

**PREPARASI DAN KARAKTERISASI SUBMIKRO PARTIKEL
KITOSAN –ALGINAT PEMBAWA EKSTRAK ETANOL
DAUN KIRINYUH (*Chromolaena odorata* L.) DENGAN
VARIASI KONSENTRASI CaCl₂**

SKRIPSI

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



Oleh :

FAIZAH REFANI

08061381722116

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

2022

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

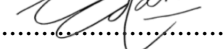

Judul Makalah Proposal : Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan-Alginat Pembawa Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dengan Variasi Konsentrasi CaCl_2

Nama Mahasiswa : Faizah Refani
NIM : 08061381722116
Jurusan : Farmasi




Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 11 Januari 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 17 Januari 2022

Ketua:

1. Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. (.....)
NIP. 197103101998021002
2. Indah Solihah, M.Sc., Apt. (.....)
NIP. 198803082019032015

Anggota:

1. Dr. Shaum Shiyani, S.Farm., M.Sc., Apt. (.....)
NIP. 198605282012121005
2. Laida Neti Mulyani, S. Si., M. Si (.....)
NIP. 198504262015042002
3. Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt. (.....)
NIP. 199308162019032025

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, Unsri



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

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah Proposal : Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan-Alginat Pembawa Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dengan Variasi Konsentrasi CaCl₂

Nama Mahasiswa : Faizah Refani
NIM : 08061381722116
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 27 Januari 2022 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 27 Januari 2022

Ketua:

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

(.....)

Anggota:

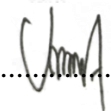
1. Indah Solihah, M.Sc., Apt.
NIP. 198803082019032015

(.....)

2. Dr. Shaum Shiyon, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP. 198605282012121005


(.....)

3. Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt.
NIP. 199308162019032025

(.....)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, Unsri




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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama mahasiswa : Faizah Refani

NIM : 08061381722116

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 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.

Inderalaya, 27 Januari 2022

Penulis,



Faizah Refani

NIM. 08061381722116

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

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

Nama mahasiswa : Faizah Refani
NIM : 08061381722116
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 freeright) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan-Alginat Pembawa Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dengan Variasi Konsentrasi CaCl_2 ” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/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.

Inderalaya, 27 Januari 2022

Penulis,



Faizah Refani

NIM. 08061381722116

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

(Semoga keselamatan (diberikan) atasmu dan juga dilimpahkan atasmu rahmat dari Allah dan keberkahan)

“Karena sesungguhnya, sesudah kesulitan itu ada kemudahan, sesungguhnya, sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Maka apabila kamu telah selesai (dari sesuatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain, dan hanya kepada Rabb-mulah hendaknya kamu berharap”

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

“Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah keadaan suatu kaum sebelum mereka mengubah keadaan mereka sendiri”

(Q.S Ar-Ra’d: 11)

Motto :

“Hatiku tenang karena mengetahui bahwa apa yang melewatkanmu tidak akan pernah menjadi takdirmu, dan apa yang ditakdirkan untukmu tidak akan pernah melewatkanmu” (Umar bin Khatab)

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan-Alginat Pembawa Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dengan Variasi Konsentrasi CaCl_2 ”. Sholawat dan salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Besar Muhammad SAW. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah *Subhanawataa'la*, berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Baginda Rasulullah Muhammad *Sallahualaihiwassalam*, yang telah membimbing kita umatnya agar selalu bersyukur dan mebekali diri agar selamat hingga akhir zaman saat ini.
3. Refwan Ramulis (Ayah) dan Deni Warti (Ibu) yang selalu memberikan do'a, nasehat, dukungan, semangat dan kasih sayang yang tak ada hentinya. Semoga Allah SWT selalu memberikan kesehatan dan keselamatan dunia akhirat untuk kalian.
4. Faiz Refwan (Adik) yang selalu sabar dan mengalah dengan penulis selama penulis melakukan penelitian.
5. Keluarga besar di kota Payakumbuh yang memberikan dukungan kepada penulis agar tetap semangat dalam menempuh jenjang pendidikan strata-1.
6. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Jurusan Farmasi dan sebagai pembimbing yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk

memberikan ilmu, bimbingan, saran, arahan, dan motivasi dan nasehat kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.

7. Ibu Indah Solihah, M. Sc., Apt. selaku dosen pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan ilmu, bimbingan, saran, arahan, dan motivasi dan nasehat kepada penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi hingga selesai.
8. Ibu Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama awal perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
9. Bapak Dr. Shaum Shiyon, S.Farm., M.Sc., Apt., Ibu Laida Neti Mulyani M.Si. dan Ibu Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt. selaku dosen pembahas atas saran yang telah diberikan kepada penulis selama penyusunan skripsi mulai dari seminar proposal hingga sidang sarjana.
10. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu, wawasan, saran, dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan dan penyusunan skripsi ini.
11. Seluruh staf dan analis laboratorium Jurusan Farmasi atas segala bantuan, dukungan, dan semangat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian hingga penyusunan skripsi selesai.
12. Dienan Fajri, mahasiswa Kelautan 2016 yang selalu menemani penulis dalam keadaan apapun, memberikan bantuan, nasehat dan support setiap harinya. Yey wisuda bareng ninan, we did it!
13. Devi Oktaviani, Millinia Rahma Sarri, Arief Fitriansyah dan M. Firdausi Dwi Kurniawan atas segalanya selama masa perkuliahan hingga penyusunan skripsi, walaupun selesai dalam waktu yang tidak bersamaan.
14. Nabilah Ayesha Elwin, Anggun Cici Arni, Sella Rizki Nurhanif dan Adi Setyawan (informan) yang selalu fast respon dan membantu penulis selama masa perkuliahan terkhusus proses penyusunan skripsi ini.

