PERBANDINGAN KARAKTERISASI SISTEM *NANOSTRUCTURED LIPID CARRIER* (NLC) DAUN *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis DENGAN VARIASI KONSENTRASI LIPID

SKRIPSI

Oleh:

FARIDA RAHMA SALSABILLA

NIM.16670011

PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2020

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

PERBANDINGAN KARAKTERISASI SISTEM *NANOSTRUCTURED LIPID CARRIER* (NLC) DAUN *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis DENGAN VARIASI KONSENTRASI LIPID

SKRIPSI

Diajukan Kepada :

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam

Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)

Oleh:

FARIDA RAHMA SALSABILLA

NIM.16670011

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM

MALANG

2020

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

PERBANDINGAN KARAKTERISASI SISTEM *NANOSTRUCTURED LIPID CARRIER* (NLC) DAUN *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis DENGAN VARIASI KONSENTRASI LIPID

Oleh :

FARIDA RAHMA SALSABILLA

NIM.16670011

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji :

Tanggal : 11 Juni 2020

Pembimbing I	Pembimbing II
Dr. apt. Roihatul Muti'ah., M.Kes.	drg. Anik Listiyana.,M.Biomed.
NIP. 19800203 200912 2003	NIP. 19800805 200912 2001

Mengetahui,
Ketua Program Studi

apt. Abdul Hakim, M.P.I. M.Farm.

NIP. 19761214 200912 1 002

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

PERBANDINGAN KARAKTERISASI SISTEM *NANOSTRUCTURED LIPID CARRIER* (NLC) DAUN *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis DENGAN VARIASI KONSENTRASI LIPID

SKRIPSI

Oleh:

FARIDA RAHMA SALSABILLA

NIM.16670011

Telah Dipertahanakan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)

Tanggal : 11 Juni 2020

Ketua Penguji	**: drg. Anik Listiyana.,M.Biomed**	**(.....)**
	NIP. 19800805 200912 2001	
Anggota Penguji	**: 1. Dr. apt. Roihatul Muti'ah., M.Kes.**	**(.....)**
	NIP. 19800203 200912 2003	
	2. drg.Arief Suryadinata, Sp.Ort.	**(.....)**
	NIP. 19850720 200912 1 003	
	3. Achmad Nashichuddin,M.A	**(.....)**
	NIP. 19730705 200003 1 002	

Mengesahkan,

Ketua Program Studi Farmasi

apt. Abdul Hakim, M.P.I. M.Farm.

NIP. 19761214 200912 1 002

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : **Farida Rahma Salsabilla**

NIM : 16670011

Jurusan : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Judul : Perbandingan Karakterisasi Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis Dengan Variasi Konsentrasi Lipid.

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan maka saya menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang,

Yang Membuat Pernyataan,

Farida Rahma Salsabilla

NIM.16670011

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

MOTTO

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

-Ali Bin Abi Thalib-

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas rahmat dan hidayah-Nya, penulisan skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik. Sholawat serta salam selalu tercurahkan kepada Rasulullah SAW, keluarga, para sahabat dan pengikut beliau hingga akhir zaman.

Penelitian dalam skripsi ini berjudul "Perbandingan Karakterisasi Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis Dengan Variasi Konsentrasi Lipid". Naskah ini diajukan untuk memenuhi persyaratan Pendidikan Sarjana Farmasi Fakultas Kedoteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. H. Abdul Haris, M.Ag, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. dr. Bambang Parjianto, Sp.B., Sp.BP-RE dan Prof.Dr.dr.Yuyun Yueniwati Prabowowati Wadjib, M.Kes., Sp.Rad (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. apt. Abdul Hakim,M.P.I, M.Farm selaku ketua Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. apt. Roihatul Muti'ah., M.Kes. selaku pembimbing I, atas bimbingan, kesabaran serta waktunya sehingga dapat menyelesaikan naskah skripsi ini dengan baik.
5. drg. Anik Listiyana.,M.Biomed selaku pembimbing II atas bimbingan, kesabaran dan waktunya sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi ini dengan baik.
6. drg. Arief Suryadinata, Sp.Ort selaku penguji skripsi ini, atas bimbingan, kritik, saran dan kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi ini dengan baik.
7. Ustadz Achmad Nasichuddin, M.A selaku penguji agama dalam ujian skripsi, atas bimbingan, kritik, saran dan kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi ini dengan baik.
8. Ibunda Wahju Dewi Iriatna dan ayahanda Achmad Zainul Arifin., selaku orangtua tercinta terimakasih atas semua doa, harapan, motivasi dan semangat yang telah diberikan kepada ananda, sehingga ananda dapat menyelesaikan naskah proposal ini tepat waktu.
9. Saudara tercinta Harya Dwi Darmawan, Mas Hamzah, Mbak Rizki, Mbak Sylvi, Kakak Wais serta seluruh keluarga besarku yang selalu memberikan

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

motivasi, semangat, do'a restu dalam menyelesaikan naskah proposal ini dengan baik.

10. Khusus buat sahabat-sahabatku di HTQ , teman, saudara serta sahabat yang selalu memberi semangat (Hamzah, Dian) terimakasih untuk selalu memberi semangat satu sama lain, mengajarkan bagaimana istiqomahnya dalam mengerjakan sesuatu sehingga dapat menyelesaikan naskah proposal ini dengan baik.
11. Semua dosen pengajar dan staff Farmasi UIN MALIKI, terimakasih atas bantuan, saran dan semua hari-hari yang kita lewati bersama selama menempuh pendidikan Farmasi UIN MALIKI.
12. Teman-teman sejawat Farmasi UIN MALIKI 2016, terimakasih atas bantuan, saran dan semua hari-hari yang kita lewati bersama selama menempuh jurusan Farmasi UIN MALIKI.
13. Semua pihak yang terlibat langsung maupun tidak langsung yang tidak mampu penulis sebutkan satu-persatu, terimakasih atas dukungan dan doanya.

Dengan segala kerendahan hati penulis mohon maaf sebesar-besarnya bila naskah proposal ini masih jauh dari kata sempurna, untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Semoga tulisan dalam naskah ini dapat bermanfaat.

Malang,

Penulis

Farida Rahma Salsabilla

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL

HALAMAN PERSETUJUAN

HALAMAN PENGESAHAN

HALAMAN MOTTO

KATA PENGANTAR..... **i**

DAFTAR ISI..... **iii**

DAFTAR TABEL..... **vii**

DAFTAR GAMBAR ..... **viii**

DAFTAR LAMPIRAN..... **ix**

ABSTRAK..... **x**

ABSTRACT..... **xi**

مستخلص البحث..... **xii**

BAB I PENDAHULUAN 1

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 8

1.3 Tujuan Penelitian 8

1.4 Manfaat Penelitian 8

1.4.1 Manfaat Teoritis 8

1.4.2 Manfaat Aplikatif 8

1.4.3 Batasan Masalah 8

BAB II TINJAUAN PUSTAKA 10

2.1 *Nanostructured Lipid Carrier* 10

2.1.1 Kelebihan *Nanostructured Lipid Carrier* 10

2.1.2 Komponen Penyususn 11

2.1.3 Teknik Pembuatan Sediaan *Nanostructured Lipid Carrier* 13

2.1.4 Tipe-Tipe *Nanostructured Lipid Carrier* 16

2.2 Tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis 17

2.2.1 Klasifikasi Tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis…. 17

2.2.2 Morfologi Tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis 18

2.2.3 Manfaat Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Tev.) Vis 19

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.3 Formulasi Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis 21
2.3.1 Karakteristik Bahan Tambahan Formula Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis..... 22
2.3.1.1 Monostearin 22
2.3.1.2 Asam Oleat..... 23
2.3.1.3 Tween 80..... 24
2.3.1.4 Span 80 25
2.4 Evaluasi Karakteristik Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* 27
2.4.1 Organoleptis..... 27
2.4.2 Pengukuran pH..... 27
2.4.3 Viskositas..... 28
2.4.4 Pengukuran Ukuran Partikel 29
2.4.5 Efisiensi Penjebakan 29
2.5 Pemanfaatan Tanaman Sebagai Bahan Obat Dalam Perspektif Islam..... 30
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL..... 34
3.1 Kerangka Konseptual..... 34
3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual..... 34
3.1.2 Uraian Kerangka Konsep 35
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN 37
4.1 Jenis Penelitian..... 37
4.2 Waktu dan Tempat Penlitian..... 37
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional 38
4.3.1 Variabel Penelitian..... 38
4.4 Definisi Operasional 41
4.5 Bahan Penelitian 42
4.5.1 Bahan Ekstraksi 42
4.5.2 Bahan Formula Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* 42
4.6 Alat Penelitian..... 42
4.6.1 Ektraksi 42
4.6.2 Pembuatan Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* 43

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

4.7 Skema Kerja Penelitian 44
4.8 Prosedur Penelitian 44
4.8.1 Preparasi Simplisia 44
4.8.2 Pembuatan Simplisia 44
4.8.3 Uji Kadar Air dengan *Moisture Content Analyzer* 45
4.8.4 Proses Ekstraksi Menggunakan *Ultrasonic Assisted Extraction* 45
4.8.5 Pembuatan Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis 47
4.8.5.1 Formula Sistem NLC 47
4.8.5.2 Skema Pembuatan NLC 49
4.9 Evaluasi Karakteristik Sistem NLC 49
4.9.1 Organoleptis 49
4.9.2 Pengukuran pH 50
4.9.3 Pengukuran Viskositas 50
4.9.4 Pengukuran Ukuran Partikel 50
4.9.5 Pengukuran Persen Efisiensi Penjebakan 50
BAB V PEMBAHASAN 52
5.1 Determinasi Tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis 52
5.2 Preparasi Sampel Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis 53
5.3 Uji Kadar Air Serbuk Simplisia Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis 54
5.4 Ekstraksi dengan Metode *Ultrasonic Assisted Extraction* (UAE) 55
5.5 Pembuatan Dapar Fosfat pH 7,4 ± 1 57
5.6 Pembuatan Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. 58
5.7 Evaluasi Karakteristik Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. 61
5.7.1 Evaluasi Organoleptis 61
5.7.2 Evaluasi nilai pH 61
5.7.3 Evaluasi Viskositas 63
5.7.4 Evaluasi Ukuran Partikel 65
5.7.5 Evaluasi Pengukuran Persen Efisiensi Penjebakan 66

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

5.8 Pembahasan Hasil Penelitian 67
5.9 Pengembangan Tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis Sebagai Bahan Baku Obat dalam Islam..... 80
BAB VI KESIMPULAN 85
6.1 Simpulan 85
6.2 Saran 86
DAFTAR PUSTAKA..... 87
LAMPIRAN

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Formula NLC Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerarifolium* (Trev.) Vis.

Tabel 4.1 Formula NLC Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerarifolium* (Trev.) Vis.

Tabel 5.1 Hasil uji kadar air tiap replikasi sampel serbuk simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. menggunakan alat MCA.

Tabel 5.2 Hasil ekstrak pekat etanol 96% *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)Vis

Tabel 5.3 Tabel pengambilan bahan pembentuk sistem NLC ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

Tabel 5.4 Hasil pemeriksaan evaluasi organoleptis sistem NLC ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

Tabel 5.5 Mean ± SD hasil pemeriksaan evaluasi pH sistem NLC ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

Tabel 5.6 Mean ± SD hasil pemeriksaan evaluasi viskositas sistem NLC ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

Tabel 5.7 Mean±SD hasil pemeriksaan evaluasi ukuran partikel sistem NLC ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

Tabel 5.8 Hasil pemeriksaan evaluasi efisiensi penjebakan obat pada sistem NLC ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Klasifikasi sistem NLC berdasarkan nano-struktur, komposisi dan rasio lipid padat dan lipid cair.

Gambar 2.2 Bunga (kiri) dan Daun (kanan) *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

Gambar 2.3 Struktur Monostearin

Gambar 2.4 Struktur Asam Oleat

Gambar 2.5 Struktur Tween 80

Gambar 2.6 Tween 80

Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

Gambar 4.1 Skema Penelitian

Gambar 4.2 Skema Gambar Pembuatan NLC

Gambar 5.1 (A) Berat Sampel Basah (B) Berat Simplisia Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

Gambar 5.2 Proses ekstraksi serbuk simplisa Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

Gambar 5.3 Proses evaluasi pH dapar fosfat menggunakan pH meter.

Gambar 5.4 Proses pemanasan fase lipid dan fase air sistem bahan-bahan sistem NLC

Gambar 5.5 (A) Proses homogenisasi fase lipid dan fase air (B) Sediaan NLC 10%,20% dan 30%

Gambar 5.6 (A) Basis sistem NLC (B) Sistem NLC dengan campuran ekstrak

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Evaluasi Organoleptis

Lampiran 2. Hasil Evaluasi Uji pH

Lampiran 3. Hasil Evaluasi Uji Viskositas

Lampiran 4. Evaluasi Hasil Ukuran Partikel

Lampiran 5. Evaluasi Hasil Uji Efisiensi Penjebakan

Lampiran 5.1 Panjang Gelombang Max Krisan

Lampiran 5.2 Baku Standar Krisan

Lampiraan 5.3 Sampel NLC

Lampiran 6. Surat Determinasi Tanaman Chrysanthemum cinerariifolium (Trev.) Vis.

Lmapiran 7. Lembar Persetujuan Perbaikan (Revisi) Ujian Skripsi

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ABSTRAK

Salsabilla, F. R. Perbandingan Karakterisasi Sistem Nanostructured Lipid Carrier Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis Dengan Variasi Konsentrasi Lipid.
Pembimbing: (I) Dr.apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes
(II) drg. Anik Listiyana, M.Biomed

Ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis terbukti memiliki aktivitas antikanker (Inayatin, 2018). Namun senyawa tersebut memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan lemak (Aditya, dkk,2013). Untuk meningkatkan bioavailabilitas sediaan dilakukan pengembangan desain obat dalam bentuk *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC). Tujuan pada penelitian ini adalah mengetahui pengaruh perbedaan konsentrasi lipid Monostearin dan Asam Oleat dalam formulasi sistem NLC daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis, yang menghasilkan karakteristik fisikokimia dalam uji organoleptis, pH, viskositas, ukuran partikel dan efisiensi penjebakan. Pembuatan dilakukan dengan menggunakan metode *High Shear Homogenization*. Uji organoleptis menunjukkan hasil yang ideal untuk sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC), nilai pH yang dihasilkan pada formula 1 (7,0 ± 0,12), formula 2 (6,7 ± 0,17) dan formula 3 (6,8 ± 0,2)), nilai viskositas formula 1 (55,66 ± 2,84 cPs), formula 2 (28,86 ± 3,91 cPs), dan formula 3 (28,57 ± 16,85 cPs). Ukuran partikel formula 1 (5530 ± 320,47 nm), formula 2 (5337 ± 671,44 nm) dan formula 3 (4676 ± 2215,75 nm)).Nilai efisiensi penjebakan obat formula 1 (33,55%), formula 2 (38,77%), formula 3 (83,75%). Berdasarkan hasil karakterisasi tersebut, konsentrasi lipid 10% dan 20% baik untuk digunakan formulasi sediaan oral NLC sedangkan untuk formula dengan konsentrasi lipid 30% baik digunakan untuk sediaan topikal NLC.

Kata kunci : *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC), Lipid, Ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis, karakterisasi.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ABSTRACT

Salsabilla, F. R. Comparison of the Characterization of the Nanostructured Lipid Carrier System of *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis Leaves with Variation in Lipid Concentration.

Advisor: (I) Dr.apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes.
(II) drg. Anik Listiyana, M.Biomed

Ethanol extract 96% of *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis leaves are proven to have anticancer activity (Inayatin, 2014). However, these compounds have low solubility in water and fat (Aditya, et al, 2013). To improve the bioavailability of preparations, the development of drug design in the form of Nanostructured Lipid Carrier (NLC) is carried out. The purpose of this study was to determine the effect of different concentrations of Monostearin and Oleic Acid lipids in the NLC formulation of *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis leaves, which produced physicochemical characteristics in organoleptic, pH, viscosity, particle size and entrapment efficiency. Making is done using the High Shear Homogenization method. Organoleptic tests showed ideal results for the Nanostructured Lipid Carrier (NLC) system, the resulting pH values in formula 1 (7.0 ± 0.12), formula 2 (6.7 ± 0.17) and formula 3 (6.8 ± 0.2)), the viscosity value of formula 1 (55.66 ± 2.84 cPs), formula 2 (28.86 ± 3.91 cPs), and formula 3 (28.57 ± 16.85 cPs). Particle size of formula 1 (5530 ± 320.47 nm), formula 2 (5337 ± 671.44 nm) and formula 3 (4676 ± 2215.75 nm)). The entrapment efficiency value of formula 1 drugs (33.55%), formula 2 (38.77%), formula 3 (83.75%). Based on the results of these characterizations, lipid concentrations of 10% and 20% are good for use in oral formulations of NLC while for formulas with lipid concentrations of 30% are good for topical preparations of NLC.

