

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*)
FISSETIN MENGGUNAKAN LIPID GOLONGAN GLISERIDA DENGAN
METODE *EMULSIFIKASI***



Oleh :

Dian Apriyani
21154518A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*)
FISSETIN MENGGUNAKAN LIPID GOLONGAN GLISERIDA DENGAN
METODE *EMULSIFIKASI***

SKRIPSI

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

Oleh:

**Dian Apriyani
21154518A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul :

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*)
FISETIN MENGGUNAKAN LIPID GOLONGAN GLISERIDA DENGAN
METODE *EMULSIFIKASI***

Oleh :

**Dian Apriyani
21154518A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 24 Juni 2019



Dekan,

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Pembimbing Utama

Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping

Anita Nilawati, M.Farm., Apt

Penguji :

1. Siti Aisyah, M.Sc., Apt

1.

2. Drs. Mardiyono, M.Si

2.

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

4. Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt

4.

HALAMAN PERSEMBAHAN



Hendaknya kamu selalu jujur karena kejujuran itu akan membawa kepada kebaikan dan kebaikan itu akan membawa ke dalam surga.

(HR. Bukhari dan Muslim)

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain). Dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap.”

(QS. Al-Insyirah 6-8)

Kupersembahkan skripsi ini untuk :

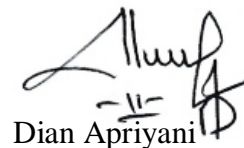
- Allah SWT yang telah memberikan kesehatan, rezeki, kemudahan dan kelancaran dalam menyelesaikan skripsi ini.
- Bapak (Suji), Ibu (Wiwik Karmini), Adikku (Septy Puspitasari) dan seluruh keluarga yang aku banggakan, terimakasih telah memberikan doa dan semangat untuk kesuksesan masa depanku.
- Dosen pembimbingku, Bapak Muhammad Dzakwan, dan Ibu Anita Nilawati, terimakasih telah sabar membimbing, mendidik dan meluangkan waktu untuk membagi ilmunya.
- Team skripsiku (Iqnatya, Evi, Rosi dan Ririn) yang selalu memberi motivasi dan dukungan untuk mengerjakan tugas akhir ini.
- Almamater, Agama, Bangsa, dan Negara.

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 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



Dian Apriyani

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa, karena atas segala nikmat dan karuniaNya, Penulis dapat menyelesaikan Skripsi ini guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Puji syukur kepada Allah SWT, akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“FORMULASI DAN KARAKTERISASI NLC (*Nanostructured Lipid Carriers*) Fisetin Menggunakan Lipid Golongan Gliserida Dengan Metode *Emulsifikasi*”** diharapkan dapat memberikan sumbangan ilmu pengetahuan dalam bidang formulasi teknologi sediaan 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 nikmat dan karuniaNya disetiap perjalanan 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 yang telah banyak memberikan ilmu, masukan, pengarahan dan bimbingan selama penyusunan Skripsi ini.
5. Anita Nilawati, M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan ilmu, masukan, pengarahan dan bimbingan selama penyusunan Skripsi ini.
6. Selaku Dosen Penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan masukan untuk Skripsi ini.
7. Segenap dosen, instruktur laboratorium yang banyak memberikan bantuan dan kerjasama selama penyusunan penelitian Skripsi ini.

8. PT. Gratefoss yang telah memberikan bantuan bahan penelitian dan kerjasama selama penyusunan skripsi ini.
9. Ibu Wiji DKSH yang telah memberikan bantuan alat uji penelitian dan kerjasama selama penyusunan skripsi ini.
10. Orang tuaku tercinta, adekku, semua saudara yang telah membantu, mendukung, dan memberi semangat serta doa.
11. Sahabatku (iqnatya, ririn, rosi dan evi) dan kamu yang selalu memberikan semangat.

Tak ada gading yang tak retak, begitu pula dengan penyusunan Skripsi ini. Dalam penyusunan skripsi ini, penulis menyadari bahwa masih banyak keterbatasan dan kekurangan yang ada, dan jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan sumbangan saran dan masukan yang bersifat membangun demi perbaikan dan kesempurnaan skripsi ini. Sebagai akhir, penulis mengucapkan permohonan maaf atas segala kekurangan, dan kekhilafan yang ada.

