

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOFITOSOM
ASKORBIL PALMITAT DENGAN METODE
HIDRASI LAPIS TIPIS-SONIKASI**



Oleh :

**Devi Nur Indah Sari
21154684A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOFITOSOM
ASKORBIL PALMITAT DENGAN METODE
HIDRASI LAPIS TIPIS - SONIKASI**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat
Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

**Devi Nur Indah Sari
21154684A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOFITOSOM
ASKORBIL PALMITAT DENGAN METODE
HIDRASI LAPIS TIPIS - SONIKASI**

Oleh:

Devi Nur Indah Sari

21154684A

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal 16 Juli 2019

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,

Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt
Surakarta, 16 Juli 2019

Pembimbing utama



Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt

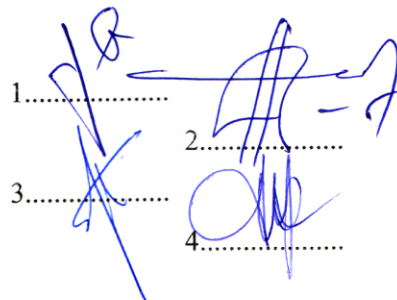
Pembimbing pendamping



Nur Aini Dewi P, M.Sc., Apt

Penguji :

1. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt
2. Dr. Rina Herowati, S.Si., M.Si., Apt
3. Dewi Ekowati, S.Si., M.Sc., Apt
4. Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt

1.....
2.....
3.....
4.....


HALAMAN PERSEMBAHAN

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

“Cukuplah Allah menjadi Penolong kami dan Allah adalah sebaik-baik Pelindung. Maka mereka kembali dengan nikmat dan karunia (yang besar dari) Allah, mereka tidak mendapat bencana apa-apa, mereka mengikuti keridhaan Allah. Dan, Allah mempunyai karunia yang besar.”

(QS. Ali 'Imran: 173-174)

“Sesungguhnya bersama kesulitan pasti ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari suatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain), dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap.”

(QS Al-Insyirah : 6-8)

“Semua yang pernah anda pelajari, baik penting maupun tidak penting, tidak pernah sia-sia.”

(Eleanor Roosevelt)

Kupersembahkan karya ini untuk :

- ♥ *Allah SWT yang selalu mempermudah, memperlancar setiap langkahku dan telah menuntunku sampai detik ini.*
- ♥ *Ibu dan bapak tercinta yang selalu memberikan semangat dan doa selama ini, dan selalu memberikan semuanya yang dibutuhkan penulis dalam penyusunan karya ini. Semoga Allah selalu memberikan kesehatan kepada beliau.*
- ♥ *Kakak tercinta serta seluruh keluarga besar yang selalu memberi semangat, motivasi, cinta dan kasih sayangnya.*
- ♥ *Untuk bapak Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt selaku pembimbing utama saya yang selalu memberikan ilmunya selama penyusunan karya ini.*

- ♥ *Untuk ibu Nur Aini Dewi P, M.Sc.,Apt selaku pembimbing pendamping yang sudah sabar membimbing dan terimakasih ilmunya selama penyusunan karya ini.*
- ♥ *Teman satu tim ku Ardel, Vilza, dan Hanim yang banyak memberikan bantuan, semangat dan dukungan.*
- ♥ *Geng's yang sudah saling menyemangati satu sama lain.*
- ♥ *Yang jauh dimata dekat dalam do'a.*
- ♥ *Teman-teman SI FARMASI seperjuangan, terimakasih kebersamaan kalian yang luar biasa. I'll Miss You Guys*
- ♥ *Untuk negara, agama, almamater dan organisasi.*

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

PERNYATAAN

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

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Juli 2019



Devi Nur Indah Sari

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warohmatullahi Wabarokatuh

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas segala rahmat dan hidayahNya, Penulis dapat menyelesaikan Skripsi guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Syukur kepada Tuhan, akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOFITOSOM ASKORBIL PALMITAT DENGAN METODE HIDRASI LAPIS TIPIS-SONIKASI”** diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi ilmu pengetahuan dalam bidang teknologi farmasi.

