



**PENGARUH MENTOL PADA PENETRASI SEDIAAN *PATCH*
TRANSDERMAL EKSTRAK ETANOL DAUN TAPAK DARA
(*Catharanthus roseus*)**

SKRIPSI

**untuk memenuhi persyaratan
dalam menyelesaikan program sarjana Strata-1 Farmasi**

**Oleh:
Muhammad Habibie
NIM 1911015110003**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT
BANJARBARU
MEI 2023**

SKRIPSI

**PENGARUH MENTOL PADA PENETRASI SEDIAAN *PATCH*
TRANSDERMAL EKSTRAK ETANOL DAUN TAPAK DARA
(*Catharanthus roseus*)**

Oleh:

**Muhammad Habibie
NIM 1911015110003**

Telah dipertahankan di depan Dosen Penguji pada tanggal 26 Maret 2023

Susunan Dosen Penguji:

Pembimbing I

Dosen Penguji

1. apt. Prima Happy Ratnapuri, S. Farm., M.Sc.



apt. Mia Fitriana, S.Farm., M.Si.
NIP.19880514 201803 2 002



(.....)

Pembimbing II

2. apt. Muhammad Ikhwan Rizki, S.Farm., M.Farm.



apt. Normaidah, S.Farm., M.Pharm.Sci.
NIP. 19930521 201903 2 023



(.....)

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Farmasi



apt. Arnida., S.Si, M.Si.
NIP. 197312252006042001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka

Banjarbaru, Mei 2023



Muhammad Habibie
NIM 1911015110003

ABSTRAK

PENGARUH MENTOL PADA PENETRASI SEDIAAN *PATCH* TRANSDERMAL EKSTRAK ETANOL DAUN TAPAK DARA (*Catharanthus roseus*) (Oleh Muhammad Habibie; Pembimbing: Mia Fitriana, Normaidah; 2023; 49 Halaman)

Daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) memiliki berbagai kandungan senyawa metabolit sekunder. Salah satunya yaitu flavonoid yang berkhasiat sebagai antipiretik. Pengobatan demam pada anak dapat diberikan obat golongan antipiretik secara oral tetapi memiliki kekurangan diantaranya kesulitan menelan obat dan bisa tersedak jika berupa cairan sehingga dilakukan pengembangan sediaan obat menjadi *patch* transdermal. Sediaan *patch* transdermal merupakan sediaan obat yang digunakan untuk melepas sejumlah dosis tertentu yang berpenetrasi melalui kulit dibantu dengan adanya peningkat penetrasi seperti mentol. Tujuan penelitian ini yaitu untuk menentukan pengaruh penambahan mentol sebagai peningkat penetrasi terhadap jumlah kumulatif dan kecepatan penetrasi sediaan *patch* transdermal ekstrak daun *C. roseus*. Metode diawali dengan pembuatan ekstrak etanol daun *C. roseus* yang dilanjutkan pembuatan sediaan *patch* transdermal dengan mentol dan tanpa mentol. *Patch* transdermal dilakukan uji penetrasi menggunakan alat difusi Franz dan lepasan kulit ular sanca batik (*P. reticulatus*) sebagai membran. Hasil yang diperoleh rerata jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi dari formula dengan mentol dan tanpa mentol berturut-turut yaitu $93,1295 \pm 1,3604 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ dan $87,8290 \pm 0,8468 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Sedangkan rerata kecepatan penetrasi yaitu $20,1682 \pm 0,1262 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{jam}$ dan $19,0540 \pm 0,0967 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{jam}$. Kesimpulan dari penelitian ini yaitu bahwa penambahan peningkat penetrasi mentol meningkatkan jumlah kumulatif dan kecepatan penetrasi.

Kata Kunci: Tapak dara, *patch*, penetrasi, mentol, flavonoid

ABSTRACT

EFFECT OF MENTHOL ON PENETRATION OF TRANSDERMAL PATCH ETHANOL EXTRACT OF CATHARANTHUS ROSEUS LEAVES (By Muhammad Habibie; Advisor: Mia Fitriana, Normaidah; 2023; 49 Pages)

*Cathranthus roseus leaves contain secondary metabolite compounds. Flavonoids which are efficacious as antipyretics. Treatment of fever in children can be given antipyretic drugs orally but have drawbacks, including difficulty swallowing drug and can choke, so the drug preparation is developed into a transdermal patch. Transdermal patch is drug preparations that are used to release a certain dose that penetrates through the skin. The purpose of this study was to certain the effect of adding menthol as a penetration enhancer on the cumulative amount and flux penetration of transdermal patch. The method begins with the making of ethanol extract followed by the manufacture of transdermal patch. The transdermal patch was tested for penetration using the Franz diffusion and shed skin snake *P. reticulatus* as membrane. The results obtained that the cumulative amount of flavonoids penetrated from the formula with menthol and without menthol were $93,1295 \pm 1,3604 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ and $87,8290 \pm 0,8468 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Meanwhile, the flux penetration were $20,1682 \pm 0,1262 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{hour}$ and $19,0540 \pm 0,0967 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{hour}$. The conclusion of this study is that the addition of menthol penetration enhancer increases the cumulative amount and flux penetration*

Keyword: *Cathranthus roseus, patch, penetration, menthol, flavonoid*

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas segala berkat, rahmat dan karunia yang telah diberikan hingga skripsi yang berjudul “Pengaruh Mentol pada Penetrasi Sediaan *Patch* Transdermal Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)” dapat disusun dan diselesaikan. Penulis mengucapkan syukur dan terimakasih kepada:

1. Allah Subhanau Wa Ta'ala yang selalu memberikan pertolongan dan Maha mengetahui keadaan hamba-Nya serta Nabi Muhammad SAW yang menjadi suri tauladan bagi seluruh umat manusia di dunia.
2. Kedua orang tua, saudara, serta keluarga besar yang selalu memberikan dukungan secara materil dan moril
3. Ibu apt. Mia Fitriana, S.Farm., M.Si. selaku pembimbing utama dan ibu apt. Normaidah, S.Farm., M.Pharm.Sci. selaku pembimbing pendamping yang telah banyak memberikan bimbingan, pengetahuan, saran dan motivasi dalam penulisan maupun penelitian skripsi
4. Ibu apt. Prima Happy Ratnapuri, S. Farm., M.Sc, Ibu apt. Destria Indah Sari, S.Farm., M. Farm, dan apt. Muhammad Ikhwan Rizki, S.Farm., M. Farm selaku dosen penguji yang telah memberikan saran, kritik serta motivasi dalam penulisan maupun penelitian skripsi
5. Bapak apt. Khoerul Anwar, S.F., M.Sc dan Ibu apt. Nani Kartinah, S.Farm., M.Sc selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan saran, kritik serta motivasi dalam penulisan maupun penelitian skripsi
6. Seluruh dosen program studi S1 Farmasi beserta staf laboratorium dasar FMIPA ULM Universitas Lambung Mangkurat yang telah memberikan berbagai pengarahan dalam penyelesaian penelitian skripsi.
7. Rafli dan Aulia selaku teman satu payung penelitian yang telah membantu penelitian penulis.
8. Novelia Ramadhani Rahman yang telah memberikan semangat dan dukungan sehingga penulis termotivasi untuk mencapai target yang diinginkan

9. Teman-teman angkatan 2019 yang telah memberikan semangat dan motivasi sehingga penulis termotivasi untuk mencapai target yang diinginkan. Serta semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penelitian maupun penulisan naskah ini, sehingga kritik dan saran sangat diharapkan untuk perbaikan dan pengembangan ilmu pengetahuan di masa mendatang serta penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi penelitian dalam pengembangan ilmu pengetahuan kedepannya

Banjarbaru, Mei 2023

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tanaman Tapak Dara (<i>Catharanthus roseus</i>).....	5
2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi Tapak Dara (<i>Catharanthus roseus</i>).....	5
2.1.2 Manfaat Tapak Dara (<i>Catharanthus roseus</i>)	6
2.1.3 Kandungan Senyawa Tapak Dara (<i>Catharanthus roseus</i>)	6
2.2 Kulit	6
2.3 Sistem Penghantaran Obat pada Kulit	9
2.4 <i>Patch</i> Transdermal.....	11
2.5 Kinetika Pelepasan Obat.....	12
2.5.1 Kinetika Pelepasan Orde Nol.....	13
2.5.2 Kinetika Pelepasan Orde Satu	13
2.5.3 Kinetika Pelepasan Model Higuchi	13
2.5.4 Kinetika Pelepasan Korsmeyer's Peppas.....	13
2.6 Peningkat Penetrasi.....	14
2.7 Mentol.....	14

2.8	Flavonoid.....	15
2.9	Spektrofotometer UV-Vis.....	16
2.10	Sel Difusi Franz.....	17
2.11	Hipotesis.....	18
BAB III METODE PENELITIAN		19
3.1	Jenis Penelitian.....	19
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	19
3.3	Variabel Penelitian.....	19
3.3.1	Variabel Bebas.....	19
3.3.2	Variabel Terikat.....	19
3.3.3	Variabel Terkendali.....	19
3.4	Alat dan Bahan.....	20
3.4.1	Alat.....	20
3.4.2	Bahan.....	20
3.5	Prosedur Penelitian.....	20
3.5.1	Determinasi Tanaman.....	20
3.5.2	Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (<i>Catharanthus roseus</i>).....	20
3.5.3	Formulasi Patch Transdermal Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (<i>Catharanthus roseus</i>).....	21
3.5.4	Studi Penetrasi Patch Transdermal Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (<i>Catharanthus roseus</i>).....	22
3.6	Analisis Data.....	25
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		27
4.1	Determinasi Tanaman <i>Catharanthus roseus</i>	27
4.2	Pembuatan Serbuk Simplisia Daun Tapak Dara (<i>Catharanthus roseus</i>).....	27
4.3	Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (<i>Catharanthus roseus</i>).....	28
4.4	Pembuatan <i>Patch</i> Transdermal Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (<i>Catharanthus roseus</i>).....	29
4.5	Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (<i>Catharanthus roseus</i>).....	30
4.5.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin.....	31
4.5.2	Penentuan <i>Operating Time</i> Kuersetin.....	31
4.5.3	Penentuan Kurva Baku Kuersetin.....	32

4.5.4 Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Tapak Dara Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (<i>Catharanthus roseus</i>).....	33
4.6 Studi Penetrasi Flavonoid <i>Patch</i> Transdermal Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (<i>Catharanthus roseus</i>)	34
BAB V PENUTUP	42
5.1 Kesimpulan.....	42
5.2 Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Persamaan Model Kinetika Pelepasan.....	12
2. Hubungan eksponen pelepasan (n) dengan mekanisme pelepasan	14
3. Formula <i>Patch</i> Transdermal Ekstrak Etanol Daun <i>C. roseus</i>	21
4. Formula <i>Phosphate Buffer Saline</i> (PBS) pH 7,4	23
5. Kadar flavonoid total ekstrak etanol daun <i>C. roseus</i>	34
6. Rerata jumlah kumulatif flavonoid terpenetrasi dan fluks tiap waktu dari sediaan <i>patch</i>	36
7. Rerata jumlah kumulatif dan fluks total flavonoid sediaan <i>patch</i> transdermal daun <i>C. roseus</i>	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Tanaman Tapak Dara (<i>C. roseus</i>).....	5
2. Stuktur Anatomi Kulit	9
3. Jalur Peneterasi Obat di Kulit	11
4. (a) <i>Single-layer Drug-in-adhesive</i>	12
(b) <i>Multi-layer Drug-in-adhesive</i>	12
(c) <i>Drug Reservoir-in-adhesive</i>	12
(d) <i>Drug Matrix-in-adhesive</i>	12
5. Stuktur Mentol	15
6. Struktur Flavonoid	16
7. Bagian-Bagian Sel Difusi Franz	17
8. Diagram analisis data penelitian.....	26
9. Serbuk simplisia daun <i>C. roseus</i>	28
10. Ekstrak kental daun <i>C. roseus</i>	28
11. Sediaan <i>patch</i> transdermal ekstrak etanol daun <i>C. roseus</i>	29
12. Reaksi penetapan kadar flavonoid- AlCl_3	30
13. Hasil penentuan panjang gelombang maksimum	31
14. Hasil penentuan <i>operang time</i>	32
15. Grafik kurva baku kuersetin	33
16. Kurva hubungan antara rerata jumlah kumulatif flavonoid terpenetrasi terhadap waktu	37
17. Kurva hubungan antara rerata fluks terhadap waktu	37

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran

1. Skema Penelitian
2. Perhitungan Konversi Dosis Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)
3. Hasil Determinasi Tanaman Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)
4. Perhitungan Rendemen Simplisia dan Ekstrak Etanol Daun *C. roseus*
5. Bobot *Patch* Transdermal Ekstrak Etanol Daun *C. roseus*
6. Perhitungan Bahan Penentuan Kadar Flavonoid Total
7. Penentuan panjang gelombang maksimum kuersetin
8. Penentuan *operating time* kuersetin
9. Penentuan Kurva Baku Kuersetin
10. Penetapan kadar flavonoid total ekstrak etanol daun *C. roseus* 2000 ppm
11. Contoh perhitungan uji penetrasi flavonoid dari sediaan gel ekstrak etanol daun *C.roseus*
12. Hasil *print out* uji penetrasi sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun *C. roseus* dengan mentol
13. Hasil perhitungan uji penetrasi sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun *C. roseus* dengan mentol
14. Hasil *print out* uji penetrasi sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun *C. roseus* tanpa mentol
15. Hasil perhitungan uji penetrasi sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun *C. roseus* tanpa mentol
16. Penentuan Persentase Flavonoid yang Terpenetrasi
17. Perhitungan Kinetika Pelepasan Obat
18. Hasil uji statistik sediaan *patch* transdermal ekstrak daun *C. roseus*
19. *Certificate of Analysis*
20. Dokumentasi Penelitian

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Demam adalah keadaan suhu tubuh berada di atas normal. Suhu tubuh normal manusia berkisar pada 36-37°C sehingga jika suhu seseorang melebihi 37°C dapat dikatakan demam (Sudibyo *et al.*, 2020). Demam merupakan gejala dari suatu penyakit yang sering terjadi terutama pada bayi dan anak dikarenakan bayi dan anak rentan terkena infeksi. Berdasarkan Badan Pusat Statistik pada tahun 2012 anak yang terkena demam sebanyak 90.245 anak dan pada tahun 2013 sebanyak 112.511 anak (Doloksaribu & Siburian, 2017). Pengobatan demam pada anak dapat diberikan obat golongan antipiretik secara oral. Namun, pengobatan dengan rute oral memiliki kekurangan, antara lain kesulitan menelan obat karena bentuk sediaan berupa tablet dan kapsul, rasa pahit, dan bisa tersedak jika obat berupa cairan seperti sirup (Pakel *et al.*, 2019; Wardani & Saryanti, 2021). Selain menggunakan obat antipiretik, masyarakat juga sering memanfaatkan bahan alam untuk membantu menurunkan demam. Kelebihan penggunaan bahan alam antara lain bahan alam relatif lebih aman bagi kesehatan dibandingkan bahan-bahan sintesis (Kilungga *et al.*, 2019). Salah satu bahan alam yang dapat dimanfaatkan sebagai penurun demam yaitu daun tapak dara (Amin *et al.*, 2021).

Daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) digunakan secara empiris untuk membantu menurunkan demam. Berdasarkan penelitian Samudra (2017), dosis ekstrak daun *C. roseus* sebesar 67,5 mg/kgBB mencit, mampu menurunkan suhu tubuh mencit. Kandungan yang diduga berkhasiat memberikan efek antipiretik yaitu flavonoid yang bekerja sebagai *inhibitor cyclooxygenase* (COX). *Cyclooxygenase* memicu pembentukan prostaglandin yang menyebabkan suhu tubuh meningkat (Samudra, 2017). Flavonoid mempunyai tipe yang beragam diantaranya dalam bentuk aglikon yang bersifat nonpolar dan glikosida bersifat polar. Selain itu juga flavonoid mempunyai kelarutan yang rendah dalam air disertai waktu pengisian yang pendek dalam usus halus sehingga diperlukan bentuk sediaan obat yang dapat meningkatkan kadar zat aktif tersebut (Harborne, 1987; Wardani & Saryanti, 2021).

Salah satu bentuk sediaan obat yang mampu meningkatkan kadar zat aktif di dalam tubuh dengan cara menghindari *first pass metabolism* yaitu *patch* transdermal. *Patch* transdermal adalah sediaan dengan perekat (lapisan adhesif) yang mengandung zat aktif obat dan direkatkan di kulit untuk memberikan efek terapi dengan cara zat aktif langsung masuk ke aliran darah (Nurfitriani *et al.*, 2015). Keuntungan penggunaan *patch* transdermal yaitu pemberian obat yang stabil dalam jangka waktu yang panjang dan terapi obat dapat dihentikan jika obat tidak lagi diinginkan dengan cara melepas *patch* transdermal (Patel *et al.*, 2021). Berdasarkan penelitian Harianja (2017) bahwa kadar persen flavonoid yang terpenetrasi sebesar 6,09% dengan minyak jahe sebagai peningkat penetrasi sehingga diperlukan peningkat penetrasi yang lebih baik. Peningkat penetrasi adalah salah satu faktor penting dalam keberhasilan penghantaran obat untuk dapat menembus kulit (*stratum corneum*) sehingga dapat mencapai efek terapi yang diinginkan (Wardani, 2014).

Peningkat penetrasi dalam formula *patch* transdermal dapat membantu meningkatkan penetrasi zat aktif seperti flavonoid yang memiliki bioavailabilitas rendah karena sulit menembus membran sehingga dengan adanya peningkat penetrasi dapat mengurangi permeabilitas *barrier* kulit secara sementara (Akib *et al.*, 2021). Peningkat penetrasi yang akan digunakan pada penelitian ini yaitu mentol. Pemilihan mentol sebagai peningkat penetrasi karena dapat membantu penghantaran obat menembus membran kulit serta memiliki kemampuan berinteraksi dengan lipid interseluler dan meningkatkan partisi ke dalam kulit sehingga lebih memudahkan zat aktif polar (glikosida) berpenetrasi ke dalam kulit (Hendradi *et al.*, 2011). Konsentrasi mentol pada sediaan topikal yaitu 0,05-10% (Rowe *et al.*, 2009). Adanya peningkat penetrasi pada *patch* transdermal dapat memengaruhi tingkat penetrasi zat aktif yang diketahui dari hasil studi penetrasi.

Studi penetrasi *patch* transdermal *in vitro* dilakukan untuk mengetahui kadar flavonoid yang terpenetrasi menuju *stratum corneum* kulit sehingga dapat memberikan efek antipiretik. Selain itu juga studi penetrasi bertujuan untuk mengetahui waktu tinggal flavonoid dalam kulit (Simon, 2012). Namun, dalam uji penetrasi ini akan menggunakan lapisan kulit ular yang diasumsikan sebagai kulit manusia dan sel difusi Franz sebagai alat uji penetrasi yang diasumsikan sebagai

tubuh manusia. Setelah dilakukan pengujian menggunakan sel difusi Franz maka dilanjutkan dengan mengukur kadar obat menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang yang sesuai (Kemala, 2016). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menentukan pengaruh peningkat penetrasi terhadap jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi dan kecepatan penetrasi (fluks) flavonoid dari sediaan *patch* transdermal.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh mentol terhadap jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi dari sediaan *patch* transdermal?
2. Bagaimana pengaruh mentol terhadap kecepatan penetrasi (fluks) flavonoid yang terpenetrasi dari sediaan *patch* transdermal?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Menentukan pengaruh mentol terhadap jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi dari sediaan *patch* transdermal.
2. Menentukan pengaruh mentol terhadap kecepatan penetrasi (fluks) flavonoid yang terpenetrasi dari sediaan *patch* transdermal

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah:

1. Bagi Peneliti
Penelitian ini dapat menambah pengetahuan dan wawasan mengenai sediaan *patch* transdermal dengan konsentrasi mentol.
2. Bagi Pendidikan
Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah yang bisa digunakan untuk penelitian lebih lanjut mengenai sediaan *patch* transdermal dengan mentol.

3. Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat memberikan informasi kepada masyarakat luas tentang *patch* transdermal yang diharapkan dapat dimanfaatkan masyarakat sebagai pengobatan serta meningkatkan efektivitas pengobatan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)

2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)

Tanaman *C. roseus* memiliki klasifikasi sebagai berikut:

Regnum : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Gentianales

Famili : Apocynaceae

Genus : *Catharanthus*

Spesies : *Catharanthus roseus*

(Mishra & Verma, 2017).



Gambar 1. Tanaman Tapak Dara (*C. roseus*) (Dokumentasi Pribadi, 2022).

Tanaman *C. roseus* pada gambar 1 merupakan jenis tanaman yang biasa digunakan sebagai tanaman hias. *C. roseus* tumbuh hingga 0,2-1 m. Daun berbentuk bulat telur dengan panjang 2-6 cm dan lebar 1-3 cm. Daun berwarna hijau mengkilap dengan pelepah pucat dan tangkai daun sangat pendek serta tersusun dalam pasangan yang berlawanan. Batang *C. roseus* berbentuk bulat dengan pangkal batang berwarna merah, berkayu dan berbulu halus pada permukaannya. Bunga berwarna putih hingga merah muda tua dengan bagian tengah berwarna merah tua menyerupai terompet dengan ujung melebar yang terletak pada ujung tangkai dan tabung basal dengan panjang sekitar 2,5-3 cm dan diameter mahkota

sekitar 2-5 cm serta terdapat lima kelopak seperti lobus (Dewani & Sitanggang, 2006; Fatmawati, 2019; Mishra & Verma, 2017; Santoso, 2008).

2.1.2 Manfaat Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)

C. roseus secara empiris digunakan untuk mengatasi berbagai macam penyakit seperti penyakit disentri, malaria, kanker, leukimia, limfosarkoma, epitelioma kronis, antihipertensi, anemia, batu ginjal, antidiabetes, haid tidak teratur, obat batuk, sembelit, radang hati, bronkitis, luka bakar, asma, demam, bisul, sariawan, dan demam. Negara lain seperti India *C. roseus* digunakan untuk mengobati sengatan-sengatan serangga. Masyarakat Hawaii menggunakan ekstrak rebusan *C. roseus* untuk menahan pendarahan. Selain itu juga di Amerika Tengah dan Selatan untuk meredakan sakit radang tenggorokan dan kerongkongan dengan dijadikan sebagai obat kumur (Dewani & Sitanggang, 2006; Fatmawati, 2019; Mishra & Verma, 2017).

2.1.3 Kandungan Senyawa Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)

Kandungan senyawa *C. roseus* yaitu alkaloid yang berkhasiat sebagai anti kanker seperti vinkristin dan vinblastin serta alkaloid yang berkhasiat menurunkan kadar gula dalam darah seperti leurosin, katarantin, loknerin, tetrahidroalstonin, vindilin, dan vindonilin. Selain itu juga daun *C. roseus* mengandung terpenoid, fenol, tanin, saponin, kuinin, sterol dan flavonoid (Mishra & Verma, 2017; Purbosari & Puspitasari, 2018; Fatmawati, 2019). Flavonoid berkhasiat sebagai antipiretik dengan mekanisme kerja yaitu *inhibitor cyclooxygenase* (COX). *Cyclooxygenase* memicu pembentuk prostaglandin yang menyebabkan suhu tubuh meningkat sehingga menyebabkan demam. Berdasarkan penelitian sebelumnya dosis daun *C. roseus* berkhasiat sebagai antipiretik sebesar 67,5 mg/KgBB tikus (Dewani & Sitanggang, 2006; Samudra, 2017).

2.2 Kulit

Kulit adalah satu-satunya organ manusia terbesar, dengan luas permukaan 2 m² dan berat 3,6 kg pada orang dewasa. Kulit berfungsi sebagai pelindung dari air dan melindungi tubuh dari pengaruh lingkungan. Kulit juga menghasilkan peptida antimikroba untuk mencegah infeksi, dan hormon, neuropeptida, dan sitokin yang memberikan efek biologis, tidak hanya secara lokal pada kulit tetapi juga secara

sistemik di seluruh tubuh. Sistem integumen berkembang dari permukaan ektoderm dan mesenkim di bawahnya, terdiri dari kulit dan pelengkap, struktur turunannya meliputi folikel rambut, kuku, dan kelenjar *sebaceous* dan keringat. Kulit terdiri dari tiga lapisan diantaranya epidermis, dermis, dan hipodermis. Kulit menyediakan antarmuka yang menopang kehidupan antara tubuh dan lingkungan eksternal, menjalankan fungsi yang sangat penting seperti perlindungan, pengawetan air dan elektrolit, pengaturan suhu dan air, penyimpanan lemak, memainkan peran utama dalam sistem endokrin dan imunologis (Gilaberte *et al.*, 2016).

