

**FORMULASI DAN UJI PENETRASI SECARA *IN VITRO* GEL SUBMIKRO
POLY-(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID) PEMBAWA EKSTRAK DAUN
KIRINYUH (*Chromolaena odorata*)**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi (S.Farm) di Program Studi Farmasi pada Fakultas MIPA**

Oleh :

ARIEF FITRIANSYAH

08061281722056



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

2021

**HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR
HASIL**

Judul Makalah Hasil : Formulasi dan Uji Penetrasi Secara In Vitro Gel Submikro
Poly-(Lactic-Co-Glycolic) Acid Pembawa Ekstrak Daun
Kirinyuh (*Chromolaena odorata*)


Nama Mahasiswa : ARIEF
FITRIANSYAHNIM 08061281722056
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 21 Juni 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan

Inderalaya, 29 Juni 2021

Pembimbing:

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si.,Apt
NIP. 197103101998021002



(.....)

2. Indah Solihah., M.Sc.,Apt.
NIP. 198803082019032015



(.....)

Pernbahas:


1. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.
NIP. 198605282012121005


(.....)

2. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 197107031998022001


(.....)

3. Vitri Agustiarini, M.Farm, Apt.
NIP. 195810261987032002


(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farnasi
Fakultas MIPA, UNSRI



Dr.rer.nat.Mardiyanto,M.si.,Apt.
NIP 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI


Judul Skripsi : Formulasi dan Uji Penetrasi Secara In Vitro Gel
Submikro *Poly-(Lactic-Co-Glycolic) Acid* Pembawa
Ekstrak Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata*)
Nama Mahasiswa : ARIEF
FITRIANSYAHNIM : 08061281722056
Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 16 Juli 2021 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan

Inderalaya, Juli 2021

Ketua :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si.,Apt
NIP. 197103101998021002


(.....)

Anggota :

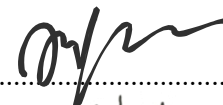
1. Indah Solihah., M.Sc.,Apt.
NIP. 198803082019032015


(.....)


2. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.
NIP. 198605282012121005


(.....)

3. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 197107031998022001


(.....)

4. Vitri Agustiarini, M.Farm, Apt.
NIP. 195810261987032002


(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI



Dr.rer.nat.Mardiyanto,M.si.,Apt.
NIP 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Arief Fitriansyah

NIM : 08061281722056

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, Juli 2021
Penulis,



Arief Fitriansyah
NIM. 08061281722056

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Mahasiswa : Arief Fitriansyah
NIM : 08061281722056
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “Hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Formulasi dan Uji Penetrasi Secara In Vitro Gel Submikro *Poly-(Lactic-Co-G;ycolic Acid)* Pembawa Ekstrak Daun Kirinyuh (*Chrimolaena odorata*)” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indralaya, Juli 2021
Penulis,



Arief Fitriansyah
08061281722056

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan Menyebut Nama Allah yang Maha Pengasih Lagi Maha Penyayang)

Skripsi ini saya persembahkan untuk Ayah, Ibu, dan Kakak yang telah memberikan do'a, semangat, dukungan, keceriaan, kasih sayang, nasihat dan lainnya yang tidak bisa ternilai, serta kepada Sahabat senantiasa menemani

“Kemudian apabila engkau telah membulatkan tekad terhadap sesuatu, maka bertawakallah kepada Allah SWT. Sesungguhnya Allah mencintai orang-orang yang bertawakal” (Q.S Al-Imron/3:159)

“Maka sesungguhnya, bersama kesulitan itu ada kemudahan. Bersama kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari suatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) lain. Dan hanya kepada Rabb-mulah hendaknya engkau berharap” (Al-Insyirah/94: 5-8)

Motto :

“Saat dirimu merasa telah lelah berusaha, kehilangan arah dan harapan, berdoalah, maka Allah akan menunjukkan bahwa jalan dan harapan selalu ada”

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, Tuhan Semesta Alam yang atas berkat rahmat dan karunia-Nya penulis akhirnya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Formulasi dan Uji Penetrasi Secara *In Vitro* Gel Submikro *Poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid)* Pembawa Ekstrak Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata*)” yang disusun untuk memenuhi syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya. Shalawat serta salam senantiasa penulis curahkan kepada Rasulullah Nabi Muhammad SAW yang telah menuntun kita dari zaman yang penuh kebodohan menuju zaman yang penuh cahaya pengetahuan.

Penulis sepenuhnya menyadari bahwa pelaksanaan penelitian dan penyusunan penelitian ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Kedua orang tua penulis, Sudiono dan Sri Kurniati, kakak penulis, Ridho Kurniawan karena selalu memberikan do'a, semangat, dukungan, keceriaan, kasih sayang, nasihat dan lainnya yang tidak bisa ternilai.
2. Keluarga besar penulis yang tidak bisa disebutkan satu per satu, terima kasih atas doa dan dukungannya kepada penulis untuk dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
3. Rektor Universitas Sriwijaya dan Dekan Fakultas MIPA serta Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasarana selama proses perkuliahan dan penelitian hingga selesai.
4. Bapak Dr.rer.nat.Mardiyanto,M.Si.,Apt. selaku Pembimbing I, dan Ibu Indah Solihah,M.Sc.,Apt. selaku Dosen Pembimbing II yang telah memberikan banyak

sekali ilmu, bimbingan, arahan, semangat, motivasi, kepercayaan dan nasihat kepada penulis sejak awal perkuliahan dan selama pelaksanaan penelitian ini hingga selesai.

5. Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm.,Apt., Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si., dan Ibu VitriAgustiarini, M.Farm,Apt. selaku dosen penguji dan pembahas atas semua saran dan masukan yang telah diberikan kepada Penulis selama penyusunan skripsi ini.
6. Dosen Pembimbing Akademik (Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si.,Apt.) yang telah memberikan bimbingan, saran, dan semangat sejak awal perkuliahan sampai perkuliahan selesai.
7. Seluruh Dosen dan Staf serta Analis Laboratorium Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya atas semua ilmu, pengetahuan, saran, nasihat dan motivasi serta bantuan sejak awal perkuliahan, selama pelaksanaan penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.
8. Rekan penelitian sekaligus sahabat terdekat penulis, Devi Oktaviani Pravitasari yang selalu memberikan semangat, doa, saran, ide, bantuan, canda tawa, mendengarkan keluh kesah, bertukar pendapat dan memberikan ketenangan serta selalu memberikan jawaban atas semua pertanyaan Penulis dalam keadaan apapun.
9. Tim Pemetik Kirinyuh (Devi Oktaviani Pravitasari, Faizah Refani, dan Firdausi Dwi Kurniawan) yang selalu membawa suasana ceria, canda tawa, memberikan semangat, doa dan bantuannya kepada Penulis hingga penelitian dan penyusunan skripsi ini terselesaikan.
10. Kakak-kakak farmasi angkatan 2015 dan 2016, teman-teman seperjuangan di farmasi angkatan 2017, dan adik-adik farmasi 2018-2019 yang telah memberikan inspirasi, motivasi, bantuan, dan kenangan selama Penulis belajar di Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya ini.

