

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOPARTIKEL
PLGA (*Poly Lactic-co-Glycolic Acid*) EKSTRAK KULIT
MANGGIS (*Garcinia mangostana L.*) DENGAN VARIASI PVA
(*Polyvinyl Alcohol*)**

SKRIPSI



Oleh:

PRAMUDITYA KUSUMANINGTYAS

12613171

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
JANUARI 2017**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOPARTIKEL
PLGA (*Poly Lactic-co-Glycolic Acid*) EKSTRAK KULIT
MANGGIS (*Garcinia mangostana L.*) DENGAN VARIASI PVA
(*Polyvinyl Alcohol*)**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Oleh:

PRAMUDITYA KUSUMANINGTYAS

12613171

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
JANUARI 2017**

SKRIPSI

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOPARTIKEL
PLGA (*Poly Lactic-co-Glycolic Acid*) EKSTRAK KULIT
MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.) DENGAN VARIASI PVA
(*Polyvinyl Alcohol*)**



Yang diajukan oleh:

PRAMUDITYA KUSUMANINGTYAS

12613171

Telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Bambang Hernawan N, M.Sc., Apt

Pembimbing Pendamping,

Oktavia Indrati, M.Sc., Apt

SKRIPSI
FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOPARTIKEL
PLGA (*Poly Lactic-co-Glycolic Acid*) EKSTRAK KULIT
MANGGIS (*Garcinia mangostana* L.) DENGAN VARIASI PVA
(*Polyvinyl Alcohol*)


Oleh:


PRAMUDITYA KUSUMANINGTYAS


12613171


Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Program Studi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 29 Desember 2016

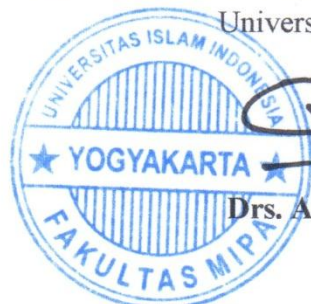
Ketua Penguji : Bambang Hernawan N, M.Sc., Apt. ()

Anggota Penguji : 1. Oktavia Indrati, M.Sc., Apt. ()

2. Lutfi Chabib, M.Sc., Apt. ()

3. Annisa Fitria, M.Sc. Apt. ()

Mengetahui
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia




Drs. Allwar, M.Sc., Ph.D

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Januari 2017

Penulis



Prämuditya Kusumaningtyas



KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb.

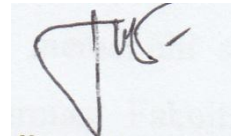
Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi saya yang berjudul **Formulasi Dan Karakterisasi Nanopartikel PLGA (*Poly Lactic-Co-Glycolic Acid*) Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana L.*) Dengan Variasi PVA (*Polyvinyl Alcohol*)**. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi Prodi Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada :

1. Bapak Bambang Hernawan Nugroho, M.Sc., Apt, selaku dosen pembimbing utama dan Ibu Oktavia Indrati, M.Sc., Apt, selaku dosen pembimbing pendamping atas bimbingan, masukan, dorongan, dan nasihat yang sangat penulis butuhkan selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Aris Perdana Kusuma, M.Sc., Apt selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberi nasehat hingga saat ini
3. Bapak Pinus Jumaryatno, S.Si., M.Phil., Ph.D., Apt selaku Ketua Program Studi Farmasi FMIPA UII
4. Bapak Drs. Allwar, M.Sc., Ph.D selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia
5. Bapak Hartanto dan Mas Angga (Laboran Teknologi Sediaan Farmasi) yang telah banyak membantu selama melaksanakan penelitian
6. Segenap civitas akademika dan berbagai pihak yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu

Akhir kata, saya berharap semoga Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, 10 Januari 2017



Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan masalah.....	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	2
1.4. Manfaat penelitian.....	3
BAB II STUDI PUSTAKA.....	4
2.1. Tinjauan Pustaka	4
2.1.1. Buah Manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)	4
2.1.2. Nanopartikel.....	5
2.1.3. Metode pembuatan Nanopartikel	6
2.1.4. Karakterisasi Nanopartikel.....	8
2.1.5. PLGA (Poly Lactic-co-glycolic acid)	10
2.1.6. PVA.....	11
2.1.7. Kitosan	11
2.1.8. Etil asetat.....	12
2.2. Landasan Teori.....	13
2.3. Hipotesis.....	14
BAB III METODE PENELITIAN.....	15
3.1. Bahan dan Alat	15

3.1.1. Bahan.....	15
3.1.2. Alat.....	15
3.2. Cara penelitian.....	15
3.2.1. Lokasi dan Waktu penelitian.....	15
3.2.2. Sistematika kerja penelitian	15
3.2.3. Analisa kualitatif kandungan polifenol ekstrak kulit manggis.....	17
3.2.4. Pembuatan Pembuatan Larutan Stok PLGA	17
3.2.5. Pembuatan Larutan Stok PVA 1 %, 2,5 %, dan 5%.....	17
3.2.6. Pembuatan larutan Kitosan.....	17
3.2.7. Pembuatan Nanopartikel	17
3.2.8. Uji Organoleptis	18
3.2.9. Karakterisasi nanopartikel polimer	18
3.2.10. Uji mukoadhesif nanopartikel ekstrak kulit manggis.....	19
3.3. Analisis Hasil	20
3.3.1. Penentuan ukuran partikel dan zeta potensial	20
3.3.2. Morfologi Nanopartikel.....	20
3.3.3. Uji Stabilitas.....	20
3.3.4. Uji mukoadhesif nanopartikel ekstrak kulit manggis.....	20
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	21
4.1. Analisa kualitatif kandungan polifenol ekstrak kulit manggis.....	21
4.2. Organoleptis Nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis	21
4.3. Ukuran Partikel dan Zeta Potensial	22
4.4. Morfologi nanopartikel	24
4.5. Uji stabilitas.....	25
4.6. Uji Mukoadhesif Nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis	29
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	31
5.1. KESIMPULAN	31
5.2. SARAN	31
DAFTAR PUSTAKA	32
LAMPIRAN.....	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Buah Manggis (<i>Garcinia Mangostana L.</i>).....	4
Gambar 2.2.	Struktur kimia α -mangostin	5
Gambar 2.3.	<i>Solvent Evaporation method</i>	7
Gambar 2.4.	Struktur kimia PLGA (<i>poly lactic-co-glycolic acid</i>).....	10
Gambar 2.5.	Struktur kimia polivinil alkohol	11
Gambar 2.6.	Struktur kimia kitosan	12
Gambar 2.7.	Struktur kimia etil asetat	12
Gambar 3.1.	Skema kerja penelitian	16
Gambar 4.1.	Analisa kualitatif kandungan polifenol Ekstrak Kulit Manggis	21
Gambar 4.2.	Nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis	22
Gambar 4.3.	Hasil Pembacaan TEM perbesaran 20.000x	24
Gambar 4.4.	Kurva stabilitas ukuran partikel sampel PVA 1% nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dalam variasi buffer.	25
Gambar 4.5.	Kurva stabilitas ukuran partikel sampel PVA 2.5% nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dalam variasi buffer	26
Gambar 4.6.	Kurva stabilitas ukuran partikel sampel PVA 5% nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dalam variasi buffer	26
Gambar 4.7.	Jaringan usus dengan formulasi nanopartikel PVA 1%	29
Gambar 4.8.	Jaringan usus dengan formulasi nanopartikel PVA 2,5%	30
Gambar 4.9.	Jaringan usus dengan formulasi nanopartikel PVA 5%	30

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1.	Formulasi nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis	18
Tabel 4.1.	Nilai ukuran partikel dan indeks polidispersitas nanopartikel ekstrak kulit manggis.....	22
Tabel 4.2.	Nilai zeta potensial nanopartikel ekstrak kulit manggis.....	23
Tabel 4.3.	Nilai indeks polidispersitas nanopartikel ekstrak kulit manggis PVA 1% dalam pH yang berbeda.....	27
Tabel 4.4.	Nilai indeks polidispersitas nanopartikel ekstrak kulit manggis PVA 2.5% dalam pH yang berbeda	27
Tabel 4.5.	Nilai indeks polidispersitas nanopartikel ekstrak kulit manggis PVA 5% dalam pH yang berbeda.....	28
Tabel 4.6.	Nilai stabilitas rata-rata zeta potensial ekstrak kulit manggis PVA 1% dalam pH yang berbeda	28
Tabel 4.7.	Nilai stabilitas rata-rata zeta potensial ekstrak kulit manggis PVA 2.5% dalam pH yang berbeda	28
Tabel 4.8.	Nilai stabilitas rata-rata zeta potensial ekstrak kulit manggis PVA 5% dalam pH yang berbeda	29

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Sertifikat analisis Ekstrak kulit manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.).....	37
Lampiran 2.	Ethical Approval Penelitian.....	38
Lampiran 3.	Hasil pembacaan Ukuran partikel, Indeks polidispersitas, dan Zeta potensial nanopartikel ekstrak kulit manggis	39
Lampiran 4.	Perhitungan pembuatan larutan buffer fosfat.....	40
Lampiran 5.	Data uji stabilitas nanopartikel Ekstrak kulit manggis.....	43



Formulasi dan Karakterisasi Nanopartikel PLGA (*Poly Lactic-co-Glycolic Acid*) Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana L.*) dengan Variasi PVA (*Polyvinyl Alcohol*)

Pramuditya Kusumaningtyas

Prodi Farmasi

INTISARI

Kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) memiliki kandungan α -mangostin yang memiliki aktivitas sebagai anti kanker. Formulasi sediaan nanopartikel dalam sistem penghantaran obat dapat meningkatkan selektivitas pada sel target, meningkatkan bioavailabilitas obat, mengurangi dosis dalam pengobatan sehingga dapat mengurangi efek samping. PLGA (*Poly Lactic-co-Glycolic Acid*) merupakan salah satu polimer yang *biodegradable* dan sudah disetujui oleh FDA dalam penggunaannya sebagai sistem penghantaran obat. PVA (*Polivinyl Alcohol*) dalam formulasi dapat meningkatkan stabilitas nanopartikel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jumlah PVA dalam formulasi nanopartikel PLGA sebagai pembawa ekstrak kulit manggis dan karakteristiknya. Penelitian ini menggunakan PLGA sebagai polimer pembawa obat, PVA dan kitosan sebagai polimer, etil asetat sebagai pelarut. Formulasi Nanopartikel PLGA menggunakan variasi PVA 1%, 2,5%, dan 5%. Preparasi nanopartikel menggunakan metode penguapan pelarut. Karakterisasi nanopartikel meliputi uji organoleptis, pengukuran ukuran partikel dan zeta potensial, morfologi nanopartikel, uji stabilitas, dan uji mukoadhesif nanopartikel melalui usus. Hasil karakterisasi pada formula PVA 1%, PVA 2,5% dan PVA 5% dihasilkan ukuran partikel $257,2 \pm 10,3$ nm; $239,1 \pm 6,8$ nm; $235,0 \pm 7,2$ nm dengan indeks polidispersitas $0,518 \pm 0,034$; $0,358 \pm 0,069$; $0,208 \pm 0,084$, zeta potensial $-14,9 \pm 1,0$ mV; $-30,5 \pm 0,5$ mV; $-27,1 \pm 1,6$ dan morfologi partikel berbentuk sferis. Uji stabilitas diperoleh peningkatan ukuran partikel yang tidak signifikan, nilai indeks polidispersitas $<0,7$, dan nilai zeta potensial yang rendah tetapi dapat distabilkan dengan penggunaan PVA sebagai agen stabilitas sterik. Hasil uji mukoadhesif diperoleh nanopartikel ekstrak kulit manggis memiliki sifat mukoadesif terhadap jaringan usus.

Kata kunci: Ekstrak kulit manggis, nanopartikel, PLGA (*Poly Lactic-co-Glycolic Acid*), PVA (*Polivinyl Alcohol*).

