

FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID DISPERSI* Fisetin



Oleh :

**Apriyani Dwi Handayani
20144050A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID DISPERSI* Fisetin

SKRIPSI

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

Oleh :

**Apriyani Dwi Handayani
20144050A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2018**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul :

FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID DISPERSI* FISETIN

Oleh :

Apriyani Dwi Handayani

20144050A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 20 April 2018

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

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

Pembimbing Utama

Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping

Siti Aisiyah, M.Sc., Apt.

Penguji :

1. Widodo Priyanto, Drs., MM., Apt.

2. Suhartinah, Dra., M.Sc., Apt.

3. Endang Sri Rejeki, M.Si., Apt.

4. Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt.

1.....

2.....

3.....

4.....

PERSEMBAHAN

“Sesungguhnya bersama kesulitan pasti ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari suatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain), dan hanya kepada Tuhanmulah hendaknya kamu berharap” (QS Al-Insyirah : 6-8)

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya. Ia mendapat pahala (dari kebajikan) yang diusahakannya dan Ia mendapat siksa (dari kejahatan) yang dikerjakannya” (QS Al-Baqarah : 286)

Kupersembahkan Karya Tulis ini untuk :

- ♥ Ibu dan Bapak tercinta yang selalu sabar mendidik dan menyayangiku, kupersembahkan sebagai bentuk rasa hormat dan terimakasih.
- ♥ Kakakku Vevry Hari Saputro dan Benny Rianto yang selalu memberi semangat dan dukungan.
- ♥ Teman-temanku Rifa, Pina, Nawang, Sulistiana, Denia, Shabrina, Lia yang banyak memberikan bantuan, semangat dan dukungan sehingga Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri 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, Mei 2018



Apriyani Dwi Handayani

KATA PENGANTAR

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

Syukur kepada Tuhan, akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID DISPERSI FISETIN***” diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi ilmu pengetahuan dalam bidang teknologi farmasi.

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

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan anugerah, nikmat serta petunjuk.
2. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi.
3. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
4. Muhammad Dzakwan, M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan ilmu, masukan, pengarahan dan bimbingan selama penyusunan skripsi ini.
5. Siti Aisiyah, M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan ilmu, masukan, pengarahan dan bimbingan selama penyusunan skripsi ini.
6. Dosen Penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan saran dan masukan untuk skripsi ini.
7. Segenap dosen dan instruktur laboratorium yang banyak memberikan bantuan dan kerjasama selama penyusunan skripsi ini.
8. Segenap Karyawan Perpustakaan Universitas Setia Budi yang memberikan bantuan dan kerjasama selama penyusunan skripsi ini.
9. Orang tuaku tercinta yang telah memberi semangat, dukungan serta doanya sehingga Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

10. Teman – teman FSTOA 2017 dan S-1 Farmasi angkatan 2014 yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, terimakasih atas dukungannya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, maka dari itu saran dan kritik yang bersifat membangun sangat Penulis harapkan untuk menyempurnakan Skripsi ini. Semoga Skripsi ini dapat bermanfaat bagi siapa saja yang membacanya.

Surakarta, Mei 2018



Apriyani Dwi Handayani

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
 BAB I PENDAHULUAN	 1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	5
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	 6
A. Sistem Dispersi Padat	6
1. Pengertian dispersi padat	6
2. Keuntungan dispersi padat	6
2.1 Pengurangan ukuran partikel.	6
2.2 Peningkatan keterbasahan partikel (<i>Wettability</i>).	7
2.3 Peningkatan porositas partikel.	7
2.4 Obat berada dalam bentuk amorf.....	7
3. Metode pembuatan	7
3.1 Metode peleburan (<i>melting method</i>).	7
3.2 Metode pelarutan.	7
3.3 Metode pelarutan peleburan (campuran).	8
B. Karakterisasi Dispersi Padat.....	8

1.	<i>X-Ray diffraction</i> (XRD)	8
2.	<i>Differential scanning calorimetry</i> (DSC).....	8
3.	<i>Fourier transform infrared</i> (FTIR)	9
4.	<i>Scanning electron microscope</i> (SEM).....	10
C.	Fisetin	10
D.	Uji Kelarutan	11
E.	Uji Disolusi.....	12
1.	Faktor-faktor uji disolusi	12
1.1	Faktor-faktor berdasarkan sifat fisikokimia obat.....	12
1.2	Faktor-faktor yang berhubungan dengan sediaan obat .	13
1.3	Faktor-faktor yang berhubungan dengan uji disolusi ...	13
2.	Metode uji disolusi	13
2.1	Metode keranjang (<i>Basket</i>).	13
2.2	Metode Dayung (<i>Paddle</i>).....	14
F.	Polimer	14
1.	PVA (<i>Polyvinyl Alkohol</i>).....	14
2.	PVP K-30 (<i>Polivinil pirolidon</i>)	15
3.	PEG 4000	16
4.	PEG 6000	17
5.	Poloxamer 188.....	17
G.	Verifikasi Metode Analisis	18
H.	Landasan Teori	19
I.	Hipotesis	21
BAB III	METODE 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.	<i>Screening</i> polimer dispersi padat fisetin dengan metode penguapan pelarut.....	24
3.	Pembuatan dispersi padat fisetin	24
4.	Kurva kalibrasi	25
4.1	Pembuatan larutan induk.....	25
4.2	Penetapan panjang gelombang maksimum	25
4.3	Penetapan <i>operating time</i>	25
4.4	Kurva baku.....	25
5.	Verifikasi metode analisis	25
5.1	Linearitas.....	25

5.2	Penentuan batas deteksi (LOD) dan penentuan batas kuantifikasi (LOQ).....	26
6.	Uji Kelarutan	26
6.1	Penentuan waktu kelarutan jenuh.	26
6.2	Uji kelarutan dispersi padat fisetin.	26
7.	Karakterisasi dispersi padat fisetin.....	27
7.1	Analisis spektrofotometri inframerah.	27
7.2	Analisis sifat kristalinitas.	27
7.3	Pengujian morfologi.....	27
8.	Uji disolusi dispersi padat fisetin.	27
E.	Analisis Hasil.....	28
F.	Skema Jalannya Penelitian	29
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	30
A.	Percobaan Pendahuluan.....	30
B.	Pembuatan Dispersi Padat Fisetin	31
C.	Penentuan panjang gelombang maksimum	31
D.	Penentuan <i>Operating Time</i>	32
E.	Kurva Kalibrasi	32
F.	Verifikasi Metode Analisis.....	33
1.	Linieritas.....	33
2.	Penentuan LOD dan LOQ.	34
G.	Uji Kelarutan	34
1.	Penentuan waktu kelarutan jenuh fisetin.....	34
2.	Pengujian kelarutan dispersi padat fisetin dan fisetin – poloxamer 188 dengan berbagai variasi konsentrasi.....	35
H.	Uji Disolusi.....	37
I.	Karakterisasi Dispersi Padat Fisetin	38
1.	<i>Fourier transform infrared</i> (FTIR)	38
2.	<i>X-Ray diffraction</i> (XRD).....	39
3.	<i>Differential scanning calorimetry</i> (DSC).....	40
4.	<i>Scanning electron microscope</i> (SEM).....	42
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	44
A.	Kesimpulan.....	44
B.	Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA		45
LAMPIRAN		51

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur Fisetin (Shyamal 2014).....	10
Gambar 2. Struktur PVA (Simanjutak 2008)	15
Gambar 3. Struktur PVP (Rowe <i>et al.</i> 2003).....	16
Gambar 4. Struktur PEG (Rowe <i>et al.</i> 2009).....	16
Gambar 5. Struktur Kimia PEG (Rowe <i>et al.</i> 2009).....	17
Gambar 6. Struktur Kimia Poloxamer 188 (Rowe 2006).....	18
Gambar 7. Skema jalannya penelitian	29
Gambar 8. Skema Jalannya Penelitian.....	29
Gambar 9. Kelarutan dispersi padat fisetin dalam berbagai polimer.....	30
Gambar 10. Kurva kalibrasi fisetin dalam medium aquadest (a) dan dapar fosfat pH 7,4 (b).....	33
Gambar 11. Profil waktu jenuh fisetin.....	35
Gambar 12. Kelarutan fisetin murni dan dispersi padat fisetin – poloxamer 188 dengan variasi konsentrasi	36
Gambar 13. Profil disolusi fisetin murni dan dispersi padat fisetin formula C.....	37
Gambar 14. Gambar spektrum FT-IR (a) fisetin murni (b) poloxamer 188 (c) dispersi padat fisetin.....	38
Gambar 15. Hasil uji kristalinitas menggunakan XRD (a) fisetin murni (b) poloxamer 188 (c) dispersi padat fisetin.....	39
Gambar 16. Hasil analisis termal menggunakan DSC (a) fisetin murni (b) dispersi padat fisetin (c) poloxamer 188.....	41
Gambar 17. Hasil uji SEM (a) fisetin murni (b) dispersi padat fisetin perbesaran 15000 kali	43

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula <i>screening</i> dispersi padat dengan berbagai polimer.....	24
Tabel 2. Formula dispersi padat fisetin – poloxamer 188.....	31
Tabel 3. Hasil batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ)	34
Tabel 4. Hasil penentuan kelarutan jenuh fisetin dalam medium aquadest	35
Tabel 5. Hasil uji FTIR fisetin murni, poloxamer 188 dan dispersi padat fisetin.	39

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat analisis fisetin	52
Lampiran 2. Kurva kalibrasi dan verifikasi metode analisis	53
Lampiran 3. Perhitungan % rendemen dispersi padat fisetin.....	60
Lampiran 4. Fisetin setelah dibuat sistem dispersi padat.....	61
Lampiran 5. Uji kelarutan polimer.....	62
Lampiran 6. Perhitungan penentuan waktu jenuh fisetin.....	63
Lampiran 7. Tabel uji kelarutan fisetin murni dan poloxamer 188 dalam berbagai variasi konsentrasi	64
Lampiran 8. Uji Disolusi.....	65
Lampiran 9. Contoh perhitungan uji disolusi.....	69
Lampiran 10. Uji kelarutan fisetin murni.....	71
Lampiran 11. Uji kelarutan dispersi padat fisetin dalam berbagai polimer	72
Lampiran 12. Kelarutan dispersi padat fisetin dengan poloxamer 188.....	73
Lampiran 13. Hasil Uji XRD	74
Lampiran 14. Hasil uji DSC.....	77
Lampiran 15. Hasil data SPSS	80

DAFTAR SINGKATAN

BCS	<i>Biopharmaceutical classification system</i>
DSC	<i>Differential scanning calorimetry</i>
FT-IR	<i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i>
PEG	Polietilen glikol
PVA	<i>Polyvinyl Alcohol</i>
PVP	<i>Polivinil pirolidon</i>
SEM	<i>Scanning electron microscope</i>
LOD	<i>Limit of Detection</i>
LOQ	<i>Limit of Quantification</i>
XRD	<i>X-Ray diffraction</i>
g	gram
mg	miligram
µg	mikrogram
mL	mililiter
nm	nanometer
rpm	rotasi per menit
ppm	<i>part per million</i>

INTISARI

HANDAYANI, AD. 2018, FORMULASI DAN KARAKTERISASI *SOLID DISPERSI* Fisetin, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI SURAKARTA.

Fisetin (3,3',4',7-tetrahydroxyflavon) adalah bioaktif molekul flavonol berpotensi sebagai antialergi, antikanker, dan antiinflamasi. Fisetin diklasifikasikan ke dalam *biopharmaceutical classifications system* (BCS) kelas II. Obat yang termasuk BCS kelas II memiliki permeabilitas tinggi namun kelarutannya rendah, sehingga fisetin dapat dibuat dalam sistem dispersi padat untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi. Penelitian bertujuan untuk mengetahui fisetin dapat dibuat sistem dispersi padat, jenis dan konsentrasi polimer mempengaruhi hasil dispersi padat, dan karakterisasi dispersi padat fisetin yang dihasilkan.

Penelitian ini menggunakan polimer (poloxamer 188, PVA, PVP, PEG 4000, dan PEG 6000) menggunakan metode penguapan pelarut. Dispersi padat fisetin dilakukan uji kelarutan, uji disolusi dan karakterisasi morfologi, analisa gugus fungsi, dan kristalinitas. Uji kelarutan dan uji disolusi selanjutnya dilakukan analisis data.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa fisetin dapat dibuat sistem dispersi padat dengan metode penguapan pelarut menggunakan polimer poloxamer 188 mampu meningkatkan kelarutan 6,7 kali dan laju disolusi 15 % dibandingkan fisetin murni. Karakterisasi dispersi padat fisetin menunjukkan tidak terjadinya interaksi kimia pada uji FT-IR, penurunan kisi kristal pada uji XRD dan DSC, dan perubahan morfologi luas permukaan fisetin pada uji SEM.

Kata kunci : Fisetin, dispersi padat, penguapan pelarut, poloxamer 188, PVP, PVA, PEG 4000, PEG 6000, FT-IR, SEM, XRD, DSC.

ABSTRACT

HANDAYANI, AD. 2018, FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF SOLID DISPERSION Fisetin, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, UNIVERSITY OF SETIA BUDI SURAKARTA.

Fisetin (3,3', 4'-tetrahydroxyflavon .7) is potentially a flavonol molecules as bioactive antiallergy, anticancer, and a bitter taste. Fisetin classified into biopharmaceutical classifications system (BCS) class II. Drugs including the BCS class II have high permeability but lower solubility, so that fisetin can be made in solid dispersion system to enhance solubility and rate better dissolution takes. The research aims to know the dispersion system fisetin can be made solid, type and concentration of the polymer dispersion of solid results, and characterization of the solid dispersion fisetin produced.

This research uses a polymer (poloxamer 188, PVA, PEG 4000, PVP, and PEG 6000) using the method of evaporation of solvent. Dispersion of solid solubility test done, fisetin test better dissolution takes and characterization of morphology, functional analysis, and crystallinity. Solubility test and test better dissolution takes next performed data analysis.

The results showed that fisetin solid dispersion systems can be made with solvent evaporation method using polymers poloxamer 188 is able to increase the solubility of 6.7 times and rate better dissolution takes 15 % compared pure fisetin. Characterization of solid dispersion fisetin shows no occurrence of chemical interaction on FT-IR test, drop test in the crystal lattice and DSC, XRD and changes of the morphology of the surface area of fisetin on SEM test.

Keywords: Fisetin, dispersion of solid, solvent evaporation, poloxamer 188, PVP, PVA, PEG 4000, PEG 6000, FT-IR, SEM, XRD, DSC.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Berbagai senyawa antioksidan telah banyak dikembangkan, salah satunya adalah fisetin yang termasuk dalam golongan antioksidan flavonoid. Fisetin (3,3',4',7-tetrahydroxyflavon) adalah bioaktif molekul flavonol yang dapat ditemukan pada buah dan sayuran seperti stroberi, apel, kesemek, anggur, bawang merah, dan mentimun pada konsentrasi di kisaran 2-160 µg/g. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa fisetin berpotensi sebagai antialergi, antikanker, dan antiinflamasi. Fisetin memiliki potensi untuk melindungi sel PC12 sehingga dapat melawan hipoksia. Fisetin juga mampu menginduksi kelimpahan HIF-351α pada sel PC12, menghasilkan transaktivasi HRE dan pemulihan sel akibat hipoksia (Chen *et al.* 2014).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa metabolisme dan bioavailabilitas fisetin mirip dengan flavonoid lain dengan kelarutan yang rendah dalam air (<1 mg/mL⁻¹) (Mignet *et al.* 2012). Obat yang memiliki kelarutan kecil akan membatasi proses absorpsi, sehingga akan berpengaruh pada ketersediaan hayati. Ketersediaan hayati akan berhubungan dengan *biopharmaceutical classifications system* (BCS). Obat yang termasuk BCS kelas II memiliki permeabilitas tinggi namun kelarutannya rendah (Sinko 2006). Beberapa penelitian yang telah dilakukan untuk memperbaiki kelarutan fisetin diantaranya dengan pembentukan kompleksasi fisetin dengan *cyclodextrins* (Guzzo *et al.* 2006), pengembangan nanoemulsi (Ragelle *et al.* 2012), pengembangan liposomal (Mignet *et al.* 2012) dan pembentukan *nanochelate* (Bothiraja *et al.* 2014).

Teknologi lain yang dapat berfungsi untuk meningkatkan kelarutan obat adalah dengan sistem dispersi padat. Sistem dispersi padat merupakan sistem dispersi yang terdiri dari satu atau lebih zat aktif dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat. Pembuatan sistem dispersi padat ada 3 metode yaitu metode peleburan (*melting method*), metode pelarutan (*solvent method*), dan metode peleburan-pelarutan (Fudholi 2013).

Kelebihan sistem dispersi padat adalah mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dengan mengurangi ukuran partikel suatu bahan obat sehingga obat akan berbentuk amorf, memperbaiki kestabilan obat, dan meningkatkan kemampuan keterbasahan dan porositas dari obat (Vasconcelos *et al.* 2007). Penggunaan dispersi padat dapat melalui beberapa rute, yaitu oral, mukosa (vagina, anus, bukal), subkutan, subdermal, dan transdermal.

Pembentukan dispersi padat terjadi melalui campuran eutektik. Campuran eutektik adalah suatu campuran padat yang didapat dari solidifikasi cepat dari bentuk lelehan dua atau tiga campuran, dan menghasilkan suatu campuran dengan titik lebur yang umumnya lebih rendah dari titik lebur masing-masing zat, apabila campuran kontak dengan air atau medium gastrik, zat aktif akan terlepas dalam keadaan kristal yang kecil-kecil (Fudholi 2013).

Penelitian sebelumnya sistem dispersi padat mampu meningkatkan kelarutan dan disolusi quersetin-PEG 8000 jika dibandingkan dengan quersetin tunggal. Kelarutan quersetin pada sistem dispersi padat meningkat 3,25 kali dan laju disolusinya meningkat 1,35 kali jika dibandingkan dengan quersetin tunggal (Setiawardani 2015). Dispersi padat ekstrak kunyit dengan polimer maltodekstrin mampu meningkatkan laju disolusi kurkumin dibandingkan dengan disolusinya dalam campuran fisik pada maksimal *drug load* 2,62% (Andrayani 2017). Pembentukan sistem dispersi padat ibuprofen-manitol dapat meningkatkan laju disolusi ibuprofen, selain itu dari evaluasi sifat fisikokimia menunjukkan bahwa sistem dispersi padat mampu memperbaiki sifat fisikokimia ibuprofen (Wahyuni *et al.* 2016).

Pemakaian pembawa dalam sistem dispersi padat memberikan pengaruh pada obat yang terdispersi, pembawa yang sukar larut dalam air (hidrofobik) akan menyebabkan pelepasan obat menjadi diperlambat, sedangkan pembawa yang mudah larut dalam air (hidrofilik) akan mempercepat pelepasan obat dari matriks. Modifikasi pembawa dapat dirancang untuk sediaan dengan pelepasan dipercepat atau diperlambat dalam sistem dispersi padat (Abdou 1989). Contoh pembawa yang dapat digunakan dalam pembuatan dispersi padat adalah PEG (*polyethylene glycol*), PVP (*polivinil pirolidon*), Gelucire 44/14, Labrasol, *sugar* dan *urea* (Das

et al. 2012), selain itu juga dapat menggunakan poloxamer 188 dan PVA (*polyvinyl alcohol*). Perbandingan jumlah obat dan pembawa yang digunakan juga dapat mempengaruhi disolusi obat (Serrajudin 1999).

PVP (*polivinil pirolidon*) merupakan polimer yang memiliki karakteristik hidrofilik yang baik (Kadajji dan Betageri 2011). PVP (*polivinil pirolidon*) mampu meningkatkan pelepasan obat dengan pembentukan formasi pori dan meningkatkan kelarutan obat dengan mengubah bentuk kristal obat menjadi amorf (Bharkatiya *et al.* 2010). Polimer PVA (*polyvinyl alcohol*) memiliki sifat yang sangat mudah berinteraksi dengan air. Hal ini disebabkan karena gugus fungsional yang dimilikinya berupa gugus OH⁻ sehingga membran bersifat hidrofilik. Molekul-molekul air akan berinteraksi dengan membran melalui pembentukan ikatan hidrogen. Gugus hidroksil yang terdapat pada rantai polimer akan menyebabkan membran PVA (*polyvinyl alcohol*) bersifat polar (Noezar *et al.* 2008).

Kelarutan PEG (*polyethylene glycol*) berdasarkan atas pembentukan jembatan hidrogen antara oksigen eter dengan molekul air (Voigt 1971). PEG bila ditambahkan dalam formulasi dapat meningkatkan kecepatan pelarutan obat yang sukar larut, karena PEG mengandung oksigen nukleofilik yang dapat membentuk kompleks dengan berbagai obat (Martin *et al.* 1994).

Berdasarkan penelitian Setiawan *et al* (2015) yang memformulasi dispersi padat acyclovir menggunakan poloxamer 188 dengan komposisi perbandingan 1:1 (b/b) mampu meningkatkan laju disolusi sebesar 87,780 % dibandingkan dengan disolusi acyclovir murni yaitu 45,970 %.

Poloxamer merupakan polioksietilen-polipropilen kopolimer blok surfaktan nonionik yang telah banyak digunakan sebagai agen pembasahan dan pelarut, serta eksipien untuk adsorpsi permukaan (Collent dan Popli 2000). Etilen oksida dan propilen oksida pada poloxamer 188 membentuk struktur *amphiphilic* yang mampu masuk ke dalam misel dalam larutan air (Kabanov *et al.* 2002). Inti hidrofobik propilen oksida bertindak sebagai wadah untuk obat, sementara bagian hidrofilik etilen oksida bertindak sebagai permukaan antarmuka antara media berair dengan obat. Pada konsentrasi tinggi misel monomolekular akan

membentuk agregat dengan ukuran yang berbeda-beda sehingga memiliki kemampuan melarutkan obat dan meningkatkan stabilitas obat (Jones dan Leroux 1999).