Wassalamualaikum wr wb.

Surakarta, Juni 2019

Dian Apriyani

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	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Nanopartikel	4
B. NLC (<i>Nanostructured Lipid Carriers</i>)	5
C. Metode Pembuatan NLC	6
1. Metode Pengadukan Berkecepatan Tinggi & Ultrasonikasi (<i>High shear homogenization and ultrasound</i>)	6
2. Metode Homogenisasi Tekanan Tinggi (<i>High Pressure Homogenization</i>)	7
3. Metode Emulsifikasi Pelarut (<i>Emulsification Solvent Evaporation</i>)	8
3.1 Persiapan fase organik	8
3.2 Langkah pra-emulsifikasi	8
3.3 Langkah nanoemulsifikasi	8
4. Teknik Emulsifikasi	8
5. Metode <i>Bottom Up</i>	9

6. Metode <i>top down</i>	9
D. Fisetin	10
E. Studi Preformulasi.....	11
1. Glyceryl Monostearat	11
2. Glyceryl Behenate (Compritol).....	12
3. Glyceryl Palmitostearate (Precirol).....	12
4. Polysorbate 80 (Tween 80).....	13
5. Isopropyl Myristate	14
F. Validasi Metode Analisis	14
1. Linearitas	15
2. Akurasi (Kecermatan)	15
3. Presisi (Keseksamaan).....	15
4. Selektifitas	16
5. Limit deteksi (LOD) dan limit kuantitasi (LOQ).....	16
G. Karakterisasi NLC (<i>Nanostructured Lipid Carriers</i>).....	16
1. Ukuran Partikel	16
2. Stabilitas Selama Penyimpanan	17
3. Efisiensi penjerapan	17
4. Uji aktifitas antioksidan.....	18
H. Landasan Teori.....	19
I. Hipotesis	20
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	21
A. Populasi dan Sampel	21
1. Populasi	21
2. Sampel	21
B. Variabel Penelitian.....	21
1. Identifikasi Variabel Utama.....	21
2. Klasifikasi Variabel Utama.....	21
3. Definisi Operasional Variabel Utama	22
C. Bahan dan Alat.....	22
1. Bahan.....	22
2. Alat	23
D. Jalannya Penelitian.....	23
1. Percobaan pendahuluan	23
2. <i>Screening</i> lipid dengan metode <i>emulsifikasi</i>	23
3. Pembuatan kurva kalibrasi.....	24
3.1 Pembuatan larutan induk.....	24
3.2 Penentuan panjang gelombang maksimum.....	24
3.3 Penetapan <i>operating time</i>	24
3.4 Pembuatan larutan seri kurva kalibrasi.....	24
4.1 Akurasi.....	25
4.2 Presisi.....	25
5. Pembuatan NLC fisetin	25
6. Karakterisasi NLC fisetin	25
6.1 Penetapan distribusi & ukuran partikel.....	25

6.2 Efisiensi penjerapan (EE)	26
7. Uji stabilitas NLC fisetin setelah penyimpanan secara visual.	26
8. Uji aktivitas antioksidan	26
8.1 Pembuatan larutan DPPH.	26
8.2 Pembuatan larutan induk zat aktif.	26
8.3 Penentuan panjang gelombang dan <i>operating time</i>	26
8.4 Pembuatan larutan seri konsentrasi zat aktif.	27
8.5 Pembuatan larutan seri konsentrasi formula sediaan.	27
8.6 Perhitungan IC ₅₀	27
E. Analisis Hasil	27
F. Skema Jalannya Penelitian	28
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	 29
A. Percobaan Pendahuluan.....	29
B. Pembuatan NLC fisetin	30
C. Kurva Kalibrasi dan Verifikasi Metode Analisis	31
1. Pembuatan kurva kalibrasi.....	31
1.2 Penentuan <i>operating time</i>	31
1.3 Kurva kalibrasi	31
1.4 Verifikasi metode analisis	32
D. Karakterisasi <i>Nanostructure Lipid Carriers</i> (NLC) fisetin.	33
1. Ukuran partikel	33
2. Zeta potensial.	34
3. Efisiensi penjerapan	35
4. Uji stabilitas NLC fisetin setelah penyimpanan secara visual	36
5. Uji aktivitas antioksidan	36
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	 38
A. Kesimpulan	38
B. Saran.....	38
 DAFTAR PUSTAKA	 39
 LAMPIRAN	 45

