

FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLES*

(SLN) LORATADIN



oleh:

**Ayunda Eka Zulistya
19134011A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLES*

(SLN) LORATADIN

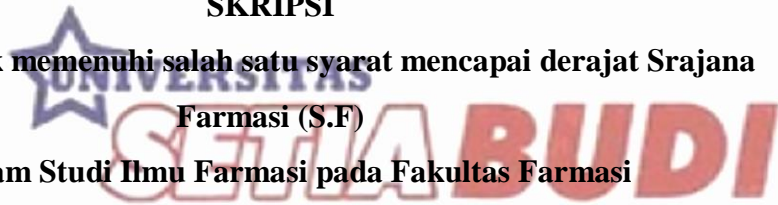
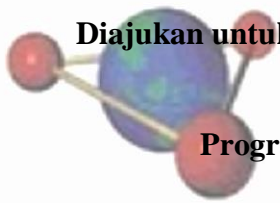
SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Srajana

Farmasi (S.F)

Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi



oleh:

**Ayunda Eka Zulistya
19134011A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul :

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLES*
(SLN) LORATADIN**

Oleh:

Ayunda Eka Zulistya

19134011A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Pada tanggal : 12 Juni 2017

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

Prof. Dr. RA. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Pembimbing Utama

Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping

Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si

Penguji:

1. Ilham Kunchahyo, S.Si., M.Sc., Apt.
2. Ghani Nurfiana, M.Farm., Apt.
3. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.
4. Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt.

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

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, 8 Juni 2017



Ayunda Eka Zulistya

HALAMAN PERSEMBAHAN

“Yakinlah akan ada sesuatu yang menantimu selepas banyak kesabaran (yang kau jalani), yang akan membuatmu terpana hingga kau lupa betapa pedihnya rasa sakit”

-Ali bin Abi Thalib RA-

Skripsi ini aku persembahkan untuk:

Kedua orang tuaku yang aku sayangi, bapak Sulisto dan ibu Siti Zulaiha, adik-adikku, Ayundi Eka Zulistyia dan Ayub Dwi Zulistyoyo yang selalu senantiasa memberikan doa, dukungan dan nasehat untuk masa depanku

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, hidayah, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID LIPID NANOPARTICLES* (SLN) LORATADIN”. Skripsi ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh derajat sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, dukungan, dan bimbingan dari berbagai pihak sehingga penulis menyampaikan terimakasih kepada yang terhormat :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt, selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, arahan, nasehat, dan ilmunya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. Nuraini Harmastuti, S.Si. M.Si, selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, dan koreksi pada penulis.
5. Ilham Kunchahyo. S.Si., M.Sc.,Apt, selaku dosen penguji pertama yang telah meluangkan waktu serta memberikan kritik dan saran sehingga skripsi ini menjadi lebih baik.
6. Ghani Nurfiana, M.Farm.,Apt, selaku dosen penguji kedua yang telah meluangkan waktu serta memberikan kritik dan saran sehingga skripsi ini menjadi lebih baik.
7. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc, selaku dosen penguji ketiga yang telah meluangkan waktu serta memberikan kritik dan saran sehingga skripsi ini menjadi lebih baik.

8. PT. First Medipharma yang telah memberikan bantuan bahan penelitian.
9. Segenap dosen, staff, laboran, dan asisten laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan bantuan selama penelitian.
10. Segenap staff dan laboran di Balai Alat Mesin dan Pengujian Mutu Hasi Perkebunan Mojosongo yang telah membantu menyediakan alat dan tempat untuk penelitian penulis hingga selesai.
11. Bapak, Mamak, Adekku Ayundi dan Ayub, dan semua keluarga besarku terimakasih untuk, doa, cinta, kasih sayang, dukungan, dan semangat yang kalian berikan.
12. Kartika Maharani, Hernawan Yogo Prakoso, Widuri Sweet Julian, Prasdian Nur Choiri, dan Epivania yang telah menjadi *partner* dalam proses penelitian penulis.
13. Teman-teman FSTOA 2016, teman-teman teori 5, Gincu, keluarga kost Meka Lestari dan seluruh teman yang tak bisa disebutkan satu per satu yang selalu mendukung saya dan sersedia saya repotkan hingga skripsi ini selesai.
14. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dari pihak terkait maka skripsi ini tidak selesai dengan baik. Penulis juga menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat berharap kritik dan saran. Penulis

berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi seluruh masyarakat dan perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Surakarta, 8 Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GRAFIK.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
INTISARI.....	xv
ABSTRAK.....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Peumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Loratadin	5
B. Solid Lipid Nanoparticles.....	6
1. Pengertian SLN	6
2. Keuntungan dan kelemahan SLN.....	7
3. Komponen bahan pembuatan SLN	7
3.1 Lipid.....	7
3.2 Surfaktan.....	9
3.2.1 Penggolongan surfaktan.....	10
3.2.2 Critical Micelles Concentration (CMC)	11
3.2.3 Solubilisasi.....	12
4. Prosedur pembuatan SLN.....	12
4.1 HPH	12
4.2 Ultrasonikasi dan homogenisasi kecepatan tinggi ...	13
4.2.1 Ultrasonikasi.....	13

4.2.2 kombinasi ultrasonikasi dan homogenisasi kecepatan tinggi.....	13
4.3 Metode penguapan pelarut (Emulsification)	14
4.4 HSH (High Shear Homogenization).....	14
5. Analisis karakterisasi SLN	15
5.1 Ukuran partikel dan potensial zeta	15
5.2 Pengukuran efisiensi penjerapan	15
5.3 Potensial zeta	15
C. Studi Preformulasi.....	16
1. Gliseril monostearat	16
2. Tween 20 (Polisorbate 20)	17
3. Tween 60 (Polisorbate 60)	17
4. Tween 80 (Polisorbate 80)	18
5. Lesitin.....	19
D. Landasan Teori.....	19
E. Hipotesis.....	21
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....	22
A. Populasi dan sampel	22
B. Variabel penelitian	22
1. Identifikasi variabel utama	22
2. Klasifikasi variabel utama	22
3. Definisi operasional variabel utama.....	23
C. Bahan dan alat	23
1. Bahan	23
2. Alat	23
D. Rencana jalannya penelitian.....	24
1. Percobaan pendahuluan.....	24
2. Komposisi formula SLN loratadin	24
3. Pembuatan emulsi SLN loratadin dengan kombinasi metode emulsifikasi dan sonikasi	25
4. Karakterisasi SLN loratadin	25
4.1 Penetapan distribusi ukuran partikel.....	25
4.2 Kurva kalibrasi	25
4.2.1 Pembuatan larutan induk.....	25
4.2.2 Penetapan panjang gelombang	26
4.2.3 Penetapan <i>operating time</i>	26
4.2.4 Pembuatan larutan seri kalibrasi	26
4.3 Verifikasi metode analisis	26
4.3.1 Linieritas.....	26
4.3.2 Penentuan LOD dan LOQ	26
4.4 Pengukuran efisiensi penjerapan loratadin	27
4.5 Uji stabilitas SLN loratadin setelah penyimpanan	27
4.5.1 Pengamatan secara visual.....	27
4.5.2 Pengukuran ukuran partikel dan potensial zeta	27
E. Analisis Hasil	28

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	30
A. Percobaan pendahuluan	30
B. Pembuatan emulsi SLN loratadin.....	31
C. Kurva kalibrasi dan verifikasi metode analisis.....	32
1. Pembuatan kurva kalibrasi	32
1.1 Penetapan panjang gelombang.....	32
1.2 Penetapan <i>operating time</i>	32
1.3 Kurva kalibrasi	32
1.4 Verifikasi metode analisis	32
D. Karakterisasi SLN loratadin	34
1. Ukuran partikel.....	34
2. Efisiensi penjerapan	36
3. Uji stabilitas SLN loratadin setelah penyimpanan	38
3.1 Pengamatan secara visual.....	38
3.2 Pengukuran ukuran partikel dan setelah penyimpanan	38
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	41
A. Kesimpulan.....	41
B. Saran.....	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	46

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Rumus bangun loratadin.....	5
Gambar 2. Struktur umum SLN	7
Gambar 3. Struktur surfaktan.....	9
Gambar 4. Tipe surfaktan.....	10
Gambar 5 struktur gliseril monostearat.....	16
Gambar 6. Struktur tween 20	17
Gambar 7. Struktur tween 60	17
Gambar 8. Struktur tween 80	18
Gambar 9. Struktur lesitin.....	19
Gambar 10. Skema jalannya penelitian.....	29
Gambar 11. Grafik hubungan antara konsentrasi loratadin dengan absorbansi.....	33
Gambar 12. Mekanisme Oswald ripening.....	39

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Jenis lipid yang digunakan dalam SLN.....	8
Tabel 2. Surfaktan yang digunakan dalam SLN	11
Tabel 3. Formula SLN loratadin dengan surfaktan (lesitin : Tween 80)	24
Tabel 4. Formula SLN loratadin dengan surfaktan (lesitin : Tween 20)	24
Tabel 5. Formula SLN loratadin dengan surfaktan (lesitin : Tween 60)	25
Tabel 6. Hasil penentuan kurva baku loratadin.....	33
Tabel 7. Parameter verifikasi metode analisis kurva kalibrasi loratadin	33
Tabel 8. Hasil pengukuran ukuran partikel	36
Tabel 9 stabilitas SLN loratadin pada suhu kamar.....	39
Tabel 10. Ukuran partikel sebelum dan setelah penyimpanan.....	40
Tabel 11. Nilai potensial zeta setelah penyimpanan	40

DAFTAR GRAFIK

Halaman

Grafik 1. Efisiensi penyerapan SLN loratadin	37
--	----

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Certificate of analysis loratadin	47
Lampiran 2. Alat-alat yang digunakan dalam praktikum	48
Lampiran 3. Foto serbuk loratadin	49
Lampiran 4. Foto gliseril monostearat	49
Lampiran 5. Foto lesitin	50
Lampiran 6. Foto tween 80	50
Lampiran 7. Foto tween 20	50
Lampiran 8. Foto emulsi SLN loratadin	51
Lampiran 9. Hasil uji percobaan pendahuluan.....	52
Lampiran 10. Hasil pengukuran particle size analyzer	55
Lampiran 11. Penentuan panjang gelombang dan pembuatan kurva baku	56
Lampiran 12. Tabel efisiensi penjerapan SLN loratadin.....	59
Lampiran 13. Perhitungan efisiensi penjerapan SLN loratadin.....	59
Lampiran 14. Uji perbedaan signifikan F2 dan F3	63
Lampiran 15. Uji stabilitas loratadin.....	64

INTISARI

ZULISTYA, AE., 2017, FORMULASI DAN KARAKTERISASI SOLID LIPID NANOPARTICLES (SLN) LORATADIN. SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Loratadin merupakan salah satu obat golongan antihistamin generasi kedua yang bekerja panjang dengan aktivitas antagonis terhadap reseptor histamin perifer H₁ yang selektif. Loratadin diklasifikasikan ke dalam BCS (*Biharmaceutical Classification System*) kelas-II. Loratadin memiliki kelarutan dalam air yang rendah dan laju disolusi yang rendah, sehingga dapat dibuat sediaan *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) untuk meningkatkan kelarutan obat. Penelitian ini bertujuan mengetahui loratadin dapat dibuat sediaan SLN, pengaruh kombinasi lesitin dan berbagai jenis tween (20/60/80) terhadap ukuran partikel, dan karakterisasi SLN loratadin yang dihasilkan.

Penelitian ini menggunakan kombinasi surfaktan berupa lesitin dan berbagai jenis tween (20/60/80) dan konsentrasi GMS yang berbeda dengan kombinasi metode emulsifikasi pelarut dan sonikasi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa loratadin dapat dibuat sediaan *Solid Lipid Nanoparticles* dengan kombinasi metode emulsifikasi pelarut dan sonikasi, kombinasi surfaktan lesitin dan tween 80 menghasilkan ukuran partikel terkecil, efisiensi penjerapan dari formula terbaik didapatkan sebesar $69.11 \pm 0.54\%$ dan $80.4 \pm 0.99\%$. terdapat peningkatan ukuran partikel setelah penyimpanan yaitu $316,76 \pm 15,36$ (F2) dan $377,26 \pm 28,35$ (F3), dan nilai potensial zeta setelah penyimpanan yaitu $-15,44 \pm 0,50$ (F2) dan $-14,82 \pm 0,51$ (F3).

Kata kunci : Loratadin, SLN, emulsifikasi, sonikasi, lesitin, tween, GMS.

ABSTRACT

Loratadine is an antihistamine “long acting” to receptor H1 antihistaminic perifer. Loratadine belongs to class II of Biopharmaceutics Classification System (BCS), since it has poor water solubility and low dissolution rate, so it can be prepared Solid Lipid Nanoparticles (SLN) to improve drug solubility. The aim of this research is to know the loratadin can be made SLN preparation, the influence of combinations of lecithin and various types of tween (20/60/80) to the particle size, and the resulting SLN loratadin characterization.

This research used combination of surfactants that is lecithin and various types of tween (20/60/80) and different GMS concentrations with a combination of solvent emulsification and sonication methods.

The results showed that loratadine can be prepared by Solid Lipid Nanoparticles with a combination of solvent emulsification and sonication method, combination of surfactant lecithin and tween 80 yielding the smallest particle size, the entrapment efficiency of best formula was $69.11 \pm 0.54\%$ and $80.4 \pm 0.99\%$. There was an increase in particle size after storage is $316,76 \pm 15,36$ (F2) and $377,26 \pm 28,35$ (F3), and the zeta potential value after storage was $-15,44 \pm 0,50$ (F2) and $-14,82 \pm 0,51$ (F3).

Keywords: Loratadine, SLN, Emulsification, Sonication, Lecithin, Tween, GMS.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Selama sepuluh tahun terakhir terdapat 40% obat baru yang dikembangkan memiliki kelarutan yang rendah dalam air. Obat-obat tersebut memiliki kesulitan jika diformulasikan secara oral karena bioavailabilitasnya yang rendah, tingginya variabel absorpsi serta dosis yang kurang proporsional (Kumar *et al.* 2010).

Kelarutan merupakan faktor yang mempengaruhi ketersediaan hayati obat. Kelarutan obat yang kecil dan permeabilitas akan membatasi proses absorpsi pada obat yang sukar larut air, sehingga mempengaruhi ketersediaan farmasetiknya. Ketersediaan farmasetik berhubungan dengan *Biopharmaceutis Classification System* (BCS). Kebanyakan obat termasuk kedalam BCS kelas II yaitu memiliki permeabilitas tinggi namun kelarutannya rendah (Sinko 2006). 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).

Loratadin merupakan salah satu obat golongan antihistamin generasi kedua yang bekerja panjang dengan aktivitas antagonis terhadap reseptor histamin perifer H₁ yang selektif. Loratadin diklasifikasikan ke dalam BCS (*Biopharmaceutic Classification System*) kelas - II. Loratadin memiliki kelarutan dalam air yang rendah dan laju disolusi yang rendah (Pooja *et al.* 2011). Organoleptis loratadin berupa serbuk putih tulang yang tidak larut dalam air tetapi mudah larut dalam metil alkohol, aseton, dan kloroform. Loratadin dengan cepat diserap dari saluran gastrointestinal setelah dosis oral, konsentrasi plasma puncak yang dicapai dalam waktu sekitar 1 jam (Martindale 2009).

SLN (Solid Lipid Nanopartikel) adalah generasi pertama emulsi lipid yang berukuran submikron dimana lipid cair (minyak) telah digantikan oleh lemak padat, metode ini digunakan untuk meningkatkan ketersediaan hayati dari obat dengan kelarutan yang rendah (Amalia 2015). SLN merupakan pembawa koloidal

berbahan dasar lipid padat berukuran submikronik (50-1000 nm) yang terdispersi dalam air atau dalam larutan surfaktan dalam air. SLN berisi inti hidrofob yang padat dengan disalut oleh fosfolipid lapis tunggal, inti padat berisi senyawa obat yang dilarutkan atau didispersikan dalam matrik lemak padat yang mudah mencair. Rantai hidrofob fosfolipid mengelilingi pada matrik lemak, emulgator ditambahkan pada sistem sebagai penstabil fisik (Rawat *et al.* 2006). SLN memiliki banyak keuntungan seperti biokompabilitas yang baik, toksisitas rendah, stabilitas fisik sistem yang baik dan inkorporasi obat hidrofilik dan lipofilik (Ekambaram *et al.* 2012)

Telah dilakukan penelitian oleh Uner *et al* (2014) tentang Solid Lipid Nanopartikel dengan menggunakan zat aktif loratadin dengan menggunakan teknik HPH (*High Pressure Homogenization*) dengan menggunakan *1-hexadecanol* sebagai lipid dan TegoCare®450 sebagai surfaktan. Hasil yang didapatkan dari penelitian Uner *et al* (2014) adalah loratadin dapat dibuat sediaan Solid Lipid Nanopartikel dengan efisien penyerapan sebesar $90,67 \pm 0,48\%$, *loading capacity* sebesar 6.06 ± 0.03 , dan ukuran partikel SLN sebesar $0,252 \pm 0,008 \mu\text{m}$.

Pada penelitian ini, akan dilakukan percobaan pembuatan sediaan nanopartikel lipid padat dengan zat aktif loratadin dengan menggunakan teknik emulsifikasi pelarut yang dikombinasi dengan metode sonikasi. Metode emulsifikasi pelarut dikarakterisasi dengan kebutuhan akan pelarut organik. Bahan lipofilik dilarutkan dalam pelarut organik kemudian diemulsifikasi dalam fase air, setelah itu dilakukan penguapan pelarut sehingga lipid menguap membentuk nanopartikel lipid padat. Keuntungan metode ini adalah proses homogenisasi dapat menghindari panas (Mehnert dan Mader. 2001). Penggunaan gelombang ultrasonik (sonikasi) dalam pembentukan materi berukuran nano sangatlah efektif. Salah satu yang terpenting dari aplikasi gelombang ultrasonik adalah pemanfaatannya dalam menimbulkan efek kavitasi, efek ini akan digunakan dalam pembuatan bahan berukuran nano dengan metode emulsifikasi (Nakahira 2007).

Formula SLN loratadin terdiri atas gliseril monostearat sebagai pembentuk matriks, kombinasi lesitin dan tween 20, tween 60, dan tween 80 sebagai

surfaktan. Menurut penelitian Attama *et al* (2007) bahwa SLN yang menggunakan tween 80 dan lesitin akan menghasilkan ukuran diameter partikel yang lebih kecil dan peningkatan zeta potensial, bila dibandingkan dengan SLN tanpa lesitin. Pada penelitian Gardouh *et al* (2012) telah berhasil di lakukan pembuatan sediaan SLN dengan menggunakan tween 20. Takahashi *et al* (2016) juga telah berhasil membuat sediaan SLN menggunakan tween 60. Untuk itu, pada penelitian ini menggunakan kombinasi lesitin dan tween 20, lesitin dan tween 60, serta lesitin dan tween 80, untuk melihat ukuran partikel yang lebih kecil dan peningkatan potensial zeta, serta kombinasi surfaktan manakah yang paling baik digunakan dalam SLN loratadin.

Surfaktan yang digunakan pada sediaan SLN loratadin merupakan kombinasi surfaktan nonionik yaitu berbagai jenis tween (tween 20, 60, dan 80) dengan surfaktan alami yaitu lesitin. Tween merupakan ester asam lemak polioksietilensorbitan yang digunakan sebagai zat pengemulsi untuk membentuk emulsi M/A yang stabil (Rowe *et al.* 2009). Surfaktan non ionik lebih sering digunakan karena memiliki toksisitas yang rendah dibandingkan dengan surfaktan ionik. Sedangkan lesitin merupakan golongan surfaktan yang diperoleh dari kuning telur atau material tumbuhan, paling banyak dari kacang kedelai. Lesitin juga berfungsi sebagai emulgator. Lesitin merupakan surfaktan alami yang memiliki toksisitas yang rendah (Rowe *et al.* 2009).

Setelah dilakukan pembuatan SLN loratadin menggunakan metode emulsifikasi pelarut dan sonikasi, kemudian dilakukan karakterisasi sediaan SLN loratadin yang meliputi analisis ukuran partikel, efisiensi penjerapan dan stabilitas SLN.

B. Perumusan Masalah

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

1. Apakah loratadin dapat dibuat sediaan SLN dengan menggunakan kombinasi metode emulsifikasi pelarut dan sonikasi?

2. Manakah kombinasi surfaktan lesitin dan tween 20, 60, dan 80 yang menghasilkan ukuran partikel terkecil?
3. Bagaimanakah karakterisasi sediaan SLN loratadin yang meliputi ukuran partikel, efisiensi penjerapan dan stabilitas SLN loratadin?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui sediaan SLN loratadin dapat dibuat dengan menggunakan kombinasi metode emulsifikasi pelarut dan sonikasi.
2. Mengetahui kombinasi yang paling baik surfaktan lesitin dan tween 20, 60, dan 80 yang menghasilkan ukuran partikel terkecil
3. Mengetahui karakterisasi sediaan SLN loratadin yang meliputi ukuran partikel, efisiensi penjerapan dan stabilitas SLN loratadin.

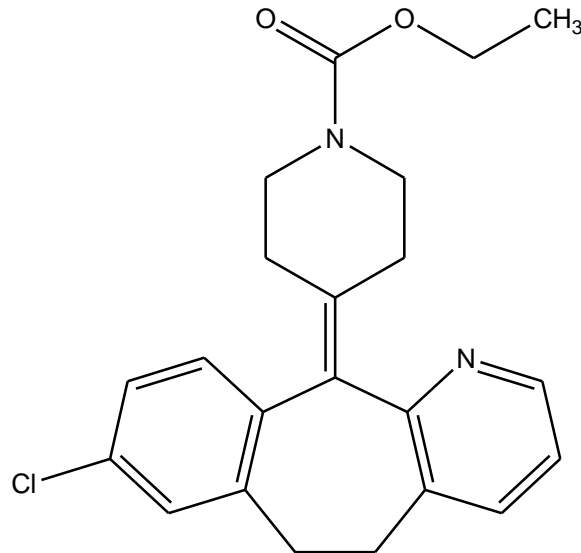
D. Manfaat Penelitian

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

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Loratadin



Gambar 1. Struktur bangun loratadin

Loratadin mempunyai rumus molekul $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ dengan struktur kimia yaitu etil 4-(8-kloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6] siklo hepta [1,2-b] piridin-11-ilidena)-1-piperidin karboksilat (Anonim 2014). Organoleptis loratadin berupa serbuk putih atau hampir putih. Mudah larut dalam aseton, kloroform dan toluen, praktis tidak larut dalam air (Anonim 2014). Loratadin dapat di deteksi menggunakan spektrofotometer UV-Vis 254 nm (Bayas 2015). Loratadin merupakan suatu antihistamin “*long acting*” dengan aktivitas antagonis kompetitif selektif terhadap reseptor H₁ perifer (Anonim 2002). Loratadin diklasifikasikan ke dalam BCS (*Biharmaceutical Classification System*) kelas-II. Loratadin memiliki kelarutan dalam air yang rendah dan laju disolusi yang rendah (Pooja *et al.* 2011). Loratadin secara oral cepat diabsorpsi di saluran pencernaan dan konsentrasi maksimum dalam plasma darah dicapai sekitar satu jam (Martindale 2009).

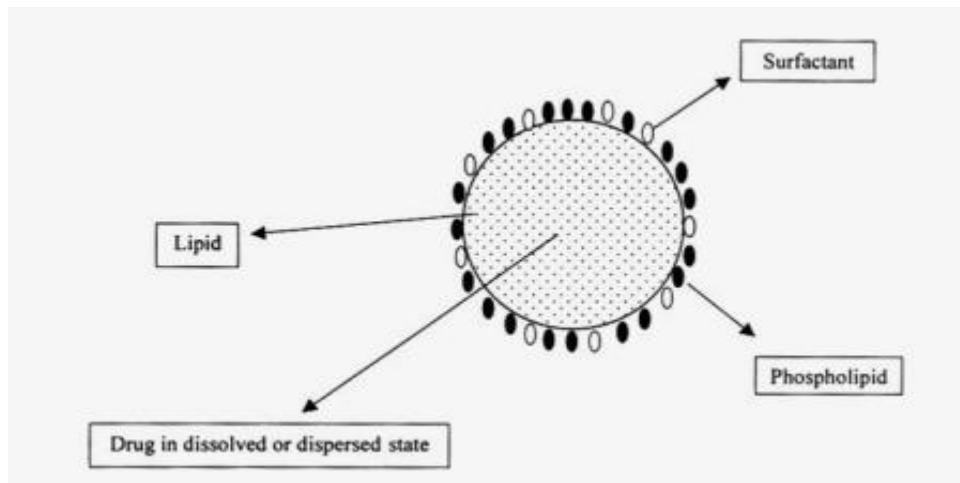
Loratadin digunakan untuk meredakan gejala-gejala yang berkaitan dengan rhinitis alergik, seperti bersin-bersin, pilek (*rhinorea*) dan rasa gatal pada hidung, demikian juga rasa gatal dan terbakar pada mata. Loratadin juga diindikasikan untuk menyembuhkan gejala dan tanda-tanda urtikaria kronis serta penyakit-penyakit dermatologis lainnya (Anonim 2002). Dosis oral, 10 mg diberikan 1 kali sehari. Pada anak-anak umur 2 sampai 5 tahun 5 mg diberikan 1 kali sehari dan pada anak-anak umur 6-12 tahun 10 mg diberikan 1 kali sehari (Martindale 2009). Efek samping loratadin tidak memperlihatkan efek sedatif yang secara klinis bermakna pada pemberian dosis 10 mg. Efek samping yang sering dilaporkan rasa kecapaian, sakit kepala, mulut kering, jantung berdebar, gangguan pencernaan seperti mual dan muntah. Studi penelitian klinis terkontrol efek samping loratadin sebanding dengan plasebo, dimana loratadin tidak memperlihatkan sifat sedatif atau antikolinergik yang secara klinis bermakna (Tjay dan Rahardja 2007).