Semoga Allah SWT senantiasa memberkahi dan memberikan balasan dari setiap kebaikan dari semua pihak yang telah membantu. Penulis sangat menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih banyak memiliki kekurangan, oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari pembaca untuk perbaikan di masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat bagi Penulis dan Seluruh Pembaca dalam kemajuan ilmu pengetahuan.

Indralaya, Juli 2021

Penulis,



Arief Fitriansyah

NIM. 08061281722056

**Formulation and Penetration In-Vitro Test of Gel Submicro Poly-
(Lactic-Co-Glycolic Acid) Carrier Kirinyuh Leaves Extract
(*Chromolaena Odorata*)**

**Arief Fitriansyah
08061281722056**

ABSTRACT

Antioxidants are substances that the body needs to neutralize free radicals and prevent damage caused by radicals to melanocytes in the skin. Kirinyuh leaves extract (*Chromolaena odorata*) contains flavonoids that have potential function as antioxidants. Kirinyuh leaves extract is made into submicro-particle dosage form to stabilize the flavonoids from the extract. To increase the penetration of submicro particles, kirinyuh leaves extract as an antioxidant on a membrane, gel preparations were formulated with variations in the concentration of HPMC by 3%; 5%; and 7%. Gel's submicro-particle evaluation included organoleptic, pH, homogeneity, dispersibility, adhesion, washability, and viscosity. The increased of HPMC concentration has an effect on organoleptics such as the color change into more concentrated, and the viscosity is higher; decreased spreadability; increased adhesion and washability. The results of the F1, F2, and F3 stability tests using the heating cooling cycle method showed no significant changes in organoleptic and pH for each formula. The penetration results in F1, F2, F3, F4, and F5 were obtained with the best penetration ability is F1. The penetrated percent of F1 are 16.08% and $J 1.505 \mu\text{g cm}^{-2} \text{ minutes}^{-1}$.

Kata kunci: *Kirinyuh* leaves (*Chromolaena odorata* L.); Antioxidant; Flavonoid; HPMC (*Hydroxy Propyl Metyl Cellulose*).

**Formulasi dan Uji Penetrasi Secara *In Vitro* Gel Submikro
Poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid) Pembawa Ekstrak Daun Kirinyuh
(*Chromolaena Odorata*)**

**Arief Fitriansyah
08061281722056**

ABSTRAK

Antioksidan merupakan substansi yang diperlukan tubuh untuk menetralkan radikal bebas dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal terhadap melanosit pada kulit. Ekstrak daun kirinyuh (*Chromolaena odorata*) mengandung flavonoid yang berpotensi sebagai antioksidan. Ekstrak daun kirinyuh dibuat dalam bentuk sediaan submikro partikel untuk menstabilkan flavonoid yang terkandung di dalamnya. Untuk meningkatkan penetrasi submikro partikel ekstrak daun kirinyuh sebagai antioksidan pada membran, diformulasikanlah sediaan gel dengan variasi konsentrasi HPMC sebesar 3%; 5%; dan 7%. Evaluasi gel submikro partikel meliputi organoleptis, pH, homogenitas, daya sebar, daya lekat, daya tercuci, dan viskositas. Konsentrasi HPMC yang meningkat berpengaruh terhadap organoleptis seperti perubahan warna menjadi semakin pekat, dan viskositas semakin tinggi; penurunan daya sebar; peningkatan daya lekat dan daya tercuci. Hasil uji stabilitas F1, F2, dan F3 menggunakan metode *heating cooling cycle* menunjukkan tidak adanya perubahan organoleptis dan pH yang signifikan setiap formulanya. Hasil penetrasi F1, F2, F3, F4, dan F5 didapati yang memiliki kemampuan penetrasi yang terbaik adalah F1 dengan % terpenetrasi 16,08% dan J $1,505 \mu\text{g cm}^{-2} \text{menit}^{-1}$

Kata kunci: Daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.); Antioksidan; Flavonoid; HPMC (*Hydroxy Propyl Metyl Cellulose*).

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Kulit.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Melanin.....	8
2.1.3 Proses Pembentukan Melanin.....	9
2.1.4 Penghambat Melanin.....	9
2.1.5 Absorpsi Kulit.....	9
2.2 Radikal Bebas.....	11
2.2.1 Jenis-Jenis Radikal Bebas.....	12
2.2.2 Reaksi Radikal Bebas.....	13
2.2.2.1 Inisiasi.....	13
2.2.2.2 Propagasi.....	14
2.2.2.3 Terminasi.....	14

2.3 Sinar Ultraviolet.....	15
2.4 Antioksidan.....	15
2.5 Tanaman Kirinyuh (<i>Chromolaena odorata</i>).....	18
2.5.1 Deskripsi Tanaman.....	18
2.5.2 Kandungan Kimia dan Efek Farmakologi.....	20
2.6 Flavonoid.....	21
2.7 Teknologi Partikel.....	23
2.8 Bahan Pembuatan Partikel Submikro.....	24
2.8.1 PLGA (<i>Poly-(Lactic-Co-Glycolic Acid)</i>).....	24
2.8.2 PVA (Polyvinyl Alcohol).....	25
2.9 Gel.....	26
2.10 Formulasi Gel.....	27
2.10.1 <i>Gelling agent</i>	28
2.10.2 Humektan.....	29
2.10.3 Pengawet.....	30
2.11 Evaluasi Sediaan Gel.....	32
2.11.1 Organoleptis dan pH.....	32
2.11.2 Homogenitas.....	33
2.11.3 Daya Lekat.....	33
2.11.4 Daya Sebar.....	33
2.11.5 Daya Tercuci.....	33
2.11.6 Viskositas.....	34
2.11.7 Stabilitas.....	34
2.12 Metode <i>Freeze Drying</i>	34
2.13 Uji Penetrasi <i>in Vitro</i> Menggunakan <i>Franz Diffusion Cell</i>	36
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	38
3.2 Alat dan Bahan.....	38
3.2.1 Alat.....	38
3.2.2 Bahan.....	38
3.3 Pembuatan Sediaan Gel.....	39

