



## Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Transdermal Patch Ekstrak Kulit Buah Apel Manalagi (*Malus Sylvestris* L. Mill) dengan Kombinasi Polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Etil Selulosa

Yusuf Supriadi<sup>1\*</sup>, dan Salma Sherlyke<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Akademi Farmasi Bumi Siliwangi, Jl. Rancabolang No.104, Kota Bandung, 40826, Indonesia

\*Email Korespondensi: [jusufspriadi@gmail.com](mailto:jusufspriadi@gmail.com)

### INFORMASI ARTIKEL

#### Riwayat Naskah:

Diajukan: 30 November 2023

Direvisi: 15 Desember 2023

Diterima: 18 Desember 2023

Diterbitkan: 27 Desember 2023

E-ISSN: 3025-4175

P-ISSN: 3025-5295

#### Rekomendasi Sitasi:

Supriadi, Y., & Sherlyke, S. Formulasi dan Evaluasi Sediaan Transdermal Patch Ekstrak Kulit Buah Apel Manalagi (*Malus Sylvestris* L. Mill). Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacy. 2023; 1(2): 59-68.

### ABSTRAK

Kulit buah Apel Manalagi (*Malus sylvestris* L. Mill) memiliki kandungan senyawa fenolik dan flavonoid yang dapat digunakan sebagai antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh sediaan *transdermal patch* dari ekstrak kulit buah Apel Manalagi (*Malus sylvestris* L. Mill) dan mengetahui formula sediaan *transdermal patch* dari ekstrak kulit buah Apel Manalagi (*Malus sylvestris* L. Mill) yang memenuhi syarat evaluasi, serta untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi kombinasi polimer hidroksi propil metil selulosa dan etil selulosa terhadap formulasi sediaan *transdermal patch*. Formulasi sediaan *transdermal patch* dibuat tiga (3) formula dengan variasi konsentrasi kombinasi polimer hidroksi propil metil selulosa dan etil selulosa yaitu F1 (1.5%:1.5%), F2 (2%:1%), dan F3 (1%:2%). Evaluasi *transdermal patch* meliputi organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipatan, pH dan kandungan kelembaban. Formula F1, F2 and F3 memenuhi syarat evaluasi organoleptis, ketebalan, ketahanan lipatan, dan pH tetapi tidak memenuhi syarat keseragaman bobot dan kandungan kelembaban. Hasil analisis statistik pada sediaan *transdermal patch* ekstrak kulit buah Apel Manalagi dengan variasi konsentrasi kombinasi hidroksi propil metil selulosa dan etil selulosa menunjukkan pengaruh bermakna ( $p < 0,05$ ) terhadap evaluasi keseragaman bobot dan ketebalan, serta tidak menunjukkan pengaruh bermakna ( $p > 0,05$ ) terhadap ketahanan lipatan, pH, dan kandungan kelembaban.

**Kata kunci:** Apel Manalagi; *transdermal patch*; HPMC; etil selulosa.

### ABSTRACT

The Manalagi apple peel (*Malus sylvestris* L. Mill) contains phenolic and flavonoid compounds that can be used as antibacterial. This study aims to obtain a *transdermal patch* preparation from the extract of Manalagi apple peel (*Malus sylvestris* L. Mill) and to determine the *transdermal patch* preparation formula from the extract of Manalagi apple peel (*Malus sylvestris* L. Mill) that meets the evaluation requirements, as well as to determine the effect of variations in the concentration of the polymer combination of hydroxy propyl methyl cellulose and ethyl cellulose on the *transdermal patch* preparation formulation. Three *transdermal patch* formulations were made with varying concentrations of hydroxy propyl methyl cellulose and ethyl cellulose polymer combinations, namely F1 (1.5%:1.5%), F2 (2%:1%), and F3 (1%:2%). Evaluation of *transdermal patches* included organoleptic, weight uniformity, thickness, fold resistance, pH, and moisture content. Formulas F1, F2, and F3 met the requirements for organoleptic evaluation, thickness, crease resistance, and pH but did not meet the requirements for weight uniformity and moisture content. The results of statistical analysis on *transdermal patch* preparations of Manalagi apple peel extract with varying concentrations of hydroxy propyl methyl cellulose and ethyl cellulose combinations showed a significant effect ( $p < 0.05$ ) on the evaluation of weight uniformity and thickness and did not show a significant effect ( $p > 0.05$ ) on fold resistance, pH, and moisture content.