Penyusunan Skripsi ini tidak bisa lepas dari bantuan banyak pihak baik secara langsung maupun tidak langsung, oleh karena itu Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan anugerah, nikmat serta petunjuk disetiap langkah hidupku.
2. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing utama yang telah banyak memberikan ilmu, masukan, pengarahan dan bimbingan selama penyusunan skripsi ini.
5. Nur Aini Dewi P, M.Sc., Apt selaku dosen pendamping yang telah banyak memberikan ilmu, masukan, pengarahan dan bimbingan selama penyusunan skripsi ini.
6. Sri Rejeki Handayani, M.Farm., Apt selaku dosen pembimbing akademik.
7. Selaku Dosen Penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan masukan untuk Skripsi ini.
8. Segenap Dosen, instruktur laboratorium yang banyak memberikan bantuan dan kerjasama selama penyusunan penelitian Skripsi ini.

9. Staf DKSH Jakarta yang telah memberikan bimbingan dan mengizinkan menggunakan alat PSA Malvern selama penelitian.
10. Orang tuaku tercinta, kakak ku, semua saudara, keluarga dan teman yang telah banyak membantu, mendukung, dan memberi semangat serta do'a.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang lebih baik pada mereka semua dan semoga Allah SWT selalu memberikan kesehatan dan dilancarkan semua urusannya.

Penulis menyadari banyak kekurangan dan masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, Penulis mengharap segala saran dan kritik dari pembaca untuk menyempurnakan Skripsi ini. Semoga Skripsi ini bisa berguna bagi siapa saja yang membacanya.

Wassalamualaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Surakarta, Juli 2019



Devi Nur Indah Sari

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
PERNYATAAN.....	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xiv
INTISARI.....	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Kegunaan Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Anatomi dan Fisiologi Kulit	6
1. Epidermis.....	6
2. Dermis	7
3. Subkutan (Hipodermis)	7
B. Sistem Penghantaran Obat Melalui Kulit	8
1. Mekanisme Absorpsi Obat Melalui Kulit.....	8
1.1 <i>Transepidermal</i>	8
1.2 <i>Transappendageal</i>	8
2. Strategi Penghantaran Obat Melalui Kulit	8
2.1 <i>Topical Delivery</i>	9
2.2 <i>Regional Delivery</i>	9
2.3 <i>Systemic Delivery</i>	9
C. Askorbil Palmitat	10

D. Nanopartikel.....	11
E. Fitosom	12
1. Karakteristik Fitosom	15
2. Sifat Fisika dan Kimia Fitosom	15
3. Keuntungan Fitosom	16
F. Komponen Fitosom.....	16
1. Fosfolipid.....	16
2. Fosfatidilkolin.....	17
3. Kolesterol	18
4. Kloroform	18
G. Metode Pembuatan Nanofitosom.....	19
1. Metode <i>Anti-Solvent Precipitation</i>	19
2. Metode <i>Solvent Evaporation</i>	19
3. Metode Refluks	20
4. Hidrasi Lapis Tipis	20
H. Uji DPPH	22
I. Verifikasi metode.....	23
1. Linearitas	23
2. <i>Limit of Detection (LOD)</i> dan <i>Limit of Quatitation (LOQ)</i>	24
J. Analisis dan Karakterisasi Fitosom	25
1. PSA (<i>Particle Size Analyzer</i>).....	25
2. Zeta Potensial	26
3. Analisis Morfologi Nanopartikel.....	27
4. Persen EE (<i>Entrapment Efficiency</i>)	28
K. Landasan Teori	30
L. Hipotesis	34
 BAB III METODOLOGI PENELITIAN	 35
A. Populasi dan Sampel	35
1. Populasi	35
B. Variabel Penelitian.....	35
1. Identifikasi Variabel Utama	35
2. Klasifikasi Variabel Utama	35
3. Definisi Operasional Variabel Utama	36
C. Bahan dan Alat.....	37
1. Bahan.....	37
2. Alat	37
D. Jalannya Penelitian	37
1. Percobaan Pendahuluan.....	37
2. Pembuatan Nanofitosom Askorbil Palmitat	38
3. Karakterisasi Nanofitosom Askorbil Palmitat.....	38
3.1 Penetapan Distribusi Ukuran Partikel dan Potensial Zeta.	38
3.2 Uji Stabilitas Nanofitosom Askorbil Palmitat Setelah Penyimpanan.	39
4. Efisiensi Penjerapan.	39