15. Semua pihak yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis hingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dan penulisan skripsi ini dengan baik.

16. Diri sendiri, terima kasih banyak walaupun susah hehe.

Penulis menyadari bahwa penyusunan tugas akhir ini masih terdapat kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan. Semoga tugas akhir ini dapat bermanfaat. Terima kasih.

Inderalaya, 27 Januari 2022

Penulis,



Faizah Refani

NIM. 08061381722116

**Preparation and Characterization of Submicro Particles Chitosan-Alginate
Carrier of Ethanol Extract of Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.)
with Variation of CaCl₂ Concentration**

**Faizah Refani
08061381722116**

ABSTRACT

Utilization of pharmaceutical technology in the form of submicro-particles of kirinyuh leaf ethanol extract aims to overcome the problem of the nature of flavonoid compounds that are easily oxidized and damaged by the influence of high temperature and light intensity. Flavonoids are secondary metabolites that have the potential as antioxidants. The manufacture of polymer-based submicroparticles in the form of chitosan-alginate and calcium chloride stabilizer using the ionic gelation method, in principle, reduces the particle size to submicroscopic size in order to increase stability so that the encapsulated active substance has high effectiveness. This study aims to determine the effect of variations in the concentration of CaCl₂ of each formula of 20, 40, 100 µL on the resulting submicroparticles. The best formula is determined based on the highest EE percent value, then particle characterization is carried out, physical stability testing is carried out using the heating cooling cycle method. The percent yield of EE formulas 1, 2, and 3 is 96.160%, respectively; 96,451% and 94,731%. The results of the submicro particle characterization of the best formula (F2) showed a particle size value of 497.6 nm; PDI 0.477 and zeta potential +40,666 mV. The results of the stability test of the best formula have an organoleptic odor with a characteristic extract, there is a change in the color of the submicroparticles from clear greenish yellow to cloudy green, a precipitate is formed little by little in each cycle, there is a decrease in pH from 2.5 to 2.4 and a decrease in levels of 8.249%. Based on the data obtained, the submicron suspension has good particle characterization but lacks physical stability.

Keyword(s): Kirinyuh leaves (*Chromolaena odorata* L.) Chitosan, Natrium Alginate, CaCl₂, Ionic Gelation.

**Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan-Alginat
Pembawa Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.)
Dengan Variasi Konsentrasi CaCl₂**

**Faizah Refani
08061381722116**

ABSTRAK

Pemanfaatan teknologi farmasi dalam bentuk submikro partikel ekstrak etanol daun kirinyuh bertujuan untuk mengatasi permasalahan sifat senyawa flavonoid yang mudah teroksidasi dan rusak terhadap pengaruh suhu dan intensitas cahaya tinggi. Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang berpotensi sebagai antioksidan. Pembuatan submikro partikel berbasis polimer berupa kitosan-alginat dan *stabilizer* kalsium klorida dengan metode gelasi ionik prinsipnya mengecilkan ukuran partikel hingga berukuran submikro guna meningkatkan stabilitas sehingga zat aktif yang terenkapsulasi memiliki efektifitas yang tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi CaCl₂ masing-masing formula sebesar 20, 40, 100 µL terhadap submikro partikel yang dihasilkan. Formula terbaik ditentukan berdasarkan nilai persen EE tertinggi, kemudian dilakukan karakterisasi partikel, pengujian stabilitas fisik dengan metode *heating cooling cycle*. Hasil persen EE formula 1, 2, dan 3 berturut-turut sebesar 96,160 %; 96,451 % dan 94,731 %. Hasil karakterisasi submikro partikel formula terbaik (F2) menunjukkan nilai ukuran partikel sebesar 497,6 nm; PDI 0,477 dan zeta potensial +40,666 mV. Hasil uji stabilitas formula terbaik memiliki organoleptis berbau khas ekstrak, terjadi perubahan warna submikro partikel dari kuning kehijauan jernih menjadi hijau keruh, terbentuk sedikit demi sedikit endapan disetiap siklusnya, terjadi penurunan pH dari 2,5 menjadi 2,4 dan mengalami penurunan kadar sebesar 8,249%. Berdasarkan data yang didapat, supensi submikro memiliki karakterisasi partikel yang baik namun kurang dalam kestabilan secara fisik.

Kata kunci: Daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.), Kitosan, Natrium Alginat, CaCl₂, Gelasi Ionik.

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tanaman Kirinyuh (<i>Chromolaena odorata</i>).....	6
2.1.1 Taksonomi Tanaman Kirinyuh (<i>Chromolaena odorata</i>).....	6
2.1.2 Deskripsi Tanaman Kirinyuh.....	7
2.1.3 Kandungan Senyawa dan Efek Farmakologi.....	7
2.2 Flavonoid.....	8
2.3 Antioksidan.....	9
2.4 Ekstraksi.....	9
2.4.1 Maserasi.....	10
2.5 Teknologi Partikel.....	11
2.5.1 Metode Gelasi Ionik.....	11
2.6 Bahan Pembuatan Submikro Partikel.....	12
2.6.1 Kitosan.....	12
2.6.2 Natrium Alginat.....	13
2.6.3 Kalsium Klorida.....	13
2.7 Karakterisasi Partikel.....	14
2.7.1 Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	14
2.7.2 Ukuran dan Distribusi Partikel.....	14
2.7.3 Zeta Potensial.....	15
BAB III METODE PENELITIAN.....	17
3.1 Waktu Dan Tempat.....	17
3.2 Alat dan Bahan.....	17
3.2.1 Alat.....	17
3.2.2 Bahan.....	17
3.3 Metode Penelitian.....	18