Kulit terbagi atas tiga lapisan utama diantaranya:

1. Epidermis

Epidermis adalah lapisan paling luar dari kulit dengan total ketebalan berkisar dari 0,5 mm (kelopak mata) hingga 1,5 mm (telapak tangan dan telapak kaki). Komponen utama epidermis diantaranya sel tanduk (keratinosit) dan sel melanosit. Epidermis adalah jaringan yang terus beregenerasi dengan sel yang terus mengalami diferensiasi terminal dan kematian (Gilaberte *et al.*, 2016). Epidermis terdiri atas beberapa lapisan sel, antara lain:

a. *Stratum corneum*

Stratum corneum dibentuk oleh korneosit yang merupakan sel-sel mati dihubungkan bersama oleh korneodesmosom. Lapisan ini terdiri dari 10-15 lapisan korneosit dengan variasi ketebalan yang berbeda. Penghalang tidak larut disebut selubung *cornified* yang menggantikan membran plasma dan terdiri dari protein dan lipid yang menutupi korneosit. Selubung *cornified* ini adalah struktur penting sebagai penghalang kulit (Dhiman *et al.*, 2011; Gilaberte *et al.*, 2016).

b. *Stratum lucidum*

Stratum lucidum merupakan lapisan bening yang dapat cahaya tembus dari sel-sel pipih tidak berinti yang mati. Lapisan ini memiliki ketebalan 4-7 lapis sel (Sloane, 2003).

c. *Stratum granulosum*

Stratum granulosum merupakan lapisan epidermis paling superfisial yang masih memiliki sel-sel hidup. Lapisan ini terdiri dari sel-sel datar dengan butiran keratohialin yang melimpah dengan 3-5 lapisan (Sloane, 2003; Gilaberte *et al.*, 2016).

d. *Stratum spinosum*

Stratum spinosum dibentuk oleh berbagai sel yang berbeda dalam bentuk, struktur dan sifat subseluler tergantung pada lokasinya. Lapisan ini setebal 5-6 lapisan. Sel suprabasal berbentuk polihedral dengan inti bulat sedangkan sel lapisan spinosus atas lebih besar dan datar dan memiliki butiran pipih di sitoplasmanya (Gilaberte *et al.*, 2016).

e. *Stratum germinativum*

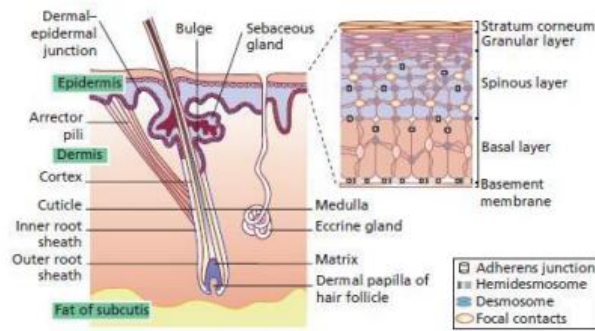
Stratum germinativum dibentuk oleh sel-sel keratin berbentuk kolom yang melekat pada zona membran basal. *Stratum germinativum* terdiri dari satu lapisan sel dengan inti oval berwarna gelap yang mengandung pigmen melanin, yang akan ditransfer oleh melanosit yang terletak tepat di sebelahnya (Gilaberte *et al.*, 2016).

2. Dermis

Dermis merupakan lapisan tebal jaringan fibrosa dan elastis, yang letaknya di bawah epidermis. Dermis terdiri dari dua lapisan: dermis papiler tipis yang lebih tipis dan dermis retikuler yang lebih tebal dan lebih dalam. Dermis papiler terletak di bawah sambungan dermoepidermal dan mengandung serat kolagen yang tersusun longgar. Dermis retikuler dibentuk oleh kumpulan kolagen yang lebih tebal yang berjalan sejajar dengan permukaan kulit. Dermis mengandung sel-sel stroma seperti fibroblas, fibrosit, dan sel-sel struktural pembuluh darah dan limfa (Gilaberte *et al.*, 2016).

3. Subkutan/hipodermis

Subkutan atau hipodermis adalah lapisan jaringan adiposa yang terletak diantara dermis, *aponeurosis* otot, dan *fasciae* otot. Hipodermis berfungsi sebagai suplai energi cadangan dan melindungi kulit. Hipodermis terutama dibentuk oleh adiposit, yang tersusun menjadi lobulus yang dibatasi oleh jaringan ikat fibrosa (septa). Saraf, darah, dan pembuluh limfatik terletak di dalam septa (Sharma *et al.*, 2013; Gilaberte *et al.*, 2016). Gambaran anatomi kulit ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Stuktur Anatomi Kulit (Prabhakar *et al.*, 2013).

2.3 Sistem Penghantaran Obat pada Kulit

Sistem penghantaran obat transdermal didefinisikan sebagai penghantaran obat melalui kulit sehingga mencapai sirkulasi sistemik dalam jumlah yang cukup untuk memberikan efek terapi ketika obat mencapai dosis efektif minimum. Sistem penghantaran obat transdermal telah menjadi salah satu rute pengiriman obat non-invasif yang paling banyak diperhatikan ketika masuk dalam tubuh melalui kulit, tidak seperti rute pemberian langsung yang digunakan secara konvensional seperti menggunakan suntikan berbasis jarum. Sistem penghantaran obat transdermal secara signifikan telah mempengaruhi penghantaran berbagai agen terapeutik, terutama dalam manajemen nyeri, terapi hormonal, dan pengobatan penyakit sistem kardiovaskular dan saraf pusat.

Sistem penghantaran obat transdermal tidak melibatkan perjalanan melalui saluran pencernaan oleh karena itu tidak ada kerugian akibat metabolisme lintas pertama sehingga obat dapat diberikan tanpa gangguan dari pH, enzim, dan bakteri usus. Selain itu, sistem penghantaran obat transdermal dapat digunakan untuk mengontrol pelepasan obat sesuai dengan batas penggunaan serta yang terpenting sistem penghantaran obat transdermal adalah metode pemberian non-invasif sehingga obat-obatan dapat dengan aman dan nyaman diberikan kepada anak-anak atau orang tua (Tiwari *et al.*, 2013; Jeong *et al.*, 2021).

Adapun keuntungan pemberian obat secara transdermal diantaranya

1. Menghindari metabolisme lintas pertama.
2. Obat mudah digunakan sehingga dapat diberikan dalam keadaan darurat serta kemampuan untuk menghentikan efek obat dengan cepat melalui pelepasan *patch*.

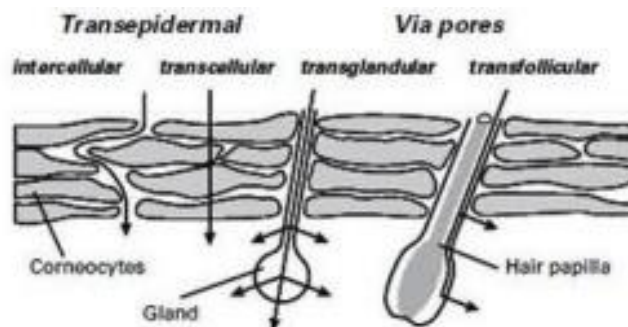
3. Menghindari inkompatibilitas dengan *gastrointestinal*.
4. Sediaan tidak invasif sehingga dapat menghindari ketidaknyamanan terapi pada orang tua dan anak.
5. *Patch* dapat diberikan kepada pasien yang mual atau tidak sadar.

Selain keuntungan, terdapat juga kerugian pemberian obat secara transdermal diantaranya

1. Tidak dapat mencapai kadar obat yang tinggi dalam darah karena obat dilepaskan secara perlahan
2. Tidak dapat dikembangkan jika obat atau formulasi menyebabkan iritasi pada kulit.
3. Kemungkinan menyebabkan iritasi lokal pada tempat aplikasi.
4. Kepatuhan dalam waktu lama sulit diterapkan.

(Tanwar & Sachdeva, 2016).

Rute penetrasi pada kulit secara umum terbagi menjadi 2 diantaranya rute *transepidermal* (melalui *stratum corneum*) dan *rute transappendageal* (pelengkap). Rute transepidermal terbagi menjadi 2 yaitu rute intraseluler dan interseluler. Saat Rute intraseluler, molekul obat melewati sel-sel *stratum corneum*. Hal ini umumnya terlihat dalam kasus obat hidrofilik. Saat *stratum corneum* terhidrasi, air terakumulasi di dekat permukaan luar filamen protein sedangkan pada rute interseluler, zat non-polar mengikuti rute penetrasi antar sel. Molekul-molekul ini larut dan berdifusi melalui matriks lipid non-air yang diserap di antara filamen protein. Rute *transappendageal* terdiri dari transportasi melalui kelenjar keringat dan folikel rambut yang terhubung dengan kelenjar *sebaceous*. Meskipun rute ini memiliki permeabilitas yang tinggi namun dianggap kurang penting karena areanya yang relatif kecil sekitar 0,1% area dari total kulit. Rute ini mungkin penting untuk ion dan senyawa polar besar yang sulit menembus *stratum corneum* (Gaikwad, 2013; Tanwar & Sachdeva, 2016). Gambaran rute penetrasi ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Jalur Peneterasi Obat di Kulit (Prabhakar *et al.*, 2013).

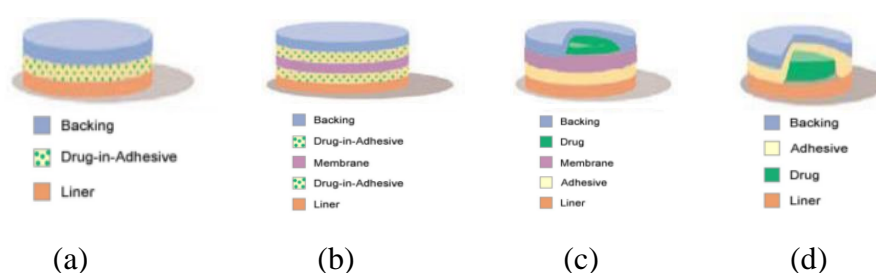
2.4 Patch Transdermal

Patch transdermal adalah sediaan obat yang digunakan untuk melepas sejumlah dosis tertentu dari obat melalui kulit ke dalam aliran darah. *Patch* transdermal umumnya digunakan sebagai pengiriman agen topikal untuk kulit yang sehat, pengobatan lokal dari jaringan bawah kulit atau untuk terapi sistemik (Patel *et al.*, 2009; Kumar *et al.*, 2013). *Patch* transdermal terbagi menjadi 4 jenis diantaranya *single-layer drug-in-adhesive*, *multi-layer drug-in-adhesive*, *drug reservoir-in-adhesive*, dan *drug matrix-in-adhesive*.

1. *Single-layer drug-in-adhesive* ditandai dengan dimasukkannya obat secara langsung ke dalam perekat yang akan ditempelkan ke kulit. Tipe *patch* ini perekat tidak hanya berfungsi untuk menempelkan sistem pada kulit tetapi juga berfungsi sebagai dasar formulasi yang mengandung obat. Lapisan perekat dikelilingi oleh liner dan *backing* sementara Kecepatan pelepasan obat dari *patch* tipe ini tergantung pada difusi melintasi kulit (Sheth & Mistry, 2011; Patel *et al.*, 2012).
2. *Multi-layer drug-in-adhesive* mirip dengan *single-layer drug-in-adhesive* karena pada tipe ini obat juga dimasukkan langsung ke dalam perekat. Terdapat perbedaan antara *multi-layer drug-in-adhesive* dengan *single-layer drug-in-adhesive* yaitu adanya penambahan membran antara dua lapisan obat. Pelepasan obat dari *patch* jenis ini tergantung pada permeabilitas membran dan difusi molekul obat (Sheth & Mistry, 2011; Patel *et al.*, 2012).
3. *Drug reservoir-in-adhesive* dicirikan dengan memiliki lapisan obat yang terpisah. Lapisan obat berupa kompartemen cairan yang mengandung larutan obat atau suspensi yang dipisahkan dari *release liner* oleh membran

semipermeabel dan perekat. Tipe *patch* ini pada laju pelepasannya menggunakan orde nol (Sheth & Mistry, 2011; Patel *et al.*, 2012)..

4. Drug matrix-in-adhesive memiliki lapisan obat dari matriks semipadat yang mengandung larutan atau suspensi obat yang bersentuhan langsung dengan release liner. Komponen yang bertanggung jawab untuk adhesi kulit tergabung dalam lapisan atas dan membentuk konfigurasi konsentris di sekitar matriks semipadat (Sheth & Mistry, 2011; Patel *et al.*, 2012). Gambaran tipe matriks ditunjukkan pada Gambar 4.



Gambar 4. (a) *Single-layer Drug-in-adhesive* (b) *Multi-layer Drug-in-adhesive* (c) *Drug Reservoir-in-adhesive* (d) *Drug Matrix-in-adhesive* (Patel *et al.*, 2012).

2.5 Kinetika Pelepasan Obat

Kinetika pelepasan obat menggambarkan laju pelepasan obat dan model pelepasan. Kinetika pelepasan zat obat suatu sediaan yang dimodifikasi pelepasannya dapat diperoleh menggunakan persamaan orde nol, orde satu, model Higuchi, dan model Korsmeyer's Peppas. Kinetika pelepasan dapat dilihat dari nilai r (koefisien korelasi) yang paling besar atau mendekati 1 dari keempat persamaan model tersebut. Persamaan model kinetika pelepasan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Persamaan Model Kinetika Pelepasan

Kinetika Pelepasan	Persamaan
Orde nol	$Q_t/Q_o = K_o.t$
Orde satu	$\ln Q_t/Q_o = K_1.t$
Higuchi	$Q_t/Q_o = K_H.t^{1/2}$
Korsmeyer's Peppas	$\ln Q_t/Q_o = n. \ln t + \ln K$

Keterangan: Q_t/Q_o (Fraksi obat yang dilepaskan pada waktu t)

K_o, K_1, K_H, K (Konstanta pelepasan obat)

n (eksponen difusi obat)

2.5.1 Kinetika Pelepasan Orde nol

Kinetika pelepasan orde nol terjadi melalui mekanisme erosi. Bentuk sediaan yang mengikuti kinetika orde nol melepaskan jumlah obat yang konstan setiap waktu tidak tergantung pada konsentrasi. Sistem pelepasan orde nol merupakan pelepasan obat yang ideal untuk sediaan *sustained release* atau mencapai kerja farmakologi obat yang diperpanjang. Kinetika pelepasan orde nol dapat diperoleh dengan cara memplotkan persentase jumlah obat yang terlepas terhadap waktu (Rifrianasari, 2017; Sajidah, 2017).

2.5.2 Kinetika Pelepasan Orde Satu

Kinetika pelepasan orde satu menggambarkan sistem pelepasan yang bergantung pada konsentrasi zat aktif didalamnya. Semakin tinggi konsentrasi zat aktif maka jumlah obat yang dilepaskan semakin banyak. Profil kinetika orde satu biasanya ditemukan pada sediaan farmasetik yang berisi obat larut air dalam matriks berpori. Obat yang terlepas sebanding dengan jumlah obat mula-mula dalam sediaan. Kinetika pelepasan orde satu dapat diperoleh dengan cara memplotkan \ln persentase jumlah obat yang terlepas terhadap waktu (Rifrianasari, 2017; Sajidah, 2017).

2.5.3 Kinetika Pelepasan Model Higuchi

Kinetika pelepasan model Higuchi merupakan pelepasan obat yang terdispersi dalam matriks tidak larut dalam air sebagai proses difusi. Pelepasan zat aktif dipengaruhi oleh waktu sehingga semakin lama zat aktif yang terlepas maka kecepatan pelepasan akan semakin rendah dikarenakan jarak difusi zat aktif semakin panjang. Kinetika pelepasan model Higuchi dapat diperoleh dengan cara memplotkan persentase jumlah obat yang terlepas terhadap akar waktu (Rifrianasari, 2017; Sajidah, 2017).

2.5.4 Kinetika Pelepasan Model Korsmeyer's Peppas

Kinetika pelepasan model Korsmeyer's Peppas terdapat nilai n (eksponen pelepasan) digambarkan sebagai mekanisme pelepasan. Hubungan antara nilai n dengan mekanisme pelepasan dapat dilihat pada tabel 2. Nilai n didapatkan dari *slope* persamaan model kinetika Korsmeyer's Peppas. Kinetika pelepasan model Korsmeyer's Peppas dapat diperoleh dengan cara \ln memplotkan persentase jumlah obat yang terlepas terhadap \ln waktu (Rifrianasari, 2017; Sajidah, 2017).

Tabel 2. Hubungan eksponen pelepasan (n) dengan mekanisme pelepasan

Eksponen Pelepasan (n)	Mekanisme Pelepasan
<0,45	<i>Fickian diffusion</i>
0,45 <n< 0,89	<i>Anomalous (non-fickian) transport</i>
0,89	<i>Case-II Transport</i>
>0,89	<i>Super Case-II Transport</i>

2.6 Peningkat Penetrasi

Peningkat penetrasi merupakan zat yang berfungsi untuk meningkatkan penetrasi obat-obatan ke dalam kulit. Peningkat penetrasi yang ideal memiliki beberapa persyaratan diantaranya bersifat *inert* secara farmakologis, tidak mengiritasi, tidak mengakibatkan alergi, tidak bersifat toksik, kompatibel dengan zat aktif dan memiliki kelarutan yang baik. Beberapa mekanisme kerja peningkat penetrasi diantaranya.

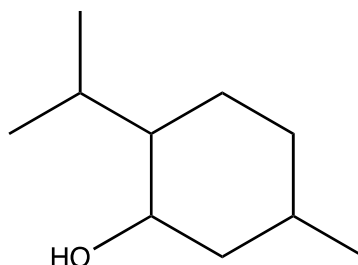
1. Meningkatkan kelarutan atau fluidisitas *stratum corneum* sehingga dapat menurunkan *barrier* kulit.
2. Meningkatkan aktivitas termodinamik dari obat dan kulit.
3. Meningkatkan koefisien partisi obat sehingga meningkatkan penetrasi obat pada kulit.
4. Mengganggu korneosit pada kulit dengan berinteraksi pada filamen kulit (Suwalie & Mita, 2018).

Salah satu golongan yang bisa digunakan sebagai peningkat penetrasi adalah terpen (Harianja, 2017; Handayani & Kautsar, 2018). Terpen bekerja sebagai peningkat penetrasi dengan cara meningkatkan koefisien partisi obat pada jaringan kulit dan meningkatkan proses difusi obat melalui membran. Selain itu, terpen juga bekerja dengan cara mengganggu jaringan lipid secara reversibel sehingga penetrasi obat ditingkatkan. Peningkat penetrasi yang digunakan pada formula ini yaitu mentol. Mentol merupakan senyawa monoterpen secara umum lebih efektif sebagai peningkat penetrasi karena ukuran molekulnya yang kecil.

2.7 Mentol

Mentol adalah alkohol yang diperoleh dari bermacam-macam minyak permen atau yang dibuat secara sintetik. Mentol dapat berupa levorotatori (*l-mentol*) yang berasal dari alam atau sintetik, atau rasemat (*dl-mentol*). Mentol memiliki pemerian

hablur heksagonal atau serbuk hablur, tidak berwarna, biasanya berbentuk jarum, atau massa yang melebur, dan bau enak seperti minyak permen. Kelarutannya sukar larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam eter, dan dalam heksan; mudah larut dalam asam asetat glasial, dalam minyak mineral, dalam minyak lemak, dan dalam minyak atsiri (Kemenkes RI, 2020). Mekanisme kerja mentol sebagai peningkat penetrasi yaitu dengan mengganggu struktur lipid dari *stratum corneum*, meningkatkan difusi obat atau meningkatkan koefisien partisi obat yang lebih baik jika dibandingkan dengan asam oleat, isopropil miristat dan monooleat. Selain itu juga dapat bekerja dengan cara meningkatkan konduktivitas elektrik dari jaringan sehingga terbentuk pori-pori yang polar dari *stratum corneum* (Suwalie & Mita, 2018). Konsentrasi mentol dalam sediaan topikal yaitu 0,05-10% (Rowe *et al.*, 2009). Mentol dapat menimbulkan iritasi pada konsentrasi 1,25%-16% (Knight & Drapeer, 2008). Mentol disimpan dalam wadah tertutup rapat sebaiknya pada suhu ruang terkendali (Kemenkes RI, 2020). Gambaran struktur mentol ditunjukkan pada Gambar 5.

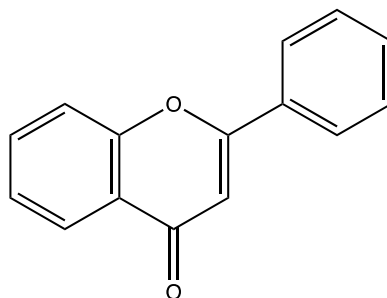


Gambar 5. Stuktur Sikloheksanol, 5-Metil-2-(1-metiletil) atau mentol (Rowe *et al.*, 2009).

2.8 Flavonoid

Flavonoid merupakan suatu metabolit sekunder dari kelompok fenolik. Flavonoid dapat ditemukan di bagian tanaman seperti akar, batang, daun dan buah. Flavonoid memiliki stuktur yang terdiri dari dua cincin benzen yang dihubungkan dengan atom 3 C atau disebut rantai alifatik tiga karbon. Flavonoid terbagi menjadi beberapa golongan diantaranya flavon, flavanol, flavonol, flavaonol, flavanon, isoflavon, bioflavonoid, dihidroflavonoid, auron, kalkon, dan antosianidin. Aktivitas farmakologi flavonoid diantaranya dapat berupa antibakteri, antimalaria, antiinflamasi, antijamur, antoksidan, antikanker, antivisrus, dan antipiretik (Amin *et al.*, 2021). Aktivitas farmakologi sebagai antipiretik telah dibuktikan dengan

pengujian *in vivo* dengan mekanisme kerja flavonoid yaitu sebagai *inhibitor cyclooxygenase* (Samudra, 2017). Gambaran struktur flavonoid ditunjukkan pada Gambar 6.



Gambar 6. Struktur Flavonoid (Amin *et al.*, 2021).

2.9 Spektrofotometer UV-VIS

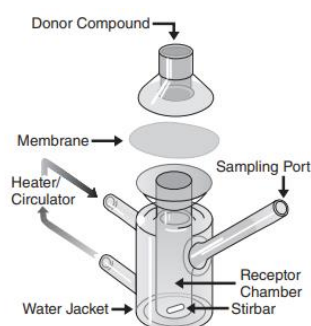
Spektrofotometer UV-VIS adalah salah satu instrumen yang paling sering digunakan dalam analisis kimia untuk mendeteksi senyawa berdasarkan absorbansi foton. Prinsip kerja spektrofotometer UV-Vis yaitu apabila cahaya monokromatik melalui suatu media (larutan) maka sebagian cahaya akan ada yang diserap, dipantulkan, dan dipancarkan. Sinar ultraviolet mempunyai panjang gelombang antara 200-400 nm, sedangkan sinar tampak mempunyai panjang gelombang 400-800 nm. Spektrofotometer UV-Vis dapat digunakan untuk analisis kualitatif dan kuantitatif. Spektra UV-Vis secara tersendiri tidak dapat digunakan untuk identifikasi kualitatif obat namun jika digabung dengan instrumen lain maka dapat digunakan untuk identifikasi suatu senyawa tersebut berdasarkan puncak-puncak yang dihasilkan spektrum. Spektrofotometer UV-Vis pada analisis kuantitatif berdasarkan nilai absorbansi yang dihasilkan dari spektrum dengan adanya senyawa pengompleks sesuai unsur yang dianalisisnya (Gandjar & Rohman, 2007; Yanlinastuti & Fatimah, 2016).

Sampel harus dilakukan derivatisasi terlebih dahulu agar dapat menyerap foton pada daerah UV-VIS (200-800 nm) misalnya dengan cara penambahan reagen dalam pembentukan garam kompleks dan lain sebagainya. Ada beberapa hal yang harus dilakukan dalam analisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis diantaranya pembentukan molekul yang dapat menyerap sinar UV-Vis, penentuan *operating time* dan panjang gelombang maksimal, pembuatan kurva baku dengan cara dibuat seri larutan baku dari zat yang akan dianalisis dengan berbagai

konsentrasi lalu diukur absorbansi larutan dan dibuat hubungan antara absorbansi (y) dengan konsentrasi (x), serta pembacaan absorbansi sampel atau cuplikan hendaknya antara 0,2 sampai 0,8 (Gandjar & Rohman, 2007).