Formulation and Characterization of PLGA nanoparticles (Poly Lactic-co-glycolic acid) Mangosteen Peel Extract (*Garcinia mangostana* L.) with variations PVA (*Polivinyll Alcohol*)

Pramuditya Kusumaningtyas

Department of Pharmacy

ABSTRACT

The mangosteen peel extract (*Garcinia mangostana* L.) contains α -mangostin which has anti-cancer activity. Formulations of nanoparticles in drug delivery systems can improve the selectivity to the target cell, increasing bioavailability of drug, reduced dosage in the treatment so can reduce side effects. PLGA (Poly Lactic-co-glycolic acid) is a biodegradable polymer and has been approved by the FDA in its use as a drug delivery system. PVA (polyvinyl alcohol) in formulation can improve the stability of the nanoparticles. This study aims to determine the effect of the amount of PVA in formulation of PLGA nanoparticles as carriers of mangosteen peel extract and its characteristics. This study uses PLGA as polymer drug carrier, PVA and chitosan as the polymer, ethyl acetate as a solvent. Formulation of PLGA nanoparticles used PVA variation of 1%, 2,5% and 5%. Preparation of PLGA nanoparticles used solvent evaporation method. Characterization of nanoparticles includes organoleptic, particle size measurement and zeta potential, Morphology of nanoparticles, stability testing, and nanoparticle penetration through the intestines test. The characterization results on the formula 1% PVA, PVA 2.5% and 5% PVA is a particle size of $257,2 \pm 10,3$ nm; $239,1 \pm 6,8$ nm; $235,0 \pm 7,2$ nm with polydispersity index $0,518 \pm 0,034$; $0,358 \pm 0,069$; $0,208 \pm 0,084$, zeta potential $-14,9 \pm 1,0$ mV; $-30,5 \pm 0,5$ mV; $-27,1 \pm 1,6$ and morphology of the particles are spherical. The stability test was obtained increasing the particle size is not significant, polydispersity index $<0,7$, and zeta potential is low but can be stabilized by the use of PVA as a steric stabilizer. The results of mucoadhesive test, nanoparticles mangosteen peel extract has mucoadhesive properties to the intestinal tissue.

Keywords: Mangosteen Peel Extract, Nanoparticles, PLGA (*Poly Lactic-co-Glycolic Acid*), PVA (*Polivinyll Alcohol*).

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Manggis (*Garcinia mangostana* L.) merupakan buah berwarna ungu tua atau kemerahan, berbentuk bulat, memiliki daging buah berwarna putih dan banyak tumbuh di Asia selatan⁽¹⁾. Kulit buah manggis banyak digunakan secara tradisional untuk mengobati infeksi, inflamasi, diare, dan luka⁽²⁾. Metabolit sekunder yang terdapat dalam kulit buah manggis yaitu xantone. Xanton termasuk dalam senyawa polifenol dan memiliki kandungan xanton yang berbeda antara lain α -mangostin, γ -mangostin, β -mangostin, gartanin, 8-deoxygartanin, garcinone A, B, C, D dan E, mangostinone, isomangostin, dan lainnya⁽³⁾. Kandungan xantone yang terbanyak dalam kulit buah manggis yaitu α -mangostin yang memiliki aktivitas farmakologis antara lain sebagai antiinflamasi, antifungi, antikanker, antibakteri, antidiabetes, antioksidan, antiparasit, kardioprotektif, dan agen antiobesitas⁽⁴⁾. Salah satu aktivitas α -mangostin dapat digunakan sebagai antikanker. Penelitian menunjukkan α -mangostin memiliki efek sitotoksik yang potensial terhadap sel kanker melanoma yaitu dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker melanoma⁽⁵⁾. Melanoma merupakan kanker pada kulit dan insidensi meningkat beberapa dekade terakhir⁽⁶⁾. Kejadian melanoma tidak sebanyak kejadian kanker lain tetapi melanoma menyumbang sebagian besar kematian akibat kanker kulit⁽⁷⁾.

Nanopartikel saat ini sudah menjadi tren baru dalam pengembangan sistem penghantaran obat. Partikel dalam ukuran nanometer memiliki sifat fisik yang khas dibandingkan dengan partikel dengan ukuran yang lebih besar dalam meningkatkan kualitas penghantaran obat⁽⁸⁾. Ekstrak kulit manggis yang beredar dipasaran berbentuk kapsul dengan dosis 500 mg. Nanopartikel dalam pengobatan dapat mengurangi dosis dalam pengobatan sehingga mengurangi efek samping. Selain itu nanopartikel dapat meningkatkan selektivitas pada sel target, terikat secara spesifik pada sel target, meningkatkan bioavailabilitas obat⁽⁹⁾. Nanopartikel harus menggunakan polimer yang aman bagi tubuh salah satunya dengan PLGA

(*Poly Lactic-co-Glycolic Acid*). PLGA merupakan salah satu polimer yang *biodegradable* dan sudah disetujui oleh FDA dalam penggunaannya sebagai sistem penghantaran obat. PLGA digunakan dalam sistem penghantaran obat karena memiliki pelepasan terkontrol dan berkelanjutan, memiliki toksisitas rendah, dan biokompatibilitas dengan jaringan dan sel⁽¹⁰⁾.

Mukoadhesif merupakan polimer sintetik atau alami yang berinteraksi dengan lapisan mukosa pada permukaan epitel mukosa. Mukoadhesif dapat meningkatkan waktu kontak obat dan meningkatkan bioavailabilitas obat sehingga meningkatkan penghantaran obat⁽¹¹⁾. Kitosan berfungsi sebagai agen mukoadesif di dalam sediaan nanopartikel⁽¹²⁾.

Penelitian nanopartikel PLGA ekstrak kulit manggis dengan variasi PVA belum pernah dilakukan. Pada penelitian ini, akan dibentuk formulasi nanopartikel dengan variasi PVA (*Polyvinyl alcohol*). PVA berfungsi sebagai surfaktan yang digunakan untuk menstabilkan nanopartikel⁽¹³⁾. Nanopartikel ekstrak kulit manggis menggunakan metode *solvent evaporation* yang sudah banyak digunakan dalam pembuatan nanopartikel⁽¹⁰⁾.

1.2. Rumusan masalah

- 1.1.1. Bagaimanakah pengaruh variasi PVA terhadap karakteristik fisik formulasi nanopartikel ekstrak kulit manggis?
- 1.1.2. Bagaimanakah pengaruh variasi PVA terhadap stabilitas formulasi nanopartikel ekstrak kulit manggis?
- 1.1.3. Bagaimanakah gambaran mukoadhesif nanopartikel ekstrak kulit manggis pada usus tikus?

1.3. Tujuan Penelitian

- 1.3.1. Mengetahui pengaruh variasi PVA terhadap karakteristik fisik formulasi nanopartikel ekstrak kulit manggis yang dihasilkan.
- 1.3.2. Mengetahui pengaruh variasi PVA terhadap stabilitas formulasi nanopartikel ekstrak kulit manggis yang dihasilkan.
- 1.3.3. Mengetahui gambaran mukoadhesif nanopartikel ekstrak kulit manggis pada usus tikus.

1.4. Manfaat penelitian

- 1.4.1. Bagi perguruan tinggi, diharapkan dapat berguna sebagai acuan bagi civitas akademika.
- 1.4.2. Bagi mahasiswa, diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai formulasi nanopartikel ekstrak kulit manggis sehingga dapat dijadikan acuan untuk zat aktif lain.
- 1.4.3. Bagi industri farmasi, diharapkan dapat menjadi informasi dalam pengembangan produk baru berupa sediaan PLGA nanopartikel ekstrak kulit manggis.



BAB II

STUDI PUSTAKA

2.1. Tinjauan Pustaka

2.1.1. Manggis (*Garcinia mangostana* L.)

2.1.1.1. Deskripsi Manggis



Gambar 2.1. Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* L.)⁽¹⁴⁾

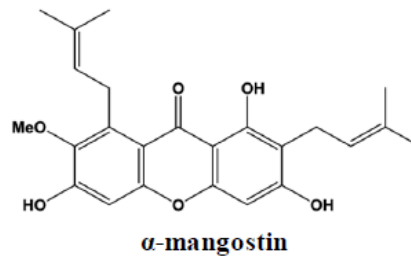
Klasifikasi manggis sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Theales
Family	: Clusiaceae
Genus	: <i>Garcinia</i> L.
Species	: <i>Garcinia mangostana</i> L. ⁽¹⁵⁾

Tumbuhan manggis merupakan tumbuhan tropis yang banyak tumbuh di Indonesia, Malaysia, Filipina, dan Thailand. Tumbuhan manggis memiliki tinggi 6-25 m, daun selalu hijau, tumbuh tegak dengan mahkota piramida. Daunnya berlawanan, kasar dan tebal, berwarna hijau gelap, sedikit mengkilap dibagian atas daun dan berwarna hijau kekuningan dan kusam dibagian bawah daun. Kulit buah memiliki ketebalan 6-10 mm, kulit bagian dalam berwarna keunguan-putih, mengandung getah berwarna kuning yang pahit. Buah manggis dijuluki “Ratu Buah” yang berbentuk bulat yang dibatasi oleh kelopak yang menonjol diujung

batang, berwarna ungu gelap ke merah ungu, memiliki diameter 3,4 – 7,5 cm, dan memiliki 1-5 biji. Daging buah manggis berwarna putih, berair, dan sedikit asam⁽¹⁶⁾.

2.1.1.2. Aktivitas anti kanker α -mangostin



Gambar 2.2. Struktur kimia α -mangostin⁽¹⁷⁾

Terdapat 50 xanton dalam kulit buah manggis dan xantone terbanyak adalah α -mangostin⁽³⁾. Kulit manggis memiliki aktivitas antikanker yang sudah dibuktikan secara *in vitro* dan *in vivo*. Aktivitas antikanker xantone kulit buah manggis secara *in vivo* memiliki aktivitas anti tumorigenik dan secara *in vitro* memiliki aktivitas proapoptosis dan anti proliferaatif. Aktivitas antikanker α -mangostin pada kanker kulit secara *in vitro* memiliki efek sitotoksik pada sel *human melanoma* SK-MEL-28. Aktivitas α -mangostin pada sel *human melanoma* SK-MEL-28 dapat menginduksi apoptosis awal 59.6% pada konsentrasi 7.5 μ g/ml dibandingkan dengan sel yang tidak terdapat aktivitas α -mangostin yaitu 1.7%⁽⁵⁾. Aktivitas antikanker α -mangostin secara *in vivo* dan *in vitro* dapat memberikan efek pada kanker payudara, kanker prostat, kanker kolorektal, dan kanker kolon⁽¹⁷⁾.

2.1.2. Nanopartikel

Nanopartikel secara umum merupakan suatu partikel yang memiliki ukuran 10-1000 nm. Obat dalam nanopartikel akan terlarut, terkemas dan melekat pada matriks nanopartikel tergantung dari metode pembuatan nanopartikel⁽¹⁸⁾. Nanopartikel obat secara umum harus terkandung obat dengan jumlah yang cukup dalam matriks pada tiap bulir partikel sehingga ukuran nanopartikel membutuhkan

ukuran yang lebih besar daripada nanopartikel non-farmasetik⁽¹⁹⁾. Nanopartikel dalam sediaan farmasi dapat berupa sistem obat dalam matriks seperti nanosfer dan nanokapsul, nanoliposom, nanoemulsi, dan sistem yang dikombinasikan dalam perancah (*scaffold*) dan penghantaran transdermal⁽⁸⁾. Nanosfer merupakan sistem matriks dimana obat terdispersi secara merata sedangkan nanokapsul dimana obat dibatasi rongga yang dikelilingi oleh polimer yang berasal dari degradasi dengan target menuju membran aksi⁽¹⁸⁾. Nanopartikel dapat digunakan dalam berbagai penghantaran obat seperti oral⁽²⁰⁾, intravena⁽²¹⁾, *pulmonary*⁽²²⁾, dan transdermal⁽²³⁾. Nanopartikel akan memberikan efek farmakologis pada dosis yang lebih kecil sehingga akan menghasikan hasil terapi yang optimal⁽²⁴⁾. Nanopartikel secara umum dapat digunakan untuk penghantaran obat secara langsung menuju target (sel atau jaringan), meningkatkan bioavailabilitas, mempertahankan pelepasan obat atau menstabilkan obat untuk penghantaran sistemik, dan dapat melindungi obat dari degradasi enzimatik seperti *nuclease* dan *protease*⁽²⁵⁾.