3.3.1 Preparasi Sampel Submikro PLGA.....	39
3.3.2 Preparasi HPMC.....	39
3.3.3 Formulasi dan Pembuatan Gel.....	40
3.4 Evaluasi Sediaan Gel.....	41
3.4.1 Uji Organoleptis dan pH.....	41
3.4.2 Uji Viskositas.....	41
3.4.3 Uji Homogenitas.....	41
3.4.4 Uji Daya Sebar.....	42
3.4.5 Uji Daya Lekat.....	42
3.4.6 Uji Daya Tercuci.....	42
3.4.7 Uji Stabilitas.....	42
3.5 Uji Penetrasi Gel secara <i>in Vitro</i>	43
3.5.1 Pembuatan Larutan Standar Kuersetin	43
3.5.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pembuatan Kurva Kalibrasi	43
3.5.3 Penentuan Penetrasi Gel	44
3.6 Analisis Data.....	46
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Preparasi Zat Aktif Submikro Partikel	47
4.2 Hasil Formulasi Gel Submikro Partikel PLGA Ekstrak Daun Kirinyuh.....	48
4.3 Evaluasi Gel	51
4.3.1 Organoleptis	51
4.3.2 Uji pH	57
4.3.3 Uji Viskositas	54
4.3.4 Uji Homogenitas	57
4.3.5 Uji Daya Sebar	58
4.3.6 Uji Daya Lekat	59
4.3.7 Uji Daya Tercuci	61
4.3.8 Uji Stabilitas Gel	63
4.4 Penetrasi Gel Submikro Partikel Ekstrak	

Daun Kirinyub Secara In Vitro	66
4.4.1 Pembuatan Larutan Baku Kuersetin dan	
Penentuan Kurva Kalibrasi	66
4.4.2 Kemampuan Penetrasi Gel Submikro	
Partikel Ekstrak Daun Kirinyuh	68
4.5 Profil Pelepasan Obat Gel Submikro Partikel Ekstrak	
Daun Kirinyuh	74
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan	78
5.2 Saran	79
DAFTAR PUSTAKA	80
LAMPIRAN	90

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula Gel Submikro PLGA Ekstrak Daun Kirinyuh.....	40
Tabel 2. Hasil Uji Organoleptis Gel Submikro Partikel Ekstrak Daun Kirinyuh	52
Tabel 3. Hasil Uji pH Gel Submikro Partikel Ekstrak Daun Kirinyuh	53
Tabel 4. Hasil Uji Viskositas Gel Submikro Partikel Ekstrak Daun Kirinyuh.....	55
Tabel 5. Hasil Uji Homogenitas Gel Submikro Partikel Ekstrak Daun Kirinyuh.	57
Tabel 6. Hasil Uji Daya Sebar Gel Submikro Partikel Ekstrak Daun Kirinyuh	58
Tabel 7. Hasil Uji Daya Lekat Gel Submikro Partikel Ekstrak Daun Kirinyuh	60
Tabel 8. Hasil Uji Daya Tercuci Gel Submikro Partikel Ekstrak Daun Kirinyuh	62
Tabel 9. Hasil Uji Stabilitas Gel Submikro Partikel Ekstrak Daun Kirinyuh	64
Tabel 10. Hasil Penetrasi Gel Submikro Partikel Ekstrak Daun Kirinyuh	72

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Kulit	6
Gambar 2. Tumbuhan Kirinyuh,,.....	19
Gambar 3. Struktur Umum Flavonoid	22
Gambar 4. Struktur HPMC.....	29
Gambar 5. Struktur Propilen Glikol.....	30
Gambar 6. Sstruktur Metil Paraben.....	31
Gambar 7. Struktur Propil Paraben.....	31
Gambar 8. Prinsip Freeze Drying	35
Gambar 9. Susunan Gel Submikro PLGA Pembawa Ekstrak Daun Kirinyuh ..	51
Gambar 10 Pengaruh Konsentrasi <i>Gelling Agent</i> Terhadap Daya Sebar	59
Gambar 11. Grafik Hasil Uji Penetrasi	71
Gambar 12. Proses pelepasan submikro partikel melalui membran fosfolipid bilayer	76

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Umum	90
Lampiran 2. Formulasi Submikro PLGA Ekstrak Daun Kirinyuh	91
Lampiran 3. Formulasi Gel Submikro PLGA Ekstrak Daun	93
Lampiran 4. Uji Penetrasi <i>In Vitro</i>	94
Lampiran 5. Gel Submikro Partikel PLGA Ekstrak Daun Kirinyuh	96
Lampiran 6. Evaluasi Gel	97
Lampiran 7. Perhitungan Viskositas Sediaan Gel	98
Lampiran 8. Perhitungan Pengencaran Larutan Standar Kuersetin	99
Lampiran 9. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin	100
Lampiran 10. Penentuan Kurva Kalibrasi Larutan Standar Kuersetin	101
Lampiran 11. Data Pengujian Uji Penetrasi	102
Lampiran 12. Analisis Data Statistika Menggunakan SPSS16	104
Lampiran 13. Hasil Uji Stabilitas	111

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pemakaian produk perawatan kulit sudah banyak dilakukan masyarakat mengingat kulit adalah bagian dari tubuh manusia yang memiliki peran sangat penting sehingga sangat membutuhkan perlindungan tambahan. Kesehatan kulit dapat mengalami penurunan fungsi, salah satunya akibat paparan sinar matahari yang mengandung sinar ultraviolet (UV) yang dapat membentuk radikal bebas pada kulit (Moertolo, 2009). Paparan sinar matahari pada kulit dapat meningkatkan kerja dari enzim tirosinase dalam mensintesis melanin sehingga menyebabkan kulit mengalami hiperpigmentasi yang membuat kulit menjadi lebih gelap. Akibatnya, tubuh memerlukan antioksidan yang dapat mencegah radikal bebas menstimulasi enzim tirosinase pembentuk melanin sehingga tidak terjadi hiperpigmentasi (Sunarni, 2005).

Antioksidan sintetis banyak digunakan dalam produk farmasi. Senyawa antioksidan sintetis memang diperbolehkan dan memiliki batas maksimum penggunaannya masing-masing. Antioksidan yang biasa digunakan pada produk perawatan kulit diantaranya adalah Butil Hidroksitoluen (BHT) dan Butil Hidroksianisol (BHA) (Amin, 2017). Tetapi senyawa BHT diketahui dapat meningkatkan terjadinya efek karsinogenik (Umemura *et al.*, 2001) dan senyawa BHA dengan dosis 500 mg/KgBB selama 28 hari pada hewan uji kera terbukti menginduksi pembesaran hati dan *proliferasi reticulum* (Madhavi *et al.*, 1996).