Berdasarkan latar belakang diatas, maka diperoleh gagasan untuk mengembangkan lebih lanjut fisetin dibuat dalam sistem dispersi padat untuk mengetahui formulasi polimer pembawa yang sesuai serta karakterisasinya meliputi uji disolusi, uji kelarutan, *X-Ray diffraction* (XRD), *differential scanning calorimetry* (DSC), *scanning electron microscope* (SEM) dan *fourier transform infrared* (FTIR). Polimer yang akan digunakan pada penelitian ini meliputi PVA (*polyvinyl alcohol*), PVP K30 (*polyvinyl pirolidon*), poloxamer 188, PEG 4000 dan PEG 6000.

B. Perumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

Pertama, apakah fisetin dapat dibuat sistem dispersi padat ?

Kedua, apakah jenis dan konsentrasi polimer memiliki pengaruh terhadap dispersi padat fisetin ?

Ketiga, apakah dispersi padat fisetin dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi lebih baik dibandingkan dengan fisetin murni ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan yang diharapkan dari penelitian ini berdasarkan rumusan masalah, adalah sebagai berikut :

Pertama, untuk mengetahui fisetin dibuat dalam sediaan dispersi padat.

Kedua, untuk mengetahui pengaruh jenis dan konsentrasi polimer terhadap dispersi padat fisetin.

Ketiga, untuk mengetahui kelarutan dan disolusi fisetin setelah dibuat sistem dispersi padat.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan ilmu pengetahuan tentang pengembangan fisetin dalam sistem dispersi padat untuk mengatasi masalah bioavailabilitas yang rendah dan kelarutan yang rendah dalam air.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Sistem Dispersi Padat

1. Pengertian dispersi padat

Istilah dispersi padat diartikan ke dalam kelompok produk padat yang mengandung paling sedikit dua komponen, umumnya suatu matriks hidrofilik dan bahan obat hidrofobik. Matriks dapat berupa kristal atau amorf. Bahan obat dapat terdispersi secara molekular, dalam bentuk partikel amorf atau partikel kristal (Sultan 2010). Dispersi padat adalah suatu sistem dispersi yang terdiri atas satu atau beberapa zat aktif yang terdispersi dalam keadaan padat dalam suatu zat pembawa (matriks inert) (Fudholi 2013). Metode dispersi padat memungkinkan modifikasi obat agar jauh lebih cepat larut dalam air daripada bentuk murninya (Nagarajan *et al.* 2010).

Dispersi padat merupakan dispersi dari zat aktif dalam pembawa atau matriks inert yang dibuat dengan metode-metode tertentu. Dispersi padat mampu meningkatkan kelarutan karena terjadi kontak antara zat padat dengan pembawa akibat dari luas permukaan yang lebih besar. Untuk dapat menghasilkan sediaan dispersi padat yang stabil, digunakan polimer sebagai pembawa untuk menurunkan tingkat kristalisasi dengan mengurangi mobilitas molekulernya (Bhugra dan Pikal 2008, Yonemochi *et al.* 2013, Janssens *et al.* 2008).

2. Keuntungan dispersi padat

Keuntungan sediaan dalam bentuk dispersi padat dalam meningkatkan kelarutan antara lain adalah :

2.1 Pengurangan ukuran partikel. Dispersi molekuler, dispersi padat dapat mengurangi ukuran partikel senyawa aktif ketika dilakukan proses pendispersian antara senyawa aktif dengan pembawa yang digunakan. Prinsip dispersi padat bahwa obat dapat terlepas karena terbentuk campuran antara obat yang sukar larut dengan pembawa yang mudah larut sehingga akan memperbesar luas permukaan yang terbentuk mengakibatkan disolusi obat meningkat dan akibatnya akan meningkatkan bioavailabilitas.

2.2 Peningkatan keterbasahan partikel (*Wettability*). Pembawa atau matriks secara signifikan dapat meningkatkan keterbasahan obat sehingga akan mempengaruhi profil disolusi obatnya.

2.3 Peningkatan porositas partikel. Partikel dalam dispersi padat dapat meningkatkan porositas. Peningkatan porositas juga tergantung pada sifat pembawa, misalnya dispersi padat yang mengandung polimer linier menghasilkan partikel yang lebih besar dan lebih berpori dari pada yang mengandung polimer reticular, sehingga akan meningkatkan kecepatan disolusi. Peningkatan porositas partikel pada dispersi padat juga mempercepat profil pelepasan obat.

2.4 Obat berada dalam bentuk amorf. Obat yang sukar larut, ketika berada dalam keadaan amorf cenderung memiliki kelarutan yang lebih tinggi karena tidak ada energi yang dibutuhkan untuk memecah kisi-kisi kristal selama proses disolusi.

3. Metode pembuatan

Metode pembuatan berdasarkan sistem pembuatan dispersi padat, antara lain :

3.1 Metode peleburan (*melting method*). Campuran fisik dari obat dan pembawa larut air dipanaskan secara langsung hingga meleleh. Campuran yang telah meleleh kemudian didinginkan dan dipadatkan secara cepat pada penangas es sambil diaduk. Massa yang terbentuk kemudian dihancurkan, dihaluskan dan diayak, selama proses pemadatan molekul yang terlarut akan ditangkap oleh matriks dari pelarut. Keuntungan metode peleburan langsung ini adalah sederhana dan ekonomis, karena tidak memerlukan pelarut dan dapat dilakukan secara cepat, sedangkan kerugian dari metode ini adalah beberapa bahan seperti obat atau pembawa, dapat mengalami dekomposisi atau menguap selama proses pelelehan pada suhu tinggi.

3.2 Metode pelarutan. Pembuatan dispersi padat dengan metode pelarutan adalah melarutkan campuran dua komponen padat dalam suatu pelarut umum, diikuti dengan penguapan pelarut. Salah satu syarat penting untuk pembuatan dispersi padat dengan metode pelarutan adalah bahwa obat dan pembawa cukup larut dalam pelarut. Suhu yang digunakan untuk penguapan pelarut biasanya terletak pada kisaran 23-65°C (Launer dan Dressman 2000).

3.3 Metode pelarutan peleburan (campuran). Merupakan kombinasi metode antara kedua metode di atas, pembuatannya dilakukan dengan cara melarutkan zat aktif dalam pelarut organik yang sesuai, lalu ditambah zat pembawa yang telah dilelehkan lebih dahulu, kemudian pelarut diuapkan. Padatan yang diperoleh digerus dan diayak (Fudholi 2013).

B. Karakterisasi Dispersi Padat

1. X-Ray diffraction (XRD)

XRD Merupakan metode karakterisasi yang dapat memberikan informasi tentang susunan atom, molekul atau ion dalam bentuk padat atau kristal. Analisis berdasarkan kepada pengukuran transmisi dan difraksi dari sinar X yang dilewatkan pada sampel padat. Difraksi sinar-X suatu teknik yang digunakan untuk menentukan sistem Kristal, kualitas Kristal, dan identifikasi campuran dan analisis kimia (Tutu 2015).

Suatu bahan dikenai sinar-X maka intensitas sinar-X yang ditransmisikan lebih kecil dari intensitas sinar datang. Hal ini disebabkan adanya penyerapan oleh bahan dan juga penghamburan oleh atom-atom dalam material tersebut. Berkas sinar yang dihantarkan tersebut ada yang saling menghilangkan karena fasenya berbeda dan ada juga yang saling menguatkan karena fasenya sama. Berkas sinar-X yang saling menguatkan disebut sebagai berkas difraksi.

Sampel berupa serbuk padatan kristalin yang memiliki ukuran kecil dengan diameter butiran kristalnya sekitar $10^{-7} - 10^{-4}$ m ditempatkan pada suatu plat kaca. Sinar-X diperoleh dari elektron yang keluar dari filamen panas dalam keadaan vakum pada tegangan tinggi, dengan kecepatan tinggi menumbuk permukaan logam, biasanya tembaga (Cu).

2. Differential scanning calorimetry (DSC)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan salah satu alat dari *thermal analysis* yaitu dapat digunakan untuk menentukan kapasitas panas dan entalpi dari suatu bahan (Ginting *et al.* 2005). DSC secara luas digunakan untuk mengkarakterisasi sifat *thermophysical* polimer. DSC dapat mengukur sifat termoplastik penting termasuk titik leleh, kalor peleburan, persen kristalinitas dan suhu transisi gelas.

Prinsip dasar teknik ini adalah bila sampel mengalami transformasi fisik seperti transisi fase, lebih atau kurang panas yang mengalir ke sampel tergantung pada apakah proses ini eksotermik atau endotermik, misalnya sebagai sampel padat meleleh, cairan akan memerlukan lebih banyak panas mengalir ke sampel untuk meningkatkan suhu pada tingkat yang sama sebagai acuan, hal ini disebabkan penyerapan panas oleh sampel karena mengalami transisi fase endotermik dari padat menjadi cair. Sampel ini juga mengalami proses eksotermik (seperti kristalisasi), panas yang lebih sedikit diperlukan untuk menaikkan suhu sampel. Pengamatan dari perbedaan aliran panas antara sampel dan referensi, DSC mampu mengukur jumlah panas yang diserap atau dilepaskan selama transisi tersebut.

3. *Fourier transform infrared (FTIR)*

Spektroskopi FTIR adalah teknik pengukuran untuk mengumpulkan spektrum inframerah. Energi yang diserap sampel pada berbagai frekuensi sinar inframerah direkam, kemudian diteruskan ke interferometer. Sinar pengukuran sampel diubah menjadi interferogram. Perhitungan secara matematika *Fourier transform* untuk sinyal tersebut akan menghasilkan spektrum yang identik pada spektroskopi inframerah.

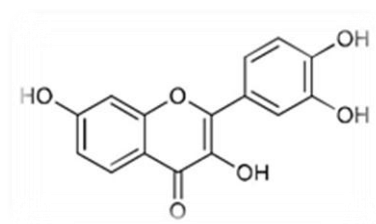
Mekanisme FTIR adalah sinar yang datang dari sumber sinar akan diteruskan, dan kemudian akan dipecah oleh pemecah sinar menjadi dua bagian sinar yang saling tegak lurus. Sinar ini kemudian akan dipantulkan oleh dua cermin yaitu cermin diam dan cermin bergerak. Sinar hasil pantulan kedua cermin akan dipantulkan kembali menuju pemecah sinar untuk saling berinteraksi, kemudian sebagian sinar akan diarahkan menuju cuplikan dan sebagian menuju sumber. Gerakan cermin yang maju mundur akan menyebabkan sinar yang sampai pada detektor akan berfluktuasi. Sinar akan saling menguatkan ketika kedua cermin memiliki jarak yang sama terhadap detektor dan akan saling melemahkan jika kedua cermin memiliki jarak yang berbeda. Fluktuasi sinar yang sampai pada detektor ini akan menghasilkan sinyal pada detektor yang disebut interferogram. Interferogram ini akan diubah menjadi spectra IR dengan bantuan komputer berdasarkan operasi matematika (Tahid 1994).

4. *Scanning electron microscope (SEM)*

Scanning electron microscopy (SEM) adalah metode yang kuat untuk mengetahui bentuk dan struktur permukaan. SEM memiliki keuntungan yaitu perbesaran yang relatif luas memungkinkan pengamatan mudah fokus pada daerah spesimen yang awalnya dilihat pada perbesaran yang lebih rendah. Langkah-langkah dalam persiapan spesimen untuk pengamatan SEM lebih sedikit, dengan demikian seluruh proses memakan waktu yang lebih singkat dari persiapan sampel. SEM memiliki kemampuan untuk menganalisis sampel tertentu dengan menggunakan sinyal yang dihasilkan elektron dan dipantulkan atau berkas sinar elektron sekunder. Aksesori yang paling umum dilengkapi dengan SEM adalah dispersif energi detektor x-ray (EDX) (Flegler 1993).

SEM menggunakan prinsip *scanning* yaitu berkas elektron diarahkan pada titik permukaan spesimen. Gerakan elektron diarahkan dari satu titik ke titik lain pada permukaan spesimen, jika seberkas sinar elektron ditembakkan pada permukaan spesimen maka sebagian dari elektron itu akan dipantulkan kembali dan sebagian lagi diteruskan, apabila permukaan spesimen tidak merata, banyak lekukan, lipatan atau lubang-lubang, maka tiap bagian permukaan itu akan memantulkan elektron dengan jumlah dan arah yang berbeda dan kemudian akan ditangkap oleh detektor dan akan diteruskan ke sistem layar. Hasil yang diperoleh merupakan gambaran yang jelas dari permukaan spesimen dalam bentuk tiga dimensi. Penelitian morfologi permukaan dengan menggunakan SEM, pemakaiannya sangat terbatas tetapi memberikan informasi yang bermanfaat mengenai topologi permukaan dengan resolusi sekitar 100 Å (Stevens 2001).

C. Fisetin



Gambar 1. Struktur Fisetin (Shyamal 2014)

Fisetin secara alami adalah senyawa polifenol dengan berat molekul rendah yang termasuk dalam golongan flavonoid. Fisetin dapat ditemukan pada beberapa buah dan sayuran seperti strawberry, anggur, kesemek, bawang, dan mentimun pada konsentrasi 2-160 µg/g (Ragelle *et al.* 2012). Fisetin praktis tidak larut dalam air, tetapi mudah larut dalam etanol, methanol, aseton dan DMF. Fisetin termasuk obat golongan BCS kelas II dengan bioavailabilitas rendah sebesar 44,1 % dan kelarutan 10,45 µg/mL (Mignet *et al.* 2012)

Fisetin adalah antioksidan yang dapat secara efektif melindungi DNA dari kerusakan oksidatif akibat adanya OH, pada jalur HAT bagian 3',4'-dihydroxil pada cincin B fisetin dianggap memainkan peran penting, karena dapat dioksidasi menjadi bentuk ortobenzoquinon yang stabil (Wang *et al.* 2016). Fisetin juga mempunyai aktivitas sebagai antihiperlipidemik, antiradang, dan antidiabetes (Raygude *et al.* 2012).

Fisetin bermanfaat sebagai kardioprotektif, anti-alergi, antihidroid, antioksidan, antikanker, antimutagenik dan antiinflamasi (Shyamal *et al.* 2014). Penelitian menunjukkan bahwa fisetin mengikat kuat antara kutub polar di kepala dan ekor yang hidrofobik di sekitar fosfolipid wilayah interfacial pospatidilcolin liposom. Daerah ini dapat dengan mudah menangkap radikal bebas dan berfungsi untuk beraksi dengan antioksidan dan menghambat peroksidasi (Khan *et al.* 2013).

D. Uji Kelarutan

Kelarutan adalah kemampuan suatu zat kimia tertentu, zat terlarut (*solute*) untuk larut dalam suatu pelarut (*solvent*) dalam keadaan jenuh. Kelarutan dinyatakan dalam jumlah maksimum zat terlarut yang larut dalam suatu pelarut pada kesetimbangan. Larutan hasil disebut larutan jenuh. Zat-zat tertentu dapat larut dengan perbandingan apapun terhadap suatu pelarut. Pelarut umumnya merupakan suatu cairan yang dapat berupa zat murni ataupun campuran. Kelarutan dapat pula didefinisikan dengan jumlah obat per mL pelarut dimana akan larut 1 gram zat terlarut (Martin *et al.* 1990).

Kelarutan merupakan suatu sifat fisika-kimia yang penting dari suatu zat, terutama kelarutan sistem dalam air. Suatu obat harus mempunyai kelarutan dalam air agar memberikan efek terapi. Suatu obat yang diharapkan agar masuk ke sistem sirkulasi dan menghasilkan suatu efek terapeutik, pertama-tama obat harus berada dalam larutan. Senyawa-senyawa yang relative tidak larut sering kali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna atau tidak menentu, perlu suatu metode untuk membantu kelarutan obat tergantung pada sifat kimia dari obat tersebut dan tipe produk obat (Ansel 1989)

Kelarutan dapat dipengaruhi oleh ukuran partikel dan luas area yang dapat ditunjukkan dalam rumus dibawah ini :

$$\log \frac{S}{S_0} = \frac{2\gamma V}{2.303RT} \dots \dots \dots (1)$$

Dimana S adalah kelarutan dari partikel kecil, S_0 adalah kelarutan dari partikel besar: γ adalah tegangan permukaan, V adalah volume dalam molar, R adalah konstanta gas, T adalah suhu absolut, r adalah diameter ukuran partikel kecil (Ansel 2005). Berdasarkan persamaan tersebut dapat diketahui bahwa kelarutan berbanding terbalik dengan ukuran partikel, sehingga ukuran partikel yang semakin kecil akan memperbesar kelarutan (Ansel 2005).

E. Uji Disolusi

Disolusi (pelarutan) adalah proses dimana suatu zat menjadi terlarut dalam suatu pelarut atau medium. Laju disolusi merupakan tahapan yang menentukan laju absorpsi, maka apapun faktor yang mempengaruhi laju disolusi dapat pula mempengaruhi laju absorpsi, akibatnya laju disolusi dapat mempengaruhi onset, intensitas, lama respon, serta merupakan kontrol bioavailabilitas obat (Ansel 1985).

1. Faktor-faktor uji disolusi

1.1 Faktor-faktor berdasarkan sifat fisikokimia obat.

1.1.1 Faktor kelarutan obat. Kelarutan obat dalam air merupakan faktor utama dalam menentukan laju disolusi. Suatu obat yang memiliki kelarutan tinggi dalam air, maka laju disolusinya juga akan meningkat.

1.1.2 Faktor ukuran partikel. Ukuran partikel yang kecil akan memiliki luas permukaan obat lebih besar yang berhubungan dengan medium, sehingga akan meningkatkan laju disolusi obat tersebut.

1.2 Faktor-faktor yang berhubungan dengan sediaan obat.

1.2.1 Faktor formulasi. Bahan tambahan yang digunakan dalam suatu formulasi obat akan mempengaruhi laju disolusi obat. Bahan tambahan yang bersifat hidrofil akan memberikan sifat hidrofil pada bahan obat yang bersifat hidrofob, sehingga disolusinya juga akan meningkat.

1.2.2 Faktor pembuatan sediaan. Metode granulasi dapat mempercepat laju disolusi obat-obat yang kurang larut. Penggunaan bahan pengisi yang bersifat hidrofil seperti laktosa dapat menambah hidrofilisitas bahan aktif dan menambah laju disolusi.

1.3 Faktor-faktor yang berhubungan dengan uji disolusi.

1.3.1 Tegangan permukaan medium disolusi. Tegangan permukaan mempunyai pengaruh terhadap laju disolusi bahan obat untuk memperkecil tegangan permukaan antara obat dengan medium dapat ditambahkan surfaktan ke dalam medium disolusi.

1.3.2 Viskositas medium. Viskositas medium yang semakin tinggi akan menurunkan laju disolusi dari bahan obat.

1.3.3 pH medium disolusi. Larutan asam cenderung memecah tablet sedikit lebih cepat dibandingkan dengan air, oleh karena itu mempercepat laju disolusi (Gennaro 2000). Obat-obat asam lemah memiliki laju disolusi yang kecil dalam medium asam, karena bersifat nonionik, tetapi laju disolusinya besar pada medium basa karena terionisasi dan pembentukan garam yang larut (Martin 1993).

2. Metode uji disolusi

Menurut USP 32, ada dua metode disolusi yang sering digunakan untuk melakukan uji disolusi, yaitu :

2.1 Metode keranjang (*Basket*). Metode keranjang terdiri atas keranjang silindrik yang ditahan oleh tangkai motor. Keranjang menahan sediaan obat dan berputar dalam suatu labu bulat yang berisi medium pelarutan. Keseluruhan labu

tercelup dalam suatu bak yang bersuhu konstan 37°C. Kecepatan berputar dan posisi keranjang harus memenuhi rangkaian syarat khusus dalam USP.

2.2 Metode Dayung (*Paddle*). Metode dayung terdiri atas suatu dayung yang dilapisi khusus, yang berfungsi memperkecil turbulensi yang disebabkan oleh pengadukan. Dayung diikat secara vertical ke suatu motor yang berputar dengan suatu kecepatan yang terkendali. Tablet atau kapsul diletakkan dalam labu pelarutan yang beralas bulat yang juga berfungsi untuk memperkecil turbulensi dari media pelarutan. Alat ditempatkan dalam suatu bak air yang bersuhu konstan, seperti pada metode keranjang, suhu dipertahankan pada 37°C. Posisi dayung ditetapkan dalam USP.

Persamaan Noyes-Whitney dapat menjelaskan bagaimana meningkatkan laju disolusi.

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA}{h} (C_s - C) \dots \dots \dots (2)$$

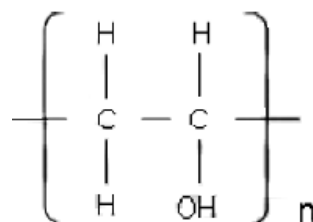
dC/dt adalah laju disolusi; A adalah luas area disolusi; D adalah koefisien difusi; C_s adalah kelarutan senyawa dalam media; dan C adalah konsentrasi dari media pada t (waktu) (Singh *et al.* 2011). Persamaan tersebut menunjukkan bahwa peningkatan laju disolusi dapat dilakukan dengan meningkatkan luas area dengan cara pengecilan ukuran partikel.

F. Polimer

1. PVA (*Polyvinyl Alcohol*)

PVA merupakan salah satu polimer hidrofilik berbentuk bubuk halus, berwarna putih kekuningan, tidak berbau (Jatindranath Maiti 2012) dan memiliki densitas 1,3 gram/cm³ pada 20°C dengan kisaran pH 3,5 – 7,0 jika dilarutkan dengan konsentrasi 40 gram/liter pada 20°C (Simanjuntak 2008). Menurut Jatindranath Maiti (2012) PVA merupakan polimer yang larut dalam air dan mudah bereaksi dengan agen berikatan silang (*cross linked*) yang lain untuk membentuk gel. PVA juga bersifat biokompatibel dan *biodegradable*, sehingga banyak digunakan untuk aplikasi medis, kosmetik, dan kemasan. PVA pertama kali ditemukan oleh Haehnel dan Herrman melalui reaksi adisi alkali pada larutan

bening alkohol polivinil asetat yang kemudian menghasilkan larutan berwarna coklat muda yang kemudian diketahui merupakan polivinil alkohol. Polivinil alkohol kemudian diperkenalkan pertama kali secara komersial pada tahun 1927 (Kirk dan Othmer 1979).