B. *Solid Lipid Nanoparticles*

1. Pengertian SLN

Solid Lipid Nanoparticles (SLN) dikembangkan sebagai suatu alternatif untuk nanopartikel polimer, liposom, dan emulsi. SLN memiliki sifat yang unik, yaitu ukurannya kecil, luas permukaan besar, dan kapasitas pemuatan obat yang tinggi (Kamble *et al.* 2010).

SLN merupakan pembawa koloidal berbahan dasar lipid padat berukuran submikronik (50-1000 nm) yang terdispersi dalam air atau dalam larutan surfaktan dalam air. SLN berisi inti hidrofob yang padat dengan disalut oleh fosfolipid lapis tunggal, inti padat berisi senyawa obat yang dilarutkan atau didispersikan dalam matrik lemak padat yang mudah mencair. Rantai hidrofob fosfolipid mengelilingi pada matrik lemak, emulgator ditambahkan pada sistem sebagai penstabil fisik (Rawat *et al.* 2006).



Gambar 2. Struktur umum SLN (Manjunath 2005)

2. Keuntungan dan kelemahan SLN

SLN memiliki keuntungan dan kelemahan. Keuntungan SLN yaitu:

- Memungkinkan pelepasan obat terkendali dan penargetan obat
- Bioavailabilitas oral tinggi
- Meningkatkan stabilitas obat
- Memungkinkan penggabungan obat-obat lipofilik dan hidrofilik
- Tidak adanya toksisitas dari pembawa
- Mudah dalam produksi skala besar

Nanopartikel lipid padat juga memiliki kelemahan seperti dapat menyebabkan degradasi obat jika pembuatannya menggunakan tekanan tinggi dan dapat menjadi fenomena gelasi yang menggambarkan perubahan viskositas dispersi nanopartikel lipid padat dari viskositas yang rendah menjadi kental seperti gel (Mehnert dan Mader 2001).

3. Komponen Bahan Pembuatan *Solid Lipid Nanoparticles*

3.1 Lipid

Lipid adalah sekelompok senyawa heterogen, meliputi lemak, minyak, steroid, malam (*wax*), dan senyawa terkait, yang berkaitan lebih karena sifat fisiknya daripada sifat kimianya. Lipid memiliki sifat umum berupa relatif tidak larut air dan larut dalam pelarut non polar (Murray *et al* 2013).

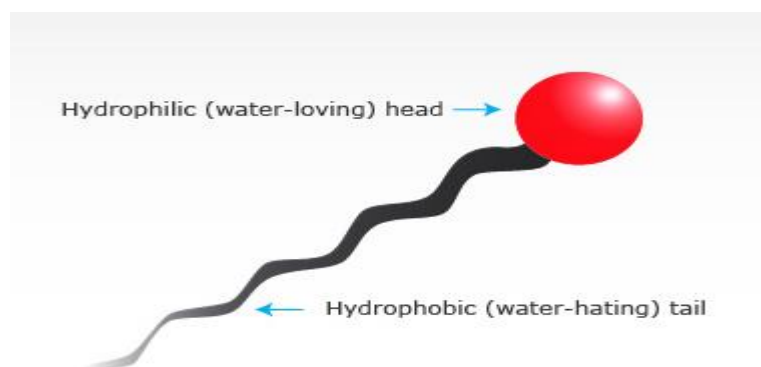
Jenis bahan penyalut (lipid) merupakan salah satu parameter kunci dalam mengendalikan sifat dan struktur SLN. Kristalisasi lipid, lipofilisitas, *loading capacity*, titik leleh, dan kemurnian lipid merupakan faktor penting yang harus dipertimbangkan dalam pemilihan lipid (Bharat *et al.* 2011). Lipid yang memiliki kemurnian tinggi seperti tripalmitin, asam stearat, cetilpalmitat, dan gliseril monostearat (Singh 2013). Lipid yang digunakan adalah yang memiliki *melting point* melebihi suhu tubuh yaitu 37°C (Patel 2012). Contoh lipid yang dapat digunakan sebagai matrik dalam SLN adalah:

Tabel 1. Jenis lipid yang digunakan dalam SLN (Patel 2012)

Trigliserida	Trikarpin
	Trilaurin
	Trimiristin
	Tripalmitin
	Tristearin
	Dynasan 112
	Compritol 888 ATO
Asilgliserida	Gliseril monostearat
	Gliseril behenate
	Gliseril palmitostearat
Asam lemak	Asam stearat
	Asam palmitat
	Asam dekanat
	Asam behenat
Malam	Carnauba wax
	Lilin lebah
	Cetil alcohol
	Cetil palmitate

Konsentrasi lipid yang digunakan dalam pembuatan SLN akan mempengaruhi efek penjerapan obat. Semakin besar komposisi lipid dalam formula SLN, akan menghasilkan nilai efisiensi penjerapan yang semakin besar karena lipid akan memberikan lebih banyak tempat bagi zat aktif untuk terinkorporasi dalam SLN (Qingzhi *et al.* 2009). Kelarutan obat dalam lipid, ketercampuran (misibilitas) obat dalam lipid cair, dan struktur fisik dan kimia matriks lipid juga berpengaruh terhadap kemampuan pengisian suatu obat dalam lipid (Uner & Yener 2007).

3.2 Surfaktan



Gambar 3. Struktur surfaktan

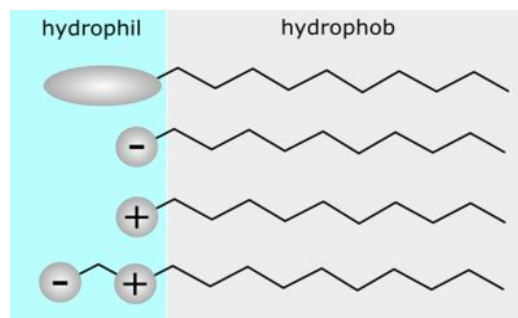
Surfaktan atau zat aktif permukaan adalah molekul yang struktur kimianya terdiri dari dua bagian yang mempunyai perbedaan afinitas terhadap berbagai pelarut, yaitu bagian hidrofobik dan hidrofilik. Bagian hidrofobik terdiri dari rantai panjang hidrokarbon, mempunyai afinitas terhadap minyak atau pelarut non polar. Bagian hidrofilik dapat berupa gugus ion, gugus polar, atau gugus yang larut dalam air. Bagian ini mempunyai afinitas terhadap air atau pelarut polar (Myers 2006).

Jumlah surfaktan yang digunakan merupakan hal yang penting. Jika digunakan terlalu banyak dari yang dikehendaki, baik dilihat dari kemungkinan toksisitas dan berkurangnya absorpsi dan aktivitas, jumlah yang tidak mencukupi akan mengakibatkan mengendapnya zat-zat yang terlarut. Jumlah bahan yang dapat dilarutkan oleh sejumlah surfaktan tertentu merupakan fungsi karakteristik polar-nonpolar dari surfaktan tersebut biasanya dinyatakan dalam HLB (Keseimbangan Hidrofil-Lipofil) (Martin *et al.* 1993). Harga HLB memberi informasi tentang keseimbangan hidrofil-lipofil, yang dihasilkan dari ukuran dan kekuatan gugus lipofil dan hidrofil (Voigt 1995). Harga HLB memiliki skala 0-20. Surfaktan yang memiliki harga HLB rendah lebih larut dalam minyak atau

bersifat hidrofobik sedangkan surfaktan yang memiliki harga HLB tinggi lebih larut dalam air atau bersifat hidrofilik (Myers 2006).

Penggunaan surfaktan terbagi atas tiga golongan, yaitu sebagai bahan pembasah, bahan pengemulsi dan bahan pelarut. Penggunaan surfaktan bertujuan untuk meningkatkan kestabilan emulsi dengan cara menurunkan tegangan antarmuka, antara fasa minyak dan fasa air (Myers 2006).

3.2.1 Penggolongan surfaktan



Gambar 4. Tipe surfaktan

Menurut sifat ionik dari molekul dalam larutan, surfaktan digolongkan menjadi 4 tipe surfaktan yaitu,

- i. Surfaktan anionik
Surfaktan anionik merupakan surfaktan dengan bagian aktif pada permukaannya mengandung muatan negatif
- ii. Surfaktan kationik.
Surfaktan ini merupakan surfaktan dengan bagian aktif pada permukaannya mengandung muatan positif. Surfaktan ini terionisasi dalam air serta bagian aktif pada permukaannya adalah bagian kationnya.
- iii. Surfaktan nonionik.
Surfaktan yang tidak terionisasi di dalam air adalah surfaktan nonionik yaitu surfaktan dengan bagian aktif permukaannya tidak mengandung muatan apapun.

iv. Surfaktan ampoterik

Surfaktan ini dapat bersifat sebagai non ionik, kationik, dan anionik di dalam larutan, jadi surfaktan ini mengandung muatan negatif maupun muatan positif pada bagian aktif pada permukaannya (Myers 2006).

Tabel 2. Surfaktan yang digunakan dalam SLN (Yadav 2013)

Fosfolipid	Lesitin kedelai
	Lesitin telur
	Pospatidilkolin
Etilena oksida	Poloxamer 188
	Poloxamer 182
	Poloxamer 407
	Poloxamine 908
Sorbitan etilena oksida/ propilen kopolimer oksida	Polisorbat 20
	Polisorbat 60
	Polisorbat 80
Alkylaryl polyether alcohol polymers	Tiloxapol
Bile salts	Sodium kolat
	Sodium glikolat
	Sodium taurokolat
	Sodium taurodeoksikolat
Alkohol	Etanol
	Butanol
	Asam butirat
	Sodium dikotil sulfosukinat
	Monooctylphosphoric acid sodium

3.2.2 *Critical Micelles Concentration (CMC).*

Kemampuan surfaktan dalam melarutkan suatu zat berdasarkan atas suatu pembentukan agregat molekul yang disebut sebagai misel. Konsentrasi pada saat misel mulai terbentuk disebut CMC (KMK = Konsentrasi Misel Kritik). Sifat penting misel adalah kemampuannya dalam menaikkan kelarutan zat-zat yang sukar larut dalam air (Voight 1984).

3.2.3 Solubilisasi

Sifat yang penting dari surfaktan di dalam larutan adalah kemampuan misel untuk meningkatkan kelarutan bahan yang tidak larut atau sedikit larut dalam medium dispersi tertentu. Fenomena ini dikenal sebagai solubilisasi (*solubilization*). Surfaktan mempunyai kemampuan dapat memperbesar kelarutan senyawa yang sukar larut dalam air. Pengaruh surfaktan dalam memperbesar kelarutan senyawa yang dikarenakan adanya efek pembasahan dan solubilisasi senyawa dalam misel dari surfaktan (Martin *et al.* 1993).

4. Prosedur Pembuatan *Solid Lipid Nanoparticles*

4.1. HPH (*High Pressure Homogenization*)

Salah satu keuntungan nanopartikel lipid padat atau SLN dapat dengan teknik homogenisasi tekanan tinggi. Teknik homogenisasi tekanan tinggi (*High Pressure Homogenization*) ini mendorong cairan dengan tekanan tinggi (100-2000 bar) melalui celah sempit (dalam kisaran beberapa mikron) (Manhart dan Mader 2001). Dua metode dasar untuk produksi nanopartikel lipid padat dengan teknik ini adalah homogenisasi panas dan homogenisasi dingin. Kedua teknik tersebut dilakukan pelarutan bahan aktif dalam lipid yang dileburkan sekitar 5-10°C di atas suhu leburnya. Teknik homogenisasi panas obat yang telah dilarutkan dalam lipid dicampur dalam larutan surfaktan panas dengan suhu yang sama. Kemudian dihomogenisasi menggunakan *homogenizer*. Teknik homogenisasi panas baik digunakan untuk bahan yang sensitif terhadap suhu tinggi karena pemaparan terhadap temperatur yang meningkat relatif singkat. Sedangkan untuk bahan yang sensitif terhadap panas dapat digunakan teknik homogenisasi dingin. Teknik homogenisasi dingin, obat yang telah dilarutkan dalam lipid didinginkan, kemudian didispersikan dalam larutan surfaktan dingin. Selanjutnya dihomogenisasi pada atau dibawah suhu kamar (Muller *et al.* 2000).

4.2. Ultrasonikasi dan Homogenisasi Kecepatan Tinggi

4.2.1. Ultrasonikasi (sonikasi)

Penggunaan gelombang ultrasonik (sonikasi) dalam pembentukan materi berukuran nano sangatlah efektif. Gelombang ultrasonik banyak diterapkan pada berbagai bidang antara lain dalam instrumentasi, kesehatan dan sebagainya. Salah satu yang terpenting dari aplikasi gelombang ultrasonik adalah pemanfaatannya dalam menimbulkan efek kavitasi akustik. Efek ini akan digunakan dalam pembuatan bahan berukuran nano dengan metode emulsifikasi (Nakahira 2007).

Efek kavitasi, menyebabkan proses emulsifikasi penjaralan ultrasonik akan lebih efektif dengan terdispersinya fasa minyak yang mengandung agregat nanosfer dalam fasa air, sehingga nanosfer yang telah terbentuk dapat terdispersi stabil. Bentuk dan ukuran globul akan mempengaruhi bentuk dan ukuran nanopartikel yang terbentuk (Hielscher 2005). Gelombang kejut dapat memisahkan penggumpalan partikel (*agglomeration*) dan terjadi dispersi sempurna dengan penambahan pengemulsi/surfaktan sebagai penstabil. Kavitasi dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya: frekuensi ultrasonik, suhu, tekanan, konsentrasi dan viskositas (Hielscher 2005). Hubungan antara frekuensi dengan energi dapat digambarkan dalam persamaan berikut:

$$E = \frac{I}{\lambda f}$$

dengan E (densitas energi), I (intensitas ultrasonik), λ (panjang gelombang), dan f (frekuensi ultrasonik).

4.2.2. Kombinasi metode ultrasonikasi dan homogenisasi kecepatan tinggi.

Ukuran partikel dapat diperkecil dengan menggunakan kombinasi metode ultrasonikasi dan homogenisasi kecepatan

tinggi. Keuntungan metode ini adalah peralatan yang digunakan sederhana dan sangat umum disetiap laboratorium. Masalah pada metode ini adalah distribusi ukuran partikel yang luas mulai dari kisaran mikrometer dan ketidakstabilan ukuran partikel pada saat penyimpanan. Untuk membuat formulasi yang stabil dapat dilakukan dengan menggabungkan metode homogenisasi kecepatan tinggi dan ultrasonikasi dan dilakukan pada suhu relatif tinggi (Bharat 2011).

4.3. Metode Penguapan Pelarut (*Emulsification*)

Metode emulsifikasi pelarut dikarakterisasi dengan kebutuhan akan pelarut organik. Bahan lipofilik dilarutkan dalam pelarut organik kemudian diemulsifikasi dalam fase air, setelah itu dilakukan penguapan pelarut sehingga lipid menguap membentuk nanopartikel lipid padat. Keuntungan metode ini adalah proses homogenisasi dapat menghindari panas (Meher dan Mader. 2001).

4.4. HSH (*High Shear Homogenization*)

Merupakan teknik dispersi yang pertama kali digunakan untuk produksi nanodispersi lipid padat. Metode ini dapat dikembangkan dan mudah untuk dilakukan. Namun, kualitas dispersi sering terganggu karena terbentuk pula partikel berukuran mikro. *High-speed homogenization* digunakan untuk memproduksi SLN menggunakan metode *melt emulsification* (Mukherjee 2009). Proses yang terjadi pada metode ini meliputi: pelelehan bahan inti (lipid), penambahan larutan surfaktan dan dispersi fase lelehan pada suhu tinggi dengan cara pengadukan. Kelebihan dari metode ini adalah nanopartikel lipid dapat dibuat tanpa membutuhkan surfaktan dengan jumlah banyak sehingga ukuran partikel hanya dipengaruhi oleh kecepatan dan lama pengadukan (Amalia 2015).

5. Analisis Karakterisasi SLN

5.1. Ukuran partikel

Ukuran partikel dapat mempengaruhi muatan obat, pelepasan obat, dan stabilitas nanopartikel (Singh *et al.* 2006). Pengukuran partikel dilakukan dengan *Particle Size Analyzer* (PSA). Persyaratan parameter ini adalah partikel mempunyai ukuran 50-1000 nm dan stabil pada periode waktu tertentu (Muller *et al.* 2000).

5.2. Pengukuran efisiensi penjerapan.

Pengukuran efisiensi penjerapan zat aktif dalam SLN dapat menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Spektrofotometer UV-Vis adalah alat yang digunakan untuk mengukur serapan yang dihasilkan dari interaksi kimia antara radiasi elektromagnetik dengan molekul atau atom dari suatu zat kimia pada daerah UV-Vis (Anonim 1995). Prinsip spektrofotometer UV-Vis adalah mengukur jumlah cahaya yang diabsorpsi atau ditransmisikan oleh molekul-molekul di dalam larutan. Ketika panjang gelombang cahaya ditransmisikan melalui larutan, sebagian energi cahaya tersebut akan diserap. Besarnya kemampuan molekul-molekul zat terlarut untuk mengabsorpsi cahaya pada panjang gelombang tertentu dikenal dengan istilah absorbansi (A), yang setara dengan nilai konsentrasi larutan tersebut dan panjang berkas cahaya yang dilalui (biasanya 1 cm dalam spektrofotometri) ke suatu point dimana presentase jumlah cahaya yang ditransmisikan atau diabsorpsi dengan phototube (Harmita 2006).

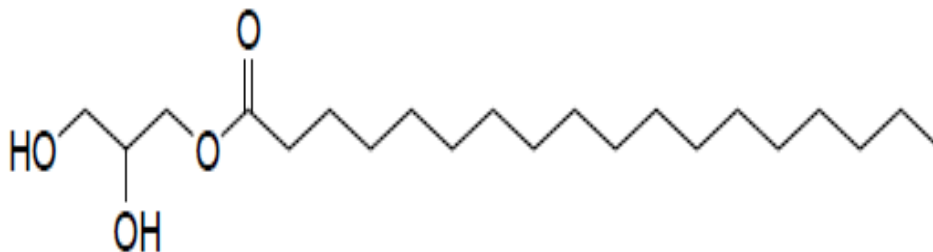
5.3. Potensial zeta

Potensial zeta diukur dengan menggunakan zetasizer. Potensial zeta mempunyai aplikasi praktis dalam stabilitas sistem yang mengandung partikel-partikel terdispersi, karena potensial ini mengatur derajat tolak-menolak antara partikel-partikel terdispersi yang bermuatan sama dan saling berdekatan (Sinko 2012). Besarnya potensi zeta dapat memprediksi stabilitas koloid. Nanopartikel dengan nilai Potensi Zeta lebih besar dari +25 mV atau kurang dari -25 mV

biasanya memiliki derajat stabilitas tinggi. Dispersi dengan nilai potensial zeta rendah akan menghasilkan agregat karena atraksi Van Der Waals antar-partikel (Ronson 2012).

C. Studi preformulasi

1. Gliseril Monostearat

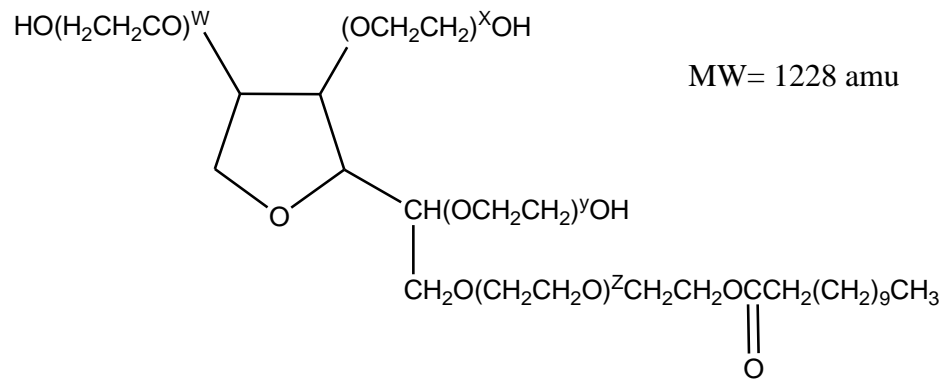


Gambar 5. Struktur gliseril monostearat (Patel 2012)

Gliseril monostearat adalah senyawa golongan ester dengan rantai asam lemah yang panjang. Gliseril monostearat memiliki rumus kimia $C_{11}H_{42}O_4$. Titik leleh gliseril monostearat sebesar 55°C - 60°C , berat jenis $0,15 \text{ g/cm}^3$ dan titik nyala pada kisaran suhu 240°C . Gliseril monostearat larut dalam etanol panas, eter, kloroform, aseton panas dan minyak mineral. Praktis tidak larut dalam air, tapi dapat tercampur dalam air jika ke dalam campuran ditambahkan sabun atau surfaktan.

Gliseril monostearat digunakan sebagai agen pengemulsi, pelarut, stabiliser, dan bahan pembasah. Gliseril monostearat digunakan sebagai formulasi sediaan oral dan topikal karena secara umum dianggap tidak beracun dan tidak menyebabkan iritasi. Gliseril monostearat harus disimpan pada wadah yang tertutup rapat, terlindung dari cahaya, pada tempat yang sejuk dan kering (Rowe *et al.* 2009).

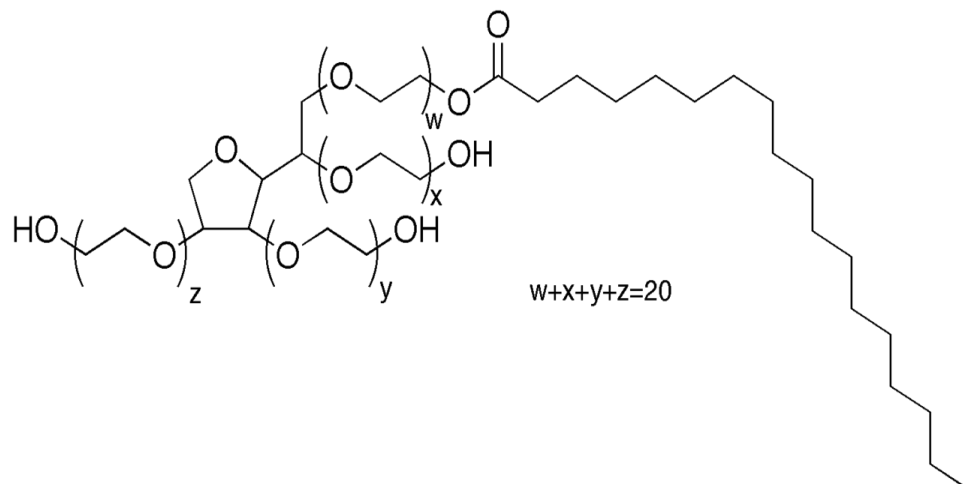
2. Tween 20 (*Polysorbate 20*)



Gambar 6. Struktur tween 20

Tween 20 atau *Polysorbate 20* adalah ester larutan dari sorbitol dan anhidridanya berkopolimerisasi dengan lebih kurang 20 molekul etilen oksida untuk setiap molekul sorbitol dan anhidrida sorbitol (Anonim 2014). Tween 20 merupakan cairan berwarna kuning muda hingga coklat muda, larut dalam air, etanol, etil asetat, metanol, dan dioksan, tidak larut dalam minyak mineral. Tween 20 memiliki harga HLB sejumlah 16,7 (voigt 1995).