Keywords: Nanostructured Lipid Carrier (NLC), Lipids, 96% ethanol extract of *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis leaves, Characterization.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

مستخلص البحث

سلسبيلا, فريدة رحمة ,مقارنة توصيف انظمة الدهون ذات بنية النانو *Chrysanthemum cinerariifolium* Vis (Trev.)مع اختلافات في تركيز الدهون.

المستشار الأول د/ Dr.apt Roihatul Muti'ah M.Kes
المستشار الثاني د/ drg.Anik Listiyana M.Biomed

ثبت أن استخراج الإيثانول 96 ٪ من أقحوان *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis لها نشاط مضاد للسرطان في 2014 .(ومع ذلك ، فإن هذه المركبات لها قابلية منخفضة للذوبان في الماء والدهون في 2013 .لتحسين التوافر البيولوجي للمستحضرات ، يتم تطوير تصميم الدواء في شكل ناقل للدهون النانوية (NLC) كان الغرض من هذه الدراسة هو تحديد تأثير تركيزات مختلفة من مونوستيرين وحمض الأوليك في تركيبة NLC لأوراق أقحوان *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)Vis، والتي أنتجت خصائص فيزيائية كيميائية في الحسية ، ودرجة الحموضة ، واللزوجة ، وحجم الجسيمات وكفاءة الالتفاف. تتم عملية التصنيع باستخدام طريقة التجانس عالي القص. أظهرت الاختبارات الحسية نتائج مثالية لنظام ناقل الدهون النانوي (NLC) ، وقيم الأس الهيدروجيني الناتجة في الصيغة 1 (7.0 ± 0.12) ، الصيغة 2 (6.7 ± 0.17) والصيغة 3 ((6.8 ± 0.2) ، قيمة اللزوجة للصيغة 1 (55.66 ± 2.84 سنتي بواز) ، الصيغة 2 (28.86 ± 3.91 سنتي بواز) ، والصيغة 3 (28.57 ± 16.85 سنتي بواز). حجم الجسيمات من الصيغة 1 (5530 ± 320.47 نانومتر) ، الصيغة 2 (5337 ± 671.44 نانومتر) والصيغة 3 (4676 ± 2215.75 نانومتر)). قيمة كفاءة الاصطياد من أدوية الصيغة 1 (33.55٪) ، الصيغة 2 (38.77٪) ، الصيغة 3 (83.75٪). بناءً على نتائج هذه التوصيفات ، فإن تركيزات الدهون بنسبة 10 ٪ و 20 ٪ جيدة للاستخدام في تركيبات NLCعن طريق الفم بينما تكون الصيغ التي تحتوي على تركيزات دهنية 30 ٪ جيدة للمستحضرات الموضعية ل NLC.

الكلمات المفتاحية: ناقلة دهنية ذات بنية نانوية (NLC) ، دهون ، مستخلص إيثانول بنسبة 96 ٪ من أقحوان *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis, *أوراق* و توصيف.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nanostructured Lipid Carrier (NLC) adalah sistem pembawa berbasis lipida yang menggunakan kombinasi matriks berupa lipid padat dan cair yang distabilkan dengan penambahan surfaktan (Rohman, dkk., 2019). Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) merupakan sistem penghantaran obat baru hasil pengembangan dari *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN). *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) adalah sistem pembawa berbasis koloid yang menggunakan lipid padat sebagai bahan pembentuk matriks dengan ukuran partikel sebesar 50-1000 nm (Amalia, dkk., 2015). Kedua sistem ini, memiliki keistimewaan yang sangat berperan penting dalam menimbulkan efek hidrasi pada kulit, muatan obat yang tinggi, serta efek pelepasan obat terkendali (Yadav, dkk., 2013 dan Sharma, dkk., 2018). Pengembangan sistem NLC ditujukan untuk memperbaiki beberapa permasalahan yang timbul pada sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yaitu jumlah penjerapan obat yang terlalu rendah, keluarnya obat dari sistem selama masa penyimpanan, dan kandungan air yang terlalu tinggi pada dispersi SLN (Muller, dkk., 2002). Sistem NLC memiliki kelebihan yaitu kemampuan enkapsulasi yang tinggi, rilis yang terkontrol, stabil secara termodinamik dan mampu meningkatkan bioavailabilitas senyawa bioaktif (Hung, dkk., 2011). Sistem NLC juga banyak diaplikasikan pada bidang farmasi, karena kemampuannya menghantar obat sampai ke target dan juga mampu mengontrol rilis obat, dengan ukuran partikel nano menyebabkan komponen

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

bioaktif dapat lebih akurat langsung mencapai sel target atau reseptor dalam tubuh (Mohanraj dan Chen., 2007).

Dalam pembuatan sistem NLC sangat memperhatikan sifat-sifat dan bahan yang digunakan dalam formulasinya, karena sangat berpengaruh terhadap karakteristik fisikokimia formula NLC seperti organoleptis, nilai pH, ukuran partikel, viskositas, dan efisiensi penjebakan obat yang nantinya menentukan efektifitas sistem NLC dalam membawa senyawa bioaktif (Shah, dkk., 2016). Komposisi utama yang perlu diperhatikan yakni pemilihan fase lipid yang akan digunakan, diantaranya titik lebur, morfologi kristal, viskositas, dan polaritas (Qian, dkk., 2011). Lipid sebagai kerangka dasar pembentuk NLC menentukan karakteristik akhir NLC, terutama pada stabilitasnya. Lipid padat lebih memiliki peran yang dominan dalam membentuk stabilitas sistem, pada penelitian ini lipid padat yang digunakan adalah monostearin.

Monostearin memiliki kelebihan dibandingkan dengan penggunaan lipid padat lain seperti gliseril behenate maupun setil palmitat. Monostearin memiliki bentuk polimorf yang stabil serta memiliki potensi yang rendah untuk berubah bentuk dari satu bentuk ke bentuk polimorf lain (Annisa, dkk., 2016). Lipid padat akan dikombinasikan dengan lipid cair, salah satu lipid cair yang sering digunakan dalam kombinasi matriks lipid NLC adalah asam oleat. Penggunaan asam oleat sebagai lipid cair berperan penting dalam menurunkan proses kristalisasi dan merupakan faktor utama yang mempengaruhi kecepatan pelepasan bahan aktif dan efisiensi penjebakan obat dalam sistem NLC (Hu, dkk., 2005). Perbedaan titik lebur merupakan poin penting dalam pemilihan lipid pada sistem NLC. Perbedaan titik

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

lebur antara lipid padat dan lipid cair mempengaruhi proses kristalisasi, yang secara langsung berhubungan terhadap pembentukan fase *solid-state* pada permukaan partikel NLC ketika penurunan suhu (Aisiyah, dkk., 2019). Lipid padat akan membentuk kristal lebih awal di permukaan partikel, kemudian lipid cair akan berada pada inti partikel bersama bahan aktif sehingga dapat meningkatkan stabilisasi bahan aktif. Pada sistem NLC, lipid padat dan lipid cair akan membentuk struktur kristal yang tidak sempurna. Hal ini menyebabkan matriks yang terbentuk akan memuat obat dalam jumlah yang lebih tinggi sehingga kemungkinan bahan aktif keluar dari sistem juga dapat dikurangi atau bahkan dihindari (Aisiyah, dkk., 2019). Beberapa senyawa yang tidak stabil dapat dihantarkan dengan sistem NLC ini terutama senyawa antioksidan (Aisiyah, dkk., 2019).

Penelitian untuk mempelajari kombinasi lipid padat dan lipid cair dalam meningkatkan stabilitas, kapasitas penjebakan bahan obat, dan dapat mengontrol pelepasan telah banyak dilakukan. Diantaranya adalah kombinasi monostearin dan miglyol 808 dengan bahan obat meloxicam menggunakan perbandingan lipid padat dan lipid cair yaitu 6:4 ; 7:3 ; dan 8:2 (Annisa, dkk.,2016). Selain itu kombinasi gliseril behenate dan miglyol dengan bahan obat aciclofenak menggunakan perbandingan 7:3 dan 8:2 (Souto dan Muller., 2007). Seiring perkembangan teknologi, pada penelitian ini akan digunakan sistem NLC menggunakan lipid padat monostearin dan lipid cair asam oleat dengan perbandingan 6:4, 12:8, 18:12 menggunakan bahan obat yang berasal dari ekstrak bahan alam.

Ekstrak bahan alam, dikenal memiliki manfaat untuk mengobati suatu penyakit tertentu. Ekstrak-ekstrak tersebut, didapatkan dari tumbuhan obat yang

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

mengandung suatu senyawa bioaktif yang dapat memberikan efek farmakologis. Indonesia merupakan negara kepulauan yang terletak di kawasan tropis antara dua benua (Asia dan Australia) dan dua samudera (Samudera Hindia dan Samudera Pasifik) yang terdiri atas sekitar 17.500 pulau dengan panjang garis pantai sekitar 95.181 km. Luas wilayah Indonesia ini hanya sekitar 1,3% dari luas bumi, namun memiliki tingkat keberagaman kehidupan yang sangat tinggi. Indonesia, diperkirakan memiliki 25% dari spesies tumbuhan berbunga yang ada di dunia dan merupakan urutan negara terbesar ketujuh dengan jumlah spesies mencapai 20.000 spesies, yang mana 40% nya merupakan tumbuhan endemik atau asli Indonesia (Kusmana, dkk., 2015).

Keanekaragaman hayati berupa tumbuhan ini diciptakan oleh Allah SWT agar manusia selalu mengingat tanda-tanda kekuasaan Allah SWT dan senantiasa selalu berdzikir dan berbuat kebaikan sebagaimana telah dijelaskan dalam Al-Qur'an surah Ali-Imran ayat 190-191 sebagai berikut :

اِنَّ فِيْ خَلْقِ السَّمٰوٰتِ وَالْاَرْضِ وَاخْتِلَافِ الَّيْلِ وَالنَّهَارِ لَاٰيٰتٍ لِّاُولِى الْاَلْبَابِۙ – ١٩٠

الَّذِيْنَ يَذْكُرُوْنَ اللّٰهَ قِيَامًا وَّقُعُوْدًا وَّعَلٰى جُنُوْبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُوْنَ فِيْ خَلْقِ السَّمٰوٰتِ وَالْاَرْضِۚ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هٰذَا بَاطِلًاۚ سُبْحٰنَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ – ١٩١

Artinya: "*Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, dan silih bergantinya malam dan siang terdapat tanda tanda bagi orang- orang yang berakal.(yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadaan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): "Ya Tuhan kami, tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha Suci Engkau, maka periharalah kami dari siksa neraka*".

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Menurut Syaikh Imam al-Qurthubi dalam tafsir Al-Qurthubi (2008: 78) menafsirkan bahwa Allah SWT memerintahkan kita untuk melihat, merenung, dan mengambil kesimpulan pada tanda-tanda ke-Tuhanan. Karena tanda-tanda tersebut tidak mungkin ada kecuali diciptakan oleh Yang Maha Hidup, Yang Maha Suci, Maha Menyelamatkan, Maha Kaya dan tidak membutuhkan apapun yang ada di alam semesta. Dengan menyakini hal tersebut maka keimanan mereka bersandarkan atau keyakinan yang benar dan bukan hanya sekedar ikut-ikutan . Pada lafadz لَاٰيٰتٍ لِّأُولِى الْأَلْبَابِ "Terdapat tanda-tanda bagi orang-orang yang berakal". Inilah salah satu fungsi akal yang diberikan ke pada seluruh manusia, yaitu agar mereka dapat menggunakan akal tersebut untuk merenungi tanda-tanda yang telah diberikan oleh Allah SWT.

Selanjutnya, menurut Prof. Dr. Teungku Muhammad Hasbi Ash-Shiddieqy dalam tafsir Al-Qur'anul Majid An-Nuur (2000: 771-773) menafsirkan surat Ali-Imron ayat 191 bahwa orang yang berakal (*Ulil-albab*) adalah orang yang memperhatikan penciptaan langit dan bumi beserta isi dan hukum-hukumnya, lalu mengingat penciptanya yakni Allah SWT, dalam segala keadaan. Kemenangan dan keberuntungan hanyalah dengan mengingat kebesaran Allah SWT serta memikirkan segala makhluk-Nya yang menunjuk kepada adanya Sang Khaliq yang Esa. Yang memiliki ilmu dan kodrat, yang diiringi oleh iman dan taqwa. Dalam kegiatan tafakkur mereka juga mengingat Allah SWT seraya lisannya berucap memuji keagungan dan kebesaran-Nya atas ciptaan yang mengandung hikmah dan kemashlahatan. Masing-masing orang akan memperoleh pembalasan atas amal perbuatannya kelak, baik itu amal shalih maupun buruk (Shiddieqy, 2000).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Manusia diberi akal oleh Allah SWT untuk berfikir dan berbuat baik kepada sesama makhluk Allah SWT. Keberadaan berbagai macam jenis tanaman tentunya merupakan suatu berkah yang harus dikembangkan dan dimanfaatkan. Salah satunya adalah dengan memanfaatkan tanaman obat sebagai sumber daya alam bahan obat, hal tersebut merupakan salah satu implementasi dari kegiatan *tafakkur*. Dalam proses memanfaatkan tanaman obat, akan teringat dengan keagungan dan kebesaran-Nya atas ciptaan yang mengandung hikmah dan kemashlahatan sehingga akan meningkatkan ketaqwaan pada Allah SWT. Salah satu tanaman yang bisa digunakan sebagai bahan baku obat, banyak sekali tumbuh di Indonesia salah satunya adalah tanaman krisan *Chrysanthemum*. Tanaman krisan (*Chrysanthemum*) merupakan tanaman dari famili *Asteraceae* yang sudah lama dikenal sebagai *floricultural* dan tanaman hias, disisi lain krisan dimanfaatkan sebagai tanaman kuliner, obat, *etnomedicine*, dan bahan biopestisida (Setiawati, dkk., 2019). Selain itu, genus *Chrysanthemum* banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional seperti pengobatan demam, migrain, antiinflamasi, memperlancar menstruasi, dan terapi penyakit rheumatoid (Ammar, dkk., 2016). Bunga krisan (*Chrysanthemum*) juga memiliki sifat antibakteri, antivirus, antioksidan, antiinflamasi, dan immunomodulator (Ammar, dkk., 2016). Salah satu tanaman krisan yang sering dimanfaatkan sebagai obat tradisional adalah tanaman krisan putih (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis). Penelitian terbaru, menyebutkan bahwa dalam ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis memiliki senyawa antioksidan golongan flavonoid dan flavonol meliputi *Kaempferitin, Isorhamnetin, Genistein, Orphenadrin* dan *Kaemferol* (Lestari., 2018).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Senyawa tersebut, mengandung senyawa yang memberikan efek farmakologis seperti antikanker (Inayatin., 2018). Namun demikian, diperkirakan 40% atau lebih dari senyawa bahan alam memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan memiliki toksisitas yang tinggi. Hal tersebut, dapat mempengaruhi bioavailabilitas suatu senyawa bahan alam di dalam tubuh. Tidak hanya itu, bioavailabilitas suatu senyawa juga sangat dipengaruhi oleh stabilitas senyawa terhadap pH tubuh, metabolisme oleh mikroflora normal dalam saluran pencernaan dan absorpsi melalui dinding usus (Ramadon, dkk.,2016). Oleh sebab itu, penting melakukan pengembangan formula yang dikenal dengan *Novel Drug Delivery System* (NDDS) seperti sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) guna mengurangi toksisitas, meningkatkan aktivitas farmakologi, meningkatkan kelarutan, meningkatkan stabilitas, melindungi dari pH ekstrem, memperbaiki biodistribusi dan mencegah terjadinya degradasi fisik ataupun kimia (Ramadon, dkk.,2016).

Berdasarkan uraian tersebut, maka pada penelitian ini dilakukan uji karakterisasi pada sistem penghantaran obat *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) dengan menggunakan monostearin sebagai lipid padat dan asam oleat sebagai lipid cair menggunakan variasi konsentrasi lipid 10%, 20% dan 30% dengan bahan aktif ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. Evaluasi yang dilakukan pada penelitian ini adalah karakteristik fisikokimia yang meliputi uji organoleptik, pH, viskositas, ukuran partikel, dan efisiensi penjebakan. Dari formula tersebut, diharapkan terbentuk karakteristik yang ideal sehingga dapat memberikan efek terapi yang baik.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dapat menghasilkan karakteristik fisikokimia yang baik menggunakan lipid padat monostearin dan lipid cair asam oleat ?
2. Berapa konsentrasi lipid terbaik dari sistem *Nanostructred Lipid Carrier* (NLC) ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui karakteristik fisikokimia sistem *Nanostructred Lipid Carrier* (NLC) menggunakan variasi konsentrasi lipid padat monostearin dan lipid cair asam oleat pada ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.
2. Mengetahui konsentrasi lipid terbaik pada sistem *Nanostructred Lipid Carrier* (NLC) ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan mampu menambah ilmu pengetahuan khususnya dibidang farmasi terkait pengembangan obat berbasis bahan alam.

