. Teman satu kamar Yunikhe Anafisyia yang telah kebersamai susah maupun senang sejak awal sebagai mahasiswa baru farmasi hingga menjadi seorang sarjana farmasi.

10. Teman satu tim penelitian Putri harum Skar Ayu yang selalu ada, banyak membantu, mengerti dan memahami satu sama lain.
 11. Teman sekaligus sahabat 1st di tanah rantau: Dwi Julyanti, Fadhila Fajrini Ardenis, Indah Dwi Putri, Gita Alviani, Marfina Yuniarti, Putri Harum Skar Ayu dan Tri Lestari yang selalu ada, memberikan semangat, motivasi, saling membantu dan menghibur dikala sedih.
 12. Teman sekaligus sahabat 2nd di tanah rantau: Ella May Honey, Fitriia Ramadhani, Nopita Eka rizna, Riska Hasanah dan Ubbadah Resmiyani.
 13. Teman sekaligus sahabat di Bangka: Aisyah Yuhenda Mairosa, Andika, Kharisma Putri, Niza Andreyani, Nur Hidayatiandri, Opelia Risa, Yustika Dianti yang selalu dengan tulus mendoakan dan mendukung penulis.
 14. Teman-teman farmasi B 2017, teman-teman seangkatan farmasi 2017 dan HKMF yang dengan baik saling membantu dan memberikan semangat.
- Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun dari semua pihak sangat diharapkan. Semoga skripsi ini bermanfaat untuk kita semua.

Indralaya, September 2021

Penulis

**Formulation and Characterization of Ethanolic Extract of Breadfruit Leaves
(*Artocarpus Altilis* (Parkinson) Fosberg) Transfersome with Variations of
Phospholipon 90G and Tween 80 Concentrations**

**Hannan Hanifah
08061381722098**

ABSTRACT

Breadfruit leaves (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg) are proven to contain flavonoid bioactive compounds and in vivo have antioxidant abilities. The ability of transfersomes to penetrate through the stratum corneum can increase the pharmacokinetic value and pharmacological effects of the extract. This study aims to determine the effect of variations in the concentration of Phospholipon 90G and Tween 80 on the formulation and characterization of transfersomes of ethanol extract of breadfruit leaves. The total flavonoid content of the ethanol extract of breadfruit leaves was 98,349 mg QE/g extract. Preparation of transfersome suspension using thin layer hydration method with a concentration ratio of Phospholipon 90G and Tween 80 of 75:25; 80:20; 85:15; 90:10 and 95:5. Transfersome formula 2 with a concentration ratio of 80:20 as the best formula has a potential zeta value of -36,9 mV, percentage of encapsulation efficiency 90,48%, particle size of 320,8 nm, polydispersity index 0,425 and spherical morphology. The best formula is quite stable with a decrease in levels of 1,74% without changes in the aroma and consistency of the suspension.

Keywords: Breadfruit leaves, flavonoids, Phospholipon 90G, Tween 80, transfersome

**Formulasi dan Karakterisasi Transfersom Ekstrak Etanol Daun Sukun
(*Artocarpus Altilis* (Parkinson) Fosberg) dengan Variasi Konsentrasi
Phospholipon 90G dan *Tween 80***

**Hannan Hanifah
08061381722098**

ABSTRAK

Daun sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg) terbukti mengandung senyawa bioaktif flavonoid dan secara *in vivo* memiliki kemampuan antioksidatif. Kemampuan transfersom berpenetrasi melewati stratum korneum dapat meningkatkan nilai farmakokinetik dan efek farmakologis ekstrak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi *Phospholipon 90G* dan *Tween 80* terhadap formulasi dan karakterisasi transfersom ekstrak etanol daun sukun. Kadar total flavonoid ekstrak etanol daun sukun sebesar 98,349 mg QE/g ekstrak. Pembuatan suspensi transfersom menggunakan metode hidrasi lapis tipis dengan rasio konsentrasi *Phospholipon 90G* dan *Tween 80* sebesar 75:25; 80:20; 85:15; 90:10 dan 95:5. Transfersom formula 2 dengan rasio konsentrasi 80:20 sebagai formula terbaik memiliki nilai zeta potensial sebesar -36,9 mV, persentase efisiensi penjerapan 90,48%, ukuran partikel 320,8 nm, indeks polidispersitas 0,425 dan morfologi yang sferis. Formula terbaik cukup stabil dengan penurunan kadar sebesar 1,74% tanpa perubahan aroma dan konsistensi suspensi.