3. Tween 60 (*Polysorbate 60*)

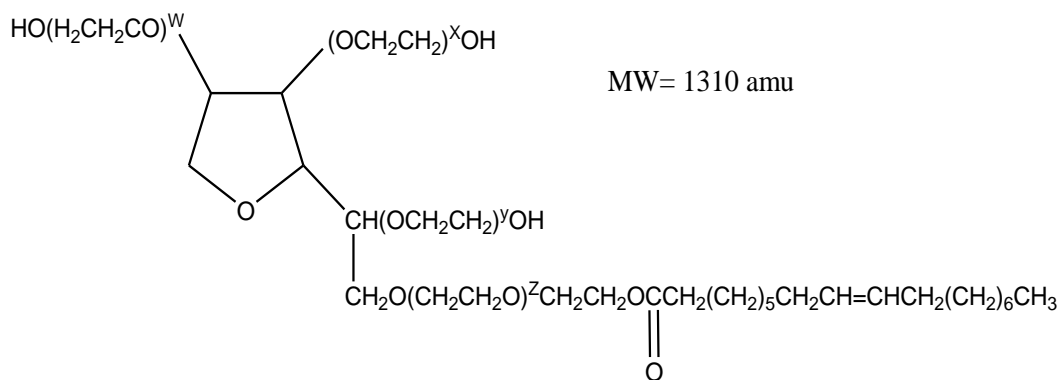


Gambar 7. Struktur tween 60

Tween 60 atau *Polysorbate 60* adalah campuran ester stearat dan palmitat dari sorbitol dan anhidridanya berkopolimerisasi dengan lebih

kurang 20 molekul etilen oksida untuk tiap molekul sorbitol dan anhidrida sorbitol. Tween 60 merupakan cairan seperti minyak atau semi gel, berwarna kuning hingga jingga, dan berbau khas lemah. Tween 60 larut dalam air, dalam etil asetat, dan dalam toluen, tidak larut dalam minyak mineral dan dalam minyak nabati (Anonim 2014). Tween 60 memiliki harga HLB sejumlah 14,9 (voigt 1995). Tween 60 telah digunakan secara luas dalam bidang kosmetik, produk makanan, dan sediaan farmasetika baik dalam penggunaan secara peroral, parenteral maupun topikal dan tergolong zat yang nontoksik dan iritan. Menurut WHO, pemakaian perhari untuk Tween maksimal 25 mg/kg BB (Rowe *et al.* 2009)

4. Tween 80 (*Polysorbate 80*)

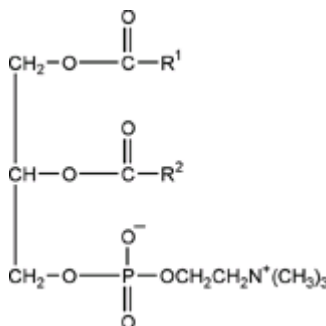


Gambar 8. Struktur tween 80

Tween 80 atau *Polysorbate 80* adalah ester oleat dari sorbitol dan anhidridanya berkopolimerisasi dengan lebih kurang 20 molekul etilen oksida untuk tiap molekul sorbitol dan anhidrida sorbitol. Tween 80 memiliki rumus kimia $C_{64}H_{124}O_{26}$. Tween 80 merupakan cairan seperti minyak, jernih, berwarna kuning muda hingga coklat muda, bau khas lemah, rasa pahit, dan hangat (Anonim 2014). Tween 80 larut dalam air dan etanol, tidak larut dalam minyak mineral (Rowe *et al.* 2009). Tween 80 memiliki harga HLB sejumlah 15 (Voigt 1995). Tween 80 merupakan surfaktan nonionik hidrofilik yang digunakan sebagai eksipien untuk

menstabilkan suspensi dan emulsi. Tween 80 juga digunakan sebagai agen pelarut dan *wetting agent* pada krim, salep, dan *lotion* (Rowe *et al.* 2009).

5. Lesitin



Gambar 9. Struktur lesitin

Lesitin merupakan golongan surfaktan yang diperoleh dari kuning telur atau material tumbuhan, paling banyak dari kacang kedelai. Lesitin merupakan emulsifier ampoterik yang memiliki gugus polar dan gugus non polar. Gugus polar akan mengikat air, sedangkan gugus non polar akan mengikat lemak. Lesitin berfungsi sebagai emulgator. Lesitin yang berasal dari telur mengandung senyawa 69% fosfatidilkolin dan 24 % fosfatidiletanolamin, sedangkan pada lesitin yang berasal dari kedelai mengandung senyawa 21% fosfatidilkolin, 22% fosfatidiletanolamin, dan 19% fosfatidilenositol (Rowe *et al.* 2009). Lesitin memiliki nilai HLB 4 (Fitriyaningtyas 2015)

D. Landasan Teori

Loratadin merupakan suatu antihistamin “*long acting*” dengan aktivitas antagonis kompetitif selektif terhadap reseptor H1 perifer. Loratadin diklasifikasikan ke dalam BCS (*Biharmaceutical Classification System*) kelas - II. Loratadin memiliki kelarutan dalam air yang rendah dan laju disolusi yang rendah (Pooja *et al.* 2011). Loratadin secara oral cepat diabsorpsi di saluran pencernaan dan konsentrasi maksimum dalam plasma darah dicapai sekitar satu jam. Loratadin digunakan untuk meredakan gejala-gejala yang berkaitan dengan

rhinitis alergi, menyembuhkan gejala-gejala urikaria kronis, dan penyakit-penyakit dermatosis (Anonim 2002).

Solid Lipid Nanoparticles (SLN) merupakan suatu sistem pembawa koloid yang menggunakan lipid padat sebagai bahan pembentuk matriks. SLN menawarkan sifat unik seperti ukuran yang relatif kecil dan luas area permukaan yang relatif besar (Amalia 2015). SLN berisi inti hidrofob yang padat dengan disalut oleh fosfolipid lapis tunggal, inti padat berisi senyawa obat yang dilarutkan atau didispersikan dalam matrik lemak padat yang mudah mencair. Rantai hidrofob fosfolipid mengelilingi pada matrik lemak, emulgator ditambahkan pada sistem sebagai penstabil fisik (Rawat *et al*, 2006). Kombinasi metode emulsifikasi pelarut dan sonikasi digunakan dalam formulasi SLN, selain proses homogenisasi dapat menghindari panas (Mehnert dan Mader. 2001), metode sonikasi dapat membantu memisahkan penggumpalan partikel (*agglomeration*) (Mehnert dan Mader. 2001).

Karakteristik SLN meliputi ukuran partikel (50-1000 nm), efisiensi penjerapan, dan potensial zeta. Ukuran partikel merupakan karakteristik yang paling penting di dalam suatu sistem nanopartikel, karena berkurangnya ukuran partikel maka akan meningkatkan luas permukaan partikel. Berkurangnya ukuran partikel juga meningkatkan disolusi dan kejenuhan larutan yang berhubungan dengan peningkatan kinerja obat secara *in vivo* (Rachmawati 2007). Pengukuran potensial zeta memungkinkan untuk menganalisis stabilitas dispersi koloid pada masa penyimpanan, dan merupakan prediktor yang baik dari fenomena gelasi (Mehnert dan Mader. 2001). Pengukuran efisiensi penjerapan bertujuan untuk mengetahui jumlah zat aktif yang terjerap dalam SLN, mengetahui kemampuan lipid yang digunakan dalam menjerap zat aktif dan untuk mengetahui efisiensi dari metode pembuatan SLN yang digunakan.

Kombinasi penggunaan surfaktan dapat meningkatkan stabilitas fisik dan mencegah agregasi nanopartikel SLN (Mehnert dan Mader 2001). Surfaktan berperan menurunkan tegangan permukaan diantara dua zat yang berbeda kepolarannya. Surfaktan akan memperluas bidang permukaan yang berinteraksi antara minyak dengan air sehingga larutan akan homogen (Myers 2006). Lesitin

yang dikombinasi dengan tween 80 akan menghasilkan ukuran diameter yang lebih kecil dan peningkatan zeta potensial bila dibandingkan dengan SLN tanpa lesitin (Attama *et al* 2007). Lesitin merupakan surfaktan amfoterik yang memiliki gugus polar dan gugus non polar sedangkan tween merupakan surfaktan non ionik yang sering digunakan karena memiliki toksisitas yang rendah (Rowe *et al.* 2009). Perbedaan tween 20, 60, dan 80 adalah terletak dari nilai HLB dan panjang rantai karbonnya. Tween 80 memiliki ukuran *droplet* yang lebih kecil dibandingkan tween 20 dan 60 karena tween 80 memiliki ujung rantai hidrofobik yang tidak jenuh, sedangkan pada tween 20 dan tween 60 memiliki ujung rantai hidrofobik yang jenuh (Komaiko 2016). Semakin panjang rantai hidrofobik maka kelarutan obat semakin besar. Semakin kecil ukuran droplet yang dihasilkan maka penurunan tegangan permukaan semakin besar dan penurunan energi bebas permukaan juga semakin besar.

E. HIPOTESIS

Solid Lipid Nanoparticles (SLN) loratadin dapat dibuat menggunakan kombinasi metode emulsifikasi pelarut dan sonikasi.

Kombinasi surfaktan lesitin dan tween 80 dapat menghasilkan SLN loratadin dengan ukuran partikel yang kecil.

Loratadin *Solid Lipid Nanoparticles* memiliki karakteristik berupa ukuran partikel dengan range 50-1000 nm, efisiensi penyerapan obat yang tinggi. SLN loratadin stabil dalam masa penyimpanan dengan rentang ukuran pada range (50-1000 nm) dan nilai potensial zeta +25 mV atau kurang dari -25 mV.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi dan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) loratadin yang dibuat dengan kombinasi surfaktan lesitin dan tween 20, lesitin dan tween 60, lesitin dan tween 80.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama adalah variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel terkendali dan variabel tergantung. Variabel dalam penelitian ini adalah formula dari *solid lipid nanoparticles* loratadin yang dibuat dengan kombinasi surfaktan yang berbeda, konsentrasi lipid yang berbeda, dan karakterisasi SLN dengan berbagai macam pengujian.

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama dalam penelitian ini diklasifikasikan dalam berbagai variabel, antara lain variabel bebas, variabel terkendali dan variabel tergantung.

Variabel bebas yaitu variabel yang sengaja diubah-ubah untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung yaitu kombinasi surfaktan yang berbeda lesitin dan tween 20, lesitin dan tween 60, lesitin dan tween 80, dan konsentrasi gliseril monostearat yang berbeda.

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah pusat persoalan yang merupakan kriteria penilaian ini yaitu karakterisasi SLN loratadin yaitu ukuran partikel, efisiensi penjerapan, dan stabilitas SLN loratadin.

Variabel terkendali adalah variabel yang mempengaruhi variabel tergantung sehingga perlu dinetralisir atau ditetapkan kualifikasinya agar hasil yang didapat tidak tersebar dan dapat diulangi oleh peneliti lain

secara tepat yaitu proses pembuatan SLN dengan kombinasi metode emulsifikasi pelarut dan sonikasi.

3. Definisi operasional variabel utama

Zat aktif loratadin dengan proposi kombinasi surfaktan lesitin dan tween 20, lesitin dan tween 60, lesitin dan tween 80 dengan konsentrasi masing-masing lesitin dan tween adalah 2% : 3%, dan dengan proposi lipid gliseril monostearat dengan konsentrasi 1%, 2%, dan 3% pada setiap kombinasi lesitin dan berbagai jenis tween (tween 20, 60, dan 80).

Ukuran partikel pada SLN adalah 50 – 1000 nm. Ukuran partikel dapat mempengaruhi muatan obat, pelepasan obat, dan stabilitas dari nanopartikel. Potensial zeta merupakan prediktor yang baik dari fenomena gelasi karena potensial zeta mengatur derajat tolak-menolak antara partikel-partikel yang terdispersi yang bermuatan sama dan saling berdekatan. Efisiensi penjerapan dilakukan untuk mengetahui jumlah loratadin yang terjerap dalam SLN. Uji stabilitas setelah penyimpanan dilakukan untuk mengetahui kesetabilan emulsi SLN loratadin setelah penyimpanan berupa ukuran partikel dan potensial zeta.

Proses pembuatan SLN loratadin dengan kombinasi metode emulsifikasi pelarut dan sonikasi.

C. Bahan dan alat

1. Bahan

Bahan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah loratadin (PT. First Medipharma), gliseril monostearat, lesitin (phospholipon 80H, Lipoid AG), Tween 20 (PT. Brataco, Indonesia), Tween 60 (PT. Brataco, Indonesia), Tween 80 (PT. Brataco, Indonesia), kloroform, metanol, aquadiminerilisata (semua bahan kualitas farmasi)

2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat uji ukuran partikel dan zeta potensial (Malvern, UK), *sonicator* (Qsonica, Newtown, U.S.A), *magnetic stirer*, *hotplate stirer* (Thermo Scientific, China),

sentrifuge (SPLC Series, Gemmy 8 Hole, Taiwan), Spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10s, Thermo scientific), timbangan analitik (Ohaus), alat-alat gelas alat (Pyrex, Jepang) dan non gelas yang terdapat di laboratorium.

D. Rencana jalannya penelitian.

1. Percobaan pendahuluan

Percobaan pendahuluan dilakukan untuk menentukan kondisi percobaan terbaik yang sesuai untuk menghasilkan sediaan dispersi SLN loratadin yang stabil dan homogen. Pembuatan SLN loratadin menggunakan kombinasi metode emulsifikasi pelarut dan sonikasi. Percobaan pendahuluan yang dilakukan adalah amplitudo sonikasi yaitu 30% dengan lama sonikasi 5 menit, amplitudo 25% dengan lama sonikasi 10 menit dan 20 menit.

2. Komposisi formula SLN loratadin

Tabel 3. Formula SLN loratadin dengan surfaktan (lesitin : Tween 80)

Formula	Loratadin (%)	Gliseril Monostearat (%)	Lesitin (%)	Tween 80 (%)	Aquades
F1	0,01	1	2	3	Add 100 g
F2	0,01	2	2	3	Add 100 g
F3	0,01	3	2	3	Add 100 g

Tabel 4. Formula SLN loratadin dengan surfaktan (lesitin : Tween 20)

Formula	Loratadin (%)	Gliseril Monostearat (%)	Lesitin (%)	Tween 20 (%)	Aquades
F4	0,01	1	2	3	Add 100 g
F5	0,01	2	2	3	Add 100 g
F6	0,01	3	2	3	Add 100 g

Tabel 5. Formula SLN loratadin dengan surfaktan (lesitin : Tween 60)

Formula	Loratadin (%)	Gliseril Monostearat (%)	Lesitin (%)	Tween 60 (%)	Aquades
F7	0,01	1	2	3	Add 100 g
F8	0,01	2	2	3	Add 100 g
F9	0,01	3	2	3	Add 100 g

3. Pembuatan emulsi SLN loratadin dengan kombinasi metode emulsifikasi pelarut dan sonikasi

Pembuatan SLN loratadin diawali dengan melarutkan gliseril monostearat dan loratadin dalam kloroform dengan bantuan pemanasan pada suhu 50°C. Fase air berupa lesitin dan tween (20/60/80) dilarutkan dalam 10 ml aquadimineralisata dengan menggunakan *magnetic stirer* pada suhu 50°C. Kemudian di dalam campuran lipid dan loratadin ditambahkan fase air setetes demi setetes dengan bantuan *magnetic stirer* pada suhu 50°C selama 5 menit, lanjutkan pengadukan menggunakan *magnetic stirer* selama 2 jam tanpa bantuan pemanasan. Kemudian dilanjutkan dengan sonikasi selama 20 menit. Tahap terakhir yaitu dilanjutkan dengan pengadukan menggunakan *magnetic stirer* selama 2 jam untuk menguapkan pelarut yang masih tersisa dalam sediaan. Emulsi SLN loratadin yang terbentuk di simpan pada suhu 4°C.

4. Karakterisasi SLN loratadin

4.1. Penetapan distribusi ukuran partikel. Untuk mengetahui ukuran sediaan nanopartikel dilakukan pengukuran ukuran dan distribusi nanopartikel menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA).

4.2. Kurva kalibrasi

4.2.1. Pembuatan larutan induk. Pembuatan larutan induk dibuat dengan menimbang seksama sejumlah 10 mg serbuk loratadin murni, dimasukkan dalam labu takar 10 ml. dan dilarutkan metanol sampai tanda batas (Bayas 2015).

4.2.2. Penetapan panjang gelombang maksimum. Larutan induk loratadin dibaca dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 400-200 nm. Panjang gelombang maksimum ditunjukkan dengan nilai serapan yang paling tinggi (Bayas 2015).

4.2.3. Penetapan *operating time*. Penentuan *operating time* bertujuan untuk mengetahui kestabilan reaksi suatu senyawa. Pengujian dilakukan dengan membaca larutan induk loratadin pada panjang gelombang maksimum loratadin, dibaca mulai dari menit 0 sampai menit didapatkan nilai serapan yang stabil.

4.2.4. Pembuatan larutan seri kurva kalibrasi. Seri konsentrasi 10 ppm, 12 ppm, 16 ppm, 18 ppm, dan 20 ppm, kemudian masing-masing diencerkan sampai tanda batas dengan metanol. Seri larutan tersebut diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum loratadin, dibuat kurva regresi linear antara konsentrasi (ppm) dan absorbansi loratadin sehingga diperoleh persamaan regresi linear yang selanjutnya digunakan untuk menentukan kadar dan efisiensi penjerapan loratadin.

4.3. Verifikasi metode analisis

4.3.1 Linearitas (*Linearity*). Penentuan linearitas dilakukan dengan mengukur absorbansi suatu seri konsentrasi larutan induk loratadin dalam pelarut metanol yaitu 10 ppm, 12 ppm, 16 ppm, 18 ppm, dan 20 ppm pada panjang gelombang maksimum. Hasil absorbansi yang diperoleh kemudian dianalisis dengan membuat persamaan garis regresi linier dan ditentukan koefisien korelasi (nilai r). Hasil ini selanjutnya digunakan untuk menentukan linearitas yaitu dengan membandingkan nilai r hitung dengan nilai r tabel pada taraf kepercayaan 95%. Nilai linearitas dikatakan baik dan dapat digunakan untuk menghitung akurasi serta presisi bila r hitung $>$ r tabel.

4.3.2 Penentuan batas deteksi (LOD) dan penentuan batas kuantifikasi (LOQ). Batas deteksi dan batas kuantifikasi penetapan kadar obat loratadin ditentukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan

membuat lima seri konsentrasi dibawah konsentrasi terkecil pada uji linearitas. Nilai pengukuran dapat juga diperoleh dari nilai b (*slope*) pada persamaan regresi linear $y = a + bx$, sedangkan simpangan blanko sama dengan simpangan baku residual (Sy/x). Batas deteksi dan kuantifikasi dapat ditentukan dengan persamaan :

$$\text{LOD} = \frac{3 Sy/x}{b} \dots\dots\dots(1)$$

$$\text{LOQ} = \frac{10 Sy/x}{b} \dots\dots\dots(2)$$

4.4. Pengukuran efesiensi penjerapan loratadin. Sebanyak 200 mg SLN loratadin dilarutkan metanol dalam 10 ml labu takar, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3500rpm selama 30 menit. Supernatan diambil dandiukur kadarnya menggunakan spektrofotometer UV- Vis pada panjang gelombang serapan maksimum yang telah ditetapkan sebelumnya. Efisiensi penjerapan (%)loratadin dapat dihitung berdasarkan rumus:

$$\text{Efisiensi penjerapan (\%)} = W_F / W_T$$

Keterangan :

W_T = jumlah total obat pada SLN

W_F = jumlah obat yang terjerap dalam SLN

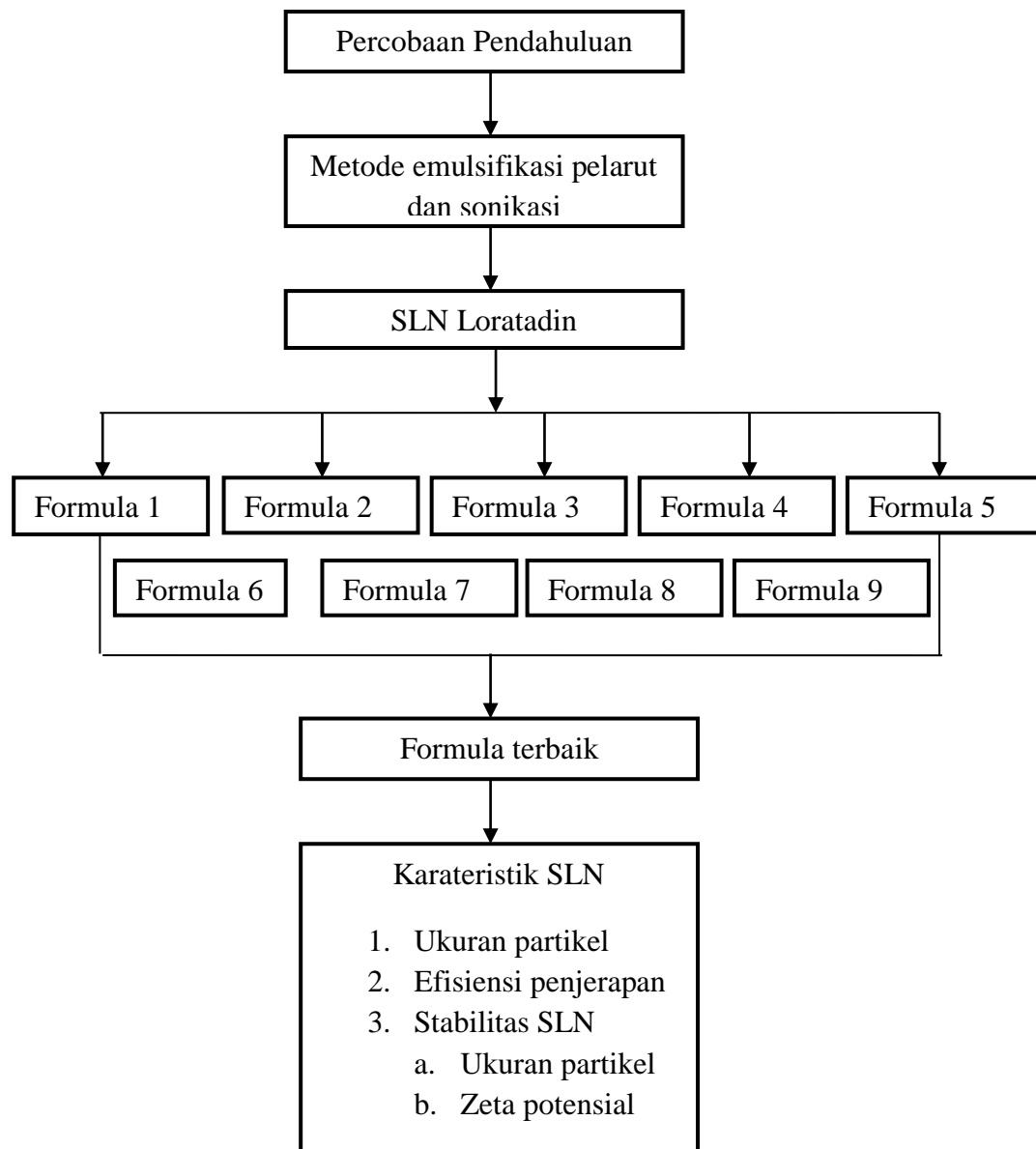
4.5. Uji stabilitas SLN loratadin setelah penyimpanan

4.5.1 Pengamatan secara visual. Formula SLN loratadin yang sudah diketahui menghasilkan ukuran partikel terkecil di uji stabilitasnya pada suhu kamar selama 1 bulan dan diamati setiap minggu.

4.5.2 Pengukuran ukuran partikel dan potensial zeta. Untuk mengetahui ukuran sediaan nanopartikel setelah penyimpanan dilakukan pengukuran ukuran dan distribusi nanopartikel menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA), dan untuk mengetahui nilai potensial zeta setelah penyimpanan diukur menggunakan zeta potensial analyzer.

E. Analisis hasil

Analisis hasil dilakukan untuk mengetahui suatu data terhadap terjadinya kesalahan dalam penelitian, penyimpangan dari aturan baku yang sudah ditentukan. Analisis hasil suatu pengujian yang mengacu pada parameter dapat dilakukan dengan cara, data yang diperoleh dari penelitian dilakukan analisis dan dilihat kesesuaian dengan persyaratan baku yang telah menjadi ketentuan dari sediaan *Solid Lipid Nanoparticles* loratadin, misalnya pengacuan data hasil pengujian dengan referensi secara teori yang ada, dengan demikian hasil penelitian dengan referensi teori tersebut dibandingkan satu sama lainnya. Pengacuan terhadap referensi teori dilakukan untuk menghindari adanya kesalahan dalam penelitian.



Gambar 10. Skema Jalannya Penelitian

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Percobaan pendahuluan

Pembuatan *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) dilakukan dengan cara menggabungkan metode emulsifikasi pelarut dan sonikasi, sehingga didapat sediaan SLN yang homogen dan mempunyai ukuran partikel yang kecil. Pada awal penelitian, terlebih dahulu dilakukan percobaan pendahuluan yang bertujuan untuk mengetahui kondisi percobaan terbaik untuk menghasilkan sediaan dispersi SLN yang stabil dan homogen. Dalam percobaan ini, kondisi percobaan yang perlu diperhatikan adalah amplitudo gelombang sonikasi dan waktu sonikasi. Dispersi SLN yang akan dibentuk adalah tipe minyak dalam air. Minyak adalah fase dalam dan air adalah fase luar. Dalam proses pembuatannya, bahan-bahan yang bersifat hidrofob dilarutkan dalam fase minyak, sedangkan bahan-bahan yang bersifat hidrofilik dilarutkan dalam fase air.