2.10 Sel Difusi Franz

Difusi didefinisikan sebagai proses transfer massa molekul tunggal suatu senyawa yang terjadi karena gerakan molekul acak dan dikaitkan dengan gaya dorong seperti gradien konsentrasi dari lingkungan konsentrasi tinggi menuju konsentrasi rendah (Sinko, 2014). Penetrasi obat secara difusi diukur dengan menggunakan sel difusi Franz. Sel difusi Franz: sel terdiri dari dua kompartemen yaitu donor dan reseptor. Kompartemen reseptor memiliki volume 5-12 mL dan luas permukaan efektif 1-5 cm². Buffer difusi terus diaduk pada kecepatan tertentu oleh batang magnet (Patel *et al.*, 2012). Gambaran bagian-bagian alat sel difusi Franz ditunjukkan pada Gambar 7.



Gambar 7. Bagian-Bagian Sel Difusi Franz (Finnin *et al.*, 2012).

Uji penetrasi ini menggunakan lapisan kulit ular yang diasumsikan sebagai kulit manusia dan sel difusi Franz sebagai alat uji penetrasi yang diasumsikan sebagai tubuh manusia. Kulit yang digunakan diseimbangkan dengan cara direndam dalam media disolusi atau buffer fosfat saline pH 7,4 sebelum memulai percobaan. Membran dipasang di antara kompartemen sel difusi, dengan epidermis menghadap ke atas kompartemen donor. Sampel diambil dari kompartemen reseptor secara berkala, dan diganti dengan volume *buffer* yang sama. Sampel dianalisis dengan spektrofotometri atau menggunakan HPLC. Fluks total ditentukan secara langsung sebagai kemiringan kurva antara jumlah obat yang terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap waktu dalam jam. Percobaan direplikasi sebanyak tiga kali dan dihitung nilai rata-rata (Patel *et al.*, 2012).

2.11 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah

1. Terdapat pengaruh mentol terhadap jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi dari sediaan *patch* transdermal
2. Terdapat pengaruh mentol terhadap kecepatan penetrasi (fluks) flavonoid yang terpenetrasi dari sediaan *patch* transdermal

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental yang bertujuan untuk menentukan jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi dan kecepatan penetrasi flavonoid dari sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun *C. roseus*.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Waktu pelaksanaan penelitian akan dilaksanakan pada bulan Oktober 2022-Februari 2023. Penelitian ini akan dilakukan di Laboratorium Farmakognosi-Fitokimia, Laboratorium Farmasetika dan Teknologi Farmasi, dan Laboratorium Kimia Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lambung Mangkurat.

3.3 Variabel Penelitian

3.3.1 Variabel Bebas

Variabel bebas adalah variabel yang mempengaruhi hasil dari variabel terikat. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah penambahan peningkatan penetrasi yaitu mentol.

3.3.2 Variabel Terikat

Variabel terikat adalah variabel yang hasilnya dipengaruhi oleh variabel bebas. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi dan kecepatan penetrasi (fluks) flavonoid dari sediaan *patch* transdermal.

3.3.3 Variabel Terkendali

Variabel terkontrol adalah variabel yang dikendalikan sehingga tidak mempengaruhi variabel utama. Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah saat pembuatan ekstrak etanol daun *C. roseus* (suhu pengeringan simplisia), pembuatan *patch* transdermal ekstrak etanol daun *C. roseus* (suhu dan lama pengeringan), serta uji penetrasi (waktu dan jumlah pengambilan sampel,

lepasan kulit ular, media difusi seperti pH dan volume, serta kecepatan *magnetic stirrer*.

3.4 Alat dan Bahan

3.4.1 Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain alat-alat gelas (Iwaki Pyrex), cawan petri, desikator, difusi sel Franz, *heating magnetic stirrer* (VELP AM4), pH meter (ATC), spatula, oven (Memmert), timbangan analitik (Ohaus), *syringe* 1 cc (Onemed), mikropipet (Joanlab), dan spektrofotometer UV-VIS (PerkinElmer).

3.4.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu akuades, kertas saring, daun tapak dara, etanol (Merck *pro analysis grade*), HPMC (Wuhan Senwayer Century Chemical *pharmaceutical grade*), DMDM hydantoin (Merck *pharmaceutical grade*), propilen glikol (DOW USP NF *grade*), mentol (Anhui Province Yifan Spice *pharmaceutical grade*), larutan *Phosphate Buffer Saline* (PBS) pH 7,4 (NaCl, Na₂HPO₄, KH₂PO₄, NaHCO₃, dan akuades), kuarsetin (Sigma Aldrich *pro analysis grade*), AlCl₃ (Merck *pro analysis grade*), natrium asetat, dan lepasan kulit ular sanca batik (*Phyton reticulatus*).

3.5 Prosedur Penelitian

3.5.1 Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman *C. roseus* akan dilakukan di laboratorium dasar Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lambung Mangkurat. Determinasi tanaman bertujuan untuk menghindari kesalahan pada pengumpulan sampel dan hasil penelitian. Hasil determinasi menunjukkan bahwa tanaman yang diperoleh sesuai dengan sampel yang digunakan pada penelitian sebelumnya yaitu tanaman dapak dara dengan spesies yang sama.

3.5.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)

Sampel yang digunakan adalah daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) yang diambil di Kampung Pelangi Banjarbaru, Kalimantan Selatan. Daun *C. roseus* dibersihkan serta dicuci dengan air bersih dan mengalir untuk menghilangkan

kotoran ataupun benda asing yang melekat pada simplisia. Daun *C. roseus* dikeringkan dengan lemari pengering pada suhu 50°C untuk mengurangi kadar air yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri dan kapang sehingga lebih awet saat disimpan. Daun *C. roseus* yang telah kering dihaluskan menggunakan blender dan diayak dengan ayakan mesh no. 20 sehingga diperoleh simplisia serbuk daun *C. roseus*. Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi selama 3x24 jam menggunakan pelarut etanol 96% dengan perbandingan 1:10 antara serbuk simplisia kering dan pelarut. Selanjutnya ekstraksi dilakukan dengan sesekali pengadukan dalam rentang 6 jam dan penggantian pelarut setiap 24 jam. Pisahkan maserat menggunakan kertas saring sehingga didapatkan ekstrak cair. Ekstrak cair diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C dengan kecepatan 70 rpm sampai kira-kira volume seperempat dari volume awal kemudian dilakukan pengentalan dengan *waterbath* pada suhu 50°C sehingga didapatkan bobot tetap ekstrak kental (Suraduhita, 2017; Sayekti *et al.*, 2018).

3.5.3 Formulasi *Patch* Transdermal Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)

Formula *patch* transdermal yang digunakan pada uji penetrasi ini sebanyak 2 formula dengan atau tanpa peningkat penetrasi dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Formula *Patch* Transdermal Ekstrak Etanol Daun *C. roseus*.

No	Nama Bahan	Konsentrasi (%)		Keterangan
		I	II	
1	Ekstrak Daun <i>C. roseus</i>	3	3	Zat Aktif
2	HPMC E15	2,5	2,5	Polimer Hidrofilik
3	Propilen Glikol	10	10	<i>Plasticizier</i>
4	Mentol	1	-	<i>Penetration Enhancer</i>
5	DMDM Hydantoin	1	1	Pengawet
6	Etanol 96%	5	5	Pelarut
7	Akuades	100	100	Pelarut

Setiap formula *patch* transdermal dibuat sebanyak 10 gram. Ekstrak dilarutkan dengan etanol (campuran 1). Basis HPMC dikembangkan menggunakan akuades panas lalu diaduk menggunakan *magnetic stirer* dengan kecepatan 600 rpm selama 10 menit (Campuran 2). Setelah itu mentol, propilen glikol, dan DMDM hydantoin dimasukkan ke dalam campuran 1 aduk sampai homogen (Campuran 3). Selanjutnya tambahkan campuran 2 ke campuran 3 aduk sampai homogen menggunakan *magnetic stirer* dengan kecepatan 600 rpm selama 10 menit.

Selanjutnya dimasukkan kedalam cetakan cawan petri dengan diameter 5 cm lalu didiamkan pada suhu ruang selama 24 jam agar tidak terdapat gelembung udara. Setelah itu dikeringkan menggunakan oven pada suhu 50°C selama 18 jam (Putri, 2021).

3.5.4 Studi Penetrasi *Patch* Transdermal Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)

a. Pembuatan Larutan Baku Kuersetin

Larutan baku kuersetin dibuat dengan cara timbang seksama kuersetin sebanyak 5 mg. Kuersetin yang telah ditimbang dilarutkan dengan etanol p.a dalam labu ukur 10 mL sehingga didapatkan larutan induk kuersetin 500 ppm. Selanjutnya larutan induk diencerkan menjadi konsentrasi 1, 2 3, 4, 5, 20, 40, 60, 80, dan 100 ppm. Larutan konsentrasi 20, 40, 60, 80, dan 100 ppm diencerkan dari konsentrasi 500 ppm dengan cara diambil secara berturut-turut sebanyak 0,4; 0,8; 1,2; 1,6; dan 2 mL sedangkan larutan konsentrasi 1, 2 3, 4, dan 5 ppm diencerkan dari konsentrasi 20 ppm dengan cara diambil secara berturut-turut sebanyak 0,5; 1; 1,5; 2; dan 2,5 mL (Kemenkes RI, 2017; Rizki *et al.*, 2022).

b. Penentuan Panjang Gelombang Maksimal

Larutan induk 500 ppm di encerkan menjadi konsentrasi 50 ppm dengan cara diambil larutan induk sebanyak 1 mL lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan ditambahkan etanol p.a hingga tanda batas. Selanjutnya larutan 50 ppm di ambil sebanyak 0,5 mL lalu dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan etanol p.a sebanyak 1,5 mL; AlCl₃ 10% sebanyak 0,1 mL; natrium asetat 1M sebanyak 0,1 mL; dan air sebanyak 2,8 mL. Selanjutnya larutan dihomogenkan dan inkubasi selama 30 menit pada suhu ruang. Setelah itu ukur absorbansi larutan pada panjang gelombang 350-450 nm (Bakti *et al.*, 2017; Kemenkes RI, 2017).

c. Penentuan *Operating Time*

Larutan 50 ppm di ambil sebanyak 0,5 mL lalu dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan etanol p.a sebanyak 1,5 mL; AlCl₃ 10% sebanyak 0,1 mL; natrium asetat 1M sebanyak 0,1 mL; dan air sebanyak 2,8 mL. Selanjutnya larutan dihomogenkan dan dilakukan pengukuran serapan menggunakan panjang gelombang maksimal yang telah diperoleh setiap interval waktu 2 menit hingga didapat serapan yang stabil (Bakti *et al.*, 2017; Kemenkes RI, 2017).

d. Penentuan kurva baku kuersetin

Masing-masing larutan kuarsetin 1, 2, 3, 4, 5, 20, 40, 60, 80, dan 100 ppm diambil sebanyak 0,5 mL lalu dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan etanol p.a sebanyak 1,5 mL; AlCl_3 10% sebanyak 0,1 mL; natrium asetat 1M sebanyak 0,1 mL; dan air sebanyak 2,8 mL. Selanjutnya masing-masing campuran dihomogenkan dan dinkubasi pada suhu ruang sesuai waktu yang diperoleh pada *operating time*. Setelah itu diukur serapannya pada panjang gelombang maksimal yang telah diperoleh (Kemenkes RI, 2017).

e. Penetapan Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Cathranthus roseus*)

Timbang seksama lebih kurang ekstrak sebanyak 20 mg lalu larutkan dalam etanol sebanyak 10 mL. Selanjutnya ambil 0,5 mL larutan ekstrak lalu dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan larutan etanol p.a sebanyak 1,5 mL, AlCl_3 10% sebanyak 0,1 mL, natrium asetat 1M sebanyak 0,1 mL dan air sebanyak 2,8 mL. Selanjutnya masing-masing campuran dihomogenkan dan diinkubasi pada suhu ruang sesuai waktu yang diperoleh pada *operating time*. Setelah itu diukur serapannya pada panjang gelombang maksimal yang telah diperoleh menggunakan spektrofotometri Uv-Vis (Kemenkes RI, 2017).

f. Pembuatan Larutan *Phosphate Buffer Saline* (PBS) pH 7,4

Formlula *Phosphate Buffer Saline* (PBS) pH 7,4 dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Formula *Phosphate Buffer Saline* (PBS) pH 7,4

No	Nama Bahan	Jumlah
1	Natrium klorida (NaCl)	80 gram
2	Kalium klorida (KCl)	2 gram
3	Natrium fosfat (Na_2HPO_4)	11,4 gram
4	Kalium fosfat (KH_2PO_4)	2 gram
5	Akuades	ad 1000 mL

(Wood *et al.*, 2002).

Pembuatan *Phosphate Buffer Saline* (PBS) pH 7,4 dengan cara akuades sebanyak 1 L dimasukkan ke dalam gelas beker lalu ditambahkan NaCl aduk sampai larut menggunakan batang pengaduk. Selanjutnya ditambahkan Na_2HPO_4 dan KH_2PO_4 aduk sampai larut. Setelah itu diukur pH *phosphate buffer saline* jika pH <7,4 maka tambahkan natrium hidroksida (NaOH) sedangkan jika pH >7,4 maka tambahkan asam klorida (HCl).

g. Preparasi Membran Difusi

Membran yang digunakan dalam uji ini adalah lepasan kulit ular *P. reticulatus*. Lepasannya diperoleh di Taman Satwa Kebun Binatang Jahri Saleh, Sungai Jingah, Kota Banjarmasin. Pertama, lepasan kulit ular dicuci dengan air. Membran dikeringkan pada suhu kamar dengan cara diletakkan di atas kertas untuk mempercepat pengeringan. Selanjutnya membran dipotong menjadi lingkaran diameter 2,5 cm dan direndam dalam larutan PBS selama 1 jam sebelum digunakan (Fatmawaty *et al.*, 2016)

h. Uji Penetrasi

Uji penetrasi dilakukan menggunakan sel difusi Franz. Lepasannya diletakkan diantara donor dan kompartemen reseptor sel difusi Franz. *Patch* berbentuk lingkaran dengan diameter 1,5 cm diletakkan lepasannya. Kompartemen reseptor sel difusi Franz diisi dengan buffer PBS pH 7,4 yang berfungsi sebagai akseptor. Akseptor diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 50 rpm. Larutan akseptor diambil sebanyak 0,5 mL pada jam ke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, dan 7 dari kompartemen reseptor menggunakan *syringe* dan segera digantikan dengan PBS pH 7,4 sejumlah volume yang sama. Selanjutnya volume sampling ditambahkan larutan PBS pH 7,4 sebanyak 0,5 mL; AlCl₃ 10% sebanyak 0,1 mL; natrium asetat 1M sebanyak 0,1 mL; dan air sebanyak 2,8 mL. Campuran dihomogenkan dan ditentukan absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-VIS (Sintov *et al.*, 2003; Patel *et al.*, 2009; Singh & Bali, 2016).

i. Penentuan Jumlah Kumulatif Flavonoid Terpenetrasi *Patch* Transdermal Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)

Jumlah flavonoid yang terpenetrasi dihitung menggunakan koreksi Wurster dikarenakan pada setiap pengambilan cuplikan sampel dilakukan penambahan media dengan jumlah yang sama. Nilai koreksi wurster ditentukan dengan rumus (1).

$$C_n = C'n + \frac{a}{b} \sum_{s=1}^{n-1} C_s \quad \dots(1)$$

Keterangan:

C_n = Kadar sebenarnya setelah dikoreksi (µg/mL)

C'n = Kadar yang terbaca oleh spektrofotometer UV-Vis (µg/mL)

C_s = Kadar yang terbaca dari sampel sebelumnya (µg/mL)

a = Volume sampel yang diambil (mL)

b = Volume media (mL)

(Sajidah, 2017).

Nilai jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi ditentukan dengan jumlah konsentrasi yang diperoleh setiap waktu ($\mu\text{g/mL}$) ditambahkan dengan koreksi *Wurster* lalu dikalikan dengan jumlah media sebanyak 24,5 mL kemudian dibagi luas permukaan membran. Selanjutnya dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi ($\mu\text{g/cm}^2$) terhadap waktu (Anggraeni *et al.*, 2012)

j. Perhitungan Kecepatan Penetrasi (Fluks) *Patch* Transdermal Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)

Nilai fluks tiap waktu ditentukan dengan cara jumlah kumulatif ($\mu\text{g/cm}^2$) dibagi waktu (jam). Jumlah kumulatif diperoleh dari perhitungan sebelumnya (Q). Nilai fluks tiap waktu ditentukan dengan rumus (2).

$$J = \frac{Q}{t} \quad \dots(2)$$

Keterangan:

J = Fluks ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{ jam}^{-1}$)

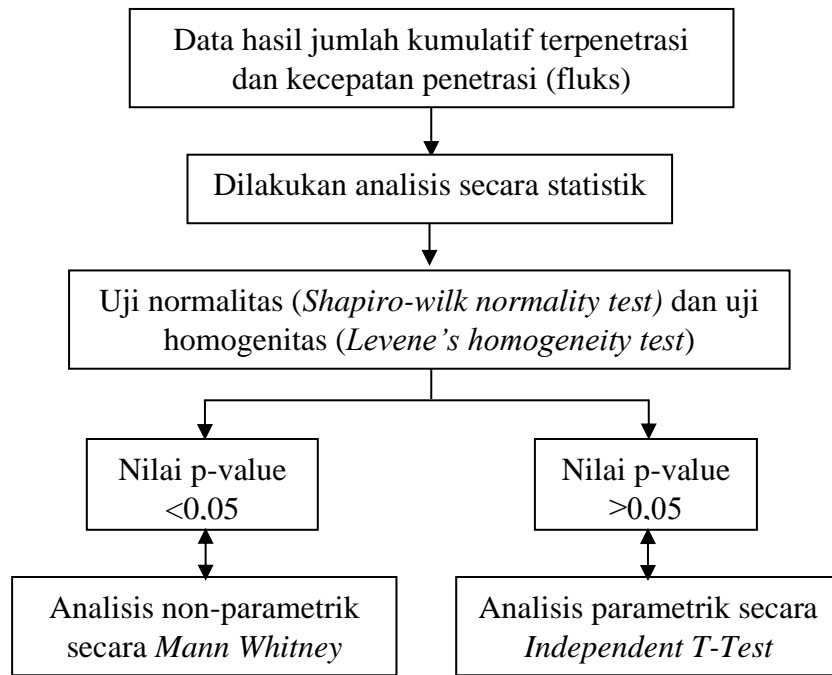
Q = Jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi ($\mu\text{g/cm}^2$)

t = Waktu (jam)

(Chandra, 2019).

3.6 Analisis Data

Analisis data yang dilakukan pada penelitian ini adalah analisis statistik. Analisis statistik menggunakan SPSS dimulai dari uji *Shapiro-Wilk* untuk mengetahui normalitas distribusi data dan uji *Levene's* untuk mengetahui homogenitas data. Hasil analisis data dengan nilai $p \geq 0,05$ dilanjutkan dengan uji *Independet T-test* atau jika nilai $p < 0,05$ dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* untuk menganalisis perbedaan jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi dan kecepatan penetrasi (fluks) pada formula dengan atau tanpa penambahan mentol.



Gambar 8. Diagram analisis data penelitian

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Determinasi Tanaman *Cathranthus roseus*

Tanaman *C. roseus* yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh di Kampung Pelangi, Banjarbaru, Kalimantan Selatan. Sampel yang telah terkumpul dideterminasi di Laboratorium Dasar FMIPA ULM. Hasil determinasi dengan nomor: 182a/LB.LABDASAR/IX/2022 menunjukkan bahwa sampel merupakan tapak dara dengan ciri-ciri memiliki tinggi 0,2-1 m. Daun berbentuk bulat telur, berwarna hijau, tersusun menyirip yang memiliki panjang sekitar 2-6 cm, lebar 1-3 cm, dan tangkainya sangat pendek. Batang berbentuk bulat dan bagian pangkalnya berkayu. Bunga memiliki kelopak kecil berbentuk paku dan mahkota berbentuk terompet dengan ujung melebar. Hasil determinasi dapat dilihat pada Lampiran 3. Hasil ini telah sesuai dengan literatur bahwa tapak dara merupakan herba tahunan dengan tinggi 0,2-1 m. Daun tunggal, berbentuk bulat telur dengan panjang 2-6 cm dan lebar 1-3 cm. Batang berbentuk bulat, berkayu, beruas, bercabang, dan berbulu lebat. Bunga memiliki kelopak berbentuk paku dan mahkota berbentuk terompet dengan ujung melebar (Santoso, 2008).

4.2 Pembuatan Serbuk Simplisia Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)

Sampel segar daun *C. roseus* yang diperoleh pada tahap pengumpulan sampel sebanyak 771 g kemudian dilakukan pembuatan simplisia melalui berbagai proses tahapan sampai diperoleh simplisia kering. Serbuk simplisia yang diperoleh dapat dilihat pada gambar 9. Karakteristik simplisia yang dihasilkan yaitu berbentuk serbuk halus berwarna hijau tua memiliki bau khas tanaman dan terasa pahit. Hasil uji organoleptis telah sesuai dengan penelitian sebelumnya yaitu serbuk berbetuk butiran halus berwarna hijau dan memiliki bau khas tanaman serta terasa pahit (Sayekti *et al.*, 2018).



Gambar 9 Serbuk simplisia daun *C. roseus* (Dokumentasi pribadi, 2022).

Serbuk daun *C. roseus* yang telah kering didapat sebanyak 115,83 g dengan persen rendemen simplisia atau susut pengeringan sebesar 25,023%. Uraian perhitungan rendemen simplisia atau susut pengeringan daun *C. roseus* dapat dilihat pada lampiran 4. Hasil susut pengeringan penelitian ini berbeda dari hasil penelitian yang dilakukan Sayekti *et al* (2018) dengan susut pengeringan sebesar 21,3%. Perbedaan yang diperoleh dapat dipengaruhi oleh berbagai proses seperti pengeringan dan pengayakan. Berdasarkan literatur pengeringan dapat menyebabkan perbedaan persen rendemen dikarenakan migrasi air dari bahan ke lingkungan. Selain itu juga pengayakan dapat menyebabkan sebagian partikel terperangkap dalam ayakan (Ramayani *et al.*, 2021).

4.3 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)

Ekstrak *C. roseus* yang diperoleh setelah pengentalan hingga menunjukkan bobot tetap pada penelitian ini sebesar 30,32 g. Ekstrak kental daun *C. roseus* yang diperoleh dapat dilihat pada gambar 10. Karakteristik ekstrak etanol daun *C. roseus* yang dihasilkan yaitu tekstur kental, berwarna hijau kehitaman memiliki bau khas tanaman dan terasa pahit. Hasil uji organoleptis telah sesuai dengan penelitian sebelumnya yaitu tekstur kental sedikit keras berwarna hijau tua kehitaman dan memiliki bau khas tanaman serata terasa pahit (Sayekti *et al.*, 2018).

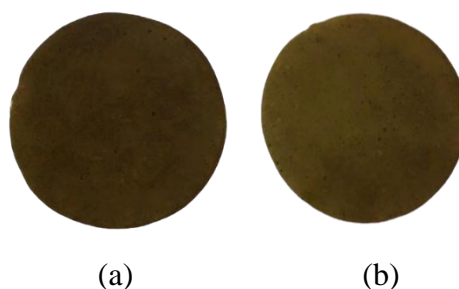


Gambar 10. Ekstrak kental daun *C. roseus* (Dokumentasi pribadi, 2022).

Hasil persen rendemen ekstrak yang diperoleh sebesar sebesar 26,176%. Rendemen ekstrak adalah persentase perbandingan antara ekstrak yang diperoleh setelah mencapai bobot tetap terhadap bobot simplisia yang diekstraksi. Uraian perhitungan rendemen ekstrak etanol daun *C. roseus* dapat dilihat pada lampiran 4. Hasil persen rendemen ekstrak penelitian ini berbeda dari hasil penelitian yang dilakukan Sayekti *et al* (2018) dengan hasil persen rendemen sebesar 15,1%. Perbedaan persen yang diperoleh dapat dipengaruhi oleh tempat tumbuh daun *C. roseus* dan jumlah pelarut yang digunakan. Berdasarkan literatur tempat tumbuh dapat menyebabkan perbedaan kondisi suhu lingkungan, ketinggian lokasi, dan intensitas cahaya sehingga menyebabkan perbedaan kandungan metabolit sekunder. Selain itu juga semakin tinggi jumlah pelarut yang digunakan maka pengeluaran metabolit sekunder dapat berjalan optimal dan menghindari kejenuhan pada pelarut (Rifai *et al.*, 2018; Utomo *et al.*, 2020). Berdasarkan penelitian Sayekti *et al* (2018) sampel didapat dari hasil penanaman di kebun percobaan daerah Ciawi, Kabupaten Bogor dengan menggunakan jumlah pelarut ekstraksi secara berturut-turut yaitu 700 mL, 700 mL, dan 600 mL untuk simplisia sebanyak 200 g. Sedangkan penelitian ini sampel diambil di daerah Kampung Pelangi, Banjarbaru dengan menggunakan jumlah pelarut ekstraksi secara berturut-turut yaitu 1,15 L untuk simplisia sebanyak 115 g.

