

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
KITOSAN-ALGINAT PEMBAWA EKSTRAK ETANOL
DAUN SIRIH (*Piper betle* L.) DENGAN VARIASI
KONSENTRASI CaCl₂**

SKRIPSI

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



Oleh :

INDAH DWI PUTRI

08061181722024

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

HALAMAN PENGESAHAN SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan-Alginat Pembawa Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper Betle L.*) dengan Variasi Konsentrasi CaCl₂
Nama Mahasiswa : Indah Dwi Putri
NIM : 08061181722024
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil Penelitian Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 17 September 2021 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan masukan yang diberikan.

Indralaya, 30 September 2021

Pembimbing :

1. apt. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002
2. apt. Adik Ahmadi, M.Si.
NIP. 199003232019031017

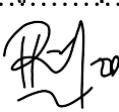
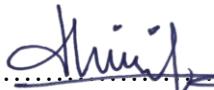
(.....)

(.....)


Pembahas :

1. apt. Fitrya, M.Si.
NIP. 197212101999032001
2. apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin.
NIP. 198711272015107201
3. apt. Elsa Fitria Apriani, M. Farm.
NIP. 199204142019032031

(.....)

(.....)

(.....)




Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, Unsri
apt. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002


HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Hasil : Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan-Alginat Pembawa Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper Betle L.*) dengan Variasi Konsentrasi CaCl₂
Nama Mahasiswa : Indah Dwi Putri
NIM : 08061181722024
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 15 Oktober 2021 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan masukan yang diberikan.

Indralaya, 23 November 2021

Pembimbing :

3. apt. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si.

(.....)

NIP. 197103101998021002

4. apt. Adik Ahmadi, M.Si.

(.....)

NIP. 199003232019031017

Pembahas :

4. apt. Fitrya, M.Si.

(.....)

NIP. 197212101999032001

5. apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin.

(.....)

NIP. 198711272015107201

6. apt. Elsa Fitria Apriani, M. Farm.

(.....)

NIP. 199204142019032031



Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, Unsri
apt. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama

: Indah Dwi Putri

NIM

: 08061181722024

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, 29 November 2021
Penulis,



Indah Dwi Putri
NIM. 08061181722024

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

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

Nama : Indah Dwi Putri
NIM : 08061181722024
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “Hak bebas non-ekslusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya berjudul : “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan-Alginat Pembawa Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) dengan Variasi Konsentrasi CaCl₂” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalty non ekslusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikaskan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 29 November 2021
Penulis,



Indah Dwi Putri
NIM. 08061181722024

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

Skripsi ini saya persembahkan untuk Mama dan Papa tercinta sebagai tanda bakti, hormat dan rasa terima kasih yang tiada terhingga serta tak lupa untuk Kakakku tersayang, kupersembahkan karya sederhana ini untuk kalian yang senantiasa selalu memberikan cinta dan kasih sayang yang tulus, selalu memberikan do'a, semangat, dukungan, serta nasihat yang tidak bisa ternilai dan tiada mungkin dapat kubalas hanya dengan selembar kertas yang bertuliskan kata cinta dalam halaman persembahan ini.

حَسْبُنَا اللَّهُ وَنِعْمَ الْوَكِيلُ

"cukuplah Allah menjadi Penolong kami dan Allah adalah sebaik-baik Pelindung"

(Q.S.Ali 'Imran/3:173)

"maka sesungguhnya, bersama kesulitan itu ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain).

Dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya engkau berharap"

(Q.S Al-Insyirah/94:5-8)

Motto :

"Hatiku tenang karena mengetahui bahwa apa yang melewatkanku tidak akan pernah menjadi takdirku, dan apa yang ditakdirkan untukku tidak akan pernah melewatkanku"

(Umar bin Khattab)

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillahirabbil'alamin

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT. Tuhan Semesta Alam serta shalawat beriring salam senantiasa penulis curahkan kepada junjungan dan Nabi besar Muhammad SAW sebagai *uswatun hasanah* bagi setiap muslim yang beriman. Penulis juga bersyukur atas berkat rahmat, karunia dan ridho-Nya akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan-Alginat Pembawa Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.) dengan Variasi Konsentrasi CaCl₂” yang disusun untuk memenuhi syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya.