Gambar 2. Struktur PVA (Simanjutak 2008)

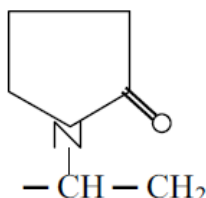
Larutan PVA berubah warna menjadi kuning ketika dipanaskan. Titik leleh PVA untuk kelompok terhidrolisis sebagian pada kisaran 150-190°C dan untuk kelompok terhidrolisis penuh pada 210-230°C (Simanjutak 2008). PVA dihasilkan dari polimerisasi vinil asetat menjadi polivinil asetat (PVAc), kemudian diikuti dengan hidrolisis PVAc menjadi PVA. Kualitas PVA yang baik secara komersial ditentukan oleh derajat hidrolisis yang tinggi, yaitu di atas 98,5%. Derajat hidrolisis dan kandungan asetat dalam polimer sangat berpengaruh terhadap sifat-sifat kimianya, seperti kelarutan dan kristalinitas PVA. Derajat hidrolisis berpengaruh terhadap kelarutan PVA dalam air, semakin tinggi derajat hidrolisisnya maka kelarutannya akan semakin rendah (Hassan dan Peppas 2000).

PVA merupakan polimer yang banyak digunakan karena memiliki sifat lentur dan dapat membentuk ikatan hidrogen dengan molekul kitosan, selain itu PVA juga mudah diuraikan secara alami (*biodegradable*) pada kondisi yang sesuai. PVA komersial biasanya merupakan campuran dari beberapa tipe stereoregular yang berbeda (isotaktik, ataktik, dan sindiotaktik). PVA dengan derajat hidrolisis 98.5% atau lebih dapat dilarutkan dalam air pada suhu 70°C (Wang *et al.* 2004).

2. PVP K-30 (Polivinil pirolidon)

Nama yang umum dipakai untuk povidone adalah PVP (*polivinil pirolidon*). PVP merupakan polimer sintesis dengan bobot molekul yang berbeda-beda, tergantung pada nilai K yang bervariasi dari 10 hingga 120. PVP K-30 diperkirakan memiliki bobot molekul 50.000. PVP merupakan serbuk halus

berwarna putih sampai krem, tidak berbau atau hampir tidak berbau. PVP merupakan serbuk yang sangat higroskopis. PVP sangat mudah larut dalam asam, kloroform, etanol, dan air; praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon, dan minyak mineral (Wade 2003).

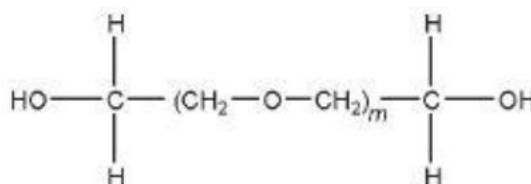


Gambar 3. Struktur PVP (Rowe *et al.* 2003)

PVP memiliki massa molekul 111,14 g/mol, titik didih 90°C dan titik leleh $13,9^{\circ}\text{C}$. PVP adalah satu dari sekian banyak bahan tambahan dalam bidang kefarmasian yang dapat digunakan secara luas (Buhler 2005). Kegunaan PVP sebagai zat pengikat dalam proses pembuatan tablet, pembantu pelarutan untuk injeksi, dan juga dapat digunakan dalam meningkatkan laju disolusi dan kelarutan dari suatu zat aktif (Rowe *et al.* 2003). Menurut Rowe *et al.* (2009) fungsi PVP sebagai pembawa obat berada range konsentrasi 10-25% dari seluruh bobot sediaan.

3. PEG 4000

Polyethyleneglycol (PEG) menurut Rowe *et al.* (2009) dapat disebut sebagai Macrogol atau sinonim lainnya seperti Carbowax, Carbowax Sentry, Lipoxol dan Lutrol E. Bahan ini mempunyai nama kimia α -Hydro-o-hydroxypoly (oxy-1,2-ethanediyl) dan rumus molekul $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$, dimana m merupakan rerata nomor grup oxyethylene. PEG mempunyai beberapa jenis seperti PEG 400, PEG 1500, PEG 4000, PEG 6000, dan PEG 8000. Angka tersebut menunjukkan rata-rata berat molekul pada polimer tersebut.



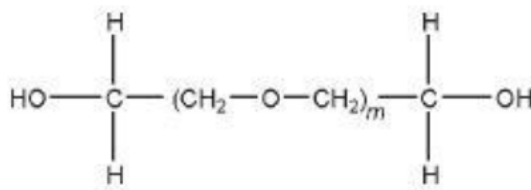
Gambar 4. Struktur PEG (Rowe *et al.* 2009)

PEG dengan bobot molekul >1000 mempunyai bentuk yang padat, berwarna putih, manis, dan mempunyai konsistensi berupa pasta hingga

membentuk lilin. PEG dengan bobot molekul 4000-6000 paling sering digunakan untuk pembuatan sistem dispersi padat. Titik lebur PEG untuk setiap tipenya dibawah 65°C (misalnya PEG 1000 mempunyai titik lebur 30-40°C, PEG 4000 mempunyai titik lebur 50-58°C dan PEG 20.000 mempunyai titik lebur 60-63°C). Titik lebur yang relatif rendah menguntungkan untuk pembuatan dispersi padat dengan metode peleburan.

4. PEG 6000

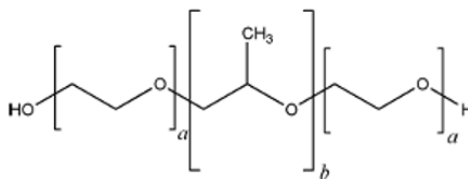
Polyethyleneglycol (PEG) 6000 memiliki struktur bentuk padat, berwarna putih, suhu lebur 55 - 63°C, berat molekul 6000-7000. Komposit polimer karbon dari PEG 6000 yaitu 0,082 mho (Gunawan dan Azhari 2010). PEG 6000 memiliki titik leleh yang lebih rendah dibandingkan PEG 8000. PEG yang memiliki bobot molekul yang lebih rendah akan memiliki titik cair yang rendah. PEG 6000 mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan praktis tidak larut dalam eter.



Gambar 5. Struktur Kimia PEG (Rowe *et al.* 2009)

5. Poloxamer 188

Poloxamer 188 yang lebih sering disebut P188 adalah kopolimer linier nonionik yang memiliki berat molekul rata-rata 8400 Dalton dan juga disbut sebagai pluronic F68, flocor dan RheothRx. Kopolimer tersebut disetujui oleh FDA hampir 50 tahun yang lalu sebagai reagen terapeutik untuk mengurangi viskositas dalam darah sebelum transfuse. P188 memiliki waktu paruh 18 jam dan telah terbukti aman saat diberikan hingga 72 jam. P188 sangat berguna dalam aplikasi kosmetik, farmasi dan industri. Poloxamer 188 memiliki titik leleh 55°C. Penggunaan dalam bentuk padat berperan sebagai *wetting agent*, *plasticizer*, dan dapat meningkatkan kelarutan serta bioavailabilitas pada obat yang memiliki tingkat kelarutan yang rendah dalam air (Yen *et al.* 2008).



Gambar 6. Struktur Kimia Poloxamer 188 (Rowe 2006)

G. Verifikasi Metode Analisis

Verifikasi merupakan suatu uji kinerja metode standar. Metode standar adalah metode yang dikembangkan dan ditetapkan oleh suatu organisasi atau badan standardisasi nasional suatu Negara. Metode standar ini diterima secara luas, misalnya : ISO, ASTM, BSN, SNI dan lain sebagainya. Verifikasi ini dilakukan terhadap suatu metode standar sebelum diterapkan di laboratorium.

Verifikasi sebuah metode bertujuan untuk membuktikan bahwa laboratorium yang bersangkutan mampu melakukan pengujian dengan metode tersebut dengan hasil yang valid. Disamping itu juga bertujuan untuk membuktikan bahwa laboratorium memiliki data kinerja. Hal ini dikarenakan laboratorium yang berbeda memiliki kondisi dan kompetensi personil serta kemampuan peralatan yang berbeda. Sehingga kinerja antara satu laboratorium dengan laboratorium lainnya berbeda.

Parameter yang digunakan untuk verifikasi metode analisis antara lain :

1. Linearitas

Linearitas adalah kemampuan metode analisis yang memberikan respon yang secara langsung atau dengan bantuan transformasi matematik yang baik, proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel. Rentang metode adalah pernyataan batas terendah dan tertinggi analit yang sudah ditunjukkan dapat ditetapkan dengan kecermatan, keseksamaan, dan linearitas yang dapat diterima (Harmita 2004).

Penentuan uji linearitas dilakukan dengan larutan baku yang terdiri dari 5 konsentrasi yang naik dengan rentang 50-100% dari rentang komponen uji. Kemudian data diolah dengan regresi linear, sehingga dapat diperoleh respon

linier terhadap konsentrasi larutan baku dengan nilai koefisien korelasi yang diharapkan mendekati angka 1 untuk suatu metode analisis yang baik. Sebagai parameter adanya hubungan linier, digunakan koefisien korelasi pada analisis regresi linear $y = bx + a$. Nilai a pada regresi linear menunjukkan kepekaan analisis terutama instrumen yang digunakan (Harmita 2004).

2. Limit deteksi (LOD) dan limit kuantitasi (LOQ)

Batas deteksi merupakan jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi dan masih memberikan respon signifikan dibanding dengan blanko (Harmita 2004). Batas deteksi dinyatakan dalam konsentrasi analit dalam sampel dan dapat dihitung secara statistik melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi dengan rumus :

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

Batas kuantitasi merupakan kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama serta dapat dikuantifikasi dengan penentuan kuantitatif senyawa yang terdapat dalam konsentrasi rendah dalam matriks (Harmita 2004). Limit ini dapat diukur secara statistik melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi dengan rumus :

$$LOQ = \frac{10 Sy/x}{b} \dots\dots\dots (4)$$

Keterangan :

Sy/x : simpangan baku residual dari serapan

b : slope persamaan regresi linear kurva kalibrasi

H. Landasan Teori

Fisetin termasuk kedalam BCS kelas II yaitu memiliki permeabilitas tinggi namun kelarutannya rendah (Sinko 2006). Sifat fisiko kimia suatu bahan obat seperti kelarutan obat sangat menentukan proses absorpsinya. Obat yang memiliki kelarutan kecil didalam air akan menyebabkan jumlah obat yang diabsorpsi menjadi kecil (Shargel dan Andrew 1999). Metode untuk meningkatkan kelarutan obat adalah dengan sistem dispersi padat. Dispersi padat adalah suatu sistem

dispersi yang terdiri atas satu atau beberapa zat aktif yang terdispersi dalam keadaan padat dalam suatu zat pembawa (*matriks inert*) (Fudholi 2013). Untuk dapat menghasilkan sediaan dispersi padat yang stabil, digunakan polimer sebagai pembawa untuk menurunkan tingkat kristalisasi dengan mengurangi mobilitas molekulernya (Bhugra dan Pikal 2008; Yonemochi *et al.* 2013; Janssens *et al.* 2008).

Pembuatan dispersi padat fisetin dapat dilakukan dengan 3 metode, yaitu dengan metode peleburan, metode penguapan pelarut dan yang terakhir adalah metode campuran. Berdasarkan ke-3 metode tersebut dapat dipilih sesuai dengan sifat fisika kimia dari fisetin dan polimer pembawa yang digunakan dalam formulasi. Polimer pembawa yang dapat digunakan adalah PVA , PVP, PEG 4000, PEG 6000 dan poloxamer 188.

Berdasarkan penelitian Setiawardani (2015) yang memformulasi dispersi padat quersetin menggunakan polimer PEG 8000, kelarutan sistem dispersi padat quersetin meningkat 3,25 kali dan laju disolusinya meningkat 1,35 kali dibandingkan dengan serbuk querstin tunggal.

Contoh pembawa yang dapat digunakan dalam pembuatan dispersi padat adalah *polyethyleneglycol* (PEG), *polivinil pirolidon* (PVP), Gelucire 44/14, Labrasol, *sugar*, dan *urea* (Das *et al.* 2012). Pemakaian pembawa dalam sistem dispersi padat memberikan pengaruh pada obat yang terdispersi, pembawa yang sukar larut dalam air (hidrofobik) akan menyebabkan pelepasan obat menjadi diperlambat, sedangkan pembawa yang mudah larut dalam air (hidrofilik) akan mempercepat pelepasan obat dari matriks. Modifikasi pembawa dapat digunakan untuk merancang pelepasan obat yang dipercepat atau diperlambat dalam sistem dispersi padat (Abdou 1989).

Jenis dan konsentrasi polimer pembawa yang digunakan akan memiliki pengaruh terhadap karakterisasi dispersi padat. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Syukri *et al.* (2004) jenis dan konsentrasi polimer memiliki pengaruh terhadap hasil dispersi padat furosemide menggunakan berbagai perbandingan PEG 6000 dan talk. Uji disolusi dari dispersi padat furosemide yang disiapkan dengan PEG 6000, talk dan PEG 6000-talk (1:1) sebagai pembawa dispersi diperoleh bahwa laju disolusi furosemide meningkat dengan berkurangnya

konsentrasi furosemide terhadap pembawa. Uji disolusi dispersi padat furosemide (9,1%) dengan variasi PEG 6000-talk (1:9), (1:3), (1:1, 3:1) dan (9:1) dapat meningkatkan disolusi furosemide pada menit ke 60 berturut-turut 53%, 28%, 51% dan 53%.

Hasil penelitian Kurniawan, H. (2015) formula optimum PEG 6000-PVP K30 dengan perbandingan 700mg:1000mg mampu memberikan respon titik lebur terkecil yaitu $159,333^{\circ}\text{C}$ dan persen pelepasan terbesar dengan nilai 97,9067 % dibandingkan dengan perbandingan formula yang lain dengan bahan aktif Glibenklamid sebesar 100mg. Penelitian Umar *et al.* (2014) menunjukkan dengan penambahan PVP K30 sebagai pembawa dispersi padat ketoprofen mampu meningkatkan laju disolusi sebesar 82,657 % dibandingkan dengan ketoprofen murni pada perbandingan ketoprofen : PVP (1:5).

I. Hipotesis

Pertama, fisetin dapat dibuat sediaan dispersi padat

Kedua, jenis dan konsentrasi polimer memiliki pengaruh terhadap dispersi padat fisetin.

Ketiga, dispersi padat fisetin dapat meningkatkan kelarutan serta disolusi dibanding serbuk murni fisetin.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi merupakan semua objek yang menjadi sasaran dalam penelitian. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini yaitu dispersi padat fisetin dengan metode penguapan pelarut.

Sampel merupakan bagian dari populasi yang diteliti, yang ciri-ciri, sifat dan keberadaannya diharapkan mampu mewakili atau mendeskripsikan populasi yang sebenarnya. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah dispersi padat fisetin yang dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan polimer (PVA, PVP-K30, PEG 4000, PEG 6000, Poloxamer 188).

B. Variabel penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama adalah variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel terkontrol dan variabel tergantung. Variabel dalam penelitian ini adalah formula dispersi padat fisetin yang dibuat dengan polimer yang berbeda, konsentrasi polimer yang berbeda, dan karakterisasi dispersi padat fisetin dengan berbagai macam pengujian.

2. Klasifikasi variabel utama

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

Variabel bebas yaitu variabel yang sengaja diubah-ubah untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung yaitu penggunaan polimer yang berbeda yaitu PVA, PVP-K30, PEG 4000, PEG 6000, dan poloxamer 188.

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah pusat persoalan yang merupakan kriteria penilaian ini yaitu karakterisasi dispersi padat fisetin yaitu analisa gugus fungsi, analisa morfologi, sifat kristalinitas, uji kelarutan dan uji disolusi.

Variabel terkontrol adalah variabel yang mempengaruhi variabel terikat sehingga perlu ditetapkan kualitasnya agar hasil yang didapat tidak tersebar dan dapat diulangi oleh peneliti lain secara tepat yaitu proses pembuatan dispersi padat dengan metode pengkapsulan pelarut.

3. Definisi operasional variabel utama

Zat aktif fisetin dengan variasi polimer (PVA, PVP, poloxamer 188, PEG 4000, PEG 6000).

Analisa gugus fungsi menggunakan *Fourier transform infrared* (FTIR) merupakan proses identifikasi struktur molekul suatu senyawa, menganalisa bentuk struktur fisetin setelah dibuat bentuk sistem dispersi padat.

Analisa morfologi merupakan analisa yang digunakan untuk membandingkan bentuk dan morfologi fisetin standar dengan dispersi padat fisetin. Analisa morfologi dilakukan dengan *X-Ray diffraction* (XRD), *Scanning electron microscope* (SEM). *Differential scanning calorimetry* (DSC) digunakan untuk menentukan sifat termal dan menentukan derajat kristalinitas dispersi padat fisetin.

Uji kelarutan untuk mengetahui ukuran suatu zat dapat melarut dalam suatu medium. Uji disolusi untuk mengetahui waktu pelepasan obat dari bentuk sistem dispersi padat menjadi bentuk terlarut. Proses pembuatan sistem dispersi padat fisetin menggunakan metode pengkapsulan pelarut.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah fisetin Pharmaceutical Grade (Shaanxi Dideu Medichem Co. Ltd, Cina), poloxamer 188, PVP, PVA (BASF, Jerman), PEG 4000, PEG 6000, etanol (PT. Bratachem, Indonesia), serta bahan-bahan lain yang digunakan untuk uji disolusi.

2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *magnetic stirrer, hotplate stirrer* (Thermo Scientific, China), *Scanning electron microscope* (JEOL, JSM-

6360 LA), *Powder x-ray diffraction* (Philips, PW 17170, Belanda), *dissolution tester* (Electrolab TDT-08L, India), Spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10s, Thermo scientific), *Differential scanning calorimetry* (Shimadzu, TA-60 WS, Jepang), timbangan analitik (Ohaus), alat-alat gelas (Pyrex, Jepang) dan non gelas yang terdapat di laboratorium.

D. Rencana Jalannya Penelitian

1. Percobaan pendahuluan

Percobaan pendahuluan dilakukan untuk menentukan kondisi percobaan terbaik dan komposisi bahan yang sesuai untuk menghasilkan sediaan dispersi padat yang stabil dan homogen. Pembuatan dispersi padat ini menggunakan metode penguapan pelarut. Percobaan pendahuluan yang dilakukan adalah memakai polimer (PVA, PVP, poloxamer 188, PEG 4000, PEG 6000).

2. *Screening* polimer dispersi padat fisetin dengan metode penguapan pelarut

Tabel 1. Formula *screening* dispersi padat dengan berbagai polimer

Nama Bahan	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV	Formula V
Fisetin	25mg	25mg	25mg	25mg	25mg
PVA	50mg	-	-	-	-
PVP	-	50mg	-	-	-
F68	-	-	50mg	-	-
PEG 4000	-	-	-	50mg	-
PEG 6000	-	-	-	-	50mg

Pembuatan dispersi padat fisetin diawali dengan menyampurkan fisetin murni dalam pelarut etanol kemudian ditambahkan polimernya diikuti penguapan pelarut pada suhu 50°C.

3. Pembuatan dispersi padat fisetin

Timbang 25mg fisetin dan polimer sesuai perbandingan yang digunakan. Fisetin dilarutkan dalam 7ml etanol dalam cawan penguap, kemudian ditambahkan polimer aduk hingga homogen. Pelarut etanol lalu diuapkan dan dikeringkan pada suhu 50°C dan dimasukkan ke dalam desikator. Dispersi padat

yang terbentuk digerus di dalam mortir selama 15 menit sampai didapat serbuk kemudian diayak menggunakan mesh no 100, kemudian disimpan dalam wadah kedap udara. Hasil dispersi padat selanjutnya dilakukan uji kelarutan, polimer yang menunjukkan kelarutan paling tinggi dibuat variasi konsentrasi.

4. Kurva kalibrasi

4.1 Pembuatan larutan induk. Larutan baku induk dibuat dengan menimbang teliti fisetin sejumlah 10 mg dan dilarutkan dalam etanol 96 % Selanjutnya, masukkan secara kuantitatif kedalam labu ukur 100 mL ditambahkan larutan dapar pH 7,4 hingga tepat tanda untuk memperoleh larutan dengan konsentrasi 100 ppm. Kocok sampai homogen.

4.2 Penetapan panjang gelombang maksimum. Larutan induk fisetin dibaca dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-500 nm. Panjang gelombang maksimum ditunjukkan dengan nilai serapan yang paling tinggi..

4.3 Penetapan *operating time*. Penentuan *operating time* bertujuan untuk mengetahui kestabilan reaksi suatu senyawa. Pengujian dilakukan dengan membaca larutan induk fisetin pada panjang gelombang maksimum fisetin, dibaca serapannya mulai dari menit 0 sampai 30 menit.

4.4 Kurva baku. Larutan baku kerja fisetin dibuat dengan konsentrasi 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm. Larutan induk fisetin dipipet 0,4 mL; 0,6 mL; 0,8 mL; 1 mL; 1,2 mL kemudian diencerkan dengan larutan dapar pH 7,4 masing-masing dalam labu takar 10mL. Seri larutan tersebut kemudian diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum fisetin. Serapan yang diperoleh dibuat kurva regresi linear antara seri konsentrasi larutan induk fisetin dengan serapannya sehingga diperoleh persamaan regresi linear. Penentuan konsentrasi (x) untuk setiap pengukuran diperoleh dengan cara menghitung nilai x yang diperoleh pada persamaan regresi linear kurva standar yang diperoleh, dimana y adalah nilai absorbansi larutan.

5. Verifikasi metode analisis

5.1 Linearitas. Penentuan linearitas dilakukan dengan mengukur absorbansi suatu seri konsentrasi larutan induk fisetin yaitu 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm,

10 ppm, dan 12 ppm pada panjang gelombang maksimum. Hasil absorbansi yang diperoleh kemudian dianalisis dengan membuat persamaan garis regresi linear antara absorbansi terhadap konsentrasi larutan induk 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.