**Keywords:** The Manalagi apple; *transdermal patch*; HPMC; ethyl cellulose.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International.  
<http://doi.org/xxxxxxx>

## 1. Pendahuluan

Pada tahun 2021 data produksi tanaman buah-buahan nasional mencatat produksi apel di Indonesia menghasilkan 509.544 ton [1]. Apel merupakan salah satu buah yang paling banyak dikonsumsi di dunia baik dimakan mentah maupun sebagai produk olahan [2]. Di Indonesia dari segi ekonomi buah apel banyak dimanfaatkan sebagai olahan jus, keripik apel, jenang apel dan cuka apel. Buah apel juga bermanfaat bagi kesehatan salah satunya sebagai sumber antioksidan. Selain sebagai sumber antioksidan buah apel memiliki manfaat sebagai antibakteri. Senyawa fenolik yang terkandung pada buah apel menunjukkan potensi sebagai agen antibakteri alami dan/atau antioksidan. Senyawa fenolik seperti katekin, epikatekin, rutin, florizin dan klorogenat memiliki aktivitas farmakologi sebagai antimikroba terhadap jamur, bakteri dan ragi [3]. Kandungan total fenolik pada apel banyak terkandung pada kulit buah dibandingkan daging buahnya [2].

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan L. Fajriah dan R. Purnama pada tahun 2021, senyawa flavonoid dalam krim ekstrak kulit buah apel manalagi (*Malus sylvestris* L. Mill) pada konsentrasi 5% dan 10% memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Propionibacterium acnes* dengan zona hambat kategori sedang hingga kuat [4]. Selain itu, Berdasarkan penelitian lain yang telah dilakukan oleh Nazilatul Khoiroh dkk. pada tahun 2018, yaitu pengujian aktivitas antibakteri ekstrak metanol kulit buah apel manalagi (*Malus sylvestris* L. Mill) efektif dalam menghambat dan membunuh bakteri *Staphylococcus epidermis* [5].

Timbulnya jerawat sangat mempengaruhi penampilan wajah, menurunkan kepercayaan diri bagi remaja dan dewasa muda [6]. Semakin berkembangnya zaman ilmuwan mengeksplorasi formulasi untuk pengobatan jerawat topikal yang disebut *acne patch*. *Acne patch* banyak diminati karena dapat menyembunyikan dan mengobati jerawat secara bersamaan serta mudah dibeli, mudah dibawa dan populer dikalangan konsumen [7].

*Acne patch* merupakan sediaan bentuk transdermal. Sediaan bentuk transdermal menjadi formulasi alternatif dan populer karena keunggulannya. Beberapa keuntungan potensial dari pemberian obat transdermal adalah penyerapan yang terkontrol, kadar plasma yang seragam, bioavailabilitas yang lebih baik, efek samping yang berkurang, aplikasi yang tidak menyakitkan dan sederhana serta fleksibilitas penghentian pemberian obat hanya dengan melepas patch dari kulit [8].

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka peneliti berminat membuat sediaan farmasi *transdermal patch* ekstrak kulit buah apel manalagi (*Malus sylvestris* Mill L. Mill) dengan kombinasi basis polimer Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC) dan etil selulosa.

## 2. Metode Penelitian

### 2.1 Alat

Timbangan analitik (fujitsu), kaca arloji, beaker glass (pyrex), batang pengaduk, spatel, gelas ukur (pyrex), oven, desikator, cawan petri (pyrex), pH indicator universal, cutter, gunting, dan mikrometer sekrup.

### 2.2 Bahan

Ekstrak kulit buah apel manalagi (*Malus sylvestris* L. Mill), Hidroksi Propil Metil Selulosa, Etil selulosa, Propilen glikol (PT Gracia), Etanol (PT Brataco), dan Akuades.

### 2.3 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan merancang formulasi sediaan *transdermal patch* dari ekstrak kulit buah apel manalagi (*Malus sylvestris* L. Mill) dan evaluasi sediaan *transdermal patch* meliputi organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipatan, pH dan kandungan kelembaban.