1.4.2 Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada akademisi, masyarakat dan mahasiswa bahwa dengan kombinasi lipid monostearin dan asam oleat dengan variasi konsentrasi lipid 10%, 20% dan 30% sistem *Nanostructured*

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Lipid Carrier (NLC) ekstrak etanol daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)Vis dapat diketahui karateristik yang ideal sebagai sistem NLC.

1.5 Batasan Masalah

1. Bahan aktif yang diguanakan merupakan ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.
2. Fase lipid yang digunakan yakni monostearin sebagai lipid padat dan asam oleat sebagai lipid cair. Bentuk sediaan *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dengan menggunakan variasi konsentrasi lipid padat monostearin dan lipid cair asam oleat (10%, 20%,30%).
3. Karakteristik fisikokimia yang dilihat dalam sistem NLC yakni organoleptis, pH, ukuran partikel, viskositas dan efisiensi penjebakan.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Nanostructured Lipid Carrier*

Nanostructured Lipid Carrier (NLC) merupakan generasi baru dari *Solid Lipid Nanoparticles* (SLN) yang terdiri dari campuran lipid padat dan lipid cair, membentuk matrik inti lipid yang distabilkan oleh surfaktan (Cirri, dkk., 2012). Ukuran partikel NLC pada rentang 10-1000 nm (Pardeike, dkk., 2009) yang tersebar dalam fase air yang mengandung pengemulsi. Sebagai sistem penghantaran obat yang potensial, sistem NLC memiliki beberapa keuntungan dalam keadaan tertentu bila dibandingkan dengan sistem koloid lainnya (Tamiji, dkk., 2013). Ukuran partikel lipid yang kecil dapat meningkatkan penyerapan obat, meningkatkan laju pelepasan obat, meningkatkan kelarutan obat dan memiliki toksisitas rendah (Chen-yu, dkk.,2012). *Nanostructured Lipid Carrier* telah banyak diteliti sebagai salah satu sistem penghantaran obat terbaik dimana sistem ini menggabungkan kelebihan dari lipososm, emulsi dan polimer (Martins., 2012).

2.1.1 Kelebihan Sistem *Nanostructured Lipid Carrier*

Sebagai sistem penghantaran obat, *Nanostructured Lipid Carrier* memiliki beberapa kelebihan diantaranya :

1. Struktur NLC (tipe *imperfection, amorf, dan multiple*) dapat mengakomodasi lebih banyak obat atau bahan aktif dan menurunkan resiko kebocoran selama proses penyimpanan (Zhuang, dkk.,2010).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2. Dengan ukuran partikel yang kecil , menjamin kontak antara bahan aktif dan menjamin penetrasi obat ke dalam kulit (Li dan Ge., 2012).
3. Membentuk lapisan tipis pada permukaan kulit sehingga memiliki efek *skin hidration* (Chen-yu, dkk.,2012).
4. Pelepasan obat yang terkontrol, karena mobilitas bahan obat dalam lipid menjadi lebih rendah sehingga mengakibatkan bahan obat dilepaskan secara perlahan sedikit demi sedikit (Muller, dkk., 2002)
5. Meningkatkan stabilitas bahan obat yang disebabkan kecilnya kontak bahan obat dengan oksigen, cahaya, kelembapan, suhu dan kontaminasi karena bahan obat terjebak dalam sistem NLC (Hommoss., 2008).
6. Meningkatkan efisiensi penjebakan dan kapasitas muat obat karena kelarutan pada lipid cair lebih tinggi daripada lipid padat.
7. Memiliki toksisitas yang rendah karena bahan penyusunnya terdiri dari lipid padat dan lipid cair yang memiliki sifat tidak mengiritasi, aman, *biodegradable*, dan *Generally Recognized and Safe* (GRAS).

2.1.2 Komponen Penyusun

a. Lipid Padat dan Lipid Cair

Istilah lipid secara umum digunakan untuk struktur *trigliserida, gliserida, asam lemak, steroid,* dan *lilin* (Mader., 2006). Pada sistem NLC (*Nanostructured Lpid Carrier*), lipid berfungsi sebagai dasar pembentuk NLC menentukan karakteristik akhir NLC, terutama pada stabilitasnya. Lipid padat lebih memiliki peran yang dominan dalam membentuk stabilitas sistem. Lipid padat dikombinasikan dengan lipid cair menghasilkan struktur NLC yang semisolid. Lipid yang tidak mempunyai

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ikatan rangkap akan lebih stabil, tidak mudah teroksidasi dan tidak berubah menjadi asam (Aisiyah, dkk., 2019). Perbedaan titik lebur antara lipid padat dan lipid cair mempengaruhi proses kristalisasi, yang secara langsung berhubungan terhadap pembentukan fase *solid-state* pada permukaan partikel NLC ketika penurunan suhu. Lipid padat akan membentuk kristal lebih awal di permukaan partikel, kemudian lipid cair akan berada pada inti partikel bersama bahan aktif sehingga meningkatkan stabilisasi bahan aktif (Aisiyah, dkk., 2019). Lipid padat dan lipid cair akan membentuk struktur kristal yang tidak sempurna, hal ini menyebabkan matriks yang terbentuk akan memuat obat dalam jumlah yang lebih tinggi (Tetyczka, dkk., 2017). Kemungkinan obat keluar dari sistem juga dapat dikurangi atau bahkan dihindari. Beberapa senyawa yang tidak stabil dapat dihantarkan dengan sistem NLC ini, terutama senyawa antioksidan (Aisiyah, dkk., 2019).

b. Surfaktan

Surfakan adalah senyawa yang memiliki kemampuan untuk mengurangi tegagan permukaan dan antarmuka pada, cairan, dan padatan sehingga memungkinkan dua fase yang tidak bisa menyatu dapat menyatu dengan baik (Suhail, dkk., 2019). Kondisi tersebut dikenal sebagai teori tegangan permukaan dikatakan bahwa penambahan surfaktan akan menurunkan dan menghilangkan tegangan permukaan yang terjadi pada bidang batas sehingga antara kedua zat cair tersebut akan mudah bercampur (Azmi, 2016). Dalam aplikasi sistem penghantaran obat NLC, penggunaan surfaktan digunakan untuk membentuk emulsi antara fase lipid dan fase air sehingga terbentuk sediaan yang stabil tanpa adanya pemisahan. Beberapa jenis surfaktan telah banyak digunakan untuk membentuk sistem NLC adalah jenis

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

poloxamer, tween, fosfolipid, sodium deoxycolate, sodium dodecylsulfate, cetylpyridinium chloride (Karn-orachai, dkk.,2014). Diketahui bahwa kombinasi surfaktan dapat menurunkan aglomerasi partikel secara signifikan, jenis emulgator juga dapat mempengaruhi kecepatan pelepasan obat dalam sistem NLC (Han, dkk.,2008). Penggunaan surfaktan juga dilaporkan dapat mempengaruhi stabilitas sistem NLC, menurut (Han, dkk., 2008) penggunaan dua surfaktan dapat meningkatkan stabilitas sistem NLC dengan cara menjaga keseimbangan permukaan partikel pengemulsi. Penelitian lain (Ziani, dkk,2012) melaporkan bahwa sistem pembawa obat berukuran mikroskopis dapat terbentuk pada perbandingan lipid dengan surfaktan, namun juga dapat dipengaruhi oleh metode pembuatan sediaan.

2.1.3 Teknik Pembuatan Sediaan NLC (*Nanostructured Lipid Carrier*)

a. *High Pressure Homogenization*

Metode *High Pressure Homogenization* menggunakan tekanan tinggi (100-2000 bar) untuk mendorong lipid cair melalui celah sempit. Pada umumnya konsentrasi lipid yang digunakan 5 sampai 10 %. Pada metode ini digunakan *shear stress* dan *cavitation* sebagai gaya yang dapat merubah partikel menjadi ukuran submikron. Terdapat dua pendekatan dalam proses pembentukan sistem NLC menggunakan metode *High Pressure Homogenization* yaitu *Hot Homogenization Technique* dan *Cold Homogenization Technique*. Pada kedua teknik ini, pertama obat dilarutkan atau didispersikan pada lipid yang dileburan pada suhu 5-10℃ diatas titik leburnya (Naseri, dkk., 2015).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Pada *Hot Homogenization Technique*, bahan aktif yang telah didispersikan pada lelehan lipid didispersikan pada larutan surfaktan encer pada suhu yang sama dengan pengadukan menggunakan *high shear device* seperti *Ultra-Turrax* sehingga membentuk pre-emulsi lalu dihomogenkan menggunakan *piston gap homogenizer* untuk membentuk nanoemulsi o/w panas dan didinginkan pada suhu kamar. Pada *Cold Homogenization Technique*, leburan lipid yang telah berisi bahan aktif didinginkan secara cepat menggunakan es atau nitrogen cair. Keuntungan dari teknik ini adalah untuk mencegah degradasi bahan aktif oleh panas, partisi obat ke dalam fase air selama proses homogenisasi, dan mengurangi paparan panas terhadap sampel (Singhal dkk., 2011).

b. *High Shear Homogenization*

Metode ini merupakan teknik dispersi yang mudah dan paling sering digunakan. Pada metode ini leburan lipid didispersikan pada fase air pada suhu yang sama dengan pengadukan mekanik atau sonikasi (Singhal dkk., 2011). Terdapat pengaruh kecepatan pengadukan, waktu emulsifikasi, dan kondisi pendinginan terhadap ukuran partikel dan nilai zeta potensial. Peningkatan kecepatan pengadukan lebih berpengaruh pada nilai *Polydispersity Index* (PI) dibanding pada penurunan ukuran partikel. Pada metode ini, kualitas dispersi masih kurang baik karena masih dijumpai mikropartikel (Singhal, dkk., 2011).

c. *Solvent Emulsification-Evaporation Technique*

Metode ini, bahan-bahan lipofilik dan bahan aktif yang hidrofob dilarutkan dalam pelarut organik yang tidak campur dengan air (contoh : *sikloheksana, diklorometana, toluena,* dan *kloroform*). Kemudian larutan tersebut

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

diemulsifikasikan ke dalam fase air menggunakan *High Speed Homogenizer* untuk meningkatkan efisiensi emulsifikasi, emulsi yang terbentuk dilewatkan pada *microfluidizer*. Tahap akhir adalah penguapan pelarut organik dengan pengadukan mekanik pada suhu kamar sehigga diperoleh presipitasi lipid nanopartikel (Singhal dkk., 2011).

d. *Microemulsion Technique*

Pada metode ini campuran lipid dileburkan terlebih dahulu kemudian bahan aktif dimasukkan ke dalam leburan lipid. Pada suhu yang sama, siapkan campuran air, surfaktan, dan kosurfaktan untuk membentuk fase air dan kemudian fase air dimasukkan ke dalam leburan lipid dengan pengadukan sedang. Untuk menghasilkan mikroemulsi dibutuhkan perbandingan yang tepat dari setiap bahan yang digunakan. Mikroemulsi yang telah terbentuk kemudian didispersikan ke dalam fase air dengan perbandingan mikroemulsi panas dan fase air (1:25-1:50) dengan kecepata pengadukan sedang (Singhal, dkk., 2011).

e. *Solvent Emulsification – Diffusion Technique*

Pada metode ini, pelarut yang digunakan adalah pelarut yang campur dengan air, misalnya : *benzil alkohol, butil laktat,* dan *etil asetat*. Pada awalnya, baik pelarut maupun air harus dalam keadaan jenuh untuk menjamin keseimbangan termodinamik dari kedua cairan. Leburan lipid kemudian dilarutkan dalam air jernih pelarut organik (fase organik/ fase internal) dan kemudian diemulsifikasi ke dalam pelarut organik jenuh air yang mengandung emulgator dengan diaduk menggunakan *magnetic stirer* sehingga sehingga membentuk sistem emulsi o/w, emulsi ini kemudian diencerkan dengan air (1:5-1:10) agar pelarut berdifusi ke

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

dalam fase air dan kemudian terjadi agregasi lipid nanopartikel. Kondisi ini dilakukan pada suhu kamar atau suhu di bawah kelarutan lipid dengan kecepatan pengadukan yang dipertahankan konstan. Tahap akhir adalah proses penghilangan pelarut dengan *vacuum distillation* atau *lyophilization* (Singhal dkk., 2011).

2.1.4 Tipe-Tipe *Nanostructured Lipid Carrier*

Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* memiliki tiga tipe yang dipengaruhi oleh proses pembuatan dan komposisi campuran matriks lipid yang terbentuk. Tiga tipe tersebut yaitu:

a. Tipe I *The Imperfect type*

Tipe ini, terbentuk dari pencampuran lipid padat dan lipid cair yang berbeda secara kimia. Proses tersebut, menghasilkan struktur matriks lipid yang tidak sempurna sehingga membentuk celah antar rantai asam lemak. Keadaan demikian, mampu meningkatkan kandungan bahan aktif yang terjebak pada matriks (Naseri, dkk.,2019).

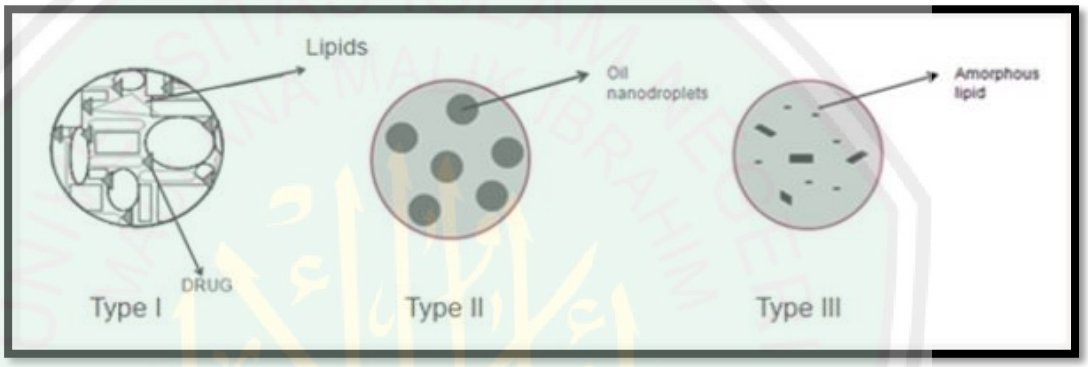
b. Tipe II *Amorphous type*

Amorphous type merupakan tipe NLC yang terbentuk dari campuran lipid padat dan lipid cair tertentu seperti *hydroxyoctacosanyl, hydroxystearate* dan *isopropylmyristate* atau *medium chain triglycerides*. Lipid ini menghasilkan partikel padat dari stuktur lipid amorf setelah pendinginan tetapi menghindari terjadinya kristalisasi, dan dapat meminimalkan *drug expulsion* selama penyimpanan, karena matriks tetap dipertahankan dalam bentuk α polimorfik (Souto dan Muller., 2007).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

c. Tipe III (*Multiple type*)

Tipe ketiga NLC ini terbentuk dari campuran lipid cair yang lebih banyak dari lipid padat, sehingga memebntuk nanokompartemen. Pada nanokompartemen kelarutan obat lipofil lebih tinggi sehigga meningkatkan kapasitas muat obat. Jenis ini berasal dari tipe emulsi w/o/w yang terdiri dari dispersi minyak dalam lemak dalam air (Natarajan, dkk.,2017).



Gambar 2.1 Klasifikasi sistem NLC berdasarkan nano-struktur, komposisi dan rasio lipid padat dan lipid cair (Natarajan, dkk.,2017).

2.2 Tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis

2.2.1 Klasifikasi Tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis

Chrysanthemum cinerariifolium (Trev.) Vis atau biasa disebut *Phyterum* merupakan tanaman keluarga *Asteraceae*. Menurut klasifikasi botani *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis diklasifikasikan sebagai berikut (USDA., 2019):

Kingdom	: Plantae-Plants
Subkingdom	: Tracheobionta - Vascular plants
Superdivisi	: Spermatophyta - Seed plant
Divisi	: Magnoliophyta - Flowering plants

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Kelas : Magnoliopsida - Dicotyledons

Subkelas : Asteridae

Ordo : Asterales

Family : Asteraceae / Compositae – Aster

Genus : Chrysanthemum L. – daisy

Spesies : *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis – *pyrethrum*

Gambar 2.2 : Bunga (kiri) dan Daun (kanan) *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

2.2.2 Morfologi Tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Viv

Chrysanthemum cinerariifolium (Trev.) Vis merupakan tanaman yang dengan tinggi 80-100 cm dan memiliki tangkai berwarna hijau keperakan, tubuh tanaman seringkali ditutupi dengan rambut halus seperti sutra. Daun tanaman terbelah dengan bagian menyirip pada dasar daun, panjang daun 10-20 cm, bilah daun lebih pendek dari tangkai daun, daun bagian atas umumnya lebih kecil dan memiliki tangkai daun lebih pendek (Catalano, dkk.,2014). Suhu optimal untuk berfotosintesis tanaman ini antara 15 dan 20 °C. Periode *vegetative* berlangsung beberapa bulan sampai tumbuh bunga, onset berbunga tanaman ini sekitar 6 minggu

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

dengan suhu di bawah 13℃ pada suhu antara 15℃ dan 20℃ dapat meningkatkan hasil bunga (Catalano, dkk.,2014).

