

**Formulasi dan Evaluasi *Nanostructured Lipid Carrier*
Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis**

SKRIPSI

Oleh :
ABD ROHMAN ADDAKHIL
NIM. 14670040



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK BRAHIM
MALANG
2021**

**Formulasi dan Evaluasi *Nanostructured Lipid Carrier*
Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis**

SKRIPSI

Oleh :
ABD ROHMAN ADDAKHIL
NIM. 14670040



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK BRAHIM
MALANG
2021**

**Formulasi dan Evaluasi *Nanostructured Lipid Carrier*
Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis**

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:

ABD ROHMAN ADDAKHIL

NIM.14670040

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM

MALANG

2021

**Formulasi dan Evaluasi Nanostructured Lipid Carrier
Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis**

SKRIPSI

Oleh:

ABD ROHMAN ADDAKHIL

NIM.14670040

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji :

Tanggal : 19 April 2021

Pembimbing I

apt. Rahmi Annisa, M.Farm
NIDT.19890416 201701012123

Pembimbing II

apt. Wirda Anggraini, M.Farm
NIDT. 19930718201802012 205

Mengetahui,
Ketua Program Studi Farmasi



apt. Abdul Hakim, S.Si., M.P.L., M.Farm
NIP. 19761214 200912 1 002

**Formulasi dan Evaluasi Nanostructured Lipid Carrier
Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis**

SKRIPSI

Oleh:
ABD ROHMAN ADDAKHIL
NIM.14670040

**Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi Dan
Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan Untuk
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)
Tanggal : Juni 2021**

Penguji Utama : Prof. Dr. Apt. Roihatul Mutiah, M.Farm
NIP. 19800203 200912 2 003

Ketua Penguji : apt. Rahmi Annisa, M.Farm
NIP. 19890416 201701012123

Sekretaris Penguji : apt. Wirda Anggraini, M.Farm
NIP. 19930718201802012 205

Anggota Penguji : apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm
NIP. 19761214 200912 1 002

Roihatul Mutiah
Rahmi Annisa
Wirda Anggraini
Abdul Hakim

Mengesahkan,
Ketua Program Studi Farmasi



Abdul Hakim
apt. Abdul Hakim, S.Si., M.P.I., M.Farm
NIP. 19761214 200912 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Abd Rohman Addakhil

NIM : 14670040

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Judul : Formulasi dan Evaluasi *Nanostructured Lipid Carrier*

Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis

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

Malang,
Yang Membuat Pernyataan



Abd Rohman Addakhil
14670040

MOTTO

**“NOTHING IS MORE ANCIENT THAN GOD, FOR HE WAS NEVER
CREATED”
--- THALES---**

**“THE MOST DIFFICULT THING IN LIFE IS TO KNOW YPURSELF”
--- THALES---**

**“JIKA TERDAPAT BANYAK KEBUTUHAN YANG HARUS DIPENUHI,
MAKA MULAILAH DARI YANG TERPENTING DAN MENDESAK”
--IMAM SYAFII—**

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur bagi Allah SWT atas segala hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul Formulasi dan Evaluasi *Nanostructured Lipid Carrier* Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis dengan baik, untuk memenuhi syarat memperoleh kelulusan dan gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Penulis menyadari dalam menyelesaikan skripsi ini tentulah tidak mudah dan banyak hambatan. Namun, berkat dukungan secara moral maupun material dari berbagai pihak secara tidak langsung sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. H. Abdul Haris, M.Ag, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. 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. apt. Rahmi Annisa., M.Farm. selaku pembimbing I, atas bimbingan, kesabaran serta waktunya sehingga dapat menyelesaikan naskah skripsi ini dengan baik.

5. apt. Wirda Anggraini.,M.Farm selaku pembimbing II atas bimbingan, kesabaran dan waktunya sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi ini dengan baik.
6. Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah., M.Kes selaku penguji skripsi ini, atas bimbingan, kritik, saran dan kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi ini dengan baik.
7. apt. Abdul Hakim,M.P.I, M.Farm selaku penguji agama dalam ujian skripsi, atas bimbingan, kritik, saran dan kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi ini dengan baik.
8. Ayahanda Fatihuddin, Ibunda Lilik Ulfati, dan Ibunda Lilik Aslicha dan., 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 Qonita, Minnatul, Billah dan Ning Aisyah serta seluruh keluarga besarku yang selalu memberikan motivasi, semangat, do'a restu dalam menyelesaikan naskah proposal ini dengan baik.
- 10.Semua dosen pengajar dan staff Program Studi Farmasi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, terimakasih atas bantuan, saran dan semua hari-hari yang kita lewati bersama selama menempuh pendidikan Farmasi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
12. Teman-teman sejawat Farmasi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang 2014, terimakasih atas bantuan, saran dan semua hari-

hari yang kita lewati bersama selama menempuh jurusan Farmasi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

13. Semua pihak yang terlibat langsung maupun tidak langsung yang tidak mampu penulis sebutkan satu-persatu, terimakasih atas dukungan dan doanya.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, untuk itu penulis meminta maaf atas segala kekurangan dan keterbatasan dalam penulisan skripsi ini. Akhir kata semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, khususnya di bidang kefarmasian., serta semoga Allah SWT membalas kebaikan pihak-pihak yang terlibat. Malang,

Penulis

Abd Rohman Addakhil

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN MOTTO	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
ABSTRAK	xix
ABSTRACT.....	xx
مستخلص البحث.....	xxi
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	9
1.4.2 Manfaat Aplikatif	9

1.5 Batasan Masalah.....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1 Nanostructured Lipid Carrier	10
2.1.1 Pengertian NLC.....	10
2.1.2 Kelebihan NLC	10
2.1.3 Tipe NLC	12
2.1.4 Teknik Pembuatan.....	13
2.1.5 Evaluasi Karakteristik NLC	16
2.1.5.1 Organoleptis	16
2.1.5.2 pH.....	16
2.2 Tinjauan Tanaman Krisan <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> (Trev.) Vis	17
2.2.1 Klasifikasi Tanaman Krisan <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> (Trev.) Vis	17
2.2.2 Morfologi	17
2.2.3 Manfaat <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> (Tev.)Vis	19
2.2.4 Pemamfaatan Tanaman Sebagai Bahan Obat dalam Perspektif Islam	21
2.3 Tinjauan Simplisia, Ekstrak, dan Ekstraksi.....	22
2.3.1 Pengertian Simplisia.....	22
2.3.2 Pengertian Ekstrak	22
2.3.3 Ekstraksi.....	22
2.3.3.1 Ekstraksi Sonikasi	23
2.4 . Tinjauan Bahan Penyusun NLC.....	24

2.4.1 Lipid	24
2.4.1.1 Monostearin	24
2.4.1.2. Asam Oleat	25
2.4.2 Surfaktan	27
2.4.2.1 Tween 80	28
2.4.2.2 Span 80	30
2.4.2.3 Propilen Glikol	31
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	32
3.1 Kerangka Konseptual	32
3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual	32
3.1.2 Uraian Kerangka Konsep	33
3.1.3 Hipotesis Penelitian	34
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	35
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	35
4.3 Waktu dan Tempat Penelitian	36
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	37
4.3.1 Variabel Penelitian	37
4.3.1.1 Variabel bebas	37
4.3.1.2. Variabel tergantung	37
4.3.1.3 Variabel kendali	37
4.4 Definisi Operasional	37
4.5 Bahan Penelitian	38
4.5.1 Bahan Aktif	38

4.5.2	Bahan untuk Ekstraksi.....	38
4.5.3	Bahan untuk Skrining Fitokimia	38
4.5.4	Bahan untuk Pembuatan Sistem NLC Krisan	38
4.6	Alat Penelitian.....	39
4.6.1	Ekstraksi.....	39
4.6.2	Skrining Fitokimia	39
4.6.3	Pembuatan Sistem NLC Krisan	39
4.6.4	Evaluasi Sistem NLC Krisan	39
4.7	Prosedur Penelitian.....	40
4.7.1	Skema Penelitian.....	40
4.7.2	Ekstraksi	41
4.7.2.1	Pembuatan Simplisia.....	41
4.7.2.2	Pengujian Kadar Air.....	41
4.7.3	Ekstraksi Sonikasi.....	42
4.7.3.1	Skrining Fitokimia	43
4.7.4	Kromatografi Lapis Tipis (KLT).....	43
4.7.4.1	Pembuatan Sistem NLC Krisan	43
4.7.4.2	Formula Sistem NLC Krisan.....	43
4.7.4.3	Cara Pembuatan Sistem NLC Krisan.....	44
4.8	Evaluasi Fisikokimia Sistem NLC Krisan	45
4.8.1	Evaluasi Organoleptis.....	45
4.8.2	Pengukuran pH	46
	BAB V PEMBAHASAN	47

5.1 Determinasi dan Preparasi Sampel.....	47
5.2 Uji Kadar Air.....	49
5.3 Ekstraksi dengan Metode Ultrasonic Assisted Extraction (UAE).....	50
5.4 Uji Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	53
5.5 Formulasi NLC Ekstrak Daun <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> (Trev.) Vis	54
5.6 Evaluasi Formula NLC ekstrak daun <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> (Trev.) Vis	55
5.6.1 Evaluasi Organoleptis	56
5.6.2 Pengukuran Nilai pH.....	57
5.7 Pembahasan Hasil Penelitian	58
5.8 Pemanfaatan Tanaman Sebagai Bahan Obat dalam Perspektif Islam...	66
5.9 Keterbatasan Penelitian.....	68
BAB VI KESIMPULAN	67
6.1 Simpulan	67
6.2 Saran.....	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

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

Vis.

Tabel 5.1 Ekstrak pekat etanol 96% *Chrysanthemum cinerariifolium*

(Trev.) Vis

Tabel 5.2 Tabel penimbangan bahan

Tabel 5.3 Hasil pemeriksaan evaluasi organoleptis NLC ekstrak daun

Chrysanthemum cinerariifolium (Trev.) Vis.

Tabel 5.5 Evaluasi pH NLC ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)

Vis.

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Bunga (kiri) dan Daun (kanan) *Chrysanthemum cinerariifolium*

(Trev.) Vis.

Gambar 2.2 Struktur Monostearin

Gambar 2.3 Struktur Asam Oleat

Gambar 2.4 Struktur Tween 80

Gambar 2.5 Tween 80

Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

Gambar 4.1 Skema Penelitian

Gambar 4.2 Skema Gambar Pembuatan NLC

Gambar 5.1 Ekstrak pekat etanol 96% *Chrysanthemum cinerariifolium*

(Trev.) Vis .

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dokumentasi Penelitian

Lampiran 2. Surat Determinasi Tanaman Krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis).

Lampiran 3. Lembar Persetujuan Perbaikan (Revisi) Ujian Skripsi

DAFTAR SINGKATAN

NLC : *Nanostructured Lipid Carrier*

PH : Potensi Hidrogen

UAE : *Ultra assisted extracted*

ABSTRAK

Addakhil, A. R. **Formulasi dan Evaluasi Nanostructured Lipid Carrier Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis**. Skripsi. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I : apt. Rahmi Annisa, M.Farm; Pembimbing II : apt. Wirda Anggraini, M.Fam

Tanaman Krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis) memiliki senyawa antioksidan yang berpotensi sebagai antikanker. Senyawa tersebut memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan lemak sehingga mempengaruhi bioavailabilitas. Pengembangan ekstrak daun krisan *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dalam sistem penghantar obat dalam bentuk *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) untuk memperbaiki bioavailabilitas . Tujuan pada penelitian ini adalah mengetahui pengaruh perbedaan konsentrasi lipid Monostearin dan Asam Oleat dalam formulasi NLC daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis, yang menghasilkan karakteristik organoleptis dan pH,. Formulasi 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 (6,1), formula 2 (6,3) dan formula 3 (6,2), Berdasarkan hasil evaluasi tersebut konsentrasi lipid 10% memiliki organoleptis yang terbaik sedangkan pH pada konsentrasi 10%, 20%, dan 30% tidak memiliki perbedaan yang signifikan.

Kata kunci : *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC), Lipid, Ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis, evaluasi.

ABSTRACT

Addakhil, A. R. **Formulation and Evaluation of Nanostructured Lipid Carrier of *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis Leaves Extract.** Thesis.

Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine and Health Sciences, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University. Thesis Adviser I: apt. Rahmi Annisa, M.Farm ; Thesis Adviser II: apt. Wirda Anggraini, M.Fam

Krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis) has antioxidant compounds that have the potential as anticancer. The compound has a low solubility in water and fat thus affecting bioavailability. Development of chrysanthemum cinerariifolium chrysanthemum leaf extract (Trev.) Vis in the drug delivery system in the form of Nanostructured Lipid Carrier (NLC) to improve bioavailability. The main idea 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 and pH. High Shear Homogenization method used in this formulation. Organoleptics evaluation show ideal result in all formulation of *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC), the outcome of pH in formula 1 (6,1), formula 2 (6,3) dan formula 3 (6,2), Based on outcome of evaluation, 10% lipid concentrations has the best organoleptics those pH on 10%, 20%, and 30% lipid concentrations doesn't mean significant differences.

Keywords : *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC), Lipid, *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis leaves extract , evaluation

مستخلص البحث

الداخل, عبد الرحمن, صياغة و تقييمة الدهون ذات بنية النانو ورقة استخراج *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis.

المستشار (I) apt. Rahmi Annisa, M.Farm ., (II) apt. Wirda Anggraini, M.Farm

Chrysanthemum cinerariifolium (Trev.) Vis لديه مركبات مضادة للأكسدة التي لديها القدرة على ان يكون مضادا للالتهاب مضاد ومع ذلك ، فإن هذه المركبات لها قابلية منخفضة للذوبان في الماء والدهون للسرطان في تحسين التوافر البيولوجي للمستحضرات ، يتم تطوير تصميم الدواء في شكل ناقل للدهون النانوية (أكان الغرض من) في تحسين التوافر البيولوجي ، والتي هذه الدراسة هو تحديد تأثير تركيزات مختلفة من مونوسثيرين وحمض الأوليك في تركيبة لأوراق أقحوا *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. أظهرت الاختبارات الحسية نتائج مثالية لنظام ناقل الدهون النانوي. يتم تنفيذ التركيبات باستخدام طريقة تجانس القص العالي. تظهر الاختبارات العضوية نتائج مثالية لأنظمة حامل الدهون النانوي. قيم المنتجة في الصيغة 1 (6.1) والصيغة 2 (6،3) والصيغة بناء (6،2) على التقييم، تركيز الدهون 10٪ لديه أفضل التهاب الجهازية في حين أن الحموضة بتركيزات 10٪، 20٪، و 30٪ ليس لديها فرق كبير.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nanostructured Lipid Carrier (NLC) adalah sistem penghantar obat berbasis lipida yang menggunakan kombinasi matriks berupa lipid padat dan cair yang distabilkan dengan penambahan surfaktan (Rohman, 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, 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, 2013 dan Sharma, 2018). Pengembangan sistem NLC ditujukan untuk memperbaiki beberapa permasalahan yang timbul pada sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yaitu jumlah penyerapan obat yang terlalu rendah, keluarnya obat dari sistem selama masa penyimpanan, dan kandungan air yang terlalu tinggi pada dispersi SLN (Muller, 2002). Sistem NLC memiliki kelebihan yaitu kemampuan enkapsulasi yang tinggi, rilis yang terkontrol, stabil secara termodinamik dan mampu meningkatkan bioavailabilitas senyawa bioaktif (Hung, 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

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

Formulasi 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 pengebakan obat yang nantinya menentukan efektifitas sistem NLC dalam membawa senyawa bioaktif (Shah, 2016). Komposisi utama yang perlu diperhatikan yakni pemilihan fase lipid yang akan digunakan, diantaranya titik lebur, morfologi kristal, Viskositas, dan polaritas (Qian, 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 lipid padat lain seperti gliseril behenate maupun setil palmitat dimana monostearin memiliki bentuk polimorf yang stabil serta memiliki potensi yang rendah untuk berubah bentuk dari satu bentuk ke bentuk polimorf lain (Annisa, 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 pengebakan obat dalam sistem NLC (Hu, 2005). Perbedaan titik lebur merupakan poin penting dalam pemilihan lipid pada sistem NLC. 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 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. Beberapa senyawa yang tidak stabil dapat dihantarkan dengan sistem NLC ini terutama senyawa antioksidan (Aisiyah, 2019).