**Tabel 1** Formulasi Sediaan *Transdermal Patch* Ekstrak Kulit Buah Apel Manalagi

Bahan	Jumlah % b/v			Kegunaan
	Formula			
	F1	F2	F3	
Ekstrak kulit buah apel manalagi	5	5	5	Zat Aktif
Hidroksi Propil Metil Selulosa	1,5	2	1	Polimer Hidrofilik
Etil Selulosa	1,5	1	2	Polimer Hidrofobik
Propilenglikol	10	10	10	<i>Plasticizer, Enhancer</i>
Etanol	40	40	40	Pelarut, <i>Enhancer</i>
Akuades hingga	100	100	100	Pelarut

#### 2.4 Prosedur Rinci

Formulasi sediaan transdermal patch dibuat dengan menggunakan campuran polimer HPMC dan etil selulosa. Penggunaan campuran polimer HPMC dan etil selulosa bertujuan agar menghasilkan sediaan transdermal patch yang lebih kuat dan fleksibel [9]. Selain itu, penggunaan campuran polimer lebih efektif daripada penggunaan polimer tunggal dalam mengontrol laju pelepasan obat dari patch [10]. Pembuatan transdermal patch dilakukan dengan cara polimer HPMC dan etil selulosa dicampurkan hingga homogen [11]. Campuran HPMC dan etil selulosa dilarutkan dalam pelarut etanol dan akuades dengan perbandingan 1:1 dengan volume total 80 ml. HPMC dilarutkan dalam pelarut etanol dan akuades karena HPMC larut dalam campuran akuades dan etanol. Etil selulosa yang mengandung tidak kurang 46,5% gugus etoksil larut secara bebas dalam larutan etanol 95% [12]. Larutan sediaan HPMC dan etil selulosa diaduk menggunakan magnetic stirrer dengan kecepatan 200 rpm hingga homogen dan terbentuk polimer matriks [11]. Propilen glikol ditambahkan ke dalam campuran, diaduk hingga homogen. Propilen glikol digunakan sebagai plasticizer dalam formulasi pelapis film berair. Penggunaan propilen glikol lebih baik daripada gliserin karena memiliki potensi iritasi kecil dibandingkan gliserin [12]. Selain itu, propilen glikol banyak digunakan dalam sediaan transdermal sebagai peningkat penetrasi golongan glikol [13]. Ekstrak kulit buah apel manalagi diencerkan menggunakan akuades secukupnya kemudian dicampurkan ke dalam polimer dan dihomogenkan menggunakan magnetic stirrer. Larutan polimer dicukupkan sebanyak 10 ml, lalu dituang ke dalam cawan petri berdiameter 9 cm. Kemudian disimpan dan didiamkan selama 24 jam untuk menguapkan pelarut. Setelah 24 jam sediaan transdermal patch dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C hingga kering [14]. Kemudian sediaan dikemas dalam wadah untuk dilakukan evaluasi.

#### 2.5 Evaluasi Sediaan *Transdermal patch*

##### 2.5.1 Uji Organoleptis

Pengamatan ini dilakukan terhadap tekstur, warna, dan homogenitas selama 28 hari [4].

##### 2.5.2 Uji Keseragaman Bobot

Diambil 3 patch secara acak dari setiap formulasi yang berbeda dengan ukuran yang seragam kemudian ditimbang menggunakan neraca analitik. Kemudian tentukan berat rata-rata dan standar deviasi [15]

##### 2.5.3 Uji Ketebalan

Transdermal patch yang dibuat diukur ketebalannya dengan menggunakan alat Mikrometer Scrup ketelitian 0,01 mm. Ketebalan plester patch diukur dengan mikrometer di tiga titik pada masing-masing patch, kemudian dihitung rata-rata ketebalannya [16]

##### 2.5.4 Uji Ketahanan Lipatan

Pengujian ini dilakukan dengan melipat patch berulang kali di bagian yang sama hingga patch robek. Jumlah lipatan dicatat sebagai nilai ketahanan lipat [17]

##### 2.5.5 Uji pH

Patch yang telah dibuat dimasukan ke dalam cawan porselen yang berisi 2 ml aquadest (pH 6,5 ± 0.05) dan didiamkan selama 2 jam pada suhu ruangan hingga mengembang. Kertas pH universal diletakan diatas permukaan patch untuk menentukan nilai pH sediaan patch[18]

### 2.5.6 Uji Kandungan Kelembaban

Patch yang telah dibuat ditimbang satu per satu untuk menentukan berat awal kemudian disimpan dalam desikator berisi silica gel pada suhu ruangan selama 24 jam. Setelah disimpan selama 24 jam patch ditimbang kembali untuk menentukan berat akhir. Persentase kandungan kelembaban dihitung menggunakan rumus sebagai berikut :

$$\% \text{ Kelembaban} = \frac{\text{berat awal} - \text{berat akhir}}{\text{berat akhir}} \times 100$$

### 2.6 Analisis Data Statistik

Data hasil evaluasi dianalisis secara statistik menggunakan SPSS versi 26 untuk dilakukan pengujian normalitas data. Uji normalitas data menggunakan uji Shapiro Wilk. Jika signifikansi  $>0,05$  maka data tersebut terdistribusi normal, dan jika signifikansi  $<0,05$  maka data tersebut tidak terdistribusi normal [19]. Hasil data yang tidak terdistribusi normal akan dilanjutkan uji statistik menggunakan uji Kruskal-Wallis dan untuk data yang terdistribusi normal akan dilanjutkan uji statistik dengan uji One Way ANOVA [20].