4.1	Pembuatan Larutan Induk.....	39
4.2	Penetapan Panjang Gelombang Maksimum.....	39
4.3	Penentuan <i>Operating Time</i>	39
4.4	Pembuatan Larutan Seri Kurva Kalibrasi.....	40
5.	Verifikasi Metode Spektrofotometri UV-Vis.....	40
5.1	Linearitas.....	40
5.2	Penentuan Batas Deteksi (LOD) dan Penentuan Batas Kuantifikasi (LOQ).....	41
6.	Uji Aktivitas Antioksidan.....	41
6.1	Pembuatan Larutan Stok DPPH.....	41
6.2	Pembuatan Larutan Stok Askorbil Palmitat.....	41
6.3	Pembuatan Larutan Stok Nanofitosom Askorbil Palmitat.....	41
6.4	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	42
6.5	Penentuan <i>Operating Time</i> (OT).....	42
6.6	Uji Aktivitas Antioksidan.....	42
E.	Analisis Hasil.....	43
F.	Skema Jalannya Penelitian.....	44
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	45
A.	Percobaan Pendahuluan.....	45
B.	Pembuatan Nanofitosom Askorbil Palmitat.....	45
C.	Karakterisasi Nanofitosom Askorbil Palmitat.....	47
1.	Penetapan Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran Partikel.....	47
2.	Efisiensi Penjerapan Nanofitosom Askorbil Palmitat.....	49
3.	Uji Stabilitas Askorbil Palmitat Setelah Penyimpanan.....	51
3.1	Pengamatan Secara Visual.....	51
3.2	Penetapan Ukuran dan Distribusi Partikel Sebelum dan Setelah Penyimpanan.....	51
4.	Uji Zeta Potensial.....	53
5.	Pembuatan Kurva Kalibrasi.....	53
5.1	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	53
5.2	Penentuan <i>Operating Time</i>	54
5.3	Kurva Kalibrasi.....	54
D.	Verifikasi Metode Analisis.....	55
1.	Linieritas.....	55
2.	Penentuan <i>Limit of Detection</i> (LOD) dan <i>Limit of Quantitation</i> (LOQ).....	55
E.	Aktivitas Antioksidan Askorbil Palmitat.....	56
1.	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	57
2.	Penentuan <i>Operating Time</i> (OT).....	57
3.	Aktivitas Antioksidan.....	58
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	61
A.	Kesimpulan.....	61
B.	Saran.....	61

DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN	68

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Anatomi Kulit.....	6
Gambar 2. Lapisan Epidermis Kulit.....	7
Gambar 3. Jalur Absorpsi Obat Melalui Kulit	8
Gambar 4. Struktur Askorbil Palmitat	10
Gambar 5. Perbedaan Nanokapsul dan Nanosfer.....	12
Gambar 6. Struktur Fitosom dan Liposom.....	15
Gambar 7. Struktur Fosfatidilkolin	17
Gambar 8. Struktur Molekul Kolesterol.....	18
Gambar 9. Mekanisme Kavitasi Pada Sonikator.....	22
Gambar 10. Skema Preparasi Nanofitosom.	38
Gambar 11. Skema Jalannya Penelitian	44
Gambar 12. Efisiensi Penjerapan Nanofitosom Askorbil Palmitat	50
Gambar 13. Mekanisme <i>Ostwald Ripening</i>	52
Gambar 14. Grafik Hubungan Antara Konsentrasi Dengan Absorbansi	55

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Tingkat Kekuatan Aktivitas Antioksidan Dengan Metode DPPH	23
Tabel 2. Komposisi Formula Nanofitosom Askorbil Palmitat	38
Tabel 3. Hasil Pengukuran Ukuran Partikel	47
Tabel 4. Stabilitas Nanofitosom Askorbil Palmitat Pada Suhu Ruang.....	51
Tabel 5. Ukuran Partikel Sebelum dan Setelah Penyimpanan	52
Tabel 6. Nilai Potensial Zeta Setelah Penyimpanan	53
Tabel 7. Parameter Verifikasi Metode Analisis Kurva Kalibrasi Askorbil Palmitat.....	56
Tabel 8. Hasil Aktivitas Antioksidan.....	58