Penelitian terdahulu 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, 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 pengobatan untuk mengobati suatu penyakit tertentu. Ekstrak bahan alam dapat didapatkan dari tumbuhan obat

yang 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, 2015).

Allah SWT menciptakan tanaman sebagai salah satu kekayaan alam dimana tanaman berfungsi sebagai salah satu sumber baku obat. Penggunaan tanaman obat dengan cara mengambil bagian atau keseluruhan dari tanaman secara terus-menerus tanpa disertai upaya pelestariannya, dikhawatirkan akan merusak sumberdaya hayati yang tersedia. Dalam ilmu pengetahuan modern disebutkan bahwa Al-Quran memiliki beberapa tumbuhan menunjukkan banyaknya kekayaan alam yang telah diciptakan Allah SWT seharusnya dapat dimanfaatkan bagi kemaslahatan manusia, sebagaimana firman Allah dalam Q.S. Al-Hijr ayat 19-20:

وَالْأَرْضَ مَدَدْنَاهَا وَأَلْقَيْنَا فِيهَا رَوَاسِيَ وَأَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ شَيْءٍ مَوْزُونٍ (19) وَجَعَلْنَا لَكُمْ فِيهَا مَعَايِشَ وَمَنْ لَسْتُمْ لَهُ بِرَازِقِينَ (20)

Artinya: “Dan Kami telah menghamparkan bumi dan menjadikan padanya gunung-gunung dan Kami tumbuhkan padanya segala sesuatu menurut ukuran. Dan Kami telah menjadikan untukmu di bumi keperluan-keperluan hidup, dan

(Kami menciptakan pula) makhluk-makhluk yang kamu sekali-kali bukan pemberi rezki kepadanya”.

Allah SWT menumbuh kembangkan di bumi ini aneka ragam tanaman untuk kelangsungan hidup dan menetapkan bagi tiap-tiap tanaman itu masa pertumbuhan dan penuaian tertentu, sesuai dengan kuantitas dan kebutuhan makhluk hidup. Segala sesuatu yang diciptakan Allah SWT sudah menurut ukuran yang tepat sesuai hikmah, kebutuhan dan kemaslahatan makhluk. Allah SWT yang telah memberi rezeki, itu semua menunjukkan betapa Kuasa Allah SWT.(Shihab, 2002).

Adapun tafsir lain dari ayat diatas yaitu hamparan bumi dimaksudkan agar bisa dimanfaatkan secara maksimal. Sesungguhnya setiap tumbuh-tumbuhan benar benar telah ditimbang dan diukur. Satu unsur tumbuh-tumbuhan berbeda dengan unsur tumbuh-tumbuhan lain. Perbedaan ini dibatasi oleh kelopak-kelopak rambut yang terdapat pada kulit akar. Lubang setiap tumbuh-tumbuhan hanya cukup memuat unsur yang telah ditetapkan baginya dan telah dibuat dalam bentuk tertentu, sehingga tidak semua unsur dapat masuk ke dalam kelopak-kelopak rambut. Rezeki itu semua adalah dari Allah SWT, sebagai manusia hanya mengambil manfaat dari padanya (Al Maraghi, 1987).

Kedua tafsir diatas menjelaskan bahwa kekayaan alam di bumi ini diciptakan Allah SWT untuk kemaslahatan manusia. Allah SWT telah menciptakan yang ada di bumi ini dengan berbagai manfaat. Allah SWT juga telah menciptakan segala sesuatu termasuk tumbuhan sesuai ukuran masing-masing. Maka tidak ada sesuatu tumbuhan yang tidak terukur unsur-unsur yang tidak mengandung faedah.

Semua tumbuhan mempunyai hikmah dan maslahat walaupun itu tidak diketahui oleh banyak manusia (Asy- Shiddieqy, 2000).

Allah SWT menganuegrahkan akal kepada manusia untuk memanfaatkan kekayaan alam di bumi ini diciptakan Allah SWT untuk kemaslahatan manusia salah satunya yaitu tanaman yang bermanfaat sebagai tanaman obat. 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, 2019). Selain itu, genus *Chrysanthemum* banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional seperti pengobatan demam, migrain, antiinflamasi, memperlancar menstruasi, dan terapi penyakit rheumatoid (Ammar, 2016). Bunga krisan (*Chrysanthemum*) juga memiliki sifat antibakteri, antivirus, antioksidan, antiinflamasi, dan immunomodulator (Ammar, 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).

Senyawa dalam ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis 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, 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, 2016).

Berdasarkan uraian tersebut, maka pada penelitian ini dilakukan formulasi dan evaluasi 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 evaluasi organoleptik dan nilai pH. Dari formula tersebut, diharapkan terbentuk karakteristik yang ideal sehingga dapat memberikan efek terapi yang baik.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis menggunakan lipid padat monostearin dan lipid cair asam oleat dapat menghasilkan organoleptis dan pH ideal ?

2. Apakah peningkatan konsentrasi lipid *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis mempengaruhi terhadap organoleptis dan pH sediaan NLC ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui karakteristik fisikokimia sistem *Nanostructured 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 pengaruh konsentrasi lipid pada sistem *Nanostructured 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 sistem penghantar 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 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 digunakan merupakan ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dengan bunga berwarna putih.

2. Fase lipid yang digunakan yakni monostearin sebagai lipid padat dan asam oleat sebagai lipid cair. Bentuk sediaan Nanostructured Lipid Carrier (NLC) ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dengan menggunakan variasi konsentrasi lipid padat monostearin dan lipid cair asam oleat (10%, 20%,30%).
3. Evaluasi yang dilihat dalam sistem NLC yakni organoleptis dan pH.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nanostructured Lipid Carrier

2.1.1 Pengertian NLC

Nanostructure Lipid Carrier (NLC) merupakan lipid nanopartikel generasi kedua, yang pembuatannya dengan cara mencampurkan lipid padat dan lipid cair, campuran ini akan memadat pada suhu ruangan. Perbedaan struktur ukuran (molekul) dari dari lipid cair dan lipid padat yang digabungkan mengakibatkan terbentuknya kristal tidak sempurna. Bahan aktif dapat terakomodasi oleh kristal tersebut dalam suatu molekul. Pembuatan matriks lipid yang kurang teratur menyebabkan meningkatnya pemuatan bahan aktif (Muller, 2007). NLC telah banyak diteliti sebagai salah satu sistem penghantaran obat terbaik dimana sistem ini menggabungkan kelebihan dari liposom, emulsi, dan polimer nanopartikel karena dapat mengontrol pelepasan zat aktif dan memiliki toksisitas yang lebih rendah (Martins, 2012).

2.1.2 Kelebihan NLC

Beberapa kelebihan yang dimiliki NLC, antara lain:

1. Efek oklusif

Efek oklusif dipengaruhi oleh ukuran partikel. Ketika kontak dengan kulit, nanopartikel lipid akan membentuk lapisan tipis adhesif dengan jarak antar partikel yang sangat kecil. Diameter pori yang kecil menghasilkan resistensi yang tinggi

terhadap kehilangan air. Lapisan tersebut menghalangi evaporasi air, sehingga efek oklusi ini meningkatkan hidrasi kulit.

2. Pelepasan obat yang terkontrol

Pada nanopartikel lipid, kondisi padat dapat menghasilkan pelepasan yang terkontrol. Hal ini terjadi karena mobilitas bahan obat di dalam lipid menjadi lebih rendah sehingga mengakibatkan bahan obat dilepaskan secara perlahan sedikit demi sedikit (Muller, 2002).

3. Meningkatkan stabilitas bahan obat

Peningkatan stabilitas kimia yang disebabkan kecilnya kontak bahan obat dengan oksigen, cahaya, kelembapan, suhu lingkungan dan kontaminasi karena bahan obat terjebak dalam NLC (Hommos, 2008). Lipid nanopartikel memiliki bentuk padat sehingga dapat melindungi molekul bahan aktif terhadap degradasi kimia (Souto dan Muller, 2007)

4. Meningkatkan efisiensi penjejakan dan kapasitas muat obat

Pada sejumlah obat, kelarutan pada lipid cair lebih tinggi dari lipid padat, sehingga dapat meningkatkan efisiensi penjejakan dan kapasitas muatan obat.

5. Memiliki toksisitas yang rendah

Pada sistem NLC bahan penyusunnya terdiri dari lipid padat dan lipid cair yang mempunyai sifat tidak mengiritasi, aman, *biodegradable*, dan *generally recognized as safe* (GRAS) sehingga sediaan dengan sistem NLC memiliki toksisitas yang rendah (Patricia, 2011).

6. Meningkatkan efektifitas terapi

Penurunan *Transepidermal Water Loss* (TEWL) yang menyebabkan peningkatan hidrasi kulit (Wissing, 2003) dan penurunan jumlah korneosit dan peningkatan ukuran korneosit pada stratum korneum akan meningkatkan penyerapan obat dan penetrasi ke lapisan kulit. Dengan demikian, efektivitas terapi akan meningkat (Maibach, 2001)

7. Memiliki Viskositas yang rendah

Sistem dispersi NLC memiliki Viskositas yang rendah sehingga mobilitas molekul bahan aktif meningkat sehingga tidak ada hambatan dalam pelepasan (Souto & Muller, 2007).

2.1.3 Tipe NLC

NLC mempunyai beberapa tipe,

1. NLC Tipe I (*Imperfect type*)

NLC tipe I disebut dengan tipe NLC tidak sempurna (*Imperfect type*) karena dalam matriksnya terdapat banyak ketidaksempurnaan kristal yang mampu mengakomodasi bahan aktif. Ketidaksempurnaan ini terbentuk akibat dari pencampuran lipid padat dan lipid cair (minyak) yang berbeda secara kimia. Model ini diperoleh pada saat pencampuran lipid padat dengan sejumlah kecil lipid cair (minyak) (Souto dan Muller, 2007).

2. NLC Tipe II (*Amorphous type*)

NLC tipe II disebut dengan NLC tipe amorf yang terdiri dari campuran lipid padat dan lipid cair seperti *hydroxyoctacosanyl*, *hydroxystearate* dan *isopropylmyristate* atau *medium chain triglycerides*. Lipid ini dapat menghasilkan

partikel padat dari struktur lipid amorf setelah pendinginan tetapi menghindari terjadinya kristalisasi, dan dapat meminimalkan *drug expulsion* selama penyimpanan, karena matriks tetap dipertahankan dalam bentuk α polimorfik (Üner, 2006; Souto dan Muller, 2007).

2. NLC Tipe III (*Multiple type*)

NLC tipe III disebut dengan NLC tipe multiple. Pada tipe ini matriks padat pada lipid nanopartikel mengandung tetesan kecil nanokompartemen minyak. Pada nanokompartemen minyak kelarutan obat lipofil lebih tinggi sehingga meningkatkan kapasitas muat obat. Nanokompartemen yang diliputi oleh matriks lipid padat memungkinkan menghasilkan pelepasan obat yang terkontrol. Selain itu matriks padat dapat mencegah kerusakan bahan aktif. Tipe NLC ini dibuat dengan mencampurkan lipid padat dengan lipid cair dalam jumlah besar. Jenis ini berasal dari w/o/w emulsi, yang terdiri dari dispersi minyak dalam lemak dalam air. Nanokompartemen minyak dibuat di dalam matriks lipid padat nanopartikel yang dihasilkan dari proses pemisahan fase yang terjadi karena adanya penambahan minyak. Proses pemisahan fase tersebut terjadi selama pendinginan setelah proses produksi (Souto dan Muller, 2007; Tamjidi, 2013).

2. 1.4 Teknik Pembuatan

Teknik pembuatan NLC ada beberapa cara,

1. *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 et al., 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. Dengan metode ini kualitas dispersi masih kurang baik karena masih dijumpai mikropartikel dan untuk penggunaan metode ultrasound, terdapat kemungkinan kontaminasi logam (Mäder, 2006).

2. *High Pressure Homogenization*

Metode *High Pressure Homogenization* (HPH) 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 HPH, yaitu *Hot Homogenization Technique* (HHT) dan *Cold Homogenization Technique* (CHT). Pada kedua teknik ini, pertama obat dilarutkan atau didispersikan pada lipid yang dileburkan pada suhu 5-10° C diatas titik leburnya. Pada HHT, 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 suhu kamar, lipid akan mengalami rekristalisasi dan membentuk nanopartikel. Pada CHT terdapat perbedaan cara pendinginan

dengan HHT, dimana pada CHT, 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, *et al.*, 2011).

3. *Microemulsion Technique*

Pada metode ini campuran lipid dileburkan terlebih dahulu kemudian bahan aktif dimasukkan kedalam 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 kecepatan pengadukan sedang (Singhal *et al.*, 2011).

4. *Solvent Emulsification-Diffusion Technique*

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

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

2.1.5 Evaluasi Karakteristik NLC

2.1.5.1 Organoleptis

Evaluasi organoleptis adalah evaluasi 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.

2.1.5.2 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 menggunakan pH meter (Michael., 1995).

Nilai pH dalam sistem NLC sangat penting untuk menjamin aseptabilitas NLC agar tidak membahayakan tubuh. Nilai pH yang diukur pada sistem NLC yang digunakan untuk kulit yakni 4,2 hingga 6,5 Pengukuran pH dilakukan untuk menjamin sediaan berada pada rentang pH kulit (Schmid-Wendtner dan Korting,

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).

2.2 Tinjauan Tanaman Krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*)

2.2.1 Klasifikasi Tanaman Krisan

Kingdom	:	Plantae
Sub Kingdom	:	Tracheobionta (berpembuluh)
Divisi	:	Spermatophyta
Sub divisi	:	Angiospermae
Kelas	:	Dicotyledonae
Bangsa	:	Asterales
Suku	:	Asteraceae
Marga	:	Chrysanthemum
Spesies	:	<i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> (Trev) Vis
Nama umum	:	Krisan, seruni, krisantemum

2.2.2 Morfologi

Krisan (*Chrysanthemum*) merupakan genus tanaman yang memiliki sinonim nama *Tanacetum* atau *Pyrethrum* (Ensley, 2007). Krisan yang juga dikenal dengan sebutan seruni merupakan salah satu tanaman yang berasal dari Cina memiliki

berbagai macam warna dan spesies (Vina, 2016). Genus tanaman krisan terdiri dari lebih 100 spesies. Bunga krisan memiliki warna pita yang bervariasi ada yang berwarna merah, kuning, putih, ungu, dan hijau (Zhao, 2009 ; Purnobasuki, *et al*, 2014).

Chrysanthemum cinerariifolium merupakan tanaman perdu dan termasuk tanaman hari pendek. Tanaman tersebut memiliki keistimewaan yaitu bunganya yang indah dan memiliki kesegaran bunga yang cukup lama yaitu bertahan sampai 3 minggu. Tanaman genus *Chrysanthemum* terdiri dari lebih 100 spesies (Purwobasuki, *et al*, 2014). Daun tanaman *Chrysanthemum* tersebar diseluruh bagian batang, panjang tangkai daun 1,7- 2 cm, pangkal mematah, ujung daun berbentuk runcing dengan tepi daun bertoreh, memiliki pertulangan menyirip, Sedangkan warna permukaan atas daun berwarna hijau tua, dan permukaan bawah daun berwarna hijau muda (Sari, dkk, 2016).



