

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
POLY-(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID) PEMBAWA EKSTRAK
ETANOL DAUN KIRINYUH (*Chromolaena odorata* L.)**

SKRIPSI

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

Oleh :

**DEVI OKTAVIANI PRAVITASARI
08061281722058**



**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021**

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Paparan sinar ultraviolet di Negara tropis seperti Indonesia dapat memicu pembentukan radikal bebas pada kulit. Radikal bebas yang terbentuk akan menganggu fungsi pertahanan sel, merusak protein dan asam amino pembentuk sel serta menstimulasi melanosit untuk memproduksi melanin yang berlebihan (Moertolo, 2009). Senyawa antioksidan mampu menghambat atau mencegah oksidasi pada substrat yang disebabkan oleh radikal bebas (Isnindar, dkk., 2011). Antioksidan dapat melindungi kulit dari berbagai kerusakan sel (*stress oksidatif*) baik akibat radiasi UV (*ultraviolet*) maupun ROS (*Reactive Oxygen Species*) (Haerani, Ani *et al.*, 2018; Zheng *et al*, 2019).

Salah satu tanaman yang memiliki khasiat antioksidan adalah daun kirinyuh (*Chromolaena odorata*). Selain karena tanaman kirinyuh merupakan tanaman gulma yang merugikan di bidang pertanian, hal lain telah dibuktikan oleh Munawwaroh (2019) bahwa ekstrak daun kirinyuh terbukti memiliki aktivitas antioksidan secara *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan nilai IC₅₀ sebesar 84,319 µg/mL yang dikategorikan sebagai antioksidan kuat dan ED₅₀ sebesar 312,241 mg/KgBB.

Menurut Tran *et al* (2011) ekstrak etanol daun kirinyuh juga mempunyai kandungan seperti flavonoid, fenolik, alkaloid, saponin, terpenoid, dan minyak atsiri. Senyawa flavonoid dan fenolik memiliki kemampuan mengikat radikal bebas (Milda and Embuscado, 2015) yaitu dengan menghambat enzim tirosinase sehingga pembentukan melanin terhambat (Putra, S. 2012). Ekstrak etanol daun

kirinyuh (ekstrak kasar) cenderung memiliki kelarutan rendah, karena yang terkandung di dalam ekstrak tidak hanya senyawa spesifik flavonoid. Selain itu, senyawa flavonoid juga tidak stabil (Handayani, 2008). Maka dari itu, nanopartikel dinilai dapat memberikan solusi yang baik dalam hal tersebut yakni kestabilan senyawa aktif dan nanopartikel mampu memberikan efek farmakologis pada dosis yang lebih kecil (Wu *et al.*, 2005).

Menurut Sriyanti *et al* (2017), aktivitas antioksidan pada teknologi nanopartikel dipengaruhi oleh perubahan dari ukuran partikel. Ukuran partikel yang kecil akan menghasilkan luas permukaan yang besar, sehingga senyawa yang terenkapsulasi akan lebih banyak, dan efek terapi antioksidan yang dihasilkan juga akan meningkat. Selain itu, desain nanopartikel bertujuan untuk mengontrol pelepasan zat aktif secara farmakologis untuk mencapai aksi spesifik obat pada tingkat dan dosis yang rasional (Vila, A *et al.*, 2002).

Salah satu bentuk desain nanopartikel untuk sistem penghantaran obat adalah submikro partikel dengan ukuran 200-500 nm (Mardiyanto, 2019; Reis *et al.*, 2006). Ukuran partikel ini dianggap cukup aman untuk terapi, dikarenakan partikel dengan ukuran yang kecil (nano partikel) dapat menembus membran inti sel, sehingga dapat mengakibatkannya kerusakan pada skala genetik atau mutasi genetik yang tidak diinginkan (Rawat *et al.*, 2006). Bercak-bercak hitam pada kulit terjadi karena peningkatan produksi melanin akibat paparan sinar matahari. Melanin merupakan pigmen warna yang terdapat pada kulit, rambut, dan mata yang berasal dari tyrosine yang mengalami proses oksidasi (Briganti, 2003). Target terapi submikro partikel ini yaitu pada sel melanosit, penghasil melanin yang terletak pada kulit bagian epidermis (lebih tepatnya stratum basal) (Park and

Yaar, 2012), sehingga dengan menggunakan teknologi submikro partikel saja sudah cukup untuk memberikan efek terapi yang diharapkan.

Polimer dibutuhkan pada submikro partikel sebagai zat pembawa yang berfungsi membawa zat aktif obat masuk ke dalam sel menjadi lebih cepat dan efisien. Pengembangan submikro partikel pembawa ekstrak dengan polimer PLGA (*Poly-Lactic-co-Glicolyic Acid*) dan stabilizer PVA (*Polyvinyl Alcohol*). PLGA merupakan polimer yang ramah lingkungan karena mampu mengalami biodegradasi sempurna dalam media berair (dimetabolisme dalam siklus krebs di dalam sel), sehingga tingkat toksitas sistemik rendah, telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) digunakan untuk terapi pada manusia, mampu membantu ekstrak masuk ke dalam sel melalui membran *fosfolipid bilayer*, serta mampu memodifikasi permukaan partikel agar tidak dikenali sebagai partikel asing. PLGA memiliki sifat semipolar dengan adanya PLA dan PGA sehingga PLGA mampu berinteraksi dengan ekstrak yang sifatnya semipolar juga (Jain, 2000).

