

**FORMULASI DAN UJI PENETRASI *IN VITRO* SEDIAAN KRIM  
TRANSFERSOME EKSTRAK ETANOL DAUN SUKUN**

*(Artocarpus altilis (Park) Fsb.)*

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana di Program  
Studi Farmasi pada Fakultas MIPA**

Oleh :

**PUTRI HARUM SKAR AYU**

**08061181722072**



**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKAN DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
INDRALAYA  
2021**

## HALAMAN SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : FORMULASI DAN UJI PENETRASI *IN VITRO*  
SEDIAAN KRIM TRANSFERSOME EKSTRAK  
ETANOL DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park)  
Fsb.)  
Nama Mahasiswa : Putri Harum Skar Ayu  
NIM : 08061181722072  
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alarn Universitas Sriwijaya pada tanggal 03 september 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan

Inderalaya, 10 September 2021

Pembimbing :

1. Fitrya, M.Si., Apt.

NIP. 197212101999032001

2. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.

NIP. 199204142019032031

Pembahas :

2. Dr. Budi Untari, M.Si., Apt.

NIP. 195810261987032002

3. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt.

NIP. 198412292014082201



Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi Fakultas MIPA, Unsri

Dr. rer.nat. Mardiyanto, M.si., Apt.

NIP. 197103101998021002

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : FORMULASI DAN UJI PENETRASI *IN VITRO*  
SEDIAAN KRIM TRANSFERSOME EKSTRAK  
ETANOL DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park)  
Fsb.)  
Nama Mahasiswa : Putri Harum Skar Ayu  
NIM : 08061181722072  
Jurusan : FARMASI

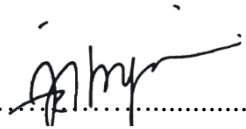
Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alarn Universitas Sriwijaya pada tanggal 23 september 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan

Inderalaya, 24 September 2021

Ketua:

1. Fitriya, M.Si., Apt.

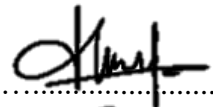
NIP. 197212101999032001

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

Anggota:

1. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.

NIP. 199204142019032031

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

2. Dr. Budi Untari, M.Si., Apt.

NIP. 195810261987032002

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

3. Annisa Amriani S, M.Farm., Apt.

NIP. 198412292014082201

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



Mengetahui,

Ketua, Jurusan Farnasi Fakultas MIPA, Unsri

Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.si., Apt.

NIP. 197103101998021002

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Putri Harum Skar Ayu

NIM : 08061181722072

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,



Putri Harum Skar Ayu  
NIM. 08061181722072

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

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

Nama : Putri Harum Skar Ayu

NIM : 08061181722072

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “Hak bebas non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya berjudul : “Formulasi Dan Uji Penetrasi *In Vitro* Sediaan Krim Transfersome Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Park) Fsb.)” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalty 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,



Putri Harum Skar Ayu  
NIM. 08061181722072

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO



(Dengan Menyebut Nama Allah Yang Maha Pengasih Lagi Maha Penyayang)

*Skripsi ini saya persembahkan untuk Papa, Mama, dan Kakak tercinta yang telah memberikan do'a, semangat, dukungan, kasih sayang dan nasihat yang tidak bisa ternilai, serta kepada keluarga lainnya yang telah turut membantu dan mendukung penulis selama pengerjaan skripsi*

*“kemudian apabila engkau telah membulatkan tekad terhadap sesuatu, maka bertawakallah kepada Allah SWT. Sesungguhnya Allah mencintai orang-orang yang bertawakal” (Q.S Al-Imran/3:159)*

*“maka sesungguhnya, bersama kesulitan itu ada kemudahan. Bersama kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari suatu urusan), kerjaknalah dengan sungguh-sungguh (urusan) lain. Dan hanya kepada Rabb-mulah hendaknya engkau berharap” (Al-Insyirah/94:5-8)*

Motto :

*“Sukses adalah hasil dari usaha dan doa, hidup akan bahagia jika kita selalu bersyukur dan berhudznuzon pada Allah SWT, hati akan tenang jika kita percaya Allah sebaik-baiknya perencana dan menjadi manusia yang baik itu adalah manusia yang bermanfaat bagi orang lain”*

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis curahkan atas kehadiran Allah Subhanahu wa Ta'ala karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Formulasi dan Uji Penetrasi *In Vitro* Sediaan Krim Transfersome Ekstrak Etanol Daun sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fsb)”. Shalawat beserta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi besar Muhammad Shallallahu 'alaihi Wasallam. 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. Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Allah Subhanahu Wa Ta'ala, Berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi di Farmasi Universitas Sriwijaya.
2. Papa (Damai Priohadi) dan Mama (Endah Budi Ayu) tersayang yang selalu mendoakan, memberikan semangat, nasihat, dan kasih sayang kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan perkuliahan dan skripsi dengan baik.
3. Kakak tercinta (M. Pribudi Hadi Wisamar) atas semua dukungan yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh studi hingga selesai.
4. Kemenristekdikti yang telah memberikan penulis beasiswa sehingga penulis bisa berkuliahan dan menyelesaikan perkuliahan ini dengan baik.

5. Ibu Dr. Budi Untari, M.Si, S. Apt., selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan ilmu dan nasihat kepada penulis selama perkuliahan di Farmasi Unsri.
6. Ibu Fitriya, M. Si., Apt., selaku dosen pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu, serta memberikan ilmu, bimbingan, dan saran kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
7. Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm. Apt., selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan ilmu, semangat, motivasi, saran, dan nasihat kepada penulis selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini selesai.
8. Ibu Dr. Budi Untari, M.Si, S. Apt, Ibu Annisa Amriani, M.Farm., Apt dan Ibu Dina Permata Wijaya, M.Farm., Apt selaku dosen pembahas yang telah memberikan saran, nasihat, ilmu dan waktunya kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini hingga selesai.
9. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan.
10. Seluruh staf dan analis laboratorium Jurusan Farmasi atas segala bantuan, dukungan dan doa yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.