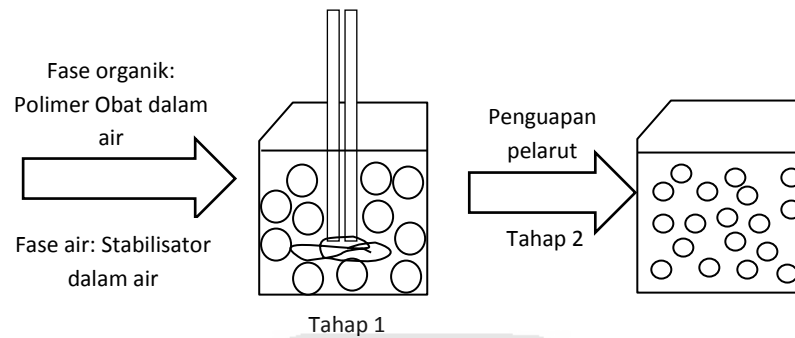
Polimer dalam nanopartikel dapat meningkatkan waktu sirkulasi sistemik dan dapat bergerak lama dalam aliran darah. Polimer yang digunakan pada nanopartikel yang bersifat *biocompatible*, *biodegradable*, dan kurang toksik dapat berasal dari alam maupun sintetis. Polimer alami antara lain dextran, β -cyclodextrin, kitosan, hyaluronic acid (HA), heparin, gelatin, gelatin kationik termodifikasi dan polimer sintetis antara lain poly (lactic acid) (PLA), poly (lactic-co-glycolic) acid (PLGA), poly(ϵ -caprolactone) (PCL) dan poly(alkyl cyanoacrylates)⁽²⁶⁾. Penggunaan polimer nanopartikel seperti PLGA dan PLA yang bersifat *biodegradable* telah dikembangkan untuk penghantaran obat secara berkelanjutan dan efektif untuk obat dengan target intraseluler⁽²⁵⁾.

2.1.3. Metode pembuatan Nanopartikel

2.1.3.1. Metode penguapan pelarut (*Solvent evaporation method*)

Metode penguapan pelarut (*Solvent evaporation method*) merupakan metode yang digunakan untuk pembentukan polimer nanopartikel. Metode ini berdasarkan emulsifikasi pelarut organik polimer dalam fase air diikuti dengan penguapan pelarut organik. Polimer dilarutkan dalam pelarut yang sesuai seperti

etil asetat, kloroform, methylene klorida. Fase Organik akan dialirkan menuju fase kontinu yang terdapat surfaktan yang sudah dilarutkan untuk menstabilkan emulsi dan diikuti oleh penguapan pelarut organik dibawah vakum yang akan menyebabkan pengendapan polimer dan pembentukan nanopartikel⁽²⁷⁾.



Gambar 2.3. Metode penguapan pelarut⁽¹⁰⁾

Keuntungan metode ini adalah menggunakan pelarut yang sangat tidak toksik seperti etil asetat, sesuai untuk komponen aktif yang memiliki sifat sukar larut air (hidrofilik) dan larut air (hidrofobik), pelarut dapat dihilangkan dengan menggunakan penguapan, zat tambahan dapat digunakan untuk mengurangi ukuran nanopartikel. Kerugian metode ini adalah energi yang dibutuhkan besar dan penambahan komponen aktif dapat mempengaruhi ukuran akhir nanopartikel⁽²⁷⁾.

2.1.3.2. Metode Difusi Emulsi

Metode Difusi Emulsi merupakan suatu metode dengan melarutkan polimer (PLGA) dalam fase organik (benzil alkohol, propilen karbonat, etil asetat) yang sebagian harus larut dalam air. Fase organik diemulsikan dengan pelarut air dengan surfaktan yang sesuai (anionik natrium dodesil sulfat (SDS), non-ionik polivinil alkohol (PVA) atau kationik didodecyl dimetil amonium bromida (DMAB) dibawah pengadukan. Difusi pelarut organik dan difusi air yang berlawanan menuju tetesan emulsi menginduksi pembentukan polimer nanopartikel. Parameter penting yang mempengaruhi ukuran nanopartikel adalah: rasio PLGA co-polimer, konsentrasi polimer, sifat pelarut, massa molekul polimer surfaktan, viskositas, rasio fase, laju pengadukan, suhu dan aliran air yang ditambahkan⁽²⁷⁾.

2.1.3.3. Metode *Salting Out*

Pada metode ini, polimer dilarutkan dalam fase organik yang bersifat larut air, seperti aseton atau tetrahidrofur (THF). Dalam metode ini, fase organik adalah emulsi dalam fase air, di bawah tegangan mekanis yang kuat. Fase air mengandung pengemulsi dan konsentrasi garam tinggi yang tidak larut dalam fase organik yaitu 60% (w / w) dari magnesium chloride hexahydrate atau magnesium asetat tetrahidrat. Penambahan air murni secara cepat ke dalam emulsi o/w, disertai pengadukan ringan, dapat mengurangi kekuatan ion dan menyebabkan migrasi pelarut organik larut air ke dalam fase air sehingga akan menginduksi pembentukan nanosfer, kemudian dilakukan pemurnian dengan filtrasi *cross-flow* atau sentrifugasi untuk menghapus agen penggaraman seperti elektrolit (natrium klorida, magnesium asetat atau magnesium klorida) atau non-elektrolit, seperti sukrosa. Parameter penting yang harus dipertimbangkan adalah konsentrasi polimer dan massa molekul, waktu dan laju pengadukan, sifat dan konsentrasi surfaktan dan pelarut, dan krioprotektan⁽²⁷⁾.

2.1.3.4. Metode nanopresipitasi

Metode ini dapat digunakan untuk penjeratan obat hidrofilik dan hidrofobik. Polimer dan obat dilarutkan dalam pelarut larut air seperti aseton, asetonitril, etanol atau methanol. Larutan di tuangkan secara terkontrol ke dalam larutan air dengan surfaktan. Nanopartikel akan terbentuk seketika dengan difusi pelarut cepat. Kemudian pelarut dihilangkan dibawah pengurangan tekanan. Parameter penting yang harus dipertimbangkan adalah polimer / rasio surfaktan, konsentrasi polimer, Sifat dan konsentrasi surfaktan, sifat pelarut, viskositas, aditif, komponen aktif dan fase injeksi⁽²⁷⁾.

2.1.4. Karakterisasi Nanopartikel

Sediaan nanopartikel yang sudah terbentuk dilakukan evaluasi untuk melihat kualitas nanopartikel melalui beberapa pengujian yaitu pengukuran ukuran partikel dan nilai zeta potensial, stabilitas nanopartikel, pengukuran morfologi nanopartikel dan uji mukoadhesif nanopartikel melalui usus.

2.1.4.1. Pengukuran Ukuran partikel

Pengukuran ukuran partikel menggunakan PSA (*particle size analyzer*) dengan menggunakan metode *Laser Diffraction* (LAS). Hasil pengukuran berupa bentuk distribusi sehingga dapat menggambarkan keseluruhan kondisi sampel. PSA dapat mengukur partikel dari 0.6 nm sampai 7 μm ⁽²⁸⁾.

Pengukuran distribusi ukuran partikel menggunakan *Polydispersity Index* (PDI). Rentang nilai *Polydispersity Index* antara 0-1. Nilai *Polydispersity Index* <0.05 yaitu monodispersi, Nilai PDI <0.08 yaitu hampir monodispersi, nilai PDI 0.08-0.7 yang berarti nilai tengah dari PDI, Nilai PDI >0.7 maka polidispersi dan distribusi partikel sangat luas⁽²⁹⁾.

2.1.4.2. Pengukuran Nilai Zeta Potensial

Pengukuran Zeta potensial digunakan untuk mengkarakterisasi sifat muatan permukaan nanopartikel dan untuk menentukan stabilitas nanopartikel. Nilai potensial zeta di atas (+) 30 mV atau dibawah (-) 30 mV menunjukkan sistem koloid yang stabil karena besarnya muatan partikel dapat mencegah agregasi partikel berdasarkan pada gaya tolak menolak elektrostatis⁽³⁰⁾. Nilai zeta potensial yang besar maka sistem dispersi akan semakin stabil⁽⁸⁾.

2.1.4.3. Pengujian Stabilitas

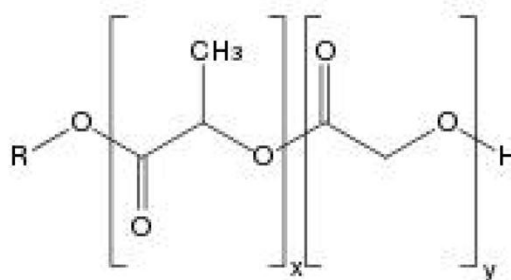
Stabilitas adalah kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan dalam sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan. Stabilitas dapat mempengaruhi stabilitas fisik (kekerasan, laju disolusi, fase pemisahan, dll) dan stabilitas kimia yang berkaitan dengan proses degradasi⁽³¹⁾. Uji stabilitas dilakukan untuk memberikan bukti bagaimana kualitas bahan obat atau produk berubah seiring waktu oleh pengaruh berbagai faktor⁽³²⁾. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi stabilitas yaitu faktor lingkungan (suhu, radiasi, cahaya, udara), kelembaban, ukuran partikel, pH, sifat air, dan pelarut yang digunakan, sifat kemasan, dan bahan kimia lain berupa kontaminan dari pencampuran produk⁽³¹⁾.

2.1.4.4. Morfologi nanopartikel

Pengamatan Morfologi nanopartikel dilakukan dengan menggunakan TEM (*Transmission Electron Microscopy*). TEM dapat digunakan untuk menentukan bentuk dan ukuran partikel karena memiliki resolusi sangat tinggi. Bentuk partikel yang kurang sferis akan mempermudah kontak antar partikel sehingga akan menimbulkan agregasi⁽⁸⁾. Prinsip TEM yaitu sampel yang sangat tipis ditembak dengan berkas elektron yang berenergi tinggi. Berkas energi menembus bagian ‘lunak’ sampel tetapi ditahan oleh bagian keras sampel (seperti partikel). Detektor menangkap bayangan yang memiliki bentuk sama dengan bagian keras sampel (bentuk partikel)⁽³³⁾.

2.1.5. PLGA (Poly Lactic-co-glycolic acid)

PLGA (*Poly Lactic-co-glycolic acid*) merupakan suatu polimer yang bersifat *biodegradable* karena PLGA dapat terhidrolisis di dalam tubuh untuk memproduksi metabolit monomer yang *biodegradable* yaitu asam laktat dan asam glikolat. Monomer asam laktat dan asam glikolat dapat termetabolisme didalam tubuh melalui siklus kreb dan akan hilang sebagai karbon dioksida dan air sehingga PLGA memiliki ketoksikan rendah didalam tubuh. Proses degradasi PLGA in vitro atau in vivo dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu metode preparasi PLGA, karakteristik polimer seperti bobot molekul, struktur kimia, hidrofobitas, pH, kekuatan ionik lingkungan, mekanisme hidrolisis⁽¹⁰⁾.

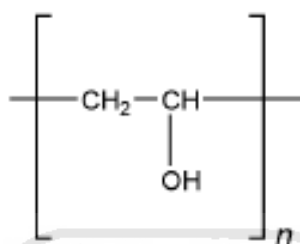


Gambar 2.4. Struktur PLGA (*poly lactic-co-glycolic acid*)⁽¹⁰⁾

PLGA memiliki kelebihan dalam sediaan nanopartikel yaitu dapat melindungi obat dari degradasi dan dapat meningkatkan stabilitas. PLGA dapat meningkatkan efikasi pengobatan karena dapat mengeluarkan obat dari sediaan

nanopartikel yang bersifat stabil. PLGA mendapat persetujuan FDA dalam sistem penghantaran obat dan sangat baik digunakan dalam uji klinis. Kekurangan PLGA yaitu beban obat yang rendah untuk banyak obat, biaya tinggi dalam proses produksi dan sulit dilakukan untuk *scale-up*⁽³⁴⁾.

2.1.6. PVA

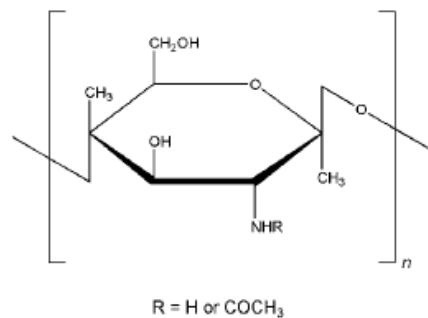


Gambar 2.5. Struktur PVA⁽³⁵⁾

Polyvinyl Alcohol (PVA) merupakan polimer sintetik larut air yang digunakan sebagai agen pelapis, pelubrican, agen stabilitas, dan agen peningkat viskositas. PVA merupakan serbuk berwarna putih dan tidak berwarna yang memiliki pH 4.5-6.5. PVA larut dalam air, sedikit larut dalam etanol (95%), dan tidak larut dalam pelarut organik. Proses melarutkan PVA membutuhkan pembasahan dengan air kemudian dipanaskan sampai suhu 90°C selama 5 menit. PVA secara umum merupakan bahan yang tidak toksik dan tidak mengiritasi sampai kadar mencapai 10%⁽³⁵⁾.