3.3.1	Determinasi Tumbuhan.....	18
3.3.2	Pembuatan Simplisia.....	18
3.3.3	Ekstraksi Daun Kirinyuh.....	18
3.4	Karakterisasi Ekstrak Daun Kirinyuh.....	19
3.4.1	Kadar Air.....	19
3.4.2	Cemaran Logam Berat Timbal (Pb).....	20
3.5	Skrining Fitokimia.....	21
3.5.1	Pemeriksaan Alkaloid.....	21
3.5.2	Pemeriksaan Tanin.....	21
3.5.3	Pemeriksaan Fenolik.....	21
3.5.4	Pemeriksaan Saponin.....	22
3.5.5	Pemeriksaan Steroid dan Triterpenoid.....	22
3.5.6	Pemeriksaan Flavonoid.....	23
3.6	Penetapan Kadar Flavonoid Total.....	23
3.6.1	Pembuatan Larutan Standar Kuersetin.....	23
3.6.2	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan Pembuatan Kurva Standar Kuersetin.....	23
3.6.3	Pengukuran Kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Kirinyuh.....	24
3.7	Preparasi Bahan Pembuatan Submikro Partikel.....	25
3.7.1	Preparasi Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh.....	25
3.7.2	Preparasi Asam Sitrat.....	25
3.7.3	Preparasi Kitosan.....	25
3.7.4	Preparasi Natrium Alginat.....	26
3.7.5	Preparasi Kalsium Klorida.....	26
3.8	Formula.....	26
3.9	Pembuatan Submikro Partikel dengan Metode Gelasi Ionik	27
3.10	Purifikasi Submikro Partikel.....	28
3.11	Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	28
3.12	Karakterisasi Submikro Partikel.....	29
3.12.1	Ukuran Partikel, <i>Poly Dispersity Index</i> dan Zeta Potensial.....	29
3.13	Evaluasi Submikro Partikel.....	29
3.13.1	Uji Stabilitas Fisik dengan Pengaruh Suhu.....	29
3.14	Analisis Data.....	30
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	31
4.1	Hasil Determinasi Sampel.....	31
4.2	Hasil Pembuatan Simplisia.....	31
4.3	Hasil Ekstraksi Daun Kirinyuh.....	33
4.4	Hasil Karakterisasi Ekstrak.....	35
4.4.1	Hasil Kadar Air.....	36
4.4.2	Hasil Cemaran Logam Timbal/Pb.....	36

4.5 Hasil Skrining Fitokimia.....	37
4.6 Hasil Pengujian Kadar Total Flavonoid.....	38
4.6.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	38
4.6.2 Hasil Penentuan Kurva Baku.....	38
4.6.3 Hasil Penetapan Kadar Flavonoid Total.....	39
4.7 Hasil Pembuatan Submikro Partikel.....	40
4.8 Hasil Purifikasi.....	44
4.9 Hasil Penentuan Persen EE.....	45
4.9.1 Analisis Data Persen Efisiensi Enkapsulasi.....	47
4.10 Hasil Karakterisasi Submikro Partikel.....	48
4.10.1 Hasil Pengukuran Partikel, <i>Poly Dispersity Index</i> (PDI) dan Zeta Potensial.....	48
4.11 Hasil Evaluasi Submikro Partikel Formula Terbaik.....	52
4.12 Hasil Pengujian Stabilitas Fisik Dengan Pengaruh Suhu.....	52
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	56
5.1 Kesimpulan.....	56
5.2 Saran.....	56
DAFTAR PUSTAKA.....	57
LAMPIRAN.....	68
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	124

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula submikro partikel ekstrak etanol daun kirinyuh.....	34
Tabel 2. Hasil ekstraksi daun kirinyuh.....	42
Tabel 3. Hasil karakterisasi ekstrak daun kirinyuh.....	42
Tabel 4. Skrining fitokimia ekstrak etanol daun kirinyuh.....	44
Tabel 5. Hasil persen enkapsulasi ekstrak etanol daun kirinyuh	61
Tabel 6. Hasil karakterisasi submikro partikel.....	64

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Kirinyuh.....	6
Gambar 2. Ilustrasi matriks nanopartikel dengan metode gelasi ionic.....	14
Gambar 3. Struktur Kitosan.....	16
Gambar 4. Struktur Natrium Alginat.....	17
Gambar 5. Ikatan natrium alginat dan kalsium klorida.....	18
Gambar 6. Lapisan ganda listrik di sekitar nanopartikel.....	22
Gambar 7. Tanaman Kirinyuh.....	38
Gambar 8. Pembentukan senyawa kompleks kuersetin- AlCl_3	51
Gambar 9. Interaksi antara ekstrak, polimer dan <i>crosslinker</i>	57
Gambar 10. Ikatan sambung silang kitosan, natrium alginat dan CaCl_2	59
Gambar 11. Pengecilan ukuran partikel dengan alat <i>sonicator bath</i>	60
Gambar 12. Lapisan ganda listrik disekitar submikro partikel.....	67
Gambar 13. Grafik penurunan persen EE formula terbaik (formula 2).....	70