Kata Kunci: Daun sukun, flavonoid, *Phospholipon 90G*, *Tween 80*, transfersom

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH 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
ABSTRACT	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Sukun (<i>Artocarpus altilis</i> (Parkinson) Fosberg)	5
2.1.1 Taksonomi dan Morfologi Sukun.....	5
2.1.2 Kandungan Kimia Daun Sukun.....	6
2.1.3 Efek Farmakologis Daun Sukun.....	7
2.2 Maserasi	9
2.3 Lapisan-Lapisan Kulit.....	9
2.4 Penghantaran Obat Transdermal	11

2.5	Transfersom.....	13
2.6	Mekanisme Penetrasi Transfersom	14
2.7	Bahan Pembentuk Transfersom	16
	2.7.1 Fosfolipid- <i>Phospholipon 90G</i>	16
	2.7.2 <i>Edge Activator-Tween 80</i>	17
2.8	Pembuatan Transfersom.....	18
	2.8.1 Metode <i>Rotary Film Evaporation</i>	18
	2.8.2 Metode <i>Vortexing-Sonication</i>	19
	2.8.3 Metode <i>Reverse-phase Evaporation</i>	19
	2.8.4 Metode <i>Ethanol Injection</i>	19
	2.8.5 Metode <i>Freeze-thaw</i>	20
2.9	Karakterisasi Transfersom.....	20
	2.9.1 Efisiensi Penjerapan.....	20
	2.9.2 Diameter dan Distribusi Ukuran Partikel	20
	2.9.3 Zeta Potensial.....	22
2.10	Stabilitas	23
	2.10.1 Stabilitas Fisik.....	23
	2.10.2 Stabilitas Kimia.....	24
2.11	<i>Transmission Electron Microscope (TEM)</i>	24
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		26
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian	26
3.2	Alat dan Bahan	26
	3.2.1 Alat	26
	3.2.2 Bahan	26
3.3	Prosedur Kerja.....	27
	3.3.1 Preparasi Ekstrak Etanol Daun Sukun.....	27
	3.3.2 Penetapan Total Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Sukun.....	27
	3.3.3 Formula Transfersom Ekstrak Etanol Daun Sukun	28
	3.3.4 Pembuatan Transfersom Ekstrak Etanol Daun Sukun.....	29
	3.3.5 Karakterisasi Transfersom	30
	3.3.6 Penetapan Formula Terbaik Transfersom.....	33

3.3.7 Penentuan Morfologi Vesikel	33
BAB IV PEMBAHASAN.....	34
4.1 Preparasi Ekstrak Etanol Daun Sukun	34
4.2 Penetapan Total Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Sukun	35
4.3 Formulasi Transfersom Ekstrak Etanol Daun Sukun.....	37
4.4 Karakterisasi Transfersom.....	40
4.4.1 Pemeriksaan Organoleptis	40
4.4.2 Pengukuran pH	40
4.4.3 Efisiensi Penjerapan.....	41
4.4.4 Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas	43
4.4.5 Zeta Potensial.....	44
4.4.6 Stabilitas Termodinamika.....	46
4.4.7 Penetapan Formula Transfersom Terbaik.....	48
4.5 Morfologi Vesikel Transfersom	48
BAB V KESIMPULAN	50
5.1 Kesimpulan.....	50
5.2 Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN.....	64

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Struktur molekul senyawa geranil dihidrokalkon, geranil flavonoid dan auron	7
Tabel 2. Rancangan Formula Transfersom	29
Tabel 3. Hasil karakterisasi transfersom ekstrak etanol daun sukun	41
Tabel 4. Pengukuran pH <i>heating cooling cycle</i>	46
Tabel 5. Hasil persentase penurunan kadar transfersom.....	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tanaman sukun (<i>Artocarpus altilis</i> (Parkinson) Fosberg)	5
Gambar 2. Struktur lapisan epidermis.....	10
Gambar 3. Transportasi obat melalui kulit.....	13
Gambar 4. Struktur transfersom.....	13
Gambar 5. Mekanisme penetrasi perkutan transfersom.....	15
Gambar 6. Struktur molekul fosfatidilkolin.....	16
Gambar 7. Struktur <i>Tween 80</i>	18
Gambar 8. Skema representasi zeta potensial	22
Gambar 9. Reaksi pembentukan kompleks flavonoid dengan $AlCl_3$	36
Gambar 10. Grafik kurva baku kuersetin.....	36
Gambar 11. Struktur fosfolipid pada fase gel atau kristal cair	39
Gambar 12. Suspensi transfersom ekstrak etanol daun sukun	40
Gambar 13. Skema interaksi partikel dalam suspensi.....	45
Gambar 14. Morfologi vesikel transfersom ekstrak etanol daun sukun TF2	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Skema Kerja Umum.....	64
Lampiran 2.	Skema Kerja Pembuatan Transfersom.....	65
Lampiran 3.	Determinasi Tanaman Sukun.....	66
Lampiran 4.	Perhitungan Persentase Rendemen Ekstrak.....	67
Lampiran 5.	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	68
Lampiran 6.	Hasil Absorbansi dan Grafik Kurva Baku Larutan Standar.....	69
Lampiran 7.	Penetapan Kadar Total Flavonoid.....	70
Lampiran 8.	Penetapan Kadar Total Flavonoid dalam Suspensi Transfersom	71
Lampiran 9.	Penetapan Kadar Flavonoid Bebas (Flavonoid Tak Terjerap)...	73
Lampiran 10.	Hasil Persentase Efisiensi Penjerapan.....	75
Lampiran 11.	Penetapan Kadar Flavonoid Bebas (Tak Terjerap) Setelah Uji Stabilitas Termodinamika.....	78
Lampiran 12.	Hasil Persentase Efisiensi Penjerapan Setelah Uji Stabilitas Termodinamika.....	79
Lampiran 13.	Hasil Persentase Penurunan Kadar.....	80
Lampiran 14.	Data Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Zeta Potensial Transfersom Formula 1.....	81
Lampiran 15.	Data Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Zeta Potensial Transfersom Formula 2.....	82
Lampiran 16.	Data Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Zeta Potensial Transfersom Formula 3.....	83
Lampiran 17.	Data Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Zeta Potensial Transfersom Formula 4.....	84
Lampiran 18.	Data Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas dan Zeta Potensial Transfersom Formula 5.....	85
Lampiran 19.	Organoleptis Uji Stabilitas Termodinamika.....	86
Lampiran 20.	Analisis Data Persentase Efisiensi Penjerapan.....	87
Lampiran 21.	Dokumentasi Pembuatan Transfersom dengan Metode Hidrasi Lapis Tipis.....	89