Kirinyuh merupakan tanaman liar yang belum banyak diketahui manfaatnya oleh masyarakat, malah kirinyuh dianggap merugikan karena kirinyuh tumbuh

sangat cepat dan membentuk komunitas sehingga menyebabkan persaingan dengan tanaman lain. Penelitian Munnawaroh (2019) menjelaskan bahwa ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata*) memiliki aktivitas antioksidan dengan IC_{50} sebesar 84,319 $\mu\text{g/mL}$ dan ED_{50} 312,241 mg/KgBB, yang termasuk antioksidan kuat (Molyneux, 2004). Tran *et al* (2011) juga membuktikan ekstrak etanol daun kirinyuh memiliki kandungan flavonoid, fenolik, alkaloid, terpenoid, dan minyak atsiri. Senyawa flavonoid dan fenolik mempunyai kemampuan dalam mengikat radikal bebas (Milda and Embuscado, 2015).

Flavonoid umumnya tidak stabil terhadap pengaruh cahaya, oksidasi dan berbagai kondisi menyebabkan perubahan struktur dan fungsi flavonoid (Kitao dan Sekine, 1994). Salah satu cara meningkatkan stabilitas flavonoid adalah dengan mengecilkan ukuran partikel. Ukuran partikel kecil akan menghasilkan luas permukaan besar, sehingga senyawa yang terjerap pada permukaan partikel jadi lebih banyak, dan mempermudah penetrasi obat menuju sel target sehingga aktivitas antioksidan menjadi semakin besar (Sriyanti, 2017). Submikro partikel adalah salah satu pengembangan teknologi farmasi yang membuat ukuran partikel menjadi seukuran 200-500 nm, yang dinilai cukup aman untuk terapi, karena dapat berpenetrasi menembus membran sel dengan lebih baik dan masih terlalu besar untuk menembus membran inti sel dan menyebabkan mutasi genetik (Rawat et al., 2006; Mardiyanto, 2019).

Submikro partikel ekstrak daun kirinyuh yang digunakan dibuat menggunakan polimer *Poly (lactic-Co-Glycolic acid)* dan *Polyvinyl Alcohol*. Submikro partikel yang dihasilkan akan membentuk dispersi 3 fase yaitu dengan ekstrak daun kirinyuh di bagian paling dalam, PLGA yang lebih bersifat non-polar

pada bagian tengah dan PVA yang polar pada bagian terluar. Gugus polar dari PVA pada bagian terluar ini cocok di formulasikan menjadi sediaan gel yang memiliki basis air.

Gel menghantarkan obat lebih baik dibanding salep (Madan J dan Singh R, 2010). Gel memiliki kelebihan seperti tampilan yang jernih, adanya efek dingin saat digunakan, daya lekat tinggi, tidak menyumbat pori, memiliki penetrasi yang baik, dan mencegah iritasi pada kulit (Diana dan Thaman, 2006, Lachman, 1989). *Gelling agent* merupakan faktor kritis yang mempengaruhi sifat fisik gel. *Hidroksipropilmetilselulosa* (HPMC) adalah *gelling agent* yang netral serta stabil pada penyimpanan yang panjang (Rowe *et al*, 2009). HPMC memiliki resistensi yang baik terhadap mikroba (Suardi dkk, 2008). HPMC dapat membuat gel yang stabil pada pH 3-11. Karakter gel juga dipengaruhi konsentrasi HPMC yang digunakan. Semakin banyak HPMC akan meningkatkan daya lekat gel sehingga memberikan terapi lebih lama, namun viskositas gel bertambah sehingga gel sulit menyebar pada kulit dan membuat penetrasi obat dari gel kurang optimal (Arikumalasari, 2013).

Penelitian ini akan dilakukan formulasi gel submikro PLGA ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromonaela odorata*) dengan variasi konsentrasi HPMC sebagai *gelling agent*. Dilanjutkan karakterisasi gel untuk mendapatkan formula dengan stabilitas fisik yang baik, dan diuji penetrasi gel secara *in vitro* melewati membran selofan dengan alat *Franz Diffusion Cell* lalu dihitung kadar dengan spektrofotometer UV--Vis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka didapat beberapa rumusan masalah antara lain :

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi *gelling agent* HPMC terhadap stabilitas fisik gel submikro PLGA pembawa ekstrak etanol daun Kirinyuh (*Chromonaela odorata*) ?
2. Berapa konsentrasi *gelling agent* terpilih dari variasi konsentrasi HPMC agar mendapatkan kualitas sifat fisik gel yang baik sebagai formula optimum gel submikro PLGA pembawa ekstrak etanol daun Kirinyuh (*Chromonaela odorata*) ?
3. Bagaimana pengaruh variasi *gelling agent* HPMC terhadap terhadap kemampuan penetrasi dari sediaan gel submikro PLGA pembawa ekstrak etanol daun Kirinyuh (*Chromonaela odorata*) pada uji *in vivo*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi *gelling agent* HPMC terhadap stabilitas fisik gel submikro PLGA pembawa ekstrak etanol daun Kirinyuh (*Chromonaela odorata*).
2. Mengetahui konsentrasi *gelling agent* terpilih dari variasi konsentrasi HPMC agar mendapatkan kualitas sifat fisik gel yang baik sebagai formula optimum gel submikro PLGA pembawa ekstrak etanol daun Kirinyuh (*Chromonaela odorata*).
3. Mengetahui pengaruh variasi *gelling agent* HPMC terhadap kemampuan penetrasi dari sediaan gel submikro PLGA pembawa ekstrak etanol daun Kirinyuh (*Chromonaela odorata*) pada uji *in vitro*.

1.3 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan menjadi sumber informasi mengenai formulasi gel HPMC submikro partikel PLGA sebagai pembawa ekstrak kirinyuh (*Chromonaela odorata*) dan kemampuan penetrasi menembus kulit. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan landasan dalam mengembangkan sediaan antioksidan dengan zat aktif dari bahan alam yang dilapisi polimer PLGA dengan ukuran submikro di masa yang akan datang.