11. Sahabatku satu bimbingan Hannan Hanifah yang selalu setia menemani dan memberikan dukungan, doa, serta bantuan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
12. Sahabat dan teman seperjuangan Nabilah Amirah Ayesha Elwin, Bevi Novita Sari, Familia Maya Sari, Evania Anggraini, Hannan Hanifah dan teman lainnya yang tak bisa disebutkan satu persatu, atas kebersamaan, semua bantuan dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, dan penyusunan skripsi hingga selesai.
13. Seluruh mahasiswa farmasi terkhusus farmasi kelas B dan mahasiswa angkatan 2017 serta kakak tingkat angkatan 2013- 2016 dan adik tingkat angkatan 2018-2020 yang telah bersama-sama melalui masa-masa perkuliahan di Farmasi Unsri.

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, 29 September 2020

Penulis,



Putri Harum Skar Ayu  
NIM. 08061181722072

**Formulation and In Vitro Penetration Test Preparation of Transfersome Cream  
Ethanol Extract Breadfruit Leaf (*Artocarpus Altilis* (Park) Fsb.)**

**Putri Harum Skar Ayu  
08061181722072**

**ABSTRACT**

The flavonoid compounds in the ethanol extract of breadfruit leaves are useful as antihyperpigmentation. The lack of ability of natural compounds to penetrate the skin barrier is expected to be overcome by the use of transfersome nanovesicles as a delivery system. The purpose of this study was to make formula for transfersome cream of breadfruit leaf ethanol extract and to determine its penetration ability when compared to cream of breadfruit leaf ethanol extract without transfersome. Transfersome cream of breadfruit leaf ethanol extract was made in 3 formulas F1, F2 and F3 with various concentrations of triethanolamine:glycerin monostearate emulsifier 4:1, 4:0,5 and 5:0 respectively and there was a formula without transfersome. Based on the results of the evaluation and stability of the cream, it was found that the best formula was F1 with physical characteristics such as pH, viscosity, spreadability, adhesion, washability, homogeneity and stability test respectively 6.49; 1153.24 cP; 5.9 cm; 8.2 seconds; 40 ml; homogeneous and is the formula with the least oxidized level. Furthermore, F1 cream and cream without transfersome were subjected to in vitro penetration test using Franz diffusion cell device with cellophane membrane. The results of the penetration test showed that the average cumulative number of flavonoids penetrated per area for 6 hours for F1 cream and cream without transfersome was 7,433 g/cm<sup>2</sup> and 6,495 g/cm<sup>2</sup>, respectively. The average flux of flavonoid penetration for 6 hours for F1 cream and non-transfersome cream was 4.533 g/cm<sup>2</sup>.hour and 3.845 g/cm<sup>2</sup>.hour. While the average % penetration for cream F1 and cream without transfersome were 34.54% and 29,67%, respectively. The nanovesicle system can increase the cumulative amount, penetration flux and % penetration of flavonoid compounds when compared to cream without transfersome.

**Keywords : Flavonoid compounds, transfersome, triethanolamine, glycerine monostearate, penetration**

**Formulasi Dan Uji Penetrasi *In Vitro* Sediaan Krim Transfersome Ekstrak  
Etanol Daun Sukun (*Artocarpus Altilis* (Park) Fsb.)**

**Putri Harum Skar Ayu**

**08061181722072**

**ABSTRAK**

Senyawa flavonoid dalam ekstrak etanol daun sukun bermanfaat sebagai antihiperpigmentasi. Kurangnya kemampuan senyawa bahan alam dalam menembus barrier kulit diharapkan dapat diatasi dengan penggunaan nanovesikel transfersome sebagai sistem penghantaran. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan krim transfersome ekstrak etanol daun sukun dan mengetahui kemampuan penetrasinya jika dibandingkan dengan krim ekstrak etanol daun sukun tanpa transfersome. Krim transfersome ekstrak etanol daun sukun dibuat dalam 3 formula F1, F2 dan F3 dengan variasi konsentrasi emulgator trietanolamin:gliserin monostearat masing-masing 4:1, 4:0,5 dan 5:0 serta terdapat formula tanpa transfersome. Berdasarkan hasil evaluasi dan stabilitas krim didapatkan bahwa formula terbaik adalah F1 dengan karakteristik fisik berupa pH, viskositas, daya sebar, daya lekat, daya tercuci, homogenitas dan uji stabilitas berturut-turut adalah 6,49; 1153,24 cP; 5,9 cm; 8,2 detik; 40 ml; homogen dan merupakan formula dengan tingkat teroksidasi paling kecil. Selanjutnya krim F1 dan krim tanpa transfersome dilakukan uji penetrasi secara *in vitro* menggunakan alat sel difusi franz dengan membran selofan. Hasil uji penetrasi menunjukkan rata-rata jumlah kumulatif flavonoid terpenetrasi per luas area selama 6 jam untuk krim F1 dan krim tanpa transfersome berturut-turut adalah 7,433  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  dan 6,495  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Rata-rata fluks penetrasi flavonoid selama 6 jam untuk krim F1 dan krim non transfersome adalah 4,533  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .jam dan 3,845  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .jam. sedangkan rata-rata % terpenetrasi untuk krim F1 dan krim tanpa transfersome masing-masing adalah 34,54% dan 29,67%. Sistem nanovesikel dapat meningkatkan jumlah kumulatif, fluks penetrasi dan % terpenetrasi senyawa flavonoid jika dibandingkan dengan krim tanpa transfersome.