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia memiliki keanekaragaman tumbuhan sebagai salah satu kekayaan alamnya yang perlu dilestarikan, mengingat peran serta manfaat tumbuhan-tumbuhan tersebut bagi kehidupan masyarakat berupa pemeliharaan kesehatan dan pengobatan. Di Indonesia, khususnya Sumatera, beberapa spesies *Artocarpus* ditemukan dan digunakan sebagai obat tradisional. Salah satu spesies yang sering dimanfaatkan masyarakat Indonesia adalah *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg, termasuk famili Moraceae dan dikenal dengan nama *breadfruit* atau sukun (Riasari dkk., 2015).

Wang *et al.* (2007) mengisolasi 5 senyawa geraniil dihidrokalkon dan 4 senyawa geraniil flavonoid pada ekstrak daun sukun. Mai *et al.* (2012) menemukan senyawa auron terprenilasi bernama *altilisin H, I* dan *J* sebagai inhibitor enzim tirosinase dan α -glukosidase. Aktivitas lainnya yang dilaporkan, yakni antioksidan, antiinflamasi, immunosupresan (Palupi *et al.*, 2020), anti nefrolitiasis (Putra *et al.*, 2018), antelmintik (Magdeleine *et al.*, 2010), antihipertensi (Nwokocha *et al.*, 2012), antimikroba, regulasi estrogen (Pradhan dan Mohanty, 2013), antikanker (Fang *et al.*, 2009), agen antiausterik (Nguyen *et al.*, 2014) dan lain-lain.

Secara ilmiah, daun sukun terbukti mengandung senyawa bioaktif flavonoid dan secara *in vivo* memiliki kemampuan antioksidatif. Antioksidan dapat melindungi sel tubuh dari kerusakan dan penuaan yang disebabkan oleh

radikal bebas. Penelitian Nazliniwaty *et al.* (2016) menunjukkan bahwa formula krim ekstrak etanol daun sukun dengan konsentrasi 3,5% memiliki aktivitas antioksidatif tertinggi dari senyawa flavonoid sebagai inhibitor enzim tirosinase yang menghambat hiperpigmentasi kulit.

Senyawa aktif flavonoid ekstrak etanol daun sukun memiliki kelarutan yang rendah dalam lemak sehingga sulit berpenetrasi melewati lapisan stratum korneum pada bagian kulit terluar. Berbagai inovasi teknologi penghantaran obat dilakukan untuk meningkatkan penetrasi melewati stratum korneum di antaranya dengan menggunakan nano vesikel transfersom. Kemampuan transfersom berpenetrasi melewati stratum korneum dapat meningkatkan nilai farmakokinetik dan efek farmakologis ekstrak. Formulasi yang tepat diharapkan dapat menghantarkan senyawa aktif ke sel target dengan meningkatkan kenyamanan pasien dan meminimalisir efek samping.

Transfersom merupakan suatu vesikel lipid berukuran nano dengan kemampuan deformabilitas paling baik di antara generasi nano vesikel lainnya. Transfersom tersusun oleh fosfolipid dan *edge activator* sebagai komponen yang memiliki peran dalam memberikan fleksibilitas dan meningkatkan deformabilitas bagi transfersom agar mampu berpenetrasi melewati stratum korneum dengan baik. Transfersom memiliki beberapa kelebihan dalam membawa senyawa bahan alam, seperti biokompatibel, biodegradabel, melindungi senyawa aktif dari degradasi lingkungan dan dengan baik menghantarkan obat melalui celah sempit antar sel hingga mencapai dermis bahkan sirkulasi sistemik (Ramadon dan Munim, 2016).