4.4 Pembuatan *Patch* Transdermal Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)

Sediaan *patch* ini terdiri dari 2 formula. Formula 1 menggunakan mentol sebagai peningkat penetrasi, sedangkan formula 2 tidak menggunakan mentol. *Patch* transdermal etanol daun tapak dara (*C. roseus*) yang diperoleh pada Gambar 11.



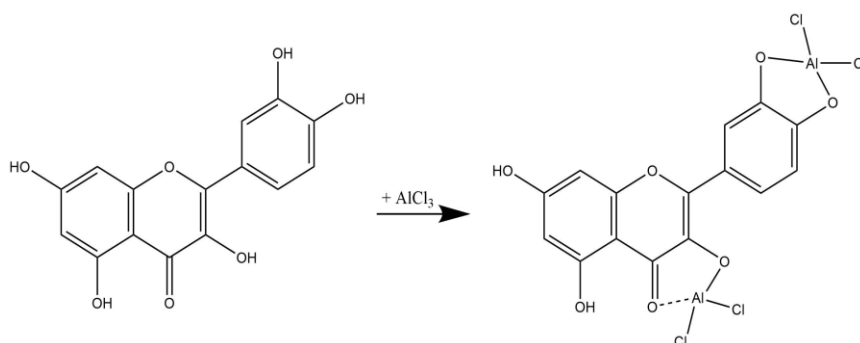
Gambar 11. Sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun *C. roseus* (a) dengan mentol (b) tanpa mentol

Sediaan patch yang dihasilkan yaitu formula 1 dan 2 memiliki warna coklat tetapi pada formula 1 memiliki bau khas mentol sedangkan formula 2 tidak memiliki bau khas mentol. Warna coklat pada *patch* disebabkan karena zat aktif yang digunakan pada sediaan ini berupa ekstrak kental. Bau yang dihasilkan pada formula 1 memiliki khas bau mentol disebabkan adanya penambahan peningkat penetrasi mentol sedangkan formula 2 tidak memiliki bau khas mentol dikarenakan tidak ada penambahan mentol.

4.5 Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun *C. roseus*

Penetapan kadar flavonoid total dapat ditentukan dengan metode kolorimetri menggunakan pereaksi AlCl_3 . Prinsip metode kolorimetri- AlCl_3 yaitu terjadinya pembentukan kompleks antara aluminium klorida dengan gugus keto pada atom C-4 dan gugus hidroksi pada atom C-3 atau C-5 yang bertetangga dari golongan flavon dan flavonol. Kuersetin digunakan sebagai senyawa standar pada penetapan kadar flavonoid karena kuersetin merupakan golongan flavonoid golongan flavonol yang memiliki gugus keto pada atom C-4 dan hidroksil pada atom C-3 dan C-5 yang bertetanga (Azizah *et al.*, 2014).

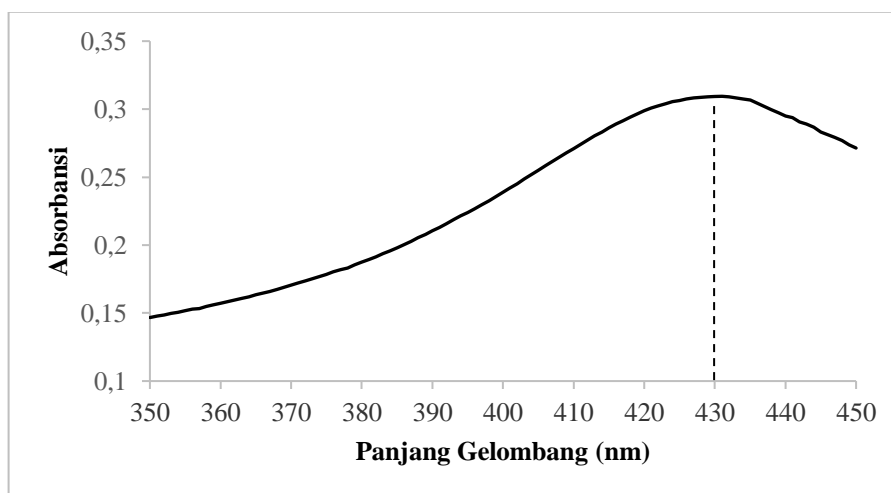
Penambahan AlCl_3 10% membentuk kompleks yang stabil dengan gugus orthohidroksil pada cincin A atau B dari flavonoid. Selain itu juga penambahan AlCl_3 berfungsi untuk memberikan efek batokromik dengan melakukan pergeseran ke arah panjang gelombang yang lebih tinggi sehingga mengubah panjang gelombang untuk masuk ke dalam rentang panjang gelombang UV-Vis 400-800 nm (Azizah *et al.*, 2020). Penambahan natrium asetat 1 M berfungsi sebagai penstabil. Reaksi penetapan kadar flavonoid dengan metode kolorimetri AlCl_3 dapat dilihat pada Gambar 12.



Gambar 12. Reaksi penetapan kadar flavonoid- AlCl_3 (Ni'ma & Lindawati, 2022).

4.5.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin

Penentuan panjang gelombang maksimum bertujuan untuk menentukan panjang gelombang pengukuran kompleks antara kuersetin dengan AlCl_3 memberikan absorbansi optimum. Pengukuran sampel harus dilakukan pada panjang gelombang maksimum agar kepekaannya lebih maksimal dan meminimalkan kesalahan karena pada panjang gelombang tersebut perubahan absorbansi untuk setiap satuan konsentrasi adalah yang paling besar. Pada daerah sekitar panjang gelombang maksimum, bentuk kurva absorbansi datar dan pada kondisi tersebut hukum Lambert-Beer terpenuhi (Suharyanto & Prima, 2020; Winahyu et al., 2019). Panjang gelombang maksimum yang diperoleh pada penelitian ini yaitu 430 nm dengan nilai absorbansi terbesar yaitu 0,3093. Panjang gelombang yang diperoleh pada penelitian ini sama dengan panjang gelombang yang diperoleh pada penelitian pada penelitian Wardatun *et al* (2016) yaitu 430 nm dan Werdiningsih *et al.*, (2022) yaitu 430 nm. Grafik panjang gelombang dapat dilihat pada Gambar 13.

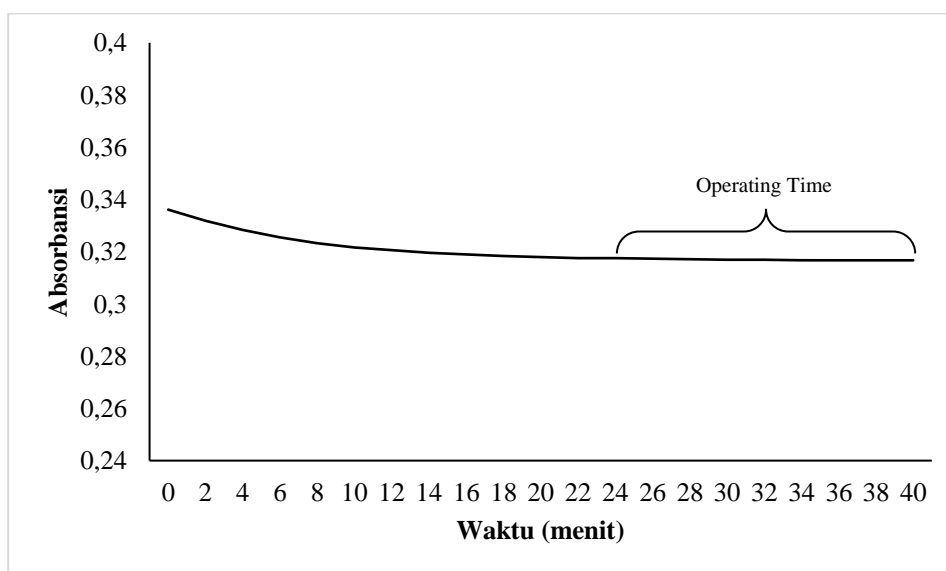


Gambar 13. Hasil penentuan panjang gelombang maksimum

4.5.2 Penentuan *Operating Time* Kuersetin

Operating time bertujuan mengetahui waktu pengukuran suatu senyawa yang diperoleh saat absorbansi paling stabil. Penentuan *operating time* dilakukan untuk meminimalkan terjadinya kesalahan pengukuran. Hal ini dikarenakan senyawa-senyawa yang diukur absorbansinya merupakan senyawa kompleks antara kuersetin dengan AlCl_3 (Suharyanto & Prima, 2020). Penentuan *operating time* diukur pada panjang gelombang 430 nm selama 40 menit dengan interval waktu

selama 2 menit. *Operating time* yang didapatkan adalah pada menit ke-24 sampai 40. Hasil absorbansi yang diperoleh pada menit ke-24 sampai 40 dengan selisih absorbansi 0,0001. Berdasarkan penelitian Ni'ma & Lindawati (2022) bahwa *operating time* yang diperoleh tidak jauh berbeda yaitu pada menit ke-28. *Operating time* ditentukan pada saat diperoleh serapan yang stabil (Puspitasari & Ningsih, 2016). Hasil *operating time* tidak stabil pada satu angka serapan dikarenakan sensitifitas instrumen dan kemurnian bahan (Yulistanti, 2021). Grafik *operating time* dapat dilihat pada Gambar 14.

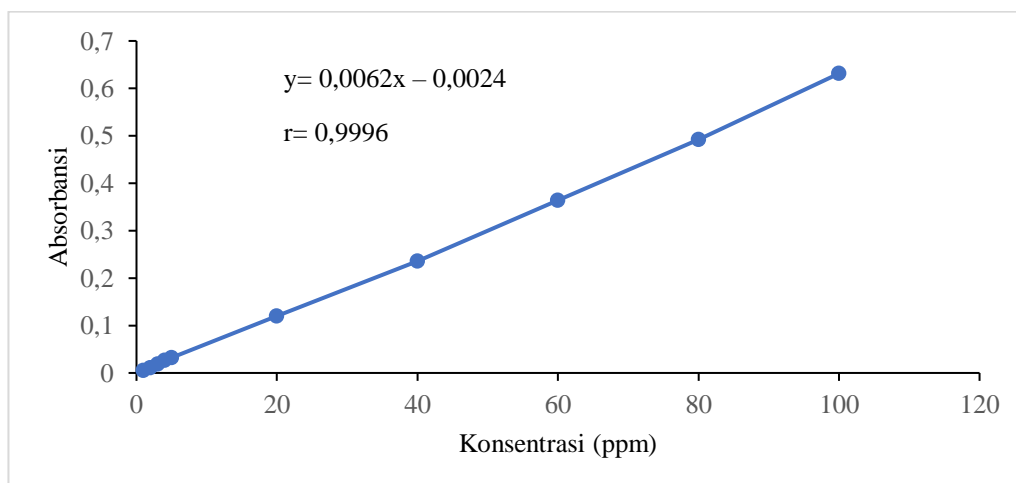


Gambar 14. Hasil penentuan *operating time*

4.5.3 Penentuan Kurva Baku Kuersetin

Penentuan kurva baku bertujuan untuk mengetahui hubungan antara konsentrasi larutan dengan nilai absorbansinya sehingga konsentrasi sampel dapat diketahui. Apabila hukum Lambert-Beer terpenuhi maka kurva baku berupa garis lurus (Suharyanto & Prima, 2020). Penentuan kurva baku kuersetin dibuat dalam konsentrasi 1, 2, 3, 4, 5, 20, 40, 60, 80, dan 100 ppm. Masing masing larutan seri kadar diinkubasi selama 24 menit dan absorbansinya dibaca pada panjang gelombang 430 nm (Werdiningsih *et al.*, 2022). Penentuan kurva baku kuersetin direplikasi sebanyak 3 kali. Metode kalibrasi standar baku kuersetin yang digunakan adalah *multiple point calibration*, yaitu metode yang menggunakan sekurang-kurangnya 3 konsentrasi standar untuk melakukan analisis konsentrasi. Metode standarisasi yang digunakan adalah metode standar eksternal, yaitu metode yang menggunakan senyawa standar yang diketahui secara pasti konsentrasi

analitnya serta dianalisis secara terpisah dari sampel yang akan ditetapkan konsentrasinya (Harvey, 2000). Grafik hasil kurva baku kuersetin dapat dilihat pada gambar 15 dan data hasil percobaan kurva baku kuersetin dapat dilihat pada Lampiran 8.



Gambar 15. Grafik kurva baku kuersetin

Persamaan kurva baku kuersetin yang diperoleh yaitu $y = 0,0062x - 0,0024$ dengan nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,9996. Nilai koefisien korelasi (r) menunjukkan keakuratan penentuan kurva baku kuersetin yang menyatakan hubungan antara absorbansi dan konsentrasi berbanding lurus. Koefisien korelasi yang diperoleh telah memenuhi persyaratan yaitu $>0,995$. Nilai $r >0,995$ menyatakan bahwa hasil linearitas tersebut valid dan terdapat korelasi yang kuat antara konsentrasi dan absorbansi sehingga dapat digunakan untuk menentukan konsentrasi sampel (Aswandi & Djafar, 2023).

4.5.4 Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Tapak Dara (*Cathramthus roseus*)

Pengukuran nilai absorbansi larutan uji ekstrak etanol daun *C. roseus* dilakukan sebanyak 3 replikasi dengan konsentrasi 2000 ppm. Penetapan kadar flavonoid total ekstrak daun *C. roseus* dihitung menggunakan regresi kurva baku kuersetin. Hasil absorbansi sampel disubsitusikan sebagai koefisien y pada persamaan regresi kurva baku kuersetin sehingga didapat nilai x sebagai kadar flavonoid sampel. Hasil penetapan kadar flavonoid total ekstrak etanol daun *C. roseus* dapat dilihat pada tabel 5 dan hitungan dapat dilihat pada lampiran 9.

Tabel 5. Kadar flavonoid total ekstrak etanol daun *C. roseus*

Absorbansi	\bar{X} Abs Sampel \pm SD	RSD (%)	Kadar C (ppm)	TFC (%b/b EK)	\bar{X} TFC (%b/b EK) \pm SD	RSD (%)
0,3135			50,9516	2,5475		
0,3117	0,3124 \pm 0,001	0,003	50,6613	2,533	2,5390 \pm 0,0076	0,2993
0,3121			50,7258	2,5365		

Keterangan: EK (Ekivalen Kuersetin)

TFC (*Total Flavonoid Concentration*)

RSD (*Relative Standar Deviation*)

Hasil penetapan kadar flavonoid total ekstrak daun *C. roseus* diperoleh sebesar 2,5390 \pm 0,0076 %b/b ekivalen kuersetin atau setara dengan 25,390 mgQE/g ekstrak. Hasil penelitian ini berbeda dari hasil penelitian yang dilakukan Rao & Ahmed (2013) dengan hasil kandungan flavonoid total sebesar 4,32 μ gQE/100 μ g ekstrak atau setara dengan 43,2 mgQE/g ekstrak. Perbedaan kandungan flavonoid total yang diperoleh disebabkan karena tempat pengambilan sampel dan metode ekstraksi yang berbeda. Berdasarkan penelitian Rao & Ahmed (2013) metode ekstraksi yang digunakan yaitu sokletasi sedangkan pada penelitian ini menggunakan metode maserasi. Menurut literatur metode sokletasi menggunakan pelarut yang selalu baru sehingga kadar yang diperoleh lebih tinggi. Perbedaan konsentrasi antara pelarut dan zat terlarut menyebabkan senyawa yang ada di dalam sel akan terus keluar (Nurdyansyah *et al.*, 2019). Persen RSD yang diperoleh sebesar 0,2993. RSD merupakan ukuran ketepatan relatif dan umumnya dinyatakan dalam persen. Semakin kecil nilai RSD maka metode yang digunakan semakin tepat. Hasil ini telah memenuhi kriteria presisi nilai RSD yaitu \leq 2% (Sukmawati *et al.*, 2018).

4.6 Studi Penetrasi Flavonoid *Patch* Transdermal Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)

Studi penetrasi *patch* transdermal *in vitro* dilakukan untuk mengetahui kadar flavonoid yang terpenetrasi menuju *stratum corneum* kulit sehingga dapat memberikan efek antipiretik. Selain itu juga studi penetrasi bertujuan untuk mengetahui waktu tinggal flavonoid dalam kulit (Simon, 2012). Membran yang digunakan pada penelitian ini yaitu lapisan kulit ular sanca batik (*Phyton reticulatus*). Alasan menggunakan lapisan kulit ular yaitu karena memiliki *stratum corneum* dengan ketebalan, komposisi lipid yang mirip dengan kulit manusia serta

memiliki nilai koefisien permabilitas yang mendekati kulit manusia. Koefisien permeabilitas kulit manusia adalah $1,30 \times 10^{-3} \text{ cm/jam}$ sedangkan koefisien permeabilitas lepasan kulit ular yaitu $1,18 \times 10^{-3} \text{ cm/jam}$ (Desnita *et al.*, 2017). Lepasannya kulit ular bagian dorsal dikarenakan memberikan hasil dengan kadar zat terdifusi paling besar. Selain itu juga penggunaan lepasan kulit ular memiliki keuntungan diantaranya tidak melukai dan tidak membunuh binatang karena didapat dari lepasan kulit pada siklus pelepasan (Chaerunisaa *et al.*, 2021).

Lepasannya kulit ular *P. reticulatus* didapatkan di Taman Satwa Kebun Binatang Jahri Saleh, Sungai Jingah, Kota Banjarmasin. Selanjutnya lepasannya kulit ular dicuci dengan air. Membran dikeringkan pada suhu kamar dengan cara diletakkan diatas kertas untuk mempercepat pengeringan. Selanjutnya membran dipotong menjadi lingkaran diameter 2,5 cm dan direndam dalam larutan PBS selama 1 jam sebelum digunakan. Perendaman kulit bertujuan untuk mengembalikan membran ke kondisi semula sebelum dikeringkan (Harianja, 2017).

Studi penetrasi ini menggunakan sel difusi Franz yang diasumsikan sebagai tubuh manusia. Sel difusi Franz memiliki 2 bagian yaitu bagian donor dan reseptor. Lepasannya kulit ular diasumsikan sebagai kulit manusia. Selanjutnya membran diletakkan dengan *stratum corneum* menghadap ke atas diantara bagian donor dan reseptor. *Patch* yang telah dipotong menjadi lingkaran dengan diameter 1,5 cm diletakkan di atas membran. Bagian reseptor terletak dibawah membran. Bagian reseptor berisi cairan PBS pH 7,4 dikarenakan PBS pH 7,4 diasumsikan sebagai cairan fisiologis dari tubuh manusia. Posisi membran diletakkan kontak langsung dengan cairan reseptor agar sediaan *patch* yang diujikan dapat berpenetrasi menembus membran dan menuju cairan reseptor. Cairan reseptor diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 50 rpm bertujuan untuk mempercepat proses homogenisasi flavonoid yang terpenetrasi ke dalam cairan reseptor. Selain itu juga pengadukan bertujuan untuk mencegah timbulnya gelembung yang dapat mempengaruhi hasil penetrasi dikarenakan dapat menyebabkan timbulnya celah antara membran kulit dengan cairan pada bagian reseptor (Chandra, 2019).

Proses *sampling* dilakukan selama 7 jam dengan 8 titik yang dibaca yaitu pada jam ke-0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, dan 7. Sampel yang diambil sebanyak 0,5 mL lalu

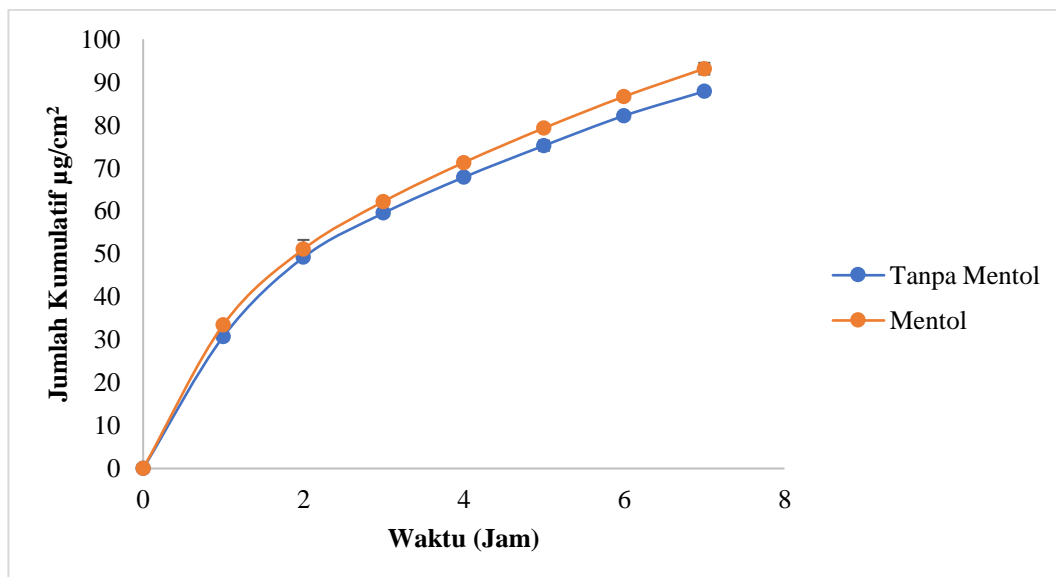
digantikan dengan PBS pH 7,4 sebanyak volume yang diambil agar volume cairan yang berada pada bagian reseptor tetap sama. Hal ini dilakukan agar tetap terjadi kondisi *sink*, kondisi dimana larutannya dalam kompartemen reseptor secara konstan dikelaurkan dan diganti dengan pelarut baru sehingga tidak menghambat penetrasi obat. Kondisi sink yang terjadi tidak akan mengakibatkan kejenuhan pada cairan reseptor sehingga gradien konsentrasi antara bagian donor dan reseptor menjadi besar. Gradien konsentrasi merupakan perubahan bertahap dalam konsentrasi zat terlarut dalam larutan. Gradien konsentrasi merupakan salah satu faktor terjadinya penetrasi zat aktif berdasarkan prinsip difusi pasif (Harianja, 2017; Simon, 2012).