**Kata kunci : senyawa flavonoid, transfersome, trietanolamin, gliserin monostearat, penetrasi**

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	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 1. PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan .....	3
1.5 Manfaat .....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Tanaman Sukun ( <i>Arocarpus altilis (Park) Fsb</i> ).....	5
2.1.1 Taksonomi dan Morfologi Sukun .....	5
2.1.2 Kandungan Kimia Sukun .....	6
2.1.3 Aktivitas Farmakologis Daun Sukun .....	8
2.2 Metode Ekstraksi Maserasi .....	9
2.3 Penetrasi Obat Melalui Kulit.....	10
2.4 Hambatan Transdermal .....	12
2.5 Transfersome.....	13
2.6 Sediaan Krim.....	14
2.7 Emulgator .....	15
2.8 Komponen Pembentuk Krim.....	16
2.8.1 Fase Air.....	16
2.8.2 Fase Minyak.....	16
2.8.3 Emulgator.....	17
2.9 Evaluasi Krim.....	18
2.9.1 Daya Sebar .....	18
2.9.2 Viskositas .....	18
2.9.3 Daya Waktu Lekat .....	19

2.9.4 pH.....	19
2.9.5 Homogenitas .....	19
2.9.6 Daya Tercuci .....	20
2.9.7 Stabilitas.....	20
2.9.8 Penetrasi Obat .....	21
2.10 Alat <i>Franz Diffusion cell</i> .....	21
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>23</b>
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian .....	23
3.2 Alat dan Bahan Penelitian .....	23
3.2.1 Alat.....	23
3.2.2 Bahan .....	23
3.3 Prosedur Kerja.....	24
3.3.1 Penyiapan Simplisia.....	24
3.3.2 Ekstraksi Sampel.....	24
3.3.3 Uji Kadar Flavonoid Total Ekstrak.....	25
3.3.3.1 Pembuatan Kurva Baku Kuersetin .....	25
3.3.3.2 Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstak .....	25
3.3.4 Rancangan Formula Krim.....	26
3.3.5 Proses Pembuatan Krim .....	26
3.4 Evaluasi Krim.....	27
3.4.1 Pengamatan Organoleptik.....	27
3.4.2 Pengujian Homogenitas .....	27
3.4.3 Pengukuran pH.....	27
3.4.4 Pengukuran Viskositas.....	27
3.4.5 Daya Sebar .....	28
3.4.6 Daya Tercuci .....	28
3.4.7 Daya Lekat .....	28
3.4.8 Pengukuran Stabilitas.....	29
3.4.8.1 Metode Cycling .....	29
3.4.8.2 Pengujian Pada Suhu Ruang.....	29
3.4.8.3 Uji Mekanik.....	29
3.4.9 Uji Penetrasi In vitro Krim .....	29
3.4.9.1 Preparasi Kulit Mencit Sebagai Membran Penetrasi.....	29
3.4.9.2 Pembuatan Dapar Fosfat.....	30
3.4.9.3 Uji Kadar Flavonoid Dalam Sediaan Krim .....	30
3.4.9.4 Uji Penetrasi In Vitro Menggunakan <i>Franz Diffusion Cell</i> .....	30
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>33</b>
4.1 Penyiapan Simplisia .....	33
4.2 Ekstraksi Daun Sukun .....	33

4.3 Uji Kadar Flavonoid Total Ekstrak.....	34
4.3.1 Pembuatan Kurva Baku Kuersetin.....	34
4.3.2 Penetapan kadar Flavonoid Total.....	35
4.4 Hasil Formulasi Krim Transfersome Ekstrak Etanol Daun Sukun.....	35
4.5 Evaluasi Krim Transfersome Ekstrak Etanol Daun Sukun.....	40
4.5.1 Pengamatan Oranoleptis.....	41
4.5.2 Pengujian Homogenitas.....	42
4.5.3 Pengukuran pH.....	42
4.5.4 Pengujian Viskositas.....	43
4.5.5 Pengujian Daya Sebar.....	44
4.5.6. Pengujian Daya Tercuci.....	45
4.5.7 Pengujian Daya Lekat.....	45
4.6 Pengujian Stabilitas.....	46
4.6.1 Metode <i>Cycling Test</i> .....	46
4.6.2 Pengujian Pada Suhu Ruang.....	48
4.6.3 Pengujian Sentrifugasi.....	52
4.7 Uji Penetrasi in Vitro Krim Transfersome dan Nontransfersome.....	53
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	59
5.1 Kesimpulan.....	59
5.2 Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA.....	61

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Nama dan Struktur Senyawa Derivat Geraniil Flavonoid .....	7
Tabel 2. Formula Krim Transfersome Ekstrak etanol Daun Sukun.....	26
Tabel 3. Hasil formulasi Krim Transfersome .....	41
Tabel 4. Hasil Pengujian Stabilitas Krim Pada Suhu Ruang .....	48

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tanaman Sukun ( <i>Artocarpus altilis</i> (Park) Fsb) .....	5
Gambar 2. Rute Transseluler dan Interseluler Pada Stratum Korneum .....	10
Gambar 3. Struktur Transfersome.....	13
Gambar 4. Mekanisme Penetrasi Transfersome.....	13
Gambar 5. Alat <i>Franz Diffusion Cell</i> .....	21
Gambar 6. Kurva Baku Kuersetin.....	34
Gambar 7. Emulsi M/A dengan emulgator Trietanolamin dan gliserin monostearat	37
Gambar 8. Jenis Film Yang Dibentuk Oleh Emulsi M/A .....	38
Gambar 9. Grafik Perubahan pH Krim .....	50
Gambar 10. Grafik Perubahan Viskositas Krim .....	51
Gambar 11. Grafik Jumlah Kumulatif Flavonoid .....	54
Gambar 12. Grafik Fluks Penetrasi Flavonoid.....	55