Menurut Hielscher (2005), ketika gelombang ultrasonik digunakan untuk mengecilkan ukuran partikel, aliran cairan berkecepatan sangat tinggi yang dihasilkan dari kavitas akustik akan membuat partikel-partikel bertubrukan satu sama lain pada kecepatan lebih tinggi dari 1000 km/jam, hal tersebut merusak gaya *van der waals* bahkan ikatan utama dalam partikel. Partikel besar mengalami pengikisan atau pengecilan ukuran. Kondisi tersebut juga terjadi pada partikel lemak yang menyalut loratadin, sehingga ukuran partikel lemak pada dalam emulsi menjadi semakin kecil berbanding lurus dengan energi ultrasonikasi yang diaplikasikan. Kondisi ultrasonikasi terbaik adalah dengan energi tertinggi yang dapat diaplikasikan pada emulsi tanpa merusak stabilitas emulsi tersebut.

Setelah terbentuk dispersi SLN, kemudian dilakukan ultrasonikasi selama 20 menit dengan amplitudo sebesar 25% menghasilkan ukuran partikel lebih kecil daripada sonikasi selama 10 menit dengan amplitudo sebesar 25%. Sedangkan penggunaan amplitudo sebesar 30% dengan waktu selama 5 menit menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan menggunakan amplitudo

sebesar 25% tetapi menghasilkan nilai potensial zeta yang lebih kecil, efek amplitudo yang semakin meningkat mengakibatkan penurunan stabilitas, hal ini disebabkan amplitudo ultrasonikasi yang lebih tinggi dapat merusak kestabilan emulsi SLN loratadin. Ketidakstabilan emulsi SLN loratadin ini diduga karena rusaknya pengemulsi (lesitin dan tween) sebagai akibat penggunaan intensitas ultrasonik yang cukup tinggi.

B. Pembuatan Emulsi SLN loratadin

Dispersi SLN loratadin telah berhasil diformulasikan dengan menggunakan kombinasi metode emulsifikasi pelarut dan sonikasi. Pada metode ini, lemak padat sebagai fase terdispersi dilarutkan terlebih dahulu dalam pelarut organik yaitu kloroform sebanyak 2-4 ml karena gliseril monostearat (GMS) dan loratadin larut dalam kloroform, menurut penelitian Pooja *et al* (2015) jumlah penggunaan pelarut organik akan mempengaruhi ukuran partikel SLN yang dihasilkan, semakin minimum penggunaan pelarut organik maka akan semakin kecil ukuran partikel SLN yang didapatkan. Metode sonikasi sangat berperan dalam pembentukan *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN), penggunaan gelombang ultrasonik (sonikasi) dalam pembentukan materi berukuran nano sangatlah efektif karena gelombang ultrasonik dapat menimbulkan efek kavitasi. Efek kavitasi dapat memisahkan penggumpalan partikel (*agglomeration*) dan terjadi dispersi sempurna dengan penambahan surfaktan sebagai penstabil.

Untuk menstabilkan dan menghambat aglomerasi globul lemak terdispersi, ke dalam formula SLN loratadin perlu ditambah surfaktan. Penggunaan kombinasi surfaktan lebih efektif bekerja menstabilkan SLN bila dibandingkan penggunaan surfaktan tunggal (Mehnert dan Mader 2001). Oleh karena itu, dalam penelitian ini ditambahkan kombinasi dua surfaktan yaitu lesitin dan tween 20/60/80 ke dalam formula SLN.

Loratadin didispersikan didalam fase lemak GMS membentuk emulsi air dalam minyak (a/m), kemudian ditambahkan fase air berupa lesitin dan tween 20/60/80 yang didispersikan dalam 10 ml *aquadimineralisata* untuk membentuk

emulsi a/m/a dengan globul yang lebih kecil selanjutnya disonikasi selama 20 menit untuk memisahkan penggumpalan partikel (*agglomeration*). Emulsi SLN loratadin yang terbentuk berupa larutan koloid bewarna putih seperti susu, hal ini diakibatkan oleh tercampurnya fase lipid dan fase air yang dicampurkan pada titik gelasnya dengan ukuran yang kecil (nm) (Jafar 2015).

C. Kurva kalibrasi dan verifikasi metode analisis.

1. Pembuatan kurva kalibrasi

1.1 Penentuan panjang gelombang maksimum. Panjang gelombang maksimum dari serbuk loratadin dilakukan dengan *scanning* larutan loratadin dengan konsentrasi 10 ppm pada panjang gelombang 400-200 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Panjang gelombang maksimum diperoleh pada panjang gelombang 247 nm dengan serapan sebesar 0,386.

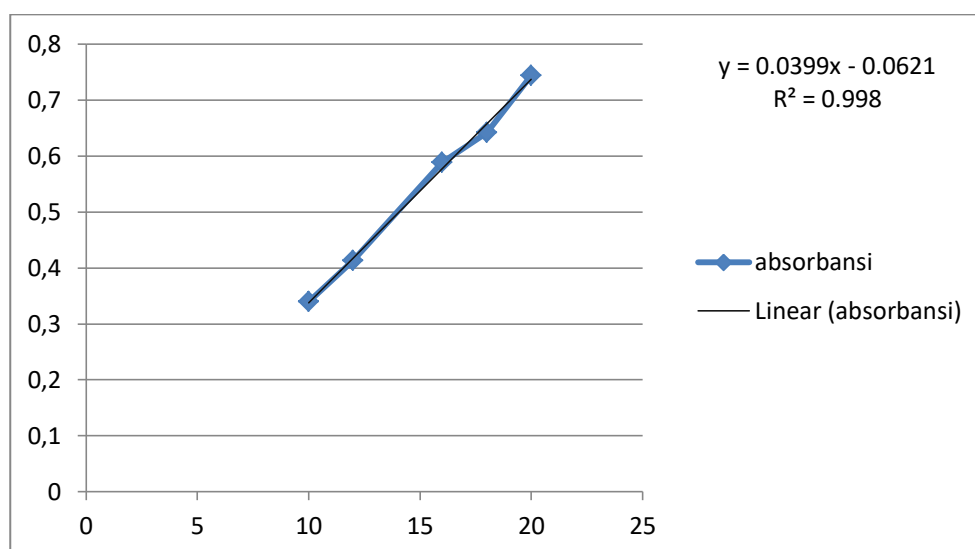
1.2 Penentuan *operating time*. Penentuan *operating time* bertujuan untuk melihat kestabilan reaksi suatu senyawa yang dianalisis. Pengujian dilakukan dengan membaca larutan induk loratadin pada panjang gelombang maksimum loratadin, dibaca mulai dari menit 0 sampai menit didapatkan nilai serapan yang stabil.

1.3 Kurva kalibrasi. Kurva kalibrasi loratadin dibuat dengan konsentrasi 10 ppm, 12 ppm, 14 ppm, 18 ppm, dan 20 ppm dengan pembacaan triplo. Seri konsentrasi larutan tersebut diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum loratadin, kemudian dibuat kurva regresi linear antara konsentrasi (ppm) dan absorbansi loratadin sehingga diperoleh persamaan regresi linear. Hasil persamaan yang diperoleh yaitu $y = 0,0399x - 0,0621$ dengan koefisien korelasi sebesar 0,998. Hasil penentuan kurva baku dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Hasil penentuan kurva baku loratadin

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
20	0,744
18	0,642
16	0,588
12	0,413
10	0,340

Hubungan antara konsentrasi (ppm) dengan absorbansi loratadin dapat dilihat pada gambar :

**Gambar 11. Grafik hubungan antara konsentrasi loratadin dengan absorbansi**

1.4 Verifikasi metode analisis. Verifikasi metode analisis yang dilakukan yaitu penentuan linieritas, penentuan batas deteksi (LOD) dan penentuan batas kuantifikasi (LOQ). Hasil verifikasi metode analisis ditunjukkan pada Tabel 7.

Tabel 7. Parameter verifikasi metode analisis kurva kalibrasi loratadin

Parameter	Hasil
R2 (koefisien determinasi)	0,998
Batas deteksi (LOD)	1,042 ppm
Batas kuantifikasi (LOQ)	3,1579 ppm

Hasil verifikasi metode analisis menunjukkan serapan dipengaruhi oleh loratadin sebesar 99,8%. Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) dilakukan dengan metode perhitungan yaitu berdasarkan standar deviasi respon dan kemiringan (*slope*) kurva baku. Standar deviasi respon dapat ditentukan berdasarkan standar deviasi blangko pada standar deviasi residual garis regresi linier atau standar deviasi intersep-y pada garis regresi. Batas deteksi didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi, meskipun tidak selalu dapat dikuantifikasi (Gandjar & Rahman 2012). Pada penentuan batas deteksi menunjukkan jumlah analit terkecil yang masih dapat dideteksi yaitu dengan konsentrasi 1,042 ppm dengan perhitungan yang tertera pada lampiran 11.

D. Karakterisasi *Solid Lipid Nanopartikel* (SLN) loratadin.

1. Ukuran partikel.

Ukuran partikel merupakan karakteristik yang paling penting di dalam suatu sistem nanopartikel. Ukuran partikel *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) loratadin diukur dengan menggunakan alat *particle size analyzer* (Malvern). Penggunaan surfaktan berpengaruh terhadap ukuran partikel dan kestabilan emulsi SLN yang dihasilkan. Surfaktan berfungsi dalam menstabilkan emulsi dengan cara menempati antar permukaan antara tetesan dan fase eksternal, dan dengan membuat batas fisik di sekeliling partikel yang akan berkoalesensi. Surfaktan juga mengurangi tegangan antar permukaan anantara fase, sehingga meningkatkan proses emulsifikasi selama pencampuran (Anonim 1995). Penggunaan surfaktan sebagai zat pengemulsi dan zat penstabil menghasilkan penurunan tegangan antarmuka dari kedua cairan yang tidak saling bercampur, mengurangi gaya tolak antara cairan-cairan tersebut dan mengurangi gaya tarik-menarik antarmolekul dari masing-masing cairan (Ansel 2008). Bila permukaan cairan telah jenuh dengan

molekul-molekul surfaktan maka molekul-molekul yang berada di dalam cairan akan membentuk agregat yang disebut misel. Sifat penting misel adalah kemampuannya dalam menaikkan kelarutan zat-zat yang sukar larut dalam air. Surfaktan menurunkan tegangan antarmuka antara obat dan medium sekaligus membentuk misel sehingga molekul obat akan terbawa oleh misel larut ke dalam medium (Myers 2006).

Hasil pengukuran ukuran partikel *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) loratadin secara umum terlihat berada pada range ukuran SLN (50-1000 nm). Penggunaan 2 surfaktan yaitu kombinasi lesitin dan tween (20/60/80) menyebabkan nanopartikel yang dihasilkan lebih kecil. Hal tersebut terjadi karena jumlah pengemulsi yang lebih banyak dapat lebih mencegah terjadinya agregasi kembali antara partikel-partikel yang pecah setelah sonikasi. Penambahan kombinasi surfaktan berupa lesitin dan tween 80 menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil daripada menggunakan kombinasi surfaktan berupa lesitin dan tween 20 atau lesitin dan tween 60. Hal tersebut disebabkan oleh perbedaan nilai HLB dan struktur tween 20, tween 60, dan tween 80. Tween 80 memiliki ukuran *droplet* yang lebih kecil dibandingkan dengan tween 20 dan 60, Tween 80 memiliki ujung rantai hidrofob linier yang tidak jenuh, tween 20 dan tween 60 memiliki ujung rantai hidrofob linier yang jenuh (Komaiko 2016).

Tween 20 memiliki ujung rantai hidrofob berjumlah 12, tween 60 memiliki ujung rantai hidrofob berjumlah 18, sedangkan tween 80 memiliki rantai hidrofob berjumlah 18, tetapi pada tween 80 di rantai nomor 9 terdapat ikatan rangkap, hal ini menyebabkan kelarutan obat semakin meningkat. Semakin panjang rantai hidrofob dari surfaktan makin besar pengaruhnya terhadap kelarutan obat dalam air (Martin 1993). Hal ini dikarenakan terjadinya penurunan energi bebas yang dapat dijelaskan dengan persamaan *gibbs* dimana jika penurunan tegangan permukaan besar maka penurunann energi bebas permukaan juga besar sehingga terjadi penurunan *droplet* yaitu ukuran droplet yang semakin kecil.

Keseragaman ukuran partikel dapat diketahui dari nilai indeks polidispersitas, indeks polidispersitas merupakan ukuran lebarnya distribusi ukuran partikel. Pada Tabel 8. Terlihat nilai indeks polidispersitas yang dihasilkan mendekati nilai 0, ini menunjukkan bahwa emulsi SLN loratadin yang terbentuk merupakan dispersi yang cukup homogen karena nilai indeks polidispersitas mendekati nilai 0.

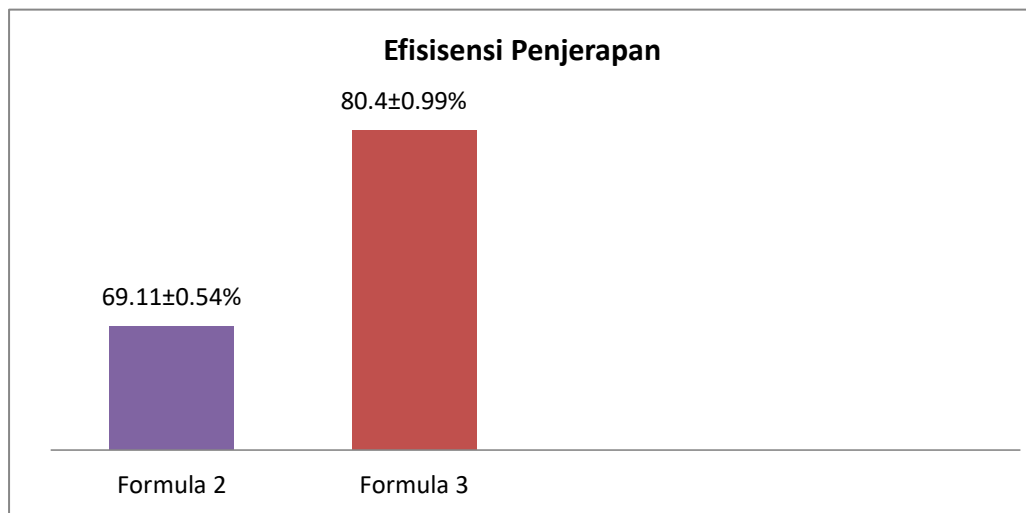
Tabel 8. Hasil pengukuran ukuran partikel

Sampel	Ukuran Partikel (nm)	PI
F1	207,80 ± 0,01	0,218
F2	193,60 ± 0,01	0,211
F3	182,30 ± 0,01	0,220
F4	275,30 ± 0,01	0,230
F5	282,40 ± 0,01	0,227
F6	322,10 ± 0,01	0,280
F7	318,60 ± 0,01	0,310
F8	321,70 ± 0,01	0,255
F9	290,40 ± 0,01	0.310

2. Efisiensi penyerapan.

Pengujian efisiensi penyerapan loratadin dilakukan untuk menentukan jumlah loratadin yang terjerap dalam SLN. Suatu sistem penghantaran obat harus memiliki kapasitas pemuatan obat yang tinggi dan bertahan lama. Kapasitas pemuatan obat (efisiensi penyerapan) pada umumnya dinyatakan dalam persen obat yang terjerap dalam fase lemak terhadap obat yang ditambahkan (Parhi & Suresh 2010).

Pengujian efisiensi penyerapan loratadin dilakukan sebanyak tiga kali dengan melarutkan sejumlah SLN loratadin kedalam metanol. Analisis dilakukan menggunakan spektrofotometri UV karena pada loratadin terdapat gugus kromofor, yaitu gugus C=O dan benzene sehingga loratadin dapat terdeteksi pada panjang gelombang maksimum 247 nm. Hasil efisiensi penyerapan disajikan dalam Grafik1.



Grafik 1. Efisiensi penjerapan SLN loratadin

Efisiensi penjerapan formula 3 lebih besar dibandingkan formula 2 dapat dilihat pada Grafik 1. Hasil efisiensi penjerapan formula 2 dan formula 3 memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Formula 3 efisiensi penjerapannya lebih besar dikarenakan konsentrasi lipid yang digunakan lebih besar dibandingkan formula 2. Hal ini disebabkan semakin besar komposisi lipid yang digunakan, akan menghasilkan nilai efisiensi penjerapan semakin besar, karena peningkatan gliseril monostearat (GMS) akan memberikan lebih banyak tempat bagi zat aktif untuk terinkorporasi dalam SLN (Qingzhi Li 2009).

Tujuan dilakukannya evaluasi efisiensi penjerapan zat aktif di dalam SLN adalah untuk mengetahui kemampuan lipid dalam menyerap zat aktif dan mengetahui efisiensi dari metode yang digunakan. Faktor-faktor yang mempengaruhi kemampuan pengisian suatu obat dalam lemak antara lain kelarutan obat dalam lemak yang dilelehkan, ketercampuran (*misibilitas*) obat cair dalam lemak cair, dan struktur fisik dan kimia matriks lemak padat (Uner & Yener 2007) . Hasil yang didapat menunjukkan bahwa gliseril monostearat (GMS) dapat menyerap loratadin cukup besar karena kelarutan loratadin dalam GMS cukup besar.

3. Uji stabilitas SLN loratadin setelah penyimpanan

3.1 Pengamatan secara visual

SLN loratadin (Formula 2 dan formula 3) disimpan pada suhu ruang selama 4 minggu. Setelah 4 minggu pengamatan, SLN yang disimpan dalam suhu kamar timbul endapan. Hal ini karena kenaikan suhu akan meningkatkan energi kinetis dari tetesan-tetesan, sehingga memudahkan penggabungan antar partikel (beraglomerasi) suhu penyimpanan yang tidak sesuai menyebabkan rusaknya gerak brown. Gerak brown adalah gerak tidak beraturan atau gerak acak atau zig-zag partikel koloid. Hal ini terjadi karena adanya benturan tidak teratur dari partikel koloid dengan medium pendispersi. Dengan adanya gerak brown ini maka partikel koloid terhindar dari pengendapan karena terus-menerus bergerak (Wanibesak 2011). Endapan yang terjadi bersifat ireversibel karena dapat terdispersi kembali setelah dilakukan pengocokan. Formula 2 terjadi endapan yang lebih sedikit dibandingkan formula 3, karena konsentrasi lipid yang digunakan lebih sedikit dengan penggunaan jumlah surfaktan yang sama sehingga surfaktan kurang mampu menutupi permukaan lipid maka endapan pada formula 3 lebih banyak dibandingkan pada formula 2.

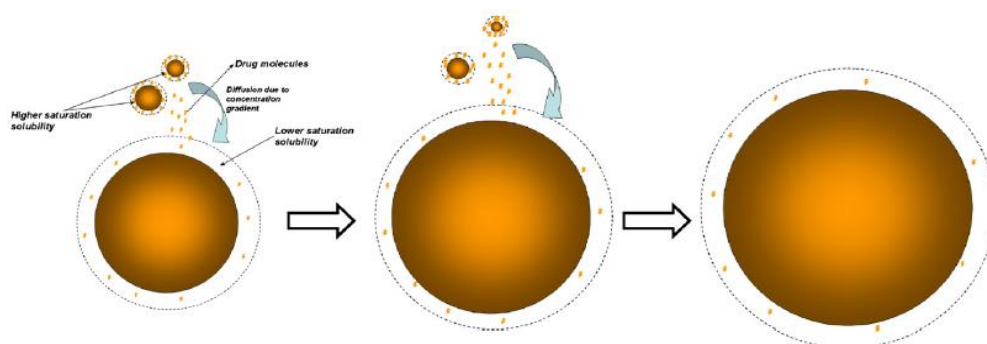
Tabel 9. Stabilitas SLN loratadin pada suhu kamar

Formula	Minggu	Endapan
F2	I	-
F2	II	-
F2	III	Ada
F2	IV	Ada
F3	I	-
F3	II	-
F3	III	Ada
F3	IV	Ada

3.2 Pengukuran ukuran partikel dan setelah penyimpanan.

Uji stabilitas setelah penyimpanan dilakukan pada suhu ruang selama 4 minggu. Uji stabilitas meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta. Hasil uji stabilitas dapat dilihat pada

Tabel 10. Berdasarkan Tabel 10 dapat dilihat bahwa setelah proses penyimpanan terjadi kenaikan ukuran partikel dan indeks polidispersitas. Kenaikan ukuran partikel selama penyimpanan masih dalam range ukuran SLN yaitu $316,76 \pm 15,36$ dan $377,26 \pm 28,35$. Peningkatan ukuran partikel setelah penyimpanan dapat dijelaskan melalui mekanisme *Ostwald ripening*. Ukuran partikel kecil (nm) memiliki kelarutan yang lebih besar daripada ukuran partikel yang lebih besar (μm), sehingga zat aktif akan berdifusi ke ukuran partikel yang lebih besar sehingga ukuran partikel yang lebih besar akan semakin besar dan ukuran partikel yang berukuran kecil akan semakin kecil (Wu 2010). Mekanisme *Ostwald ripening* dapat dilihat pada Gambar 10.



Gambar 12. Mekanisme Ostwald ripening (Wu 2010)

Ostwald ripening tidak hanya mengakibatkan perbesaran ukuran partikel namun juga ketidakseragaman distribusi ukuran partikel sehingga ukuran partikel yang terbentuk tidak seragam. Ketidakseragaman ukuran partikel pada kedua formula dapat dilihat berdasarkan pengukuran nilai indeks polidispersitas pada Tabel 10. Formula 2 dan 3 terjadi kenaikan indeks polidispersitas setelah penyimpanan yang dapat menggambarkan bahwa ukuran partikel yang dihasilkan semakin tidak seragam.

Tabel 10. Ukuran partikel sebelum dan setelah penyimpanan

Formula	ukuran partikel (nm) (sebelum)	ukuran partikel (nm) (setelah)	indeks polidispersitas (sebelum)	indeks polidispersitas (setelah)
Formula 2	193,60±0,01	316,76±15,36	0,211	0,672
Formula 3	182,30±0,01	377,26±28,35	0,220	0,490

Hasil pengukuran potensial zeta selama penyimpanan dapat dilihat pada Tabel 11

Tabel 11. Nilai potensial zeta setelah penyimpanan

Formula	(mV)
Formula 2	-15,44 ± 0,50
Formula 3	-14,82 ± 0,51

Dilihat dari hasil pengukuran setelah penyimpanan SLN loratadin kemungkinan mengalami fenomena gelasi, karena SLN yang memiliki nilai berada pada ± 15 mV akan memiliki kecenderungan terjadinya fenomena gelasi (Mehnert *et al.* 2001). Fenomena gelasi merupakan fenomena perubahan viskositas SLN dari cair menjadi kental seperti gel. Pada beberapa kasus, fenomena ini berifat ireversibel. Fenomena ini berhubungan dengan perubahan modifikasi kristal lemak. Modifikasi kristal lemak menjadi bentuk lempeng modifikasi β , mengakibatkan peningkatan luas permukaan partikel, sehingga surfaktan tidak mampu menutupi permukaan baru yang terbentuk dan terjadilah agregasi lemak. Temperatur dan cahaya juga menjadi faktor terjadinya fenomena gelasi (Mehnert *et al.* 2001). Dapat dilihat dari formula 2 dan formula 3, formula 3 memiliki nilai potensial zeta yang lebih kecil daripada formula 2, hal ini dikarenakan jumlah lipid yang digunakan lebih besar dari formula 2 dengan jumlah surfaktan yang sama sehingga surfaktan tidak mampu menutupi permukaan lemak.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat diperoleh kesimpulan bahwa:

Pertama, *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) loratadin dapat dibuat menggunakan kombinasi metode emulsifikasi pelarut dan sonikasi.

Kedua, penggunaan kombinasi surfaktan lesitin dan tween 80 memberikan hasil ukuran partikel yang lebih kecil daripada menggunakan kombinasi surfaktan lesitin dan tween 20 atau lesitin dan tween 60.

Ketiga, karakterisasi SLN loratadin menghasilkan ukuran partikel dalam rentang SLN yaitu 182-322 nm, efisiensi penjerapan sebesar $69.11 \pm 0.54\%$ (F2) dan $80.4 \pm 0.99\%$ (F3), dan menghasilkan ukuran partikel sebesar $314,76 \pm 15,36$ (F2) dan $377,26 \pm 28,35$ (F3), zeta potensial sebesar $-15,44 \pm 0,50$ (F2) dan $-14,82 \pm 0,51$ (F3) setelah penyimpanan.

B. Saran

Penelitian ini masih banyak kekurangan, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai :

Pertama, perlu dilakukan analisis morfologi SLN menggunakan SEM atau TEM untuk membandingkan bentuk dan morfologi zat aktif standar dengan SLN yang mengandung zat aktif.