Fosfolipid yang digunakan sebagai pembentuk vesikel transfersom ini adalah *Phospholipon 90G* yang termasuk fosfatidilkolin kedelai. Pemilihan *Phospholipon 90G* didasarkan dari sifatnya yang biodegradabel, kompatibilitas tinggi, berpenetrasi dengan baik, memiliki *cleansing action* dan memiliki indeks deformabilitas membran lebih tinggi daripada fosfatidilkolin telur (Sachan *et al.*, 2013). *Tween 80* dipilih sebagai *edge activator* yang merupakan surfaktan rantai tunggal karena kemampuan mendestabilisasi lipid bilayer dalam meningkatkan deformabilitas transfersom, nilai toksisitas rendah (LD_{50} 25 g/kgBB) dan memiliki kemampuan meningkatkan absorpsi (Kreilgaard, 2002; Scheuplein dan Ross, 1970).

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini akan dilakukan dengan mengembangkan formula transfersom ekstrak etanol daun sukun, kemudian dikarakterisasi untuk mengetahui formula terbaik dengan variabel yang mempengaruhinya adalah variasi konsentrasi fosfolipid dan *edge activator*. Penentuan formula terbaik transfersom dilakukan dengan menghitung persen efisiensi enkapsulasi (%EE), menentukan ukuran partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial menggunakan *particle size analyzer* (PSA). Formula terbaik yang diperoleh akan dilihat morfologi vesikelnya menggunakan *transmission electron microscope* (TEM).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, beberapa permasalahan yang melandasi perlunya penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi *Phospholipon 90G* dan *Tween 80* terhadap karakterisasi transfersom ekstrak etanol daun sukun?

2. Berapa konsentrasi terbaik *Phospholipon 90G* dan *Tween 80* dalam formula transfersom ekstrak etanol daun sukun?
3. Bagaimana stabilitas fisika dan kimia dari formula terbaik transfersom ekstrak etanol daun sukun?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi *Phospholipon 90G* dan *Tween 80* terhadap karakterisasi transfersom ekstrak etanol daun sukun
2. Mendapatkan konsentrasi terbaik *Phospholipon 90G* dan *Tween 80* dalam formulasi transfersom ekstrak etanol daun sukun
3. Mengetahui stabilitas fisika dan kimia dari formula terbaik transfersom ekstrak etanol daun sukun

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diperoleh dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Mendapatkan karakterisasi formula transfersom ekstrak etanol daun sukun dari variasi konsentrasi *Phospholipon 90G* dan *Tween 80*
2. Mendapatkan Formula terbaik transfersom ekstrak etanol daun sukun
3. Mendapatkan transfersom ekstrak etanol daun sukun yang stabil secara fisik dan kimia

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah M. & Khairurrijal. 2009, Review: karakterisasi nanomaterial, *J. Nano. Sainstek.*, **2(1)**:1-9.
- Adinugraha, H.A., Kartikawati, N.K., Setiadi, D. & Prastyono. 2014, *Pengembangan teknik budidaya sukun (Artocarpus altilis) untuk ketahanan pangan*, IPB Press, Bogor, Indonesia.
- Ahad, A. *et al.* 2017, Formulation and characterization of novel soft nanovesicles for enhanced transdermal delivery of eprosartan mesylate, *Saudi Pharmaceutical Journal*, **25**:1040-1046.
- Ahmed, T.A. 2014, Preparation of transfersomes encapsulating sildenafil aimed for transdermal drug delivery: Plackett-Burman design and characterization, *J. Liposome Res.*, **25(1)**:1-10.
- Allemann, I.B. & Baumann, L. 2018, Antioxidants used in skin care formulations, *Skin Therapy Letter*, **13(7)**:5-8.
- Anindya, A.L. 2018, Particle size analyser: beberapa penggunaan instrumen hamburan cahaya, *Seminar Nasional Instrumentasi, Kontrol dan Otomasi (SNIKO)*, ITB, Bandung, Indonesia.
- Ansel, Howard C. 2011, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Ibrahim, F., Asmanizar dan Aisyah, I., UI Press, Jakarta, 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.
- Bachtiar, E. 2004, Flavonoid dari Daun *Artocarpus altilis*, *Tesis*, Jurusan Kimia ITB, Bandung, Indonesia.
- Benson H.A.E. & Watkinson, A.C. 2006, *Transdermal and topical drug delivery: principles and practice*, A John Wiley & Sons, Inc., Singapore.

- Breuer, M.M. 1979, The interaction between surfactants and keratinous tissues, *J. of Soc. Cosmetic*, **30**:41-64.
- Chang, C.C., Yang, M.H., Wen, H.M. & Chern, J.C. 2002, Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods, *J. Food and Drug Analysis*, **10(3)**: 178-182.
- Chauhan, Neelam, Kapil K. & Navin C. P. 2017, An updated review on transfersomes: a novel vesicular system for transdermal drug delivery, *Universal Journal of Pharmaceutical Research*, **2(4)**: 49-52.
- Choi, M.J. & Maibach, H.I. 2005, Elastic vesicles as topical/transdermal drug delivery systems, *International Journal of Cosmetic Science*, **27**:211-221.
- Dasgupta, S., Auth, T. & Gompper, G. 2014, Shape and orientation matter for the cellular uptake of nanospherical particles, *Nano Lett*, **(14)**: 687 – 693.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-3, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi ke-4, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008, *Farmakope herbal Indonesia*, edisi ke-1, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Duangjit, S., Opanasopit, P., Rojanarata, T. & Ngawhirunpat, T. 2013, Evaluation of meloxicam-loaded cationic transfersomes as transdermal drug delivery carriers, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **14**:133-140.
- Durand, C., Alhammad, A. & Willett, K.C. 2012, Practical considerations for optimal transdermal drug delivery, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **69**:116-124.
- Elnaggar, Y.S.R., El Refaie, W.M., El Massik, M.A. & Abdallah, O.Y. 2014, Lecithin-based nanostructured gels for skin delivery: an update on state of art and recent applications, *J. Controlled Release*.