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat Analisis Askorbil Palmitat.....	69
Lampiran 2. Sertifikat Analisis Lipoid.....	71
Lampiran 3. Nanofitosom Askorbil Palmitat Sebelum Disonikasi.....	73
Lampiran 4. Nanofitosom Askorbil Palmitat Setelah Disonikasi.....	73
Lampiran 5. Nanofitosom Askorbil Palmitat Setelah Uji Stabilitas.....	73
Lampiran 6. Hasil Ukuran Partikel F1.....	74
Lampiran 7. Hasil Ukuran Partikel F2.....	75
Lampiran 8. Hasil Ukuran Partikel F3.....	76
Lampiran 9. Hasil Ukuran Partikel F4.....	77
Lampiran 10. Hasil Ukuran Partikel F5.....	78
Lampiran 11. Pembuatan Kurva Kalibrasi dan Verifikasi Metode.....	79
Lampiran 12. Penetapan Ukuran Partikel Sebelum Penyimpanan.....	86
Lampiran 13. Perhitungan Efisiensi Penjerapan.....	87
Lampiran 14. Uji Stabilitas Selama 3 Minggu.....	90
Lampiran 15. Potensial Zeta F4 Setelah Penyimpanan.....	90
Lampiran 16. Hasil Ukuran Partikel F4 Setelah Penyimpanan.....	91
Lampiran 17. Hasil Potensial Zeta F4 Setelah Penyimpanan.....	92
Lampiran 18. Perhitungan Formula.....	93
Lampiran 19. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum DPPH dan OT.....	95
Lampiran 20. Penimbangan DPPH dan Pembuatan Larutan Stok DPPH.....	97
Lampiran 21. Perhitungan Aktivitas Antioksidan Dan IC ₅₀	101
Lampiran 22. Pengujian Aktivitas Antioksidan Zat Pembawa.....	107

DAFTAR SINGKATAN

BCS	<i>Biopharmaceutical Classification System</i>
CV	<i>Coefficient of Variation</i>
DLS	<i>Dynamic Light Scattering</i>
DPPH	<i>Diphenyl Picrylhydrazil</i>
EC ₅₀	<i>Efficient Concentration</i>
IC ₅₀	<i>Inhibition Concentration</i>
IUV	<i>Intermediate-Sized Unilamellar Vesicle</i>
LOD	<i>Limit of Detection</i>
LOQ	<i>Limit of Quantification</i>
LUV	<i>Large Unilamellar Vesicle</i>
MLV	<i>Multi Lamellar Vesicle</i>
OT	<i>Operating Time</i>
PBS	<i>Phosphat Buffer Saline</i>
PSA	<i>Particle Size Analyzer</i>
RSD	<i>Relative Standard Deviation</i>
SD	<i>Standard Deviation</i>
SEM	<i>Scanning Electrom Microscopy</i>
SLS	<i>Static Light Scattering</i>
SUV	<i>Small Unilamellar Vesicle</i>
TEM	<i>Transmission Electron Microscope</i>
g	gram
kg	kilogram
mg	miligram
mL	mililiter
nm	nanometer
ppm	<i>part per million</i>
rpm	rotasi per menit

INTISARI

SARI, DNI. 2019. FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOFITOSOM ASKORBIL PALMITAT DENGAN METODE HIDRASI LAPIS TIPIS-SONIKASI, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Askorbil palmitat memiliki tingkat antioksidan yang tinggi dan merupakan turunan dari vitamin C yang memiliki kelarutan dan stabilitas yang rendah serta tidak dapat berpenetrasi dengan baik ke dalam stratum korneum, sehingga dibuat nanofitosom untuk meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit. Penelitian ini bertujuan untuk membuat nanofitosom menggunakan metode hidrasi lapis tipis-sonikasi dan mengetahui pengaruh variasi konsentrasi fosfatidilkolin terhadap mutu nanofitosom serta karakterisasinya dari segi ukuran partikel, efisiensi penjerapan dan stabilitasnya.

Nanofitosom askorbil palmitat dibuat dengan metode hidrasi lapis tipis-sonikasi. Penelitian ini dibuat 5 formula dengan komponen yang digunakan yaitu askorbil palmitat 10 mg, kolesterol 1,83 mg, dan dengan variasi konsentrasi fosfatidilkolin 18,34 mg; 36,68 mg; 55,02 mg; 73,37 mg; dan 91,71 mg. Karakterisasi nanofitosom meliputi ukuran partikel, efisiensi penjerapan dan stabilitas, kemudian data yang diperoleh dibandingkan dengan literatur.