2.1.7. Kitosan

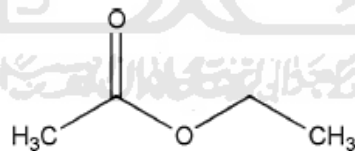
Kitosan merupakan komponen dalam formulasi yang digunakan untuk mengendalikan sistem penghantaran obat, sebagai komponen mukoadhesif bentuk sediaan, dapat mempercepat pelepasan bentuk sediaan, peningkatan pengiriman peptida, sistem pengiriman obat melalui usus, dan digunakan untuk pengiriman gen. Kitosan merupakan serbuk tidak berbau, berwarna putih atau krem-putih, dan memiliki pH antara 4-6. Kitosan larut dalam air, praktis tidak larut dalam etanol (95%), pelarut organik lain dan larutan dengan pH netral atau basa di atas pH 6.5. Kitosan merupakan bahan tambahan pada sediaan yang bersifat tidak toksik, tidak mengiritasi, *biocompatible* dan *biodegradable*⁽³⁵⁾.



Gambar 2.6. Struktur kitosan⁽³⁵⁾

Kitosan banyak digunakan dalam sediaan nanopartikel dikarenakan kitosan dapat membuka kait antar sel pada membran usus secara sementara melalui mekanisme translokasi protein dari membrane sel ke sitosol. Kitosan merupakan polimer yang sangat potensial digunakan untuk aplikasi peroral dan bersifat *biocompatible* karena kitosan merupakan polimer yang berasal dari hidrolisis kitin dari sumber alam pada cangkang hewan laut sehingga tidak menimbulkan ketoksikan pada dosis terapi⁽³⁴⁾.

2.1.8. Etil asetat



Gambar 2.7. Struktur Etil Asetat⁽³⁵⁾

Etil asetat merupakan pelarut yang digunakan pada preparasi farmasetikal. Etil asetat tidak berwarna, jernih, cairan yang mudah menguap dengan bau seperti buah-buahan, harum, sedikit asam, dan mudah terbakar. Etil asetat mendidih pada suhu 77 °C, lebih larut dalam air pada temperatur rendah, dapat dicampurkan dengan aseton, kloroform, diklorometan, etanol (95%), dan eter, dan dengan sebagian besar pelarut organik.

Etil asetat digunakan pada makanan dan formulasi farmasetikal oral dan topikal. Etil asetat bersifat non toksik dan tidak mengiritasi jika digunakan sebagai

eksipien. Etil asetat dapat terdekomposisi oleh kelembaban dan menjadi asam dan dapat terdekomposisi untuk memproduksi etanol dan asam asetat⁽³⁵⁾.

2.2.Landasan Teori

Nanopartikel merupakan suatu partikel yang memiliki ukuran antara 10-1000 nm. Nanopartikel langsung menuju target (sel atau jaringan), dapat meningkatkan bioavailabilitas dalam darah dan dapat mengurangi efek toksik obat dalam tubuh⁽¹⁸⁾. PVA (*Polivinyl Alcohol*) digunakan dalam formulasi nanopartikel sebagai stabilisator dan dapat mengontrol ukuran partikel. Menurut Vandervort & Ludwig, penambahan PVA dalam formulasi memiliki efek negatif pada ukuran partikel yaitu ukuran partikel akan menurun seiring meningkatnya konsentrasi PVA. Suatu formulasi tanpa menggunakan PVA dapat meningkatkan ukuran partikel lebih dari 1 μ m dan PVA memiliki kestabilan yang baik dibandingkan dengan polimer lain⁽³⁶⁾. Menurut K.C. Song et al, meningkatnya konsentrasi PVA, molekul stabilisator akan lebih teradsorpsi pada antar muka molekul droplet sehingga akan menyebabkan ukuran partikel menjadi lebih kecil⁽³⁷⁾.

Nanopartikel memiliki stabilitas yang baik apabila memiliki zeta potensial di atas (+) 30 mV atau dibawah (-) 30 mV yang menunjukkan besarnya muatan partikel sehingga dapat mencegah agregasi partikel⁽³⁰⁾. Nanopartikel menggunakan PVA sebagai agen stabilitas sterik yang akan menyebabkan nanopartikel terhindar dari agregasi dan peleburan partikel⁽³⁸⁾. Partikel berbentuk sferis lebih mudah masuk ke dalam sel dan dapat mengurangi kontak antar partikel sehingga mencegah terjadinya agregasi antarpartikel⁽³⁹⁾.

Mukoadesif merupakan polimer sintetik atau alami yang berinteraksi dengan lapisan mukosa pada permukaan epitel mukosa⁽¹¹⁾. Mukus pada lapisan mukosa berfungsi sebagai perlindungan fisik terhadap kerusakan kimiawi dan biologis⁽¹²⁾. Mukoadesif dapat memperlama waktu kontak antara polimer dengan lapisan mukosa dan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat⁽¹¹⁾. Nanopartikel dalam terapi menembus sekresi mukus pada saluran cerna sehingga dapat mencapai jaringan⁽⁴⁰⁾. Kitosan digunakan sebagai agen mukoadesif dengan cara membuka kait antar sel. Kitosan dapat meningkatkan absorpsi obat melalui rute

paraseluler pada sediaan oral dan inhalasi⁽¹²⁾. Nanopartikel dengan stabilisator PVA dapat meningkatkan adhesi dan absorpsi pada sel intestinal⁽⁴¹⁾.

2.3. Hipotesis

- 2.3.1.** Penambahan PVA dapat mempengaruhi karakteristik nanopartikel ekstrak kulit manggis, nilai PDI < 0.7, morfologi yang tersusun berbentuk sferis.
- 2.3.2.** Formulasi nanopartikel pembawa ekstrak kulit manggis dengan variasi PVA yang dihasilkan memiliki stabilitas yang baik.
- 2.3.3.** Formulasi nanopartikel pembawa ekstrak kulit manggis memiliki sifat mukoadhesif yang baik dalam usus tikus.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Bahan dan Alat

3.1.1. Bahan

Pada penelitian ini digunakan bahan diantaranya Ekstrak kering kulit buah manggis yang diperoleh dari PT. Borobudur Jamu, PLGA p.a (Sigma Aldrich), PVA (Sigma Aldrich), Kitosan p.a (Sigma Aldrich), Etil Asetat p.a (Merck), Natrium hidroksida (NaOH), Kalium dihidrogen fosfat (KH_2PO_4), Asam asetat glasial p.a (Merck), NaCl 0.9%, FeCl_3 , Aqua pro injeksi (Ikapharmindo), *fluorescenamine*, 4-(Dimethylamino) benzaldehyde (DMAB), formaldehyde 10%, dan Tikus Spargue Daque jantan dengan BB 300-400 g.

3.1.2. Alat

Pada penelitian ini digunakan alat-alat diantaranya Mikropipet (*Thermoscientific Finnpiette*), pH meter (*Inolab WTW Series*), *Magnetic stirrer*, Timbangan analitik (*Ohaus*), *Ultrasonic Homogenizer* (Biologic, Inc.), Sput, *Viva spin*, Mikrotom, *Particle Size Analyzer* (Horiba SZ-100), *Transmission electron microscopy* (TEM) (JEM-1400), Mikroskop fluorescence, Seperangkat alat gelas (Pyrex).

3.2. Cara penelitian

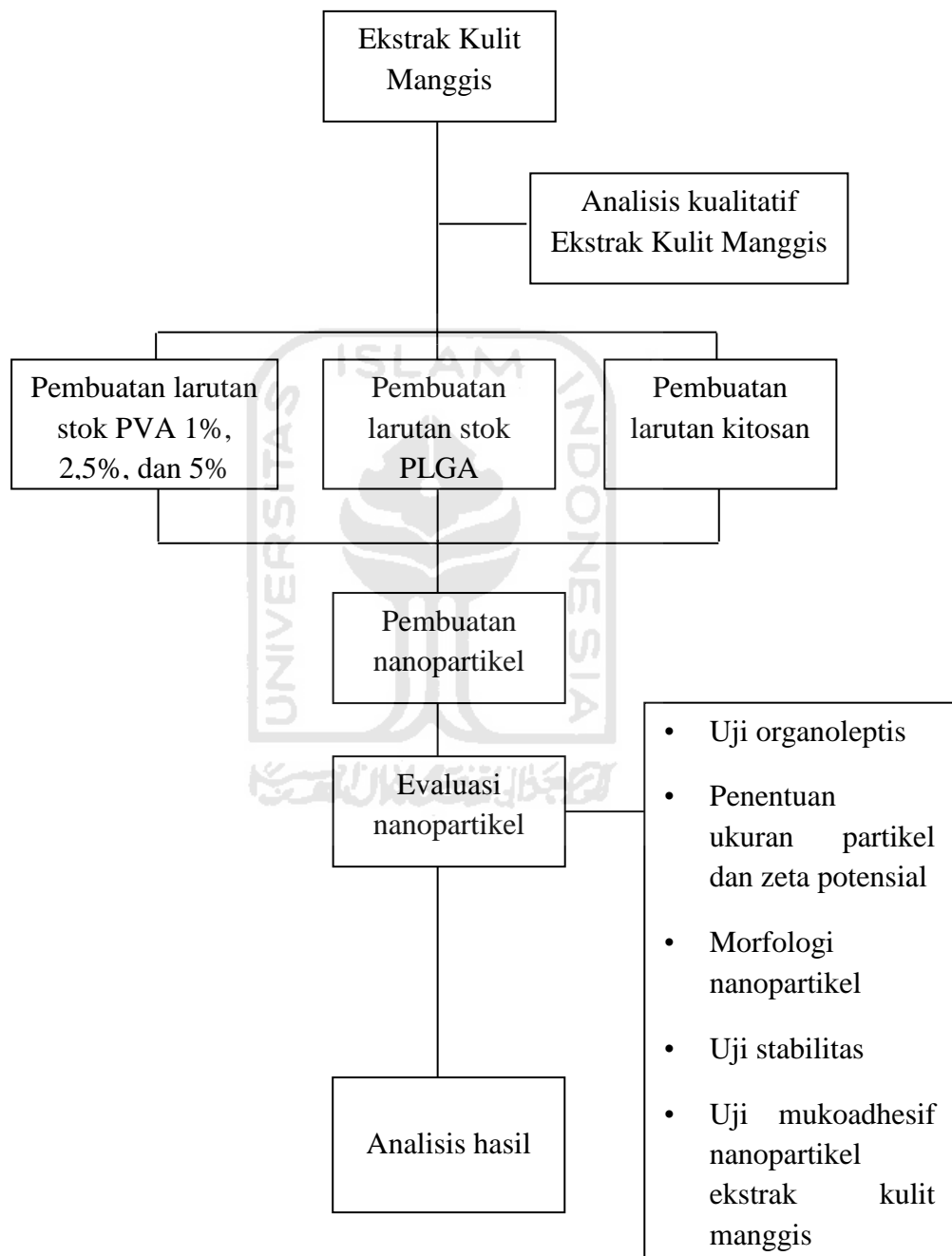
3.2.1. Lokasi dan Waktu penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia selama bulan Juni hingga November 2016.

3.2.2. Sistematika kerja penelitian

Sistematika kerja pada penelitian ini berisi urutan proses mulai dari Analisis kualitatif kandungan polifenol ekstrak kulit manggis, Pembuatan larutan stok PVA, pembuatan larutan stok PLGA, Pembuatan larutan kitosan, pembuatan nanopartikel, pemurnian nanopartikel, uji organoleptis, penentuan ukuran partikel

dan zeta potensial, morfologi nanopartikel, uji stabilitas, dan uji mukoadhesif nanopartikel ekstrak kulit manggis. Untuk proses yang lebih rinci dapat dilihat pada gambar 3.1.



Gambar 3.1. Skema kerja penelitian

3.2.3. Analisa kualitatif kandungan polifenol ekstrak kulit manggis

Analisa kualitatif menggunakan penambahan FeCl_3 10%. FeCl_3 10% diteteskan ke dalam tabung reaksi yang sudah berisi ekstrak kulit manggis. Ekstrak menghasilkan warna merah atau hijau kehitaman menunjukkan positif senyawa polifenol⁽⁴²⁾.

3.2.4. Pembuatan Pembuatan Larutan Stok PLGA

Ditimbang 100 mg PLGA dan dilarutkan dalam 1 mL etil asetat. Kemudian campuran tersebut dihomogenkan.

3.2.5. Pembuatan Larutan Stok PVA 1 %, 2,5 %, dan 5%

Ditimbang 1 gram, 2,5 gram, dan 5 gram PVA kemudian dilarutkan masing-masing dalam 100 mL aquabides. Campuran tersebut dihomogenkan dengan cara di *stirrer* dengan kecepatan 175 rpm selama 24 jam. Larutan yang sudah terbentuk disaring dengan mikrofilter 0.45 μm .