Penulis sepenuhnya menyadari bahwa dalam pelaksanaan penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Allah subhanahu wa ta'ala, berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi karena kemudahan yang Allah berikan.
2. Kedua orang tua tercinta, Mama Zusma Zaidah dan Papa Asmara Jaya yang selalu tanpa henti memberikan do'a terbaik untuk penulis, memberikan cinta dan kasih sayang yang tulus, dan dengan kerja kerasnya selalu memberikan dukungan baik secara materil maupun moril sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dan perkuliahan ini dengan baik. Tiada kata yang mampu mewakili rasa terima kasih ini, semoga mama dan papa senantiasa mendapatkan rahmat Allah SWT.
3. Kakak tersayang Anggra Pratama Putra beserta keluarga besar penulis yang selalu memberikan semangat, dukungan, motivasi dan berdoa dengan tulus untuk kesuksesan penulis.
4. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan FMIPA, serta Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasana selama perkuliahan dan penelitian hingga selesai.

5. Bapak apt. Dr. rer. nat. Mardiyanto., M.Si. selaku pembimbing pertama dan Bapak apt. Adik Ahmadi, M.Si. selaku pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan saran, serta semangat dan motivasi selama penulis melakukan penelitian hingga penyusunan skripsi terselesaikan.
6. Ibu apt. Dr. Budi Untari, M. Si. selaku dosen pembimbing akademik atas semua bimbingan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
7. Ibu apt. Fitrya, M. Si., Ibu apt. Rennie Puspa Novita, M. Farm. Klin. dan Ibu apt. Elsa Fitria Apriani, M. Farm selaku dosen pembahas yang telah memberikan kritik dan saran-saran yang membangun untuk kebaikan penulis selama penyusunan skripsi.
8. Seluruh dosen Farmasi FMIPA, Universitas Sriwijaya yang telah mendidik dan mengajarkan ilmu-ilmu kefarmasian, memberikan wawasan, saran, serta nasihat kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi.
9. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, dan Kak Fitri) Farmasi FMIPA atas segala bantuan selama proses perkuliahan dan penyusunan skripsi.
10. Teman seperjuangan skripsi yaitu Fadhila Fajrini Ardenis atas segala bantuan, dukungan dan motivasi yang diberikan selama penelitian dan penyusunan skripsi. Walaupun dalam prosesnya banyak hal yang tidak selalu sesuai dengan yang diharapkan, tapi Alhamdulillah Allah selalu memberikan jalan yang paling baik untuk kita sehingga semuanya dapat selesai dengan baik.
11. Teman satu kamar sekaligus sahabat penulis yaitu Dwi Julyanti yang telah bersama-sama dikala susah maupun senang, dan selalu memberikan *support* satu sama lain agar bisa melewati lika-liku kehidupan di tanah rantau.
12. Teman sekaligus sahabat terkasih di tanah rantau yaitu Hannan Hanifah, Marfina Yuniarti, Ella May Honey, Tri Lestari, Dwi Julyanti, dan Fadhila Fajrini. Terimakasih untuk selalu ada, berbagi canda tawa dan menghibur dikala sedih, serta senantiasa memberikan dukungan dan motivasi kepada penulis selama ini. Selamat melanjutkan perjuangan kita sahabat, sampai bertemu kembali dengan versi terbaik kita masing-masing.

13. Teman selama perkuliahan, LINTA (Lina, Nuril, Teel dan Anggun) yang telah bersama dan banyak membantu penulis dalam melewati masa-masa perkuliahan di Farmasi yang berat.
14. Teman-teman seperjuangan Farmasi Universitas Sriwijaya angkatan 2017, terutama Kelas B, terimakasih atas kebersamaan, pengalaman, dan kenangan yang sangat berharga selama menjalani perkuliahan di Farmasi.
15. Teman-teman lain diluar lingkungan perkuliahan yang turut serta mendukung, menyemangati, dan mendoakan yang terbaik untuk penulis.
16. Terakhir dan tidak kalah penting adalah untuk diri saya sendiri, terima kasih karena sudah berani mencoba melawan berbagai ketidakmungkinan yang ada, terima kasih karena sudah mau berjuang, bertahan dan tidak pernah berpikir untuk mundur walaupun dalam situasi yang berat, serta terima kasih karena selalu ikhlas dalam menjalani semuanya hingga sampai ke tahap ini.

I'm so proud of myself!