DAFTAR PUSTAKA

- Alisi, C.S., Ojiako, O. A., Osuagwu, C. G., Onyeze, G.O.C. 2011, Free Radical Scavenging and In-vitro Antioxidant Effects of ethanol Extract of the Medicinal Herb *Chromolaena odorata* Linn. *British Journal of Pharmaceutical research* 1 (4): 141-155.
- Allen, L. V. 1998, *The art and Technologi of Pharmaceutical*, American Pharmaceutical Association, Washington DC.
- Amin, I.A., Efendi, D.H., Sukanta. 2017, Perbandingan Aktivitas Antioksidan Alami Rutin Terhadap Antioksidan *Butylhidroxianisol* (BHA) dengan Metode Peredaman 1,1-Diphenil-2-Picrylhidrazyl (DPPH), *Prosiding Farmasi*, **3(2)** : 316-320.
- Armando, R. 2009, *Memproduksi 15 Minyak Atsiri Berkualitas*, Penerbit Penebar Swadaya, Jakarta.
- Ansel, H.C. 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Edisi keempat*, UI Press, Jakarta.
- Ardana, M., Aeyni, V., Ibrahim, A. 2015, Formulasi dan Optimasi Basis Gel HPMC (*Hidroxy Propyl Methyl Cellulose*) dengan Berbagai Variasi Konsentrasi, *J. Trop. Pharm. Chem.* **3(2)**: 101-108.
- Arifiyana, D., dan Fernanda, H.F. 2018, Analisis Kuantitatif Cemaran Logam Berat Timbal (Pb) dan Kadmium (Cd) pada Produk Kosmetik Pensil Alis Menggunakan Spektrofotometer Serapan Atom (SSA), *Journal of Research and Technology*, **4(1)**:55-62.
- Arikumalasari, J., I GNA, D., & NPAD, W. 2013, Optimasi HPMC Sebagai Gelling Agent Dalam Formula Gel Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.). *Jurnal Farmasi Udayana*, 2(3).
- Astete, C.E. & Sabliov, C.M. 2006, Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles, *J Biomater Sci Polymer Edn*, 17(3):247-289.
- Astryani, R. 2019, 'Formulasi dan Uji Antioksidan dengan Metode DPPH Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Berbasis HPMC 60SH', *Skripsi*, S. Farm., Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Astete, C.E. & Sabliov, C.M. 2006, Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles, *J Biomater Sci Polymer Edn*, 17(3):247-289.
- Barel, A. O., Paye, M, Maibach, H. I. 2009, *Handbook of Cosmetic Science and Technology, 3rd Edition*, Informa Healthcare, USA.
- Barley. J. 2009, *Basic Principles of Freeze Drying*, Scientific S, editor

- Chandra, D. 2019. Pengujian Penetrasi *In-Vitro* Sediaan Gel, Krim, Gel-Krim Ekstrak Biji Kopi (*Coffea arabica* L.) Sebagai Antiselulit, *Jurnal Ilmiah Farmasi Emelda*. **3(1)**: 15-23
- Chakraborty, A.K., Rambhade, S., Patil, U.K. 2011, *Chromolaena odorata* (L): an overview, *J. Pharm. Res.* **4**, 573–576.
- Chang, C.C., Yang, M. H., Wen, H. M., Chern, J. C. 2002. Estimation of Total Flavonoid Content in Propolis By Two Complementary Colorimetric Methods, *J Food Drug Ana*, **10(1)**:178-182.
- Dewi, C.C & Saptarini, N.M. 2015, Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Karbomer Serta Sifat Fisikokimianya Sebagai *Gelling Agent*. *Farmaka*. **14(3)**: 1-10
- Djajadisastra, J., Mun'im, A., Dessy, N.P. 2009, Formulasi Gel Topikal dari Ekstrak *Nerii Folim* dalam Sediaan Anti Jerawat, *Jurnal Farmasi Indonesia*, **4(4)**: 210-216.
- Donnelly, R.F. & Singh, T.R. 2015, Novel delivery systems for transdermal and intradermal drug delivery, John Wiley & Sons, London, United Kingdom.
- Driwita, I.Y. 2020, 'Karakterisasi dan Uji Pencerah Kulit Secara In Vivo Gel Submikro Partikel Ekstrak Etanol Daun Nangka (*Artocarpus heterophylus* Lam.) dengan Variasi Konsentrasi HPMC 60-SH', *Skripsi*, S. Farm., Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Febrisiantosa, A., Bagus, P. P., Irma, I.A & Yantyati, W. 2013, Karakteristik Fisik, Kimia, Mikrobiologi *whey kefir* dan aktivitasnya terhadap penghambatan angiotensin Converting Enzyme (ACE), *Journal Teknologi dan Industri Pangan*, **24(2)**: 147-153.
- Fessenden, R.J., and Fessenden, J.S. 1986, *Kimia Organik, Edisi-3* (A.H. Pudjatmaka). Erlangga, Jakarta.
- Ganti, V., Mengesha, A.E., Lek, J.M. & Youan, B.C. 2010, Statistical Analysis of low Molecular Mass Heparin Nanoencapsulation, *Acta Pharm*, **60(3)**:281-293.
- Garg, A., Aggarwal, D., Garg, S., & Singla, A. K. 2002, Spreading of Semisolid Formulation: an update, *Pharmaceutical Technology*, **1**: 84-102.
- Gaidhani, K.A. 2015, Lyophilization / Freeze Drying, *World Journal of Pharmaceutical Research*, **4(8)**, 516-543.
- Gentile, P., Chino, V., Carmagnola, I. & Hatton, V.P. 2014, An overview of poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering, *Int J Mol Sci*, **15(3)**: 3640 – 3659.

- Halliwell, B., J.M.C. Gutteridge. 1999, *Free Radicals in Biology and Medicine*, Oxford University Press, New York.
- Harborne, J.B. 1996, *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan. (Kosasih Padmawinata)*, ITB. Bandung.
- Hariyadi, P. 2013. *Freeze Drying Technology: for Better Quality & Flavor of Dried Products. 8th ed.*, Bogor Agricultural University, Bandung, Indonesia.
- Harborne, J.B, 1987. *Metode Fitokimia (Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan)*, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro, Cetakan ke-2, ITB, Bandung, Indonesia.
- 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.
- Hendriana, P.V. 2016, Pengaruh konsentrasi CMC-Na sebagai *gelling agent* dan propilen glikol sebagai humektan terhadap sifat fisik dan stabilitas fisik gel ekstrak pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)*, *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta, Indonesia.
- Herdiana, Y. 2007, *Formulasi Gel Undesilenil Fenilalanin Dalam Aktivitas Sebagai Pencerah Kulit*, Universitas Padjajaran. Bandung.
- Hincal, A.A. & Calis, S. 2000, Microsphere preparation by solvent evaporation method, dalam Donald L. W., *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, USA.
- Huo, J., Yang, S.P., Ding, J., and Yue, J. M. 2004, Cytotoxic Sesquiterpene Lactones from *Eupatorium lindleyanum*, *J.Nat Prod.*
- Ikewuchi, J.C., Ikewuchi, C.C. 2011, Anti-cholesterolemic Effect of Aqueous Extract of the Leaves of *Chromolaena odorata* (L) King and Robinson (Asteraceae): Potential for the Reduction of Cardiovascular Risk. *The Pacific Journal of Science and Technology*, **12 (2)**: 385-391.
- Isnindar, Wahyuono, S. & Setyowati, E. P. 2011, Isolasi dan Identifikasi Senyawa Antioksidan Daun Kesemek (*Diospyros kaki Thunb.*) dengan Metode DPPH (2,2-Difenil-1 Pikrilhidrazil), *Majalah Obat Tradisional*, 16(3):157–164.
- Iswandana, R., dan Lidya, K.M.S. 2017, Formulasi, Uji Stabilitas Fisik, dan Uji Aktivitas Secara *In Vitro* Sediaan *Spray* Antibau Kaki yang Mengandung Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.), *Pharm Sci Res*, **4(3)**.
- Jellinek, J. S. 1970, *Formulation and Function of Cosmetics*, Willey Interscience, New York.

