 DOI : 10.35311/jmpi.v10i1.439

Uji Stabilitas dan Aktivitas Sediaan Patch Herbal Anti-Acne Ekstrak Etanol Daun Gaharu (*Aquilaria malaccensis* L.)

Gayatri Simanullang^{1*}, Untia Kartika Sari Ramadhani¹, Nisa Yulianti Suprahman¹, Gres Maretta², Dewi Rana Syafitri¹, Pinka Mustika Saeli¹, Tsalsha Ashafila¹

¹Program Studi Farmasi, Institut Teknologi Sumatera

²Program Studi Biologi, Institut Teknologi Sumatera

Sitasi: Simanullang, G., Ramadhani, U. K. S., Suprahman, N. Y., Maretta, G., Syafitri, D. R., Saeli, P. M., & Ashafila, T. (2024). Uji Stabilitas dan Aktivitas Sediaan Patch Herbal Anti-Acne Ekstrak Etanol Daun Gaharu (*Aquilaria malaccensis* L.). *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 10(1), 1-14. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v10i1.439>

Submitted: 01 Desember 2023

Accepted: 23 April 2024

Published: 23 Juni 2024

*Penulis Korespondensi:

Gayatri Simanullang

Email:

gayatrisimanullang@gmail.com



Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

ABSTRAK

Jerawat adalah salah satu penyakit kulit dengan ciri khusus yaitu terdapatnya benjolan pada permukaan kulit wajah yang diakibatkan oleh adanya bakteri. Daun gaharu mengandung senyawa metabolit sekunder, khususnya flavonoid, yang mempunyai potensi sebagai agen antibakteri. Maksud dari studi ini yakni guna menilai sifat stabilitas fisikokimia dari sediaan *patch anti-acne* yang mengandung ekstrak etanol daun gaharu dan polimer kitosan, serta guna mengevaluasi efektivitas antibakteri sediaan *patch anti-acne* terhadap bakteri *Propionibacterium acnes*. Digunakan metode eksperimental yang meliputi uji stabilitas menggunakan *cycling test* kemudian diamati sifat fisikokimia sebelum dan sesudah pengujian stabilitas serta uji aktivitas antibakteri pada *Propionibacterium acnes* pada 6 Formula. Hasil uji stabilitas sediaan *patch anti-acne* menampakkan bahwa semua formulasi tetap stabil dalam aspek organoleptik, ketebalan, daya lipat, keseragaman bobot, kandungan lembab, transmisi uap, serta daya serap kelembaban. Namun, tidak tercapai stabilitas pada nilai pH sediaan, serta dalam uji aktivitas antibakteri, diketahui bahwa masing-masing variasi formula menampakkan aktivitas antibakteri terhadap *Propionibacterium acnes* sebesar 10,12-20,57 mm. Ada korelasi searah antara konsentrasi ekstrak etanol daun gaharu atau polimer kitosan dengan nilai zona hambat, dimana semakin tinggi konsentrasinya, semakin besar pula nilai zona hambatnya.

Kata Kunci : Daun Gaharu, Patch, *Propionibacterium acnes*, Stabilitas

ABSTRAK

Acne is a skin condition characterized by the formation of skin bumps due to bacterial activity. Secondary metabolite compounds found in Gaharu leaves, such as flavonoids known for their antibacterial properties. This research aims to assess the physical and chemical stability of an anti-acne patch containing ethanol extract from Gaharu leaves and chitosan polymer. Additionally, this research aims to evaluate the antibacterial effectiveness of the anti-acne patch against *Propionibacterium acnes*. The experimental approach involves stability testing through cycling tests, observation of physical and chemical properties before and after stability tests, and antibacterial activity testing against *P. acnes*. The results from the stability test indicate overall stability in organoleptic aspects, thickness, folding ability, weight consistency, moisture content, vapor transmission, and moisture absorption of the anti-acne patch. However, instability is noted in the pH of the preparation. The antibacterial activity test reveals that the entire formulation exhibits antibacterial properties against *P. acnes* of 10.12-20.57 mm. Furthermore, there is a positive correlation between the increased concentration of ethanol extract from Gaharu leaves or chitosan polymer and the heightened barrier zone value.

Keywords : Gaharu Leaves, Patch, *Propionibacterium acnes*, Stability

PENDAHULUAN

Acne vulgaris atau jerawat adalah keadaan kulit yang disebabkan oleh peradangan kronis, mempunyai pathogenesis yang rumit mengikutsertakan faktor-faktor

seperti kolonisasi bakteri yang berlebihan, hiperkeratinasi folikuler, reaksi dan interaksi dari imun tubuh, kelenjar sebacea, dan peradangan (Madelina & Sulistiyaningsih, 2018). Jerawat merupakan penyakit kulit

dengan prevalensi 85% di dunia yang umumnya diderita oleh pasien berusia 11 hingga 30 tahun (Lestari et al., 2021; Okoro, Ogunbiyi, & George, 2016). Walaupun penyebab jerawat belum sepenuhnya dipahami, empat faktor utama yang diidentifikasi mengikutsertakan hiperkeratinisasi folikel, hipersekresi sebasea, dan kolonisasi bakteri *Propionibacterium acnes*, yang dianggap berperan signifikan sebagai pemicu jerawat. Bakteri *P. acnes* diketahui bisa menghasilkan faktor kemotaktik sehingga menyebabkan akumulasi neutrofil pada zona lesi jerawat. Setelah terjadinya fagositosis oleh neutrofil, maka enzim lisosom dan ROS akan dilepaskan, memimbu respon imun dan reaksi inflamasi (Hastuti, Taurhesia, & Wibowo, 2019; Well, 2013).

Pemakaian antibiotik sudah terbukti efektif dalam penanganan jerawat, namun masalah resistensi antibiotik yang semakin meluas menjadi isu yang signifikan secara global (Hastuti et al., 2019; Sinha, Srivastava, Mishra, & Yadav, 2014). Salah satu solusi guna menghadapi tantangan ini yakni dengan memanfaatkan bahan alam yang mempunyai efek antibiotic (Hastuti et al., 2019). Saat ini, pengobatan jerawat mulai mengadopsi metode menggunakan bahan-bahan alami sebagai pendekatan alternatif, mengikuti tren 'Back to Nature'. Daun gaharu merupakan tanaman yang berpotensi memiliki efek anti jerawat. Kandungan ekstrak daun gaharu, terutama flavonoid, mempunyai fungsi sebagai agen antibakteri dengan kemampuan menghambat sintesis DNA-RNA dan pembentukan senyawa kompleks yang bisa merusak membrane sel bakteri. Hasil penelitian sebelumnya mencatat bahwa konsentrasi 10% ekstrak etanol daun gaharu yang diuji terhadap bakteri *S. epidermis*, *S. aureus* serta *P. acnes* menunjukkan zona hambat masing-masing sebesar $9,90 \pm 0,43$ mm; $8,33 \pm 1,50$ mm; serta $10,73 \pm 0,98$ mm. Studi ini mengindikasikan bahwa konsentrasi 10% ekstrak etanol daun gaharu mempunyai aktivitas yang lebih tinggi dalam melawan *P. acnes* (Batubara, Wirjosentono, Siregar, Harahap, & Tamrin, 2021).