3.2.6. Pembuatan larutan Kitosan

Asam asetat glasial sebanyak 1 mL dilarutkan dalam 100 mL aqua pro injeksi. Sebanyak 0,9 ml larutan asam asetat digunakan untuk melarutkan kitosan sebanyak 2 mg.

3.2.7. Pembuatan Nanopartikel

Nanopartikel dibuat dengan menggunakan metode *solvent evaporation*. Disiapkan masing-masing campuran larutan PLGA sebanyak 2,5 mL yang terdiri atas 0,5 mL larutan stok PLGA dan 2 mL etil asetat yang telah ditambahkan ekstrak kulit manggis 5 mg lalu diteteskan ke dalam larutan yang berisi 1,6 mL larutan PVA (1%, 2,5%, dan 5%), dan 2 mg kitosan yang telah dilarutkan dalam 0,9 mL asam asetat glasial secara perlahan (satu tetes tiap 20 detik) hingga terbentuk dua fase. Dua fase ini disatukan dengan menggunakan *stirrer* dengan kecepatan 175 rpm selama 1 jam. Setelah itu campuran dihomogenkan dengan *ultrasonic homogenizer* kekuatan 40 watt selama 1 menit dengan *pulser* 20 detik. Campuran yang terbentuk diencerkan dengan 50 mL Aqua pro Injeksi. Pelarut etil

asetat diuapkan selama 24 jam dengan menggunakan *stirrer*. Formulasi nanopartikel ekstrak kulit manggis dapat dilihat pada tabel 3.1.

Tabel 3.1. Formulasi nanopartikel ekstrak kulit manggis

Nama Bahan	F1	F2	F3
Ekstrak kulit manggis	5 mg	5 mg	5 mg
Etil Asetat	2 mL	2 mL	2 mL
PLGA	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL
PVA 1%	1,6 mL	-	-
PVA 2,5%	-	1,6 mL	-
PVA 5%	-	-	1,6 mL
Kitosan	2 mg	2 mg	2 mg
Asam asetat glasial	0,9 mL	0,9 mL	0,9 mL
Aqua pro Injeksi	50 mL	50 mL	50 mL

Keterangan:

FI: Formula nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dengan PVA 1%

FII: Formula nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dengan PVA 2,5%

FIII: Formula nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dengan PVA 5%

3.2.8. Uji Organoleptis

Uji organoleptis adalah pengujian yang meliputi pengamatan terhadap bentuk, bau, dan warna terhadap nanopartikel yang dihasilkan.

3.2.9. Karakterisasi nanopartikel polimer

3.2.9.1. Penentuan ukuran partikel dan zeta potensial

Diambil 0,25 gram sampel kemudian ditambahkan aquabides hingga 2,5 gram dimasukkan kedalam kuvet. Larutan sampel diletakkan ke dalam *holder* alat PSA (*Particle Size Analyzer*).

3.2.9.2. Morfologi nanopartikel

Morfologi yang terbentuk dari nanopartikel dibaca dengan menggunakan alat *transmission electron microscopy* (TEM). Sampel diteteskan sebanyak 10 μ L

kedalam grid, lalu didiamkan selama 1 menit, kemudian cairan sisa diambil kembali dengan menggunakan mikropipet. Diteteskan uranyl acetate sebanyak 10 μ L kedalam grid. Cairan sisa diambil kembali dengan menggunakan mikropipet. Grid dikeringkan selama 30 menit kemudian dilihat ke dalam alat TEM.

3.2.9.3. Uji Stabilitas

3.2.9.3.1. Pembuatan buffer fosfat

Buffer fosfat dibuat dengan menyiapkan larutan stok NaOH 0,2 M dan KH₂PO₄ 0,2 M, dari larutan stok dipipet 50 mL KH₂PO₄ dan NaOH sebanyak 1,25 ml; 1,99 ml; 3,15 ml; 7,9 ml; 31,65 ml; untuk pH berturut-turut 5,6; 5,8; 6; 6,4; 7, dan diencerkan dengan aqua pro injeksi hingga 200 ml.

3.2.9.3.2. Uji Stabilitas ukuran partikel dan zeta potensial

Pengujian dilakukan menggunakan alat *particle size analyzer* dengan melihat ukuran partikel dan nilai zeta potensial. Diambil sebanyak 0,25 gram sampel kemudian ditambahkan buffer hingga 2,5 gram kemudian dimasukkan ke dalam alat Horiba SZ 100. Pengukuran tiap sampel dimulai dari hari pertama hingga hari ke-14 untuk masing-masing sebanyak 5 buffer dengan pH 5,6, 5,8, 6, 6,4, dan 7 dengan lama pengujian 14 hari.

3.2.10. Uji mukoadhesif nanopartikel ekstrak kulit manggis

Uji menggunakan tikus dengan berat antara 300 dan 400 g. Usus segar (jejunum) diambil dan dibilas dengan hati-hati dengan garam fisiologis (NaCl 0,9%) untuk menghapus semua residu makanan. Jaringan dipotong dengan panjang 2 cm. Setiap segmen diisi dengan 0,1 ml *fluorescent* yang sudah diberi suspensi nanopartikel (5 mg / ml di air pada pH 6.5) dengan menggunakan jarum suntik dan diinkubasi selama 2 jam pada suhu 37°C. Jaringan dibilas secara menyeluruh dengan NaCl untuk menghilangkan semua partikel yang tidak terserap sebelum dibuka melalui pertengahan garis sayatan. Bagian jaringan diawetkan dalam formalin dan dehidrasi dengan konsentrasi meningkat isopropanol (70-100%). Jaringan diiris dengan ketebalan 10 μ M kemudian dibaca dengan mikroskop fluoresensi pada panjang gelombang 495 nm⁽⁴³⁾.

3.3. Analisis Hasil

3.3.1. Penentuan ukuran partikel dan zeta potensial

Sediaan nanopartikel yang dihasilkan memiliki ukuran partikel 10-1000 nm dan memiliki nilai zeta potensial diatas +30 mv atau dibawah -30 mv.

3.3.2. Morfologi Nanopartikel

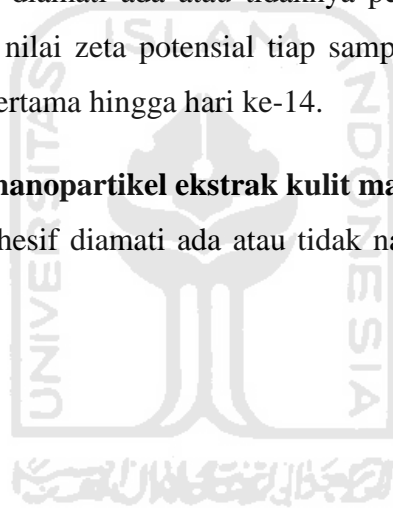
Morfologi yang terbentuk dari nanopartikel memiliki ukuran partikel 10-1000 nm dan berbentuk sferis.

3.3.3. Uji Stabilitas

Hasil uji stabilitas diamati ada atau tidaknya perubahan yang signifikan pada ukuran partikel dan nilai zeta potensial tiap sampel dalam masing-masing variasi buffer mulai hari pertama hingga hari ke-14.

3.3.4. Uji mukoadhesif nanopartikel ekstrak kulit manggis

Hasil uji mukoadhesif diamati ada atau tidak nanopartikel yang terserap pada jaringan usus.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Analisa kualitatif kandungan polifenol ekstrak kulit manggis



Gambar 4.1. Analisa kualitatif kandungan polifenol Ekstrak Kulit Manggis

Ekstrak kulit manggis diperoleh dari PT. Borobudur Jamu dan sudah memenuhi standar analisis pada lampiran 1. Ekstrak kulit manggis diambil pada bulan Juni 2016 dan digunakan pada bulan Juni sampai September 2016.

Ekstrak kulit manggis diuji dengan menggunakan FeCl_3 dan dihasilkan warna hijau kehitaman yang menunjukkan ekstrak positif mengandung polifenol. Analisa kualitatif kandungan polifenol dilakukan untuk menunjukkan adanya kandungan polifenol dalam ekstrak kulit manggis. Kandungan xantone dalam ekstrak kulit manggis termasuk dalam senyawa polifenol yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antiinflamasi, antifungi, antikanker, antibakteri, antidiabetes (4,42).

4.2. Organoleptis Nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis

Pengujian organoleptis merupakan pengujian dengan menggunakan indera manusia yang meliputi warna, bau, dan bentuk. Hasil uji organoleptis yang dihasilkan adalah nanopartikel berwarna putih keruh, tidak memiliki bau yang khas, dan berbentuk suspensi. Hasil uji organoleptis nanopartikel ekstrak kulit manggis dapat dilihat dalam gambar 4.2.



Gambar 4.2. Nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis

4.3. Ukuran Partikel dan Zeta Potensial

Pengujian ukuran partikel dengan menggunakan *Particle Size Analyzer* dan hasil uji dapat dilihat dalam tabel 4.1.

Tabel 4.1. Nilai ukuran partikel dan indeks polidispersitas nanopartikel ekstrak kulit manggis

Formula	Ukuran partikel (nm)	Indeks Polidispersitas
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
I	257,2 ± 10,3	0,518 ± 0,034
II	239,1 ± 6,8	0,358 ± 0,069
III	235,0 ± 7,2	0,208 ± 0,084

Keterangan:

FI: Formula nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dengan PVA 1%

FII: Formula nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dengan PVA 2,5%

FIII: Formula nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dengan PVA 5%

Berdasarkan hasil pengujian, ukuran partikel masuk dalam rentang ukuran nanopartikel yaitu 100-1000 nm. Dari hasil diperoleh nilai ukuran partikel yang semakin kecil dengan meningkatnya konsentrasi PVA. Hal ini sesuai dengan *Vandervort dan Ludwig*, meningkatnya konsentrasi PVA memberikan efek negatif terhadap ukuran partikel. Meningkatnya konsentrasi PVA menyebabkan ukuran partikel menjadi semakin kecil dikarenakan molekul PVA akan lebih teradsorpsi

pada antar muka molekul droplet sehingga ukuran partikel akan menjadi lebih kecil⁽³⁷⁾.

Indeks polidispersitas menunjukkan distribusi ukuran partikel. Nilai PDI lebih dari 0.7 menunjukkan distribusi ukuran partikel yang luas. Semakin nilai indeks polidispersitas mendekati nol maka nilai distribusi semakin baik. Ketiga formula masuk dalam rentang 0,2-0,6 yang menunjukkan ukuran partikel berada pada nilai tengah PDI. Pada Formula I menunjukkan nilai indeks polidispersitas yang cukup tinggi tetapi masih dibawah nilai 0.7 yang berarti masih cukup baik, sedangkan formula II dan III memiliki nilai PDI 0,358 dan 0,208 yang menunjukkan rentang ukuran distribusi partikel yang rendah atau memiliki keseragaman ukuran yang baik.

Zeta potensial digunakan untuk menentukan kestabilan nanopartikel. Zeta potensial memberikan gambaran tolak menolak antar partikel. Nilai zeta potensial yang besar maka sistem dispersi akan semakin stabil⁽⁸⁾. Nilai zeta potensial nanopartikel ekstrak kulit manggis dapat dilihat dalam tabel 4.2.

Tabel 4.2. Nilai zeta potensial nanopartikel ekstrak kulit manggis

Formula	Nilai Zeta Potensial (mV)
	$\bar{X} \pm SD$
I	-14,9 ± 1,0
II	-30,5 ± 0,5
III	-27,1 ± 1,6

Keterangan:

FI: Formula nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dengan PVA 1%

FII: Formula nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dengan PVA 2,5%

FIII: Formula nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dengan PVA 5%

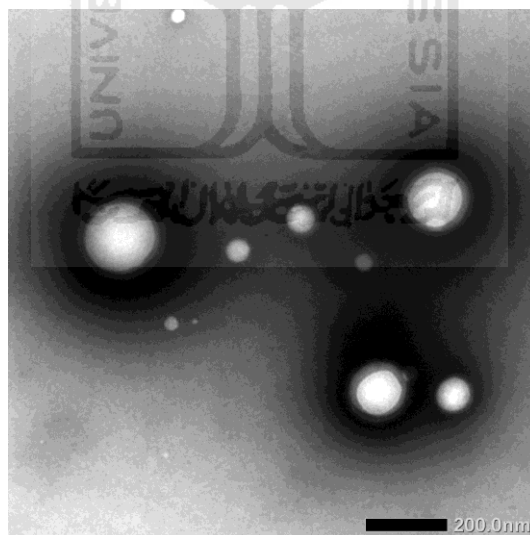
Dari hasil, Formula I diperoleh nilai zeta potensial -14,9 mV. Nilai zeta potensial Formula I memiliki nilai zeta potensial yang kurang baik dikarenakan cukup rendah dari (+/-) 30 mV. Sedangkan zeta potensial Formula II dan formula III memiliki nilai zeta potensial yang baik dikarenakan mendekati (+/-) 30 mV. Nilai zeta potensial atas (+) 30 mV atau dibawah (-) 30 mV memiliki sifat stabil sehingga akan terhindar dari agregasi partikel⁽³⁰⁾. Dari hasil terjadi peningkatan

nilai zeta dari formula I ke formula II kemudian nilai zeta mengalami penurunan pada formulasi III. Hal tersebut dikarenakan pada formula III menggunakan PVA melebihi konsentrasi optimum yaitu 3%. Penambahan stabilisator seperti PVA diatas konsentrasi optimum dapat mengganggu stabilitas nanopartikel⁽⁴⁴⁾.