(a)



(b)

Gambar 2.1 a.) Tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium*, b.) Daun tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) *vis* yang telah dipisahkan dari batang

2.2.3 Manfaat *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) *Vis*

Tanaman *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, 2016).

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

Senyawa golongan *flavonoid* memiliki kemampuan memberikan efek antiproliferatif pada sel kanker payudara dan mampu menginduksi apoptosis sel (Ren, 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, 2006). Pada golongan flavonoid, terdapat 2 senyawa yang memiliki

aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker kolon yaitu senyawa luteolin dan senyawa diosmetin dengan nilai IC₅₀ sebesar 96,9 dan 82,9 μ M (Xie, 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 IC₅₀ dari daun tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis sendiri sebesar 362,58 μ g/ml (Inayatin., 2018). Menurut studi epidemiologi senyawa flavonoid menunjukkan peranan pentingnya dalam pengobatan kanker yang ditunjukkan dengan adanya interaksi senyawa flavonoid terhadap gen dan enzim yang berperan dalam antiproliferasi, siklus sel dan apoptosis (Yerlikaya, 2017).

2.2.4 Pemamfaatan Tanaman Sebagai Bahan Obat dalam Perspektif Islam

Allah SWT menciptakan tanaman sebagai salah satu kekayaan alam yang dimana tanaman dapat berfungsi sebagai sumber baku obat. Sebagian besar komponen kimia yang berasal dari tanaman yang digunakan sebagai obat dan bahan obat adalah metabolit sekunder. Penggunaan tanaman obat dengan cara mengambil bagian atau keseluruhan dari tanaman secara terus-menerus tanpa disertai upaya pelestariannya, dikhawatirkan akan merusak sumberdaya hayati yang tersedia. Sumber daya hayati yang telah diciptakan Allah SWT pada dasarnya diperuntukkan bagi manusia untuk diolah dan dimanfaatkan karena semua penciptaan Allah SWT mengandung manfaat. Sebagaimana firman Allah dalam Alquran Surat An-Nahl (16) ayat 10

هُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً لَكُمْ مِنْهُ شَرَابٌ وَمِنْهُ شَجَرٌ فِيهِ تُسِيمُونَ (10)

Artinya: “Dia-lah, Yang telah menurunkan air hujan dari langit untuk kamu, sebahagiannya menjadi minuman dan sebahagiannya (menyuburkan) tumbuh-tumbuhan, yang pada (tempat tumbuhnya) kamu menggembalakan ternakmu.” (QS. An-Nahl: 10).

Air hujan yang diturunkan Allah SWT dapat menumbuhkan tanaman-tanaman. Tanaman-tanaman yang dimaksud adalah seluruh jenis tanaman atau tumbuhan yang keberadaannya tergantung pada air. Sehingga dengan turunnya air hujan, tanah menjadi subur dan menumbuhkan segala macam tanaman yang baik dan bermanfaat sehingga kelestariannya tetap terjaga (Jabir, 2007). Berbagai macam tanaman dengan kualitas yang baik tumbuh pada tanah yang subur dan terdapat manfaat yang terkandung didalamnya pula (Shihab, 2002).

Indonesia memiliki 2 musim yaitu musim kemarau dan penghujan. Air hujan yang diturunkan membuat Indonesia dianugerahi beranekaragam tanaman yang tumbuh subur dan terdapat manfaat yang terkandung dalam tanaman tersebut salah satunya yaitu tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis yang memiliki manfaat aktivitas antikanker. Manfaat dalam tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis ini mendorong perkembangan ilmu tumbuh-tumbuhan (Botani) berupa ilmu pengembangan sistem penghantaran obat dalam bentuk sistem penghantar *nanostructured lipid carrier* .

2.3 Tinjauan Simplisia, Ekstrak, dan Ekstraksi

2.3.1 Pengertian Simplisia

Simplisia yaitu bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga dan kecuali dinyatakan lain, berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat (Kemenkes RI, 2017 ; Ningsih, 2016)

2.3.2 Pengertian Ekstrak

Ekstrak merupakan sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI, 1995).

Ekstrak cair merupakan sediaan dari simplisia nabati yang mengandung etanol sebagai pelarut atau sebagai pengawet. Jika tidak dinyatakan lain pada masing-masing monografi, tiap ml ekstrak mengandung senyawa aktif dari 1 g simplisia yang memenuhi syarat (Depkes RI, 2000)

2.3.3 Ekstraksi

Ekstraksi adalah kegiatan penarikan senyawa kimia yang dapat larut sehingga terpisah dari bahan yang tidak larut dengan pelarut cair. Simplisia yang diekstrak mengandung senyawa aktif yang dapat larut dan senyawa yang tidak dapat larut seperti serat, karbohidrat, protein, dan lain-lain (Depkes RI, 2000). Terdapat dua jenis ekstraksi berdasarkan fase yang terlibat yaitu ekstraksi cair-cair dan ekstraksi padat-cair. Pemindahan komponen padatan ke pelarut pada ekstraksi padat-cair melalui tiga tahap, yaitu difusi pelarut ke pori-pori padatan atau ke dinding sel, di dalam dinding sel terjadi pelarutan padatan oleh pelarut, dan tahap

terakhir adalah pemindahan larutan dari pori-pori menjadi larutan ekstrak. Ekstraksi padat-cair dipengaruhi oleh waktu, suhu, pengadukan, dan volume pelarut (Harborne, 1987).

2.3.3.1 Ekstraksi Sonikasi

Ekstraksi adalah suatu cara untuk mendapatkan senyawa aktif dengan metode pemisahan pada ekstraksi terstandar dan pelarut yang sesuai target (Sarker, 2006). Metode ekstraksi senyawa aktif tanaman terdapat beberapa macam, salah satunya yaitu metode sonikasi / *ultrasonic assisted extraction* (UAE).

Ekstraksi sonikasi / *ultrasonic-assisted extraction* (UAE) adalah salah satu metode ekstraksi berbantu ultrasonik. Gelombang ultrasonik adalah gelombang suara yang memiliki frekuensi di atas pendengaran manusia (≥ 20 kHz). Metode ekstraksi ini digunakan untuk memperoleh kandungan antioksidan yang lebih tinggi dengan waktu yang relatif singkat. Ultrasonik bersifat non-destructive dan non-invasive sehingga dapat dengan mudah diadaptasikan ke berbagai aplikasi (McClements 1995). Dengan bantuan ultrasonik, proses ekstraksi senyawa organik pada tanaman dan biji-bijian dengan menggunakan pelarut organik dapat berlangsung lebih cepat. Dinding sel dari bahan dipecah dengan getaran ultrasonik sehingga kandungan yang ada di dalamnya dapat keluar dengan mudah (Mason, 1990).

2.4 . Tinjauan Bahan Penyusun NLC

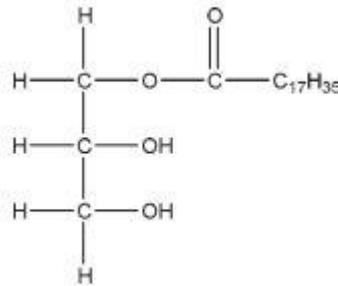
2.4.1 Lipid

2.4.1.1 Monostearin

Nama Kimia : Asam Oktadekanoat, monoester dengan 1,2,3-propanetriol

Sinonim : Capmul GMS-50; Cutina GMS; 2,3-dihydroxypropyl octadecanoate; Geleol; glycerine monostearate; glycerin monostearate

Rumus Molekul : $C_{21}H_{42}O_4$



Struktur Kimia :

Gambar . Struktur Kimia Monostearin (Rowe, et al, 2009)

Pemerian : Berwarna putih hingga berwarna krem, seperti lilin padat dalam bentuk manik-manik, serpih, atau bubuk; memiliki sedikit bau dan rasa berlemak

Fungsi : Agen pengemulsi; zat pelarut; zat penstabil;agen pelepasan berkelanjutan; tablet dan pelumas kapsul.

Kelarutan : Larut dalam etanol panas, eter, kloroform, aseton panas, dan minyak mineral. Praktis tidak larut dalam air, akan tetapi dapat didispersikan kedalam air dengan bantuan surfaktan

Berat Molekul : 358,6

Titik Lebur : 55-60°C

HLB : 3.8

Stabilitas : Jika disimpan pada suhu hangat, akan meningkatkan nilai keasaman. Antioksidan yang efektif dapat ditambahkan,

misalnya sebagai hydroxytoluene butylated dan propyl gallate.

.Penyimpanan : disimpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya, di tempat yang sejuk dan kering

Inkompatibilitas : Bahan yang bersifat asam (Rowe, et al, 2009)

Monostearin digunakan dalam formulasi nanopartikel lipid sebagai lipid padat. Senyawa ini memiliki kisi kristal less ordered sehingga dapat menghasilkan enkapsulasi obat yang tinggi. Susunan subsel kital monostearin terdiri dari beberapa susunan subsel yang berbeda yaitu hexagonal, orthorhombic dan trisiklik, dengan demikian senyawa ini terdiri dari lebih dari satu polimorf (Jenning dan gohla, 2000).

2.4.1.2.Asam Oleat

Nama Kimia : Asam (Z) -9- Oktadekanoik

Sinonim : Acidum oleicum; Crodolene; Crossential 094; Elaic acid; Emersol; Glycon; Groco; Hy-Phi; Industrane; Metaupon; Neo-Fat; cis-9-octadecenoic acid; 9,10-octadecenoic acid; oleinic acid; Priolene.

Rumus Molekul : $C_{18}H_{34}O_2$

Struktur Kimia : 

Gambar . Struktur Kimia Asam Oleat (Rowe, et al, 2009)

Pemerian : Cairan kekuning-kuningan pucat, berminyak dengan karakteristik bau dan rasa seperti lemak babi.

Fungsi : Zat pengemulsi dan penetran kulit.

Kelarutan	: Larut dalam benzena, kloroform, etanol (95%), eter, heksana, and minyak. Praktis tidak larut dalam air
Berat Molekul	: 282,47
Titik Lebur	: 13 – 14°C
HLB	: 3.8
Stabilitas	: Apabila terkena udara langsung, asam oleat secara bertahap menyerap oksigen dan warna menjadi gelap. Asam oleat terurai ketika dipanaskan pada 80-100°C.
.Penyimpanan	: disimpan dalam wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya, di tempat yang sejuk dan kering
Inkompatibilitas	: Inkompatibel dengan aluminium, kalsium, logam berat, larutan iodine, asam perklorat, oksidator. Asam oleat bereaksi dengan alkalis membentuk sabun.

(Rowe, et al, 2009)

Asam oleat merupakan asam lemak yang sering digunakan dalam kosmetik dan sediaan farmasi khususnya topikal. Asam oleat dalam topikal dapat berfungsi sebagai penetrasi enhancer (Rowe, *et al.*, 2009). Berbagai penelitian telah dilaporkan bahwa asam oleat meningkatkan permeabilitas kulit dengan lipid bilayer dari stratum corneum sehingga memfasilitasi penembusan obat melalui stratum corneum ke dalam lapisan kulit paling dalam (P. P. Shah, et al., 2012).

2.4.2 Surfaktan

Surfaktan (juga dikenal sebagai bahan aktif permukaan atau emulsifier) merupakan komponen penting lainnya dari formulasi lipid nanopartikel. Surfaktan merupakan molekul amfipatik yang memiliki bagian hidrofilik (polar) dan bagian lipofilik (non-polar), yang bersamasama membentuk kepala dan ekor surfaktan. Surfaktan sangat penting untuk menstabilkan lipid dispersi dan mencegah aglomerasi partikel. Pada konsentrasi rendah, surfaktan teradsorpsi ke permukaan sistem atau antarmuka. Surfaktan digunakan untuk menurunkan tegangan permukaan yang membantu dalam proses dispersi untuk membentuk sediaan. Surfaktan ionik mempengaruhi stabilitas elektrostatis, sedangkan surfaktan non-ionik mempengaruhi stabilitas halangan sterik (Shah et al., 2015).

Surfaktan dapat mempengaruhi stabilitas fisik sistem seperti ukuran partikel. Penggunaan lebih dari satu jenis surfaktan dapat mencegah agregasi partikel secara lebih efisien (Karn-orachai et al., 2014). Berdasarkan penelitian Loo et al. (2013), penambahan propilen glikol dalam sistem NLC dapat membantu mengecilkan ukuran partikel dari NLC dan peningkatan stabilitas fisik jangka panjang.

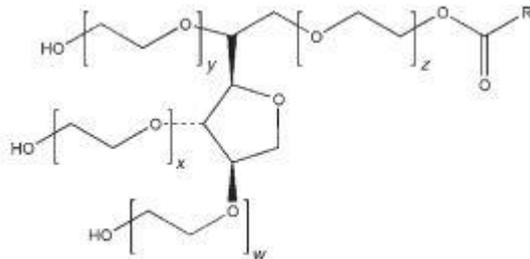
Tween dan span merupakan surfaktan non-ionik yang banyak digunakan. Surfaktan ini mengandung bagian hidrofilik (etilena oksida) dan bagian hidrofobik (rantai hidrokarbon). Surfaktan non-ionik efektif menghambat degradasi *in vivo* matriks lipid dimana rantai polietilenoksida (PEO) pada surfaktan non-ionik menghambat kompleks lipase yang menyebabkan degradasi lipid (Shah et al., 2015).

2.4.2.1 Tween 80

Nama Kimia : Polioksietilen 20 sorbitan monooleat

Sinonim : Polisorbat 80

Rumus Molekul : $C_{64}H_{124}O_{26}$



Struktur Kimia :

R = Asam oleat

$x+y+z = 20$

Gambar . Struktur Kimia Tween 80 (Rowe, *et al*, 2009)

Pemerian : Bau khas, rasa pahit dan panas. Pada suhu 23°C, berupa cairan berminyak berwarna kuning.

Fungsi : surfaktan nonionik, *emulgator*, *dispersing agent*, *solubilizing agent*, *wetting agent*.

Kelarutan : larut dalam etanol dan air, tidak larut dalam minyak mineral dan minyak nabati.

Berat Molekul : 1310

HLB : 15,0

Viskositas : 425 mPas pada 25 °C.

Stabilitas : stabil terhadap elektrolit, asam, dan basa lemah, saponifikasi terjadi dengan adanya asam dan basa kuat.

Penyimpanan : Wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya, di tempat yang sejuk dan kering.

Inkompatibilitas : Berubahnya warna dan atau presipitasi dengan adanya

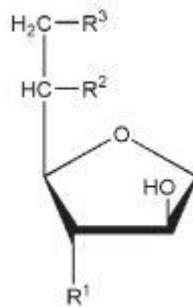
fenol, tanin, tar, dan bahan seperti tar.

2.4.2.2 Span 80

Nama Kimia : (Z)-Sorbitan mono-9-oktadekanoat

Sinonim : Sorbitan monooleate; Ablunol S-80; Arlacel 80; Armotan MO; Capmul O; Crill 4; Crill 50; Dehymuls SMO; Drewmulse SMO; Drewsorb 80K; E494; GlycomulO; Span 80

Rumus Molekul : $C_{24}H_{44}O_6$



Struktur Kimia : $R^1 = R^2 = OH$

$R^3 = (C_{17}H_{33})COO$

Gambar . Struktur Kimia Asam Oleat (Rowe, et al, 2009)

Pemerian : Cairan kental berwarna kuning

Fungsi : Dispersing agent, emulsifying agent(1-15%), surfaktan nonionik, solubilizing agent (1-10%), suspending agent,dan wetting agent (0,1-3%).

Kelarutan : Larut dalam minyak dan pelarut organic, praktis tidak larut air

Berat Molekul : 429

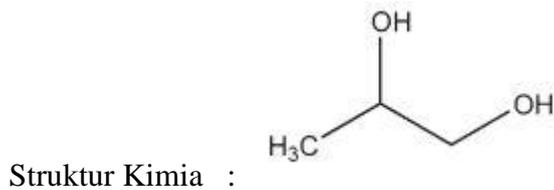
HLB	: 4,3
Viskositas	: 970-1080 mPas pada suhu 25°C.
Densitas	: 1,01 g/cm ³ .
Stabilitas	: membentuk sabun secara bertahap dengan asam atau basa kuat, stabil dalam asam atau basa lemah
Penyimpanan	: Wadah tertutup baik pada suhu ruang di tempat yang kering

Inkompatibilitas : -

Pada formulasi, Span 80 digunakan sebagai surfaktan karena termasuk dalam surfaktan nonionik yang tidak toksik dan tidak mengiritasi kulit. Surfaktan terdiri atas dua gugus polar dan non polar, sehingga apabila surfaktan ditambahkan pada sistem yang terdiri dari air dan minyak maka gugus polar akan mengarah ke fase air sedangkan gugus non polar akan mengarah ke fase minyak. Mekanisme kerja surfaktan adalah adsorpsi molekul surfaktan di permukaan cairan akan menurunkan tegangan permukaan dan apabila adsorpsi terjadi diantara cairan maka akan menurunkan tegangan antar muka (Wilhemina, 2011).

2.4.2.3 Propilen Glikol

Nama Kimia	: 1,2-propandiol
Sinonim	: 1,2-Dihydroxypropane; E1520; 2-hydroxypropanol; Methyl ethylene glycol; Methyl glycol; propane-1,2-diol; propylenglycol.
Rumus molekul	: C ₃ H ₈ O ₂



Gambar. Struktur Kimia Propilen Glikol (Rowe, et al, 2009)

Berat molekul : 76,09 g/mol

Titik didih : 188°C

Viskositas : 58,1 mPas (58,1 cP) pada 20 °C

Pemerian : cairan jernih, tidak berwarna, kental, tidak berbau dengan rasa yang manis dan berasa sedikit pahit seperti gliserin

Fungsi : sebagai pengawet pada sediaan semisolida (15 -30%), sebagai humektan pada sediaan topikal (15%), sebagai *solvent* / *cosolvent* pada sediaan topikal (5-80%).

Kelarutan : larut dalam aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan air, larut dalam 1:6 pada eter, tidak campur dengan minyak mineral/fixed oils, tetapi dapat larut dalam beberapa minyak essensial.

Stabilitas : Stabil pada wadah tertutup rapat terlindung dari cahaya, disimpan pada tempat yang sejuk, apabila dalam kondisi terbuka akan mengalami oksidasi

Inkompatibilitas : Inkompatibel dengan oksidator seperti kalium permanganat.

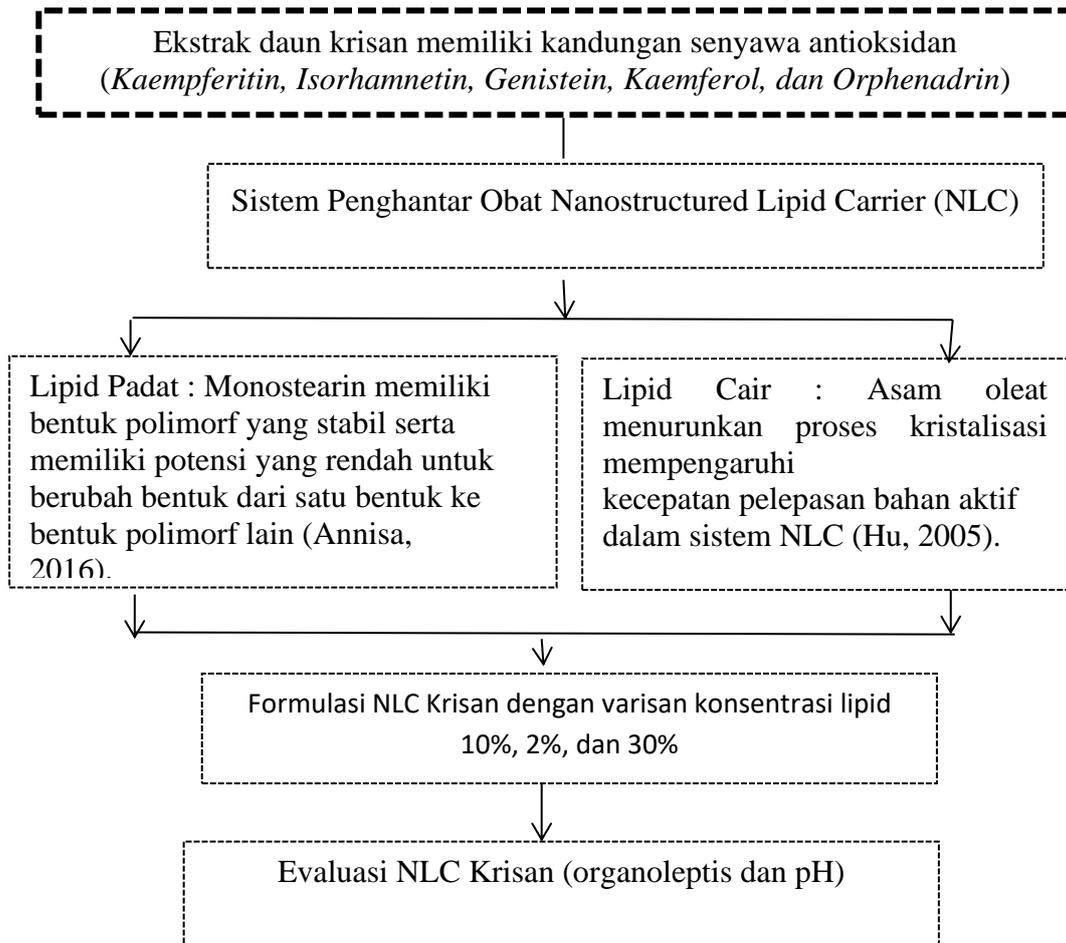
Propilen glikol digunakan sebagai ko-surfaktan yaitu membantu fungsi dari surfaktan untuk menurunkan tegangan antarmuka antara fase air dan minyak (Wilhemina, 2011).

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Konseptual

3.1.1 Bagan Kerangka Konseptual



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

Keterangan



: Tidak dilakukan penelitian



: Dilakukan penelitian

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 IC50 sebesar 362,58 µg/ml. Selain sebagai agen antikanker senyawa antioksidan juga dapat digunakan sebagai agen anti -aging. Metode penghantaran obat dalam bentuk nanopartikel merupakan pilihan yang cocok untuk obat yang bekerja langsung ke dalam sel, sehingga dikembangkan metode penghantaran obat dalam bentuk *Nanostructured Lipid Carrier* menggunakan kombinasi ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

Sistem Penghantar *Nanostructured Lipid Carrier* merupakan sistem penghantaran obat yang terdiri dari lipid padat dan lipid cair dan distabilkan oleh surfaktan. Sistem NLC juga merupakan 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 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.

Formula sistem Nanostructured Lipid Carrier dibuat dengan variasi konsentrasi lipid sebesar 10%, 20% dan 30%, digunakan konsentrasi lipid yang berbeda guna mengetahui perbedaan organoleptis dan nilai pH, 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 ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis memiliki karakteristik yang diharapkan dan terdapat perbedaan pada tiap formulasi dengan konsentrasi lipid yang berbeda.

3.1.3 Hipotesis Penelitian

1. NLC ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis memiliki organoleptis dan pH yang memenuhi persyaratan fisik NLC.
2. Peningkatan konsentrasi lipid mempengaruhi organoleptis formulasi NLC ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah *experimental laboratory* dengan tujuan mengetahui organoleptis dan nilai pH pada sistem NLC ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis menggunakan variasi konsentrasi lipid yang berbeda (10%, 20% dan 30%). Penelitian ini terdiri dari 4 tahapan, yaitu :

1. Melakukan ekstraksi daun krisan dimulai dari proses pembuatan simplisia, pengujian kadar air simplisia, dan ekstraksi sonikasi daun krisan hingga didapat ekstrak kental daun krisan (selanjutnya disebut ekstrak krisan)
2. Melakukan skrining fitokimia secara kromatografi lapis tipis
3. Membuat sistem *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) dengan bahan aktif ekstrak krisan menggunakan perbandingan lipid padat monostearin dan lipid cair sebesar asam oleat 6:4 pada variasi konsentrasi lipid 10 %, 20%, dan 30% yang distabilkan oleh surfaktan (Tween 80 dan Span 80)
4. Melakukan evaluasi sistem NLC krisan, meliputi: Organoleptis dan pH,

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan September 2018 hingga April 2020 bertempat di Laboratorium Teknologi Formulasi Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel Penelitian

4.3.1.1 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%

4.3.1.2. Variabel tergantung

Variabel tergantung 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 pengebakan

4.3.1.3 Variabel kendali

Variabel kendali 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. Variasi konsentrasi lipid merupakan variasi lipid padat monostearin dan lipid cair asam oleat sebesar 10%, 20%, 30% dari formula sistem NLC dengan perbandingan lipid sebesar 6:4
2. Evaluasi fisikokimia sistem NLC krisan merupakan evaluasi untuk menampilkan beberapa karakter sistem NLC krisan yang terdiri dari:

- a. pH : pH sistem NLC Krisan merupakan pH yang diperoleh dari pengukuran sistem NLC Krisan dengan menggunakan pH meter. Parameter uji ini memiliki rentang nilai pH 7,4 – 8,5

4.5 Bahan Penelitian

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

4.5.1 Bahan Aktif

Bahan aktif yang digunakan dalam penelitian kali ini yaitu bahan tanaman yang berupa daun krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*).

4.5.2 Bahan untuk Ekstraksi

Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi simplisia daun krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*) adalah etanol 96% (teknis).

4.5.3 Bahan untuk Skrining Fitokimia

Bahan yang digunakan dalam skrining fitokimia secara kromatografi lapis tipis yaitu etanol 96%, n-heksana (pro analisis), etil asetat (pro analisis), dan ekstrak daun krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*).

4.5.4 Bahan untuk Pembuatan Sistem NLC Krisan

Bahan yang digunakan dalam pembuatan sistem NLC Krisan ini adalah Ekstrak Daun Krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*), Etanol 96% (teknis), Monostearin (Sigma aldrich), Asam Oleat (Sigma aldrich), Tween 80 (PT Croda), Span 80, Etanol pro analisa (Merck), dapar fosfat pH 7,4 dibuat dari KH_2PO_4 (kalium dihidrogen fosfat) dan NaOH (natrium hidroksida) pro analisa (Merck).

4.6 Alat Penelitian

4.6.1 Ekstraksi

Alat yang digunakan dalam ekstraksi adalah sonikator, gelas beker, batang pengaduk, spatula, sendok tanduk, gelas ukur, labu erlenmeyer, oven, jerigen, cawan porselen, dan corong kaca.

4.6.2 Skrining Fitokimia

Alat yang digunakan dalam skrining fitokimia adalah chamber, uv light, *silica gel* Gf254, pipet kapiler 2ml, botol vial, dan TLC Visualizer.

4.6.3 Pembuatan Sistem NLC Krisan

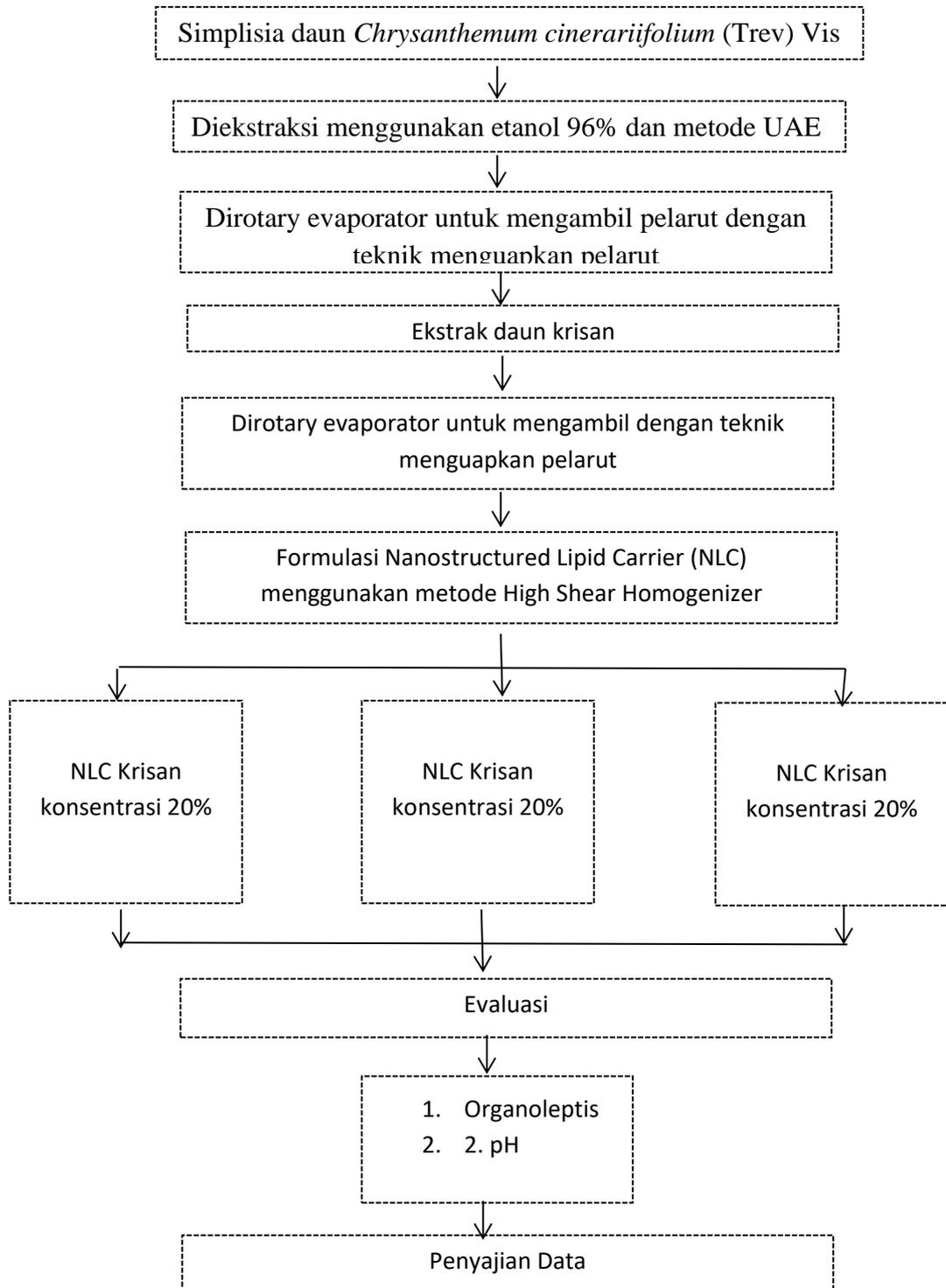
Alat yang digunakan dalam pembuatan sistem NLC Krisan adalah Ultra turrax, sonicator, gelas beker, spatula, batang pengaduk, dan hot plate.

4.6.4 Evaluasi Sistem NLC Krisan

Alat yang digunakan dalam evaluasi sistem NLC Krisan adalah pH meter.