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Skema umum mekanisme teknologi <i>bottom-up</i>	9
2. Skema umum mekanisme teknologi <i>top down</i>	10
3. Struktur kimia fisetin.....	11
4. Glyceryl monostearat	11
5. Struktur Gliseril Behenate	12
6. Struktur Gliseril Palmitostarate	13
7. Struktur Tween 80.....	13
8. Struktur Isopropyl Myristate	14
9. Reaksi DPPH dan Antioksidan	18
10. Skema jalannya penelitian	28
11. Grafik hubungan antara konsentrasi fisetin dengan absorbansi	32

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Kondisi optimal pembuatan NLC dengan HSH/Ultrasonikasi	7
2. Screening lipid	23
3. Formula terpilih	30
4. Hasil penentuan kurva baku fisetin.....	31
5. Parameter verifikasi metode analisis kurva kalibrasi fisetin	32
6. Hasil pengukuran ukuran partikel.....	34
7. Efisiensi penjerapan	35
8. Stabilitas NLC fisetin pada suhu kamar.....	36

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Certificate of Analysis (CoA) Fisetin	46
2. Certificate of Analysis (CoA) Compritol	48
3. Certificate of Analysis (CoA) Precirol.....	49
4. Foto serbuk fisetin.....	50
5. Foto serbuk <i>gliseril monostearat</i> (GMS)	50
6. Foto serbuk precirol	50
7. Foto serbuk compritol	50
8. Foto tween 80	51
9. Foto isopropil miristat	51
10. Alat yang digunakan dalam penelitian	52
11. <i>Screening</i> lipid	53
12. Penentuan panjang gelombang dan pembuatan kurva baku	54
13. Uji ukuran partikel formula I (GMS 2%).....	59
14. Hasil uji ukuran partikel formula II (Precirol 2%).....	62
15. Hasil uji ukuran partikel formula III (Compritol 2%).....	65
16. Hasil uji zeta potensial formula II (Precirol 2%)	68
17. Hasil uji zeta potensial formula III (compritol 2%)	69
18. Perhitungan efisiensi penjerapan NLC Fisetin	70
19. Uji stabilitas NLC fisetin setelah penyimpanan secara visual.....	72
20. Uji Aktifitas Antioksidan	73
21. DPPH fisetin	76
22. DPPH formula I (Gliseril monostearat 2%)	80

23. Data statistik DPPH formula I	84
24. DPPH formula II (Precirol 2%)	85
25. Data statistik DPPH formula II (Precirol 2%)	89
26. DPPH formula III (Compritol 2%)	90
27. Data statistik DPPH formula III (Compritol 2%)	94

INTISARI

APRIYANI D., 2019. FORMULASI DAN KARAKTERISASI NLC (NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS) Fisetin MENGGUNAKAN LIPID GOLONGAN GLISERIDA DENGAN METODE EMULSIFIKASI. SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Fisetin (3,3',4',7-tetrahydroxyflavone) merupakan senyawa flavonoid dengan beragam aktifitas yaitu sebagai antioksidan alami. Fisetin termasuk golongan obat BCS kelas II memiliki kelarutan 0,002 mg/ml dengan absorpsi sangat rendah sekitar 10%, hal ini menyebabkan fisetin masih sangat sedikit digunakan sebagai senyawa aktif karena membatasi proses absorpsi obat dan mempengaruhi ketersediaan farmasetiknya. Salah satu pendekatan untuk meningkatkan kelarutan fisetin yaitu teknologi NLC (Nanostructured Lipid Carrier). NLC fisetin dibuat dengan menggunakan metode emulsifikasi. Penelitian ini menggunakan lipid padat golongan gliserida yaitu gliseril monostearat, compritol dan precirol konsentrasi 2%.