PLGA memerlukan PVA sebagai *surfaktan* untuk menstabilkan fase air dan minyak dengan mengurangi tegangan permukaan antarfase (Bhattacharya, A & Rey, P., 2013) dan *stabilizer* untuk menjaga stabilitas ukuran PLGA-ekstrak dengan mekanisme stabilisasi atau pelapisan (*coating*) secara *spheric* pada permukaan submikro partikel sehingga terhindar dari penggumpalan sebelum terbentuknya partikel (Pimpang, P. dan Supab, C., 2011). PVA diperlukan untuk melindungi PLGA yang akan terdegradasi pada medium asam di kulit (pH 4,5-7,5) (Swastika, *et al.*, 2013) sehingga menciptakan sistem penghantaran yang lebih stabil hingga ke sel target.

Keuntungan menggunakan PVA yang lain antara lain memiliki toksisitas rendah, non-karsinogenik, dan bersifat bioadhesif serta mudah diolah (Hassan and Peppas, 2000). PLGA dan PVA berperan juga dalam mempertahankan ukuran partikel dari zat aktif dan menghasilkan sistem yang terdistribusi homogen (Xie dan Smith, 2010; Rowe *et al.*, 2009) dengan PDI $0,057\pm0,028$ (Ginting, 2018). Kombinasi antara PLGA dan PVA dipilih karena menurut Takeuchi *et al.* (1999), PVA bersifat hidrofilik dan hidrofobik sehingga memiliki fungsi sebagai perekat pada preparasi submikro partikel dengan mengikat bagian hidrofobik pada bagian PLGA-ekstrak dan gugus OH pada bagian luar dengan bagian hidrofilik. Ekstrak kasar etanol daun kirinyuh dan PLGA sendiri dalam preparasinya digunakan etil asetat yang bersifat semi polar sehingga mampu membentuk dispersi antara PLGA dan PVA. (Mardiyanto, 2018).

Terciptanya kondisi sistem antara PLGA-Ekstrak dan PVA tersebut tentu didukung pula dengan metode enkapsulasi yang digunakan, yaitu metode *emulsion solvent evaporation*. *Emulsion solvent evaporation* merupakan metode yang telah banyak digunakan pada proses enkapsulasi obat yang bersifat lipofil dan hidrofil sebab lebih mudah, tidak perlu peningkatan suhu sehingga dapat digunakan untuk zat aktif dengan sifat termolabil terutama senyawa antioksidan, dan menghasilkan partikel dengan ukuran yang terkontrol. Sistem emulsi yang terbentuk pada metode *emulsion solvent evaporation* ini yaitu sistem O/W. Kondisi sistem demikianlah yang mampu meningkatkan kestabilan dari senyawa aktif dalam ekstrak sebagai antioksidan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut maka diperoleh rumusan masalah antara lain sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi PVA (*Poly-vinil Alcohol*) terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) submikro partikel ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata L.*) ?
2. Berapa nilai persen efisiensi enkapsulasi, ukuran partikel, PDI (*poly dispersity index*), dan zeta potensial formula terbaik submikro partikel ekstrak daun kirinyuh (*Chromolaena odorata L.*) ?
3. Bagaimana hasil uji stabilitas formula terbaik submikro partikel ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata L.*) dengan menggunakan metode *Heating Cooling cycle* ?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan, yakni:

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi PVA terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) submikro partikel ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata L.*).
2. Mengetahui ukuran partikel, PDI (*poly dispersity index*), dan zeta potensial formula terbaik submikro partikel ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata L.*).
3. Mengetahui hasil uji stabilitas formula terbaik submikro partikel ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata L.*) dengan menggunakan metode *Heating Cooling cycle*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini antara lain dapat menjadi referensi pada penelitian-penelitian selanjutnya dalam pengembangan pemahaman mengenai preparasi dan karakterisasi submikro partikel ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata L.*). Hasil karakterisasi submikro partikel seperti nilai persen efisiensi enkapsulasi, ukuran partikel, PDI (*poly dispersity index*), dan zeta potensial dapat digunakan sebagai acuan bagi pembaca. Selain itu, juga dapat menambah wawasan terkait stabilitas formula terbaik dari submikro partikel ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata L.*).