Penulis sangat bersyukur dan berterimakasih atas segala kebaikan, bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga Allah SWT memberkahi dan membalas setiap kebaikan semua pihak yang membantu. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Indralaya, 29 November 2021
Penulis,



Indah Dwi Putri
NIM. 08061181722024

**Preparation and Characterization of Submicro Particles Chitosan-Alginate
Carrier of Ethanol Extract of Betel Leaf (*Piper betle* L.)
with Variation of CaCl₂ Concentration**

**Indah Dwi Putri
08061181722024**

ABSTRACT

The lack of stability of betel leaf extract is caused by flavonoid compounds that are easily oxidized by the influence of temperature and high light intensity. Therefore, a suspension based on Chitosan-Alginate polymer was made using the ionic gelation method by reducing the particle size to submicro to increase stability and effectiveness of the active substances in it. This research aims to determine the effect of concentration variation of CaCl₂ on the submicro particle formula. The study used 3 formulas with various concentration of CaCl₂ 20; 40; 100 µL. The optimum formula will be determined based on the highest %EE value and carried out particle characterization and physical stability test. The flavonoid content in the extract was 38.6 mg/g. The first, second, and third formulas had %EE respectively of 79.57%; 80.68%; 77.07%. The characterization results showed the particle size value of 530.8 nm; PDI 0.495; zeta potential +30.03 mV. The results of the physical stability test showed that the color changed to cloudy, faded, precipitation, the aroma didn't change, and pH decreased on the 12th day. Based on the data obtained, the second formula as the optimum formula and submicro suspension had decent particle characteristics but lack in physical stability.

Keyword(s): Betel leaf, Chitosan, Natrium alginate, CaCl₂, Ionic Gelation.

**Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan-Alginat
Pembawa Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper betle* L.)
dengan Variasi Konsentrasi CaCl₂**

**Indah Dwi Putri
08061181722024**

ABSTRAK

Stabilitas ekstrak daun sirih yang kurang baik diakibatkan oleh senyawa flavonoid yang mudah teroksidasi akibat pengaruh suhu dan intesitas cahaya tinggi. Oleh karena itu, dilakukan pembuatan suspensi berbasis polimer Kitosan-Alginat menggunakan metode gelasi ionik dengan cara mengecilkan ukuran partikel hingga berukuran submikro guna meningkatkan stabilitas sehingga dapat meningkatkan efektivitas zat aktif didalamnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi CaCl₂ terhadap formula submikro partikel. Penelitian menggunakan 3 formula dengan variasi konsentrasi CaCl₂ 20,40,100 µL. Formula optimum ditentukan berdasarkan nilai %EE tertinggi kemudian dilakukan karakterisasi partikel dan stabilitas fisik. Kadar flavonoid di dalam ekstrak daun sirih sebesar 38,6 mg/g. Formula 1, 2 dan 3 memiliki %EE berturut-turut sebesar 79,57%; 80,68%; 77,07%. Hasil karakterisasi menunjukkan nilai ukuran partikel 530,8 nm; PDI 0,495; dan zeta potensial +30,03 mV. Hasil uji stabilitas fisik menunjukkan terjadi perubahan warna menjadi keruh, memudar, terdapat endapan, dan tidak mengalami perubahan aroma, serta terjadi penurunan pH pada hari ke-12. Berdasarkan data yang didapat, formula 2 sebagai formula optimum dan suspensi submikro memiliki karakteristik partikel yang cukup baik namun kestabilan secara fisik kurang.

Kata kunci: **Daun sirih, Kitosan, Natrium Alginat, CaCl₂, Gelasi Ionik.**

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	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
<i>ABSTRACT</i>	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan	4
1.4 Manfaat	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tanaman Sirih (<i>Piper betle</i> L.)	5
2.1.1 Taksonomi dan Morfologi.....	5
2.1.2 Kandungan Kimia dan Efek Farmakologi.....	6
2.2 Maserasi	6
2.3 Teknologi Submikro Partikel	7
2.4 Bahan Pembuatan Submikro Partikel.....	8
2.4.1 Kitosan	9
2.4.2 Natrium Alginat	10
2.4.3 Kalsium Klorida	12
2.5 Metode Submikro Partikel	14
2.6 Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	16
2.7 Karakterisasi Submikro Partikel	17
2.7.1 Ukuran dan <i>Poly Dispersity Index</i> (PDI)	17
2.7.2 Zeta Potensial	19
2.7.3 <i>Particle Size Analyzer</i> dengan Metode <i>Dynamic Light Scattering</i>	20
BAB III METODE PENELITIAN	22
3.1 Waktu dan Tempat	22
3.2 Alat dan Bahan	22