Bunga *Chrysanthemum* umumnya memiliki bunga yang indah dan memiliki kesegaran bunga yang cukup lama, yaitu bertahan sampai 3 minggu. Tanaman genus *Chrysanthemum* terdiri lebih dari 100 spesies (Purnobasuki, dkk., 2014). Berdasarkan salah satu penelitian diketahui bahwa warna mahkota pada bunga *Chrysanthemum* bervariasi, ada yang berwarna merah, kuning, ungu, dan hijau. Bunga *Chrysanthemum* adalah bunga yang memiliki waktu kematangan yang berbeda antara serbuk sari dengan putik, sehingga sulit untuk terjadi penyerbukan sendiri. Tiap-tiap agen penyerbukan hanya dapat menangkap spectrum warna tertentu (Purnobasuki, dkk., 2014).

Bunga *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis adalah famili *asteraceae* yang selama ini terkenal dengan keindahan bunganya. Bunga krisan tersusun rapi dalam tangkai yang dengan berbagai bentuk, ukuran dan warna bunga. Selain sebagai bunga hias, bunga krisan juga dapat dipergunakan sebagai insektisida dan juga obat-obatan yang selama ini banyak digunakan oleh sebagian masyarakat (Kalia, dkk., 2016).

2.2.3 Manfaat Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis

Penelitian tentang kandungan tanaman *Chrysanthemum* secara umum banyak mengandung senyawa *terpenoid, sequisterpen, derivate dihidrochrysanolide, polyasetilen, flavonoid, fenolik*, asam lemak tidak jenuh dan senyawa *kompesterol* dan sterol (Bishayee, dkk., 2011). Salah satu senyawa paling dominan pada tanaman *Chrysanthemum* adalah senyawa golongan terpenoid dan golongan

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

flavonoid. Senyawa *flavonoid* berperan penting dalam kesehatan selain berperan sebagai antioksidan yang tinggi, senyawa *flavonoid* juga berperan sebagai stimulan pada jantung yang dapat mempengaruhi pembuluh kapiler, sebagai diuretik dan sebagai antikanker (Sirait., 2007). Salah satu manfaat senyawa *flavonoid* adalah sebagai agen antikanker dan memberikan efek terapeutik untuk berbagai jenis kanker termasuk kanker payudara (Bishayee, dkk., 2011).

Senyawa golongan *flavonoid* memiliki kemampuan memberikan efek antiproliferatif pada sel kanker payudara dan mampu menginduksi apoptosis sel (Ren, dkk., 2003). Selain itu, senyawa *flavonoid* memiliki mekanisme yang sama dengan obat antikanker doxorubicin yaitu mampu mencegah kanker dengan mekanisme interkalasi DNA yaitu dengan menghambat DNA topoisomerase I dan II (Cantero, dkk., 2006). Pada golongan *flavonoid*, terdapat 2 senyawa yang memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker kolon yaitu senyawa *luteolin* dan senyawa *diosmetin* dengan nilai IC_{50} sebesar 96,9 dan 82,9 µM (Xie, dkk., 2009). Pada penelitian Lestari (2018) menyatakan bahwa pada ekstrak etanol daun tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis ini mengandung senyawa golongan *flavonoid* seperti *Kaempferitin, Kaemferol, Isorhamnetin, Genistein*, dan *Orphenadrin*. Senyawa tersebut memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel T47D dengan nilai IC_{50} dari daun tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis sendiri sebesar 362,58 µg/ml (Inayatin., 2018). Menurut studi epidemiologi senyawa *flavonoid* menunjukkan peranan pentingnya dalam pengobatan kanker yang ditujukan dengan adanya interaksi senyawa *flavonoid* terhadap gen dan enzim

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

yang berperan dalam antiproliferasi, siklus sel dan apoptosis (Yerlikaya, dkk.,2017).

2.3 Formulasi Sediaan *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis

Sistem NLC (*Nanostructured Lipid Carrier*) dibuat dengan konsentrasi lipid yang berbeda untuk menghasilkan berat sebesar 20,0 g dan replikasi dilakukan sebanyak tiga kali masing-masing menggunakan presentase lipid 10%, 20% dan 30%. Perbandingan antara lipid padat dan lipid cair yang digunakan yakni 6:4, 12:8 dan 18:12 (Annisa, dkk., 2016). Sistem NLC (*Nanostructured Lipid Carrier*) diharapkan memiliki pH 4-7, viskositas 32,5-2499,5 cPs, ukuran partikel 10-1000 nm, dan efisiensi penjebakan 30-99% . Berikut formula yang digunakan :

Tabel 2.1 Formula NLC ekstrak daun *Chrysanthemum cinerarifolium* (Trev.) Vis

No	Bahan	Fungsi	Konsentrasi (%b/b)		
			F1	F2	F3
1	Ekstrak Daun Krisan Putih	Bahan Aktif	1	1	1
2	Monostearin	Lipid Padat	6	12	18
3	Asam Oleat	Lipid Cair	4	8	12
4	Tween 80	Surfaktan	0,55	0,55	0,55
5	Span 80	Surfaktan	9,45	9,45	9,45
6	Dapar Fosfat pH 7,4 ± 1	Fase Air	79	69	59

Keterangan :

Formula I : Sistem NLC Krisan dengan konsentrasi lipid sebesar 10%

Formula II : Sistem NLC Krisan dengan konsentrasi lipid sebesar 20%

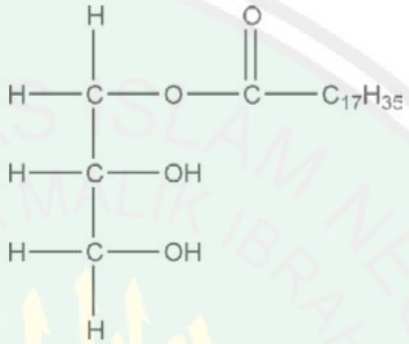
Formula III : Sistem NLC Krisan dengan konsentrasi lipid sebesar 30%

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.3.1 Karakteristik Bahan Tambahan Formula Sediaan *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis

2.3.1.1 Monostearin

Menurut *Handbook of Pharmaceutical Excipients* Ed.6, 2009, monostearin memiliki karakteristik sebagai berikut :



Gambar 2.3 Struktur Monostearin

- ✓ Sinonim :*Glyceryl monostearate, Monostearin, Glyceryl stearate*
- ✓ Struktur Molekul :$C_{21}H_{42}O_4$
- ✓ BM :358.55578 g/mol
- ✓ Pemerian :Berbentuk serbuk padat dan berwarna putih hampir kekuningan
- ✓ Kelarutan :Larut dalam etanol panas,CHCl3, aceton panas, mineral oil, tidak larut dalam air.
- ✓ Titik lebur :55-60 ℃
- ✓ pH :8-10
- ✓ Penyimpanan :Simpan dalam wadah tertutup
- ✓ Inkompatibilitas :Bahan bersifat asam
- ✓ Stabilitas :Gliseril monostearat meningkat dalam asam,

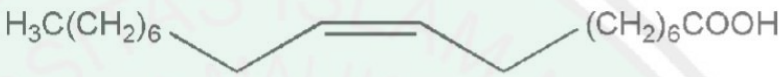
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

mengalami saponifikasi pada ester dengan air.

- ✓ Khasiat :*Nonionic, stabilizer, emolient, emulsifyimg agent*
- ✓ Rentang Pemakaian : 10-20%

2.3.1.2 Asam Oleat

Menurut *Handbook of Pharmaceutical Excipients* Ed.6, 2009, asam oleat memiliki karakteristik sebagai berikut :



Gambar 2.4 : Struktur Asam Oleat

- ✓ Sinonim :*Acidium oleicum, elaic acid, Crodolene, Crossential 094, Emersol Glycon, Groco, cis-9-octadecenoic acid, 9,10-octadecenoic acid, oleinic acid, Priolene.*
- ✓ Struktur Molekul :$C_{18}H_{34}O_2$
- ✓ BM :282.47 g/mol
- ✓ Pemerian :Cairan kental, kekuningan sampai coklat muda, bau dan rasa khas.
- ✓ Kelarutan :Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam etanol, kloroform, eter, eter minyak tanah.
- ✓ Titik lebur : 14℃-286℃
- ✓ pH : 4,4
- ✓ Penyimpanan : Simpan dalam wadah tertutup, terlindung dari cahaya, simpan ditempat yang sejuk dan kering.
- ✓ Inkompatibilitas : Tidak cocok dengan aluminium, kalsium, logam

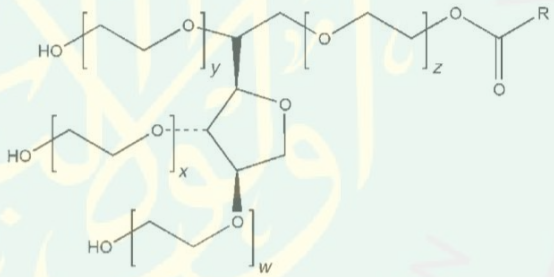
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

berat, larutan yodium, asam perklorat, dan zat pengoksidasi. Asam oleat bereaksi dengan alkali untuk membentuk sabun.

- ✓ Stabilitas : Saat terpapar udara, asam oleat akan teroksidasi berubah menjadi warna yang lebih gelap menimbulkan aroma yang menyengat.
- ✓ Khasiat : Emulsifying agent; skin penetrant
- ✓ Rentang Pemakaian : 5-20%

2.3.1.3 Tween 80

Menurut *Handbook of Pharmaceutical Excipients* Ed.6, 2009, tween 80 memiliki karakteristik sebagai berikut :



Gambar 2.5 : Struktur Tween 80

- ✓ Sinonim : *Polysorbatum 80, polysorbat 80*
- ✓ Struktur Molekul : $C_{64}H_{124}O_{26}$
- ✓ BM : 1310
- ✓ Pemerian : Cairan berminyak, warna kuning, bau yang khas dan rasa agak pahit.
- ✓ Kelarutan : Larut dalam air dan etanol, tidak larut dalam minyak.

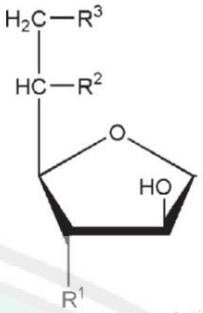
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

- ✓ Titik lebur : 125-128°C
- ✓ pH : 5-7
- ✓ Penyimpanan : Disimpan di tempat sejuk, kering dan terlindungi dari cahaya
- ✓ Inkompatibilitas : Perubahan warna dan atau pengendapan terjadi dengan berbagai zat. Khususnya fenol, tannin. Aktivitas antimikroba pengawet paraben dapat berkurang dalam kehadiram polisorbat.
- ✓ Stabilitas : Polisorbat stabil untuk elektrolit dan asam lemah dan basa lemah terjadi saponifikasi bertahap dengan asam kuat dan basa kuat. Ester asam oleat sensitif terhadap oksidasi. Polisorbat yang higroskopis harus diperiksa untuk kadar air sebelum digunakan dan dikeringkan jika diperlukan. Juga, sama dengan surfaktan polietilena lainnya, penyimpanan lama dapat menyebabkan pembentukan peroksida.
- ✓ Khasiat : Wetting agent, emulgator, surfaktan nonionic
- ✓ Rentang Pemakaian : 1-10%

2.3.1.4 Span 80

Menurut *Handbook of Pharmaceutical Excipients* Ed.6, 2009, span 80 memiliki karakteristik sebagai berikut :

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 2.6 Tween 80

- ✓ Sinonim : *Sorbitan monooleate Ablunol S-80; Arlacel 80; Armotan MO; Capmul O; Crill 4; Crill 50; Dehymuls SMO; Drewmulse SMO; Drewsorb 80K; E494; GlycomulO; Hodag SMO; Lamesorb SMO; LiposorbO; Montane 80; Nikkol SO-10; Nissan Nonion OP-80R; Norfox Sorbo S-80; Polycon S80 K; Proto-sorb SMO; Protachem SMO; SMaz 80K; Sorbester P17; Sorbirol O; sorbitan oleate; sorbitani oleas; Sorgen 40; Sorgon S-40-H; Span 80; Tego SMO.*
- ✓ Struktur Molekul : $C_{24}H_{44}O_6$
- ✓ BM : 429
- ✓ Pemerian : Krim-cairan kental atau padatan berwarna kuning dengan bau dan rasa yang khas.
- ✓ Kelarutan : Umumnya larut atau terdispersi dengan minyak, larut dalam sebagian pelarut organik. Dalam air meskipun tidak larut tetapi dapat terdispersi.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

- ✓ Titik lebur : 5-6 ℃
- ✓ pH : 6-8
- ✓ Penyimpanan : Disimpan di tempat sejuk, kering dan terlindungi dari cahaya.
- ✓ Inkompatibilitas : -
- ✓ Stabilitas :Pembentukan sabun dapat terjadi bertahap dengan asam kuat atau basa, sorbitan ester stabil dalam asam lemah atau basa.
- ✓ Khasiat : Wetting agent, emulgator, surfaktan nonionic
- ✓ Rentang Pemakaian : 1-10%

2.4 Evaluasi Karakteristik Sediaan *Nanostructured Lipid Carrier*

2.4.1 Organoleptis

Pengujian organoleptik adalah pengujian yang didasarkan pada proses penginderaan. Bagian organ tubuh yang berperan dalam penginderaan adalah mata, telinga, indera pencicip, indera pembau dan indera perabaan atau sentuhan. Proses pengamatan dilihat dari konsistensi, warna, bau dan homogenitas sediaan NLC (Negara, dkk.,2016). *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) yang stabil ditandai dengan konsistensi yang sesuai, warna yang sesuai dengan bahan aktif, bau yang tidak tengik dan homogen.

2.4.2 Pengukuran pH

pH adalah suatu satuan ukur yang menguraikan derajat tingkat kadar keasaman atau kadar alkali dari suatu larutan. Unit pH diukur pada skala 0 sampai 14. Pengukuran pH yang lebih akurat biasa dilakukan dengan meggunakan pH

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

meter (Michael., 1995). Pada sistem NLC nilai pH sangat penting untuk menjamin aseptabilitasnya agar tidak membahayakan tubuh, nilai pH pada sistem NLC yang digunakan untuk kulit yakni 4 hingga 7 (Lambers, dkk.,2006) sedangkan untuk sediaan oral, memiliki nilai pH sebesar 5,4 hingga 7,4 (Li Sai, dkk, 2016). Pengukuran pH masing-masing formula dilakukan dengan menggunakan pH meter yang distandarisasi menggunakan dapar fosfat dengan pH 7,4. Setelah itu diambil sampel NLC sebanyak 10 ml dan dicelupkan elektroda dari pH meter hingga menunjukkan angka yang stabil pada layar (Hendradi, dkk., 2017). Dicatat hasil pH dan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali pada masing masing sediaan yang berbeda konsentrasinya.

2.4.3 Viskositas

Viskositas (kekentalan) adalah suatu sifat cairan yang berhubungan erat dengan hambatan untuk mengalir. Viskositas adalah tekanan geser dibagi laju tegangan geser. Satuan yang digunakan yaitu poise ataupun sentipoise (Depkes RI, 2014). Pada sistem NLC, nilai viskositas diperlukan untuk mengetahui kekentalan dari NLC yang telah dihasilkan dari penambahan lain seperti surfaktan dan fase air serta efek dari teknik pembuatan. Nilai viskositas pada sistem NLC memiliki rentang sebesar 32,5-2499,5 cPs (Annisa, dkk., 2016). Pengukuran viskositas menggunakan viskometer *brookfield* (*cone and plate*) (Anggraeni, dkk.,2017).