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Preparasi Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh.....	84
Lampiran 2. Preparasi Bahan Pembuatan Submikro Partikel.....	85
Lampiran 3. Skema Pembuatan Submikro Partikel.....	89
Lampiran 4. Hasil Determinasi Tanaman Kirinyuh.....	90
Lampiran 5. Persen Rendemen Ekstrak dan Kadar Air.....	91
Lampiran 6. Pengujian Cemaran Logam Timbal (Pb).....	92
Lampiran 7. Skrining Fitokimia.....	93
Lampiran 8. Perhitungan Pengenceran Larutan Standar Kuersetin.....	96
Lampiran 9. Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum Kuersetin.....	97
Lampiran 10. Penentuan Kurva Kalibrasi Larutan Standar Kuersetin.....	97
Lampiran 11. Penentuan Kadar Flavonoid Total Ekstrak.....	98
Lampiran 12. Penentuan Persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE).....	99
Lampiran 13. Analisis Data Persen EE.....	105
Lampiran 14. Pembuatan Submikro Partikel.....	107
Lampiran 15. Hasil Pengukuran Diameter Partikel dan PDI.....	108
Lampiran 16. Hasil Pengukuran Zeta Potensial.....	117
Lampiran 17. Hasil Ukuran Partikel, PDI dan Zeta Potensial dengan alat PSA (<i>Particle Size Analyzer</i>).....	126
Lampiran 18. Analisis Data Ukuran Partikel.....	127
Lampiran 19. Uji Stabilitas Submiko Partikel.....	132

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Acceptable Daily Intake</i>
API	: <i>Aqua Pro Injection</i>
CaCl ₂	: <i>Kalsium Klorida</i>
CV	: <i>Coefficient Of Variance</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
EE	: <i>Encapsulation Efficiency</i>
KHz	: <i>Kilohertz</i>
mV	: <i>Milivolt</i>
p.a	: <i>Pro Analysis</i>
PDI	: <i>Poly Dispersity Index</i>
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
R	: <i>Korelasi</i>
RPM	: <i>Relative Strandard Deviation</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
Sig	: <i>Signifikansi</i>
SPSS®	: <i>Statistical Product And Service Solutions</i>
t-test	: <i>One Sample t-test</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tanaman herbal menjadi pilihan masyarakat Indonesia untuk mengobati berbagai jenis penyakit. Pemanfaatannya terus meningkat sejalan dengan berkembangnya industri farmasi. Kirinyuh (*Chromolaena odorata*) merupakan tanaman famili *Asteraceae*, dipilih karena belum dimanfaatkan secara optimal dan dianggap sebagai tanaman pengganggu yang sulit diberantas (Chakraborty *et al.*, 2011). Ekstrak kasar daun kirinyuh memiliki efek antioksidan (Fitrah dkk, 2017). Aktifitas antioksidan didapat dari senyawa flavonoid yang terdapat dalam daun kirinyuh berupa kuersetin (Solihah *et al.*, 2020). Kuersetin merupakan bagian senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat (Nuraeni dkk, 2019).

Kemampuan daun kirinyuh sebagai antioksidan didukung penelitian secara *in vivo* dan *in vitro* ekstrak daun kirinyuh terdapat antioksidan dengan nilai IC₅₀ sebesar 84,319 µg/mL dan nilai ED₅₀ sebesar 312,241 mg/KgBB (Munawwaroh (2019). Umairo (2019) juga membuktikan ekstrak etanol daun kirinyuh memiliki aktivitas antioksidan dengan nilai IC₅₀ sebesar 216,074 mg/kgBB. Flavonoid sebagai antioksidan mendonasikan atom hidrogennya untuk mengikat radikal bebas sehingga terbentuk ikatan yang lebih stabil (Simanjuntak, 2012). Secara tradisional daun kirinyuh dimanfaatkan sebagai penyembuh luka, obat malaria, dan antidiare (Vital and Rivera, 2009).

Kandungan senyawa flavonoid pengaruh cahaya, oksidasi dan berbagai

kondisi yang dapat menyebabkan terjadinya perubahan struktur serta fungsi sebagai zat aktif menurun. Upaya yang dapat dilakukan dalam mengatasi permasalahan tersebut dengan memodifikasi ukuran partikel menjadi submikro (Haryono, 2017).

Teknologi submikro partikel merupakan bidang ilmu farmasi dengan ukuran 200–500 nm sebagai sistem penghantaran obat yang pelepasannya terkontrol (Mardiyanto dkk, 2018; Reis *et al.*, 2006). Ukuran submikro cukup aman untuk terapi karena apabila lebih kecil dapat menembus inti sel yang menyebabkan kerusakan genetik dan mutasi yang tidak diinginkan (Rawat *et al.*, 2006). Dalam sistem penghantaran obat, submikro partikel berperan sebagai pembawa (*carrier*) dengan cara melarutkan, menjebak, mengenkapsulasi, atau menempelkan obat di dalam matriksnya (Mahmudah, 2020). Target terapi submikro partikel ekstrak etanol daun kirinyuh sebagai antioksidan spesifiknya dengan menghambat enzim tirosinase pada sel melanosit penghasil melanin (Briganti, 2003) yang terletak pada kulit bagian epidermis tepatnya di stratum basal (Park and Yaar, 2012).

Perubahan ukuran partikel submikro dapat mempengaruhi aktivitas antioksidan, karena ukuran dari partikel kecil dapat meningkatkan luas permukaan sehingga senyawa flavonoid yang terjerap lebih banyak dan aktivitas antioksidan yang dihasilkan semakin besar (Sriyanti *et al.*, 2017). Selain itu, submikro partikel dapat memberikan efek farmakologis dengan dosis yang lebih kecil (efisien) (Wu *et al.*, 2005), meningkatkan kestabilan zat aktif yang memiliki kelarutan rendah dengan cara melindunginya dari degradasi lingkungan (penguraian, enzimatik,

oksidasi, hidrolisis), serta mengontrol pelepasan zat aktif menuju daerah yang spesifik (tertarget) (Mohanraj and Chen, 2006).