Sampel yang diperoleh dibaca absorbansinya menggunakan spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang 430 nm. Uji penetrasi dilakukan sebanyak 3 kali replikasi dengan 2 formula yang dibuat. Hasil absorbansi flavonoid dalam setiap jam (t_n) dikurangkan terlebih dengan waktu pada jam ke-0 (t_0) lalu dimasukkan ke dalam persamaan regresi linear untuk mendapatkan kadar flavonoid yang terpenetrasi. Hasil sebelumnya dilakukan perhitungan untuk mendapatkan jumlah kumulatif flavonoid dan kecepatan penetrasi (fluks) dapat dilihat pada Lampiran 12 dan 14. Hasil rerata jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi dan fluks dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Rerata jumlah kumulatif flavonoid terpenetrasi dan fluks tiap waktu dari sediaan *patch*

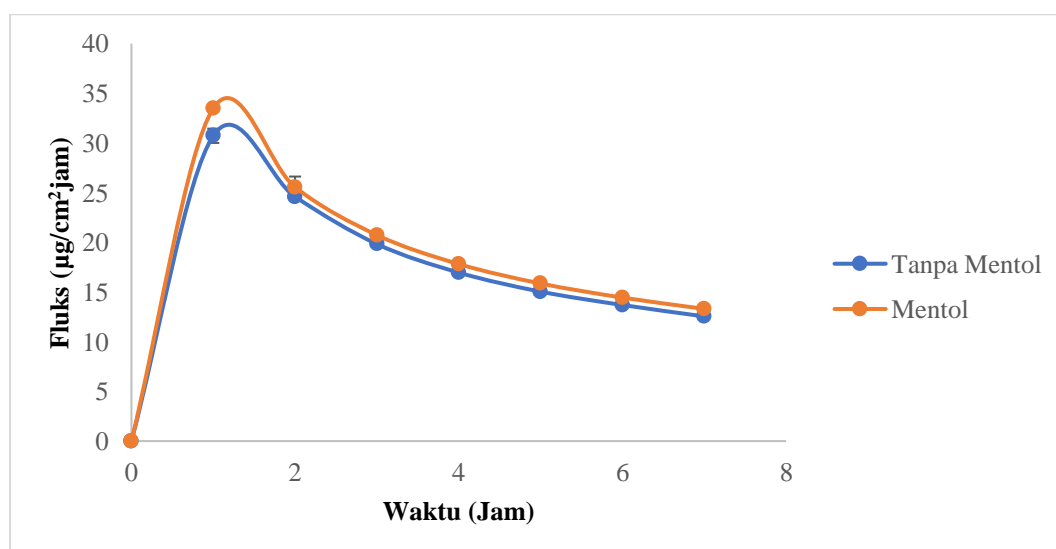
Waktu (Jam)	Rerata Jumlah Kumulatif ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		Rerata Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{jam}$)	
	FI	FII	FI	FII
0	0	0	0	0
1	33,4841 \pm 0,1297	30,7243 \pm 0,7195	33,4841 \pm 0,1297	30,7243 \pm 0,7195
2	51,0954 \pm 2,1477	49,1748 \pm 0,4371	25,5477 \pm 1,0738	24,5874 \pm 0,2185
3	62,1921 \pm 0,7168	59,4877 \pm 0,6834	20,7307 \pm 0,2389	19,8292 \pm 0,2278
4	71,2571 \pm 0,7338	67,8273 \pm 0,5732	17,8143 \pm 0,1835	16,9568 \pm 0,1433
5	79,2883 \pm 0,3678	75,1950 \pm 1,1676	15,8577 \pm 0,0736	15,0390 \pm 0,2335
6	86,6343 \pm 0,7745	82,1633 \pm 0,8316	14,4390 \pm 0,1291	13,6939 \pm 0,1386
7	93,1295 \pm 1,3604	87,8290 \pm 0,8468	13,3042 \pm 0,1943	12,5470 \pm 0,1210

Berdasarkan dari Tabel 6 dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi terhadap waktu. Kurva hubungan antara rerata jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi terhadap waktu pada masing-masing formula dapat dilihat pada Gambar 16.



Gambar 16. Kurva hubungan antara rerata jumlah kumulatif flavonoid terpenetrasi terhadap waktu

Berdasarkan Gambar 16 diketahui bahwa flavonoid yang terpenetrasi mengalami peningkatan tiap waktu. Kurva untuk formula dengan mentol menunjukkan jumlah kumulatif flavonoid terpenetrasi yang lebih tinggi dibandingkan formula tanpa mentol. Hal ini dikarenakan adanya penambahan peningkat penetrasi mentol pada sediaan sehingga flavonoid yang terpenetrasi melalui lapisan kulit ular lebih besar. Berdasarkan Tabel 6 dibuat kurva hubungan antara rerata fluks terhadap waktu dapat dilihat pada Gambar 17. Kurva hubungan antara rerata fluks terhadap waktu pada masing-masing formula dapat dilihat pada Gambar 17.



Gambar 17. Kurva hubungan antara rerata fluks terhadap waktu

Berdasarkan Gambar 17 menunjukkan puncak yang tinggi pada jam ke-1 kemudian menurun bertahap. Puncak yang tinggi pada jam ke-1 menunjukkan laju pelepasan obat pada jam ke-0 sampai jam ke-1. Hal ini disebabkan pada jam ke-0 belum ada flavonoid yang terpenetrasi sehingga terdapat perbedaan gradien konsentrasi flavonoid yang cukup besar antara kompartemen donor dan reseptor, keadaan tersebut dinamakan *non-steady state*. Setelah jam ke-1, laju pelepasan obat menurun perlahan karena gradien konsentrasi obat antara kompartemen reseptor dan donor mulai berkurang. Hal ini disebabkan karena flavonoid sudah mulai berpenetrasi ke dalam kompartemen reseptor. Grafik fluks tiap waktu yang mendarat menandakan bahwa kondisi sudah mencapai kondisi *steady state*. Pada kondisi ini, kenaikan jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi sudah konstan tiap waktu (Harianja, 2017; Husain *et al.*, 2021). Berdasarkan rumus yang digunakan bahwa jumlah kumulatif berbanding lurus dengan fluks sedangkan antara fluks dengan waktu yaitu berbanding terbalik sehingga semakin lama flavonoid terpenetrasi maka nilai fluks (kecepatan penetrasi) yang dihasilkan akan semakin menurun (Marselina, 2012). Berdasarkan lampiran 12, 14, dan 15. diperoleh rerata, jumlah kumulatif dan fluks total flavonoid. Rerata fluks total, dan persen terpenetrasi dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Rerata jumlah kumulatif dan fluks total flavonoid sediaan *patch* transdermal daun *C. roseus*

Formula	Rerata jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) \pm SD	Rerata fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$) \pm SD	Rerata flavonoid terpenetrasi (%) \pm SD
FI	93,1295 \pm 1,3604	20,1682 \pm 0,1262	22,9454 \pm 0,3352
FII	87,8290 \pm 0,8468	19,0540 \pm 0,0967	21,6395 \pm 0,2086

Berdasarkan tabel 7, diketahui rerata jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi pada FI sebesar 93,1295 \pm 1,3604 dan FII sebesar 87,8290 \pm 0,8468. Rerata fluks pada FI sebesar 20,1682 \pm 0,1262 dan FII sebesar 19,0539 \pm 0,0961. Rerata persentase flavonoid yang terpenetrasi pada FI sebesar 22,9454 \pm 0,3352 dan FII sebesar 21,6395 \pm 0,2086. Persentase flavonoid yang terpenetrasi dihitung dengan cara flavonoid total terpenetrasi dibagi jumlah flavonoid dalam sediaan *patch* yang diujikan dikalikan 100%. Perhitungan dapat dilihat pada Lampiran 10. Hasil data jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi dan kecepatan penetrasi (fluks) pada formula 1 dan formula 2 dilakukan analisis menggunakan SPSS.

Pertama dilakukan uji normalitas dan homogenitas terlebih dahulu. Nilai signifikansi yang diperoleh pada uji tersebut yaitu $p \geq 0,05$ yang artinya data terdistribusi normal dan homogen. Selanjutnya dilakukan uji *Independent T-test* dikarenakan antara formula 1 dan formula 2 tidak ada hubungan. Hasil uji statistik terhadap data jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi dan kecepatan penetrasi (fluks) pada formula 1 dan formula 2 memberikan nilai signifikansi $p < 0,05$. Hal tersebut menunjukkan bahwa adanya penambahan mentol sebagai peningkat penetrasi pada formula 1 memberikan pengaruh yang signifikan dibandingkan formula 2. Hasil uji statistik dapat dilihat pada lampiran 16.

Berdasarkan hasil tersebut bahwa penambahan mentol memberikan pengaruh pada jumlah kumulatif, fluks, dan persentase flavonoid yang lebih tinggi. Berdasarkan penelitian Harianja (2017) bahwa persentase flavonoid yang terpenetrasi dengan peningkat penetrasi minyak jahe sebesar 6,09% sedangkan dengan peningkat penetrasi mentol sebesar 22,9594% yang artinya bahwa peningkat penetrasi mentol dapat meningkatkan persentase penetrasi flavonoid dibandingkan minyak jahe. Selain itu juga berdasarkan penelitian Suwalie & Mita (2018) bahwa mentol sebagai peningkat penetrasi lebih baik dibandingkan dengan asam oleat, isopropil miristat dan monooleat.

Beberapa faktor yang mempengaruhi penetrasi obat melalui kulit diantaranya penambahan peningkat penetrasi, koefisien partisi antara kulit dan pembawa yang merupakan ukuran afinitas dari obat tersebut untuk kulit dan pembawanya serta koefisien difusi yang menggambarkan tahanan pergerakan molekul obat melalui barrier pembawa dan pembatas kulit (Khoirunisa, 2017). Flavonoid berdasarkan kelarutan terbagi menjadi beberapa senyawa ada yang berupa aglikon dan ada yang berikatan berbentuk glikosida (aglikon dan gula). Aglikon flavonoid dibagi dalam beberapa golongan seperti flavanon isoflavon, flavon, dan flavonol yang termetoksilasi cenderung lebih mudah larut dalam pelarut nonpolar atau bersifat lipofilik. Flavonoid glikosida adalah flavonoid yang aglikonnya berikatan dengan satu atau lebih gugus gula yang kelarutannya sangat larut dalam air atau bersifat hidrofilik (Markham, 1988). Senyawa lipofilik atau non polar akan lebih mudah menembus membran karena adanya kesamaan lipofilisitas dengan fase lipid. Hal ini menyebabkan senyawa yang bersifat hidrofilik atau polar memiliki penerimaan

yang rendah dikulit yang umumnya tersusun atas komponen hidrofobik (lipid) terutama bagian permukaan kulit yaitu *stratum corneum* (Bonita et al., 2021; Sulastris et al., 2019).

Stratum corneum terletak pada lapisan epidermis yang dibentuk oleh korneosit serta pada lapisan tersebut terdapat selubung *cornified* yang terdiri dari protein dan lipid yang berfungsi sebagai *barrier* kulit sehingga dengan penambahan mentol dapat meningkatkan penetrasi obat (Dhiman et al., 2011; Gilaberte et al., 2016). Penambahan peningkat penetrasi mentol menyebabkan terganggunya struktur lipid dari *stratum corneum* secara reversibel sehingga obat atau senyawa flavonoid yang bersifat polar dapat berpenetrasi melalui *barrier stratum corneum* kulit lebih optimal serta dapat meningkatkan difusi obat. Selain itu juga peningkat penetrasi mentol dapat meningkatkan koefisien partisi obat sehingga semakin tinggi koefisien partisi obat maka semakin mudah suatu obat menembus membran membran sel (Maulina, 2022).

Berdasarkan penelitian Romauli (2017) dan Gozali et al., (2015) mengatakan bahwa dengan adanya penambahan mentol dapat meningkatkan efek penetrasi. Selain itu juga berdasarkan penelitian Maulina (2022) bahwa pengujian pada sediaan gel natrium diklofenak dengan peningkat penetrasi mentol dan membran yang digunakan kulit tikus wistar jantan mengalami peningkatan fluks dibandingkan dengan tidak menggunakan penetrasi mentol yaitu menggunakan mentol sebesar $4,9111 \pm 1,1038$ dan dan tidak dengan mentol sebesar $3,9235 \pm 1,4704$ Hal ini serupa dengan penelitian ini bahwa *patch* yang menggunakan peningkat penetrasi mentol dan membran yang digunakan adalah lepasan kulit ular *P. reticulatus* mengalami peningkatan fluks dibandingkan dengan tidak menggunakan peningkat penetrasi mentol yaitu $20,1682 \pm 0,1262$ dan $19,0540 \pm 0,0967$. Berdasarkan hal tersebut maka dapat ditarik kesimpulan bahwa mentol dapat meningkatkan jumlah kumulatif dan kecepatan penetrasi flavonoid.

Hasil kinetika pelepasan obat yang diperoleh pada penelitian adalah model Higuchi dikarenakan nilai r (koefisien korelasi) mendekati 1 dan lebih tinggi dibandingkan dengan yang lain (Lampiran 15). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya pada sediaan *patch* mengikuti model Higuchi (Ermawati et al., 2021). Hasil ini menunjukkan bahwa mekanisme pelepasan flavonoid

dipengaruhi oleh waktu sehingga semakin lama zat aktif yang terlepas maka kecepatan pelepasan akan semakin rendah dikarenakan jarak difusi zat aktif semakin panjang. Kinetika pelepasan model Higuchi dapat diperoleh dengan cara memplotkan persentase jumlah obat yang terlepas terhadap akar waktu (Rifrianasari, 2017; Sajidah, 2017).

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan yaitu:

1. Penambahan mentol meningkatkan jumlah kumulatif flavonoid yang terpenetrasi dari sediaan *patch* transdermal.
2. Penambahan mentol meningkatkan kecepatan penetrasi (fluks) flavonoid yang tepenetrasi dari sediaan *patch* transdermal

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka didapatkan saran sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan uji penetrasi flavonoid ekstrak etanol daun *C. roseus* menggunakan peningkat penetrasi yang berbeda atau lebih baik pada *patch* transdermal daun *C. roseus* agar persen terpenetrasi yang dihasilkan lebih tinggi dibandingkan penelitian sebelumnya dalam waktu yang singkat
2. Perlu dilakukan uji penetasi mengenai kandungan metabolit sekunder lain yang terkandung pada daun *C. roseus* dikarenakan yang berkhasiat sebagai antipiretik tidak hanya flavonoid.

DAFTAR PUSTAKA

- Akib, N. I., N. S. Hendra, A. E. P. Putri, F. I. Armadhani, A. N. T. Adjeng & M. Rifa'atul. 2021. Preparasi Fitosom Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Sebagai Antioksidan. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*. **7**: 2579–4558.
- Amin, S., F. Utami. & S. A. I. Maulidya. 2021. *Skrining Virtual Senyawa Flavonoid Sebagai Inhibitor Main Protease untuk Kandidat Anti-SARS CoV-2*. Deepublish, Yogyakarta.
- Anggraeni, Y., E. Hendradi & T. Purwanti. 2012. Karakteristik Sediaan Dan Pelepasan Natrium Diklofenak dalam Sistem Niosom dengan Basis Gel Carbomer 940. *PharmaScientia*. **1**: 1–15.
- Ardyanti, N. K. N. T., L. Suhendra & G. P. G. Puta. 2020. Pengaruh Ukuran Partikel dan Lama Maserasi Terhadap Karakteristik Ekstrak *Virgin Coconut Oil* Wortel (*Daucus carota* L.) Sebagai Pewarna Alami. *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*. **8**: 423–434.
- Aswandi & T. Djafar. 2023. Uji Penetapan Kadar Flavonoid Total pada Buah Lada Putih (*Piperis albi* Fructus) dan Buah Lada Hitam (*Piperis nigri* Fructus) dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. *Jurnal Kesehatan Luwu Raya*. **9**: 81–89.
- Azizah, D. N., E. Kumolowati & F. Faramayuda. 2014. Penetapan Kadar Flavonoid Metode AlCl₃ pada Ekstrak Metanol Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao* L.). *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*. **2**: 45–49.
- Azizah, Z., F. Elvis, Zulharmita, S. Misfadhila, B. Chandra & R. D. Yetti. 2020. Penetapan Kadar Flavonoid Rutin Pada Daun Ubi Kayu (*Manihot esculenta* Crantz) Secara Spektrofotometri Sinar Tampak. *Jurnal Farmasi Higea*. **12**: 90–98.
- Bakti, A. A., L. Triyasmono & M. I. Rizki. 2017. Penentuan Kadar Flavonoid Total dan Uji Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Kasturi (*Mangifera casturi* Kosterm.) dengan Metode DPPH. *Jurnal Pharmacscience*. **4**: 102–108.
- Bonita, N., F. Darusman & S. E. Priani. 2021. Kajian Pustaka Sistem Penghantaran Etosom untuk Senyawa Bahan Alam yang Berkhasiat Antioksidan. *Prosiding Farmasi*. 320-325.
- Chaerunisaa, A. Y., M. Abdassah, J. Levita, E. Febrina & U. Hafni. 2021. Permeasi Perkutan Piroksikam dari Sediaan Gel Melalui Model Membran Kulit Ular dan Selulosa. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. **8**: 66–75.
- Chandra, D. 2019. Pengujian Penetrasi In-Vitro Sediaan Gel, Krim, Gel-Krim Ekstrak Biji Kopi (*Coffea arabica* L.) Sebagai Antiselulit. *Jurnal Ilmiah Famarsi Imelda*. **3**: 15–23.
- Danal, P. H., S. M. Damanik, M. G. Simon, Muaningsih, Y. Hepilita, L. H. Mariati, M. A. Astuti, Sugiarti, I. Dewi & A. Nasir. 2021. *Keperawatan Anak: Masalah*

- Kesehatan pada Anak dengan Pendekatan Proses Keperawatan*. Rizmedia Pustaka Indonesia, Yogyakarta.
- Desnita, R., S. Luliana & S. Anggraini. 2017. Penetrasi Alpha Arbutin Sistem Niosom Span 60 dalam Sediaan Gel Secara In Vitro. *Pharmaciana*. **7**: 249–256.
- Dewani & M. Sitanggang. 2006. *Terapi Jus & 38 Ramuan Tradisional untuk Diabetes*. Agro Media Pustaka, Jakarta.
- Dhiman, S., T. G. Singh & A. K. Rehni. 2011. Transdermal Patch: A Recent Approach to New Drug Delivery System. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. **3**: 26–34.
- Doloksaribu, T. M. & M. Siburian. 2017. Pengetahuan Ibu dalam Penanganan Demam pada Anak Balita (1-5 Tahun) di RSUD Fajar Rejo Medan Polonia Tahun 2016. *Jurnal Ilmiah Pannmed*. **11**: 213–216.
- Ermawati, D. E., A. N. Artanti, D. A. Ambarwati, N. R. D. Septini, S. Rohmani & W. Kundarto. 2021. Study Of Kinetics Model of Flavonoid Total Release in Patch Of Antihypertensive Herbs. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Community*. **18**: 7–14.
- Fatmawati, S. 2019. *Bioaktivitas dan Konstituen Kimia Tanaman Obat Indonesia*. Deepublish, Yogyakarta.
- Fatmawaty, A., Subehan & Muliawati. 2016. Formulasi dan Evaluasi Kestabilan Fisik Gel Niosom Ekstrak Etanol Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.). *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Science*. **1**: 38–44.
- Finnin, B., K. A. Walters & T. J. Franz. 2012. *In Vitro Skin Permeation Methodology*. John Wiley & Sons, New York.
- Gaikwad, A. K. 2013. Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspects And Evaluation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **1**: 1–10.
- Gandjar, I. G. & A. Rohman. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
- Gilaberte, Y., I. Pastushenko & Á. Juaranz. 2016. Anatomy and Function of The Skin. In *Nanoscience in Dermatology* (pp. 1–14). Elsevier Inc., New York.
- Gozali, D., F. Waheda, J. Levita & A. Khoirunisa. 2015. Peningkatan Permeasi Mikroemulsi Ketoprofen. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. **2**: 55–62.
- Handayani, R. & A. P. Kautsar. 2018. Strategi Baru Sistem Penghantaran Obat Transdermal Menggunakan Peningkat Penetrasi Kimia. *Farmaka*. **15**: 24–36.
- Handoyo, D. L. Y. & M. E. Pranoto. 2020. Pengaruh Variasi Suhu Pengeringan Terhadap Pembuatan Simplisia Daun Mimba (*Azadirachta indica*). *Jurnal Farmasi Tinctura*. **1**: 45–54.
- Harborne, J. B. 1987. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. ITB Press, Bandung.
- Harianja, E. M. 2017. Studi Penetrasi Flavonoid Dari Sediaan Gel Ekstrak Etanol

- Daun Gaharu (*Aquilaria Microcarpa* Baill). dengan Peningkat Penetrasi. Skripsi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru.
- Harvey, D. 2000. *Modern Analytical Chemistry Edisi I*. Mc Graw Hill, United States of America.
- Hendradi, E., I. A. Fridayanti & E. Pujianti. 2011. Optimasi Sediaan Transdermal Patch Natrium Diklofenak Tipe Matriks. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 5: 112–119.
- Husain, R., W. Taurina & M. Andrie. 2021. Uji Penetrasi Protein dan Asam Amino Sediaan Salep Kombinasi Fase Air Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) dan Madu Kelulut (*Trigona* Sp.) dengan Penetapan Kadar Menggunakan Metode Kjeldhal. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*. 5: 1–7.
- Jeong, W. Y., M. Kwon, H. E. Choi & K. S. Kim. 2021. Recent Advances in Transdermal Drug Delivery Systems: A Review. *Biomaterials Research*. 25: 1–15.
- Kemala, N. I. W. 2016. Formulasi dan Evaluasi Matriks Patch Transdermal Glibenklamid Menggunakan *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC) K15M Sebagai Polimer. Skripsi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.
- Kemenkes RI. 2017. *Farmakope Herbal Indonesia* Edisi ke-II. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Kemenkes RI. 2020. *Farmakope Indonesia* Edisi ke-VI. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Khoirunisa, A. R. 2017. Uji Penetrasi *Gamma-Oryzanol* dalam Sediaan Emulgel dengan Variasi Konsentrasi Polimer Karbopol 940 Sebagai *Gelling Agent* Menggunakan *Sel Difusi Franz*. Skripsi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta.
- Kilungga, A., L. Y. Chrystomo & P. Sujarta. 2019. Skrining Senyawa Kimia Dan Uji Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Etanol Teripang Kridou Bintik (*Bohadschia argus* Jeager) Asal Pantai Harlem Kabupaten Jayapura , Papua. *Jurnal Biologi Papua*. II: 12–17.
- Knight, K. L. & D. O. Drapeer. 2008. *Therapeutic Modalities: The Art and The Sciences*. Lippincott Williams Wilkins, Baltimore.
- Kumar, S. V., P. Tarun & T. A. Kumar. 2013. Formulation Optimization And Characterization of Transdermal Patch Of Mefenamic Acid. *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Research*. 3: 4269–4277.
- Laurence, D. R. & A. L. Bacharach. 1964. *Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics* (1st ed.). Academic Press, London.
- Markham K. R. 1998. *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*. ITB, Bandung
- Marselina, A. R. 2012. Formulasi dan Uji Penetrasi In Vitro Vitamin B3 Dalam Sediaan Serum Peptida CU-GHK. Skripsi Universitas Indonesia, Jakarta.
- Maulina, N. 2022. Pengaruh Konsentrasi Mentol Sebagai *Penetrant Enhancer*

- Terhadap Sediaan Gel Sodium Diklofenak. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. **7**: 505–512.
- Mishra, J. N. & N. K. Verma. 2017. A Brief Study on *Catharanthus roseus*: A Review. *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaetutical Sciences*. **2**: 20–23.
- Nurdyansyah, F., A. D. Widyastuti & A. M. Andita. 2019. Karakteristik Simplisia dan Ekstrak Etanol Kulit Petai (*Parkia speciosa*) dengan Metode Maserasi. *Seminar Nasional Sains Dan Enterpreneurship VI*. 1–6.
- Nurfitriani, W., R. Desnita & S. Luliana. 2015. Optimasi Konsentrasi Basis HPMC Pada Formula Patch Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.). *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran*. **3**: 1–8.
- Nurhasnawati, H., F. F. Handayani, S. Tinggi & I. Kesehatan. 2017. Perbandingan Metode Ekstraksi Maserasi dan Sokletasi Terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Jambu Bol (*Syzygium malaccense* L.). *Jurnal Ilmiah Manuntung*. **3**: 91–95.
- Pakel, D., D. F. Sumah & Z. Rehena. 2019. Keberhasilan Minum Obat Puyer Bagi Balita dengan Menggunakan Gula Pasir Di Wilayah Kerja Puskesmas Passo Ambon. *Moluccas Health Journal*. **1**: 19–24.
- Patel, D., S. A. Chaudhary, B. Parmar & N. Bhura. 2012. Transdermal Drug Delivery System : A Review. *The Pharma Innovation*. **1**: 66–75.
- Patel, D. J., M. Vyas, S. G. Rathi & S. K. Shah. 2021. Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Apixaban. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. **69**: 57–63.
- Patel, R., G. Patel & A. Baria. 2009. Formulation And Evaluation Of Transdermal Patch Of Acelofenac. *International Journal of Drug Delivery*. **1**: 41–45.
- Prabhakar, D., J. Sreekanth & K. N. Jayaveera. 2013. Transdermal Drug Delivery Patches: A Review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. **3**: 213–221.
- Purbosari, P. P. & E. D. Puspitasari. 2018. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus* L.) dan Kolkisin Terhadap Perkecambahan Biji Cabai Rawit Hibrida (*Capsicum annum*). *Proceeding Biology Education Conference*. **15**: 733–736.
- Puspitasari, E. & I. Y. Ningsih. 2016. Kapasitas Antioksidan Ekstrak Buah Salak (*Salacca zalacca* (Gaertn.) Voss) Varian Gula Pasir Menggunakan Metode Penangkapan Radikal DPPH. *Pharmacy*. **13**: 116–126.
- Putri, R. F. H. 2021. Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) dan Polivinil Prolidon (PVP) Terhadap Karakteristik *Patch* Transdermal Tipe Matriks. Skripsi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru.
- Ramayani, S. L., D. H. Nugraheni & A. R. E. Wicaksono. 2021. Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kadar Total Fenolik dan Kadar Total Flavonoid Daun Talas (*Colocasia esculenta* L.). *Journal of Pharmacy*. **10**: 11–16.
- Rao, A. S. & M. F. Ahmed. 2013. Simultaneous Estimation of Quercetin and Rutin

in Ethanolic Extract of *Catharanthus Roseus* . Linn Leaves By HPTLC Method. *Global Research Analysis*. 2: 254–256.