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	73
Lampiran 2. Pembuatan Krim Transfersome Ekstak Etanol Daun Sukun.....	74
Lampiran 3. Uji Penetrasi <i>In Vitro</i> Krim Transfersome dan Nontransfersome .....	76
Lampiran 4. Surat Keterangan Identifikasi Tanaman Sukun .....	78
Lampiran 5. Hasil Rendemen Ekstak Etanol Daun Sukun .....	79
Lampiran 6. Penentuan Panjang Gelombang dan Kurva Baku Kuersetin .....	80
Lampiran 7. Pengukuran Kadar Flavonoid Total Ekstrak .....	81
Lampiran 8. Perhitungan Nilai HLB.....	82
Lampiran 9. Hasil Formulasi Krim Transfersome dan Nontransfersome.....	84
Lampiran 10. Hasil Evaluasi Krim Transfersome Ekstak Etanol Daun Sukun .....	85
Lampiran 11. Analisis Data Statistika Menggunakan SPSS.....	91
Lampiran 12. Data Hasil Pengujian <i>In Vitro</i> Krim .....	97

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Tanaman sukun adalah salah satu komoditas penghasil pangan lokal bagi masyarakat Indonesia. Masyarakat biasanya memanfaatkan bagian buahnya sebagai makanan pokok pengganti beras (Adinugraha dkk., 2014) namun saat ini, sebagian masyarakat sudah memanfaatkan bagian daunnya sebagai obat tradisional. Hal ini juga didukung oleh hasil penelitian dari peneliti-peneliti di Indonesia mengenai khasiat daun sukun sebagai obat. Menurut Rosmawaty & Tehubijuluw (2013) ekstrak etanol daun sukun telah terbukti secara ilmiah mengandung senyawa metabolit sekunder berupa alkaloid, terpenoid, steroid, fenolik, flavonoid, dan saponin.

Diketahui bahwa daun sukun mempunyai aktivitas farmakologis yang dapat dimanfaatkan sebagai obat untuk beberapa penyakit seperti penyakit jantung, ginjal, hipertensi, diare, infeksi kulit, asma dan sakit gigi (Adinugraha dkk., 2014). Selain itu, daun sukun mempunyai aktivitas sebagai antimikroba, antivirus dan antiinsektisida (Endarini, 2016). Senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun sukun dapat digunakan sebagai penangkal radikal bebas (Suryanto dan Wehantouw, 2009). Menurut Nazliniwaty dkk. (2016) konsentrasi 1,5 % hingga 3,5 % ekstrak etanol daun sukun menunjukkan aktivitas sebagai antiaging dan antihiperpigmentasi. Senyawa flavonoid bekerja dengan cara menghambat enzim tirosinase yang berperan dalam sintesis sel melanosit yang merupakan salah satu faktor terjadinya hiperpigmentasi.

Ekstrak etanol daun sukun dapat dibuat menjadi sediaan topikal dan transdermal. Namun senyawa flavonoid dari daun sukun mempunyai sifat polar yang akan sulit untuk menembus barrier kulit (stratum korneum) dikarenakan sifatnya yang berlawanan dengan lapisan kulit. Selain itu lapisan epidermis tersusun dari lapisan squamosa epithelium yang rapat dan berbentuk pipih sehingga sulit untuk dilewati oleh senyawa bahan alam sehingga mempengaruhi bioavailibitas obat di dalam tubuh. Disamping itu, hiperpigmentasi terjadi di stratum terdalam yakni stratum basal. Oleh karena itu dibutuhkan sistem penghantaran yang dapat meningkatkan penetrasi senyawa alam dalam tubuh (Kesarwani *et al.*, 2013; Whitney *et al.*, 2013). Salah satu sistem penghantaran yang dapat digunakan yakni transfersome.

Transfersome merupakan nanovesikel yang biokompatibel, *biodegradable* dan mampu menghantarkan obat melalui celah yang sempit antar sel dengan baik sehingga dapat meningkatkan penetrasi senyawa flavonoid pada kulit dan meningkatkan bioavailibitas obat dalam tubuh (Ragelle *et al.*, 2012). Namun penggunaan transfersome secara topikal akan mengalami kesulitan dalam pengaplikasiannya di kulit sehingga perlu diformulasikan dalam sediaan krim untuk memudahkan pengaplikasiannya.

Sediaan krim tipe M/A dipilih untuk menyesuaikan dengan sifat polar pelarut (buffer fosfat) pada suspensi transfersome. Selain itu, sediaan ini tidak terlalu lengket, memiliki efek emolien dan efek mendinginkan serta dapat menghindari efek lintas pertama dalam jalur metabolisme obat dalam tubuh (Asmara dkk., 2012). Salah satu komponen terpenting dalam sediaan krim adalah emulgator. Emulgator yang digunakan pada penelitian ini adalah triethanolamine dan gliserin monostearat.

Kombinasi dari trietanolamin dan gliserin monostearat dapat membentuk film monomolekuler yang kompleks sehingga didapatkan sistem emulsi yang stabil (Aulthon, 2002). Gliserin monostearat dapat meningkatkan viskositas krim sehingga lebih kaku (Kartiningsih, 2016) sedangkan TEA akan menurunkan konsistensi krim sehingga lebih encer dan mudah dituang. Oleh karena itu dengan perbandingan komposisi yang pas maka akan dihasilkan krim dengan konsistensi yang baik. (Rowe *et al.*, 2009).