Nanopartikel dengan ukuran partikel yang kecil memiliki indeks polidispersitas yang rendah dan zeta potensial yang tinggi atau stabil. Sedangkan nanopartikel dengan ukuran partikel besar, memiliki indeks polidispersitas tinggi dan nilai zeta potensial yang rendah atau tidak stabil⁽⁴⁵⁾.

4.4. Morfologi nanopartikel

Morfologi nanopartikel digunakan untuk mengetahui ukuran dan bentuk partikel dengan menggunakan alat TEM (*Transmission Electron Microscopy*). Sampel dalam pembacaan TEM menggunakan formulasi III yaitu PVA 5% yang memiliki ukuran partikel dan nilai Indeks polidispersitas yang baik. Hasil pembacaan TEM dapat dilihat dalam gambar 4.3.



Gambar 4.3. Hasil Pembacaan TEM perbesaran 20.000x

Hasil pembacaan TEM menunjukkan partikel yang berukuran sferis dan memiliki ukuran partikel <200 nm. Menurut *Kumar et al*, nanopartikel dengan penambahan kitosan dan PVA menghasilkan partikel berbentuk sferis⁽⁴⁶⁾. Partikel berbentuk sferis memiliki kemampuan masuk ke dalam sel lebih tinggi

dibandingkan dengan partikel yang berbentuk tidak sferis⁽³⁹⁾. Partikel yang berbentuk kurang sferis akan mempermudah kontak antar partikel sehingga akan mempermudah terjadinya agregasi antar partikel⁽⁸⁾.

4.5. Uji stabilitas

Uji stabilitas dilakukan untuk mengetahui kualitas bahan obat atau produk berubah seiring waktu oleh pengaruh berbagai faktor, seperti faktor lingkungan (suhu, radiasi, cahaya, udara), kelembaban, pH, sifat air, dan pelarut yang digunakan⁽³¹⁾. Uji stabilitas ukuran partikel ekstrak kulit manggis dapat dilihat dalam gambar 4.4, 4.5, dan 4.6.

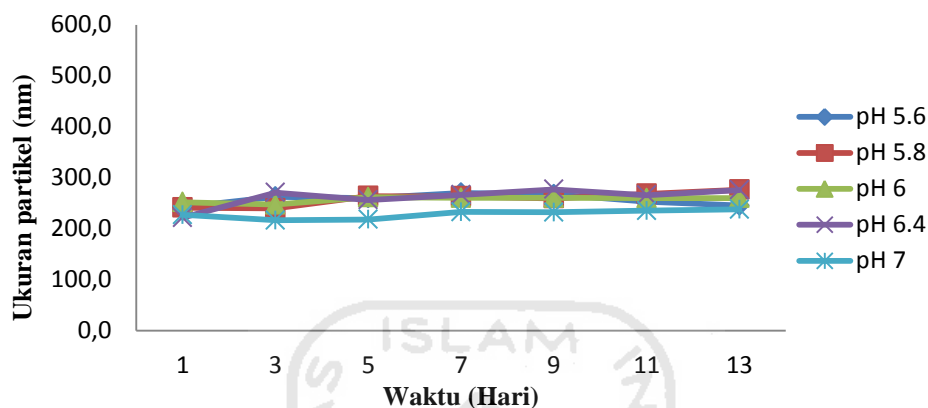
Hasil uji stabilitas ukuran partikel formula I, pada pH 5.6 terdapat peningkatan ukuran pada hari ke 7 lalu mengalami penurunan ukuran partikel. Pada pH 5.8 dan 6 terjadi peningkatan ukuran partikel pada hari ke 11 kemudian ukuran partikel mengalami penurunan. Sedangkan pH 6.4 ukuran partikel lebih stabil. Dan pada pH 7 ukuran partikel terjadi peningkatan pada hari ke 3. Hasil uji stabilitas ukuran formula I dapat dilihat dalam gambar 4.4.



Gambar 4.4. Kurva stabilitas ukuran partikel sampel PVA 1% nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dalam variasi buffer.

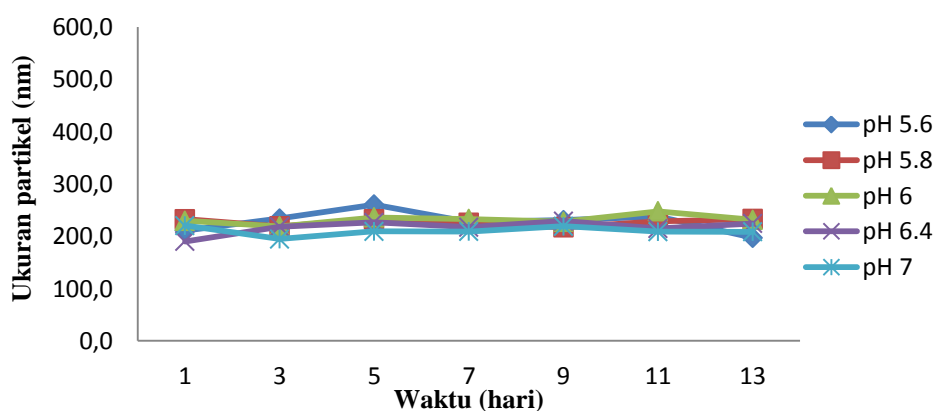
Hasil uji stabilitas ukuran formula II, pada pH 5.6 terjadi peningkatan ukuran partikel pada hari ke 3 dan 7. Stabilitas pH 5.8 pada hari ke 5 mengalami peningkatan ukuran partikel lalu mengalami penurunan. Pada pH 6 terjadi

peningkatan ukuran partikel pada hari ke 5 lalu ukuran partikel stabil. Pada pH 6.4 terjadi peningkatan ukuran partikel pada hari ke 3 lalu ukuran partikel stabil. Pada pH 7 ukuran partikel lebih stabil. Hasil uji stabilitas ukuran formula II dapat dilihat dalam gambar 4.5.



Gambar 4.5. Kurva stabilitas ukuran partikel sampel PVA 2,5% nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dalam variasi buffer.

Hasil uji stabilitas ukuran partikel formula III, pada pH 5.6 terjadi peningkatan ukuran partikel pada hari ke 5 dan kembali turun pada hari ke 7. Pada pH 5.8, pH 6, dan pH 7 terjadi penurunan pada hari ke 3 dan ukuran meningkat pada hari ke 5. Pada pH 6.4 terjadi peningkatan ukuran partikel pada hari ke 3 lalu ukuran partikel cenderung stabil. Hasil uji stabilitas ukuran formula III dapat dilihat dalam gambar 4.6.



Gambar 4.6. Kurva stabilitas ukuran partikel sampel PVA 5% nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dalam variasi buffer.

Dari hasil diperoleh ukuran partikel <400 nm dan masuk dalam rentang ukuran nanopartikel yaitu 100-1000 nm. Grafik stabilitas ukuran partikel menunjukkan adanya peningkatan ukuran partikel tetapi peningkatan yang terjadi tidak terlalu besar. Hal tersebut sesuai dengan *M. Khvedelidze et al.* bahwa pada interval pH 2-8, nanopartikel dapat mempertahankan bentuk dan ukuran partikel yang sangat penting digunakan dalam penghantaran obat secara oral⁽⁴⁷⁾.

Distribusi partikel ditunjukkan dengan nilai indeks polidispersitas. Dari hasil pengukuran diperoleh Indeks polidispersitas yang baik karena nilai indeks polidispersitas <0.7 atau distribusi partikel seragam (monodispersi). Distribusi partikel yang seragam memiliki stabilitas yang lebih baik dari polidispersi dikarenakan partikel polidispersi cenderung membentuk agregat dikarenakan adanya gaya tarik menarik antar partikel yang akan menyebabkan agregasi. Hasil indeks polidispersitas ditunjukkan dalam Tabel 4.3, 4.4 dan 4.5.

Tabel 4.3. Nilai indeks polidispersitas nanopartikel ekstrak kulit manggis PVA 1% dalam pH yang berbeda

pH	Rentang Indeks polidispersitas
5.6	0,516-0,628
5.8	0,158-0,481
6	0,169-0,535
6.4	0,278-0,411
7	0,326-0,418

Tabel 4.4. Nilai indeks polidispersitas nanopartikel ekstrak kulit manggis PVA 2.5% dalam pH yang berbeda

pH	Rentang Indeks polidispersitas
5.6	0,355-0,595
5.8	0,190-0,481
6	0,280-0,436
6.4	0,197-0,482
7	0,349-0,494

Tabel 4.5. Nilai indeks polidispersitas nanopartikel ekstrak kulit manggis PVA 5% dalam pH yang berbeda

pH	Rentang Indeks polidispersitas
5.6	0,333-0,479
5.8	0,140-0,391
6	0,161-0,448
6.4	0,192-0,361
7	0,225-0,391

Zeta potensial menunjukkan sifat muatan permukaan nanopartikel dan menentukan kestabilan nanopartikel. Uji stabilitas zeta potensial ekstrak kulit manggis dapat dilihat dalam tabel 4.6, 4.7, dan 4.8.

Tabel 4.6. Nilai stabilitas rata-rata zeta potensial ekstrak kulit manggis PVA 1% dalam pH yang berbeda

pH	Rata-rata zeta potensial \pm SD (mV)
5.6	-2,3 \pm 0,7
5.8	-2,7 \pm 1,1
6	-2,2 \pm 1,6
6.4	-3,0 \pm 1,9
7	-2,4 \pm 1,2

Tabel 4.7. Nilai stabilitas rata-rata zeta potensial ekstrak kulit manggis PVA 2.5% dalam pH yang berbeda

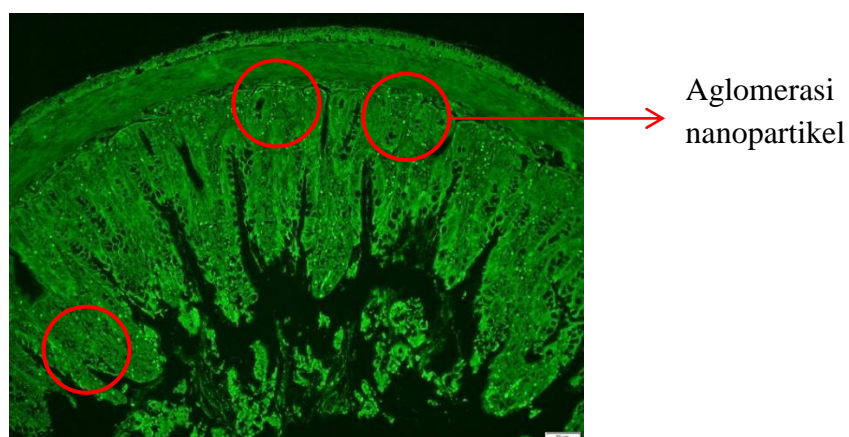
pH	Rata-rata zeta potensial \pm SD (mV)
5.6	-2,3 \pm 1,8
5.8	-3,2 \pm 1,1
6	-2,9 \pm 0,8
6.4	-3,0 \pm 1,4
7	-2,2 \pm 0,6

Tabel 4.8. Nilai stabilitas rata-rata zeta potensial ekstrak kulit manggis PVA 5% dalam pH yang berbeda

pH	Rata-rata zeta potensial \pm SD (mV)
5.6	$-3,8 \pm 3,0$
5.8	$-3,8 \pm 1,9$
6	$-3,0 \pm 1,6$
6.4	$-3,6 \pm 1,4$
7	$-2,7 \pm 0,8$

Dari tabel stabilitas rata-rata zeta potensial formula I, formula II dan formula III diperoleh nilai zeta potensial yang rendah dikarenakan nilai zeta kurang dari ± 30 mV. Meskipun diperoleh nilai zeta potensial yang rendah, nanopartikel distabilkan oleh PVA dikarenakan PVA berfungsi sebagai agen stabilitas. PVA merupakan salah satu polimer yang digunakan secara luas sebagai agen stabilitas sterik. Agen stabilitas sterik akan terserap pada permukaan nanopartikel dengan ikatan hidrogen dan menyebabkan nanopartikel terhindar dari agregasi dan peleburan partikel. Peningkatan ukuran partikel yang tidak signifikan juga dikarenakan adanya polimer PVA sebagai agen stabilitas sterik⁽³⁸⁾.