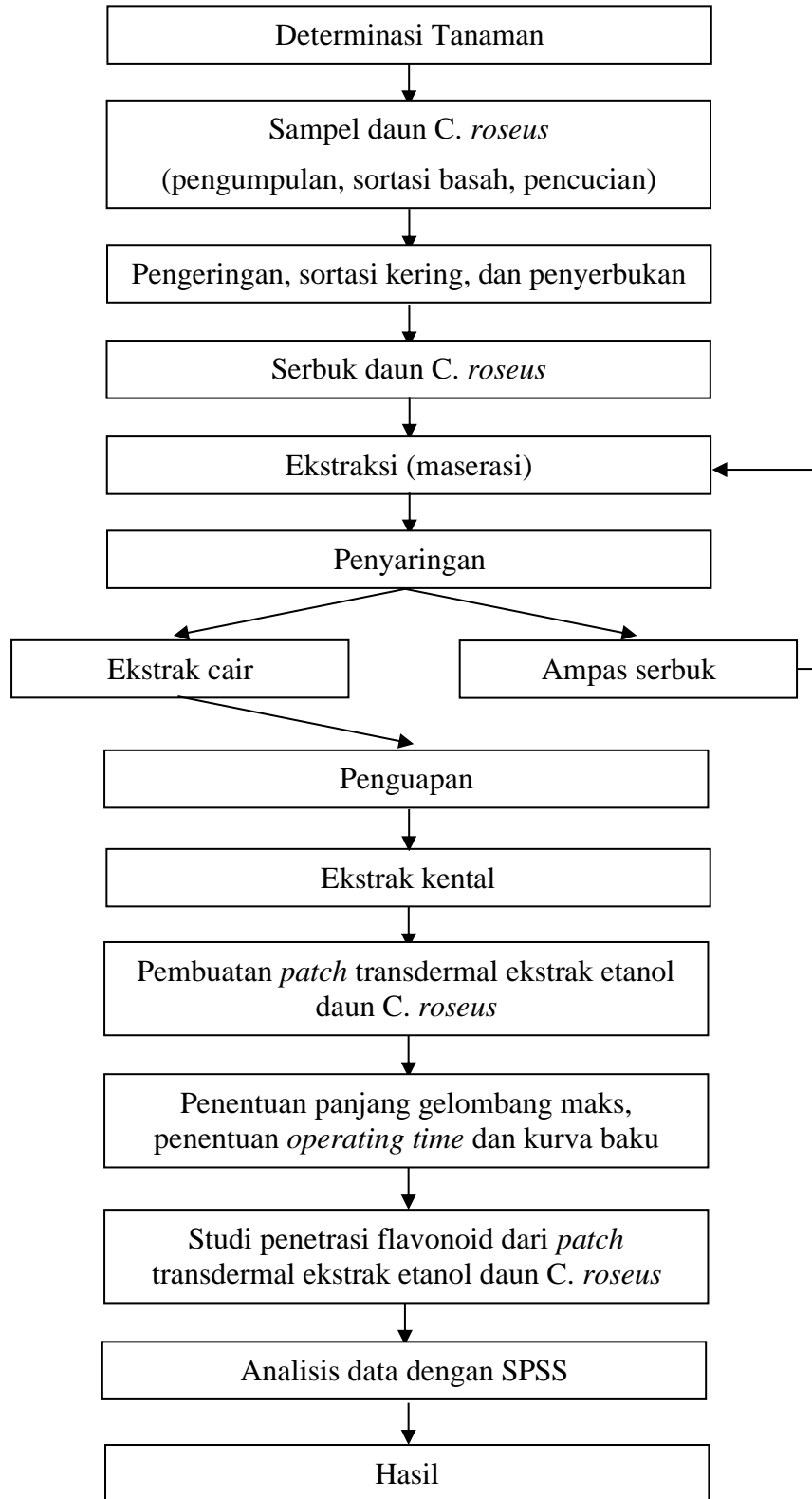
- Rifai, G., I. W. Rai Widarta & K. Ayu Nocianitri. 2018. Pengaruh Jenis Pelarut dan Rasio Bahan dengan Pelarut Terhadap Kandungan Senyawa Fenolik dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Biji Alpukat (*Persea Americana* Mill.). *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Pangan (ITEPA)*. 7: 22.
- Rifrianasari, K. 2017. Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa Dan Polivinilpirolidon pada Sediaan *Patch* Dispersi Padat Piroksikam. Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember.
- Rizki, M. I., S. Auliani & A. Khairunnisa. 2022. Penetapan Kadar Flavonoid Total dan Nilai *Sun Protection Factor* (SPF) dari Ekstrak Kering Daun Cempedak (*Actrocarpus integer*). *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*. 5: 76–86.
- Romauli, S. 2017. Studi Penetrasi Sediaan Nanoemulsi Indometasin Secara In Vitro dan In Vivo. Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey & M. E. Quinn. 2009. *Handbook Pharmaceuticaal Excipients* (6th ed.). Pharmaceutical Press, London.
- Sajidah, A. 2017. Optimasi Polivinil Prolidon K-30 dan Carbopol 940 Terhadap % *Moisture Content* dan Laju Pelepasan Sediaan *Patch* Dispersi Padat Ibuprofen. Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember.
- Samudra, A. G. 2017. Efektivitas Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*) pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Borneo Journal of Pharmascientech*. 1: 28–35.
- Santoso, H. B. 2008. *Ragam & Khasiat Tanaman Obat*. Agro Media Pustaka, Jakarta.
- Sayekti, N. A., M. A. Maulana, P. Nurhasanah & Triastinurmiatiningsih. 2018. Potensi Antibiotik Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Streptococcus pyogenes*. *Prosiding Seminar Nasional FMIPA-UT*. 111–121.
- Sharma, A., S. Saini & A. C. Rana. 2013. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 4: 286–292.
- Sheth, N. S. & R. B. Mistry. 2011. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches and To Study Permeation Enhancement Effect of Eugenol. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 1: 96–101.
- Simon, P. 2012. Formulasi dan Uji Penetrasi Mikroemulsi Natrium Diklofenak dengan Metode *Sel Difusi Franz* dan Metode *Tape Stripping*. Skripsi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia, Depok.
- Singh, A. & A. Bali. 2016. Formulation and Characterization Of Transdermal Patches For Controlled Delivery of Duloxetine Hydrochloride. *Journal of Analytical Science and Technology*. 7: 1–13.
- Sinko, P. J. 2014. *Martin Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika*. Penerbit Buku Kedokteran, EGC, Jakarta.

- Sintov, A. C., I. Krymberk, V. Gavrilov & R. Gorodischer. 2003. Transdermal Delivery of Paracetamol for Pediatric Use: Effect Of Vehicle Formulations on The Percutaneous Penetration. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. **55**: 911–919.
- Sloane, E. 2003. *Anatomi dan Fisiologi untuk Pemula*. Penerbit Buku Kedokteran, EGC, Jakarta.
- Sudibyo, D. G., R. P. Anindra, Y. E. Gihart, R. A. Ni'azzah, N. Kharisma, S. C. Pratiwi, S. D. Chelsea, R. F. Sari, I. Arista, V. M. Damayanti, E. W. Azizah, E. Poerwantoro, H. Fatmaningrum & A. Hermansyah. 2020. Pengetahuan Ibu dan Cara Penanganan Demam pada Anak. *Jurnal Farmasi Komunitas*. **7**: 69–76.
- Suharyanto & D. A. N. Prima. 2020. Penetapan Kadar Flavonoid Total Pada Juice Daun Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) yang Berpotensi Sebagai Hepatoprotektor dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. *Cendekia Journal of Pharmacy*. **4**: 110–119.
- Sukmawati, S. Sudewi & J. Pontoh. 2018. Optimasi dan Validasi Metode Analisis dalam Penentuan Kandungan Total Flavonoid Pada Ekstrak Daun Gedi Hijau (*Abelmoscus manihot* L.) yang Diukur Menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis. *Pharmacon*. **7**: 32–41.
- Sulastris, S., H. Riza & I. Fajriaty. 2019. Studi In Silico Senyawa Turunan Flavonoid terhadap Enzim HMG-CoA Reduktase. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*. **4**: 1-7.
- Suraduhita, A. 2017. *Sitotoksisitas Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (Catharanthus roseus (L.) G. Don.) Terhadap Cell Line Kanker Serviks (HeLa) dan Cell Line Kanker Payudara (MCF-7)*. Skripsi Fakultas Teknobiologi Universitas Atma Jaya, Yogyakarta.
- Suwalie, E. R. & S. R. Mita. 2018. Terpen Sebagai Peningkat Penetrasi pada Sediaan Transdermal. *Farmaka*. **15**: 102–110.
- Tanwar, H. & R. Sachdeva. 2016. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. **7**: 2274–2290.
- Tiwari, R., M. Jaimini, S. Mohan & S. Sharma. 2013. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Therapeutic Applications*. **14**: 22–28.
- Utomo, D. S., E. B. E. Kristiani & A. Mahardika. 2020. Pengaruh Lokasi Tumbuh Terhadap Kadar Flavonoid, Fenolik, Klorofil, Karotenoid dan Aktivitas Antioksidan pada Tumbuhan Pecut Kuda (*Stachytarpheta jamaicensis*). *Bioma*. **22**: 143–149.
- Wardani, I. F. R. 2014. Pembuatan dan Evaluasi Gel *Anti-Ageing* Ekstrak Tempe dengan Propilen Glikol Sebagai *Chemical Penetration Enhancer*. Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.
- Wardani, V. K. & D. Saryanti. 2021. Formulasi Transdermal *Patch* Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Basis *Hydroxypropil Metilcellulose*

- (HPMC). *Smart Medical Journal*. **4**: 38–44.
- Wardatun, S., I. Yulia & A. Aprizayansyah. 2016. Kandungan Flavonoid Ekstrak Metanol dan Ekstrak Etil Asetat Daun Sukun (*Artocarpus Altilis* (Park.) Fosberg) dan Aktivitasnya Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Secara In Vitro. *Fitofarmaka*. **6**: 52–63.
- Werdiningsih, W., N. T. Pratiwi & N. Yuliati. 2022. Penetapan Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol 70% Daun Binahong (*Anredera cordifolia* [Ten] Steenis) di Desa Pelem, Tanjunganom, Kab. Nganjuk. *Jurnal Sintesis*. **3**: 54–61.
- Winahyu, D. A., A. Retnaningsih & M. Aprillia. 2019. Penetapan Kadar Flavonoid pada Kulit Batang Kayu Raru (*Cotylelobiummelanoxylop*) dengan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. *Jurnal Analis Farmasi*. **4**: 29–36.
- Wood, J. E., S. T. Senthilmohan & A. Y. Peskin. 2002. Antioxidant Activity of Procyanidin-Containing Plant Extracts at Different PHs. *Food Chemistry*. **77**: 155–161.
- Yanlinastuti & S. Fatimah. 2016. Pengaruh Konsentrasi Pelarut untuk Menentukan Kadar Zirkonium dalam Panduan U-Zr Dengan Menggunakan Metode Spektrofotometri UV-Vis. *Pengelola Intalasi Nuklir*. **9**: 22–33.
- Yuliantari, N. W. A., I. W. R. Widarta & I. D. G. M. Permana. 2017. Pengaruh Suhu dan Waktu Ekstraksi Terhadap Kandungan Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Daun Sirsak (*Annona Muricata* L.) Menggunakan Ultrasonik. *Media Ilmiah Teknologi Pangan*. **4**: 35–42.
- Yulistanti, F. R. 2021. Uji Farmakognistik dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Daun Sungkai (*Peronema Canescens* Jack.) Asal Kalimantan Selatan. Skripsi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Penelitian



Lampiran 2. Perhitungan Konversi Dosis Ekstrak Etanol Daun Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)

Konsentrasi ekstrak etanol daun *C. roseus* didapatkan dengan mengonversi dosis mencit menjadi dosis manusia berdasarkan tabel konversi perhitungan dosis. Perhitungan konversi dosis ekstrak etanol daun *C. roseus* yaitu sebagai berikut: Dosis ekstrak etanol daun *C. roseus* sebagai antipiretik sebesar 67,5 mg/kgBB mencit

$$\begin{aligned} \text{Dosis mencit (20 gram)} &= 67,5 \text{ mg} \times (20 \text{ gram}/1000 \text{ gram}) \\ &= 67,5 \text{ mg} \times 0,02 \\ &= 1,35 \text{ mg} \end{aligned}$$

Tabel Konversi Perhitungan Dosis (Laurence & Bacharach, 1964).

	Mencit 20 gr	Tikus 200 gr	Marmot 400 gr	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 gr	1,0	7,0	12,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
Tikus 200 gr	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmot 400 gr	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing 2 kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
Kera 4 kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
Anjing 12 kg	0,008	0,06	0,1	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70 kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

Berdasarkan tabel tersebut dapat ditentukan dosis manusia dengan perhitungan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \text{Dosis manusia (70 kg)} &= \text{dosis mencit} \times \text{faktor konversi} \\ &= 1,35 \text{ mg} \times 387,9 \\ &= 523,665 \text{ mg}/70 \text{ kg BB manusia} \end{aligned}$$

Dosis dikonversi untuk anak umur 12 tahun yang mempunyai berat rata-rata 40 kg menggunakan rumus *Thermich* sebagai berikut (Danal *et al.*, 2021).

$$\text{Dosis anak (thermich)} = \frac{(\text{Berat badan anak (kg)} \times \text{dosis dewasa})}{70}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis anak (40 kg)} &= (\text{berat} / 70 \text{ kg}) \times \text{dosis dewasa} \\ &= (40 \text{ kg} / 70 \text{ kg}) \times 523,665 \text{ mg} \\ &= 299,237 \text{ mg} \approx 300 \text{ mg} \end{aligned}$$

Lampiran 3. Hasil Determinasi Tanaman Tapak Dara (*Catharanthus roseus*)



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT
LABORATORIUM FMIPA

Alamat: Jl. Jend. A. Yani Km. 35 Banjarbaru (Telp/Fax: 0511) 4778836, website: www.lmbm.unlam.ac.id

SERTIFIKAT HASIL UJI
Nomor: 182a/LB.LABDASAR/IX/2022

Nomor Referensi	: VIII-22-021	Tanggal Masuk	: 23 Agustus 2022
Nama	: Muhammad Habibie	Tanggal Selesai	: 28 Agustus 2022
Institusi	: FMIPA ULM	Hasil Analisis	: Determinasi
No.Invoice	: 196/TS-08/2022	Jenis Tumbuhan	: Tapak Dara

HABITUS

Perdu menahun; tinggi 0,2-1 m.

DAUN

Daunnya berbentuk bulat telur, berwarna hijau, tersusun menyirip berselingan. Panjang daun sekitar 2-6 cm, lebar 1-3 cm, dan tangkai daunnya sangat pendek.

BATANG

Berbentuk bulat; bagian pangkalnya berkayu; permukaan batang rata; arah tumbuh batang condong; pola percabangan simpodial.

AKAR

Serabut atau radix adventicia; warna kecoklatan.

BUAH

Buahnya berbentuk gilig (silinder), ujung lancip, berambut, panjang sekitar 1,5 - 2,5 cm, dan memiliki banyak biji.

BUNGA

Kelopak bunga kecil, berbentuk paku; mahkota bunga berbentuk terompet, ujungnya melebar, berwarna putih, biru, merah jambu atau ungu tergantung kultivarnya.

NAMA LOKAL

Sindapor (Sulawesi), kembang tembaga (bahasa Sunda), dan kembang tapak dara (bahasa Jawa)





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT
LABORATORIUM FMIPA

Alamat: Jl. Jend. A. Yani Km. 35 Banjarbaru/Telp/Fax: (0511) 4772826, website: www.lmbdunlamb.org

SERTIFIKAT HASIL UJI
Nomor: 182a/LB.LABDASAR/IX/2022

KLASIFIKASI

Kingdom : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliophyta
Ordo : Gentianales
Family : Apocynaceae
Genus : Catharanthus
Species : *Catharanthus roseus* (L.) G. Don

Synonyms:

Ammocallis rosea (L.) Small

Lochnera rosea (L.) Rechb. ex Spach

Vinca rosea L.



Banjarbaru, 6 September 2022

Wianto, S.Si., M.Si.

NIP 19780504 200312 1 004

Lampiran 4. Perhitungan Rendemen Simplisia dan Ekstrak Etanol Daun *C. roseus*

a. Perhitungan Rendemen Simplisia

Diketahui : Bobot sebelum pengeringan = 771 g
Bobot setelah pengeringan = 115,83 g

Ditanya : Berapakah persen rendemen simplisia?

$$\begin{aligned}\text{Jawaban : \% Rendemen} &= \frac{\text{bobot setelah pengeringan}}{\text{bobot sebelum pengeringan}} \times 100\% \\ &= \frac{115,83}{771 \text{ g}} \times 100\% = 15,023\%\end{aligned}$$

b. Perhitungan Rendemen Ekstrak

Diketahui : Bobot serbuk kering daun *C. roseus* = 115,83 g
Bobot ekstrak kental daun *C. roseus* = 30,32 g

Ditanya : Berapakah persen rendemen ekstrak?

$$\begin{aligned}\text{Jawaban : \% Rendemen} &= \frac{\text{bobot ekstrak kental}}{\text{bobot serbuk kering}} \times 100\% \\ &= \frac{30,32 \text{ g}}{115,83 \text{ g}} \times 100\% = 26,176\%\end{aligned}$$

Lampiran 5. Bobot *Patch* Transdermal Ekstrak Etanol Daun *C. roseus*

Formula	Bobot Patch	Rerata±SD
I	0,16	0,156±0,005
	0,16	
	0,15	
	0,16	
	0,15	
II	0,16	0,156±0,005
	0,15	
	0,16	
	0,16	
	0,15	

Lampiran 6. Perhitungan Bahan Penentuan Kadar Flavonoid Total

3.1 Pembuatan reagen AlCl_3 10% (b/v) sebanyak 10 mL

$$10\% = \frac{10 \text{ gram}}{100 \text{ mL}} = \frac{1 \text{ gram}}{10 \text{ mL}}$$

AlCl_3 ditimbang sebanyak 1 gram dan dilarutkan dalam 10 mL akuades

3.2 Pembuatan reagen natrium asetat 1M (b/v) sebanyak 10 mL

$$1\text{M} = \frac{m}{82} \times \frac{1000}{10 \text{ mL}}$$

$$m = \frac{82}{100} = 0,82 \text{ gram}$$

Natrium asetat ditimbang 0,82 gram dan dilarutkan akuades hingga 10 mL.

3.3 Pembuatan larutan baku induk kuersetin 500 ppm sebanyak 10 mL

$$500 \text{ ppm} = \frac{500 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} = \frac{5 \text{ mg}}{10 \text{ mL}}$$

Kuersetin ditimbang 5 mg dan dilarutkan dengan etanol p.a hingga 10 mL

3.4 Pembuatan larutan seri kadar kuersetin 20, 40, 60, 80, dan 100 ppm sebanyak 10 mL dengan mengencerkan larutan induk kuersetin 1000 ppm

Contoh perhitungan pembuatan seri kadar:

- 20 ppm

$$M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2$$

$$500 \text{ ppm} \times V_1 = 20 \text{ ppm} \times 10 \text{ mL}$$

$$V_1 = \frac{200}{500}$$

$$= 0,4 \text{ mL}$$

Maka, untuk membuat larutan kuersetin konsentrasi 20 ppm, larutan induk kuersetin 500 ppm diambil sebanyak 0,4 mL dan dimasukkan ke labu ukur 10 mL.

Tabel volume larutan baku induk kuersetin yang digunakan

Seri kadar (ppm)	Volume larutan induk yang ditambahkan (mL)
20	0,4
40	0,8
60	1,2
80	1,6
100	2

3.5 Pembuatan larutan seri kadar kuersetin 1, 2, 3, 4, dan 5 ppm sebanyak 10 mL dengan mengencerkan larutan induk kuersetin 20 ppm

Contoh perhitungan pembuatan seri kadar:

- 1 ppm

$$M1 \times V1 = M2 \times V2$$

$$20 \text{ ppm} \times V1 = 1 \text{ ppm} \times 10 \text{ mL}$$

$$V1 = \frac{10}{20}$$

$$= 0,5 \text{ mL}$$

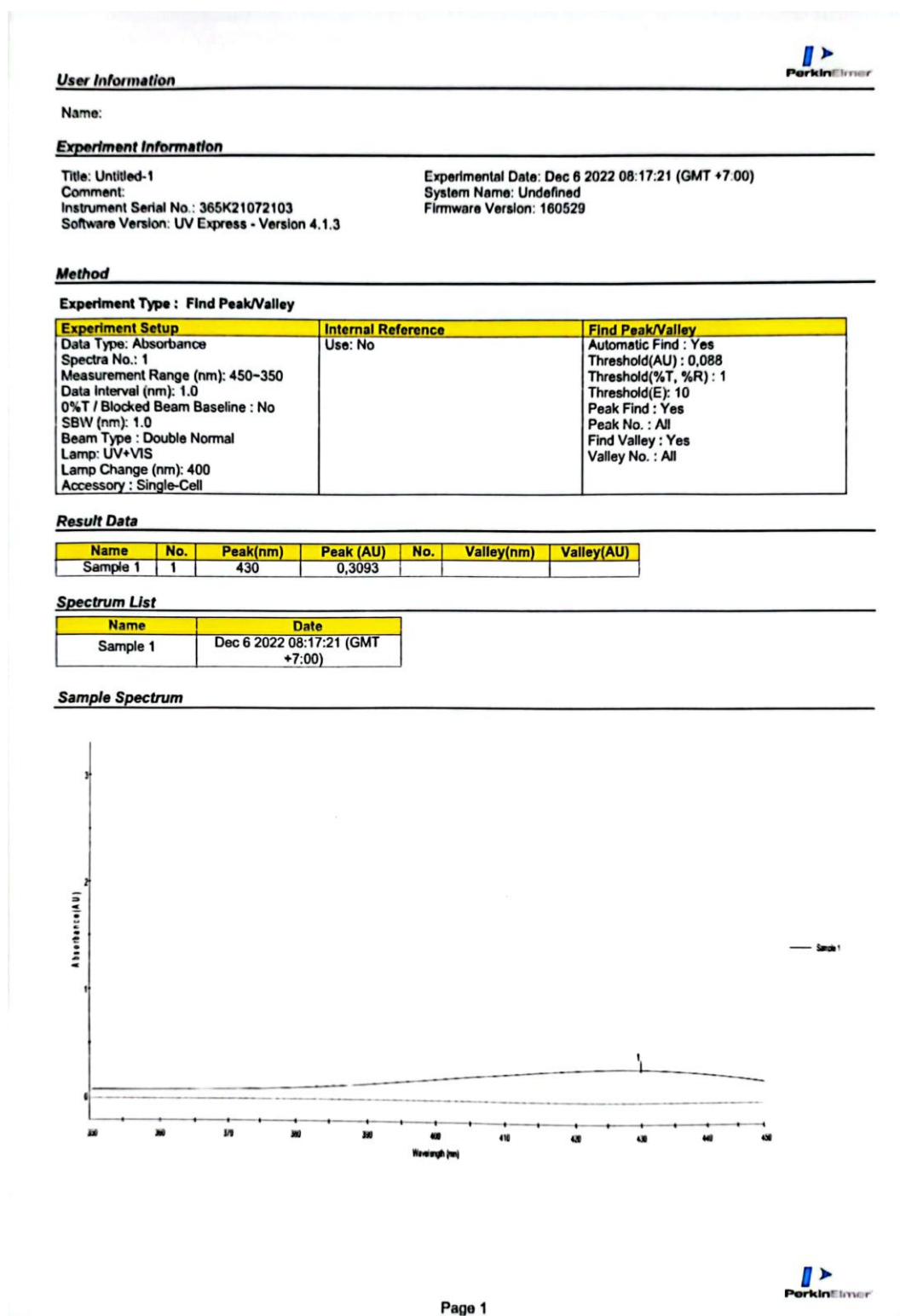
Maka, untuk membuat larutan kuersetin konsentrasi 1 ppm, larutan kuersetin 20 ppm diambil sebanyak 0,5 mL dan dimasukkan ke labu ukur 10 mL.