Berdasarkan latar belakang diatas, maka peneliti mengembangkan 3 formula sediaan krim transfersome ekstrak daun sukun dengan variasi konsentrasi emulgator. Penentuan variasi konsentrasi emulgator didasarkan pada nilai HLB butuh minyak pada formula. Selanjutnya masing-masing formula dievaluasi dan diuji stabilitasnya agar didapatkan formula yang menghasilkan krim dengan kualitas yang baik serta diuji efektivitas penetrasinya menggunakan alat sel difusi franz dengan membandingkan hasil penetrasi krim transfersome ekstrak daun sukun dengan hasil penetrasi krim ekstrak daun sukun tanpa transfersome.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas, permasalahan penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi emulgator terhadap karakteristik fisik krim yang dihasilkan dari formula krim transfersome ekstrak etanol daun sukun ?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi emulgator terhadap stabilitas fisik dari formula krim transfersome ekstrak etanol daun sukun ?

3. Bagaimana daya penetrasi dari krim transfersome ekstrak etanol daun sukun jika dibandingkan dengan krim ekstrak etanol daun sukun tanpa transfersome?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dilakukannya penelitian ini antara lain :

1. Menentukan pengaruh variasi konsentrasi emulgator terhadap karakteristik fisik krim transfersome ekstrak etanol daun sukun.
2. Menentukan pengaruh variasi konsentrasi emulgator terhadap stabilitas fisik dari formula krim transfersome ekstrak etanol daun sukun.
3. Menjelaskan bagaimana daya penetrasi krim transfersome ekstrak etanol daun sukun jika dibandingkan dengan krim ekstrak etanol daun sukun tanpa transfersome.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diperoleh dari penelitian Ini antara lain :

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi emulgator terhadap karakteristik fisik krim transfersome ekstrak etanol daun sukun.
2. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi emulgator terhadap stabilitas fisik krim transfersome ekstrak daun sukun.
3. Mengetahui daya penetrasi krim transfersome ekstrak etanol daun sukun jika dibandingkan dengan krim ekstrak etanol daun sukun tanpa transfersome.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Adinugraha, H.A., Noor, K.K., Dedi, S., Prastyono. 2014, *Pengembangan Teknik Budidaya sukun (Artocarpus altilis) Untuk Ketahanan Pangan*, IPB Press, Jakarta.
- Agral, O., Fatimawali, Yamlean, P., Sri, H. 2013, Formulasi dan Uji Kelayakan Sediaan Krim Anti Inflamasi Getah Tanaman Patah Tulang (*Euphorbia tirucalli L*), *Jurnal Ilmiah Farmasi- UNSRAT*,**2(3)**.
- Anggraeni, C.A. 2008, Pengaruh Bentuk Sediaan Krim, Gel, dan Salep terhadap Penetrasi Aminofilin Sebagai Antiselulit Secara *In vitro* Menggunakan Sel Difusi Franz, *Skripsi*, Universitas Indonesia.
- Annisa, R., Hendradi, E., Melani, D. 2016, Pengembangan Sistem Nanostructured Lipid Carriers (NLC) Meloxicam Dengan Lipid Monostearin dan Miglyol 808 Menggunakan Metode Emulsifikasi, *Journal Trop. Pharm. Chem*, **(3)3**.
- Ansari, M., Kazemipour, M., Aklami, M. 2006, The study of drug permeation through natural membranes, *International Journal of Pharmaceutics*, **327** : 6-11.
- Aulthon, M.E. 2002, *Pharmaceutics The Sciences of Dosage Form Design*, UK : Elsvier Limited.
- Ascenso, A., Raposo, S., Cardoso, P., Mendes, T., Praca, F.B., badra, M.V., Bentley., Simoes, S. 2015, Development, characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles: transfersomes, ethosomes, and transethosomes, *International Journal of Nanomedicine*, **(10)** : 5837–5851.
- Asmara, A., Sjaiful, FD., Tantien, N dan Ida, Z., 2012, Vehikulum Dalam Dermatoterapi Topikal, *MDVI*, **39(01)**:25-35.

- Azkiya, Z., Ariyani, H dan Nugraha., T.S., 2017, Evaluasi Sifat Fisik Krim Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale* Rosc. var. rubrum) Sebagai Anti Nyeri (Evaluation of Physical Properties Cream from Red Ginger Extract (*Zingiber officinale* Rosc var rubrum) As Anti Pain), *Journal of Current Pharmaceutica Sciences*, **1(1)**:12-18.
- Baskara, I.B., Suhendra, L., Wrsiati, L.P. 2020, Pengaruh Suhu Pencampuran dan Lama Pengadukan terhadap Karakteristik Sediaan Krim, *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*, **(8)2**:200-209.
- Benson, H., 2006, Transfersomes for transdermal drug delivery, *Curtin University of Technology, School of Pharmacy*, **3(6)**:727-737.
- Budiasih, S., Masyitah, I., Jiyauddin, K., Kaleemullah, M., Samer, A.D., Fadli, A.M., Eddy, Y. 2018, *Formulation and Characterization of Cosmetic Serum Containing Argan Oil as Moisturizing Agent*, Bromo Conference, Symposium on Natural Products and Biodiversity, 297-304.
- Brinda, S dan Tajuna, N. 2015, Formulation, characterization and evaluation of herbal under-eye cream, *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, **(3)3**: 542-552.
- Chandra Devina. 2019, Pengujian Penetrasi In-Vitro Sediaan Gel, Krim, Gel-Krim Ekstrak Biji Kopi (*Coffea arabica* L.) Sebagai Antiselulit, *Jurnal Ilmiah Farmasi Imelda- STIKES*, **3(01)**.
- Chang, C., Yang, M., Wen, H., dan Chern, J., 2002, Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods, *Journal of Food and Drug Analysis*, **10**, 178-182.
- Chauhan, N., Kapil, K, Navin, CP., 2017, An Updated Review On Transfersomes: A Novel Vesicular System For Transdermal Drug Delivery, *Universal Journal of Pharmaceutical Research*, **2(4)**.