Formula NLC fisetin dikarakterisasi dengan melihat ukuran partikel, zeta potensial, efisiensi penjerapan, stabilitas selama penyimpanan dan aktifitas antioksidan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa fisetin dapat dibuat sediaan Nanostructured Lipid Carrier dengan metode emulsifikasi yang stabil selama proses penyimpanan dengan karakterisasi menghasilkan ukuran partikel terkecil yaitu 539,33 nm, nilai potensial zeta sebesar -20,25 mV, memiliki efisiensi penjerapan terbesar sebanyak 59,20% dan terdapat aktivitas antioksidan kategori kuat pada fisetin dengan nilai IC_{50} sebesar 6,07 ppm, sedangkan pada formula NCL fisetin memiliki aktivitas antioksidan yang tergolong aktif.

Kata Kunci : Fisetin, NLC, Emulsifikasi

ABSTRACT

APRIYANI D., 2019. FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF NLC (NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS) Fisetin USING LIPID GLISERIDES BY EMULSIFICATION METHOD. UNDERGRADUATE THESIS, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Fisetin (3,3',4',7-tetrahydroxyflavone) is a flavonoid compound with various activities as a natural antioxidant. Fisetin is a drug BCS class II having a solubility of 0.002 mg/ml with very low bioavailability of about 10%, this causes fisetin still very little used as an active compound because it will limit absorption of drugs and affect the availability of pharmaceuticals. One approach to increasing solubility Nanostructured Lipid Carriers technology. NLC fisetin formula made by emulsification method. This research used glyceride-class solid lipids namely glyceryl monostearate, compritol and precirol 2% concentration.

NLC fisetin formula was characterization by particles size, potential zeta, entrapment efficiency and antioxidant activity.

The results showed that fisetin can be prepared by Nanostructured Lipid Carriers with emulsification method during the storage process with characterization solid lipids yielding the smallest particle size of 539.33 nm, potential zeta of -20.25 mV and the entrapment efficiency of 59.20% and there is a strong antioxidant activity in fisetin with IC₅₀ value of 6.07 ppm, while in NCL fisetin formula has antioxidant activity which is classified as active.

Keywords: Fisetin, NLC, Emulsification

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Antioksidan saat ini telah banyak dikembangkan, terutama antioksidan yang berupa senyawa-senyawa fenolik yang terdapat dalam berbagai tanaman (Khalil *et al.* 2007). Salah satu antioksidan golongan flavonoid utama yang secara luas dapat ditemukan dalam buah-buahan adalah fisetin. Fisetin praktis tidak larut dalam air dan memiliki permeabilitas tinggi sehingga digolongkan dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II. Penggunaan fisetin sebagai senyawa aktif obat masih sangat sedikit digunakan karena dengan kelarutan yang kecil dan permeabilitas yang tinggi akan membatasi proses absorpsi obat dan mempengaruhi ketersediaan farmasetiknya (Madaan 2014).

Beberapa tahun belakangan telah berkembang teknologi nano yang digunakan sebagai pembawa obat untuk meningkatkan ketersediaan hayati bahan obat yang memiliki kelarutan rendah seperti fisetin. Kelebihan teknologi nano yaitu kemampuannya menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal, kemampuan untuk menembus dinding sel yang lebih tinggi, baik melalui difusi, opsonifikasi, maupun fleksibilitasnya (Rauhatun dan Iis 2013).

Salah satu teknologi nano tersebut yaitu NLC (*nanostructured lipid carriers*). Sistem pembawa *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) merupakan generasi baru dari *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) yang dapat digunakan sebagai pembawa obat pada formulasi (Pardeike *et al.* 2009). Sistem SLN memiliki kelemahan yaitu jumlah muatan obat yang terbatas dan adanya kerusakan obat selama penyimpanan, sehingga dilakukan pengembangan formulasi NLC karena pada NLC memiliki jumlah muatan obat yang lebih tinggi untuk sejumlah senyawa aktif dan dapat meminimalkan kerusakan senyawa aktif selama penyimpanan (Muller *et al.* 2002).