- Juniarti, Osmeli, D., Yuhernita. 2009, Kandungan Senyawa Kimia, Uji Toksisitas (*Brine Shrimp Lethality Test*) dan Antioksidan (1,1-diphenyl-2-pikrilhidrazyl) dari Ekstrak Daun Saga (*Abrus precatorius L.*), *Makara Sains*, **13(1)**: 50-54.
- Kapoor, D.N., Bhatia, A., Kaur, R., Sharma, R., Kaur, G., Dhawan, S. 2015, PLGA: A Unique Polymer for Drug Delivery, *Ther. Deliv*, **6 (1)**, 41-58. Available from: <https://doi.org/10.4155/tde.14.91>
- Kemala, T., Budianto, E. & Soegiyono, B. 2010, Preparation and Characterization of Microspheres Based on Blend of *Poly(Lactic Acid)* and Poly Ecapolactone) with *Poly(Vinyl Alcohol)* as emulsifier, *Arb J Chem*, **5**: 103 – 108.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014, *Farmakope Indonesia Edisi V*, Direktorat Jendral Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Jakarta.
- Kshirsagar, A. & Purnima, A. 2008, Evaluation of *Calotropis gigantean* flower extract of alcohol induced hepatotoxicity, *Jurnal Makara Kesehatan*, **11(2)**: 50-53.
- Kaur, L. P., Garg, R., & Gupta, G. D. 2010, Development and Evaluation of Topical Gel of Minoxidil from Different Polymer Bases in Application of Alopecia, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceuticak Sciences*, **2(3)**, 43-47.
- Kembuan, M.V., Wangko, S., Tanudjaja, G.N. 2012, Peran Vitamin C Terhadap Pigmentasi Kulit, *Jurnal Biomedik*, **4(3)**: 13-17.
- Kim, D. 2006, Flavonoids as mushroom tyrosinase inhibitors: A fluorescence quenching study, *J. Agric. Food Chem.*, **54(3)** : 935-941.
- Kumar, Awanish, & Kumar, Ashwini. 2019, *Material for Biomedical Engineering: Absorbable Polymers*, Departemen Bioteknologi, Institut Teknologi Nasional Raipur, India. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818415-8.00007-3>.
- Kuncari, E.S., Iskandarsyah., dan Praptiwi. 2014, Evaluasi dan Uji Stabilitas Fisik dan Sineresis Sediaan Gel yang Mengandung Minoksidil, Apigenin dan Perasan Herba Seledri (*Apium graveolens L.*), *Bul. Penelit. Kesehatan*, **42(4)**: 213-222.
- Kusumawati, E., Apriliana, A. & Yulia, R. 2017, Kemampuan Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam.*) Terhadap *Escherichia coli*, *Jurnal Sains dan Kesehatan*, **11(7)**: 327-332.
- Kusumadjaja, A.P., Dewi, R.P. 2005, Penentuan Kondisi Optimum Enzim Papain dari Pepaya Burung Varietas Jawa (*Carica papaya*), *Indo. J. Chem*, **5(2)**:147-151.
- Lachman, L., Herbert, A. L., & Joseph, L. K. 2008, *Teori dan Praktek Industri Farmasi Edisi III*, 1119-1120, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta.

- Leyden, J. J., Rawlings, A. V. 2002, *Skin Moisturization*, Marcel Dekker Inc, New York.
- Mardikasari, S.A., Jufri, M., dan Djajadisastra, J. 2016, Formulasi dan Uji Penetrasi *In-Vitro* Sediaan Topikal Nanoemulsi Genistein dari Tanaman *Sophora japonica* Linn, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **14(2)**, 190-198.
- Mardiyanto. 2013, Investigation of Nanoparticulate Formulation Intended for Caffeine Delivery to Hair Follicles, *Dissertation*, Dr. rer. nat., Faculty III, Chemical, Pharmacy, and Biological, Saarland University, Germany.
- Mardiyanto., Herlina., Fithri, N. A., Rahmi, Y. 2019, Formulasi dan Evaluasi Sediaan Submikro Partikel Gelasi-Ionik Pembawa Ekstrak Daun *Pluchea indica* sebagai Antibakteri pada Kulit Tikus Putih Jantan Galur Wistart, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, **6(2)**, 171-179.
- Mardiyati, E., El Muttaqien, S. & Setyawati, D.R. 2012, Sintesis nanopartikel kitosan–*trypolyphosphate* dengan metode gelasi ionik: Pengaruh konsentrasi dan rasiovolume terhadap karakteristik partikel, *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan*, **1(1)**: 90-93.
- Martien, R., Adhyatmika, Iramie, D.K.I., Verda, F. & Purwita, S. 2012, Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat, *Majalah Farmaseutik*, **8(1)**: 133 – 144.
- Marzouk, M.M. 2016, Flavonoid Constituents And Cytotoxic Activity Of *Erucaria Hispanica* (L.) Druce Growing Wild In Egypt, *Arabian Journal Of Chemistry*, **9**, 411–415.
- Michaels, A.S., Chandrasekaran, S.K., & Shaw, J.E. 1975, Drug Permeation Through Human Skin : Theory and *In Vitro* Experimental Measurement, *AIChE Journal*, **21(5)**: 985-996.
- Miranti, L. 2009, ‘Pengaruh Konsentrasi Minyak Atsiri Kencur (*Kaempferia galangan*) dengan Basis Salep Larut Air Terhadap Sifat Fisik Salep dan Daya Hambat Bakteri *Staphylococcus aureus* Secara *In Vitro*’, Skripsi, Fakultas Farmasi Universitas Muhamadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.
- Mohanraj, V.J. & Chen Y. 2006, Nanoparticles-a review, *Trop J Pharm Res*, 5(1): 561-573.
- Molyneux, P. 2004, The Use of The Stable Free Radical Diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for Estimating Antioxidant Activity. *J Sci Technol*, **26(2)**: 211–219.
- Mulyadi, S.M. 1995, ‘Isolasi dan Elusidasi Struktur Kandungan Daun *Eupatorium Inulifolium* yang Bersifat Sitotoksik’, *Disertasi*, Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Murray, R. K., Granner, D. K., & Rodwell, V. W. 2009, *Biokimia 27th ed*, Buku Kedokteran EGC, Jakarta.