- Chambers, Shelley. 2014, Remington Education : Pharmaceutics, *Pharmaceutical Press*, USA.
- Chien, Y.W dan Valia, K.H. 1984, Development Of A Dynamic Skin Permeation System For Long-Term Permeation Studies. Control Drug Delivery, *Research Center Rutgers University*, College of Pharmacy Piscataway, New Jersey.
- Choi M.J, Maibach H.I. 2005, Elastic vesicles as topical/transdermal drug delivery systems, *International Journal of Cosmetic Science*, **27**:211-221.
- Christina. 2010, Pengaruh Metanol, Etanol dan Propilen Glikol Terhadap Profil Penetrasi Perkulutan Glukosamin secara *In Vitro* Menggunakan Sel Difusi Franz, *Skripsi*, Universitas Indonesia.
- Febriantosa, A., Purwanto, B.P., Arief, I.I & Widyastuti, Y. 2013, Karakteristik Fisik, Kimia, Mikrobiologi Whey Kefir dan Aktivitasnya Terhadap Penghambatan Angiotensin Converting Enzim, *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, **24(2)**:147-153.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1985, *Cara Pembuatan Simplisia*, Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter Standarisasi Umum Ekstrak tumbuhan Obat*, Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi ke-4, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Derkach, S.R. 2009, Rheology of emulsions, *Advances in Colloid and Interface Science*, **(151)**:1-23.



- Dewi, R., Anwar, E., Yunita, K.S. 2014, Uji Stabilitas Fisik Formula Krim yang Mengandung Ekstrak Kacang Kedelai (*Glycine max*), *Pharm Sci Res*, **(1)3**.
- Elya, Berna., dewi, R., Haqqi, M Budiman. 2013, Antioxidant Cream Of *Solanum lycopersicum L*, *International Journal of PharmTech Research*, West Java, University of Indonesia.
- El-Sayed, W dan Mohammad, T.G. 2014, Preparation and Characterization of Alternative Oil-in-Water Emulsion Formulation of Deltamethrin, *American Journal of Experimental Agriculture* **4(4)**: 405-414.
- Endarini, L.H. 2016, *Modul Bahan Ajar Cetak farmasi Farmakognosi dan Fitokimia*. Pusdik SDM Kesehatan, Jakarta.
- Erwin, 2015, Diversity Of Secondary Metabolit Of *Artocarpus Altilis*, *Internasional Conference of Chemistry*, 53-64.
- Eun Soe, J., Sungkyoon, K., Bae Hwan, K., 2017, In vitro skin absorption tests of three types of parabens using a Franz diffusion cell, *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, **27**:320-325.
- Felton, Linda. 2012, *Remington Essentials of Pharmaceutics*, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Fitriansyah, S.N dan Gozali, D. 2014, Formulasi Dan Evaluasi Fisik Sediaan Krim Pelembab Dimethylsilanol Hyaluronate Dengan Penambahan Basis Nano Dan Fase Minyak Kelapa Murni, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, **(3)1**.
- Franz, T.J. 1975, Percutaneous absorption. On the relevance of In vitro data, *J. Invest. Dermatol*, **64(3)**:190–195.

- Frankel, E.N., Huang, S.W., Aeschbach, R. and Prior, E. 1996, Antioxidant Activity of a Rosemary Extract and Its Constituents, Carnosic Acid, Carnosol, and Rosmarinic Acid, in Bulk Oil and Oil-in-Water Emulsion. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **(44)**:31-135.
- Gennaro AR Lund, Walter. 1990. *Remington Pharmaceutical Sciences, eighteenth edition*, Mack Publishing Compan, Easton Pennsylvania.
- Gupta A., Aggarawal G., Singla S., Rora R., A. 2012, "Transfersomes: A Novel Vesicular Carrier for Enhanced Transdermal Delivery of Sertraline: Development, Characterization and performance Evaluation," *J. Sci Pharm*, **80**:1061-1080.
- Handayani, S.A., Purwanti T., Erawati T. 2012, Pelepasan Na-Diklofenak Sistem Niosom Span 20-Kolesterol Dalam Basis Gel HPMC, *PharmaScientia*, **1(2)**.
- Hani, A dan Novena, Y.L. 2019, Penetapan Kadar Flavonoid Total Alpukat (*Persea Americana mill.*) Dengan Metode Spektrofotometri, *Jurnal Ilmiah Farmasi* **(2)15**:51-63.
- Hambali, M., Mayasari, F., Noermansyah, F. 2014, Ekstraksi Antosianin Dari Ubi Jalar Dengan Variasi Konsentrasi Solven Dan Lama Waktu Ekstraksi, *Teknik Kimia*, **(20)2**.
- Hamsinah, Darijanti SD, Mauluddin R. 2016. Uji stabilitas formulasi krim tabir surya serbuk rumput laut (*E. cottonii*). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. **3(2)**: 155-158.
- Harmita, H., Iskardansyah, I., Afifah, S.F. 2020, Effect Of Transfersome Formulation On The Stability And Antioxidant Activity Of N-Acetylcysteine In Anti-Aging Cream, *International Journal of Applied Pharmaceutics*, **(12)1**.
- Hashimoto, K. 1971, Intercellular Spaces Of The Human Epidermis As Demonstrated Vwith Lanthanum, *The Journal Of Investigative Dermatology*, **(57)1**.