5.2 Penentuan batas deteksi (LOD) dan penentuan batas kuantifikasi (LOQ). Batas deteksi dan batas kuantifikasi penetapan kadar fisetin ditentukan dengan 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 linier $y = a + bx$, sedangkan simpangan blanko sama dengan simpangan baku residual (Sy/x).

6. Uji Kelarutan

6.1 Penentuan waktu kelarutan jenuh. Menimbang 10 mg fisetin standar, kemudian dimasukkan dalam Erlenmeyer 100ml yang telah berisi 40mL aquadest kemudian diaduk di *magnetic stirrer* dengan kecepatan tertentu dalam suhu konstan $30 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Dilakukan pengambilan cuplikan 3ml pada menit ke 30;60;90;120;180 dan seterusnya hingga diperoleh kadar konstan. Sebelum diambil, diamkan terlebih dahulu selama 10 menit. Kemudian saring dengan membrane filter $0,45\mu\text{m}$. Amati absorbannya dan tentukan kadarnya melalui spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

6.2 Uji kelarutan dispersi padat fisetin. Ditimbang dengan teliti dispersi padat fisetin dan fisetin standar, masukkan kedalam bejana yang berisi 40mL aquadest. Lakukan pengadukan dengan menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan tertentu dalam suhu konstan $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Diambil cuplikan larutan pada waktu jenuh sejumlah 5mL. Sebelum pengambilan cuplikan, diamkan bejana tersebut selama 10 menit, kemudian saring larutan dengan *filter holder* yang dilengkapi dengan membran filter $0,45\mu\text{m}$. Kadar larutan tersebut ditentukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang

maksimum fisetin. Hitung kadar fisetin melalui kurva baku yang telah dibuat. Penentuan kelarutan dispersi padat dilakukan replikasi tiga kali.

7. Karakterisasi dispersi padat fisetin

7.1 Analisis spektrofotometri inframerah. Spektrum inframerah dispersi padat fisetin dibuat dengan metode cakram KBr. Sebanyak 2mg dispersi padat fisetin dalam KBr digerus sampai homogen dalam mortir, kemudian dimasukkan ke dalam pengering hampa udara, selanjutnya dicetak dengan penekan hidrolik sampai diperoleh cakram yang transparan. Cakram yang terbentuk dimasukkan dalam kuvet dan dialiri sinar inframerah, kemudian diamati spektrumnya.

7.2 Analisis sifat kristalinitas. Sifat kristalinitas dispersi padat fisetin dianalisis dengan menggunakan DSC, kemudian dipertegas dengan analisis PXRD. Analisis DSC dilakukan dengan *thermal analyzer*, TA 60 WS, Shimadzu dengan kecepatan $10^{\circ}\text{C}/\text{menit}$. PXRD dengan difraktometer menggunakan Cu sebagai anoda dan grafit monokromatik, instrument dioperasikan pada voltase 40kV dan arus 30mA.

7.3 Pengujian morfologi. Penentuan bentuk partikel dispersi padat fisetin dilakukan menggunakan mikroskop Nikon E50iPol, dipindai menggunakan Nikon DS-Fil dan ditampilkan dengan digital sight DS-U2. Pengujian morfologi SEM dengan cara sampel diberi lapisan tipis emas-paladium (Au (80%) dan Pd (20%)) menggunakan arus pada posisi 6-7,5 mA, tegangan 1,2 kV, kevakuman pada nilai 0,2 Torr selama 4 menit sehingga diperoleh lapisan 400 amstrong.

8. Uji disolusi dispersi padat fisetin.

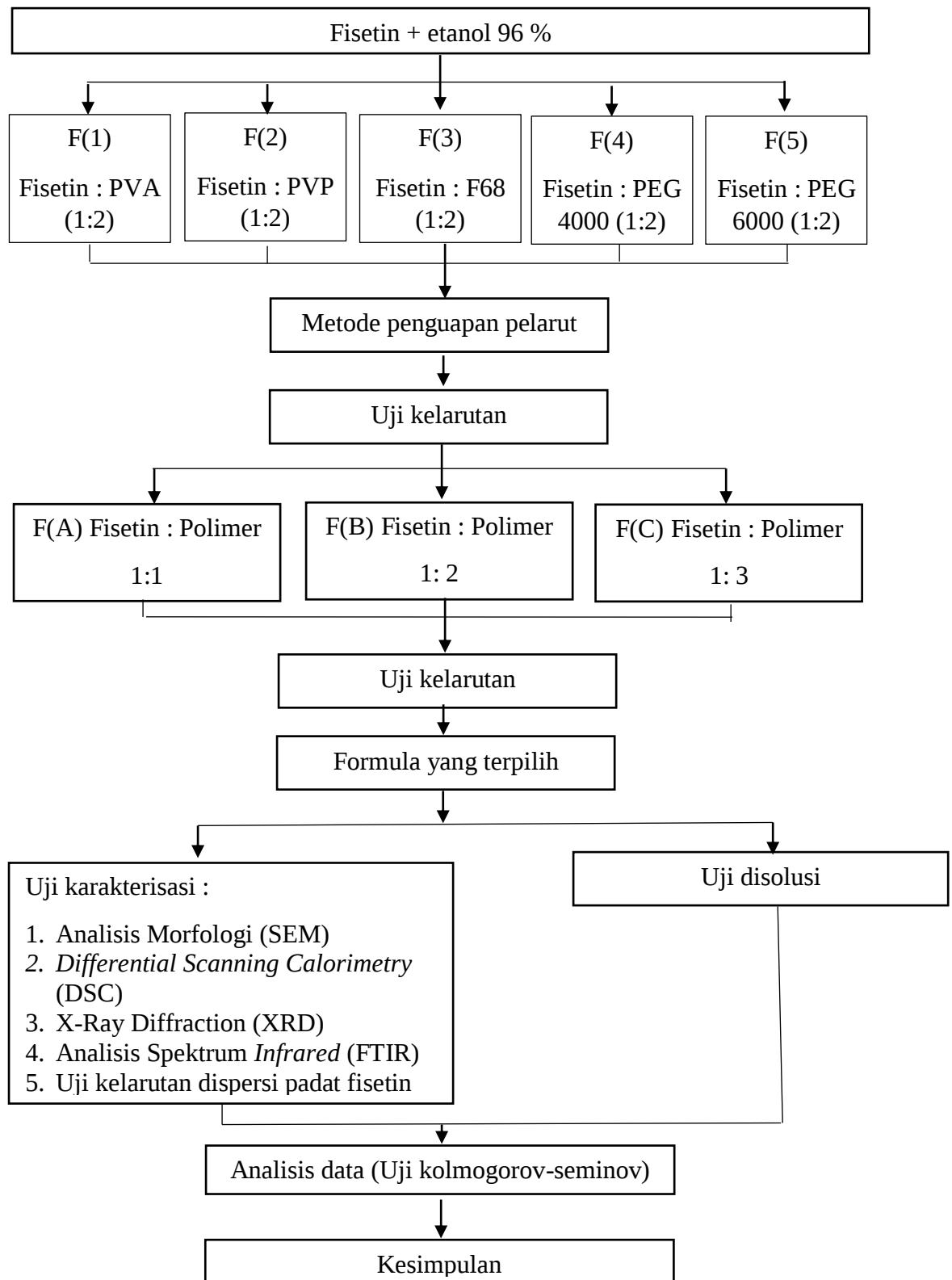
Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui perbandingan laju disolusi antara serbuk fisetin murni dengan dispersi padat fisetin, menggunakan alat disolusi tipe I (keranjang) dengan kecepatan 100 rpm. Ditimbang 10 mg serbuk fisetin standar dan dispersi padat fisetin setara dengan 10 mg serbuk fisetin standar. Kemudian serbuk dimasukkan dalam kapsul, lalu dimasukkan ke dalam keranjang. Medium disolusi yang digunakan adalah 500 mL dapar fosfat pH 7,4 dengan temperatur $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Sampel diambil masing-masing sejumlah 5 mL pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 dan disaring melalui membran filter ($0,45 \mu\text{m}$). Setiap

pengambilan sampel, medium diganti dengan medium baru dengan volume dan suhu yang sama. Filtrat dianalisis dengan spektrofotometri Uv-Vis pada panjang gelombang serapan maksimum yang telah ditetapkan sebelumnya. Kadar fisetin yang terlarut tiap interval waktu dapat diperoleh dengan memasukkan harga absorban sampel ke persamaan kurva baku fisetin.

E. Analisis Hasil

Analisis hasil yang diperoleh dianalisis dengan uji kolmogorov-seminov untuk mengetahui data yang diteliti terdistribusi normal, jika data terdistribusi normal maka dapat dilanjutkan dengan uji Analisa Variansi (ANAVA).

F. Skema Jalannya Penelitian



Gambar 8. Skema Jalannya Penelitian

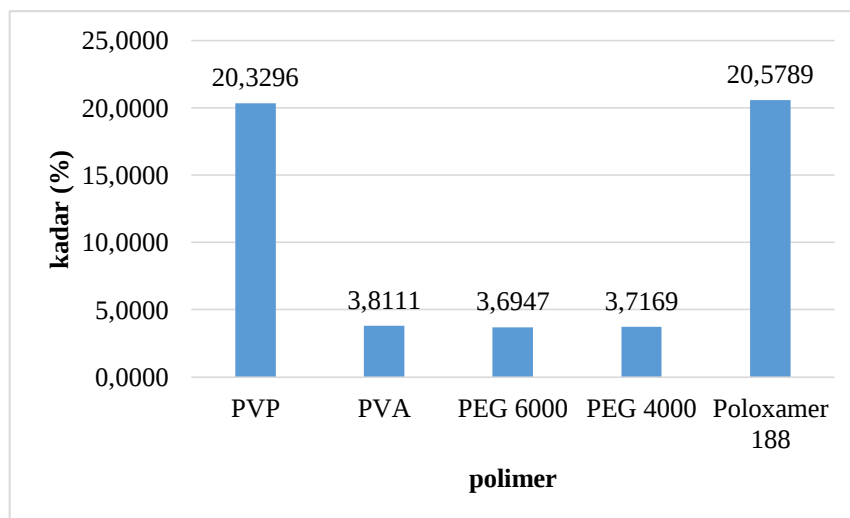
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Percobaan Pendahuluan

Penelitian awal dilakukan bertujuan untuk mengetahui polimer yang sesuai sebagai pembawa fisetin dalam bentuk sistem dispersi padat. Proses pembuatan sistem dispersi padat adalah dengan mencampurkan fisetin dengan etanol kemudian ditambahkan polimer. Pelarut etanol kemudian diuapkan dan disimpan dalam desikator.

Percobaan yang dilakukan dengan menggunakan 5 jenis polimer yaitu PVA (*Polyvinyl Alkohol*), PVP K-30 (*Polivinil Prolidon*), PEG 4000, PEG 6000 dan Poloxamer 188 yang selanjutnya dibuat 5 formula. Kelima formula tersebut selanjutnya diuji kelarutan. Hasil uji kelarutan didapatkan 1 formula terbaik yaitu menggunakan poloxamer 188 yang memiliki kadar tertinggi sebesar 20,5789 %. Hasil *screening* polimer dapat dilihat pada gambar 9.



Gambar 9. Kelarutan dispersi padat fisetin dalam berbagai polimer

Poloxamer merupakan polioksietilen-polipropilen kopolimer blok surfaktan nonionik yang telah banyak digunakan sebagai agen pembasahan dan pelarut, serta eksipien untuk adsorpsi permukaan (Collent dan Popli 2000). Etilen oksida dan propilen oksida pada poloxamer 188 membentuk struktur *amphiphilic* yang mampu masuk ke dalam misel dalam larutan air (Kabanov *et al.* 2002). Inti hidrofobik propilen oksida bertindak sebagai wadah untuk obat, sementara bagian

hidrofilik etilen oksida bertindak sebagai permukaan antarmuka antara media berair dengan obat. Pada konsentrasi tinggi misel monomolekular akan membentuk agregat dengan ukuran yang berbeda-beda sehingga memiliki kemampuan melarutkan obat dan meningkatkan stabilitas obat (Jones dan Leroux 1999).

B. Pembuatan Dispersi Padat Fisetin

Dispersi padat fisetin menggunakan poloxamer selanjutnya dibuat variasi konsentrasi dengan 3 formula.

Tabel 2. Formula dispersi padat fisetin – poloxamer 188

Nama bahan	Formula A	Formula B	Formula C
Fisetin	500 mg	333 mg	250 mg
poloxamer 188	500 mg	667 mg	750 mg

Pembuatan dispersi padat fisetin dibuat dengan metode penguapan pelarut. Fisetin murni dilarutkan dalam etanol kemudian ditambahkan polimer selanjutnya diikuti dengan menguapkan pelarut yang mengakibatkan pembentukan massa padat. Penguapan pelarut pada suhu rendah mampu mencegah terurainya obat maupun pembawa sehingga tidak akan terjadi dekomposisi obat dan membuat dispersi menjadi bentuk kering. Poloxamer yang tercampur homogen dengan fisetin akan meningkatkan stabilitas fisik dispersi padat dan mencegah kristalisasi (Rasenack dan Muller 2004). Massa yang terbentuk selanjutnya disimpan dalam desikator bertujuan untuk mengeringkan serbuk, kemudian digerus dalam mortir kemudian diayak untuk mendapatkan ukuran serbuk yang seragam. Hasil dispersi padat didapatkan serbuk yang berwarna kuning gelap. Serbuk fisetin murni berwarna kuning cerah, perubahan warna dari kuning cerah menjadi sedikit gelap disebabkan adanya pemanasan pada proses penguapan pelarut.

C. Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dimaksudkan untuk mendapatkan nilai absorpsivitas yang memberikan sensitivitas pengukuran tertinggi (Kusumawardhani *et al.* 2015). Hasil penentuan panjang gelombang

maksimum pada medium aquadest adalah sebesar 361 nm dan dalam medium dapar fosfat pH 7,4 diperoleh panjang gelombang 366 nm dengan serapan terbesar. Hasil tersebut menunjukkan adanya perubahan panjang gelombang maksimum fisetin pada medium dapar fosfat pH 7,4. Panjang gelombang maksimum teoritis fisetin adalah sebesar 361 nm (Bothiraja *et al.* 2014).. Perubahan panjang gelombang maksimum fisetin disebabkan karena adanya gugus auksokrom pada fisetin yang terikat pada gugus kromofor sehingga mengakibatkan pergeseran pita absorbansi menuju panjang gelombang yang lebih besar (Tulandi *et al.* 2015).

D. Penentuan *Operating Time*

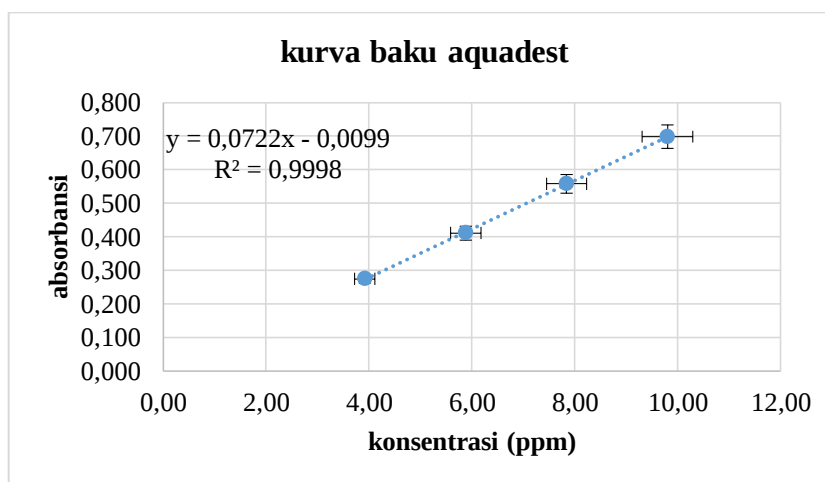
Penentuan *operating time* bertujuan untuk mengetahui waktu stabil suatu senyawa yang akan dianalisis. Larutan yang stabil ditunjukkan dengan serapan yang tidak berubah pada waktu tertentu. Pengujian dilakukan dengan membaca larutan induk fisetin pada panjang gelombang maksimum fisetin mulai dari menit ke-0 sampai menit ke-30. Hasil serapan stabil pada medium aquadest yaitu pada menit ke 20-25, sedangkan pada medium dapar fosfat pH 7,4 serapan stabil ditunjukkan pada menit ke 22-24.

E. Kurva Kalibrasi

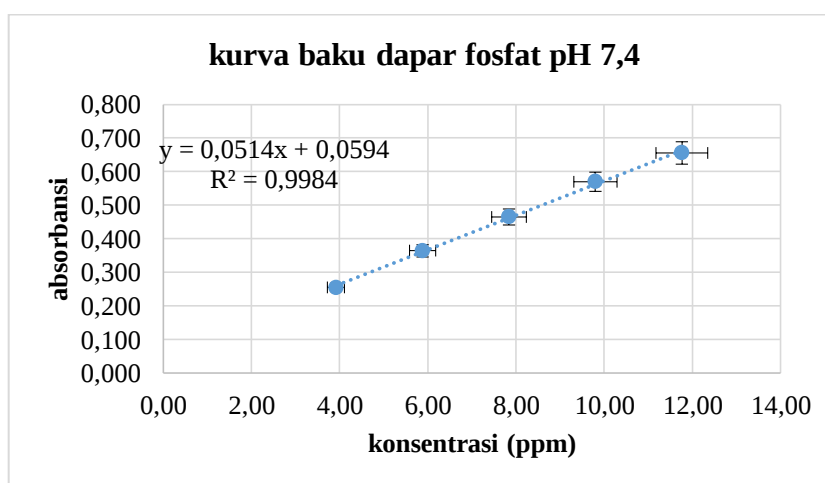
Kurva kalibrasi fisetin dengan medium aquadest dan medium dapar fosfat pH 7,4 dilakukan dengan dibuat konsentrasi 3,92 ppm, 5,88 ppm, 7,84 ppm, 9,80 ppm, dan 11,76 ppm dengan pembacaan triplo. Seri konsentrasi tersebut diukur serapannya dengan spektrofotometri Uv-vis pada panjang gelombang maksimum fisetin masing-masing pelarut. Analisis fisetin menggunakan spektroskopi Uv-vis karena fisetin memiliki gugus kromofor dan gugus auksokrom pada strukturnya. Hasil serapan yang diperoleh dibuat plot antara konsentrasi (ppm) dengan serapan yang dihasilkan. Hasil pembuatan kurva baku fisetin dalam medium aquadest dan dapar fosfat pH 7,4 dapat dilihat pada gambar 9 dan lampiran 2.

Hasil persamaan regresi linier dengan pelarut aquadest yang diperoleh yaitu $y = 0,0722x - 0,0099$ dengan koefisien relasi sebesar 0,9998. Hasil

persamaan regresi linier dengan pelarut dapar fosfat pH 7,4 diperoleh yaitu $y = 0,0514x + 0,0594$ dengan koefisien relasi sebesar 0,9984. Hasil persamaan regresi linier dari kedua medium diperoleh nilai koefisien korelasi mendekati +1 sehingga pasangan data variabel x dan y memiliki korelasi linier positif kuat (Utama 2016).



(a)



(b)

Gambar 10. Kurva kalibrasi fisetin dalam medium aquadest (a) dan dapar fosfat pH 7,4 (b)

F. Verifikasi Metode Analisis

1. Liniaritas

Menurut Sarwono (2009) jika nilai koefisien korelasi $0,75 < r \leq 0,99$ maka artinya korelasi sangat kuat. Hasil nilai koefisien korelasi pada medium aquadest adalah sebesar 0,9998 dan medium dapar fosfat pH 7,4 sebesar 0,9984

menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang proporsional antara respon analitik dengan konsentrasi yang diukur karena nilai koefisien korelasi $\leq 0,99$.

2. Penentuan LOD dan LOQ.

Hasil penentuan LOD dan LOQ ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 3. Hasil batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ)

Parameter	Hasil
Batas deteksi (LOD) medium aquadest	0.3688 ppm
Batas deteksi (LOD) medium dapar fosfat pH 7,4	0.4766 ppm
Batas kuantifikasi (LOQ) medium aquadest	1.1177 ppm
Batas kuantifikasi (LOQ) medium dapar fosfat pH 7,4	1.4441 ppm

Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa keberadaan fisetin dalam aquadest dapat dideteksi apabila kadar yang terkandung lebih dari atau sama dengan 0,3688 ppm dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = 0,0722x - 0,0099$ diperoleh nilai serapan 0,0167 yang berarti bahwa nilai respon dibawah batas deteksi tidak dapat diterima dalam analisis analit, sedangkan konsentrasi fisetin terendah dalam aquadest yang dapat diterima adalah sebesar 1,1177 ppm dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = 0,0722x - 0,0099$ diperoleh nilai serapan 0,0708 yang menunjukkan nilai serapan terendah yang dapat diterima dalam analisis analit. Hasil pada medium dapar fosfat pH 7,4 dapat dideteksi apabila kadar yang terkandung lebih dari atau sama dengan 0,4766 ppm dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = 0,0514x + 0,0594$ diperoleh nilai serapan 0,0839 yang berarti bahwa nilai respon dibawah batas deteksi tidak dapat diterima dalam analisis analit, sedangkan konsentrasi fisetin terendah dalam dapar fosfat pH 7,4 yang dapat diterima adalah sebesar 1,4441 ppm dan apabila dimasukkan dalam persamaan regresi linier $y = 0,0514x + 0,0594$ diperoleh nilai serapan 0,0839 yang menunjukkan nilai serapan terendah yang dapat diterima dalam analisis analit.