Kedua, perlu dilakukan analisis modifikasi lemak menggunakan DSC untuk mengetahui modifikasi lemak yang berpengaruh pada penjerapan obat dan pelepasan obat.

Ketiga, perlu dilakukan uji kelarutan kinetik dan uji disolusi untuk mengetahui kelarutan SLN zat aktif.

DAFTAR PUSTAKA

- Amalia A, Jufri M, Anwar E. 2015. Preparasi dan Karakterisasi Sediaan Solid Lipid Nanoparticle (SLN) Gliklazid. *Jurnal ilmu kefarmasian Indonesia* 13: 108-114.
- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Anonim. 1999. *British Pharmacopoeia*. Volume 1. London: British Pharmacopoeia Commission.
- Anonim. 2002. *Data Obat di Indonesia (DOI)*. Edisi 10. Jakarta: Grafidian Medipress. Hal 1009.
- Anonim. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Ansel HC. 2008. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Jakarta : UI Press
- Attama AA, Schicke BC, Paepenmüller T, Goymann CCM. 2007. Solid lipid nanodispersions containing mixed lipid core and a polar heterolipid: Characterization. *European Journal of Pharmaceutis and Biopharmaceutis* 67: 48-57.
- Bayas MMS, Kadam RS, Nalbalwar NN, Jain VKP. 2015. UV Spectrophotometric Estimation of Loratadine in Bulk and Tablet Dosage Form Using Area Under Curve Method. *WJPPS* 4: 1822-1828.
- Bharat GK, Rajalakshmi R, Chimmiri P. 2011. Solid Lipid Nanoparticles: for Enhancement of Oral Bioavailability. *IJPDT* 1: 38-46.
- Ekambaram P, Sathali A.A.H. 2012. Formulation and Evaluation of Solid Lipid Nanoparticles. *Journal of Young Pharmacist* 3.
- Fitriyaningtyas SI, Widyaningsih TD. 2015. Pengaruh Penggunaan Lesitin dan CMC Terhadap Sifat Fisik, Kimia, dan Organoleptik Margarin Sari Apel Manalagi (*Malus sylfertris Mill*) Tersuplementasi Minyak Kacang Tanah. *Jurnal Pangan dan Agroindustri* 3: 226-236.
- Gandjar IG. & Rohman A. 2012. *Analisis Obat secara Spektroskopi dan Kromatografi*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar.
- Gardouh AR, Ghorab MM, Abdel-Rahman SGS. 2012. Effect of Viscosity, Method of Preparation and Homogenization Speed on Physical Characteristics of Solid Lipid Nanoparticles. *ARPN Journal of Science and Technology* 2.
- Harmita. (2006). *Analisis Kuantitatif Bahan Baku dan Sediaan Farmasi*. Jakarta: UI-Press. Hal 144-152.

- Hielscher T. 2005. Ultrasonic Production of Nano-Size Dispersions and Emulsions. <http://www.Hielscher.com> [6 Des 2016].
- Jafar G, Darijanto S.T, Mauludin R. 2015. Formulasi Solid Lipid Nanoparticle Ceramide. *Jurnal Pharmascience* 2: 80-87.
- Komaiko JS, McClements DJ. Formation of Food-Grade Nanoemulsions Using Low-Energy Preparation Method: A Review of Available Methods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 15: 331-352
- Kumar A, Sharma S, Kamble R. 2010. Self Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS). *Int J Pharm Pharm Sci* 2: 7-13.
- Manjunath K, Venkateswarlu V. 2005. Solid Lipid Nanoparticles as Drug Delivery Systems. *Clin Pharmacol* 27: 1-20.
- Martin A, Swarbrick J, Cammarata A. 1993. *Farmasi Fisik*. Edisi III. Jakarta: UI-Press.
- Martindale. 2009. *The Complete Drug Reference*. Thirty-sixth edition. London-Chicago: Pharmaceutical Press.
- Mehnert W, Mader K. 2001. Solid Lipid Nanoparticles Production Characterization and Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 47:165–196.
- Mukherjee S, Ray S, Thakor RS. 2009. Solid Lipid Nanoparticles Approach in Drug Delivery System. *Indian J Pharm Sci* 71: 349-358.
- Muller RH, Mader K, Gohla S. 2000. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) For Controlled Drug Delivery- a Review of the State of the Art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50: 161-177.
- Murray RK et al. 2013. *Biokimia Herper*. Edisi 27. Jakarta : EGC. Hlm 128
- Myers D. 2006. *Surfactant Science and Technology*. Edisi III. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Nakahira A, Nakamura S, Horimoto M. 2007. Synthesis of Modified Hydroxyapatite (HAP) Substituted with Fe Ion for DDS Application. *IEE Transactions on Magnetic* 43: 2465-2467.
- Parhi R, Suresh P. 2010. Production of Solid Lipid Nanoparticles-Drug Loading and Release Mechanism. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 2:211–227.
- Patel M. 2012. Development, Characterization and Evaluation of Solid Lipid Nanoparticles as a potential Anticancer Drug Delivery System

- [Desertasi]. United States: Pharmaceutical Sciences, University of Toledo.
- Pooja D, Tunki L, Kulhari H, Reddy B.B, Sistla R. 2015. Optimization of Solid Lipid Nanoparticles Prepared by a Single Emulsification-Solvent Evaporation Method. *Elsevier Ins* 6 : 15-19.
- Pooja S, Meenakshi B, Shruti S. 2011. Physicochemical Characterization and Dissolution Enhancement of Loratadine–Hydroxypropyl- β -cyclodextrin Binary Systems. *J. Pharm. Sci. & Res* 3(4):1170-1175.
- Qingzhi LI, Aihua Y, Houli L, Zhimei S, Jing C, Guangxi Z. 2009. Development and Evaluation of Penciclovir-Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Topical Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*.
- Rawat M, Singh D, Saraf S, Swarnlata S. 2006. Nanocarriers: Promosing Vehicle for Bioactive Drugs. *Biol. Pharm. Bull* 29:1790-1798.
- Rivas GPE, Giorgetti L, Ferraz HG. 2015. Photostability of Loratadine Inclusion Complexes with Natural Cyclodextrins. *International Journal of Photoenergy*.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Quinin ME. 2009. *Handbook of Pharmaceutical 9th Edition*. London – Chicago : Pharmaceutical Press.
- Shargel L, Yu ABC, 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Diterjemahkan oleh Fasich, Surabaya : Airlangga University Press.
- Singh D, Garud N, Garud A. 2013. Design and Optimization of Solid Lipid Nanoparticles (SLNs) of Zolmitriptan for the Management of Migraine. *Indonesian J. Pharm* 24: 245-252.
- Singh R, James W, Lillard JR. 2009. Nanoparticles-based targeted drug delivery. *Experimental and Molecular Pathology* 86: 215-223.
- Sinko PJ. 2006. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika Edisi 5*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Sinko PJ. 2012. *Martin Farmasi Fisik dan Ilmu Farmasetika*. Jakarta: EGC. Hal 424 dan 586.
- Takahashi YI, Ishihara C, Onishi H. 2016. Formulation and Evaluation of Morin-Loaded Solid Lipid Nanoparticles. *Biol. Pharm. Bull* 39: 1514-1522.
- Tjay TH dan Rahardja K. 2007. *Obat-Obat Penting*. Jakarta: Gramedia.

- Uner M, Karaman EF, Aydogmus Z. 2014. Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers of Loratadine for Topical Application: Physicochemical Stability and Drug Penetration through Rat Skin. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 13:653-660.
- Uner M, Yener G. 2007. Importance of Solid Lipid Nanoparticles (SLN) in Various Administration Routes and Future Perspective. *International Journal of Nanomedicine* 2:289–300.
- Voigt R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi V. Terjemahan Soendani Noerono. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press.
- Wanibesak E. 2011. Sistem koloid. <http://wanibesak.wordpress.com/2011/05/30/system-koloid/> [15 Mei 2017].
- Wu L, Zhang J, Watanabe W. 2011. Physical and Chemical Stability of Drug Nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews* 63: 456-469.
- Yadav N, Khatak S, Sara UVS. 2013. Solid Lipid Nanoparticles-A Review. *Int App Pharm* 5: 8-18.

L

A

M

P

I


R

A

N

Lampiran 1. Certificate of analysis (COA) loratadin

164/imp 1003



MOREPEN

Certificate of Analysis

Doc. No. : QFT 12.1.12 (Version 02)

Product Loratadine U.S.P. (Micronized) Date 29-Aug-16

Batch No. LRHB 6158 Batch Size 100.00 Kg
Mfg. Date Jul.' 2016 A.R. No. DLRH-60158
Date of Release 06-Aug-16 Retest Date Jun.' 2020

Sr. No.	Tests	Specifications	Results
1	Description	White to off white powder.	White powder.
2	Identification		
a)	By I.R.	I.R. spectrum should be identical to that of working standard.	Identical to that of standard.
b)	By HPLC	Retention time of the sample peak should be correspond to that of standard.	RT is same as that of standard.
3	Solubility	Freely soluble in Acetone, in chloroform, in methanol, and in toluene, insoluble in water.	Freely soluble in all these solvents, insoluble in water.
4	Loss on Drying	NMT 0.2% w/w	0.07% w/w
5	Sulphated Ash (Residue on Ignition)	NMT 0.1% w/w	0.07% w/w
6	Heavy Metals	NMT 10 ppm	Less than 10 ppm
7	Related Substances (by HPLC)		
a)	LH10 Fluoro Impurity	NMT 0.2%	0.04%
b)	LH9	NMT 0.10%	Not detected
c)	DCL	NMT 0.10%	Not detected
d)	Each Unknown Impurity	NMT 0.10%	0.01%, 0.01%, 0.03%
e)	Total Impurities Including LH10 Fluoro Impurity	NMT 0.3%	0.09%
8	Residual Solvents (GC)		
a)	Ethyl Acetate	NMT 1000 ppm	36 ppm
b)	Isopropyl Ether	NMT 100 ppm	4 ppm
c)	Toluene	NMT 100 ppm	Not detected
9	Assay (HPLC, ODB)	98.5 to 101.0% w/w	99.74% w/w
10	Additional Tests		
a)	Particle Size	d90 ≤ 20 μ d50 ≤ 10 μ d10 ≤ 5 μ	10 μ 5 μ 3 μ

Remarks : The product complies with U.S.P and our specifications with respect to above tests.

IUPAC names of known Impurities :

LH10 Fluoro : 8-Chloro-6,11-dihydro-11[N-ethoxy carbonyl-4-piperidinyl]-11-fluoro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine

LH9 : 8-Chloro-6,11-dihydro-11[N-methyl-4-piperidylidene]-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine

DCL : 8-Chloro-6,11-dihydro-11[4-piperidinylidene]5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine

Storage Condition : Preserve in well closed containers and store between 2° and 30°C.

Prepared By *[Signature]* 29-Aug-16

Checked By *[Signature]* 29-Aug-16

Approved By *[Signature]* 29-Aug-16

Invoice No: 259
P. O. No. 16HIMP/PO/PHC/01
Desp. Qty. 10.00 Kgs
Party Name M/s PT. DILIMAS MANDIRI INDONESIA

Morepen Laboratories Limited
Morepen Village, Nalagarh Road, Near Baddi, Distt. Solan, (H.P.) 173 205
Tel. : 91-1795-276201, 276202, 276203, Fax : +91-1795-276204
E-mail : corporate@morepen.com
Corp. Off. : 4th Floor, Antriksh Bhawan, 22 K.G. Marg, New Delhi-110 001, INDIA
Tel. : 91-11-23324443, 23712025, Fax : 01 11 23324444

Lampiran 2. Alat- alat yang digunakan dalam praktikum

Alat	Nama alat	Kegunaan
	Neraca analitik	Menimbang bahan, baik bahan baku maupun <i>eksipien</i>
	<i>Spectrophotometer</i> UV-Vis	Pembacaan absorbansi dari bahan aktif yaitu Loratadin
		
	<i>Stirer</i>	Mencampur/ menghomogenkan SLN loratadin

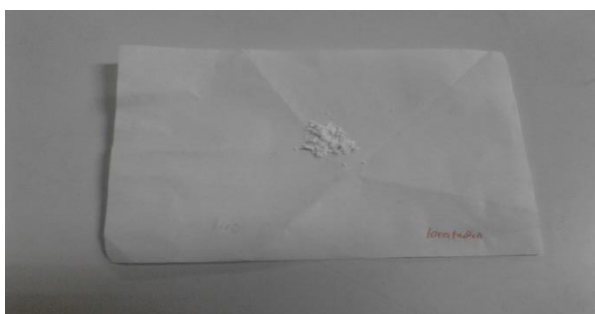
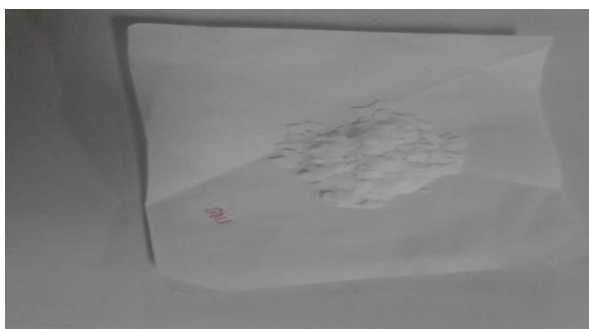


Sentrifugasi

Centrifuge sampel

PSA

Mengukur ukuran partikel.

Lampiran 3. Foto Serbuk Loratadin**Lampiran 4.** Foto Gliseril Monostearat (GMS)

Lampiran 5. Foto lesitin



Lampiran 6. Foto tween 80



Lampiran 7. Foto tween 20



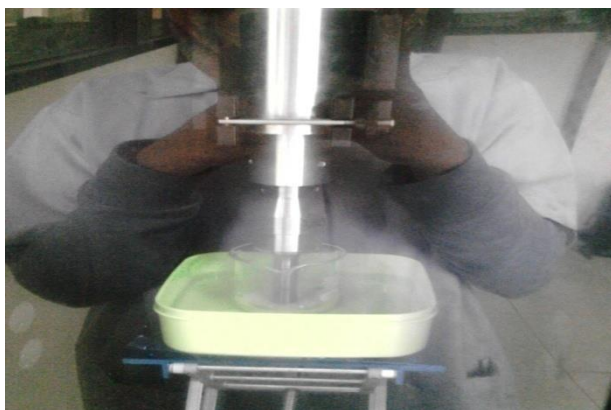
Lampiran 8. Foto emulsi SLN loratadin.



Pembuatan emulsi SLN loratadin (pencampuran fase organik dan fase air)



Emulsi SLN loratadin sebelum sonikasi dan evaporasi pelarut organik



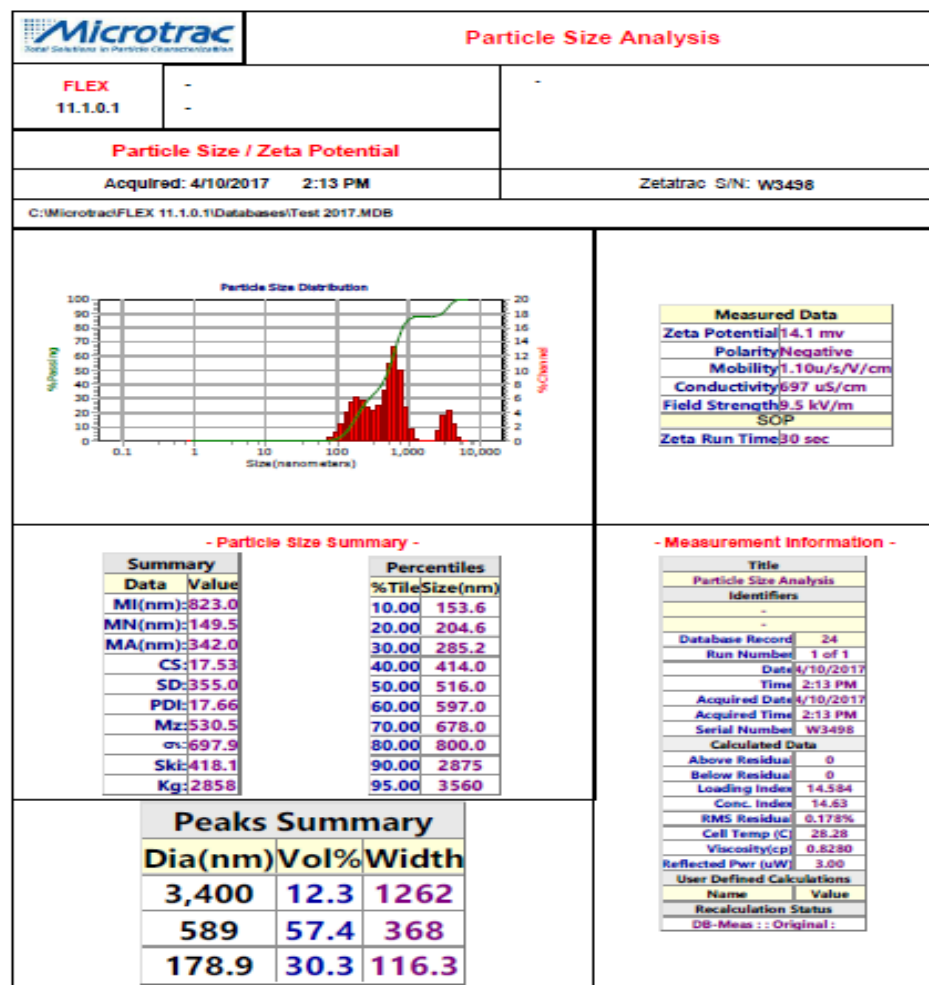
Sonikasi emulsi SLN loratadin.



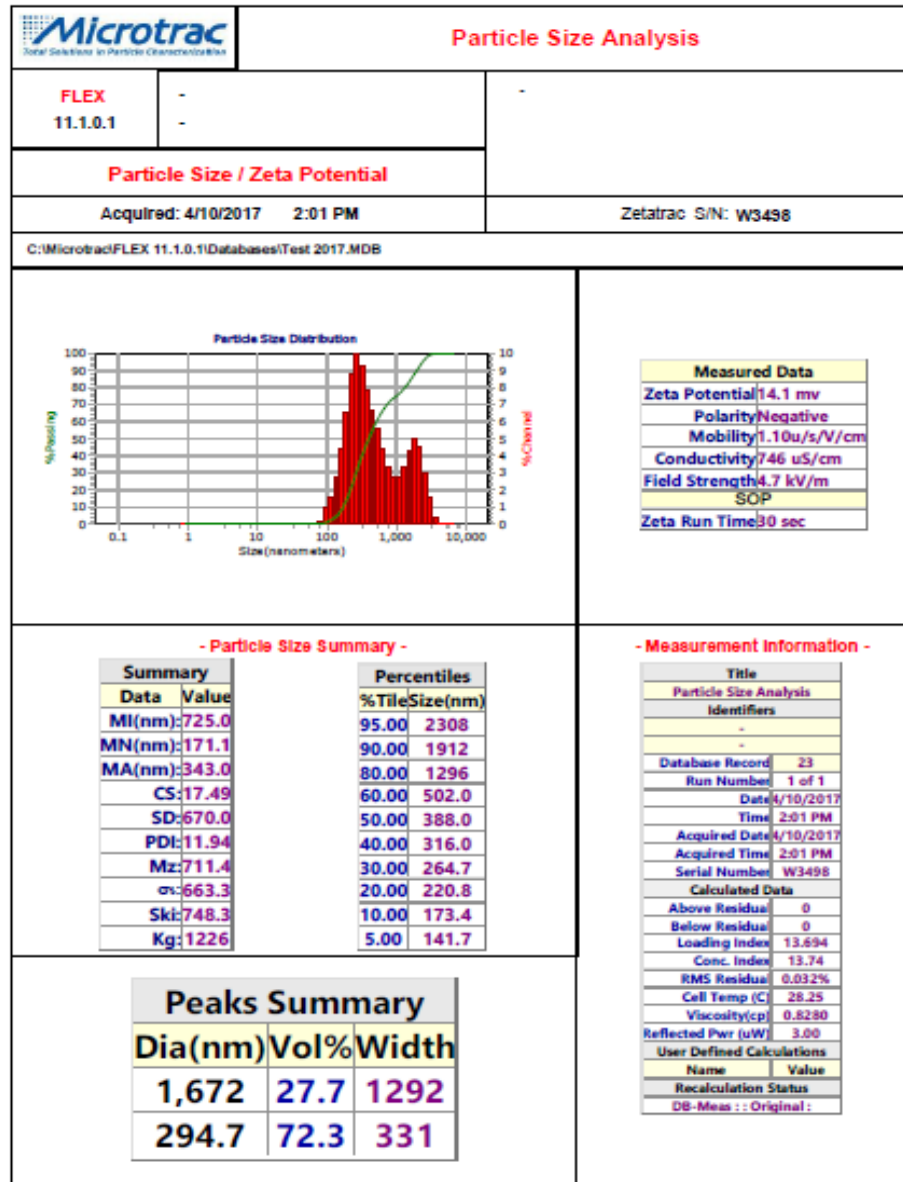
Emulsi SLN loratadin setelah sonikasi dan evaporasi

Lampiran 9. Hasil uji percobaan pendahuluan (ukuran partikel dan potensial zeta).

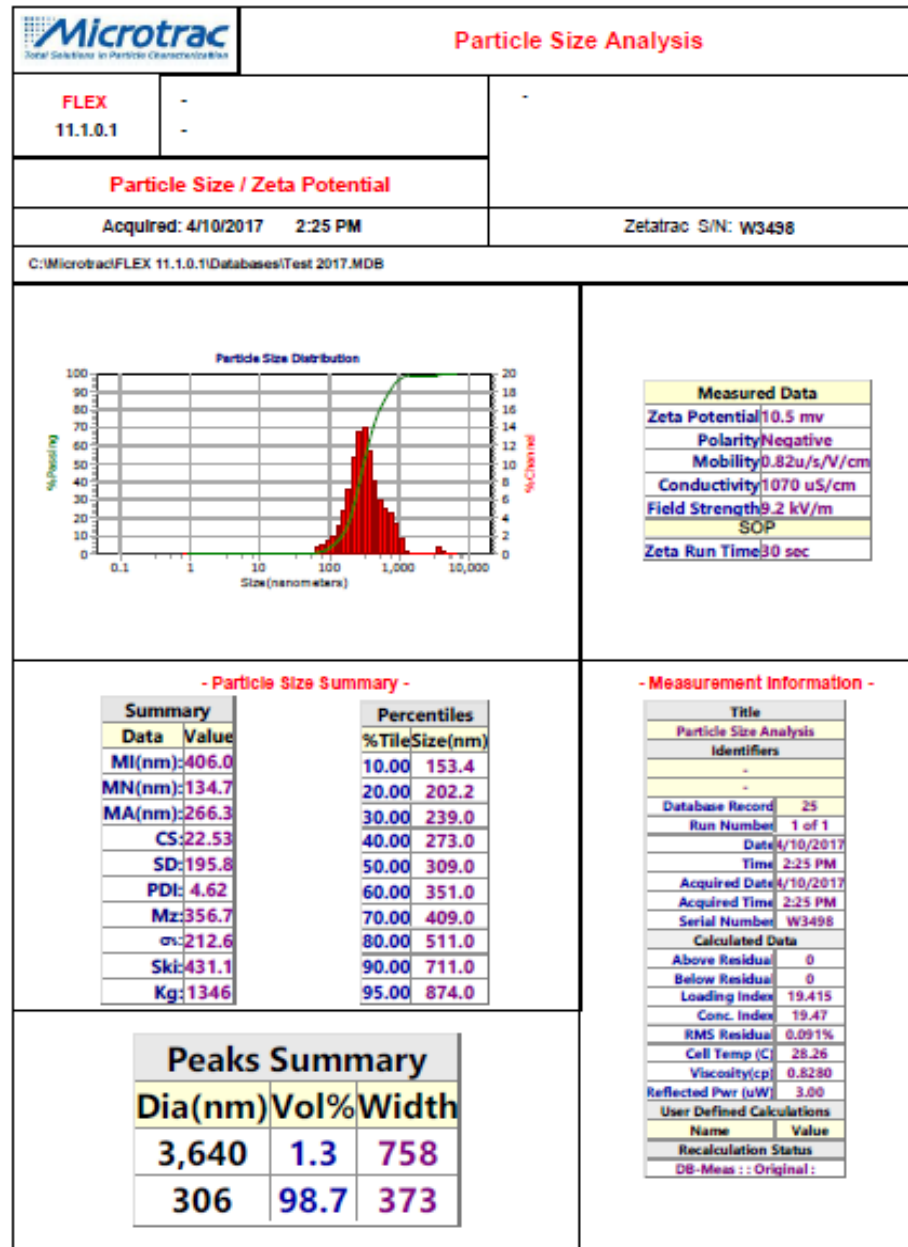
- a. Sonikasi 10 menit, amplitudo 25 %



b. Sonikasi 20 menit, amplitudo 25%.



c. Sonikasi 5 menit, amplitudo 30%



Lampiran 10. Hasil pengukuran *particle size analyzer* (PSA).