2.4.4 Pengukuran Ukuran Partikel

Pengukuran partikel merupakan karakteristik paling penting untuk produk nanopartikel yang berpengaruh terhadap kestabilan fisik, kelarutan dan kinerja biologi (Lakshmi dan Kumar., 2010). Proses pengukuran partikel dapat dilakukan

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

menggunakan instrumen alat yakni *Transmission Electron Microscopy* (TEM), *Photon Correlation Spectroscopy* (PCS), *Surface Area Analysis* (SAA) dan X-ray telah digunakan untuk mengkarakterisasi ukuran partikel dari nanopartikel (Akbari, dkk., 2011), proses pengukuran partikel juga dapat dilakukan menggunakan instrumen *Particle Size Analyzer* (PSA), PSA seri *zetasizer* paling banyak digunakan untuk pengukuran ukuran nanopartikel, koloid, protein, zeta potensial dan bobot molekul (Nuraeni, dkk., 2013). Menurut (Zhang, dkk., 2011), *Nanostructured Lipid Carrier* memiliki rentang ukuran partikel sebesar 10-1000 nm. Ukuran partikel pada sistem NLC oral didapatkan ukuran sebesar 300-400 nm (Cirri, dkk.,2018) dan pada desain NLC topikal didapatkan ukuran sebesar 215,2 nm (Chen-yu dkk., 2012).

2.4.5 Efisiensi Penjebakan

Obat bebas dapat mengkristal dan atau terlarut dalam fase air (Nguyen, dkk., 2012). Sebelum dianalisis, sampel NLC dicuci dengan air atau pelarut polar untuk menghilangkan obat bebas yang teradsorbsi pada permukaan lipid (Yuan, dkk., 2007). Efisisensi penjebakan merupakan presentase bahan aktif yang terjebak di dalam partikel lipid. Sediaan lipofilik, biasanya memiliki nilai %EE antara 90-98% (Rahmawan, dkk.,2012) dan untuk sediaan hidrofilik memiliki nilai EE sebesar 30-50% (Ghadiri, dkk.,2012). Efisiensi penjebakan dapat ditemukan dengan memisahkan zat aktif dari vesikel penjerap obat dengan menggunakan teknik *ultrasentrifugasi*. Suspensi NLC disentrifugasi selama 45 menit pada 2500 rpm dengan tujuan untuk memisahkan obat yang terjerap dengan menggunakan

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

spektrofotmeter UV-VIS. Nilai *Entrapment Efficiency* (EE) dapat dihitung dengan persamaan berikut : (Annisa dkk., 2016)

$$EE\ (\%) = ((Ct\text{-}Cf\ /\ Ct))\ x\ 100\%$$

Keterangan :

Ct : Jumlah bahan obat yang digunakan

Cf : Jumlah bahan obat yang berada pada fase air

2.5 Pemamfaatan Tanaman Sebagai Bahan Obat dalam Perspektif Islam

Al-qur'an telah memberitakan tentang organisme tumbuhan dan spesiesnya. Dalam Al-qur'an memang tidak menyebutkan jumlah dan nama spesies-spesies tumbuhan secara detail, namun hanya beberapa tanaman yang disebutkan seperti jamur, bawang putih, biji-biji rempah, dan kurma. Tanaman yang ada di bumi ini ditumbuhkan dengan berbagai kandungan senyawa aktif di dalamnya. Senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman merupakan salah satu nikmat yang telah diturunkan oleh Allah SWT melalui keanekaragaman hayati yang ada di bumi ini, dimana setiap segala sesuatu yang diciptakan akan memberikan manfaat bagi makhluk Nya sehingga manusia patut untuk selalu bersyukur dan memanfaatkannya dengan sebaik-baiknya. Tanaman yang ditumbuhkan oleh Allah berasal dari biji-bijian yang nantinya menumbuhkan tanaman yang bermanfaat seperti yang tercantum dalam Q.S Al-Anam ayat 95 :

۞ اِنَّ اللّٰهَ فَالِقُ الْحَبِّ وَالنَّوٰىۗ يُخْرِجُ الْحَيَّ مِنَ الْمَيِّتِ وَمُخْرِجُ الْمَيِّتِ مِنَ الْحَيِّۗ ذٰلِكُمُ اللّٰهُ فَاَنّٰى تُؤْفَكُوْنَ – ٩٥

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Artinya : "*Sungguh, Allah menumbuhkan butir (padi-padian) dan biji (kurma). Dia mengeluarkan yang hidup dari yang mati dan mengeluarkan yang mati dari yang hidup. Itulah (kekuasaan) Allah, maka mengapa kamu masih berpaling*"

Menurut Ibnu Qayyim Al-Jauziyah dalam Miftah (2012) menyebutkan bahwa manusia diperintahkan oleh Allah untuk memperhatikan hikmah Allah meletakkan isi/biji di dalam buah. Di antara faedahnya, dia berfungsi seperti tulang untuk badan hewan. Dengan kekerasannya, dia menahan kelunakan buah. Kalau tidak ada biji, buah akan pecah dan cepat rusak. Ia seperti tulang, dan buah itu seperti daging yang dibungkus oleh Allah pada tulang. Diantara manfaatnya juga, melestarikan jenis pohon. Sebab mungkin pohon akan mati. Maka diciptakanlah apa yang menggantikannya, yaitu biji yang ditanam sehingga menumbuhkan seperti pohon induknya. Manfaat selanjutnya, kandungan yang terdapat dalam biji-bijian itu seperti bahan makanan, minyak, obat, dan berbagai kegunaan lain yang dipelajari manusia. Tetapi, yang tak mereka ketahui lebih banyak. Perhatikanlah hikmah Allah me-ngeluarkan biji-bijian itu untuk manfaat-manfaat tersebut dan membungkusnya dengan daging yang lezat untuk konsumsi manusia".

Dalam proses perbanyakan tanaman obat dapat dilakukan dengan berbagai cara yaitu menggunakan benih yang berasal dari biji (*true seed*) benih yang baik akan menumbuhkan tanaman yang dapat diambil manfaatnya oleh manusia, contohnya sebagai bahan baku pengembangan sistem penghantaran obat berbasis bahan alam (Hasanah dan Rusmin, 2006). Hal tersebut merupakan implementasi dari Al-Qur'an sebagaimana telah dijelaskan dalam firman Allah SWT. Dalam Al-Qur'an Surat Asy-Syu'ara ayat 7-9

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

اَوَلَمْ يَرَوْا اِلَى الْاَرْضِ كَمْ اَنْۢبَتْنَا فِيْهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيْمٍ – ٧

اِنَّ فِيْ ذٰلِكَ لَاٰيَةً ۗوَمَا كَانَ اَكْثَرُهُمْ مُّؤْمِنِيْنَ – ٨

وَاِنَّ رَبَّكَ لَهُوَ الْعَزِيْزُ الرَّحِيْمُ ع – ٩

Artinya :"*Dan Apakan mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda kekuasaan Allah. dan kebanyakan mereka tidak beriman. Dan Sesungguhnya Tuhanmu benar-benar Dialah yang Maha Perkasa lagi Maha Penyayang*".

Berdasarkan tafsir Ibnu Katsir dalam buku Abdullah bin Abdurrahman bin Muhammad alu Syaikh (2008) telah dijelaskan bahwa Allah SWT menciptakan segala di muka bumi ini tidak ada yang sia-sia, termasuk menciptakan berbagai macam jenis tumbuhan. Manusia sebagai makhluk yang sempurna yang telah diberi akal oleh Allah SWT dan dianjurkan untuk selalu mengkaji, memikirkan serta meneliti potensi yang ada pada setiap hasil penciptaan tersebut, sehingga hasil dari penelitian maupun kajian tersebut dapat bermanfaat bagi orang banyak. Lafadz زَوْجٍ كَرِيم memiliki makna tumbuh-tumbuhan yang baik. Tumbuh-tumbuhan yang baik dapat diartikan sebagai tumbuhan yang memiliki banyak manfaat karena di dalamnya banyak mengandung senyawa-senyawa kimia yang bermanfaat bagi tubuh. Kandungan senyawa aktif yang ada di dalam tumbuhan dapat dimanfaatkan sebagai obat untuk suatu penyakit yang menimpa manusia. Hal tersebut terdapat dalam sabda Rasulullah SAW yang diriwayatkan oleh HR. Muslim yang berbunyi: "Tidaklah seorang muslim menanam pohon atau menanam tanaman, lalu tanaman

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

tersebut dimakan burung atau manusia atau hewan ternak, kecuali hal itu bernilai sedekah baginya".

Perintah ini mendorong perkembangan ilmu tumbuh-tumbuhan (Botani) yang sampai saat ini mengandalkan ilmu pengembangan sistem penghantaran obat. Semua itu menunjukkan tanda-tanda kekuasaan Allah. Salah satu tanda kebesaran Allah adalah banyaknya tumbuh-tumbuhan yang memiliki manfaat beragam seperti bahan pangan, bahan baku pakaian, perabot rumah tangga hingga khasiat sebagai obat. Salah satu contoh tanaman yang memiliki manfaat beragam adalah tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. Selain banyak dibudidayakan sebagai tanaman hias, tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis juga telah terbukti memiliki manfaat pengobatan.

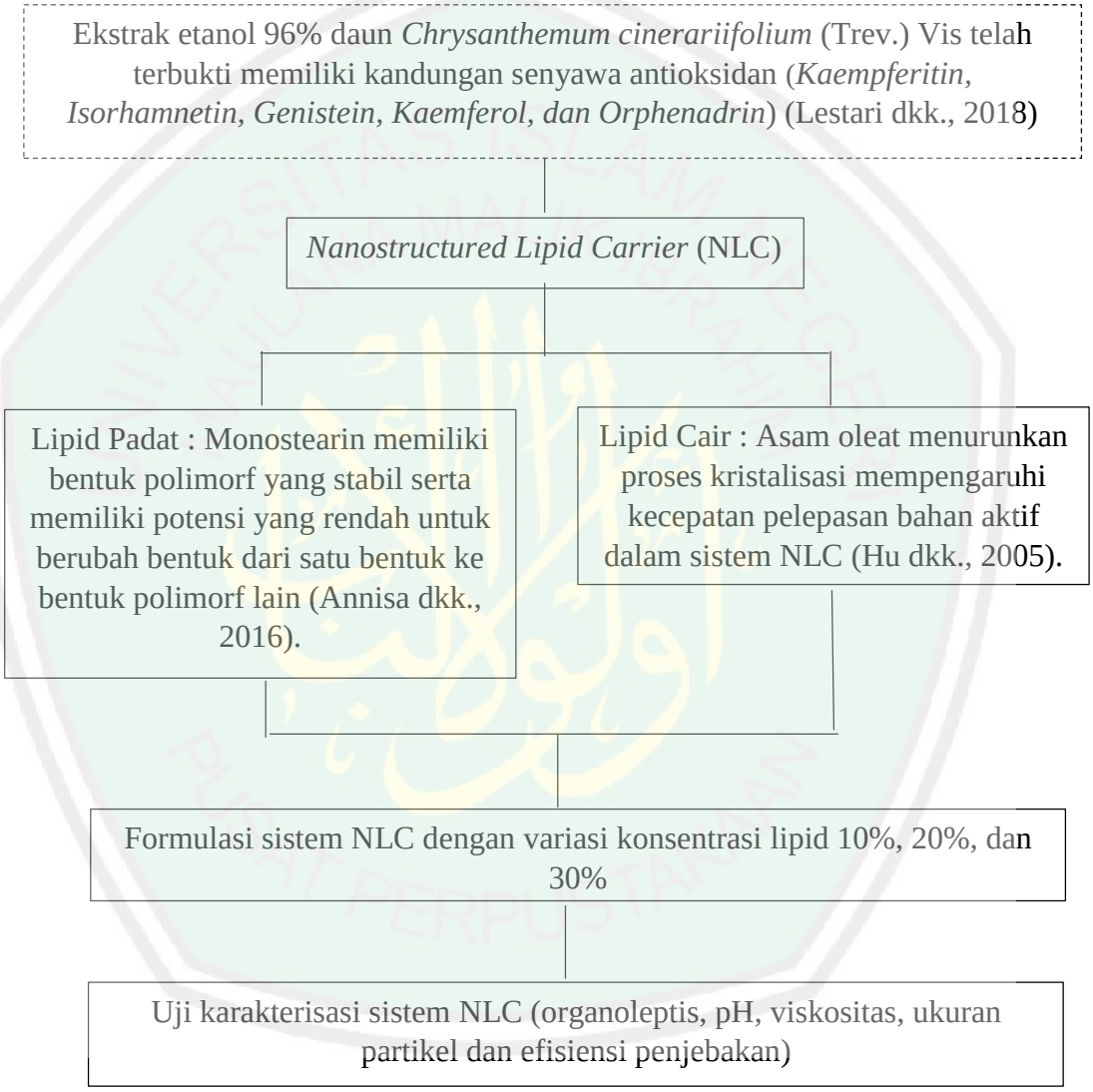
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual

3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

Keterangan:

: Dilakukan Penelitian

: Tidak Dilakukan Penelitian

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

3.1.2 Uraian Kerangka Konsep

Chrysanthemum cinerariifolium (Trev.) Vis merupakan salah satu tanaman yang termasuk dalam famili *asteraceae.* Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis diketahui memiliki kandungan kimia golongan *flavonoid* seperti *Kaempferitin, Kaemferol, Isorhamnetin, Genistein,* dan *Orphenadrin*. Aktivitas antioksidan dari golongan *flavonoid* yang diisolasi dari daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis tersebut memiliki aktivitas sitotoksis khususnya pada kanker payudara dengan nilai IC_{50} sebesar 362,58 µg/ml. Selain sebagai agen antikanker senyawa antioksidan juga dapat digunakan sebagai agen anti-aging. Metode penghantaran obat dalam bentuk naopartikel merupakan pilihan yang cocok untuk desain obat yang bekerja langsung ke dalam sel, sehingga dikembangkan metode penghantaran obat dalam bentuk *Nanostructured Lipid Carrier* menggunakan kombinasi ekstrak murni daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* merupakan sistem penghantaran obat yang terdiri dari lipid padat dan lipid cair dan distabilkan oleh surfaktan. Sistem NLC juga merupakan desain nanostruktur yang spesial karena memiliki kelebihan dalam hal mengakomodasi lebih banyak obat atau bahan aktif dan menurunkan resiko kebocoran selama penyimpanan, meningkatkan stabilitas bahan obat, dan memiliki toksisitas yang rendah. Semua kelebihan tersebut terbentuk dari pemilihan lipid padat dan lipid cair yang tepat. Sifat-sifat bahan yang digunakan dalam penyusunan sistem NLC sangat berpengaruh pada karakter fisikokimia dan stabilitas sediaan NLC. Penggunaan monostearin sebagai lipid padat dipilih karena

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

monostearin memiliki bentuk polimorf yang stabil serta memiliki potensi yang rendah untuk berubah bentuk dari satu bentuk ke bentuk polimorf lain, karena lipid padat memiliki peran yang dominan dalam membentuk stabilitas sistem NLC. Kombinasi dengan lipid cair yakni asam oleat yang memiliki kelebihan tidak mudah teroksidasi saat proses kristalisasi ketika penurunan suhu sistem NLC karena asam oleat memiliki kemampuan dapat menurunkan proses kristalisasi dan mempengaruhi kecepatan pelepasan bahan aktif dalam sistem NLC. Penurunan kisi matriks lipid saat proses kristalisasi meningkatkan senyawa bioaktif yang terjebak pada sistem.

Desain formula sistem *Nanostructured Lipid Carrier* dibuat dengan variasi konsentrasi lipid sebesar 10%, 20% dan 30%, digunakan konsentrasi lipid yang berbeda guna mengetahui perbedaan karakteristik fisikokimia yang meliputi karakteristik organoleptis, nilai pH, viskositas, ukuran partikel, dan efisiensi penjebakan. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa adanya perbedaan yang bermakna terhadap karakteristik fisikokimia seiring dengan meningkatnya konsentrasi lipid yang digunakan. Sehingga diharapkan dalam persen konsentrasi sistem NLC daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis memiliki karakteristik yang diharapkan dan terdapat perbedaan pada tiap formulasi dengan konsentrasi lipid yang berbeda.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB IV
METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *eksperimental laboratory* dengan tujuan mengetahui karakteristik pada sistem NLC ekstrak etanol daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis menggunakan variasi konsentrasi lipid yang berbeda (10%, 20% dan 30%). Penelitian ini terdiri dari 3 tahapan yakni:

1. Membuat ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dengan metode *Ultrasonic Assisted Extraction* (UAE) menggunakan pelarut etanol 96%
2. Membuat formula sistem *Nanostructured Lipid Carrier* ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dengan perbandingan monostearin dan asam oleat sebagai lipid padat dan lipid cair sebesar 6:4,12:8,18:12 dengan menggunakan variasi konsentrasi lipid 10%, 20%, dan 30% yang distabilkan oleh surfaktan tween 80 dan span 80.
3. Melakukan evaluasi karakteristik formula sistem *Nanostructured Lipid Carrier* ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis yang meliputi pemeriksaan organoleptis, uji pH, viskositas, ukuran partikel dan efisiensi penjebakan.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari hingga April 2020 bertempat di Laboratorium Tekologi Formulasi Jurusan Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel Penelitian

1.Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah formula sistem *Nanostructured Lipid Carrier* ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dengan angka perbandingan monostearin sebagai lipid padat dan asam oleat sebagai lipid cair sebesar 6:4, 12:8, 18:12 dengan variasi konsentrasi lipid 10%, 20% dan 30% .