G. Uji Kelarutan

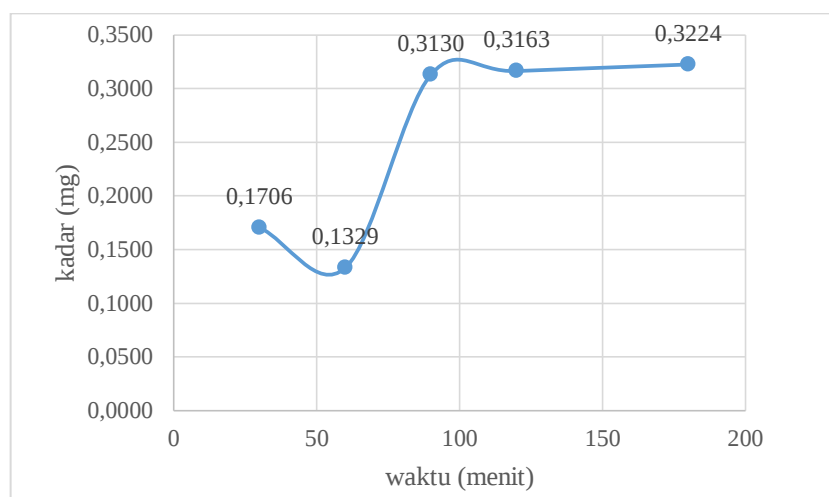
1. Penentuan waktu kelarutan jenuh fisetin

Penentuan waktu kelarutan jenuh fisetin dilakukan dengan melarutkan sejumlah tertentu fisetin dalam 40 mL medium aquadest pada suhu $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Dilakukan pengambilan cuplikan selama waktu jenuh sampai didapatkan kadar konstan. Penentuan kelarutan jenuh fisetin bertujuan untuk menentukan kondisi *sink* media dan menghilangkan pengaruh pembasahan dari polimer pada uji kelarutan (Masyhur 2015).

Tabel 4. Hasil penentuan kelarutan jenuh fisetin dalam medium aquadest

Waktu (menit)	kadar (mg)
30	0.1706
60	0.1329
90	0.3130
120	0.3163
180	0.3224



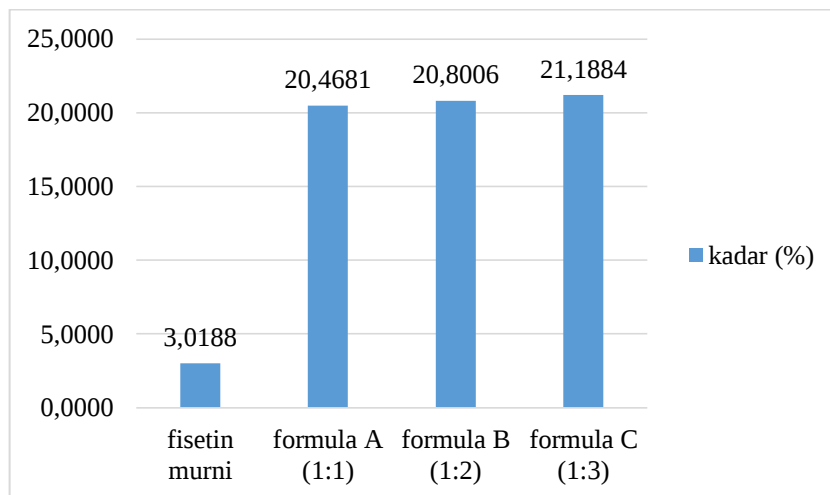
Gambar 11. Profil waktu jenuh fisetin

Profil penentuan kelarutan jenuh fisetin terdapat peningkatan kelarutan pada menit awal (menit 30) kemudian pada menit selanjutnya terjadi penurunan. Penurunan kelarutan disebabkan karena adanya kristal hidrat pada fisetin yang terlarut terlebih dahulu sehingga kadar terlarut meningkat, setelah melepasnya kristal hidrat maka kelarutan fisetin mengikuti bentuk murninya (Setiawardani 2015). Data tersebut menunjukkan bahwa mulai dari menit 90 – 180 kadar fisetin mulai konstan, sehingga menit ke 90 dipilih sebagai waktu jenuh fisetin.

2. Pengujian kelarutan dispersi padat fisetin dan fisetin – poloxamer 188 dengan berbagai variasi konsentrasi

Penentuan kelarutan dilakukan pada waktu jenuh fisetin yang telah ditentukan yaitu pada menit ke 90. Uji kelarutan selanjutnya membandingkan

kelarutan fisetin murni dengan formula A, B dan C pada media aquadest pada suhu $30 \pm 0,5^\circ\text{C}$ selama 90 menit dengan kecepatan tertentu menggunakan *magnetic stirrer*. Hasil penentuan uji kelarutan dapat dilihat pada gambar 12.

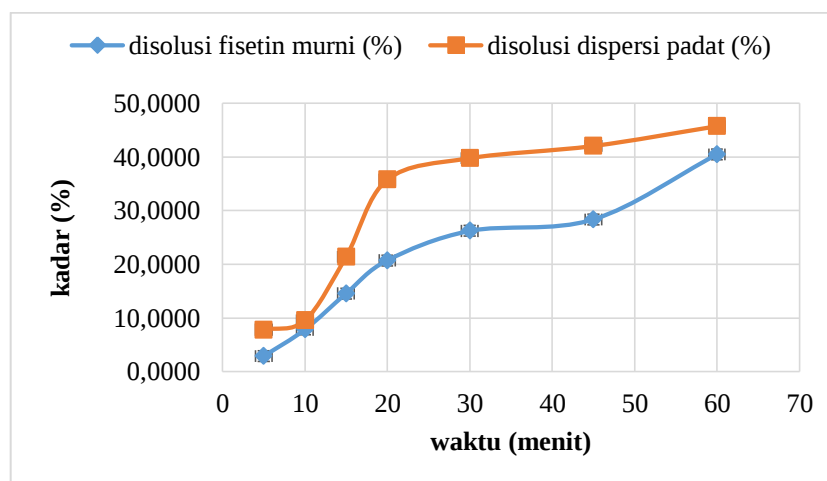


Gambar 12. Kelarutan fisetin murni dan dispersi padat fisetin – poloxamer 188 dengan variasi konsentrasi

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kelarutan fisetin bila dibuat dalam sistem dispersi padat dengan polimer poloxamer 188. Peningkatan kelarutan sistem dispersi padat fisetin – poloxamer 188 1:3 (formula C) terjadi 6,7 kalinya jika dibandingkan dengan fisetin murni. Formula C memiliki peningkatan kelarutan paling besar dibandingkan dengan formula yang lainnya. Peningkatan kelarutan disebabkan oleh peningkatan jumlah polimer yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat sehingga dapat meminimalkan kristalinitas sehingga dapat meningkatkan kelarutannya (Launer *et al.* 2000). Hasil uji XRD menunjukkan bahwa terjadi penurunan kisi kristal dari fisetin murni setelah dibuat dalam sistem dispersi padat, selain itu hasil uji DSC menunjukkan penurunan titik lebur dari dispersi padat fisetin. Penurunan titik lebur menjadi lebih rendah menunjukkan keadaan amorf (Nawa *et al.* 2008). Hasil analisa data *one sample t-test* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan diantara sampel dengan nilai Sig (2-tailed) sebesar 0,04 maka H_0 ditolak karena probabilitasnya dibawah 0,05.

H. Uji Disolusi

Pengukuran uji disolusi bertujuan untuk membandingkan kadar pelepasan dari fisetin murni dengan dispersi padat fisetin. Hasil disolusi dispersi padat dengan poloxamer 188 digambarkan dengan suatu grafik antara waktu dengan % disolusi obat yang terdisolusi dalam medium dapar fosfat pH 7,4 yang menggambarkan profil pelepasan obat secara *in vitro*.



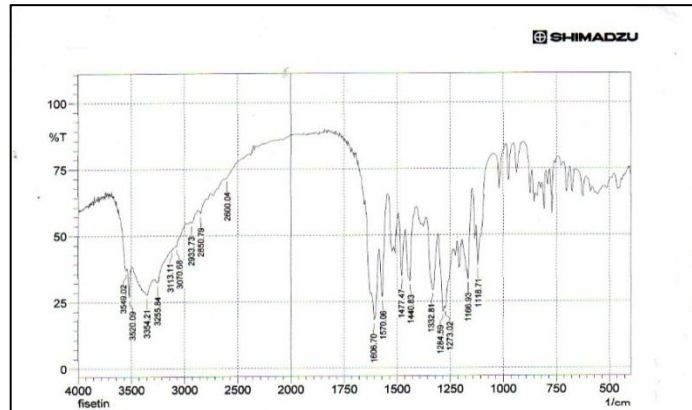
Gambar 13. Profil disolusi fisetin murni dan dispersi padat fisetin formula C

Hasil disolusi dispersi padat fisetin formula C menunjukkan hasil yang lebih tinggi konsentrasinya di menit yang sama dengan fisetin murni. Peningkatan disolusi dispersi padat fisetin pada menit ke-20 mengalami peningkatan 15 % dibanding fisetin murni. Peningkatan disolusi dispersi padat fisetin terjadi karena adanya peningkatan kelarutan fisetin sesuai dengan persamaan *Noyes-Whitney* yaitu kelarutan zat berbanding lurus dengan laju disolusi (Singh *et al.* 2011). Kelarutan zat yang meningkat juga akan meningkatkan parameter C_s (kelarutan senyawa dalam media) karena pada uji kelarutan telah tercapai derajat jenuh obat, dimana C_s sebanding dengan kecepatan laju disolusi. Mekanisme peningkatan laju disolusi dispersi padat fisetin dengan poloxamer 188 karena terjadinya penurunan tegangan permukaan antara obat dengan pelarut. Poloxamer 188 mampu meningkatkan keterbasahan dan solubilisasi miselar dari bahan obat (Savic *et al.* 2006). Hasil analisa data menggunakan Uji-t *Paired sample t-test* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan secara nyata diantara 2 sampel dengan

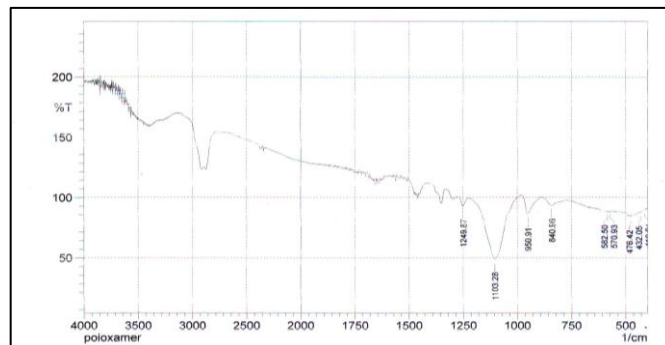
nilai Sig (2-tailed) sebesar 0,005 maka H_0 ditolak karena nilai probabilitasnya dibawah 0,05.

I. Karakterisasi Dispersi Padat Fisetin

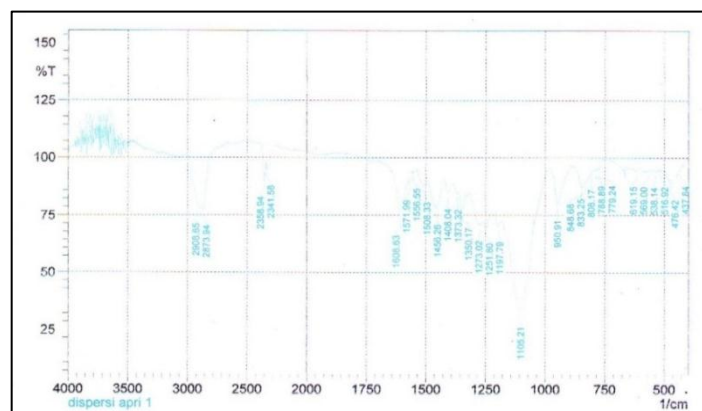
1. *Fourier transform infrared (FTIR)*



(a)



(b)



(c)

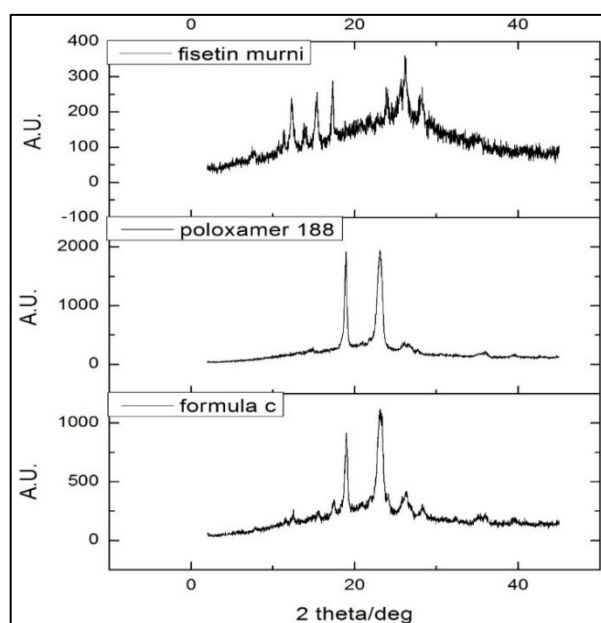
Gambar 14. Gambar spektrum FT-IR (a) fisetin murni (b) poloxamer 188 (c) dispersi padat fisetin

Tabel 5. Hasil uji FTIR fisetin murni, poloxamer 188 dan dispersi padat fisetin

Gugus fungsi		Panjang gelombang		
		Fisetin murni	Poloxamer 188	Dispersi padat
O-H	Alkohol	3520,09 cm^{-1} dan 3549,02 cm^{-1}		2908,65 cm^{-1} dan 2873,94 cm^{-1}
C-O	Eter	1273,02 cm^{-1} dan 1284,59 cm^{-1}	1103,28 cm^{-1}	1105,21 cm^{-1}
C=O	Keton	1606,70 cm^{-1}		

Tujuan pengamatan spektrum inframerah dispersi padat fisetin adalah untuk mengetahui adanya interaksi antara bahan obat dengan pembawa yang digunakan. Hasil karakterisasi spektrum dispersi padat fisetin menunjukkan adanya pergeseran dan hilangnya gugus fungsi fisetin murni. Terjadinya pergeseran dan hilangnya gugus fungsi tersebut mengindikasikan adanya ikatan, seperti ikatan Van Der Walls (Shah *et al.* 2007). Menurut penelitian Wahyuni *et al.* (2017) yang menggunakan poloxamer 188 sebagai bahan pembawa dispersi padat nifedipin menjelaskan bahwa hilangnya sebagian puncak fisetin dan terjadinya pergeseran gugus fungsi dispersi padat yang menyerupai poloxamer 188 menunjukkan sudah terbentuknya dispersi padat. Puncak dari dispersi padat yang muncul identik dengan gugus fungsi yang dimiliki fisetin dan poloxamer 188, hal tersebut menunjukkan bahwa tidak terjadinya interaksi kimia antara fisetin dengan poloxamer 188.

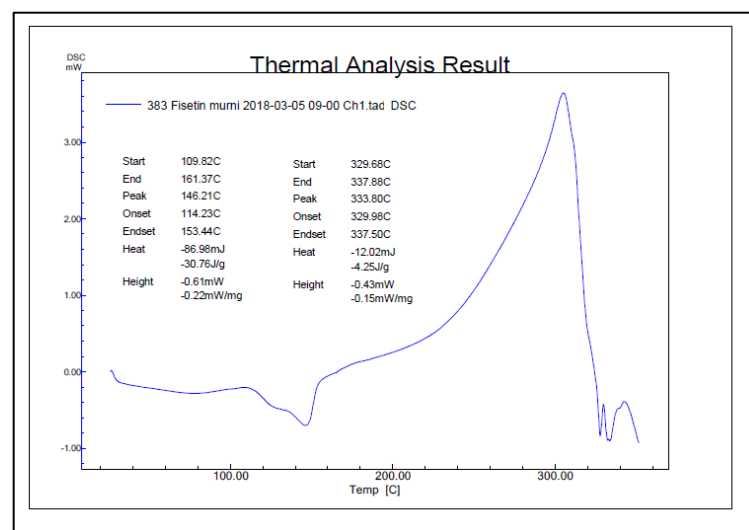
2. X-Ray diffraction (XRD)



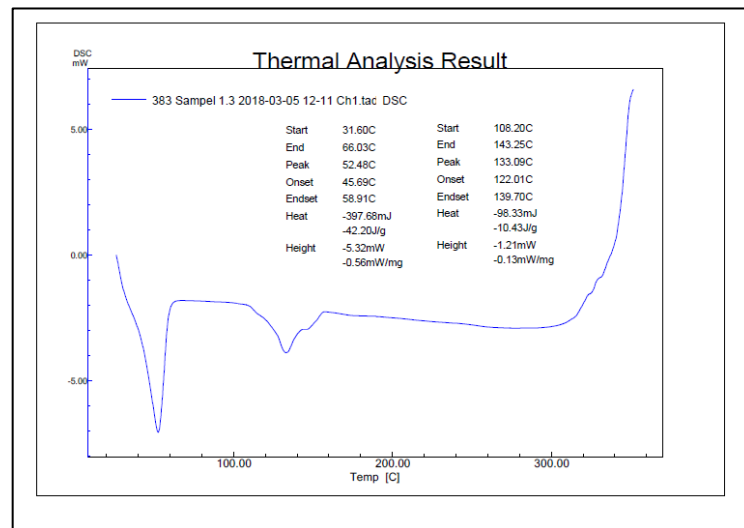
Gambar 15. Hasil uji kristalinitas menggunakan XRD (a) fisetin murni (b) poloxamer 188 (c) dispersi padat fisetin

Fisetin merupakan senyawa yang berbentuk kristal. Karakterisasi menggunakan XRD bertujuan untuk mengetahui kristalinitas pada fisetin murni dan fisetin setelah dibuat dalam sistem dispersi padat. Munculnya puncak difraksi yang khas tajam ke atas dengan intensitas yang meningkat secara cepat pada difraktogram fisetin menunjukkan fisetin merupakan fase padat yang bersifat kristalin. Puncak kristalin dari fisetin murni ditunjukkan pada sudut 2θ yaitu $11,322^\circ$, $12,222^\circ$, $14,01^\circ$, $15,32^\circ$, $17,29^\circ$ dan $26,15^\circ$. Hasil difraktogram poloxamer 188 juga menunjukkan sifat kristalin, terlihat adanya dua puncak tajam pada $18,91^\circ$ dan $23,076^\circ$. Hasil difraktogram dispersi padat fisetin terlihat dengan jelas terjadinya penurunan kisi kristal dari fisetin murni dengan hilangnya puncak fisetin murni pada $11,322^\circ$, $12,222^\circ$, $14,01^\circ$, hilangnya 3 puncak tersebut menunjukkan adanya perubahan sifat menuju amorf.

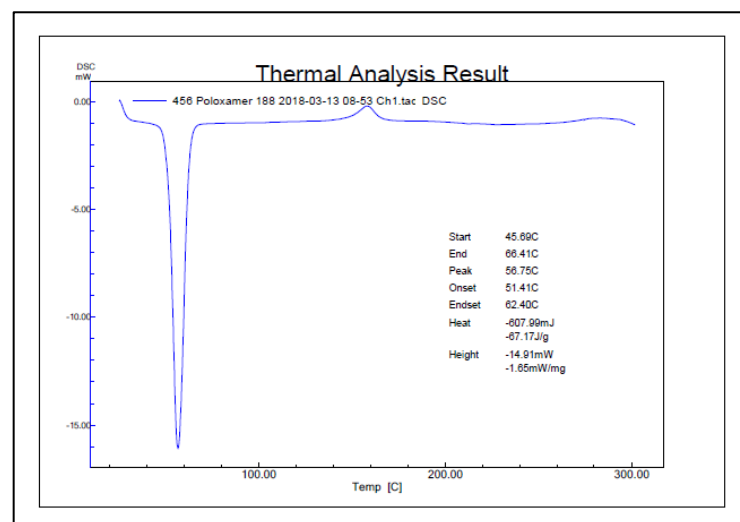
3. *Differential scanning calorimetry (DSC)*



(a)



(b)



(c)

Gambar 16. Hasil analisis termal menggunakan DSC (a) fisetin murni (b) dispersi padat fisetin (c) poloxamer 188

Hasil uji DSC fisetin murni menunjukkan bahwa fisetin mengalami fase endotermik pada suhu 146,21°C dengan puncak difraktogram yang melebar menunjukkan bahwa fisetin mengalami peleburan pada suhu tersebut. Puncak tinggi yang khas pada suhu 333,80°C menunjukkan bahwa fisetin sudah mengalami fase eksotermik dan mengalami dekomposisi.

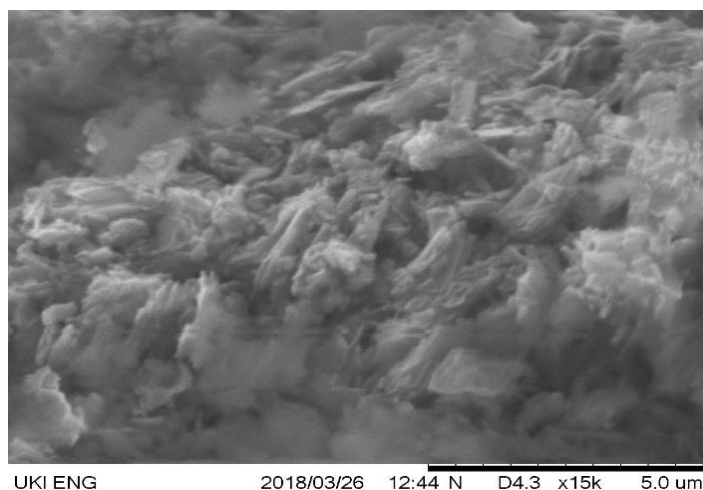
Hasil uji DSC dispersi padat fisetin menghasilkan dua puncak, puncak pertama pada suhu 52,48°C menunjukkan kemiripan dengan titik lebur poloxamer 188 sebagai pembawa yang digunakan pada suhu 56,75°C, puncak

kedua pada suhu $133,09^{\circ}\text{C}$ menunjukkan kemiripan dengan fisetin murni. Munculnya 2 puncak pada hasil uji dispersi padat menunjukkan bahwa sudah terbentuknya campuran homogen antara fisetin dan pembawa sebagai sistem dispersi padat.

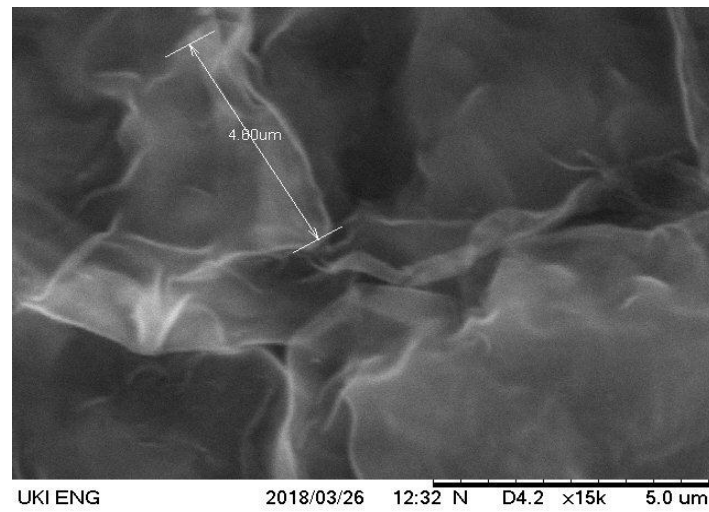
Hasil uji DSC menunjukkan terjadinya perubahan puncak endotermis fisetin murni setelah dibuat dalam sistem dispersi padat. Perubahan endotermis dispersi padat fisetin menjadi lebih rendah mengikuti titik lebur poloxamer 188 sebagai pembawa. Puncak endotermis yang bergeser ke temperatur yang lebih rendah menunjukkan keadaan amorf (Newa *et al.* 2008).

4. *Scanning electron microscope (SEM)*

Analisa mikroskopik dengan *Scanning Electron Microscope* bertujuan untuk melihat morfologi serbuk. Hasil uji SEM fisetin murni menunjukkan bahwa fisetin memiliki yang meruncing berbentuk bongkahan. Hasil uji SEM dispersi padat fisetin menunjukkan perubahan morfologi dari fisetin murni. Bentuk fisetin yang runcing berubah menjadi berbentuk lembaran memanjang setelah dibuat dalam sistem dispersi padat. Hasil uji SEM dapat dilihat pada gambar 16.



(a)



(b)

Gambar 17. Hasil uji SEM (a) fisetin murni (b) dispersi padat fisetin perbesaran 15000 kali

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

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

Pertama, fisetin dapat dibuat dalam sediaan dispersi padat.

Kedua, penggunaan poloxamer 188 pada konsentrasi tertinggi mampu menghasilkan dispersi padat yang lebih baik dibanding konsentrasi pembawa yang lain.

Ketiga, dispersi padat fisetin mengalami penurunan kisi kristal sehingga dapat meningkatkan kelarutan sebesar 6,7 kali dibandingkan fisetin murni dan disolusi pelepasan obat dalam tubuh meningkat 15 % dari 20,73% menjadi 35,75% pada menit ke-20.

B. Saran

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

Pertama, perlu dilakukan analisis menggunakan variasi kombinasi pembawa untuk menghasilkan dispersi padat dengan disolusi yang lebih baik.

Kedua, perlu dilakukan penyimpanan dispersi padat fisetin untuk mengetahui stabilitas dispersi padat fisetin.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, .M.H. 1989. *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*. Pennsylvania: Mack Printing Company. Hal. 308-312.
- Adams-Graves P, Kedar A, Koshy M, Steinberg M, Veith R, Ward D, et al. *RheothRx (poloxamer 188) injection for the acute painful episode of sickle cell disease: a pilot study*. *Blood*. 1997; 90(5): 2041–6. Epub 1997/09/18. [PubMed: 9292541]
- Andrayani, Ineke. 2017. *Pengaruh Formulasi Ekstrak Kunyit Dalam Sistem Dispersi Padat Maltodekstrin Terhadap Disolusi Kurkumin*. *Jurnal*. Universitas Sanata Dharma.Yogyakarta
- Ansel, Howard. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Penerjemah Farida Ibrahim. Universitas Indonesia Press. Jakarta
- Ansel, H.C., 1985, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, 112-155, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Edisi Keempat, UI Press, Jakarta.
- Ansel, H. C., 2005, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Ibrahim, F., Edisi IV, 605-619, Jakarta, UI Press.
- Bharkatiya, M., Nema, R. K., and Bhatnagar, M., 2010, *Development and Characterization of Transdermal Patches of Metoprolol Tartrate*. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 3(2), 130-134.
- Bhugra, C., Pikal. M. J., 2007. *Role of Thermodynamic, Molecular, and Kinetic Factors in Crystallization From the Amorphous State*. Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, University of Connecticut, 69 North Eagleville Road, Storrs, Connecticut 06269
- Bothiraja Chellampillai et.al. 2014. *Fisetin-Loaded Nanocochleates: Formulation, Characterisation, In Vitro Anticancer Testing, Bioavailability and Biodistribution Study. Original Research*. Bharati Vidyapeeth University Poone College of Pharmacy. Pane, Maharashtra. India
- Bühler, V. 2005. *Polyvinylpyrrolidone Excipients for Pharmaceuticals*. German: Springer
- Chen, P et.al. 2014. *Cytoprotective Effects of Fisetin Againsts Hypoxia-induced Cell Death In PC12 Cells*. *Journal of Food and Function*.
- Collett, J.H., Popli, H., 2000. Poloxamer. In: Kibbe, A.H. (Ed.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd ed. Pharmaceutical Press, London, pp. 385–388.

- Das, S. K., Roy, S., Kalimuthu, Y., Khanam, J., Nanda, A. 2012. *Solid dispersions: An approach to enhance the bioavailability off poorly water-soluable drugs*. **IJPPT**, vol. 1, p. 37-46
- Flegler SL, Heckman JW and Klomparens KL.1993. *Scanning and transmission electron microscopy*. New York: W. H. Freeman and Company.
- Fudholi, A., 2013. *Disolusi & Pelepasan Obat In Vitro*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar
- Gennaro, A. R., 2000, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th ed., Mack Publishing Company, Easto
- Ginting, A. B., Sutri, I., & Jan, S. 2005. Penentuan parameter uji dan ketidakpastian pengukuran kapasitas panas pada *differential scanning calorimeter*. *Jurnal Teknologi Bahan Nuklir*.
- Gunawan, B dan Azhari, C. D. 2010. Karakterisasi Spektrofotometri I R dan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) Sensor Gas dari Bahan Polimer *Poly Ethylene Glycol* (PEG). *Jurnal ISSN* : 1979-6870.
- Guzzo Mariana R *et.al*. 2006. *Study of the complexation of fisetin with cyclodextrins*. *Articles*.
- Harmita, 2004, Petunjuk Pelaksanaan validasi metoda dan cara perhitungannya, *Majalah Ilmu kefarmasian Vol 1*
- Hassan, C.M. and Peppas, N.A. 2000. Structure and Aplications of Poly(vinyl alkohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods, *Advances in Polymer Science Vol.153*, Springer, Berlin:39
- Janssens, S., Armas, H. N. D. E., Roberts, C. J., and Mooter. 2008, *Characterization of Ternary Solid Dispersions of Itraconazole , PEG 6000, and HPMC 2910 E5*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- J. Maiti, N. Kakati, S.H. Lee, S.H. Jee, B. Viswanathan, Y.S. Yoon., 2012. *Where do poly(vinil alcohol) based membranes stand in relation to Nafion for direct methanol fuell cell applications*. *Journal of Power sources*.
- Jones, M.C., Leroux, J.C., 1999. Polymeric micelles—a new generation of colloidal drug carriers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 48, 101–111
- Kabanov, K.V., Batrakova, E.V., Alakhov, V.Y., 2002. Pluronic block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. *J. Contr. Rel.* 82, 189–212.

- Kadajji, V.G. and Betageri, G. V., 2011. Water soluble polymers for pharmaceutical applications. *Polymers*, 3 (4), 1972–2009.
- Khan, Nagma. Syed, Deeba. N. Ahmad, Nihal. And Mukhtar Hasan. 2013. Fisetin : A Dietary Antioxidant for Health Promotion. *Journal*
- Kirk, R.E. and Othmer, D.F., 1979, *Encyclopedia of Chemical Technology*, 3rd ed., vol 15-20, The Inter Science Encyclopedia, Inc., New York
- Kurniawan, Hendra., 2015. Optimasi Kombinasi Polietilen Glikol dan Polivinilpirolidon Sebagai Bahan Pembawa Pada Dispersi Padat Glibenklamid dengan Desain Faktorial. Universitas Jember. Jember
- Kusumawardhani, N., Sulistyarti, H., Atikah. 2015. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan pH Optimum dalam Pembuatan Tes Kit Sianida Berdasarkan Pembentukan Hidrindantin. *Jurnal. Jurusan Kimia. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Brawijaya. Malang*
- Launer. C., Dressman. J., 2000, Improving Drug Solubility For Oral Delivery Using Solid Dispersion, *Journal Pharmacy*, 50, 47-60
- Martin, A., Swarbrick, J., dan Cammarata, A. 1990. *Farmasi Fisik: Dasar-dasar Kimia Fisik Dasar Ilmu Farmasetik*. Vol 1. (Ed. Ke-3). Yoshita, penerjemah). Jakarta: UI-Press
- Martin, A., Bustamante, P., & Chun, A.H.C., 1993, *Physical Pharmacy*, 4th Ed., 324-361, Lea and Febiger, Philadelphia, London.
- Masyhur. 2015. Pengaruh Jumlah HPMC 3 CPS Terhadap Kelarutan dan Laju Disolusi Sistem Dispersi Padat Quercetin-HPMC 3 CPS. Universitas Airlangga. Surabaya.
- Mignet Nathalie, *et.al*. 2012. Development of a Liposomal Formulation of the Natural Flavonoid Fisetin, *International Journal of Pharmaceutics*.
- Nagarajan, K., Rao, M. G., Dutta, S. Pavithra, R. Swetha, G. 2010. *Formulation and Dissolution Studies of Solid Dispersions of Nifedipine*. *Indian Journal of Novel Drug Delivery*.
- Newa, M. *et al*. 2008. *Enhanced Dissolution of Ibuprofen Using Solid Dispersion with Poloxamer 407*, *Journal. Youngnam University. Korea*
- Noezar, I., praptowidodo, V.S., Agustin, S.P. & Dewita, R., 2008. Membran PVA-Chitosan Crosslinked untuk Pemisahan Campuran Etanol-Air secara Pervaporasi. *Jurnal Teknik Kimia Indonesia*.

- Ragelle, S. Crauste-Manciet, J. Seguin, D. Brossard, D. Scherman, P. Arnaud and G. G. Chabot, *Int. J. Pharm.*, 2012, 427, 452–459
- Rasenack, N., dan Muller, BW, 2004. Mikronpartikel ukuran obat: umum dan novel teknik micronization. *Pharm. Dev. Technol.*
- Raygude Marfak A., Trouillas P., Allais D. P., Calliste C. A., and Duroux J. L. (2004) *Biochem.Biophys.Acta*.1670, 28-39.
- Rowe, R.C., Shesky, P.L, dan Owen, S.C. (ed). 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. (5th.ed). London : The Pharmaceutical Press and The American Pharmacists Association. 611-616.
- Rowe, Raymond C. 2009. *Handbook of pharmaceutical Excipient 6th edition*. Great Britain: Pharmaceutical Press.
- Rowe, R. C., Sheskey, P.J., dan Weller, P.J. 2003. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Edisi IV. London: Publisher-Science and Practice Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
- Sarwono, Jonathan. 2009. *Statistik itu mudah : Pedoman Lengkap untuk Belajar Komputerisasi Statistik Menggunakan SPSS 16*. Yogyakarta.
- Savic R, Eisenberg A, Maysinger D, 2006, Block Copolymer Micelles as Delivery Vehicles of Hydrophobic Drugs: Micelle-Cell Interactions, *J. Drug Target* 14(6): 343 355.
- Serajuddin, A. T. M. 1999. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs : Early promises, Subsequent problems, and recent breakthrough. *Journal of Pharmaceutical Sciences*., Vol. 88. No. 10
- Setiawan, Budi., Zaini, Erizal., Umar, Salman., 2015. Peningkatan Laju Disolusi Acyclovir dengan Metode Sistem Dispersi Padat Menggunakan Poloxamer 188. *Jurnal. Akfar Dwi Farma Bukittinggi*. Universitas Andalas Padang. Padang.
- Setiawardani, Febrianti. 2015. Skripsi: Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Quercetin dengan Pembentukan Sistem Dispersi Padat Quercetin-PEG 8000
- Shah, Tejal. J., Amin, Avani. F., Parikh, Jolly. R., Parikh, Rajesh. H., 2007. *Process Optimization and Characterization of Poloxamer Solid Dispersions of a Poorly Water-soluble Drug*. AAPS PharmSciTech. India
- Simanjuntak, M. J., 2008. Studi Film Polyvinil Alcohol (PVA) Dimodifikasi dengan Acrylamide (Aam) Sebagai Material Sensitif Terhadap Kelembaban.

- Shargel, L & Andrew, B. 1999. *Biofarmasetika Dan Farmakokinetika Terapan* (Edisi II). Penerjemah: Fasich dan Siti Sjamsiah. Surabaya: Airlangga University Press.
- Shyamal K. Jash., Sadhan Mondal, 2014, Bioactive Flavonoid Fisetin – A molecule Of Pharmacological Interest, *Journal of Organic & Biomolecular*
- Singh, Y., Martin, A., Sinko, P.J., 2011, *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences : Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences*, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- Sinko, P. J. 2006. *Martin Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika* (Ed. 5) (Joshita & Amalia, Penerjemah.). Jakarta: EGC, 585-587
- Sultan, Asriana. 2010. Pengaruh Konsentrasi Polivinil Alkohol (PVA) Terhadap Kadar Ketoprofen yang Terdisolusi Dalam Sistem Dispersi Padat. Skripsi. Universitas Islam Negeri Alaudin. Makasar.
- Stevens, M. P. 2001. *Kimia Polimer*, Edisi Pertama. Jakarta: Pradnya Paramita.
- Syukri, Y., Rizayulianty, D., Darty, Y., 2004., Karakterisasi dan Studi Disolusi Dispersi Padat Furosemda Menggunakan Polietilen glikol (PEG), Talk dan PEG-talk sebagai pembawa Dispersi. *Jurnal. Universitas Islam Indonesia*. Yogyakarta.
- Tahid, 1994, *Spektroskopi Inframerah Transformasi Fourier No II Th VIII*,Warta Kimia Analitis, Bandung.
- Tulandi, P, Grace., Sudewi, S., Lolo, W, Astuty., 2015. Validasi Metode Analisis Untuk Penetapan Kadar Parasetamol dalam Sediaan Tablet Secara Spektrofotometri Ultraviolet. FMIPA. UNSRAT. Manado
- Tutu, Rais., Subaer., Usman., 2015. Studi Analisis Karakterisasi dan Mikrostruktur Mineral Sedimen Sumber Air Panas Sulili di Kabupaten Pinrang. *Jurnal. Fakultas MIPA. Universitas Negeri Makasar. Makasar.*
- Umar, S. Sari, V. Nella., Azhar, R., 2014, Studi Kestabilan Fisika dan Kimia Dispersi Padat Ketoprofen-Polivinil Pirolidon K-30, *Jurnal. Universitas Andalas. Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM). Padang*
- Utama, R.B, I Gusti., 2016, *Korelasi Linier dan Berganda*. Universitas Dhyana Pura Bali. Bali
- Vasconcelos, T., Sarmiento, B., Costa, P., 2007, *Solid Dispersion as Strategy to Improve Oral Bioavailability of Poor Water Soluable Drugs*, *Drug Discovery Today*. 12 (23/24)

- Voigt, R., 1971, Buku Pelajaran Teknologi Farmasi Edisi kelima, diterjemahkan oleh Soewandi, S. N., 202-207, 220-225, Yogyakarta, Gadjah Mada University Press
- Wade, L. G., 2003. Organic Chemistry. Upper Saddle River: Pearson Education.
- Wang T, Lin H, Tu Q, Liu J, Li X. 2016. Fisetin Protects DNA Against Oxidative Damage Its Possible Mechanism.
- Wahyuni, R., Umar, S., Putri, Z., 2016, Studi Sistem Dispersi Padat Ibuprofen-Manitol Dengan Metode Pelarutan, Jurnal. Universitas Andalas. Padang
- Wahyuni, R., Halim, A., Oktavia, S., Purwaningsih, R., 2017, Pembuatan dan Karakterisasi Dispersi Padat Nifedipin Dengan Poloxamer 188 Menggunakan Metode Peleburan. Jurnal. Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM). Padang
- Wang T, Turhan M, Gunasekaram S. 2004. Selected Properties of pH-sensitive, biodegradable chitosan-Poly (Vinyl Alkohol) hydrogel. *Polymer International* 53(7):911-918.
- Yen FL, Wu TH, Lin LT, Cham TM, Lin CC. 2008. Nanoparticles Formulation of *Cuscuta Chinensis* Prevents Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Food and Chemical Toxicology* 46:1771-1777.
- Yonemochi, S. Sano, Y. Yoshihashi, and K. Terada, 2013, Diffusivity of Amorphous Drug in Solid Dispersion, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*

L
A
M
P
I
R
A
N

Lampiran 1. Sertifikat analisis fisetin

Apollo Scientific Ltd Whitefield Road, Bredbury, Stockport, SK6 2QR, UK. Tel:44(0)161 406 0505 Fax:44(0)161 406 0506 e-mail: sales@apolloscientific.co.uk	 APOLLO SCIENTIFIC
-CERTIFICATE OF ANALYSIS-	
Product:	Fisetin
Code No:	BIF1001
CAS No:	345909-34-4
Formula:	$C_{15}H_{10}O_6$
Batch No:	1003016
Appearance:	Fine yellow powder
Melting Point:	~330°C
Loss on drying:	0.62%
Assay:	97+% (HPLC)
Verified by:	David Parton
Signed:	
Date:	12 th September 2012

Lampiran 2. Kurva kalibrasi dan verifikasi metode analisis

a. Pembuatan larutan induk fisetin dalam medium dapar pH 7,4

Berat Kertas kosong	= 296,1 mg
Berat kertas + bahan	= 296,1 mg + 10 mg
	= 306,1 mg
Berat kertas + sisa	= 296,3 mg
Berat sisa	= 296,3 mg – 296,1 mg
	= 0,2 mg
Berat fisetin	= 10 mg – 0,2 mg
	= 9,8 mg
Volume dapar pH 7,4	= 100 mL
Larutan stok	= 9,8 mg / 100mL
	= 98 mg/ 1000 mL
	= 98 ppm

b. Kurva baku fisetin dalam media dapar pH 7,4

Larutan induk fisetin dibuat seri konsentrasi 3,92 ppm, 5,88 ppm, 7,84 ppm, 9,80 ppm dan 11,76 ppm dalam 10 mL.

1. 3,92 ppm

$$\begin{aligned}
 V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\
 10 \text{ mL} \times 3,92 \text{ ppm} &= V_2 \times 98 \text{ ppm} \\
 V_2 &= 0,4 \text{ mL}
 \end{aligned}$$

2. 5,88 ppm

$$\begin{aligned}
 V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\
 10 \text{ mL} \times 5,88 \text{ ppm} &= V_2 \times 98 \text{ ppm} \\
 V_2 &= 0,6 \text{ mL}
 \end{aligned}$$

3. 7,84 ppm

$$\begin{aligned}
 V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\
 10 \text{ mL} \times 7,84 \text{ ppm} &= V_2 \times 98 \text{ ppm} \\
 V_2 &= 0,8 \text{ mL}
 \end{aligned}$$

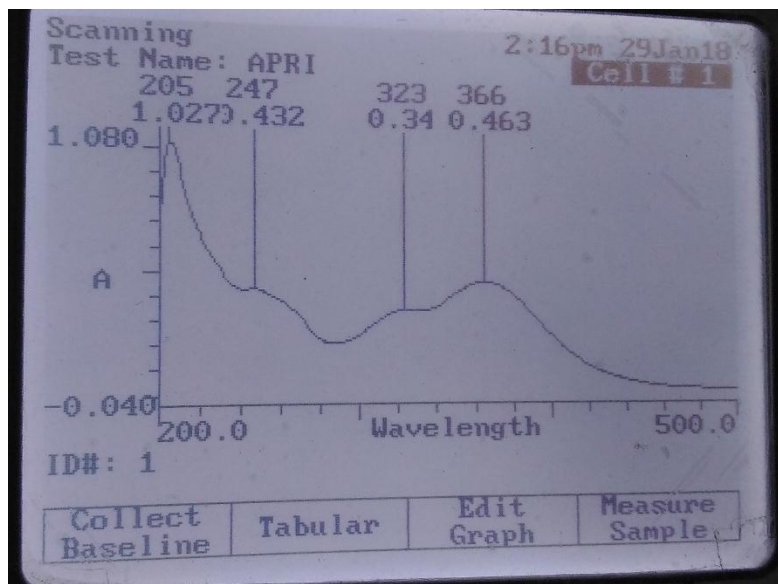
4. 9,80 ppm

$$\begin{aligned} V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\ 10 \text{ mL} \times 10 \text{ ppm} &= V_2 \times 98 \text{ ppm} \\ V_2 &= 1 \text{ mL} \end{aligned}$$

5. 11,76 ppm

$$\begin{aligned} V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\ 10 \text{ mL} \times 12 \text{ ppm} &= V_2 \times 98 \text{ ppm} \\ V_2 &= 1,2 \text{ mL} \end{aligned}$$

c. Penetapan panjang gelombang fisetin dalam medium dapar pH 7,4



d. Tabel kurva baku medium dapar pH 7,4

konsentrasi (ppm)	serapan 1	serapan 2	serapan 3	Rata-rata
3,92	0,256	0,255	0,254	0,255
5,88	0,365	0,365	0,364	0,365
7,84	0,466	0,465	0,464	0,465
9,80	0,570	0,571	0,569	0,570
11,76	0,655	0,656	0,656	0,656

Persamaan regresi linier antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh :

$$a = 0,0594 \quad b = 0,0514x \quad r = 0,9984$$

$$y = 0,0594 + 0,0514x$$

e. Pembuatan larutan induk fisetin dalam medium aquadest

Berat kertas kosong	= 287,3 mg
Berat kertas + bahan	= 287,3 mg + 10 mg
	= 297,3 mg
Berat kertas + sisa	= 287,5 mg
Berat sisa	= 287,5 mg – 287,3 mg
	= 0,2 mg
Berat fisetin	= 10 mg – 0,2 mg
	= 9,8 mg
Volume aquadest	= 100 mL
Larutan stok	= 9,8 mg / 100mL
	= 98 mg/ 1000 mL
	= 98 ppm

f. Kurva baku fisetin dalam medium aquadest

Larutan induk fisetin dibuat seri konsentrasi 3,92 ppm, 5,88 ppm, 7,84 ppm, 9,80 ppm dan 11,76 ppm dalam 10 mL.