Salah satu penelitian NLC (*nanostructured lipid carriers*) yaitu penggunaan bahan aktif meloxicam untuk penghantaran topikal menggunakan metode

emulsifikasi menggunakan lipid padat yaitu (Monostearin), lipid cair (Miglyol 808) serta surfaktan (Tween 80). Hasilnya dapat disimpulkan bahwa sistem NLC meloxicam dapat menjadi solusi penghantaran topikal untuk obat golongan NSAID (*Non Steroid Anti-inflammatory Drugs*) secara langsung menuju target penyakit dan memberikan efek lokal (Rahmi *et al.* 2016).

Formulasi pada sistem NLC menggunakan kombinasi lipid padat (lemak) dan lipid cair (minyak) membentuk matrik inti lipid yang distabilkan oleh surfaktan. Matrik lipid dapat dihasilkan dengan cara mencampurkan lipid padat dan lipid cair dengan perbandingan 70 : 30 (rasio 99,0 : 0,1), karena minyak pada campuran ini memiliki titik leleh yang lebih rendah dibandingkan lipid padat murni (Patel *et al.* 2011).

Lipid padat yang digunakan pada penelitian ini adalah golongan gliserida. Gliserida yaitu ester yang terbentuk dari gliserol dan asam lemak. Perbedaan dari ketiga lipid padat yang digunakan pada penelitian ini yaitu gliseril monostearat, compritol dan precirrol terletak pada panjang rantai karbon, semakin panjang rantai karbon maka makin tinggi titik lebur lipid tersebut, sehingga akan memudahkan campuran lipid untuk bercampur membentuk fase emulsi dengan dispersi koloid yang stabil (Rowe *et al.* 2009). Minyak atau lipid cair pada penelitian ini yaitu isopropil miristat digunakan dalam hal penyerapan obat karena dapat menurunkan keteraturan kisi kristal matriks lipid disebabkan oleh perbedaan panjang rantai karbon lipid padat golongan gliserida dan minyak (Tamjidi *et al.* 2013).

Pembuatan NLC fisetin dilakukan dengan menggunakan metode *emulsifikasi*. Metode ini memiliki keuntungan dibandingkan metode pembuatan yang lainnya, yaitu lebih mudah dan dapat memberikan hasil penyerapan yang baik. Tahapan metode ini dilakukan dengan cara mencampurkan lipid padat dalam jumlah yang lebih besar dibandingkan dengan lipid cair (Sjostrom *et al.* 1992). Ukuran partikel yang dihasilkan pada metode ini dipengaruhi oleh perpaduan lemak dengan surfaktan/*emulsifier* dan konsentrasi lemak dalam formula. Hasil pencampuran yang dihasilkan berupa matriks yang dapat menyerap obat dalam jumlah yang relatif besar dibandingkan metode yang lain (Souto & Muller 2007).

B. Perumusan Masalah

Permasalahan dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah fisetin dapat dibuat NLC (*nanostructured lipid carriers*) menggunakan lipid golongan gliserida dengan metode *emulsifikasi*?
2. Apakah fisetin dalam NLC (*nanostructured lipid carriers*) stabil selama proses penyimpanan?
3. Bagaimanakah karakterisasi fisetin dalam NLC (*nanostructured lipid carriers*)?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui fisetin dapat dibuat NLC (*nanostructured lipid carriers*) menggunakan lipid golongan gliserida dengan metode *emulsifikasi*.
2. Mengetahui fisetin dalam NLC (*nanostructured lipid carriers*) stabil selama proses penyimpanan.
3. Mengetahui karakterisasi fisetin dalam NLC (*nanostructured lipid carriers*).

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi, ilmu pengetahuan, pengembangan NLC dengan lipid golongan monogliserida menggunakan metode emulsifikasi untuk mengatasi masalah obat-obat yang memiliki kelarutan dan laju disolusi yang rendah dalam air.