Penelitian ini dilakukan dengan memformulasikan ekstrak etanol daun gaharu menjadi sediaan farmasi berbentuk *patch* yang memiliki aktivitas anti jerawat. Tujuan dari *patch anti-acne* ini bisa menjadi alternatif pilihan untuk menghindari efek samping akibat penggunaan antibiotik oral seperti klindamisin yang menyebabkan sakit perut dan diare dan dapat juga menekan terjadinya resistensi antibiotik akibat penggunaan obat oral yang kurang tepat. Selain itu, antibiotik oral maupun topikal dapat menimbulkan alergi bagi penggunaannya, sehingga *patch anti-acne* daun gaharu juga dapat menjadi sebuah inovasi bentuk sediaan farmasi yang modern dan praktis yang berasal dari budidaya tanaman Sumatera dimana manfaat daun gaharu belum dikembangkan.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang akan dipakai meliputi beberapa peralatan, termasuk timbangan analitik (*Mettler Toledo ME204*), *magnetic stirrer*, gelas beker (*Pyrex*), gelas ukur (*Pyrex*), cawan petri (*Anumbra*), bunsen, Erlenmeyer (*Pyrex*), jangka sorong (*Tricle Brand*), inkubator (*Memmert*), desikator, oven (*Memmert*), *autoclave* (*Tomy SX-500*), *hot plate* (*Thermo Scientific*), *jarum ose*, tabung reaksi (*Pyrex*), *laminar air flow* (*Thermo Scientific-HeraGuard 0.9*), *vortex*, ultrasonik (*Ultrasonic Cleaner Elmasonic S180H*), *spectrophotometer Genesys UV-Vis*, tip mikropipet (*OneMed*), mikropipet serta pH meter.

Bahan

Bahan yang dipakai mencakup ekstrak etanol 70% daun gaharu, kitosan (Planet kimia), span 20 (Nitrakimia), gliserol (PT. Palapa Muda Perkasa), BHT (Advent chembio), asam asetat 2% (Planet Kimia), aquadest (Planet kimia), kalium klorida (Sentra Kimia Labsains), kalsium klorida anhidrat (Planet kimia), silika gel (Bumi Agung Group), larutan fisiologis NaCl 0,9% (PT. Widartha Bhakti), kalsium klorida anhidrat (Rofa Laboratorium), kalium klorida (Rofa Laboratorium), *Propionibacterium acnes* (PT. Agritama Sinergi Inovasi), Mc. Farland 0,5 (Himedia), Mueller Hinton Agar (Himedia), Clindamycin (PT Novel).

Pembuatan Sediaan Patch Anti-Acne

Sediaan dalam bentuk *patch anti-acne* yang sudah dirancang dalam enam formula (Tabel 1). Proses pembuatan mengikutsertakan pelarutan

polimer kitosan dalam asam asetat 2%, yang kemudian ditambahkan ke campuran ekstrak etanol daun gaharu bersama BHT (1 mg) dan span 20 (0,2 mL). Diaduk dengan *magnetic stirrer* selama 30 menit pada kecepatan 350 rpm (Syakri, 2019). Selanjutnya, ditambahkan gliserol (3 mL) dan aquades hingga mencapai volume 30 mL, kemudian

dihomogenkan. Setelah itu, campuran dimasukkan ke dalam cetakan dan dioven dengan suhu 50°C selama 12 jam, dilanjutkan dengan penempatan dalam desikator selama 20 jam (Nurfitriani et al., 2015). Setelah kering, dibentuk lingkaran dengan menggunakan ujung *tips* steril.

Tabel 1. Formulasi Sediaan *Patch Anti-Acne*

No.	Komposisi	Formula					
		F1'	F1	F2'	F2	F3'	F3
1	Ekstrak	-	50 mg	-	60	-	70
2	Kitosan	500 mg	500 mg	600 mg	600 mg	700 mg	700 mg
3	Gliserol	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL
4	Span	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL
5	BHT	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg
6	Aquadest	ad 30 mL	ad 30 mL	ad 30 mL	ad 30 mL	ad 30 mL	ad 30 mL

Uji Stabilitas Sediaan *Patch Anti-Acne*

Uji stabilitas terhadap enam Formula sediaan *patch* menggunakan metode *cycling test*. Semua sediaan disimpan selama 24 jam *patch anti acne* pada suhu 4±2°C, selanjutnya dioven selama 24 jam pada suhu 40±2°C yang membentuk satu siklus dan dilakukan pengujian hingga enam siklus sesuai pedoman dari *World Health Organization* tahun 2018. Kemudian diamati sifat fisik dari *patch* yang terdiri dari:

1. Uji Organoleptik

Pengamatan organoleptik yang dilakukan mencakup evaluasi warna, aroma, dan karakteristik permukaan pada *patch* (Suhaitamy, Bangun, & Hasibuan, 2021).

2. Uji Ketebalan

Ketebalan *patch* diukur dengan memakai mikrometer sekrup pada tiga lokasi yang berbeda, dan nilai rata-ratanya dihitung (Prajapati, Patel, & Patel, 2011).

3. Uji Daya Lipat

Pada uji ini, dilibatkan observasi sederhana dari lipatan berulang pada suatu lokasi pada *patch* hingga *patch* tersebut mengalami kerusakan. Oleh sebab itu, nilai resistensi lipatan *patch* bisa didapatkan dengan menentukan jumlah lipatan yang bisa ditoleransi pada lokasi yang sama tanpa menyebabkan kerusakan (Lakhani, Bahl, & Bafna, 2015).

4. Keseragaman Bobot

Patch diuji variasi berat dengan menimbang ke-enam formula sediaan *patch* pada timbangan digital. Penentuan dilakukan secara triplo untuk setiap formulasi. Berat rata-rata dan nilai standar deviasi kemudian dihitung (Singh & Bali, 2016).

5. Persentase Kandungan Lembab

Seluruh formula *patch* ditimbang beratnya dan ditempatkan dalam desikator yang berisi silika

gel teraktivasi dalam suhu 25°C selama 24 jam. Setelah itu, persentase kandungan lembab dan sediaan dihitung (Arora & Mukherjee, 2002).

6. Kecepatan Transmisi Uap Air

Digunakan vial kaca dengan diameter dan volume yang sama sebagai sel transmisi. Semua vial dicuci dan dikeringkan dalam oven. Kemudian, dimasukkan sekitar 1 g kalsium klorida anhidrat di setiap vial dan *patch* diikat di tepi vial dengan bantuan selotip. Ditimbang dan dimasukkan setiap vial ke dalam desikator yang mengandung larutan kalium klorida jenuh guna mempertahankan 84% kelembaban relatif. Semua vial dikeluarkan dari desikator dan ditimbang setelah 24 jam. Kemudian dihitung kecepatan transmisi uap air yang didapatkan (Singh & Bali, 2016).

7. Uji pH

Sampel *patch* dari berbagai formula diukur menggunakan pH meter. Sebelumnya, *patch* dilarutkan dalam aquades sehingga tidak mempengaruhi pH. Persyaratan pH untuk tidak mengiritasi kulit berkisar antara 4,5-7 (Herawan, Kurnia, Sukmawati, & Yuniarsih, 2022). *Patch* dilarutkan dalam 5 ml aquades, kemudian diuji menggunakan pH meter digital (Ermawati & Prilantari, 2019)

8. Uji Persentase Kelembaban

Sampel *patch* diambil dari setiap formulasi ditimbang sebagai berat awal kemudian ditempatkan di desikator pada suhu kamar selama 24 jam. Dipapar pada kelembaban relatif 84% (larutan kalium klorida jenuh) dalam desikator hingga didapatkan berat lapisan yang konstan.

Setelah itu, *patch* ditimbang lagi sebagai berat akhir dan dihitung persentase penyerapan kelembaban (Arora & Mukherjee, 2002).

Uji Aktivitas Antibakteri

1. Pembuatan Media *Mueller Hinton Agar* (MHA)

Diambil dan dimasukkan ke dalam erlenmeyer serbuk *Mueller Hinton Agar* sebanyak 10 gram dan dilarutkan dalam aquades 250 ml serta dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer*. Selanjutnya ditutup erlenmeyer dengan *aluminium foil* lalu disterilkan menggunakan autoklaf pada suhu 121°C selama 15 menit dengan tekanan 2 atm (Fatimah, Prasetyaningsih, & Baru, 2021; Indrayani & Suryanita, 2019).