1. 3,92 ppm

$$\begin{aligned}
 V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\
 10 \text{ mL} \times 3,92 \text{ ppm} &= V_2 \times 98 \text{ ppm} \\
 V_2 &= 0,4 \text{ mL}
 \end{aligned}$$

2. 5,88 ppm

$$\begin{aligned}
 V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\
 10 \text{ mL} \times 5,88 \text{ ppm} &= V_2 \times 98 \text{ ppm} \\
 V_2 &= 0,6 \text{ mL}
 \end{aligned}$$

3. 7,84 ppm

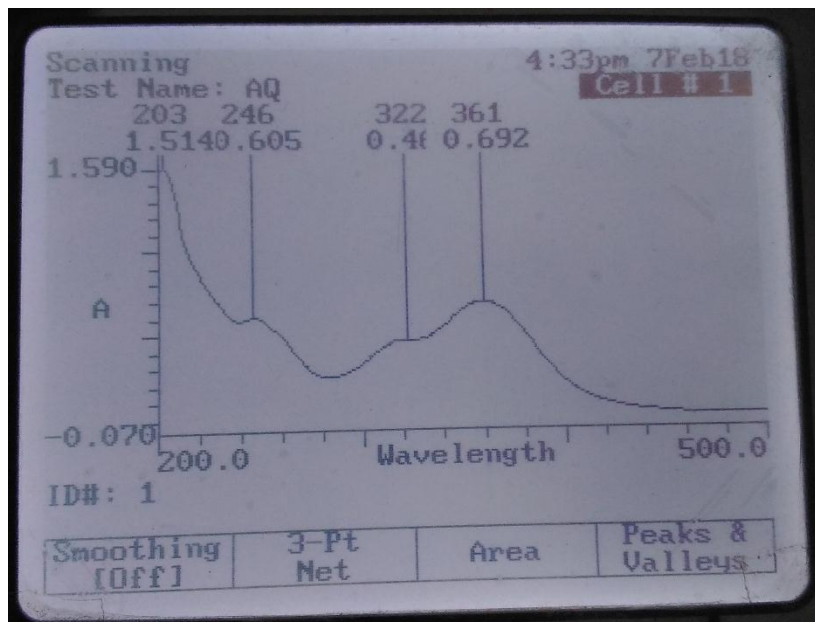
$$\begin{aligned}
 V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\
 10 \text{ mL} \times 7,84 \text{ ppm} &= V_2 \times 98 \text{ ppm} \\
 V_2 &= 0,8 \text{ mL}
 \end{aligned}$$

4. 9,80 ppm

$$\begin{aligned}
 V_1 \times C_1 &= V_2 \times C_2 \\
 10 \text{ mL} \times 10 \text{ ppm} &= V_2 \times 98 \text{ ppm} \\
 V_2 &= 1 \text{ mL}
 \end{aligned}$$

g. Kurva baku fisetin dalam medium aquadest

Larutan induk fisetin dibuat seri konsentrasi **Penetapan panjang gelombang fisetin dalam medium aquadest**



h. Tabel kurva baku medium aquadest

Konsentrasi (ppm)	serapan 1	serapan 2	serapan 3	Rata-rata
3,92	0,276	0,275	0,274	0,275
5,88	0,412	0,412	0,410	0,411
7,84	0,558	0,558	0,558	0,558
9,80	0,697	0,698	0,699	0,698

Persamaan regresi linier antara konsentrasi (ppm) dan serapan diperoleh

$$a = -0,0099 \quad b = 0,0722x \quad r = 0,9998$$

$$y = -0,0099 + 0,0722x$$

i. Verifikasi metode analisis

- Linieritas

a) Medium dapar pH 7,4

konsentrasi (ppm)	serapan 1	serapan 2	serapan 3	Rata-rata
3,92	0,256	0,255	0,254	0,255
5,88	0,365	0,365	0,364	0,365
7,84	0,466	0,465	0,464	0,465
9,80	0,570	0,571	0,569	0,570
11,76	0,655	0,656	0,656	0,656

$$a = 0,0594$$

$$b = 0,0514x$$

$$r = 0,9984$$

Hasil linieritas diperoleh R sebesar 0,9984 sehingga dapat disimpulkan bahwa data linier.

b). Medium aqudest

Konsentrasi (ppm)	serapan 1	serapan 2	serapan 3	Rata-rata
3,92	0,276	0,275	0,274	0,275
5,88	0,412	0,412	0,410	0,411
7,84	0,558	0,558	0,558	0,558
9,80	0,697	0,698	0,699	0,698

$$a = -0,0099$$

$$b = 0,0722x$$

$$r = 0,9998$$

Hasil linieritas diperoleh R sebesar 0,9998 sehingga dapat disimpulkan bahwa data linier.

- Penentuan LOD dan LOQ

a). Medium dapar pH 7,4

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi (y)	$\hat{y}$	$ y - \hat{y} $	$ y - \hat{y} ^2$
3,92	0,255	0,260888	-0,005888	0,000035
5,88	0,365	0,361632	0,003035	0,000009
7,84	0,465	0,462376	0,002624	0,000007
9,80	0,570	0,563120	0,006880	0,000047
11,76	0,656	0,663864	-0,008197	0,000067
Jumlah total				0,000165
$(\sum y - \hat{y} ^2)$				

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

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

n = jumlah data $\sum |y - \hat{y}|^2$

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

$$\begin{aligned}
 S_{x/y} &= \sqrt{\frac{0.000165}{5-2}} = 0,007422798 \\
 \text{LOD} &= 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b} & \text{LOQ} &= 10 \times \frac{S_{x/y}}{b} \\
 &= 3,3 \times \frac{0,007422798}{0,0514} & &= 10 \times \frac{0,007422798}{0,0514} \\
 &= 0,4766 \text{ ppm} & &= 1,4441 \text{ ppm} \\
 y &= 0,0514 + 0,0594 (0,4766) & y &= 0,0514 + 0,0594 (1,4441) \\
 &= 0,0839 & &= 0,1336 \\
 \text{serapan LOD} &= 0,0839 & \text{serapan LOQ} &= 0,1336
 \end{aligned}$$

Perhitungan $\hat{y}$

Nilai $\hat{y}$ diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan $\hat{y} = 0,0514 + 0,0594x$ dengan x adalah konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan y absorbansi ($\hat{y}$).

1. $\hat{y} = 0,0514 + 0,0594x$
 $= 0,0514 + 0,0594 \times 3,92$
 $= 0,2608$
2. $\hat{y} = 0,0514 + 0,0594x$
 $= 0,0514 + 0,0594 \times 5,88$
 $= 0,3616$
3. $\hat{y} = 0,0514 + 0,0594x$
 $= 0,0514 + 0,0594 \times 7,84$
 $= 0,4624$
4. $\hat{y} = 0,0514 + 0,0594x$
 $= 0,0514 + 0,0594 \times 10$
 $= 0,5631$
5. $\hat{y} = 0,0514 + 0,0594x$
 $= 0,0514 + 0,0594 \times 11,2$
 $= 0,6639$

b). Medium aquadest

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi (y)	$\hat{y}$	$ y - \hat{y} $	$ y - \hat{y} ^2$
3.92	0.276	0.275	0.274	0.275
5.88	0.412	0.412	0.410	0.411
7.84	0.558	0.558	0.558	0.558
9.80	0.697	0.698	0.699	0.698
Jumlah total				0.00012772
$(\sum y - \hat{y} ^2)$				

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

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

n = jumlah data $\Sigma |y - \hat{y}|^2$

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

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,00012772}{4-2}} = 0,007991292$$

LOD	$= 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b}$	LOQ	$= 10 \times \frac{S_{x/y}}{b}$
	$= 3,3 \times \frac{0,007991292}{0,0722}$		$= 10 \times \frac{0,007991292}{0,0722}$
	$= 0,3688 \text{ ppm}$		$= 1,1177 \text{ ppm}$
y	$= -0,0099 + 0,0(0,3688)$	y	$= -0,0099 + 0,07(1,1177)$
	$= 0,0167$		$= 0,0708$
Serapan LOD	$= 0,0167$	Serapan LOQ	$= 0,0708$

Perhitungan $\hat{y}$

Nilai $\hat{y}$ diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan $\hat{y} = -0,0099 + 0,0722x$ dengan x adalah konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan y absorbansi ($\hat{y}$).

1. $\hat{y} = -0,0099 + 0,0722x$	3.. $\hat{y} = -0,0099 + 0,0722x$
$= -0,0099 + 0,0722 \times 3,92$	$= -0,0099 + 0,0722 \times$
7,84	
$= 0,2704$	$= 0,5507$
2. $\hat{y} = -0,0099 + 0,0722x$	4. $\hat{y} = -0,0099 + 0,0722x$
$= -0,0099 + 0,0722 \times 5,88$	$= -0,0099 + 0,0722 \times$
9,80	
$= 0,4105$	$= 0,6908$

Lampiran 3. Perhitungan % rendemen dispersi padat fisetin

Dispersi padat fisetin adalah gabungan dari fisetin murni dengan polimer yaitu poloxamer 188, sehingga perhitungan rendemennya adalah :

$$\% \text{ rendemen} = \frac{\text{bobot dispersi padat fisetin}}{\text{bobot fisetin murni} + \text{poloxamer 188}} \times 100 \%$$

$$\% \text{ rendemen} = \frac{840 \text{ mg}}{1000 \text{ mg}} \times 100 \%$$

$$\% \text{ rendemen} = 84\%$$

Lampiran 4. Fisetin setelah dibuat sistem dispersi padat



Lampiran 5. Uji kelarutan polimer

Polimer	serapan	Fp	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Kadar (%)
PVP	0.724	5	50.8241	2.0330	20.3296
PVA	0.678	1	9.5277	0.3811	3.8111
PEG 6000	0.657	1	9.2368	0.3695	3.6947
PEG 4000	0.661	1	9.2922	0.3717	3.7169
F 68	0.733	5	51.4474	2.0579	20.5789

Perhitungan kadar :

$$\frac{(A + 0,0099)/0,0722}{1000} \times fp \times volume\ pembuatan\ (40ml)$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar (ppm)} &= \frac{0,724+0,0099}{0,0722} \times 5 \\ &= 50,8241\text{ ppm} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar (mg)} &= \frac{50,8241\text{ mg}}{1000\text{ mL}} \times 40\text{ ml} \\ &= 2,0330\text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar (\%)} &= \frac{2,0330\text{ mg}}{10\text{ mg}} \times 100\% \\ &= 20,3296\% \end{aligned}$$

Lampiran 6. Perhitungan penentuan waktu jenuh fisetin

menit ke	serapan	fp	kadar (ppm)	kadar (mg)
30	0.298	1	4.2645	0.1706
60	0.230	1	3.3227	0.1329
90	0.555	1	7.8241	0.3130
120	0.561	1	7.9072	0.3163
180	0.572	1	8.0596	0.3224

Perhitungan kadar :

$$\frac{(A + 0,0099)/0,0722}{1000 \text{ mL}} \times fp \times \text{volume pembuatan (40ml)}$$

Lampiran 7. Tabel uji kelarutan fisetin murni dan poloxamer 188 dalam berbagai variasi konsentrasi

Bahan obat	serapan	Fp	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Kadar (%)
fisetin murni	0.558	1	7.8657	0.3146	3.1463
formula A (1:1)	0.729	5	51.1704	2.0468	20.4681
formula B (1:2)	0.741	5	52.0014	2.0801	20.8006
formula C (1:3)	0,755	5	52.9709	2.1188	21.1884

a). Perhitungan kadar (ppm) :

$$\begin{aligned}\text{kadar (ppm)} &= \frac{0,558+0,0099}{0,0722} \times 1 \\ &= 7,8657 \text{ ppm}\end{aligned}$$

b). perhitungan kadar (mg)

$$\begin{aligned}\text{kadar (mg)} &= \frac{7,8657 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} \times 40 \text{ mL} \\ &= 0,3146 \text{ mg}\end{aligned}$$

c). Perhitungan kadar (%) :

$$\begin{aligned}\text{kadar (\%)} &= \frac{\text{kadar (mg)}}{10 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= \frac{0,3146 \text{ mg}}{10 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 3,1463 \%\end{aligned}$$

Lampiran 8. Uji Disolusi

a). Fisetin murni

- Replikasi 1

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
5	0,073	1	0,2646	0,1323	0.0000	0.0000	0.1323	1.3230
10	0,134	1	1,4514	0,7257	0.0013	0.0013	0.7270	7.2700
15	0,218	1	3,0856	1,5428	0.0073	0.0086	1.5514	15.5138
20	0,27	1	4,0973	2,0486	0.0154	0.0240	2.0726	20.7265
30	0,324	1	5,1479	2,5739	0.0205	0.0445	2.6184	26.1842
45	0,324	1	5,1479	2,5739	0.0257	0.0702	2.6442	26.4416
60	0,468	1	7,9494	3,9747	0.0257	0.0960	4.0707	40.7068

- Replikasi 2

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
5	0.103	1	0.8482	0.4241	0.0000	0.0000	0.4241	4.2412
10	0.147	1	1.7043	0.8521	0.0042	0.0042	0.8564	8.5638
15	0.208	1	2.8911	1.4455	0.0085	0.0128	1.4583	14.5829
20	0.277	1	4.2335	2.1167	0.0145	0.0272	2.1439	21.4395
30	0.330	1	5.2646	2.6323	0.0212	0.0484	2.6807	26.8068
45	0.350	1	5.6537	2.8268	0.0263	0.0747	2.9016	29.0156
60	0.470	1	7.9883	3.9942	0.0283	0.1030	4.0971	40.9714

- Replikasi 3

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
5	0.091	1	0.6148	0.3074	0.0000	0.0000	0.3074	3.0739
10	0.138	1	1.5292	0.7646	0.0031	0.0031	0.7677	7.6767
15	0.198	1	2.6965	1.3482	0.0076	0.0107	1.3590	13.5897
20	0.263	1	3.9611	1.9805	0.0135	0.0242	2.0047	20.0475
30	0.319	1	5.0506	2.5253	0.0198	0.0440	2.5693	25.6930
45	0.357	1	5.7899	2.8949	0.0253	0.0693	2.9642	29.6420
60	0.458	1	7.7549	3.8774	0.0289	0.0982	3.9756	39.7564

- Rata-rata

waktu (menit)	kadar fisetin I (%)	kadar fisetin II (%)	kadar fisetin III (%)	kadar rata-rata (%)
5	1.3230	4.2412	3.0739	2.8794
10	7.2700	8.5638	7.6767	7.8368
15	15.5138	14.5829	13.5897	14.5621
20	20.7265	21.4395	20.0475	20.7378
30	26.1842	26.8068	25.6930	26.2280
45	26.4416	29.0156	29.6420	28.3664
60	40.7068	40.9714	39.7564	40.4782

- Standar deviasi

Kadar fisetin I (%)	kadar fisetin II (%)	kadar fisetin III (%)	Rata-rata	SD
1.3230	4.2412	3.0739	2.8794	2,88%±1,47
7.2700	8.5638	7.6767	7.8368	7,84%±0,66
15.5138	14.5829	13.5897	14.5621	14,56%±0,96
20.7265	21.4395	20.0475	20.7378	20,74%±0,70
26.1842	26.8068	25.6930	26.2280	26,23%±0,56
26.4416	29.0156	29.6420	28.3664	28,37%±1,70
40.7068	40.9714	39.7564	40.4782	40,48%±0,64

b). Dispersi padat fisetin formula C (1:3)

- Replikasi 1

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
5	0,122	1	1,2179	0,6089	0.0000	0.0000	0.6089	6.0895
10	0,139	1	1,5486	0,7743	0.0061	0.0061	0.7804	7.8041
15	0,294	1	4,5642	2,2821	0.0077	0.0138	2.2959	22.9593
20	0,426	1	7,1323	3,5661	0.0228	0.0367	3.6028	36.0280
30	0,456	1	7,7160	3,8580	0.0357	0.0723	3.9303	39.3029
45	0,471	1	8,0078	4,0039	0.0386	0.1109	4.1148	41.1479
60	0,518	1	8,9222	4,4611	0.0400	0.1509	4.6120	46.1202

- Replikasi 2

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
5	0.154	1	1.8405	0.9202	0.0000	0.0000	0.9202	9.2023
10	0.176	1	2.2685	1.1342	0.0092	0.0092	1.1434	11.4344
15	0.271	1	4.1167	2.0584	0.0113	0.0205	2.0789	20.7891
20	0.433	1	7.2685	3.6342	0.0157	0.0370	3.6713	36.7128
30	0.469	1	7.9689	3.9844	0.0363	0.0734	4.0578	40.5782
45	0.483	1	8.2412	4.1206	0.0398	0.1132	4.2339	42.3385
60	0.523	1	9.0195	4.5097	0.0412	0.1544	4.6642	46.6416

- Replikasi 3

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
5	0.143	1	1.6265	0.8132	0.0000	0.0000	0.8132	8.1323
10	0.155	1	1.8599	0.9300	0.0081	0.0081	0.9381	9.3809
15	0.268	1	4.0584	2.0292	0.0093	0.0174	2.0466	20.4661
20	0.411	1	6.8405	3.4202	0.0178	0.0352	3.4554	34.5543
30	0.458	1	7.7549	3.8774	0.0342	0.0694	3.9468	39.4683
45	0.487	1	8.3191	4.1595	0.0388	0.1082	4.2677	42.6770
60	0.501	1	8.5914	4.2957	0.0416	0.1498	4.4455	44.4549

- Rata-rata

waktu (menit)	kadar dispersi I (%)	kadar dispersi II (%)	kadar dispersi III (%)	kadar rata-rata (%)
5	6.0895	9.2023	8.1323	7.8080
10	7.8041	11.4344	9.3809	9.5398
15	22.9593	20.7891	20.4661	21.4049
20	36.0280	36.7128	34.5543	35.7650
30	39.3029	40.5782	39.4683	39.7831
45	41.1479	42.3385	42.6770	42.0545
60	46.1202	46.6416	44.4549	45.7389

- Standar deviasi

kadar dispersi I (%)	kadar dispersi II (%)	kadar dispersi III (%)	Rata-rata	SD
6.0895	9.2023	8.1323	7.8080	7.81%±1.58
7.8041	11.4344	9.3809	9.5398	9.54%±1.82
22.9593	20.7891	20.4661	21.4049	21.40%±1.36
36.0280	36.7128	34.5543	35.7650	35.77%±1.10
39.3029	40.5782	39.4683	39.7831	39.78%±0.69
41.1479	42.3385	42.6770	42.0545	42.05%±0.80
46.1202	46.6416	44.4549	45.7389	45.74%±1.14

Keterangan :

Fp	= faktor pengenceran
Kadar sample	= kadar fisetin dalam sampel (ppm)
Jumlah	= banyaknya fisetin dalam medium disolusi (mg)
Koreksi	= jumlah fisetin dalam cuplikan sampel (mg)
Total koreksi	= jumlah kumulatif koreksi (mg)
Terdisolusi	= jumlah obat yang terlarut (mg)
% disolusi	= persentase jumlah obat yang terlarut (%)

Lampiran 9. Contoh perhitungan uji disolusi

Keterangan :

X	= Kadar fisetin (ppm)
A	= Absorbansi sampel
Fp	= Faktor pengenceran
W	= Jumlah obat yang terdisolusi (mg)
Medium disolusi	= Dapar fosfat pH 7,4 500mL
Volume sampling	= 5 mL
K	= Koreksi (mg)
W^{n-1}	= Jumlah obat yang terdisolusi pada sampling sebelumnya (mg)
TKW	= Total koreksi (mg)
TKW^{n-1}	= Total koreksi pada sampling sebelumnya (mg)
Wtot	= Jumlah obat yang terdisolusi total (mg)
%W	= Persen disolusi (%)

Kandungan fisetin 10mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp
5	0,073	1
10	0,134	1
15	0,218	1
20	0,27	1
30	0,324	1
45	0,324	1
60	0,468	1