Komponen penting pembuatan submikro partikel adalah polimer penjerap dan *stabilizer*. Polimer penjerap berfungsi sebagai pembawa dan pelindung ekstrak daun kirinyuh dengan cara melapisi ekstrak tetapi dapat didegradasi dan diterima baik oleh tubuh (Fadilah, 2008). Polimer kitosan bersifat kationik, memiliki luas permukaan tinggi, dan stabil selama penggunaan (Agnihotri, 2004). Sedangkan natrium alginat bersifat *mucoadhesive* yang dapat meningkatkan bioavailabilitas dalam bentuk submikro partikel (Thwala, 2010).

Penggunaan kombinasi polimer alami kitosan dan natrium alginat sebagai sistem penghantaran lebih sering digunakan memiliki sifat *biodegradabel*, tidak toksik, harganya murah, dan *biokompatibel* (Angshuman *et al.*, 2010). Kitosan-alginat memiliki muatan yang berlawanan, dengan metode ikatan sambung akan membentuk kompleks polielektrolit sehingga dapat menjerap dan melindungi ekstrak submikro partikel (Friedli and Schlager, 2005).

Submikro partikel obat yang telah dijerap oleh polimer dapat membentuk suatu aglomerasi atau penggumpalan. Penggumpalan ini dapat dicegah dengan penambahan *stabilizer* berupa kalsium klorida (CaCl_2). Selain itu CaCl_2 berfungsi sebagai *crosslinker*, bekerja dengan adanya proses ikatan sambung silang di dalam larutan submikro (Mardiyanto, 2013). Kalsium klorida (CaCl_2) akan menurunkan tingginya tegangan permukaan antar partikel digantikan ion kalsium dari ion natrium di natrium alginat sehingga polimer menjadi kuat yang melapisi ekstrak daun kirinyuh sehingga memperoleh hasil enkapsulasi partikel yang baik

dan stabil (Abdelwahed, 2006).

Mahmudah (2020) dalam penelitiannya telah melakukan pengembangan teknologi nanopartikel dengan penambahan variasi konsentrasi CaCl_2 20 μL , 40 μL , dan 100 μL pada ekstrak rimpang jahe didapatkan bahwa formula terbaik (F1, 20 μL) dan persen efisiensi enkapsulasi yang dihasilkan sebesar 92,4658%. Ukuran partikel yang didapatkan sebesar 355,7 nm dan PDI sebesar 0,253 artinya partikel tersebut terdistribusi homogen dan stabil karena nilai zeta potensial sebesar 37,2.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka akan dilakukan penelitian mengenai pemanfaatan teknologi farmasi submikro partikel ekstrak etanol daun kirinyuh pembawa kitosan-alginat, mengetahui penambahan kalsium klorida untuk mendapatkan hasil optimal *stabilizer* (CaCl_2) dalam melapisi zat aktif dan polimer serta mengetahui karakterisasi submikro partikel yang dihasilkan.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi CaCl_2 terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) submikro partikel ekstrak daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.)?
2. Berapa persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE), ukuran partikel, PDI (*Poly Dispersity Index*) dan zeta potensial formula terbaik submikro partikel ekstrak etanol 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 variasi CaCl_2 terhadap persen efisiensi enkapsulasi (%EE) submikro partikel ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.).
2. Mengetahui persen Efisiensi Enkapsulasi (%EE), ukuran partikel, PDI (*Poly Dispersity Index*) dan zeta potensial formula terbaik submikro partikel ekstrak 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 adalah dapat menjadikan referensi untuk penelitian selanjutnya dalam bidang pengembangan teknologi industri farmasi bahan alam terutama pemahaman mengenai preparasi dan karakterisasi submikro partikel ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dengan variasi konsentrasi CaCl_2 .

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelwahed, W., Degobert, G., Stainmesse, S., & Fessi, H. 2006, Freeze-drying of nanoparticles: formulation, process and storage considerations, *Advanced drug delivery reviews*, **58(15)**, 1688-713 .
- 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.
- Agustina, S. 2016, *Skrining Fitokimia Tanaman Obat Di Kabupaten Bima*, Indonesia E-Journal of Applied Chemistry. **4(1)**, 1-2.
- Agustina, W., Nurhamidah., Dewi, H. 2017, Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Beberapa Fraksi dari Kulit Batang Jarak (*Ricinus communis* L.), **1(2)**, 117-122.
- Angshuman, B., Bhattacharjee, S.K., Rita, M., Maity, B., Bandyopadhyay, S.K., 2010, Alginate-based nanoparticulate drug delivery for anti-HIV drug lopinavi, *J. Globa Pharm. Technol*, **2**, 126-132.
- Arifin, B dan Ibrahim, S. 2018, Struktur, Bioaktivitas dan Antioksidan Flavonoid, *Jurnal Zarah*, **6(1)**, 21-29.
- Barkir. 2011, Pengembangan Biosintesis Nanopartikel Menggunakan Air Rebusan Daun Bisbul (*Diospyros Blancoi*) untuk Deteksi Ion Tembaga (II) dengan Metode Kolorimetetri, *Skripsi*. FMIPA Universitas Indonesia, Jakarta.
- Benjamin, VT. 1987. *Phytochemical and Antibacterial Studies on The Essential Oil of Eupatorium Odoratum*. Pharmaceutical Biology.
- Bhargava, D. Mondal C.K., Shivapuri J.N, Mondal, S., Kar, S., 2013. Antioxidant Properties of the Leaves of *Chromolaena odorata* Linn, *Journal of Institute of Medicine*, Vol. **35(1)**, 53-56.
- Cahyaningrum, E. S., Herdyastuti, N., Qomariah, N. 2015, Synthesis and Characterization of Chitosan-Alginate for Controlled Release Isoniazid Drug, *Indones. J. Chem.*, **15(1)** : 16-21.
- Chakraborty, A.K., Sujit, R. dan Umesh, K.P., 2011, *Chromolaena odorata* (L.): An Overview, *Journal of Pharmacy Research*, **4(2)**, 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.
- Chang, T.S. 2009, An updated review of tirosinase inhibitors, *Int. J. Mol. Sci.*, **10(1)**, 2440 –2475.
- Chithrani, D.B. 2011, Optimization of bio-Nano interface using gold nanostructures as a model nanoparticle system, *Int Sci J*, **1(3)**, 115 – 135.
- Delie, F. dan Blanco, P.M.J., 2005, Polymeric Particulates to Improve Oral Bioavailability of Peptide Drugs, *Molecules*, **10(1)**, 65-80.
- Delmonda, V, B. 2019, Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan-Alginat Pembawa Ekstrak Etanol Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dengan Variasi Waktu Sonikasi, , *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi ke-4, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000, *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*, Direktorat jendral POM, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008, *Farmakope Herbal Indonesia*, Edisi I, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2017, *Farmakope Herbal Indonesia*, Edisi II, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, Indonesia.
- Dewi, Diana Candra. 2012, Determinasi Kadar Logam Timbal (Pb) Dalam Makanan Kaleng Menggunakan Destruksi Basah dan Destruksi Kering, *Alchemy*, **2(1)**, UIN Maliki Malang, Malang.
- Erviani, A. E., Abdur, R. A., dan Nurfahmiatunnisa. 2019, Analisis Rendemen dan Skrining Fitokimia Ekstrak Cacing Laut *Eunice sicilensis*. *Jurnal Ilmu Alam dan Lingkungan*. **10(1)**, 1-7.
- Fahmi, M. Z. 2019, Nano Teknologi Dalam Perspektif Kesehatan, *Airlangga University Press*, Surabaya.
- FAO. 2006, Alien Invasive Species: Impacts on Forest and Forestry – A Review. <http://www.fao.org/docrep/008/j6854e/j6854e00.htm>.

- Fitrah, M., Winarno, H., dan Simajuntak, P., 2017. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Kimia Zat Anti Kanker dari Daun Kopasanda (*Chromolaena odorata* (L.))', *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **15**(1), 77-81.
- Fitriani, Yuni. 2018, 'Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dan Histopatologi Pankreas Terhadap Tikus Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Frastika, D., Pitopang, R., Suwastika, N., 2017. Uji Efektivitas Ekstrak Daun Kirinyuh (*Chromolaena Odorata* (L.) R. M. King Dan H. Rob) Sebagai Herbisida Alami Terhadap Perkecambahan Biji Kacang Hijau (*Vigna Radiata* (L.) R.Wilczek) Dan Biji Karulei (*Mimosa Invisa* Mart. ex Colla), *Natural Science: Journal of Science and Technology*, Vol. 6(3), 225-238.
- Fried, B. & Sherma, J., 1994, *Thin Layer Chromatography*. 3rd edition. Marcel Dekker, Inc., New York.
- Friedli, A. & Schlager, I. 2005, Demonstrating encapsulation and release: a new take on alginate complexation and the nylon rope trick, *J Chem Educ*, **82** (1), 1017 – 1020.
- Handayani R., dan Sulistyono. 2008, Sintesis Senyawa Flavonoid- α -Glikosida secara Reaksi Transglikosilasi Enzimatis dan Aktivitasnya sebagai Antioksidan, *Biodiversitas*, **9**(1).
- Handayani G. N., Umar I., dan Ismail I. 2018, Formulasi Dan Uji Efektivitas Antioksidan Krim Ekstrak Etanol Daun Botto'-Botto' (*Chromolaena odorata* L.) Dengan Metode DPPH, *Jurnal Kesehatan*, **11**(2).
- Haryono, D. 2017, 'Optimasi Waktu Sonikasi, Kadar Kitosan dan Kadar Natrium Alginat Pada Formulasi Mikropartikel Fikosianin dengan Desain Box-Behnken', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- 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.
- 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)**.

Hu, M. dan Li, X., 2011, *Oral bioavailability : basic principles, advance concept, and application*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 32-33.

Husni, E., Netty, S., dan Arlyn, P.T.A. 2018, Karakterisasi Simplisia dan Ekstrak Daun Pacar Kuku (*Lawsonia inermis* Linn) serta Penentuan Kadar Fenolat Total dan Uji Aktivitas Antioksidan, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, **5(1)**, 12-16.

Khunaifi, M. 2010, Uji aktivitas antibakteri ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (ten.) Steenis) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*, *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, Indonesia

Kibbe, Arthur H. 2000, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, **87**, 433.

Lanimarta, Y. 2012, Pembuatan dan Uji Penetrasi Nanopartikel Kurkumin-Dendrimer Poliamidoamin (PAMAN) Generasi 4 dalam Sediaan Del dengan Menggunakan Sel Difusi Franz, *Skripsi*, S.Farm, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.

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.

Mahmudah, S.A, 2020, Formulasi dan Karakterisasi Nanopartikel Pembawa Fraksi Etanol Ekstrak Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale var. rubrum Theilade*) dengan Variasi Konsentrasi CaCl₂ Menggunakan Metode Gelasi Ionik, *Skripsi*, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.