- El Zaaferany, G.M., Awad, G.A.S., Holayel, S.M. & Mortada, N.D. 2010, Role of edge activators and surface charge in developing ultradeformable vesicles with enhanced skin delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, **397**:164-172.
- Endarini, Lully Hanni. 2016, *Farmakognosi dan fitokimia*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Ersam, T., Achmad, S.A., Ghisalberty, E.L., Hakim, E.H., Tamin, R. 1999, Dua Senyawa Isoprenilflavon dari Kulit Akar *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg, *Seminar Nasional Kimia Bahan Alam '99*, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Ersam, T., Achmad, S.A., Ghisalberty, E.L., Hakim, E.H., Tamin, R. 2000, Isolasi Senyawa Metabolit Sekunder dari *Artocarpus altilis*, *Seminar Kimia Bersama ITB-UKM IV*, 259-266.
- Erwin, Hakim E.H., Achmad S.A., Syah, Y.M., Aimi N., Kitajima M., Makmur L., Mujahidin D., Takayama H. 2001, Artoindosianin-B Suatu Senyawa yang Bersifat Sitotoksik terhadap Sel Tumor P338 dari Tumbuhan *Artocarpus altilis*, *Bull. Soc. Nat. Prod. Chem.*, 1:20-23.
- Erwin. 2015, Diversity of secondary metabolit of *Artocarpus altilis*, *International Conference of Chemistry*, 53-64.
- Fang, S.C., Hsu, C.L. & Yen, G.C. 2009, Cytotoxic Effects of New Geranyl Chalcone Derivatives Isolated from the Leaves of *Artocarpus communis* in SW 872 Human Liposarcoma Cells, *J. Agric. Food Chem*, **56**:8859–8868.
- Fry, D.W., White, J.C. & Goldman, I.D. 1978, Rapid separation of low molecular weight solutes from liposomes without dilution, *Analytical Biochemistry*, **90**:809-815.
- Gupta, P. N. et al., 2005, Tetanus toxoid-loaded transfersomes for topical immunization, *JPP*, **57**:295-301.
- Gustone, F. D., Harwood, J. L. & Dijkstra, A. J. 2007, *The Lipid Handbook Third Edition*, CRC Press, New York, USA.

- Haeria, Hermawati, Pine, A. T. U. Dg. 2016, Penentuan kadar flavonoid total dan aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun bidara (*Ziziphus spina-christi* L.), *JPMR*, **1 (2)**:57-61
- Haryono, A., Restu, W.K. & Harmami, S.R. 2012, Preparasi dan karakterisasi nanopartikel aluminium fosfat, *Jurnal Sains Materi Indonesia*, **14(1)**:51-55.
- Hoogevest, P.V. & Fahr, A. 2109, Phospholipids in cosmetic carrier, *Nanocosmetics*, 95-140.
- Huong, T.T., Cuong, N.X., Tram, L.H., Quang, T.T., Duong, L.V., Nam, N.H., Dat, N.T., Huong, P.T.T., Diep, C.N., Kiem, P.V. & Minh, C.V. 2012, A new prenylated aurone from *Artocarpus altilis*, *Journal of Asian Natural Products Research*, **14(9)**:923-928.
- Ismail dan Hanudin, E. 2005, Degradasi mineral batuan oleh asam-asam organik, *Jurnal Ilmu Tanah dan Lingkungan*, **5(1)**:1-17.
- Jain, S., Jain, P., Umamaheshwari, R.B. & Jain, N.K. 2003, Transfersomes-a novel vesicular carrier for enhanced transdermal delivery: development, characterization and performance evaluation, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **29(9)**: 1013-1026.
- Jonassen, Helene. 2014, Polysaccharide based nanoparticles for drug delivery applications, *Dissertation*, Ph.D., Pharmacy, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, University of Oslo, Norwegia.
- Khan, I., Elhissi, A., Shah, M., Alhnan, M.A. & Ahmed, W. 2013, Liposome-based carrier systems and devices used for pulmonary drug delivery, *Biomaterials and Medical Tribology*.
- Kraft, J. C., Freeling, J. P., Wang, Z. & Ho, R. J. 2014, Emerging research and clinical development trends of liposome and lipid nanoparticle drug delivery systems. *J. Pharm. Sci.*, **103**:29–52.
- Kreilgaard, M. 2002, Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**:77-98.

