

**FORMULASI DAN UJI IRITASI SEDIAAN *PATCH ACNE* EKSTRAK
ETANOL BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L) DENGAN KOMBINASI
HPMC DAN PEG 400 PADA KELINCI**

SKRIPSI

Oleh :

GITA MARYUNI

066120123



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS PAKUAN
BOGOR
2024**

**FORMULASI DAN UJI IRITASI SEDIAAN *PATCH ACNE* EKSTRAK
ETANOL BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L) DENGAN KOMBINASI
HPMC DAN PEG 400 PADA KELINCI**

SKRIPSI

**Skripsi Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Pada Program Studi Farmasi
Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Pakuan**

Oleh :

GITA MARYUNI

066120123



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS PAKUAN
BOGOR
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

Judul : FORMULASI DAN UJI IRITASI SEDIAAN *PATCH*
ACNE EKSTRAK ETANOL BIJI PEPAYA (*Carica*
papaya L) DENGAN KOMBINASI HPMC DAN PEG
400 PADA KELINCI

Nama : Gita Maryuni

NPM : 066120123

Program Studi : Farmasi

Skripsi ini telah disetujui dan disahkan
Bogor, Desember 2024

Pembimbing Pendamping



apt. Mindiya Fatmi, M.Farm.

Pembimbing Utama



Sara Nurmala, M.Farm.

Mengetahui,

Ketua Program Studi Farmasi



apt. Dra. Ike Yulia Wiendarlina, M.Farm.

Dekan FMIPA – UNPAK



Asep Denih, S.Kom., M.Sc., Ph.D.

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah karya tulis yang dikerjakan sendiri dan tidak pernah dipublikasikan atau digunakan untuk mendapat gelar sarjana di perguruan tinggi atau lembaga lain.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya. Apabila dikemudian hari terdapat gugatan, penulis bersedia dikenakan sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Bogor, Desember 2024



Gita Maryuni

SURAT PELIMPAHAN SKRIPSI
SUMBER INFORMASI, SERTA KEKAYAAN INTELEKTUAL KEPADA
UNIVERSITAS PAKUAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Gita Maryuni

NPM : 066120123

Judul : Formulasi Dan Uji Iritasi Sediaan *Patch Acne* Ekstrak Etanol Biji
Pepaya (*Carica papaya* L) Dengan kombinasi HPMC Dan PEG
400 Pada Kelinci

Dengan ini saya menyatakan bahwa Skripsi diatas adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun.

Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir Skripsi ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Universitas Pakuan.

Bogor, Desember 2024



Gita Maryuni

HALAMAN PERSEMBAHAN



Alhamdulillah, puji syukur kepada Allah SWT, yang telah memberikan kesehatan, kekuatan, kesabaran, rezeki, nikmat dan kemudahan serta petunjuk dalam proses penyusunan skripsi ini sehingga penulis dapat menyelesaikannya dengan baik. Dengan penuh rasa syukur ucapan terima kasih dan cinta penulis mempersembahkan skripsi ini kepada orang-orang yang penulis sayangi dan terlibat dalam proses penulisan skripsi ini yang selalu memberikan doa, semangat, saran dan arahan kepada penulis ketika menyelesaikan skripsi ini, dengan bangga penulis mempersembahkan karya ini kepada :

1. Ayahanda dan ibunda tercinta yaitu ayah Mugiyono dan ibu Jumiyati yang menjadi alasan utama saya untuk bertahan dalam setiap proses yang dijalani. Terima kasih tiada terhingga kepada ayah dan ibu yang selalu melangitkan doa-doa baiknya, menjadi sumber penguat dan pengingat paling hebat, memberikan segala dukungan, bantuan, kasih sayang, cinta kasih dan nasihat selama ini. Skripsi ini menjadi wujud kecil dari rasa terima kasih penulis untuk semua yang telah ayah dan ibu berikan selama ini.
2. Kedua adikku, Mutiara Ramadhani dan Annasya Mughny Shaliya, terima kasih sudah ikut serta dalam proses penulis menempuh pendidikan selama ini, terima kasih atas semangat, doa dan cinta yang selalu diberikan kepada penulis. Tumbuhlah menjadi versi paling hebat, adik-adikku.
3. Dosen pembimbing penulis, yaitu ibu Sara Nurmala, M.Farm dan ibu apt. Mindiya Fatmi, M.Farm. Terima kasih ibu telah mendampingi, meluangkan waktunya disela kesibukan, memberikan saran, kritikan serta bimbingan yang luar biasa kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Penulis menyadari tanpa adanya arahan dari kedua pembimbing, skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik. Semoga ibu selalu diberikan kesehatan, rezeki, umur panjang dan kemudahan dalam segala urusan. Aamiin ya rabbal alamin.

4. Sahabat seperjuanganku Suci, Mirna, Indah, Dede, Nindiya, Juniar, Tasya, Nesha, Santa dan Riva. Terima kasih atas segala motivasi, dukungan, doa, bantuan, tawa pengalaman, waktu dan ilmu yang dijalani bersama selama perkuliahan. Terima kasih selalu menjadi garda terdepan di masa-masa sulit penulis dan selalu mendengarkan keluh kesah penulis. Ucapan syukur kepada Allah SWT karena telah memberikan sahabat terbaik seperti kalian. See you on top, guys!
5. Rivan Fauzi, terima kasih telah menjadi bagian dari perjalanan penulis. Terima kasih atas dukungan, semangat, doa, tenaga, waktu dan menjadi tempat keluh kesah bagi penulis serta selalu ada dalam suka maupun duka selama proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas seluruh hal-hal baik yang diberikan selama ini dan menjadi rumah bagi penulis.
6. Teman-teman BEM Vennesya, Alya, Azzahra, Tiara dan teman lainnya yang tidak bisa saya sebutkan seluruhnya. Terima kasih sudah mengisi hari-hari penulis semasa berorganisasi, terima kasih atas segala hal-hal baik, semangat, doa, bantuan, canda dan tawa yang kalian berikan. Semoga canda tawa kita dapat terulang kembali di masa yang akan datang dengan cerita kita masing-masing.
7. Terakhir, untuk diri saya sendiri, Gita Maryuni. Terima kasih kepada diriku sendiri sudah bertahan sejauh ini. Terima kasih tetap memilih berusaha dan merayakan dirimu sendiri sampai di titik ini, walau sering kali merasa putus asa atas apa yang diusahakan dan belum berhasil, namun terima kasih tetap menjadi manusia yang selalu mau berusaha dan tidak lelah mencoba. Terima kasih karena telah memutuskan untuk tidak menyerah sesulit apapun proses penyusunan skripsi ini dan telah menyelesaikannya dengan sebaik-baiknya dan semaksimal mungkin, ini merupakan pencapaian yang patut dirayakan untuk diri sendiri. Berbahagialah dimanapun berada, Gita. Apapun kurang dan lebihmu mari rayakan sendiri. Kedepannya jaga selalu raga agar tetap kuat dan hati yang selalu tegar. Mari bekerjasama untuk lebih berkembang lagi menjadi pribadi yang lebih baik dari hari ke hari.

DAFTAR RIWAYAT HIDUP



GITA MARYUNI, lahir pada tanggal 24 Mei 2002 di Sragen, Jawa tengah. Penulis adalah putri pertama dari tiga bersaudara yang terlahir dari pasangan Bapak Mugiyono dan Ibu Jumiyyati. Penulis memulai pendidikan formal pada tahun 2007 di TK Anris Bogor dan lulus pada tahun 2008. Pada tahun yang sama penulis melanjutkan pendidikan sekolah dasar di SD Negeri Cipaku Perumda Bogor dan lulus pada tahun 2014. Pada tahun yang sama penulis melanjutkan pendidikan Sekolah Menengah Pertama di SMP Bhakti Insani Bogor dan lulus pada tahun 2017. Penulis melanjutkan pendidikan Sekolah Menengah Atas di SMA Rimba Madya Bogor pada tahun 2017 dan lulus pada tahun 2020. Pada tahun yang sama penulis melanjutkan pendidikan tingkat sarjana (S1) pada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pakuan Bogor. Selama penulis duduk di bangku perkuliahan, penulis aktif dalam organisasi serta pernah menjabat sebagai Anggota Departemen Mental dan Ideologi Badan Eksekutif Mahasiswa FMIPA UNPAK Periode 2023-2024. Pada tahun 2024 penulis menulis skripsi dengan judul **"Formulasi dan Uji Iritasi Sediaan *Patch Acne* Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L) Dengan Kombinasi HPMC dan PEG 400 Pada Kelinci"** dan dinyatakan lulus sebagai Sarjana Farmasi pada tanggal 13 Desember 2024.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi dengan judul **”Formulasi Dan Uji Iritasi Sediaan *Patch Acne* Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya L*) Dengan kombinasi HPMC Dan PEG 400 Pada Kelinci”**. Skripsi ini ditujukan sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pakuan Bogor.

Selama penulisan skripsi ini, penulis banyak memperoleh bimbingan, bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Sehubungan dengan hal tersebut, penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Ibu Sara Nurmala, M. Farm selaku pembimbing utama dan kepada ibu apt. Mindiya Fatmi, M. Farm selaku pembimbing pendamping.
2. Dekan dan Ketua Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pakuan Bogor.
3. Seluruh dosen beserta staf karyawan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam serta Program Studi Farmasi, Universitas Pakuan Bogor.
4. Kedua orangtua, adik-adik penulis serta teman-teman mahasiswa/i farmasi 2020 dan teman-teman BEM FMIPA yang sudah memberikan dukungan selama proses penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna, untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun sehingga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak yang membaca.

Bogor, Desember 2024

Penulis

RINGKASAN

GITA MARYUNI. 066120123. 2024. **Formulasi Dan Uji Iritasi Sediaan Patch Acne Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya L*) Dengan kombinasi HPMC Dan PEG 400 Pada Kelinci.** Dibawah bimbingan : Sara Nurmala, M. Farm dan apt. Mindiya Fatmi, M. Farm.

Biji pepaya diketahui mengandung senyawa flavonoid, tanin, alkaloid dan saponin. Senyawa-senyawa tersebut memiliki aktivitas antibakteri yang dapat membunuh bakteri dengan cara merusak integritas membran sel bakteri. Sediaan *patch* menjadi alternatif dalam meningkatkan kepatuhan pengobatan, mengurangi masalah bioavailabilitas pada jalur oral dan mengurangi frekuensi penggunaan obat sehingga meningkatkan kenyamanan dalam penggunaan, selain itu penggunaan *patch* dapat menutupi infeksi jerawat agar tidak terkontaminasi bakteri. Parameter penting yang perlu diperhatikan dalam sediaan topikal yaitu adanya kemungkinan sediaan yang digunakan memicu munculnya iritasi pada kulit sehingga perlu dilakukan uji iritasi sebagai panduan untuk keamanan sediaan *patch* sebelum digunakan.

Tujuan penelitian ini yaitu menentukan mutu fisik sediaan *patch acne* ekstrak etanol biji pepaya dengan kombinasi polimer HPMC dan PEG 400 yang menghasilkan sediaan *patch* dengan karakteristik yang baik dan tidak menyebabkan efek iritasi pada kulit kelinci. Dalam penelitian ini sediaan *patch acne* dibuat dalam 6 formula dengan perbedaan konsentrasi pada polimer HPMC dan PEG 400. Selanjutnya dilakukan uji evaluasi sediaan *patch* yang terdiri dari uji organoleptik, uji keseragaman bobot, uji ketebalan, uji pH, uji kadar air dan uji ketahanan atau lipatan, setelah itu dilakukan uji iritasi terhadap kelinci. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan SPSS.

Berdasarkan hasil evaluasi mutu fisik sediaan *patch acne* ekstrak etanol biji pepaya dengan kombinasi HPMC dan PEG 400 diperoleh formula terbaik pada formula 5 dengan menunjukan karakteristik yang baik berdasarkan parameter uji keseragaman bobot, uji ketebalan, uji pH dan uji ketahanan atau lipatan. Dari hasil uji iritasi pada kulit kelinci, semua formula *patch acne* ekstrak etanol biji pepaya dengan kombinasi polimer HPMC dan PEG 400 tidak menyebabkan efek iritasi pada kulit kelinci setelah pemaparan sediaan *patch acne*.

Kata kunci : Biji Pepaya, Patch Acne, Uji Iritasi, HPMC, PEG 400

SUMMARY

GITA MARYUNI. 066120123. 2024. **Formulation and Irritation Test of Acne Patch Preparations from Ethanol Extract of Papaya Seeds (*Carica papaya* L) with a combination of HPMC and PEG 400 in Rabbits.**
Supervised by : Sara Nurmala, M. Farm and apt. Mindiya Fatmi, M. Farm.

Papaya seeds are known to contain flavonoids, tannins, alkaloids and saponins. These compounds have antibacterial activity which can kill bacteria by damaging the integrity of the bacterial cell membrane. Patch preparations are an alternative in increasing treatment compliance, reducing bioavailability problems in the oral route and reducing the frequency of drug use thereby increasing comfort in use, besides that using patches can cover acne infections so that they are not contaminated with bacteria. An important parameter that needs to be considered in topical preparations is the possibility that the preparation used will trigger irritation to the skin, so it is necessary to carry out an irritation test as a guide to the safety of the patch preparation before use.

The aim of this research is to determine the physical quality of an acne patch preparation from ethanol extract of papaya seeds with a combination of HPMC polymer and PEG 400 which produces a patch preparation with good characteristics and does not cause an irritating effect on rabbit skin. In this study, acne patch preparations were made in 6 formulas with different concentrations of HPMC and PEG 400 polymers. Next, evaluation tests were carried out on the patch preparations consisting of organoleptic tests, weight uniformity tests, thickness tests, pH tests, water content tests and durability or fold tests. , after that an irritation test was carried out on rabbits. Data processing was carried out using SPSS.

Based on the results of the evaluation of the physical quality of the acne patch preparation of papaya seed ethanol extract with a combination of HPMC and PEG 400, the best formula was obtained in formula 5 by showing good characteristics based on the parameters of the weight uniformity test, thickness test, pH test and resistance or fold test. From the results of irritation tests on rabbit skin, all acne patch formulas of papaya seed ethanol extract with a combination of HPMC polymer and PEG 400 did not cause irritation effects on rabbit skin after exposure to acne patch preparations.

Keywords: Papaya Seeds, Acne Patch, Irritation Test, HPMC, PEG 400

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS.....	iv
SURAT PELIMPAHAN SKRIPSI.....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vi
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	viii
KATA PENGANTAR.....	ix
RINGKASAN	x
SUMMARY.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian.....	4
1.3 Hipotesis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tanaman Pepaya (<i>Carica papaya</i> L).....	5
2.1.1 Morfologi Biji Pepaya (<i>Carica papaya</i> L).....	6
2.1.2 Kandungan dan Manfaat Kimia Biji Pepaya.....	6
2.2 <i>Patch</i>	8
2.2.1 Metode Pembuatan <i>Patch</i>	8
2.2.2 Keuntungan dan Kekurangan <i>Patch</i>	9
2.2.3 Komponen <i>Patch</i>	9
2.2.4 Jenis-Jenis <i>Patch</i>	10
2.3 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC).....	11
2.4 Polietilen Glikol (PEG) 400	12
2.5 Kulit	12
2.5.1 Anatomi Kulit.....	13
2.6 Jerawat.....	16

2.6.1	Jenis-Jenis Jerawat	18
2.7	<i>Propionibacterium acnes</i>	19
2.7.1	Morfologi <i>Propionibacterium acnes</i>	20
2.7.2	Patogenesis <i>Propionibacterium acnes</i>	20
2.8	Antibakteri.....	21
2.9	Simplisia.....	22
2.10	Ekstraksi.....	22
2.10.1	Metode Ekstraksi Maserasi	23
2.11	Ekstrak.....	24
2.12	Preformulasi	25
2.12.1	HPMC.....	25
2.12.2	PEG 400	26
2.12.3	Metilparaben.....	26
2.12.4	Propilenglikol	26
2.12.5	Etanol	27
2.12.6	<i>Aquadest</i>	27
2.13	Uji Iritasi	27
2.14	Kelinci Albino	31
BAB III	METODE PENELITIAN.....	33
3.1	Waktu Dan Tempat Penelitian.....	33
3.2	Alat Dan Bahan	33
3.2.1	Alat	33
3.2.2	Bahan.....	33
3.3	Metode Penelitian.....	33
3.3.1	Pengumpulan Bahan Baku	33
3.3.2	Determinasi Tanaman	34
3.3.3	Pembuatan Serbuk Simplisia Biji Pepaya.....	34
3.3.4	Pembuatan Ekstrak Biji Pepaya	34
3.3.5	Karakteristik Simplisia Dan Ekstrak Biji Pepaya	35
3.4	Skrining Fitokimia	36
3.4.1	Uji Flavonoid.....	36
3.4.2	Uji Tanin.....	36

3.4.3	Uji Alkaloid	37
3.4.4	Uji Saponin.....	37
3.5	Formula sediaan <i>Patch</i>	37
3.6	Pembuatan Sediaan <i>Patch</i>	38
3.7	Evaluasi Sediaan <i>Patch</i>	39
3.7.1	Uji Organoleptik.....	39
3.7.2	Uji Keseragaman Bobot	39
3.7.3	Uji Ketebalan <i>Patch</i>	39
3.7.4	Uji pH.....	39
3.7.5	Uji Kadar Air	40
3.7.6	Uji Ketahanan/Lipatan	40
3.8	Uji Iritasi	40
3.8.1	Kaji Etik	40
3.8.2	Penyiapan Hewan Uji.....	40
3.8.3	Tahapan Uji	41
3.9	Analisis Data	42
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	43
4.1	Hasil Determinasi Tanaman	43
4.2	Pembuatan Simplisia Dan Ekstrak	43
4.2.1	Pembuatan Simplisia Biji Pepaya	43
4.2.2	Pembuatan Ekstrak Biji Pepaya	44
4.3	Karakteristik Mutu Simplisia Dan Ekstrak Biji Pepaya.....	45
4.3.1	Uji Organoleptik Simplisia Dan Ekstrak.....	45
4.3.2	Kadar Air Simplisia Dan Ekstrak	46
4.3.3	Kadar Abu Simplisia Dan Ekstrak.....	47
4.4	Skrining Fitokimia	48
4.5	Pembuatan Sediaan <i>Patch</i> Ekstrak Biji Pepaya	49
4.6	Evaluasi Sediaan <i>Patch</i>	50
4.6.1	Hasil Uji Organoleptik	50
4.6.2	Hasil Uji Keseragaman Bobot.....	51
4.6.3	Hasil Uji Ketebalan <i>Patch</i>	53
4.6.4	Hasil Uji pH	54

4.6.5	Hasil Uji Kadar Air	55
4.6.6	Hasil Uji Ketahanan/Lipatan	56
4.7	Hasil Uji Iritasi	58
4.7.1	Penyiapan Hewan Uji	58
4.7.2	Tahapan Uji	59
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	46
5.1	Kesimpulan	46
5.2	Saran	46
	DAFTAR PUSTAKA.....	66
	LAMPIRAN.....	79

DAFTAR GAMBAR

Gambar

1. Tanaman Pepaya (<i>Carica papaya</i> L).....	5
2. Biji Pepaya (<i>Carica papaya</i> L)	6
3. Struktur Kulit	13
4. Proses Terbentuknya Jerawat	17
5. Bakteri <i>Propionibacterium acnes</i>	19
6. Kelinci Albino	31
7. Serbuk Simplisia dan Ekstrak Biji Pepaya.....	45
8. <i>Patch Acne</i> Ekstrak Biji Pepaya.....	50
9. Pemaparan <i>Patch</i> Pada Punggung Kelinci	59
10. Permukaan Punggung Kelinci Setelah Perlakuan	61
11. Permukaan Punggung Kelinci Setelah Pengamatan Respon.....	63

DAFTAR TABEL

Tabel

1. Jenis-Jenis Jerawat	18
2. Skor Eritema.....	28
3. Skor Edema	28
4. Indeks Iritasi.....	29
5. Formula <i>patch acne</i>	38
6. Hasil Pengujian Kadar Air	46
7. Hasil Pengujian Kadar Abu.....	47
8. Hasil Uji Fitokimia.....	48
9. Hasil Uji Organoleptik	50
10. Hasil Uji Keseragaman Bobot.....	52
11. Hasil Uji Ketebalan <i>Patch</i>	53
12. Hasil Uji pH	54
13. Hasil Uji Kadar Air <i>Patch</i>	56
14. Hasil Uji Ketahanan / Lipatan.....	57
15. Pengamatan Sediaan <i>Patch</i> Diduga Mengiritasi	60
16. Pengamatan Sediaan <i>Patch</i> Diduga Tidak Mengiritasi.....	62

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran

1. Alur Pembuatan Serbuk dan Ekstrak Etanol Biji Pepaya.....	80
2. Alur Pembuatan <i>Patch</i> Ekstrak Etanol Biji Pepaya	81
3. Perhitungan Formula Bahan Sediaan <i>Patch Acne</i>	82
4. Surat Determinasi Simplisia Biji Pepaya	83
5. Surat Hasil Kaji Etik	84
6. Rendemen Simplisia dan Ekstrak Biji Pepaya	85
7. Kadar Air Simplisia dan Ekstrak Biji Pepaya	86
8. Kadar Abu Simplisia dan Ekstrak Biji Pepaya.....	88
9. Hasil Uji Evaluasi Sediaan Patch Ekstrak Biji Pepaya	90
10. Hasil Uji Iritasi.....	92
11. Hasil Analisis Statistik	94
12. COA HPMC E5.....	106
13. COA PEG 400	107
14. COA Metil Paraben	108
15. COA Propilenglikol.....	109
16. COA Etanol	110
17. Dokumentasi Penelitian	111

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jerawat (*acne vulgaris*) merupakan penyakit kulit yang sering timbul dan mengganggu. Jerawat adalah penyakit yang cukup umum terjadi dikalangan remaja, dengan prevalensi antara 47-90% (Asbullah dkk., 2021). Meskipun jerawat tidak mengancam jiwa, tetapi berdampak negatif pada kepercayaan diri penderita karena mengurangi keindahan wajah. Jerawat dapat memberikan efek psikologis yang buruk pada kualitas hidup seseorang. Bagi sebagian orang, jerawat merupakan masalah kesehatan dengan kekambuhan yang sering dan ditandai dengan adanya inflamasi. Sekitar 85% kasus jerawat muncul pada usia 12 hingga 25 tahun, namun karena usia pubertas terjadi lebih awal maka jerawat dapat muncul sebelum usia 12 tahun (Gollnick & Dreno, 2015). Di Indonesia, jerawat menyerang remaja berusia 15-18 tahun sekitar 80-85%, wanita diatas 25 tahun sekitar 12% dan usia 35-44 tahun sekitar 3% (Madelina & Sulistiyaningsih, 2018).

Propionibacterium acnes merupakan mikroorganisme penyebab utama pada jerawat. *P. acnes* ditemukan pada infra infundibulum dan mencapai permukaan kulit melalui aliran sebum saat jumlah trigliserida sebum meningkat (Indarto dkk., 2019). *P. acnes* menyebabkan inflamasi dengan menghasilkan asam propionik dan enzim lipase yang mengubah trigliserida menjadi asam lemak bebas sehingga dapat menyebabkan peradangan yaitu berupa jerawat berwarna kemerahan serta jerawat disertai nanah (Indarto dkk., 2019).

Ada beberapa antibiotik di pasaran yang dianggap efektif untuk pengobatan jerawat yaitu klindamisin, tetrasiklin dan eritromisin, namun jika digunakan dalam jangka panjang antibiotik tersebut memiliki efek samping seperti iritasi, resistensi dan bahkan berpotensi merusak organ dan menyebabkan imuno hipersensitivitas (Kindangen dkk., 2018). Akhir-akhir ini masyarakat memilih pengobatan dengan memanfaatkan tanaman-tanaman herbal karena lebih aman dan biaya relatif lebih rendah (Indrawati dkk., 2015).

Pepaya (*Carica papaya* L) merupakan salah satu tanaman yang mengandung senyawa aktif dan dapat dimanfaatkan sebagai obat herbal. Pepaya memiliki nilai medis yang tinggi pada semua bagian tanaman, mulai dari ujung daun hingga akar termasuk bunga, buah, dan biji (Torar dkk., 2017). Biji pepaya mengandung berbagai macam senyawa, seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, terpenoid dan berbagai enzim, seperti enzim papain dan enzim lisozin. Kandungan flavonoid, alkaloid, tanin dan saponin dalam biji pepaya memiliki aktivitas antibakteri yang dapat membunuh bakteri dengan cara merusak integritas membran sel bakteri tersebut (Martiasih dkk., 2014). Ekstrak etanol biji pepaya memiliki aktivitas dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acnes* pada konsentrasi 10% hingga 30% dengan zona hambat rata-rata 10-20 mm sehingga dapat dikategorikan memiliki aktivitas daya hambat kuat (Istiqori, 2022).

Penggunaan transdermal *patch* dari ekstrak bahan alam menjadi perhatian baru-baru ini (Ramadhani dkk., 2017). Pembuatan sediaan *patch* merupakan inovasi pengembangan dalam sistem terapi obat melalui rute transdermal (Suryani dkk., 2015). Sediaan *patch* dipilih karena menjadi alternatif dalam meningkatkan kepatuhan pengobatan, mengurangi masalah bioavailabilitas obat pada jalur oral dan mengurangi frekuensi penggunaan obat sehingga dapat meningkatkan kenyamanan dalam penggunaannya (Ramadhani dkk., 2017). Selain itu, penggunaan *patch* dapat menutupi infeksi pada jerawat agar tidak terkontaminasi oleh bakteri (Yulianti dkk., 2021).

Komponen utama pada *patch* yang berfungsi untuk menentukan serta mengendalikan penghantaran obat dan laju pelepasan *patch* kedalam kulit adalah polimer (lapisan *adhesive*). Polimer akan berkontak dengan kulit dan merupakan faktor penting dalam keberhasilan penghantaran obat. Polimer yang sering digunakan yakni HPMC dan PEG 400 (Rana *et al.*, 2016). Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) merupakan turunan selulosa yang memiliki karakteristik pengembangan yang lebih baik dibandingkan dengan polimer lain sehingga mampu melepaskan obat dari matriks relatif cepat (Fuziyanti, 2022). HPMC memiliki sifat tidak beracun, tidak menyebabkan iritasi, dan kompatibel dengan

berbagai macam bahan obat. Sehingga cocok digunakan dalam pembuatan *patch* berbasis ekstrak tumbuhan (Wardani & Saryanti, 2021). PEG 400 memiliki kandungan lembab yang tinggi sehingga dapat digunakan untuk meningkatkan fleksibilitas polimer (Khandelwal & Prakash, 2016).

Kombinasi polimer HPMC dan PEG 400 dapat menghasilkan *patch* yang elastis dan kuat. Selain itu, dapat meningkatkan nilai ketahanan lipatan dan kadar air pada *patch* seiring dengan peningkatan konsentrasi PEG 400 yang lebih tinggi (Setyawan dkk., 2014). Penggunaan kombinasi polimer antara HPMC dan PEG 400 didasarkan pada penelitian yang telah dilakukan oleh Tristina (2021) yaitu diperoleh komposisi optimum sediaan *patch* ekstrak etanol biji pepaya dengan HPMC 5,1 gram dan PEG 400 4,9 gram, sehingga dipilih range konsentrasi yang lebih kecil untuk HPMC dan PEG 400 yaitu antara 0% sampai 7%. Untuk menghasilkan matriks *patch* yang kuat dan elastis maka dibuat kombinasi kedua polimer dengan berbagai perbandingan konsentrasi (Suryani dkk., 2015).

Uji keamanan merupakan salah satu syarat yang dilakukan sebelum produk dipublikasikan (Laras dkk., 2014). Paramater penting yang perlu diperhatikan dalam sediaan topikal yaitu adanya kemungkinan sediaan yang digunakan memicu munculnya iritasi pada kulit (Pratimasari dkk., 2015). Iritasi biasanya terjadi pada tempat kontak dan sentuhan pertama (Untari & Robiyanto, 2017). Metode yang dilakukan adalah dengan menggunakan metode draize yang digunakan untuk menentukan adanya efek iritasi yang terjadi pada kulit serta menilai dan mengevaluasi karakteristik dari suatu zat ketika terpapar pada kulit (BPOM, 2014).

Hewan uji yang digunakan yaitu kelinci jenis albino dengan galur New Zealand white, karena merupakan hewan yang jinak, non-agresif, lembut dan mudah untuk ditangani serta diamati (Noor dkk., 2022). Selain itu, kelinci memiliki kulit yang lebih sensitif dibandingkan dengan kulit manusia sehingga lebih mudah untuk dipantau (Zainur dkk., 2018). Kelinci juga memiliki permukaan punggung yang luas dibandingkan dengan mencit, tikus, dan marmut, sehingga dalam 1 punggung dapat digunakan untuk beberapa

perlakuan, hal tersebut menyebabkan penggunaan hewan uji menjadi lebih sedikit (Grada *et al.*, 2018). Kelinci albino dipilih dikarenakan memiliki kulit yang sensitif dan lebih mudah dicukur dibandingkan kelinci jenis lainnya (Zainur dkk., 2018).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dilakukan penelitian ini dengan tujuan untuk menentukan mutu fisik sediaan *patch acne* ekstrak etanol biji pepaya dengan karakteristik fisik yang baik serta dilakukan uji iritasi terhadap kelinci yang merupakan kajian kualitatif iritasi kulit sebagai panduan untuk keamanan sediaan *patch* sebelum diberikan dan digunakan.

1.2 Tujuan Penelitian

1. Menentukan mutu fisik sediaan *patch acne* ekstrak etanol biji pepaya dengan kombinasi polimer HPMC dan PEG 400 yang menghasilkan sediaan *patch* dengan karakteristik yang baik.
2. Menentukan efek iritasi pada kulit kelinci dari sediaan *patch acne* ekstrak etanol biji pepaya.

1.3 Hipotesis

1. Diperoleh mutu fisik dengan karakteristik yang baik pada sediaan *patch acne* ekstrak etanol biji pepaya dengan kombinasi polimer HPMC dan PEG 400.
2. Diperoleh sediaan *patch acne* ekstrak etanol biji pepaya yang tidak menyebabkan efek iritasi pada kulit kelinci.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Pepaya (*Carica papaya* L)

Pepaya adalah tumbuhan buah dari famili *Caricaceae* dengan spesies *Carica papaya* L. Pepaya berasal dari Amerika Tengah dan Hindia Barat hingga Kawasan Meksiko dan Costa Rica. Tumbuhan pepaya banyak ditanam di daerah yang memiliki iklim tropis maupun subtropis dan dapat tumbuh pada tempat basah maupun kering atau didataran hingga pegunungan 1000 meter di atas permukaan laut (mdpl) (Kharisma, 2017). Pepaya merupakan tumbuhan yang mudah untuk beradaptasi pada lingkungan baru, tumbuhan pepaya banyak dibudidayakan di berbagai negara diantaranya yaitu Indonesia, Malaysia, Thailand, Afrika Utara, Hawaii, Amerika Tengah dan Selatan, India dan Srilangka (Huda dkk., 2018).