3.2.1 Alat.....	22
3.2.2 Bahan	22
3.3 Metode Penelitian.....	23
3.3.1 Determinasi Sampel	23
3.3.2 Pembuatan Simplisia.....	23
3.3.3 Karakterisasi Simplisia	23
3.3.3.1 Penetapan Susut Pengeringan.....	23
3.3.3.2 Penetapan Kadar Sari Larut Air	24
3.3.3.3 Penetapan Kadar Sari Larut Etanol	24
3.3.4 Ekstraksi Daun Sirih	25
3.3.5 Karakterisasi Ekstrak Etanol Daun Sirih	25
3.3.5.1 Kadar Air.....	25
3.3.5.2 Kadar Abu Total.....	26
3.3.5.3 Kadar Abu Tak Larut Asam	26
3.3.6 Skrining Fitokimia	27
3.3.6.1 Pemeriksaan Alkaloid	27
3.3.6.2 Pemeriksaan Tanin	27
3.3.6.3 Pemeriksaan Saponin	27
3.3.6.4 Pemeriksaan Fenolik	28
3.3.6.5 Pemeriksaan Steroid dan Terpenoid.....	28
3.3.6.6 Pemeriksaan Flavonoid	28
3.3.7 Uji Kuantitatif Penentuan Kandungan Flavonoid Total.....	28
3.3.7.1 Pembuatan Larutan Induk	28
3.3.7.2 Pembuatan Kurva Kalibrasi	29
3.3.7.3 Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun Sirih.....	29
3.4 Preparasi Bahan.....	30
3.4.1 Preparasi Dispersi Ekstrak Etanol Daun Sirih	30
3.4.2 Preparasi Asam Sitrat	30
3.4.3 Preparasi Kitosan	31
3.4.4 Preparasi Natrium Alginat.....	31
3.4.5 Preparasi CaCl ₂	31
3.5 Formula	31
3.6 Pembuatan Submikro Partikel.....	32
3.6.1 Purifikasi Partikel.....	33
3.7 Analisa Persen Efisiensi Enkapsulasi	33
3.7.1 Penetapan Kandungan Flavonoid dalam Larutan Submikro Partikel	33

3.7.2 Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi	34
3.7.3 Analisis Data Hasil Uji Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	35
3.8 Karakterisasi Submikro Partikel	35
3.8.1 Pengukuran Ukuran, Zeta Potensial, dan <i>Poly Dispersity Index</i> (PDI).....	35
3.9 Evaluasi Larutan Submikro Partikel	35
3.9.1 Uji Kelarutan.....	35
3.9.1.1 <i>Aquadeion</i>	356
3.9.1.2 Larutan NaOH 5%	356
3.9.1.3 Larutan HCl 5%	356
3.9.2 Pengujian Stabilitas.....	36
BAB IV PEMBAHASAN	37
4.1 Determinasi Sampel	37
4.2 Simplisia.....	37
4.3 Hasil Karakterisasi Simplisia	38
4.3.1 Susut Pengeringan	38
4.3.2 Kadar Sari Larut Air dan Etanol	39
4.4 Ekstraksi Daun Sirih	39
4.5 Hasil Karakterisasi Ekstrak	41
4.5.1 Kadar Air.....	41
4.5.2 Kadar Abu Total.....	42
4.5.3 Kadar Abu Tak Larut Asam.....	43
4.6 Hasil Skrining Fitokimia	43
4.7 Kadar Total Flavonoid Ekstrak Etanol Daun Sirih	45
4.8 Hasil Karakterisasi Bahan	46
4.9 Submikro Partikel	48
4.9.1 Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	51
4.9.2 Analisis Data Persen Efisiensi Enkapsulasi (EE).....	53
4.9.3 Hasil Ukuran Partikel, PDI dan Zeta Potensial Formula Optimum	54
4.9.4 Hasil Uji Kelarutan	57
4.9.5 Hasil Pengujian Stabilitas Formula Optimum	58
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	60
1.1 Kesimpulan	60
1.2 Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN	66

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Formula Submikro Partikel Kitosan-Alginat dengan <i>Stabilizer</i> CaCl ₂	32
Tabel 2. Hasil Karakterisasi Simplisia	38
Tabel 3. Hasil Karakterisasi Ekstrak	41
Tabel 4. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Sirih	43
Tabel 5. Hasil Persen Enkapsulasi Ekstrak Etanol Daun Sirih	51
Tabel 6. Hasil Ukuran Partikel, PDI, dan Zeta Potensial Suspensi Submikro Formula Optimum	54
Tabel 7. Hasil Pengukuran pH pada Hari ke-0 dan ke-12	58