- Kumar, A., Adde, S. & Kamble, R. 2010, Development and characterization of liposomal drug delivery system for nimesulide, *Int. J. Pharm. Pharm Sci.*, **2**:87–89.
- Kumar, A., Pathak, B. & Bali, V. 2012, Ultra-adaptable nanovesicular systems: a carrier for systemic delivery of therapeutic agents, *Drug Discovery Today*, **17**:1233-1241.
- Kurniawan, Y. & Layal, K. 2017, Pemberian gel ekstrak daun sukun (*Artocarpus altilis*) dapat mempercepat proses penyembuhan luka bakar pada mencit, *Syifa' Medika*, **8(1)**:30-36.
- Kushwaha, S. K. S., Keshari, R. K. dan Rai, A. K. 2011, Advances in nasal transmucosal drug delivery, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **1(7)**:21-28.
- Kusuma, T.A., Adelah A., Abidin, Z., Najib, A. 2018, Penentuan Kadar Flavonoid Ekstrak Etil Asetat Daun Sukun (*Artocarpus altilis*), *ad-Dawaa' Jour.Pharm.Sci*, **1(1)**:25-31.
- Lebrette, S., Pagnoux, C. & Abélard, P. 2004, Stability of aqueous TiO₂ suspensions: influence of ethanol, *Journal of Colloid and Interface Science*, **280**:400-408.
- Lowry, G. V. *et al.* 2016, Guidance to improve the scientific value of zeta potential measurements in nanoEHS, *Environ. Sci. Nano.*, **3**:953-965.
- Martin, A., Swarbick, J., & Cammarata, A. 1993, *Farmasi Fisik edisi ketiga* (Joshita, Penerjemah), UI Press, Jakarta, Indonesia.
- Maestrelli, F., Rodriguez, M. & Rabasco, A. 2006, Effect of preparation techniques on the properties of liposomes encapsulating ketoprofen-cyclodextrine complexes aimed for transdermal delivery, *Int. J. Pharm.*, **312**:53–60.
- Magdeleine C.M., Maurice M., Marie-Laure L. & Harry A. 2010, In vitro evaluation of the nematocidal value of *Artocarpus altilis* (Parkinson) var. *seminifera* and non *seminifera* and *Terminalia cattapa* L. against *Haemonchus contortus*, *Advances in Animal Biosciences*, **1(02)**: 440-441.

- Mai, N.T.T., Hai, N.X., Phu, D.H., Huu, P.N., Nguyen, T. & Nhan, T. 2012, Three new geranyl auronones from the leaves of *Artocarpus altilis*, *Phytochem. Lett.*, **5(3)**:647-650.
- Mamuaja, C. F. 2017, *Lipida*, Unsrat Press, Manado, Sulawesi Utara, Indonesia.
- Mardiyanto, Fithri, N.A. & Raefty, W. 2018, Optimasi formula submikro partikel poly (Lactic-co-glycolic acid) pembawa betametason valerat dengan variasi konsentrasi poly (vinyl alcohol) dan waktu sonikasi, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, **5(1)**:55-65.
- Marianne, Yuandani, Rosnani. 2011, Antidiabetic activity from ethanol extract of kluwih's leaf, *Jurnal Natural*, **11(2)**:64-68.
- Marwah, H., Garg, T., Goyal, A.K. & Rath, G. 2014, Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery, *Drug Delivery*, **23(2)**:564-578.
- Mayangkara, Jati. 2011, Pengaruh etanol dan asam oleat terhadap penetrasi liposom transdermal glukosamin menggunakan sel difusi Franz, *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, FMIPA, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Mashadi, M., Mohammadijoo, M., Honarkar, A. & Khorshidi, Z. N. 2014, Preparation of stable ZrB₂-SiC-B₄C aqueous suspension for composite based coating: effect of solid content and dispersant on stability, *Journal of Ceramics*.
- Medicago, A. B., 2010, *Phosphate buffered saline specification sheet*.
- Mescher, A. L. 2010, *Juncqueira's Basic Histolog :Text & Atlas, (Ed XII)*, McGraw-Hill, USA.
- Metcalfé, G., Speetjens, M.F.M., Lester, D.R. & Clercx, H.J.H. 2012, Beyond passive: chaotic transport in stirred fluids, *Advanced in Applied Mechanics*, **45**:109-188.
- Mohanty, M. & Pradhan, C. 2015, A review on phytochemistry, bio-efficacy, medicinal and ethno-pharmaceutical importance of *Artocarpus altilis*,

International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research, **3(1)**:219-231.