Gambar 1. Tanaman Pepaya (*Carica papaya* L)
Sumber : Dokumentasi Pribadi

Nama pepaya berasal dari bahasa Belanda yaitu *papaja* dan berasal dari bahasa Arawak yaitu *papaya*. Pepaya memiliki nama yang berbeda pada setiap negara, *papaw* atau *pawpaw* (Inggris dan Afrika), *papaya* (Amerika), *papayer* (Prancis), *melonenbaum* (Jerman) dan pepaya (Indonesia). Di Indonesia pepaya memiliki nama yang berbeda pada setiap daerahnya misalnya *kates* (Sunda), *gedang* (Jawa), begitu pula dengan daerah lain di Indonesia memiliki nama pepaya yang berbeda-beda (Kurnia, 2018). Nama lain tumbuhan pepaya di Indonesia yaitu *gedang*, *kampaja*, *kalujawa*, *kapala* dan *panja* (Nusa Tenggara). *Betik*, *bala*, *peute*, *si kailo*, *ralempaya*, *pisang katuka*, *kalikih* dan *punti kayu*

(Sumatera). *Papaya, kalapay, kaliki, sumoyori dan unti jawa* (Sulawesi dan Maluku). *Tapaya, sampain, asawa, menam dan Siberian* (Irian). *Buah medung, pisang malaka, buah dong, gadang, bandas dan manjan* (Kalimantan) (Kharisma, 2017).

2.1.1 Morfologi Biji Pepaya (*Carica papaya* L)

Biji pepaya memiliki ukuran kecil, berbentuk bulat atau bulat panjang dan terdiri dari dua bagian, biji pepaya dapat ditemukan pada rongga buah dalam jumlah yang banyak. Biji pepaya muda berwarna putih sedangkan biji pepaya tua berwarna hitam. Permukaan luar biji berkerut dan dilapisi oleh selaput lendir atau *pulp* yang berfungsi untuk mencegah biji mengering (Hamzah, 2014).



Gambar 2. Biji Pepaya (*Carica papaya* L)

Sumber : Dokumentasi Pribadi

2.1.2 Kandungan dan Manfaat Kimia Biji Pepaya

Biji pepaya mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, steroid dan minyak atsiri, kandungan senyawa tersebut berasal dari lemak tak jenuh (asam oleat dan asam palmiat) dalam jumlah tinggi. Biji pepaya memiliki manfaat sebagai antibakteri terhadap *E. coli*, *Staphylococcus* dan *Salmonella*, sebagai perlindungan ginjal dari racun yang dihasilkan dari gagal ginjal, sebagai pembasmi racun hati dan penghilang parasit usus (Ramadhan, 2015). Selain itu, manfaat antibakteri biji pepaya dapat digunakan untuk menyembuhkan penyakit kulit kronis seperti ektima, sebagai antimikrobia terhadap bakteri *Trichomonas vaginalis* pada gangguan urinogenital seperti trikomoniasis (Kharisma, 2017). Biji pepaya memiliki aktivitas antibakteri pada konsentrasi 10% hingga 30% dengan zona hambat dengan rata-rata sebesar 10-20 mm sehingga dikategorikan memiliki aktivitas daya hambat kuat (Istiqori, 2022).

Adapun kandungan biji pepaya sebagai zat antibakteri menurut hasil skrining fitokimia yang dilakukan oleh Istiqori (2022) yaitu sebagai berikut :

A. Flavonoid

Senyawa flavonoid adalah salah satu senyawa terbesar dari fenol. Flavonoid berfungsi sebagai antibakteri dengan cara menghambat pembentukan asam nukleat dan menghambat motilitas bakteri, mekanisme kerjanya dengan mengganggu ikatan hidrogen pada asam nukleat sehingga akan menyebabkan terhambatnya proses sintesis DNA-RNA bakteri (Parwata, 2016). Selain itu, flavonoid juga efektif dalam mencegah pertumbuhan bakteri dengan mengganggu kestabilan membran sel. Ketidakstabilan membran sel terjadi karena perubahan sifat hidrofobik dan hidrofilik sehingga menyebabkan fluditas yang dapat mengganggu pertukaran cairan dalam sel dan menyebabkan kematian sel bakteri (Parwata, 2016).

B. Tanin

Senyawa tanin merupakan metabolit sekunder yang disintesis oleh tumbuhan. Tanin memiliki gugus hidroksi fenolik yang dapat membentuk ikatan dengan protein, polisakarida, asam lemak, asam amino, dan asam nukleat (Hidayah, 2016). Tanin berfungsi sebagai antibakteri, mekanisme kerja tanin yaitu dengan cara denaturasi protein pada sel bakteri dan menurunkan tegangan permukaan sehingga dapat meningkatkan permeabilitas sel dan dapat menghambat pertumbuhan sel bakteri sehingga akan mengakibatkan kematian pada sel bakteri (Ergina dkk., 2014).

C. Alkaloid

Alkaloid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terbesar. Alkaloid memiliki kemampuan sebagai antibakteri, mekanisme kerja alkaloid yaitu dengan mengganggu komponen penyusun peptidoglikan sel bakteri sehingga dapat menyebabkan lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel bakteri (Saifudin, 2014).

D. Saponin

Saponin merupakan kelompok glikosida yang memiliki aglikon steroid dan triterpenoid. Saponin berfungsi sebagai antibakteri, mekanisme kerjanya

dengan denaturasi protein, tegangan permukaan pada dinding sel diturunkan dan permeabilitas membran sel dirusak sehingga akan mengganggu kehidupan bakteri, kemudian saponin akan berdifusi melalui membran sitoplasma dan mengganggu kestabilan membran sehingga menyebabkan sitoplasma keluar dari sel dan menyebabkan kematian sel bakteri (Anggraeni dkk., 2023).

2.2 Patch

Patch merupakan sistem penghantaran obat yang melewati kulit dan masuk kedalam darah untuk menghasilkan efek sistemik dengan kecepatan yang dapat dikontrol (Rahmadan dkk., 2017). Cara penggunaannya yaitu dengan meletakkannya pada permukaan kulit untuk melepaskan zat aktif dengan dosis tertentu (Rahim dkk., 2016).

Patch adalah modifikasi sediaan topikal yang bertujuan untuk meningkatkan kepatuhan, keamanan serta kenyamanan pada pasien (Pratama & Bustan, 2020). Prinsip kerja dari sediaan *patch* yaitu penghantaran obat secara transdermal, dengan cara dihantarkan melewati kulit untuk menghasilkan efek sistemik (Wardani & Saryanti, 2021). *Patch* dapat dikatakan baik jika fleksibel secara fisik, memiliki bentuk tipis, halus serta homogen, selain itu *patch* harus memiliki penyusutan kering dan penyerapan air yang rendah air (Pratama & Bustan, 2020).

2.2.1 Metode Pembuatan Patch

1. Metode Solvent Casting

Merupakan metode efektif yang digunakan untuk pembuatan *patch* dalam skala laboratorium. Metode ini terdiri dari enam langkah yaitu pembuatan larutan *patch*, penghilangan molekul udara, pencetakan larutan *patch*, pengeringan, pemotongan *patch* dan pengemasan (Auliya dkk., 2019).

2. Metode Solvent Evaporation

Metode pembuatan *patch* yang sering digunakan. Dilakukan dengan cara pencampuran semua bahan kedalam pelarut hingga homogen, lalu dilakukan pencetakan dan penghilangan pelarut dengan cara penguapan. Metode *Solvent Evaporation* digunakan untuk *patch* tipe matriks *single layer* dan *multi layer* (Zakaria dkk., 2021).

2.2.2 Keuntungan dan Kekurangan *Patch*

Keuntungan *patch* diantaranya yaitu penggunaannya mudah, menjaga bioavailabilitas, mengurangi frekuensi pemberian obat, meningkatkan kepatuhan pasien, menghindari *first pass effect*, dapat dimetabolisme dengan cepat sehingga obat yang menuju sirkulasi sistemik menjadi berkurang dan pemakaiannya mudah dihentikan apabila terjadi efek toksik (Wardani & Saryanti, 2021). Sedangkan kekurangan *patch* diantaranya yaitu sifat pelindung kulit yang tinggi dan penetrasi obat yang lambat. Oleh karena itu, keberhasilan penghantar obat bergantung pada kemampuan pembawa untuk menembus barrier kulit dan mencapai jaringan kulit. Selain itu, efek terapi yang dihasilkan lebih lambat, tidak sesuai untuk obat yang dapat mengiritasi kulit sehingga diperlukan obat dengan kriteria tertentu dan memerlukan desain formulasi khusus sehingga obat dapat efektif (Nugroho *et al.*, 2014).

2.2.3 Komponen *Patch*

Komponen sediaan *patch* terdiri atas bahan aktif, polimer, *penetration enhancer*, *adhesive*, *release liner*, *backing layer*, *plasticizer*, dan pelarut (Gaikwad, 2014). Bahan-bahan yang digunakan harus memenuhi persyaratan fisikokimia diantaranya yaitu, memiliki berat molekul yang kecil, memiliki sifat hidrofilik dan lipofilik, waktu paruh yang pendek, memiliki pH yang sesuai dengan pH kulit dan tidak mengiritasi kulit. Penghantaran secara terkendali merupakan persyaratan transdermal yang penting (Gaikwad, 2014).

Polimer dalam formulasi *patch* berfungsi untuk mengontrol pelepasan obat (Rahmadan dkk., 2017). Polimer yang digunakan harus kompatibel dengan bahan lain yang digunakan, stabil, tidak toksik, tidak reaktif, tidak rusak selama penyimpanan dan mudah dijangkau. Adapun beberapa contoh polimer diantaranya HPMC, EC, PVP, Carbopol, gelatin dan gum (Mali *et al.*, 2015). Penetrasi dapat digunakan untuk meningkatkan permeabilitas stratum korneum sehingga dapat meningkatkan efek terapeutik. Penetrasi dapat digunakan untuk membantu penyerapan obat dari sistem penghantaran ke kulit. Contoh penetrasi diantaranya yaitu alkohol, metanol, etanol, mentol, dimetil sulfoksida, gliserin, PEG, dimetil asetamid, dan gliserol (Prabhakar *et al.*, 2014).

Adhesive adalah perekat yang peka terhadap tekanan sehingga dapat meningkatkan permeabilitas stratum corneum dan meningkatkan efek terapi obat. *Adhesive* yang digunakan harus sesuai dengan persyaratan yaitu tidak mengiritasi, tidak toksik, kompatibilitas dengan bahan lainnya, tidak meninggalkan bekas, mudah dihilangkan, dan memiliki kontak baik dengan kulit (Mali *et al.*, 2015). *Release liner* adalah bagian dari pengemasan primer dan bukan dari sistem penghantaran obat. *Linier* berfungsi untuk mencegah kontaminasi selama proses penyimpanan dan hilangnya obat. *Linier* terdiri dari dua lapisan dasar, yaitu non oklusif seperti kain kertas, oklusif seperti polietilena atau polivinilklorida, dan lapisan pelepasan seperti silikon. Laminasi metalized dan poliester foil dapat digunakan juga untuk linier pelepas TDDS (Mali *et al.*, 2015).

Backing layer digunakan untuk melindungi polimer dan reservoir obat dari pengaruh lingkungan. *Backing* dapat dibuat dari aluminium foil, polivinil alkohol dan polyester (Mali *et al.*, 2015). *Plasticizer* berfungsi untuk mengurangi kekakuan *patch* yang disebabkan oleh polimer sehingga dapat meningkatkan kemampuan difusi obat. *Plasticizer* yang dapat digunakan adalah polietilen glikol, gliserin, dibutil phtalat dan gliserol (Mali *et al.*, 2015).

2.2.4 Jenis-Jenis *Patch*

Jenis-jenis *patch* menurut Nugroho *et al.*, 2014, terbagi menjadi empat jenis utama, diantaranya yaitu :

1) *Single layer drugs in adhesive*

Obat dalam sistem *single layer* akan langsung masuk kedalam perekat. Lapisan perekat bertanggung jawab atas pelepasan obat.

2) *Multi layer drugs in adhesive*

Obat dalam sistem *multi layer* akan langsung masuk kedalam perekat. *Patch* akan menambahkan lapisan dalam yang dipisahkan oleh membran.

3) *Reservoir*

Termasuk dalam kompartemen cair yang mengandung larutan obat dan dipisahkan dari liner pelepasan oleh membran semi-permeabel dan perekat.

Komponen perekat dapat berbentuk konfigurasi konsentris di sekitar membran atau sebagai lapisan kontinu antara membran dan liner pelepasan.

4) Matriks

Memiliki lapisan matriks semipadat dari larutan obat dan bersentuhan langsung dengan liner rilis. Lapisan perekat terdiri dari lapisan *overlay* dan beberapa obat mengatur sistem penyampaian melalui membran bukan kulit.

2.3 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)

Hidroksipropil metilselulosa atau hipromelosa adalah O-metilasi dan O-(2- hidroksipropilasi). HPMC dapat digunakan sebagai polimer pembentuk film yang memiliki penerimaan sangat baik. HPMC terdiri dari variasi tingkatan viskositas yang berbeda (Depkes RI, 2014). HPMC merupakan derivat sintesis selulosa yang merupakan polimer paling melimpah dalam dan dapat digunakan sebagai bahan tambahan secara topikal maupun oral (Chin *et al.*, 2018).

HPMC memiliki pemerian berbentuk serbuk, tidak memiliki bau, tidak memiliki rasa dan berwarna putih hingga putih kekuningan. HPMC dapat larut dengan mudah didalam air panas, namun sangat sukar larut didalam etanol atau aseton dan eter. HPMC dapat disimpan dalam wadah tertutup rapat (Depkes RI, 2014). HPMC digunakan dalam range konsentrasi 5%-15% (Chin *et al.*, 2018).

HPMC banyak digunakan sebagai polimer, emulgator, *suspending agent*, pengontrol pelepasan obat, bahan bioadhesiv, bahan penyalut, pembentuk film, peningkat viskositas, pengikat, agent pendispersi, peningkat disolusi, *mukosdhesiv* dan *stabilizing agent* dalam sediaan oral maupun topikal. HPMC memiliki sifat tidak toksik dan tidak menyebabkan iritasi (Rowe *et al.*, 2017).

Keuntungan dari penggunaan HPMC sebagai polimer yaitu memiliki karakteristik pengembangan yang lebih baik daripada polimer lain sehingga memungkinkan pelepasan obat dari matriks dengan cepat (Fuziyanti, 2022). Kekurangan dari penggunaan HPMC sebagai polimer yaitu merupakan kelompok polimer hidrofilik sehingga ketika kontak dengan air maka akan mengembang dalam jumlah yang tidak terbatas, sehingga jika konsentrasi HPMC yang digunakan semakin tinggi maka akan membuat susunan dari

polimer lebih rapat dan ketika kontak dengan air diperlukan waktu yang lebih lama untuk dapat mengembang (Inayah dkk., 2018).

2.4 Polietilen Glikol (PEG) 400

Polietilen glikol 400 merupakan polimer yang terdiri dari etilen oksida dan air. PEG 400 memiliki rumus molekul $H(O-CH_2CH_2)_nOH$, memiliki berat molekul 380 - 420 dan memiliki berat jenis 1,140 - 1,110. PEG 400 memiliki pemerian cairan kental, jernih, tidak berwarna, bau khas yang lemah dan agak higroskopik. PEG 400 dapat larut dalam air, etanol, aseton, glikol lain dan hidrokarbon aromatic, namun tidak larut dalam eter dan hidrokarbon alifatik. PEG 400 dapat disimpan dalam wadah tertutup rapat (Depkes RI, 2020). PEG 400 digunakan sebagai *plasticizer* (Setyawan dkk., 2014).

PEG 400 dapat digunakan sebagai *plasticizer*, basis salep, pelarut, kosurfaktan, pengemulsi, pelumas, pengatur viskositas, humektan, penetrasi dan penstabilkan sediaan. PEG 400 banyak digunakan dalam formulasi farmaseutikal diantaranya yaitu pada sediaan oral, topikal, parental dan preparat rektal. PEG 400 memiliki sifat stabil secara kimia, tidak mengiritasi, dan memiliki toksisitas yang rendah (Rowe *et al.*, 2017).

PEG 400 memiliki kandungan lembab yang tinggi sehingga dapat meningkatkan fleksibilitas polimer (Khandelwal & Prakash, 2016). Keuntungan penggunaan PEG 400 yaitu menghasilkan *patch* yang elastis dan kuat, meningkatkan ketahanan lipatan dan nilai kadar air *patch* seiring dengan peningkatan konsentrasi PEG 400 (Setyawan dkk., 2014). Kekurangan penggunaan PEG 400 yaitu bagian hidrokarbon dari struktur PEG 400 yang bersifat hidrofobik dapat membantu memutuskan ikatan hidrogen dengan molekul air sehingga menyebabkan kepolaran air menurun dan komponen hidrofobik masuk kedalam rongga antar molekul air (Rifqiani, 2019).

2.5 Kulit

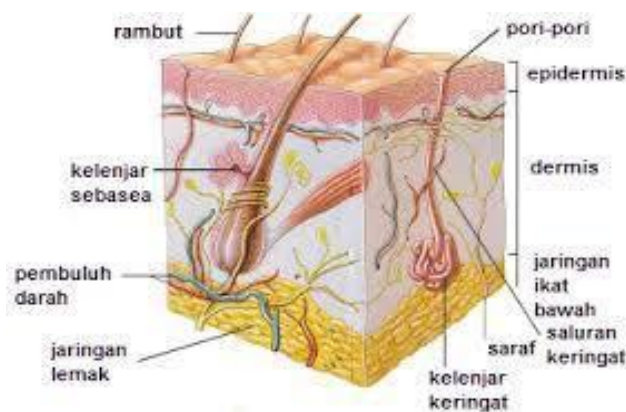
Kulit adalah selimut paling terluar dari tubuh yang menutupi permukaan tubuh serta merupakan pembatas utama antara tubuh dengan lingkungan luar. Fungsi utama kulit yaitu melindungi tubuh dari rangsangan dan berbagai gangguan dari luar melalui mekanisme biologis seperti, pengaturan suhu tubuh,

pembentukan lapisan tanduk terus-menerus, produksi sebum dan keringat, proses respirasi, sebagai indera peraba dan perasa, pembentukan pigmen melanin untuk melindungi kulit dari sinar matahari, pertahanan terhadap tekanan dan infeksi dari lingkungan luar (Widiasnita, 2016).

Kulit merupakan organ terbesar pada tubuh manusia yang berfungsi sebagai jaringan terluar dan lapisan yang elastis, menutupi serta menopang tubuh. Kulit orang dewasa memiliki berat 16% dari berat badan, memiliki lebar 2m^2 dan memiliki ketebalan 1-2 cm. Kulit paling tipis terdapat pada kulit alat kelamin yaitu sekitar 0,5 mm, sedangkan kulit paling tebal terdapat pada telapak tangan dan kaki yaitu sekitar 6 mm (Rahmawanty dan Sari, 2019).

2.5.1 Anatomi Kulit

Secara anatomi kulit terdiri dari tiga lapisan yaitu epidermis, dermis, dan jaringan subkutan (Shin *et al.*, 2019). Epidermis adalah jaringan epitel yang berasal dari ektoderm. Dermis adalah jaringan ikat padat dari mesoderm. Hipodermis adalah jaringan ikat longgar yang berada dibawah lapisan dermis dan pada beberapa area terdiri dari jaringan lemak (Kalangi, 2014).



Gambar 3. Struktur Kulit
Sumber : (Rutgers, 2017)

A. Epidermis

Epidermis merupakan lapisan terluar pada kulit yang terdiri dari jaringan stratum korneum dan jaringan epitel skuamosa berlapis. Epidermis tidak memiliki pembuluh darah dan jaringan limfatik, maka dari itu oksigen dan

nutrisi diperoleh dari kapiler lapisan kulit. Keratinosit adalah jaringan epitel skuamosa bertingkat yang terdiri dari beberapa lapisan sel dan secara konstan diperbarui oleh mitosis lapisan basal kemudian bermigrasi ke permukaan. Pada proses migrasi sel akan berkembang, berdiferensiasi dan menumpuk keratin di sitoplasma, sedangkan sel yang mati dihilangkan secara permanen. Waktu untuk sel mencapai permukaan yaitu 20 - 30 hari. Menurut kalangi (2014) epidermis terdiri dari lima lapisan dari yang terdalam hingga terluar yaitu diantaranya :

1) Stratum basal (Germinativum)

Merupakan lapisan sel tunggal terdalam. Sel melanosit dalam stratum basal tidak mengalami keratinisasi, tetapi berfungsi untuk membentuk pigmen melanin dan mengirimkan kepada sel keratinosit melalui dendritnya. Kesatuan unit disebut dengan unit melanin epidermal (Eroschenko, 2018).

2) Stratum spinosum

Merupakan lapisan sel yang terdiri dari berbagai lapisan sel berbentuk poligonal besar. Memiliki bentuk kubus menyerupai duri berinti besar berbentuk oval. Setiap sel terdapat filamen kecil dari serabut protein dan cairan limfe yang mengelilingi sel-sel dalam lapisan malpighi (Rutgers, 2017).

3) Stratum granulosum

Merupakan lapisan sel yang terdiri dari sel keratinosit dengan butiran keratohyalin, memiliki bentuk poligonal, berbutir kasar, dan memiliki inti mengkerut. Pada butiran keratohialin terdapat tembaga yang merupakan katalisator pada proses pertandukan kulit (Rutgers, 2017).

4) Stratum lusidum

Terletak dibawah stratum korneum. Merupakan lapisan sel yang terdiri dari beberapa lapisan sel epitel skuamosa transparan dan sedikit eosinofili. Stratum lusidum adalah lapisan sel jernih, tipis, mengandung eleidin dan tidak memiliki nukleus maupun organel (Rutgers, 2017).

5) Stratum korneum

Merupakan lapisan sel yang terdiri dari sel mati, berbentuk pipih, tidak berinti, tidak berwarna, tidak mengalami proses metabolisme, mengandung sedikit air, mengandung keratin dan resisten terhadap bahan kimia. Permukaan

stratum korneum dilapisi mantel asam kulit yang merupakan lapisan pelindung bersifat asam, lembab dan tipis. Sel yang mati pada permukaan lapisan stratum korneum akan melepaskan diri dan beregenerasi (Rutgers, 2017).

B. Dermis

Lapisan dermis terdiri dari gelatin mukopolisakarida dan bersifat koloid. Dermis tersusun dari elastin dan serabut kolagen mencapai 72% dari berat kulit manusia. Lapisan dermis mengandung adneksa kulit seperti kelenjar keringat, folikel rambut, saluran keringat, papila rambut, kelenjar sebacea, terminal saraf, otot penegak rambut dan ujung pembuluh darah (Eroschenko, 2018). Melalui pembuluh darah superfisial dan reseptor saraf sensitif sentuhan dermis bertanggung jawab untuk mengontrol suhu pada kulit. Dermis tersusun atas lapisan papiler dan lapisan retikuler (Sayogo dkk., 2017).

1) Lapisan papiler

Lapisan bagian atas, memiliki ukuran yang tipis, terdiri dari jaringan ikat longgar dan dapat kontak dengan epidermis. Memiliki struktur lebih longgar pada papila dermal dengan jumlah yang bervariasi yaitu antara 50 dan 250 mm². Contoh dari lapisan papiler adalah telapak kaki (Kalangi, 2014).

2) Lapisan retikuler

Lapisan bagian dalam, memiliki ukuran tebal, terdiri dari jaringan ikat padat atau berkas serat kolagen yang kasar dan beberapa serat elastin. Lapisan retikuler melekat pada bawah jaringan ikat longgar atau hipodermis atau fascia superfisial yang memiliki banyak sel-sel lemak (Kalangi, 2014).

C. Jaringan Hipodermis (subkutan)

Jaringan hipodermis atau lapisan subkutan tersusun dari jaringan adiposa dan jaringan ikat yang membentuk fascia superficial yang dapat terlihat. Hipodermis terdiri dari pembuluh darah, pembuluh getah bening, sel lemak, dan ujung saraf tepi. Hipodermis memiliki beberapa fungsi diantaranya yaitu sebagai pertahanan organ tubuh bagian dalam agar tidak mengalami benturan, membentuk tubuh, menjaga suhu tubuh, dan menyimpan cadangan makanan (Eroschenko, 2018).

2.6 Jerawat

Jerawat atau *Acne vulgaris* merupakan gangguan inflamasi pada kulit yang disebabkan oleh peradangan pada unit folikel saluran pilosebacea (Iely dkk., 2016). Jerawat dapat dipicu oleh bakteri *Propionibacterium acnes* dan adanya hormon steroid didalam tubuh, yaitu *dehydroepiandrosterone* (DHEA) yang ada dibawah pengaruh sirkulasi normal. Jerawat adalah penyakit kulit yang umum terjadi dan dapat muncul dengan inflamasi dan non-inflamasi pada wajah, leher, dada, lengan atas dan punggung (George & Sridharan, 2018).

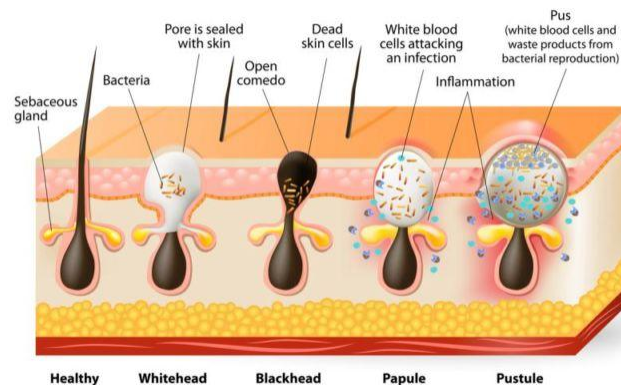
Adapun ciri klinis secara multifaktorial penyebab jerawat diantaranya yaitu komedo, papula, nodul, pustula dan kista (Sibero dkk., 2019). Jerawat merupakan penyakit yang terjadi pada semua kalangan umur, baik perempuan dan laki-laki. Meskipun jerawat bukan merupakan penyakit yang serius dan berbahaya tetapi jerawat dapat menyebabkan kehilangan kepercayaan diri terutama bagi yang peduli terhadap penampilan (Meilina dkk., 2018).

Munculnya jerawat disebabkan oleh penumpukan minyak yang dihasilkan kulit dan menyumbat pori-pori sehingga memicu aktivitas bakteri dan terjadi peradangan (Nurjanah dkk., 2018). Faktor internal penyebab jerawat seperti hormon, hipersekresi sebum, hiperkreatiniasi folikel rambut, inflamasi, bakteri, gangguan endokrin, genetik dan ras. Sedangkan faktor eksternal seperti stress, iklim, suhu, kosmetik, obat-obatan seperti steroid dan antikonvulsan, makanan, paparan sinar matahari berlebih, kelembapan dan penggunaan pakaian oklusif (Sibero dkk., 2019 ; Motosko *et al.*, 2019).

Mekanisme pembentukan jerawat terdiri dari tiga tahap. Tahap pertama yaitu stimulasi kelenjar sebacea yang menghasilkan sebum berlebih. Lapisan dermis terdapat kelenjar sebaceous yang berfungsi untuk menghasilkan lipida, selanjutnya lipida disalurkan ke permukaan melalui pembuluh sebaceous dan bermuara pada pori-pori. Kelenjar sebaceous yang hiperaktif akan memproduksi lipida berlebih sehingga kadar lipida meningkat dan menyebabkan kulit berminyak. Jika produksi lipida tidak seimbang dengan pengeluarannya maka akan tertimbun dan menyebabkan pori-pori tersumbat. Sebum yang tersumbat akan memicu terjadinya inflamasi (Ramdani *et al.*, 2015).

Tahap kedua yaitu proses proliferasi keratinosit yang abnormal, adhesi dan diferensiasi cabang dibawah folikel rambut. Hiperkeratosis terjadi pada infundibulum folikel rambut sehingga menyebabkan sel tanduk tebal dan menyumbat folikel rambut serta membentuk komedo. Jika folikel rambut pada pori-pori tersumbat, sebum tidak dapat keluar dan menyebabkan pertumbuhan bakteri dan menyebabkan peradangan (Ramdani *et al.*, 2015).

Tahap ketiga yaitu pembentukan lesi inflamasi oleh bakteri *Propionibacterium acnes*. Peningkatan sekresi dan hiperkeratosis pada infundibulum rambut akan menyebabkan sebum terakumulasi (mengandung banyak bakteri penyebab jerawat). Enzim lipase yang dihasilkan bakteri akan menguraikan trigliserida pada sebum menjadi asam lemak bebas sehingga akan menyebabkan peradangan (Ramdani *et al.*, 2015).



Gambar 4. Proses Terbentuknya Jerawat
Sumber : (Ramdani *et al.*, 2015)

Pengobatan yang dapat dilakukan yaitu dengan memperbaiki folikel rambut yang abnormal, mengurangi peradangan, mengurangi produksi sebum, menurunkan jumlah bakteri jerawat dan hasil metaboliknya, serta pemberian zat antibakteri (Hafsari dkk., 2015). Kebersihan diri dan lingkungan juga berpengaruh terhadap timbulnya jerawat. Adapun langkah yang dapat dilakukan untuk mencegah dan mengurangi jerawat yaitu dengan mencuci muka minimal tiga kali sehari, memilih sabun pembersih yang tepat untuk menghilangkan kotoran pada kulit. Beberapa produk pembersih mengandung satu senyawa aktif

atau kombinasi dari beberapa senyawa aktif yang berfungsi untuk membunuh bakteri-bakteri penyebab jerawat (Beylot *et al.*, 2014).

2.6.1 Jenis-Jenis Jerawat

Menurut Sibero dkk., 2019 jenis-jenis lesi pada jerawat dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 1. Jenis-Jenis Jerawat

Lesi jerawat	Ciri-ciri				
	Ukuran	Warna	Pus	Efek	Keterangan
<i>Whitehead</i> 	Kecil	Putih	Tidak ada	Nyeri (-), Inflamasi (-)	Kronik dan disebut milia
<i>Blackhead</i> 	Kecil	Hitam atau coklat	Tidak ada	Nyeri (-), Inflamasi (-)	Akibat minyak dan sel-sel mati
<i>Papule</i> 	<5 mm	Merah muda	Tidak ada	Hangat, nyeri, inflamasi	Sangat umum
<i>Pustule</i> 	<5 mm	Merah dan putih di tengah	Ada	Hangat, nyeri, inflamasi	Sangat umum
<i>Nodule</i> 	5-10 mm	Merah muda dan merah	Tidak ada	Hangat, nyeri, inflamasi	Serupa papul namun lebih jarang
<i>Kista</i> 	>10 mm	Merah	Tidak ada cairan	Hangat, nyeri, inflamasi	Sangat jarang

(Sibero dkk., 2019)

2.7 *Propionibacterium acnes*

Propionibacterium acnes merupakan bakteri gram positif yang secara morfologi memiliki bentuk bacil. *P. acnes* adalah kelompok mikroba flora normal pada tubuh manusia dan memiliki pertumbuhan yang lambat dan termasuk bakteri anaerob sehingga toleran terhadap udara (Zahrah dkk., 2018). *P. acnes* berperan dalam terjadinya jerawat dengan cara memproduksi lipase yang diubah menjadi trigliserida dan sebum yang akan terurai menjadi asam lemak bebas. Asam lemak bebas akan menjadi tempat pertumbuhan bagi bakteri. Penumpukan bakteri dan pembentukan komedo akan menyebabkan terjadinya inflamasi (Karim dkk., 2018).