Tabel volume larutan kuersetin yang digunakan

Seri kadar (ppm)	Volume larutan induk yang ditambahkan (mL)
1	0,5
2	1
3	1,5
4	2
5	2,5


Lampiran 7. Penentuan panjang gelombang maksimum kuersetin

a. Print out hasil penentuan panjang gelombang maksimum



Lampiran 8. Penentuan *operating time* kuersetin

a. Print out hasil penentuan *operating time*



User Information

Name:

Experiment Information

Title: Untitled-1 Comment: Instrument Serial No.: 365K21072103 Software Version: UV Express - Version 4.1.3	Experimental Date: Dec 6 2022 09:05:23 (GMT +7.00) System Name: Undefined Firmware Version: 160529
--	--

Method

Experiment Type : Time Based Kinetics

Experiment Setup	Time Based Kinetics
Data Type: Absorbance	Time Unit: Min
Measure Point (nm): 430	Total Time: 40
SBW (nm): 1.0	Initial Delay Time: 0
Beam Type : Double Normal	Interval Time: 2
Lamp: UV*VIS	Rate Calculation Type: Zero Order
Accessory : Single-Cell	Start Time: 0
	End Time: 40

Result Data


Name	Start (Min)	End (Min)	Interval(Min)	Rate(AU/Min)	Wavelength (nm)
Sample 1	0,00	40,00	2,00	-0,0004	430
Name	Corr.Coeff				
Sample 1	0,9414164				

Result Data

Time (Min)	Sample 1
0	0,3361
2	0,3319
4	0,3284
6	0,3255
8	0,3233
10	0,3217
12	0,3205
14	0,3196
16	0,3189
18	0,3183
20	0,3179
22	0,3176
24	0,3173
26	0,3172
28	0,317
30	0,3169
32	0,3168
34	0,3168
36	0,3167
38	0,3167
40	0,3167

Spectrum List

Name	Date
Sample 1	Dec 6 2022 09:05:23 (GMT +7.00)



Lampiran 9. Penentuan Kurva Baku Kuersetin

a. Print out absorbansi kurva baku kuersetin



User Information

Name:

Experiment Information

Title: Untitled-1
Comment:
Instrument Serial No.: 365K21072103
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Feb 22 2023 09:39:47 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup

Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 1
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(430,00nm)
1 ppm 1	0,0048
1 ppm 2	0,0045
1 ppm 3	0,0049
2 ppm 1	0,0112
2 ppm 2	0,0116
2 ppm 3	0,0121
3 ppm 1	0,0186
3 ppm 2	0,0198
3 ppm 3	0,0191
4 ppm 1	0,0271
4 ppm 2	0,0264
4 ppm 3	0,0257
5 ppm 1	0,0321
5 ppm 2	0,0328
5 ppm 3	0,0315
20 ppm 1	0,1194
20 ppm 2	0,1179
20 ppm 3	0,1217
40 ppm 1	0,2361
40 ppm 2	0,2359
40 ppm 3	0,2426
60 ppm 1	0,3639
60 ppm 2	0,373
60 ppm 3	0,3897
80 ppm 1	0,4922
80 ppm 2	0,4833
80 ppm 3	0,4795
100 ppm 1	0,6314
100 ppm 2	0,6292
100 ppm 3	0,6118
Baseline	0,0662

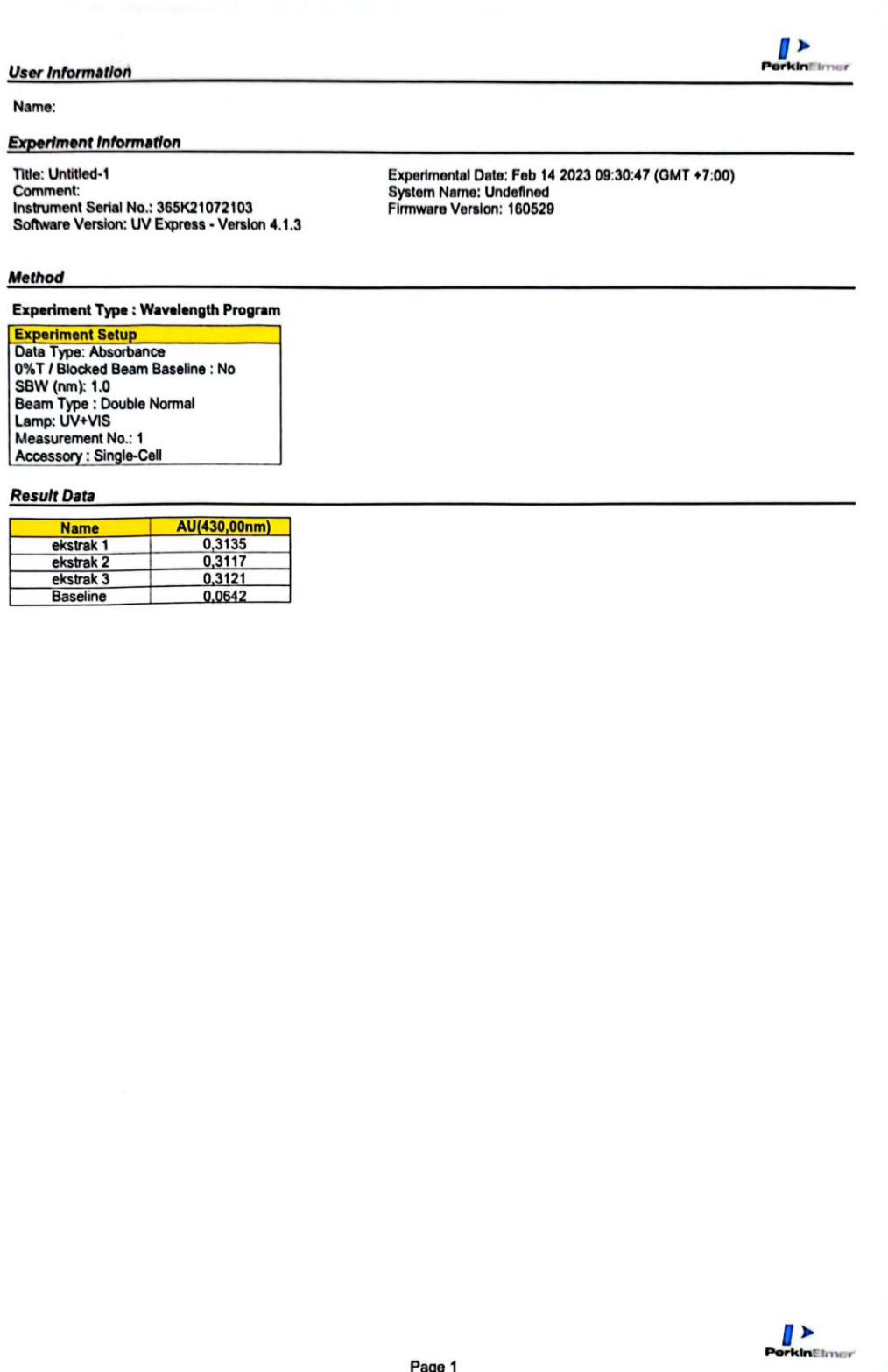


Tabel Hasil Pembacaan absorbansi kurva baku kuersetin

Replikasi	Kadar (ppm)	Absorbansi	Persamaan
1	1	0,0048	$y = 0,0062x - 0,0024$ $r = 0,9996$
	2	0,0112	
	3	0,0186	
	4	0,0271	
	5	0,0321	
	20	0,1194	
	40	0,2361	
	60	0,3639	
	80	0,4922	
	100	0,6314	
2	1	0,0045	$y = 0,0062x - 0,0018$ $r = 0,9995$
	2	0,0116	
	3	0,0198	
	4	0,0264	
	5	0,0328	
	20	0,1179	
	40	0,2359	
	60	0,373	
	80	0,4833	
	100	0,6292	
3	1	0,0049	$y = 0,0061x + 0,0008$ $r = 0,9993$
	2	0,0121	
	3	0,0191	
	4	0,0257	
	5	0,0315	
	20	0,1217	
	40	0,2426	
	60	0,3897	
	80	0,4795	
	100	0,6118	

Lampiran 10. Penetapan kadar flavonoid total ekstrak etanol daun *C. roseus* 2000 ppm

a. Print out ekstrak etanol daun *C. roseus* 2000 ppm



User Information

Name:

Experiment Information

Title: Untitled-1
Comment:
Instrument Serial No.: 365K21072103
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Feb 14 2023 09:30:47 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup

Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 1
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(430,00nm)
ekstrak 1	0,3135
ekstrak 2	0,3117
ekstrak 3	0,3121
Baseline	0,0642

Page 1

b. Perhitungan flavonoid total ekstrak daun *C. roseus*

Diketahui :

Absorbansi sampel : Replikasi 1: 0,3135

Replikasi 2: 0,3117

Replikasi 3: 0,3121

Ditanya : Berapa kadar flavonoid total ekstrak daun *C.roseus*?

Jawaban

• **Replikasi 1**

Absorbansi sampel = 0,3135

$$y = 0,0062x - 0,0024$$

$$0,3135 = 0,0062x - 0,0024$$

$$x = 50,9516 \text{ ppm} = 50,9516 \text{ mg}/1000 \text{ mL} = 0,5095 \text{ mg}/10 \text{ mL}$$

$$\% \text{TFC} = \frac{0,50895 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100\% = 2,5475\%$$

• **Replikasi 2**

Absorbansi sampel = 0,3117

$$y = 0,0062x - 0,0024$$

$$0,3117 = 0,0062x - 0,0024$$

$$x = 50,661 \text{ ppm} = 50,661 \text{ mg}/1000 \text{ mL} = 0,5066 \text{ mg}/10 \text{ mL}$$

$$\% \text{TFC} = \frac{0,5066 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100\% = 2,533\%$$

• **Replikasi 3**

Absorbansi sampel = 0,3121

$$y = 0,0062x - 0,0024$$

$$0,3121 = 0,0062x - 0,0024$$

$$x = 50,7258 \text{ ppm} = 0,5073 \text{ mg}/1000 \text{ mL} = 0,5073 \text{ mg}/10 \text{ mL}$$

$$\% \text{TFC} = \frac{0,5073 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} \times 100\% = 2,5365\%$$

c. Perhitungan Nilai Persen RSD

Diketahui : Standar Deviasi (SD) = 0,0076

Rata-rata = 2,5390

Ditanya : Berapakah %RSDnya?

$$\begin{aligned} \text{Jawaban} \quad : \% \text{RSD} &= \frac{\text{SD}}{\text{rata-rata}} \times 100\% \\ &= \frac{0,0076}{2,5390} \times 100\% = 0,2993\% \end{aligned}$$

Tabel hasil kadar flavonoid total ekstrak daun *C. roseus*

Absorbansi	\bar{X} Abs Sampel \pm SD	RSD (%)	Kadar C (ppm)	TFC (%b/b EK)	\bar{X} TFC (%b/b EK) \pm SD	RSD (%)
0,3135			50,9516	2,5475		
0,3117	0,3124 \pm 0,001	0,003	50,6613	2,533	2,5390 \pm 0,0076	0,2993
0,3121			50,7258	2,5365		

Lampiran 11. Contoh perhitungan uji penetrasi flavonoid dari sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun *C.roseus*

Contoh tahapan perhitungan penetrasi flavonoid adalah sebagai berikut:

Pengambilan sampel formula 1 replikasi ke-1 pada jam ke-3, diketahui:

$$\begin{aligned} \text{Diameter sel difusi} &= 1,5 \text{ cm} \\ \text{Jari-jari sel difusi Framz} &= 0,75 \text{ cm} \\ \text{Luas penampang membran} &= \pi r^2 \\ &= 3,14 \times (0,75)^2 \\ &= 1,7663 \text{ cm}^2 \\ \text{Serapan jam ke-3} &= 0,0265 \end{aligned}$$

1. Absorbansi t_n-t_0

$$\begin{aligned} \text{Absorbansi } t_n-t_0 &= \text{absorbansi waktu ke-n} - \text{absorbansi waktu ke-0} \\ &= 0,0265 - 0,0018 = 0,0247 \end{aligned}$$

2. Kadar flavonoid (Kadar C)

$$\begin{aligned} \text{Absorbansi } t_n-t_0 &= 0,0247 \\ y &= 0,0062x - 0,0024 \\ 0,0247 &= 0,0062x - 0,0024 \\ \text{Kadar C} &= 4,371 \text{ ppm} = 4,3710 \text{ } \mu\text{g/mL (nilai konsentrasi flavonoid)} \end{aligned}$$

3. Koreksi Wurster (CW)

$$\begin{aligned} \text{Koreksi wurster} &= \frac{0,5}{24,5} \times (C_{t_0-t_2}) \\ &= \frac{0,5}{24,5} \times (0 + 2,403 + 3,774) \\ &= 0,1261 \text{ } \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

4. Kadar flavonoid total

$$\begin{aligned} \text{Kadar total} &= (C + CW) \times 24,5 \text{ mL} \\ &= (4,371 + 0,126) \times 24,5 \text{ mL} \\ &= 110,1790 \text{ } \mu\text{g} \end{aligned}$$

5. Jumlah kumulatif per satuan luas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

$$\text{Jumlah kumulatif} = \frac{\text{Kadar flavonoid total}}{\text{luas penampang membran}}$$

$$= \frac{110,1790 \mu\text{g}}{1,7663}$$
$$= 62,3784 \mu\text{g}/\text{cm}^2$$

6. **Fluks (J)**

Fluks (J)

$$= \frac{62,3784}{t}$$
$$= \frac{62,3784 \mu\text{g}/\text{cm}^2}{3 \text{ jam}}$$
$$= 20,7928 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ jam}$$

Lampiran 12. Hasil *print out* uji penetrasi sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun *C. roseus* dengan mentol


a. Hasil *print out* uji penetrasi dengan mentol replikasi 1

The image is a screenshot of a PerkinElmer UV Express software report. It contains the following sections:

- User Information:** Name: (blank)
- Experiment Information:** Title: Untitled-1, Comment: Instrument Serial No.: 365K21072103, Software Version: UV Express - Version 4.1.3, Experimental Date: Feb 7 2023 14:22:17 (GMT +7:00), System Name: Undefined, Firmware Version: 160529
- Method:** Experiment Type: Wavelength Program
- Experiment Setup:** Data Type: Absorbance, 0%T / Blocked Beam Baseline : No, SBW (nm): 1.0, Beam Type : Double Normal, Lamp: UV+VIS, Measurement No.: 1, Accessory : Single-Cell
- Result Data:** A table with two columns: Name and AU(430,00nm). The data points are: T 0 1 (0,0018), T 1 1 (0,0143), T 2 1 (0,0228), T 3 1 (0,0265), T 4 1 (0,0296), T 5 1 (0,0327), T 6 1 (0,0352), T 7 1 (0,0371), and Baseline (0,0642).

Page 1

b. Hasil *print out* uji penetrasi dengan mentol replikasi 2



User Information

Name:

Experiment Information

Title: Untitled-1
Comment:
Instrument Serial No.: 365K21072103
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Feb 10 2023 14:14:42 (GMT +7.00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup

Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 1
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(430,00nm)
T 0 1	0,0022
T 1 1	0,0148
T 2 1	0,0225
T 3 1	0,0271
T 4 1	0,0303
T 5 1	0,0334
T 6 1	0,0358
T 7 1	0,0387
Baseline	0,0638

c. Hasil *print out* uji penetrasi dengan mentol replikasi 3

User Information



Name:

Experiment Information

Title: Untitled-1
Comment:
Instrument Serial No.: 365K21072103
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Feb 10 2023 14:14:42 (GMT +7:00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup

Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 1
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(430,00nm)
T 0 1	0,0026
T 1 1	0,0152
T 2 1	0,0217
T 3 1	0,0269
T 4 1	0,0311
T 5 1	0,0338
T 6 1	0,0367
T 7 1	0,0384
Baseline	0,0646



Lampiran 13. Hasil perhitungan uji penetrasi sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun *C. roseus* dengan mentol

a. Hasil perhitungan uji penetrasi dengan mentol replikasi 1

Waktu (jam)	Abs sampel	Abs tn-t0	Kadar C	Kadar wurster	Kadar flavonoid total (µg)	Jumlah kumulatif per satuan luas (µg/cm ²)	Fluks (µg/cm ² jam)
0	0,0018	0	0	0	0	0	0
1	0,0143	0,0125	2,4032	0,0000	58,8784	33,3343	33,3343
2	0,0228	0,021	3,7742	0,0490	93,6684	53,0309	26,5155
3	0,0265	0,0247	4,3710	0,1261	110,1790	62,3784	20,7928
4	0,0296	0,0278	4,8710	0,2153	124,6144	70,5511	17,6378
5	0,0327	0,0309	5,3710	0,3147	139,2997	78,8653	15,7731
6	0,0352	0,0334	5,7742	0,4243	151,8633	85,9782	14,3297
7	0,0371	0,0353	6,0806	0,5421	162,2562	91,8622	13,1232

b. Hasil perhitungan uji penetrasi dengan mentol replikasi 2

Waktu (jam)	Abs sampel	Abs tn-t0	Kadar C	Kadar wurster	Kadar flavonoid total (µg)	Jumlah kumulatif per satuan luas (µg/cm ²)	Fluks (µg/cm ² jam)
0	0,0022	0	0	0	0	0	0
1	0,0148	0,0126	2,4194	0,0000	59,2753	33,5590	33,5590
2	0,0225	0,0203	3,6613	0,0494	90,9122	51,4704	25,7352
3	0,0271	0,0249	4,4032	0,1241	110,9189	62,7973	20,9324
4	0,0303	0,0281	4,9194	0,2140	125,7683	71,2044	17,8011
5	0,0334	0,0312	5,4194	0,3144	140,4781	79,5324	15,9065
6	0,0358	0,0336	5,8065	0,4250	152,6718	86,4359	14,4060
7	0,0387	0,0365	6,2742	0,5435	167,0337	94,5670	13,5096

c. Hasil perhitungan uji penetrasi dengan mentol replikasi 3

Waktu (jam)	Abs sampel	Abs tn-t0	Kadar C	Kadar wurster	Kadar flavonoid total (µg)	Jumlah kumulatif per satuan luas (µg/cm ²)	Fluks (µg/cm ² jam)
0	0,0026	0	0	0	0	0	0
1	0,0152	0,0126	2,4194	0,0000	59,2753	33,5590	33,5590
2	0,0217	0,0191	3,4677	0,0494	86,1690	48,7850	24,3925
3	0,0269	0,0243	4,3065	0,1201	108,4517	61,4005	20,4668
4	0,0311	0,0285	4,9839	0,2080	127,2016	72,0159	18,0040
5	0,0338	0,0312	5,4194	0,3097	140,3630	79,4672	15,8934
6	0,0367	0,0341	5,8871	0,4203	154,5313	87,4887	14,5815
7	0,0384	0,0358	6,1613	0,5405	164,1941	92,9594	13,2799

Lampiran 14. Hasil *print out* uji penetrasi sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun *C. roseus* tanpa mentol


a. Hasil *print out* uji penetrasi tanpa mentol replikasi 1

The screenshot displays a software report with the following sections:

- User Information:** Name: (blank)
- Experiment Information:** Title: Untitled-1; Comment: Instrument Serial No.: 365K21072103; Software Version: UV Express - Version 4.1.3; Experimental Date: Feb 14 2023 14:59:40 (GMT +7:00); System Name: Undefined; Firmware Version: 160529
- Method:** Experiment Type : Wavelength Program
- Experiment Setup:** Data Type: Absorbance; 0%T / Blocked Beam Baseline : No; SBW (nm): 1.0; Beam Type : Double Normal; Lamp: UV+VIS; Measurement No.: 1; Accessory : Single-Cell
- Result Data:** A table with two columns: Name and AU(430.00nm). The data points are: T 0 1 (0.0021), T 1 1 (0.0138), T 2 1 (0.0212), T 3 1 (0.0253), T 4 1 (0.0285), T 5 1 (0.0309), T 6 1 (0.0336), T 7 1 (0.0354), and Baseline (0.0664).

Page 1

b. Hasil *print out* uji penetrasi tanpa mentol replikasi 2



User Information

Name:

Experiment Information

Title: Untitled-1	Experimental Date: Feb 14 2023 14:59:40 (GMT +7:00)
Comment:	System Name: Undefined
Instrument Serial No.: 365K21072103	Firmware Version: 160529
Software Version: UV Express - Version 4.1.3	

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup
Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 1
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(430.00nm)
T 0 1	0.0024
T 1 1	0.0135
T 2 1	0.0217
T 3 1	0.0258
T 4 1	0.0291
T 5 1	0.0319
T 6 1	0.0342
T 7 1	0.0361
Baseline	0.0669

c. Hasil *print out* uji penetrasi tanpa mentol replikasi 3

User Information

Name:

Experiment Information

Title: Untitled-1
Comment:
Instrument Serial No.: 365K21072103
Software Version: UV Express - Version 4.1.3

Experimental Date: Feb 15 2023 14:51:23 (GMT +7.00)
System Name: Undefined
Firmware Version: 160529

Method

Experiment Type : Wavelength Program

Experiment Setup

Data Type: Absorbance
0%T / Blocked Beam Baseline : No
SBW (nm): 1.0
Beam Type : Double Normal
Lamp: UV+VIS
Measurement No.: 1
Accessory : Single-Cell

Result Data

Name	AU(430,00nm)
T 0 1	0,0026
T 1 1	0,0138
T 2 1	0,0221
T 3 1	0,0264
T 4 1	0,0295
T 5 1	0,0324
T 6 1	0,0348
T 7 1	0,0366
Baseline	0,0638

Page 1

Lampiran 15. Hasil perhitungan uji penetrasi sediaan *patch* transdermal ekstrak etanol daun *C. roseus* tanpa mentol

a. Hasil perhitungan uji penetrasi tanpa mentol replikasi 1

Waktu (jam)	Abs sampel	Abs tn-t0	Kadar C	Kadar wurster	Kadar flavonoid total (µg)	Jumlah kumulatif per satuan luas (µg/cm ²)	Fluks (µg/cm ² jam)
0	0,0021	0	0	0	0	0	0
1	0,0138	0,0117	2,2742	0,0000	55,7179	31,5450	31,5450
2	0,0212	0,0191	3,4677	0,0464	86,0955	48,7434	24,3717
3	0,0253	0,0232	4,1290	0,1172	104,0319	58,8982	19,6327
4	0,0285	0,0264	4,6452	0,2014	118,7417	67,2262	16,8066
5	0,0309	0,0288	5,0323	0,2962	130,5483	73,9106	14,7821
6	0,0336	0,0315	5,4677	0,3989	143,7317	81,3745	13,5624
7	0,0354	0,0333	5,7581	0,5105	153,5807	86,9505	12,4215

b. Hasil perhitungan uji penetrasi tanpa mentol replikasi 2

Waktu (jam)	Abs sampel	Abs tn-t0	Kadar C	Kadar wurster	Kadar flavonoid total (µg)	Jumlah kumulatif per satuan luas (µg/cm ²)	Fluks (µg/cm ² jam)
0	0,0024	0	0	0	0	0	0
1	0,0135	0,0111	2,1774	0,0000	53,3463	30,2023	30,2023
2	0,0217	0,0193	3,5000	0,0444	86,8378	49,1637	24,5819
3	0,0258	0,0234	4,1613	0,1159	104,7914	59,3282	19,7761
4	0,0291	0,0267	4,6935	0,2008	119,9104	67,8879	16,9720
5	0,0319	0,0295	5,1452	0,2966	133,3241	75,4821	15,0964
6	0,0342	0,0318	5,5161	0,4016	144,9837	82,0833	13,6806
7	0,0361	0,0337	5,8226	0,5142	155,2516	87,8965	12,5566

c. Hasil perhitungan uji penetrasi tanpa mentol replikasi 3

Waktu (jam)	Abs sampel	Abs tn-t0	Kadar C	Kadar wurster	Kadar flavonoid total (µg)	Jumlah kumulatif per satuan luas (µg/cm ²)	Fluks (µg/cm ² jam)
0	0,0026	0	0	0	0	0	0
1	0,0138	0,0112	2,1935	0,0000	53,7408	30,4256	30,4256
2	0,0221	0,0195	3,5323	0,0448	87,6390	49,6173	24,8087
3	0,0264	0,0238	4,2258	0,1169	106,3962	60,2368	20,0789
4	0,0295	0,0269	4,7258	0,2031	120,7581	68,3678	17,0920
5	0,0324	0,0298	5,1935	0,2995	134,5785	76,1923	15,2385
6	0,0348	0,0322	5,5806	0,4055	146,6595	83,0320	13,8387
7	0,0366	0,034	5,8710	0,5194	156,5648	88,6400	12,6629

