

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLE*
MYRISETIN DENGAN METODE ULTRASONIKASI**



Oleh :

**Dewi Zulfa Rosida
21154589A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLE*
MYRISETIN DENGAN METODE ULTRASONIKASI**

SKRIPSI

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

Oleh :

**Dewi Zulfa Rosida
21154589A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIABUDI
SURAKARTA
2019**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul :

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLE*
MYRISSETIN DENGAN METODE ULTRASONIKASI**

Oleh :

Dewi Zulfa Rosida

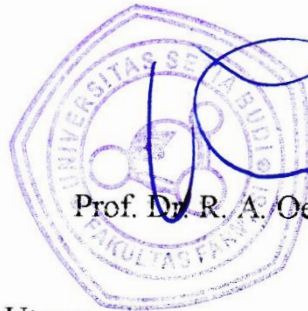
21154589A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Pada tanggal : 29 Juni 2019

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,



Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., MSc., Apt.

Pembimbing Utama

Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping

Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc
Penguji :

1. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.

2. Dr. Drs. Supriyadi, M.Si.

3. Nur Aini Dewi P, M.Sc., Apt.

4. Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt

HALAMAN PERSEMBAHAN

“Kita tidak tahu apa yang disimpan masa depan untuk seseorang. Jangan meremehkan siapa pun. Selama langit masih di atas dan tanah masih diinjak, apapun bisa terjadi.

tetapi

Hanya meminta saja pada Sang Maha Pasti, tanpa usaha, ya mana bisa” J.S.Khairen

Kupersembahkan Skripsi ini untuk :

Dengan segala kebanggaan dan kerendahan hati, hasil karya ini kupersembahkan kepada :

- Allah SWT dengan rahmat dan kasih sayang-Nya.
- Ibu dan Bapak tercinta sebagai bakti serta rasa hormatku.
- Keluarga besarku yang selalu memberi semangat belajarku selama ini.
- Dosen-dosen Universitas Setia Budi yang selalu memberi ilmu yang diajarkan kepada saya dengan ikhlas.
- Teman seperjuangan di Universitas ini. Terlebih untuk FST-OA 2014.
- Gengs “nano-nano” (Evi, Ririn, Iqna, Diyan) yang selalu memberi motivasi dan dukungan untuk mengerjakan tugas akhir.
- Teman-teman skripsi terimakasih atas kebersamaan serta bantuannya selama ini.
- Anak kos (Tiara, Luluk) yang selalu menghibur pada saat lelahku

Almamater, Nusa, Bangsa dan Agama.

PERNYATAAN

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, Juni 2019



Dewi Zulfa Rosida

KATA PENGANTAR



Assalamualaykum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillah segala puji bagi Allah SWT yang karena nikmatnya kebaikan-kebaikan menjadi indah dan karena karunianya niat-niat baik hamba-Nya dapat terlaksana, serta tak lupa semoga shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW kepada keluarganya, sahabatnya, para tabi'in, tabi'ut tabi'in, pengikutnya yang senantiasa berdiri diatas sunnahnya, serta kepada seluruh umatnya hingga akhir zaman yang menjadikan sebagai *uswatun hasanah*, suri tauladan yang baik sehingga memotivasi penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Formulasi Dan Karakterisasi *Solid Lipid Nanoparticle* Myrisetin Dengan Metode Ultrasonikasi”

Skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Dalam penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapat bantuan, bimbingan, dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. RA Oetari, SU, MM, M.Sc., Apt. selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt. Selaku dosen pembimbing utama.
4. Hery Muhamad Ansory S.Pd., M.Sc selaku pembimbing pendamping.
5. Dr. Jason Merari Peranginangin, MM., M.Si. selaku dosen pembimbing akademik.
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
7. Keluarga peneliti; bapak Suyono, ibu Maryam, dan kakak Ike Novieriyana.
8. Teman-teman yang membantu sewaktu praktikum

9. Teman-teman kos Pondok Putri (Evi, Ririn, Diyan, Tiara, Luluk) yang selalu mendampingi, menyayangi, dan membantu disaat suka maupun duka.
10. Teman-teman “nano-nano” (Evi, Ririn, Diyan, Iqna) yang selalu memberikan semangat untuk mengerjakan skripsi dan uluran tangan disaat yang tepat.
11. UPT-Lab dan Perpustakaan Universitas Setia Budi Surakarta.
12. Bu Wiji di PT. DKSH Indonesia, bu Friana laboratorium farmasi UHAMKA, bu Rahmi UIN Malang.
13. Perusahaan Gattefossé Prancis dan IOI Oleo GmbH Jerman yang memberikan bahan untuk penelitian

Semoga Allah Subhanahu Wa Ta ‘ala memberikan balasan yang lebih baik pada mereka semua.