2. Pembuatan Stok Bakteri

Pembuatan stok bakteri dilakukan dengan mengkulturkan bakteri pada media *Mueller Hinton Agar* (MHA) dalam cawan petri. Selanjutnya, diambil satu jarum ose dan digoreskan pada media. Stok bakteri ini diinkubasi dalam inkubator selama 24 jam pada suhu 37°C dengan kondisi anaerobik. Setelah proses inkubasi, stok bakteri disimpan dalam lemari pendingin guna memastikan kelangsungan dan ketahanannya agar tidak terkontaminasi dan bertahan dalam jangka waktu yang lebih lama (Sonyot et al., 2020).

3. Peremajaan Biakan Murni Bakteri *P. acnes*

Biakan murni bakteri *P. acnes* diambil satu jarum ose dari stok dan digoreskan pada media agar dengan permukaan miring. Selanjutnya, ditempatkan dalam inkubator pada suhu 37°C selama periode 24 jam (Wijayati, Astutiningsih, Mulyati, & Artikel, 2014).

4. Suspensi Bakteri

Disuspensikan 1 ose hasil biakan murni bakteri ke dalam 5 ml NaCl fisiologis 0,9% kemudian dihomogenkan selama 15 detik menggunakan *vortex*. Dihomogenkan cawan petri dengan memutar cawan membentuk angka delapan pada meja lalu cawan dibungkus lalu diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C (Rosmania & Yanti, 2020).

5. Uji Efektivitas Antibakteri

Dilakukan pengujian pendekatan difusi cakram pada cawan petri yang sudah diisi dengan media bakteri *P. acnes*, termasuk kontrol positif dan negatif. *Patch* ditempatkan di atasnya dan kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 24 jam. Pengukuran zona hambat dilaksanakan dengan mengobservasi transisi warna bening pada cawan petri (Indrayani & Suryanita, 2019). Tahapan pengujian zona hambat dilakukan secara triplo.

Analisis Statistik

Data yang diperoleh dianalisis dengan perangkat lunak SPSS, dengan penerapan uji *Shapiro-wilk* guna mengevaluasi normalitas dan uji *levene* guna mengevaluasi homogenitas. Jika data menunjukkan distribusi normal dan homogenitas, analisis diteruskan dengan uji *Two Way Anova*, diikuti oleh uji *Post Hoc Tukey* guna mengidentifikasi perbedaan di antara setiap formula. Apabila data tidak mempunyai distribusi normal, maka dilaksanakan uji non parametrik *Kruskal Wallis*, yang selanjutnya diikuti oleh *Mann Whitney* guna menilai perbedaan antara setiap formula. Di samping itu, dilaksanakan pengujian korelasi guna mengidentifikasi korelasi antara formulasi basis dan ekstrak terhadap evaluasi dan aktivitas antibakteri. Pengujian korelasi juga digunakan pada uji efektivitas antibakteri (Santoso, 2020).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengujian stabilitas terhadap sediaan *patch anti-acne* dilakukan dengan tujuan guna mengetahui kestabilan sediaan *patch anti acne* yang akan dibuat. Uji stabilitas ini dimulai dengan melakukan pengamatan fisikokimia dari awal pembuatan sediaan sampai selesai 6 siklus pengujian stabilitas.

Uji organoleptik dilakukan dengan tujuan mengamati bentuk, bau, kondisi permukaan, dan warna *patch anti-acne* secara visual (Andriani, Jubir, Aspadiah, & Fristiohady, 2021). Hasil pengamatan uji organoleptik dapat dilihat pada Gambar 1 dan Tabel 2. Dari hasil observasi, semua formula *patch* tetap stabil dan tidak mengalami perubahan signifikan dalam hal warna, aroma, dan bentuk sebelum dan sesudah periode stabilitas. Setiap sediaan *patch* ketika diamati berwarna bening untuk formula basis 1, basis 2 dan basis 3 dan berwarna coklat pada formula ekstrak 1, ekstrak 2 dan ekstrak 3. Seluruh sediaan tidak memiliki bau. Sediaan *patch* memiliki tekstur yang rata, halus, dan permukaan yang lengket. Dari data tersebut dapat dikatakan bahwa *patch* tetap stabil pada perubahan suhu ekstrim.

Tujuan dari uji ketebalan adalah guna menilai sejauh mana keseragaman ketebalan pada *patch* yang dihasilkan. Hasil ketebalan menggambarkan tingkat konsistensi larutan *patch* yang sudah dituangkan ke dalam cetakan

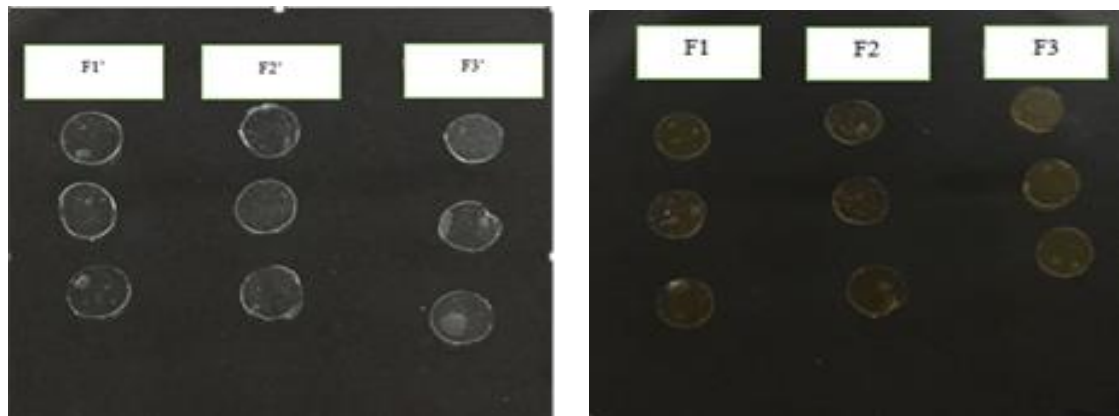
(Gairola, Chaurasia, Singh, & Saharan, 2014). Rincian hasil uji ketebalan bisa ditemukan pada Gambar 2. Hasil uji ketebalan *patch* berkisar antara 0,4-0,7 mm. Berdasarkan

Gambar 2, bisa diamati bahwa semakin besar jumlah polimer yang dipakai, ketebalan *patch* yang dihasilkan juga semakin naik (Gairola et al., 2014).

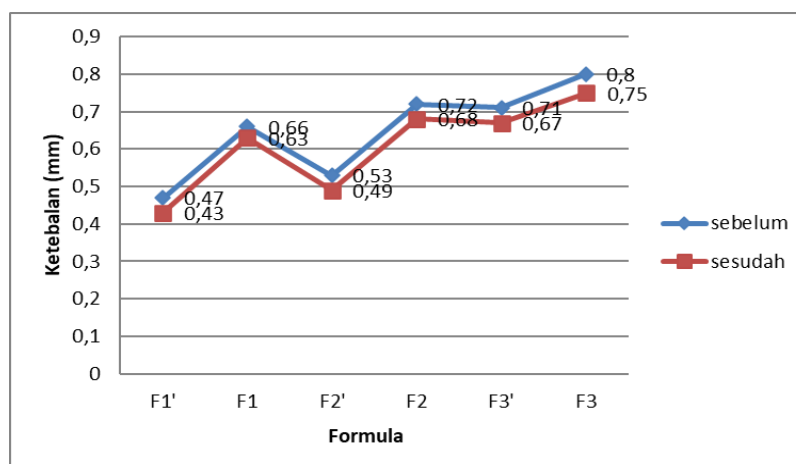
Tabel 2. Hasil Uji Organoleptik

No.	Parameter	Formula					
		F1'	F1	F2'	F2	F3'	F3
1	Warna	Bening	Coklat	Bening	Coklat	Bening	Coklat
2	Aroma	Tidak Berbau	Tidak Berbau	Tidak Berbau	Tidak Berbau	Tidak Berbau	Tidak Berbau
3	Tekstur	Permukaan rata, halus dan lengket	Permukaan rata, halus dan lengket	Permukaan rata, halus dan lengket	Permukaan rata, halus dan lengket	Permukaan rata, halus dan lengket	Permukaan rata, halus dan lengket