Lampiran 16. Penentuan Persentase Flavonoid yang Terpenetrasi

Penentuan persentase flavonoid yang terpenetrasi dilakukan dengan membandingkan kadar total flavonoid yang terpenetrasi dengan jumlah flavonoid yang terkandung dalam sediaan *patch* yang diujikan. Contoh perhitungan flavonoid dalam 0,16 gram sediaan, diketahui:

Konsetrasi ekstrak dalam *patch* diameter 5 cm = 300 mg

Bobot *patch* diameter 5 cm = 1,7 g

Bobot *patch* diameter 1,5 cm (uji) = 0,16 g

Kadar flavonoid total = 2,539% b/b

$$\begin{aligned}\text{Konsentrasi ekstrak patch uji} &= \frac{\text{konsentrasi ekstrak dalam sediaan}}{\text{bobot total sediaan}} \times 0,16 \text{ g} \\ &= \frac{300 \text{ mg}}{1,7 \text{ gram}} \times 0,16 \text{ gram} \\ &= 28,2353 \text{ mg}\end{aligned}$$

Terdapat 28,2353 mg ekstrak yang terkandung dalam 0,16 g sediaan

$$\begin{aligned}\text{Konsentrasi flavonoid patch uji} &= \frac{\text{konsentrasi ekstrak patch uji}}{100 \text{ g}} \times 2,539 \text{ g} \\ &= \frac{28,2353 \text{ mg}}{100 \text{ gram}} \times 2,539 \text{ gram} \\ &= 716,8943 \mu\text{g}\end{aligned}$$

Kadar flavonoid yang terkandung dalam 0,16 gram sediaan adalah 716,8943 μg

Contoh perhitungan persentase flavonoid yang terlepas untuk formula 1 replikasi 1 adalah sebagai berikut :

$$\begin{aligned}\% \text{ terpenetrasi} &= \frac{\text{kadar total}}{\text{Kadar flavonoid total sediaan}} \times 100\% \\ &= \frac{162,2562 \mu\text{g}}{716,8943 \mu\text{g}} \times 100\% \\ &= 22,6322\%\end{aligned}$$

Tabel hasil persentase flavonoid yang terpenetrasi

Formula	Replikasi	Kadar total (μg)	Persentase flavonoid yang terlepas (%)	Rata-rata persentase \pm SD (%)
1	1	162,2562	22,6332	22,9454 \pm 0,3351
	2	167,0337	23,2996	
	3	164,1941	22,9035	
2	1	153,5807	21,4231	21,6395 \pm 0,2086
	2	155,2516	21,6561	
	3	156,5648	21,8393	

Lampiran 17. Perhitungan Kinetika Pelepasan Obat

1. Formula dengan Mentol

t	\sqrt{t}	ln t	%Terpenetrasi			ln %Terpentisasi		
			1	2	3	1	2	3
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	0	8,2130	8,2683	8,2683	2,1057	2,1124	2,1124
2	1,4142	0,6931	13,0659	12,6814	12,0198	2,57	2,5401	2,4866
3	1,7321	1,0986	15,3689	15,4721	15,1280	2,7323	2,739	2,7165
4	2	1,3863	17,3825	17,5435	17,7434	2,8555	2,8647	2,876
5	2,2361	1,6094	19,4310	19,5954	19,5793	2,9669	2,9753	2,9745
6	2,4495	1,7918	21,1835	21,2963	21,5557	3,0532	3,0585	3,0706
7	2,6458	1,9459	22,6332	23,2996	22,9035	3,1194	3,1484	3,1313

Hasil data yang diperoleh ditentukan nilai r (koefien korelasi). Nilai r yang paling tinggi atau mendekati 1 menunjukkan kinetika pelepasan yang sesuai.

Replikasi	Orde Nol	Orde Satu	Higuchi	Korsmeyer's Peppas
1	0,9477	0,7881	0,9987	0,7913
2	0,9547	0,7939	0,9995	0,7957
3	0,9579	0,7988	0,9995	0,7998

Hasil pada tabel menunjukkan kinetika pelepasan obat mengikuti model Higuchi karena nilai r yang diperoleh paling tinggi atau mendekati 1.

2. Formula Tanpa Mentol

t	\sqrt{t}	ln t	%Terpenetrasi			ln %Terpentisasi		
			1	2	3	1	2	3
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	0	7,7721	7,4413	7,4963	2,0505	2,007	2,0144
2	1,4142	0,6931	12,0095	12,1131	12,2248	2,4857	2,4943	2,5035
3	1,7321	1,0986	14,5115	14,6174	14,8413	2,6749	2,6822	2,6974
4	2	1,3863	16,5633	16,7264	16,8446	2,8072	2,817	2,824
5	2,2361	1,6094	18,2103	18,5975	18,7724	2,902	2,923	2,9324
6	2,4495	1,7918	20,0492	20,2239	20,4576	2,9982	3,0069	3,0184
7	2,6458	1,9459	21,4231	21,6561	21,8393	3,0645	3,0753	3,0837

Hasil data yang diperoleh ditentukan nilai r (koefien korelasi). Nilai r yang paling tinggi atau mendekati 1 menunjukkan kinetika pelepasan yang sesuai.

Replikasi	Orde Nol	Orde Satu	Higuchi	Korsmeyer's Peppas
1	0,9503	0,794	0,9992	0,7971
2	0,9524	0,7997	0,9986	0,8055
3	0,952	0,7981	0,9985	0,805

Hasil pada tabel menunjukkan kinetika pelepasan obat mengikuti model Higuchi karena nilai r yang diperoleh paling tinggi atau mendekati 1.

Lampiran 18. Hasil uji statistik sediaan *patch* transdermal ekstrak daun *C. roseus*

a. Jumlah kumulatif

• Uji normalitas

Formula		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Jumlah kumulatif (µg/cm ²)	Mentol	.216	3	-	.988	3	.793
	Tanpa Mentol	.198	3	-	.995	3	.868

Keterangan: Nilai Asymp sig $\geq 0,05$ yang berarti data tersebut terdistribusi normal sehingga dilanjutkan uji *independent t-test*.

• Uji Independent T-Test

Independent Samples Test										
Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Jumlah kumulatif (µg/cm ²)	Equal variances assumed	.617	.476	5.729	4	.005	5.3005333	.9251513	2.7319017	7.8691650
	Equal variances not assumed			5.729	3.347	.008	5.3005333	.9251513	2.5218530	8.0792137

Keterangan: Pada uji Levene's Test didapat nilai asymp sig $\geq 0,05$ yang berarti data homogen dan pada uji t-test didapat nilai asymp sig $<$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara formula dengan mentol dan tanpa mentol.

b. Kecepatan penetrasi (fluks)

• Uji normalitas

Formula		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Rerata fluks (µg/cm ² jam)	Mentol	.312	3	-	.896	3	.374
	Tanpa Mentol	.314	3	-	.893	3	.364

Keterangan: Nilai Asymp sig $\geq 0,05$ yang berarti data tersebut terdistribusi normal sehingga dilanjutkan uji *independent t-test*.

- **Uji Independent T-Test**

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances			t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Rerata fluks (µg/cm ² jam)	Equal variances assumed	.406	.559	12.137	4	.000	1.1143333	.0918101	.8594277	1.3692390
	Equal variances not assumed			12.137	3.747	.000	1.1143333	.0918101	.8524802	1.3761865

Keterangan: Pada uji Levene's Test didapat nilai asymp sig $\geq 0,05$ yang berarti data homogen dan pada uji t-test didapat nilai asymp sig $<$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara formula dengan mentol dan tanpa mentol.

Lampiran 19. Certificate of Analysis

a. Certificate of Analysis HPMC E15

Wuhan Senwayer Century Chemical Co.,Ltd
 Add:8-2-1903,fuxing fitch,20#Xudong avenue, Wuhan, 430062 China
 TEL:86-27-59707018 FAX:86-27-59707018
 Email:sales@senwayer.com info@senwayer.com

**HPMC E15
 CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Product Grade Hydroxypropyl Methyl cellulose (HPMC) E15
 USP XII¹ Conforming Microbiological Test in Multicapped Fibre
 Drum, contents 25 kg net

Quantity 75KG
Lot Number 3403-543

Date of analysis 2015-10-27
Date of Manufacture 2015-10-19
Before/Date of Expiry 2020-10-18

TEST ITEM	SPECIFICATION	TEST RESULT
APPEARANCE	WHITE POWDER OR GRANULES	CONFORMS
IDENTIFICATION A TO E	CONFORMS	CONFORMS
HYDROXYPROPYL CONTENT (wt%)	7.5-12.5	10.5
METHOXYL CONTENT (wt%)	28.0-30.0	29.0
VISCOSITY (cp)	12.0 -18.0	15.2
LOSS ON DRYING (wt%)	3.0max	2.1
SODIUM CHLORIDE (%)	1 max	Less than 1
HEAVY METALS (ppm)	20 max	Less than 20
ARSENIC (ppm)	3max	Less than 3
TOTAL BACTERIUM	1000/gram max	60

This material meets all requirements of USP and CP2013.



b. *Certificate of Analysis Mentol*



CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name : MENTHOL CRYSTAL POLAR BEAR BRAND	
Factory Name : ANHUI PROVINCE YIFAN SPICE CO, LTD	
Prod. Date : NOV. 22, 2020	Batch Number : 2011022
Expiry Date : NOV. 21, 2023	Speees (NFT) : 25kg Drums
Test Standard : BP2007/USP29	Quantity : 4000KGS

Item:	Standard :	Test Result :
Color and Appearance :	Colorless. Transparent prism-shaped or needle-like crystals	Conformed
Odor :	Asian species with the characteristics of natural menthol	Conformed
Melting Point :	42-44°C	42.70°C
Solubility :	1g:5ml (90%)	Conformed
Non volatile matter :	≤ 0.05%	0.030%
Optical rotation (20°C)	-49 - -50°	-49.40°
Purity	≥97%	99.80%
As Content	0.0003%MAX	0.0002%
Heavy Metal	0.001%MAX	0.0008%
RESULT	THE ABOVE MATERIALS CONFORM TO BP2007/USP29	


Inspector Name : John Zhang

Position : QC

Signature

John Zhang

c. **Certificate of Analysis Propilen Glikol**



Date : 12/28/2020 Bachtobelstraße 3
8810 Horgen
Switzerland

**Propylene Glycol = Propane 1,2-diol
USP NF Grade
(57-55-6)**

Certificate of Analysis

Lot No : 0887-2020 Manf. Date : 11.2020
Quantity : 1900 kgs Expiry Date: 11.2024


Characteristic	Specification	Results
Appearance	No Visible Contamination	Pass
Description	Clear, Slightly Viscous	Pass
Water Solubility	Soluble in all Proportions	Pass
I.D. by Infra-red color, PT-CO	10 Max	5
Specific Gravity (25/25°C)	1.035-1.037	1.0358
Acidity (ml 0.1 N NaOH)	0.20 ml Max	0.0 ml
Water, wt%	0.20% Max	0.03%
Residue on Ignition	3.5mg/50 g Max	0.3mg
Chloride	0.05 PPM Max	<0.5 PPM
Heavy Metals	5 PPM Max	<5 PPM
Sulfate	0.006% Max	<0.006%
Assay G.C	99.5% Min	99.9%
Limit of EG and DEG, WT %Max	0.1% Max Each	Pass
Organic Volatile Impurities	To Pass	Pass

All product characteristic test methods conform to USP/NF

This product does not contain bovine, ovine, or caprine materials of any type.

The above data were obtained using the test indicated and is subject to the deviation inherent in the test method. Results may vary under other test methods or conditions.
This report is not to be signed.

For additional information, not covered by the content of this document, contact us via our web site http://www.dow.com/products_services/.



©™Trademark of The Dow Chemical Company ("Dow") or an affiliated company of Dow

d. Certificate of Analysis DMDM Hydantoin



Specification

8.03600.0250 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin for synthesis

Specification		
Assay (iodometric)	≥ 98.0	%
Identity (IR)	passes test	

Dr. Oliver Schömel
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

e. Certificate of Analysis etanol



Specification

1.00983.2500 Ethanol absolute for analysis EMSURE® ACS,ISO,Reag. Ph Eur

	Specification	
Purity (GC)	≥ 99.9	%
Identity (IR)	conforms	
Appearance	conforms	
Color	≤ 10	Hazen
Solubility in water	conforms	
Acidity or alkalinity	≤ 30	ppm
Titrable acid	≤ 0.0002	meq/g
Titrable base	≤ 0.0002	meq/g
Density (d ₂₀ ²⁰ °C/20 °C)	0.790 - 0.793	
UV absorption	conforms	
Aldehydes (as Acetaldehyde)	≤ 0.001	%
Fusel oils	conforms	
Substances reducing potassium permanganate (as O ₂)	≤ 0.0002	%
Substances reducing permanganate (ACS)	conforms	
Carbonyl compounds (as CO)	≤ 0.003	%
Readily carbonizable substances	conforms	
Acetone, Isopropyl Alcohol (ACS)	conforms	
Acetone (GC)	≤ 0.001	%
Ethylmethylketone (GC)	≤ 0.02	%
Isomyl alcohol (GC)	≤ 0.05	%
2-Propanol (GC)	≤ 0.01	%
Higher alcohols (GC)	≤ 0.01	%
Volatile impurities (GC) (Acetaldehyde and Acetal)	≤ 10	ppm
Volatile impurities (GC) (Benzene)	≤ 2	ppm
Volatile impurities (GC) (Methanol)	≤ 100	ppm
Volatile impurities (GC) (Total of other impurities)	≤ 300	ppm
Volatile impurities (GC) (disregard limit)	≤ 9	ppm
Chloride (Cl)	≤ 0.3	ppm
Nitrate (NO ₃)	≤ 0.3	ppm
Phosphate (PO ₄)	≤ 0.3	ppm
Sulfate (SO ₄)	≤ 0.3	ppm
Ag (Silver)	≤ 0.000002	%
Al (Aluminum)	≤ 0.00005	%
As (Arsenic)	≤ 0.000002	%
Au (Gold)	≤ 0.000002	%
Ba (Barium)	≤ 0.00001	%
Be (Beryllium)	≤ 0.000002	%
Bi (Bismuth)	≤ 0.000002	%
Ca (Calcium)	≤ 0.00005	%

Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany): +49 6151 73-0
 EMD Millipore Corporation - a subsidiary of Merck KGaA, Darmstadt, Germany
 400 Summit Drive, Burlington, MA 01803, USA, Phone +1 (781) 533-6000

Page 1 of 2

Lampiran 20. Dokumentasi Penelitian

a. Pembuatan serbuk simplisia daun *C. roseus*



1



2



3



4



5



6



7



8

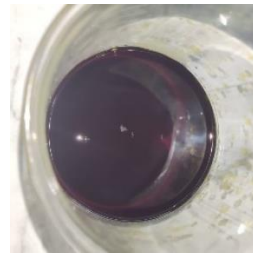
Keterangan:

1. Pengumpulan bahan
2. Sortasi basah
3. Pencucian
4. Perajangan
5. Pengeringan
6. Sortasi kering
7. Penghalusan dengan blender
8. Pengayakan dengan ayakan mesh no. 20

b. Pembuatan ekstrak daun *C. roseus*



1



2



3



4



5



6



7

Keterangan:

1. Serbuk simpilisia ditimbang
2. Dimaserasi dengan pelarut etanol 96%
3. Dilakukan pengadukan
4. Penyaringan
5. Penimbangan cawan kosong
6. Penguapan ekstrak di *waterbath*
7. Penimbangan ekstrak kental

c. Pembuatan patch transdermal daun *C. roseus*



1



2



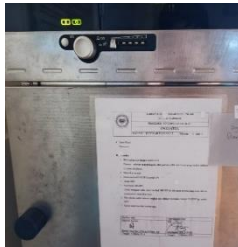
3



4



5



6



7

Keterangan:

1. Penimbangan seluruh bahan *patch* transdermal
2. Pengembangan HPMC
3. Pencampuran seluruh bahan hingga homogen
4. Penuangan sediaan ke dalam cetakan
5. Sediaan didiamkan selama 1 hari
6. Pengovenan sediaan dengan oven

Sediaan *patch* transdermal

d. Penetapan kadar flavonoid standar pembanding kuersetin



1



2



3



4



5



6



7

Keterangan:

1. Penimbangan kuersetin
2. Pelarutan kuersetin
3. Dibuat seri kadar
4. Ditambahkan reagen
5. Dihomogenkan dengan *vortex mixer*
6. Diinkubasi sesuai waktu *operating time*
7. Pengukuran absorbansi

e. Penetapan kadar flavonoid total ekstrak daun *C. roseus*



1

2

3



4

5

6

7

Keterangan:

1. Penimbangan ekstrak daun *C. roseus*
2. Pelarutan ekstrak
3. Didapatkan sampel 2000 ppm
4. Ditambahkan reagen
5. Dihomogenkan dengan *vortex mixer*
6. Diinkubasi sesuai waktu *operating time*
7. Pengukuran absorbansi

f. Preparasi lepasan kulit ular *P. reticulatus*



1

2

3

4

Keterangan:

1. Pengambilan lepasan kulit ular
2. Pencucian lepasan kulit ular
3. Pengeringan lepasan kulit ular
4. Pemotongan lepasan kulit ular menjadi lingkaran

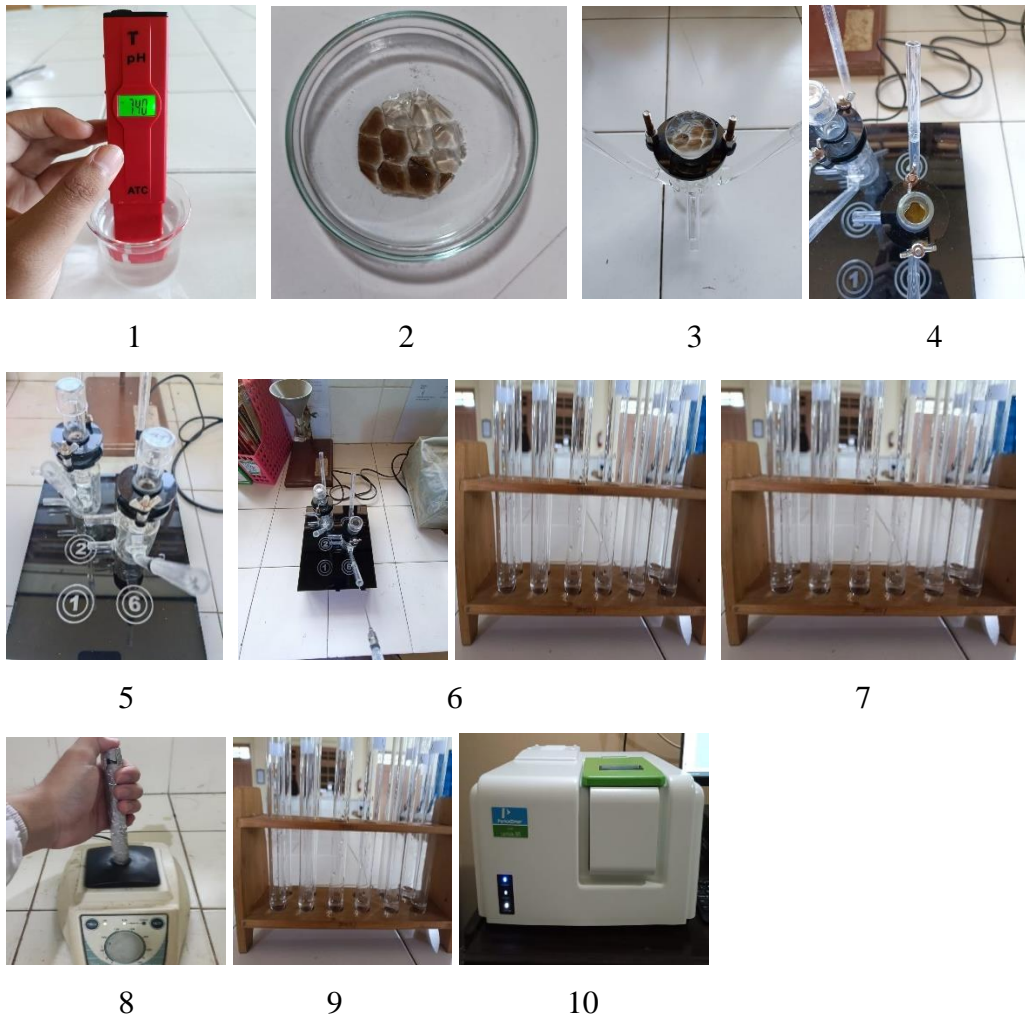
g. Pembuatan patch transdermal daun *C. roseus*



Keterangan:

1. Penimbangan seluruh bahan *patch* transdermal
2. Pengembangan HPMC
3. Pencampuran seluruh bahan hingga homogen
4. Penuangan sediaan ke dalam cetakan
5. Sediaan didiamkan selama 1 hari
6. Pengovenan sediaan dengan oven
7. Sediaan *patch* transdermal

h. Uji penetrasi *patch* transdermal daun *C. roseus*



Keterangan:

1. Pembuatan PBS pH 7,4
2. Lepasn kulit ular direndam selama 1 jam
3. Lepasn kulit ular diletakan di sel difusi *Franz*
4. Sediaan dimasukkan ke dalam sel difusi *Franz*
5. Uji penetrasi dilakukan selama 7 jam
6. Diambil cuplikan dari sel difusi *Franz* dan dimasukkan ke tabung reaksi
7. Ditambahkan reagen
8. Dihomogenkan dengan *vortex mixer*
9. Diinkubasi sesuai waktu *operating time*
10. Pengukuran absorbansi

RIWAYAT HIDUP



Muhammad Habibie, lahir di Banjarmasin pada tanggal 19 Januari 2002. Penulis merupakan anak kedua dari tiga bersaudara dari pasangan Bapak Syamsu Bahrhun dan Ibu Nurul Miliyani. Penulis pernah mengenyam pendidikan sekolah dasar di SDN Kuin Selatan 1 Banjarmasin pada tahun 2007, pendidikan menengah pertama di MTsN Mulawarman Banjarmasin pada tahun 2013, serta pendidikan menengah atas di SMK ISFI Banjarmasin pada tahun 2016. Penulis melanjutkan pendidikan sarjana setelah lulus melalui jalur SNMPTN di Universitas Lambung Mangkurat tahun ajaran 2019 program studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.

Selama menjadi mahasiswa di Universitas Lambung Mangkurat, penulis pernah bergabung dengan Himpunan Mahasiswa Farmasi “Avi Cenna” Kabinet Metamorfosa sebagai anggota Departemen Pendidikan dan Profesi pada tahun 2020. Pada tahun yang sama penulis juga menjadi permagangan BEM FMIPA ULM. Kemudian pada tahun 2021 penulis bergabung kembali dalam Himpunan Mahasiswa Farmasi “Avi Cenna” Kabinet Adhigana sebagai anggota Departemen Pendidikan dan Profesi..Pada tahun yang sama, penulis juga bergabung dalam BEM FMIPA ULM Kabinet Cakrawala. Selanjutnya pada tahun 2022 penulis diamanahkan menjadi Ketua Himpunan Mahasiswa Farmasi “Avi Cenna” Kabinet Eskalasi. Penulis juga aktif dalam kegiatan kepanitian seperti, Webinar Nasional Series, Desa Farmasi, ICPLM, Seminar POKJANAS TOI, dan lain-lain. Penulis juga menjadi asisten beberapa praktikum diantaranya, praktikum Kimia Farmasi Dasar, Farmasetika Dasar, Kimia Analisis, Desain Bentuk Sediaan Obat I, Desain Bentuk Sediaan Obat II, Farmakologi II, Farmakokinetik, Farmasi Fisika, Farmakologi Sistem Organ, dan Komunikasi Farmasi. Selain itu penulis juga aktif mengikuti kompetisi nasional pada bidang ilmiah yaitu Poster Ilmiah, Karya Tulis Ilmiah (KTI), *Patient Counseling Event* (PCE), *Compounding*, dan Program Kreativitas Mahasiswa.

Peneliti tinggal di Widya Citra Elok III Blok D/4, Kelurahan Sungai Besar,

Kecamatan Banjarbaru Selatan, Kota Banjarbaru, Kalimantan selatan. Penulis dapat dihubungi melalui kontak HP 089508364737 atau email muhammadhabibie494@gmail.com