Askorbil palmitat dapat dibuat nanofitosom dengan metode hidrasi lapis tipis-sonikasi. Karakterisasi nanofitosom askorbil palmitat menghasilkan ukuran partikel rata-rata pada F1, F2, F3, F4 dan F5 berturut-turut yaitu 96, 116, 97, 93, dan 113 nm, dan efisiensi penjerapan terbesar pada formula 4 yaitu sebesar 85,25%. Uji stabilitas hanya dilakukan pada formula 4 dimana ukuran partikelnya menjadi 1105 nm dan zeta potensial sebesar -13,040 mV yang berarti nanofitosom askorbil palmitat tidak stabil selama proses penyimpanan.

Kata kunci : Askorbil palmitat, Fosfatidilkolin, Nanofitosom, Metode hidrasi lapis tipis - sonikasi.

ABSTRACT

SARI, DNI. 2019. FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF ASCORBYL PALMITATE NANOPHYTOSOME WITH THIN LAYER HYDRATION-SONICATION METHOD, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Ascorbyl palmitate has a high antioxidant level and is the derivation of vitamin C with low solubility and stability and cannot penetrate well into the stratum corneum, so that nanophytosome is developed to improve drug penetration into the skin. This research aimed to prepare nanophytosome using thin layer hidration-sonication method and to find out the effect of varying concentration of phosphatidilcholine on the quality of ascorbyl palmitate nanophytosome and its characterization viewed from its particle size, penetration efficiency, and stability aspects.

Ascorbyl palmitate nanophytosome was prepared using thin-layer hydration-sonication method. Five (5) formulas were developed in this research with the following components: 10 mg ascorbyl palmitate, 1.83 mg cholesterol, and varying concentrations of phosphatidilcholine of 18.34 mg, 36.68 mg, 55.02 mg, 73.37 mg, and 91.71 mg. The characterization of nanophytosome included particle size, penetration efficiency, and stability and then the data obtained was compared with literature.

Nanophytosome could be prepared from ascorbyl palmitate using thin layer hydration-sonication method. The characterization of ascorbyl palmitate nanophytosome produced average particle sizes of 96, 116, 97, 93, and 113 nm in F1, F2, F3, F4 and F5, respectively, with the largest penetration efficiency of 85.25% found in formulas 4. Stability test was conducted on formula 4 only with its particle size of 1105 nm and zeta potential -13,040 mV, meaning that ascorbyl palmitate nanophytosome was not stable during storage system.

Keywords: Ascorbyl palmitate, Phosphatidilcholine, Nanophytosome, Thin Layer Hydration-Sonication Method.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Askorbil palmitat merupakan salah satu turunan dari vitamin C yang larut dalam lemak dan memiliki kepolaran yang rendah (Silva & Campos 2000). Vitamin C merupakan antioksidan yang paling banyak digunakan dan masih terus diteliti karena memiliki masalah terhadap stabilitasnya dalam sediaan farmasi. Kendala dalam sediaan vitamin C topikal adalah rendahnya penetrasi kedalam kulit. Askorbil palmitat memiliki kemampuan menembus kulit yang lebih baik dibandingkan dengan vitamin C, karena kelarutan vitamin C dalam lemak yang rendah sehingga akan membatasi kemampuan senyawa untuk melewati membran biologis yang kaya akan lipid dan menghasilkan bio-availabilitas yang buruk. Problem utama sediaan dengan vitamin C maupun turunannya adalah stabilitasnya, terutama degradasi dengan jalur oksidasi (Kogan & Garti 2006).

Askorbil palmitat memiliki tingkat antioksidan yang tinggi, antioksidan merupakan senyawa yang dapat menetralkan atau meredam radikal bebas, serta menghambat terjadinya oksidasi pada sel tubuh, sehingga dapat mencegah atau mengurangi terjadinya kerusakan sel. Radikal bebas merupakan atom atau molekul yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan yang dapat menarik elektron dari senyawa lain sehingga terbentuk radikal bebas dimana dapat merusak molekul makro pembentuk sel yaitu protein, karbohidrat, lemak, dan *deoxyribo nucleic acid* sehingga dapat menyebabkan berbagai jenis penyakit. Antioksidan berdasarkan sumbernya dibagi menjadi dua yaitu antioksidan sintesis dan antioksidan alami. Antioksidan sintesis telah banyak digunakan, namun penggunaan dalam jumlah berlebihan dapat menimbulkan efek samping (Cahyadi 2006). Perlu dilakukan pengembangan terhadap penggunaan antioksidan alami, dimana umumnya antioksidan alami berupa senyawa-senyawa fenolik yang terdapat dalam berbagai tanaman (Khalil *et al.* 2007).