- Naibaho, O. H., Yamelan, P. V. Y., & Wiyono, W. 2013, Pengaruh Basis Salep Terhadap Formulasi Sediaan Salep Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum L*) pada Kulit Punggung Kelinci yang Dibuat Infeksi *Staphylococcus aureus*, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, **2(2)**, 27-33.
- Niyogi, P., N. J. Raju, P. G. Reddy, dan B.G. Rao. 2012, Formulation and Evaluation of Antiinflammatory Activity of Solanum Pubescens Wild Extracts Gel on Albino Wistar Rats, *International Journal of Pharmacy*, **2(3)**: 484-490.
- Nurahmanto, D., Mahrifah, I. R., Firda, R., Imaniah, N., & Rosyidi, V. A. 2017, Formulasi Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen : Studi *Gelling Agent* dan Senyawa Peningkat, *Ilmiah Manuntung*, **3(1)**: 96-105.
- Parchuri, D.B., Kumar, G.S., Goli, D. & Karki, R. 2013, Formulation and evaluation of nanoparticulate drug delivery system of acyclovir for topical drug delivery, *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2(6)**: 5602-5617.
- Permawati, M. 2008, *Karakteristik Ekstrak Air Daun Gandarusa (Justicie gendarusa Burm. F.) dan Pengaruhnya Terhadap Kadar Asam Urat Plasma Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Kalium Oksonat*, Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Poelengan, M., Andriani, K., Susanti, S., Sussan,L., Komala, M., 2007, Uji Daya Antibakteri Ekstrak Etanol Batang Bungur (*Largerstormenia speciosa Pers*) Terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* Secara In Vitro, Laporan Penelitian, Fakultas Peternakan, Institut Pertanian Bogor.
- Prakash, A., Rigelhof, F. & Miller, E. 2001, Antioxidant Activity: Medallion Laboratories, *Analithycal Progress*, **19(2)**: 1 – 4.
- Pratiwi, M. D., Nurahmanto, D., Rosyidi, V. A. 2017, Optimasi Hidroksipropil Metilselulosa dan Mentol pada Sediaan Gel Dispersi Padat Ibuprofen-Polietilenglikol dengan Metode Desai Faktorial, *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, **5(3)**, 425-431.
- Prawiradiputra, B.R. 2007, *Perubahan komposisi vegetasi padang rumput alam akibat pengendalian kirinyuh (Chromolaena odorata (L))*, Thesis, Fakultas Pertanian, Pascasarjana Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Putri, A.M. 2018, ‘Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan dan Natrium Alginat Pembawa Pati Bengkuang dan Uji Pencerah Kulit Secara *In Vivo*’, *Skripsi*, S.Farm., Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Indralaya.
- Qinghu, W., Jinmei, J., Nayintai, D., Narenchaoketu, H., Jingjing, H., Baiyinmuqier, B. 2016, AntiInflflammatory Effects, Nuclear Magnetic Resonance Identification And HighPerformance Liquid Chromatography

Isolation Of The Total flflavonoids From *Artemisia Frigida*, *Journal Of Food And Drug Analysis*, **24**, 385-391.

- Rachmaniar, R.A., Wahyudi, P., Wardani, A.M, Insani, D.R. 2017, Profil Berat Molekul Enzim Protease Buah Nanas (*Ananas comosus* L.Merr) dan Pepaya (*Carica papaya* L.) Menggunakan Metode SDS-Page, *Alchemy Jurnal Penelitian Kimia*, **13(1)**: 52-65.
- Rahayu, D., I., Faidah, M. 2013, Pengaruh Penambahan Berbagai Komposisi Kayu Manis Dan Madu Dalam Pembuatan Acne Lotion Terhadap Penyamaran Noda Jerawat Pada Kulit Wajah Berminyak, *e-jurnal*, **2(3)**: 94-104
- Rao, V., Raj, M. K., Ravinder, S., Sowmya, K., Kumar, K. P., and Sudhakar, M. 2013. Effect of Permeation Enhancers on Diffusion of Lamotrigine Drug through Cellophane Membrane. *American Journal of Advanced Drug Delivery*. Vol. 1. (4): 606 – 610.
- Rawat, M., Singh, D., Saraf, S. 2006, Nanocarriers: Promising Vehicle for Bioactive Drugs, *Bio. Pharm. Bull*, 29(9) 1790-1798.
- Rismana, E., Kusumaningrum, S. 2015, Pengujian Jumlah Cemarkan Mikroba dalam Simplisia dan Ekstrak Pegagan Sebelum dan Setelah Proses Pasteurisasi Sinar Gamma, *Molekul*, **10(1)**: 27-32.
- Robinson, T. 1995, *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*, ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Rohdiana, D. 2001, Aktivitas Daya Tangkap Radikal Polifenol Dalam Daun Teh, *Majalah Jurnal Indonesia*, **12 (1)**: 53-58.
- Rowe, R.C., Sheskey, P. J. & Quinn, M.E. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition*, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Sadikin, 2002. *Biokimia Enzim. Cetakan I*. Penerbit Widya Medika. Jakarta.
- Saputro, A., Hariyatmi, Setyaningsih, E. 2012, Identifikasi Kualitatif Kandungan Logam Berat (Pb, Cd, Cu, dan Zn) pada Ikan Sapu-Sapu (*Hypostomus plecostomus*) di Sungai Pabelan Kartasura Tahun 2012, *Biologi, Sains , Lingkungan dan Pembelajarannya dalam Upaya Peningkatan Daya Saing Bangsa* **1(1)**: 416-420.
- Septiani, S., Wathoni, N & Mita, S.R. 2011, Formulasi Sediaan Masker Gel Antioksidan dari Ekstrak Etanol Biji Melinjo (*Gnetum gnemon* Linn), *Jurnal Universitas Padjajaran*, **1(1)**: 4 – 24.
- Shahidi, F., Janitha, P.K., & Wanasundara, P.D. 2009, *Phenolic Antioxidants. Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 32(1):185–191.