Propionibacterium acnes merupakan mikroba yang bersifat menetap dan permanen. *P. acnes* biasanya berada pada jaringan minyak dan paling banyak ditemukan menetap di kulit hingga mencapai 70% dibandingkan dengan mikroba lainnya. *P. acnes* dapat menyebabkan inflamasi pada jerawat, hal ini dikarenakan *P. acnes* mengandung protein yang berperan dalam proses degradasi jaringan kulit dan berkorelasi dengan lipid, keringat, sebum dan pH pada kulit sehingga menyebabkan peradangan (Hikmah & Nur, 2023). *P. acnes* memiliki habitat utama pada kulit, selain itu dapat ditemukan pada rongga mulut, saluran telinga eksternal, saluran pernafasan atas, konjungtiva, usus besar, uretra, dan vagina (Narulita, 2017).



Gambar 5. Bakteri *Propionibacterium acnes*
Sumber : (Ayuni, 2023)

2.7.1 Morfologi *Propionibacterium acnes*

Propionibacterium acnes memiliki genus *Propionibacterium* dan merupakan golongan bakteri gram positif (McDowell *et al.*, 2016). Memiliki bentuk batang dengan bagian ujung meruncing atau kokoid, memiliki panjang antara 1 hingga 1,5 μm dan lebar 0,5 hingga 0,8 μm , memiliki tangkai anaerob, tidak dapat membentuk spora, memiliki sel tunggal, memiliki rantai pendek dengan konfigurasi yang berbeda dan nonmotile. *P. acnes* biasanya berkembang sebagai anaerob obligat dan memiliki sifat aerotoleran, tetapi tumbuh lebih baik sebagai anaerob. *P. acnes* memiliki kemampuan untuk menfermentasi glukosa dan menghasilkan asam asetat dan asam propionate dalam jumlah banyak (Hidayah, 2016 ; Damayanti, 2014).

Propionibacterium acnes dapat tumbuh pada media agar berwarna kuning muda sampai merah muda dengan bentuk yang khas dengan suhu 30-37°C (Miratunnisa dkk., 2015). Koloni bakteri *P. acnes* pada media *Blood Agar Plate* (BAP) memiliki bentuk kecil, berwarna putih, dan memiliki permukaan yang padat dan halus. Pada uji pewarnaan bakteri menunjukkan *P. acnes* memiliki bentuk batang tidak beraturan dan berwarna ungu. Dalam uji biokimia menunjukkan hasil bakteri *P. acnes* positif untuk uji TSIA, Indol, simon sitrat, dan katalase (Lestari dkk., 2015).

2.7.2 Patogenesis *Propionibacterium acnes*

Propionibacterium acnes dapat memproduksi enzim hidrolitik yang dapat merusak folikel pilosebacea dan enzim lipase, protease, hialuronidase, neuramidase dan lesitinase yang memiliki peran penting dalam proses pembentukan jerawat. *P. acnes* adalah bakteri pemakan lemak dan dapat mengubah asam lemak tidak jenuh menjadi asam lemak jenuh sehingga akan menyebabkan sebum menjadi padat, peningkatan jumlah produksi sebum akan menyebabkan jumlah bakteri yang keluar dari kelenjar sebacea semakin bertambah banyak (Anggita dkk., 2015).

Ketika terjadi akumulasi sebum pada folikel pilosebacea maka akan mengakibatkan bakteri berproliferasi, hal tersebut dikarenakan trigliserida pada

sebum akan diubah dengan bantuan enzim lipase menjadi asam lemak bebas, digliserida dan monogliserida, kemudian zat akan diubah menjadi gliserol yang akan digunakan *P. acnes* untuk bermetabolisme. Akibatnya pilosebacea yang terinfeksi oleh *P. acnes* akan menyebabkan timbulnya jerawat pada kulit (Damayanti, 2014).

Propionibacterium acnes dapat menyebabkan beberapa penyakit lain, diantaranya rheumatoid arthritis, osteomielitis, abses otak, infeksi gigi, peritonitis, keratitis, empiema subdural, sarkoidosis, ulkus kornea, radang prostat dan endoftlamitis. Adapun penyakit yang disebabkan oleh *P. acnes* yang terkait dengan alat medis seperti kateter, implan, otot rangka, dan lainnya yaitu konjungtivitis akibat lensa kontak, infeksi sistem saraf pusat terkait shunt, arthritis anaerobik dan nefritis shunt (Damayanti, 2014).

2.8 Antibakteri

Antibakteri adalah senyawa yang memiliki kemampuan untuk menghambat dan membunuh bakteri dengan cara mengganggu metabolisme mikroorganisme yang merugikan. Mikroorganisme memiliki kemampuan untuk menimbulkan penyakit dan menginfeksi, mulai dari infeksi ringan hingga infeksi berat dan bahkan dapat menyebabkan kematian. Maka dari itu, untuk menghindari kerugian, mikroorganisme harus dikendalikan dengan tepat (Febrianasari, 2018).

Antibakteri berdasarkan sifatnya terbagi menjadi dua, yaitu bakteriostatik dan bakterisida. Bakteriostatik memiliki sifat menghambat dan menghentikan pertumbuhan pada bakteri, sedangkan bakterisida memiliki sifat membunuh bakteri (Rollando, 2019). Penggunaan senyawa antibakteri berfungsi untuk mengendalikan pertumbuhan suatu mikroorganisme sehingga dapat terhindar dari penyakit dan infeksi. Selain itu, senyawa antibakteri juga berfungsi untuk membunuh mikroorganisme pada tempat yang terinfeksi dan mencegah kerusakan bahan dan pembusukan yang disebabkan oleh mikroorganisme (Sari & Auliya, 2018).

2.9 Simplisia

Simplisia adalah bahan alam yang telah dikeringkan yang belum mengalami proses pengolahan apapun dan digunakan untuk pengobatan. Pengeringan bahan dapat dilakukan dengan cara dibawah sinar matahari, diangin-anginkan dan menggunakan oven dengan suhu pengeringan tidak lebih dari 60° (Depkes RI, 2017).

Simplisia dibagi menjadi tiga jenis yaitu simplisia nabati, hewani dan pelikan atau mineral. Simplisia nabati berupa tumbuhan utuh, bagian tumbuhan atau eksudat. Eksudat tumbuhan adalah isi sel secara spontan keluar dari tumbuhan dengan cara tertentu seperti dikeluarkan dari sel atau dipisahkan dari tumbuhan dengan cara tertentu (Depkes RI, 2017). Simplisia hewani berupa hewan utuh atau zat-zat berguna yang dihasilkan dan belum berupa bahan kimia murni (Herbie, 2015). Simplisia pelikan atau mineral berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa bahan kimia murni (Herbie, 2015).

2.10 Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses penarikan senyawa kimia yang larut dalam cairan pelarut dan akan terpisah dari senyawa yang tidak dapat larut dalam cairan pelarut. Pada dasarnya ekstraksi merupakan proses perpindahan massa dari komponen padat simplisia kedalam pelarut yang digunakan. Pelarut akan menembus dinding sel dan akan masuk kedalam rongga sel simplisia yang mengandung senyawa aktif. Selanjutnya senyawa aktif pada bagian luar sel akan larut dalam pelarut, kemudian berdifusi masuk kedalam pelarut. Proses tersebut akan terus berulang sampai terjadi keseimbangan konsentrasi zat aktif didalam sel dan diluar sel (Marjoni, 2016).

Ekstraksi dilakukan dengan berbagai metode yang sesuai dengan sifat senyawa dan tujuan ekstraksi. Sampel yang akan digunakan pada proses ekstraksi dapat berupa sampel segar atau telah dikeringkan (Marjoni, 2016). Penggunaan sampel dalam bentuk segar atau telah dikeringkan bergantung pada sifat senyawa dan karakteristik tumbuhan yang akan diisolasi. Bahan yang akan digunakan harus melalui tahap pengumpulan, identifikasi, pencucian,

pengeringan, penyerbukan dan pengayakan sebelum diekstraksi. Selanjutnya tahap memilih pelarut, adapun beberapa faktor yang perlu dipertimbangkan diantaranya yaitu solubilitas dari tanaman, keamanan pelarut seperti toksisitas rendah, tidak mudah terbakar, tidak mudah meledak serta harga dan kemudahan memperolehnya (Rais, 2014).

Tujuan ekstraksi adalah untuk menarik semua zat aktif dan senyawa kimia yang terdapat dalam simplisia. Adapun beberapa kondisi yang perlu diperhatikan dalam menentukan tujuan ekstraksi diantaranya yaitu senyawa kimia telah diidentifikasi, mengandung senyawa kimia tertentu, organisme tanaman dan penemuan senyawa baru. Untuk melakukan ekstraksi ada beberapa hal yang perlu diperhatikan diantaranya yaitu jumlah simplisia yang akan diekstraksi, jenis pelarut yang digunakan, derajat kehalusan simplisia, metode ekstraksi, waktu ekstraksi dan kondisi proses ekstraksi (Marjoni, 2016).

2.10.1 Metode Ekstraksi Maserasi

Menurut Marjoni (2016), maserasi adalah salah satu metode ekstraksi yang dilakukan dengan merendam simplisia menggunakan pelarut tertentu pada suhu kamar selama waktu tertentu dengan sesekali pengadukan atau penggojokan. Prinsip kerja dari ekstraksi maserasi adalah proses melarutnya senyawa aktif berdasarkan sifat kelarutannya dalam suatu pelarut (*like dissolved like*) (Marjoni, 2016).

Mekanisme kerja maserasi adalah pelarut akan menembus dinding sel kemudian masuk kedalam sel tanaman yang berisikan zat aktif. Proses pelarutan terjadi ketika zat aktif bertemu dengan pelarut. Pelarut yang ada didalam sel akan mengandung zat aktif, sedangkan pelarut yang ada diluar sel belum terisi zat aktif, sehingga terjadi proses kesetimbangan konsentrasi zat aktif antara didalam sel dan diluar sel. Perbedaan konsentrasi zat aktif akan menyebabkan terjadinya proses difusi yaitu larutan dengan konsentrasi yang tinggi didesak keluar sel dan akan digantikan oleh pelarut dengan konsentrasi rendah. Proses tersebut terjadi berulang kali sampai didapatkan kesetimbangan konsentrasi larutan yang mengandung zat aktif didalam dan diluar sel (Marjoni, 2016).

Dalam melakukan proses ekstraksi penggunaan pelarut perlu disesuaikan dengan senyawa aktif yang terkandung didalam simplisia karena sangat berpengaruh terhadap keberhasilan ekstraksi. Pelarut yang akan digunakan harus memenuhi beberapa persyaratan diantaranya yaitu berat jenis, kecepatan menguap, kemampuan melarutkan dan titik didih. Pelarut yang dapat digunakan untuk ekstraksi maserasi adalah air, etanol, eter dan etanol - air. Etanol 96% adalah pilihan utama yang digunakan pada ekstraksi maserasi, karena etanol 96% merupakan pelarut universal dengan kepolaran yang tinggi dan sesuai untuk semua jenis zat aktif, sehingga dapat digunakan untuk menarik senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, dan saponin dalam biji pepaya dengan tingkat kepolaran lebih rendah tetapi didapatkan hasil yang optimal (Marjoni, 2016). Keuntungan penggunaan etanol 96% diantaranya yaitu lebih selektif, bersifat netral, dapat dijadikan sebagai pengawet karna dapat menghambat pertumbuhan mikroba, tidak toksik, dapat bercampur dengan air pada berbagai perbandingan, memiliki absorpsi yang baik, dapat melarutkan berbagai zat aktif, tidak memerlukan panas berlebih untuk pemekatan dan mengurangi terlarutnya zat pengganggu seperti lemak (Marjoni, 2016).

Kelebihan metode ekstraksi maserasi adalah teknik pengerjaan yang sederhana dan mudah, peralatan yang digunakan sederhana, pelarut yang digunakan lebih sedikit, ekstraksi maserasi dilakukan tanpa pemanasan sehingga dapat digunakan untuk senyawa yang bersifat termolabil dan biaya operasional rendah. Kekurangan metode ekstraksi maserasi adalah memerlukan waktu yang cukup lama, proses penyarian yang tidak sempurna karena zat aktif hanya dapat diekstraksi 50% dari zat yang ada, beberapa senyawa sulit diekstraksi pada suhu kamar dan kemungkinan beberapa senyawa hilang saat proses ekstraksi (Marjoni, 2016).

2.11 Ekstrak

Menurut Farmakope Indonesia Edisi VI tahun 2020, ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan cara mengekstraksi senyawa aktif yang ada didalam simplisia menggunakan pelarut yang sesuai. Kemudian, semua

atau hampir semua pelarut diuapkan, dan serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian rupa hingga memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan.

Berdasarkan sifatnya ekstrak dibagi menjadi tiga jenis, yaitu ekstrak cair, ekstrak kental, dan ekstrak kering (Voight, 1994). Ekstrak cair merupakan sediaan cair yang mengandung etanol sebagai pelarut dan pengawet. Setiap ml ekstrak cair mengandung bahan aktif sebesar 1 gram simplisia yang memenuhi persyaratan. Ekstrak cair berpotensi membentuk endapan yang dapat didiamkan dan disaring atau bagian yang bening dapat dienaptuangkan dan memenuhi persyaratan (Depkes RI, 2020). Ekstrak kental merupakan sediaan yang memiliki tingkat kekentalan lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak kering dan ekstrak cair. Ekstrak kental berasal dari hasil sebagian penguapan alkohol, air, atau campuran hidroalkohol yang digunakan sebagai pelarut selama ekstraksi (Voight, 1994). Ekstrak kering merupakan sediaan yang telah mengalami proses penguapan oleh pelarut yang digunakan untuk ekstraksi dan tidak mengandung pelarut. Ekstrak kering memiliki bentuk serbuk padat (kering) (Depkes RI, 1995). Adapun perbedaan dari ketiga jenis ekstrak tersebut yaitu pada kadar air yang terkandung didalam ekstrak. Pada ekstrak cair memiliki kadar air $> 30\%$ dan hasil ekstrak masih bisa dituang, ekstrak kental memiliki kadar air antara 5 hingga 30% dan ekstrak kering memiliki kadar air $< 5\%$ (Voight, 1994).

2.12 Preformulasi

2.12.1 HPMC

Hidroksipropil metilselulosa merupakan polimer yang terdiri dari O-metilasi dan O-(2- hidroksipropilasi). HPMC dapat digunakan sebagai polimer pembentuk film yang memiliki penerimaan sangat baik. HPMC terdiri dari variasi tingkatan viskositas yang berbeda (Depkes RI, 2014). HPMC memiliki pemerian berbentuk serbuk, tidak memiliki bau, tidak memiliki rasa dan berwarna putih hingga putih kekuningan. HPMC dapat larut dengan mudah didalam air panas, namun sangat sukar larut didalam etanol atau aseton dan eter.

HPMC dapat disimpan dalam wadah tertutup rapat (Depkes RI, 2014). HPMC digunakan dalam range konsentrasi 5%-15% (Chin *et al.*, 2018).

2.12.2 PEG 400

Polietilen glikol (PEG) 400 merupakan polimer yang terdiri dari etilen oksida dan air. PEG 400 memiliki rumus molekul $H(O-CH_2CH_2)_nOH$ dengan rata-rata nilai n 8,2 dan 9,1. Memiliki berat molekul antara 380 hingga 420 dan memiliki berat jenis antara 1,140 hingga 1,110. PEG 400 memiliki pemerian cairan kental, jernih, tidak berwarna, bau khas yang lemah dan agak higroskopik. PEG 400 dapat larut dalam air, etanol, aseton, glikol lain dan hidrokarbon aromatic, namun tidak larut dalam eter dan hidrokarbon alifatik. PEG 400 dapat disimpan dalam wadah tertutup rapat (Depkes RI, 2020). PEG 400 digunakan sebagai *plasticizer* dalam sediaan *patch* (Setyawan dkk., 2014).

2.12.3 Metilparaben

Metilparaben (Metil p-hidroksibenzoat) memiliki rumus molekul $C_8H_8O_3$, memiliki berat molekul 152,15 dan memiliki titik lebur 125° hingga 128° . Metilparaben memiliki pemerian hablur kecil atau serbuk hablur, memiliki warna putih dan tidak memiliki bau. Metilparaben dapat dengan mudah larut didalam etanol dan eter. Namun sukar larut didalam air, benzen dan karbon tetraklorida. Metilparaben dapat disimpan dalam wadah tertutup rapat (Depkes RI, 2020). Dalam sediaan topikal metilparaben digunakan sebagai pengawet dengan range konsentrasi 0,02 - 0,3% (Rowe *et al.*, 2017).

2.12.4 Propilenglikol

Propilenglikol (1,2-Propanadiol) memiliki rumus molekul $C_3H_8O_2$ dengan berat molekul 76,09 dan berat jenis 1,035 hingga 1,037. Propilenglikol memiliki pemerian cairan kental, jernih, tidak memiliki warna, memiliki rasa khas, tidak memiliki bau dan pada udara lembab dapat menyerap air. Propilenglikol dapat larut didalam air, aseton, kloroform, eter dan beberapa minyak esensial, namun tidak larut didalam minyak lemak. Propilenglikol dapat disimpan dalam wadah tertutup rapat (Depkes RI, 2020). Propilenglikol dapat digunakan sebagai *penetration enhancer* dalam sediaan *patch*, sebagai

cosolvent dalam meningkatkan kelarutan obat dan mengubah struktur kulit sehingga dapat memodifikasi penyerapan dari kulit. Range konsentrasi propilenglikol yang digunakan yaitu 1-10% (Kumar *et al.*, 2014).

2.12.5 Etanol

Etanol memiliki rumus molekul $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$) dengan berat molekul 46,07 dan berat jenis 0,812 hingga 0,816. Etanol memiliki pemerian cairan mudah menguap, jernih, tidak memiliki warna, memiliki bau khas, mudah terbakar, dapat menyebabkan rasa terbakar pada lidah, mudah menguap pada suhu rendah dan mendidih pada suhu 78° . Etanol dapat dengan mudah larut didalam air dan semua pelarut organik. Etanol dapat disimpan dalam wadah tertutup rapat dan jauh dari api. Etanol dapat digunakan sebagai pelarut dengan range konsentrasi 20 - 40% (Depkes RI, 2020).

2.12.6 Aquadest

Aquadest merupakan air murni yang dimurnikan dengan cara destilasi, penukar ion, osmosis balik dan proses lain yang sesuai serta tidak mengandung zat lainnya. *Aquadest* memiliki rumus molekul H_2O dengan berat molekul 18,02 dan memiliki pH 5,0 hingga 7,0. *Aquadest* memiliki pemerian cairan jernih, tidak memiliki berwarna dan tidak memiliki bau. *Aquadest* tidak boleh mengandung karbon organik lebih dari 0,5 mg per liter dan batas mikroba angka lempeng total tidak lebih dari 100 koloni per mL. *Aquadest* disimpan dalam wadah non reaktif yang dirancang untuk mencegah masuknya mikroba (Depkes RI, 2020 ; Depkes RI, 2014).

2.13 Uji Iritasi

Uji iritasi dilakukan untuk menentukan adanya efek iritasi yang terjadi pada kulit serta menilai dan mengevaluasi karakteristik dari suatu zat ketika terpapar pada kulit (BPOM, 2014). Peradangan atau inflamasi yang terjadi pada kulit yang disebabkan oleh adanya senyawa asing disebut sebagai iritasi. Adapun beberapa faktor yang dapat menyebabkan munculnya iritasi pada kulit diantaranya yaitu waktu kontak, luas area, tingkat penetrasi dan tingkat toksisitas dari bahan yang digunakan (Pratimasari dkk., 2015).

Gejala yang timbul ketika kulit mengalami iritasi yaitu panas yang disebabkan oleh dilatasi pembuluh darah pada area yang terpapar zat asing. Gejala tersebut ditandai dengan munculnya eritema yang merupakan kemerahan pada kulit, disebabkan oleh peningkatan aliran darah lokal dan edema yang merupakan pembesaran plasma akibat akumulasi cairan dibawah kulit dan daerah intetisial (Ermawati, 2018).

Iritasi primer adalah reaksi yang timbul sesaat setelah pemaparan zat pada kulit, sedangkan iritasi sekunder adalah reaksi timbul beberapa jam setelah pemaparan zat pada kulit. Penilaian reaksi iritasi dilakukan dengan pemberian skoring derajat 0 sampai 4 tergantung keparahan reaksi eritema dan edema, kemudian dilanjutkan dengan penentuan derajat iritasi (Zaky dkk., 2020).

Tabel 2. Skor Eritema

Reaksi kulit	Skor
Tidak ada eritema	0
Eritema sangat kecil (hampir tidak terlihat)	1
Eritema terlihat jelas (25,1-30 mm)	2
Eritema sedang (30,1-35 mm)	3
Eritema berat (gelap merah dengan membentuk eskar, >35 mm)	4

(Dewantara dkk., 2015)

Tabel 3. Skor Edema

Reaksi kulit	Skor
Tidak ada edema	0
Edema sangat kecil (hampir tidak terlihat)	1
Edema terlihat jelas (ketebalan < 1 mm, batas area terlihat jelas)	2
Edema sedang (luas bertambah $\pm$ 1 mm)	3
Edema berat (luas bertambah > 1 mm dan meluas melebihi area pemaparan sediaan)	4

(Ermawati, 2018)

Tabel 4. Indeks Iritasi

Evaluasi	Skor
Tidak mengiritasi	0
Iritasi ringan	0,5-2
Iritasi sedang	>2,5
Iritasi berat	>5-8

(Fatmawaty dkk., 2016)

Menurut zaky dkk., 2020 uji iritasi dapat dilakukan dengan berbagai metode diantaranya yaitu :

A. Uji Draize

Uji draize dilakukan pada kelinci albino untuk mengetahui efek iritasi yang muncul setelah sediaan dipaparkan pada kulit selama tiga menit hingga empat jam. Proses inflamasi iritasi pada kulit terdiri dari eritema yang merupakan kemerahan kulit yang disebabkan oleh peningkatan aliran darah lokal dan edema yang merupakan akumulasi cairan dibawah kulit dan daerah intetisial (BPOM, 2014). Kriteria bahaya dari hasil uji dievaluasi berdasarkan *Globally Harmonised System (GHS)* untuk menentukan kategori sediaan yang toksik. Sediaan tidak boleh diuji pada hewan jika diketahui memiliki pH ekstrim ($\text{pH} \leq 2$ atau $\geq 11,5$) (BPOM, 2014).

B. Uji akut dermal

Uji akut dermal dilakukan pada hewan untuk mengetahui potensi efek toksik yang muncul setelah sediaan uji dipaparkan melalui rute dermal dalam dosis tunggal. Penilaian derajat iritasi dilakukan pada interval waktu tertentu, yaitu setelah pemaparan sediaan uji pada jam ke 24 dan 48 jam. Uji iritasi akut dermal dilakukan untuk menentukan adanya efek iritasi yang terjadi pada kulit serta menilai dan mengevaluasi karakteristik dari suatu zat ketika terpapar pada kulit (BPOM, 2014).

Uji akut dermal memiliki prinsip pemaparan sediaan pada kulit hewan uji dalam dosis tunggal dengan area kulit yang tidak diberikan perlakuan sebagai kontrol. Penilaian derajat iritasi dilakukan pada interval waktu tertentu,

yaitu setelah pemaparan sediaan uji pada jam ke 1,24 48 dan 72. Pengamatan dilanjutkan selama 14 hari untuk memastikan reversibilitas. Dalam prosedur pemusnahan hewan, hewan yang menunjukkan tanda-tanda kesakitan atau penderitaan berat harus dikorbankan. Semua efek zat toksik terhadap kulit termasuk iritasi, toksisitas dan berat badan harus dijelaskan dan dicatat untuk mempertimbangkan pemeriksaan histopatologi dan menjelaskan respons yang meragukan (BPOM, 2014).

C. *Patch test*

Patch test merupakan metode pengujian yang secara universal digunakan untuk menentukan diagnosis dermatitis kontak alergi dari kosmetik (Garg *et al.*, 2018). *Patch test* adalah alat yang digunakan dalam identifikasi agen etiologi dermatitis kontak alergi. *Patch test* adalah metode penyelidikan ilmiah dengan aturan yang ditetapkan secara internasional dan landasan yang kuat, yang terus ditinjau dan diperbarui. Pembacaan dan interpretasi hasil tes, baik positif maupun negatif, merupakan proses kompleks yang memerlukan pelatihan dan pengalaman, mengingat relevansinya dan mengaitkannya dengan riwayat klinis dermatitis kontak (CD) (Lazzarini *et al.*, 2014).

D. *Slug irritation test*

Merupakan metode pengujian iritasi menggunakan siput telanjang dengan tujuan mengetahui apakah sediaan mengiritasi kulit. Siput dipilih karena merupakan hewan invertebrata, memiliki dinding tubuh yang rentan terhadap serangan fisik dan memiliki dinding yang dapat mengeluarkan mukus yang berfungsi untuk melindungi tubuh, mencegah dehidrasi, locomotion dan lubrikasi (Yuliani dkk., 2016). Parameter yang digunakan yaitu mukus yang dihasilkan oleh siput pada tempat pengaplikasian. Selanjutnya, mukus akan dibandingkan dengan nilai batas yaitu 8,79%. Jika jumlah mukus nilainya lebih kecil maka sediaan dinyatakan tidak mengiritasi kulit (Yuliani dkk., 2016).

Siput yang digunakan memiliki berat ± 3 g dan pada dinding tubuh siput tidak ditemukan luka. Siput ditempatkan dalam cawan petri yang berisi sampel sebanyak 1 gram dan dibiarkan selama 60 menit, kemudian lendir yang dihasilkan dikumpulkan dan ditimbang. Sampel yang digunakan sebagai

kontrol positif adalah SLS 1% dalam basis sediaan dan kontrol negatif adalah *aquadest*. Nilai batas pada lendir siput digunakan untuk mengetahui apakah sampel iritan atau non-iritan (Yuliani dkk., 2016).

2.14 Kelinci Albino

Kelinci yang digunakan adalah jenis albino (*Oryctolagus cuniculus*) dengan galur New Zealand White. Kelinci adalah hewan mamalia yang berkembang biak secara vivipar dan berasal dari famili *Leporidae*. Kelinci terbagi menjadi dua jenis yaitu kelinci liar dikenal dengan nama terwelu (*Lepus curpaeums*) dan kelinci peliharaan yang dikenal dengan nama European Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) (Aprilia, 2017).



Gambar 6. Kelinci Albino
Sumber : Dokumentasi Pribadi

Uji iritasi dapat dilakukan pada hewan uji kelinci, mencit, marmut dan tikus. Namun hewan yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah kelinci, karena merupakan hewan yang jinak, tidak agresif sehingga mudah untuk ditangani dan diamati, pemeliharaannya sederhana dan tidak memerlukan perlakuan khusus serta memiliki siklus vital yang pendek seperti bunting, menyusui, dan pubertas (Noor dkk., 2022). Selain itu, kelinci memiliki kulit yang lebih sensitif dibandingkan dengan kulit manusia dan lebih aman untuk mengidentifikasi zat-zat yang bersifat iritan (Natalia, 2017).

Kelinci yang digunakan adalah jenis albino yang memiliki jenis kelamin betina dan jantan dengan ciri-ciri bulu berwarna putih mulus, padat, tebal, agak kasar jika diraba dan memiliki mata berwarna merah. Kelinci albino

dipilih karena memiliki kulit yang lebih sensitif dan bulunya lebih mudah dicukur dibandingkan dengan kelinci jenis lain (Zainur dkk., 2018).

Kelinci merupakan hewan yang pemalu dan nokturnal sehingga sangat sensitif terhadap cahaya. Oleh karena itu, pada siang hari kelinci akan istirahat dalam kegelapan dan mencari makan pada malam hari. Pencahayaan didalam ruang kandang perlu diatur dengan siklus waktu dua belas jam gelap dan dua belas jam terang (Noor dkk., 2022). Kelinci membutuhkan suhu pemeliharaan antara 15 hingga 20°C, suhu tubuh kelinci berkisar antara 38,5 hingga 39,5°C, tetapi telinga pada kelinci dapat berfungsi sebagai termoregulator. Kelinci memiliki kebiasaan minum dan makan setiap saat sehingga dibutuhkan minum dan pakan *ad libitum* (Noor dkk., 2022).

Kelinci perlu untuk selalu dipantau baik kondisinya maupun lingkungannya. Kelinci memiliki indra penciuman dan pendengaran yang tajam sehingga akan sangat sensitif terhadap suara dengan frekuensi tinggi, seperti musik keras dan kebisingan kandang. Oleh karena itu, sistem pemeliharaan kelinci tidak boleh dekat dengan mesin, seperti mesin di dalam kandang dan mesin lainnya agar kelinci tidak menjadi stres (Noor dkk., 2022).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Waktu Dan Tempat Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan pada bulan Juni hingga September 2024 di Laboratorium Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pakuan Bogor.

3.2 Alat Dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat yang digunakan meliputi timbangan analitik (LabPRO DT224C), botol maserasi, oven (*Memment®*), *rotary evaporator*, blender (*Philips*), cawan petri (*Normax®*), alat-alat gelas (*Pyrex®*), kurs, cawan uap, kertas saring, kain batis, pipet tetes, ayakan mesh 40 (CBN), *homogenizer* (*IKA®*), tanur (*Daihan®*), pH meter (*Ohaus®-Polandia*), *micrometer scrub* 0,01mm, desikator, dan *waterbath*.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan meliputi biji pepaya, etanol 96% (Merck®), HPMC E5 (PT. Meprofarm), PEG 400 (PT. Palapa muda perkasa), metil paraben (PT. Palapa muda perkasa), propilen glikol (PT. Palapa muda perkasa), *aquadest*, serbuk Mg (Merck®), HCl (Merck®), FeCl₃ 1% (Merck®), pereaksi mayer (Merck®), pereaksi bouchardat (Merck®), pereaksi dragendroff (Merck®) dan kelinci albino galur New Zealand White.

3.3 Metode Penelitian

3.3.1 Pengumpulan Bahan Baku

Bahan baku yang digunakan dalam penelitian ini adalah biji pepaya yang berasal dari buah pepaya (*Carica papaya* L). Buah pepaya diperoleh dari salah satu perkebunan buah pepaya di daerah Jl. Selakopi No.5, RT.02/RW.08, Sindangbarang, Kecamatan Bogor Barat. Kota Bogor.