Keterangan: (F1') Tanpa ekstrak + polimer kitosan 500 mg; (F2') Tanpa ekstrak + polimer kitosan 600 mg; (F3') Tanpa ekstrak + polimer kitosan 700 mg; (F1) Ekstrak 50 mg + polimer kitosan 500 mg; (F2) Ekstrak 60 mg + polimer kitosan 600 mg; (F3) Ekstrak 70 mg + polimer kitosan 700 mg



Gambar 1. Sediaan *Patch* Anti-Acne



Gambar 2. Hasil Uji Ketebalan

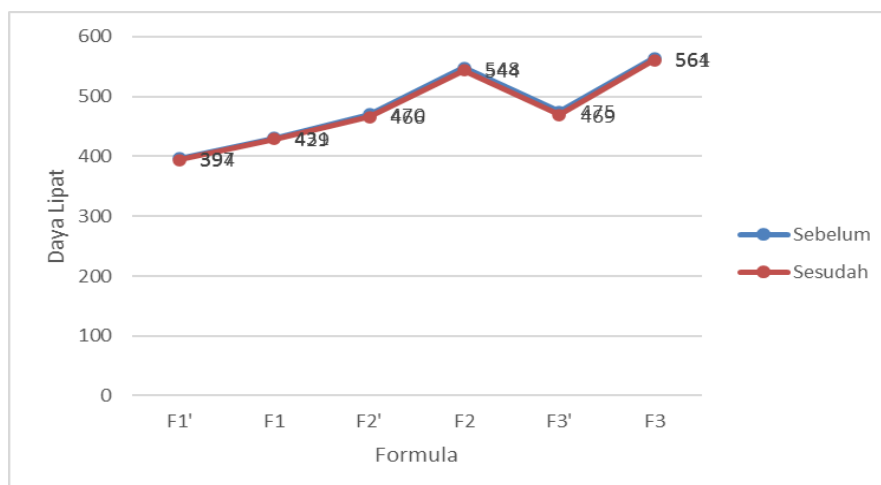
Modifikasi ketebalan pada *patch* bisa mempengaruhi kemampuan penetrasi zat aktif ke dalam kulit. *Patch* dengan ketebalan yang lebih tipis condong menaikkan kecepatan penetrasi zat aktif ke dalam kulit sebab jumlah media yang dibutuhkan guna perpindahan zat aktif menjadi lebih terbatas (Hermanto &

Nurviana, 2019). Berdasarkan analisis statistik yang dilakukan pada formulasi ekstrak dan formulasi basis, didapatkan hubungan bermakna positif yaitu semakin meningkatnya penambahan polimer dan ekstrak maka semakin meningkat pula ketebalan dari *patch*. Semakin banyak polimer kitosan yang

digunakan akan meningkatkan *swelling index* dan tingkat penyerapan air sehingga ketebalan *patch* meningkat (Kurnia et al., 2022). Begitu pula dengan konsentrasi ekstrak yang lebih tinggi menghasilkan lebih banyak padatan di dalam *patch* sehingga penambahan ekstrak menyebabkan peningkatan ketebalan *patch* (Ardiyana, Putri, & Prasetya, 2021). Temuan ini sejalan dengan apa yang terlihat pada Gambar 2, menunjukkan bahwa semakin besar jumlah polimer kitosan yang dipakai, maka ketebalan *patch* yang dihasilkan juga semakin besar. Ketebalan *patch* sendiri dipengaruhi oleh konsentrasi polimer dan tingkat kelarutan. Ketika kelarutan pada *patch* menurun dan konsentrasi meningkat, maka ketebalan *patch* juga akan meningkat. Setelah dilakukan uji

ketebalan terhadap *patch*, dilakukan analisis statistik uji *Paired T- test* yang menunjukkan hasil $>0,05$, sehingga ditarik kesimpulan bahwa semua formula tidak mengalami perubahan ketebalan yang signifikan selama sebelum dan sesudah stabilitas. Dengan demikian, perubahan suhu ekstrim tidak mempengaruhi ketebalan sediaan *patch*.

Uji daya lipat dilakukan guna mengevaluasi kapasitas lipatan pada *patch*, (Pramesthie, Ameliana, & Wisudyaningsih, 2014) dan hasilnya tergambar pada Gambar 3. Daya tahan lipatan sediaan berkisar antara 325 sampai 541 kali lipatan. Temuan ini sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan, yakni lebih dari 300 kali lipatan (Amalia, Nining, & Adiningsih, 2023).



Gambar 3. Hasil Uji Daya Lipat

Elastisitas dipengaruhi oleh faktor penambahan gliserin sebagai *plasticizer*, yang bertujuan guna menaikkan fleksibilitas. Gliserin berfungsi dalam membentuk lapisan elastis pada polimer, sehingga polimer tersebut lebih tahan terhadap robekan. Pada umumnya, semakin elastis sebuah polimer, daya lipatnya pun condong naik (Sinala, Ibrahim, & Dewi, 2021; Stukalin, Douglas, & Freed, 2010). Berdasarkan analisis statistik yang dilakukan didapatkan hasil korelasi formulasi basis dan formulasi ekstrak mendekati 1, artinya terdapat hubungan antara formula basis dan formula ekstrak terhadap daya lipat *patch*. Setelah dianalisis korelasi, didapati hasil bahwa terdapat hubungan bermakna positif yaitu semakin meningkatnya penambahan

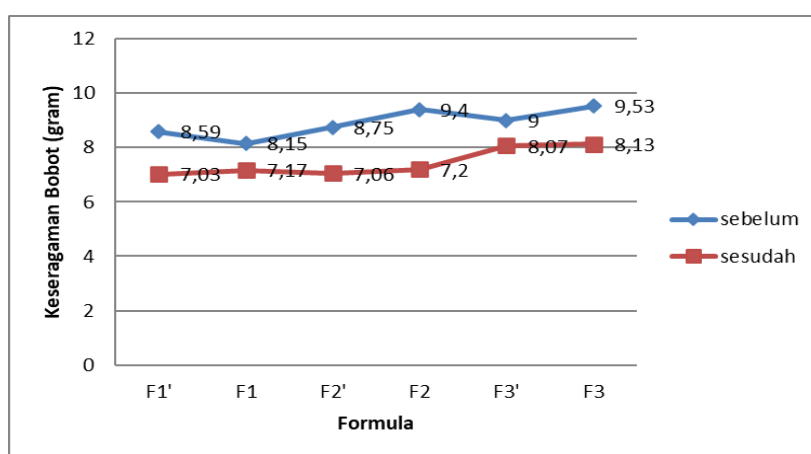
polimer dan ekstrak maka semakin meningkat pula daya lipat dari *patch*. Pada penelitian sebelumnya, penggunaan dengan berbagai konsentrasi polimer menunjukkan hasil terdapat peningkatan daya lipat *patch* (Sinala et al., 2021). Penggunaan *plasticizer* bersamaan dengan polimer akan meningkatkan nilai ketahanan lipat *patch* karena meningkatkan fleksibilitas *patch* (Nisa et al., 2016). Berdasarkan analisis statistik disimpulkan bahwa semua formula tidak mengalami perubahan daya lipat yang signifikan selama sebelum dan sesudah stabilitas. Perubahan suhu ekstrim selama uji stabilitas tidak mempengaruhi daya lipat *patch*.

Uji keseragaman bobot dilaksanakan dengan maksud guna mengevaluasi

konsistensi bobot pada setiap *patch* yang dihasilkan, sehingga bisa menilai konsistensi tahapan pembuatan dalam menghasilkan produk yang seragam dalam jumlah unit tertentu. Hasil uji keseragaman bobot bisa dicermati pada Gambar 4.