4.6. Uji Mukoadhesif Nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis



Gambar 4.7. Jaringan usus dengan formulasi nanopartikel PVA 1%



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. KESIMPULAN

- 5.1.1. Penambahan PVA mempengaruhi karakteristik fisik nanopartikel ekstrak kulit manggis yaitu diperoleh ukuran partikel 200-300 nm, Indeks polidispersitas $<0,7$, dan morfologi partikel berbentuk sferis. Diperoleh zeta potensial tertinggi pada formula II dengan menggunakan PVA 2,5% yaitu $-30,5 \pm 0,5$ mV.
- 5.1.2. Formulasi nanopartikel pembawa ekstrak kulit manggis dengan variasi PVA mengalami peningkatan ukuran yang tidak signifikan, nilai Indeks polidispersitas $<0,7$, stabilitas zeta potensial diperoleh nilai zeta yang rendah tetapi distabilkan dengan adanya agen stabilitas sterik.
- 5.1.3. Nanopartikel ekstrak kulit manggis memiliki sifat mukoadesif terhadap jaringan usus.

5.2. SARAN

- 5.2.1. Perlu dilakukan pembuatan nanopartikel dengan menggunakan isolat ekstrak kulit manggis (α -mangostin).
- 5.2.2. Perlu dilakukan pengujian % efisiensi enkapsulasi (%EE) nanopartikel.
- 5.2.3. Perlu dilakukan optimasi metode uji mukoadesif pada usus tikus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jung HA, Su BN, Keller WJ, Mehta RG, Kinghorn a. D. Antioxidant xanthenes from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). *J Agric Food Chem*. 2006;54(6), p:2077–82.
2. Pedraza-Chaverri J et al. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food Chem Toxicol*. 2008;46(10), p:3227–39.
3. Obolskiy, D.; Pischel, I.; Siriwatanametanon, N.; Heinrich M. *Garcinia mangostana* L.: A Phytochemical and Pharmacological Review. *Phytother Res*. 2009;23, p:1047–1065.
4. Ibrahim MY, Hashim NM, Mariod AA, Mohan S, Abdulla MA, Abdelwahab SI, et al. α -Mangostin from *Garcinia mangostana* Linn: An updated review of its pharmacological properties. *Arab J Chem*. 2014.
5. Wang JJ, Sanderson BJS, Zhang W. Cytotoxic effect of xanthenes from pericarp of the tropical fruit mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.) on human melanoma cells. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(9), p:2385–2391.
6. WHO. Skin cancers [Internet]. 2016 [cited 2016 Jan 1]. Available from: <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>
7. A. F. Jerant, J. T. Johnson, C. D. Sheridan, and T. J. Caffrey. Early detection and treatment of skin cancer. *American Fam Physician*. 2000;62(2), p:357–382.
8. Martien R, Adhyatmika, Irianto IDK, Farida V, Dian, Sari P. Technology Developments Nanoparticles As Drug. *Maj Farm*. 2012;8(1), p:133–144.
9. Dianzani C, Zara GP, Maina G, Pettazzoni P, Pizzimenti S, Rossi F, et al. Drug delivery nanoparticles in skin cancers. *Biomed Res Int*. 2014.
10. Alimohammadi Y, Joo S. PLGA-based nanoparticles as cancer drug delivery systems. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15, p:517–535.
11. Bhosale U, Kusum D V, Jain N. Formulation and optimization of mucoadhesive nanodrug delivery system of acyclovir. *J Young Pharm*. 2011;3(4), p:275–283.
12. Sosnik A, Das Neves J, Sarmiento B. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: A review. *Prog Polym Sci*. 2014;39(12), p:2030–2075.

13. Wang Y-C, Wu Y-T, Huang H-Y, Yang C-S. Surfactant-free formulation of poly(lactic/glycolic) acid nanoparticles encapsulating functional polypeptide: a technical note. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(4), p:1263–1270.
14. Anonim. *Buah Manggis* [Internet]. [cited 2017 Jan 1]. Available from: https://www.google.co.id/search?q=buah+manggis&espv=2&biw=1366&bih=662&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjzmb3T-qDRAhXFKY8KHZEEdDnoQ_AUIBigB#imgrc=_
15. USDA. *Classification for Kingdom Plantae Down to Species Garcinia mangostana L.* [Internet]. [cited 2016 Jun 26]. Available from: <http://plants.usda.gov/java/ClassificationServlet?source=display&classid=GAMA10>
16. Orwa C, A M, Kindt R, Jamnadass R, Anthony S. *Garcinia mangostana L. Clusiaceae North Am Updat database* (version 2011). 2011, p:4–8.
17. Gutierrez-Orozco F, Failla ML. Biological activities and bioavailability of mangosteen xanthenes: A critical review of the current evidence. *Nutrients*. 2013;5(8), p:3163–3183.
18. Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, Rudzinski WE. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J Control Release*. 2001;70(1-2), p:1–20.
19. Buzea C, Pacheco II, Robbie K. Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases*. 2007;2(4), p:17–71.
20. Martien R., Loretz B. B-SA. Oral Gene Delivery: Design of polymeric carrier systems shielding toward intestinal enzymatic attack. *Biopolymers*. 2006;83, p:327–336.
21. Li F., Li J., Wen X., Zhou S., Tong X., Su P., Li H., Shi D. Anti-tumor activity of paclitaxel-loaded chitosan nanoparticles: An in vitro study. *Mater Sci Eng C*. 2009.
22. Tonnis W. F., Kersten G. F., Frijlink H. W., Hinrichs W. L. J., de Boer A. H. AJP. Pulmonary Vaccine Delivery: A Realistic Approach. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012;25(5), p:249–260.
23. Ravichandran R. Nanoparticles in drug delivery: Potensial green nanobiomedicine applications. *Int J Green Nanotech Biomed*. 2009;1, p:108–130.

24. Hu, M. dan Li X. Oral bioavaibility : basic principles, advance concept, and application. Hoboken, *New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.*; 2011, p: 32-33.
25. Singh R, W. LJ. Nanoparticle-based targeted drug delivery. *Exp Mol Pathol.* 2009;86(3), p:215–223.
26. Kumari, A., Yadav, S.K., Yadav SC. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2010;75, p:1–18.
27. Astete CE, Sabliov CM. Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles. *J Biomater Sci Polym Edn.* 2006;17(3), p:247–289.
28. Winarti L. *Diktat Sistem Penghantaran Obat (Nanopartikel, Liposom, dan Drug Targetting)*. Jember: Fakultas Farmasi Universitas Jember; 2013. p: 13.
29. Shaw R. *Dynamic Light Scattering Training Achieving reliable nano particle sizing.* 2014.
30. Rahmawanty D, Anwar E, Bahtiar A. Pemanfaatan Kitosan Tersambung Silang dengan Tripolifosfat sebagai Eksipien Gel Ikan Haruan. *J Ilm Kefarmasian Indonesia.* 2015;13(1), p:76–81.
31. Khaironi F. Fredy Y. *Uji Stabilitas Menurut WHO, CPOB DAN ICH.* Unit Bidang Ilmu Farmakologi Fakultas Farmasi Dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka Jakarta; 2013. p: 5-25.
32. Sinko PJ. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika.* Ed 5. USA: EGC; 2006. p: 498.
33. Abdullah M, Khairurrijal K. Review: Karakterisasi Nanomaterial. *J Nano Saintek.* 2009;2(1), p:1–9.
34. Mirakabad, F.S.T., Nejati-Koshki , Kazem, Akbarzadeh, Abolfazl., Yamchi MR et al. PLGA-Based Nanoparticles as Cancer Drug Delivery Systems. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014;15, p:517–529.
35. Rowe, Raymond C, Sheskey, Paul J., and Owen SC. *Handbook Of Pharmaceutical Excipient.* Fifth Ed. London: Pharmaceutical Press; 2012. p: 159, 268, 592.
36. Vandervoort, J., A L. Biocompatible stabilizers in the preparation of PLGANanoparticles: a factorial design study. *Int J Pharm.* 2002;238, p:77–92.


37. Song KC, Lee HS, Choung IY, Cho KI, Ahn Y, Choi EJ. The effect of type of organic phase solvents on the particle size of poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanoparticles. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp*. 2006;276(1-3), p:162–170.
38. Thakur, Vijay Kumar dan Thakur MK. *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies*. United States: Scrivener Publishing; 2015. p: 266-267.
39. Chithrani BD, Ghazani A a., Chan WCW. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells. *Nano Lett*. 2006;6(4), p:662–680.
40. Yang, Ming , Samuel, K., Yu, Lai Tao, Wang, Ying-Ying, Happe C, Zhong, Weixi et al. Nanoparticle penetration of human cervicovaginal mucus: The effect of polyvinyl alcohol. *J Control Release*. 2014;27(3), p:380–392.
41. Des Rieux A, Fievez V, Garinot M, Schneider YJ, Schneider VP. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: A mechanistic approach. *J Control Release*. 2006;116(1), p:1–27.
42. Wehantouw F, Manurung S. Aktivitas Antihiperlikemik Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia Mangostana* L .) pada Tikus yang Diinduksi Sukrosa. *ChemProg*. 2011;4, p:89–96.
43. Dunnhaupt S, Barthelmes J, Hombach J, Sakloetsakun D, Arkhipova V, Bernkop-Schnurch A. Distribution of thiolated mucoadhesive nanoparticles on intestinal mucosa. *Int J Pharm*. 2011;408(1-2), p:190–191.
44. DOB Apriandanu, S Wahyuni, S Hadisaputro H. Sintesis Nanopartikel Perak Menggunakan Metode Poliol Dengan Agen Stabilisator Polivinilalkohol (PVA). *Jurnal MIPA*. 2013;36(2), p: 92–104.
45. Mardiyati E, Muttaqien S El, Setyawati DR, Rosidah I. Preparasi dan Aplikasi Nanopartikel Kitosan Sebagai Sistem Penghantaran Insulin Secara Oral. *Prosiding InSINas*. Jakarta; 2012, p: 25–30.
46. Ravi Kumar MN V, Bakowsky U, Lehr CM. Preparation and characterization of cationic PLGA nanospheres as DNA carriers. *Biomaterials*. 2004;25(10), p:1770–1771.
47. Khvedelidze M, Mdzinarashvili T, Partskhaladze T, Nafee N, Schaefer UF, Lehr CM, et al. Calorimetric and spectrophotometric investigation of PLGA nanoparticles and their complex with DNA. *J Therm Anal Calorim*. 2010;99(1), p:337–348.

48. Tiyafoonchai W. Chitosan Nanoparticles : A Promising System for Drug Delivery. *Naresuan Univ J.* 2003;11(3), p:51–66.



LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat analisis Ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.)