3.3.2 Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman pepaya (*Carica papaya* L) dilakukan di PT. Palapa Muda Perkasa. Jalan Kalimulya No 23 Cilodong, Kota Depok, Jawa Barat, Indonesia. 16413.

3.3.3 Pembuatan Serbuk Simplisia Biji Pepaya

Biji pepaya yang diperoleh dibersihkan dari kulit arinya (selaput lendir) dengan cara digosok dengan kain bersih kemudian dicuci bersih menggunakan air mengalir hingga selaput lendir menghilang. Kemudian dikeringkan menggunakan oven dengan suhu 50°C selama 3x24 jam, biji pepaya yang sudah dikeringkan memiliki ciri-ciri berwarna hitam gelap, keras dan agak keriput. Biji pepaya yang sudah kering dilakukan sortasi kering dengan tujuan memisahkan simplisia dengan pengotor lain yang tertinggal pada simplisia kering. Setelah itu, simplisia biji pepaya diserbukkan menggunakan blender, kemudian diayak menggunakan ayakan mesh 40 hingga diperoleh serbuk yang halus dan seragam. Selanjutnya dimasukkan kedalam wadah tertutup (Torar dkk., 2017). Hasil rendemen simplisia dihitung menggunakan rumus :

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{Bobot Akhir (Sortasi Kering)}}{\text{Bobot Awal (Sortasi Basah)}} \times 100\%$$

3.3.4 Pembuatan Ekstrak Biji Pepaya

Simplisia biji pepaya dimaserasi dalam botol kaca coklat berukuran 4 L dengan perbandingan (1:10). Simplisia yang digunakan sebanyak 750 gram. Pada botol pertama sebanyak 350 gram simplisia biji pepaya direndam dalam etanol 96% sebanyak 2500 ml, pada botol kedua sebanyak 400 gram simplisia biji pepaya direndam dalam etanol 96% sebanyak 3000 ml. Kemudian dikocok selama 5 menit dan ditutup, lalu disimpan dalam suhu ruang dan didiamkan selama 5 hari, dilakukan pengocokan setiap 6 jam sekali selama 5 menit. Setelah 5 hari ekstrak disaring untuk memisahkan residu dan filtrat, lalu residu hasil maserasi pada botol pertama dan kedua diremaserasi dengan etanol 96% sebanyak 500 ml kemudian dikocok selama 5 menit dan ditutup, lalu disimpan dalam suhu ruang dan didiamkan selama 2 hari, dilakukan pengocokan setiap 6

jam sekali selama 5 menit. Setelah 2 hari ekstrak disaring untuk memisahkan residu dan filtrat, lalu residu hasil maserasi pada botol pertama dan kedua diremaserasi kembali dengan etanol 96% sebanyak 500 ml kemudian dikocok selama 5 menit dan ditutup, lalu disimpan dalam suhu ruang dan didiamkan selama 2 hari, dilakukan pengocokan setiap 6 jam sekali selama 5 menit. Setelah 2 hari ekstrak disaring untuk memisahkan residu dan filtrat, kemudian filtrat yang dihasilkan selama proses ekstraksi diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C. Selanjutnya ekstrak cair dipekatkan menggunakan *waterbath* hingga diperoleh ekstrak kental, kemudian dihitung persen rendemen dari ekstrak biji pepaya tersebut (Restyana dkk., 2019). Hasil rendemen ekstrak dihitung menggunakan rumus :

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{Bobot Ekstrak}}{\text{Bobot Serbuk Simplisia}} \times 100\%$$

3.3.5 Karakteristik Simplisia Dan Ekstrak Biji Pepaya

A. Uji Organoleptik

Uji organoleptik dilakukan untuk menentukan ciri khas dari suatu simplisia dan ekstrak melalui pengamatan secara langsung menggunakan indra penglihatan, penciuman, dan perasa. Pengujian yang dilakukan meliputi bentuk, warna, bau, dan rasa yang bersifat deskriptif (Depkes RI, 2017). Simplisia biji pepaya memiliki bentuk serbuk, berwarna coklat kehitaman, berbau khas biji pepaya dan memiliki rasa yang pahit (Depkes RI, 2022). Sedangkan untuk ekstrak biji pepaya memiliki bentuk kental, berwarna coklat kehitaman, berbau khas biji pepaya dan memiliki rasa yang pahit (Depkes RI, 2022).

B. Penetapan Kadar Air

Penetapan kadar air dilakukan menggunakan metode gravimetri secara duplo. Cawan kosong ditara terlebih dahulu dengan cara dipanaskan kedalam oven dengan suhu 105°C selama 15 menit, kemudian timbang dan diketahui bobot kosongnya. 2 gram simplisia dimasukkan kedalam cawan yang telah ditara, kemudian dipanaskan pada oven dengan suhu 105°C selama 5 jam dan timbang. Pemanasan dilanjutkan dengan menimbang setiap selang waktu

selama 1 jam hingga perbedaan antara dua penimbangan berturut-turut tidak lebih dari 0,25% atau 0,0025 gram dari penimbangan sebelumnya. Syarat kadar air simplisia yaitu kurang dari 10% dan syarat kadar air ekstrak yaitu kurang dari 17% (Depkes RI, 2022). Kadar air dihitung menggunakan persamaan:

$$\% \text{ Kadar Air} = \frac{\text{Cawan isi sebelum pemanasan} - \text{Cawan isi sesudah pemanasan}}{\text{Bobot sampel (g)}} \times 100\%$$

C. Penetapan Kadar Abu

Penetapan kadar abu dilakukan secara duplo. Krus kosong ditara terlebih dahulu dengan cara dipanaskan kedalam oven dengan suhu 105°C selama 15 menit, kemudian timbang dan diketahui bobot kosongnya. Ditimbang 2 gram simplisia dan dimasukkan kedalam krus yang telah ditara, kemudian masukkan kedalam tanur dan pijarkan pada suhu 600-800°C selama 5 jam, kemudian ditimbang. Pemanasan dilanjutkan dengan menimbang setiap selang waktu selama 5 jam hingga perbedaan antara dua penimbangan berturut-turut tidak lebih dari 0,25% atau 0,0025 gram dari penimbangan sebelumnya. Kadar abu dihitung terhadap bahan yang telah dikeringkan. Syarat kadar abu simplisia yaitu tidak lebih dari 6,1% dan syarat kadar abu ekstrak yaitu tidak lebih dari 8,2% (Depkes RI, 2022). Kadar abu dapat dihitung menggunakan persamaan :

$$\% \text{ Kadar Abu} = \frac{(\text{Bobot krus} + \text{Abu}) - \text{Bobot krus kosong(g)}}{\text{Bobot sampel (g)}} \times 100\%$$

3.4 Skrining Fitokimia

3.4.1 Uji Flavonoid

Ekstrak biji pepaya ditimbang sebanyak 0,5 gram dan dilarutkan dalam 3 mL etanol 96%, kemudian tambahkan 0,1 gram serbuk Mg dan beberapa tetes HCl pekat dari sisi tabung, lalu kocok perlahan. Jika terbentuk warna merah jingga maka positif mengandung flavonoid (Hanani, 2016).

3.4.2 Uji Tanin

Ekstrak biji pepaya ditimbang sebanyak 0,5 gram dan dilarutkan dalam 2 mL *aquadest*, kemudian tambahkan 2-3 tetes larutan FeCl₃ 1%. Apabila terbentuk warna biru-hijau, maka positif mengandung tanin (cathechic tanin),

sedangkan jika terbentuk biru-hitam maka positif mengandung tanin (gallic tanin) (Hanani, 2016).

3.4.3 Uji Alkaloid

Ekstrak biji pepaya ditimbang sebanyak 0,5 gram, kemudian tambahkan 1 mL HCl 2N dan 9 mL *aquadest*, setelah itu, dipanaskan selama 2 menit lalu didinginkan dan disaring, kemudian dibagi kedalam 3 tabung reaksi. Tabung pertama ditambahkan beberapa tetes pereaksi mayer, jika terbentuk endapan putih maka positif mengandung alkaloid. Tabung kedua ditambahkan beberapa tetes pereaksi dragendorff, jika terbentuk endapan merah maka positif mengandung alkaloid. Tabung ketiga ditambahkan beberapa tetes pereaksi bouchardart, jika terbentuk endapan coklat maka positif mengandung alkaloid (Hanani, 2016).

3.4.4 Uji Saponin

Ekstrak biji pepaya ditimbang sebanyak 0,5 gram dan ditambahkan 10 mL *aquadest* panas kemudian dikocok kuat selama 10 detik, jika terbentuk buih selama kurang lebih 10 menit dengan tinggi 1-10 cm dan pada penambahan 1 tetes HCl 2N buih stabil dan tidak hilang maka positif mengandung saponin (Hanani, 2016).

3.5 Formula sediaan *Patch*

Sediaan *Patch acne* dibuat dengan perbedaan konsentrasi polimer HPMC dan PEG 400. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Tristina (2021) diperoleh komposisi optimum sediaan *patch* ekstrak biji pepaya dengan HPMC 5,1 gram dan PEG 400 4,9 gram, sehingga dipilih range konsentrasi yang lebih kecil untuk HPMC dan PEG 400 yaitu antara 3% sampai 7%, pemilihan range tersebut diambil dari 2 range diatas komposisi optimum dan 2 range dibawah komposisi optimum. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Istiqori (2022) diperoleh konsentrasi ekstrak etanol biji pepaya dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Propionibacterium acnes* pada konsentrasi 10% dengan zona hambat rata-rata 10-20 mm sehingga dapat dikategorikan memiliki aktivitas daya hambat yang kuat. Formula *patch* dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Formula *patch acne*

Bahan	Fungsi	Formula (%) b/v					
		F1	F2	F3	F4	F5	F6
Ekstrak Biji Pepaya	Zat aktif	10	10	10	10	10	10
HPMC	Polimer	7	7	6	5	4	3
PEG 400	Plasticizer	0	3	4	5	6	7
Metil Paraben	Pengawet	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Propilenglikol	<i>Penetration enhancer & cosolvent</i>	10	10	10	10	10	10
Etanol	Pelarut	40	40	40	40	40	40
<i>Aquadest</i>	Pelarut	Ad	Ad	Ad	Ad	Ad	Ad
		100	100	100	100	100	100

Formula Modifikasi : Tristina 2021, Istiqori 2022

3.6 Pembuatan Sediaan *Patch*

Semua bahan yang akan digunakan ditimbang terlebih dahulu. Ekstrak biji pepaya dilarutkan menggunakan etanol 96% sebanyak 3 mL (campuran 1). HPMC dikembangkan menggunakan *aquadest* (campuran 2). Pada wadah yang berbeda metilparaben dilarutkan dalam propilenglikol (campuran 3). Campuran 1 ditambahkan ke dalam campuran 2, diaduk hingga homogen menggunakan *homogenizer* selama 10 menit dengan kecepatan 500 rpm, setelah itu tambahkan campuran 3 dan diaduk hingga homogen menggunakan *homogenizer* selama 10 menit dengan kecepatan 500 rpm. Kemudian tambahkan Polietilen Glikol 400, sisa etanol dan *aquadest*, diaduk hingga homogen menggunakan *homogenizer* selama 10 menit dengan kecepatan 500 rpm, setelah itu didiamkan selama ± 24 jam pada suhu kamar. Pada setiap formula *patch* yang masih cair dan belum dicetak serta dikeringkan diambil 10 mL untuk uji pH pada evaluasi sediaan *patch*. Dalam 100 ml sediaan *patch* pada setiap formula dicetak kedalam cawan petri dengan diameter 5 cm sebanyak 3

gram dan akan menghasilkan *patch* sebanyak 23 buah. Selanjutnya *patch* dikeringkan dalam oven suhu 50°C hingga kering, kemudian *patch* dilepas dari cetakan dengan bantuan spatel, setelah itu *patch* dikecilkan menggunakan paper puncher berukuran 1,5 cm dan akan menghasilkan *patch* sebanyak 80 buah pada setiap formula. *Patch* disimpan dalam wadah tertutup (Rahim dkk., 2016).

3.7 Evaluasi Sediaan *Patch*

3.7.1 Uji Organoleptik

Uji organoleptik pada *patch acne* dilakukan dengan menggunakan panca indra manusia sebagai pengukuran penerimaan terhadap sediaan *patch acne*. Uji yang dilakukan meliputi warna, bau dan bentuk (Nurmesa dkk., 2019).

3.7.2 Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan cara menimbang masing-masing *patch* pada setiap formula, penimbangan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi, kemudian dihitung rata-rata berat *patch*. Syarat keseragaman bobot yang baik yaitu nilai koefisien variasi tidak lebih dari 5% (Rahim dkk., 2016).

3.7.3 Uji Ketebalan *Patch*

Uji ketebalan dilakukan dengan cara menggunakan *mikrometer scrub* yang memiliki ketelitian 0,01 mm. Pengukuran ketebalan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi untuk memastikan hasil yang lebih akurat (Hermanto dkk., 2019). Syarat ketebalan *patch* yang baik dan memenuhi standar yaitu <1 mm (Wardani & Saryanti, 2021).

3.7.4 Uji pH

Uji pH dilakukan dengan menggunakan pH meter, sebelum digunakan pH meter perlu dikalibrasi terlebih dahulu menggunakan larutan buffer pH 4 dan pH 7. Setelah dilakukan kalibrasi elektroda kemudian dimasukkan kedalam gelas piala yang berisi sediaan *patch* yang masih cair sebanyak 10 ml, setelah itu catat pH yang tertera. Pengukuran pH dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. pH *patch* yang baik yaitu 4-6 (Baharudin & Maesaroh, 2020).

3.7.5 Uji Kadar Air

Uji kadar air berfungsi untuk melihat persentase kandungan air yang terkandung pada *patch*. Uji kadar air dilakukan dengan menggunakan desikator, *patch* ditimbang terlebih dahulu sebagai berat awal, kemudian disimpan dalam desikator yang berisi natrium sulfat anhidrat selama 24 jam. Setelah 24 jam, *patch* ditimbang sebagai berat akhir. Syarat kadar air pada *patch* yang baik yaitu kurang dari 10% (Rifqiani, 2019). Persentase kandungan air dapat dihitung dengan menggunakan rumus :

$$\% \text{ Kandungan Air} = \frac{\text{Berat awal} - \text{Berat akhir}}{\text{Berat awal}} \times 100\%$$

3.7.6 Uji Ketahanan/Lipatan

Uji ketahanan atau lipatan dilakukan secara manual dengan cara melipat *patch* berulang kali pada tempat yang sama sampai pecah atau sampai 200 kali lipatan untuk menghasilkan sifat *patch* yang baik. Syarat uji ketahanan atau lipatan yaitu >200 lipatan (Baharudin & Maesaroh, 2020).

3.8 Uji Iritasi

3.8.1 Kaji Etik

Penanganan hewan coba telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Farmakologi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pakuan Bogor dengan nomor surat 028/KEPHP-UNPAK/06-2024 tanggal 14 juni 2024. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 5

3.8.2 Penyiapan Hewan Uji

Hewan yang digunakan yaitu kelinci jenis albino (*Oryctolagus cuniculus*) dengan galur New Zealand White berjumlah 6 ekor (3 ekor betina dan 3 ekor jantan) yang berumur 8-9 bulan, berat sekitar 1,5-2 kg. Jenis kelamin kelinci dipilih betina dan jantan karena iritasi pada kulit dapat terjadi pada wanita maupun pria. Selanjutnya, kelinci dilakukan proses aklimatisasi pada ruang percobaan selama 5 hari dan ditempatkan pada kandang yang berbeda untuk betina dan jantan. Sebelum pengujian, bulu kelinci dicukur terlebih dahulu pada daerah punggung seluas 10 x 15 cm². Pencukuran bulu dimulai dari

area tulang belikat (bahu) sampai tulang pangkal paha (tulang pinggang) (BPOM, 2014).

3.8.3 Tahapan Uji

Perlakuan uji iritasi dilakukan dengan cara setiap formula *patch acne* dengan konsentrasi 10% dan berat 0,6 gram yang mengandung 0,06 gram ekstrak etanol biji pepaya dengan diameter 1,5 cm dan 3 buah *patch acne* sebagai kontrol negatif (*patch* yang tidak mengandung ekstrak etanol biji pepaya) ditempelkan pada kulit kelinci kemudian ditutup menggunakan kasa dan diplester dengan menggunakan plester yang bersifat non-iritan. Hewan dicegah agar tidak menghirup atau menelan bahan uji. Sediaan *patch acne* dibuka pada menit ke 3, jika tidak terjadi iritasi pada kulit maka *patch* ke-2 dibuka setelah 1 jam, jika tidak terjadi iritasi pada kulit maka *patch* ke-3 dibuka pada jam ke-4, kemudian tentukan skor eritema dan edema pada kulit kelinci atau perubahan dan kelainan yang terjadi pada kulit seperti dermatitis berupa fesikel, papul, dan bahkan kadang-kadang bisa terjadi bula atau nekrosis (BPOM, 2014 ; Sulaksmo 2015).

Jika terdapat efek iritasi setelah 3 menit atau 1 jam, maka uji dihentikan dan semua *patch acne* dilepas. Semua hewan uji harus diamati ada atau tidaknya efek iritasi yang timbul, penilaian respon dilakukan pada jam ke 1, 24, 48, dan 72 segera setelah pembukaan sediaan *patch acne* (untuk sediaan yang tidak bersifat iritasi). Jika tidak terdapat efek iritasi pada jam ke 72, pengamatan dilanjutkan sampai hari ke-14 untuk menentukan reversibilitas. Akan tetapi jika reversibilitas terlihat sebelum 14 hari, maka pengujian dihentikan saat itu juga (BPOM, 2014). Selanjutnya masing-masing skor eritema dan edema pada setiap formula *patch acne* dihitung dan hasil yang diperoleh dibandingkan dengan tabel skor indeks iritasi. Indeks iritasi primer dapat dihitung dengan menggunakan rumus :

$$\text{Indeks Iritasi Primer} = \frac{\text{Jumlah eritema t1/t24/t48/t72} + \text{jumlah edema t1/t24/t48/t72}}{\text{Jumlah kelinci}}$$

3.9 Analisis Data

Data hasil evaluasi sediaan *patch acne* yang terdiri dari uji keseragaman bobot, uji ketebalan, uji pH dan uji kadar air dianalisis menggunakan program SPSS untuk melihat formula terbaik dari setiap formula *patch* ekstrak etanol biji pepaya. Data yang diperoleh dilakukan analisis uji normalitas untuk melihat data tersebut telah terdistribusi normal, kemudian dilakukan uji homogenitas untuk melihat kehomogenan setiap data. Dilanjutkan dengan analisis ANOVA (*Analysis of Varian*) untuk melihat perbedaan setiap formula dan dilanjutkan dengan uji lanjut Post-Hoc (Tukey) untuk menentukan pasangan setiap formula yang memiliki perbedaan rata-rata yang signifikan secara statistik.

Dari hasil uji iritasi dianalisis menggunakan program SPSS untuk melihat ada atau tidaknya iritasi dari masing-masing formula *patch* ekstrak etanol biji pepaya dan kontrol negatif (*patch* yang tidak mengandung ekstrak biji pepaya). Data yang diperoleh dilakukan analisis uji normalitasnya, namun dikarenakan data tidak terdistribusi normal maka dilanjutkan menggunakan analisis non parametrik yaitu menggunakan uji kruskal-wallis untuk membandingkan lebih dari dua grup independent.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Determinasi Tanaman

Serbuk simplisia biji pepaya dilakukan determinasi di PT. Palapa Muda Perkasa. Jalan Kalimulya No 23 Cilodong, Kota Depok, Jawa Barat, Indonesia. 16413. Hasil determinasi dengan nomor surat 996/IPH.1.09/If.23/I/2024 menyatakan biji pepaya yang digunakan memiliki jenis *Carica papaya* L dari suku *Caricaceae*. Hasil determinasi biji pepaya dapat dilihat pada Lampiran 4.

4.2 Pembuatan Simplisia Dan Ekstrak

4.2.1 Pembuatan Simplisia Biji Pepaya

Biji pepaya yang diperoleh dicuci menggunakan air yang mengalir hingga bersih, setelah itu dikeringkan menggunakan oven pada suhu 50°C selama 3x24 jam, kemudian biji pepaya yang sudah kering dilakukan sortasi kering yang bertujuan untuk memisahkan simplisia dengan pengotor lain yang masih tertinggal. Setelah itu, biji pepaya diserbukkan menggunakan blender, tujuan dari penyerbukan yaitu untuk memperkecil ukuran partikel dari simplisia biji pepaya, dimana ukuran partikel yang semakin kecil akan memperluas kontak pelarut yang digunakan sehingga dengan mudah menembus dinding sel dan senyawa yang ada didalam simplisia akan terlarut (Christalina dkk., 2017). Selanjutnya serbuk simplisia diayak menggunakan ayakan mesh 40 hingga diperoleh serbuk yang halus dan seragam. Simplisia yang terlalu halus akan menyebabkan penggumpalan pada saat proses ekstraksi, sedangkan simplisia yang terlalu kasar akan sulit menyerap pelarut pada saat proses ekstraksi, oleh karena itu proses pengayakan simplisia harus sesuai tidak boleh terlalu kasar ataupun terlalu halus (Christalina dkk., 2017).

Berat sortasi basah biji pepaya segar yang digunakan yaitu sebanyak 2200 gram dan berat serbuk simplisia biji pepaya yang didapatkan sebanyak 850 gram. Penurunan berat simplisia biji pepaya dikarenakan adanya proses penguapan air serta senyawa yang mudah menguap dalam biji pepaya yang

terjadi selama proses pengeringan (Purwanti dkk., 2018). Setelah dilakukan perhitungan rendemen simplisia diperoleh hasil rendemen sebesar 38,6363%, hasil rendemen tersebut telah memenuhi persyaratan pada literatur yaitu >10% (Wardaningrum, 2019). Rendemen simplisia merupakan perbandingan berat awal biji pepaya segar dengan simplisia kering yang dihasilkan, hasil rendemen >10% menunjukkan bahwa pada proses pengolahan simplisia dilakukan dengan efektif, sehingga lebih banyak zat aktif yang dapat dipertahankan. Sedangkan hasil rendemen <10% menunjukkan bahwa pada proses pengolahan simplisia tidak dilakukan dengan efektif dan tidak banyak zat aktif yang dapat dipertahankan, hal tersebut karena banyak senyawa yang hilang selama proses pembuatan simplisia sehingga mempengaruhi kualitas simplisia (Wardaningrum, 2019). Perhitungan rendemen serbuk simplisia biji pepaya dapat dilihat pada Lampiran 6.

4.2.2 Pembuatan Ekstrak Biji Pepaya

Serbuk simplisia biji pepaya yang digunakan sebanyak 750 gram dan diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan etanol 96% sebanyak 7,5 liter selama 5 hari dan dilakukan remaserasi selama 2 hari pada suhu ruang. Total filtrat yang diperoleh sebanyak 6,5 liter lalu filtrat dikentalkan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 50°C hingga menjadi ekstrak kental. Suhu yang digunakan pada saat *rotary evaporator* adalah 50°C karena *rotary evaporator* bekerja dengan prinsip penguapan pelarut dibawah titik didihnya. Titik didih etanol yaitu 78°C, oleh karena itu penguapan pada suhu 50°C adalah suhu yang optimal untuk menghindari penguapan pelarut terlalu tinggi yang dapat merusak zat aktif. Selain itu, pada suhu tersebut etanol berada dalam kondisi vakum sehingga memungkinkan etanol untuk menguap dengan cepat tanpa memerlukan suhu yang lebih tinggi, serta menjaga senyawa metabolit sekunder yang bersifat termolabil yang dapat terurai jika pada suhu tinggi sehingga kualitas ekstrak akan tetap terjaga (Hanani, 2016).

Berat ekstrak kental yang diperoleh sebanyak 189,2 gram, setelah dilakukan perhitungan rendemen ekstrak kental diperoleh hasil rendemen sebesar 25,2266%. Perhitungan rendemen bertujuan untuk mengetahui

seberapa banyak ekstrak kental yang didapatkan dari simplisia segar. Hasil rendemen yang didapatkan memenuhi syarat karena hasil tersebut sesuai dengan literatur yaitu $>10\%$ (Wardaningrum, 2019). Hasil rendemen $>10\%$ menunjukkan bahwa pada proses ekstraksi menggunakan pelarut etanol 96% yang merupakan pelarut polar dapat menarik lebih banyak senyawa seperti flavonoid, tanin dan alkaloid pada biji pepaya. Sedangkan jika rendemen $<10\%$ menunjukkan bahwa proses ekstraksi tidak efisien, sehingga banyak senyawa aktif dalam simplisia yang tidak tertarik (Senduk *et al.*, 2020). Perhitungan rendemen ekstrak biji pepaya dapat dilihat pada Lampiran 6.

4.3 Karakteristik Mutu Simplisia Dan Ekstrak Biji Pepaya

4.3.1 Uji Organoleptik Simplisia Dan Ekstrak

Uji organoleptik dilakukan dengan menggunakan panca indra, uji yang dilakukan meliputi warna, bau, bentuk dan rasa. Berdasarkan hasil uji organoleptik simplisia biji pepaya menunjukkan hasil berbentuk serbuk, berwarna coklat kehitaman, berbau khas biji pepaya, dan memiliki rasa pahit. Sedangkan hasil uji organoleptik ekstrak biji pepaya menunjukkan hasil berbentuk ekstrak kental, berwarna coklat kehitaman, berbau khas biji pepaya, dan memiliki rasa pahit. Hasil uji organoleptik tersebut menunjukkan bahwa serbuk simplisia dan ekstrak biji pepaya sesuai dengan buku suplemen I Farmakope Herbal Indonesia Edisi II (2022). Visual simplisia dan ekstrak biji pepaya dapat dilihat pada Gambar 7.



(a)



(b)

Gambar 7. Serbuk Simplisia dan Ekstrak Biji Pepaya

Keterangan :

a : Serbuk simplisia biji pepaya

b : Ekstrak kental biji pepaya

4.3.2 Kadar Air Simplisia Dan Ekstrak

Penetapan kadar air simplisia dan ekstrak bertujuan untuk mengetahui kandungan air yang terdapat dalam serbuk simplisia dan ekstrak (Ditjen POM, 2000). Penetapan kadar air simplisia dan ekstrak biji pepaya dilakukan dengan menggunakan metode gravimetri secara duplo. Hasil pengujian kadar air simplisia dan ekstrak dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Hasil Pengujian Kadar Air

Kadar air	Ulangan	Hasil (%)	Rata-rata (%) $\pm$ SD	Syarat
Simplisia	I	3,7506	3,6490 $\pm$ 0,1436	<10%
	II	3,5475		
Ekstrak	I	5,2024	5,1091 $\pm$ 0,1320	<17%
	II	5,0157		

Hasil rata-rata kadar air simplisia biji pepaya diperoleh sebesar 3,6490%, hasil kadar air tersebut sesuai dengan persyaratan yaitu <10% (Depkes RI, 2022). Sedangkan hasil rata-rata kadar air ekstrak biji pepaya diperoleh sebesar 5,1091%, hasil kadar air tersebut sesuai dengan persyaratan yaitu <17% (Depkes RI, 2022). Kadar air yang tinggi menyebabkan reaksi enzimatik dan hidrolisis, reaksi tersebut akan menguraikan senyawa aktif pada simplisia dan ekstrak, selain itu juga dapat meningkatkan pertumbuhan mikroba, sehingga penyimpanan tidak bertahan lama (Diniatik, 2015).

Kadar air ekstrak memiliki hasil lebih tinggi dibandingkan dengan kadar air simplisia, hal tersebut terjadi karena selama proses ekstraksi, simplisia yang direndam dalam etanol dapat mengikat dan menarik lebih banyak air untuk melarutkan senyawa aktif. Etanol dapat melarutkan sejumlah zat, termasuk air yang terikat dalam biji pepaya sehingga menyebabkan ekstrak mengandung lebih banyak air dibandingkan simplisia yang merupakan bahan kering (Anggraini, 2020). Selain itu ekstrak yang dihasilkan adalah ekstrak kental dimana ekstrak kental tersebut diperoleh dari hasil penguapan sebagian pelarut yang memiliki syarat kadar air antara 5-30% (Voight, 1994). Data perhitungan kadar air simplisia dan ekstrak biji pepaya dapat dilihat pada Lampiran 7.

4.3.3 Kadar Abu Simplisia Dan Ekstrak

Penetapan kadar abu bertujuan untuk memberikan gambaran senyawa mineral yang terkandung pada simplisia dan ekstrak setelah pengabuan pada suhu 600-800°C. Senyawa yang akan menguap pada proses pengabuan yaitu senyawa organik sedangkan senyawa anorganik akan tertinggal menjadi abu. Kemurnian sampel yang digunakan dapat ditentukan menggunakan nilai kadar abu (Cahyanto, 2021). Penetapan kadar abu dilakukan secara duplo. Hasil pengujian kadar air simplisia dan ekstrak dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7. Hasil Pengujian Kadar Abu

Kadar abu	Ulangan	Hasil (%)	Rata-rata (%) $\pm$ SD	Syarat
Simplisia	I	3,3820	3,4496 $\pm$ 0,0956	<6,1%
	II	3,5172		
Ekstrak	I	3,5632	3,5977 $\pm$ 0,0488	<8,2%
	II	3,6322		

Hasil rata-rata kadar abu simplisia biji pepaya diperoleh sebesar 3,4496%, hasil kadar abu tersebut sesuai dengan persyaratan yaitu kurang dari 6,1% (Depkes RI, 2022). Sedangkan hasil rata-rata untuk kadar abu ekstrak biji pepaya diperoleh sebesar 3,5977%, hasil kadar abu tersebut sesuai dengan persyaratan yaitu kurang dari 8,2% (Depkes RI, 2022). Kadar abu pada ekstrak memiliki hasil lebih tinggi dibandingkan dengan kadar abu pada simplisia, hal tersebut terjadi karena selama proses ekstraksi, simplisia biji pepaya mengandung berbagai senyawa organik dan anorganik. Ketika biji pepaya diekstraksi menggunakan etanol, senyawa-senyawa yang larut dalam etanol termasuk mineral dan garam akan ikut terlarut. Hal ini menyebabkan kadar abu dalam ekstrak menjadi lebih tinggi karena kandungan mineral yang terlarut (Anggraini, 2020). Data perhitungan kadar abu simplisia dan ekstrak biji pepaya dapat dilihat pada Lampiran 8.