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tanaman Sirih dan Daun Sirih	6
Gambar 2. Struktur Polimer Kitosan.....	9
Gambar 3. Struktur Natrium Alginat.....	12
Gambar 4. Ikatan Natrium Alginat dan Kalsium Klorida	13
Gambar 5. Metode <i>Top-Down</i> dan <i>Bottom-Up</i>	14
Gambar 6. Skema Pembuatan Submikro Partikel dengan Metode Gelasi Ionik.....	15
Gambar 7. Proses Pre-Gelasi Ionik	16
Gambar 8. Prinsip Kerja Spektrofotometri UV-VIS	17
Gambar 9. Grafik <i>Poly Dispersity Index</i> (PDI).....	18
Gambar 10. Grafik Zeta Potensial.....	19
Gambar 11. Skema Ilustrasi Zeta Potensial	20
Gambar 12. Gerak Brown	20
Gambar 13. Prinsip Kerja <i>Dinamic Light Scattering</i>	21
Gambar 14. Interaksi Antara Polimer dan <i>Crosslinker</i>	48
Gambar 15. Kompleks Polielektrolit CaCl ₂ -Natrium Alginat dan Interaksinya dengan Kitosan	50
Gambar 16. Interaksi yang Terjadi Antara Kitosan-Alginat dan CaCl ₂	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Skema Kerja Umum.....	66
Lampiran 2.	Perhitungan Preparasi Bahan	67
Lampiran 3.	Hasil Determinasi Tanaman Sirih	69
Lampiran 4.	Hasil Karakterisasi Simplisia.....	70
Lampiran 5.	Persen Rendemen Ekstrak	72
Lampiran 6.	Hasil Karakterisasi Ekstrak.....	73
Lampiran 7.	Hasil Skrining Fitokimia.....	75
Lampiran 8.	Perhitungan Pengenceran Larutan Standar Kuersetin dan Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum.....	77
Lampiran 9.	Hasil Absorbansi dan Grafik Kurva Baku Larutan Standar	79
Lampiran 10.	Hasil Kadar Flavonoid Total Ekstrak	80
Lampiran 11.	Preparasi Bahan dan Sediaan Suspensi Submikro Partikel	81
Lampiran 12.	Hasil Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	82
Lampiran 13.	Analisis Data Persen EE menggunakan SPSS 20.0.....	85
Lampiran 14.	Hasil Pengukuran Diameter Partikel, PDI dan Zeta Potensial	87
Lampiran 15.	Hasil Uji Kelarutan Formula Optimum.....	93
Lampiran 16.	Hasil Uji Stabilitas Fisik Formula Optimum.....	94

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pemanfaatan teknologi farmasi di Indonesia akhir-akhir ini semakin berkembang pesat seiring dengan kemajuan ilmu pengetahuan. Salah satunya adalah pada sistem penghantaran submikro partikel. Teknologi submikro partikel merupakan teknologi pengecilan ukuran partikel yang memiliki ukuran partikel sebesar 200–500 nm sebagaimana telah dianjurkan dan diperbolehkan dalam bidang farmasi (Reis *et al.*, 2006).

Sediaan dengan ukuran submikro partikel memiliki keuntungan yaitu dapat membuat penetrasi obat ke dalam kulit menjadi lebih cepat dan baik. Hal ini disebabkan oleh ukurannya yang kecil sehingga obat dapat menembus lapisan-lapisan kulit dengan cepat dan tertarget (Kumar *et al.*, 2012). Selain itu senyawa berukuran submikro lebih disukai karena lebih stabil dan dosis yang digunakan lebih kecil sehingga dapat mengurangi terjadinya efek samping.

Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan untuk pembuatan sediaan submikro partikel adalah daun sirih (*Piper betle* L.). Daun sirih diketahui mengandung senyawa berupa saponin, flavonoida, polifenol dan minyak atsiri. Nuralifah *et al.* (2018) dalam penelitiannya, menguji efektivitas antibakteri ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* L.) terhadap *Propionibacterium acnes* dengan konsentrasi hambat minimum sebesar 0,5% b/v dan diameter zona hambat bakteri sebesar 2,33 mm. Akan tetapi setelah ekstrak etanol daun sirih dijadikan dalam bentuk sediaan krim antibakteri terjadi penurunan diameter zona hambat bakteri menjadi sebesar 1,41 mm.

Penurunan diameter zona hambat bakteri dalam sediaan topikal anti infeksi kulit dengan menggunakan daun sirih dapat terjadi karena daun sirih masih memiliki permasalahan. Permasalahan tersebut terdapat pada senyawa flavonoid dan polifenol dalam daun sirih yang bersifat tidak stabil terhadap pengaruh suhu dan intesitas cahaya tinggi sehingga menyebabkan ekstrak mudah teroksidasi dan rusak (Anlysn *et al.*, 2006). Oleh karena itu penggunaan esktrak pada sediaan farmasi masih perlu pengembangan agar dapat meningkatkan potensi dan efektivitas zat aktif didalamnya. Kerusakan ekstrak daun sirih dapat diminimalisir dengan cara memanfaatkan teknologi submikro partikel.