DAFTAR PUSTAKA

- Bhattacharya, A & Rey, P. 2013, Studies on Surface Tension of Poly(Vinyl Alcohol): Effect of Concentration, Temperature, and Addition of Chaotropic Agents, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 93, 122–130.
- Ginting, S. A. BR. 2018, Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Poly-(Lactic-co-Glycolic Acid) Ekstrak Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz) dengan Stabilizer Polyvinyl Alcohol dan Variasi Waktu Sonikasi, *Skripsi*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.
- Haerani, Ani *et al.* 2018, Artikel Tinjauan: Antioksidan Untuk Kulit, *Farmaka*, Volume 16 Nomor 2.
- Handayani, Rini & Sulistyo, Joko. 2008, Sintesis Senyawa Flavonoid- α -Glikosida secara Reaksi Transglukosilasi Enzimatik dan Aktivitasnya sebagai Antioksidan, *Biodiversitas*, Vol. 9, No. 1, Halaman 1-4.
- Hassan, C.M. & Peppas, N.A. 2000, Structure and Applications of poly(vinyl alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing Thawing Methods, *Advance in Polymer Science*, 153: 37 – 65.
- Isnindar, Wahyuono, S. & Setyowati, E. P. 2011, Isolasi dan identifikasi senyawa antioksidan daun kesmek (diospyros kaki Thunb.) dengan metode DPPH (2,2-Difenil-1-Pikrilhidrazil), Majalah Obat Tradisional, 16(3):157–164.
- Jain, R.A. 2000, The Manufacturing Technique of Various Drug Loaded Biodegradable Poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) Devices, *Biomaterials*, 21:2575-2490.
- Mardiyanto, Fithri N. A., dan Raefty W. 2018, Optimasi Formula Sumikro Partikel Poly (Lactic-co-Glycolic Acid) Pembawa Betametason Valerat dengan Variasi Konsentrasi Poly (Vinyl Alcohol) dan Waktu Sonikasi, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, Vol. 5 No. 1|pp.55-65|.
- Mardiyanto, Fithri N. A., Herlina, dan Rahmi Y. 2019, Formulasi dan Evaluasi Sediaan Submikro Partikel Gelasi-Ionik Pembawa Ekstrak Daun *Pluchea indica* sebagai Antibakteri pada Kulit Tikus Putih Jantan Galur Wistar, *Jurnal Sains dan Farmasi Klinis*, 6(2), 171-179.

- Milda, E. and Embuscado, 2015. Species and herbs: Natural Sources of Antioxidant-a mini Review. *Journal of Fuctional Food*. 18(B), pp : 811-819. (milda,embuscado,2015).
- Park, H.Y., & Yaar, M. 2012. *Biology of Melanocytes*. Dalam: Goldsmith, L.A., Katz, S.I., Gilchrest, B.A., Paller, A.S., Leffell, D.J., & Wolff, K. penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. Edisi ke-8. New York: McGrawHill; hlm. 795–81.
- Pimpang, P. dan Supab, C. 2011, Monodispersity and Stability of Gold Nanoparticles Stabilized by Using Polyvinyl Alcohol, *Chiang Mai J. Sci*, 38(1): 31-38.
- Putra, S. 2012, *Optimalkan Kesehatan Wajah dan Kulit Dengan Bengkuang*, Diva Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Rawat, M., Singh, D., Saraf, S. 2006, Nanocarriers: Promising Vehicle for Bioactive Drugs, *Bio. Pharm. Bull*, 29(9) 1790-1798.
- Reis, C.P., Neufeld, R.J., Ribeiro, A.J. & Veiga, F. 2006, Nanoencapsulation methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2: 8 – 21.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*, The Pharmaceutical Press, London, Chicago.
- Sriyanti, I., Edikresnha, D., Rahma, A., Munir, M.M., Rachmawati, H. and Khairurrijal, K., 2017. Correlation Between Structures And Antioxidant Activities Of Polyvinylpyrrolidone/Garcinia mangostana L. Extract Composite Nanofiber Mats Prepared Using Electrospinning. *Journal of Nanomaterials*, 2017, 1-10, Article ID 9687896, 1, <https://doi.org/10.1155/2017/9687896>.
- Swastika, A., Mufrod dan Purwanto. 2013, Aktifitas Antioksidan Krim Ekstrak Sari Tomat, *Tradisional Medicine Journal*, 18(3), 132-140.
- Tran, M.H., To D.C. & Nguyen, H.D. 2011, Flavonoid glycoside from Chromolaena odorata leaves and their in vitro cytotoxic activity. *Journal of Chem Pharm. Bull*. 59(1):129–131.
- Vila A., Sanchez A., Tobio M., Calvo P., Alonso MJ. Design of Biodegradable Particles for Protein Delivery. *Journal of Control Release*. 2002; 78:15-24. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00486-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00486-2).
- Wu Yan., W. Yang., C. Wang., J. Hu, dan S. Fu. 2005, Chitosan Nanoparticles as a Novel Delivery System for Ammonium

Glycyrrhizinate, *International Journal Of Pharmaceutical*,
295:235-245.

Xie H., dan Smith J. W. 2010, Fabrication of PLGA Nanoparticles with A Fluidic Nanoprecipitation System, *Journal of Nanobiotechnology*, 8: 18.

Zheng HN, Zhang MF, Luo H, Li H. 2019, Isoorientin alleviates UVB-induced skin injury by regulating mitochondrial ROS and cellular autophagy, *Biochem. Biophys. Res. Co.* 514, 1133–1139. (doi:10.1016/j.bbrc.2019.04.195).