- Heyne, K. 1987, *Tumbuhan Berguna Indonesia*, Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan, Departemen Kehutanan RI, Jakarta.
- James, K.C.; Leach, R.H. 1970, A stability study of chloramphenicol in topical formulations, *J. Pharm. Pharmacol*, **22**:607–611.
- Jana, partha & Dharmendra, jain. 2020, Dermal And Transdermal Drug Delivery, *UGC Care Group I Listed Journal*, **10(10)**.
- Jellinek J.S. 1970, *Formularium and Function of Cosmetic*, Willey Interscience, New York, London.
- Juntawong, S., Charoenteeraboon, J., Chansiri, G., Tuntarawongsa, T., Katewongsa, P., and Phaechamud, T., 2010, Cream Prepared from Emulsifying Polymer: Effect of Oil Content, Stirring Intensity & Mixing Temperature. *RJPBCS*, **(1)2**:360
- Kartiningsih, K., & Meilisa, M. (2016). Formulasi Krim Minyak Biji Bunga Matahari Sebagai Anti-Acne dengan Gliseril Monostearat dan Setil Alkohol. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, **3(2)**: 247-252.
- Kesarwani K, Gupta R, Mukerjee A. 2013, Bioavailability enhancers of herbal origin: An overview, *Asian Pac J Trop Biomed*, **3(4)**:253–66.
- Khare, S., Abhyankar, S., Kuchekar, A., Gawade, A. 2021, A Mini Review - Pharmaceutical Creams, *Scholars Academic Journal of Pharmacy*, **10(4)**: 60-62.
- Koirewoa, Y. A., Fatimawali, Wiyono, W.I. 2013, Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid Dalam Daun Beluntas (*Pluchea indica* L.), *Universitas Sam Ratulangi Press*, **(1)1**.

- Krismayanti, L., 2015, *Anatomi Fisiologi Manusia*, Insitut Agama Islam Negeri, Mataram.
- Kumar A, Pathak K, Bali V. 2012, Ultra-adaptable nanovesicular systems: a carrier for systemic delivery of therapeutic agents, *Drug Discov Today*, **17(21-22)**:1233–41.
- Kurniawan, Y dan Layal, K. 2017, Pemberian Gel Ekstrak Daun Sukun (*Artocarpus Altilis*) Dapat Mempercepat Proses Penyembuhan Luka Bakar Pada Mencit. *Syifa' Medika*, **8(1)**.
- 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.
- Luthfiyana, N., Nurjanah., Nurilmala, M., Anwar, A., Hidayat, T. 2016, Rasio Bubur Rumpun Laut *Eucheuma Cottonii* Dan *Sargassum Sp.* Sebagai Formula Krim Tabir Surya, *JPHP*, **(19)3**.
- Maluku.litbang.pertanian.go.id. (2019, 9 Mei), Mengenal Lebih Jauh Tanaman Sukun. Diakses pada 24 Desember 2020, dari <http://maluku.litbang.pertanian.go.id/?p=2269>
- Mehta R. 2004, Topical and transdermal drug delivery: What a pharmacist needs to know, *Inet Continuing education Com*,1-0.
- More, S., Inde, A., Jadhav, A. and Jadhav, A., 2012, Recent Advances In Transdermal Drug Delivery System (Tdds): An Overview, *Journal of Pharma Research*, **8**.
- Naveed, S dan Sajid, S., 2016, Degradation in Pharmaceutical Creams: Ascorbic Acid Demonstrating Phenomenon: A Review, *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*, **8(2)**:080-083.

- Nazliniwaty, Anayanti, A., Kiky, 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.
- Nugroho, Agung. 2017, *Buku ajar Teknologi Bahan Alam*, Lambung Mangkurat university Press, Banjarmasin.
- Mayangkara, J. 2011, Pengaruh etanol dan Asam Oleat terhadap Penetrasi Liposom Transdermal Glukosamin Menggunakan Difusi Franz, *Skripsi*, Universitas Indonesia.
- Oktavia, D.M., Ayu, S.k., Halim, A., 2016, Pengaruh Basis Krim Terhadap Penetrasi Kloramfenikol Menggunakan Kulit Mencit, *Jurnal Farmasi Higea*, **4(01)**.
- Palupi, D.H., Retnoningrum, D.S., Iwo, M.I., Soemardji, A.A. 2020, Leaf Extract Of *Artocarpus Altilis* [Park.] Fosberg Has Potency As Antiinflammatory, Antioxidant, And Immunosuppressant, *Rasayan J.Chem*, **13(1)**:636-646.
- Pirvu C.D, Hlevca C., Ortan A., Prisada R. 2010, Elastic Vesicles as drug carriers through the skin, *Farmacia*, **58(2)**.
- Prajapati TS, Patel CG., Patel CN. 2011, Transfersomes: A Vesicular Carrier System for Transderma Drug Delivery, *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research*, **1(2)**.
- Ragelle H, Crauste-Manciet S, Seguin J, Brossard D, Scherman D, Arnaud P, et al. 2012, Nanoemulsion formulation of fisetin improves bioavailability and antitumour activity in mice. *Int J Pharm.*
- Ragone, D. 1997, *Breadfruit : Artocarpus altilis (Parkinson) Fosberg. Promoting the conservation and used of underutilize and neglected crops*, International Plant Genetic Resources Institute, Rome, Italy.

- Ramadon, D., Harme, M., Anwar, E. 2018, Formulation of Transfersomal Green Tea (*Camellia sinensis L. Kuntze*) Leaves Extract Cream and in vitro Penetration Study Using Franz Diffussion Cell, *Journal of Young Pharmacists*, **(10)2**:63-67.
- Rai, P., Adarsh, P.P., Sujit, D., 2019, Pharmaceutical Creams and their use in wound healing: A Review, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, **9(3)**:907-912.
- Ramteke KH, Dhole SN, Patil SV. 2012, Transdermal drug delivery system: a review, *Journal of Advanced Scientific Research*, **3(1)**:22-35.
- Rasyadi, Yahdian. 2018, Formulasi Sediaan Kumur Dari Ekstrak Daun Sukun *Artocarpus Altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) Fosberg, *Chempublish Journal*, **(3)2**:76-84.
- Rieger, M. 2000. *Harry's Cosmeticology (8<sup>th</sup> Edition)*. New York. Chemical Publishing Co Inc.
- Rosmawaty & Tehubijuluw, H. 2013, Screening of Phytochemical and Bioactivity Test of The Leaves Breadfruit (*Artocarpus altilis*), *Ind.J.Chem.res*, 28-32.
- Rowe, C.R., Sheskey, P.J., dan Quinn, M.E. (ed). 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th ed*, Pharmaceutical Press, London.
- Safitri, N.B., Oktavia E.P., Valentina Y. 2014, Optimasi Formula Sediaan Krim Ekstrak Stroberi (*Fragaria x ananassa*) sebagai Krim Anti Penuaan, *Majalah Kesehatan FKUB*, **1(04)**.
- Salamanca, C.H., Ocampo, A.B., Lasso, J.C., Camach, N dan Yarce, C.j. 2018, Franz Diffusion Cell Approach for Pre-Formulation Characterisation of Ketoprofen semi Solid Dosage Forms, *Journal of Pharmaceutics*, **10(3)**:148.