## 3. Hasil dan Pembahasan

### 3.1 Hasil Evaluasi Organoleptis

**Tabel 2** Hasil Evaluasi Organoleptis Sediaan Transdermal Patch

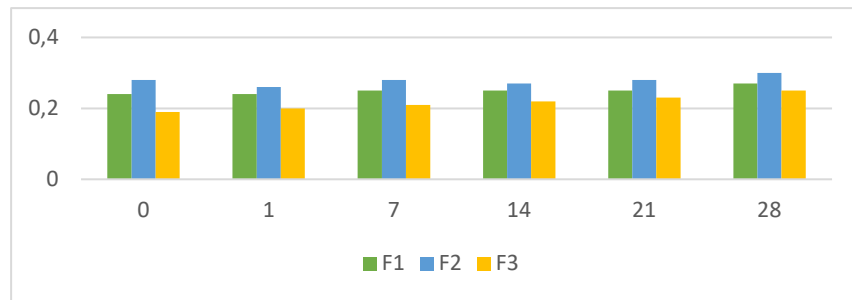
Hari Ke-	Organoleptis		
	F1	F2	F3
0	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel
1	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel
7	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel
14	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel
21	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel
28	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel	Halus, elastis, kuat, berwarna kuning, bau khas apel

### 3.2 Hasil Evaluasi Keceragaman Bobot

**Tabel 3** Hasil Evaluasi Keceragaman Bobot Sediaan Transdermal Patch

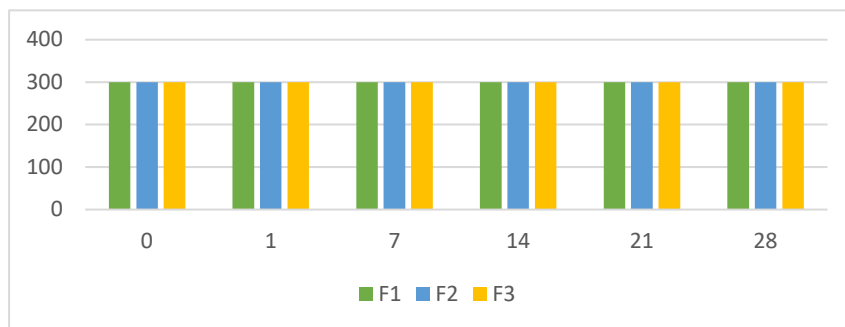
Hari Ke-	Keceragaman Bobot					
	F1		F2		F3	
	Bobot (g)	RSD (%)	Bobot (g)	RSD (%)	Bobot (g)	RSD (%)
0	0,029	4	0,033	8	0,028	7
1	0,035	6	0,041	6	0,032	16
7	0,033	3	0,042	4	0,030	2
14	0,035	3	0,040	4	0,030	0
21	0,035	2	0,038	5	0,028	4
28	0,037	3	0,041	2	0,029	4