Polimer yang dapat digunakan sebagai zat pembawa ekstrak daun sirih adalah kombinasi antara kitosan dan natrium alginat. Polimer bertujuan untuk melapisi ekstrak sehingga dapat didegradasi dan diterima oleh tubuh dengan baik (Lippacher *et al.*, 2008). Kitosan memiliki beberapa sifat yang menguntungkan yaitu bersifat tidak toksik, stabil selama penggunaan dan dapat mempertahankan pelepasan zat aktif yang dienkapsulasi untuk jangka waktu yang cukup lama, sedangkan natrium alginat memiliki sifat mukoadhesif sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dari bahan obbat aktif (Thwala, 2010).

Penggunaan kombinasi polimer seperti kitosan dan alginat lebih sering digunakan karena keduanya bersifat tidak toksik, biokompatibel, dan *biodegradable*. Adanya muatan yang berlawanan antara kitosan yang bersifat kationik dan alginat yang bersifat anionik dapat mengakibatkan terbentuknya kompleks polielekrolit. Kompleks polielektrolit antara alginat dan kitosan inilah yang nantinya akan melindungi ekstrak yang dienkapsulasi, dan membatasi pelepasan obat menjadi lebih efektif sehingga dapat menyerap senyawa obat dengan lebih baik (Agnihotri, 2004).

Stabilizer kalsium klorida dalam penelitian ini berfungsi sebagai *crosslinker* atau agen penyambung silang dengan natrium alginat, dimana kalsium klorida akan membentuk kompleks polielektrolit dengan natrium alginat sehingga interaksinya dengan kitosan lebih kuat dan dapat melapisi zat aktif lebih baik. Kalsium klorida juga dapat berfungsi sebagai *stabilizer* atau agen penstabil dengan cara menjadikan partikel tetap stabil sehingga meningkatkan stabilitas sediaan obat dan menghasilkan enkapsulasi partikel yang baik (Amataram, 2008).

Mardiyanto *et al.* (2019) dalam penelitiannya telah melakukan pengembangan teknologi submikro partikel dengan pembawa ekstrak etanol daun pepaya menggunakan polimer kitosan-alginat dan *stabilizer* CaCl_2 . Penelitian tersebut menghasilkan karakterisasi submikro partikel terhadap formula optimum dengan diameter partikel sebesar 189,2 nm dan nilai PDI sebesar 0,330. Sehingga dapat disimpulkan bahwa penelitian Mardiyanto *et al.* (2019) dengan menggunakan polimer kitosan-alginat dan *stabilizer* CaCl_2 terbukti menghasilkan submikro partikel dengan evaluasi dan karakterisasi yang memenuhi syarat.

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengembangan teknologi submikro partikel menggunakan metode gelasi ionik sebagai pembawa ekstrak etanol daun sirih menggunakan polimer kitosan-alginat dan CaCl_2 sebagai *stabilizer*. Serta penelitian mengenai karakterisasi submikro partikel yang dihasilkan, melalui analisis ukuran partikel, *poly dispersity index* (PDI), zeta potensial, dan stabilitas fisik submikro partikel.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Berapa nilai persen efisiensi enkapsulasi dari ketiga formula submikro partikel kitosan-alginat pembawa ekstrak etanol sirih (*Piper betle* L.) dengan metode gelasi ionik sebagai penentu formula optimum?
2. Berapa ukuran partikel, distribusi partikel (PDI), dan nilai zeta potensial dari formula optimum submikro partikel kitosan-alginat pembawa ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* L.)?
3. Bagaimana hasil uji stabilitas fisik formula optimum submikro partikel kitosan-alginat pembawa ekstrak etanol daun sirih yang dihasilkan dengan metode gelasi ionik?

1.3 Tujuan

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan yaitu :

1. Menentukan nilai persen efisiensi enkapsulasi dari submikro partikel kitosan-alginat pembawa ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* L.)
2. Menentukan ukuran partikel, distribusi partikel (PDI), dan nilai zeta potensial dari formula optimum submikro partikel kitosan-alginat pembawa ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* L.).
3. Mengetahui hasil uji stabilitas fisik formula optimum dari submikro partikel kitosan-alginat pembawa ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* L.) yang dihasilkan dengan menggunakan metode gelasi ionik.

1.4 Manfaat

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi pada penelitian-penelitian selanjutnya dibidang teknologi farmasi bahan alam, terkhususnya pada preparasi dan karakterisasi submikro partikel kitosan-alginat pembawa ekstrak etanol daun sirih (*Piper betle* L.) dengan metode gelasi ionik.