Kadar fisetin dapat dihitung dengan menggunakan persamaan kurva baku fisetin dalam medium dapar fosfat pH 7,4 sebagai berikut :

$$X = \frac{(A+0,0)/0,0722}{1000} \times fp$$

$$W = \frac{X \times \text{volume medium disolusi}}{1000}$$

$$K = \frac{\text{volume sampling}}{\text{volume medium disolusi}} \times W^{n-1}$$

$$TKW = TKW^{n-1} + K$$

$$W_{total} = TKW + W$$

$$\%W = \frac{W_{total}}{kandungan\ fisetin} \times 100\%$$

Contoh perhitungan :

$$X_5 = \frac{0,0514+0,073}{0,0594} \times 1$$

$$= 0,2646 \text{ ppm}$$

$$W_5 = \frac{0,2646 \times 500ml}{1000}$$

$$= 0,1323 \text{ mg}$$

$$K_5 = 0$$

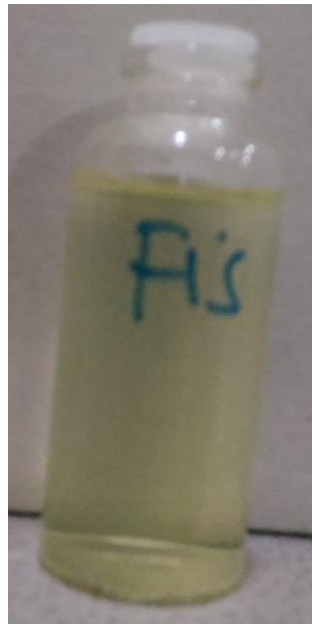
$$TKW = 0$$

$$W_{total} = 0,1323 \text{ mg} + 0$$

$$\%W = \frac{0,1323 \text{ mg}}{10mg} \times 100\%$$

$$= 1,3230 \%$$

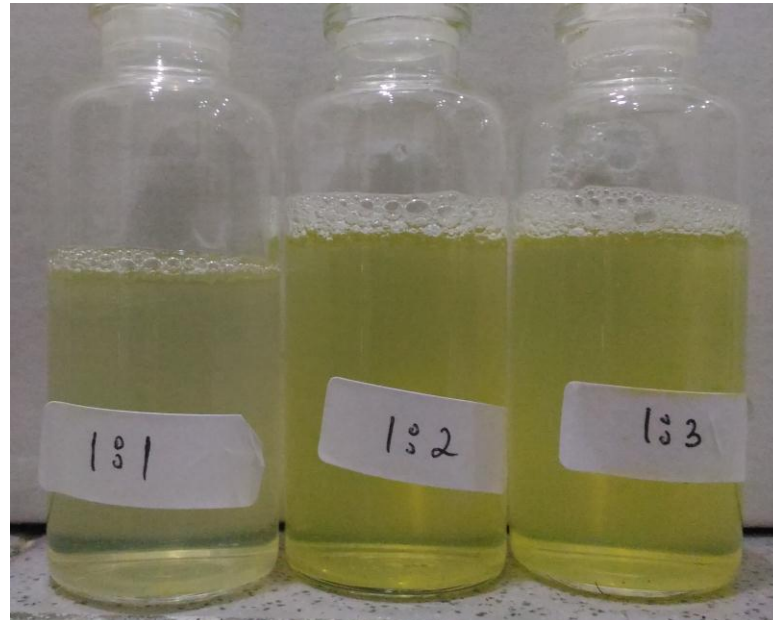
Lampiran 10. Uji kelarutan fisetin murni



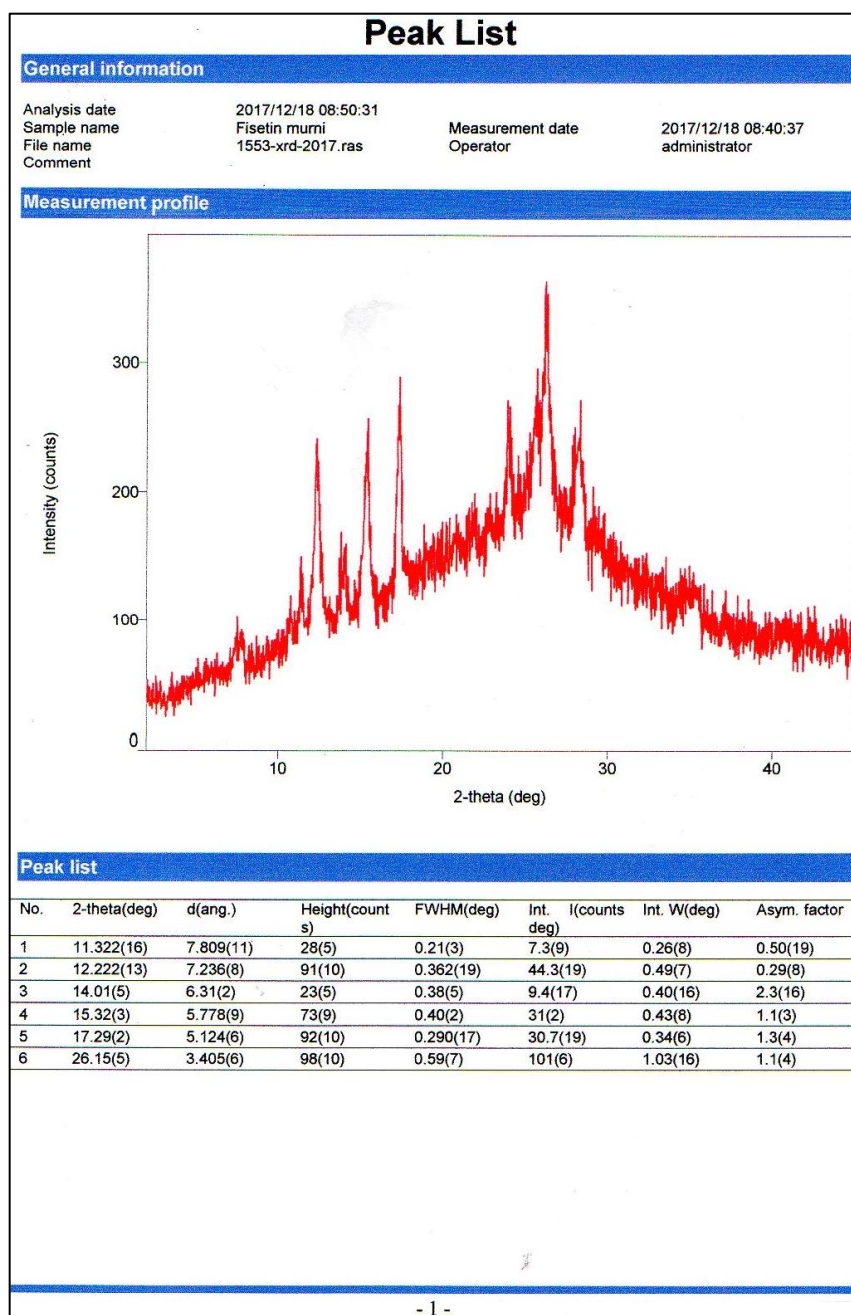
Lampiran 11. Uji kelarutan dispersi padat fisetin dalam berbagai polimer



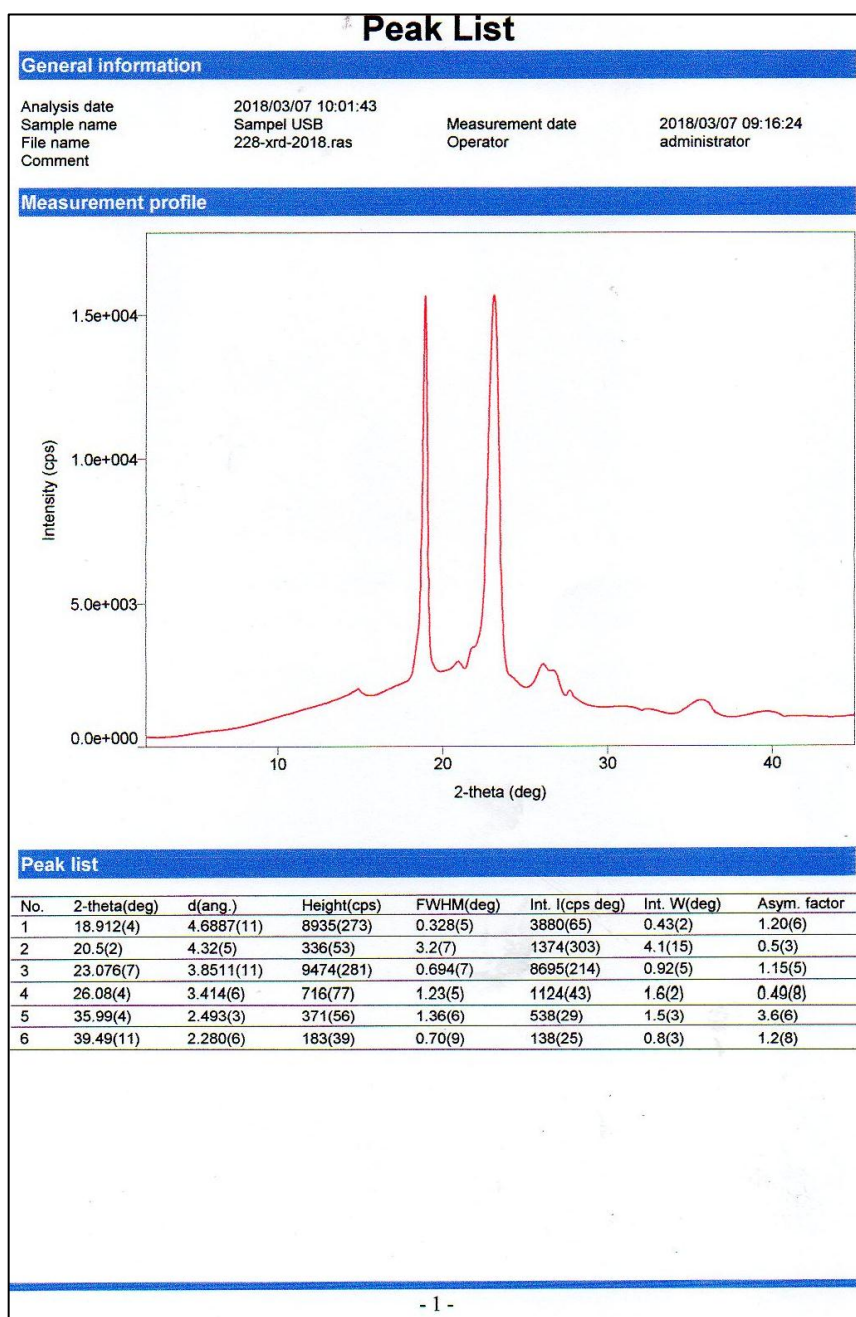
Lampiran 12. Kelarutan dispersi padat fisetin dengan poloxamer 188



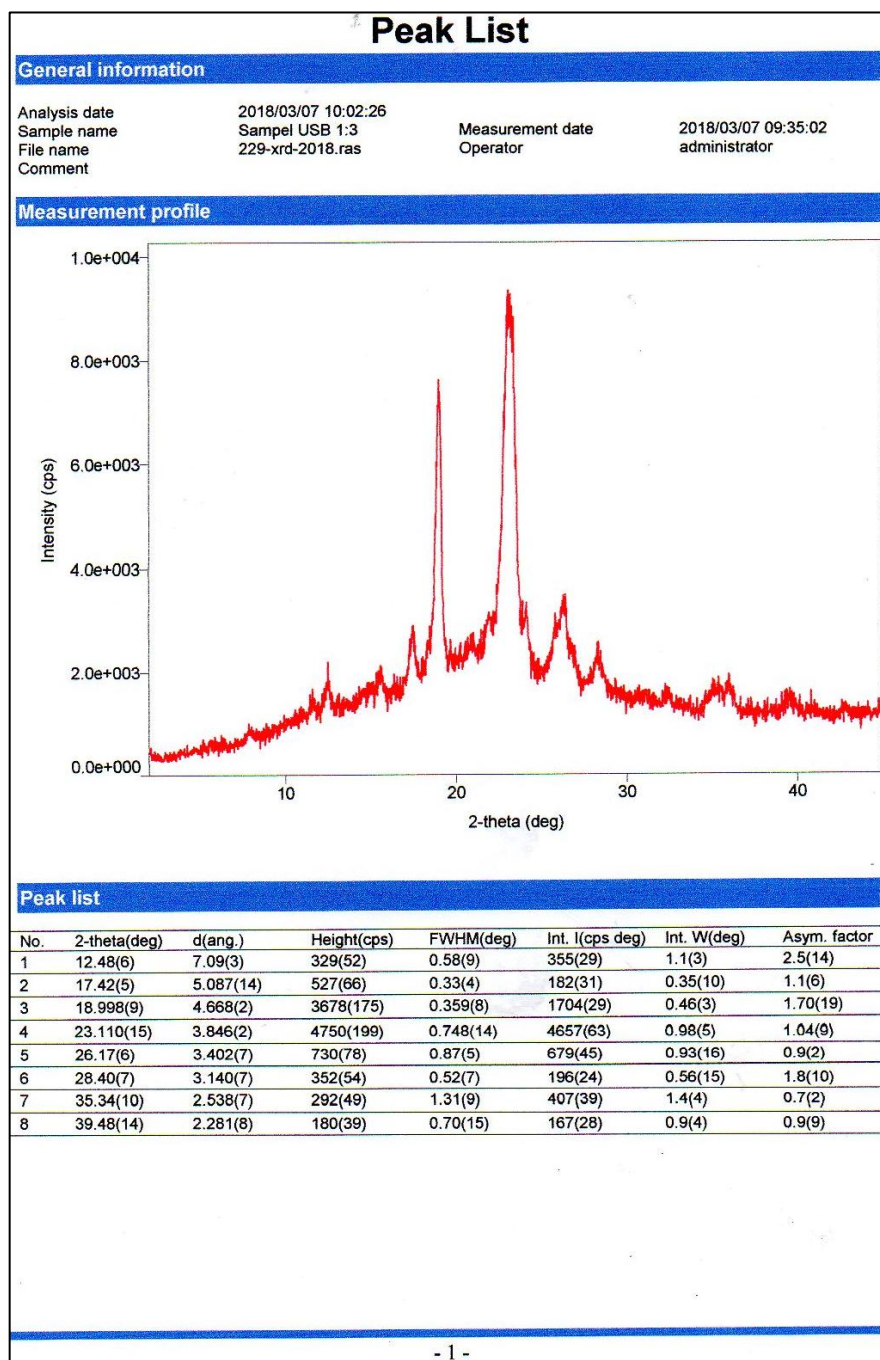
Lampiran 13. Hasil Uji XRD



(a) fisetin murni

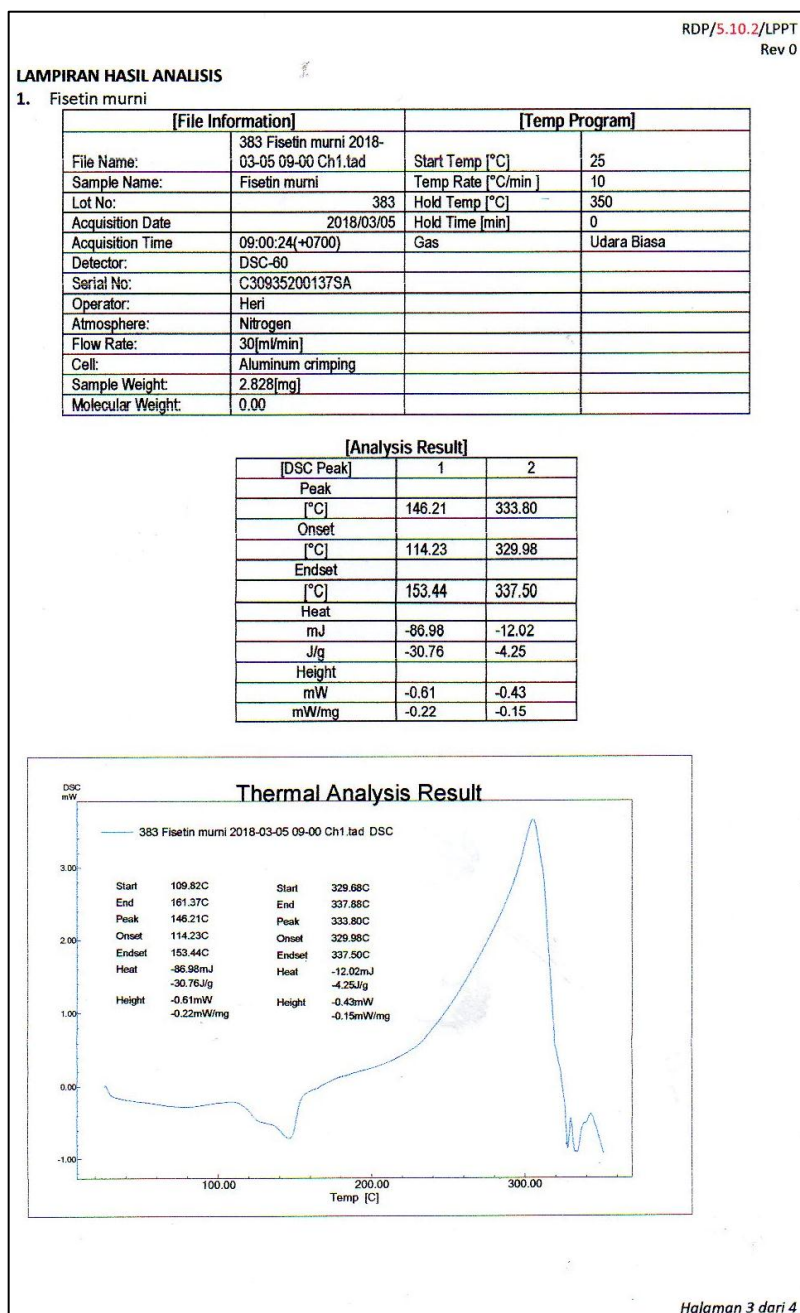


(b) poloxamer 188



(c) dispersi padat fisetin

Lampiran 14. Hasil uji DSC



(a) fisetin murni

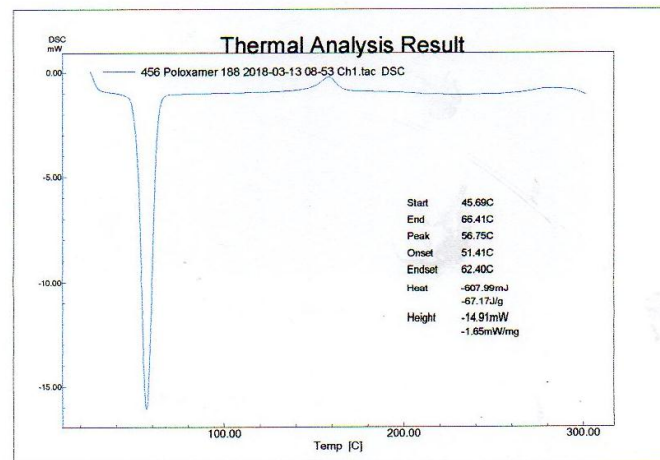
LAMPIRAN HASIL ANALISIS

1. Poloxamer 188

[File Information]		[Temp Program]	
File Name:	456 Poloxamer 188 2018-03-13 08-53 Ch1.tad	Start Temp [°C]	25
Sample Name:	Poloxamer 188	Temp Rate [°C/min]	10
Lot No:	456	Hold Temp [°C]	300
Acquisition Date	2018/03/13	Hold Time [min]	0
Acquisition Time	08:53:15(+0700)	Gas	Udara Biasa
Detector:	DSC-60		
Serial No:	C30935200137SA		
Operator:	Heri		
Atmosphere:	Udara		
Flow Rate:	30[m/min]		
Cell:	Aluminum crimping		
Sample Weight:	9.051[mg]		
Molecular Weight:	0.00		

[Analysis Result]

[DSC Peak]	1
Peak	
[°C]	56.75
Onset	
[°C]	51.41
Endset	
[°C]	62.40
Heat	
mJ	-807.99
J/g	-87.17
Height	
mW	-14.91
mW/mg	-1.65

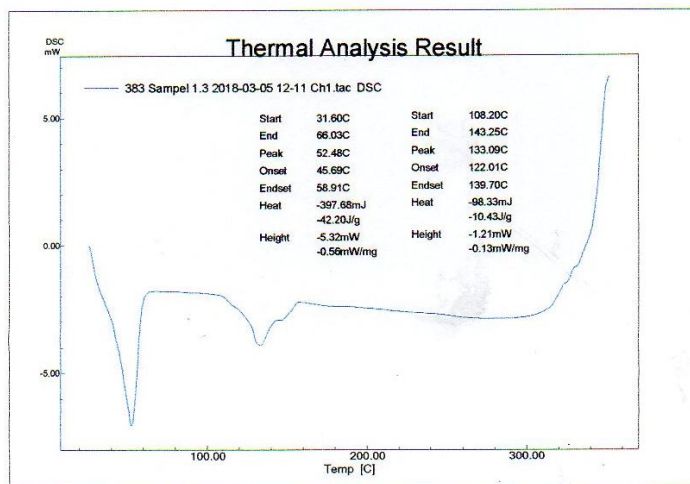


(b) poloxamer 188

2. Sampel 1:3

[File Information]		[Temp Program]	
File Name:	383 Sampel 1.3 2018-03-05 12-11 Ch1.tad	Start Temp [°C]	25
Sample Name:	Sampel 1.3	Temp Rate [°C/min]	10
Lot No:	383	Hold Temp [°C]	350
Acquisition Date	2018/03/05	Hold Time [min]	0
Acquisition Time	12:11:35(+0700)	Gas	Udara Biasa
Detector:	DSC-60		
Serial No:	C30935200137SA		
Operator:	Heri		
Atmosphere:	Nitrogen		
Flow Rate:	30[mL/min]		
Cell:	Aluminum crimping		
Sample Weight:	9.424[mg]		
Molecular Weight:	0.00		

[Analysis Result]		
[DSC Peak]	1	2
Peak		
[°C]	52.48	133.09
Onset		
[°C]	45.69	122.01
Endset		
[°C]	58.91	139.70
Heat		
mJ	-397.68	-98.33
J/g	-42.20	-10.43
Height		
mW	-5.32	-1.21
mW/mg	-0.56	-0.13



(c) dispersi padat fisetin

Lampiran 15. Hasil data SPSS

1. Uji disolusi

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		uji disolusi
N		14
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	24.513064
	Std. Deviation	14.5786960
Most Extreme Differences	Absolute	.138
	Positive	.134
	Negative	-.138
Kolmogorov-Smirnov Z		.517
Asymp. Sig. (2-tailed)		.952

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

uji disolusi

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.145	1	12	.306

ANOVA

uji disolusi

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	265.834	1	265.834	1.277	.280
Within Groups	2497.165	12	208.097		
Total	2762.999	13			

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 fisetin murni	20.155529	7	12.9044273	4.8774151
formula c	28.870600	7	15.8009483	5.9721971

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 fisetin murni & formula c	7	.952	.001

Paired Samples Test

	Paired Differences					T	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 fisetin murni - formula c	-8.7150714	5.2748531	1.9937071	-13.5934969	-3.8366460	-4.371	6	.005

2. Uji kelarutan

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		ujikelarutan
N		4
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	16.123825
	Std. Deviation	9.3950288
Most Extreme Differences	Absolute	.428
	Positive	.295
	Negative	-.428
Kolmogorov-Smirnov Z		.856
Asymp. Sig. (2-tailed)		.456

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ujikelarutan	4	16.123825	9.3950288	4.6975144

One-Sample Test

	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
ujikelarutan	3.432	3	.041	16.1238250	1.174238	31.073412