- Saryanti, D., Setiawan, I., Safitri, R.A. 2019, Optimasi Formula Sediaan Krim M/A Dari Ekstrak Kulit Pisang Kepok (*Musa Acuminata L.*), *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, **(1)3**.
- Sharon,N., Anam, S., Yuliet. 2013, Formulasi Krim Antioksidan Ekstrak Etanol Bawang Hutan (*Eleutherine palmifolia L. Merr*), *Online Jurnal of Natural Science*, **(3)2** :111-122
- Shomashekkar, 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.
- Siampa, J.P., Lebang, J.S., Antasionasti, I., Nurmiati. 2021, Perbandingan Profil Penetrasi Formula Krim Antioksidan dari Ekstrak Perikarpium Buah Manggis (*Garcinia mangostana*) dengan Variasi *Penetration Enhancer*, *Jurnal Mipa* **10(1)**:19 –24.
- Silalahi KN, Fahrurroji A, dan Kusharyanti I. 2015, *Vitamin E Sebagai Antipenuaan Kulit Serta Uji Stabilitas Losio*, Naskah Publikasi, Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura.
- Sikora, Elzbieta. 2019, *Cosmetic Emulsion Monograph*, *Cracow University Of technology*, Krakow, Polandia.
- Simangunsong, F.M., Mulyani, S., Hartiati, A. 2018, Evaluasi Karakteristik Krim Ekstrak Kunyit (*Curcuma Domestica Val.*) Pada Berbagai Formulasi, *Jurnal Rekayasa Dan Manajemen Agroindustri*, **6(01)**:11-21.
- Simoos, A., Veiga, F., Vitorino, C., Figueras, A. 2018, A Tutorial for Developing a Topical Cream Formulation Based on the Quality by Design Approach, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **(107)**:2653-2662.

- Simon, Patricia, Formulasi dan Uji Penetrasi Mikroemulsi Natrium Diklofenak Dengan Metode Sel Difusi Franz dan Metode Stripping, *Skripsi*, Universitas Indonesia.
- Syamsuni, H.A. 2007, *Ilmu Resep*, Penerbit Buku Kedokteran ECG, Jakarta.
- Suhardjo., Clara M.K. 1992, *Prinsip-prinsip Ilmu Gizi*, Yogyakarta: Kanisius.
- Suryanto, E & Wehantouw, F. 2009, Aktivitas Penangkap Radikal Bebas Dari Ekstrak Fenolik Daun Sukun (*Artocarpus altilis* F.), *Chem. Prog*, **2(01)**.
- Swarbick, James. 2007, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition Volume 1*, Informa Healthcare USA, Inc. New York.
- Tchienou, G.E., Tsague, R.K., Pega, T.F., Bama, V., Bamseck, A., Sokeng, S.D., Ngassoum, M.B. 2018, Multi-Response Optimization in the Formulation of a Topical Cream from Natural Ingredients, *Journal of Cosmetics*, **(5)7**.
- Tome, L.C., Goncalves, C., Boaventura, M., Brandao, L., Mendes, A.M., Silvestre, A., Neto, C.P., Gandini, A., Freire, C., Marrucho, I.M. 2011, Preparation and evaluation of the barrier properties of cellophane membranes modified with fatty acids, *Carbohydrate Polymers* **83**:836–842
- Tranggono, R. I, Latifah, F. 2007, *Buku Pegangan Ilmu Pengetahuan kosmetik*, PT. Gramedia, Jakarta.
- Ulaen, S.P.J., Banne, Y.S., Ririn, A. 2012, Pembuatan Salep Anti Jerawat dari Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthoriza* Roxb.), *Jurnal Ilmiah Farmasi* **(20)3**: 45–49.



- Verma A, Jain A, Hurkat P, Jain SK. 2016, Transfollicular drug delivery: current perspectives, *Research and Reports in Transdermal Drug Delivery*, **(5)1**.
- Voight, R. 1994, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, Edisi ke-5*, diterjemahkan oleh Dr. Soendani Noerono, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Wang Y, Xu K, Lin L, Pan Y, Zheng X. 2007, Geranyl flavonoids from the leaves of *Artocarpus altilis*, *Phytochem*, **68**:1300-1306.
- Whitney, A., Fisk, MS., Oma Agbal, MD., Hadar, A dan Raja, K., 2013. *The use of botanically derived agents for hyperpigmentation: A systematic review.* , Department of Dermatology, University of California
- Yajima, T., Itai, S., Takeuchi, H., Kawashima, Y. 2002, Determination of Optimum Processing Temperature for Transformation of Glyceryl Monostearate, *Chem. Pharm. Bull.* **50(11)**: 1430—1433.
- Yuliantari, N.W., Widarta, I.W., Permana, I. D. 2017, Pengaruh Suhu dan Waktu Eksraksi Terhadap Kandungan Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Daun Sirsak (*Annora muricata* L.) Menggunakan Ultrasonik, *Media Ilmiah Teknologi Pangan*, **(4)1**:35-42.