Penulis menyadari bahwa hasil penelitian ini jauh dari sempurna, namun penulis berharap hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi pihak lain yang berkepentingan.

Wassalamualaykum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Surakarta, Juni 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Tinjauan Pustaka.....	5
1. Nanopartikel.....	5
2. SLN (<i>Solid Lipid Nanoparticle</i>).....	6
3. Metode Pembuatan SLN.....	7
3.1. <i>High Pressure Homogenizer</i> (homogenisasi tekanan tinggi)	8
3.2. Homogenitas Panas	8
3.3. Homogenitas Dingin	8
3.4. Teknik mikroemulsi	8
3.5. <i>Solvent emulsification evaporation-diffusion</i>	8
3.6. Metode <i>melting dispersion</i>	8
3.7. Ultrasonikasi atau Homogenitas kecepatan tinggi	9
3.8. Proses <i>bottom up</i>	9
3.9. Proses <i>top down</i>	9

4.	Ultrasonikasi	10
5.	Myrisetin.....	11
6.	Preformulasi.....	12
6.1	Tristearin (<i>Dynasan 118</i>).....	12
6.2	Gliseril Monostearat (<i>Imwitor 941</i>)	12
6.3	Apifil	13
6.4	Tween 80.	13
7.	Validasi Metode Analisis.....	14
7.1	Akurasi	15
7.5	Selektivitas (Spesifisitas).....	16
7.5	Ketangguhan metode (<i>ruggedness</i>).....	16
8.	Karakterisasi SLN	17
8.1	Ukuran Partikel dan Zeta Potensial.	17
8.2	<i>Transmission Electron Microscopy</i> (TEM).....	17
8.4	Efisiensi Penjerapan	19
9.	Pengujian DPPH.....	19
B.	Landasan Teori	20
C.	Hipotesa	21
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		22
A.	Populasi Sampel	22
1.	Populasi	22
2.	Sampel	22
B.	Variabel Penelitian.....	22
1.	Identifikasi Variabel Utama.....	22
2.	Klasifikasi variabel.....	22
2.1.	Variabel bebas.....	22
2.2.	Variabel tergantung.....	22
2.3.	Variabel Tekendali	22
3.	Definisi operasional variabel utama	23
C.	Bahan dan Alat	23
1.	Bahan.....	23
2.	Alat	23
D.	Jalannya Penelitian	24
1.	Percobaan Pendahuluan.....	24
2.	<i>Screening</i> Myrisetin SLN dengan metode Ultrasonikasi	24
3.	Pembuatan Kurva Kalibrasi	24
3.1.	Pembuatan larutan induk	24
3.2.	Penetapan gelombang maksimum.....	24
3.3.	Penetapan operating time.....	25
3.4.	Pembuatan larutan seri kurva kalibrasi	25
4.	Validasi Metode Analisis.....	25
4.1.	Linearitas (Linearity).....	25
4.2.	Penentuan batas deteksi (LOD) dan penentuan batas kuantifikasi (LOQ).	25
4.3.	Akurasi	25

4.4. Presisi	26
5. Pembuatan SLN Myrisetin.....	26
6. Karakterisasi Myrisetin	26
6.1. Karakterisasi Myrisetin SLN	26
6.2. Uji stabilitas Myrisetin SLN setelah penyimpanan.....	26
6.3. Efisiensi Penjerapan	26
6.4. Uji Antioksidan secara DPPH.....	26
E. Hasil Analisis	27
F. Skema Jalannya Penelitian.....	28
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHSAN	 30
A. Percobaan Pendahuluan	30
B. Pembuatan Myrisetin SLN	31
C. Pembuatan Kurva Kalibrasi.....	32
1. Penentuan panjang gelombang Maksimum	32
2. Penentuan Operating Time	32
3. Kurva Kalibrasi	32
D. Validasi Metode Analisis	33
1. Linearitas	34
2. Penentuan LOD dan LOQ	34
3. Presisi	34
4. Akurasi.....	35
E. Karakterisasi SLN Myrisetin.....	35
1. Pengukuran distribusi dan ukuran Partikel	35
2. Potensial Zeta.....	36
3. Efisiensi Penjerapan	37
4. Uji stabilitas myrisetin selama penyimpanan	37
5. Uji Antioksidan	38
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	 40
A. Kesimpulan.....	40
B. Saran	40
 DAFTAR PUSTAKA	 41
 LAMPIRAN	 45

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Struktur Myticetin.....	11
2. Struktur Tristearin.....	12
3. Struktur Imwitor 941.....	13
4. Struktur Tween 80.....	14
5. <i>Transmission Electron Microscopy</i> (Tang 2017)	18
6. Struktur reaksi radikal DPPH dengan antioksidan.....	19
7. Cara kerja skrining lipid	28
8. Skema cara kerja SLN.....	29
9. ???.....	33