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Skema Penelitian



Gambar 4.1 Skema Penelitian

4.7.2 Ekstraksi

4.7.2.1 Pembuatan Simplisia

Tahapan dalam pembuatan simplisia daun *C.Cinerariifolium* (Krisan) dimulai dari sortasi basah, yaitu dilakukan penyeleksian daun krisan dari bahan organik asing atau bagian tumbuhan lain yang tercampur. Selanjutnya, daun krisan dicuci sampai bersih. Kemudian dilakukan pengeringan, yaitu proses pengeringan, yaitu proses pengawetan simplisia sehingga simplisia tahan lama dalam penyimpanan dan untuk menghilangkan kadar air yang terdapat pada simplisia. Pengeringan dilakukan di UPT Materia Medika Kota Batu dimana dilakukan pada ruang penjemuran yang tembus cahaya dan kedap udara selama 3 hari. Kemudian dilakukan sortasi kering untuk memisahkan bahan organik asing dan simplisia yang rusak. Kemudian dilakukan penggilingan untuk memperkecil ukuran simplisia sehingga memperbesar luas permukaan simplisia yang memudahkan proses ekstraksi. Langkah terakhir dilakukan pengemasan simplisia dalam wadah plastik dan diisi silica gel (selanjutnya disebut simplisia serbuk krisan)

4.7.2.2 Pengujian Kadar Air

Pengujian kadar air dilakukan bertujuan untuk mengetahui kadar air dalam suatu sampel. Menurut BPOM (2014) kadar air maksimal dalam suatu sediaan adalah $\leq 10\%$. Pengujian kadar air dilakukan terhadap serbuk simplisia daun *C.Cinerariifolium* (Krisan) dengan bantuan alat *moisture content analyzer* (MCA). Adapun proses pengujian kadar air dimulai dengan dinyalakan alat MCA terlebih dahulu, kemudian dibuka penutup alat dibuka dan dimasukkan *sample pan* kosong ke dalam *sample pan handler*, lalu diturunkan penutup alat dan secara otomatis alat

akan menunjukkan tampilan 0,000 gram pada layar. Selanjutnya dibuka penutup alat dan ditimbang serbuk simplisia daun krisan sebanyak 0,500 gram. Kemudian diturunkan penutup alat dan secara otomatis alat akan memulai pengukuran kadar air hingga muncul hasil pengukuran %MC pada layar.

4.7.2.3 Ekstraksi Sonikasi

Simplisia serbuk krisan ditimbang sebanyak 50 gram, kemudian dimasukkan dalam labu erlenmeyer ukuran 1000 ml, lalu dilakukan ekstraksi dengan bantuan sonikator. Perbandingan simplisia dan pelarut yang digunakan dalam ekstraksi yaitu 1:20 dimana setiap 50 gram simplisia diekstraksi dengan 1000 ml etanol 96%. Dalam setiap ekstraksi ini, dari 1000 ml pelarut digunakan untuk 3 kali replikasi yaitu replikasi pertama dengan 400 ml etanol 96%, replikasi kedua dengan 300 ml etanol 96%, dan replikasi ketiga menggunakan 400 ml etanol 96%. Langkah selanjutnya yaitu filtrat disaring dengan bantuan kertas saring. Filtrat yang diperoleh dikumpulkan lalu dilakukan penguapan dengan *rotary evaporator* hingga didapatkan ekstrak kental. Selanjutnya ekstrak kental dikeringkan dalam oven berushu 40°C

Ekstrak etanol 96% daun Krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium*) yang diperoleh ditimbang dan dihitung rendemennya dengan rumus berikut

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{Berat ekstrak} \times 100\%}{\text{Berat simplisia}}$$

4.7.3 Pembuatan Sistem NLC Krisan

4.7.3.1 Formula Sistem NLC Krisan

Sistem NLC Krisan dibuat dengan konsentrasi lipid yang berbeda untuk menghasilkan berat sebesar 30,0 g dan replikasi dilakukan sebanyak tiga kali. Sistem NLC diharapkan memiliki Organoleptis yang bagus dan pH 4,5-6,5. Rancangan formula sistem NLC tersaji pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Formula sistem NLC Krisan

Bahan	Fungsi	Konsentrasi (%)		
		Formula I	Formula II	Formula III
Krisan	Bahan aktif	1	1	1
Monostearin	Lipid padat	6	12	18
Oleic acid	Lipid cair	4	8	12
Tween 80	Surfaktan	0,55	0,55	0,55
Span 80	Surfaktan	9,45	9,45	9,45
Propilen glikol	Enhancer	3	3	3
Dapar fosfat pH 7,4	Sampai 100			

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

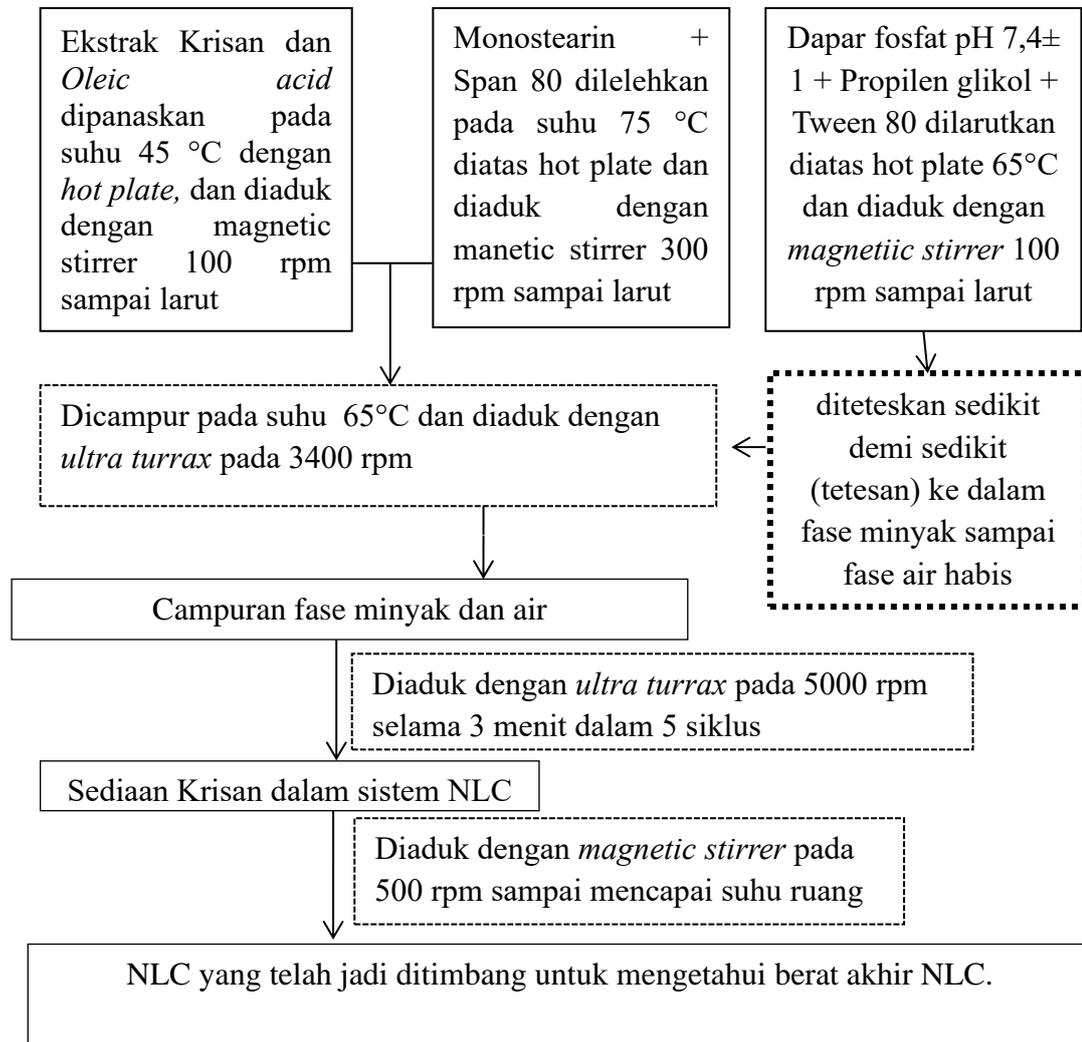
Formula II : Sistem NLC Krisan dengan konsentrasi lipid sebesar 20%

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

4.7.3.2 Cara Pembuatan Sistem NLC Krisan

Sistem NLC Krisan dibuat dengan metode *High Shear Homogenization*. Tahap awal dilakukan dengan melarutkan ekstrak daun krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis) dalam lipid cair asam oleat dengan suhu 45°C. Selanjutnya meleburkan lipid padat dileburkan dengan Span 80 pada suhu 75°C, setelah melebur suhu diturunkan menjadi 65°C. Campuran tersebut diaduk dengan Ultra-Turrax *High Shear Homogenizer* dengan kecepatan 3400 rpm sambil menuangkan sedikit demi sedikit larutan krisan. Tahap selanjutnya

dilakukan pencampuran fase air, yaitu campuran dari dapar fosfat pH 7,4 , tween 80, dan propilen glikol yang dipanaskan hingga suhu 65°C dalam wadah terpisah dan didispersikan sedikit demi sedikit (tetesan) ke dalam fase minyak pada suhu dan kecepatan yang dijaga konstan. Campuran ini diaduk dengan Ultra-Turrax dengan kecepatan 5000 rpm selama 3 menit dan dilakukan dalam 5 siklus. Tahap akhir adalah tahap pendinginan yang dilakukan dengan cara memindahkan sediaan tersebut dari *High Shear Homogenizer* ke atas hot plate, kemudian diaduk menggunakan magnetic stirrer dengan kecepatan 500 rpm hingga mencapai suhu ruang. Skema pembuatan sistem NLC-Krisan dapat dilihat pada gambar 4.2.



Gambar 4.2 Skema kerja pembuatan sistem NLC Krisan

4.8 Evaluasi Fisikokimia Sistem NLC Krisan

4.8.1 Organoleptis

Evaluasi 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.

4.8.2 Pengukuran pH

Pengukuran pH masing-masing formula dilakukan dengan menggunakan pH meter. Diambil 10 mL sistem NLC Krisan, kemudian elektroda dimasukkan kedalam sistem NLC Krisan lalu dicatat angka yang ditunjukkan pH meter.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengembangkan sediaan ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dalam sistem penghantar *Nanostructured Lipid Carrier* sebagai kemoprevensi kanker. Penelitian ini dilakukan melalui beberapa tahapan, yaitu Determinasi tanaman dan Preparasi sampel, Uji kadar air serbuk simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis, ekstraksi dengan teknik UAE serbuk simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis, Uji KLT ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis, Formulasi NLC ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis, dan Karakterisasi Formula NLC ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

5.1 Determinasi dan Preparasi Sampel

Tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis yang dijadikan objek penelitian memiliki bagian yang lengkap, yaitu akar, batang, daun, dan bunga diperoleh dari Dusun Beru Desa Bumiaji Kecamatan Kota Batu yang terletak pada ketinggian rata-rata 1500 meter di atas permukaan laut. Akan tetapi, penelitian ini hanya digunakan bagian daun karena daun merupakan bagian tanaman yang mudah didapatkan dalam jumlah banyak sehingga mudah dikembangkan menjadi fitofarmaka. Selain itu salah satu kriteria suatu sampel dijadikan agen antikanker adalah ketersediaan bahan baku. Sebelum dilakukan preparasi sampel, Tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. dideterminasi terlebih dahulu untuk

membuktikan keaslian spesies bunga tersebut. Determinasi dilakukan di UPT Materia Medica. Hasil determinasi sebagaimana terlampir yang menyebutkan bahwa Tanaman krisan putih yang dijadikan sampel penelitian ini *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

Preparasi sampel merupakan tahap persiapan dimana sampel dibentuk menjadi menjadi serbuk simplisia yang bertujuan untuk memperkecil ukuran sampel dan memperluas ukuran permukaan sampel sehingga dapat mempermudah dan mempercepat tahapan ekstraksi. Tahapan preparasi sampel meliputi sortasi basah, pencucian, pengeringan, sortasi kering, dan penggilingan. Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. yang segar dipetik dari tangkai dan dikumpulkan dalam wadah untuk dipisahkan dari bagian tumbuhan yang lain dan bahan organik asing. Bagian daun yang dipetik yaitu semua bagian daun yang tua maupun daun yang muda. Daun yang sudah dipetik dicuci bersih dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran berupa debu atau bahan asing lainnya yang menempel pada daun. Total daun basah seberat 2,41 kg. Daun yang sudah bersih dikeringkan di Pengeringan Matahari Ruang Tertutup UPT Materia Medica selama 3 hari. Pengeringan secara tertutup ini bertujuan untuk menghilangkan kadar air dalam daun, menghindarkan perkembangbiakan mikroba dan partikel asing yang dapat merusak senyawa aktif dalam sampel. Daun tersebut lalu digiling sehingga menjadi serbuk simplisia yang halus. Kemudian dilakukan pengayakan dengan ayakan ukuran 60 mesh terhadap serbuk sehingga didapatkan serbuk dengan ukuran yang seragam. Hasil yang diperoleh yaitu serbuk simplisia daun berwarna hijau tua

seberat 340 gram yang digunakan sebagai sampel zat aktif dalam penelitian ini. Selanjutnya serbuk simplisia dilakukan uji kadar air.

5.2 Uji Kadar Air

Uji kadar air dilakukan terhadap serbuk simplisia yang telah melewati tahap preparasi dengan tujuan untuk mengetahui seberapa banyak kandungan air yang terdapat dalam serbuk simplisia sehingga diketahui serbuk simplisia yang digunakan dalam penelitian ini memenuhi kriteria atau tidak. Kadar air yang tinggi dalam serbuk simplisia dapat menjadi media pertumbuhan mikroba seperti jamur, kapang, maupun bakteri (Salamah dan Widyasari, 2015) karena simplisia yang telah membusuk sehingga dapat menyebabkan perubahan pada beberapa parameter seperti warna, tekstur, dan masa simpan bahan (Chandra, 2015) juga dapat menyebabkan data yang tidak akurat pada uji aktivitas sebab kematian sel kanker bukan disebabkan ekstrak melainkan karena jamur-jamur yang tumbuh.

Analisis kadar air dengan alat *moisture analyzer* dilakukan terhadap serbuk simplisia Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. Prinsip alat *moisture analyzer* yaitu kandungan air dalam serbuk simplisia diuapkan dengan sumber panas yang berasal dari lampu inframerah atau halogen sehingga waktu pengujian lebih cepat karena hanya membutuhkan waktu 3-15 menit (Kumalasari, 2012). Sebelum dilakukan uji kadar air, Validasi alat *moisture analyzer* dilakukan terlebih dahulu. Selanjutnya, serbuk simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis diletakkan di sample pan dan penutup alat ditutup, maka kadar air diukur secara otomatis oleh alat sampai tertera hasil %MC pada layar. Hasil kadar air serbuk simplisia daun memiliki nilai sebesar 6,94% dimana hasil tersebut merupakan

dibawah batas maksimal. Menurut peraturan kepala badan POM nomor 12 tahun 2014 tentang persyaratan mutu obta tradisional bahwa kadar air maksimal yang terkandung dalam sediaan adalah <10% (BPOM< 2014). Dapat disimpulkan bahwa serbuk simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis memenuhi kriteria yang dipersyaratkan kepala Badan POM nomor 12 tahun 2014.

5. 3 Ekstraksi dengan Metode *Ultrasonic Assisted Extraction* (UAE)

Ektstraksi merupakan suatu proses pemisahan terhadap senyawa aktif yang terkandung dalam jaringan tanaman dengan menggunakan prosedur ekstraksi yang terstandar dan pelarut yang sesuai dengan senyawa target (Sarker, 2006). Sampel Serbuk simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis diekstraksi dengan metode UAE. Prinsip ekstraksi UAE yaitu mengesktrak senyawa aktif dengan bantuan gelombang ultrasonik. Gelombang ultrasonik dapat mempercepat proses ekstraksi karena dinding sel dari tanmaan dapat dipecah dengan getaran ultrasonik sehingga kandungan senyawa didalamnya dapat diekstrak dengan mudah (Sholihah, 2017).

Simplisia serbuk daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis sebanyak 50 gram diekstraksi dengan pelarut etanol 96% sebanyak 1000 ml. Pemilihan pelarut etanol 96% karena lebih mudah dalam melarutkan semua senyawa yang bersifat polar, semipolar, maupun non polar juga memiliki kadar air yang lebih kecil dibandingkan etanol 50%, 70%, atau 80%. Etanol 96% juga memiliki sisi polar (adanya gugus OH) dan sisi non-polar (rantai C- C) sehingga mampu melarutkan senyawa-senyawa yang terkandung dalam serbuk daun, selain itu etanol juga aman (tidak beracun dan berbahaya). Adapaun senyawa target yang

dijadikan sebagai bahan aktif dalam pengembangan NLC yaitu senyawa flavonoid, terpenoid, dan alkaloid. Proses ekstraksi dilakukan dengan dengan perbandingan simplisia dan pelarut 1:20 (b/v) yaitu 50 gram simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis diekstraksi dengan 1000 ml etanol 96%. Proses ekstraksi dilakukan dengan 3 tahapan yaitu tahapan pertama digunakan 400 ml etanol 96% tahapan kedua digunakan 300 ml etanol 96% dan tahapan ketiga digunakan 300 ml etanol 96% . Waktu yang dibutuhkan dalam proses ekstraksi dengan metode UAE yaitu 2 menit dengan 3 kali replikasi. Setiap replikasi dilakukan penyaringan sehingga didapatkan filtrat bening pada replikasi ketiga yang mengindikasikan senyawa dalam ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis telah terekstrak secara maksimal. Proses penyaringan digunakan kertas saring yang bertujuan untuk memisahkan antara filtrat dan residu.

Filtrat yang diperoleh berwarna hijau pekat selanjutnya dipekatkan dengan vacuum rotary evaporator dengan suhu 60 °C. Pemekatan ini ditujukan untuk menghilangkan pelarut etanol 96% melalui proses penguapan sehingga didapatkan ekstrak pekat dari daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. Prinsip pemekatan ekstrak dengan vacuum rotary evaporator yaitu penguapan pelarut yang terjadi disebabkan pemanasan *hot plate* dengan bantuan penurunan tekanan (dalam labu rotary) yang dipercepat dengan putaran labu sehingga uap pelarut akan melewati dinding kondensor dan dengan bantuan pompa vakum yang mengalirkan air dingin dari suatu wadah kedalam kondensor (Abbysens, 2014).

Hasil dari pemekatan ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dengan menggunakan *vacuum rotary evaporator* menghasilkan ekstrak kental

berwarna hijau pekat kehitaman. Ekstrak kental tersebut disimpan dalam oven 40 C selama 14 hari untuk menghilangkan sisa pelarut yang masih tersimpan dalam ekstrak kental sehingga diperoleh ekstrak berwarna hijau kecoklatan.



Gambar 5.1 Ekstrak Pekat

Tabel 5.1. Ekstrak Kental *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis

Sampel	Serbuk Simplisia + pelarut	Warna Ekstrak	Berat ekstrak	Rendemen (%) (b/b)
Daun	50 gram + 1000 ml (3x)	Hijau pekat	9,597 gram	19,19%
	50 gram + 1000 ml (3x)	Hijau pekat	15,846 gram	31,69%
	50 gram + 1000 ml (3x)	Hijau pekat	7,511 gram	15,02%
	50 gram + 1000 ml (3x)	Hijau pekat	7,311 gram	14,62%
	50 gram + 1000 ml (3x)	Hijau pekat	8,355 gram	16,71%
	50 gram + 1000 ml (3x)	Hijau pekat	7,564 gram	15,12%
Total	300 gram + 6000 ml (3x)	Hijau pekat	56,184 gram	18,72%

Hasil ekstrak yang didapat dari proses ekstraksi dihitung berat rendemennya. Berat rendemen dapat diketahui melalui perbandingan antara berat ekstrak dengan berat simplisia yang digunakan. Hasil rendemen merupakan salah

satu persentase seberapa besar produk yang dihasilkan. Berat rendemen ekstrak etnaol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis sebesar 18,72 %.

5.5 Formulasi NLC Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis

Nanostructured lipid carrier (NLC) merupakan sistem penghantar berbasis lemak yang menggunakan matriks kombinasi berupa minyak padat dan cair yang distabilkan oleh surfaktan (Rohman , 2019). *High shear homogenization* merupakan metode formulasi yang dipilih pada formulasi NLC ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dimana metode tersebut merupakan teknik dispersi yang paling mudah dan paling sering digunakan. Metode ini dilakukan dengan cara leburan lipid didispersikan pada fase air pada suhu yang sama dengan pengadukan mekanik atau sonikasi (Mader, 2006).

Formulasi NLC Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis diawali dengan pembuatan fase air yaitu berupa dapar fosfat pH 7,4. Pembuatan dapar fosfat diawal dengan penimbangan bahan KH_2PO_4 sebanyak 13,69 gram dan NaOH sebanyak 1,6 gram; kemudian KH_2PO_4 13,69 gram dilarutkan kedalam aquadest 30 ml lalu dipindahkan ke labu ukur 250 ml dan ditambahkan aquades hingga tanda batas. Kocok hingga homogen; kemudian NaOH 1,6 gram dilarutkan dalam 10 ml aquadest lalu dipindahkan ke dalam labu ukur 100 ml dan ditambahkan aquadest hingga tanda batas. Kocok hingga homogen; setelah kedua larutan bahan tadi siap, larutan KH_2PO_4 diambil sebanyak 200 ml dan larutan NaOH sebanyak 190 ml kemudian kedua larutan tersebut diacampurkan dalam labu ukur 1000 ml dan ditambahkan aquadest hingga tanda batas; langkah terakhir cek pH dapar fosfat menggunakan pH meter sehingga didapat pH sebesar x.

Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,4 telah dilakukan dan langkah selanjutnya yaitu penimbangan bahan – bahan meliputi ekstrak krisan, monostearin, asam oleat, tween 80, span 80, dan dapar fosfat dalam tabel berikut ini :

5.2 Tabel Penimbangan Bahan

No	Bahan	Fungsi	Konsentrasi (% b/b)		
			Formula I	Formula II	Formula III
1	Krisan	Bahan aktif	0,55	0,55	0,55
2	Monostearin	Lipid padat	3,3	6,6	9,9
3	Oleic acid	Lipid cair	2,2	4,4	6,6
4	Tween 80	Surfaktan	0,3	0,3	0,3
5	Span 80	Surfaktan	5,2	5,2	5,2
6	Propilen glikol	Enhancer	1,5	1,5	1,5
7	Dapar fosfat pH 7,4		41,95	36,45	30,95

Langkah selanjutnya yaitu melarutkan ekstrak daun krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis) dalam lipid cair asam oleat dengan suhu 45°C. Selanjutnya meleburkan lipid padat monostearin dileburkan dengan Span 80 pada suhu 75°C, setelah melebur suhu diturunkan menjadi 65°C . Campuran tersebut diaduk dengan Ultra-Turrax *High Shear Homogenizer* dengan kecepatan 3400 rpm sambil menuangkan sedikit demi sedikit larutan krisan. Tahap selanjutnya dilakukan pencampuran fase air, yaitu campuran dari dapar fosfat pH 7,4 , tween 80, dan propilen glikol yang dipanaskan hingga suhu 65°C dalam wadah terpisah dan didispersikan sedikit demi sedikit (tetesan) ke dalam fase minyak pada suhu dan kecepatan yang dijaga konstan. Campuran ini diaduk dengan Ultra-Turrax dengan kecepatan 5000 rpm selama 3 menit dan dilakukan dalam 5 siklus. Tahap akhir adalah tahap pendinginan yang dilakukan

dengan cara memindahkan sediaan tersebut dari *High Shear Homogenizer* ke atas hot plate, kemudian diaduk menggunakan magnetic stirrer dengan kecepatan 500 rpm hingga mencapai suhu ruang. Langkah terakhir yaitu formula NLC dikemas dalam tube dan diberi label tanggal pembuatan dan kandungan formulasi.

5.6 Evaluasi NLC Ekstrak Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

5.6.1 Evaluasi Organoleptis

Hasil pemeriksaan karakteristik organoleptis sistem NLC daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 5.3 Hasil Evaluasi Organoleptis NLC Krisan

Konsentrasi Lipid pada Formula	Karakter			
	Warna	Bau	Konsistensi	Homogenitas
10 %	Hijau pekat	Berbau seperti ekstrak dan khas minyak	semisolid	Homogen
20 %	Hijau	Berbau seperti ekstrak dan khas minyak	semisolid	Homogen
30 %	Hijau terang	Berbau seperti ekstrak dan khas minyak	semisolid	Homogen

Evaluasi organoleptik ditujukan untuk mengetahui tampilan fisik sediaan NLC meliputi warna, bau, konsistensi, dan homogenitas. Evaluasi ini dilakukan dengan visual dan penciuman tanpa bantuan alat khusus. Hasil evaluasi organoleptis diperoleh sediaan dengan warna, bau, konsistensi, dan homogenitas yang berbeda-beda.

Konsistensi sediaan NLC yang dipengaruhi oleh konsentrasi lipid dimana menurut hasil karakterisasi konsistensi secara Visual, konsistensi sediaan menjadi semakin memadat diiringi dengan peningkatan konsentrasi lipid (Muller, 2002); Homogenitas sistem NLC diketahui dengan cara karakterisasi homogenitas secara Visual yang bertujuan untuk mengetahui ketercampuran bahan-bahan dalam sistem NLC. Hasil penelitian menunjukkan tidak adanya gumpalan atau pemisahan fase, sediaan yang telah tercampur rata (dengan arti lain homogen) dimungkinkan bahan-bahan telah tercampur secara homogen dan jumlah pengemulsi yang digunakan cukup untuk menstabilkan emulsi. Homogenitas formula dipengaruhi kecepatan pengadukan saat proses pencampuran.

5.6.2 Evaluasi Nilai pH

pH adalah derajat tingkat kadar keasam atau kadar alkali dari suatu larutan. pH memiliki skala pengukuran dari 0 sampai 14. Pengukuran pH secara akurat dapat dilakukan dengan bantuan pH meter. Menurut penelitian terdahulu, nilai pH dalam sistem NLC sediaan oral antikanker yaitu 5,4-7,4 dan untuk NLC sediaan topikal memiliki pH 4 sampai 7. Adapun hasil karakterisasi pH sediaan NLC ekstrak krisan dalam berbagai konsentrasi ditampilkan dalam tabel sebagai berikut :

Tabel 5.4 Evaluasi pH NLC Krisan

Konsentrasi Lipid dalam Formula	pH NLC Krisan
10	6,2
20	6,1
30	6,3

Evaluasi pH ketiga formula memiliki perbedaan pH yang tidak terlalu jauh dan masih dalam rentang nilai pH untuk sediaan oral dan topikal. Karakteristik pH formula I sebesar 6,2 ; formulai 2 sebesar 6,1 ; dan formula 3 sebesar 6,3.

5.7 Pembahasan Hasil Penelitian

Penelitian NLC Krisan ini merupakan penelitian *experimental laboratory* yang bertujuan untuk membandingkan organoleptis dan nilai pH sediaan NLC Krisan dengan varisan konsentrasi lipid 10%, 20%, dan 30%. Adapun bahan penyusun sediaan NLC Krisan yaitu monostearin, asam oleat, tween 80, span 80, propilen glikol, dapar fosfat pH 7,4 , dan bahan aktif berupa ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

Langkah awal dalam penelitian ini yaitu dilakukan preparasi simplisia bahan aktif yang terdiri sortasi basah, pencucian, pengeringan, sortasi kering, dan penggilingan daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. Daun krisan yang diambil memiliki kriteria berupadaun utuh, daun berwarna hijau dan tidak cacat. Hasil sortasi didapatkan daun seberat 2,41 kg. Daun hasil sortasi dilakukan pencucian bersih dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran berupa debu atau bahan asing lainnya yang menempel pada daun. Daun yang sudah bersih dikeringkan di Pengeringan Matahari Ruang Tertutup UPT Materia Medica selama 3 hari. Pengeringan secara tertutup ini bertujuan untuk menghilangkan kadar air dalam daun, menghindarkan perkembangbiakan mikroba dan partikel asing yang dapat merusak senyawa aktif dalam sampel (Kementan RI, 2011). Setelah daun krisan kering, dilakukan sortasi kering berupa pemisahan simplisia dari bahan asing sehingga didapatkan simplisia daun krisan kering yang berwarna hijau, bertestur

keras, dan mudah dihancurkan. Simplisia daun krisan yang telah kering tersebut dilakukan proses *grinding* atau penggilingan untuk memperoleh serbuk simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. Kemudian dilakukan pengayakan dengan ayakan ukuran 60 mesh terhadap serbuk sehingga didapatkan serbuk dengan ukuran yang seragam. Proses penggilingan ini bertujuan untuk memperkecil ukuran simplisia sehingga memiliki luas permukaan yang besar dan memudahkan proses ekstraksi karena memaksimalkan kontak antara simplisia dengan pelarut. Langkah selanjutnya ditimbang serbuk simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis untuk diketahui seberat 340 gram.

Simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis yang telah didapatkan maka dilakukan uji kadar air. Analisis kadar air dengan alat *moisture analyzer* dilakukan terhadap serbuk simplisia Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. Prinsip alat *moisture analyzer* yaitu kandungan air dalam serbuk simplisia diuapkan dengan sumber panas yang berasal dari lampu inframerah atau halogen sehingga waktu pengujian lebih cepat karena hanya membutuhkan waktu 3-15 menit (Kumalasari, 2012). Sebelum dilakukan uji kadar air, Validasi alat *moisture analyzer* dilakukan terlebih dahulu. Selanjutnya, serbuk simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis diletakkan di sample pan dan penutup alat ditutup, maka kadar air diukur secara otomatis oleh alat sampai tertera hasil %MC pada layar. Hasil kadar air serbuk simplisia daun memiliki nilai sebesar 6,94% dimana hasil tersebut merupakan dibawah batas maksimal. Menurut peraturan kepala badan POM nomor 12 tahun 2014 tentang persyaratan mutu obat tradisional bahwa kadar air maksimal yang terkandung dalam sediaan adalah <10%

(BPOM < 2014). Dapat disimpulkan bahwa serbuk simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis memenuhi kriteria yang dipersyaratkan kepala Badan POM nomor 12 tahun 2014. Langkah selanjutnya yaitu simplisia diekstraksi dengan metode UAE (Ultrasonic Assisted extraction). Ekstraksi merupakan suatu proses pemisahan terhadap senyawa aktif yang terkandung dalam jaringan tanaman dengan menggunakan prosedur ekstraksi yang terstandar dan pelarut yang sesuai dengan senyawa target (Sarker, 2006). Sampel Serbuk simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis diekstraksi dengan metode UAE. Prinsip ekstraksi UAE yaitu mengesktrak senyawa aktif dengan bantuan gelombang ultrasonik. Gelombang ultrasonik dapat mempercepat proses ekstraksi karena dinding sel dari tanaman dapat dipecah dengan getaran ultrasonik sehingga kandungan senyawa didalamnya dapat diekstrak dengan mudah (Sholihah, 2017). Proses ekstraksi dilakukan dengan dengan perbandingan simplisia dan pelarut 1:20 (b/v) yaitu 50 gram simplisia daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis diekstraksi dengan 1000 ml etanol 96%. Proses ekstraksi dilakukan dengan 3 tahapan yaitu tahapan pertama digunakan 400 ml etanol 96% tahapan kedua digunakan 300 ml etanol 96% dan tahapan ketiga digunakan 300 ml etanol 96% . Waktu yang dibutuhkan dalam proses ekstraksi dengan metode UAE yaitu 2 menit dengan 3 kali replikasi. Setiap replikasi dilakukan penyaringan sehingga didapatkan filtrat bening pada replikasi ketiga yang mengindikasikan senyawa dalam ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis telah terekstrak secara maksimal. Proses penyaringan digunakan kertas saring yang bertujuan untuk memisahkan antara filtrat dan residu. Filtrat yang diperoleh berwarna hijau pekat

selanjutnya dipekatkan dengan *vacuum rotary evaporator* dengan suhu 60 °C. Pemekatan ini ditujukan untuk menghilangkan pelarut etanol 96% melalui proses penguapan sehingga didapatkan ekstrak pekat dari daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. Prinsip pemekatan ekstrak dengan *vacuum rotary evaporator* yaitu penguapan pelarut yang terjadi disebabkan pemanasan *hot plate* dengan bantuan penurunan tekanan (dalam labu rotary) yang dipercepat dengan putaran labu sehingga uap pelarut akan melewati dinding kondensor dan dengan bantuan pompa vakum yang mengalirkan air dingin dari suatu wadah ke dalam kondensor (Abbysens, 2014). Hasil dari pemekatan ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dengan menggunakan *vacuum rotary evaporator* menghasilkan ekstrak kental berwarna hijau pekat kehitaman. Ekstrak kental tersebut disimpan dalam oven 40 °C selama 14 hari untuk menghilangkan sisa pelarut yang masih tersimpan dalam ekstrak kental sehingga diperoleh ekstrak berwarna hijau kecoklatan. Hasil ekstrak yang didapat dari proses ekstraksi dihitung berat rendemennya. Berat rendemen dapat diketahui melalui perbandingan antara berat ekstrak dengan berat simplisia yang digunakan. Hasil rendemen merupakan salah satu persentase seberapa besar produk yang dihasilkan. Berat rendemen ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis sebesar 18,72 %.

Hasil ekstrak yang didapat dari proses ekstraksi dihitung berat rendemennya. Berat rendemen dapat diketahui melalui perbandingan antara berat ekstrak dengan berat simplisia yang digunakan. Hasil rendemen merupakan salah satu persentase seberapa besar produk yang dihasilkan. Berat rendemen ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis sebesar 18,72 %.

Langkah selanjutnya yaitu Uji Kromatografi Lapis Tipis. Uji kromatografi lapis tipis merupakan metode dari skrining fitokimia. Skrining fitokimia terhadap ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dilakukan untuk mengetahui jenis golongan senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dimana senyawa target dalam penelitian kali ini yaitu senyawa golongan flavonoid dan terpenoid dalam ekstrak daun ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. Uji kromatografi lapis tipis ini dimulai dari 50 mg ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dilarutkan dalam 5 ml etanol 96% menggunakan alat *sonica* yang bertujuan untuk mempercepat kelarutan ekstrak dalam pelarut dengan adanya bantuan gelombang ultrasonik; kemudian ekstrak ditotolkan pada fase diam dan dieluasi pada eluen. Proses eluasi selesai apabila fase gerak sudah mendekati batas atas pada fase diam; kemudian plat KLT disinari dengan sinar putih, sinar UV-254 nm, dan sinar UV-366 nm dengan bantuan alat TLC-Visualizer selanjutnya plat KLT disemprot dengan H₂SO₄ (dibandingkan kondisi spot noda sebelum disemprot H₂SO₄ dengan setelah disemprot H₂SO₄).

Langkah selanjutnya yaitu formulasi *Nanostructured Lipid Carrier* . Penelitian formulasi NLC kali ini menggunakan bahan aktif berupa ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. Bahan aktif ini mengandung senyawa golongan flavonoid seperti Kaempfertrin, Kaempferol, Isorhamnetin, Genistein, dan Orphanedrin (Lestari, 2018). Bahan aktif dalam penelitian ini pula dalam penelitian sebelumnya terbukti memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel T47D dengan nilai IC₅₀ sebesar 362,58 mikro gram / ml (Inayatin, 2018). Senyawa

flavonoid menurut studi epidemiologi memiliki peranan penting dalam pengobatan kanker yang ditunjukkan dengan interaksi senyawa flavonoid terhadap gen dan enzim yang berperan dalam antiproliferasi, siklus sel, dan apoptosis (Yerlikaya, 2017). Senyawa dalam bahan alam diperkirakan kurang lebih 40% memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan memiliki toksisitas yang tinggi sehingga hal tersebut dapat mempengaruhi bioavailabilitas sehingga dapat didesain dalam sistem *penghantar Nanostructured Lipid Carrier* (Sabale, 2012). Selanjutnya dalam formulasi NLC dilakukan pemilihan lipid padat dan lipid cair dimana dipilihlah monostearin dan asam oleat. Monostearin dipilih karena monostearin memiliki bentuk polimorf yang stabil dan memiliki potensi yang rendah untuk berubah dari satu bentuk ke bentuk polimorf yang lain, sedangkan asam oleat dipilih karena asam oleat berperan menurunkan proses kristalisasi dan merupakan faktor utama yang mempengaruhi kecepatan pelepasan bahan aktif (Hu, 2005). Selanjutnya pemilihan surfaktan dalam formulasi NLC kali ini yaitu Tween 80 dan Span 80 yang dapat berfungsi sebagai dispersing agent, emulsifying agent, nonionic surfactant, solubility agent, suspending agent dan wetting agent (Rowe, 2009). Tween 80 dan Span 80 memiliki stabilitas terhadap elektrolit, basa, dan asam. Tween 80 dan Span 80 merupakan surfaktan yang aseptabel dimana dapat mensabilkan nanopartikel. Mekanisme kerja surfaktan adalah adsorpsi molekul oleh surfaktan di permukaan cairan yang akan menurunkan tegangan permukaan dan apabila terjadi adsorpsi diantara cairan, maka terjadi penurunan tegangan antarmuka (Wang, 2019). Penggunaan Propilen glikol sebagai *enhancer* formula. Adapun bahan terkair yang digunakan dalam formulasi NLC kali ini yaitu dapar fosfat dengan pH 7,4. Larutan

dapar fosfat pH 7,4 berfungsi sebagai penstabil pH sediaan dimana untuk sediaan netral guna mengurangi efek samping mengiritasi sistem pencernaan saat digunakan untuk sediaan oral (Poonia, 2016).

Langkah selanjutnya setelah pemilihan komponen penyusun formula NLC, yaitu metode pembuatan NLC dimana dipilih metode *High Shear Homogenization* menggunakan alat *Ultra Turrax IKA T25*. Adapun pemilihan kecepatan dilakukan dengan cara validasi sehingga ditemukan kecepatan yang sesuai untuk formula NLC. Suhu dalam pembuatan NLC merupakan poin penting yang harus diperhatikan selama proses pembuatan untuk menghindari pemanasan berlebihan yang akan menurunkan stabilitas sediaan maupun stabilitas bahan aktif akibat proses oksidasi (Afina, 2015).

Proses pembuatan NLC diawali dengan melarutkan ekstrak daun krisan (*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis) dalam lipid cair asam oleat dengan suhu 45°C. Selanjutnya meleburkan lipid padat dileburkan dengan Span 80 pada suhu 75°C, setelah melebur suhu diturunkan menjadi 65°C. Campuran tersebut diaduk dengan *Ultra-Turrax High Shear Homogenizer* dengan kecepatan 3400 rpm sambil menuangkan sedikit demi sedikit larutan krisan. Tahap selanjutnya dilakukan pencampuran fase air, yaitu campuran dari dapar fosfat pH 7,4, tween 80, dan propilen glikol yang dipanaskan hingga suhu 65°C dalam wadah terpisah dan didispersikan sedikit demi sedikit (tetesan) ke dalam fase minyak pada suhu dan kecepatan yang dijaga konstan. Campuran ini diaduk dengan *Ultra-Turrax* dengan kecepatan 5000 rpm selama 3 menit dan dilakukan dalam 5 siklus. Tahap akhir adalah tahap pendinginan yang dilakukan dengan cara memindahkan

sediaan tersebut dari *High Shear Homogenizer* ke atas hot plate, kemudian diaduk menggunakan magnetic stirrer dengan kecepatan 500 rpm hingga mencapai suhu ruang.

Tahapan setelah formulasi NLC Krisan yaitu evaluasi sediaan meliputi evaluasi organoleptis dan pH. Evaluasi organoleptis merupakan evaluasi sediaan terhadap warna sediaan, bau, konsistensi, dan homogenitas. Pengujian kali ini melibatkan indra penglihatan dan penciuman. Pada hasil evaluasi warna sediaan didapat hasil yang berbeda-beda kali ini dimungkinkan karena faktor dari senyawa yang terkandung dalam ekstrak. Senyawa antioksidan pada ekstrak etanol 96% daun krisan terdapat senyawa golongan flavonoid yang meliputi *kaempferitrin*, *kaempferol*, *isorhamnetin*, *genistein*, dan *orphenadrin* yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan lemak (Lestari, 2018; Zhao, 2013). Senyawa *genistein* dan *orphenadrine* memiliki kelarutan yang rendah dalam air (<1 mikro gram / ml) dan memiliki permeabilitas rendah karena koefisien partisi rendah dalam lemak (Kaur, 2014). Berdasarkan penjelasan tersebut, kelima senyawa masih berpotensi untuk larut dalam fase air dan fase lemak., karena media penghantar obat yaitu fase lemak maka semakin pekat formula maka semakin rendah konsentrasi senyawa tersebut dalam lipid dan semakin tinggi konsentrasi tersebut dalam air. Begitupun sebaliknya, semakin banyak fase lemak maka sediaan akan semakin pucat atau terang menjauhi warna bahan aktif (fina, 2015).Evaluasi organoleptis selanjutnya yaitu evaluasi aroma. Aroma khas dalam formula NLC Krisan yang terdiri dari aroma ekstrak dan minyak dimana semakin tinggi fase minyak dalam suatu sediaan maka aroma khas minyak semakin tinggi. Evaluasi yang dilakukan setelah evaluasi

aroma yaitu evaluasi konsistensi sediaan NLC Krisan dimana secara visual semakin tinggi konsentrasi lipid dalam suatu sediaan NLC maka konsistensi dari sediaan tersebut semakin memadat. Lipi mempengaruhi tingkat konsistensi sediaan NLC, dimana peningkatan konsentrasi lipid akan meningkatkan konsistensi dari sediaan NLC itu sendiri (Muller, 20020). Evaluasi organoleptis yang terakhir yaitu evaluasi homogenitas sediaan NLC Krisan. Evaluasi homogenitas dimaksudkan untuk melihat secara visual ketercampuran bahan-bahan formulasi NLC Krisan.

Evaluasi sediaan NLC Krisan selanjutnya yaitu evaluasi nilai pH. Hasil pengukuran pH pada ketiga formula tidak menunjukkan perbedaan yang jauh dan dalam rentang nilai pH untuk sediaan oral dimana pada formulai 1 didapat pH sediaan sebesar 6,2 ; 6,1 untuk sediaan formula 2, dan 6,3 untuk sediaan 3.

5.8 Pengembangan Tanaman Krisan Sebagai bahan Baku Obat dalam Perspektif Islam

Allah SWT menciptakan tanaman sebagai salah satu kekayaan alam yang dimana tanaman dapat berfungsi sebagai sumber baku obat. Sebagian besar komponen kimia yang berasal dari tanaman yang digunakan sebagai obat dan bahan obat adalah metabolit sekunder. Penggunaan tanaman obat dengan cara mengambil bagian atau keseluruhan dari tanaman secara terus-menerus tanpa disertai upaya pelestariannya, dikhawatirkan akan merusak sumberdaya hayati yang tersedia. Sumber daya hayati yang telah diciptakan Allah SWT pada dasarnya diperuntukkan bagi manusia untuk diolah dan dimanfaatkan karena semua penciptaan Allah SWT mengandung manfaat. Sebagaimana firman Allah dalam Alquran Surat An-Nahl (16) ayat 10

هُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً لَكُمْ مِنْهُ شَرَابٌ وَمِنْهُ شَجَرٌ فِيهِ تُسِيمُونَ (10)

Artinya: “Dia-lah, Yang telah menurunkan air hujan dari langit untuk kamu, sebahagiannya menjadi minuman dan sebahagiannya (menyuburkan) tumbuh-tumbuhan, yang pada (tempat tumbuhnya) kamu menggembalakan ternakmu.” (QS. An-Nahl: 10).

Air hujan yang diturunkan Allah SWT dapat menumbuhkan tanaman-tanaman. Tanaman-tanaman yang dimaksud adalah seluruh jenis tanaman atau tumbuhan yang keberadaannya tergantung pada air. Sehingga dengan turunnya air hujan, tanah menjadi subur dan menumbuhkan segala macam tanaman yang baik dan bermanfaat sehingga kelestariannya tetap terjaga (Jabir, 2007). Berbagai macam tanaman dengan kualitas yang baik tumbuh pada tanah yang subur dan terdapat manfaat yang terkandung didalamnya pula (Shihab, 2002).

Indonesia memiliki 2 musim yaitu musim kemarau dan penghujan. Air hujan yang diturunkan membuat Indonesia dianugerahi beranekaragam tanaman yang tumbuh subur dan terdapat manfaat yang terkandung dalam tanaman tersebut salah satunya yaitu tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis yang memiliki manfaat aktivitas antikanker. Manfaat dalam tanaman *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis ini mendorong perkembangan ilmu tumbuh-tumbuhan (Botani) berupa ilmu pengembangan sistem penghantaran obat dalam bentuk sistem penghantar *nanostructured lipid carrier* .

5.9 Keterbatasan Penelitian

Penelitian kali ini memiliki keterbatasan diantaranya ;

1. Pengujian pH sediaan NLC Krisan tidak dilakukan replikasi sebanyak 3 kali.
2. Peneliti tidak mengetahui alat *Ultra Turrax* T25 tervalidasi dengan baik disebabkan alat pada beberapa waktu terasa panas dan mempunyai gerakan dan suara yang kasar tidak seperti biasanya.

BAB VI

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil evaluasi sistem penghantar *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis menggunakan variasi lipid dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 30% yang terdiri dari monostearin dan asam oleat dengan perbandingan 6:4, tween 80, span 80, dapar fosfat 7,4 dengan menggunakan metode *high shear homogenization* menghasilkan karakteristik sebagai berikut :

Sistem penghantar *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis menggunakan variasi lipid dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 30% yang terdiri dari monostearin dan asam oleat dengan perbandingan 6:4 menghasilkan organoleptis yang ideal untuk sediaan sistem penghantar obat *Nanostructured Lipid Carrier*.

pH Sistem penghantar *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis menggunakan lipid monostearin dan asam oleat dengan perbandingan 6:4 dengan varian konsentrasi 10%, 20%, dan 30% yakni 6,2 ; 6,1; dan 6,3.

6.2 Saran

Saran yang dapat diberikan untuk penelitian ini adalah :

3. Penelitian awal sistem penghantar obat Nanostructured Lipid Carrier (NLC) ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis berupa penelitian ukuran partikel dari ekstrak krisan.
4. Perlu dilakukan formulasi dengan formula yang dimungkin terbentuknya ukuran nanopartikel.