4.4 Skrining Fitokimia

Metabolit sekunder pada ekstrak biji pepaya dapat diidentifikasi dengan cara uji fitokimia. Skrining fitokimia merupakan tahap pendahuluan yang bertujuan untuk mengetahui kandungan senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol biji pepaya. Hasil uji fitokimia dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Hasil Uji Fitokimia

Uji	Pereaksi	Hasil	Keterangan
Flavonoid	Serbuk Mg + HCl	Jingga	+
Tanin	FeCl ₃ 1%	Biru-hijau	+
	Mayer	Endapan putih	+
Alkaloid	Dragendroff	Endapan merah	+
	Buchardart	Endapan coklat	+
Saponin	Air panas + HCl	Terbentuk busa setinggi 1,5 cm	+

Keterangan : (+) = menunjukkan hasil positif

Dari hasil skrining fitokimia yang didapatkan hasil bahwa ekstrak biji pepaya positif mengandung senyawa flavonoid, tanin, alkaloid dan saponin. Pada uji flavonoid menunjukkan hasil positif yaitu ditandai dengan adanya perubahan warna menjadi jingga, hal tersebut disebabkan oleh reaksi antara logam Mg dan HCl yang membentuk garam favilium (Purbaya dkk., 2018). Pada uji tanin menunjukkan hasil positif yaitu ditandai dengan adanya perubahan warna menjadi biru kehijauan, hal tersebut disebabkan oleh reaksi antara ion Fe³⁺ pada pereaksi FeCl₃ dengan salah satu gugus hidroksil pada senyawa tanin. Penambahan reaksi FeCl₃ menyebabkan perubahan warna dan menunjukkan adanya tanin terkondensasi (Ergina dkk., 2014).

Pada uji alkaloid menggunakan pereaksi mayer menunjukkan hasil positif yaitu dengan adanya endapan putih, hal tersebut disebabkan oleh adanya ikatan kalium dan alkaloid yang membentuk endapan kalium-alkaloid, dimana nitrogen pada alkaloid akan membentuk reaksi dengan kalium tetraiodomerkurat yang mengandung ion logam K⁺ (Forestryana & Arnida,

2020). Pada uji alkaloid menggunakan pereaksi dragendroff menunjukkan hasil positif yaitu dengan adanya endapan merah, hal tersebut disebabkan oleh adanya pencegahan reaksi hidrolisis pada bismuth nitrat yang ditambahkan dengan HCl. Kalium iodide akan bereaksi dengan ion Bi^{3+} menghasilkan senyawa kalium tetraiodobismutat lalu senyawa tersebut membentuk reaksi dengan alkaloid menghasilkan endapan hitam kalium-alkaloid (Iskandar, 2020). Pada uji alkaloid menggunakan pereaksi buhardart menunjukkan hasil positif yaitu dengan adanya endapan coklat, hal tersebut disebabkan oleh adanya ikatan kovalen koordinasi antara ion logam K^+ dengan alkaloid sehingga terbentuk kompleks kalium-alkaloid yang mengendap (Nafisah dkk., 2014).

Pada uji saponin menunjukkan hasil positif yaitu ditandai dengan adanya busa setinggi 1,5 cm, hal tersebut disebabkan oleh adanya glikosida yang terkandung dalam saponin. Glikosida tersebut akan terhidrolisis menjadi glukosa atau senyawa lainnya (Kumalasari & Andiarna, 2020). Larutnya saponin didalam air disebabkan karena adanya gugus hidrofil yang membentuk ikatan hidrogen dengan air (Iskandar, 2020).

4.5 Pembuatan Sediaan *Patch* Ekstrak Biji Pepaya

Sediaan *patch* ekstrak biji pepaya dengan konsentrasi 10% dibuat menjadi 6 formula dengan menggunakan basis polimer HPMC (*Hydroxy Propyl Methyl Cellulose*) dan PEG 400. Masing-masing *patch acne* pada setiap formula memiliki berat 0,6 gram dan mengandung 0,06 gram ekstrak biji pepaya sebagai zat aktif. Perbedaan setiap formula *patch* terdapat pada konsentrasi HPMC dan PEG 400, dimana konsentrasi HPMC pada (F1) 7% (F2) 7% (F3) 6% (F4) 5% (F5) 4% dan (F6) 3%, sedangkan konsentrasi PEG 400 pada (F1) 0% (F2) 3% (F3) 4% (F4) 5% (F5) 6% dan (F6) 7%. Pembuatan sediaan *patch acne* dilakukan dengan menggunakan metode *solvent casting* yaitu dengan cara melarutkan dan mencampurkan bahan-bahan yang sesuai pada formula dan kemudian dicetak. Metode *solvent casting* dipilih karena merupakan metode yang sesuai untuk penelitian skala laboratorium karena menggunakan alat-alat yang sederhana.

4.6 Evaluasi Sediaan *Patch*

4.6.1 Hasil Uji Organoleptik

Uji organoleptik dilakukan dengan menggunakan panca indra, pemeriksaan organoleptik meliputi warna, bau dan bentuk dari *patch* ekstrak biji pepaya dengan perbedaan konsentrasi HPMC dan PEG 400. Hasil uji organoleptik *patch* biji pepaya dapat dilihat pada Tabel 9 dan secara visual dapat dilihat pada Gambar 8.

Tabel 9. Hasil Uji Organoleptik

Formula	Warna	Bau	Bentuk
1	Coklat	Aroma khas biji pepaya	Bulat, diameter 1,5 cm
2	Coklat	Aroma khas biji pepaya	Bulat, diameter 1,5 cm
3	Coklat	Aroma khas biji pepaya	Bulat, diameter 1,5 cm
4	Coklat	Aroma khas biji pepaya	Bulat, diameter 1,5 cm
5	Coklat	Aroma khas biji pepaya	Bulat, diameter 1,5 cm
6	Coklat	Aroma khas biji pepaya	Bulat, diameter 1,5 cm



Formula 1



Formula 2



Formula 3



Formula 4



Formula 5



Formula 6

Gambar 8. *Patch Acne* Ekstrak Biji Pepaya

Dari hasil uji organoleptik diperoleh *patch* yang berwarna coklat, hal tersebut disebabkan karena biji pepaya yang digunakan memiliki warna hitam dan menghasilkan ekstrak yang berwarna hitam, selain itu kandungan flavonoid

pada biji pepaya memiliki kelarutan yang rendah sehingga tidak mudah larut dalam pelarut etanol dan tetap ada setelah pengeringan sehingga memberikan warna coklat pada *patch* yang dihasilkan. Biji pepaya mengandung senyawa volatil seperti ester, terpena, dan alkohol yang memberikan aroma khas. Senyawa-senyawa tersebut akan larut dalam etanol, sehingga ketika proses ekstraksi dan pembuatan *patch* akan tetap memberikan aroma yang khas, selain itu penggunaan konsentrasi ekstrak yang tinggi akan menyebabkan aroma khas lebih kuat (Wardani & Saryanti, 2021). *Pacth* yang digunakan memiliki diameter 1,5 cm, sebelumnya *patch* yang dicetak menggunakan cawan petri dengan diameter 5 cm dan dikecilkan menggunakan paper puncher berukuran 1,5 cm agar memudahkan dalam penggunaan dan pengujian.

Berdasarkan hasil yang diperoleh *patch* pada F1, F2, F3 dan F4 memiliki permukaan yang kering dan halus sedangkan *patch* pada F5 dan F6 memiliki permukaan yang basah dan kasar. Hal tersebut disebabkan oleh perbedaan konsentrasi polimer antara HPMC dan PEG 400 yang digunakan, PEG 400 memiliki sifat higroskopis sehingga penggunaan PEG 400 dengan konsentrasi yang semakin tinggi menyebabkan *patch* terlihat basah, lebih lembab dan memiliki kandungan air yang tinggi (Khandelwal & Prakash, 2016).

4.6.2 Hasil Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot bertujuan untuk memastikan bobot yang sama pada setiap formula *patch* dan memastikan bahwa setiap *patch* ekstrak biji pepaya mengandung sejumlah komponen yang sesuai dengan formula yang telah ditentukan sehingga menghasilkan sediaan *patch* yang homogen dalam keseragaman dosis. Untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat, uji keseragaman bobot dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan (Hermanto dkk., 2019). Syarat keseragaman bobot yang baik yaitu nilai koefisien variasi tidak lebih dari 5% (Rahim dkk., 2016). Pengujian keseragaman bobot dilakukan pada *patch* yang berukuran 1,5 cm agar pengujian lebih akurat dan sesuai dengan ukuran yang akan digunakan. Hasil uji keseragaman bobot dapat dilihat pada Tabel 10 dan data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 9.

Tabel 10. Hasil Uji Keseragaman Bobot

Formula	Rata-rata (gram) $\pm$ SD	Koefisien variasi (%)
1	0,6836 ^e $\pm$ 0,0040	0,5794
2	0,6776 ^d $\pm$ 0,0038	0,5564
3	0,6722 ^c $\pm$ 0,0027	0,4059
4	0,6696 ^c $\pm$ 0,0025	0,3669
5	0,6549 ^b $\pm$ 0,0020	0,3123
6	0,6488 ^a $\pm$ 0,0027	0,4103

Dari hasil keseragaman bobot menunjukkan bahwa semua formula memiliki nilai koefisien variasi yang memenuhi persyaratan, yaitu tidak lebih dari 5% sehingga dapat dikatakan bobot pada semua *patch* seragam. Hal tersebut menunjukkan bahwa kandungan zat aktif pada sediaan *patch* terdistribusi dengan baik. Tetapi jika nilai koefisien variasi lebih dari 5% maka dapat dikatakan bobot setiap *patch* tidak seragam sehingga kandungan zat aktif pada *patch* tidak terdistribusi dengan baik. Koefisien variasi berfungsi untuk menggambarkan pendistribusian data dari rata-rata. Nilai koefisien variasi lebih rendah menunjukkan data lebih homogen, sedangkan nilai koefisien variasi lebih tinggi menunjukkan data lebih heterogen (Susanti dkk., 2024).

Berdasarkan hasil koefisien variasi pada setiap formula didapatkan hasil bahwa formula 5 memiliki memiliki nilai koefisien variasi yang lebih rendah sehingga formula tersebut dikatakan lebih homogen jika dibandingkan dengan formula lainnya. Dari hasil uji statistik keseragaman bobot didapatkan hasil uji lanjut tukey pada formula 1, 2, 5 dan 6 memiliki rata-rata keseragaman bobot yang berbeda secara signifikan. Namun pada formula 4 dan 3 terdapat pada subset yang sama sehingga memiliki rata-rata keseragaman bobot yang sama atau tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Formula 5 merupakan formula terbaik karena memiliki nilai koefisien variasi yang lebih rendah dibandingkan dengan formula lainnya sehingga menunjukkan sediaan *patch* lebih homogen dan zat aktif yang terkandung didalam *patch* terdistribusi

dengan baik. Data selengkapnya mengenai hasil uji analisis statistik keseragaman bobot dapat dilihat pada Lampiran 11.

4.6.3 Hasil Uji Ketebalan *Patch*

Uji ketebalan bertujuan untuk mengetahui keseragaman ketebalan *patch*. Ketebalan *patch* dipengaruhi dari keseragaman penuangan pada cetakan. Syarat ketebalan *patch* yang baik dan memenuhi standar jika nilai ketebalannya <1 mm (Wardani & Saryanti, 2021). Hasil uji ketebalan *patch* dapat dilihat pada Tabel 11 dan data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 9.

Tabel 11. Hasil Uji Ketebalan *Patch*

Formula	Rata-rata (mm) $\pm$ SD
1	0,23 ^b $\pm$ 0,01
2	0,2266 ^b $\pm$ 0,0057
3	0,2166 ^b $\pm$ 0,0057
4	0,21 ^b $\pm$ 0,01
5	0,1866 ^a $\pm$ 0,0057
6	0,17 ^a $\pm$ 0,01

Dari hasil uji ketebalan *patch* dengan diameter 1,5 cm semua formula *patch* telah memenuhi persyaratan ketebalan yaitu kurang dari 1 mm. *Patch* pada formula 1 memiliki ketebalan lebih tebal dibandingkan dengan formula lain, hal tersebut dikarenakan HPMC memiliki kemampuan mengembang dengan baik ketika kontak dengan air sehingga memiliki pengaruh dalam meningkatkan ketebalan matriks pada *patch*. Semakin tinggi konsentrasi HPMC maka semakin tebal *patch* yang dihasilkan dan semakin kecil konsentrasi HPMC maka semakin tipis *patch* yang dihasilkan. Sediaan *patch* yang terlalu tebal akan berpengaruh pada kenyamanan penggunaan dan mempengaruhi proses pelepasan zat aktif dari sediaan. *Patch* yang tebal membutuhkan waktu lebih lama untuk melepaskan zat aktif sehingga efek terapeutik yang ditimbulkan berlangsung lebih lama, oleh karena itu *patch* yang tipis akan mudah diterima dalam pemakaiannya (Yulianti dkk., 2021).

Berdasarkan hasil rata-rata ketebalan *patch* didapatkan hasil formula 5 dan 6 memiliki ketebalan lebih rendah dibandingkan dengan formula lainnya, namun jika *patch* yang dihasilkan terlalu tipis maka kurang efektif dalam melindungi area jerawat yang diobati dan akan mudah robek. Dari hasil uji statistik ketebalan *patch* didapatkan hasil uji lanjut tukey pada subset 1 dengan rata-rata ketebalan *patch* pada formula 6 dan 5 tidak memiliki perbedaan signifikan. Dengan kata lain rata-rata ketebalan *patch* pada formula 6 dan 5 seragam sehingga pelepasan zat aktif akan semakin mudah dan efek terapeutik yang ditimbulkan akan semakin cepat. Hal tersebut sudah sesuai dengan hasil ketebalan *patch* sehingga dipilihlah formula 5 yang merupakan formula terbaik karena memiliki rata-rata ketebalan yang tidak terlalu tebal dan tidak terlalu tipis sehingga akan lebih mudah diterima dalam penggunaannya. Data selengkapnya mengenai hasil uji analisis statistik ketebalan *patch* dapat dilihat pada Lampiran 11.

4.6.4 Hasil Uji pH

Uji pH bertujuan untuk mengetahui apakah sediaan *patch* yang diformulasikan telah sesuai dengan pH kulit. Syarat pH *patch* yang baik yaitu memiliki range 4-6 (Baharudin & Maesaroh, 2020). Hasil uji pH dapat dilihat pada Tabel 12 dan data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 9.

Tabel 12. Hasil Uji pH

Formula	Rata-rata $\pm$ SD
1	4,918 ^e $\pm$ 0,01
2	4,8986 ^{de} $\pm$ 0,0484
3	4,81 ^{cd} $\pm$ 0,0305
4	4,763 ^{bc} $\pm$ 0,0278
5	4,7123 ^{ab} $\pm$ 0,0500
6	4,654 ^a $\pm$ 0,0117

Dari hasil uji pH yang telah dilakukan, semua formula *patch* memiliki range pH yang sesuai dengan persyaratan pH kulit yaitu dalam rentang 4-6 untuk penggunaan topikal. Sediaan *patch* tidak boleh terlalu asam atau terlalu

basa. Apabila sediaan *patch* terlalu asam maka akan menyebabkan iritasi kulit, sedangkan jika sediaan *patch* terlalu basa maka akan menyebabkan kulit kering dan bersisik (Baharudin & Maesaroh, 2020). Penggunaan HPMC memiliki pengaruh dalam meningkatkan pH *patch*. Hal ini disebabkan oleh sifat kimia dari HPMC yang dapat terdekomposisi dan menghasilkan asam dalam kondisi tertentu sehingga memiliki kecenderungan untuk menghasilkan pH yang lebih asam. Sehingga jika semakin tinggi konsentrasi HPMC maka semakin asam sediaan *patch* yang dihasilkan (Tristina, 2021).

Berdasarkan rata-rata pH didapatkan hasil formula 1, 2, 3 dan 4 memiliki pH lebih tinggi dibandingkan dengan formula lainnya sehingga dikhawatirkan akan menyebabkan kulit kering dan bersisik. Sedangkan pada formula 5 dan 6 memiliki pH lebih rendah dibandingkan dengan formula lainnya, namun pada formula 6 memiliki pH yang lebih asam dibandingkan dengan formula 5 sehingga dikhawatirkan akan menyebabkan iritasi pada kulit. Dari hasil uji statistik pH didapatkan hasil uji lanjut tukey pada subset 1 dengan rata-rata pH pada formula 6 dan 5 tidak memiliki perbedaan signifikan. Dengan kata lain rata-rata pH pada formula 6 dan 5 seragam. Sehingga dipilih formula 5 yang merupakan formula terbaik karena memiliki pH yang tidak terlalu asam dan tidak terlalu basa dibandingkan dengan formula lainnya. Data selengkapnya mengenai hasil uji analisis statistik pH dapat dilihat pada Lampiran 11.

4.6.5 Hasil Uji Kadar Air

Uji kadar air bertujuan untuk mengetahui kandungan air yang terdapat dalam sediaan *patch* yang dapat menyebabkan penurunan stabilitas sediaan karena kontaminasi mikroorganisme. Syarat rentang kadar air yaitu 1-10% (Kumar *et al.*, 2014). Kadar air lebih dari 10% akan mempengaruhi sifat fisik sediaan *patch* dan menyebabkan kelembapan sehingga mudah terkontaminasi mikroba, sedangkan jika kadar air kurang dari 1% maka akan menyebabkan sediaan menjadi lebih kering dan rapuh (Yusuf dkk., 2020). Hasil kadar air dapat dilihat pada Tabel 13 dan data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 9.

Tabel 13. Hasil Uji Kadar Air *Patch*

Formula	% Kadar air	Rata-rata $\pm$ SD
1	8,9490	9,2390 $\pm$ 0,1880
2	9,1097	
3	9,2111	
4	9,3126	
5	9,4209	
6	9,4306	

Dari hasil uji kadar air menunjukkan bahwa semua formula *patch* memiliki kadar air yang sesuai dengan persyaratan yaitu berada dalam rentang 1-10%. Hasil kadar air pada formula 1 lebih kecil dibandingkan dengan kadar air pada formula 2 hingga 6, hal tersebut disebabkan oleh perbedaan konsentrasi PEG 400 yang digunakan, PEG 400 memiliki sifat higroskopis sehingga penggunaan PEG 400 dengan konsentrasi yang semakin tinggi menyebabkan *patch* lebih lembab dan memiliki kandungan air yang tinggi, sedangkan jika penggunaan PEG 400 dengan konsentrasi yang semakin kecil maka *patch* akan memiliki kandungan air yang rendah (Khandelwal & Prakash, 2016).

Berdasarkan hasil kadar air didapatkan formula terbaik yaitu pada formula 1 karena memiliki nilai kadar air yang lebih rendah dibandingkan dengan formula lainnya sehingga dapat mengurangi kontaminasi mikroorganisme dan meningkatkan stabilitas sediaan *patch*. Dari hasil uji statistik kadar air didapatkan hasil uji Kruskal-wallis yaitu tidak ada perbedaan signifikan diantara formula yang dihasilkan. Data selengkapnya mengenai hasil uji analisis statistik kadar air dapat dilihat pada Lampiran 11.

4.6.6 Hasil Uji Ketahanan/Lipatan

Uji ketahanan atau lipatan bertujuan untuk mengetahui elastisitas dari sediaan *patch* setelah dilipat pada sudut yang sama. Ketahanan atau lipatan dilakukan untuk menghasilkan sifat *patch* yang baik. Syarat ketahanan atau lipatan *patch* yang memenuhi standar jika jumlah lipatannya >200 (Baharudin

& Maesaroh, 2020). Hasil ketahanan / lipatan dapat dilihat pada Tabel 14 dan data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 9.

Tabel 14. Hasil Uji Ketahanan / Lipatan

Formula	Ketahanan lipatan
1	>200 lipatan
2	>200 lipatan
3	>200 lipatan
4	>200 lipatan
5	>200 lipatan
6	>200 lipatan

Dari hasil uji ketahanan atau lipatan menunjukkan bahwa semua formula *patch* memiliki ketahanan atau lipatan yang sesuai dengan persyaratan yaitu >200 lipatan. Penggunaan kombinasi polimer HPMC dan PEG 400 dapat meningkatkan daya lipat sediaan. *Patch* yang elastis menunjukkan sediaan memiliki konsistensi yang baik sehingga tidak mudah robek pada saat penggunaan maupun saat penyimpanan. Sedangkan *patch* yang tidak elastis akan menghasilkan *patch* dengan konsistensi yang buruk sehingga menyebabkan *patch* akan mudah robek pada saat penggunaan (Wardani & Saryanti, 2021). Penggunaan propilenglikol yang merupakan *penetration enhancer* juga berfungsi sebagai *plasticizer* sehingga dapat meningkatkan fleksibilitas *patch* dan mencegah film pecah atau robek (Susanti dkk., 2024).

Dari hasil uji evaluasi mutu fisik sediaan *patch* diperoleh hasil bahwa semua formula menghasilkan mutu fisik dengan karakteristik yang baik. Namun uji keseragaman bobot, uji ketebalan, uji pH dan uji lipatan memegang peranan penting dalam evaluasi karakteristik *patch* karena untuk memastikan keamanan dan efektivitas *patch* serta memastikan kualitas fisik *patch* selama penggunaan (Arifin & Iqbal, 2019). Uji keseragaman bobot berperan penting dalam sediaan *patch* karena berfungsi untuk memastikan setiap *patch* memiliki keseragaman dosis yang sama. Uji ketebalan berperan penting untuk memastikan pelepasan zat aktif dari *patch*. Uji pH juga merupakan kriteria krusial, karena sediaan akan

diaplikasikan pada kulit sehingga mencegah iritasi kulit dan memastikan kenyamanan pengguna. Uji lipatan dapat digunakan untuk mengukur daya tahan fisik. *Patch* yang tidak elastis dapat pecah atau tidak menempel dengan baik pada kulit, sehingga mengurangi efektivitasnya (Arifin & Iqbal, 2019).

Berdasarkan hasil analisis statistik uji lanjut tukey didapatkan hasil pada formula 5 dan 6 tidak memiliki perbedaan secara signifikan pada subset pertama. Namun hasil statistik tersebut perlu dibandingkan dengan hasil evaluasi mutu fisik, sehingga didapatkan kesimpulan bahwa formula 5 merupakan formula terbaik dikarenakan menunjukkan hasil statistik yang baik dan hasil evaluasi mutu fisik yang sesuai dengan persyaratan berdasarkan parameter uji keseragaman bobot, uji ketebalan, uji pH dan uji kelipatan.

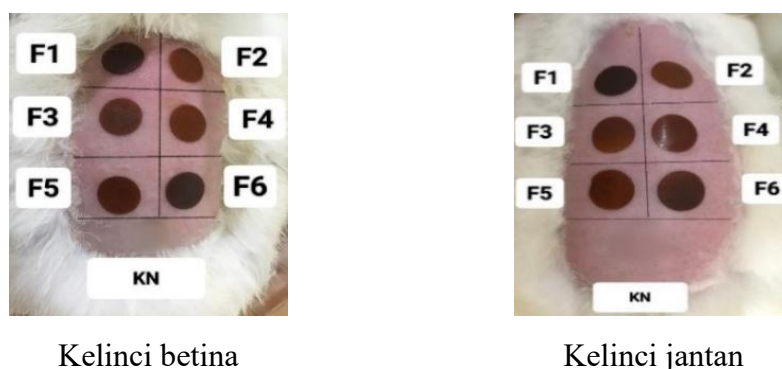
4.7 Hasil Uji Iritasi

4.7.1 Penyiapan Hewan Uji

Kelinci yang digunakan yaitu jenis albino (*Oryctolagus cuniculus*) dengan galur New Zealand, kelinci dipilih karena memiliki kulit yang lebih sensitif dibandingkan dengan kulit manusia dan lebih aman digunakan untuk mengetahui senyawa yang bersifat iritan (Natalia, 2017). Kelinci yang digunakan berjumlah 6 ekor (3 ekor betina dan 3 ekor jantan) berumur 8-9 bulan. Jenis kelamin dipilih kelinci betina dan jantan karena iritasi kulit dapat terjadi pada wanita maupun pria. Berat badan kelinci betina 1 yaitu 1,8 kg; kelinci betina 2 yaitu 2,1 kg; dan kelinci betina 3 yaitu 1,5 kg. Berat badan kelinci jantan 1 yaitu 1,6 kg; kelinci jantan 2 yaitu 1,5 kg; dan kelinci jantan 3 yaitu 1,5 kg. Kemudian dilakukan proses aklimatisasi yang bertujuan untuk adaptasi terhadap lingkungan baru pada ruang percobaan selama 5 hari dan ditempatkan pada kandang yang berbeda untuk betina dan jantan (kandang 1 untuk 3 ekor kelinci betina dan kandang 2 untuk 3 ekor kelinci jantan). Sebelum dilakukan perlakuan bulu kelinci dicukur terlebih dahulu pada daerah punggung seluas 10 x 15 cm² dengan bantuan gunting dan alat cukur rambut agar sediaan *patch acne* yang akan ditempelkan pada kulit kelinci dapat menempel dengan baik tanpa ada penghalang bulu.

4.7.2 Tahapan Uji

Perlakuan uji dilakukan pada setiap formula *patch acne*, sebanyak 3 *patch* untuk masing-masing setiap formula dengan konsentrasi 0,3 gram yang mengandung ekstrak biji pepaya dan memiliki diameter 1,5 cm dan 3 *patch* untuk kontrol negatif (tidak mengandung ekstrak etanol biji pepaya) yang ditempelkan pada kulit punggung kelinci seluas 10 x 15 cm², kemudian ditutup menggunakan kassa dan direkatkan dengan plester. Selanjutnya diamati ada atau tidaknya efek eritema dan edema pada menit ke 3, jam ke 1 dan jam ke 4. Setelah itu pengamatan respon dilanjutkan pada jam ke 1, 24, 48 dan 72 setelah pembukaan sediaan *patch* pada kulit kelinci. Pemaparan sediaan *patch* pada punggung kelinci secara visual dapat dilihat pada Gambar 9.



Gambar 9. Pemaparan *Patch* Pada Punggung Kelinci

Pengamatan dilakukan secara kualitatif dan kuantitatif. Pengamatan secara kualitatif dilakukan dengan melihat ada atau tidaknya efek eritema dan edema setelah pemaparan sediaan *patch acne* pada kulit kelinci pada rentang waktu tertentu, sedangkan pengamatan secara kuantitatif dilakukan dengan mengelompokkan efek eritema dan edema yang timbul sesuai dengan skor eritema dan edema, kemudian hasil skor tersebut dibandingkan dengan skor indeks iritasi. Secara visual dapat dilihat pada Gambar 10 dan hasil pengamatan sediaan *patch* diduga mengiritasi dapat dilihat pada Tabel 15. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 10.

Tabel 15. Pengamatan Sediaan *Patch* Diduga Mengiritasi

Hewan	Waktu	Efek iritasi	Kelompok uji (Skor)						
			F1	F2	F3	F4	F5	F6	KN
Betina	Menit	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jantan	ke 3	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Betina	Jam ke	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jantan	1	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Betina	Jam ke	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jantan	4	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jumlah			0	0	0	0	0	0	0
Rata-rata ± SD			0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Kesimpulan			Tidak mengiritasi						

Keterangan :

F1 : Formula 1 dengan konsentrasi HPMC 7% dan PEG 400 0%

F2 : Formula 2 dengan konsentrasi HPMC 7% dan PEG 400 3%

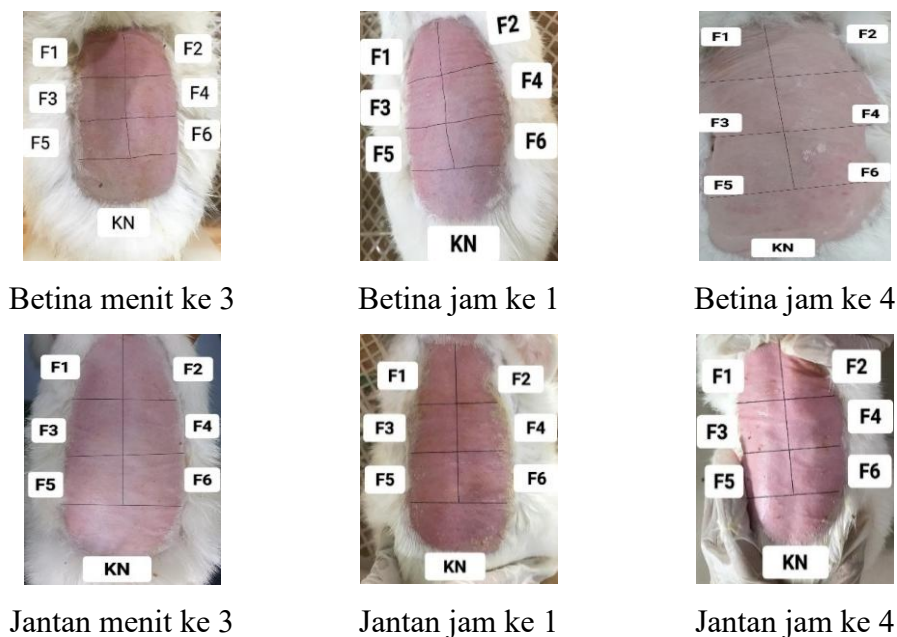
F3 : Formula 3 dengan konsentrasi HPMC 6% dan PEG 400 4%

F4 : Formula 4 dengan konsentrasi HPMC 5% dan PEG 400 5%

F5 : Formula 5 dengan konsentrasi HPMC 4% dan PEG 400 6%

F6 : Formula 6 dengan konsentrasi HPMC 3% dan PEG 400 7%

KN: Kontrol negatif yaitu basis *patch* tanpa penambahan ekstrak



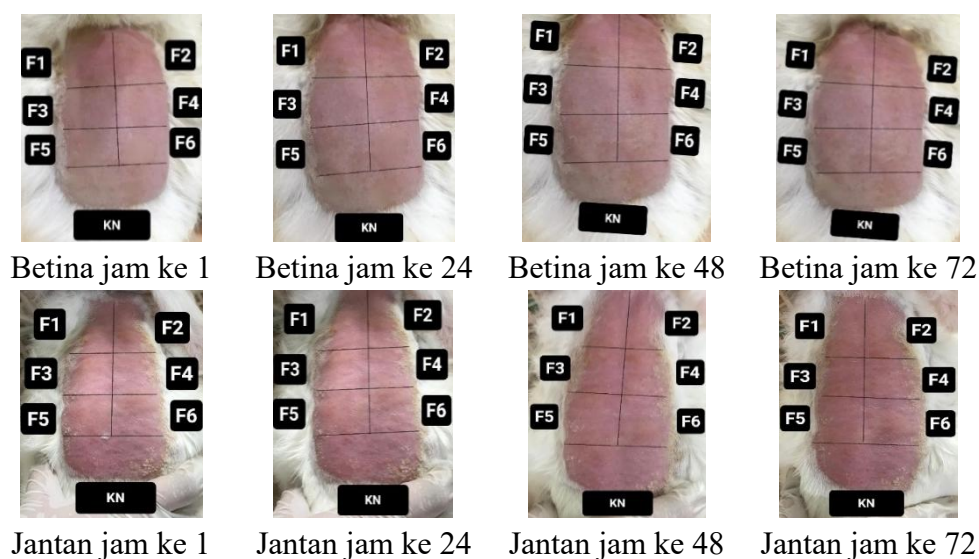
Gambar 10. Permukaan Punggung Kelinci Setelah Perlakuan

Dari hasil pengamatan yang dilakukan pada sediaan *patch* yang diduga mengiritasi diketahui bahwa semua formula pada waktu pengamatan menit ke 3 tidak menimbulkan efek iritasi kulit sehingga pengamatan dilanjutkan pada *patch* kedua, setelah 1 jam *patch* kedua dibuka dan tidak menimbulkan efek iritasi kulit sehingga pengamatan dilanjutkan pada *patch* ketiga, setelah 4 jam *patch* ketiga dibuka dan tidak menimbulkan efek iritasi kulit. Tingkat iritasi dihitung berdasarkan skor eritema dan edema, setelah menghitung skor eritema dan edema didapatkan hasil skor 0, hal tersebut menunjukkan hasil bahwa tidak adanya eritama ataupun edema setelah perlakuan pada semua formula. Kemudian skor tersebut dibandingkan dengan indeks iritasi dan menunjukkan hasil bahwa sediaan *patch* tidak menyebabkan iritasi. Selanjutnya pengamatan respon dilanjutkan pada jam ke 1, 24, 48 dan 72 setelah pembukaan *patch* yang bertujuan untuk mengetahui kemungkinan terjadinya reaksi iritasi yang tertunda (Ermawati, 2018). Hasil pengamatan sediaan *patch* diduga tidak mengiritasi dapat dilihat pada Tabel 16 dan secara visual dapat dilihat pada Gambar 11. Data selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 10.

Tabel 16. Pengamatan Sediaan *Patch* Diduga Tidak Mengiritasi

Hewan	Waktu	Efek iritasi	Kelompok uji (Skor)						
			F1	F2	F3	F4	F5	F6	KN
Betina	1 jam	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jantan	1 jam	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Betina	24 jam	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jantan	24 jam	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Betina	48 jam	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jantan	48 jam	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Betina	72 jam	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jantan	72 jam	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jumlah			0	0	0	0	0	0	0
Rata-rata ± SD			0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Kesimpulan			Tidak mengiritasi						

Dari hasil pengamatan yang telah dilakukan, pada kulit kelinci yang telah dilepaskan semua formula *patch* diketahui bahwa pada kelinci betina dan jantan pada waktu pengamatan 1 jam, 24 jam, 48 dan 72 jam tidak ditemukan adanya eritema dan edema pada kulit kelinci. Setelah itu tentukan skor eritema dan edema dari sediaan *patch*, kemudian hitung nilai indeks iritasi dan didapatkan nilai sebesar 0, hal tersebut menunjukkan bahwa semua formula *patch* yang dibuat tidak menimbulkan iritasi pada kulit kelinci.



Gambar 11. Permukaan Punggung Kelinci Setelah Pengamatan Respon

Dari hasil analisis uji normalitas didapatkan hasil data tidak terdistribusi normal karena nilai sig dari uji normalitas baik shapiro-wilk atau kolmogorov-smirnov $< 0,05$, syarat data yang dikatakan terdistribusi normal jika nilai sig $> 0,05$. Sehingga perlu dilakukan analisis statistik non-parametrik yang merupakan analisis statistik yang tidak bergantung pada asumsi distribusi tertentu dari data, seperti normalitas. Analisis statistik non-parametrik yang digunakan yaitu uji kruskal-wallis, analisis tersebut bertujuan untuk membandingkan lebih dari dua grup independent.

Berdasarkan hasil uji kruskal-wallis yang telah dilakukan untuk melihat pengaruh formula terhadap skor iritasi pada waktu pengamatan tertentu pada bagian yang menunjukkan nilai H dan nilai p (Asymp. Sig), menunjukkan hasil tidak ada perbedaan signifikan dari semua formula terhadap skor iritasi kelinci pada waktu pengamatan tertentu karena nilai sig $> 0,05$, syarat data dikatakan adanya perbedaan signifikan jika nilai sig $< 0,05$. Sehingga tidak perlu melanjutkan analisis uji lebih lanjut untuk mencari perbedaan antar kelompok, karena hasilnya menunjukkan bahwa semua kelompok tidak memiliki perberbedaan secara signifikan.

Adapun beberapa faktor yang mempengaruhi sediaan *patch* tidak menimbulkan iritasi yaitu diantaranya pH yang dihasilkan dari sediaan *patch* memiliki range 4,6 – 4,9 sehingga masih masuk kedalam range pH kulit yaitu 4-6.

Patch yang dibuat memiliki permukaan yang halus dan elastis, sehingga mengurangi gesekan dan menimbulkan iritasi pada kulit. Selain itu, bahan yang digunakan pada formula *patch* menggunakan bahan yang biokompatibel dan tidak menimbulkan iritasi. Ekstrak biji pepaya yang digunakan mengandung senyawa flavonoid dan alkaloid yang memiliki sifat anti-inflamasi dan memberikan efek menenangkan kulit, sehingga senyawa-senyawa tersebut dapat membantu mengurangi iritasi pada kulit (Wardani & Saryanti, 2021). HPMC yang digunakan sebagai basis memiliki sifat biokompatibilitas yang baik dan merupakan polimer yang tidak toksik dan tidak menimbulkan iritasi pada kulit (Rowe *et al.*, 2017). PEG 400 yang digunakan sebagai *plasticizer* memiliki sifat stabil secara kimia, tidak mengiritasi dan memiliki toksisitas yang rendah (Rowe *et al.*, 2017). Menurut *Material Safety Data Sheet* (MSDS) untuk propilenglikol, hasilnya menunjukkan bahwa propilenglikol tidak bersifat iritan pada kulit. Namun untuk metilparaben dan etanol hasilnya menunjukkan bahwa kedua bahan tersebut dapat menyebabkan iritasi pada kulit, tetapi pada penggunaannya untuk metil paraben dan etanol masih dalam range konsentrasi yang dipersyaratkan, untuk metil paraben 0,02 - 0,3% dan untuk etanol 20% - 40% sehingga tidak menimbulkan efek iritasi pada kulit kelinci.

Pengujian iritasi dilakukan dalam kondisi yang terkontrol dan pengamatan secara berkala untuk memastikan reaksi iritasi yang terjadi, selain itu penilaian respon iritasi dilakukan pada berbagai waktu setelah *patch* dilepas untuk mendeteksi reaksi kulit yang tertunda. Jika dilihat dari fisiologi kulit, kelinci memiliki struktur kulit yang relatif tipis dan halus, lapisan stratum korneum, yang merupakan lapisan teratas, lebih efisien dalam mempertahankan kelembapan dan melindungi lapisan bawah, sehingga mengurangi risiko iritasi. Selain itu kelinci memiliki kemampuan regenerasi yang baik, hal tersebut memungkinkan kulit kelinci lebih toleran apabila kontak dengan *patch*. Kulit kelinci cenderung lebih terhidrasi sehingga mengurangi kekeringan dan potensi iritasi. Hidrasi yang baik juga membantu menjaga integritas barrier kulit, sehingga *patch* dapat diterima dengan lebih baik (Johnson, 2012).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Formula 5 pada sediaan *patch acne* ekstrak etanol biji pepaya dengan kombinasi polimer HPMC dan PEG 400 menghasilkan mutu fisik dengan karakteristik yang baik berdasarkan parameter uji keseragaman bobot, uji ketebalan, uji pH dan uji ketahanan atau lipatan.
2. Seluruh formula sediaan *patch acne* ekstrak etanol biji pepaya dengan kombinasi polimer HPMC dan PEG 400 tidak menyebabkan efek iritasi pada kulit kelinci setelah pemaparan sediaan *patch*.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan uji antibakteri sediaan *patch acne* ekstrak etanol biji pepaya untuk melihat aktivitas antibakteri.
2. Perlu dilakukan uji penetrasi sediaan *patch acne* ekstrak etanol biji pepaya untuk melihat penetrasi sediaan *patch* ketika dipaparkan pada kulit.
3. Perlu dilakukan penghilangan warna pada sediaan *patch acne* ekstrak etanol biji pepaya.

DAFTAR PUSTAKA

- Anggita,R.H.,Tri, C., Toni, S.,dan Rahayu, I, L. 2015. Uji aktivitas antibakteri ekstrak daun Beluntas (*Pluchea indica* L) terhadap bakteri *Propionibacterium acnes* penyebab Jerawat. *Jurnal Istek*. 9 (1) : 141- 144.
- Anggraeni Putri, P., Chattri, M., & Advinda, L. 2023. Karakteristik Saponin Senyawa Metabolit Sekunder pada Tumbuhan. *Serambi Biologi*. 8 (2) : 251-258.
- Anggraini, C. 2020. Pemeriksaan Kadar Air Dan Kadar Abu Ekstrak Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L.) Berdasarkan Waktu Pengeringan Simplisia. *Karya Tulis Ilmiah*. Poltekkes Kemenkes Palembang.
- Anjarsari, D. Y., Ayu, K., & Lestari, P. 2022. Uji Potensial Antibakteri Umbi Rumput Teki (*Cyperus rotundus*) terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif. *Journal Pharmasci (Journal of Pharmacy and Science)*. 7 (2) : 95 - 99.
- Aprilia, T. 2017. Uji Picu Pertumbuhan Rambut Kelinci Dengan Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis). *Skripsi*. Universitas Lampung.
- Ariani, N., Monalisa., & Febrianti, D.R. 2019. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L) Terhadap Pertumbuhan *Escherichia coli*. *Journal of Current Pharmaceutical Science*. 2 (2) : 1 - 8.
- Arifin, A., & Iqbal, M. 2019. Formulasi dan Uji Karakteristik Fisik Sediaan *Patch* Ekstrak Etanol Daun Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus*). *Jurnal Ilmiah Manuntung*. 5 (2) : 187 - 191.
- Asbullah, Wulandari, P., & Febrianita, Y. 2021. Faktor-Faktor yang mempengaruhi terhadap timbulnya *Acnes Vulgaris* (Jerawat) pada Remaja di SMAN 1 Pelangiran Kabupaten Indragiri Hilir Tahun 2018. *Jurnal Keperawatn Abdurrah*. 4 (2) : 79 - 88.
- Auliya, S., Priani, S. E., & Darma, E. 2019. Formulasi *Patch* Transdermal Natrium Diklofenak Tipe Matriks dengan Kombinasi Polimer HPMC dan Kitosan Serta Peningkat Penetrasi Transcutol. *Prosiding Farmasi Universitas Islam Bandung*. 5 (2) : 233 - 240.

- Ayuni, I. T. 2023. Penggunaan *Acne Patch* Berbahan Dasar Ekstrak Tumbuhan Untuk Mengatasi Inflamasi Jerawat Akibat Bakteri *Propionibacterium acnes*. Program Studi Tadris Biologi IAIN Syekh Nurjati : Cirebon.
- Baharudin, A., & Maesaroh, I. 2020. Formulasi Sediaan *Patch* Transdermal dari Ekstrak Bonggol Pohon Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* v) untuk Penyembuhan Luka Sayat. *Stikes Muhammadiyah Kuningan*. 2 (2) : 55-62.
- Beylot, C., Auffret, N., Poli, F., Claudel, J. P., Leccia, M. T., Del Giudice, P., & Dreno, B. 2014. *Propionibacterium acnes* : An update on its role in the pathogenesis of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 28 (3) : 271 - 278.
- BPOM. 2014. Peraturan Badan Pengawasan Obat dan Makanan No 7 Tahun 2014 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara In Vivo. Badan Pengawas Obat Dan Makanan : Republik Indonesia. 1–165.
- Cahyanto, H. A. 2021. Standardisasi Simplisia dan Ekstrak Etanol Jahe Merah (*Zingiber Officinale Rosch* Var Rubrum) dari Lahan Gambut Kubu Raya Kalimantan Barat. *Jurnal Borneo Akcaya*. 7 (2) : 49–55.
- Chin W, Mei Y, Gokhale R, Yung S. 2018. A novel unit-dose approach for the pharmaceutical compounding of an orodispersible film. *International journal of pharmaceutics*. 539 (1– 2) : 165–74.
- Christalina, I., Susanto, T. E., & Ayucitra, A. 2017. Aktivitas Antioksidan Dan Antibakteri Alami Ekstrak Fenolik Biji Pepaya. *Widya Teknik*. 12 (2) : 18-25.
- Damayanti, M. 2014. Uji Efektivitas Larutan Bawang putih (*Allium sativum*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Propionibacterium acnes* Secara In Vitro. *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1985. Cara Pembuatan Simplisia. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. Farmakope Indonesia Edisi IV. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. Farmakope Indonesia Edisi V. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2017. Farmakope Herbal Indonesia Edisi II. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2020. Farmakope Indonesia Edisi VI, Jakarta : Kementerian Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2022. Suplemen I Farmakope Hebal Indonesia Edisi II. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Dewantara, I.G.N.A., Prasetia, I.G.N., Jemmy, A., Putri, N.N.T.A.N., Arsana, D.A.M.I.P.S., & Prabayanti, N.P.M. 2015. Uji eritema dan edema secara *in vivo* pada natrium lauril sulfat 10%. *Jurnal Farmasi Udayana*. 4 (2) : 25-28.
- Diniatik. 2015. Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanolik Daun Kepel (*Stelechocarpus burahol* (BI.) Dengan Metode Spektrofotometri. *Jurnal Ilmu Farmasi*. 3(1) : 1–5.
- Ditjen POM. 2000. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Cetakan Pertama. Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Ergina, Nuryanti, S., & Pursitasari, I. D. 2014. Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder pada Daun Palado (*Agave angustifolia*) yang Diekstraksi dengan Pelarut Air dan Etanol. *Jurnal Akademika Kimia*. 3 (3) : 165-172.
- Ermawati DE, Prilantri HU. 2019. Pengaruh Kombinasi Polimer *Hidroksipropilmetilcelulosa* dan Natrium *Karboksimetilselulosa* Terhadap Sifat Fisik Sediaan *Matrix-based Patch* Ibuprofen. *J. Pharm Sci C*. 4 (2) :109-119.
- Ermawati, N. 2018. Uji iritasi sediaan gel antijerawat fraksi larut etil asetat ekstrak etanol daun binahong (*Anredera cordifolia* Ten.) Steenis) pada kelinci. *Jurnal PENA*. 32 (2) : 33-37.
- Eroschenko, V. P. 2018. *Atlas of Histology with Functional Correlations*. Alphenaan den Rijn, FL: Wolters Kluwer Law & Business. Institusi Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri.
- Fatmawaty, A., Manggau, M.A., Tayeb, R., & Adawiah, R.A. 2016. Uji iritasi krim hasil fermentasi bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L) dengan variasi konsentrasi emulgator novemer pada kulit kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Pharmaceutical and Medicinal Sciences*. 1 (2) : 62-65.

- Febrianasari, F. 2018. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Kirinyu (*Chromolaena Odorata*) Terhadap *Staphylococcus aureus*. Fakultas Keguruan Dan Ilmu Pendidikan Universitas Sanata Dharma Yogyakarta.
- Fitriyanti., Norhavid M. F. R., Ramadhan H. 2020. Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol 70% Biji Pepaya (*Carica papaya* L) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acnes* Penyebab Jerawat, *Pharmacoscript*. 3 (2) : 143-149.
- Forestryana, D., & Arnida. 2020. Skrining Fitokimia Dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Ekstrak Etanol Daun Jeruju (*Hydrolea Spinosa* L). *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*. 11(2) : 113–124.
- Fuziyanti, N. 2022. Pengaruh kombinasi polimer PVP: EC dan HPMC: EC terhadap sediaan *Transdermal* pada karakteristik *patch* yang baik. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*. 7 (2) : 147-152.
- Gaikwad KA. 2014. Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspects and Evaluation. Review Article. 14 (2) : 471- 474.
- Garg T, Agarwal S, Chander R, Singh A, Yadav P. 2018. Patch testing in patient with suspected cosmetic dermatitis: a retrospective study. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 17 (1) : 95-100.
- George, R. M., & Sridharan, R. 2018. Factors aggravating or precipitating acne in Indian adults: A hospital-based study of 110 cases. *Indian Journal of Dermatology*. 63 (4) : 328–331.
- Gollnick, H & Dreno, B., 2015, Acne and management: Pathophysiology and management of acne. *Journal European Academy of Dermatology and Venereology*. 29 (4) : 1-2.
- Grada, A., Mervis, J., & Falanga, V. 2018. Research Techniques Made Simple: Animal Models of Wound Healing. *Journal of Investigative Dermatology*. 138 (10) : 2095 - 2105.
- Hafsari, A. R., Cahyanto, T., Sujarwo, T., & Lestari, R. I. 2015. Uji aktivitas antibakteri daun beluntas. *Journal Istek*. 9 (1) : 142 - 161.
- Hamzah, A. 2014. *9 Jurus Sukses Bertanam Pepaya California*. PT. Agromedia Pustaka. Jakarta.
- Hanani, E. 2016. *Analisis Fitokimia*. Jakarta : Buku Kedokteran. EGC.

- Herbie, T. 2015. *Kitab Tanaman Berkhasiat Obat -226- Tumbuhan Obat untuk Penyembuhan Penyakit dan Kebugaran Tubuh*. Cetakan 1. Edited by Adhe. Yogyakarta: OCTOPUS Publishing House.
- Hermanto, F. J., Lestari, F., Hermawati, C., & Nurviana, V. 2019. Evaluasi Sediaan Patch Daun Handeuleum (*Graptophyllum griff L*) Sebagai Penurun Panas. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*. 19 (2) : 211-212.
- Hidayah, N. 2016. Pemanfaatan Senyawa metabolit Sekunder Tanaman (Tanin dan Saponin) dalam Mengurangi Emisi Metan Ternak Ruminansia. *Jurnal Sain Peternakan Indonesia*. 11(2) : 89-98
- Hikmah, F., & Nur, H. 2023. Uji Hambat Aktivitas Bakteri *Propionibacterium acnes* Terhadap Ekstrak Etanol Rimpang Lengkuas Merah (*Alpinia purpurata* (K.) Schum). *Jurnal Medika Udayana*. 12 (1) : 74-84.
- Huda, A. N., Suwarno, W. B., & Maharijaya, A. 2018. Karakteristik Buah Pepaya (*Carica papaya* L) pada Lima Tingkat Kematangan. *Jurnal Agronomi Indonesia (Indonesian Journal of Agronomy)*. 46 (3) : 298-305.
- Husnawati. 2018. Efektivitas ekstrak etanol daun kirinyuh (*Eupatorium odoratum* L) terhadap mortalitas larva nyamuk *Aedes aegypti* sebagai penganyaan praktikum fisiologi hewan. Universitas Mataram.
- Inayah, S., Febrina, L., Tobing, N. E. K. P., & Fadraersada, J. 2018. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Patch Bukal Mukoadhesif Celecoxib. *Prosiding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. 1 (8) : 177 - 183.
- Indarto, I., Narulita, W., Anggoro, B. S., & Novitasari, A. 2019. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Binahong Terhadap *Propionibacterium acnes*. *Jurnal Biosfer*. 10 (1) : 67 - 78.
- Indrawati, Y. S., & Zainal, P. F. 2015. Keanekaragaman dan Pemanfaatan Tumbuhan Obat Tradisional Pada Masyarakat di Kelurahan Lipu Kecamatan Betoambari Kota Baubau Provinsi Sulawesi Tenggara. *Jurnal Biowallacea*, 2(1) : 204-210.
- Iskandar, D. 2020. Aplikasi Uji Skrining Fitokimia Terhadap Daun Uncaria Tomentosa Sebagai Bahan Utama Dalam Pembuatan Teh. *Jurnal Teknologi Technoscientia*. 12 (2) : 153-158.

- Istiqori, D. G. 2022. Sediaan *Bubble Mask* Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L) sebagai Antibakteri terhadap *Propionibacterium acnes*. Doctoral dissertation. Universitas Bth Tasikmalaya.
- Johnson, R. 2012. Anatomy and Physiology of the Skin in Rabbits. *Veterinary Dermatology*. 23 (5) : 445 - 455.
- Kalangi, S. J. 2014. Histofisiologi Kulit. *Jurnal Biomedik* (Jbm). 5 (3) : 1-9.
- Karim, A., Marlina, & Sartini. 2018. Efektifitas beberapa produk pembersih wajah antiacne terhadap bakteri penyebab jerawat *Propionibacterium acnes*. *Jurnal Biologi Lingkungan, Industri, Kesehatan*. 5 (1) : 31 - 41.
- Karisma, E. V. 2019. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L) Terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Farmasindo*. 3 (2) : 16 - 20.
- Khandelwal H and Prakash S. 2016. Synthesis and characterization of hydroxyapatite powder by eggshell. *Journal of Minerals and Materials Characterization and Engineering*. 4 (2) : 119 - 126.
- Kharisma Y. 2017. Tinjauan Pemanfaatan Tanaman Pepaya Dalam Kesehatan. Universitas Islam Bandung: Bandung.
- Kindangen, C., A. Yamlean, P., V. & Wewengkang, D., S. 2018. Formulasi Gel Antijerawat Ekstrak Etanol Daun kemangi (*Ocimum basilicum* L) dan Uji Aktivitasnya Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* Secara in vitro. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 7 (3) : 283 - 293.
- Koul, B., Pudhuvai, B., Sharma, C., Kumar, A., Sharma, V., Yadav, D., & Jin, J. O. 2022. *Carica papaya* L. a tropical fruit with benefits beyond the tropics. *Diversity*. 14 (8). 2 - 31.
- Kumalasari, E. N. S. 2015. Aktivitas Antifungi Ekstrak Etanol Batang Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen.) Terhadap *Candida albicans* Serta Skrining Fitokimia. *Science*. 1 (2) : 51 - 62.
- Kumalasari, M. L. F., & Andiarna, F. 2020. Uji Fitokimia Ekstrak Etaol Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L). *Indonesian Journal for Health Sciences*. 4 (1) : 39 - 44.
- Kumar, B., Singh, B. P., Jain, S. K., & Shafaat, K. 2014. Development And Characterization Of A Nanoemulsion Gel Formulation For Transdermal

- Delivery Of Carvedilol. *International Journal Of Drug Development And Research*. 4 (1) : 151 - 161.
- Kurnia, R. 2018. *Fakta Seputar Pepaya (Manfaat Buah Pepaya Dan Cara Membudidayakannya)*. Jakarta : Bhuna Ilmu Populer.
- Kusumo, D. W., Susanti, S., & Ningrum, E. K. 2022. Skrining Fitokimia Senyawa Metabolit Sekunder Pada Ekstrak Etanol Bunga Pepaya (*Carica papaya* L). *JCPS (Journal of Current Pharmaceutical Sciences)*. 5 (2) : 478 - 483.
- Laras, A. A. I. S., Swastini, D. A., Wardana, M., & Wijayanti, N. P. A. D. 2014. Uji Iritasi Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L). *Jurnal Farmasi Udayana*. 3 (1) : 72 - 77.
- Lazzarini, R., Duarte, I., & Ferreira, A. L. 2014. Testes de contato. *An Bras Dermatol*. 88 (6) : 879-89.
- Lely N., Firdiawan A., Martha S. 2016. Efektivitas Antibakteri Minyak Atsiri Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. Rubrum) Terhadap Bakteri Jerawat. *Scientia*. 6 (1) : 44 – 49.
- Lestari, F. D., Sari, R., & Robiyanto. 2015. Identifikasi Bakteri *Propionibacterium acnes* yang Berasal dari Ulkus Diabetikum Derajat III dan IV Wagner. *Jurnal Untan*. 3 (1) : 123 - 128.
- Madelina, W., & Sulistiyaningsih. 2018. Resistensi Antibiotik pada Terapi Pengobatan Jerawat. *Jurnal Farmaka*. 16 (2) : 105 - 117.
- Mali A, Bathe R, Patil M. 2015. An Updated Review on Transdermal Drug Delivery System. *International Journal of Advances in Scientific Research*. 1 (06) : 244 - 254.
- Marjoni, R. 2016. *Dasar-Dasar Fitokimia untuk Diploma III Farmasi*. Jakarta: CV. Trans Info Media.
- Martiasih, M., Boy, R. S., & Kianto, P. A. 2014. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Biji Pepaya terhadap *Escherichia coli* dan *Streptococcus pyogenes*. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Fakultas Teknobiologi Universitas Atma Jaya: Yogyakarta*.
- McDowell, A., Sheila P., Yoshiobu E., Peter L., dan Anne E. 2016. *Propionibacterium acnes* in human health and disease. *Biomed Research International*. 1 (1) : 1- 3.

- Meilina N. E, Hasanah A. N. 2018. Review Artikel : Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L) Terhadap Bakteri Penyebab Jerawat. *Farmaka*. 16 (2) : 322 - 326.
- Miratunnisa., Lanny, M., Siti, H. 2015. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Kulit Kentang (*Solanum Tuberosum* L) Terhadap *Propionibacterium acnes*. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba 2015*. 3 (2) : 510-516.
- Motosko, C. C., Zakhem, G. A., Pomeranz, M. K., & Hazen, A. 2019. Acne: a side-effect of masculinizing hormonal therapy in transgender patients. *British Journal of Dermatology*. 180 (1) : 26 - 30.
- Moulia, M.N., Syarief, R., Iriani, E.S., Kusumaningrum, H.D., Suyatma, N.E. 2018. Antimikroba Ekstrak Bawang Putih. *Jurnal Pangan*. 27 (1) : 55 - 66.
- Nafisah, M., Tukiran, S., & Hidayati, N. 2014. Uji Skrining Fitokimia Pada Ekstrak Heksan, Kloroform dan Metanol dari Tanaman Patikan Kebo (*Euphorbia hirtae*). *Prosiding Seminar Nasional Kimia*. Universitas Negeri Surabaya: Surabaya. 20 (1) : 279-286.
- Narulita, W. 2017. Uji Efektivitas Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) Dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri *Propionibacterium acnes* Secara In Vitro. *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Raden Intan Lampung.
- Natalia, C. 2017. Potensi Antijerawat Masker Gel Peel-Off Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis*. *Doctoral dissertation* ; UAJY.
- Noor, S. M., Dharmayanti, I., Wahyuardani, S., Muharsini, S., Cahyaningsih, T., & Widianingrum, Y. 2022. Penggunaan dan Penanganan Hewan Coba Rodensia dalam penelitian sesuai dengan kesejahteraan hewan. Jakarta : IAARD Press.
- Nugroho, A.K., Binnarjo, A., Hakim, A.H., dan Ermawati, Y. 2014. Compartmental Modeling Approach of Losartan Transdermal Transport in Vitro. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 25 (1) : 31 - 38.
- Nurjanah, N., Aprilia, B. E., Fransiskayana, A., Rahmawati, M., & Nurhayati, T. 2018. Senyawa Bioaktif Rumput Laut dan Ampas Teh Sebagai Antibakteri Dalam Formula Masker Wajah. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*. 21 (2) : 304-316.

- Nurmesa A., Nurhabibah., Najihudin A. 2019. Formulasi dan Evaluasi Stabilitas Fisik *Patch* Transdermal Alkaloid Nikotin Daun Tembakau (*Nicotiana tobacum* Linn) dengan Variasi Polimer dan Asam Oleat. *Jurnal Penelitian Farmasi Herbal*. 2 (1) : 1 - 8.
- Parwata, I. M. O. A. 2016. *Diktat Bahan Ajar Kimia Organik Bahan Alam*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universita Udayana : Denpasar.
- Prabhakar D, Sreekanth J, Jayaveera KN. 2014. Transdermal Drug Delivery Patches: a Review. *J Drug Deliv Ther*. 3 (4) : 213 - 221.
- Pratama, A. N., & Busman, H. 2020. Potensi Antioksidan Kedelai (*Glycine Max* L) Terhadap Penangkapan Radikal Bebas, *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 1(1) : 497 - 504.
- Pratimasari, D., Sugihartini, N., & Yuwono, T. 2015. Evaluasi sifat fisik dan uji iritasi sediaan salep minyak atsiri bunga cengkeh dalam basis larut air. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 11 (1) : 9 - 15.
- Pratiwi, M. N. 2019. Aktivitas antibakteri fraksi buah jambu wer (*Prunus persica* L) Batsch) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcu aureus*. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas islam Negeri Maulana Malik Ibrahim : Malang.
- Purbaya, S., Aisyah, L. S., Jasmansyah, J., & Arianti, W. E. 2018. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etil Asetat Jahe Merah (*Zingiber officinale* Roscoe var. sunti) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. *Jurnal Kartika Kimia*. 1 (1) : 29 - 34.
- Purwanti, N. U., Yuliana, S., & Sari, N. 2018. Pengaruh Cara Pengeringan Simplisia Daun Pandan (*Pandanus Amaryllifolius*) Terhadap Aktivitas Penangkal. *Jurnal Farmasi Medica/Pharmacy Medical Journal (PMJ)*. 1 (2) : 63 - 72.
- Putra.W. S. 2015. Kitab Herbal Nusantara Kumpulan Resep dan Ramuan Tanaman Obat Untuk Berbagai Gangguan Kesehatan. Andien, Ed. Yogyakarta: Katahati.
- Rahim, F., Deviarny, C., Yenti, R., & Ramadani, P. 2016. Formulasi Sediaan *Patch* Transdermal dari Rimpang Rumput Teki (*Cyperus rotundus* L) Untuk Pengobatan Nyeri Sendi Pada Tikus Putih Jantan. *Scientia*. 6 (1) : 1 - 6.

- Rahmadani, R. A., Bulkis, S., & Budiman, M. A. 2017. Potensi budidaya kurma di Indonesia ditinjau dari perspektif ekonomis dan ekologis. *Proceeding of National Seminar on ASBIS* (Applied Science, Business, and Information System). 6 (1) : 427 - 437.
- Rahmawanty & Sari. 2019. *Buku Ajar Teknologi Kosmetik*. Malang: CV IRDH Raja Grafindo Persada.
- Rais, I. R. 2014. Ekstraksi Andrografolid dari *Adrographis paniculata* (Burm F.) Nees Menggunakan Ekstraktor Soxhlet. *Jurnal Pharmaciaana*. 4 (1) : 85 - 92.
- Ramadhan, A. 2015. Uji aktivitas antibakteri senyawa-senyawa hasil modifikasi struktur etil p-metoksisinamat melalui reaksi esterifikasi terhadap bakteri gram negatif dan gram positif. *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah.
- Ramadhani, U. K. S., Djajadisastra, J., & Iskandarsyah, I. 2017. Pengaruh Polimer dan Peningkat Penetrasi Terhadap Karakter Penetrasi Matriks Sediaan *Patch* Transdermal Karvedilol. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 15 (2) : 120 -127.
- Ramdani, R., Sibero, & T., H. 2015. Treatment for Acne vulgaris. *Journal Majority*. 4 (2) : 87 - 95.
- Rana, R., Saroha, K., Handa, U., Kumar, A., & Nanda, S. 2016. Transdermal Patches As A Tool For Permeation Of Drug Through Skin. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 8 (5) : 471-481.
- Reo, A. R., S. Berhimpon, & R. Montolalu. 2017. Metabolit Sekunder Gorgonia (*Paramuricea clavata*). *Jurnal Ilmiah Platax*. 5 (1) : 42 - 48.
- Reo, A. R., Berhimpon, S., & Montolalu, R. (2017). Metabolit Sekunder Gorgonia (*Paramuricea clavata*). *Jurnal Ilmiah Platax [Internet]*, 5(1).
- Restyana, A., Ihtiramidina, U., & Kristianingsih, I. 2019. Formulasi Dan Uji Antibakteri Topikal Mikroemulsi Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L) Pada Bakteri *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Wiyata: Penelitian Sains dan Kesehatan*. 6(2) : 73-79.
- Rifqiani, A. 2019. Pengaruh Penggunaan PEG 400 Dan Gliserol Sebagai *Plasticizer* Terhadap Sifat Fisik Sediaan *Patch* Ekstrak Etanol Herba Pegagan (*Centella asiatica* L). *Jurnal mahasiswa farmasi fakultas kedokteran*. 4 (1) : 1 - 10.
- Rollando. 2019. Senyawa Antibakteri Dari Fungi Endofit. Malang : CV Seribu Bintang.

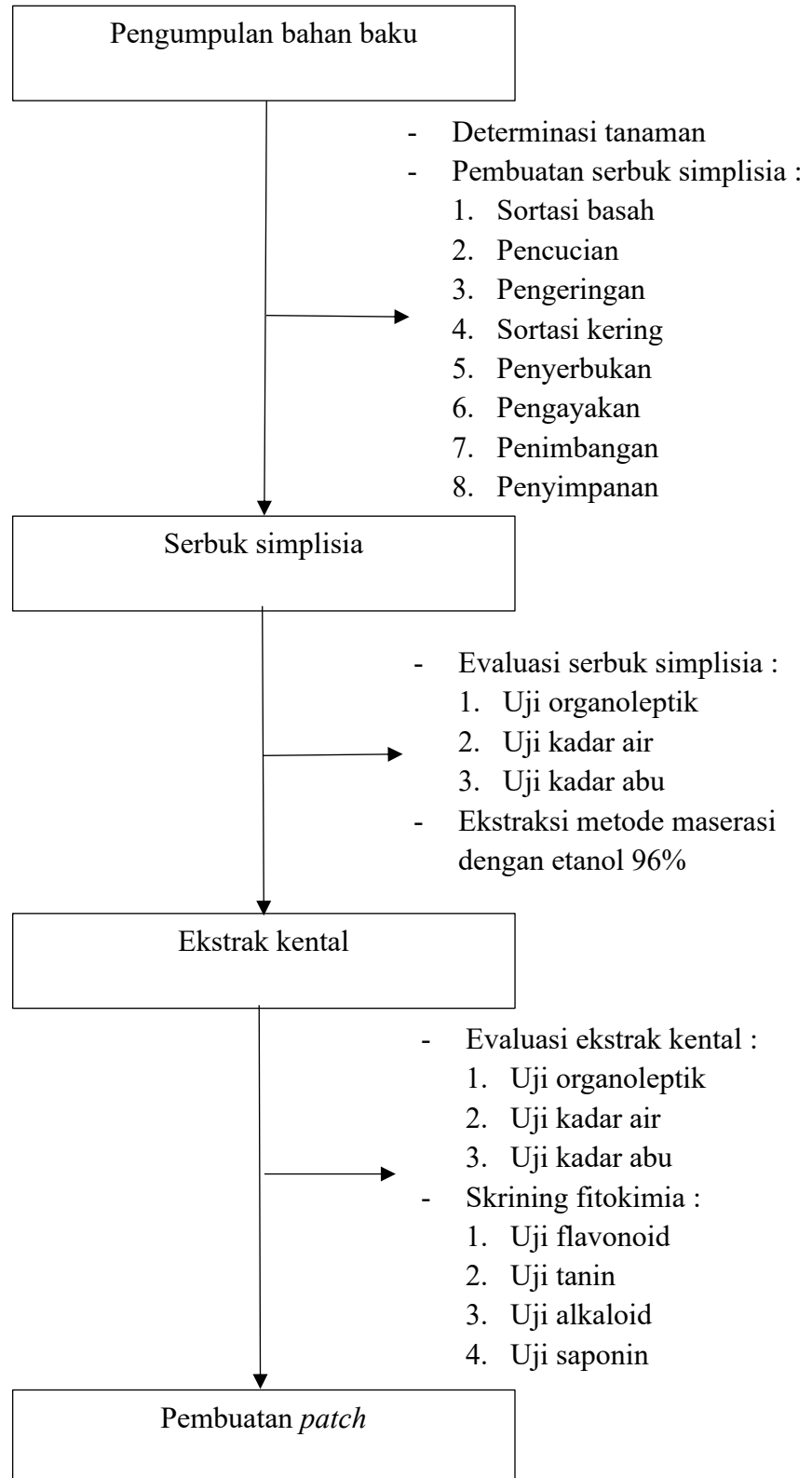
- Rowe, R. C., Sheskey, J. P., & Quinn, M. E. 2017. Handbook of Pharmaceutical Excipient. Eighth Edition. *The Pharmaceutical Press*. London.
- Rutgers. 2017. Skin Structure. I Edition. New York: Elsevier.
- Saifudin, A. 2014. Senyawa Alam Metabolit Sekunder Teori, Konsep, dan Teknik Pemurnian. Yogyakarta: Deepublish.
- Sari, A., & Auliya, N. 2018. Uji Efektivitas Antibakteri Ekstrak Rumput Laut (*Eucheuma cottonii*) Terhadap Bakteri *Bacillus cereus* dan *Streptococcus mutans*. *Pharmaceutical and Traditional Medicine*. 2 (2) : 53 - 59.
- Sayogo, W., Widodo, A. D. W., & Dachlan, Y. P. 2017. Potensi + Dalethyne Terhadap Epitelisasi Luka Pada Kulit Tikus Yang Diinfeksi Bakteri MRSA. *Jurnal Biosains Pascasarjana*. 19 (1) : 1- 17.
- Senduk, T. W., Montolalu, L. A. D. Y., & Dotulong, V. 2020. The Rendement Of Boiled Water Extract Of Mature Leaves Of Mangrove Sonneratia Alba. *Jurnal Perikanan Dan Kelautan Tropis*. 11 (1) : 9 - 15.
- Setyawan, E. I., Dewantara, I. A., & Putra, I. D. 2014. Optimasi Formula Matrik Patch Mukoadhesif Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L) Menggunakan Mentol dan PEG 400 sebagai Permeation Enhancer dan Plasticizer. Media Farmasi: *Jurnal Ilmu Farmasi*. 11(2) : 120-132.
- Shin, J. W., Kwon, S. H., Choi, J. Y., Na, J. I., Huh, C. H., Choi, H. R., & Park, K. C. 2019. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *International journal of molecular sciences*. 20 (9) : 2126.
- Sibero, H. T., Putra, I. W. A., & Anggraini, D. I. 2019. Tatalaksana terkini *Acne vulgaris*. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*. 3 (2) : 313 - 320.
- Sulaksmono, M. 2015. Keuntungan dan Kerugian Patch Test (Uji Tempel) Dalam Upaya Menegakkan Diagnosa Penyakit Kulit Akibat Kerja (*Occupational Dermatitis*) Bagian Kesehatan dan Keselamatan Kerja. Fakultas Kesehatan Masyarakat : Universitas Airlangga.
- Susanti, E., Hermawan, H., Rahmah, M., & Hidayati, J. 2021. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Tiga Varietas Biji Pepaya (*Carica Papaya* L) Terhadap Bakteri *Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus Epidermidis* Dan *Propionibacterium Acnes*. *Jurnal Farmasi dan Sains*. (5) 1 : 19 - 28.

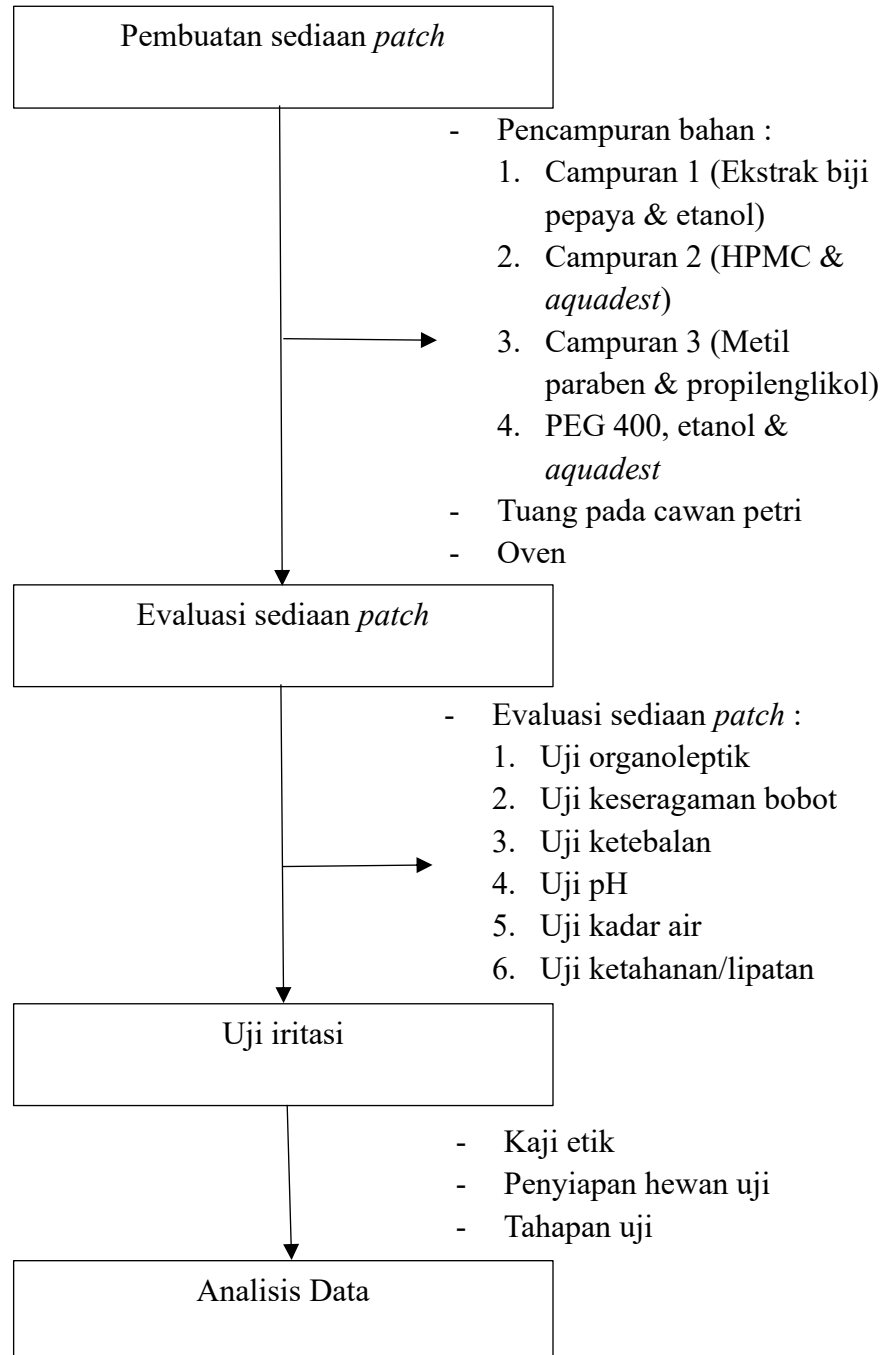
- Susanti, S., Nurpriatna, C. O., & Rizkuloh, L. R. 2024. Uji Aktivitas Antibakteri Sediaan *Acne Patch* Ekstrak Daun Jambu Biji Terhadap Bakteri *Propionibacterium Acnes*. *Perjuangan Nature Pharmaceutical Conference*. 1 (1) : 153 - 169.
- Sylvia, O. 2017. Perbandingan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L) Dari Dua Varietas terhadap Bakteri *Escherichia coli* Ovalina. *Jurnal Stikna*. 1 (2) : 183 - 188.
- Torar, G. M. J., Astuty, L., & Citraningtyas, G. 2017. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L) Terhadap Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureus*. *Pharmacon*. 6 (2) : 14 - 21.
- Tristina, Y. 2021. Optimasi Formula *Patch* Dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L) Dengan Kombinasi Matriks HPMC Dan Peg 400 Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Doctoral dissertation*. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional.
- Untari, E. K., & Robiyanto, R. 2018. Uji Fisikokimia dan Uji Iritasi Sabun Antiseptik Kulit Daun Aloe vera (L.) Burm. f. *Jurnal Jamu Indonesia*. 3 (2) : 55 - 61.
- Voight, R. 1994. Buku Pengantar Teknologi Farmasi. 572-574. Diterjemahkan oleh Soedani, N., Edisi V. Yogyakarta : Universitas Gadjah Mada Press.
- Wachty, K. E. 2017. Pola Kepekaan Bakteri Isolat Vagina Psk Sunan Kuning Semarang Terhadap Antibiotik. Universitas Muhammadiyah Semarang.
- Wardani & Saryanti. 2021. Formulasi Transdermal *Patch* Eksrak Eanol Biji Pepaya dengan Basis *Hydroxypropil Metilcellulose* (HPMC). *Smart Medical Journal*. 4 (1) : 38 - 44.
- Wardaningrum, R. Y. 2019. Perbandingan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Terpurifikasi Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea Batatas* L) Dengan Vitamin E. *Skripsi*. Ungaran : Universitas Ngudi Waluyo.
- Widiasnita,B.U. 2016. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Sabun Mandi Cair dari Ekstrak Buah Tomat (*Lycopersicum esculentum* M) Dengan Menggunakan Basis Minyak Zaitun. KTI. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah : Ciamis.

- Yuliani, S. H., Rahmadani, Y., & Istyastono, E. P. 2016. Uji Iritasi Sediaan Gel Penyembuh Luka Ekstrak Etanol Daun Binahong Menggunakan Slug Irritation Test. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 14 (2) : 135 - 140.
- Yulianti, T., Puspitasari, D. & Wahyudi, D. 2021. Optimasi Formula *Patch* Dan Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Dengan Kombinasi Matriks HPMC Dan PEG 400 Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*. 4 (2) : 256 - 264.
- Yusuf, N. A., Suriani., Mappiar, N. I., & Anneke, T. 2020. Formulasi Patch Antihiperlipidemia Daun Salam (*Syzygium polyanthum*). *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 24 (3) : 67 - 71.
- Zahrah, H., Mustika, A., & Debora, K. 2018. Aktivitas Antibakteri Dan Perubahan Morfologi Dari *Propionibacterium acnes* Setelah Pemberian Ekztrak *Curcuma xanthorriza*. *Jurnal Biosains Pascasarjana*. 20 (3) : 160-169.
- Zainur, R. H., Kharisma, A. P., & Tjiptasurasa. 2018. Uji Iritasi Akut Dermal Pada Hewan Uji Kelinci Albino Terhadap Sediaan Body Lotion Ekstrak Kulit Biji Pinang (*Areca catechu* L.). *Jurnal Farmaka*. 18 (1) : 1 - 13.
- Zakaria, N., Bangun, H., Vonna, A., Oesman, F., & Fajriana, F. 2021. Pengaruh penggunaan polimer HPMC dan polivinil pirolidon terhadap karakteristik fisik transdermal *patch* natrium diklofenak. *Jurnal Sains Dan Kesehatan Darussalam*. 1 (2) : 58 - 66.
- Zaky, M., Balqi, R.A., & Pratiwi, D. 2020. Formulasi dan uji Evaluasi fisik sediaan gel ekstrak etanol 96% bunga rosela (*Hibiscus sabdariffa* L) sebagai pewarna rambut alami. *Jurnal Medika Hutama*. 1 (3) : 129 - 138.
- Zuraida, Z., Sulistiyani, S., Sajuthi, D., & Suparto, I. H. 2017. Fenol, Flavonoid, Dan Aktivitas Antioksidan Pada Ekstrak Kulit Batang Pulau (*Alstonia scholaris* R. Br). *Jurnal Penelitian Hasil Hutan*. 35 (3) : 211 - 219.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Alur Pembuatan Serbuk dan Ekstrak Etanol Biji Pepaya



Lampiran 2. Alur Pembuatan *Patch* Ekstrak Etanol Biji Pepaya

Lampiran 3. Perhitungan Formula Bahan Sediaan *Patch Acne*

1. Perhitungan HPMC dan PEG 400 (F1) dalam 100 mL

$$\text{HPMC} : \frac{7}{100} \times 100 = 7 \text{ gram}$$

$$\text{PEG 400} : \frac{0}{100} \times 100 = 0 \text{ gram}$$

2. Perhitungan HPMC dan PEG 400 (F2) dalam 100 mL

$$\text{HPMC} : \frac{7}{100} \times 100 = 7 \text{ gram}$$

$$\text{PEG 400} : \frac{3}{100} \times 100 = 3 \text{ gram}$$

3. Perhitungan HPMC dan PEG 400 (F3) dalam 100 mL

$$\text{HPMC} : \frac{6}{100} \times 100 = 6 \text{ gram}$$

$$\text{PEG 400} : \frac{4}{100} \times 100 = 4 \text{ gram}$$

4. Perhitungan HPMC dan PEG 400 (F4) dalam 100 mL

$$\text{HPMC} : \frac{5}{100} \times 100 = 5 \text{ gram}$$

$$\text{PEG 400} : \frac{5}{100} \times 100 = 5 \text{ gram}$$

5. Perhitungan HPMC dan PEG 400 (F5) dalam 100 mL

$$\text{HPMC} : \frac{4}{100} \times 100 = 4 \text{ gram}$$

$$\text{PEG 400} : \frac{6}{100} \times 100 = 6 \text{ gram}$$

6. Perhitungan HPMC dan PEG 400 (F6) dalam 100 mL

$$\text{HPMC} : \frac{3}{100} \times 100 = 3 \text{ gram}$$

$$\text{PEG 400} : \frac{7}{100} \times 100 = 7 \text{ gram}$$

Perhitungan penimbangan bahan selain HPMC dan PEG 400 dalam 100 mL

$$1. \text{ Ekstrak biji pepaya} : \frac{10}{100} \times 100 = 10 \text{ gram}$$

$$2. \text{ Metil paraben} : \frac{0,3}{100} \times 100 = 0,3 \text{ gram}$$

$$3. \text{ Propilenglikol} : \frac{10}{100} \times 100 = 10 \text{ gram}$$

$$4. \text{ Etanol} : \frac{40}{100} \times 100 = 40 \text{ gram}$$

$$5. \text{ Aquadest} : \text{F1} = 32,7 \text{ mL}$$

$$\text{F2, F3, F4, F5 dan F6} = 29,7 \text{ mL}$$

Lampiran 4. Surat Determinasi Simplisia Biji Pepaya



PT. PALAPA MUDA PERKASA
CHEMICALS PRODUCT AND CHEMICAL ANALYSIS SERVICE
 Jalan Kalimulya No 23 Cilodong, Kota Depok Jawa Barat, 16417
 Telepon : 08118397999, Email : palapamudaperkasa2017@gmail.com



Depok, 23 September 2024

Nomor : 996/IPH.1.09/If.23/I/2024
 Lampiran : -
 Perihal : Hasil Identifikasi/Determinasi Tumbuhan

Kepada Yth,
 Sdr(i).

GITA MARYUNI
 Nim 066120123
 UNIVERSITAS PAKUAN

Dengan hormat,
 Bersama ini kami sampaikan hasil identifikasi / determinasi tumbuhan yang saudara kirimkan ke“PMP”, adalah :

No	No. Kol.	Jenis	Suku
1	Biji Pepaya	<i>Carica papaya L.</i>	<i>Caricaceae</i>

Demikian, semoga berguna bagi Saudara.

Depok, 26 September 2024

Manager Quality,

Novita

Lampiran 5. Surat Hasil Kaji Etik

**KOMITE ETIK PENGGUNAAN HEWAN PERCOBAAN
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS PAKUAN
Jl. Pakuan PO BOX 452**

**SURAT KEPUTUSAN KOMITE ETIK
No. 028 /KEPHP-UNPAK/06-2024**

Komite Etik Penggunaan Hewan Percobaan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pakuan, dalam upaya melindungi hak dan kesejahteraan subjek hewan percobaan dalam penelitian dengan teliti telah mengkaji rancangan penelitian berjudul

**Optimasi Formula Dan Uji Iritasi Sediaan Patch Acne Ekstrak Etanol Biji Pepaya
(Carica Papaya L) Dengan Kombinasi HPMC Dan PEG 400 Pada Kelinci**

Peneliti Utama : Gita Maryuni

Institusi : Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pakuan Bogor

Dan MENERIMA rancangan penelitian tersebut.

Tanggal ditetapkan

Bogor, 14 Juni 2024

Sekretaris Komite Etik



Nisa Najwa Rokhmah, M.Farm., Apt

Ketua Komite Etik



Drh. Nur Rahmawati, PhD

Lampiran 6. Rendemen Simplisia dan Ekstrak Biji Pepaya

1. Rendemen Simplisia Biji Pepaya

Simplisia	Bobot Simplisia Awal (gram)	Bobot Simplisia Akhir (gram)	% Rendemen
Biji Pepaya	2200	850	38,6363

$$\begin{aligned}
 \% \text{ Rendemen} &= \frac{\text{Bobot Akhir (serbuk simplisia biji pepaya) (gram)}}{\text{Bobot Awal (biji pepaya segar)(gram)}} \times 100 \% \\
 &= \frac{850 \text{ gram}}{2200 \text{ gram}} \times 100 \% \\
 &= 38,6363\%
 \end{aligned}$$

Syarat : lebih dari 10% (Wardaningrum, 2019).

2. Rendemen Ekstrak Biji Pepaya

Ekstrak	Bobot Serbuk Simplisia (gram)	Bobot Ekstrak (gram)	% Rendemen
Biji Pepaya	750	189,2	25,2266

$$\begin{aligned}
 \% \text{ Rendemen} &= \frac{\text{Bobot Ekstrak (gram)}}{\text{Bobot Serbuk Simplisia (gram)}} \times 100 \% \\
 &= \frac{189,2 \text{ gram}}{750 \text{ gram}} \times 100 \% \\
 &= 25,2266 \%
 \end{aligned}$$

Syarat : lebih dari 10% (Wardaningrum, 2019).

Lampiran 7. Kadar Air Simplisia dan Ekstrak Biji Pepaya

1. Kadar Air Simplisia Biji Pepaya

Ulangan	Berat Sampel	Berat Cawan Kosong	B. Cawan Sebelum Pemanasan	B. Cawan Setelah Pemanasan	% Kadar Air	Rata-rata (% ± SD)
I	2,0157	75,2460	77,2617	77,2105	3,7506	3,6490 ± 0,1436
				77,1989		
				77,1894		
				77,1875		
				77,1861		
II	2,0155	59,7877	61,8032	61,7623	3,5475	3,5475
				61,7430		
				61,7346		
				61,7329		
				61,7317		

Perhitungan Kadar Air Simplisia Biji Pepaya

$$\% \text{ Kadar Air} = \frac{\text{Cawan isi sebelum pemanasan} - \text{Cawan isi sesudah pemanasan}}{\text{Bobot sampel (g)}} \times 100 \%$$

$$\text{Ulangan I} = \frac{77,2617 \text{ gram} - 77,1861 \text{ gram}}{2,0157 \text{ gram}} \times 100 \%$$

$$= \frac{0,0756 \text{ gram}}{2,0157 \text{ gram}} \times 100 \%$$

$$= 3,7506\%$$

$$\text{Ulangan II} = \frac{61,8032 \text{ gram} - 61,7317 \text{ gram}}{2,0155 \text{ gram}} \times 100 \%$$

$$= \frac{0,0715 \text{ gram}}{2,0155 \text{ gram}} \times 100 \%$$

$$= 3,5475\%$$

Syarat : tidak lebih dari 10% (Depkes RI, 2022).

2. Kadar Air Ekstrak Biji Pepaya

Ulangan	Berat Sampel	Berat Cawan Kosong	B. Cawan Sebelum Pemanasan	B. Cawan Setelah Pemanasan	% Kadar Air	Rata-rata (% ± SD)
I	2,0452	64,0393	66,0845	66,0648	5,2024	5,1091 ± 0,1320
				65,9872		
				65,9816		
				65,9795		
				65,9781		
II	2,0396	55,2968	57,3364	57,2846	5,0157	5,0157
				57,2463		
				57,2374		
				57,2356		
				57,2341		

Perhitungan Kadar Air Ekstrak Biji Pepaya

$$\% \text{ Kadar Air} = \frac{\text{Cawan isi sebelum pemanasan} - \text{Cawan isi sesudah pemanasan}}{\text{Bobot sampel (g)}} \times 100 \%$$

$$\text{Ulangan I} = \frac{66,0845 \text{ gram} - 65,9781 \text{ gram}}{2,0452 \text{ gram}} \times 100 \%$$

$$= \frac{0,1064 \text{ gram}}{2,0452 \text{ gram}} \times 100 \%$$

$$= 5,2024\%$$

$$\text{Ulangan II} = \frac{57,3364 \text{ gram} - 57,2341 \text{ gram}}{2,0396 \text{ gram}} \times 100 \%$$

$$= \frac{0,1023 \text{ gram}}{2,0396 \text{ gram}} \times 100 \%$$

$$= 5,0157\%$$

Syarat : tidak lebih dari 17% (Depkes RI, 2022).

Lampiran 8. Kadar Abu Simplisia dan Ekstrak Biji Pepaya

1. Kadar Abu Simplisia Biji Pepaya

Ulangan	Berat Sampel	Berat Krus Kosong	B. Krus + Abu	% Kadar Abu	Rata-rata (% ± SD)
I	2,0136	34,0265	34,1124	3,3820%	3,4496 ± 0,0956
			34,0981		
			34,0958		
			34,0946		
II	2,0158	35,3812	35,4657	3,5172%	3,5172 ± 0,0956
			35,4556		
			35,4539		
			35,4521		

Perhitungan Kadar Abu Simplisia Biji Pepaya

$$\% \text{ Kadar Abu} = \frac{(\text{Bobot krus} + \text{Abu}) - \text{Bobot krus kosong(g)}}{\text{Bobot sampel (g)}} \times 100\%$$

$$\text{Ulangan I} = \frac{34,0946 \text{ gram} - 34,0265 \text{ gram}}{2,0136 \text{ gram}} \times 100 \%$$

$$= \frac{0,0681 \text{ gram}}{2,0136 \text{ gram}} \times 100 \%$$

$$= 3,3820\%$$

$$\text{Ulangan II} = \frac{35,4521 \text{ gram} - 35,3812 \text{ gram}}{2,0158 \text{ gram}} \times 100 \%$$

$$= \frac{0,0709 \text{ gram}}{2,0158 \text{ gram}} \times 100 \%$$

$$= 3,5172\%$$

Syarat : tidak lebih dari 6,1% (Depkes RI, 2022).

2. Kadar Abu Ekstrak Biji Pepaya

Ulangan	Berat Sampel	Berat Krus Kosong	B. Krus + Abu	% Kadar Abu	Rata-rata (% ± SD)
I	2,0347	35,5987	35,6873	3,5632%	3,5977 ± 0,0488
			35,6746		
			35,6725		
			35,6712		
II	2,0318	37,6298	37,7171	3,6322%	3,6322 ± 0,0488
			37,7068		
			37,7049		
			37,7036		

Perhitungan Kadar Abu Ekstrak Biji Pepaya

$$\% \text{ Kadar Abu} = \frac{(\text{Bobot krus} + \text{Abu}) - \text{Bobot krus kosong(g)}}{\text{Bobot sampel (g)}} \times 100\%$$

$$\begin{aligned} \text{Ulangan I} &= \frac{35,6712 \text{ gram} - 35,5987 \text{ gram}}{2,0347 \text{ gram}} \times 100 \% \\ &= \frac{0,0725 \text{ gram}}{2,0347 \text{ gram}} \times 100 \% \\ &= 3,5632\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Ulangan II} &= \frac{37,7036 \text{ gram} - 37,6298 \text{ gram}}{2,0318 \text{ gram}} \times 100 \% \\ &= \frac{0,0738 \text{ gram}}{2,0318 \text{ gram}} \times 100 \% \\ &= 3,6322\% \end{aligned}$$

Syarat : tidak lebih dari 8,2% (Depkes RI, 2022).