	SEKOLAH FARMASI ITB KELOMPOK KEAHLIAN FARMASETIKA LABORATORIUM TEKNOLOGI FARMASI Jalan Ganesha No. 10, Gedung Labtex VII, Lantai 3 Telp (022) 2504852	KK Farmasetika Form A1
---	--	---

HASIL ANALISIS UKURAN PARTIKEL

Bersama ini kami sampaikan hasil pengukuran ukuran partikel dengan data sebagai berikut :

Nama sampel : Solid Lipid Nanopartikel Loratadine
 Pengirim : Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
 Komposisi :-
 Metode :-

No	Sampel	Ukuran Partikel (nm)	PI	Zeta potensial (mV)
1.	F1	207,80 ± 0,01	0,218	-
2.	F2	193,60 ± 0,01	0,211	-
3.	F3	182,30 ± 0,01	0,220	-
4.	F4	275,30 ± 0,01	0,230	-
5.	F5	282,40 ± 0,01	0,227	-
6.	F6	322,10 ± 0,01	0,280	-
7.	F7	318,60 ± 0,01	0,310	-
8.	F8	321,70 ± 0,01	0,225	-
9.	F9	290,40 ± 0,01	0,310	-

Keterangan : (-) tidak dilakukan pengukuran

Demikian hasil analisis ukuran partikel ini kami sampaikan untuk digunakan oleh yang bersangkutan.

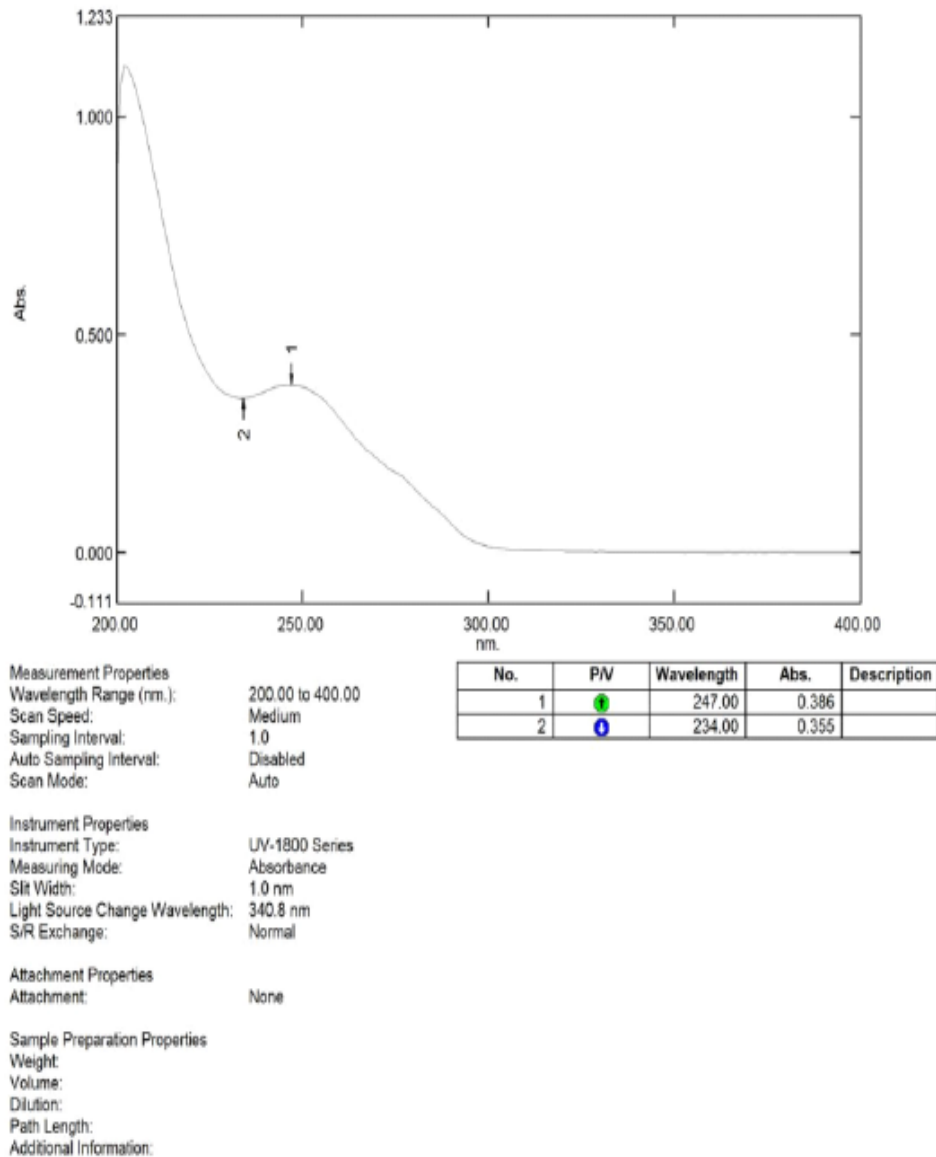
Bandung, 6 April 2017
 Ketua Lab Farmasi Fisika
 Bagian Analisis Partikel



Dr. rer.nal. Rachmat Mauludin, M.Si., Apt)
 197307271999031003

Lampiran 11. Penentuan panjang gelombang dan pembuatan kurva baku.

a. Penentuan panjang gelombang



Panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari scanning larutan loratadin, diperoleh panjang gelombang maksimum sebesar 247 nm dengan serapan 0,386.

b. Penentuan *operating time*

Sample Table

	Sample ID	Type	Ex	Conc	WL247.0	Comments
1	OT	Unk-Repeat			0.754	
2	OT-2	Unk-Repeat			0.755	
3	OT-3	Unk-Repeat			0.755	
4	OT-4	Unk-Repeat			0.755	
5	OT-5	Unk-Repeat			0.755	
6	OT-6	Unk-Repeat			0.755	
7	OT-7	Unk-Repeat			0.755	
8	OT-8	Unk-Repeat			0.755	
9	OT-9	Unk-Repeat			0.755	
10	OT-10	Unk-Repeat			0.756	
11	OT-11	Unk-Repeat			0.755	
12	OT-12	Unk-Repeat			0.755	
13	OT-13	Unk-Repeat			0.755	
14	OT-14	Unk-Repeat			0.755	
15	OT-15	Unk-Repeat			0.756	
16	OT-16	Unk-Repeat			0.756	
17	OT-17	Unk-Repeat			0.756	
18	OT-18	Unk-Repeat			0.756	
19	OT-19	Unk-Repeat			0.756	
20	OT-20	Unk-Repeat			0.756	
21	OT-21	Unk-Repeat			0.757	
22	OT-22	Unk-Repeat			0.757	
23	OT-23	Unk-Repeat			0.757	
24	OT-24	Unk-Repeat			0.757	
25	OT-25	Unk-Repeat			0.757	
26	OT-26	Unk-Repeat			0.758	
27	OT-27	Unk-Repeat			0.758	
28	OT-28	Unk-Repeat			0.758	
29	OT-29	Unk-Repeat			0.758	
30	OT-30	Unk-Repeat			0.758	
31	OT-Avg	Average		*****	0.756	Avg of preceding 30 Samples
32						

c. Penentuan kurva kalibrasi

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
20	0,744
18	0,642
16	0,588
12	0,413
10	0,340

Persamaan regresi linear antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh nilai :

$$a = -0,0621$$

$$b = 0,0399$$

$$r = 0,998$$

$$y = a + bx$$

$$y = -0,0621 + 0,0399x$$

keterangan :

x = konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)

y = serapan

d. Penentuan LOD dan LOQ

Konsentrasi (ppm)	Serapan (y)	\hat{y}	$y - \hat{y}$	$ y - \hat{y} ^2$
20	0,744	0.73534	0.00866	0.0000749956
18	0,642	0.65482	-0.01282	0.0001643524
16	0,588	0.5743	0.0137	0.0001876900
12	0,413	0.41326	-0.00026	0.0000000676
10	0,340	0.33274	0.00726	0.0000527076
Jumlah total ($\sum y - \hat{y} ^2$)				0.0004798132

Nilai \hat{y} diperoleh dari substitusi konsentrasi (x) dalam persamaan $y = a + bx$, yaitu $y = -0,0621 + 0,0399x$ sehingga didapatkan nilai y.

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{\sum |y - \hat{y}|^2}{N-2}}$$

$S_{x/y}$ = simpangan baku residual

N = jumlah data

$\Sigma|y-\hat{y}|^2$ = jumlah kuadrat total residual

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0.0004798132}{5-2}} = 0,0126$$

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{0,0126}{0,0399}$$

$$\text{LOD} = 1,042 \text{ ppm}$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{0,0126}{0,0399}$$

$$\text{LOQ} = 3,1579 \text{ ppm}$$

lampiran 12. Tabel efisiensi penjerapan SLN loratadin

	Formula 2 (%)	Formula 3(%)
Replikasi 1	68.53	79.84
Replikasi 2	69,20	81,76
Replikasi 3	69,60	80,40
Rata-rata	69,11±0.54	80.67±0.99

Lampiran 13. Perhitungan efisiensi penjerapan SLN loratadin

Formula 2 (replikasi 1)

- Larutan induk → 200 mg SLN loratadin/10 ml metanol p.a = 20.000ppm
- Perhitungan kadar teoritis formula 2:

$$\text{Loratadin} = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Eksipien (tween 80+GMS+lesitn)} = 7000 \text{ mg}$$

$$\% \text{ kadar loratadin formula 2} = \frac{10}{10+7000} \times 100\% = 0.143\%$$

$$\text{Kadar loratadin dalam 200 mg SLN} = 0,143\% \times 200 \text{ mg} = 0,286 \text{ mg}$$

- Perhitungan kadar loratadin terjerap menggunakan persamaan regresi linier yang menggunakan pelarut metanol pro analisis:

$$y = a + bx$$

$$0.719 = -0,0621 + 0,0399x$$

$$0,0399x = 0.7811$$

$$x = 19,58 \text{ ppm}$$

- % kadar = $\frac{19,58 \text{ ppm}}{20.000 \text{ ppm}} \times 100\% = 0,0979\%$
- Kadar dalam 200 mg SLN loratadin = $0,0979\% \times 200 \text{ mg} = 0,196 \text{ mg}$
- % Efisiensi penjerapan = $\frac{\text{kadar terjerap}}{\text{kadar teoritis}} \times 100\%$
 $= \frac{0,196}{0,286} \times 100\% = 68,53\%$

Formula 2 (replikasi 2)

- Larutan induk \rightarrow 200 mg SLN loratadin/10 ml metanol p.a = 20.000ppm
- Perhitungan kadar teoritis formula 2:
 Loratadin = 10 mg
 Eksipien (tween 80+GMS+lesitn) = 7000 mg
 % kadar loratadin formula 2 = $\frac{10}{10+7000} \times 100\% = 0.143\%$
 Kadar loratadin dalam 200 mg SLN = $0,143\% \times 200 \text{ mg} = 0,286 \text{ mg}$
- Perhitungan kadar loratadin terjerap menggunakan persamaan regresi linier yang menggunakan pelarut metanol pro analisis:
 $y = a + bx$
 $0.726 = -0,0621 + 0,0399x$
 $0,0399x = 0.7881$
 $x = 19,75 \text{ ppm}$
- % kadar = $\frac{19,75 \text{ ppm}}{20.000 \text{ ppm}} \times 100\% = 0,0988\%$
- Kadar dalam 200 mg SLN loratadin = $0,0988\% \times 200 \text{ mg} = 0,198 \text{ mg}$
- % Efisiensi penjerapan = $\frac{\text{kadar terjerap}}{\text{kadar teoritis}} \times 100\%$
 $= \frac{0,198}{0,286} \times 100\% = 69,2 \%$

Formula 2 (replikasi 3)

- Larutan induk \rightarrow 200 mg SLN loratadin/10 ml metanol p.a = 20.000ppm
- Perhitungan kadar teoritis formula 2:
 Loratadin = 10 mg

$$\text{Eksipien (tween 80+GMS+lesitn)} = 7000 \text{ mg}$$

$$\% \text{ kadar loratadin formula 2} = \frac{10}{10+7000} \times 100\% = 0.143\%$$

$$\text{Kadar loratadin dalam 200 mg SLN} = 0,143\% \times 200 \text{ mg} = 0,286 \text{ mg}$$

- Perhitungan kadar loratadin terjerap menggunakan persamaan regresi linier yang menggunakan pelarut metanol pro analisis:

$$y = a + bx$$

$$0.730 = -0,0621 + 0,0399x$$

$$0,0399x = 0.7921$$

$$x = 19,85 \text{ ppm}$$

- $\% \text{ kadar} = \frac{19,85 \text{ ppm}}{20.000 \text{ ppm}} \times 100\% = 0,0993\%$
- $\text{Kadar dalam 200 mg SLN lortadin} = 0,0993\% \times 200 \text{ mg} = 0,199 \text{ mg}$
- $\% \text{ Efisiensi penjerapan} = \frac{\text{kadar terjerap}}{\text{kadar teoritis}} \times 100\%$
 $= \frac{0,199}{0,286} \times 100\% = 69,6\%$

Formula 3 (replikasi 1)

- Larutan induk \rightarrow 200 mg SLN loratadin/10 ml metanol p.a = 20.000ppm
- Perhitungan kadar teoritis formula 3:

$$\text{Loratadin} = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Eksipien (tween 80+GMS+lesitn)} = 8000 \text{ mg}$$

$$\% \text{ kadar loratadin formula 2} = \frac{10}{10+8000} \times 100\% = 0.125\%$$

$$\text{Kadar loratadin dalam 200 mg SLN} = 0,125\% \times 200 \text{ mg} = 0,250 \text{ mg}$$

- Perhitungan kadar loratadin terjerap menggunakan persamaan regresi linier yang menggunakan pelarut metanol pro analisis:

$$y = a + bx$$

$$0.734 = -0,0621 + 0,0399x$$

$$0,0399x = 0.7961$$

$$x = 19,95 \text{ ppm}$$

- $\% \text{ kadar} = \frac{19,95 \text{ ppm}}{20.000 \text{ ppm}} \times 100\% = 0,0998\%$
- $\text{Kadar dalam 200 mg SLN lortadin} = 0,0998\% \times 200 \text{ mg} = 0,1996 \text{ mg}$

- % Efisiensi penjerapan = $\frac{\text{kadar terjerap}}{\text{kadar teoritis}} \times 100\%$
 $= \frac{0,1996}{0,250} \times 100\% = 79,84 \%$

Formula 3 (replikasi 2)

- Larutan induk \rightarrow 200 mg SLN loratadin/10 ml metanol p.a = 20.000ppm
- Perhitungan kadar teoritis formula 3:

$$\text{Loratadin} = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Eksipien (tween 80+GMS+lesitn)} = 8000 \text{ mg}$$

$$\% \text{ kadar loratadin formula 2} = \frac{10}{10+8000} \times 100\% = 0.125\%$$

$$\text{Kadar loratadin dalam 200 mg SLN} = 0,125\% \times 200 \text{ mg} = 0,250 \text{ mg}$$

- Perhitungan kadar loratadin terjerap menggunakan persamaan regresi linier yang menggunakan pelarut metanol pro analisis:

$$y = a + bx$$

$$0.754 = -0,0621 + 0,0399x$$

$$0,0399x = 0.8161$$

$$x = 20,45 \text{ ppm}$$

- % kadar = $\frac{20,45 \text{ ppm}}{20.000 \text{ ppm}} \times 100\% = 0,1022\%$
- Kadar dalam 200 mg SLN lortadin = $0,1022\% \times 200 \text{ mg} = 0,2044 \text{ mg}$
- % Efisiensi penjerapan = $\frac{\text{kadar terjerap}}{\text{kadar teoritis}} \times 100\%$
 $= \frac{0,2044}{0,250} \times 100\% = 81,76 \%$

Formula 3 (replikasi 3)

- Larutan induk \rightarrow 200 mg SLN loratadin/10 ml metanol p.a = 20.000ppm
- Perhitungan kadar teoritis formula 3:

$$\text{Loratadin} = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Eksipien (tween 80+GMS+lesitn)} = 8000 \text{ mg}$$

$$\% \text{ kadar loratadin formula 2} = \frac{10}{10+8000} \times 100\% = 0.125\%$$

$$\text{Kadar loratadin dalam 200 mg SLN} = 0,125\% \times 200 \text{ mg} = 0,250 \text{ mg}$$

- Perhitungan kadar loratadin terjerap menggunakan persamaan regresi linier yang menggunakan pelarut metanol pro analisis:

$$y = a + bx$$

$$0.740 = -0,0621 + 0,0399x$$

$$0,0399x = 0.8021$$

$$x = 20,10 \text{ ppm}$$

- % kadar = $\frac{20,10 \text{ ppm}}{20.000 \text{ ppm}} \times 100\% = 0,1005\%$
- Kadar dalam 200 mg SLN lortadin = $0,1005\% \times 200 \text{ mg} = 0,201 \text{ mg}$
- % Efisiensi penjerapan = $\frac{\text{kadar terjerap}}{\text{kadar teoritis}} \times 100\%$
 $= \frac{0,201}{0,250} \times 100\% = 80,40 \%$

Lampiran 14. uji perbedaan signifikan F2 dan F3.

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
efisiensi penjerapan	6	74,8883	6,36976	68,53	81,76

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		efisiensi penjerapan
N		6
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	74,8883
	Std. Deviation	6,36976
	Absolute	,297
Most Extreme Differences	Positive	,297
	Negative	-,282
Kolmogorov-Smirnov Z		,727
Asymp. Sig. (2-tailed)		,666

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Independent Samples Test									
	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
Equal variances assumed	1,428	,298	-17,781	4	,000	-11,55667	,64993	-13,36117	-9,75217
efisiensi penjerapan Equal variances not assumed			-17,781	3,100	,000	-11,55667	,64993	-13,58768	-9,52566

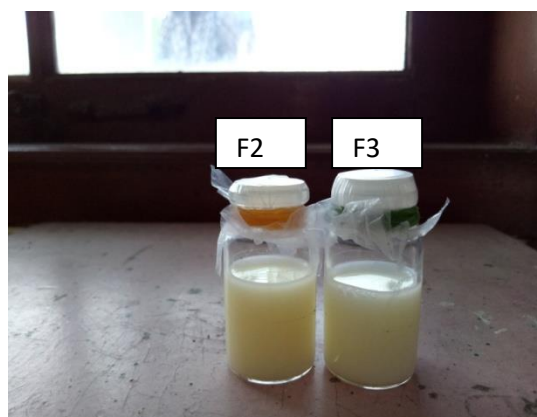
Lampiran 15. Uji Stabilitas loratadin

a. Pengamatan secara visual

Tabel pengamatan Stabilitas SLN loratadin pada suhu kamar

Formula	Minggu	Endapan
F2	I	-
F2	II	-
F2	III	Ada
F2	IV	Ada
F3	I	-
F3	II	-
F3	III	Ada
F3	IV	Ada

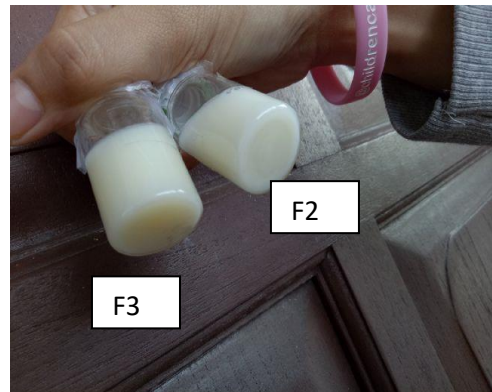
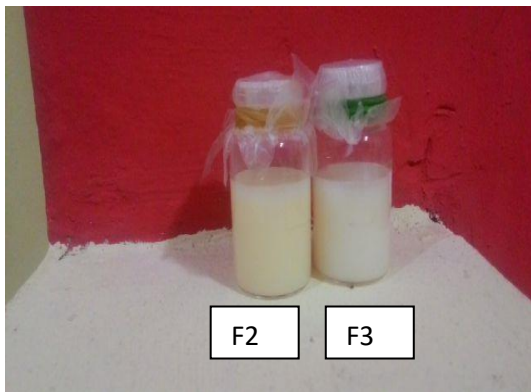
Minggu 1. Tidak ada endapan.