Bobot *patch* menunjukkan tingkat keseragaman yang berkisar antara 8,59 sampai 9,58 gram. Setelah dilakukan perhitungan didapatkan nilai yang kecil pada standar deviasi keseragaman bobot. Standar deviasi yang kecil menunjukkan bahwa *patch* memiliki bobot yang seragam (Fatmawaty, Nisa, Irmayani, & Sunarti, 2017). Hal tersebut menunjukkan adanya keseragaman kandungan zat aktif dalam formula F1', F2', F3', F1, F2 dan F3. Dari analisis statistik, didapatkan koefisien sebesar 0,990, dengan korelasi yang bersifat positif, menunjukkan adanya korelasi yang searah. Semakin besar formula basis maka semakin besar keseragaman bobot. Hasil tersebut

dipengaruhi oleh bobot molekul yang tinggi pada kitosan. Bobot molekul yang tinggi dapat menyebabkan viskositas yang tinggi pada larutan kitosan (Román-Doval, Torres-Arellanes, Tenorio-Barajas, Gómez-Sánchez, & Valencia-Lazcano, 2023). Peningkatan viskositas larutan memberikan ikatan yang lebih kuat sehingga pelarut lebih sulit menguap pada proses pengeringan *patch*, akibatnya terjadi peningkatan bobot *patch*. Berdasarkan penelitian sebelumnya, formulasi *patch* ekstrak etanol biji pepaya (*Carica papaya* L.) dengan penambahan konsentrasi polimer menghasilkan keseragaman bobot yang meningkat dimana CV <5%, teori ini sesuai dengan hasil penelitian (Wardani & Saryanti, 2021). Kemudian diuji analisis korelasi *pearson* pada formulasi ekstrak dan diperoleh koefisien korelasi sebesar 0,480 yang bernilai positif, artinya semakin besar formula ekstrak maka semakin besar keseragaman bobot.



Gambar 4. Hasil Uji Keseragaman Bobot

Berdasarkan analisis statistik memakai uji *Wilcoxon*, hasil menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai signifikansi lebih dari 0,05. Oleh sebab itu, bisa disimpulkan bahwa keseluruhan formula tidak mengalami perubahan dalam keseragaman bobot antara sebelum dan sesudah periode stabilitas.

Maksud dari uji kandungan lembab yakni guna menilai jumlah air yang terkandung dalam sediaan *patch*, yang bisa mempengaruhi kestabilan sediaan tersebut.

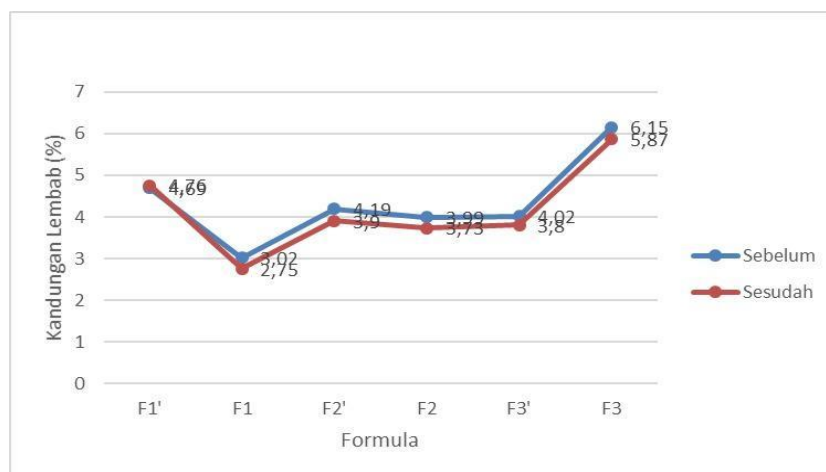
Rincian hasil uji kandungan lembab tergambar pada Gambar 5.

Kandungan lembab pengujian berkisar antara 2,81%-6,26%. Hasil pengujian *patch* telah memenuhi syarat karena hasil kandungan lembab <10 %. Umumnya kandungan lembab pada sediaan *patch* 2-10% (Auliya, Ega P, & Eka Darma, 2019). Pengujian kandungan lembab berfungsi untuk memperkirakan kelembaban pada *patch* yang diformulasikan setelah pengeringan sempurna. Kandungan lembab rendah direkomendasikan untuk memaksimalkan stabilitas, mengurangi

kerapuhan, memberikan kekompakan yang baik, dan mengurangi sensitivitas terhadap aktivitas bakteri (Shabbir et al., 2017).

Berdasarkan analisis statistik diketahui korelasi antara formula basis dengan kandungan lembab sebesar $-0,710$, yang artinya semakin besar basis maka semakin rendah nilai kandungan lembab. Hasil ini dipengaruhi oleh sifat polimer kitosan yang hidrofobik sehingga tidak memiliki seperti sifat polimer hidrofilik yang cenderung menyerap lembab dari lingkungan (Novia & Noval, 2021). Sementara itu, koefisien korelasi formulasi ekstrak dengan kandungan lembab sebesar $0,967$ yang mengindikasikan bahwa semakin besar penambahan ekstrak maka semakin tinggi kandungan lembab.

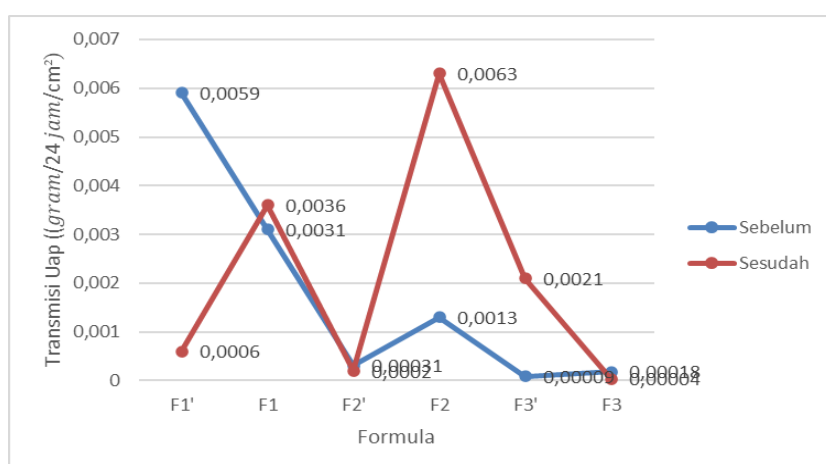
Berdasarkan studi sebelumnya, pemakaian etanol dalam proses ekstraksi condong menghasilkan ekstrak dengan sifat higroskopis. Hal ini bisa mengakibatkan absorpsi dan kenaikan ukuran partikel saat air dipakai sebagai bahan pengencer (Singh & Bali, 2016). Penelitian ini menggunakan ekstrak etanol 70% yang kemungkinan menyebabkan peningkatan kandungan lembab *patch*. Setelah melaksanakan uji kandungan lembab pada *patch* dan menganalisis data, disimpulkan bahwa tidak terdapat perubahan yang signifikan dalam kandungan lembab pada seluruh formula antara sebelum dan setelah periode stabilitas. Walaupun terjadi perubahan suhu yang ekstrem selama uji stabilitas, hal itu tidak mempunyai akibat pada kandungan lembab pada *patch*.



Gambar 5. Hasil Uji Kandungan Lembab

Uji kecepatan transmisi uap dilaksanakan dengan maksud mengukur kemampuan permeabilitas *film patch* terhadap tahapan penguapan air (Bharkatiya, Nema, &

Bhatnagar, 2010). Hasil uji kecepatan transmisi uap dapat dilihat pada Gambar 6. Uji transmisi uap pengujian pada formula berkisar antara $0,00008-0,00719$.