2.Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah karakteristik fisikokimia sistem *Nanostructured Lipid Carrier* ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis, meliputi uji organoleptis, pH, viskositas, ukuran partikel dan efisiensi penjebakan.

3.Variabel Kontrol

Variabel kontrol pada penelitian ini adalah bahan aktif, lipid, surfaktan, metode pembuatan, dan metode uji karakteristik sistem *Nanostructured Lipid Carrier* ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

4.4 Definisi Operasional

1. Sistem NLC (*Nanostructured Lipid Carrier*) : Sistem NLC merupakan sistem penghantaran obat yang terdiri dari campuran lipid padat dan lipid cair, membentuk matrik inti lipid yang distabilkan oleh surfaktan dengan ukuran partikel NLC pada rentang 10-1000 nm. (Annisa dkk., 2016).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2. Formula *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) ekstrak daun krisan putih adalah campuran bahan aktif (ekstrak daun krisan putih) dengan variasi konsentrasi yakni 10%, 20%, 30% dan variasi perbandingan lipid padat dan lpid cair dengan angka 6:4 ,12:8 dan 18:12 ditambah surfaktan tween 80 dan span 80 sebagai penyatu fase air dan minyak.
3. Metode yang digunakan dalam formulasi sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) dibuat dengan metode *High Shear Homogenization*.
4. Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis atau daun krisan putih merupakan bagian dari tubuh tanaman keluarga *Asteraceae* memiliki benuk terelah dengan bagian menyirip pada dasar daun, panjang daun 10-20 cm, bilah daun lebih pendek dari tangkai daun lebih pendek. Daun krisan putih ini diperoleh dari Desa Punten kota Batu Jawa Timur.
5. Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis diekstraksi dengan UAE (*Ultrasonic Assisted Extraction*) menggunakan etanol 96%.
6. Karakterisasi adalah proses yang dilakukan untuk memperoleh karakter sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) yang meliputi pemeriksaan organoleptik, uji pH, viskositas, ukuran partikel dan efisiensi penjebakan.
    a. **Organoleptis** : Karakterisasi organoleptis dilakukan secara visual. Proses pengamatan dilihat dari konsistensi, warna, bau dan homogenitas NLC. *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) yang stabil ditandai dengan konsistensi yang sesuai, warna yang sesuai bahan aktif, bau yang tidak tengik dan homogen (Suprobo, dkk.,2015).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

b. **Nilai pH** : pH adalah suatu satuan ukur yang menguraikan derajat tingkat kadar keasaman atau kadar alkali dari suatu larutan. Unit pH diukur pada skala 0 sampai 14. Pengukuran pH yang lebih akurat biasa dilakukan dengan meggunakan pH meter (Michael, 1995). Nilai pH pada sistem NLC yang digunakan untuk kulit yakni 4 hingga 7 (Lambers dkk.,2006) sedangkan untuk sediaan oral, sistem NLC memiliki nilai pH sebesar 5,4 hingga 7,4 (Li Sai dkk, 2016). Pengukuran pH masing-masing formula dilakukan dengan menggunakan pH meter yang distandarisasi menggunakan dapar fosfat dengan pH 7,4 ±1 sebelum digunakan. Setelah itu diambil sampel NLC sebanyak 10 ml dan dicelupkan elektroda dari pH meter hingga menunjukkan angka yang stabil pada layar (Hendradi dkk., 2017). Dicatat hasil pH dan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali pada masing masing sediaan yang berbeda konsentrasinya.

c. **Viskositas** : Viskositas (kekentalan) adalah suatu sifat cairan yang berhubungan erat dengan hambatan untuk mengalir. Viskositas adalah tekanan geser dibagi laju tegangan geser. Satuan yang digunakan yaitu *poise* ataupun *sentipoise* (Depkes RI, 2014). Nilai viskositas pada sistem NLC memiliki rentang sebesar 32,5-2499,5 cPs (Shinde dkk.,2013). Pengukuran viskositas menggunakan viskometer *brookfield* (*cone and plate*) (Anggraeni dkk.,2017).

d. **Ukuran partikel** : Pengukuran partikel merupakan karakteristik paling penting untuk produk nanopartikel yang berpengaruh terhadap

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

kestabilan fisik, kelarutan dan kinerja biologi (Lakshmi dan Kumar, 2010). Proses pengukuran partikel dilakukan menggunakan instrumen *Particle Size Analyzer* (PSA), PSA seri *zetasizer* paling banyak digunakan untuk pengukuran ukuran nanopartikel, koloid, protein, zeta potensial dan bobot molekul (Nuraeni dkk., 2013). Menurut (Zhang dkk., 2011), *Nanostructured Lipid Carrier* memiliki rentang ukuran partikel sebesar 10-1000 nm. Ukuran partikel pada sistem NLC oral didapatkan ukuran sebesar 300-400 nm (Cirri dkk.,2018) dan pada desain NLC topikal didapatkan ukuran sebesar 215,2 nm (Chen-yu dkk., 2012).

e. **Efisiensi penjebakan**: Efisiensi penjebakan atau *Entrapment efficiency* merupakan salah satu metode karakterisasi untuk mengetahui seberapa besar presentase zat aktif yang terjebak di dalam sisem NLC (Annisa dkk., 2016). Efisisensi penjebakan merupakan presentase bahan aktif yang terjebak di dalam partikel lipid. Untuk sediaan lipofilik, biasanya memiliki nilai EE antara 90-98% (Rahmawan, dkk.,2012) dan untuk sediaan yang hidrofilik memiliki nilai EE sebesar 30-50% (Ghadiri, dkk.,2012).

4.5 Bahan Penelitian

Bahan – bahan yang digunakan dalam penelitian ini bila tidak dinyatakan lain, memiliki kemurnian *pharmaceutical grade*.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

4.5.1 Bahan Ekstraksi

Bahan aktif yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun dari tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis. Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis adalah etanol 96%.

4.5.2 Bahan Formula Sediaan NLC

Bahan yang digunakan dalam pembuatan sediaan NLC daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis ini adalah ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis, monostearin, asam oleat, tween 80, span 80, dapar fosfat pH 7,4 ± 1 yang dibuat dari KH_2PO_4 (kalium dihidrogen fosfat) dan NaOH (natrium hidroksida).

4.6 Alat Penelitian

4.6.1 Ekstraksi

Alat yang digunakan untuk proses ekstraksi adalah UAE (*Ultrasonic Assisted Extraction*) (*Qsonica sonicators*), oven, alat *Moisture Content Analyzer* (MCA), *rotary evaporator*, gelas beaker, erlenmeyer, batang pengaduk, spatula, sendok tanduk, gelas ukur, corong kaca, kertas saring, kaca arloji, cawan porselen, botol penampung ekstrak.

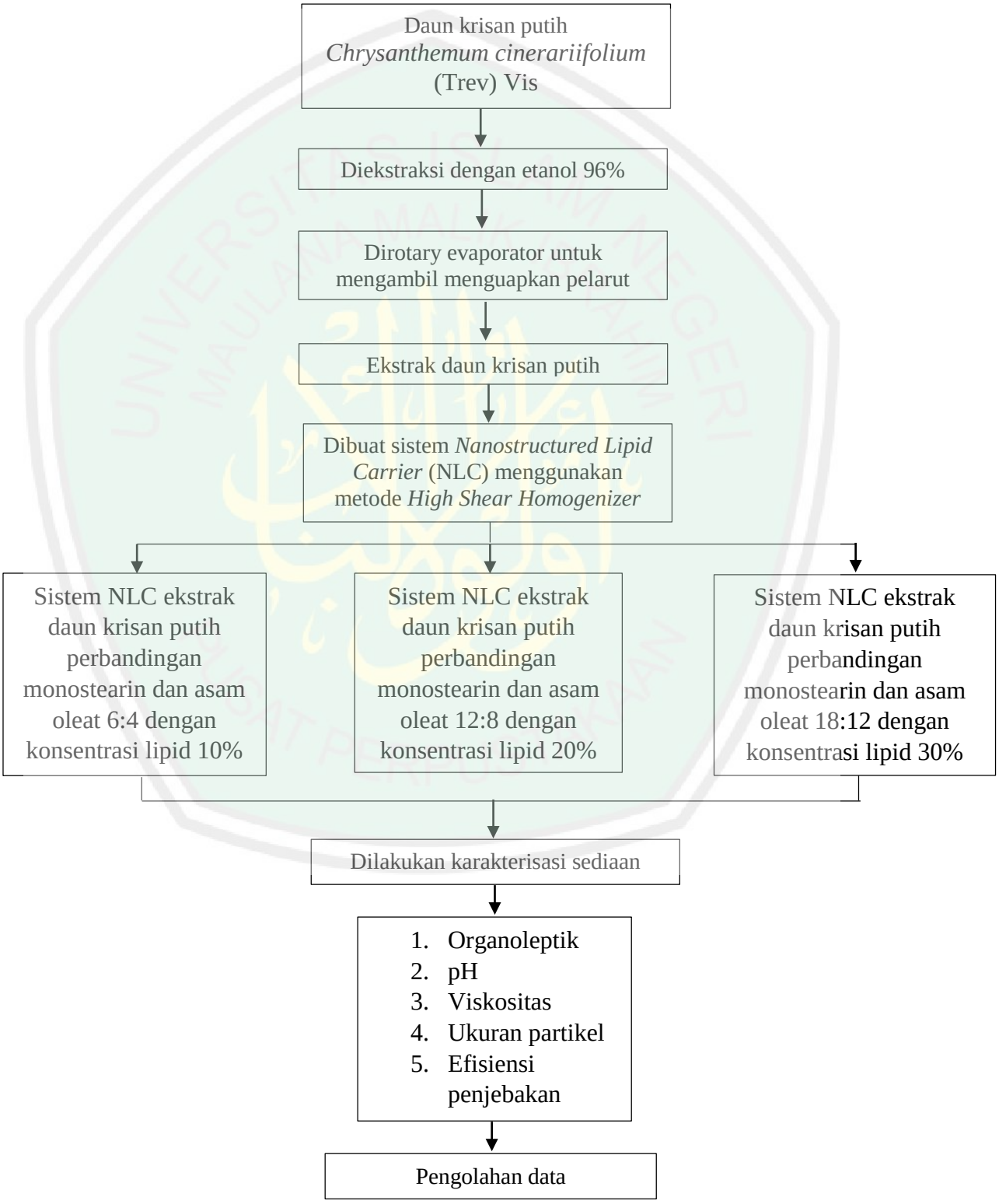
4.6.2 Pembuatan Sediaan NLC

Alat yang digunakan dalam pembuatan sistem NLC daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis adalah homogenizer Ultra Turrax IKA T-25, *hot plate*, pipet tetes, beaker glass, kaca arloji, batang pengaduk, stirer, dan spatula. Alat yang digunakan untuk evaluasi karateristik fisikokimia sistem NLC daun

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Chrysanthemum cinerariifolium (Trev) Vis adalah pH meter, viskometer brookfield, *Particle Size Analyzer* (PSA), dan spektrofotometer UV-VIS.

4.7 Skema Kerja Penelitian



Gambar 4.1 Skema Penelitian

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

4.8 Prosedur Penelitian

4.8.1 Preparasi Simplisia

Preparasi simplisia diawali dengan proses pemanenan sampel daun krisan putih yang terletak di desa Punten kota Batu Jawa Timur. Sampel yang didapatkan, dideterminasi di UPT. Materia Medika Batu Jawa Timur, determinasi dilakukan guna memastikan kebenaran tanaman yang akan diguankan sebagai sampel.

4.8.2 Pembuatan Simplisia

Pembuatan serbuk simplisia merupakan proses awal pembuatan ekstrak. Tahapan ini dalam pembuatan simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dimulai dengan sortasi basah, yaitu dilakukan pemisahan dan pembuanagan bahan organik asing atau bagian tumbuhan lain yang menempel. Selanjutnya dilakukan pencucian hingga bersih dan pengeringan, fungsi dari pengeringan yaitu proses pengawetan simplisa guna menghilangkan kadar air pada simplisia. Pengeringan dilakukan selama 7 hari, yaitu 4 jam/hari di bawah sinar matahari yang ditutup degan kain hitam. Kemudia dilakukan sortasi kering untuk memisahkan kotoran, bahan organik asing dan simplisia yang rusak karena proses sebelumnya. Kemudian dilakukan proses penggilingan untuk memperkecil ukuran dan memeperluas permukaan simplisia agar proses ekstraksi lebih mudah dilakukan. Langkah terakhir dilakukan pengepakan simplisa dalam wadah plastik (Kemekes RI, 2011).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

4.8.3 Uji Kadar Air dengan *Moisture Content Analyzer*

Uji kadar air merupakan uji yang dilakukan untuk menentukan kadar air yang terkandung dalam suau sampel. Menurut peraturan Kepala Badan POM nomor 12 tahun 2014 bahwa kadar air maksimal yang terkandung dalam sediaan adalah ≤ 10%. Uji kadar air dilakukan terhadap serbuk simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. Adapun prosedur uji kadar air menggunakan *Moisture Content Analyzer* yaitu dengan menyalakan alat MCA terlebih dahulu, kemudian penutup alat dibuka dan *sample pan* kosong dimasukkan ke dalam *sample pan handler*, lalu penutup alat diturunkan dan secara otomatis alat akan menunjukkan tampilan 0,000 gram pada layar. Selanjutnya penutup alat dibuka dan serbuk simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis ditimbang seberat 5 gram. Kemudian penutup alat diturunkan dan secara otomatis alat akan memulai pengukuran kadar air sampei terbaca hasil pengukuran %MC pada layar (Depkes RI,1995)

4.8.4 Proses Ekstraksi Menggunakan *Ultrasonic Assisted Extraction*

Ekstraksi diartikan sebagai penyarian zat-zat berkhasiat atau zat-zat aktif dari bagian sampel yang akan diekstrak menggunakan metode ekstraksi yang sesuai (Harbone, 1987). Pada penelitian ini, digunakan ekstraksi mengguakan metode UAE (*Ultrasound Assisted Extraction*), merupakan teknik ekstraksi dengan memberikan gelombang ultrasonik pada bahan yang akan dilakukan ekstraksi. Sejumlah hasil penelitian menunjukkan bahwa penerapan teknik intensitas ultrasonik (amplitudo) mampu diterapkan untuk proses ekstraksi senyawa fitokimia seperti *alkaloid, falvonoid, polisakarida,* protein dan minyak *essensial* dari

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

berbagai bagian tanaman dan bibit tanaman (Widyasanti., 2018). Prinsip kerja dari ekstraksi ultrasonik adalah mengekstrak sampel menggunakan gelombang amplitudo sehingga menyebabkan efek kavitasi baik pada dinding maupun membran sel tanaman. Efek tersebut berdampak pada penetrasi pelarut yang lebih baik terhadap membran sel sehingga meningkatkan laju perpindahan massa pada jaringan serta perpindahan senyawa aktif dari sel ke pelarut (Widyasanti, 2018).

Serbuk simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis ditimbang seberat 50 gram, kemudian dibagi menjadi dua bagian, masig-masing sebanyak 25 gram. Sampel sebanyak 25 gram kemudian dimasukkan ke dalam labu erlenmeyer dan ditambahkan etanol 96% sebanyak 500 ml. Diaduk dengan batang pengaduk kemudian ditutup dengan alumunium foil, kemudian dimasukkan ke dalam *ultrasonic bath* dan dilakukan proses ekstraksi dengan frekuensi 40 kHz selama 3 x 2 menit. Dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali. Setelah itu, dilakukan proses penyaringan menggunakan kertas saring hingga diperoleh filtrat yang bebas ampas. Filtrat yang diperoleh dikumpulkan untuk selanjutnya diuapkan pelarutnya menggunakan *Rotary evapoator* hingga didapatkan ekstrak kental. Ekstrak kemudian dioven dengan suhu 40℃ guna menghilangkan sisa pelarutnya.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

4.8.5 Pembuatan Sistem *Nanostructured Lipid Carrier* Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerarifolium* (Trev.) Vis

4.8.5.1 Formula Sistem *Nanostructured Lipid Carrier*

Tabel 4.1 Formula NLC ekstrak daun *Chrysanthemum cinerarifolium* (Trev.) Vis

No	Bahan	Fungsi	Konsentrasi (%b/b)		
			F1	F2	F3
1	Ekstrak Daun Krisan Putih	Bahan Aktif	1	1	1
2	Monostearin	Lipid Padat	6	12	18
3	Asam Oleat	Lipid Cair	4	8	12
4	Tween 80	Surfaktan	0,55	0,55	0,55
5	Span 80	Surfaktan	9,45	9,45	9,45
6	Dapar Fosfat pH 7,4	Fase Air	79	69	59

Keterangan

Formula I : Sistem NLC Krisan dengan konsentrasi lipid sebesar 10%

Formula II : Sistem NLC Krisan dengan konsentrasi lipid sebesar 20%

Formula III : Sistem NLC Krisan dengan konsentrasi lipid sebesar 30%

Sistem NLC ekstrak daun *Chrysanthemum cinerarifolium* (Trev.) Vis dibuat dengan konsentrasi lipid yang berbeda untuk menghasilkan berat sebesar 20 g dan replikasi dilakukan sebanyak tiga kali masing-masing menggunakan presentase 10%, 20%, 30%. Perbandingan antara lipid padat dan lipid cair yang digunakan yakni 6:4 , 12:8, 18:12 (Annisa dkk., 2016). Sistem NLC (*Nanostructured Lipid Carrier*) diharapkan memiliki pH 4-7, viskositas 32,5-2499,5 cPs, ukuran partikel 10-1000 nm, dan efisiensi penjebakan 30-99% .