Majid, N.S., Yamlean, P.V.Y., & Citraningtyas, G. 2019, Formulasi Dan Uji Efektivitas Krim Antibakteri Ekstrak Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*, **8(2)**, 221.

Manoi, F. (2006). Pengaruh Cara Pengeringan Terhadap Mutu Simplisia Sambiloto. *Bull.Litro*. **17(1)**, 1-5.

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, 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.

Mardiyati, E., El Muttaqien, S. & Setyawati, D.R. 2012, Sintesis nanopartikel kitosan-*trypolyphosphate* dengan metode gelasi ionik: Pengaruh konsentrasidan rasiovolume terhadap karakteristik partikel, *Prosseding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahun dan Teknologi Bahan*.

Marliana, S.D., Suryanti, V. & Suyono. 2005, Skrining fitokimia dan analisis kromatografi lapis tipis komponen kimia buah labu siam (*Sechium edule* Jacq. Swartz.) dalam ekstrak etanol, *Biofarmasi*, **3(1)**, 26-31.

Martien, R., Adhyatmika, Irianto., Iramie D.K., Farida, V., Sari, Dian Purwita. 2012, Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat. *Majalah Farmasetik*, **8(1)**, 167 - 179.

Marzouk, M. M. 2016, Flavonoid Constituents and Cytotoxic Activity Of *Erucaria Hispanica* (L.) Druce Growing Wild In Egypt, *Arabian Journal Of Chemistry*, **9(1)**, 411-41.

Milda, E. and Embuscado, 2015. Species and herbs: Natural Sources of Antioxidant-a mini Review. *Journal of Fuctional Food*. **18(2)**, 811-819.

Mima S. Miya M, Iwamoto R, Yoshikawa, S. 1983. Highly deacetylated chitosan and its properties. *Journal of Applied Polymer Science*. **28(6)**, 1909-1917.

Mohanraj, V.J. & Y. Chen. 2006, Nanoparticles : a review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **5(1)**, 34-47.

Morch, Y.A. 2008, *Novel alginate microcapsules for cell threaphy*, NTNU, Trondheim, Norwegia.

Munawwaroh, I. 2019, Uji Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dengan Metode DPPH dan TBARS, *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.

- Murdock, R.C., Braydich-Stole, L., Schrand, A.M., Schlager, J.J., Hussain, S.M. 2008, Characterization of Nanoparticle Dispersion in Solution Prior to In Vitro Exposure using Dynamic Light Scattering Tehnique, *Toxicol Sci*, **101**, 239-253.
- Ngozi, I.M., Jude, I.C., dan Catherine, I.C. 2009, Chemical Profile of *Chomolaena odorata* L. (King and Robinson) Leaves, *Pakistan Journal of Nutrition*, **8(5)**, 523.
- Nimesh, S., Chandra, R. and Gupta, N. 2017, *Advances In Nanomedicine For The Delivery Of Therapeutic Nucleic Acids*, Kent, Elsevier Science.
- Novitasari, A.E. dan D.Z. Putri. 2016, Isolasi dan identifikasi saponin pada ekstrak daun mahkota dewa dengan ekstraksi maserasi. *Jurnal Sains*, **6(12)**, 10-14.
- Nurhaliza, S. 2020, Tingkat Toksisitas Herbisida Nabati Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) Terhadap Pertumbuhan Gulma Anting-Anting (*Acalyphia indica* L.), *Skripsi*, Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Sunan Ampel, Surabaya, Indonesia.
- 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, H.Y., & Yaar, M. 2005. *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, 795–81.
- 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, 795–81.
- Park, K., Yeo, Y., & Swarbrick, J. 2007, *Microencapsulation technology in: encyclopedia of pharmaceutical technology*. p 2315-2325, 3rd edition, Informa Healthcare Inc, New York, USA.
- Patria, W. D., Soegihardjo, C. J., 2013, Uji Aktivitas Antioksidan Menggunakan Radikal 1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil (DPPH) dan Penetapan Kandungan