DAFTAR PUSTAKA

- Agnihotri, S.A., Mallikarjuna, N.N., Aminabhavi, T.M. 2004, Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery, *J Control Release*, **100**(1): 5-28.
- Allen, L. V. 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Sixth Edition, Rowe R. C., Sheskey, P. J., Queen, M. E., (Editor), London, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Assosiation, 697-699.
- Amataram P. 2008, Effect of core and surface cross-linking on the entrapment of metronidazole in pectin beads, *J Acta Pharm*, **58**(1): 75–85.
- Annisa, N. M., 2018, Optimasi Formula Sediaan Intranasal Mikropartikel Ekstrak Air Gambir dengan Variasi Konsentrasi Kitosan, Crosslinker, dan Kecepatan Pengadukan Menggunakan Desain Box-Behnken, *Skripsi*, S.Farm, Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Sumatera Selatan.
- Anlysn Eric, Dougherty, Dennis. 2006, *Modern Physical Organic Chemistry*.: University Science Books Sausalito, California.
- Chithrani, D.B. 2011, Optimization of bio-Nano interface using gold nanostructures as a model nanoparticle system, *Int Sci J*, **1**(3): 115–135.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979, *Farmakope Indonesia Edisi Ketiga*, Direktorat Jendral POM, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan dan Kesejahteraan Sosial Republik Indonesia. 2000, *Inventaris Tanaman Obat Indonesia (I) Jilid 1*, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2017, *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Direktorat Jendral POM, Jakarta, Indonesia.
- Dyah, N.A., Kumolowati, E., & Faramayuda, F. 2014, Penetapan Kadar Flavonoid Metode AlCl₃ pada Ekstrak Metanol Kulit Buah Kakao (*Theobroma cacao* L.), *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, **2**(2), 45-49.

- Ghasemi, A., & Zahediasl, S. 2012, Normality Test For Statistical Analysis : A Guide For Non-Statisticans. *Int J Endocrinology Metabolism*, **10(2)** : 486-489.
- Gomez, C. I. 2012, *Nanoparticle fabrication and characterization for biomedical research applications*, Thermo Scientific Nanodrop Product, USA.
- Harborne, J.B. 1987, *Metode Fitokimia*, terbitan ke-2, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Padmawinata, K., Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Harmita, A.P.T. 2006, *Analisis Fisikokimia*, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Haryono, A., Restu, W. K., & Harmami, S. B. 2012, Preparasi dan Karakterisasi Nanopartikel Aluminium Fosfat, *Indonesian J. of Mat. Sci*, **14(1)**: 51-55
- Hasanzadeh, K.M., Mohammad, K., Mobina, K. & Sahar, K. 2011, Chitosan reinforcement of nanoparticles obtained by an ionic cross-linking process, *Iranian Polymer Journal*, **20(5)**: 445-456.
- Honarkar, H. & Mehdi, B. 2009, Applications of biopolymers I: chitosan, *Monats Chem*, **140(12)**: 1403–1420.
- Honary S, Zahir F. 2013, Effect of Zeta Potential on the Properties of Nano-Drug Delivery Systems - A Review (Part 1), *Trop J Pharm Res*, **12(2)**: 255-264.
- Jonassen, H. 2014, Polysaccharide Based Nanoparticles for Drug Delivery Applications. *Thesis School of Pharmacy*, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, University of Oslo.
- Kendall, W.F., Darrabie M.D., El-Shewy H.M., Opara E.C. 2004, Effect of alginate composition and purity on alginate microspheres, *Journal Microencapsul*, **21(8)**: 821-828.
- Kumar, D.P., Subas, D., Subrata, C. & Soumen, R. 2012, Formulation and Evaluation of Solid Lipid Nanoparticles of a Poorly Water Soluble Model Drug Ibuprofen. *J. Pharm*, **3(12)** : 132-137.

Kurniawan, Annisaa T.P., Indah T.L. 2021, Analisis Kadar Flavonoid Total Ekstrak Sirih Hijau (*Piper betle L.*), *Pharmasipha*, **5(1)**: 80-84.

Lawrie, G., Keen, I., Drew, B., Chandler-Temple, A., Rintoul, L., Fredericks, P. 2007, Interactions between Alginate and Chitosan Biopolymers Characterized Using FTIR and XPS, *Biomacromolecules*, **8(8)**: 2533-2541.

Li, P., Dai, Y., Zhang, J.P., Wang, A.Q. & Wei, Q. 2008, Chitosan-alginate nanoparticles as a novel drug delivery system for nifedipin, *International Journal Biomed Sci*, **4(3)**: 221–228.