Penggunaan askorbil palmitat sebagai antioksidan memiliki kelemahan dimana askorbil palmitat memiliki sifat reduktor yang kuat atau mudah

teroksidasi. Askorbil palmitat digunakan untuk meningkatkan stabilitas vitamin C dalam sediaan farmasi, dengan adanya air, udara dan cahaya dapat menyebabkan vitamin C dalam bentuk asam askorbat terurai menjadi asam dehidroaskorbat dan kemudian menjadi asam oksalat yang tidak aktif. Peningkatan vitamin C pada kulit akan terbatas (Djajadisastra *et al.* 2010). Alternatif untuk mengatasi masalah tersebut yaitu dengan diberikan dalam sediaan topikal. Obat dengan pemberian topikal memiliki kesulitan yaitu pada daya penetrasi melalui kulit. Obat harus mampu melewati sawar kulit terutama stratum korneum. Stratum korneum memiliki struktur seperti batu bata yang menyulitkan obat berpenetrasi masuk menembus jaringan kulit. Stratum korneum mengandung keratin korneosit yang saling melekat satu sama lain dengan adanya semen, yaitu *lipid bilayer* yang terdiri dari kolesterol, ester kolesterol, asam lemak, dan seramid, sehingga menyulitkan penetrasi obat melalui jalur ini (Barry 2001).

Masalah penetrasi tersebut dapat diatasi dengan membuat suatu sistem penghantaran yang mampu menembus *barrier* pada membran kulit dengan mudah. Sistem pembawa DDS (*Drug Delivery System*) dari generasi terbaru memiliki keuntungan untuk meningkatkan sifat penetrasi pada kulit. Perkembangan terbaru dalam bidang nanoteknologi telah memungkinkan pembuatan partikel berukuran nano digunakan untuk berbagai aplikasi biomedis (Papakostas *et al.* 2011). Beberapa sistem pembawa yang termasuk ke dalam DDS misalnya nanovesikel seperti liposom, fitosom, etosom dan transfersom (Ajazuddin & Saraf 2010).

Perkembangan DDS dalam penghantaran transdermal yaitu sistem vesikular, salah satunya dikenal sebagai nanofitosom. Nanofitosom merupakan gabungan fosfolipid salah satunya fosfatidilkolin dalam pelarut nonpolar seperti aseton. Khan (2013) mengemukakan bahwa penyusun fitosom yaitu yang merupakan struktur misel kompleks bahan alam-fosfolipid, dimana komposisi fitosom bersifat aman dan komponennya dapat diterima untuk penggunaan dalam bidang farmasi, serta absorpsi dan bioavailabilitas dari bahan alam yang larut air meningkat, hal ini menghasilkan efek terapi yang lebih baik (Jain *et al.* 2010).

Nanofitosom merupakan suatu kompleks yang terbentuk antara fitokonstituen dengan fosfolipid yang memiliki sifat mirip dengan membran sel dimana fosfolipid memiliki kepala yang bersifat polar dan bagian ekor yang bersifat nonpolar. Fitokonstituen akan berikatan dengan bagian kepala dari fosfolipid. Fosfolipid yang sering digunakan dalam pembuatan fitosom adalah fosfatidilkolin. Nanofitosom dibuat dengan mencampurkan fitokonstituen dengan fosfatidilkolin pada perbandingan molar tertentu (biasanya 1:1 hingga 1:3), sehingga akan menghasilkan suatu kompleks yang ikatannya lebih kuat karena 1 molekul fitokonstituen akan diikat oleh 1 molekul fosfatidilkolin. Fitosom memiliki stabilitas yang lebih baik dari liposom, hal ini karena fitosom terdiri dari ikatan kimia yang tidak terdapat pada liposom. Komposisi fitosom bersifat aman dan komponennya dapat diterima untuk penggunaan dalam bidang farmasi (Jain *et al.* 2010)