- Shargel, L., Pong, S.W. & Yu, A.B.C. 2004, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 5th edition, McGraw-Hill Companies, Ohio, USA.
- Sipayung, A., R.D. De Chenon and P.S. Sudharto. 1991, Observations on *Chromolaena odorata* (L.) R.M. King and H. Robinson in Indonesia, *Second International Workshop on the Biological Control and Management of Chromolaena odorata*, Biotrop, Bogor.
- Sjahid, L.R. 2008, "Isolasi dan Identifikasi Flavonoid dari Daun Dewandaru (*Eugenia uniflora* L.)", Skripsi, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia.
- 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>.
- Suardi, M., Armenia dan Anita, M. 2008, 'Formulasi dan Uji Klinik Gel Antijerawat Benzoin Peroksida-HPMC'. *Skripsi*, S. Farm, Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Udayana, Denpasar.
- Sugiyanto. 2013, *Kirinyuh (Chromolaena Odorata), Gulma Dengan Banyak Potensi Manfaat*, Kementerian Pertanian, Direktorat Jenderal Perkebunan.
- Suhartono EF, Aflanie I. 2002, Oxygen Toxicity by Radiation and Effect of Glutamic Pyruvate Transaminase (GPT) Activity Rat Plasma After Vitamin C Treatment, *Prosiding International Seminar on Environmental Chemistry and Toxicology*, Yogyakarta.
- Suhery, W. N., Fernando, A., Has, N. 2016, Uji Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Bekatul Padi Ketan Merah dan Hitam (*Oryza sativa* L. var. *Glutinosa*) dan formulasinya dalam Sediaan Krim, *Pharmacy*, **13(01)**, 101-115.
- Sunarni T. 2005, Aktivitas Antioksidan Penangkap Radikal Bebas Beberapa kecambah Dari Biji Tanaman Familia Papilionaceae. *Jurnal Farmasi Indonesia*, **2(2)**: 53- 61.
- Suryowinoto, S. 2005, *Mengenal Beberapa Senyawa pada Tanaman yang Berperan sebagai Antiaging*, Info POM Pusat Informasi Obat dan Makanan BPOM, Jakarta.
- Suyudi, S.D. 2014, 'Formulasi gel semprot menggunakan kombinasi karbopol 940 dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) sebagai pembentuk gel', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Jakarta, Indonesia.
- Syamsuni, H. 2005, *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.

- Talaptra, B., Mukhopadhyay, R., and Talaptra, S.K., 1987. Chemical Constituents of *Eupatorium riparium* Reg., *Indian Chem. Soc.*, **55**: 296-297.
- Thamrin, M., S. Asikin, Mukhlis, dan A. Budiman. 2007, *Potensi Ekstrak Flora Lahan Rawa Sebagai Pestisida Organik*, Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Sumberdaya Lahan Pertanian Bogor, Bogor.
- Thangaraj, P. 2016, *Pharmacological Assays of Plant-Based Natural Products*, Springer International Publishing, Switzerland, pp: 58 – 61.
- Tontora, G. J dan Derrickson, B. 2009, *Principles of Anatomy and Physiology*, John Wiley and Sons Inc, USA.
- Tran, M.H. To Dao Cuong. 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.
- Umamura, T., Kodama, Y., Hioki Kyoji. 2001, Butylhydroxytoluene (BHT) Increases Susceptibility of Transgenic rasH2 Mice to Lung Carcinogenesis, *J Cancer Res Clin Oncol*, **127(10)** : 583-590.
- Vifta, Raissa Laila & Yustsia Dian Advistasari. 2018. Skrining Fitokimia, Karakterisasi dan Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak dan Fraksi-Fraksi Buah Parijoto (*Medinilla speciosa* B.). Prosiding Seminar Nasional Unmus 1 : 8-14.
- Voight, R., 1994, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi, edisi Kelima*, UGM Press, Yogyakarta.
- Waris, G. dan Ahsan, H. 2006, Reactive Oxygen Species: Role in the Development of Cancer and Various Chronic Conditions. *Journal of Carcinogenesis*, **5 (14)**: 1-8.
- Warsito, Suciwati, S. W., & Andriyanto. 2009, Analisis Pemanfaatan Mikrokontroler AT89C51 sebagai Pemroses Sistem Pencacah Putaran Objek Berputar : Prospektif sebagai Alat Uji Kelelahan Oli, *Prosiding Seminar Nasional Sains MIPA dan Aplikasinya*, **1**: 453-462.
- Wester, R.C., and Maibach, H.I. 1992, Percutaneous Absorption of Drugs, *Clin. Pharmacokinet*, **23(4)**: 253-266.
- Widyastuti. Farizal. 2014, Formulasi Gel Minyak Nilam dan Uji Daya Hambatnya Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*, *Scientia*, **4(2)**: 60-65.
- Winarsi, H. 2007, *Antioksidan Alami & Radikal Bebas; Potensi dan Aplikasinya dalam Kesehatan*, Gramedia, Jakarta.
- Wulandari, P. 2015, 'Formulasi dan Evaluasi Sifat Fisik Sediaan Gel Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dengan Gelling Agent Karbopol 940

dan Humektan Propilen Glikol', *Skripsi*, S. Farm, Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta.

Wungkana, I., Suryanto, E., dan Momuat, L. 2013, Aktivitas Antioksidan dan Tabir Surya Fraksi Fenolik dari Limbah Tongkol Jagung (*Zea mays L.*), *Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*, **2(4)**:149-155.

Yati, K., Jufri, M., Gozan, M., Mardiasuti, Dwita, L.P. 2018, Pengaruh Variasi Konsentrasi *Hidroxy Propyl Methyl Cellulose* (HPMC) terhadap Stabilitas Fisik Gel Ekstrak Tembakau (*Nicotina tabaccum L.*) dan Aktivasnya Terhadap *Streptococcus mutans*, *Pharmaceutical Sciences and Research*, **5(3)**:133-141.

Yuliantari, N. M. A. 2017, 'Pengaruh Suhu dan Waktu Ekstraksi Terhadap Kandungan Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) Menggunakan Ultrasonik', *Skripsi*, S.T.P, Fakultas Teknik Pertanian, Universitas Udayana.

Zats, J.L & Gregory, P.K.. 1996, Gel, in Liebermen, H.A., Rieger, M.M., Banker, G.S., *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, 2, 400 - 403, 405 - 415, Marcel Dekker Inc, New York