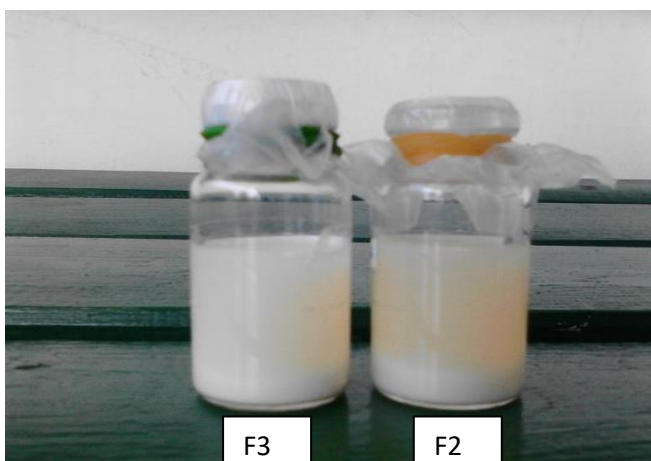
Minggu 2 . Tidak ada endapan



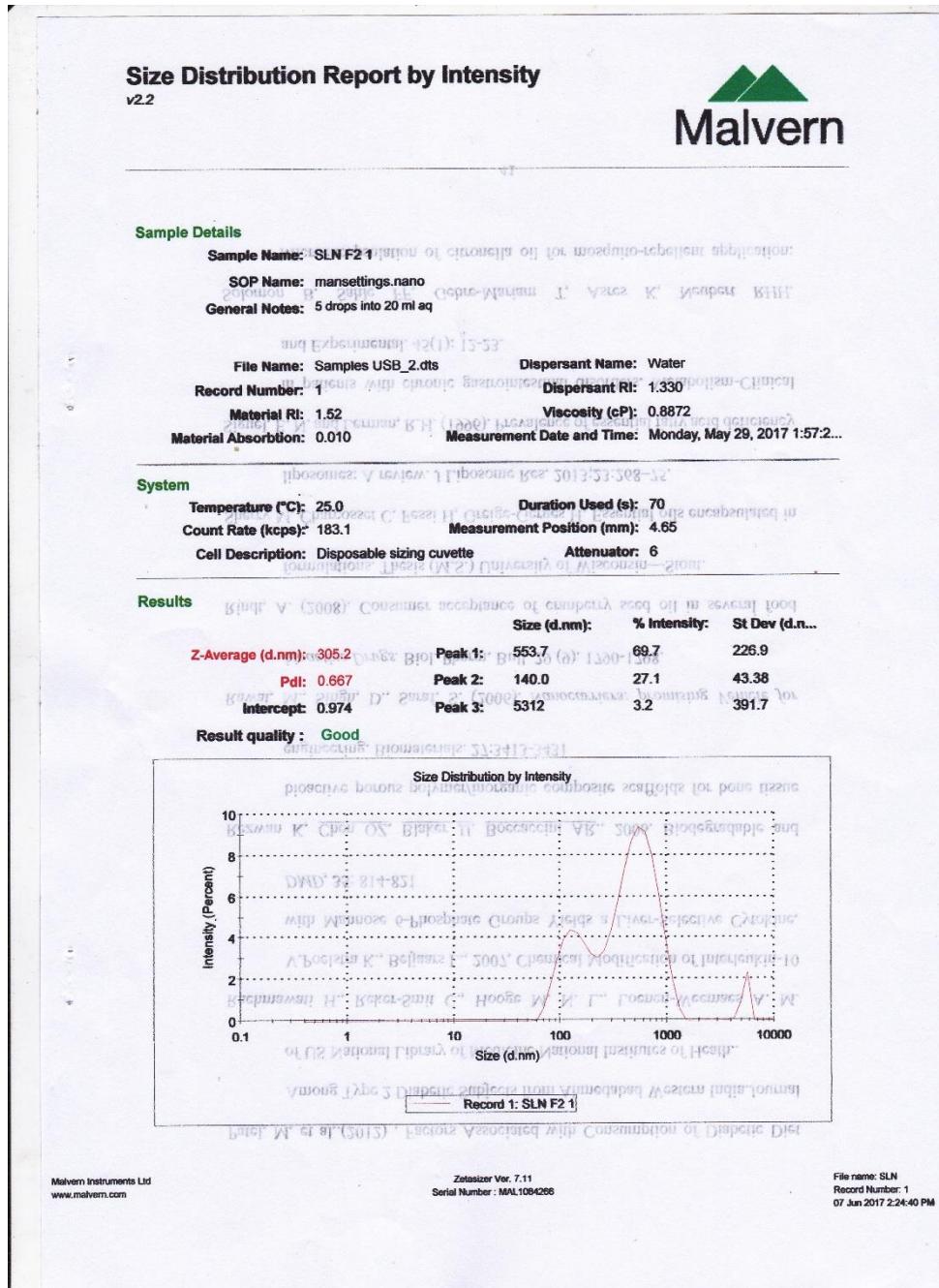
Minggu 3 ada endapan



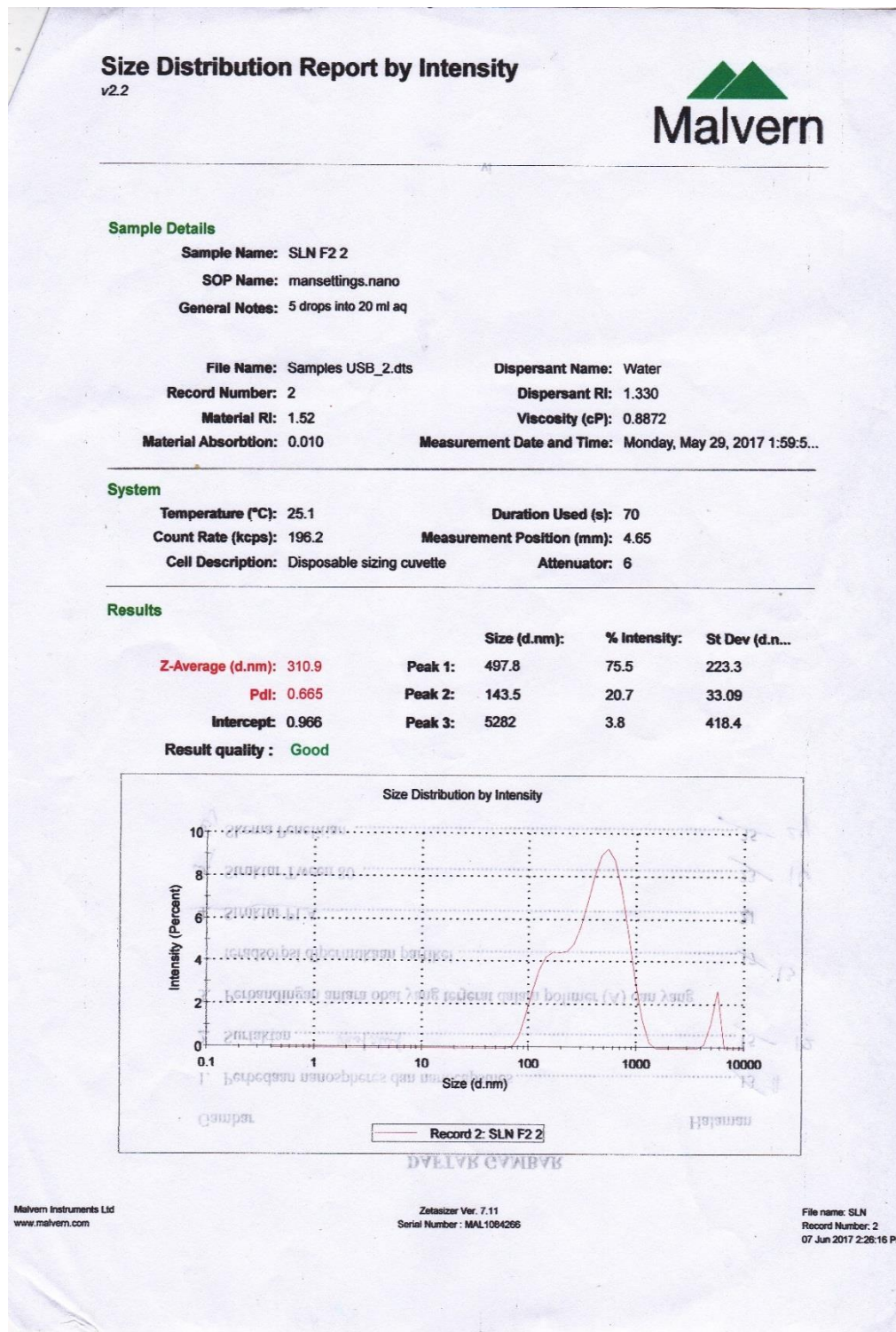
Minggu 4. Ada endapan



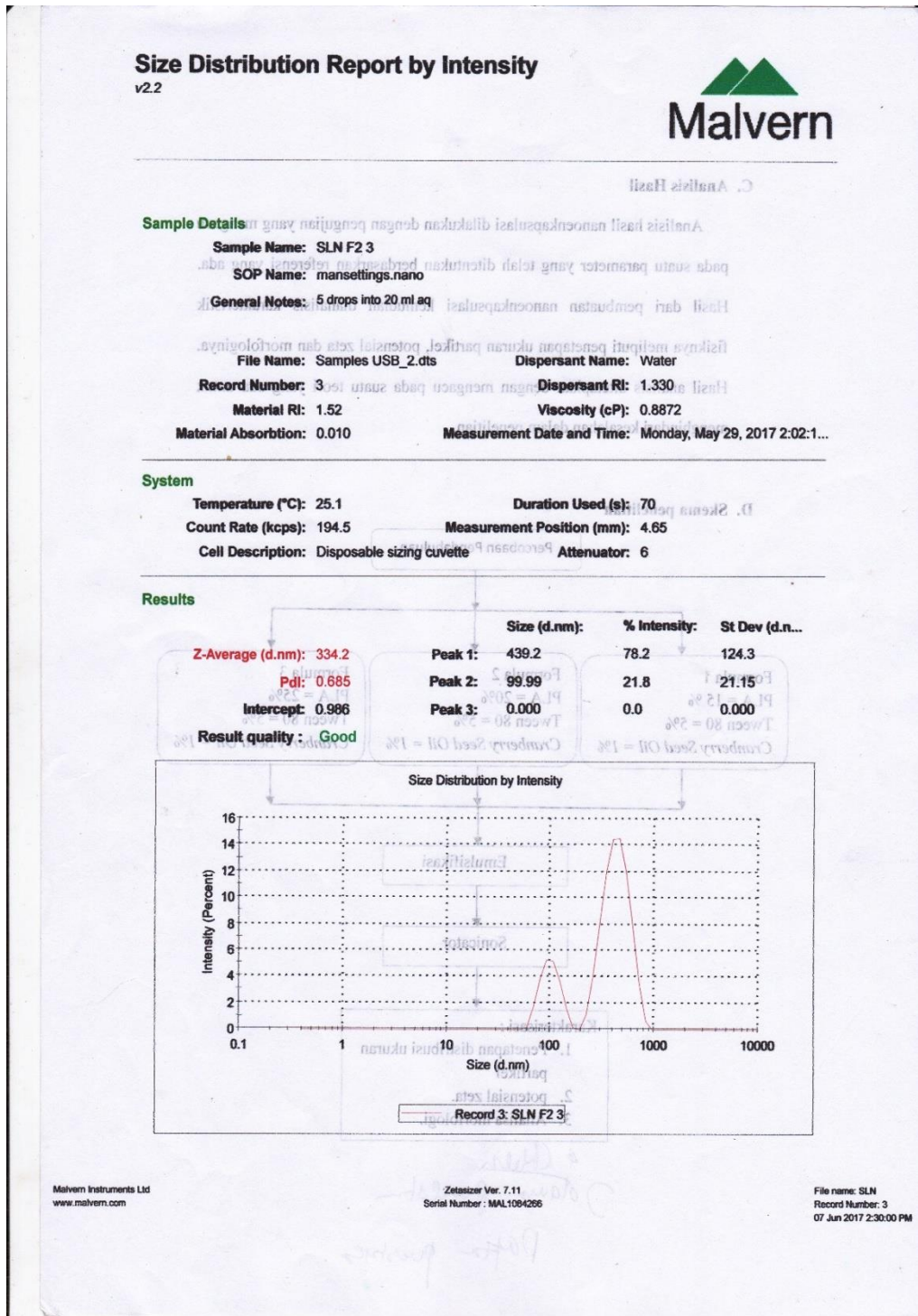
- b. Ukuran partikel.
F2 (replikasi 1)



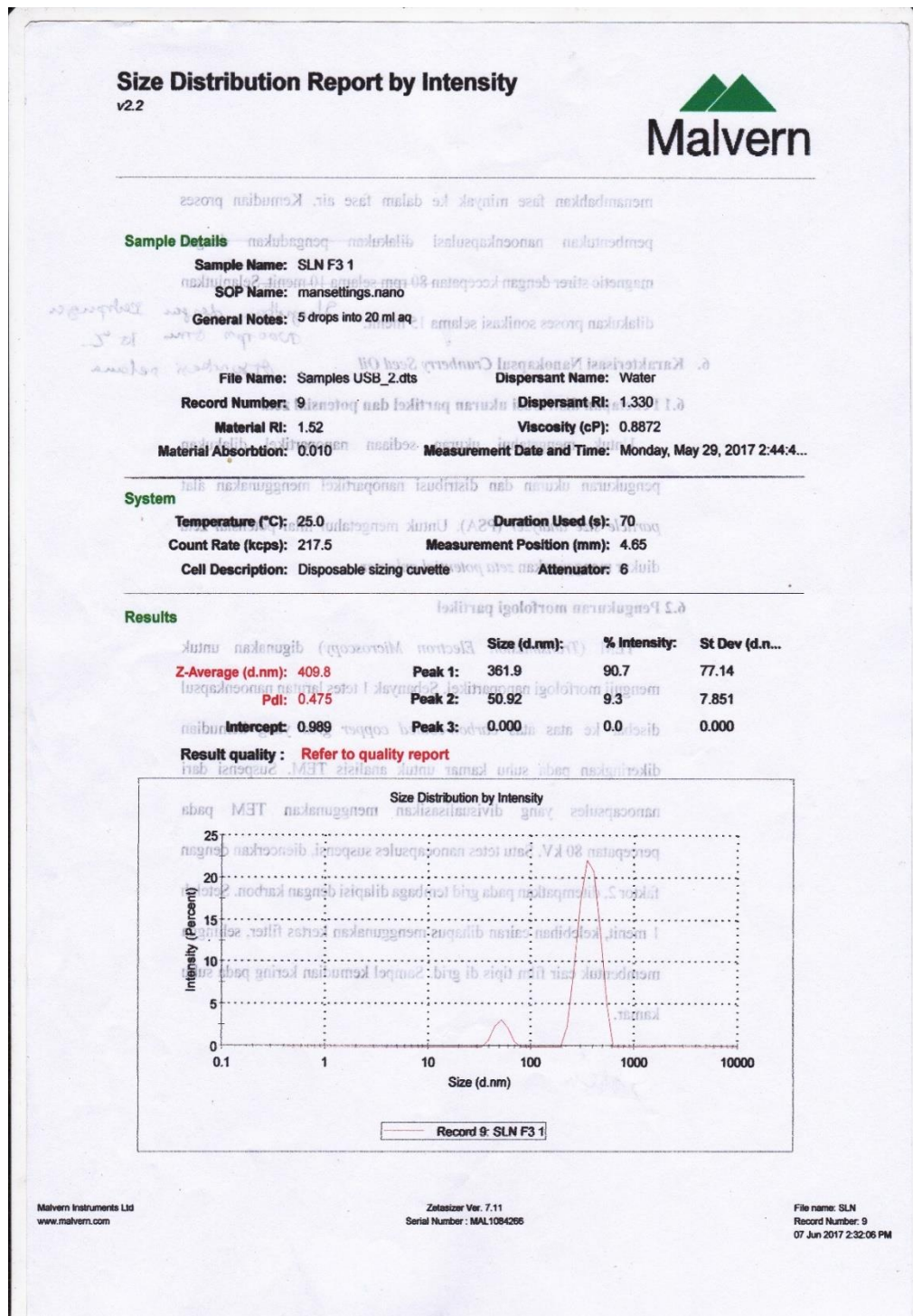
F2 (replikasi 2)



F2 (replikasi 3)



F3 (replikasi 1)



F3 (replikasi 2)

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: SLN F3 2

SOP Name: mansettings.nano

General Notes: 5 drops into 20 ml aq

File Name: Samples USB_2.dts

Dispersant Name: Water

Record Number: 10

Dispersant RI: 1.330

Material RI: 1.52

Viscosity (cP): 0.8872

Material Absorbtion: 0.010

Measurement Date and Time: Monday, May 29, 2017 2:47:1...

System

Temperature (°C): 25.0

Duration Used (s): 70

Count Rate (kcps): 210.6

Measurement Position (mm): 4.65

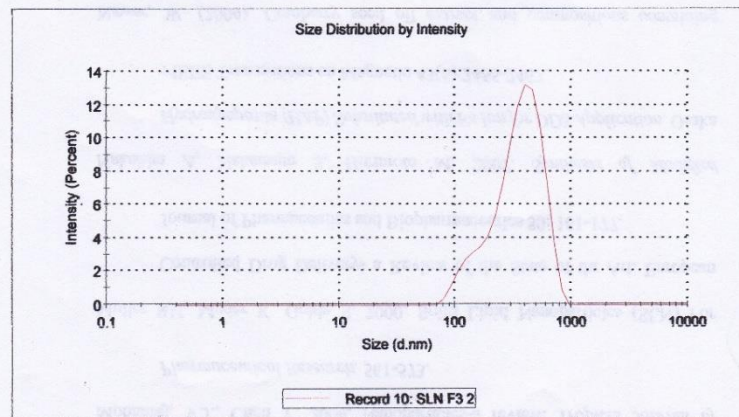
Cell Description: Disposable sizing cuvette

Attenuator: 6

Results

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.n...)
Z-Average (d.nm): 364.2	Peak 1: 371.5	100.0	161.3
Pdl: 0.477	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.984	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality : Refer to quality report



F3 (replikasi 3)

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: SLN F3 3

SOP Name: mansettings.nano

General Notes: 5 drops into 20 ml aq

File Name: Samples USB_2.dts

Dispersant Name: Water

Record Number: 11

Dispersant RI: 1.330

Material RI: 1.52

Viscosity (cP): 0.8872

Material Absorbtion: 0.010

Measurement Date and Time: Monday, May 29, 2017 2:49:3...

System

Temperature (°C): 25.1

Duration Used (s): 70

Count Rate (kcps): 208.6

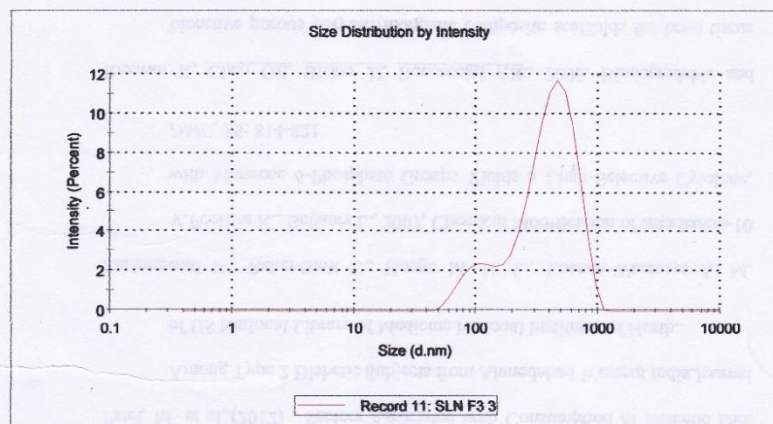
Measurement Position (mm): 4.65

Cell Description: Disposable sizing cuvette

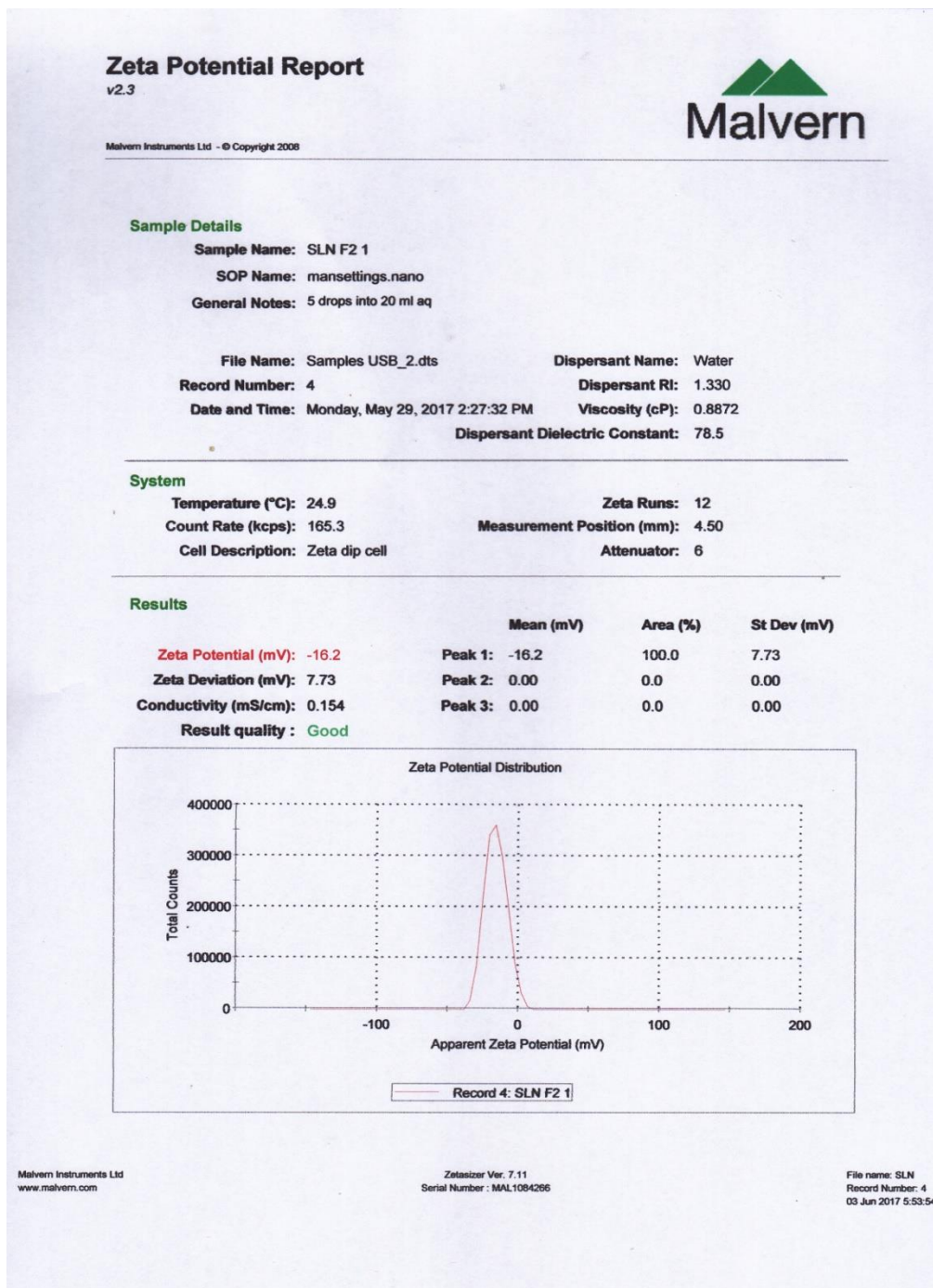
Attenuator: 6

Results

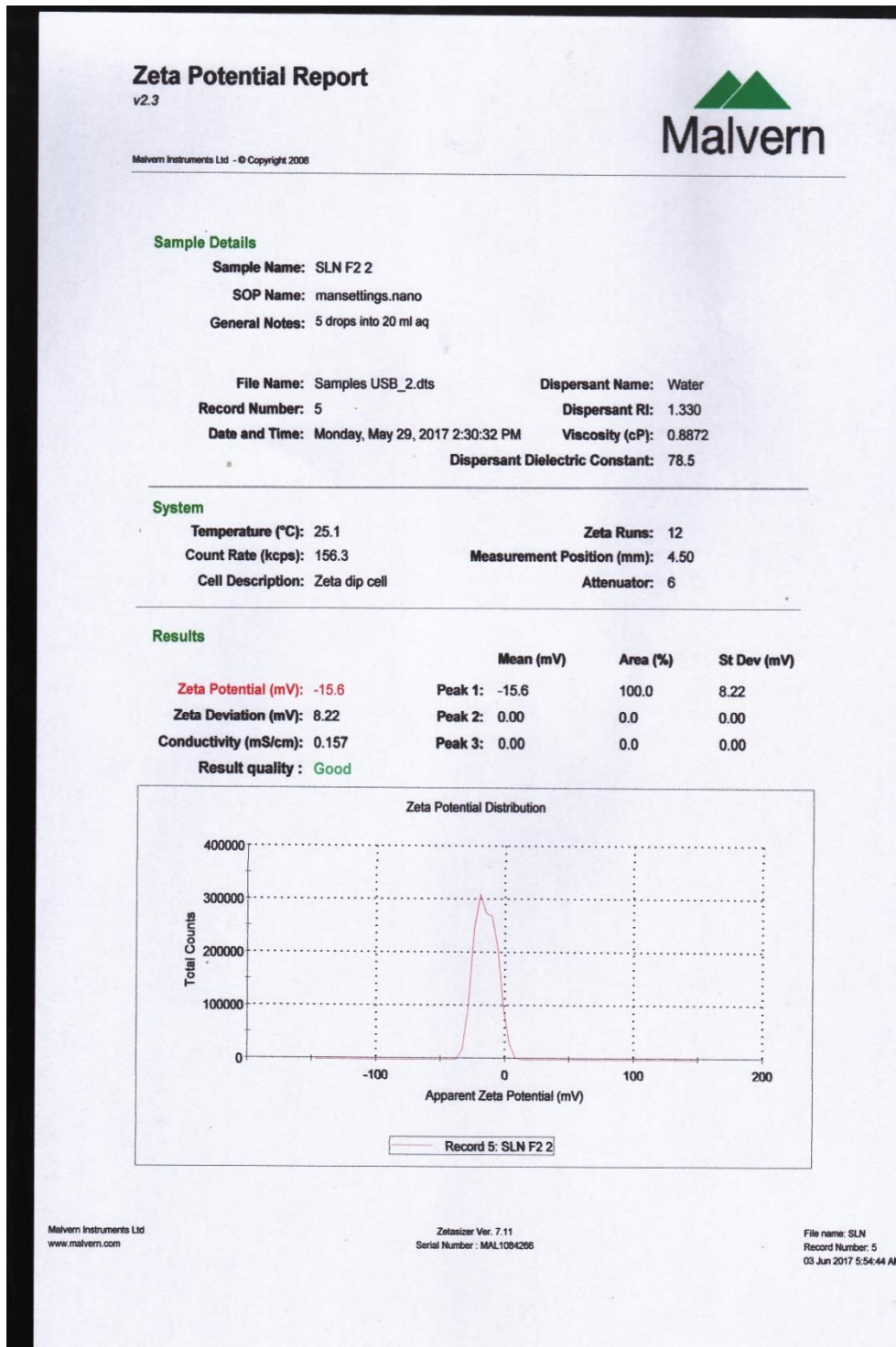
	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 357.8	Peak 1: 444.0	87.0	183.5
Pdl: 0.519	Peak 2: 101.8	13.0	26.12
Intercept: 0.979	Peak 3: 0.000	0.0	0.000
Result quality: Good			



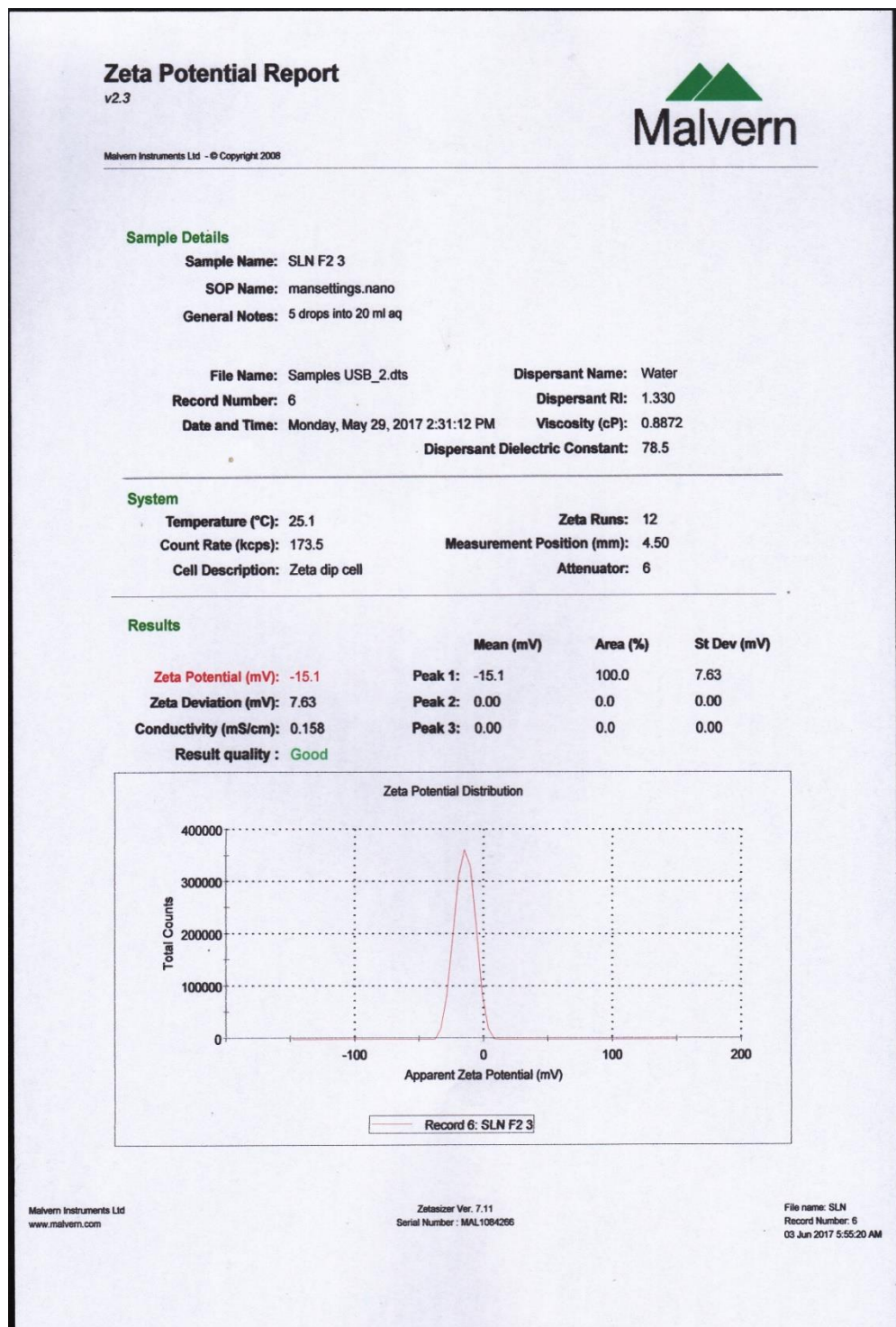
- c. Potensial zeta.
F2 (replikasi 1)



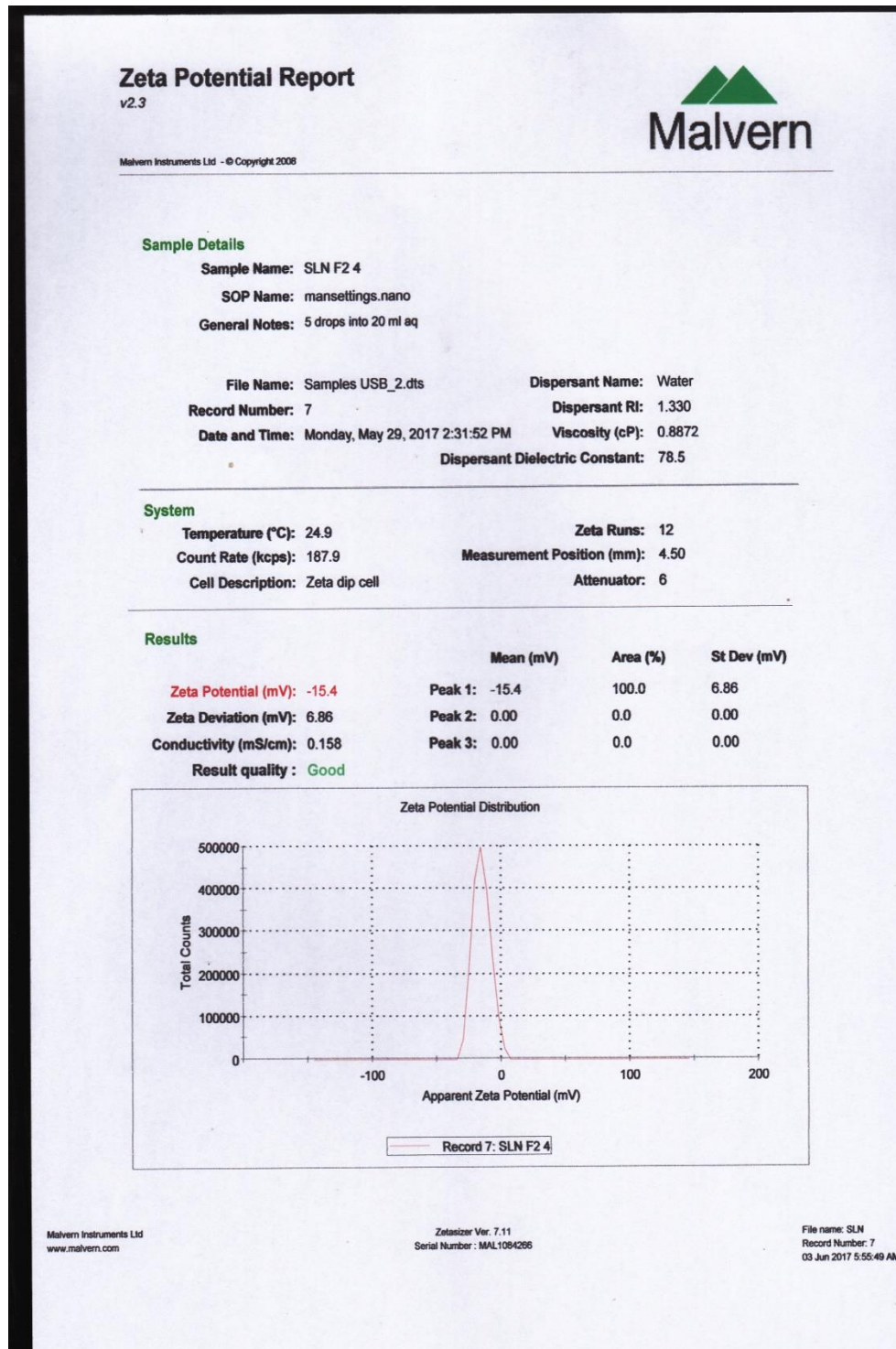
F2 (replikasi 2).



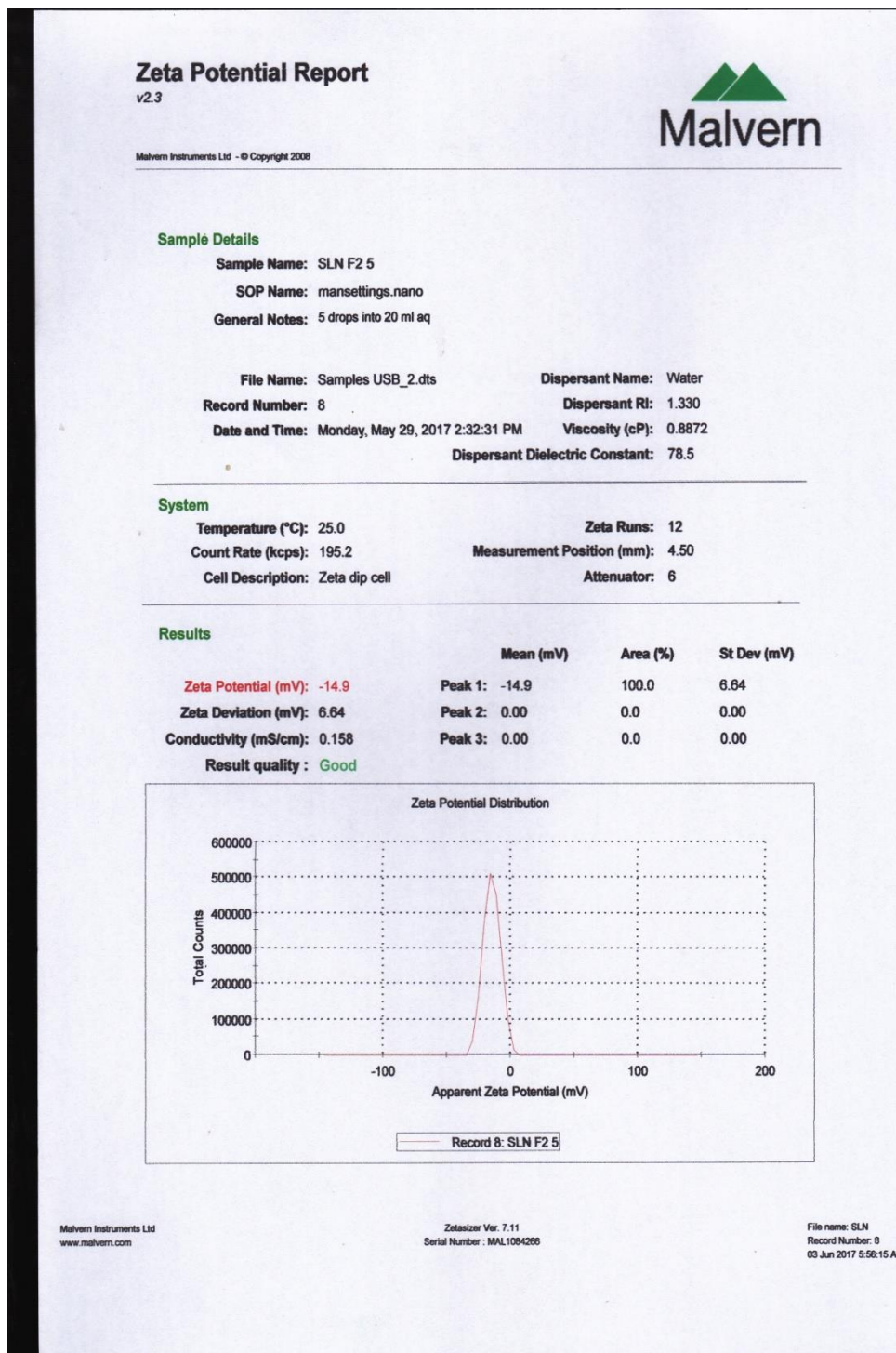
F2 (replikasi 3).



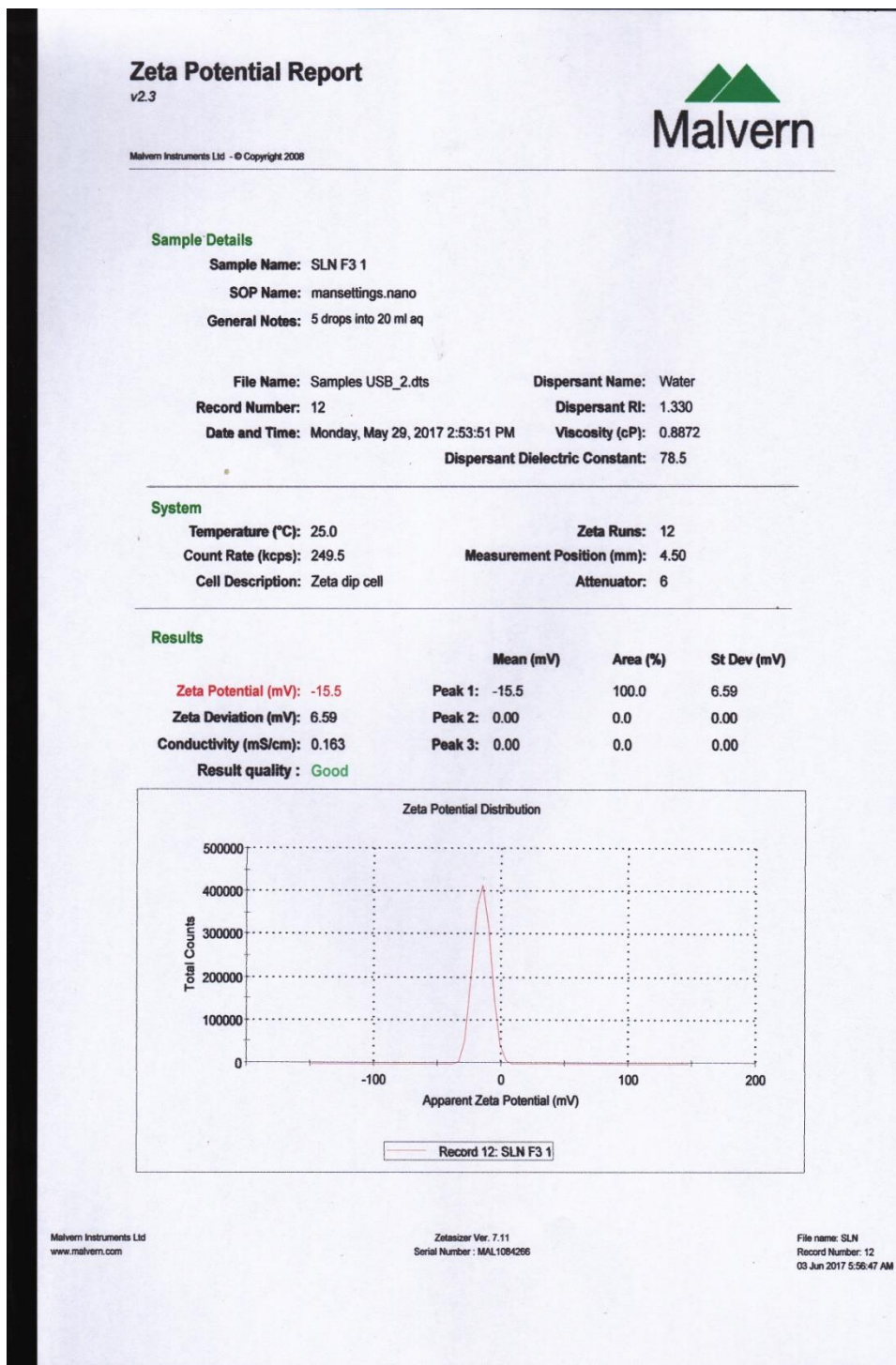
F2 (replikasi 4).



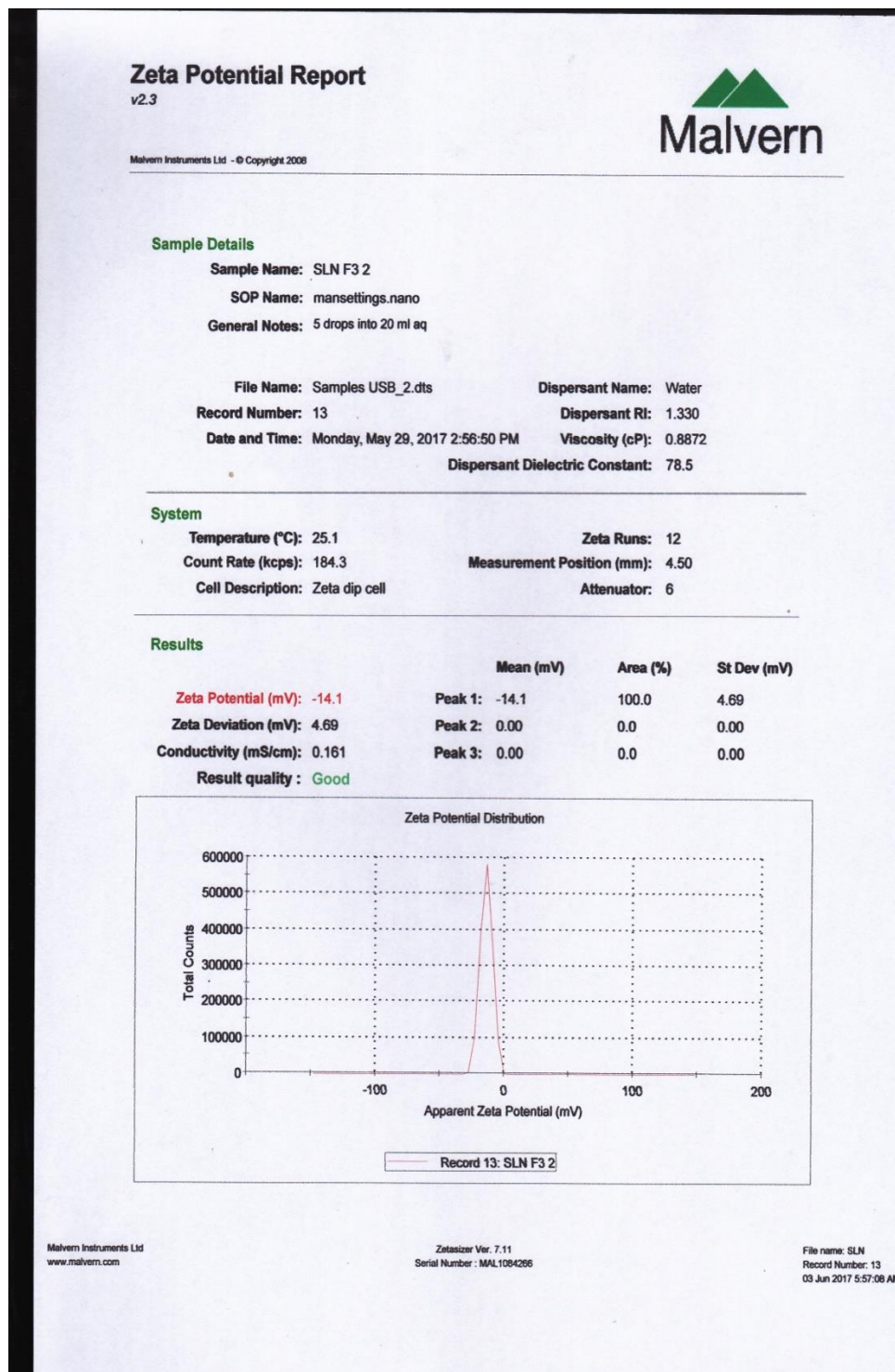
F2 (replikasi 5)



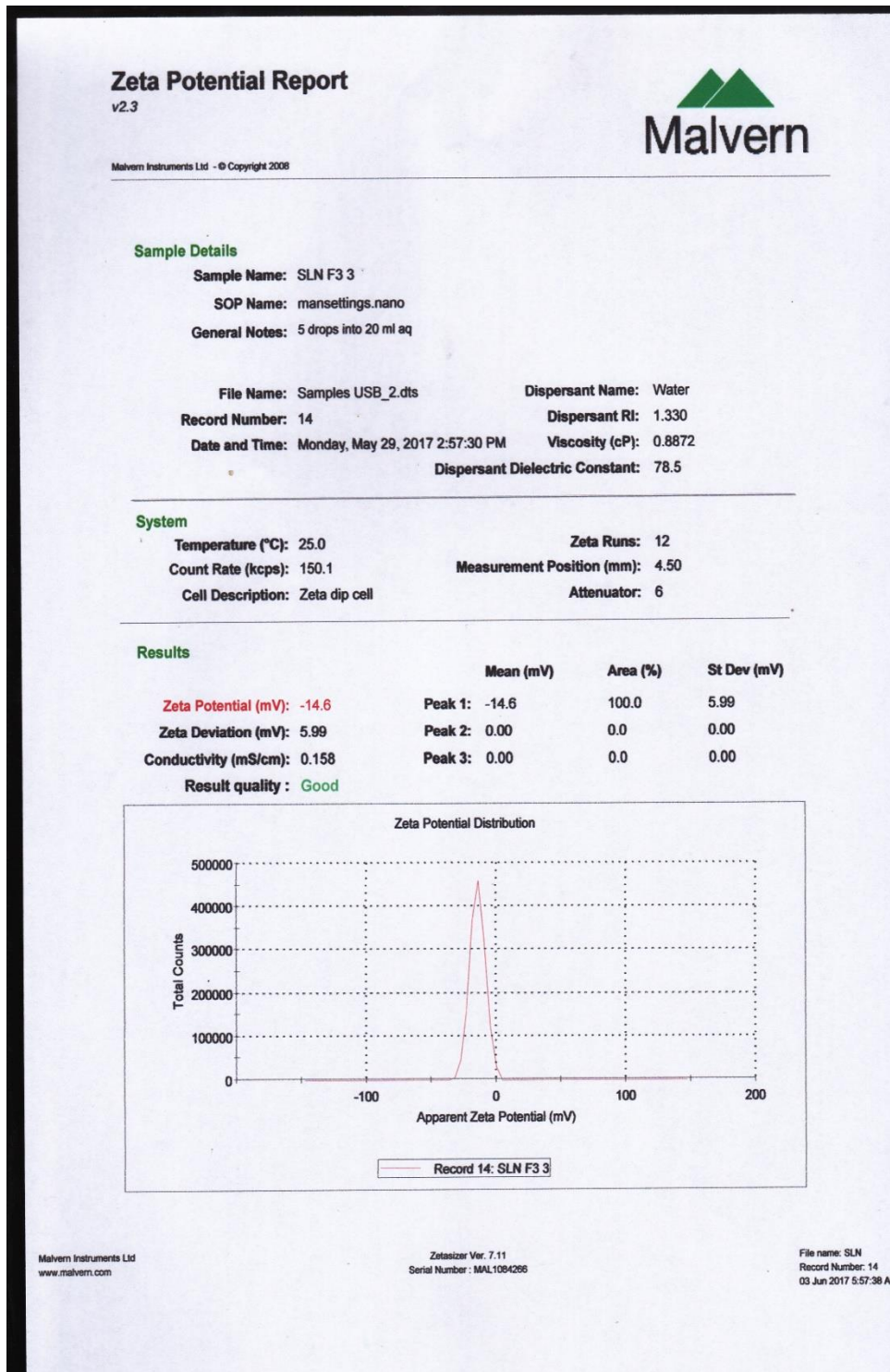
F3 (replikasi 1).



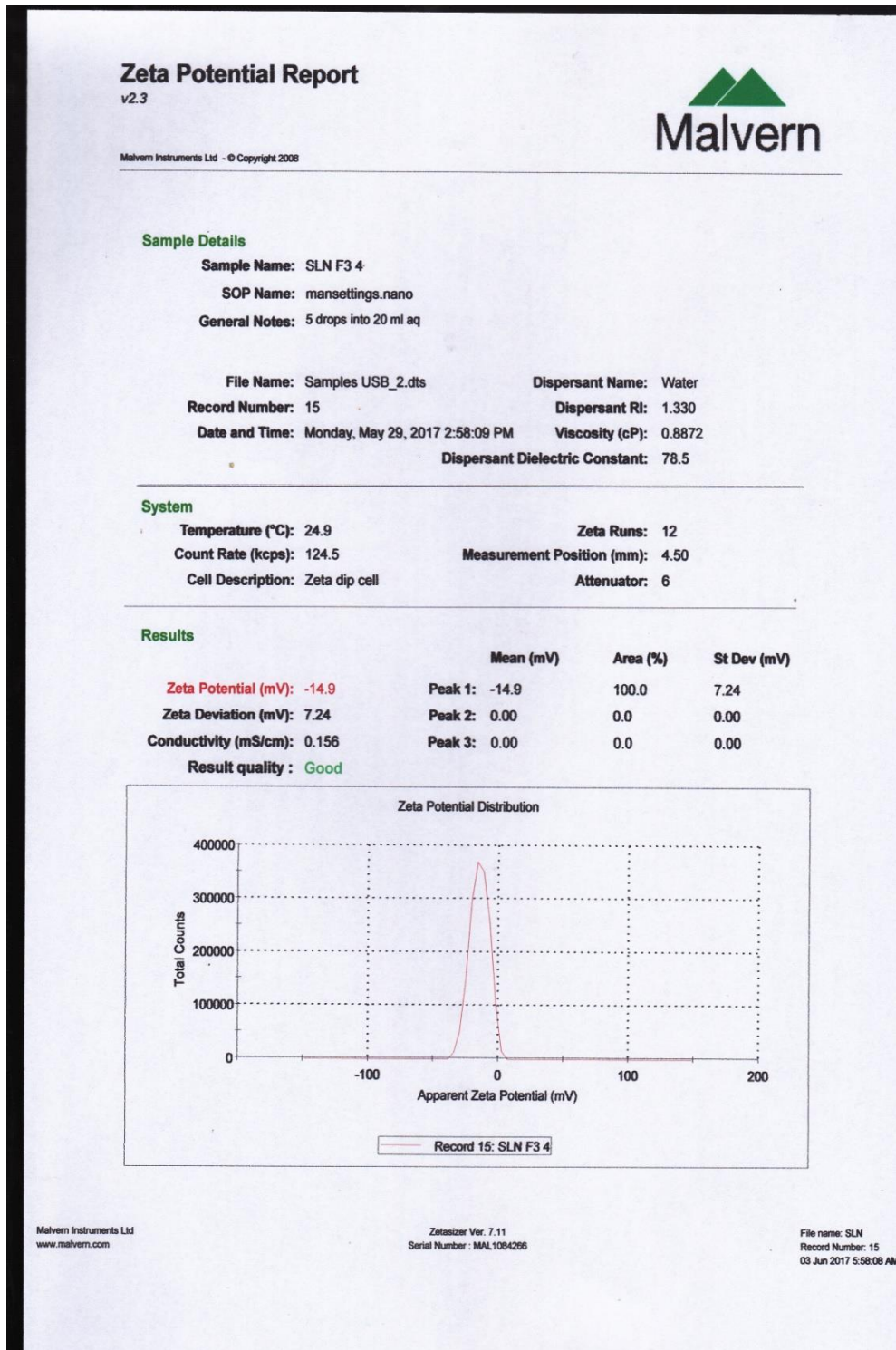
F3 (replikasi 2).



F3 (replikasi 3)



F3 (replikasi 4)



F3 (replikasi 5)