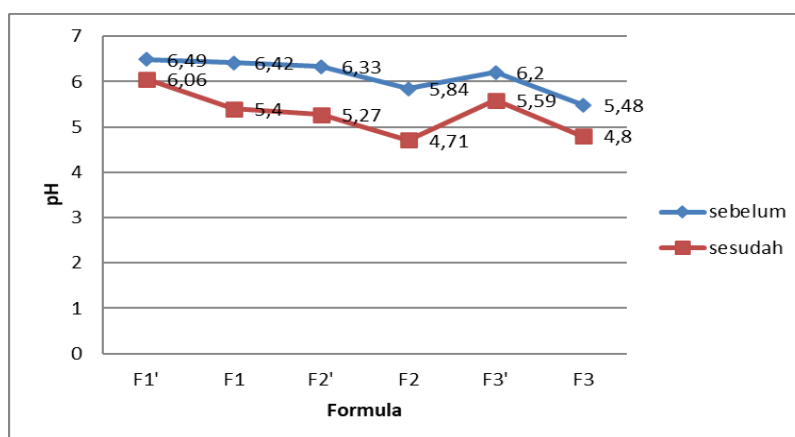
Gambar 6. Uji Kecepatan Transmisi Uap

Tingkat transmisi uap menunjukkan bahwa formulasi permeabel terhadap uap air. Hasil transmisi uap air penelitian yang rendah menunjukkan formulasi yang stabil pada penyimpanan jangka panjang. Transmisi uap bergantung terhadap sifat polimer dan jenis *plasticizer*. *Plasticizer* dapat berdifusi ke dalam dan melunakkan partikel polimer. Pelunakan ini yang akan mendorong penggabungan dan pembentukan lapisan film (Singh & Bali, 2016). Berdasarkan uji korelasi, formulasi basis memiliki nilai koefisien korelasi $-0,875$ artinya terdapat hubungan yang berkebalikan. Berdasarkan data, tampak bahwa semakin besar jumlah polimer yang dipakai, maka laju transmisi uap menjadi semakin rendah. Semakin kecil laju transmisi uap yang dihasilkan maka ketahanan film terhadap uap air akan semakin bagus (Rahmi, Wulandari, & Gumilar, 2022). Selanjutnya pada formulasi ekstrak diperoleh hasil tidak berdistribusi normal sehingga perlu menggunakan uji korelasi *Spearman*. Hasil signifikansi korelasi bernilai $-0,329$, artinya terdapat hubungan yang berkebalikan sehingga semakin besar penambahan polimer maka semakin kecil transmisi uapnya. Berdasarkan analisis statistik yang dilakukan didapatkan kesimpulan bahwa tidak terdapat perubahan formulasi sebelum dan sesudah stabilitas terhadap uji transmisi uap. Dengan demikian, perubahan suhu ekstrim selama uji stabilitas tidak mempengaruhi transmisi uap pada *patch*.

Uji pH dilaksanakan guna menilai keamanan sediaan *patch* (Wardani & Saryanti,

2021). Gambar 7 menampilkan hasil uji pH pada sediaan *patch*, yang berkisar antara 5,45 sampai 6,5. Temuan ini masih memenuhi persyaratan, sebab rentang pH kulit yang diterima adalah 4,5 sampai 6,5 (Nurahmanto *et al.*, 2017).

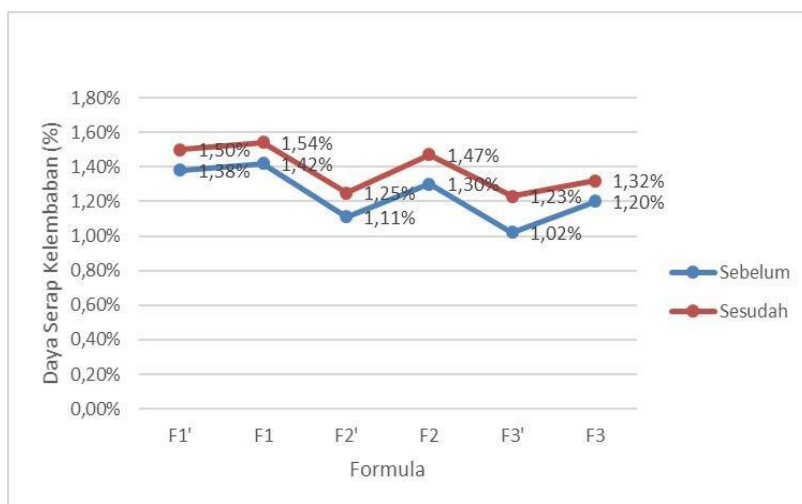
Faktor yang mempengaruhi pH cenderung kearah asam karena adanya penggunaan asam asetat. Kitosan dapat dengan mudah larut dalam media asam berair melalui protonasi amina (Aranaz *et al.*, 2021). Dilakukan analisis statistik uji korelasi *Pearson* pada formula basis dan ekstrak dengan pH, diperoleh nilai koefisien korelasi negatif pada kedua formula yang artinya menunjukkan arah yang berkebalikan. Dengan ungkapan lain, kenaikan jumlah ekstrak yang dipakai akan mengakibatkan penurunan pH pada sediaan. Menurut penelitian sebelumnya, kandungan asam organik paling tinggi pada daun gaharu ditemukan pada bagian daun dan bunga sehingga peningkatan ekstrak akan menurunkan pH sediaan (Ammar, Ghorab, El-Nahas, & Kamel, 2009). Hasil pH semua formulasi sesudah stabilitas sebesar 4,72-6,1. Hasil tersebut memenuhi syarat pH karena berada di rentang 4,5-6,5 (Nurahmanto, Sabrina, & Ameliana, 2017). Berdasarkan analisis statistik yang dilakukan, didapatkan bahwa hasil pengujian keseluruhan formulasi berbeda signifikan ($<0,05$), kecuali pada formula ekstrak 70 mg (F3) memiliki nilai signifikan 0,087. Meskipun demikian, pH sediaan masih memenuhi pH fisiologis kulit.



Gambar 7. Hasil Uji pH

Maksud dari uji daya serap kelembapan adalah guna menentukan parameter kemampuan *patch* dalam menyerap kelembapan (Fatmawaty et al., 2017). Rincian

hasil uji daya serap kelembapan terlihat pada Gambar 8. Daya serap kelembapan *patch* berkisar antara 0,98% sampai 1,49%.



Gambar 8. Hasil Uji Daya Serap Kelembapan

Polimer kitosan merupakan polimer hidrofobik sehingga penambahan polimer akan menurunkan daya serap kelembapan. Hal tersebut sesuai dengan teori dimana penggunaan polimer hidrofilik dapat meningkatkan persentase dari daya serap kelembapan (Nandi & Mondal, 2022). Daya serap kelembapan *patch* yang rendah menunjukkan *patch* yang tetap stabil selama penyimpanan jangka panjang dan kerapuhannya berkurang (Latif et al., 2021). Berdasarkan analisis statistik korelasi *Pearson*, diperoleh koefisien korelasi sebesar -0,883 artinya semakin besar basis maka semakin kecil daya serap kelembapan. Kemudian, uji korelasi *Pearson* pada formulasi ekstrak bernilai -0,779, artinya semakin besar ekstrak maka semakin kecil daya serap

kelembabannya. Persentase daya serap kelembapan berkaitan dengan sifat hidrofisilitas polimer sebagai *plasticizer* yang digunakan (Hermanto & Nurviana, 2019). Pada penelitian ini digunakan polimer kitosan yang bersifat hidrofobik sehingga daya serap kelembapan yang diperoleh cukup rendah. Berdasarkan analisis statistik yang dilakukan dengan Wilcoxon, diperoleh signifikansi >0,005. Hasil tersebut menunjukkan bahwa keseluruhan formula tidak mengalami perubahan daya serap kelembapan selama stabilitas.

Uji efektivitas antibakteri dilaksanakan guna menilai kemampuan sediaan *acne patch* dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acnes*. Rincian hasil uji efektivitas antibakteri tertera pada Tabel 3.

Tabel 3. Uji Efektivitas Antibakteri

No.	Sampel Uji	Rata-rata zona hambat (mm) ± SD	Keterangan
1	K+ (Clindamycin)	20,08±1,22	Sangat kuat
2	K- (Aquadest)	0	Tidak ada
3	F1'	10,12±0,09	Kuat
4	F1	12,70±0,36	Kuat
5	F2'	11,25±0,36	Kuat
6	F2	17,00±0,37	Kuat
7	F3'	12,77±0,33	Kuat
8	F3	20,57±0,16	Sangat Kuat

Berdasarkan hasil uji efektivitas menunjukkan bahwa formulasi *acne patch* ekstrak daun gaharu menghasilkan zona hambat dengan kategori kuat-sangat kuat. Efek antibakteri kitosan terjadi sebab terdapatnya gugus fungsi amina pada kitosan yang mempunyai muatan positif, sementara sel membran mikroba mempunyai muatan negatif. Interaksi elektrostatis terjadi antara kitosan dan membran mikroba, mengakibatkan tekanan permeabel pada membran yang menghasilkan tekanan osmotik yang tidak seimbang di dalam sel. Hal ini menghambat pertumbuhan mikroba (Sarwono, 2010). Mekanisme aktivitas antibakteri pada kitosan mengikutsertakan pengikatan pada dinding sel bakteri yang mempunyai muatan negatif, mengakibatkan perubahan permeabilitas membran, diikuti oleh perlekatan pada DNA yang menghambat replikasi DNA dan pada akhirnya mengakibatkan kematian sel (Atay, 2020). Penambahan ekstrak etanol daun gaharu juga dapat menaikkan efektivitas antibakteri sebab mengandung senyawa flavonoid yang bekerja dengan cara menghambat sintesis DNA-RNA dan membentuk senyawa kompleks yang bisa merusak membran sel bakteri.

Nilai signifikansi untuk formulasi basis adalah 0,000, dengan koefisien korelasi sebesar 0,967, menunjukkan terdapatnya korelasi searah. Maknanya, semakin tinggi konsentrasi kitosan, maka zona hambatnya juga semakin besar. Demikian pula, untuk formulasi ekstrak, nilai signifikansinya adalah 0,000, dengan koefisien korelasi sebesar 0,960, yang menunjukkan korelasi searah, yang berarti semakin besar konsentrasi ekstrak, maka zona hambatnya juga semakin besar.

KESIMPULAN

Uji stabilitas sediaan *patch anti-acne* menggunakan *cycling test* menunjukkan bahwa seluruh formulasi stabil secara organoleptik, ketebalan, daya lipat, keseragaman bobot, kandungan lembab, transmisi uap dan daya serap kelembaban tetapi tidak stabil pada pH sediaan. Dalam uji aktivitas antibakteri, hasil menunjukkan bahwa semua formula

menampakkan aktivitas antibakteri terhadap *P. acnes*. Semakin tinggi konsentrasi ekstrak etanol daun gaharu atau kitosan, semakin besar pula nilai zona hambatnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih diberikan kepada Fakultas Sains Institut Teknologi Sumatera.

DAFTAR PUSTAKA

- Amalia, A., Nining, N., & Adiningsih, J. Y. (2023). Sifat Fisikokimia Dan Laju Difusi Patch Transdermal Dispersi Padat Meloksikam Yang Menggunakan Natrium Lauril Sulfat Sebagai Peningkat Penetrasi. *Jurnal Farmasi Udayana*, 36–42.
- Ammar, H. O., Ghorab, M., El-Nahhas, S. A., & Kamel, R. (2009). Polymeric matrix system for prolonged delivery of tramadol hydrochloride, part I: Physicochemical evaluation. *AAPS PharmSciTech*, 10(1), 7–20. <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9167-0>
- Andriani, R., Jubir, I., Aspadih, V., & Fristiohady, A. (2021). Review Jurnal: Pemanfaatan Etosom Sebagai Bentuk Sediaan Patch. *Farmasains: Jurnal Ilmiah Ilmu Kefarmasian*, 8(1), 45–57. <https://doi.org/10.22236/farmasains.v8i1.5386>
- Aranaz, I., Alcántara, A. R., Civera, M. C., Arias, C., Elorza, B., Caballero, A. H., & Acosta, N. (2021). Chitosan: An overview of its properties and applications. *Polymers*, 13(19). <https://doi.org/10.3390/polym13193256>
- Ardiyana, R. I., Putri, N. E. K., & Prasetya, F. (2021). Formulasi Sediaan Patch Bukal Ekstrak Daun Sirih Hitam (*Piper betle* L. var *Nigra*). *Mulawarman Pharmaceutical Conference*, 13(April 2021), 171–174.
- Arora, P., & Mukherjee, B. (2002). Design, development, physicochemical, and in vitro and in vivo evaluation of transdermal patches containing diclofenac diethylammonium salt. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(9), 2076–2089.

- <https://doi.org/10.1002/jps.10200>
- Atay, H. Y. (2020). *Antibacterial Activity of Chitosan-Based Systems. Functional Chitosan: Drug Delivery and Biomedical Applications*.
- Auliya, S., Ega P, S., & Eka Darma, G. C. (2019). Formulasi Patch Transdermal Natrium Diklofenak Tipe Matriks dengan Kombinasi Polimer HPMC dan Kitosan Serta Peningkat Penetrasi Transcutol. *Prosiding Farmasi*, 5(2), 233–240.
- Batubara, R., Wirjosentono, B., Siregar, A. H., Harahap, U., & Tamrin. (2021). Bioactive compounds of ethanol extract from agarwood leaves (*Aquilaria malaccensis*) and antimicrobial activity against bacteria and fungi growing on the skin. *Biodiversitas*, 22(5), 2884–2890. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d220553>
- Bharkatiya, M., Nema, R., & Bhatnagar, M. (2010). Designing And Characterization Of Drug Free Patches For Transdermal Application. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Drug Research*, 2(1), 35–39.
- Ermawati, D. E., & Prilantari, H. U. (2019). Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilselulosa dan Natrium Karboksimetilselulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan Matrix-based Patch Ibuprofen. *JPSCR : Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 4(2), 109. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v4i2.34525>
- Fatimah, S., Prasetyaningsih, Y., & Baru, H. Y. (2021). Uji EFEKTIVITAS EKSTRAK GEL LIDAH BUAYA (*Aloe vera*) TERHADAP BAKTERI *Propionibacterium acnes*. *Forte Journal*, 1(2), 95–102. <https://doi.org/10.51771/fj.v1i2.120>
- Fatmawaty, A., Nisa, M., Irmayani, I., & Sunarti, S. (2017). Formulasi Patch Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus Alba L.*) Dengan Variasi Konsentrasi Polimer Polivinil Prolidon Dan Etil Selulosa. *Journal Of Pharmaceutical And Medicinal Sciences*, 2(1).
- Gairola, A., Chaurasia, U., Singh, A., & Saharan, V. A. (2014). Development and evaluation of transdermal patches of aceclofenac. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, 38(2), 90–97.
- Hastuti, N. S., Taurhesia, S., & Wibowo, A. E. (2019). Aktivitas secara in vitro dan in vivo kombinasi ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera lam.*) dan pegagan (*Centella asiatica (l.) Urb.*) sebagai gel anti jerawat. *Intisari Sains Medis*, 10(3), 629–636. <https://doi.org/10.15562/ism.v10i3.351>
- Herawan, D. Q., Kurnia, G. S., Sukmawati, I., & Yuniarsih, N. (2022). Efektivitas Ketersediaan Pelembab Bahan Alam Dalam Mengatasi Kulit Kering. *Jurnal Health Sains*, 3(7), 852–857. Retrieved from <https://jurnal.healthsains.co.id/index.php/jhs/article/view/529/696>
- Hermanto, F. J., & Nurviana, V. (2019). EVALUASI SEDIAAN PATCH DAUN HANDEULEUM (*Graptophyllum griff L*) SEBAGAI PENURUN PANAS. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi*, 19(2), 209. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v19i2.499>
- Indrayani, F., & Suryanita. (2019). Uji Potensi Limbah Kulit Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia L*) Sebagai Antiacnes. *Jurnal Kesehatan Luwu Rayavol*, 8(1), 107–111.
- Kurnia, G. S., Anggraeni, M., Ningsih, M. A. L., Lianastut, M., Suciyanti, Q. P., & Yuniarsih, N. (2022). Review Artikel: Perbandingan Berbagai Polimer Dan Pengaruhnya Terhadap Pengantaran Sediaan Patch Bukal. *Jurnal Pendidikan Dan Konseling*, 4(6), 12056–12065.
- Lakhani, P., Bahl, R., & Bafna, P. (2015). Transdermal Patches : Physiochemical and In-Vitro Evaluation Methods. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(5), 1826–1836. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(5\)](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(5)).
- Latif, M. S., Azad, A. K., Nawaz, A., Rashid, S. A., Rahman, M. H., Al Omar, S. Y., &