Lampiran 9. Hasil Uji Evaluasi Sediaan *Patch* Ekstrak Biji Pepaya

1. Hasil Uji Keseragaman Bobot

Replikasi	F1 (g)	F2 (g)	F3 (g)	F4 (g)	F5 (g)	F6 (g)
1	0,6878	0,6783	0,6742	0,6728	0,6564	0,6512
2	0,6827	0,6819	0,6719	0,6672	0,6521	0,6467
3	0,6789	0,6724	0,6687	0,6685	0,6564	0,6472
4	0,6875	0,6782	0,6749	0,6722	0,6569	0,6519
5	0,6829	0,6814	0,6723	0,6673	0,6528	0,6461
6	0,6786	0,6726	0,6689	0,6681	0,6561	0,6469
7	0,6877	0,6785	0,6753	0,6724	0,6567	0,6522
8	0,6828	0,6818	0,6723	0,6671	0,6529	0,6461
9	0,6787	0,6728	0,6684	0,6682	0,6563	0,6479
10	0,6879	0,6784	0,6751	0,6722	0,6524	0,6521
Rata-rata ± SD	0,6836 ± 0,0040	0,6776 ± 0,0038	0,6722 ± 0,0027	0,6696 ± 0,0025	0,6549 ± 0,0020	0,6488 ± 0,0027
% CV	0,5794	0,5564	0,4059	0,3669	0,3123	0,4103

Perhitungan Koefisien variasi keseragaman bobot

$$\text{Koefisien variasi} = \frac{\text{Standar deviasi}}{\text{Rata - rata}} \times 100 \%$$

$$\begin{aligned} \text{Formula 1} &= \frac{0,0040}{0,6836} \times 100 \% \\ &= 0,5794 \% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Formula 4} &= \frac{0,0025}{0,6696} \times 100 \% \\ &= 0,3669 \% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Formula 2} &= \frac{0,0038}{0,6776} \times 100 \% \\ &= 0,5564 \% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Formula 5} &= \frac{0,0020}{0,6549} \times 100 \% \\ &= 0,3123 \% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Formula 3} &= \frac{0,0027}{0,6722} \times 100 \% \\ &= 0,4059 \% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Formula 6} &= \frac{0,0027}{0,6488} \times 100 \% \\ &= 0,4103 \% \end{aligned}$$

2. Hasil Uji Ketebalan *Patch*

Replikasi	F1 (mm)	F2 (mm)	F3 (mm)	F4 (mm)	F5 (mm)	F6 (mm)
1	0,24	0,22	0,21	0,21	0,19	0,16
2	0,22	0,23	0,22	0,20	0,18	0,18
3	0,23	0,23	0,22	0,22	0,19	0,17
Rata-rata ± SD	0,23 ± 0,01	0,2266 ± 0,0057	0,2166 ± 0,0057	0,21 ± 0,01	0,1866 ± 0,0057	0,17 ± 0,01

3. Hasil Uji pH

Replikasi	F1	F2	F3	F4	F5	F6
1	4,928	4,943	4,835	4,794	4,763	4,664
2	4,918	4,906	4,819	4,740	4,711	4,641
3	4,908	4,847	4,776	4,755	4,663	4,657
Rata-rata ± SD	4,918 ± 0,01	4,8986 ± 0,0484	4,81 ± 0,0305	4,763 ± 0,0278	4,7123 ± 0,0500	4,654 ± 0,0117

4. Hasil Uji Kadar Air

Formula	Berat awal (gram)	Berat akhir (gram)	% Kadar Air	Rata-rata ± SD
1	0,7498	0,6827	8,9490	9,2390 ± 0,1880
2	0,5785	0,5258	9,1097	
3	0,6427	0,5835	9,2111	
4	0,6314	0,5726	9,3126	
5	0,4352	0,3942	9,4209	
6	0,6341	0,5743	9,4306	

Perhitungan Kadar Air *Patch*

$$\% \text{ Kadar Air} = \frac{\text{Berat awal (gram)} - \text{Berat akhir (gram)}}{\text{Berat awal (gram)}} \times 100 \%$$

Formula 1	$= \frac{0,7498 - 0,6827}{0,7498} \times 100 \%$	Formula 4	$= \frac{0,6314 - 0,5726}{0,6314} \times 100 \%$
	$= 8,9490 \%$		$= 9,3126 \%$
Formula 2	$= \frac{0,5785 - 0,5258}{0,5785} \times 100 \%$	Formula 5	$= \frac{0,4352 - 0,3942}{0,4352} \times 100 \%$
	$= 9,1097 \%$		$= 9,4209 \%$
Formula 3	$= \frac{0,6427 - 0,5835}{0,6427} \times 100 \%$	Formula 6	$= \frac{0,6341 - 0,5743}{0,6341} \times 100 \%$
	$= 9,2111 \%$		$= 9,4306 \%$

5. Hasil Uji Ketahanan/Lipatan

Replikasi	F1	F2	F3	F4	F5	F6
1	>200	>200	>200	>200	>200	>200
2	>200	>200	>200	>200	>200	>200
3	>200	>200	>200	>200	>200	>200

Lampiran 10. Hasil Uji Iritasi

1. Hasil uji iritasi sediaan *patch* diduga mengiritasi

Hewan	Waktu	Efek iritasi	Kelompok uji (Skor)						
			F1	F2	F3	F4	F5	F6	KN
Betina	Menit ke 3	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jantan		Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Betina	Jam ke 1	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jantan		Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Betina	Jam ke 4	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jantan		Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jumlah			0	0	0	0	0	0	0
Rata-rata $\pm$ SD			0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Kesimpulan			Tidak mengiritasi						

- Hasil uji iritasi sediaan *patch* diduga tidak mengiritasi

Hewan	Waktu	Efek iritasi	Kelompok uji (Skor)						
			F1	F2	F3	F4	F5	F6	KN
Betina	1 jam	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jantan		Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Betina	24 jam	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jantan		Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Betina	48 jam	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jantan		Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Betina	72 jam	Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jantan		Eritema	0	0	0	0	0	0	0
		Edema	0	0	0	0	0	0	0
Jumlah			0	0	0	0	0	0	0
Rata-rata ± SD			0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Kesimpulan			Tidak mengiritasi						

Perhitungan indeks iritasi pada kelinci betina

$$\text{Indeks Iritasi} = \frac{\text{Jumlah eritema t1/t24/t48/t72 jam} + \text{jumlah edema t1/t24/t48/t72 jam}}{\text{Jumlah kelinci}}$$

$$F1 = \frac{0+0+0+0+0+0+0+0}{6}$$

$$= 0$$

$$F2 = \frac{0+0+0+0+0+0+0+0}{6}$$

$$= 0$$

$$F3 = \frac{0+0+0+0+0+0+0+0}{6}$$

$$= 0$$

$$KN = \frac{0+0+0+0+0+0+0+0}{6}$$

$$= 0$$

$$F4 = \frac{0+0+0+0+0+0+0+0}{6}$$

$$= 0$$

$$F5 = \frac{0+0+0+0+0+0+0+0}{6}$$

$$= 0$$

$$F6 = \frac{0+0+0+0+0+0+0+0}{6}$$

$$= 0$$

Perhitungan indeks iritasi pada kelinci jantan

$$\text{Indeks Iritasi} = \frac{\text{Jumlah eritema t1/t24/t48/t72 jam} + \text{jumlah edema t1/t24/t48/t72 jam}}{\text{Jumlah kelinci}}$$

$$F1 = \frac{0+0+0+0+0+0+0+0}{6}$$

$$= 0$$

$$F2 = \frac{0+0+0+0+0+0+0+0}{6}$$

$$= 0$$

$$F3 = \frac{0+0+0+0+0+0+0+0}{6}$$

$$= 0$$

$$KN = \frac{0+0+0+0+0+0+0+0}{6}$$

$$= 0$$

$$F4 = \frac{0+0+0+0+0+0+0+0}{6}$$

$$= 0$$

$$F5 = \frac{0+0+0+0+0+0+0+0}{6}$$

$$= 0$$

$$F6 = \frac{0+0+0+0+0+0+0+0}{6}$$

$$= 0$$

Lampiran 11. Hasil Analisis Statistik

Uji Iritasi

1. Uji Normalitas

Tests of Normality							
Formula	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			Sig.
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
Skor Iritasi	Formula 1	.	8	.	8	.	.
	Formula 2	.	8	.	8	.	.
	Formula 3	.	8	.	8	.	.
	Formula 4	.	8	.	8	.	.
	Formula 5	.	8	.	8	.	.
	Formula 6	.	8	.	8	.	.
	Kontrol Negatif	.	8	.	8	.	.

a. Lilliefors Significance Correction

Jika nilai sig > 0,05 maka data terdistribusi normal

Jika nilai sig < 0,05 maka data tidak terdistribusi normal

Hasil dari output data uji normalitas pada setiap formula menunjukkan nilai sig < 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa data tidak terdistribusi normal.

Tests of Normality							
Waktu Pengamatan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			Sig.
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
Skor Iritasi	Jam ke 1	.	14	.	14	.	.
	Jam ke 24	.	14	.	14	.	.
	Jam ke 48	.	14	.	14	.	.
	Jam ke 72	.	14	.	14	.	.

a. Lilliefors Significance Correction

Jika nilai sig > 0,05 maka data terdistribusi normal

Jika nilai sig < 0,05 maka data tidak terdistribusi normal

Hasil dari output data uji normalitas pada setiap waktu pengamatan menunjukkan nilai sig < 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa data tidak terdistribusi normal.

2. Uji Kruskal-Wallis

Test Statistics^{a,b}

Skor Iritasi	
Kruskal-Wallis H	.000
df	6
Asymp. Sig.	1.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
Formula

Jika nilai $\text{sig} < 0,05$, maka ada perbedaan signifikan

Jika nilai $\text{sig} > 0,05$, maka tidak ada perbedaan signifikan

Hasil dari output data uji Kruskal-Wallis menunjukkan nilai $\text{sig} > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan.

Uji Evaluasi sediaan *patch*

Hasil analisis uji keseragaman bobot

1. Uji Normalitas

Tests of Normality							
	Formula Patch	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Keseragaman Bobot	Formula 1	.241	10	.105	.828	10	.031
	Formula 2	.260	10	.054	.839	10	.043
	Formula 3	.187	10	.200 [*]	.869	10	.099
	Formula 4	.273	10	.034	.789	10	.011
	Formula 5	.321	10	.004	.768	10	.006
	Formula 6	.237	10	.119	.800	10	.015

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Jika nilai sig > 0,05 maka data terdistribusi normal

Jika nilai sig < 0,05 maka data tidak terdistribusi normal

Hasil dari output data uji normalitas pada Kolmogorov-Smirnov pada formula 1, 2, 3 dan 6 menunjukkan nilai sig > 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa data terdistribusi normal. Sedangkan pada formula 4 dan 5 menunjukkan nilai sig < 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa data tidak terdistribusi normal.

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Keseragaman Bobot	Based on Mean	1.695	5	54	.152
	Based on Median	.823	5	54	.539
	Based on Median and with adjusted df	.823	5	48.310	.539
	Based on trimmed mean	1.668	5	54	.158

Jika nilai sig < 0,05 maka data tidak homogen

Jika nilai sig > 0,05 maka data homogen

Hasil dari output data uji homogenitas menunjukkan nilai sig > 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa semua formula yang dibandingkan memiliki data yang sama atau homogen.

3. Uji Anova

Descriptives

Keseragaman Bobot

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Formula 1	10	.683550	.0039604	.0012524	.680717	.686383	.6786	.6879
Formula 2	10	.677630	.0037704	.0011923	.674933	.680327	.6724	.6819
Formula 3	10	.672200	.0027285	.0008628	.670248	.674152	.6684	.6753
Formula 4	10	.669600	.0024567	.0007769	.667843	.671357	.6671	.6728
Formula 5	10	.654900	.0020450	.0006467	.653437	.656363	.6521	.6569
Formula 6	10	.648830	.0026621	.0008418	.646926	.650734	.6461	.6522
Total	60	.667785	.0126407	.0016319	.664520	.671050	.6461	.6879

Berdasarkan hasil dari output descriptives terdapat perbedaan rata-rata keseragaman bobot dari 6 formula dengan rincian sebagai berikut :

1. Rata-rata keseragaman bobot formula 1 sebesar 0,6835
2. Rata-rata keseragaman bobot formula 2 sebesar 0,6776
3. Rata-rata keseragaman bobot formula 3 sebesar 0,6722
4. Rata-rata keseragaman bobot formula 4 sebesar 0,6696
5. Rata-rata keseragaman bobot formula 5 sebesar 0,6549
6. Rata-rata keseragaman bobot formula 6 sebesar 0,6488

Dengan demikian secara deskriptif dapat disimpulkan bahwa rata-rata keseragaman bobot yang tertinggi adalah pada formula 1 yakni sebesar 0,6835.

ANOVA

Keseragaman Bobot

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.009	5	.002	196.209	.000
Within Groups	.000	54	.000		
Total	.009	59			

Jika nilai $\text{sig} < 0,05$ maka ada perbedaan secara signifikan

Jika nilai $\text{sig} > 0,05$ maka tidak ada perbedaan secara signifikan

Hasil dari output anova diatas menunjukkan nilai $\text{sig} < 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa semua formula berdasarkan keseragaman bobot memiliki perbedaan secara signifikan.

4. Uji lanjut Post Hoc (Tukey)

Keseragaman BobotTukey HSD^a

Formula Patch	N	Subset for alpha = 0.05				
		1	2	3	4	5
Formula 6	10	.648830				
Formula 5	10		.654900			
Formula 4	10			.669600		
Formula 3	10			.672200		
Formula 2	10				.677630	
Formula 1	10					.683550
Sig.		1.000	1.000	.398	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 10.000.

Pada subset 1 terdapat data formula 6, artinya rata-rata keseragaman bobot formula 6 memiliki perbedaan yang signifikan dengan formula 5, 4, 3, 2 dan 1.

Pada subset 2 terdapat data formula 5, artinya rata-rata keseragaman bobot formula 5 memiliki perbedaan yang signifikan dengan formula 6, 4, 3, 2 dan 1.

Pada subset 3 terdapat data formula 4 dan 3, artinya rata-rata keseragaman bobot kedua formula tersebut tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Namun memiliki perbedaan yang signifikan dengan formula 6, 5, 2 dan 1.

Pada subset 4 terdapat data formula 2, artinya rata-rata keseragaman bobot formula 2 memiliki perbedaan yang signifikan dengan formula 6, 5, 4, 3 dan 1.

Pada subset 5 terdapat data formula 1, artinya rata-rata keseragaman bobot formula 1 memiliki perbedaan yang signifikan dengan formula 6, 5, 4, 3 dan 2.

Hasil analisis uji ketebalan *patch*

1. Uji Normalitas

Tests of Normality							
	Formula Patch	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ketebalan Patch	Formula 1	.175	3	.	1.000	3	1.000
	Formula 2	.385	3	.	.750	3	.000
	Formula 3	.385	3	.	.750	3	.000
	Formula 4	.175	3	.	1.000	3	1.000
	Formula 5	.385	3	.	.750	3	.000
	Formula 6	.175	3	.	1.000	3	1.000

a. Lilliefors Significance Correction

Jika nilai sig > 0,05 maka data terdistribusi normal

Jika nilai sig < 0,05 maka data tidak terdistribusi normal

Hasil dari output data uji normalitas pada formula 1, 4 dan 6 menunjukkan nilai sig > 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa data terdistribusi normal. Sedangkan pada formula 2, 3 dan 5 menunjukkan nilai sig < 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa data tidak terdistribusi normal.

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Ketebalan Patch	Based on Mean	.240	5	12	.937
	Based on Median	.300	5	12	.904
	Based on Median and with adjusted df	.300	5	12.000	.904
	Based on trimmed mean	.248	5	12	.933

Jika nilai sig < 0,05 maka data tidak homogen

Jika nilai sig > 0,05 maka data homogen

Hasil dari output data uji homogenitas menunjukkan nilai sig > 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa semua formula yang dibandingkan sama atau homogen.

3. Uji Anova

Descriptives								
Ketebalan Patch								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Formula 1	3	.2300	.01000	.00577	.2052	.2548	.22	.24
Formula 2	3	.2267	.00577	.00333	.2123	.2410	.22	.23
Formula 3	3	.2167	.00577	.00333	.2023	.2310	.21	.22
Formula 4	3	.2100	.01000	.00577	.1852	.2348	.20	.22
Formula 5	3	.1867	.00577	.00333	.1723	.2010	.18	.19
Formula 6	3	.1700	.01000	.00577	.1452	.1948	.16	.18
Total	18	.2067	.02326	.00548	.1951	.2182	.16	.24

Berdasarkan hasil dari output descriptives terdapat perbedaan rata-rata ketebalan *patch* dari 6 formula dengan rincian sebagai berikut :

1. Rata-rata ketebalan *patch* formula 1 sebesar 0,2300
2. Rata-rata ketebalan *patch* formula 2 sebesar 0,2267
3. Rata-rata ketebalan *patch* formula 3 sebesar 0,2167
4. Rata-rata ketebalan *patch* formula 4 sebesar 0,2100
5. Rata-rata ketebalan *patch* formula 5 sebesar 0,1867
6. Rata-rata ketebalan *patch* formula 6 sebesar 0,1700

Dengan demikian secara deskriptif dapat disimpulkan bahwa rata-rata ketebalan *patch* yang tertinggi adalah pada formula 1 yakni sebesar 0,2300.

ANOVA					
Ketebalan Patch					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.008	5	.002	25.200	.000
Within Groups	.001	12	.000		
Total	.009	17			

Jika nilai sig < 0,05 maka ada perbedaan secara signifikan

Jika nilai sig > 0,05 maka tidak ada perbedaan secara signifikan

Hasil dari output anova diatas menunjukkan nilai sig < 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa semua formula berdasarkan ketebalan *patch* ada perbedaan secara signifikan.

4. Uji lanjut Post Hoc (Tukey)

Ketebalan Patch

Tukey HSD^a

Formula Patch	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 6	3	.1700	
Formula 5	3	.1867	
Formula 4	3		.2100
Formula 3	3		.2167
Formula 2	3		.2267
Formula 1	3		.2300
Sig.		.198	.091

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

Pada subset 1 terdapat data formula 6 dan 5, artinya rata-rata ketebalan *patch* kedua formula tersebut tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Dengan kata lain rata-rata ketebalan *patch* formula 6 dan 5 sama.

Pada subset 2 terdapat data formula 4, 3, 2 dan 1 artinya rata-rata ketebalan *patch* keempat formula tersebut tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Dengan kata lain rata-rata ketebalan *patch* formula 4, 3, 2 dan 1 sama.

Hasil analisis uji pH

1. Uji Normalitas

Tests of Normality							
	Formula Patch	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
pH Patch	Formula 1	.175	3	.	1.000	3	1.000
	Formula 2	.227	3	.	.983	3	.749
	Formula 3	.283	3	.	.935	3	.507
	Formula 4	.280	3	.	.938	3	.520
	Formula 5	.178	3	.	.999	3	.956
	Formula 6	.267	3	.	.951	3	.576

a. Lilliefors Significance Correction

Jika nilai sig > 0,05 maka data terdistribusi normal

Jika nilai sig < 0,05 maka data tidak terdistribusi normal

Hasil dari output data uji normalitas pada semua formula menunjukkan nilai sig > 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa data terdistribusi normal.

2. Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances					
		Levene	df1	df2	Sig.
		Statistic			
pH Patch	Based on Mean	1.482	5	12	.266
	Based on Median	.878	5	12	.524
	Based on Median and with adjusted df	.878	5	7.703	.538
	Based on trimmed mean	1.442	5	12	.279

Jika nilai sig < 0,05 maka data tidak homogen

Jika nilai sig > 0,05 maka data homogen

Hasil dari output data uji homogenitas menunjukkan nilai sig > 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa semua formula yang dibandingkan sama atau homogen.

3. Uji Anova

Descriptives								
pH Patch								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
Formula 1	3	4.91800	.010000	.005774	4.89316	4.94284	4.908	4.928
Formula 2	3	4.89867	.048418	.027954	4.77839	5.01894	4.847	4.943
Formula 3	3	4.81000	.030512	.017616	4.73420	4.88580	4.776	4.835
Formula 4	3	4.76300	.027875	.016093	4.69376	4.83224	4.740	4.794
Formula 5	3	4.71233	.050013	.028875	4.58809	4.83657	4.663	4.763
Formula 6	3	4.65400	.011790	.006807	4.62471	4.68329	4.641	4.664
Total	18	4.79267	.101462	.023915	4.74221	4.84312	4.641	4.943

Berdasarkan hasil dari output descriptives terdapat perbedaan rata-rata pH dari 6 formula dengan rincian sebagai berikut :

1. Rata-rata pH formula 1 sebesar 4,9180
2. Rata-rata pH formula 2 sebesar 4,8986
3. Rata-rata pH formula 3 sebesar 4,8100
4. Rata-rata pH formula 4 sebesar 4,7630
5. Rata-rata pH formula 5 sebesar 4,7123
6. Rata-rata pH formula 6 sebesar 4,6540

Dengan demikian secara deskriptif dapat disimpulkan bahwa rata-rata ketebalan *patch* yang tertinggi adalah pada formula 1 yakni sebesar 4,9180.

ANOVA					
pH Patch					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.161	5	.032	28.517	.000
Within Groups	.014	12	.001		
Total	.175	17			

Jika nilai sig < 0,05 maka ada perbedaan secara signifikan

Jika nilai sig > 0,05 maka tidak ada perbedaan secara signifikan

Hasil dari output anova diatas menunjukkan nilai sig < 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa semua formula berdasarkan pH ada perbedaan secara signifikan.

4. Uji lanjut Post Hoc (Tukey)

pH Patch						
Tukey HSD ^a						
Formula Patch	N	Subset for alpha = 0.05				
		1	2	3	4	5
Formula 6	3	4.65400				
Formula 5	3	4.71233	4.71233			
Formula 4	3		4.76300	4.76300		
Formula 3	3			4.81000	4.81000	
Formula 2	3				4.89867	4.89867
Formula 1	3					4.91800
Sig.		.338	.476	.550	.062	.978

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

Pada subset 1 terdapat data formula 6 dan 5, artinya rata-rata pH kedua formula tersebut tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Dengan kata lain rata-rata pH formula 6 dan 5 sama.

Pada subset 2 terdapat data formula 5 dan 4, artinya rata-rata pH kedua formula tersebut tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Dengan kata lain rata-rata pH formula 5 dan 4 sama.

Pada subset 3 terdapat data formula 4 dan 3, artinya rata-rata pH kedua formula tersebut tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Dengan kata lain rata-rata pH formula 4 dan 3 sama.

Pada subset 4 terdapat data formula 3 dan 2, artinya rata-rata pH kedua formula tersebut tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Dengan kata lain rata-rata pH formula 3 dan 2 sama.

Pada subset 5 terdapat data formula 2 dan 1, artinya rata-rata pH kedua formula tersebut tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Dengan kata lain rata-rata pH formula 2 dan 1 sama.

Hasil analisis uji kadar air

1. Uji Kruskal-Wallis

Test Statistics^{a,b}

Kadar Air	
Kruskal-Wallis H	5.000
df	5
Asymp. Sig.	.416

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
Formula Patch

Jika nilai $\text{sig} < 0,05$, maka ada perbedaan signifikan

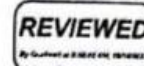
Jika nilai $\text{sig} > 0,05$, maka tidak ada perbedaan signifikan

Hasil dari output data uji Kruskal-Wallis diatas menunjukkan nilai $\text{sig} > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa semua formula berdasarkan kadar air tidak terdapat perbedaan secara signifikan.

Lampiran 12. COA HPMC E5

Colorcon Asia Pacific Pte Ltd
Triple One Somerset
Singapore 238164

Certificate of Analysis



Date: 27 May 2022
Our ref. no.: 42874121 20
Your ref. SGF-306219) SGF-306234 (old)

Material:	34538	METHOCEL(TM) E5 Premium LV
Batch No.:	2444151392	Hydroxypropyl Methylcellulose
Quantity:	6,300 KG	Re-test date: 03 May 2027
		Production date: 04 May 2022

Test	Result	Specification	Unit	Reference
Apparent Viscosity 1)	5.5	4.0 - 6.0	mPa sec	USP/EP/JP/ChP
Loss on drying	2.4	≤ 5.0	%	USP/EP/JP/ChP
Residue on ignition	0.8	≤ 1.5	%	USP/JP/ChP
Sulphated ash	0.8	≤ 1.5	%	CURRENT USP/EP/JP
pH 2)	7.2	5.0 - 8.0		USP/EP/JP/ChP
Methoxyl content	28.5	28.0 - 30.0	%	USP/EP/JP/ChP
Hydroxypropoxyl content	8.3	7.0 - 12.0	%	USP/EP/JP/ChP
Opalescence	Passes test	Passes test		CURRENT EP
Colour Evaluation 3)	Passes test	Passes test		CURRENT EP

Comments

The material property data reported in this COA are representative values obtained in laboratory tests conducted on a product sample taken from the batch produced. The undersigned certifies, that at the time of issuance of this COA, that the material property data reported are the results of the tests conducted. It is the recipient's sole responsibility to determine the suitability and legality of its proposed use of the Products.

If provided in any language other than English, the original English version will control, and the undersigned hereby disclaims responsibility for any errors caused by translation.

It is hereby certified that the material indicated above has been manufactured in accordance with excipient and food additive GMPs, was inspected and tested in accordance with current USP/Ph.Eur./JP/ChP/E464/JECFA/FCC for Hypromellose/Hydroxypropyl Methylcellulose and, unless agreed otherwise, conforms in all respects to the specification relevant thereto.

Nutrillon & Biosciences USA 1, LLC
21255 Louisiana Highway 1, Building 4501
PLAQUEMINE, LA 70765
USA

Page:1/ 2

Lampiran 13. COA PEG 400



Certificate of Analysis

Polyethylene Glycol

PEG 400 ($C_2nH_4n+2O_{n+1}$, $n = 8.2$ to 9.1)

HS Code: 39072090

CAS Number: 25322-68-3

Test	Method	Units	Specification Limits		Results
			Min	Max	
Color	-	-	Colorless		Colorless
Average Molecular Weight	-	g/mol	380	420	381.50
Hydroxyl Value	-	mgKOH/g	267	296	294.1
PH 5% Solution in Water	-		4.5	7.5	6.45
Residue on ignition		% wt.		0.1	0.05
Heavy Metals		ppm		5	<5
Viscosity at 98.9°C		Cst	6.8	8.0	6.81
Water		% wt.		2	0.50
Ethylene Oxide		µg/g		10	8
1,4-Dioxane		µg/g		10	4.7
Ethylene Glycol Diethylene Glycol		% wt.	NMT 0.25% (Total)		0.043

Prepared By:

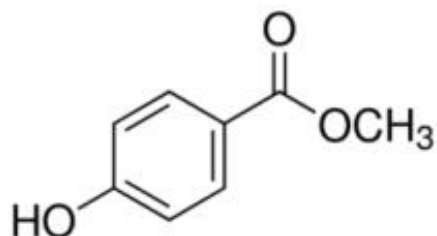
Certified By:

Office : 2nd floor, No. 2, 8th Alley North Molateh St., Tehran, Iran
Factory: 3rd Yas, Babaei Ind. zone, Shazand, Arak, Iran

Office tel : +98-21-88741068
Office fax: +98-21-88532383
Factory: +98-86-38233451-2

www.alkamidco.com | info@alkamidco.com

Lampiran 14. COA Metil Paraben



Methylparaben

Synonyms:

Methyl 4-hydroxybenzoate, NIPAGIN, *p*-Hydroxybenzoic acid methyl ester, Methyl paraben

CAS Number:

[99-76-3](#)

Molecular Weight:

152.15

EC Number:

[202-785-7](#)

Beilstein Registry Number:

509801

Linear Formula:

HOC₆H₄CO₂CH₃

Product Number

Product Description

☐ PHR1012	Pharmaceutical Secondary Standard; Certified Reference Material
☐ 47889	PESTANAL [®] , analytical standard
☐ 1432005	United States Pharmacopeia (USP) Reference Standard
☐ 79721	certified reference material, <i>TraceCERT</i> [®]

Lampiran 15. COA Propilenglikol



Certificate of Analysis

(Representative Sample Certificate)

Product Name: Propylene Glycol
INCI Name: Propylene Glycol
CAS Number: 57-55-6.
Lot Number: Not available (data may vary slightly with different lots or batches)
Expiration Date: 24 months from production date

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.

Disclaimer: This information relates only to the specific material designated and may not be valid for such material used in combination with any other materials or in any other process. Such information is to be the best of the company's knowledge and believed accurate and reliable as of the date indicated. However, no representation, warranty or guarantee of any kind, express or implied, is made as to its accuracy, reliability or completeness and we assume no responsibility for any loss, damage or expense, direct or consequential, arising out of use. It is the user's responsibility to satisfy himself as to the suitability and completeness of such information for his own particular use.

MakingCosmetics.com Inc.
 10800 231st Way NE, Redmond, WA 98053
 Phone 425-292-9502 Fax 425-292-9601 www.makingcosmetics.com

Lampiran 16. COA Etanol



Certificate of Analysis

1.00983.0000 Ethanol absolute for analysis EMSURE® ACS,ISO,Reag. Ph Eur
Batch I1157183

	Spec. Values		Batch Values	
Purity (GC)	≥ 99.9	%	99.9	%
Identity (IR)	conforms		conforms	
Appearance	conforms		conforms	
Color	≤ 10	Hazen	< 5	Hazen
Solubility in water	conforms		conforms	
Acidity or alkalinity	≤ 30	ppm	≤ 30	ppm
Titration acid	≤ 0.0002	meq/g	0.0001	meq/g
Titration base	≤ 0.0002	meq/g	< 0.0002	meq/g
Density (d 20 °C/20 °C)	0.790 - 0.793		0.791	
UV absorption	conforms		conforms	
Aldehydes (as Acetaldehyde)	≤ 0.001	%	≤ 0.001	%
Fusel oils	conforms		conforms	
Substances reducing potassium permanganate (as O)	≤ 0.0002	%	≤ 0.0002	%
Substances reducing permanganate (ACS)	conforms		conforms	
Carbonyl compounds (as CO)	≤ 0.003	%	≤ 0.003	%
Readily carbonizable substances	conforms		conforms	
Acetone, Isopropyl Alcohol (ACS)	conforms		conforms	
Acetone (GC)	≤ 0.001	%	< 0.001	%
Ethylmethyleketone (GC)	≤ 0.02	%	< 0.01	%
Isoamyl alcohol (GC)	≤ 0.05	%	< 0.01	%
2-Propanol (GC)	≤ 0.01	%	< 0.01	%
Higher alcohols (GC)	≤ 0.01	%	< 0.01	%
Volatile impurities (GC) (Acetaldehyde and Acetal)	≤ 10	ppm	< 10	ppm
Volatile impurities (GC) (Benzene)	≤ 2	ppm	< 1	ppm
Volatile impurities (GC) (Methanol)	≤ 100	ppm	< 50	ppm
Volatile impurities (GC) (Total of other impurities)	≤ 300	ppm	< 100	ppm
Volatile impurities (GC) (disregard limit)	≤ 9	ppm	9	ppm
Chloride (Cl)	≤ 0.3	ppm	< 0.1	ppm
Nitrate (NO ₃)	≤ 0.3	ppm	< 0.1	ppm
Phosphate (PO ₄)	≤ 0.3	ppm	< 0.1	ppm
Sulfate (SO ₄)	≤ 0.3	ppm	< 0.1	ppm
Ag (Silver)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Al (Aluminium)	≤ 0.00005	%	≤ 0.00005	%
As (Arsenic)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Au (Gold)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Ba (Barium)	≤ 0.00001	%	≤ 0.00001	%
Be (Beryllium)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Bi (Bismuth)	≤ 0.000002	%	≤ 0.000002	%
Ca (Calcium)	≤ 0.00005	%	≤ 0.00005	%

Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany): +49 6151 72-0
EMD Millipore Corporation - a subsidiary of Merck KGaA, Darmstadt, Germany
430 Summit Drive, Burlington, MA 01803, USA, Phone +1 (781) 533-6000

Page 1 of 2

Lampiran 17. Dokumentasi Penelitian



Bahan baku



Simplisia biji pepaya



Ekstraksi metode maserasi



Ekstrak biji pepaya



Kadar abu



Kadar air



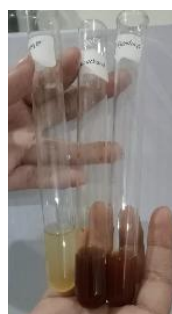
Desikator



Uji flavonoid



Uji tanin



Uji alkaloid



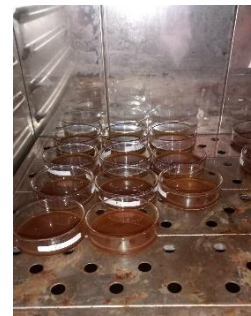
Uji saponin



Pembuatan basis *patch*



Homogenizer

Penuangan *patch* pada cawan petri

Pengovenan



Uji keseragaman bobot



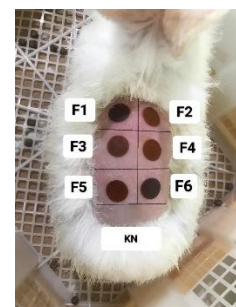
Uji ketebalan



Uji pH

Uji kadar air *patch*

Uji ketahanan/ lipatan



Uji iritasi