### 3.3 Hasil Evaluasi Ketebalan



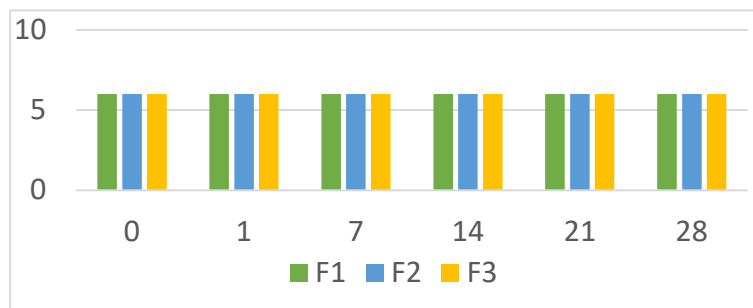
**Gambar 1** Grafik Evaluasi Ketebalan

### 3.4 Hasil Evaluasi Ketahanan Lipatan



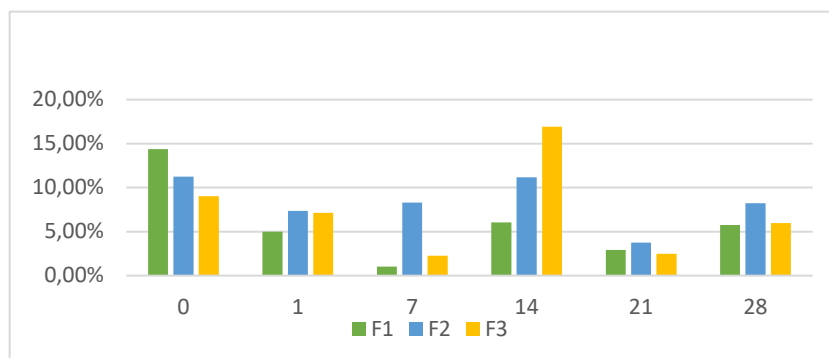
**Gambar 2** Grafik Evaluasi Ketahanan Lipatan

### 3.5 Hasil Evaluasi pH



**Gambar 3** Grafik Evaluasi pH

### 3.6 Hasil Evaluasi Kandungan Kelembaban



**Gambar 4** Grafik Evaluasi kandungan kelembaban

Ekstrak kulit buah apel manalagi yang dihasilkan memiliki warna coklat, bau khas apel manalagi dan konsentrasi kental. Dari hasil skrining fitokimia ekstrak kulit buah apel manalagi secara kualitatif mengandung senyawa fenolik dan flavonoid. Pada penelitian ini dibuat tiga formula sediaan *transdermal patch* dengan variasi konsentrasi kombinasi polimer HPMC dan etil selulosa yaitu F1 (1,5%:1,5%), F2 (2%:1%), dan F3 (1%:2%). Sediaan *transdermal patch* ekstrak kulit buah apel manalagi kemudian dilakukan evaluasi meliputi organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipatan, pH dan kandungan kelembaban.

Hasil evaluasi organoleptis (tabel 2) sediaan *transdermal patch* ketiga formula tidak menunjukkan perubahan tekstur, warna dan bau selama penyimpanan 28 hari. Pada sediaan *transdermal patch* F1 dan F2 terdapat gelembung udara yang terperangkap. Hal ini disebabkan karena semakin tinggi kecepatan pengadukan dan semakin lama waktu pengadukan maka akan semakin banyak gelembung udara yang tertinggal di dalam sediaan, sehingga waktu istirahat yang diperlukan untuk mengeluarkan gelembung udara akan semakin lama [21]. Terbentuknya gelembung udara tersebut disebabkan konsentrasi HPMC yang digunakan tinggi. Semakin tinggi konsentrasi semakin tinggi viskositasnya. Peningkatan viskositas menyebabkan udara terperangkap selama pencampuran dan tidak terlepas sepenuhnya [22].

Hasil evaluasi keseragaman bobot selama 28 hari (Tabel 3) sediaan *transdermal patch* tidak memenuhi syarat karena memiliki persen penyimpangan lebih dari 5%. Keseragaman bobot memenuhi syarat jika penyimpangan keseragaman bobot < 5% [23]. Berbagai faktor yang dapat menyebabkan bobot *transdermal patch* tidak seragam diantaranya adalah penguapan pelarut yang tidak sempurna atau penuangan campuran sediaan *transdermal patch* ke dalam cawan petri yang kurang merata [24].

Hasil Evaluasi ketebalan selama 28 hari (Gambar 1) sediaan *transdermal patch* mengalami kenaikan nilai ketebalan. Peningkatan nilai ketebalan disebabkan karena HPMC yang secara signifikan dalam meningkatkan ketebalan patch dibandingkan dengan etil selulosa karena etil selulosa menyerap sangat sedikit air dari udara lembab berbeda dengan HPMC yang dapat menyerap lembab dari udara sehingga menyebabkan HPMC mampu meningkatkan ketebalan *transdermal patch* [12]. Syarat ketebalan patch adalah tidak lebih dari 1 mm, jika patch terlalu tebal akan sulit melepaskan zat aktif dari patch [25].