BOROBUDUR
NATURAL HERBAL INDUSTRY

CPOTB/GMP Certified
ISO 9001:2008

YKAM
ISO 9001:2008

SAP
Integrated System

BOROBUDUR INDUSTRI JAMU, PT.
Head Office :
Jl. Madukoro Blok A/26 Semarang 50141
Tel +62-24-7606888, Fax +62-24-7605553
E-mail : office@borobudurherbal.com


Certificate of Analysis
Dry Extract

MANUFACTURING DATA		GENERAL DATA	
Product Name	Mangosteen P.E	Plant Species	<i>Garcinia mangostana</i>
Local Name	Manggis	Botanical part used	Fruits Hull
Batch Number	111PN33.15	Ratio Botanical Extract	10 : 1
Manufacture Date	October 29, 2014	Excipients	Maltodextrin
Testing Date	October 30, 2014	Preservatives	N/A
Expire Date	October 28, 2018	Extraction Solvent	Ethanol 70%
Shelf Life	4 years	Storage	store in cool and dry place, keep away from strong light and heat

ITEM	SPECIFICATION	TEST RESULT	TEST METHOD
IDENTIFICATION TEST			
Appearance	Granule	Complies	Visual
Color	Light Brown	Complies	Visual
Odor	Aromatic	Complies	Organoleptic
Taste	Bitter	Complies	Organoleptic
Mesh Size	70 % pass mesh 12	Complies	12 mesh screen
Loss On Drying	5.0 % max	4.15%	2g/105°C/15 minutes
HEAVY METALS			
Arsenic (As)	5 ppm max	Complies	AAS
Lead (Pb)	10 ppm max	Complies	AAS
MICROBIOLOGICAL TEST			
Total Plate Count	Not more than 1000 cfu/gram	< 100 cfu/gram	Dilution Plating
Fungi/Yeast and molds	Not more than 100 cfu/gram	< 100 cfu/gram	Dilution Plating

REMARKS : COMPLIES WITH THE SPECIFICATION


Operational Manager



Joko Kawiyo, Apt

Semarang, May 25, 2016

Quality Assurance



Lusiana Sugiarto, Apt

Branch Offices :

Jakarta : Jl. Tomang Tinggi Raya 11 Jakarta Barat 11440. Tel +62-21-56968655, Fax +62-21-5671767

Tangerang : Jl. Suka Bakti IV No. 82-84 RT.03 RW.10 Kel. Sukasari Tangerang 15118 Banten. Tel/ Fax +62-21-5522889

Bekasi : Ruko Kalimalang Square Unit U. Jl. KH Hoes Ali Bekasi, Bekasi Selatan. Tel/ Fax +62-21-88961634

Serang : Perumahan Highland, Cluster Hoston Tahap 2 Blok I - 7, Serang Timur. Tel +62 815 8719 103 ; +62-254-3004012

Bogor : Jl. Paledang No. 47 Bogor 16122. Tel +62-251-8333707, Fax +62-251-8339658

Bandung : Jl. Cicurang Hollis Komp. Prapanca Kav. G-14 Bandung 40214. Tel +62-22-6041413, Fax +62-22-6004601

Surabaya : Jl. Kalianak Barat 49 Kav. 25 Surabaya 60193. Tel +62-31-7490909, Fax +62-31-7490562 ; 0800 140 1169 (Bebas Pulu)

Depaspar : Jl. Nangka Utara No. 293 Depaspar 80239 - Bali. Tel/ Fax +62-361-422252

Lombok : Jl. Meru No. 14, Lombok. Tel +62 818 0562 0590

Medan : Jl. Binjoe KM 8,5 Pasar 5 KBN (Jl. Mawar No. 19) Kel. Lalang Kec. Medan Sunggal. Medan. Tel +62 815 791 9894

Factory :
Jl. Hasanudin No.1 Semarang 50176 - Indonesia
Tel +62-24-3510785, Fax +62-24-3541332
E-mail : factory@borobudurherbal.com

Extract Center :
Jl. Wallisonjo KM.10 Semarang - Indonesia
Tel +62-24-8664261, Fax +62-24-8664303
E-mail : extract.center@borobudurherbal.com



Lampiran 3. Hasil pembacaan Ukuran partikel, Indeks polidispersitas, dan Zeta potensial nanopartikel ekstrak kulit manggis

Formula	Ukuran partikel (nm)	Indeks Polidispersitas	Zeta potensial (mV)
I	248.4	0.505	-15.1
	254.6	0.492	-13.8
	268.5	0.556	-15.8
II	237.6	0.384	-30.5
	246.5	0.280	-30.0
	233.2	0.410	-31.0
III	230.0	0.111	-26.7
	243.2	0.252	-28.9
	231.7	0.262	-25.8

Keterangan:

FI: Formula nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dengan PVA 1%

FII: Formula nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dengan PVA 2.5%

FIII: Formula nanopartikel Ekstrak Kulit Manggis dengan PVA 5%

Lampiran 4. Perhitungan pembuatan larutan buffer fosfat

massa KH_2PO_4 yang ditimbang

$$M = \frac{\text{massa}}{\text{BM}} \times \frac{1000}{\text{ml}}$$

$$0,2\text{M} = \frac{\text{massa}}{136,09} \times \frac{1000}{100 \text{ ml}}$$

$$\text{massa} = 2,72 \text{ gram}$$

massa NaOH yang ditimbang

$$M = \frac{\text{massa}}{\text{BM}} \times \frac{1000}{\text{ml}}$$

$$0,2\text{M} = \frac{\text{massa}}{40} \times \frac{1000}{100 \text{ ml}}$$

$$\text{massa} = 0,8 \text{ gram}$$

$$\text{mmol KH}_2\text{PO}_4 = 0,2 \times 50 \text{ ml} = 10 \text{ mmol}$$

1. pH 5,6

$$5,6 = 7,2 - \log \frac{10 \text{ mmol}}{g}$$

$$1,6 = \log \frac{10 \text{ mmol}}{g}$$

$$\frac{10 \text{ mmol}}{g} = 10^{1,6}$$

$$\frac{10 \text{ mmol}}{g} = 39,81$$

$$g = 0,25$$

Volume NaOH

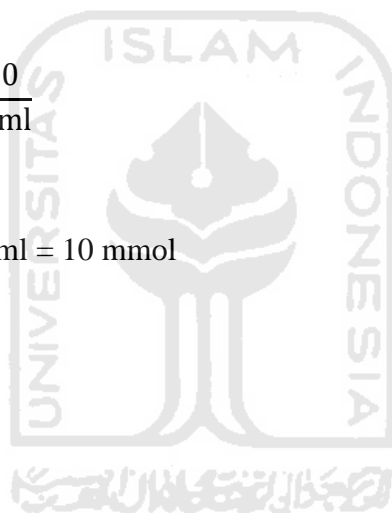
$$0,2 \text{ M} \times V = 0,25 \text{ mmol}$$

$$V = 1,25 \text{ ml}$$

2. pH 5,8

$$5,8 = 7,2 - \log \frac{10 \text{ mmol}}{g}$$

$$1,4 = \log \frac{10 \text{ mmol}}{g}$$



$$\frac{10 \text{ mmol}}{g} = 10^{1,4}$$

$$\frac{10 \text{ mmol}}{g} = 25,12$$

$$g = 0,398$$

Volume NaOH

$$0,2 \text{ M} \times V = 0,398 \text{ mmol}$$

$$V = 1,99 \text{ ml}$$

3. pH 6

$$6 = 7,2 - \log \frac{10 \text{ mmol}}{g}$$

$$1,2 = \log \frac{10 \text{ mmol}}{g}$$

$$\frac{10 \text{ mmol}}{g} = 10^{1,2}$$

$$\frac{10 \text{ mmol}}{g} = 15,85$$

$$g = 0,63$$

Volume NaOH

$$0,2 \text{ M} \times V = 0,63 \text{ mmol}$$

$$V = 3,15 \text{ ml}$$



4. pH 6,4

$$6,4 = 7,2 - \log \frac{10 \text{ mmol}}{g}$$

$$0,8 = \log \frac{10 \text{ mmol}}{g}$$

$$\frac{10 \text{ mmol}}{g} = 10^{0,8}$$

$$\frac{10 \text{ mmol}}{g} = 6,31$$

$$g = 1,58$$

Volume NaOH

$$0,2 \text{ M} \times V = 1,58 \text{ mmol}$$

$$V = 7,9 \text{ ml}$$

5. pH 7

$$\text{pH} = \text{pKa} - \log \frac{a}{g}$$

$$7 = 7,2 - \log \frac{10 \text{ mmol}}{g}$$

$$0,2 = \log \frac{10 \text{ mmol}}{g}$$

$$\frac{10 \text{ mmol}}{g} = 10^{0,2}$$

$$\frac{10 \text{ mmol}}{g} = 1,58$$

$$g = 6,33 \text{ mmol}$$

Volume NaOH

$$0,2 \text{ M} \times V = 6,33 \text{ mmol}$$

$$V = 31,65 \text{ ml}$$



Lampiran 5. Data uji stabilitas nanopartikel Ekstrak kulit manggis

a. Data stabilitas ukuran partikel (nm)

• PVA 1%

Hari	pH 5.6	pH 5.8	pH 6	pH 6.4	pH 7
1	272.0	282.7	285.6	291.2	285.5
3	270.8	278.2	271.7	282.7	268.4
5	279.9	282.0	281.8	264.9	296.9
7	295.8	278.2	276.4	269.5	291.4
9	283.6	276.4	283.3	278.8	290.0
11	266.7	306.8	314.5	276.2	292.6
13	283.1	286.8	300.0	278.8	294.3

• PVA 2.5%

Hari	pH 5.6	pH 5.8	pH 6	pH 6.4	pH 7
1	242.3	241.4	252.2	221.5	227.4
3	262.8	239.9	247.3	270.9	216.7
5	259.9	263.9	262.0	256.6	218.3
7	270.2	263.5	260.7	266.7	232.9
9	267.6	259.6	260.5	277.2	232.4
11	253.3	268.5	260.0	265.8	235.3
13	245.4	276.7	260.3	275.9	238.1

- PVA 5%

Hari	pH 5.6	pH 5.8	pH 6	pH 6.4	pH 7
1	211.2	232.9	229.8	190.3	220.5
3	233.9	219.1	219.1	218.3	194.7
5	260.6	232.8	236.1	226.8	209.5
7	227.7	225.7	233.0	217.4	209.3
9	231.0	217.1	227.9	229.1	219.2
11	237.7	228.7	247.9	215.1	209.0
13	197.2	233.2	231.5	224.5	208.7

b. Data stabilitas Indeks polidispersitas

- PVA 1%

Hari	pH 5.6	pH 5.8	pH 6	pH 6.4	pH 7
1	0.560	0.481	0.334	0.278	0.418
3	0.628	0.462	0.496	0.298	0.378
5	0.614	0.308	0.527	0.341	0.328
7	0.587	0.422	0.487	0.396	0.359
9	0.621	0.335	0.535	0.357	0.407
11	0.623	0.158	0.169	0.411	0.379
13	0.516	0.231	0.310	0.346	0.326

- PVA 2.5%

Hari	pH 5.6	pH 5.8	pH 6	pH 6.4	pH 7
1	0.492	0.481	0.280	0.406	0.379
3	0.355	0.445	0.373	0.197	0.349
5	0.483	0.190	0.329	0.348	0.422
7	0.460	0.308	0.321	0.309	0.377
9	0.595	0.404	0.320	0.448	0.355
11	0.464	0.224	0.436	0.476	0.388
13	0.445	0.411	0.355	0.482	0.494

- PVA 5%

Hari	pH 5.6	pH 5.8	pH 6	pH 6.4	pH 7
1	0.333	0.235	0.285	0.338	0.319
3	0.369	0.273	0.152	0.246	0.379
5	0.372	0.140	0.200	0.216	0.334
7	0.378	0.249	0.316	0.319	0.318
9	0.359	0.391	0.448	0.195	0.225
11	0.353	0.253	0.161	0.361	0.373
13	0.479	0.309	0.329	0.192	0.391

c. Data stabilitas zeta potensial (mV)

• PVA 1%

Hari	pH 5.6	pH 5.8	pH 6	pH 6.4	pH 7
1	-1.6	-4.8	-1.7	-7.2	-4.2
3	-1.8	-1.7	-0.3	-2.6	-3.9
5	-2.3	-3.1	-3.4	-3.2	-1.8
7	-1.5	-2.0	-2.0	-2.3	-2.3
9	-2.8	-2.3	-1.3	-2.4	-1.7
11	-2.5	-2.9	-1.5	-1.5	-1.2
13	-3.3	-2.0	-5.3	-1.7	-1.6

• PVA 2.5%

Hari	pH 5.6	pH 5.8	pH 6	pH 6.4	pH 7
1	-4.1	-1.8	-3.1	-3.5	-2.7
3	0.8	-3.6	-3.2	-1.6	-2.9
5	-1.4	-3.0	-4.2	-4.9	-1.8
7	-1.7	-4.1	-3.1	-2.9	-3.1
9	-2.7	-4.2	-1.6	-4.5	-1.7
11	-4.5	-4.2	-2.5	-1.8	-1.8
13	-2.2	-1.6	-2.9	-1.7	-1.7

- PVA 5%

Hari	pH 5.6	pH 5.8	pH 6	pH 6.4	pH 7
1	-1.4	-2.4	-2.0	-4.0	-3.4
3	-1.4	-3.9	-2.9	-5.9	-2.4
5	-4.5	-7.0	-5.2	-1.6	-1.3
7	-9.7	-4.1	-1.2	-4.7	-2.2
9	-3.1	-4.8	-1.6	-3.8	-3.5
11	-5.1	-3.1	-3.7	-3.0	-2.7
13	-1.3	-1.2	-4.7	-2.4	-3.1