DAFTAR PUSTAKA

- Aisyah S, Harjanti R, Nopiyanti V. 2019. "Pengaruh Panjang Rantai Karbon Lipid Padat terhadap Karakteristik Nanostructured Lipid Carrier Revesratrol". *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*.02: 69-81.
- 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 frutescens* L. Cultivated in Egypt". *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. Vol 8. No 8
- Annisa R, Dewi Melani Hariyadi, Esti Hendradi. 2018. Evaluation Of The Physical Stability Of Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Meloxicam Before And After Storage 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
- Batra, P. dan Sharma A.K. 2013. Anti-cancer potential of flavonoids: recent trends and future Perspectives. *Review Article. 3 Biotech (2013) 3:439–459 DOI 10.1007/s13205-013-0117-5*
- Bishayee A, Ahmed S, Brankov N, dan Perloff. 2011."Triterpenoids as Potential Agents for The Chemoprevention and Therapy of Breast Cancer". *NIH Public Access*.980-996
- Dewi, A.S., Purwobasuki, H., dan wahyuni, D.K. 2013 Keanekaragaman Morfologi Bunga pada *Chrysanthemum morifolium* Ramat dan varietasnya. *Medika Jurnal Ilmiah Biologi FST* Vol. 1 No I, 9-10

- Fernandes, *et al.* 2016. Doxorubicin-loaded nanocarriers: A comparative study of liposome and nanostructured lipid carrier as alternatives for cancer therapy. *Article. Biomedicine & Pharmacotherapy* 84 (2016) 252–257
- Hommos, 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.
- Hu, F.Q., Jiang, S.P., Du, Y.Z., Yuan, H., Zeng, S., 2006. Preparation and Characteristics of Monostearin Nanostructured Lipid Carriers. *Inter J of Pharm* 314: 83–89.
- Huang, M, *et al.* 2012. Terpenoids: Natural products for cancer therapy. *Article in Expert Opinion on Investigational Drugs*. October 2012 DOI: 10.1517/13543784.2012.727395 .
- Hua-Yan Li, Dong-Peng Wang, Tian-Ming Zhang, HaoLi Ren, Fang-Yuan Xu, Zhu Guo Zhao et al. *J Nanosci Nanotechnol.* 2010; 10(4):2325-2331.
- Inayatin, Alfiyah Laili. 2018. Uji Aktivitas Antikanker Ekstrak Etanol 96% Daun Krisan Putih (*C. Cinerariifolium*) terhadap Siklus Sel dan Apoptosis pada Sel Kanker Payudara T47D. *Skripsi.* Malang : UIN Maulana Malik Ibrahim Malang
- Karn-orachai, Kullavadee., Meejoo, Siwaporn., Sarunya, Smith., Alongkot, Ruktanonchai. 2014 The effect of surfactant composition on the chemical and structural properties of nanostructured lipid carriers. *Article in Journal of Microencapsulation* 31(6):1-10
- Kemdikbud. 2018. Obat. *Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI) Online.* <https://kbbi.kemdikbud.go.id/>
- Khurana, S., Jain, N.K., Bedi, P.M.S., 2013. Development and Characterization of a Novel Controlled Release Drug Delivery System Based on Nanostructured Lipid Carriers Gel for Bunga krisan. *Life Sci* 93: 763-772.

- Kim Y, Han J, Sung J, Lee J. Anti-inflammatory activity of *Chrysanthemum zawadskii* var. *latilobum* leaf extract through haem oxygenase-1 induction. *Journal of Functional Foods*. 2012;4:474-479.
- Lakshmi dan Kumar. 2010. "Nano-Suspension Technology: A review". *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol 2.No 4.
- Lestari, Nia Ayu. 2018. Metabolite Profiling Ekstrak Etanol 96% *Chrysanthemum Cinerariifolium* pada bagian akar, batang, daun dan bunga dengan UPLC-MS/MS. *Skripsi*. Malang : UIN Maulana Malik Ibrahim
- Listiyana , A., Mutiah, R., Lestari, N.A, Irawati, S., Indrawijaya, Y.Y.A., Maarif, B., 2018. Profiling Metabolit Dan Aktivitas Sitotoksik Ekstrak *Chrysanthemum Cinerariifolium* (Trev.) Terhadap Sel T47d Dan Sel Vero.
- Lu, J.J, *et al* . 2012. Alkaloids Isolated from Natural Herbs as the Anticancer Agents. *Review Article*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Volume 2012, Article ID 485042, 12 pages doi:10.1155/2012/485042
- 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
- Mason TJ. 1990. *Sonochemistry: The Use of Ultrasonic in Chemistry*. Volume ke-1. Cambridge (UK): Royal Society of Chemistry
- McClements DJ. 1995. Advances in the application of ultrasonic in food analysis and processing. *Trends Food Sci. Techn.* 6:293-299.
- Meiyanto, Edy. 2012. Ko-Kemoterapi Tingkatkan Kemanjuran Pada Kemoterapi Kanker. Pidato "Harapan Dan Tantangan Pengembangan Agen Kemoprevensi Kanker Tepat Sasaran". <https://ugm.ac.id>
- Montenegro, Lucia., *et al* . 2017. Rosemary Essential Oil-Loaded Lipid Nanoparticles: In Vivo Topical Activity from Gel Vehicles. *Article*. *Pharmaceutics* 2017, 9, 48; doi:10.3390/pharmaceutics9040048.

- Muti'ah, R. 2014. *Pengembangan Fitofarmaka Antikanker (Panduan dan Teknik Pengembangan Obat Herbal Indonesia Menjadi Fitofarmaka)*. Malang : UIN Maliki Press
- Patricia, Simon., 2011. Formulasi dan Uji Penetrasi Mikroemulsi Natrium Diklofenak Dengan Metode Sel Difusi Franz dan Metode Tape Stripping, *Thesis*, Universitas Indonesia, Indonesia.
- Peng Q, Tao G, Jiao Z, Jie L, Dong Z, Zhirong Z. Enhanced the oral bioavailability of savianolic acid B by phospholipid complex loaded nanoparticles. *Die Pharmazie An International Journal of Pharmaceutical Science*. 2008; 63:661-666.
- Purnobasuki, *et al*, 2014. Variasi Morfologi Bunga pada Beberapa Varietas *Chrysanthemum moriifolium ramat*. Natural (III) pp 209-220
- 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.
- Rahman, H., *et al*. 2013. Zerumbone-loaded nanostructured lipid carriers: preparation, characterization, and antileukemic effect. [Int J Nanomedicine](#). 2013; 8: 2769–2781.
- Ramadon D dan Mun'im A.2016. “Pemanfaatan Nanoteknologi dalam Sistem Pengahntaran Obat Baru untuk Produk Bahan Alam”.*Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*.Vol 14.No 2
- Rasjidi, I. 2007. *Kemoterapi kanker ginekologi dalam praktek sehari-hari*. Jakarta: CV. Sagungseto
- 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, R.C., Sheskey, P.J., and Quinn, M.R. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Ed*. London: Pharmaceutical Press.
- Sari, M., DewiY. L., dan Utami, A. 2016. Hubungan Dukungan Keluarga Terhadap Motivasi Pasien Kanker Payudara Dalam Menjalani Kemoterapi Di Ruang Cendrawasih I RSUD Ariifin Achmad Provinsi Riau. *Journal Ners Indonesia*. Vol 2 no 2, 158-166

- Shah, R., et al. 2015. Lipid Nanoparticles: Production, Characterization and Stability. *SpringerBriefs in Pharmaceutical Science & Drug Development*, p. 11-22.
- Sharma A, Baldi A.2018. “Nanostructured Lipid Carriers: A Review”. *Journal of Developing Drugs*.Vol 7 No 1
- 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.
- Shinji S, Yasukazu T, Hatsue W, Kazuo K, Machiko I, Naoki M. Analysis of brain cell activation by nano sized particles of Ginkgo biloba extract. *International Journal of Plant Physiology and Biochemistry*. 2011; 3(3):28-33.
- 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.
- Song,J., *et al.*2015. Antitumor Activity of Phenanthroindolizidine Alkaloids Is Associated with Negative Regulation of Met Endosomal Signaling in Renal Cancer Cells. *Article Chemistry & Biology* 22, 504–515
- Souto, E.B., and Muller, R.H.,. 2007. Lipid Nanoparticles (Solid lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers) for Cosmetic, Dermal, and Transdermal Applications. *Drug and Pharm Sci*, Vol. 166, p.213-232.
- Souto, E.B., and 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.
- Syaikh Imam al-Qurthubi. 2008. Tafsir Al-Qurthubi. Terjemahan Al-Jami’Li aAhkaan Al-Qur’an. Dudi Rosyadi. Jakarta. Pustaka Azzam.
- Tamjidi 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

- Tengku Muhammad Hasbi ash-Shiddieqy. 2000. Tafsir Al-Qur'anul Majid AnNuur. Semarang. Pustaka Rizki Putra
- Uner, Melike., H. Müller. 2012. Sage Extract Entrapped In Nanostructured Lipid Carriers For Application Into The Mouth Cavity For Oral Hygiene. *Current Topics In Nutraceutical Research* Vol. 10, No. 3/4, pp. 193-200, 2012
- Uprit, S., Sahu, RM., Roy, A., Pare, A., 2013. Preparation and Characterization of Minoxidil Loaded Nanostructured Lipid Carrier Gel for Effective Treatment of Alopecia. *Saudi Pharm J* 21(4): 379–385.
- 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
- Yuan, Dan, Yang, Jing-Yu, Xie, Yuan-Yuan, . 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
- Zhao G, Duan J, Xie Y, Lin G, Luo H, Li G, . 2013. "Effect of solid dispersion and self-emulsifying 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. No 7.

LAMPIRAN

LAMPIRAN 1

DOKUMENTASI PENELITIAN



Proses Pemanenan Daun Krisan



Simplisia Kering Daun Krisan



Uji Kadar Air Serbuk Daun Krisan



Ekstraksi dengan *Ultra assisted extractor* (UAE)



Penguapan Pelarut dengan *Rotary Evaporator*



Ekstrak kental daun krisan



Penimbangan bahan Monostearin



Penimbangan bahan Asam oleat



Penimbangan bahan asam oleat



Penimbangan Bahan Propilen Glikol



Pembuatan NLC

LAMPIRAN 2. SURAT DETERMINASI *Crysanthemum cinerariifolium* (Trev) Vis



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR
DINAS KESEHATAN
UPT MATERIA MEDICA BATU
Jalan Lahor No.87 Telp. (0341) 593396
KOTA BATU 65313

Nomor : 074/ 347/ 102.7/ 2017
Sifat : Biasa
Perihal : **Determinasi Tanaman Krisan**

Memenuhi permohonan saudara :

Nama : SANTIA IRAWATI
NIM : 14670058
Instansi : JURUSAN FARMASI

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG

1. Perihal determinasi tanaman krisan

Kingdom : Plantae
Sub Kingdom : Tracheobionta (berpembuluh)
Divisi : Spermatophyta
Sub divisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledonae
Bangsa : Asterales
Suku : Asteraceae
Marga : Chrysanthemum
Jenis : *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.
Nama Umum : Krisan, seruni, piretri, krisantemum.
Kunci Determinasi : 1b-2b-3b-4b-12b-13b-14b-17b-18b-19b-20b-21b-22b-23a-1b-6b-7b-9b-10b.

2. Morfologi : Habitus: Terna, tinggi 0,5-1 m. Batang: Tegak, bulat, sedikit bercabang, permukaan kasar, hijau. Daun: Tunggal, berseling, lonjong, ujung runcing, pangkal membulat, tepi bertoreh, panjang 7-13 cm, lebar 3-6 cm pertulangan menyirip, tebal, permukaan kasar, hijau. Bunga: Majemuk, bentuk cawan, di ketiak daun atau di ujung batang, garis tengah 3-5 cm, kelopak bentuk cawan, ujung runcing, hijau, benang sari dan putik halus, berkumpul di tengah bunga, mahkota lonjong, lepas, panjang 3-8 mm, putih. Buah: Lonjong, kecil, ditutupi selaput buah, masih muda putih setelah tua hitam. Biji: Lonjong, kecil, hitam. Akar: Tunggang, putih.

3. Nama Simplisia : Pyrethri Radix et Cauli et Folium et Flos / Akar, Batang, Daun dan Bunga Krisan.

4. Kandungan kimia : Daun dan bunga mengandung saponin, daunnya mengandung alkaloida dan tanin, bunganya juga mengandung minyak atsiri. Selain itu, juga mengandung piretrin I, piretrin II, piretrolon, sinerin II, paraffin, piretrosin, khrisantemin, β -karoten, folacin, kolin, riboflavin, niacin.

5. Penggunaan : Penelitian (Skripsi).

6. Daftar Pustaka

- Anonim. <http://www.warintek.ristek.go.id/krisan>, diakses 23 Oktober 2010.
- Backer, C.A. & Bakhuizen Van Den Brink, R.C. 1963. *Flora of Java (Spermatophytes Only)*, Vol I. N.V.P. Noordhoff, Groningen.
- Backer, C.A. & Bakhuizen Van Den Brink, R.C. 1965. *Flora of Java (Spermatophytes Only)*, Vol. II. N.V.P. Noordhoff, Groningen.

Demikian surat keterangan determinasi ini kami buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Batu, 19 September 2017

Kepala UPT Materia Medica Batu

Dr. Husin R.M., Drs., Apt. M.Kes.
NIP.196111021991031003



KEMENTERIAN AGAMA REPUBLIK INDONESIA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
PROGRAM STUDI FARMASI

Jl. Ir. Soekarno No.34 Dadaprejo Batu, Telepon (0341) 577033 Faksimile (0341) 577033
Website: <http://fkik.uin-malang.ac.id> E-mail: fkik@uin-malang.ac.id

LEMBAR PERSETUJUAN PERBAIKAN (REVISI) UJIAN SKRIPSI

Naskah ujian skripsi yang disusun oleh:

Nama : Abd Rohman Addakhil
NIM : 14670040
Judul : Formulasi dan Evaluasi Nanostructured Lipid Carrier Ekstrak Daun Chrysanthemum cinerariifolium (Trev) Vis

Tanggal Ujian Skripsi : 18 April 2021

Telah dilakukan perbaikan sesuai dengan saran tim pembimbing dan tim penguji serta dinyatakan telah lulus untuk melanjutkan ke tahap selanjutnya (yudisium).

No	Nama Dosen	Tanggal Revisi	Tanda Tangan
1.	Prof. Dr. Apt. Roihatul Muti'ah, M.Farm	24 Juni 2021	
2.	apt. Rahmi Annisa, M.Farm	24 Juni 2021	
3.	apt. Wirda Anggraini, M.Farm	24 Juni 2021	
4.	apt. Abdul Hakim, S.Si., M.P.I., M.Farm	24 Juni 2021	

Catatan :

1. Batas waktu maksimum melakukan revisi 2 Minggu. Jika tidak selesai, mahasiswa **TIDAK** dapat mendaftarkan diri untuk mengikuti Yudisium
2. Lembar revisi dilampirkan dalam naskah skripsi yang telah dijilid (foto copy), dan aslinya dikumpulkan di Bagian Unit Tugas Akhir Program Studi Farmasi selanjutnya mahasiswa berhak menerima Bukti Lulus Ujian Skripsi.

Malang,
Mengetahui,
Ketua Program Studi

apt. Abdul Hakim, S.Si., M.P.I., M.Farm
NIP. 19761214 200912 1 002



Certificate No: ID08/1219

Kedalaman Spiritual, Keagungan Akhlaq, Keluasan Ilmu dan Kematangan Profesional