Hasil evaluasi ketahanan lipatan (Gambar 2) dapat dikatakan baik apabila sediaan *transdermal patch* dapat dilipat sebanyak 290-300 kali tanpa mengalami sobekan [24]. Plasticizer berfungsi untuk mengurangi kekakuan polimer sehingga didapatkan *transdermal patch* yang fleksibel dan elastis. Penambahan plasticizer berfungsi untuk mengatasi sifat rapuh, mudah patah dan kurang elastis [26]. Selain propilen glikol sebagai plasticizer, kombinasi polimer HPMC dengan etil selulosa menghasilkan matriks *transdermal patch* yang lebih kuat dari matriks patch yang hanya terdiri dari satu jenis polimer [27].

Hasil evaluasi pH (Gambar 3) selama penyimpanan 28 hari sediaan *transdermal patch* memiliki nilai pH konsisten dengan nilai pH 6. Hasil tersebut menunjukkan bahwa sediaan *transdermal patch* memiliki nilai pH yang sesuai dengan range pH kulit. Karena, jika pH sediaan terlalu basa dapat menyebabkan kulit kering, sedangkan jika pH terlalu asam akan menyebabkan iritasi kulit [28]. Hasil evaluasi kandungan kelembaban (Gambar 4) selama 28 hari sediaan *transdermal patch* menunjukkan nilai yang fluktuatif. Hal ini diduga karena sulit untuk mengontrol kandungan kelembaban dengan metode solvent casting pada pembuatan *transdermal patch*. Selain itu sifat hidroskopisitas bahan juga mempengaruhi nilai kandungan kelembaban [29].

Data hasil evaluasi sediaan *transdermal patch* terlebih dahulu dilakukan uji normalitas menggunakan uji Shapiro Wilk. Hasil uji normalitas pada evaluasi keseragaman bobot, ketebalan patch dan kandungan kelembaban menunjukkan sebaran data terdistribusi normal dengan nilai  $p > 0,05$ , sedangkan pada evaluasi pH dan ketahanan lipatan menunjukkan sebaran data tidak terdistribusi normal dengan nilai  $p < 0,05$ . Hasil uji One-Way ANOVA memberikan pengaruh bermakna terhadap uji keseragaman bobot dan ketebalan patch dengan nilai  $p < 0,05$ , sedangkan pada uji kandungan kelembaban tidak memberikan pengaruh bermakna dengan nilai  $p > 0,05$ . Pada hasil Uji Kruskal-Wallis tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap uji pH dan **ketahanan** lipatan dengan nilai  $p > 0,05$ .

#### 4. Kesimpulan

Ekstrak kulit buah apel manalagi (*Malus sylvestris* L. Mill) dapat diformulasikan ke dalam bentuk sediaan *transdermal patch*. Formulas F1, F2, dan F3 sediaan *transdermal patch* ekstrak kulit buah apel manalagi memenuhi syarat evaluasi organoleptik, ketebalan *patch*, ketahanan lipatan, dan pH. Tetapi tidak memenuhi syarat evaluasi keseragaman bobot dan kandungan kelembaban. Variasi konsentrasi kombinasi polimer HPMC dan etil selulosa terhadap hasil evaluasi sediaan *transdermal patch* memberikan pengaruh bermakna ( $p < 0,05$ ) terhadap uji keseragaman bobot, uji ketebalan *patch* dan tidak memberikan pengaruh bermakna ( $p > 0,05$ ) terhadap uji ketahanan lipatan, uji pH dan uji kandungan kelembaban.

#### Saran

Berdasarkan hasil penelitian, disarankan untuk menambahkan bahan pengawet ke dalam formulasi untuk melindungi sediaan dari kontaminasi mikroorganisme dan kerusakan sediaan.

#### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada seluruh pihak yang terkait dalam penelitian ini.

#### Pendanaan

Penelitian ini dilaksanakan tanpa memperoleh bantuan dana dari sumber manapun.

#### Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

#### Daftar Pustaka

- [1] BPS, 2021, *Daftar Produksi Tanaman Buah-Buahan 2021*, <https://www.bps.go.id/indicator/55/62/1/produksi-tanaman-buah-buahan.html> diunduh pada tanggal 28 September 2022.
- [2] A. Francini and L. Sebastiani, "Phenolic compounds in apple (*Malus x domestica* borkh.): Compounds characterization and stability during postharvest and after processing," *Antioxidants*, vol. 2, no. 3, pp. 181–193, 2013, doi: 10.3390/antiox2030181.
- [3] C. O. Raphaelli *et al.*, "Antibacterial and antioxidant properties of phenolic-rich extracts from apple (*Malus domestica* cv. Gala)," *Int. Food Res. J.*, vol. 26, no. 4, pp. 1133–1142, 2019.
- [4] L. Fajriah and R. C. Purnama, "Uji Daya Hambat Krim Kulit Apel Manalagi (*Malus sylvestris* Mill) Terhadap Bakteri *Propionibacterium acne* Penyebab Jerwat dengan Metode Difusi Sumuran," *J. Anal. Farm.*, vol. 6, no. 2, pp. 122–129, 2021.
- [5] N. Khoiroh, B. Lukiati, and S. Parabaningtyas, "Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Metanol Kulit Buah Apel Manalagi (*Malus sylvestris* Mill.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus epidermidis* secara In Vitro," *J. Ilmu Hayat*, vol. 2, no. 1, pp. 34–44, 2018.
- [6] A. Syahputra, S. Anggreni, and Y. Handayani, "Pengaruh Makanan Akibat Timbulnya Acne Vulgaris (Jerawat) pada Mahasiswa Mahasiswi FK UISU Tahun 2020," *J. Kedokt. STM*, vol. IV, no. I, pp. 75–82, 2021.
- [7] T. Qothrunnadaa and A. N. Hasanah, "Patches for Acne Treatment: an Update on the Formulation and Stability Test," *Int. J. Appl. Pharm.*, vol. 13, no. Special Issue 4, pp. 21–26, 2021, doi: 10.22159/IJAP.2021.V13S4.43812.
- [8] S. V. Ratnam, D. Bhowmik, R. Yadav, and D. Singh, "Formulation and evaluation of carvedilol fast dissolving tablets," *J. Chem. Pharm. Sci.*, vol. 7, no. 2, pp. 85–88, 2014.
- [9] N. Fuziyanti, A. Najihudin, and S. Hindun, "Pengaruh Kombinasi Polimer PVP : EC dan HPMC : EC Terhadap Sediaan Transdermal Pada Karakteristik Patch yang Baik : Review The Effect Of Polymer Combinations PVP : EC dan HPMC : EC On Transdermal Preparations For A Good Patch Characteristic ' s : Review," *Pharm. J. Indones.*, vol. 7, no. 2, pp. 147–152, 2022.
- [10] S. Das, P. Sarkar, and S. B. Majee, "Polymers in Matrix Type Transdermal Patch," *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, vol. 73, no. 14, pp. 77–86, 2022, doi: 10.47583/ijpsrr.2022.v73i01.014.
- [11] S. A. Putri, "Sebagai Peningkat Permeasi Formulation And Antibacterial Activity Test Of Dermal

Patch From Doxycycline With Variation Of Propylen Glycol Concentration As Permeation Enhancer,” 2020.