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Kategori kekuatan antioksidan	20
2. <i>Screening</i> Myrisetin SLN dengan lipid padat dan surfaktan.....	24
3. Formula yang terpilih	32
4. Validasi metode analisis kurva kalibrasi Myrisetin	33
5. Hasil penetapan distribusi partikel dan ukuran.....	35
6. Hasil efisiensi penjerapan.....	37
7. Stabilitas penyimpanan	38

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Penentuan Panjang gelombang dan Pembuatan kurva baku	46
2. Skrining lipid	52
3. Ukuran Partikel dan distribusi	56
4. Potensial zeta	68
5. Perhitungan Efisiensi Penjerapan	69
6. Stabilitas penyimpanan	72
7. Hasil DPPH.....	73

INTISARI

ROSIDA Z. 2019. FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLES* MYRISSETIN DENGAN METODE ULTRASONIKASI. SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Myrisetin (3,5,7,3',4',5-heksahidroksiflavon) merupakan senyawa flavonoid memiliki aktifitas antioksidan alami sebagai aktifitas utama biologis. Myrisetin memiliki kelarutan rendah dan laju disolusi rendah, sehingga dapat dibuat sediaan dengan nanoteknologi untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas. Salah satu sistem penghantar untuk meningkatkan kelarutan dengan teknologi *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN).

SLN myrisetin dibuat dengan menggunakan metode ultrasonikasi. Penelitian ini menggunakan lipid imwitor 941, *dynasan* 118 dan apifil dengan konsentrasi berbeda, surfaktan yang digunakan adalah tween 80. Formula SLN myrisetin yang dibuat dikarakterisasi dengan melihat ukuran partikel, efisiensi penjerapan, potensial zeta, dan uji antioksidan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa myrisetin dapat dibuat sediaan *Solid Lipid Nanoparticles* dengan metode ultrasonikasi, dengan lipid apifil dan surfaktan tween 80. Karakterisasi myrisetin dalam SLN dengan lipid yang terpilih yaitu Apifil 2% (F7) dapat menghasilkan ukuran partikel terkecil $105,5 \pm 0,70$; potensial zeta $-20,52$ mV, dapat menghasilkan efisiensi penjerapan sebesar 73,56% dan memiliki aktifitas antioksidan dengan IC_{50} 38,77.

Kata kunci: SLN, myrisetin, ultrasonikasi

ABSTRACT

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Myrisetin merupakan senyawa flavonoid dengan subklas flavonol yang memiliki substitusi hidroksil pada posisi 3,5,7,3',4',5, dan memiliki efek neuroprotektif pada penyakit parkinson baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. (Yang SF 2006). Selain itu, myrisetin juga telah ditemukan memiliki efek antioksidan sebagai aktifitas utama biologis (Yao 2013), dibuktikan pada penelitian Qu (2006) myrisetin dapat menghambat radikal bebas sebesar 71,5% dengan IC_{50} 9 μ g/ml dengan pengujian DPPH.

Myrisetin dapat digunakan sebagai senyawa aktif obat, tetapi masih sangat sedikit pemanfaatannya karena masalah kelarutan dan *bioavailable* yang rendah. Kelarutan dan permeabilitas yang rendah akan menghambat proses absorpsi pada obat yang sukar larut dalam air, sehingga mempengaruhi ketersediaan farmasetiknya yang terkait dengan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS). Myrisetin termasuk dalam BCS kelas II yaitu memiliki permeabilitas tinggi namun kelarutannya rendah. Kelarutan merupakan faktor yang mempengaruhi ketersediaan hayati obat, hal ini didukung oleh studi di mana bioavailabilitas quersetin, flavonoid yang khas, kurang dari 17% pada tikus (Yao 2014) dan bioavailabilitas yang lebih rendah sekitar 1% pada manusia (Chan 2003). Obat yang memiliki kelarutan rendah akan mengakibatkan laju disolusinya juga rendah sehingga absorpsinya kurang sempurna dan memiliki bioavailabilitas yang rendah pula (Shargel dan Yu 2005). Kelarutan myrisetin dapat di atasi dengan beberapa metode seperti liposom (Landi-Librandi *et al.* 2011), mikroemulsi (Zhang *et al.* 2010), dispersi padat (Wang 2012), dan Inklusi β -siklodekstrin (Wang *et al.* 2008). Penelitian Hong (2014) myrisetin dibuat nanosuspensi karena efektif meningkatkan kelarutan myrisetin, menggunakan metode ultrasonikasi dan menghasilkan ukuran partikel antara 300-500 nm dan stabil secara fisik, kelarutan dan disolusi meningkat secara signifikan pada tikus.