- Fenolik Total Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanolik Daun Benalu (*Dendrophthoe pentandra* L. Miq.) yang Tumbuh di Pohon Kepel (*Stelechocarpus burahol* (Bl.) Hook. F.), *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, **10(1)**, 51-60.
- Popov, I., Weatherbee, A.S. & Vitkin, I.A. 2014, Dynamic Light Scattering Arising from Flowing Brownian Particles: Analytical Model in Optical Coherence Tomography Conditions, *J Biomed Opt*, **19(12)**, 25-34.
- Prasetyo dan Entang, I., 2013. Pengelolaan Budidaya Tanaman Obat-Obatan (Bahan Simplisia), Badan Penerbitan Fakultas Pertanian UNIB, Bandung.
- Prochazkova, D dan Wilhelmova, N. 2011, Antioxidant and re-oxidant Properties of flavonoids, *Fitoterapia*, **82(4)**, 513-523.
- Putri, Agustin M. 2018, 'Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan dan Natrium Alginat Pembawa Pati Bengkulu dan Uji Pencerah Kulit Secara In Vivo, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Qinghu, W., Jinmei, J., Nayintai, D., Narenchaoketu, H., Jingjing, H., Baiyinmuqier, B. 2016, Anti-Inflammatory Effects, Nuclear Magnetic Resonance Identification And High-Performance Liquid Chromatography Isolation Of The Total flavonoids From *Artemisia Frigida*, *Journal Of Food And Drug Analysis*, **24**, 385-391.
- Qodarudin. 2019, 'Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Kitosan dan Natrium Alginat Pembawa Ekstrak Etanol Buah Pare Muda (*Momordica charanti* L.) dengan Metode Gelasi Ionik', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Ramadhany, I.P. 2019, 'Preparasi dan Karakterisasi Submikro Partikel Ekstrak Benalu Teh (*Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans) dengan Variasi Konsentrasi Natrium Alginat Sebagai Penyalut dan Uji Antioksidan', *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, 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(1)**, 8 – 21.
- Reynertson, K.A. 2007. *Phytochemical Analysis of Bioactive Constituents from Edible Myrtaceae Fruit*, Dissertation. The City University of New York. New York.
- Riansyah, A., Supriadi, A., Nopianti, R. 2013, *Pengaruh Suhu dan Waktu Pengeringan Terhadap Karakteristik Ikan Asin Sepat Siam dengan Menggunakan Oven*, Fakultas Pertanian Universitas Sriwijaya, Palembang.
- Sekarsari, S., Widarta, W.R., dan Jambe, A.A.G.N. 2019, Pengaruh Suhu dan Waktu Ekstraksi dengan Gelombang Ultrasonik terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.), *Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan*, **8(3)**, 267-277.
- Simanjuntak, K, 2012, Peran Antioksidan Flavonoid dalam Meningkatkan Kesehatan, *Artikel Majalah Ilmiah UPN Bina Widya*, **23(3)**, 135-140.
- Singh, R., dan Liliard, J.W. 2011. Nanoparticle Based Target Drug Delivery, *Experimental and Molecular Pathology*, **86**, 215-223.
- Solihah, Indah., Herlina., Munawwaroh, Inayatul., and Rasyid R. S. P., 2020, In vivo study of the antioxidant test of ethanolic extract of *Chromolaena odorata* Linn. Leaves, *Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Kesehatan*, **18(3)**, 86-92.
- 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*, 1-10, Article ID 9687896, 1.
- Supriatno dan Lelifajri. 2009, Analisis Logam Berat Pb dan Cd dalam Sampel Ikan dan Kerang secara Spektrofotometri Serapan Atom, **7(1)**, 5-8.
- Syukrianto,. 2017, 'Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Laruna (*Chromolaena odorata* L.) dengan Metode DPPH (1,1-Diphenyl-2-Picrylhidrazin)', *Skripsi*, Jurusan Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Alauddin Makassar, Makassar, Indonesia.

- Thakur, V. K., Thakur, M. K. 2015, *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technoloies, Biodegradable Polymers*, 3th Edition, Martin Scrivener and Phillip Carmical, United States of America.
- Thwala, L.N. 2010, Preparation and characterization of chitosan-alginate nanoparticle as a drug delivery system for lipophilic compounds, *Disertasi*, M.Sc., Chemistry, University of Johannesburg, Johannesburg, South Africa.
- 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.
- Ulfah, M., Dhia, S., Evi, S. 2019, Standarisasi Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun Kecapi (*Sandoricum koetjape* Merr.) dan Ekstrak Etanol Daun Keliwuh (*Artocarpus communis*), *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik (JIFFK)*, Universitas Wahid Hasyim, **16(2)**, 105-110.
- Umairo, R I., 2019, 'Uji Antioksidan Antihiperurisemia Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* Linn) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar', *Skripsi*, S.Farm, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- 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.
- Uragami, T. & Kim, S.K., 2006, *Separation membranes from chitin, chitosan and derivatives, biological activities and applications*, CRC Press.
- Utami, U.A. 2012, Preparasi dan karakterisasi *beads* kalsium alginat pentoksifillin dengan metode gelasi ionik, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Vanessa, M. Munhoza, R. L., José R.P., João, A.C., Zequic, E., Leite, M., Gisely, C., Lopesa, J.P., Melloa. 2014, Extraction of Flavonoids From *Tagetes Patula*: Process Optimization And Screening For Biological Activity, *Rev Bras Farmacogn*, **24**, 576-583.

- Vital, G. Pierangeli., and Rivera, L. Windell., (2009), Antimicrobial activity and Cytotoxicity of *Chromolaena odorata* (L.f.) King and Robinson and *Uncaria perrottetii* (A. Rich) Merr. Extracts, *Journal of Medicinal Plants Research*, **3(7)**, 511-518.
- Wahyuni, D.T. dan S.B. Widjanarko. 2015. Pengaruh Jenis Pelarut dan Lama Ekstraksi Terhadap Ekstrak Karotenoid Labu Kuning dengan Metode Gelombang Ultrasonik. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. **3(2)**, 390-401.
- Widyasari, E.M., Maula, E.S., Isti, D., Iim, H., dan Witri, N., 2019, Karakteristik Fisiko-Kimia Senyawa Bertanda ^{99m}Tc -Kuersetin, *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia*, **20(1)**, 9-18.
- Wijaya, H., Novitasari., Siti, J., 2018. Perbandingan metode ekstraksi terhadap rendemen ekstrak daun rambai laut (*Sonneratia caseolaris* L. Engl), **4(1)**. 79-83.
- Winangsih dan Prihastanti, E., Parman, S. 2013. Pengaruh Metode Pengeringan Terhadap Kualitas Simplisia Lempuyang Wangi (*Zingiber aromaticum* L.). *Buletin Anatomi dan Fisiologi*. **21(1)**, 19-25.
- Wu Y., Yang W., Wang C., Hu J., and Fu S., 2005, Chitosan nanoparticle as a novel delivery system for ammonium glycyrrhizinate, *International Journal of Pharmaceutics*, **295**, 235-245.
- Yuliantari, N.W.A. 2017, Pengaruh Suhu dan Waktu Ekstraksi terhadap Kandungan Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Menggunakan Ultrasonik, *Skripsi*, Fakultas Pertanian, Universitas Udayana.