- [12] P. J. Sheskey, W. G. Cook, and C. G. Cable, “Paul J. Sheskey\_ Walter G. Cook\_ Colin G. Cable - Handbook of Pharmaceutical Excipients (2017).pdf.” 2017.
- [13] L. Ameliana, H. R. Dwiputri, and D. Nurahmanto, “Pengaruh Propilen Glikol dalam Patch Dispersi Padat Ketoprofen terhadap Karakteristik Fisika Kimia dan Laju Penetrasinya ( The Effect of Propylene Glycol in Solid Dispersion Patch of Ketoprofen to the Characteristic of Chemical Physics and In Vitro Penetr,” *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, vol. 6, no. 2, pp. 230–234, 2018.
- [14] W. Nurfitriani, R. Desnita, and S. Luliana, “Optimasi Konsentrasi Basis HPMC pada Formula Patch Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu L.*),” *J. Mhs. Farm. Fak. Kedokt. UNTAN*, vol. 3, no. 1, pp. 1–8, 2015.
- [15] V. K. Wardani and D. Saryanti, “Formulasi Transdermal Patch Ekstrak Etanol Biji Pepaya (*Carica papaya L.*) dengan Basis Hydroxypropil Metilcellulose (HPMC),” *Smart Med. J.*, vol. 4, no. 1, p. 38, 2021, doi: 10.13057/smj.v4i1.43613.
- [16] A. Baharudin and I. Maesaroh, “Formulasi Sediaan Patch Transdermal dari Ekstrak Bonggol Pohon Pisang Ambon (*Musa paradisiaca var. sapientum*) untuk Penyembuhan Luka Sayat,” *HERBAPHARMA J. Herb Farmacol.*, vol. 2, no. 2, pp. 55–62, 2020, [Online]. Available: <http://ojs.stikes-muhammadiyahku.ac.id/index.php/herbapharma/article/view/149>
- [17] N. Ismiyati, R. Widiastuti, N. Medika, and P. Transdermal, “Formulasi dan Uji Sifat Fisik Patch Transdermal Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cardifolia* ( Tenore ) Steenis ) Dengan Matriks HPMC - PVP Formulation and Physical Test of Transdermal Patch of Binahong (*Anredera cardifolia*,” *J. Ilmu Kesehatan. Bhakti Setya Med.*, vol. 4, pp. 29–35, 2019.
- [18] A. N. Tiensi *et al.*, “Formulasi Patch Bukal Minyak Atsiri Daun Sirih (*Piper Betle L.*) dengan Variasi Kadar CMC-Na dan Karbopol sebagai Polimer Mukoadhesif,” *Maj. Farm.*, vol. 14, no. 1, pp. 20–28.
- [19] Y. Ika Adiaswati, D. Puspitasari, and D. Andriani, “Optimasi Formula Patch Kosmetik Ekstrak Metanol Daun Pacar Air (*Impatiens balsamina L.*) dengan Kombinasi Matriks HPMC dan Polietilen Glikol 400 secara Simplex Lattice Design,” *J. Insa. Farm. Indones.*, vol. 3, no. 2, pp. 413–422, 2020, doi: 10.36387/jifi.v3i2.578.
- [20] A. Muhid, *Analisis Statistik Edisi 2*, vol. 53, no. 9. 2019.
- [21] D. Chandra and Fitria, “Formulasi Sediaan Gel, Krim, Gel-Krim Ekstrak Biji Kopi (*Coffea arabica L.*) Sebagai Antiselulit,” *J. Ilm. Farm. Imelda*, vol. 2, no. 2, pp. 45–50, 2019, [Online]. Available: <https://jurnal.uimedan.ac.id/index.php/JURNALFARMASI> □45 Journalhomepage: <https://jurnal.uimedan.ac.id/index.php/JURNALFARMASI>
- [22] Y. Banne, J. M. Dumanauw, and A. A. Angelina, “Pembuatan Sediaan Gel Basis Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) Dari Ekstrak Umbi Bakung Putih (*Crinum Asiaticum L.*),” *Ejurnal.Poltekkes-Manado.Ac.Id*, pp. 657–663, 2010, [Online]. Available: <https://ejurnal.poltekkes-manado.ac.id/index.php/prosiding2018/article/view/482>
- [23] A. Nurmesa, N. Nurhabibah, and A. Najihudin, “Formulasi dan Evaluasi Stabilitas Fisik patch Transdermal Alkaloid Nikotin Daun Tembakau (*Nicotiana tobacum Linn*) dengan Variasi Polimer dan Asam Oleat,” *J. Penelit. Farm. Herb.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–8, 2019, doi: 10.36656/jpfh.v2i1.150.
- [24] N. I. W. Kemala, “Glibenklamid Menggunakan Hydroxy Propyl Methyl Cellulose ( HPMC ) K15M Sebagai Polimer Nur Intan Widya Kemala,” pp. 1–121, 2016.
- [25] A. Arifin, Sartini, and Marianti, “Evaluasi Karakteristik Fisik dan Uji Permeasi pada Formulas Patch Aspirin menggunakan Kombinasi Etilselulosa dengan Polivinilpirolidon,” *J. Sains dan Kesehat.*, vol. 2, no. 1, pp. 40–49, 2019.
- [26] A. D. Putra, V. S. Johan, and R. Efendi, “Pembuatan Edible Film Pati Sukun,” *Jom Fak. Pertan.*, vol. 4, no. 2, pp. 1–15, 2017.
- [27] Suryani, W. O. S. Musnina, and A. A. Shaliha, “Optimasi Formula Matriks Patch Transdermal Nanopartikel Teofilin dengan Menggunakan Metode Simplex Lattice Design (SLD),” *Maj. Farm.*, vol. 3, no. 1, pp. 26–32, 2017.
- [28] H. R. Yulin, “Uji Stabilitas Fisik Gel Masker Peel Off Serbuk Getah Buah Pepaya (*Carica papaya L.*) dengan Basis Polivinil Alkohol dan Hidroksipropil Metilselulosa,” pp. 1–23, 2015.
- [29] A. Fatmawaty, M. Nisa, Irmayani, and Sunarti, “Formulasi Patch Ekstrak Etanol Daun Murbei (*Morus Alba L.*) dengan Variasi Konsentrasi Polimer Polivinil Prolidon dan Etil Selulosa,” *J. Pharm. Med. Sci.*, vol. 2, no. 1, pp. 17–20, 2017.