- Abdel-Daim, M. M. (2021). Ethyl cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose blended methotrexate-loaded transdermal patches: In vitro and ex vivo. *Polymers*, 13(20).
<https://doi.org/10.3390/polym13203455>
- Lestari, R. T., Gifanda, L. Z., Kurniasari, E. L., Harwiningrum, R. P., Kelana, A. P. I., Fauziyah, K., & Priyandani, Y. (2021). Perilaku Mahasiswa Terkait Cara Mengatasi Jerawat. *Jurnal Farmasi Komunitas*, 8(1), 15–19.
<https://doi.org/10.20473/jfk.v8i1.21922>
- Madelina, W., & Sulistiyangsih. (2018). Review: Resistensi Antibiotik pada Terapi Pengobatan Jerawat. *Jurnal Farmaka*, 16(2), 105–117.
- Nandi, S., & Mondal, S. (2022). Fabrication and Evaluation of Matrix Type Novel Transdermal Patch Loaded with Tramadol Hydrochloride. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(5), 572–582.
<https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.43678>
- Nisa, M., Nuraisyah, A., Farmasi, A., Makassar, K., Tinggi, S., & Farmasi, I. (2016). (*Achatina fulica*) DENGAN POLIMER KITOSAN DAN BERBAGAI, 2(2), 233–238.
- Novia, & Noval. (2021). The Effect of Polyvinyl Pyrolidon and Ethyl Cellulose Polymer Combination on Characteristics and Penetration Test of Formulation Transdermal of Dayak Onion Extract Patch (*Eleutherine palmifolia* (L.)). *Jurnal Surya Medika*, 7(1), 173–184. Retrieved from <http://journal.umpalangkaraya.ac.id/index.php/jsm>
- Nurahmanto, D., Sabrina, F. ., & Ameliana, L. (2017). Optimasi Polivinilpirolidon Dan Carbopol Pada Sediaan Patch Dispersi Padat Piroksikam. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 3(2), 197–206.
- Nurfitriani, W., Desnita, R., Luliana, S., Farmasi, P., Kedokteran, F., Tanjungpura, U., & Nawawi, H. H. (2015). Optimasi Konsentrasi Basis HPMC Pada Formula Patch Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.). *Jurnal Farmasi Kalbar*, 3, 1–8.
- Okoro, E., Ogunbiyi, A., & George, A. (2016). Prevalence and pattern of acne vulgaris among adolescents in Ibadan, south-west Nigeria. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*, 13(1), 7–12.
<https://doi.org/10.1097/01.EWX.0000470561.85599.0d>
- Prajapati, S. T., Patel, C. G., & Patel, C. N. (2011). Formulation and Evaluation of Transdermal Patch of Repaglinide. *ISRN Pharmaceutics*, 2011, 1–9.
<https://doi.org/10.5402/2011/651909>
- Pramestie, M. I. R., Ameliana, L., & Wisudyaningsih, B. (2014). Pengaruh Komposisi Hidroksi Propil Metil Selulosa K-15 dan Etil Selulosa N-22 terhadap Prosentase Kelembapan Air dan Pelepasan Meloksikam dari Sediaan Plester (The Influence of Hidroxy Propyl Methyl Cellulose K-15 and Ethyl Cellulose N-22 Ratio on Procent. *Pustaka Kesehatan*, 2(1), 175–178.
- Rahmi, Q. F., Wulandari, E., & Gumilar, J. (2022). Pengaruh Konsentrasi Gliserol pada Gelatin Kulit Kelinci terhadap Kadar Air, Ketebalan Film, dan Laju Transmisi Uap Air Edible Film. *Jurnal Teknologi Hasil Peternakan*, 3(1), 19.
<https://doi.org/10.24198/jthp.v3i1.39444>
- Román-Doval, R., Torres-Arellanes, S. P., Tenorio-Barajas, A. Y., Gómez-Sánchez, A., & Valencia-Lazcano, A. A. (2023). Chitosan: Properties and Its Application in Agriculture in Context of Molecular Weight. *Polymers*, 15(13), 1–26.
<https://doi.org/10.3390/polym15132867>
- Rosmania, R., & Yanti, F. (2020). Perhitungan jumlah bakteri di Laboratorium Mikrobiologi menggunakan pengembangan metode Spektrofotometri. *Jurnal Penelitian Sains*, 22(2), 76.
<https://doi.org/10.56064/jps.v22i2.564>
- Santoso, Si. (2020). *Panduan Lengkap SPSS 26*.

- Jakarta: PT. Elex Media Komputindo.
- Sarwono, R. (2010). Pemanfaatan Kitin/Kitosan Sebagai Bahan Anti Mikroba. *JKTI*, 12(1), 32–38.
- Shabbir, M., Ali, S., Raza, M., Sharif, A., Akhtar, M. F., Manan, A., ... Manzoor, I. (2017). Effect of hydrophilic and hydrophobic polymer on in vitro dissolution and permeation of bisoprolol fumarate through transdermal patch. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 74(1), 187–197.
- Sinala, S., Ibrahim, I., & Dewi, S. T. R. (2021). FORMULASI PATCH ANTIPIRETIK YANG MENGANDUNG EKSTRAK COCOR BEBEK (*Kalanchoe pinnata*). *Media Farmasi*, 17(1), 36. <https://doi.org/10.32382/mf.v17i1.1972>
- Singh, A., & Bali, A. (2016). Formulation and characterization of transdermal patches for controlled delivery of duloxetine hydrochloride. *Journal of Analytical Science and Technology*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40543-016-0105-6>
- Sinha, P., Srivastava, S., Mishra, N., & Yadav, N. P. (2014). New Perspectives on Antiacne Plant Drugs: Contribution to Modern Therapeutics. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/301304>
- Sonyot, W., Lamlertthon, S., Luangsa-Ard, J. J., Mongkolsamrit, S., Usuwanthim, K., Ingkaninan, K., ... Suphrom, N. (2020). In vitro antibacterial and anti-inflammatory effects of novel insect fungus polycephalomyces phaothaiensis extract and its constituents against propionibacterium acnes. *Antibiotics*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/antibiotics9050274>
- Stukalin, E. B., Douglas, J. F., & Freed, K. F. (2010). Plasticization and antiplasticization of polymer melts diluted by low molar mass species. *The Journal Of Chemical Physics*, 132(8).
- Suhaitamy, M., Bangun, H., & Hasibuan, P. A. . (2021). Formulation And Characterization Transdermal Patches Of Meloxicam. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 9(1).
- Syakri, S. (2019). Formulasi dan Evaluasi Sediaan Plester Patch dari Ekstrak Etanol Limbah Kulit Buah Pisang Kepok (*Musa acuminata*). *JF FIK UINAM*, 7(1).
- Wardani, V. K., & Saryanti, D. (2021). Formulasi Transdermal Patch Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya L.*) dengan Basis Hydroxypropil Metilcellulose (HPMC). *Smart Medical Journal*, 4(1), 38. <https://doi.org/10.13057/smj.v4i1.43613>
- Well, D. (2013). Acne Vulgaris: A Review Of Causes And Treatment Options. *The Nurse Practitioner*, 38(10), 22–31.
- Wijayati, N., Astutiningsih, C., Mulyati, S., & Artikel, I. (2014). *Biosaintifika*, 6(1).