Liu, N., Xi-Guang Chen & Hyun-JinParl, et. al. 2006, Effect of MW and concentration of chitosan on antibacterial activity of *Escherichia coli*. *Carbohydrate Polymers*, **64(1)**: 60-65.

Mardiyanto. 2013, ‘Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle’, *Dissertation*, Dr.rer.nat., Departement of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken, Germany.

Mardiyanto, M., Herlina, H., 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 Wistar, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, **6(2)**: 171-179.

Mardiyanto, M., Sholihah, I., & Jaya, T. G. 2020, The Chitosan-Sodium Alginate Submicro Particles Loading Herbal of Ethanolic Extract of Leaves Senna Alata. L for Curing of Bacterial Infection on Skin, *Science and Technology Indonesia*, **5(3)**, 85-89

McMurry, J. and R.C. Fay. 2004, *McMurry Fay Chemistry. 4th edition*, Pearson Education International, Belmont CA.

Merisko, Liversidge, E.M. & Liversidge, G. 2008, Drug nanoparticles: formulating poorly water-soluble compounds, *J Toxicol Pathol*, **36(1)**: 43-48.

Mohanraj, V.J. and Y. Chen. 2006, Nanoparticles : A Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **5(1)**: 561–573.

Morch, Y.A. 2008, *Novel Alginate Microcapsules for Cell Threaphy*, NTNU, Trondheim, Norwegia.

Pal, S.L., J.P.K. Manna, G.P., Mohanta & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle an overview of preparation and characterization, *J Appl. Pharm. Sci*, **1(6)**: 228-234.

Park, K., Yeo, Y., Swarbrick, J. 2007, *Microencapsulation Technology in: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 3rd Edition*, Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2315- 2325.

Patil, J.M., Hirlekar, R.S., Glide, P.S. & Kadam V.J. 2005, Trends in floating drug delivery systems, *Journal of Scientific & Industrial Researpatrach*, **65(1)**: 11–21.

Patravale, V.B., Date, A.A., Kulkarni, R.M. 2004, Nanosuspensions: a promising drug delivery strategy, *J Pharm Pharmacol*, **56(7)**: 827-840.

Popov, I., Weatherbee, A.S. & Vitkin, I.A. 2014, Dynamic light scattering arising from flowing brownian particles: Analytical model in optical coherence tpranaomography conditions, *J Biomed Opt*, **19(12)**: 25–34.

Rawat, M., Singh, D., Saraf, S., & Saraf, S. 2006, Nanocarriers: Promising Vehicle for Bioactive Drugs, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **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(1)**: 8–21.

Robinson, T. 1995, *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*, diterjemahkan oleh Kosasih, Institut Teknologi Bandung, Bandung, Indonesia.

Sapana, P.A., Paraag, S.G., Shrivastav, A. & Pankaj, S. 2013, Ionotropic gelation: A promising crosslinking technique for hydrogels, *J nanotechnology*, **2(1)**: 234 – 238.

Sonia, T. A. & Chandra P. Sharma. 2011, Chitosan and Its Derivat for Drug Delivery Perspective, *Adv Polym Sci*, **243(1)**: 23-54.

Thwala. L.N. 2010, ‘Preparation and characterization of chitosan-alginate nanoparticle as a drug delivery system fot lipophilic compounds’, *Disertasi*, M.Sc., Chemistry, University of Johannesburg, Johannesburg, South Africa.

Triyati, Etty. 1985, Spektrofotometer Ultra-Violet dan Sinar Tampak Serta Aplikasinya dalam Oseanologi, *Oseana*, **X(1)**: 39-47.

Ugochukwu, Solomon Charles., Arukwe Uche I., and Onuoha Ifeanyi. 2013, Preliminary Phytochemical Screening of Different Solvent Extracts of Stem Bark and Roots of Dennetia tripetala G. Baker., *Asian Journal of Plant Science and Research*, **3(3)** : 10-13.

Untari, B., Wijaya, D. P., Mardiyanto, M., Herlina, H., & Firana, A. 2019, Physical Interaction Of Chitosan-Alginate Entrapping Extract Of Papaya Leaf And Formation Of Submicron Particles Dosage Form, *Science and Technology Indonesia*, **4(3)**, 64-69.

Utami, U.A. 2012, ‘Preparasi dan karakterisasi beads kalsium alginat pentoksifillin dengan metode gelasi ionik’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.

Vaughn, J.M. & William, R.O. 2007, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition Volume I*, Informa Healthcare, New York, USA.

Vauthier, C. & Bouchemal, K. 2009, Methods for the preparation and manufacture of polymeric nanoparticles, *Pharmaceutical Research*, **26(5)**: 1025–1058.