Fitosom juga memiliki efisiensi penyerapan yang cukup baik dan kompleks yang terbentuk relatif stabil karena proses pembentukan kompleks berlangsung melalui reaksi kimia. Melalui mekanisme penyerapan senyawa obat, dimana penyerapan molekul obat pada fitosom terjadi pada bagian polar fosfolipid, sementara pada liposom, molekul obat yang hidrofilik akan terjerap pada bagian inti (*cavity*) yang merupakan ruang yang terbentuk diantara membran fosfolipid. Fitosom merupakan alternatif yang lebih baik dibandingkan dengan liposom karena lebih permeabel terhadap membran dan stabilitas yang lebih baik, oleh karena itu penggunaan fitosom telah banyak dikembangkan hingga saat ini untuk meningkatkan efikasi bahan aktif terutama yang berasal dari tanaman, baik dalam formulasi sediaan obat maupun kosmetika (Tripathy *et al.* 2013).

Metode yang dapat digunakan dalam pembuatan nanofitosom antara lain metode *solvent evaporation*, metode *anti-solvent precipitation*, metode refluks, dan metode hidrasi lapis tipis (Freag *et al.* 2013). Metode hidrasi lapis tipis ini dipilih karena merupakan metode yang paling sering digunakan karena lebih mudah. Metode ini merupakan pembuatan film tipis dengan hidrasi dan diubah keukuran yang diinginkan dengan metode sonikasi, hidrasi ini dilakukan untuk mengembangkan vesikel dan mengoptimalkan penyerapan obat. Vesikel yang

telah disonikasi dihomogenkan dengan cara diekstrusi melalui membran polikarbonat. Campuran bahan vesikel yang terbentuk yaitu fosfolipid dan surfaktan dilarutkan dalam pelarut organik, pelarut organik diuapkan di atas suhu kamar, kemudian dimurnikan pada suhu 50°C dengan menggunakan *Rotary Evaporator* (Maryana *et al.* 2016).

Sonikasi merupakan salah satu metode yang sangat efektif, dikarenakan pengaruh waktu sonikasi yang berdampak pada penurunan ukuran partikel pada sediaan. Kavitasi yang muncul akibat gelombang ultrasonik merupakan proses pecahnya gelembung pada fluida akibat penurunan tekanan secara tiba-tiba (Brennen 2014). Semakin lama waktu sonikasi, ukuran partikel akan semakin mengecil dan homogen sehingga menghasilkan sediaan yang lebih stabil, hal ini membuktikan bahwa gelombang kejut pada metode sonikasi dapat memisahkan penggumpalan partikel (Mason & Lorimer 2014).

Berdasarkan uraian diatas dikembangkan lebih lanjut formulasi nanofitosom askorбил palmitat menggunakan metode hidrasi lapis tipis-sonikasi dengan menggunakan berbagai variasi konsentrasi fosfatidilkolin untuk mengetahui pengaruhnya terhadap mutu fisik fitosom. Karakterisasi fitosom askorбил palmitat meliputi ukuran partikel, morfologi fitosom, zeta potensial, efisiensi penyerapan dan stabilitas fitosom.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka perumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah askorбил palmitat dapat dibuat nanofitosom dengan menggunakan metode hidrasi lapis tipis-sonikasi?
2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi fosfatidilkolin terhadap mutu nanofitosom askorбил palmitat?
3. Bagaimanakah karakterisasi nanofitosom askorбил palmitat?
4. Apakah nanofitosom askorбил palmitat stabil selama proses penyimpanan?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui nanofitosom askorбил palmitat dapat dibuat dengan menggunakan metode hidrasi lapis tipis-sonikasi.
2. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi fosfatidilkolin terhadap mutu nanofitosom askorбил palmitat
3. Mengetahui karakterisasi askorбил palmitat setelah dibuat sediaan nanofitosom.
4. Mengetahui stabilitas nanofitosom askorбил palmitat selama proses penyimpanan.

D. Kegunaan Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai alternatif dalam formulasi askorбил palmitat yang dapat memperbaiki karakterisasi askorбил palmitat sehingga dapat membantu meningkatkan efektivitas, penggunaan askorбил palmitat terutama pada aplikasi sediaan topikal yang bertujuan untuk meningkatkan kelarutan, stabilitas, dan bioavailabilitas zat aktif untuk mendapatkan efek terapi yang cepat.