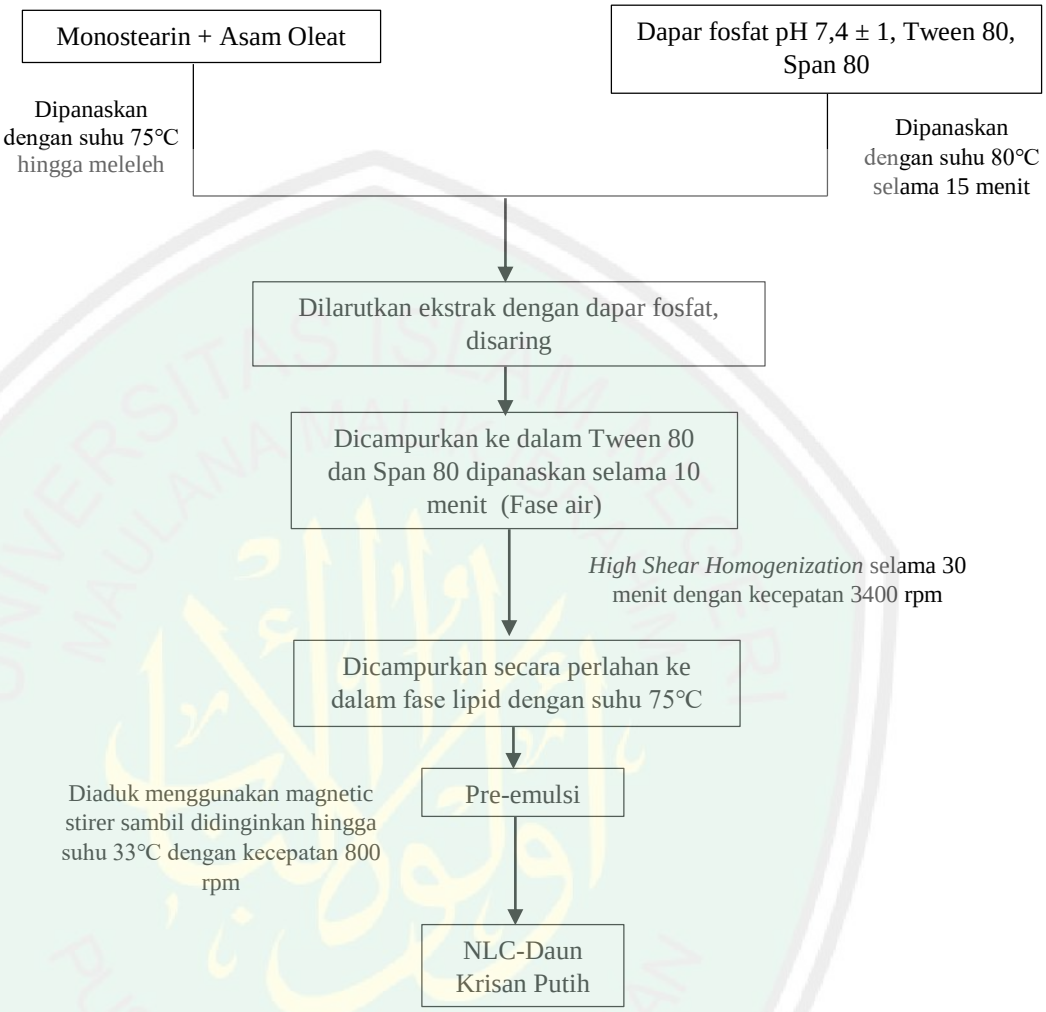
Setelah semua ditimbang, dipanaskan fase air yang terdiri dari dapar fosfat, tween 80 dan span 80 dengan suhu 80℃ secara terpisah selama 15 menit. Setelah 15 menit, diangkat ketiga bahan kemudian dilarutkan ekstrak ke dalam fase air

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ekstrak yang sudah larut di saring menggunakan kertas saring. Filtrat yang dihasilkan dicampur ke dalam tween 80 dan span 80 kemudian dipanaskan lagi selama 10 menit. Disisi lain dipanaskan fase lipid pada suhu 75℃ hingga mencair. Selanjutnya, fase air ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam fase lipid sambil dihomogenisasi menggunakan homogenizer kecepatan tinggi (*Ultra Turrax High Shear Homogenizer*) pada kecepatan 3400 rpm selama 30 menit dengan suhu 75℃. Tahap akhir yaitu pendinginan yang dilakukan dengan cara memindahkan sediaan dari *Ultra Turrax High Shear Homogenizer* ke atas *hotplate* yang diturukan suhunya dari 75℃ ke 33℃ sambil proses penurunan suhu, dilakukan pendinginan menggunakan *magnetic stirer* dengan kecepatan 900 rpm sampai mencapai suhu 33℃ lalu didinginkan sebentar hingga mencapai suhu ruang. Setelah mencapai suhu ruang, dimasukkan sediaan ke dalam wadah dan diberi label tanggal pembuatan dan konsentrasi sediaan.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

4.8.5.2 Skema Pembuatan *Nanostructured Lipid Carrier*



Gambar 4.2 Skema Gambar Pembuatan NLC

4.9 Evaluasi Karakteristik Sediaan NLC

4.9.1 Organoleptis

Karakterisasi organoleptis dilakukan secara visual. Proses pengamatan dilihat dari warna, bau dan konsistensi NLC. *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) yang stabil ditandai dengan konsistensi yang sesuai, warna yang sesuai dengan bahan aktif, bau yang tidak tengik dan homogen.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

4.9.2 Pengukuran pH

Pengukuran pH masing-masing formula dilakukan dengan menggunakan pH meter yang distandarisasi menggunakan dapar fosfat dengan pH 7,4. Setelah itu diambil sampel NLC sebanyak 10 ml dan dicelupkan elektroda dari pH meter hingga menunjukkan angka yang stabil pada layar (Hendradi dkk., 2017). Dicatat hasil pH dan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali pada masing masing sediaan yang berbeda konsentrasinya.

4.9.3 Pengukuran viskositas

Pengukuran viskositas sampel NLC dilakukan menggunkan alat viskometer *brookfield cone and plate*. Pengukuran viskositas dilakukan guna mengetahui nilai kekentalan dari sampel sistem NLC karena pengaruh penambahan bahan lain seperti surfaktan serta pengaruh dari teknik pembuatan. Pengukuran viskositas menggunakan viskometer *brookfield cone and plate* (Anggraeni dkk.,2017). *Plate stasioner* membentuk bagian bawah cangkir sampel yang dapat dipindahkan, dan diisi dengan 0,5-2,0 ml sampel sistem NLC. Sampel NLC diletakkan pada *sample cup*, sampel dipastikan bebas gelembung dan tersebar merata pada permukaan *cup*. Selanjtnya *sample cup* dipasang kembali pada *cone viscometer, viscometer* dinyalakan, lalu dibiarkan beberapa saat sampai pembacaan stabil. Nilai viskositas pada sistem NLC memiliki rentang sebesar 32,5-2499,5 cPs (Annisa dkk., 2016).

4.9.4 Pengukuran Ukuran Partikel

Pengukuran ukuran partikel dilakukan menggunakan Delsa^{TM} Nano. Sampel yang akan dianalisis terlebih dahulu ditimbang sampel NLC seberat 1 g. kemudian

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ditambahkan aquades sebanyak 10 ml, kemudian dihomogenkan. Sampel yang telah homogen dimasukkan ke dalam kuvet. Kuvet yang digunakan harus bersih dari busa dan lemak. Kuvet yang telah diisi sampel dimasukkan ke dalam *sample holder*. Alat dinyalakan dan dipilih menu *particle size*. Alat akan mengukur sampel selama 10 menit. Data yang dihasilkan merupakan ukuran partikel yang dihitung dari fluktuasi rata-rata intens hamburan cahaya (Annisa dkk., 2016).

4.9.5 Pengukuran Persen Efisiensi Penjebakan

Ditimbang 1 g NLC, kemudian ditambahkan dapar fosfat pH 7,4 hingga volume 10 ml. Pengukuran efisiensi penjebakan dilakukan menggunakan spektrofotometri UV VIS. Hasil pemisahan berupa ekstrak yang terjebak dalam sistem NLC akan mengendap setelah dipisahkan dengan sentrifus pada 2500 rpm selama 45 menit. Ekstrak krisan yang tidak terjebak dalam sistem NLC akan terdispersi dalam dapar fosfat pH 7,4 sebagai supernatan. Selanjutnya dilakukan pengukuran konsentrasi obat bebas pada fase air pada dispersi NLC. Blanko yang digunakan ialah sistem NLC tanpa penambahan ekstrak dan dipreparasi sesuai sampel uji. Selanjutnya dihitung dengan menggunakan rumus : (Annisa dkk., 2016)

$$EE\ (\%) = ((Ct\text{-}Cf\ /\ Ct))\ x\ 100\%$$

Keterangan :

Ct : Jumlah bahan obat yang digunakan

Cf : Jumlah bahan obat yang berada pada fase air

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR PUSTAKA

(Depkes RI) Departemen Kesehatan Repiblik Indonesia.1985.*Farmakope Indonesia* Edisi IV.Jakarta:Depkes RI.

Abdullah bin Muhammad bin Abdurrahman bin Ishaq Alu Syaikh. 2008. Tafsir Ibnu Katsir Jilid 3. Jakarta.Pustaka Imam Asy-Syafi'i.

Aditya. N.P, Shim M, Lee I, Lee Y.J, Hyeong Im M, Ko S. 2013. "Curcumin and Genistein Coloaded Nanostructured Lipid Carriers: in Vitro Digestion and Antiprostate Cancer Activity". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 61: 1878-1883.

Afina F.A. 2015. *Pengaruh Kadar Asam Oleat Pada Sistem NLC Dengan Lipid Setil Alkohol: Asam Oleat Dibandingkan Dengan SLN Terhadap Laju Pelepasan APMS*.Skripsi.Jurusan Farmasi. Universitas Airlangga.

Aisiyah S, Harjanti R, Nopiyanti V. 2019. "Pengaruh Panjang Rantai Karbon Lipid Padat terhadap Karkteristik Nanostructured Lipid Carrier Revesratrol". *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*.02: 69-81.

Al-Qarni Aidh.Tafsir Muyassar. 2007. Jakarata.Qisthi Press.

Amalia, A, Jufri M, Anwar E. 2015. "Preparasi dan Karakterisasi Sediaan Solid Lipid Nanospartikel Gliklazid".*Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*.Vol.13.No1.

Ammar N M, El-Hawary S, El-Anssary A, El-Desoky A, Abdelaal T, Abdelrahman R, Hattori M. 2016. "Phytochemical Study of the Bioactive Fractions of *Chrysanthemum fructescens* L. Cultivated in Egypt". *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. Vol 8. No 8.

Anggraeni Y, Haryanto Y I, Hendradi E.2017."Physical and Chemical Characteristics of Meloxicam From Nanostrudtured Lipid Carriers System Using Some Concentration Ratios of Monostearin and Alpha-tocopherol Acetate Lipid Matrix". *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*.Vol 10. No 2.

Annisa R, Dewi Melani Hariyadi, Esti Hendradi. 2018. Evaluation Of The Physical Stability Of Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Meloxicam Before And After Strorage 40 Days. *International Journal Of Drug Delivery Technology*. Vol 8 No 2.

Annisa R, Esti H, dan Melani D. 2016. "Pengembangan Sistem Nanostructured Lipid Carriers (NLC) Meloxicam dengan Lipid Monostearin dan Miglyol 808 Menggunakan Metode Emulsifikasi". *Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi*. Universitas Airlangga.

Anonim. 2019. *United State Department of Agriculture (USDA) Natural Resources Conservation Services*. Dalam:

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=DOVI. Diakses pada 15 Februari 2019.

Bhaskar, K., Anbu, J., Ravichandiran, V., Venkateswarlu, V., and Rao, Y.M., 2009. "Lipid Nanoparticles for Transdermal Delivery of Flurbiprofen: Formulation, in vitro, ex vivo and in vivo Studies". *BioMed Cent 8*: 254-258. 4.

Bishayee A, Ahmed S, Brankov N, dan Perloff. 2011."Triterpenoids as Potential Agents for The Chemoprevention and Theraphy of Breast Cancer". *NIH Public Access*.980-996.

BPOM .2014.*Pedoman Uji Toksisitas Non Klinik Secara In Vivo* . Jakarta:BPOM RI.

Cantero G, Campanella C, Mateos S dan Corte's F. 2006."Topoisomerase II Inhibition and High Yield of Endoreduplication Induced by The Flavonoid Luteolin and Quercetin". *Mutagenesis*. Vol 21.No 5.

Catalano C, Abbate L, Sergio F B, Motisi A, Carrubba. 2014. "Micropropagation and Invitro Culture Pyrethum (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis)". *Natural Products: Research Reviews*. Vol 2.

Chanana GD, Sheth BB. 1993. "Particle Size Reduction Of Emulsions By Formulation Design. I: Effect Of Polyhydroxy Alcohols". *J Parenter Sci Technol*. Vol 47. No3.

Chen-yu G, Chun-fen Y, Qi-lu L, Qi Tan, Yan-wei X, Wei-na Liu, dkk. 2012."Development of a Quercetin-loaded Nanostructured Lipid Carrier Formulation for Topical Delivery".*International Journal of Pharmaceutics*.430, 292-298.

Cirri M, Maestrini L, Maestrell F, Mennini N, Mura P, Ghelardini C, dkk. 2018. "Design, characterization and in vivo evaluation of nanostructured lipid carriers (NLC) as a new drug delivery system for hydrochlorothiazide oral administration in pediatric theraphy".*Drug Delivery*.Vol 25. No 1.

Cirri, M., Bragagni, M., Mennini, P., 2012. "Development of a New Delivery System Consisting "Drug-in Cyclodextrin-in Nanostructured Lipid Carriers" for Ketoprofen Topical Delivery". *Eur J of Pharm and Biopharm* .80(1): 46-53.

Dewi Rosmala, Anwar Effionora, K.S Yunita.2016.*Uji Stabilitas Fisik Formula Krim Yang Mengandung Ekstrak Kacang Kedelai (Glycine Max)*. Original Article Pharm Sci Res. Depok Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.

Ditjen POM, Depkes RI 1985.*Cara Pembuatan Simplisia*. Jakarta. Departemen Keshatan Republik Indonesia.

Ditjen POM. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat. Cetakan Pertama*. Jakarta. Departemen Kesehatan RI.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Ghadiri M, Fatemu S, Vatanara A, Doroud D, Najafabadi R A, Darabi M, dkk. 2012. "Loading Hydrophilic Drug in Solid Lipid Media as Nanoparticles: Statistical Modeling of Entrapment Efficiency and Particle Size".*International Journal of Pharmaceut*ics (424): 128-137.

Hasanah dan D.Rurmin. 2006. "Teknologi Pengelolaan Benih beberapa Tanaman Obat di Indonesia Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik". *Jurnal Litbang Pertanian*. Vol 25. No 2.

Han F, Li S, Yin R, Liu H, Xu L.2008."Effect of surfactants on the formation and characterization of a new type of colloidal drug delivery system: Nanostructured Lipid Carriers". *Colloids and Surfaces A: Physicochem Eng Aspects*. 315 210-216.

Harbone J B.1987.Metode Fitokimia, Edisi Ke dua.ITB. Bandung.

Hendradi E, Rosita N, Rahmadhanniar E.2017."Effect of Lipid Ratio of Stearic Acid And Oleic Acid on Characteristics of Nanostructured Lipid Carrier (NLC) System of Diethylammonium Diclofenac".*Indonesian J Pharm*.Vol 28 No 4.

Hommoss, A. 2008. *Nanostructured lipid carriers (NLC). In: Dermal and Personal Care Formulations*. Inaugural-Dissertation. Department of Biology, Chemistry and Pharmacy, Freie Universitat Berlin, p. 14.