- Monteiro, N., Martins, A., Reis, R.L. & Neves, N.M. 2014, Liposomes in tissue engineering and regenerative medicine, *Journal of The Royal Soc. Interface*, **11**.
- 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.
- Nawaz, A., Jan, S.U., Khan, N. R., Hussain, A. & Khan, G.M. 2013, Formulation and in vitro evaluation of clotrimazole gel containing almond oil and Tween 80 as penetration enhancer for topical application, *Pak. J. Pharm. Sci.*, **26(3)**: 617-622.
- Nazliniwaty, Arianto, A. & Nasution, K .R. A. 2016, Formulation and anti-aging effect of cream containing breadfruit (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg) leaf extract, *International Journal of PharmTech Research*, **9(12)**:524-530.
- Nguyen, M.T., Nguyen, N.T., Nguyen, K.D., Dau, H.T., Nguyen, H.X., Dang, P.H., Le, T.M., Nguyen, Phan, T.H., Tran, A.H., Nguyen, B.D., Ueda, J.Y. & Awale, S. 2014, Geranyl dihydrochalcones from *Artocarpus altilis* and their antiausteric activity, *Planta Medica*, **80**:193-200.
- Nidhin, M., Indumathy, R., Sreeram, K.J. & Nair, B.U. 2007, Synthesis of iron oxide nanoparticles of narrow size distribution on polysaccharide templates, *Bull. Mater. Sci.*, **31(1)**:93-96.
- Nwokocha, C.R., Owu, DU, McLaren, M., Murray, J., Delgoda, R., Thaxter, K., McCalla, G. & Young, L. 2012, Possible mechanisms of action of the aqueous extract of *Artocarpus altilis* (breadfruit) leaves in producing hypotension in normotensive Sprague-Dawley rats, *Pharmaceutical Biology*, **50(9)**:1096-1102.
- Øgendal, L. 2017, *Light scattering: a brief introductions*, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

- Palupi, D.H.S., Retnoningrum, D.S., Iwo, M.I. & Soemardji, A.A. 2020, Leaf extract of *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg has potency as anti-inflammatory, antioxidant and immunosuppressant, *RASĀYAN J. Chem*, **13(1)**:636-646.
- Pichot, R., Watson, R. L. & Norton, I. T. 2013, Phospholipids at the interface:current trends and challenges, *Int. Mol. Sci.*, **14**:11767-11794.
- Pradhan C., Mohanty M., Rout A. 2013b, Phytochemical screening and comparative bioefficacy assessment of *Artocarpus altilis* leaf extracts for antimicrobial activity, *Front. Life Sc.*, **6(3-4)**: 71-76.
- Prasetyo & Inorihah, E. 2013, *Pengelolaan Budidaya Tanaman Obat-Obatan (Bahan Simplisia)*, Badan Penerbitan Fakultas Pertanian, UNIB, Bengkulu, Indonesia.
- Pratiwi, S. T. 2008, *Mikrobiologi farmasi*, Erlangga, Jakarta, Indonesia.
- Putra, E.D.L., Ginting, N., Nazliniwaty, Iksen, Kurniawan, E. & Nerdy. 2018, in vitro antinephrolithiasis effect of breadfruit (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg) leaves extract by atomic absorption spectrophotometry, *Asian Journal of Pharmaceutical and clinical research*, **11(1)**:206-209.
- Putri, D.C.A., Dwiastuti, R., Marchaban & Nugroho, A.K. 2017, Optimization of mixing temperature and sonication duration in liposome preparation, *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, **14(2)**:79-85.
- Ragone, D. & Wiseman, J. 2007, Developing and applying descriptors for breadfruit germplasm, *Acta Horticulturae*, **(757)**:71-80.
- Rai, K. 2008, Transfersomes: self-optimizing carriers for bioactives, *PDA. J. Pharm. Sci. Technol.*, **62**:362-379.
- Rai, S., Pandey, V. & Rai, G. 2017, Transfersomes as versatile and flexible nano-vesicular carriers in skin cancer therapy: the state of the art, *Nano reviews & Experiments*, **8(1)**.

- Ramadon, D. & Munim, A. 2016, Pemanfaatan nanoteknologi dalam sistem penghantaran obat baru untuk produk bahan alam, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **14**:118-127.
- Riasari, H., Zainuddin A. & Handayani, D.A. 2015, Karakterisasi senyawa fenol dari fraksi terpilih daun sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg), *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, **6(2)**.
- Riasari, H., Wibowo, D.P. & Shenny, S.W. 2017, Formulation and test antioxidant activity of gel fraction breadfruit yellow leaf (*Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg), *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, **8(1S)**:96-105
- Rigg, P.C. & Barry, B.W. 1990, Shed snake skin and hairless mouse skin as model membranes for human skin during permeation studies, *J. Invest. Dermatol.*, **94**:235-240.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J. & Quinn, M. E. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*, Pharmaceutical Press (PhP), 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.
- Saifudin, A., Tahayu, V. & Teruna, H. Y. 2011, *Standarisasi Bahan Obat Alam*, Graha Ilmu, Yogyakarta, Indonesia.
- Sari, W. P., Tamara, S., Permatasari, S. dan Andini, S. 2020, Formulasi gel transfersom limbah kulit bawang merah (*Allium cepa* L.) menggunakan perbandingan fosfolipid dan surfaktan, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **18(1)**:88-95.
- Sazoka, F. & Papahadjopoulos, D. 1978, Procedure for preparation of liposomes with large internal aqueous space and high capture by reverse-phase evaporation, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **75**:4194–4198.

- Scheuplein, R. & Ross, L. 1970, Effects of surfactants and solvents on the permeability of epidermis, *Journal of The Society of Cosmetic Chemists*, **21**:853-873.
- Sembiring, B. B., Ma'mun, M. M., dan Ginting, E. I. 2006, Pengaruh Kehalusan Bahan dan Lama Ekstraksi Terhadap Mutu Ekstrak Temulawak (*Curcuma xanthorriza* Roxb), *Bul. Littro*, **17**:53-58.
- Shargel, L., Wu-Pong, S., Yu, A.B.C. 2012, *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan*, diterjemahkan oleh Fasich dan Suprapti, B., Universitas Airlangga Press, Surabaya, Indonesia.
- Sikarwar, M.S., Hui, B.J., Subramaniam, K., Valeisamy, B.D., Yean, L.K. & Balaji, K. 2014 A Review on *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg (breadfruit), *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **4(08)**:091-097.
- Singh, D., Pradhan, M., Nag, M. & Singh, M.R. 2014, Vesicular system: versatile carrier for transdermal delivery of bioactives, *Artificial Cell, Nanomedicine and Biotechnology*, 1-9.
- Sinico, C., Manconi, M., Peppi, M., Lai, F., Valenti, D., Fadda, A. M. 2005, Liposomes as carriers for dermal delivery of tretionin: in vitro evaluation of drug permeation and vesicle-skin interaction, *J. Control Release*, **103**:123-136.
- Somashekhar, M., Nayeem, N. & Sonnad, B. 2013, A review on family moraceae (mulberry) with a focus on artocarpus species, *World Journal Of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2(5)**:2614-2626.
- Sugiyati, R., Iskandarsyah & Djajadisastra, J. 2015, Formulasi dan uji penetrasi in vitro sediaan gel transfersom mengandung kafein sebagai antiselulit, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **13(2)**:131-136.
- Surini, S., Sarah & Djajadisastra, J. 2018, Formulation and in vitro penetration study of transfersomes gel containing gotu kola leaves extract (*Centella asiatica* L. Urban), *J. Young Pharm.*, **10(1)**:27-31.
- Suryanto, E. & Wehantouw, F. 2009, Aktivitas penangkap radikal bebas dari ekstrak fenolik daun sukun (*Artocarpus altilis* F.), *Chem. Prog*, **2(1)**:1-7.

- Swarbrick, J. 2007, *Zeta Potential in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Informa Health Care, Zug, Switzerland, 2386-2387.
- Szymczyk, K., Zdziennicka, A. dan Jańczuk, B. 2018, Adsorption and aggregation properties of some polysorbates at different temperatures, *Journal of Solution Chemistry*, **47**:1824-1840
- Tanwar, H. 2016, A review: physical penetration enhancers for transdermal drug delivery systems, *IOSR J. Pharm. Biol. Sci.*, **11(1)**:101-105.
- Tejaswini, K., Swapna, S., Madhu, B.A. & Bakshi, V. 2016, Formulation and evaluation of fluconazole loaded transfersome gel, *IJSRM*, **3(3)**: 1 – 14
- Tortora, G.J. & Derrickson, B. 2011, *Anatomy and physiology*, John Wiley & Sons, Inc., Asia.
- Trommer, H. & Neubert, R.H.H. 2006, *Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration*, *Skin Pharmacology and Physiology*, **19**:106-121.
- Walters, Kenneth A. 2002, *Dermatological and transdermal formulations*, Marcel Dekker, Inc., New York, USA.
- Walve, J.R., Bakliwal, S.R., Rane, B.R. & Pawar, S.P. 2011, Transfersomes: a surrogated carrier for transdermal drug delivery system, *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology*, **2(1)**:204-213.
- Wang, Y., Xu, K., Lin, L., Pan, Y. & Zheng, X. 2007, *Geranyl flavonoids from the leaves of Artocarpus altilis*, *Phytochemistry*, **68**:1300-1306.
- Wardiyati, S. 2004, Pemanfaatan ultrasonik dalam bidang kimia, *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan*, Puslitbang Iptek Bahan, 419 – 425.
- Widyanati, P., Jufri, M., Elya, B. & Iskandarsyah. 2014, Formulation and penetration study of liposome gel xantone of extract mangosteen pericarp (*Garcinia mangostana* L.), *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, **27(2)**:1-6.

- World Health Organization. 2006, *Pemastian Mutu Obat: Kompendium Pedoman dan Bahan-Bahan Terkait*, diterjemahkan oleh Syahputri, M.V., EGC, Jakarta, Indonesia.
- Wyatt, P.J. 2007, *Methods and apparatus for characterizing solutions of small particles*, U.S. Patent, 7:294, 513.
- 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 transferosomes, *Yao Xue Xue Bao*, **41(5)**:461-466.
- Yang, R., Wei, T., Goldberg, H., Wang, W., Cullion, K. & Kohane, D.S. 2017, Getting drugs across biological barriers, *Advanced Materials*, **29(37)**:1-25
- Yu, W., Kedi, X., Lin, L., Yuanjiang, P. & Xiaoxiang, Z. 2007, Geranyl flavonoids from the leaves of *Artocarpus altilis*, *Research Article*.