Peneliti mengembangkan nanoteknologi, karena merupakan salah satu sistem sistem penghantar obat yang baik untuk meningkatkan bioavailabilitas dan kelarutan dalam air, selain untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas nanopartikel dapat digunakan untuk mengetahui biodistribusi pada jaringan tertentu sehingga diketahui profil toksikokinetiknya (Xue 2012). Keuntungan nanopartikel meningkatkan kelarutan, bebas dari sitotoksitas, memiliki penargetan dan karakteristik pelepasan obat yang terkontrol. Penelitian menggunakan nanoteknologi untuk dapat meningkatkan aksi poten dari suatu ekstrak tumbuhan, mengurangi dosis yang diperlukan, efek samping, dan meningkatkan aktivitas farmakologinya (Sigh 2008). Salah satu jenis nanopartikel berbasis lipid padat yang sering digunakan adalah *Solid Lipid Nanoparticle* (Bonifácio 2014).

Solid Lipid Nanoparticle (SLN) adalah sistem pengiriman *nanodrug* baru, yang banyak menarik perhatian sebagai sistem penghantar obat yang menjanjikan untuk meningkatkan bioavailabilitas oral untuk obat-obatan yang sulit larut dalam air (Hu 2016). SLN memiliki beberapa keuntungan efek samping kecil, tidak beracun, pelepasan obat terkontrol, sistem penghantar yang ditargetkan, serta meningkatkan kestabilan zat yang tidak stabil (Yuan 2014). Komponen utama SLN adalah lipid atau senyawa golongan lipid yang aman secara biologi (*biodegradable* dan *biocompatible*). SLN ini terbuat dari emulsi minyak / air dengan lipid yang padat pada suhu kamar dan suhu tubuh (Neve 2013).

Sifat-sifat bahan yang digunakan dalam penyusun sistem SLN sangat berpengaruh terhadap karakter fisika kimia, stabilitas dan pelepasan yang diperoleh. Beberapa hal yang dipertimbangkan dalam pemilihan fase lipid yang digunakan antara lain jarak titik leleh, morfologi kristal, viskositas dan polaritas (Qian et al 2011). Pembuatan SLN salah satunya menggunakan metode ultrasonikasi, yaitu penghancuran partikel menjadi ukuran nano dengan gelombang ultrasonik terutama gelombang akustik dengan frekuensi lebih besar dari 20 kHz, yang menghasilkan efek kavitasi (Nakahira 2007). Teknik ultrasonikasi merupakan teknik yang banyak digunakan dalam pembuatan

nanopartikel terutama SLN karena metodenya yang sederhana dan efektif untuk menghasilkan SLN tanpa pelarut organik. Masalah dari metode ini adalah distribusi ukuran partikel yang lebih besar dan dapat mencapai rentang mikrometer. Kontaminasi logam yang disebabkan ultrasonikasi juga menjadi masalah pada teknik ini. Untuk mengatasi masalah-masalah tersebut, digunakan penggabungan teknik pengadukan kecepatan tinggi (homogenisasi) dan ultrasonikasi yang dilakukan pada suhu tinggi, yaitu diatas titik leleh lemak padatnya.

SLN cocok untuk berbagai rute pemberian, seperti intravena, oral, topikal (kulit), transokular (mata) dan transalveolar (paru-paru) mode. Sistem emulsi SLN dapat dibuat *freeze drying* untuk memastikan stabilitas SLN jangka panjang (Uner 2007). Produk SLN topikal akan menjadi inovasi yang berguna untuk kosmeseutikal karena menunjukkan potensi besar untuk mengobati kondisi dermatologis. Aplikasi topikal SLN memberikan efek yang cepat dan tertarget pada tempat kerja, dan meningkatkan penetrasi ke stratum korneum (Rahul 2011).

Penelitian ini dilakukan untuk membuat sediaan SLN menggunakan metode ultrasonikasi dengan myrisetin sebagai bahan obat ditambah jenis lipid padat golongan tertentu dan surfaktan sebagai stabilisator. Karakterisasi myrisetin SLN meliputi ukuran partikel, pengukuran distribusi partikel, kelarutan, zeta potensial, spektrofotometri UV-VIS, dan stabilitas.

B. Rumusan Masalah

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

1. Apakah Myrisetin dapat dibuat SLN dengan menggunakan metode Ultrasonikasi?
2. Apakah Myrisetin dalam SLN stabil selama proses penyimpanan?
3. Bagaimana karakterisasi Myrisetin dalam SLN?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui Myrisetin dapat dibuat sediaan SLN dengan menggunakan metode ultrasonikasi.
2. Mengetahui Myrisetin dalam bentuk SLN stabil selama proses penyimpanan.
3. Mengetahui karakterisasi Myrisetin dalam bentuk SLN.

D. Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberi tambahan informasi, ilmu pengetahuan dan pengembangan metode ultrasonikasi untuk mengatasi masalah obat-obat yang memiliki bioavailabilitas dan kelarutan yang rendah dalam air.