Hu F.Q, Jiang S.P, Yuan H, Ye Y.Q, Zeng S. 2005. "Preparation and characterization of stearic acid nanostructured lipid carriers by solvent diffusion method in an aqueous system". *Colloids and Surfaces B. Biointerfaces*. 45: 167–173.

Inayatin L. A. 2018."*Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 96% Daun Krisan (Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis*) Terhadap Induksi Apoptosis Daun Penghambatan Siklus Sel pada Sel Kanker Payudara T47D"*. Skripsi. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Irawati S, Lestari N A, Anik L, Indrawijaya A Y, Annisa R, Bhagawan S W, dkk. 2019."Anticancer Activities and Metabolite Fingerprinting Of UPLC-QToF-MS/MS Method Form *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev)".*J Islamic Pharm*. Vol 4. No 1.

Ibnu Qayyim Al-Jauziyah. 2012. Miftah Daris Sa'adah. Kunci Kebahagiaan di Dunia dan Akhirat. Terjemahan Imam Firdaus.Jakarta.Pustaka Imam Asy-Syafi'i.

Kalia R, Katronia J.K dan Nagpal A.K. 2016 . Antitumor Activity of Aqueous Leaf Extracts of Different Cultivars of Chrysanthemum morifolium R. Using Potato Disc Tumor assay. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* Vol 8 No 11.

Karn-orachai K, Smith M S, Phunpee S, Treethong A, Puttipipatkhachorn S, Pratontep S, Ruktanonchai R U. 2014. "The Effect of Surfactant

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

composition on the Chemical and Structural Properties of Nanostructured Lipid Carriers". *Journal of Microencapsulation*. Online 1-10.

Kaur H dan Kaur G.2014.*Review Article: A Critical Apprasial of Solubility Enhancement Techniques of Polyphenols*.Journal of Pharmaceutics. Hindawi Publishing Corporation.

Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI).1994.661/MENKES/SK/VII/1994 Tentang Persyaratan Obat Tradisional.

Keputusan Menteri Pertanian (Kementan).2011. *Pedoman Teknologi Penanganan Pascapanen Tanaman Obat*. Jakarta. Kementrian Pertanian Direktorat Jenderal Budaya Dan Pascapanen Sayuran Dan Tanaman Obat.

Khosa A, Reddi S, Saha N R.2018. "Nanostructured Lipid Carriers for Site-Specific Drug Delivery".*Journal of Biomedicine & Pharmacotheraphy* (103):598-613.

Kumar dan Lakshmi.2010."Nano-Suspension Technology: A review". *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol 2.No 4.

Kusmana C, Hikmat A. 2015. "Keanekaragaman Hayati Flora Di Indonesia". *Jurnal Pengelolaan Sumberdaya Alam Dan Lingkungan*. Vol 5. No.2.

Lambers H, Piessens S, Bloem H, Pronk, Finked P.2006."Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora". *International Journal of Cosmetic Science*.28, 359-370

Lestari N A, Anik L, Irawati S, Indrawijaya A Y, Annisa R, Bhagawan S W, dkk. 2019. "Anticancer Activities and Metabolite Fingerprinting Of UPLC-QToF-MS/MS Method Form Chrysanthemum cinerariifolium (Trev)". *Journal Islamic Pharm.* Vol 4. No 1.

Li B dan Ge Z Q.2012."Nanostructured Lipid Carrier Improve Skin Permeation and Chemical Stability of Idebenone".*AAPS PharmSci Tech*. Vol 13.No 1.

Li Qianwen, Cai Tiange, Huang Yinghong, Xia Xi, Cole P C, dan Cai Yu. 2017. "A Review of the Structure, Preparation, and Application of NLCs, PNPs, and PLNs".*Nanomaterials Basel*. Vol 7 . No 6.

Lippacher, A., Muller, R.H. And Mader K.2004. "Liquid And Semisolid SLN TM Dispersion For Topical Application, Rheological Characterization.Eur". *J.Pharm.Biopharm*.58,561-567.

Li Sai, Su Zhigui, Sun Minjie, Xiao Yanyu, Cao Feng, Huang Aiwen, dkk. 2012. "An arginine derivative contained nanostructured lipid carriers with pH-sensitive membranolytic capability for lysosomolytic anti-cancer drug delivery" .*International Journal of Pharmaceutics*.436:249-257.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Loo C.H, Basri M, Ismail R, Lau H.L.N, Tejo B.A, Kanthimathi M.S, dkk. 2013. "Effect Of Compositions In Nanostructured Lipid Carrier (NLC) On Skin Hydration And Occlusion". *International Journal Nanomedicine*. 8: 13-22.

Mader, K. 2006. *Solid Lipid Nanoparticles as Drug Carriers. In V.P.Torchilin, Nanoparticulate as Drug Carrier*.London:Imperial College Press.187-205.

Martin, Alfred. 2012. *Farmasi Fisik, jilid II Edisi III*. Jakarta: UI-Press.

Michael,P. 1995. *Ilmu Kimia*.Jakarta.Erlangga.

Mohanraj, V.J. and Chen, Y. 2007."Nanoparticle – A Review". *Tropical J. of Pharmaceutical Research*.Vol 5 No 1, 561-573.

Mu L, Feng S. 2003. "A Novel Controlled Release Formulation for the Anticancer Drug Paclitaxel (Taxol):PLGA Nanoparticles Containing Vitamin. E" .*Journal Controlled Release* (86):33-48.

Muller R H, Radtke M, Wissing SA. 2002."Nanostructured Lipid Matrices for Improved Microencapsulation of Drugs". *Internatonal Journal Pharm*. Department of Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Biotechnology. 242 (121-128).

Naseri N, Valizadeh H, Zakeri-Milani Parvin.2015."Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application" .*Adv Pharm Bull*.Vol 5 No 3 : 305-313.

Nasirizadeh S, Nikouei-M B.2019. "Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers in Oral Cancer Drug Delivery". Journal of Drug Delivery Science and Technology. Volume 55. 101458.

Natarajan J, Karri VVSR, Anindita De.2017."Nanostructured Lipid Carrier (NLC): A Promising Drug Delivery System".*Global Journal of Nanomedicine*.Vol 1.No 5.

Negara J K, Rifkhan S, Arifin M, Oktaviana R, Wihansah S, Yusuf M. 2016. "Aspek Mikrobiologis serta Sensori (Rasa, Warna, Tekstur, Aroma) pada Dua bentuk Penyajian Keju yang Berbeda".*Jurnal Ilmu Produksi dan Teknologi Hasil Peternakan*.Vol 4.No 2.

Nuraeni W, Daruwati I, Maria W E, Sriyani E M.2013.*Verifikasi Kinerja Alat Particle Size Analyzer (PSA) Horiba LB-550 Untuk Penentuan Distribusi Ukuran Nanopartikel*.Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir.PTNBR-BATAN.

Nurfauziyah R dan Rusdiana T.2018. "Review: Formulasi Nanoemulsi Untuk Meningkatkan Kelarutan Obat Lipofilik". *Farmaka*. Vol 16 No 1.

Okonogi S, Riangjanapatee P. 2014. "Physicochemical Characterization Of Lycopene-Loaded Nanostructured Lipid Carrier Formulations For Topical Administration". *Int J Pharm*. 478(2):726-735.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Omer S L, Ali J R.2018. "Assay of Orphenadrine Citrate in Pharmaceuticals via Ekstraction-Spectrophotometric Method" .*Iraqi Journal of Science*.Vol 59.No 3A.

Pardeike, J., Hommos, A., Muller, R.H., 2009. "Lipid Nanoparticles (SLN and NLCs) in Cosmetic and Pharmaceutical Dermal Product" . *Inter J of Pharm* 336: 170-184.

Poonia N, Khard R, Lather V, Pandita D.2016. "Nanostructured Lipid Carriers: Versatile Oral Delivery Vehicle" .*Future Sci OA NCBI*. Vol 2. No 3.

Purnobasuki H, Dewi A S dan Wahyuni D K. 2014. "Variasi Morfologi Bunga pada Beberapa Varietas Chrysanthemum morifolium Ramat". *Natural*. II (3) PP.209-220.

Syaikh Imam al-Qurthubi. 2008. Tafsir Al-Qurthubi. Terjemahan Al-Jami'Li aAhkaan Al-Qur'an. Dudi Rosyadi. Jakarta. Pustaka Azzam.

Tengku Muhammad Hasbi ash-Shiddieqy. 2000.Tafsir Al-Qur'anul Majid An-Nuur. Semarang. Pustaka Rizki Putra.

Qian C, Decker E.A, Xiao H, Mc Clements D.J .2011. "Solid Lipid Nano Particles : Effect of Carrier Oil and Emulsifier Type on Phase Behavior and Physical Stability". *J Am Oil Chem Soc*, p 17-28.

R.Gardouh, Ahmed, Faheim, Samar, Noah, Ahmed, dkk. 2018. "Influence Of Formulation Factors On The Size Of Nanostructured Lipid Carriers And Nanoemulsions Prepared By High Shear Homogenization". *International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences.*

Rahmawan T. Gusta, Rosita Noorma.T.E.2012. "Characterization Of Solid Lipid Nanoparticle P-Methoxy Cinnamic Acid (PMCA) Formulated With Different Lipid Component Stearic Acid And Cetyl Alcohol". *Pharma Scientia*, P.22-29.

Ramadon D dan Mun'im A.2016. "Pemanfaatan Nanoteknologi dalam Sistem Pengahntaran Obat Baru untuk Produk Bahan Alam".*Jurmal Ilmu Kefarmasian Indonesia*.Vol 14.No 2.

Ren W, Qiao Z, Wang H, Zhu L, Zhang L. 2003. "Flavonoids". *Promising Anticancer*. Vol 34. No 23.

Rohmah M, Raharjo S, Hidayat C, Martien R.2019. "Formulasi dan Stabilitas Nanostructured Lipid Carrier dari Campuran Fraksi Stearin dan Olein Minyak Kelapa Sawit". *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*. Vol 8 No 1.

Rowe C.R, Sheskey J P, Owen C S.2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. *Fifth Edition*. Pharmaceutical Press.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Sabale V, Vora S.2012. "Formulation And Evaluation Of Microemulsion-Based Hydrogel For Topical Delivery".*International Journal Pharm*.Investing.2 :140-149.

Setiawati T, Ayalla A, Witri. 2019. "Induksi Kalus Krisan (Chrysanthemum morifolium Ramat.) dengan Penambahan Berbagai Kombinasi Zat Pengatur Tubuh (ZPT)".*Jurnal EduMatSains*. Vol 3 No 2.

Shah, N. V., Seth, A. K., Balaraman, R., Aundhia, C. J., Maheshwari, R. A., Parmar, G. R. 2016. "Nanostructured lipid carriers for oral bioavailability enhancement of raloxifene: Design and in vivo study". *Journal of Advanced Research* Vol 7. No 3.

Sharma A, Baldi A.2018. "Nanostructured Lipid Carriers: A Review". *Journal of Developing Drugs*.Vol 7 No 1.

Shihab M Q. 2002. *Tafsir Al Mishbah : Pesan, Kesan Dan Keserasial Al-Qur'an/ M. Quraish Shihab Vol.6*. Jakarta. Lentera Hati,

Shinde A S, Nandvikar N Y, Lala R R.2013. "Nanostructured Lipid Carrier:The Advanced Lipid Carriers". *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*.Vol 10.No 12.

Sholihah. M.2016. *Ultrasonic Assisted Extraction Antioksidan dari Kulit Manggis*. Tesis. Sekolah Pasca Sarjana Institut Pertanian Bogor.

Singhal G B, Patel R P, Prajapati B G, Patel N A. 2011. "Solid Lipid Nanoparticles and Nano Lipid Carriers: As Novel Solid Lipid Based Drug Carrier". *International Research Journal of Pharmacy*. Vol 2.p 40-52.

Sirait, Midian.2007.*Penuntun Fitokimia dalam Farmasi* . Bandung.ITB.

Souto, E.B., dan Muller, R.H., 2007. "Lipid Nanoparticles (Solid Lipid Nanoparticles And Nanostructured Lipid Carriers) For Cosmetic, Dermal, And Transdermal Applications". *Drug And Pharm Sci* .166: 213-232.

Suhail M, Janakiraman K A, Khan A, Naeem A,Badshah F S.2019. "Surfactants and their Role in Pharmaceutical Product Development: An Overview" .*Journal of Pharmacy and Pharmaceutics*.Vol 6.No 2.

Suprobo G, Rahmi D.2015. "Pengaruh Kecepatan Homogenisasi Terhadap Sifat Fisika dan Kimia Krim Nanopartikel Dengan Metode High Speed Homogenization".*Jurnal Litbang Industri*.Vol 5.No 1.

Tamiji F, Shahedi M, Varshosaz J, Nasirpour A.2013. "Nanostructured Lipid Carriers (NLC): A potential Delivery Sistem For Bioactive Food Molecules". *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. Vol 19 p 29-43.

Taulu, L A.2007. *Krisan (Chrysanthemum Morifolium)*. Tomohon : Depertemen Pertanian Balai Pengkajian Teknologi Pertanian Sulawesi Utara.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Tetyczka, C., Griesbacher, M., Absenger-Novak, M., Frohlich, E., Roblegg E. 2017. "Development of nanostructured lipid carriers for intraoral delivery of Domperidone". *International Journal of Pharmaceutics*. 526(1-2), 188-198.

Transdermal Aplication. In D. Thassu, M Deleers & Y.Pathak. New York: Informa Healthcare USA, Inc. Nanoparticulate Drug Delivery Sistem pp 213-229.

Utami P Y, Umar H A, Syahruni R, Kadullah I.2017. "Standarisasi Simplisia Dan Ekstrak Etanol Daun Leilem (*Clerodendrum Minahassae* Teisjm. & Binn.)". *Journal Od Pharmaceutical Nad Medicinal Sciences* .Vol 2 No 1

Van Dijke, K., Kobayashi, I., Schroën, K., Uemura, K., Nakajima, M., Boom, R. 2010. "Effect Of Viscosities Of Dispersed And Continuous Phases In Microchannel Oil-In-Water Emulsification". *Microfluidics And Nanofluidics*. Vol 9.No.1.

Widyasanti, A.2018. "Karakteristik Fisikokimia Antosianin Ekstrak Kulit Buah Naga Merah Menggunakan Metode UAE" .*Jurnal Ilmiah Rekayasa Pertanian dan Biosistem.*Vol 6 No 1.

Xie, Yuan-Yuan, Yuan, Dan, Yang, Jing-Yu, dkk. 2009. "Cytotoxic Activity of Flavonoids From The Flowers of Chrysanthemum morifolium on Human Colon Cancer Colon 205 cells". *Journal of Asian Natural Product Research*. Vol 11. No 9.

Yadav N, Khatak S, Sara S.V.U.2013. "Solid Lipid Nanoparticles-A Review". *International Journal of Applied Pharmaceutics*.Vol 5.No 2.

Yerlikaya, A., Okur, E. and Ulukaya, E. 2017. "The p53-Independent Induction of Apoptosis in Breast Cancer Cells in Response to Proteasome Inhibitor Bortezomib". *Tumor Biology*. Vol 33 No 5.

Zardini A A, Mohebbi M, Farhoosh R, dan Bolurian S. 2018. "Production and Characterization of Nanostructured Lipid Carrier and Solid Lipid Nanoparticles Containing Lycopene for Food Fortification" .*Journal Food Sci Technol*.Vol 55.No 1.

Zhang T, Chen J, Zhang Y, Shen Q, Pan W.2011. "Characterization and Evaluation of Nanostructured Lipid Carrier as a Vehicle for Oral Delivery of Etoposide" .*European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 43 :174-179.

Zhao G, Duan J, Xie Y, Lin G, Luo H, Li G, dkk. 2013. "Effect of solid dispersion and self-emulsifiying formulations on the solubility, dissolution, permeability and pharmacokinetics of isorhamnetin, quercetin and kaemferol in total flavones of Hippophae rhamnoides L". *Drug Development and Industrial Pharmacy*.Vol 39.No7.

Zhuang, C Y, Li N, Wang W, Zhang X N, Pan W S, Peng J J.2010. "Preparation and Characterization of Vinpocetine Loaded Nanostructured Lipid Carriers

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

(NLC) for Improved Oral Bioavailability". *International Journal of Pharmaceutics*. Vol 394 p 179-185.

Ziani, K., Fang, Y., McClements, D. J. 2012. "Fabrication and stability of colloidal delivery systems for flavor oils: Effect of composition and storage conditions". *Food Research International*.(46):209–216.

Zuhro Talida N.2019. *Karakterisasi Fisikokimia dan Uji Pelepasan Alfa Arbutin Pada Sediaan Mikroemulgel Dengan Variasi Konsentrasi Carbopol 940* .Skripsi.Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG