



UNIVERSITAS INDONESIA

**PEMBUATAN NANOPARTIKEL LIPID PADAT UNTUK
MENINGKATKAN LAJU DISOLUSI KURKUMIN**

SKRIPSI

**MIFTAHUL HUDA
0906601494**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI EKSTENSI FARMASI
DEPOK
JULI 2012**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PEMBUATAN NANOPARTIKEL LIPID PADAT UNTUK
MENINGKATKAN LAJU DISOLUSI KURKUMIN**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana
Farmasi**

**MIFTAHUL HUDA
0906601494**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI EKSTENSI FARMASI
DEPOK
JULI 2012**

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenarnya menyatakan bahwa skripsi ini saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan perlakuan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika di kemudian hari ternyata saya melakukan tindakan Plagiarisme, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.

Depok, 10 Juli 2012



Miftahul Huda

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah
saya nyatakan dengan benar.

Nama : Miftahul Huda

NPM : 0906601494

Tanda Tangan : 

Tanggal : 10 Juli 2012

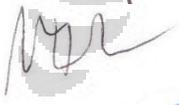
HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Miftahul Huda
NPM : 0906601494
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul : Pembuatan Nanopartikel Lipid Padat Untuk
Meningkatkan Laju Disolusi Kurkumin

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Ekstensi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. Mahdi Jufri, M.Si., Apt. ()

Penguji I : Dr. Nelly D. Leswara, M.Sc, Apt. ()

Penguji II : Dra. Rosmala Dewi, Apt. ()

Ditetapkan di : Depok
Tanggal : 10 Juli 2012

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah robbil alamin, puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran ALLAH Subhannahu Wa Ta'ala, karena berkat rahmat, taufik dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “Pembuatan Nanopartikel Lipid Padat Untuk Meningkatkan Laju Disolusi Kurkumin”.

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Dalam penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapatkan bimbingan dan dukungan serta pengarahan baik secara moril maupun materil dari semua pihak. Oleh karena itu, dengan segenap kerendahan dan kesungguhan hati penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

- (1) Dr. Mahdi Jufri, M.Si, Apt., selaku pembimbing skripsi yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian ini, serta banyak memberikan bimbingan, ilmu, saran, motivasi, dan bantuan lainnya yang sangat bermanfaat selama penelitian dan penyusunan skripsi.
- (2) Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S., selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI, yang telah memberikan kesempatan sehingga penulis dapat menimba ilmu di Departemen Farmasi FMIPA UI.
- (3) Dra. Azizahwati, M.S, Apt., selaku Ketua Program Sarjana Farmasi Ekstensi Departemen Farmasi FMIPA UI.
- (4) Nadia Farhanah Syafhan, S.Farm.,M.Si., selaku pembimbing akademis yang telah memberikan bimbingan dan bantuan selama penulis menempuh pendidikan di Departemen Farmasi FMIPA UI.
- (5) Kedua orangtua tercinta, ibu, bapak, serta mas usman, mbak lika, dan sisi yang senantiasa memberikan do'a, semangat, pengertian, perhatian, kasih sayang, dan dukungannya kepada penulis selama ini.
- (6) Seluruh staf pengajar, karyawan, dan laboran Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah membantu penulis selama masa pendidikan dan penelitian.

- (7) Rekan-rekan penelitian di Laboratorium Farmasetika FMIPA UI serta teman-teman Ekstensi Farmasi UI Angkatan 2009 atas kebersamaan, kerjasama, keceriaan, kesediaan berbagi suka duka, dukungan, semangat, dan bantuan yang diberikan kepada penulis.
- (8) Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah membantu dengan ikhlas baik secara langsung maupun tidak langsung dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Penulis berharap semoga semua jasa dan bantuan yang telah diberikan akan mendapatkan balasan dan ridho dari ALLAH Subhannahu Wa Ta'ala. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari sempurna. Untuk itu penulis mengharapkan segala kritik dan saran yang mendukung dan bermanfaat dari para pembaca.

Akhir kata penulis menghaturkan permohonan maaf atas segala kekurangannya dan mengucapkan terima kasih atas segala perhatiannya.

Depok, 10 Juli 2012

Penulis

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Miftahul Huda
NPM : 0906601494
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

demikian demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Pembuatan Nanopartikel Lipid Padat Untuk Meningkatkan Laju Disolusi Kurkumin beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis atau pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 10 Juli 2012

Yang menyatakan



(Miftahul Huda)

ABSTRAK

Nama : Miftahul Huda
Program Studi : Ekstensi Farmasi
Judul : Pembuatan Nanopartikel Lipid Padat Untuk Meningkatkan Laju Disolusi Kurkumin

Kurkumin merupakan bahan aktif yang diperoleh dari kunyit dan telah dilaporkan memiliki banyak aktivitas biologis, tetapi penggunaannya secara klinis terbatas karena kelarutan dalam air yang rendah dan disolusi yang lambat. Penelitian ini bertujuan untuk membuat nanopartikel lipid padat (SLN) yang mengandung kurkumin dan mengetahui pengaruhnya terhadap peningkatan laju disolusi kurkumin. Pembuatan SLN menggunakan teknik homogenisasi kecepatan tinggi dan ultrasonikasi. Digunakan surfaktan natrium kaseinat dan lipid *virgin coconut oil*. Hasil dispersi SLN dikeringkan dengan metode semprot kering. Serbuk SLN dikarakterisasi dan dibandingkan dengan kurkumin standar. Dari hasil uji DSC terlihat penurunan titik lebur yang bermakna. Hasil uji XRD menunjukkan pola difraksi kurkumin yang terjerap dalam inti lipid dari SLN dan mengindikasikan bentuk amorf. Uji disolusi menunjukkan peningkatan laju disolusi kurkumin yang bermakna pada nanopartikel lipid padat.

Kata Kunci : kurkumin, nanopartikel lipid padat, disolusi
xvi + 71 halaman: 32 lampiran (10 gambar; 5 tabel)
Bibliografi : 45 (1970 – 2010)

ABSTRACT

Name : Miftahul Huda
Study Program : Extension of Pharmacy
Title : Preparation of Solid Lipid Nanoparticle to enhance dissolution rate of Curcumin

Curcumin is the active ingredient obtained from the turmeric and its has been reported to have many biological activities, but its clinical use is limited because of its poor solubility in water and slow dissolution. The aim of this research is to prepare solid lipid nanoparticle (SLN) of curcumin and to know its effect on enhancement of dissolution rate of curcumin. SLN was prepared by high speed homogenization and ultrasonic technique. Casseinate sodium used as surfactant and virgin coconut oil as lipid. Dispersion of SLN was then spray dried. SLN powder was characterized and compared with standard curcumin. The result of DSC test showed significantly decrease of melting point. The result of XRD showed diffraction pattern of curcumin that entrapped in the lipid core of SLN and indicated amorphous form. Dissolution test showed significantly enhancement of dissolution rate of curcumin in solid lipid nanoparticle.

Key Words : curcumin, solid lipid nanoparticle, dissolution
xvi + 71 pages : 32 appendixes (10 pictures; 5 tables)
Bibliography : 45 (1970 – 2010)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iv
HALAMAN PENGESAHAN.....	v
KATA PENGANTAR	vi
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	2
2. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Nanopartikel Lipid Padat	3
2.1.1 Prosedur Pembuatan Nanopartikel Lipid Padat (SLN).....	3
2.1.2 Nanopartikel Lipid Padat (SLN) Untuk Pemberian Oral	5
2.1.3 Analisis Karakterisasi Nanopartikel Lipid Padat (SLN)	6
2.2 Laju Disolusi	9
2.3 Kurkumin	11
2.4 Maltodekstrin	12
2.5 Natrium Kaseinat	14
2.6 <i>Virgin Coconut Oil</i> (VCO)	14
2.7 Butil Hidroksi Toluena (BHT)	15
2.8 Pengeringan Semprot	15
3. METODE PENELITIAN	18
3.1 Tempat dan Waktu.....	18
3.2 Alat	18
3.3 Bahan	18
3.4 Cara Kerja	18
3.4.1 Pembuatan Nanopartikel Lipid Padat (SLN).....	18
3.4.2 Kurva Kalibrasi Kurkumin	20
3.5 Karakterisasi Nanopartikel Lipid Padat (SLN)	21
3.5.1 Ukuran dan Distribusi Ukuran Partikel	21
3.5.2 Pengukuran Potensial Zeta	21
3.5.3 Pemeriksaan Bentuk dan Morfologi	21
3.5.4 <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC).....	21

3.5.5	<i>X-Ray Diffractometer (XRD)</i>	22
3.5.6	Efisiensi Penjerapan	22
3.5.7	Penetapan Kadar Kurkumin Dalam Serbuk Nanopartikel Lipid Padat.....	22
3.5.8	Uji Disolusi Secara <i>in vitro</i>	23
4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	24
4.1	Pembuatan Nanopartikel Lipid Padat	24
4.2	Kurva Kalibrasi Kurkumin	27
4.3	Karakterisasi Nanopartikel Lipid Padat (SLN)	27
5.	KESIMPULAN DAN SARAN	37
5.1	Kesimpulan	37
5.2	Saran	37
	DAFTAR ACUAN	38

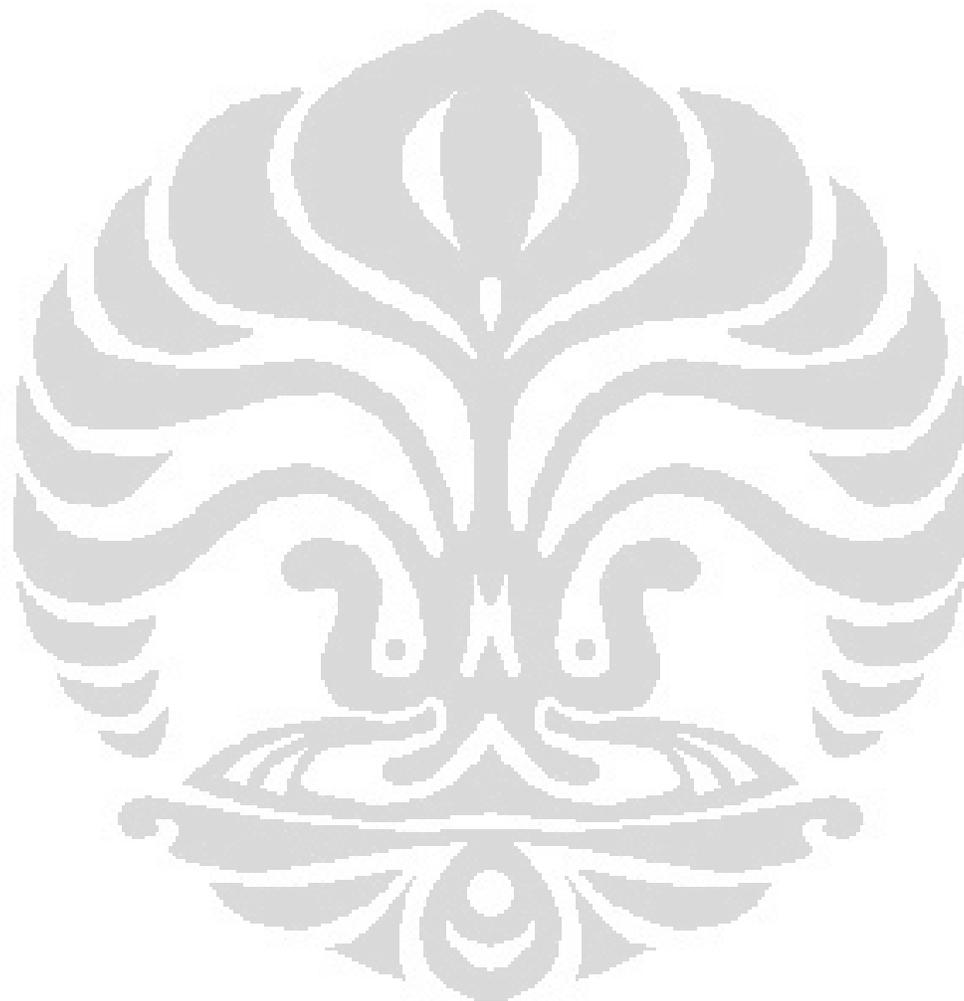


DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Alat disolusi (a) sistem dayung dan (b) sistem keranjang	11
Gambar 2.2.	Struktur kimia kurkumin	11
Gambar 2.3.	Struktur kimia maltodekstrin	13
Gambar 2.4.	Skema alat <i>spray drying</i>	17
Gambar 4.1.	Serbuk nanopartikel lipid padat formula A (a), formula B (b) dan formula C (c)	26
Gambar 4.2.	Hasil SEM serbuk kurkumin standar (a), serbuk nanopartikel lipid padat formula A (b), formula B (c), dan formulab C (d) dengan perbesaran 2.000x	30
Gambar 4.3.	Termogram DSC kurkumin standar (a) dan nanopartikel lipid padat (b)	31
Gambar 4.4.	Difraktogram XRD kurkumin standar (a) dan nanopartikel lipid padat (b)	32
Gambar 4.5.	Efisiensi penjerapan nanopartikel lipid padat	33
Gambar 4.6.	Profil disolusi kumulatif kurkumin dari nanopartikel lipid padat (SLN) dan kurkumin standar pada medium dapar fosfat pH 6,8. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3)	35

DAFTAR TABEL

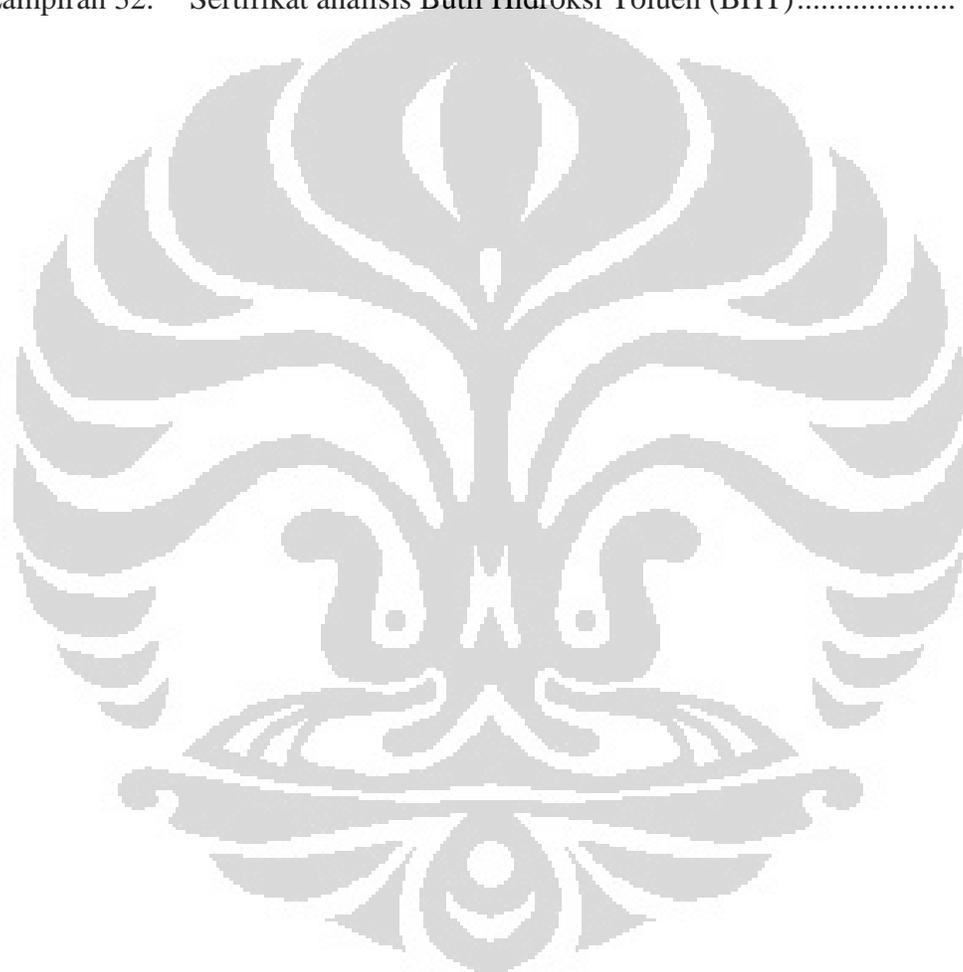
Tabel 3.1.	Komposisi formula nanopartikel lipid padat (SLN).....	19
Tabel 4.1.	Distribusi Ukuran Partikel SLN Berdasarkan Volume	28



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Serbuk nanopartikel lipid padat formula A (a), formula B (b), dan formula C (c)	42
Lampiran 2.	Hasil SEM serbuk kurkumin standar (a), serbuk nanopartikel lipid padat formula A (b), formula B (c), dan formula C (d) dengan perbesaran 2.000x.....	43
Lampiran 3.	Kurva kalibrasi standar kurkumin dalam dapar fosfat-etanol pada $\lambda = 430$ nm.....	44
Lampiran 4.	Kurva kalibrasi standar kurkumin dalam metanol pada $\lambda = 423$ nm.....	44
Lampiran 5.	Spektrum serapan larutan kurkumin dalam dapar fosfat-etanol dengan konsentrasi 5 ppm pada $\lambda = 430$ nm	45
Lampiran 6.	Spektrum serapan larutan standar kurkumin dalam pelarut campuran (dapar fosfat 60% v/v dan etanol 40% v/v) dengan konsentrasi 2-7 ppm pada $\lambda = 430$ nm	45
Lampiran 7.	Spektrum serapan larutan kurkumin dalam metanol dengan konsentrasi 5 ppm pada $\lambda = 423$ nm.....	46
Lampiran 8.	Spektrum serapan larutan standar kurkumin dalam metanol dengan konsentrasi 1-6 ppm pada $\lambda = 423$ nm.....	46
Lampiran 9.	Efisiensi penjerapan nanopartikel lipid padat	47
Lampiran 10.	Profil disolusi kumulatif kurkumin dari nanopartikel lipid padat (SLN) dan kurkumin standar pada medium dapar fosfat pH 6,8. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).....	47
Lampiran 11.	Serapan kurkumin standar dengan pelarut dapar fosfat-etanol dalam pembuatan kurva kalibrasi pada $\lambda = 430$ nm.....	48
Lampiran 12.	Serapan kurkumin standar dengan pelarut metanol dalam pembuatan kurva kalibrasi pada $\lambda = 423$ nm	48
Lampiran 13.	Tabel efisiensi penjerapan nanopartikel lipid padat (SLN)....	49
Lampiran 14.	Penetapan kadar kurkumin dalam serbuk nanopartikel lipid padat (SLN).....	50
Lampiran 15.	Uji disolusi kurkumin dalam nanopartikel lipid padat (SLN) dan serbuk kurkumin standar pada medium dapar fosfat pH 6,8	51
Lampiran 16.	Distribusi ukuran partikel nanopartikel lipid padat formula A	52
Lampiran 17.	Distribusi ukuran partikel nanopartikel lipid padat formula B	53
Lampiran 18.	Distribusi ukuran partikel nanopartikel lipid padat formula C	54
Lampiran 19	Distribusi ukuran partikel nanopartikel lipid padat pada percobaan pendahuluan (optimasi)	55
Lampiran 20.	Pengukuran potensial zeta nanopartikel lipid padat formula A	56
Lampiran 21.	Pengukuran potensial zeta nanopartikel lipid padat formula B	57
Lampiran 22.	Pengukuran potensial zeta nanopartikel lipid padat formula C	58
Lampiran 23.	Termogram DSC kurkumin standar	59
Lampiran 24.	Termogram DSC nanopartikel lipid padat yang mengandung kurkumin	59

Lampiran 25.	Data XRD Kurkumin Standar	60
Lampiran 26.	Data XRD Nanopartikel Lipid Padat	62
Lampiran 27.	Contoh perhitungan penimbangan serbuk nanopartikel lipid padat pada uji disolusi berdasarkan perhitungan kuantitatif..	64
Lampiran 28.	Contoh perhitungan jumlah obat yang terdisolusi pada setiap <i>sampling</i>	65
Lampiran 29.	Sertifikat analisis kurkumin	68
Lampiran 30.	Sertifikat analisis natrium kaseinat	69
Lampiran 31.	Sertifikat analisis maltodekstrin	70
Lampiran 32.	Sertifikat analisis Butil Hidroksi Toluena (BHT).....	71



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Laju disolusi merupakan faktor yang membatasi absorpsi dari obat yang mempunyai kelarutan yang rendah dalam air. Kelarutan yang rendah mengarah ke bioavailabilitas yang rendah dan sangat sering menyebabkan variabilitas yang besar dalam absorpsi kinetik setelah pemberian oral (Emara, Badr, dan Elbary, 2002). Kegunaan secara klinik dari obat-obat menjadi tidak efisien dengan rendahnya daya kelarutan, dimana akan mengakibatkan kecilnya penetrasi obat tersebut di dalam tubuh (Lawrence dan Gareth, 2000).

Kurkumin merupakan bahan aktif yang diperoleh dari kunyit. Kurkumin telah dilaporkan memiliki banyak aktivitas biologis, seperti antikanker, antiinflamasi, antimikroba dan antioksidan (Araujo dan Leon, 2001), tetapi absorpsi oral yang buruk karena kelarutan dalam air yang rendah (11 ng/ml) dan disolusi yang lambat menghasilkan bioavailabilitas oral sistemik yang rendah sehingga penggunaannya secara klinis terbatas (Saipin *et al.*, 2010).

Saat ini, nanopartikel lipid padat (*solid lipid nanoparticles*) telah banyak dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas dari obat-obat dengan kelarutan dalam air yang rendah dengan memperbaiki laju disolusinya. Nanopartikel lipid padat merupakan suatu sistem pembawa alternatif dari pembawa koloid biasa seperti emulsi, liposom, dan polimer mikropartikel dan nanopartikel. Nanopartikel lipid padat menggabungkan keuntungan dari sistem pembawa koloid biasa tersebut tetapi menghindari beberapa kekurangannya (Muller, Mader, dan Gohla, 2000). Beberapa keuntungan dari nanopartikel lipid padat antara lain memungkinkan pelepasan obat terkendali dan obat yang ditargetkan, bioavailabilitas oral tinggi, meningkatkan stabilitas obat, tidak adanya toksisitas dari pembawa, menghindari penggunaan pelarut organik dan mudah dalam produksi skala besar (Mehnert dan Mader, 2001).

Nanopartikel lipid padat untuk pemberian oral diberikan sebagai dispersi cair atau setelah mengubahnya kedalam bentuk sediaan biasa, seperti tablet, kapsul atau

serbuk. Nanopartikel lipid padat dapat diubah ke dalam bentuk serbuk dan dimasukkan ke dalam campuran serbuk untuk pembuatan tablet. Serbuk nanopartikel lipid padat juga bisa digunakan untuk pengisian kapsul gelatin keras dan gelatin lunak (Muller, Mader, dan Gohla, 2000). Serbuk nanopartikel lipid padat bisa dihasilkan menggunakan metode *freeze drying* atau *spray drying*. Untuk alasan biaya dan proses yang lebih cepat, *spray drying* mungkin metode yang lebih disukai (Mehnert dan Mader, 2001).

Pada penelitian sebelumnya, nanopartikel lipid padat telah dilaporkan dapat memperbaiki laju disolusi dari siklosporin (Muller *et al*, 2006), vinpocetine (Luo *et al*, 2006) sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dari obat-obat tersebut dengan mengenkapsulasi obat dalam basis lipid.

Pada penelitian ini, akan dilakukan percobaan pembuatan sediaan nanopartikel lipid padat menggunakan teknik homogenisasi kecepatan tinggi dan ultrasonikasi dengan kurkumin sebagai model obat. Setelah diperoleh serbuk nanopartikel lipid padat dari pengeringan semprot, laju disolusi dari kurkumin dalam nanopartikel lipid padat diuji dan dibandingkan dengan laju disolusi dari serbuk kurkumin standar.

1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membuat nanopartikel lipid padat yang mengandung kurkumin dan mengetahui pengaruhnya terhadap peningkatan laju disolusi kurkumin.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nanopartikel Lipid Padat

Nanopartikel lipid padat atau *Solid lipid nanoparticle* (SLN) diperkenalkan pada tahun 1991, merupakan suatu pembawa koloid untuk mengatur sistem penghantaran obat melalui pengembangan emulsi, liposom, polimer mikropartikel dan nanopartikel, dengan ukuran rata-rata partikel antara 50-1000 nm (Muller, Mader dan Gohla, 2000).

Nanopartikel lipid padat menggabungkan keuntungan dan menghindari kelemahan dari pembawa koloid lain. Keuntungannya meliputi :

1. memungkinkan pelepasan obat terkendali dan penargetan obat
2. bioavailabilitas oral tinggi
3. meningkatkan stabilitas obat
4. memungkinkan penggabungan obat-obat lipofilik dan hidrofilik
5. tidak adanya toksisitas dari pembawa
6. menghindari penggunaan pelarut organik
7. mudah dalam produksi skala besar

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

Nanopartikel lipid padat dibuat melalui homogenisasi dispersi cair dari lipid dan emulgator. Lipid yang digunakan disini dalam arti luas dan semua golongan emulgator telah digunakan untuk menstabilkan dispersi lipid (Mehnert dan Mader, 2001).

2.1.1 Prosedur Pembuatan Nanopartikel Lipid Padat (SLN)

a. HPH (*High Pressure Homogenization*)

Salah satu keuntungan nanopartikel lipid padat dapat diproduksi dengan teknik homogenisasi tekanan tinggi. Teknik Homogenisasi Tekanan Tinggi (*High Pressure Homogenization*) ini mendorong cairan dengan tekanan tinggi (100-2000 bar) melalui celah sempit (dalam kisaran beberapa mikron) (Mehnert dan Mader, 2001). Dua metode dasar untuk produksi nanopartikel lipid padat dengan teknik ini adalah homogenisasi panas dan homogenisasi dingin. Untuk kedua teknik ini obat dilarutkan dalam lipid yang telah dilelehkan pada suhu sekitar 5-10°C diatas titik lelehnya. Untuk teknik homogenisasi panas, obat yang telah dilarutkan dalam lipid dicampur dalam larutan surfaktan panas dengan suhu yang sama, kemudian dihomogenisasi menggunakan *homogenizer*. Untuk senyawa yang sensitif terhadap suhu dapat digunakan teknik homogenisasi dingin. Obat yang telah dilarutkan dalam lipid didinginkan, kemudian didispersikan dalam larutan surfaktan dingin. Selanjutnya dihomogenisasi pada atau dibawah suhu kamar (Muller, Mader dan Gohla, 2000).

Secara umum dibandingkan dengan teknik homogenisasi panas, ukuran partikel lebih besar dan distribusi ukuran partikel lebih luas dari sampel yang dihasilkan dengan teknik homogenisasi dingin. Kekurangan dari teknik homogenisasi tekanan tinggi adalah dapat menyebabkan degradasi obat karena tekanan tinggi (Mehnert dan Mader, 2001).

b. HSH (*High Shear Homogenization*)

High Shear Homogenization adalah teknik dispersi yang pada awalnya digunakan untuk menghasilkan nanodispersi lipid padat. Keuntungannya adalah mudah dalam penanganannya dan penyebaran partikelnya luas. Namun kualitas dispersi sering terganggu oleh adanya mikropartikel (Mehnert dan Mader, 2001).

c. Metode Penguapan Pelarut

Metode ini dikarakterisasi dengan kebutuhan akan pelarut organik. Bahan lipofilik dilarutkan dalam pelarut organik kemudian diemulsifikasi dalam fase air. Setelah itu dilakukan penguapan pelarut sehingga lipid mengendap membentuk

nanopartikel lipid padat. Keuntungan prosedur ini adalah proses homogenisasi dapat menghindari tegangan panas. Sedangkan kelemahannya adalah menggunakan pelarut organik (Mehnert dan Mader, 2001).

d. Ultrasonikasi atau Homogenisasi Kecepatan Tinggi

Nanopartikel lipid padat juga dapat dikembangkan melalui teknik homogenisasi dengan kecepatan tinggi atau ultrasonikasi. Yang paling menguntungkan dari kedua teknik ini adalah peralatan yang digunakan sederhana dan sangat umum di setiap laboratorium. Masalah pada teknik ini adalah distribusi ukuran partikel yang luas mulai dari kisaran mikrometer dan ketidakstabilan ukuran partikel pada saat penyimpanan. Untuk membuat formulasi yang stabil dapat dilakukan dengan menggabungkan teknik homogenisasi kecepatan tinggi dan ultrasonikasi dan dilakukan pada suhu relatif tinggi (Eldem, Speiser, dan Hincal, 1991).

2.1.2 Nanopartikel Lipid Padat (SLN) Untuk Pemberian Oral

Saat ini SLN telah digunakan untuk pemberian oral, yang bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas oral dan penghantaran obat yang ditargetkan (Humberstone, dan Charman, 1997). Pemberian oral dari SLN sebagai dispersi cair atau setelah mengubahnya kedalam bentuk sediaan biasa, seperti tablet, kapsul, pelet atau serbuk. SLN dapat diubah ke dalam bentuk serbuk (misalnya dengan *spray drying*) dan dimasukkan ke dalam campuran serbuk untuk pembuatan tablet. Untuk produksi pelet, dispersi SLN bisa digunakan sebagai agen pembasah dalam proses ekstruksi (Pinto dan Muller, 1999). Serbuk SLN bisa digunakan untuk pengisian kapsul gelatin keras. Produksi SLN dalam minyak dapat langsung diisikan kedalam kapsul gelatin lunak (Muller, Mader, dan Gohla, 2000).

Serbuk SLN bisa dihasilkan menggunakan metode *freeze drying* atau *spray drying*. Untuk alasan biaya dan proses yang lebih cepat, *spray drying* mungkin metode yang lebih disukai. Selain itu karena pembekuan sampel menyebabkan masalah stabilitas yang menyebabkan perubahan osmolaritas dan pH (Mehnert dan Mader, 2001).

2.1.3 Analisis Karakterisasi Nanopartikel Lipid Padat (SLN)

2.1.3.1 Ukuran partikel dan potensial zeta

Ukuran dari sistem pembawa obat merupakan parameter penting yang mempengaruhi serapan pada jaringan dan sel. Ukuran nanopartikel yang lebih kecil memberi serapan dalam sel lebih besar (Sahoo dan Labhasetwar, 2006). Selain itu ukuran partikel dapat mempengaruhi muatan obat, pelepasan obat, dan stabilitas dari nanopartikel (Singh dan Liliard, 2009). Pengukuran ukuran partikel dilakukan dengan *Particle Size Analyzer* (PSA). Persyaratan parameter ini adalah partikel mempunyai ukuran 50-1000 nm dan stabil pada periode waktu tertentu (Muller, Mader, dan Gohla, 2000).

Potensial zeta diukur menggunakan *zetasizer*. Pengukuran potensial zeta memungkinkan untuk menganalisa stabilitas dispersi koloid pada masa penyimpanan dan merupakan prediktor yang baik dari fenomena gelasi (Mehnert dan Mader, 2001). Potensial zeta dari sebuah nanopartikel biasanya digunakan untuk mengkarakterisasi sifat muatan permukaan partikel yang berkaitan dengan interaksi elektrostatis nanopartikel. Potensial zeta mencerminkan potensi muatan dari partikel dan dipengaruhi oleh komposisi dari partikel dan medium tempat nanopartikel terdispersi. Nanopartikel dengan potensial zeta di atas ± 30 mV telah menunjukkan kestabilan, sebagai muatan permukaan yang mencegah agregasi partikel. Potensial zeta juga berkaitan dengan stabilitas fisik yang dengan menurunkan potensial zeta dapat menyebabkan terjadinya agregasi atau sedimentasi (Li dan Tian, 2007).

2.1.3.2 DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)

DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) digunakan untuk mengukur perubahan energi panas yang terjadi pada sampel, yang ditunjukkan dengan adanya perbedaan temperatur antara sampel dengan bahan yang bersifat inert secara termal, ketika keduanya dipanaskan secara bertahap dengan kecepatan tertentu. Derajat kristalinitas dapat diukur dengan alat ini. Parameter ini sangat berhubungan dengan laju pelepasan obat. DSC merupakan alat yang digunakan untuk mengukur panas yang hilang atau peningkatan panas karena perubahan-perubahan fisika dan kimia

dalam suatu sampel karena pengaruh temperatur. Pengukuran dapat kualitatif maupun kuantitatif tentang perubahan fisika dan kimia yang melibatkan proses endotermis dan eksotermis atau perubahan dalam kapasitas panas. Contoh proses endotermis adalah peleburan, pendidihan, sublimasi, penguapan, dan peruraian kimia. Sedangkan yang merupakan proses eksotermis adalah kristalisasi dan degradasi. DSC dapat mengukur titik lebur, waktu kristalisasi dan temperatur, presentasi kristalinitas, stabilitas termal, dan kemurnian (Billmeyer, 1984).

Differential Scanning Calorimetry (DSC) digunakan untuk mengukur aliran panas di dalam dan di luar bahan. Metode ini pertama kali dikembangkan oleh Le Chatelier pada tahun 1887 (Swarbrick, 2007). Prinsip dasar yang mendasari DSC adalah ketika sampel mengalami perubahan fisik seperti fase transisi, kenaikan panas atau penurunan panas dibutuhkan untuk dialirkan pada sampel dan pembanding untuk mempertahankan keduanya pada suhu yang sama. Kenaikan suhu atau penurunan suhu tergantung pada proses termodinamika yang terjadi (eksotermik dan endotermik). Dengan mengamati perbedaan aliran panas antara sampel dan pembanding. DSC mampu mengukur jumlah energi yang diserap atau dilepaskan selama transisi. DSC dapat juga digunakan untuk mengamati fase perubahan yang lebih tersembunyi seperti transisi gelas. DSC digunakan secara luas pada lingkup industri sebagai alat pengendali kualitas produk karena kemampuannya dalam mengevaluasi kemurnian sampel dan untuk meneliti polimer yang digunakan pada pengobatan (Dean, 1995).

Teknik ini menggunakan dua metode pengukuran. Metode pertama disebut *heat flux* DSC, alat ini mengukur temperatur berbeda. Melalui kalibrasi, temperatur berbeda ditransformasikan ke dalam aliran panas. Oleh karena itu terdapat faktor panas dengan temperatur yang bervariasi. Metode yang kedua disebut dengan *power compensation* DSC, dua pemanas individu digunakan untuk memonitor laju panas individu dari dua oven individu. Sistem mengendalikan temperatur yang berbeda antara sampel dan baku. Jika terdapat banyak temperatur yang berbeda, panas individu dikoreksi dengan cara temperatur dijaga pada kedua tempat yang sama.

Ketika terjadi proses endotermik atau eksotermik, alat menyalurkan energi tambahan untuk menjaga temperatur tetap sama pada kedua tempat (Swarbrick, 2007).

2.1.3.3 SEM (*Scanning Electron Microscopy*)

Struktur koloid dari SLN dapat diamati dengan alat ini. *Scanning Electron Microscopy* (SEM) digunakan untuk mengamati morfologi permukaan, yang bertindak menetapkan secara kualitatif suatu pengamatan fisika yang berhubungan dengan luas permukaan. Selama pembuatan analisis SEM, sampel dipaparkan pada vakum yang tinggi selama proses penyalutan emas, yang diperlukan agar sampel tersebut mempunyai daya hantar dan bersamaan dengan hilangnya air atau pelarut lain dapat menyebabkan gambaran yang salah tentang morfologi permukaan. Perlakuan vakum yang bervariasi dari suatu sampel yang identik sebelum tahap penyalutan emas memantapkan efek penyiapan sampel pada morfologi permukaan (Lachman, 1970).

2.1.3.4 X-Ray Diffractometer (XRD)

Sinar X ditemukan pada tahun 1895 oleh fisikawan Jerman Roentgen. Tidak seperti sinar biasanya, sinarnya *invisible* tetapi ditembakkan pada garis lurus dan memberikan efek film fotografi dalam cara yang sama dengan cahaya. Pada tahun 1912 sinar X dikembangkan, pada tahun itu fenomenal difraksi sinar X melalui kristal ditemukan dan penemuan ini secara simultan menyediakan metode baru untuk menginvestigasi struktur partikel. Difraksi secara tidak langsung dapat menyatakan ukuran struktur hingga 10^{-8} cm dan diaplikasikan untuk masalah metalurgi.

Sinar X digunakan dalam difraksi dengan panjang gelombang antara 0,5-2,5 Å, yang mana panjang gelombang cahaya *visible* hingga 6000Å. spektrum sinar X terletak pada spektrum sinar gamma dan sinar ultraviolet. Teknik difraksi sinar X menjadi sesuatu hal yang penting bagi ilmuwan farmasetika sejak difraksi sinar X menunjukkan metode yang lebih mudah dan cepat untuk mendapatkan informasi struktur kristal dari suatu zat. Difraksi sinar X telah digunakan pada dua bidang utama, untuk karakterisasi sidik jari material kristal dan penentuan strukturnya.

Setiap padatan kristal mempunyai pola unik karakter serbuk sinar X yang dapat digunakan sebagai sidik jari untuk identifikasi. Pada saat bahan telah diidentifikasi, kristalografi sinar X dapat dipakai untuk menentukan strukturnya. Melalui difraksi sinar X ini kita dapat mengetahui seberapa banyak fase kristal yang terkandung dalam suatu bahan.

Sinar X didifraksi oleh kristal seperti cahaya tampak yang didispersikan menjadi spektrum warna oleh *ruled grating* (sekeping gelas dengan garis sejajar yang sama). Hal ini disebabkan sinar X mempunyai panjang gelombang yang hampir sama dengan jarak antara atom atau molekul kristal. Pola difraksi sinar X pada kristal datar, menjadi mungkin untuk menentukan jarak dari berbagai lempengan kristal. (Adeyeye dan Harry, 2008)

2.2 Laju Disolusi

Disolusi mengacu pada proses ketika fase padat (misalnya tablet atau serbuk) masuk ke dalam fase larutan, seperti air. Intinya, ketika obat melarut, partikel-partikel padat memisah dan molekul demi molekul bercampur dengan cairan dan tampak menjadi bagian dari cairan tersebut. Oleh sebab itu, disolusi obat adalah proses ketika molekul obat dibebaskan dari fase padat dan masuk ke dalam fase larutan (Sinko, 2006). Laju disolusi dapat didefinisikan sejumlah obat yang terlarut dalam larutan per unit waktu di bawah kondisi bentuk padatan atau cairan yang terstandar, suhu dan komposisi larutan. Noyes dan Whitney serta para peneliti lainnya telah mempelajari laju disolusi obat padat. Menurut pengamatan mereka, tahapan dalam disolusi melibatkan proses disolusi obat pada permukaan partikel padat, sehingga membentuk larutan jenuh di sekitar partikel. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh dikenal sebagai lapisan tetap, berdifusi ke pelarut sisanya dari daerah konsentrasi tinggi ke daerah konsentrasi rendah (Martin, Swarbrick, dan Cammarata, 1993).

Laju disolusi obat dapat dijelaskan dengan persamaan Noyes dan Whitney sebagai berikut :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{vh} (C_s - C) \quad (2.1)$$

$\frac{dC}{dt}$ adalah kecepatan disolusi, D adalah koefisien difusi zat terlarut dalam larutan, S adalah luas permukaan padatan yang terpajan, C_s adalah kelarutan padatan (yakni konsentrasi senyawa dalam larutan jenuh pada permukaan padatan dan pada temperatur percobaan), C adalah konsentrasi zat terlarut dalam larutan pada waktu t , V adalah volume larutan, dan h adalah ketebalan lapisan difusi (Sinko, 2006).

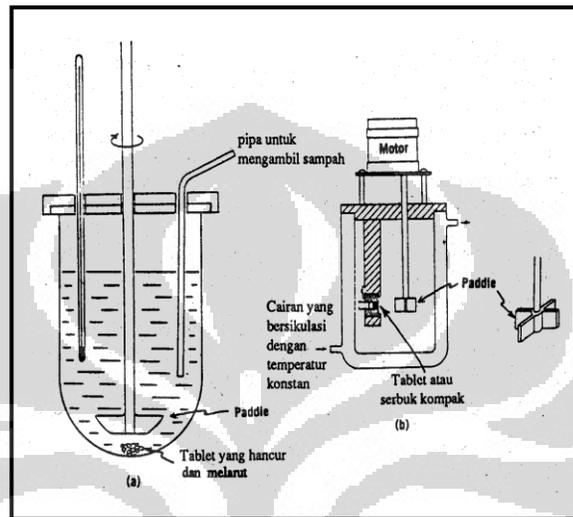
Dari persamaan diatas, dapat dikatakan bahwa untuk dapat meningkatkan laju pelarutan suatu obat hanya ada dua faktor yang dapat diubah, yaitu memperbesar luas permukaan efektif obat dengan cara memperkecil ukuran partikel obat dan memperbesar kelarutan obat (C_s) dengan pengubahan sifat fisika kimia obat.

Faktor – faktor yang dapat mempengaruhi laju disolusi dari sediaan obat dapat digolongkan pada tiga kategori utama yaitu, faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia obat, faktor yang berkaitan dengan bentuk sediaan dan faktor yang berkaitan dengan alat disolusi dan parameter uji. Sifat fisikokimia obat yang mempengaruhi laju disolusi yaitu kelarutan, ukuran partikel, keadaan hidrasi, solvasi dan kompleksasi (abdou, 1989).

Alat disolusi yang sering digunakan ada 2 macam, yaitu tipe keranjang dan tipe dayung. Pada tipe keranjang, alatnya terdiri dari sebuah wadah bertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai yang berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak dapat memberikan gerakan, guncangan atau getaran signifikan yang melebihi gerakan akibat perputaran alat pengaduk.

Pada tipe dayung digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata. Dayung memenuhi spesifikasi pada jarak $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ antar daun dan

bagian dalam dasar wadah dipertahankan selama pengujian berlangsung. Daun dan batang logam yang merupakan satu kesatuan dapat disalut dengan suatu penyalut inert yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai berputar (Depkes RI, 1995).

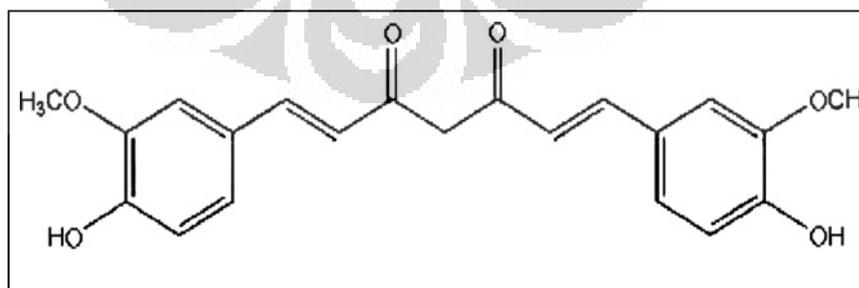


[Sumber: Depkes RI, 1995]

Gambar 2.1. Alat disolusi (a) sistem dayung dan (b) sistem keranjang

2.3 Kurkumin

Kunyit (*Curcuma longa* Linn.) adalah tanaman yang tumbuh tersebar di Asia dan merupakan sumber yang kaya akan senyawa fenolik yaitu kurkuminoid. Ekstrak rimpang kunyit umumnya mengandung kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin (Sudyajai, 2006).



[sumber : Goel, Kunnumakkara, dan Aggarwal, 2008]

Gambar 2.2. Struktur kimia kurkumin

Kurkumin merupakan senyawa berwarna kuning yang ditemukan dalam rimpang kunyit, berupa polifenol dengan rumus kimia $C_{21}H_{20}O_6$ dan mempunyai berat molekul 368,38. Kurkumin praktis tidak larut dalam air (11 ng/ml) tapi larut dalam etanol, asam asetat, alkali dan aseton. Kurkumin memiliki titik lebur $183^{\circ}C$. Sifat lain yang penting dari kurkumin ialah aktivitasnya terhadap cahaya. Bila kurkumin terkena cahaya, akan terjadi degradasi struktur (Aggarwal, Kumar, dan Bharti, 2003).

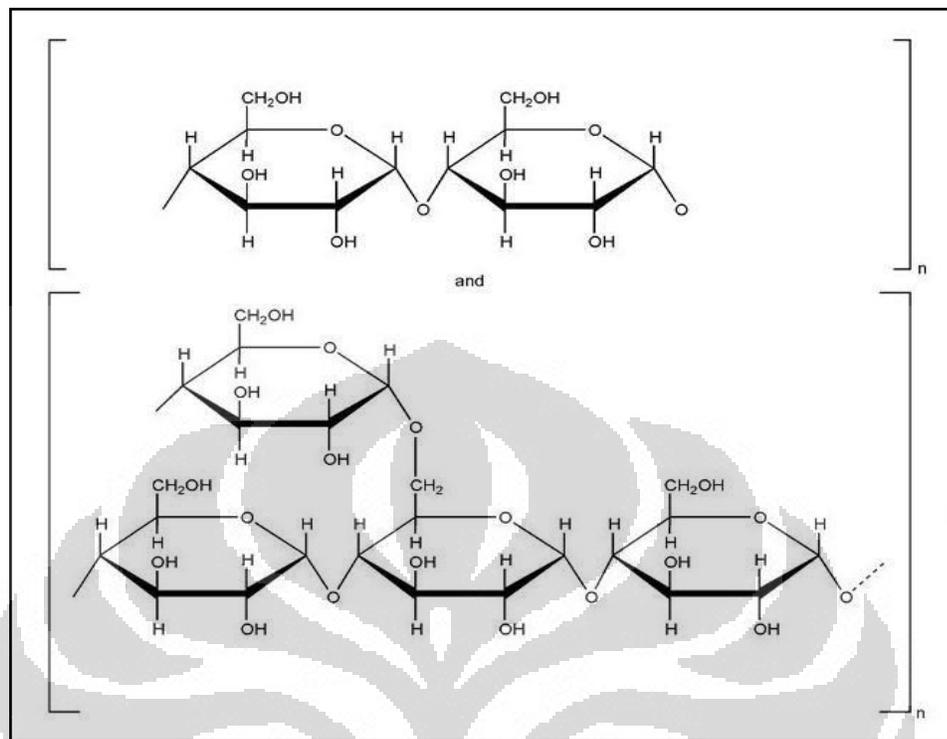
Secara spektrofotometri, serapan maksimum dari kurkumin dalam metanol terjadi pada panjang gelombang 430 nm dan dalam aseton pada 415-420 nm. Kurkumin nampak berwarna kuning pada pH 2,5-7 dan merah pada pH >7 (Aggarwal, Kumar, dan Bharti, 2003).

Kurkumin memiliki aktivitas biologi yang cukup luas dan aman digunakan untuk makanan dan obat-obatan. Kurkumin memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antikanker, antimutagenik, antimikroba, dan antiparasit (Das *et.al.*, 2010 ; Sudyajai, 2006). Sampai sekarang, uji pada hewan atau manusia belum ditemukan adanya toksisitas pada penggunaan kurkumin, bahkan pada dosis tinggi (Saipin et al., 2010).

Meskipun kurkumin menjanjikan efek farmakologi dan keamanan tetapi penggunaannya secara klinis masih terbatas karena kelarutan dalam air yang sangat rendah dan metabolisme yang cepat menghasilkan bioavailabilitas oral sistemik sangat rendah (Saipin et al., 2010).

2.4 Maltodekstrin

Hidrolisis pati komersial diklasifikasikan berdasarkan *dextrose equivalent* (DE). Maltodekstrin didefinisikan sebagai produk hidrolisis pati yang mengandung unit α -D-glukosa yang sebagian besar terikat melalui ikatan 1,4 glikosidik dengan DE kurang dari 20. Rumus umum maltodekstrin $[(C_6H_{10}O_5)_nH_2O]$. DE didefinisikan sebagai persentase penurunan kadar gula dalam sirup yang dihitung sebagai dekstrosa berdasarkan berat kering. Maltodekstrin dapat didefinisikan sebagai bahan yang memiliki DE antara 3-20 (Kennedy, Knill, dan Taylor, 1995).



[Sumber : Wade dan Weller, 2009]

Gambar 2.3. Struktur kimia maltodekstrin

Maltodekstrin terdapat dalam bentuk serbuk atau granul berwarna putih, tidak berbau dan tidak manis, tidak toksik dan tidak iritan. Kelarutan, higroskopisitas, rasa manis dan kompresibilitas maltodekstrin meningkat dengan meningkatnya DE. Maltodekstrin dapat digunakan sebagai bahan penyalut, bahan pengikat tablet, dan *viscosity-increasing agent*. Maltodekstrin larut dalam air dan sedikit larut dalam etanol (95%). Maltodekstrin stabil selama minimal 1 tahun jika disimpan pada suhu sejuk ($<30^{\circ}\text{C}$) dan dengan kelembapan kurang dari 50%. Maltodekstrin harus disimpan pada wadah kering yang tertutup dan bersuhu sejuk (Wade dan Weller, 2009).

Maltodekstrin sering digunakan dalam produk makanan misalnya pada produk-produk roti, makanan beku dan rendah kalori (Kennedy, Knill, dan Taylor, 1995). Pada pembuatan sediaan farmasi, maltodekstrin berfungsi sebagai pengikat,

pengisi, penyalut, penghancur (Anwar, dkk., 2004), dan pencegah kristalisasi pada sirup (Wade dan Weller, 2009).

2.5 Natrium Kaseinat

Kasein (*casein*) adalah senyawa fosfo-gliko protein berbentuk misela (diameter 0,1 μ), berikatan dengan kalsium fosfat dan sitrat yang meliputi 75% protein dalam susu sapi. Salah satu produk turunan kasein adalah Natrium kaseinat (*sodium caseinate*).

Natrium kaseinat merupakan senyawa yang dapat dihasilkan dari pengendapan kasein pada pH 4,6, pada pH ini senyawa kompleks dari kalsium fosfat larut dan kasein menggumpal (presipitasi) dan kemudian pH diatur kembali menjadi 6,5 atau 7,0 dengan larutan natrium atau alkali (Djarir, 2002). Natrium kaseinat merupakan senyawa protein susu yang dilaporkan mempunyai stabilitas panas yang cukup baik ($\sim 140^{\circ}\text{C}$) (Singh, 1995).

Natrium kaseinat memiliki pemerian berupa serbuk putih, tidak berbau, dan tidak berasa. Natrium kaseinat larut dalam air, digunakan dalam pengobatan, makanan, emulsifikasi dan stabilisasi. Natrium kaseinat merupakan pengemulsi dari bahan alami yang memiliki nilai HLB 14 (Graw, 2003). Dalam penelitian ini natrium kaseinat digunakan sebagai emulgator karena memiliki nilai HLB yang mendekati nilai HLB dari *Virgin Coconut Oil* yang digunakan sebagai fase minyak.

2.6 Virgin Coconut Oil (VCO)

Virgin Coconut Oil merupakan minyak kelapa murni yang terbuat dari daging kelapa segar yang diolah dalam suhu rendah, sehingga kandungan yang penting dalam minyak tetap dapat dipertahankan.

VCO mengandung asam lemak jenuh, antara lain asam kaproat (0,4%), asam kaprilat (6,8%), asam kaprat (6%), asam laurat (46%), asam miristat (19,9%), asam palmitat (9,8%), asam stearat (3,4%). Sedangkan asam lemak tidak jenuhnya antara lain asam oleat (6,4%), dan asam linoleat (1,3%) (Timoti, 2005).

VCO memiliki banyak manfaat bagi kesehatan. Hal ini dikarenakan kandungan *Medium Chain Triglycerides* (MCT) sebagai komponen fungsional. Dalam tubuh manusia, MCTs diserap secara cepat dari usus halus diikuti dengan proses hidrolisis menjadi *medium chain fatty acid* (MCFA). Sangat sedikit hasil metabolisme MCT yang disimpan dalam bentuk lemak. Berbeda halnya dengan *Long chain Triglycerides* (LCT), maka MCT tidak membutuhkan enzim pankreas, garam empedu, maupun karnitin dalam pencernaannya maupun penyerapannya. Oleh karena itu, MCT lebih mudah diserap tubuh (Syah, 2005). VCO memiliki nilai HLB sebesar 14,7 (Timoti, 2005).

2.7 Butil Hidroksi Toluen (BHT)

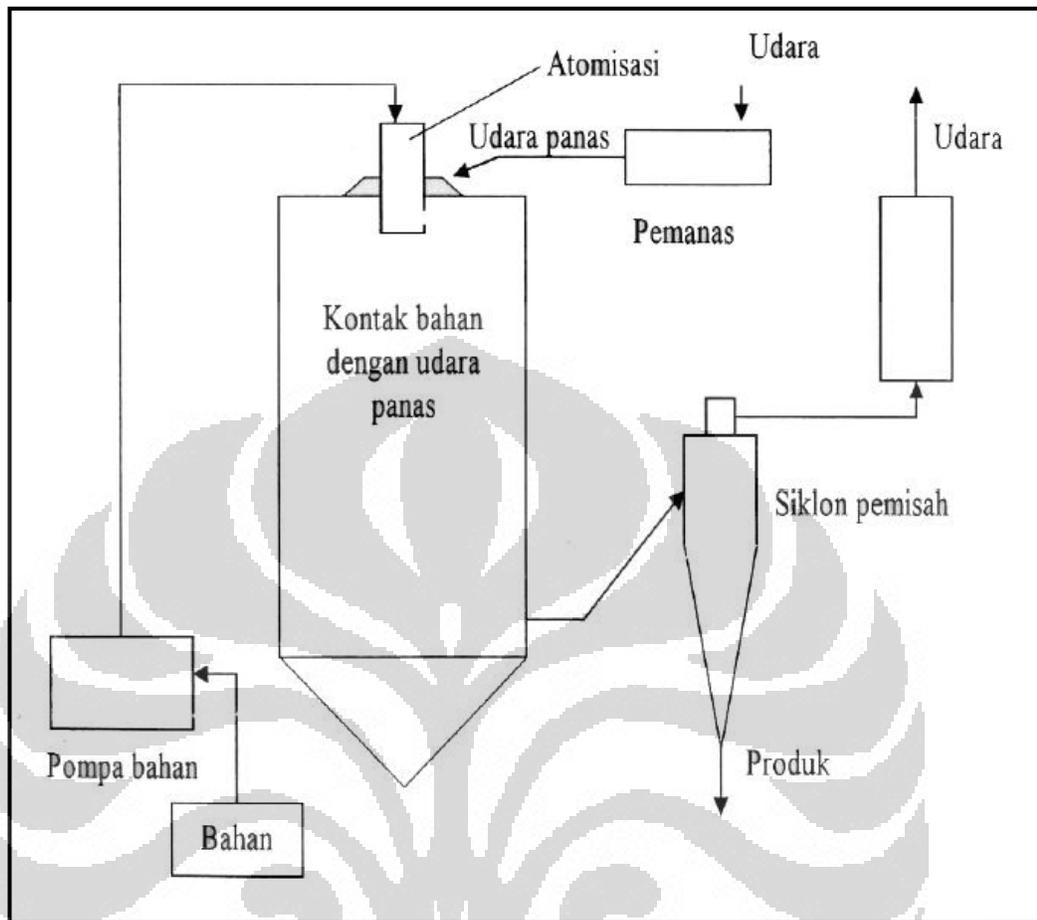
BHT memiliki rumus molekul $C_{15}H_{24}O$ dengan berat molekul 220,35. Pemerian kristal atau serbuk berwarna putih sampai kuning pucat dengan bau yang khas. BHT praktis tidak larut dalam air, gliserin, propilen glikol, larutan alkyl hidroksida, larut dalam aseton, benzen, etanol, eter, metanol, toluen, dan paraffin cair. BHT digunakan dalam kosmetik, makanan, dan sediaan farmasi untuk mencegah oksidasi dari lemak dan minyak, serta bersifat non iritan (Wade, A. dan P.J. Weller, 2009). Dalam penelitian ini BHT digunakan sebagai antioksidan untuk mencegah proses penguraian kurkumin.

2.8 Pengeringan Semprot

Pengeringan semprot (*Spray drying*) adalah metode untuk menghasilkan serbuk kering dari cairan melalui pengeringan cepat dengan gas panas. *Spray dryer* adalah alat yang digunakan dalam *spray drying* (Mujumdar, 2007). Prinsip kerja alat ini adalah mengeringkan larutan menjadi bentuk serbuk atau *powder* dengan kadar air mendekati kesetimbangan dengan kondisi udara pada tempat dimana produk keluar. Ciri khas penggunaan alat pengering ini adalah pada siklus pengeringannya yang cepat, retensi dalam ruang pengering singkat dan produk akhir siap dikemas ketika proses berakhir (Heldman, 1981).

Secara umum proses yang terjadi di dalam *spray dryer* meliputi atomisasi atau penyemprotan bahan melalui penyemprot (*atomizer*), kontak antara bahan dengan udara pengering, evaporasi dan pemisahan partikel kering dan udara (Masters, 1979). Fungsi utama *atomizer* adalah untuk menghasilkan droplet yang berukuran kecil, sehingga luas permukaan menjadi lebih besar yang mengakibatkan proses penguapan akan lebih cepat. Disamping itu, *atomizer* bertindak sebagai alat pengatur kecepatan aliran produk pada proses pengeringan. *Atomizer* mendistribusikan cairan pada aliran udara dan menghasilkan droplet dengan ukuran tertentu sesuai dengan yang diinginkan. Ukuran droplet berkorelasi positif dengan kecepatan aliran bahan dan mempunyai korelasi negatif dengan kecepatan putaran *atomizer* (Heldman *et al.*, 1981). Tahapan pengeringan pada *spray dryer* disajikan pada Gambar 2.4.

Keuntungan penggunaan alat ini adalah produk akan kering tanpa perlu bersinggungan dengan logam panas, suhu produk relatif rendah walaupun pengeringan dilakukan pada suhu relatif tinggi, penguapan berlangsung sangat cepat karena luasnya permukaan bahan, produk yang dihasilkan berupa bubuk, sehingga mudah dalam penanganan dan pengangkutan. Selain itu kelebihan lain dari *spray dryer* adalah proses pengeringannya yang cepat dibandingkan dengan metode lain, kelarutan bahan kering yang dihasilkan sangat baik karena partikelnya yang halus serta mudah terdispersi (Masters, 1979).



[Sumber : Heldman, et al., 1981]

Gambar 2.4. Skema alat *spray drying*

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasetika dan Formulasi Tablet Departemen Farmasi FMIPA UI. Waktu pelaksanaannya adalah dari bulan Maret hingga Mei 2012.

3.2 Alat

Spray dryer (Buchi Mini Spray Dryer B-290, Switzerland), *Homogenizer* (Virtis, Amerika Serikat), *Ultrasonik* (Branson 3200, Amerika Serikat), *Scanning Electron Microscopy* JSM-6510 (Jeol, Inggris), *X-ray Diffractometer* (Shimadzu XRD-7000, Jepang), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC-60A Shimadzu, Jepang), *Particle Size Analyzer* (Malvern, Inggris), *Zetasizer* (Beckman Coulter, Amerika Serikat), *Spektrofotometer UV-Vis* (UV-1800 Shimadzu, Jepang), *Dissolution Tester* (Electrolab TDT-08L, India), *Neraca analitik* (Shimadzu EB-30, Jepang) dan alat-alat gelas.

3.3 Bahan

Ekstrak kunyit (Kurkumin 70%) (Insular Multi Natural, Indonesia), Kurkumin standar (97%) (Merck, Jerman), Maltodekstrin (Qinhuangdao Lihua Starch, China), *Virgin Coconut Oil* (Vermindo Internasional, Indonesia), Natrium kaseinat (Sigma Aldrich, Amerika Serikat), Butil Hidroksi Toluena (Brataco, Indonesia), Etanol (Merck, Jerman), Dapar fosfat pH 6,8 dan Aquadest.

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Pembuatan Nanopartikel Lipid Padat (SLN)

3.4.1.1 Percobaan pendahuluan

Percobaan pendahuluan dilakukan untuk menentukan kondisi percobaan terbaik dan komposisi bahan yang sesuai untuk menghasilkan sediaan dispersi

nanopartikel lipid padat (SLN) yang stabil dan homogen. Pembuatan nanopartikel lipid padat ini menggunakan teknik homogenisasi kecepatan tinggi dan ultrasonikasi. Percobaan pendahuluan yang dilakukan adalah :

- a. Kecepatan pengadukan dengan *homogenizer* (20.000, 30.000 rpm)
- b. Lama pengadukan dengan *homogenizer* (10 menit, 15 menit)
- c. Lama ultrasonikasi (30 menit, 45 menit)
- d. Komposisi bahan nanopartikel lipid padat meliputi konsentrasi VCO 10%, variasi konsentrasi Natrium kaseinat (7, 8, 9%), Maltodekstrin 10%, BHT 0,1%, dan 1% kurkumin sebagai model obat.

3.4.1.2 Percobaan utama

Maltodekstrin dilarutkan ke dalam aquadest, lalu tambahkan dengan natrium kaseinat, aduk sampai larut. Ini digunakan sebagai fase air. Lipid yang digunakan adalah *Virgin Coconut Oil* (VCO). Kurkumin sebagai model obat dan BHT sebagai antioksidan didispersikan ke dalam VCO. Kedua fase dipanaskan di atas *waterbath* sampai 70°C secara terpisah. Kemudian dihomogenisasi pada 30.000 rpm selama 15 menit menggunakan *homogenizer* hingga terbentuk dispersi SLN yang homogen. Dispersi SLN ini kemudian diultrasonikasi selama 30 menit. Hasil dispersi SLN dikeringkan dengan pengeringan semprot menggunakan alat *spray dryer* dengan suhu masuk 180°C dan suhu keluar 90°C. Hasil serbuk kering SLN disimpan di dalam wadah tertutup terlindung dari cahaya pada suhu ruang.

Tabel 3.1. Komposisi formula nanopartikel lipid padat (SLN)

Komposisi SLN	Formula A (%)	Formula B (%)	Formula C (%)
Kurkumin	1	1	1
Maltodekstrin	10	10	10
Natrium Kaseinat	7	8	9
Virgin Coconut Oil	10	10	10
BHT	0,1	0,1	0,1
Aquadest	71,9	70,9	69,9

3.4.2 Kurva Kalibrasi Kurkumin

3.4.2.1 Pembuatan kurva kalibrasi kurkumin dalam pelarut campuran dapar fosfat dan etanol (Tiyaboonchai, Tungpradit, dan Pinyupa, 2007).

Standar kurkumin ditimbang seksama sebanyak $\pm 50,0$ mg, kemudian dilarutkan dalam pelarut (berupa 60 % v/v dapar fosfat pH 6,8 dan 40% v/v etanol) dalam labu ukur sampai 50,0 ml. Didapat larutan dengan konsentrasi 1.000 ppm. Larutan tersebut dipipet 1,0 ml, dan diencerkan dengan pelarut campuran dan dicukupkan volumenya sampai 100,0 ml sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 10 ppm. Serapan larutan tersebut diamati dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis, dan ditentukan panjang gelombang maksimumnya. Dari larutan 10 ppm, dipipet masing-masing 2,0 ml; 3,0 ml; 4,0 ml; 5,0 ml; 6,0 ml; dan 7,0 ml kemudian diencerkan dengan pelarut campuran masing-masing dalam labu ukur sampai 10,0 ml, sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 2 ppm, 3 ppm, 4 ppm, 5 ppm, 6 ppm, dan 7 ppm. Serapan larutan-larutan tersebut diukur dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, kemudian dihitung persamaan regresi liniernya. Pada proses preparasi dan pengukuran serapan, larutan standar dihindarkan dari cahaya.

3.4.2.2 Pembuatan kurva kalibrasi larutan kurkumin dalam metanol

Standar kurkumin ditimbang seksama sebanyak $\pm 50,0$ mg, kemudian dilarutkan dalam metanol dalam labu ukur sampai 50,0 ml. Didapat larutan dengan konsentrasi 1.000 ppm. Larutan tersebut, dipipet 1,0 ml, dan diencerkan dengan metanol dan dicukupkan volumenya sampai 100,0 ml sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 10 ppm. Kemudian diukur serapan maksimumnya. Panjang gelombang (λ) maksimum kurkumin dalam metanol, ditentukan dengan melakukan *scanning* pada panjang gelombang antara 200 – 600 nm. Panjang gelombang maksimum yang diperoleh akan digunakan untuk pengukuran serapan kurkumin selanjutnya. Dari larutan 10 ppm, dipipet masing-masing 1,0 ml; 2,0 ml; 3,0 ml; 4,0 ml; 5,0 ml; dan 6,0 ml, kemudian diencerkan dalam metanol masing-masing dalam labu tentukur sampai 10,0 ml, sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 1 ppm, 2

ppm, 3 ppm, 4 ppm, 5 ppm, dan 6 ppm. Kemudian larutan tersebut segera diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang yang telah ditetapkan sebelumnya. Selanjutnya dibuat persamaan regresi liniernya. Pada proses preparasi dan pengukuran serapan, larutan standar dihindarkan dari cahaya.

3.5 Karakterisasi Nanopartikel Lipid padat (SLN)

3.5.1 Ukuran dan Distribusi Ukuran Partikel

Untuk mengetahui ukuran sediaan nanopartikel dilakukan pengukuran ukuran dan distribusi nanopartikel menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA). Sejumlah serbuk SLN didispersikan dalam aquadest, kemudian dimasukkan ke dalam tabung sampel. Selanjutnya *particle size analyzer* dioperasikan.

3.5.2 Pengukuran Potensial Zeta

Aliquot (fraksi) kecil (100 μ L) dari serbuk nanopartikel lipid padat yang didispersikan pada 50,0 mL aquadest dan diukur secepatnya dengan *Zetasizer*.

3.5.3 Pemeriksaan Bentuk dan Morfologi

Dilakukan pengamatan bentuk dan morfologi dengan menggunakan alat *scanning electron microscopy* (SEM) untuk melihat struktur mikroskopik dari partikel serbuk nanopartikel lipid padat dan serbuk kurkumin standar. Sejumlah serbuk sampel ditempelkan pada holder yang dilapisi tape konduktor. Kemudian dilakukan pelapisan sampel dengan menggunakan emas (Au) dalam alat vakum evaporator.

3.5.4 Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Uji dilakukan terhadap kurkumin standar dan serbuk SLN yang mengandung kurkumin menggunakan alat *differential scanning calorimetry*. DSC digunakan untuk menentukan sifat termal. Sejumlah sampel (3-5 mg) dimasukkan ke dalam *crucible* 40 μ l, Analisa dilakukan pada temperatur 30-220°C, dengan kenaikan suhu 10°C/menit (Anant *et al.*, 2003).

3.5.5 X-Ray Diffractometer (XRD)

Pola difraksi sinar-X serbuk standar kurkumin dan serbuk SLN yang mengandung kurkumin direkam dengan *X-ray difraktometer* pada interval $2-50^{\circ}/2\theta$ pada kecepatan sudut 2° per menit menggunakan sumber radiasi kobalt (Anant *et al.*, 2010).

3.5.6 Efisiensi Penjerapan

Sebanyak 10,0 mg SLN yang mengandung kurkumin dilarutkan dalam 10 ml metanol, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3.500 rpm selama 30 menit. Selanjutnya jumlah kurkumin dalam supernatan ditetapkan absorpsinya pada panjang gelombang yang telah ditetapkan sebelumnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Serapan yang diperoleh kemudian digunakan untuk menghitung kadar kurkumin bebas menggunakan persamaan regresi linier yang diperoleh dari kurva kalibrasi (Tiyaboonchai, Tungpradit, dan Pinyupa, 2007).

$$\text{Efisiensi penjerapan (\%)} = \frac{\text{Kadar awal obat} - \text{Kadar obat bebas}}{\text{Kadar awal obat}} \times 100\% \quad (3.1)$$

3.5.7 Penetapan Kadar Kurkumin Dalam Serbuk Nanopartikel Lipid Padat

Uji ini dilakukan untuk mengetahui banyaknya serbuk nanopartikel lipid padat yang ditimbang pada masing-masing formula untuk uji disolusi. Sejumlah serbuk SLN (50,0 mg) dari masing-masing formula dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml, kemudian dilarutkan dengan pelarut (berupa 60% v/v dapar fosfat dan 40 % v/v etanol). Kemudian diukur kadar kandungan obatnya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang yang telah ditetapkan sebelumnya. Serapan yang diperoleh kemudian digunakan untuk menghitung kadar kurkumin dalam masing-masing formula menggunakan persamaan regresi linier yang diperoleh dari kurva kalibrasi.

3.5.8 Uji Disolusi Secara *In Vitro*

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui perbandingan laju disolusi antara serbuk kurkumin standar dengan serbuk SLN yang mengandung kurkumin, menggunakan alat disolusi tipe I (keranjang) dengan kecepatan 100 rpm. Timbang 15,0 mg kurkumin standar dan serbuk SLN pada perbandingan yang setara dengan 15,0 mg kurkumin, kemudian serbuk dibungkus dengan kertas saring, lalu masukkan ke dalam keranjang. Medium disolusi yang digunakan adalah 900 ml dapar fosfat pH 6.8 dengan temperatur $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$. Cairan sampel diambil sebanyak 10,0 ml pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240 dan disaring melalui membran filter (0,45 μm). Kemudian pipet 6,0 ml cairan sampel tersebut, masukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml, cukupkan volume hingga garis batas dengan menggunakan etanol. Setelah itu serapan diukur dengan menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum kurkumin yang telah ditetapkan sebelumnya. Kemudian jumlah obat dalam cairan dan persentase obat yang terlepas dihitung serta dibuat profil disolusinya. Setiap kali pengambilan cairan sampel, volume medium yang terambil digantikan dengan larutan medium yang baru dengan volume dan suhu yang sama (Tiyaboonchai, Tungpradit, dan Pinyupa, 2007).

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan Nanopartikel Lipid Padat

4.1.1 Percobaan Pendahuluan

Pembuatan nanopartikel lipid padat dilakukan dengan cara menggabungkan teknik homogenisasi kecepatan tinggi dan ultrasonikasi dan dilakukan pada suhu 70°C sehingga didapat sediaan nanopartikel lipid padat yang homogen dan mempunyai ukuran partikel yang kecil. Yang paling menguntungkan dari kedua teknik ini adalah peralatan yang digunakan sederhana dan sangat umum di setiap laboratorium (Eldem, Speiser, dan Hincal, 1991).

Pada awal penelitian, terlebih dahulu dilakukan percobaan pendahuluan yang bertujuan untuk mengetahui kondisi percobaan dan komposisi bahan terbaik untuk menghasilkan sediaan dispersi nanopartikel lipid padat yang stabil dan homogen. Dalam percobaan ini, kondisi percobaan yang perlu diperhatikan adalah kecepatan pengadukan, lama pengadukan, dan lamanya ultrasonikasi. Dispersi nanopartikel lipid padat yang akan dibentuk adalah tipe minyak dalam air. Minyak adalah fase dalam dan air adalah fase luar. Dalam proses pembuatannya, bahan-bahan yang bersifat hidrofob dilarutkan dalam fase minyak, sedangkan bahan-bahan yang bersifat hidrofilik dilarutkan dalam fase air.

Untuk memperkecil ukuran partikel, kecepatan pengadukan yang digunakan sebesar 30.000 rpm selama 15 menit. Hal ini dilakukan sebab pada kecepatan pengadukan 20.000 rpm, partikel yang dihasilkan masih berukuran mikrometer. Lama pengadukan juga mempengaruhi pembentukan nanopartikel lipid padat. Pengadukan selama 10 menit nanopartikel belum terbentuk dan bahan-bahan yang ada masih belum homogen. Lama pengadukan dinaikkan menjadi 15 menit, dispersi nanopartikel lipid padat terbentuk, berwarna kuning jingga dan homogen.

Setelah terbentuk dispersi nanopartikel lipid padat, kemudian dilakukan ultrasonikasi selama 30 menit, hal ini disebabkan karena pada penggunaan ultrasonikasi selama 45 menit dihasilkan ukuran partikel yang terlalu kecil, yaitu

6,855 nm (Lampiran 19). Sedangkan pada penggunaan ultrasonikasi selama 15 menit dikhawatirkan partikel masih berukuran mikrometer.

Dalam penelitian ini, natrium kaseinat digunakan sebagai emulgator. Natrium kaseinat merupakan senyawa protein susu yang dilaporkan mempunyai stabilitas panas yang cukup baik ($\sim 140^{\circ}\text{C}$). Adanya gugus hidrofilik dan lipofilik pada rantai polimer yang sama mempermudah protein berasosiasi dengan minyak dan air, yang menyebabkan emulsi menjadi stabil (Singh *et al*, 2008). Penggunaan natrium kaseinat divariasikan dari konsentrasi 7% - 9%. Hal ini dilakukan sebab pada penggunaan natrium kaseinat dibawah 7% dihasilkan dispersi nanopartikel lipid padat yang memisah menjadi 2 lapisan. Pemisahan terjadi karena konsentrasi emulgator yang digunakan tidak cukup untuk menghalangi bergabungnya tetesan-tetesan minyak. Pada penggunaan natrium kaseinat sebanyak 7% , 8%, dan 9% terbentuk dispersi nanopartikel lipid padat yang stabil, karena konsentrasi yang digunakan cukup untuk membentuk lapisan pelindung yang menghalangi penggabungan tetesan-tetesan fase minyak (Rieger, 1994). Pada penggunaan natrium kaseinat sebanyak 10% dihasilkan dispersi nanopartikel lipid padat yang stabil, tetapi viskositasnya terlalu tinggi untuk pengeringan menggunakan metode semprot kering (*spray dryer*).

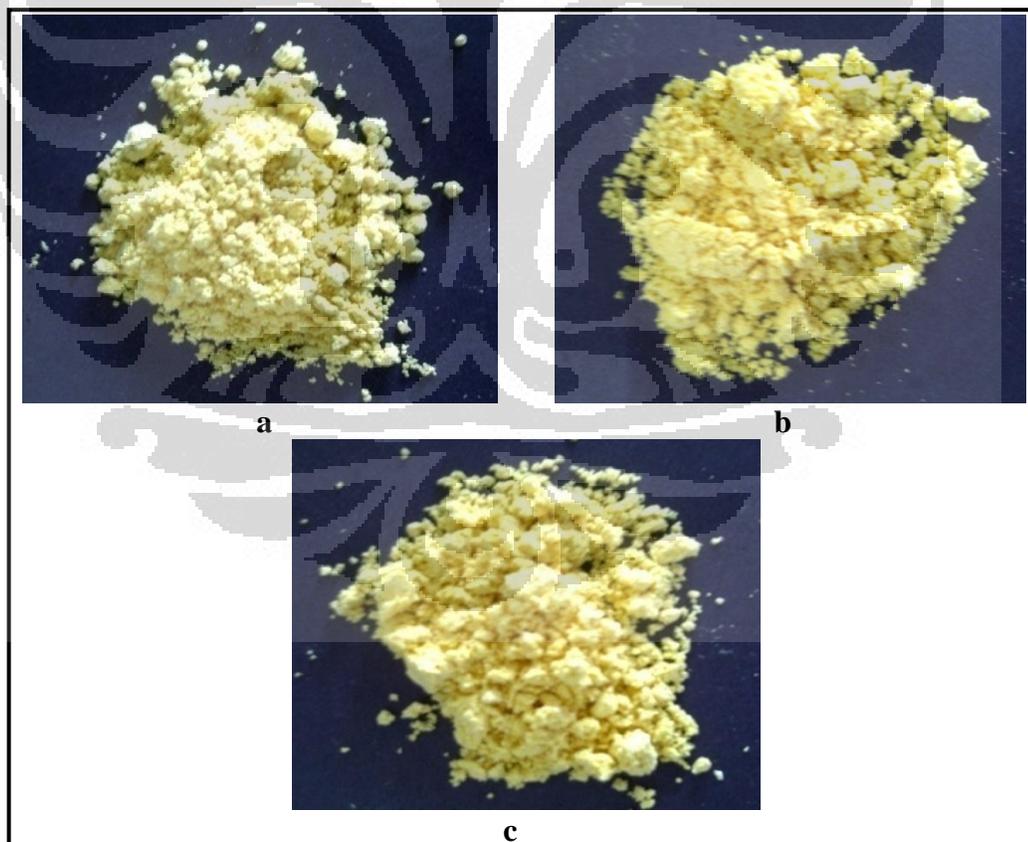
Pada percobaan ini digunakan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai fase minyak dengan konsentrasi 10%, minyak ini relatif tahan terhadap pemanasan dan memiliki nilai fungsional terhadap kesehatan (Syah, 2005). Selain itu, juga digunakan maltodekstrin 10% sebagai kosurfaktan untuk meningkatkan kelarutan kurkumin dalam air. Dalam penelitian ini, konsentrasi VCO dan maltodekstrin tidak divariasikan.

Pada formulasi ini juga menggunakan butil hidroksi toluen (BHT) sebagai antioksidan. Kurkumin diketahui dapat dihambat proses penguraiannya dengan adanya antioksidan (Sharma dan Gescher, 2005). BHT ditambahkan untuk mencegah teroksidasinya kurkumin. Aktivitas antioksidan kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin telah banyak diteliti dengan menggunakan metode tiosianat dengan menggunakan BHT sebagai perbandingan. Kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin dapat mencegah oksidasi asam linoleat dibandingkan

dengan BHT berturut-turut sebesar 81,98%, 81,77%, dan 73%. Hal ini menunjukkan bahwa BHT lebih mudah teroksidasi dibandingkan dengan ketiga kurkuminoid tersebut (Jayaprakasha, Rao, dan Sakariah, 2005).

4.1.2 Percobaan Utama

Nanopartikel lipid padat (SLN) dibuat dengan tiga formula, yaitu formula A, B, dan C. Pengeringan dispersi cair SLN dilakukan dengan pengeringan semprot pada suhu masuk 180°C dan suhu keluar 90°C. Kecepatan penyemprotan 40 ml/menit dan tekanan 4 bar. SLN yang dihasilkan berupa serbuk halus berwarna kuning yang berasal dari warna kurkumin, sedikit higroskopis yang disebabkan oleh sifat maltodekstrin yang bersifat higroskopis dan berbau kelapa yang disebabkan oleh VCO sebagai lipid. SLN hasil semprot kering dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1. Serbuk nanopartikel lipid padat formula A (a), formula B (c) dan formula C (c)

4.2 Kurva Kalibrasi Kurkumin

4.2.1 Pembuatan kurva kalibrasi kurkumin dalam pelarut campuran dapar fosfat dan etanol

Koefisien korelasi (r) yang didapat dari pembuatan kurva kalibrasi kurkumin sebesar 0,9996 dengan nilai $a = -0,02221$ dan nilai $b = 0,12134$ (Lampiran 3 dan Lampiran 11). Pembuatan kurva kalibrasi ini diukur pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh yaitu 430 nm (Lampiran 5).

Maka persamaan regresi:

$$y = a + bx$$

$$y = -0,02221 + 0,12134x$$

4.2.2 Pembuatan kurva kalibrasi larutan kurkumin dalam metanol

Koefisien korelasi (r) yang didapat dari pembuatan kurva kalibrasi kurkumin sebesar 0,9992 dengan nilai $a = 0,0058$ dan nilai $b = 0,1419$ (Lampiran 4 dan Lampiran 12). Pembuatan kurva kalibrasi ini diukur pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh yaitu 423 nm (Lampiran 7).

Maka persamaan regresi:

$$y = a + bx$$

$$y = 0,0058 + 0,1419x$$

4.3 Karakterisasi Nanopartikel Lipid Padat (SLN)

4.3.1 Ukuran dan Distribusi Ukuran Partikel

Ukuran dan distribusi ukuran partikel merupakan karakteristik yang paling penting di dalam suatu sistem nanopartikel. Ukuran dan distribusi ukuran partikel nanopartikel lipid padat diukur menggunakan alat *particle size analyzer*. Hasil pengukuran nanopartikel lipid padat dapat dilihat pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Distribusi ukuran partikel SLN berdasarkan volume

Formula	Ukuran partikel (nm)	Volume (%)
A	690,4	100
B	941,3	100
C	1151	100

Ukuran partikel nanopartikel lipid padat hasil semprot kering dipengaruhi oleh parameter penyemprotan (ukuran *nozzle* dan suhu), selain itu juga dipengaruhi oleh konsentrasi lipid dan emulgator dari larutan yang akan disemprot kering (Freitas dan Muller, 1999). Ukuran *nozzle* yang dipakai dalam pengeringan ini adalah 2 μm , sedangkan suhu pengeringannya adalah suhu masuk 180°C dan suhu keluar 90°C.

Berdasarkan tabel di atas dapat dilihat bahwa SLN formula C memiliki ukuran yang lebih besar dibanding SLN formula B, dan SLN formula B memiliki ukuran yang lebih besar dibanding SLN formula A. Hal ini disebabkan karena konsentrasi emulgator dalam formula C yang lebih besar sehingga viskositas larutannya lebih besar dibandingkan dengan formula B dan A. Semakin besar konsentrasi emulgator yang digunakan menyebabkan ukuran partikel yang lebih besar (Freitas dan Muller, 1999). Begitu juga dengan konsentrasi lipid, namun pada penelitian ini konsentrasi lipid tidak divariasikan.

4.3.2 Pengukuran Potensial Zeta

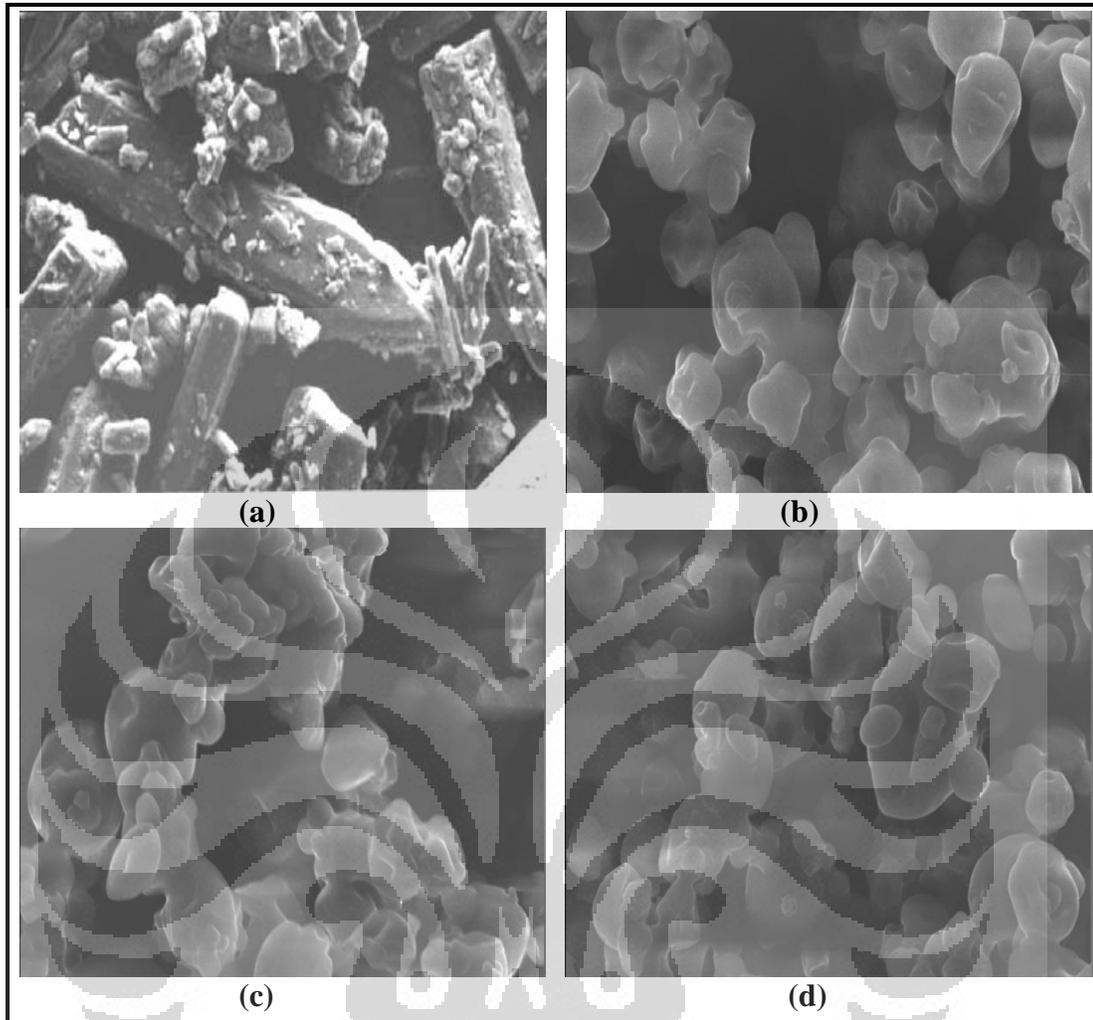
Potensial zeta diukur menggunakan *zetasizer*. Potensial zeta mempunyai aplikasi praktis dalam stabilitas sistem yang mengandung partikel-partikel terdispersi, karena potensial ini mengatur derajat tolak-menolak antara partikel-partikel terdispersi yang bermuatan sama dan saling berdekatan (Sinko, 2006). Potensial zeta merupakan prediktor yang baik dari fenomena gelasi (Mehnert dan Mader, 2001). Hasil uji potensial zeta dari nanopartikel lipid padat formula A adalah -29,77 mV, formula B -21,79 mV, dan formula C -27,51 mV (Lampiran 20-22).

Nanopartikel dengan potensial zeta di atas ± 30 mV telah menunjukkan kestabilan, sebagai muatan permukaan yang mencegah agregasi partikel. Potensial zeta juga berkaitan dengan stabilitas fisik yang dengan menurunkan potensial zeta dapat menyebabkan terjadinya agregasi atau sedimentasi. Potensial zeta dari sebuah nanopartikel biasanya digunakan untuk mengkarakterisasi sifat muatan permukaan partikel yang berkaitan dengan interaksi elektrostatik nanopartikel. Potensial zeta mencerminkan potensi muatan dari partikel dan dipengaruhi oleh komposisi dari partikel dan medium tempat nanopartikel terdispersi (Li dan Tian, 2007). Dari hasil potensial zeta yang diperoleh menunjukkan sifat yang cukup stabil untuk nanopartikel lipid padat formula A dan formula C, sedangkan formula B menunjukkan hasil yang sedikit tidak stabil. Muatan partikel menunjukkan potensial zeta yang negatif. Sebagian besar partikel yang terdispersi dalam air mendapatkan muatan negatif karena cenderung mengadsorpsi ion hidroksil (Sinko, 2006). Muatan negatif juga dipengaruhi oleh natrium kaseinat yang merupakan surfaktan anionik.

4.3.3 Pengamatan Bentuk dan Morfologi

Pengamatan ini dilakukan untuk membandingkan bentuk dan morfologi kurkumin standar dengan nanopartikel lipid padat yang mengandung kurkumin. Pengamatan bentuk dan morfologi dilakukan dengan menggunakan alat *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Pengamatan ini dilakukan dengan perbesaran 2.000 kali. Hasil SEM serbuk kurkumin standar dan nanopartikel lipid padat dapat dilihat pada Gambar 4.2.

Hasil SEM menunjukkan bahwa kurkumin standar memiliki bentuk kristal seperti jarum patah dengan ukuran yang berbeda. Bentuk ini tidak terlihat pada hasil SEM serbuk nanopartikel lipid padat yang memiliki bentuk bulat tidak beraturan dan permukaan yang halus dengan lubang kecil. Hasil SEM ini menunjukkan bahwa kurkumin terjerap dalam nanopartikel lipid padat.



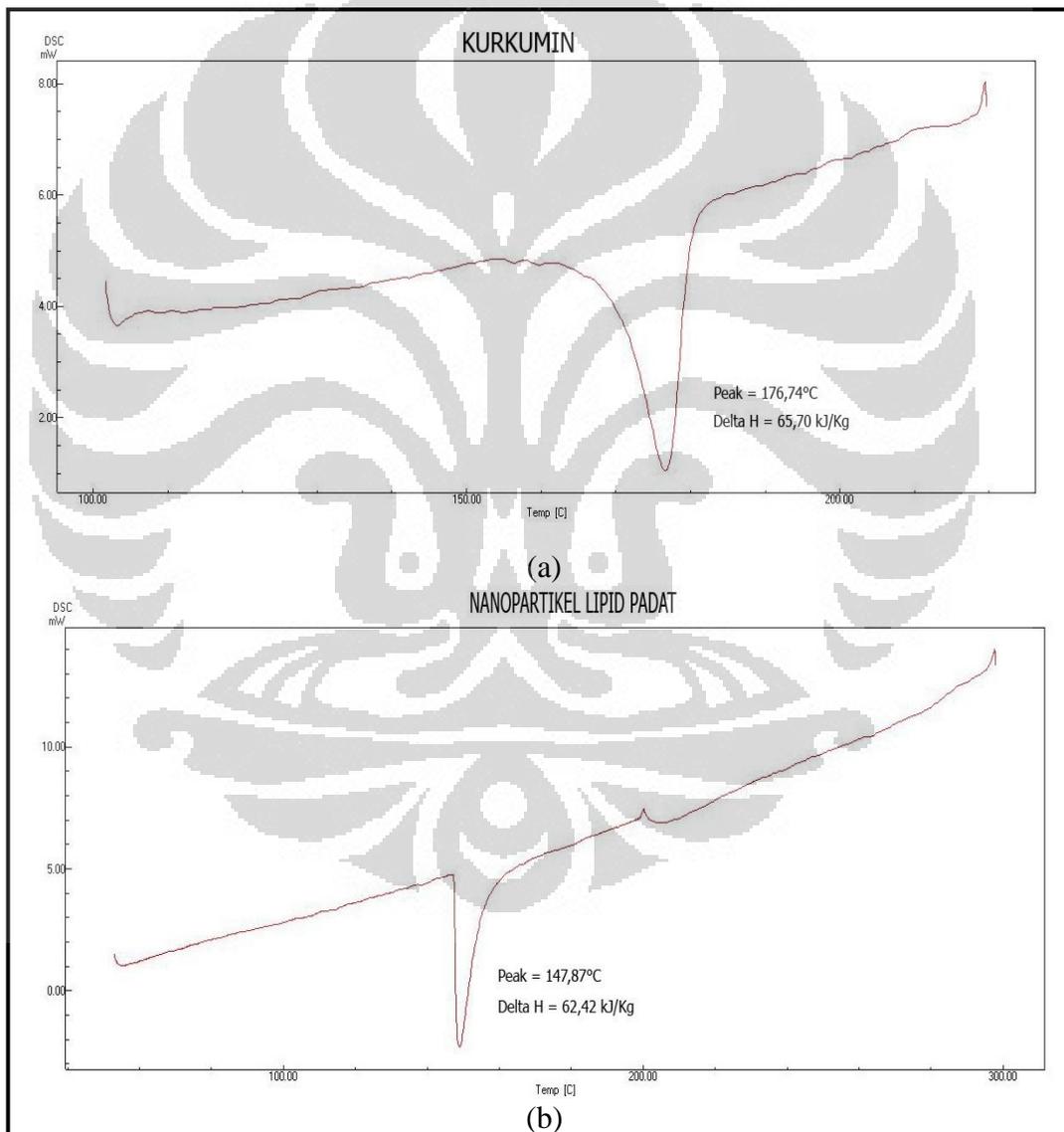
Gambar 4.2. Hasil SEM serbuk kurkumin standar (a), serbuk nanopartikel lipid padat formula A (b), formula B (c), dan formula C (d) dengan perbesaran 2.000x

4.3.4 *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*

Hasil analisis termal menggunakan DSC yang dilakukan mulai dari temperatur 30-220°C dengan laju pemanasan 10°C/menit menunjukkan pergeseran suhu puncak endotermik dan entalpi dari kurkumin standar. Menurut hasil termogram yang diperoleh, titik lebur dari kurkumin standar dan nanopartikel lipid padat mengalami penurunan suhu lebur. Titik lebur kurkumin standar 176,74°C, sedangkan nanopartikel lipid padat 147,87°C (Gambar 4.3.). Hal ini menunjukkan terbentuknya nanopartikel lipid padat yang ditandai dengan adanya perubahan struktur kristal dari

formulasi yang dibuat yang ditunjukkan pada hasil termogram menyebabkan terjadi pergeseran titik lebur yang bermakna.

Termogram menunjukkan terjadi penurunan entalpi pada nanopartikel lipid padat dibandingkan kurkumin standar. Entalpi leburan (ΔH) kurkumin standar 65,70 kJ/kg, sedangkan ΔH dari sampel nanopartikel lipid padat 62,42 kJ/kg. Energi yang dibutuhkan untuk meleburkan sampel lebih kecil dibandingkan dengan energi yang dibutuhkan untuk meleburkan kurkumin standar.

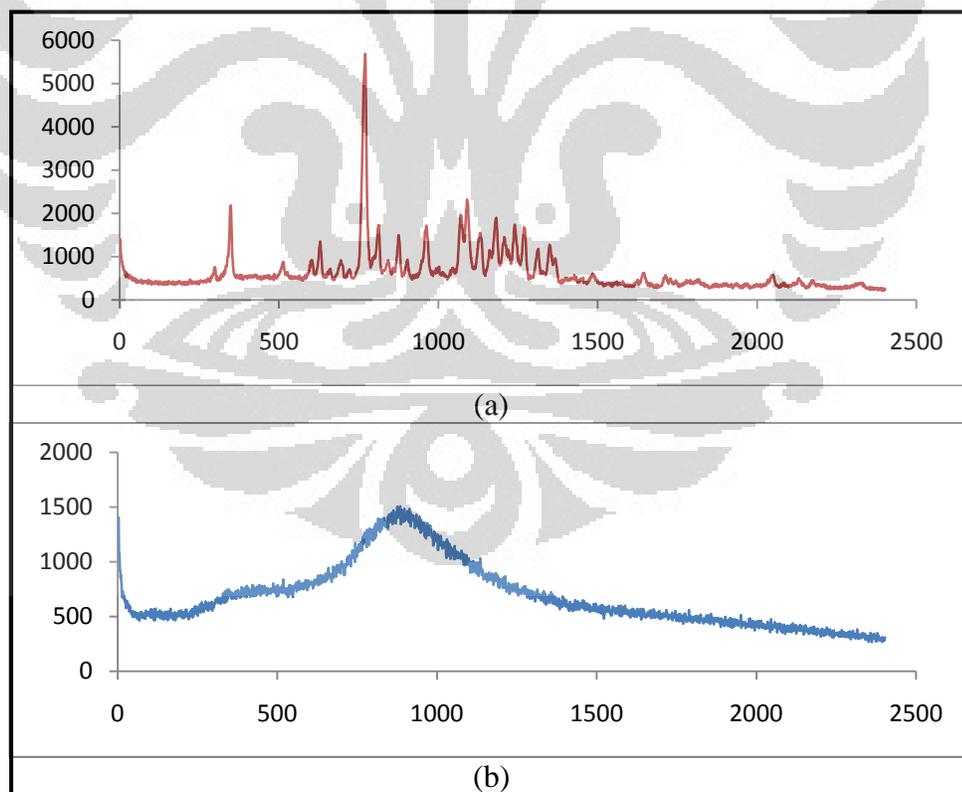


Gambar 4.3. Termogram DSC kurkumin standar (a) dan nanopartikel lipid padat (b)

Berdasarkan penelitian sebelumnya, terjadinya penurunan titik lebur dan semakin kecil energi maka akan mempengaruhi kelarutan dari sediaan yang telah dibuat karena penurunan titik lebur dan energi kecil yang dihasilkan akan dapat mempercepat kelarutan sediaan tersebut (Anant *et al.*, 2003).

4.3.5 X-Ray Diffractometer (XRD)

Berdasarkan uji difraksi sinar X, data pola difraksi sinar X serbuk kurkumin standar menunjukkan sifat kristalinitas karena adanya puncak-puncak yang tajam antara $7-29^\circ$ pada difraktogram. Pola difraksi kurkumin standar menunjukkan perbedaan dengan pola difraksi SLN (Gambar 4.4). Puncak-puncak yang tajam pada kurkumin tidak ada pada difraktogram SLN. Pola difraksi ini menunjukkan kurkumin yang terjerap dalam inti lipid dari SLN. Tidak adanya puncak-puncak tajam tersebut pada difraktogram SLN mengindikasikan bentuk amorf (Anant *et al.*, 2010).

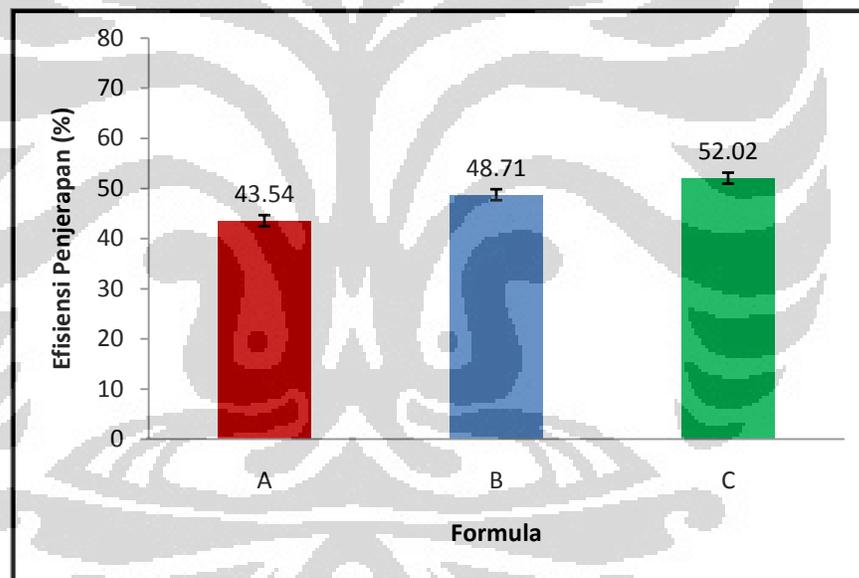


Gambar 4.4. Difraktogram XRD kurkumin standar (a) dan nanopartikel lipid padat (b)

SLN yang menunjukkan puncak karakteristik pada $19,62^\circ$ menunjukkan nilai indeks kristalinitas yang lebih rendah (Anant *et al.*, 2010). Dari gambar difraktogram SLN menunjukkan puncak karakteristik pada $19,64^\circ$ (Lampiran 26). Hal ini menandakan SLN memiliki indeks kristalinitas yang rendah.

4.3.6 Efisiensi Penjerapan

Uji efisiensi penjerapan dilakukan untuk mengetahui jumlah kurkumin yang terjerap dalam nanopartikel lipid padat (SLN). Berdasarkan hasil uji penjerapan (lampiran 13), kurkumin yang terjerap pada SLN formula A yaitu 43,54% ,formula B yaitu 48,71% dan formula C 52,02% .



Gambar 4.5. Efisiensi penjerapan nanopartikel lipid padat

Kecilnya efisiensi penjerapan kurkumin dalam SLN disebabkan karena kelarutan kurkumin yang rendah dalam fase lipid. Faktor yang mempengaruhi penjerapan obat dalam SLN adalah kelarutan obat dalam lipid cair (Muller *et al.*, 2006).

Tinggi rendahnya efisiensi penjerapan tersebut dapat disebabkan oleh penambahan surfaktan dalam pembuatan SLN. Efek jumlah surfaktan pada efisiensi

penjerapan telah diuji dengan jumlah surfaktan yang divariasikan sedangkan jumlah lipid tetap. Hasil menunjukkan bahwa efisiensi penjerapan meningkat dengan bertambahnya jumlah surfaktan. Kurkumin terjerap dalam lapisan surfaktan pada SLN mengakibatkan tingginya efisiensi penjerapan. Sebaliknya ketika konsentrasi lipid divariasikan dan jumlah surfaktan tetap menunjukkan hasil efisiensi penjerapan yang menurun dengan meningkatnya jumlah lipid (Tiyaboonchai, Tungpradit, dan Pinyupa, 2007).

4.3.7 Penetapan Kadar Kurkumin Dalam Serbuk Nanopartikel Lipid Padat

Uji penetapan kadar kurkumin dilakukan untuk mengetahui jumlah obat yang terkandung dalam serbuk nanopartikel lipid padat dari masing-masing formula. Kadar kurkumin yang dihasilkan pada formula A sebesar 2,03%, formula B sebesar 2,33%, dan formula C sebesar 2,48% (Lampiran 14).

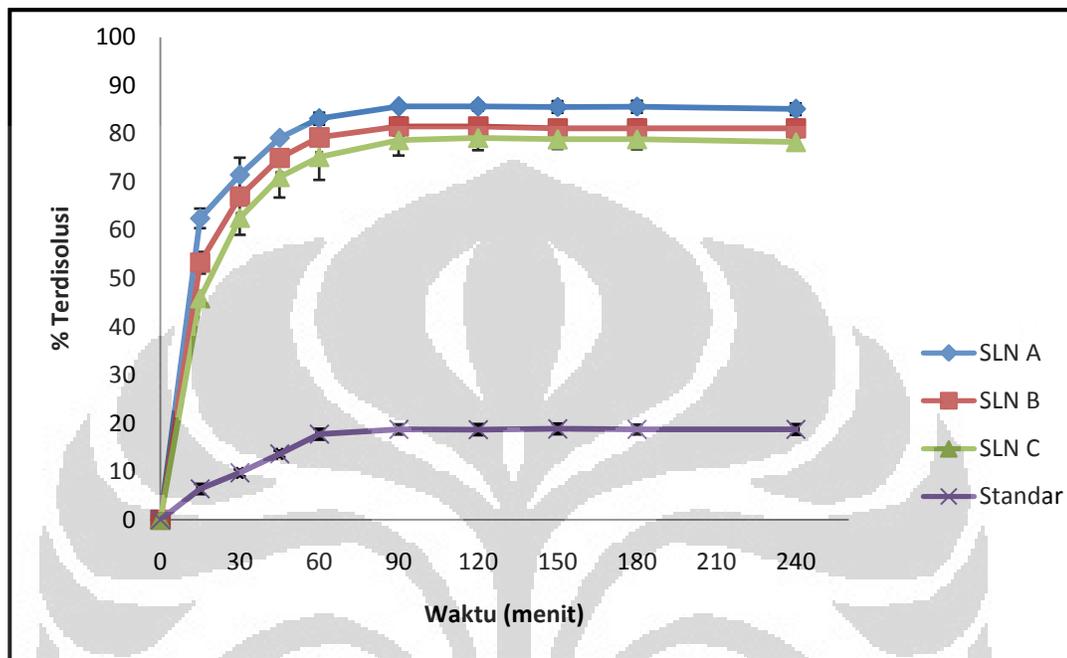
Tinggi rendahnya kadar kurkumin tersebut berbanding lurus dengan hasil uji penjerapan, hasil menunjukkan bahwa semakin banyak jumlah surfaktan maka kadar kurkumin semakin tinggi. Hasil uji penetapan kadar akan digunakan untuk menghitung banyaknya sampel pada masing-masing formula yang akan digunakan pada uji disolusi secara *in vitro*, agar banyaknya kurkumin yang ditimbang sama.

4.3.8 Uji Disolusi Secara *In Vitro*

Uji disolusi dilakukan pada serbuk nanopartikel lipid padat formula A, B dan C dibandingkan dengan serbuk kurkumin standar menggunakan alat uji disolusi tipe I (keranjang) dengan medium dapar fosfat pH 6,8 pada kecepatan 100 rpm dan suhu $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Serbuk nanopartikel lipid padat dan kurkumin standar dibungkus dengan kertas saring dan diletakkan dalam keranjang agar serbuk tidak ikut terbawa pada saat *sampling*. Profil disolusi kumulatif kurkumin dapat dilihat pada gambar 4.6.

Hasil uji disolusi yang dilakukan diperoleh hasil, formula A mengalami kenaikan kurkumin terdisolusi maksimal sebesar 83.65% pada menit 90, formula B sebesar 81,53% pada menit 120, dan formula C sebesar 79,12% pada menit 120,

sedangkan serbuk kurkumin standar mengalami kenaikan kurkumin terdisolusi maksimal sebesar 18,83% pada menit 150 (Lampiran 15).

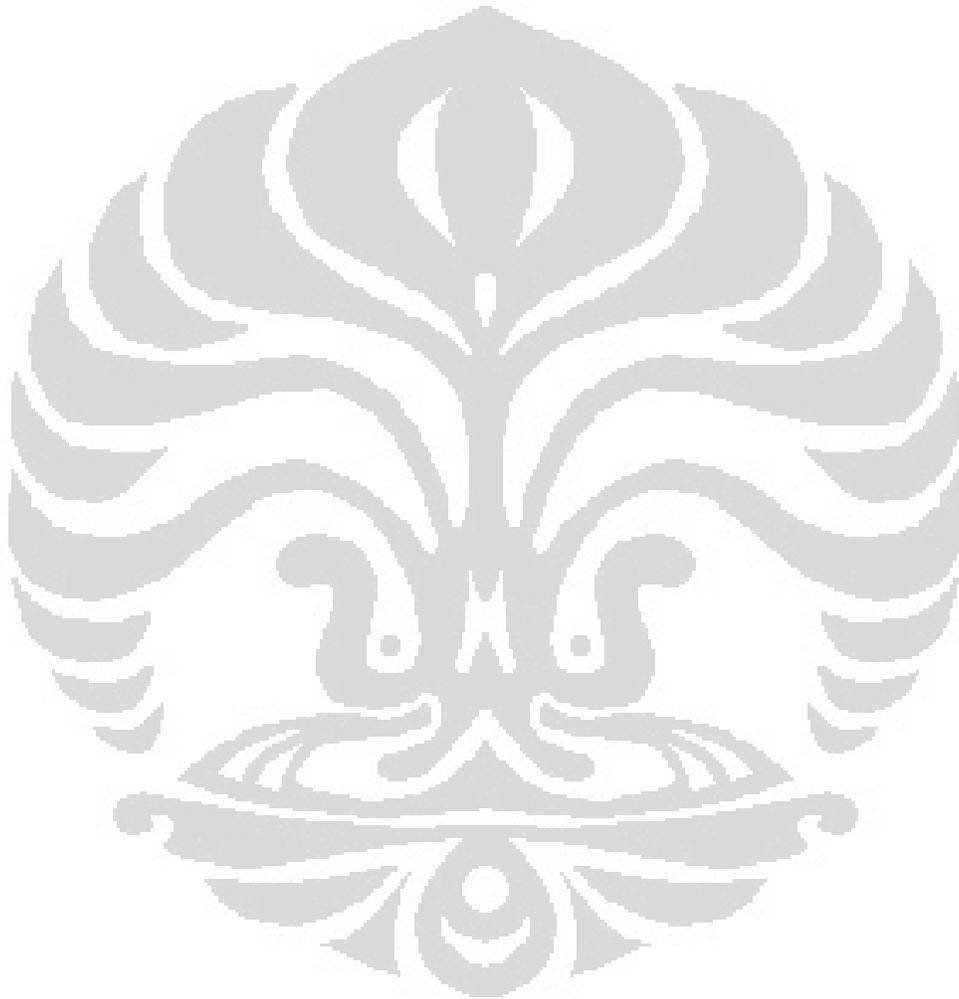


Gambar 4.6. Profil disolusi kumulatif kurkumin dari nanopartikel lipid padat (SLN) dan kurkumin standar pada medium dapar fosfat pH 6,8. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3)

Berdasarkan hasil uji disolusi yang diperoleh menunjukkan bahwa persentase terdisolusi dari serbuk nanopartikel lipid padat formula A lebih besar dibandingkan dengan formula B sedangkan serbuk nanopartikel lipid padat formula B persentase terdisolusinya lebih besar dibandingkan formula C.

Adanya peningkatan laju disolusi pada kurkumin dapat disebabkan karena peningkatan kelarutan dari nanopartikel lipid padat. Pada saat pembentukan nanopartikel lipid padat, kurkumin terperap dalam lipid kemudian dienkapsulasi oleh pembawanya yang larut dalam air. Selain itu, dengan pengecilan ukuran partikel dapat menyebabkan luas permukaan bahan obat meningkat. Peningkatan luas permukaan ini dapat mempengaruhi terhadap peningkatan kelarutan dan laju disolusi kurkumin sebagai bahan obat yang dibuat dalam bentuk nanopartikel lipid padat.

Faktor lain yang berpengaruh terhadap kelarutan yaitu adanya perubahan struktur kristal menjadi bentuk amorf. Perbedaan bentuk ini menyebabkan perbedaan sifat fisik seperti suhu lebur yang berpengaruh juga terhadap peningkatan kelarutan kurkumin dalam sistem nanopartikel lipid padat (Anant *et al.*, 2010).



BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Nanopartikel lipid padat yang mengandung kurkumin dapat terbentuk menggunakan surfaktan Natrium Kaseinat dan lipid *Virgin Coconut Oil* dengan teknik homogenisasi kecepatan tinggi dan ultrasonikasi.
2. Laju disolusi kurkumin dapat ditingkatkan secara bermakna dengan formulasi nanopartikel lipid padat. Pada formula A mengalami kenaikan kurkumin terdisolusi maksimal sebesar 83,65%, pada formula B 81,53%, dan pada formula C 79,12%.
3. Formula A yang mengandung Natrium Kaseinat sebesar 7% merupakan formula terbaik yang menghasilkan ukuran partikel 690,4 nm dan nilai potensial zeta -29,77 mV. Sedangkan formula B (Natrium Kaseinat 8%) menghasilkan ukuran partikel 941,3 nm dan nilai potensial zeta -21,79 mV. Formula C (Natrium Kaseinat sebesar 9%) menghasilkan ukuran partikel 1151 nm dan nilai potensial zeta -27,51 mV.

5.2 Saran

Perlu dilakukan metode lebih lanjut untuk membuat nanopartikel lipid padat dalam bentuk tablet lepas terkendali, kapsul, dan emulsi kering, serta dilakukan metode lebih lanjut untuk mengetahui peningkatan bioavailabilitas oral kurkumin dengan melakukan uji disolusi secara *in vivo*.

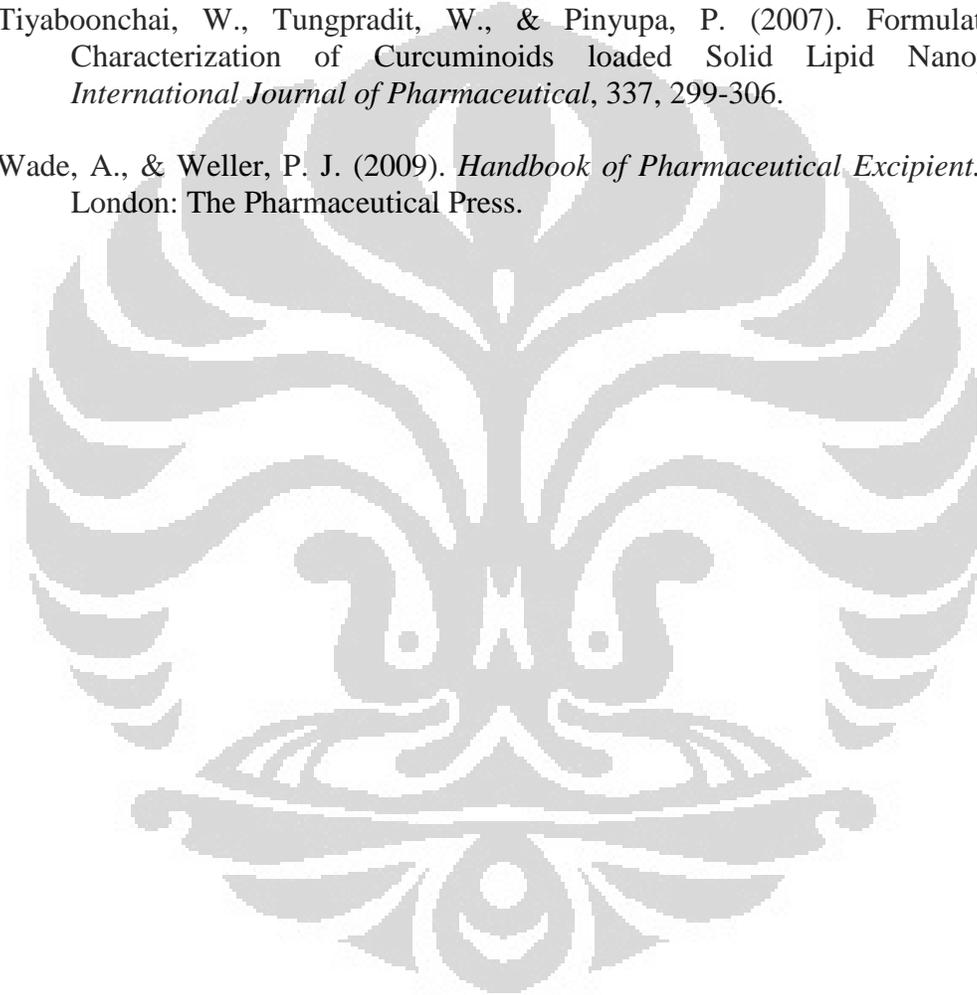
DAFTAR ACUAN

- Abdou, H. M. (1989). *Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence*. Pennsylvania : MACK.
- Aggarwal, B. B., Kumar A., & Bharti A. C.(2003). *Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies*. *Anticancer Research* 23, 363-98.
- Adeyeye, M.C., & Harry. G. B. (2008). *Preformulation in Solid Dosage Form Development*. USA : Informa health care.
- Anant, R. P., Ambike, A. A., Jadhav, B. K., & Mahadik, K. R. (2003). Characterization of Curcumin - PVP solid dispersion obtained by spray drying. *International Journal of Pharmaceutics*, 271, 281-286.
- Anant, R. P., et al. (2010). Transferrin mediated solid lipid nanoparticles containing curcumin : enhanced in vitro anticancer activity by induction of apoptosis. *International Journal of Pharmaceutics*, 398, 190-203.
- Anwar, E., Djajadisastra, J., Yanuar, A., & Bahtiar, A. (2004). Pemanfaatan Maltodekstrin Pati Terigu Sebagai Eksipien Dalam Formula Sediaan Tablet Dan Niosom. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. Vol. I. No.1, 34-46.
- Araujo, C. C., & Leon, L. L. (2001). *Biological activities of Curcuma longa L.*. Mem Inst. Oswaldo Cruz, 96, 723.
- Billmeyer, Fred. (1984). *Textbook of Polymer Science*. (Ed.9). Newyork : Rensselaer Polytechnic Institute, 230-244.
- Dean, J. A.(1995). *The Analytical Chemistry Handbook*. NewYork : McGraw Hill.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta : Departemen Kesehatan RI.
- Djarir, M. (2002). *Kamus Istilah Pangan dan Nutrisi*. Yogyakarta : Kanisius, 170.
- Eldem, T., Speiser, P., & Hincal, A. (1991). *Optimization of Spray Dried and Congealed Lipid Microparticles and Characterization of Their Surface Morphology by SEM*. *Pharm Res*. 8, 47-54.
- Emara, L. H., Badr, R. M., & Elbary, A. A. (2002). *Improving the dissolution and bioavailability of nifedipine using solid dispersions and solubilizers*. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 28, 795-807.

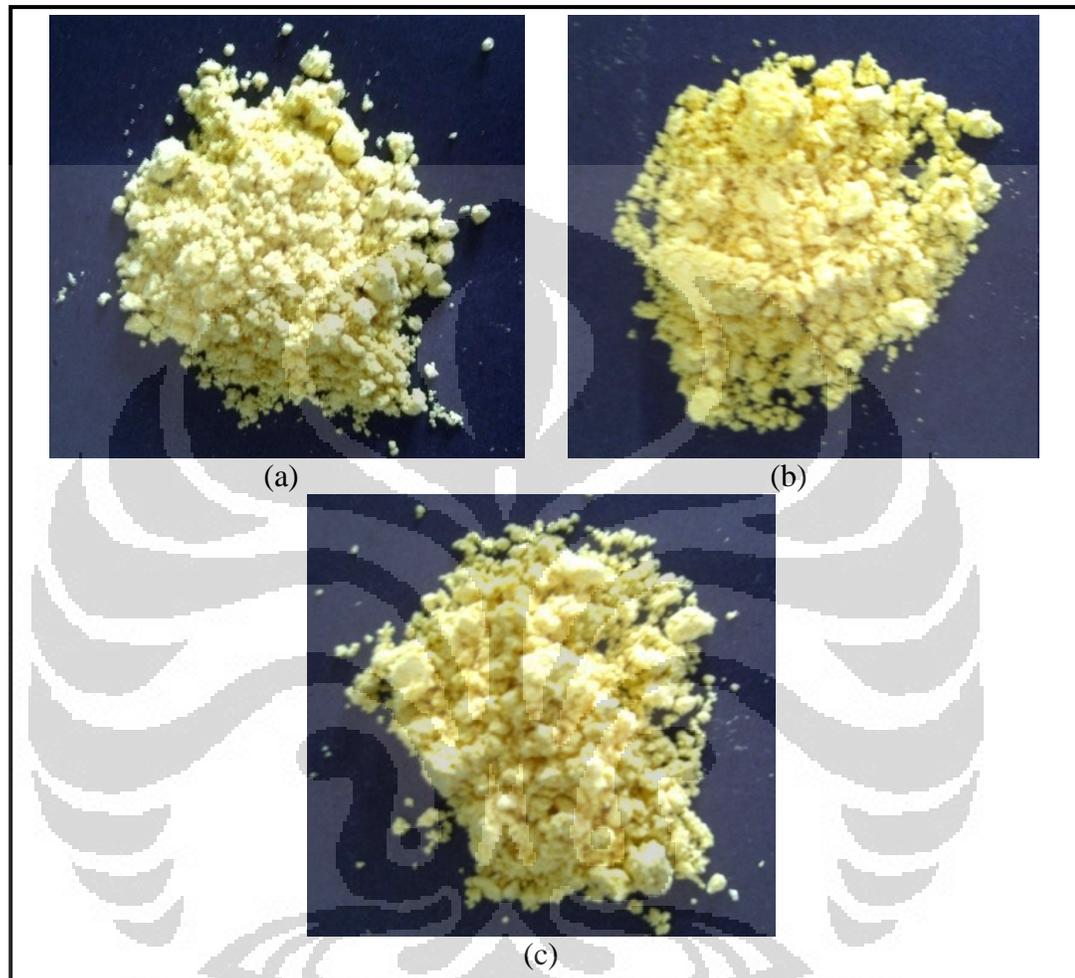
- Freitas, C., & Muller, R. (1999). Correlation between long-term stability of solid lipid nanoparticles (SLN) and crystallinity of the lipid phase. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 47, 125-132.
- Goel, A., Kunnumakkara, A. B., & Aggarwal, B. B. (2008). Curcumin as “curecumin”: From kitchen to clinic. *Biochemical Pharmacology*, 75, 787-809.
- Heldman, Dennis, R. & Sigh, R.O., (1981). *Food Process Engineering*. AVI Publ.Co, inc. Westport, Connecticut
- Hill, Graw. (2003). *Dictionary of Scientific and Technical Terms*. (Ed. 6). New York: McGrawHill.
- Humberstone, A. J., & Charman, W. N. (1997). *Advantages Drug Delivery Review*. 25, 103-128.
- Jayaprakasha, G. K., Rao, L. J. M., & Sakariah, K. K. (2005). *Antioxidant Activities of Curcumin, Demethoxycurcumin, Bisdemethoxycurcumin*. Food Chemistry, 720-724.
- Kennedy, J. F., Knill, C. J., & Taylor, D. W. (1995). Maltodextrin. Dalam: Kearsley, M.W. dan S.Z. Dziedzic (Ed). *Handbook of Starch Hydrolysis Products and Their Derivatives*. London: Blackie Academy and Professional, 65-76.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L.(1970). *The Teory and Practice of Industrial Pharmacy*. (Ed. 2). Philadelphia: Lea & Febiger, 1-31.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L. (1986). *The Theory dan Practice of Industrial Pharmacy*. (Ed. 3). Philadelphia: Lea & Febriger, 678-685; 893-896; 934
- Lawrence, M. J. & Gareth, R. (2000). Microemulsion-based media as Novel Drug Delivery Systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 45, 89-121.
- Li, L. C., & Tian, Y. (2007). Zeta Potential. Dalam : *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. (Ed. 1). New York: Marcel Dekker, 429-458.
- Luo, Y., Chen, D., Ren, L., Zhao, X., & Qin, J. (2006). Solid lipid nanoparticles for enhancing vinpocetine's oral bioavailability. *Journal of Controlled Release*, 114, 53-59.
- Martin, A., Swarbrick, J., & Cammarata, A. (1993). *Farmasi Fisik Jilid II (Ed. 3)* (Joshita, Penerjemah.). Jakarta: UI Press, 924-972.
- Masters, K. (1979). *Spray drying handbook*. New York: John Wiley & Sons.

- Mehnert, W. & Mader, K. (2001). Solid lipid nanoparticles Production, characterization and applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47, 165-196.
- Mujumdar, A. S. (2007). *Handbook of Industrial Drying*. (Ed. 3). India: CRC Press.
- Muller, R. H., Mader, K., & Gohla, S. (2000). Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 161-177.
- Muller, R. H., Runge, S., Ravelli, V., Mehnert, W., Thunemann, A. F., & Souto, E. B. (2006). Oral bioavailability of cyclosporine: Solid lipid nanoparticles (SLN) versus drug nanocrystals. *Pharmaceutical Nanotechnology*, 317, 82-89.
- Pinto, J. F., & Muller, R. H. (1999). *Pellets as carriers of solid lipid nanoparticles (SLNe) for oral administration of drugs*. *Die Pharmazie*, 506-509.
- Rieger, M. M. (1994). *Emulsi*. Dalam : Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L. *Teori dan Praktek Farmasi Industri I* (Siti Suyatmi, Penerjemah.). Jakarta: UI Press, 1029-1081.
- Sahoo, S. K., & Labhasetwar, V. (2006). *Nanoparticle Interface : An Important Determinant in Nanoparticle Mediated Drug/Gene Delivery*. USA: Department of Pharmaceutical Sciences.
- Saipin, S., Sirima, M., Narubodde, P., Wiwat, P., & Ruedeeekorn, W. (2010). Development and evaluation of self-microemulsifying liquid and pellet formulations of curcumin, and absorption studies in rats. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 76, 475-485.
- Sharma, R. A., Gescher, A. J., & Steward, W. P. (2005). Curcumin: The Story So Far. *European Journal of Cancer*, 1959.
- Singh, H. (1995). *Heat-induced changes in casein, including interactions with whey proteins*. Brussels: International Dairy Federation, 86-104.
- Singh, P., Kumar, R., Sabapathy, S. N., & Bawa, A. S. (2008). Functional and edible uses of soy protein products. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 7, 14-28.
- Singh, R., & Lillard, J.W. (2009). *Experimental and Molecular Pathology*. (Vol. 86). Issue 3, 215-223.
- Sinko, P. J. (2006). *Martin Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika* (Ed. 5) (Joshita & Amalia, Penerjemah.). Jakarta: EGC, 585-587.

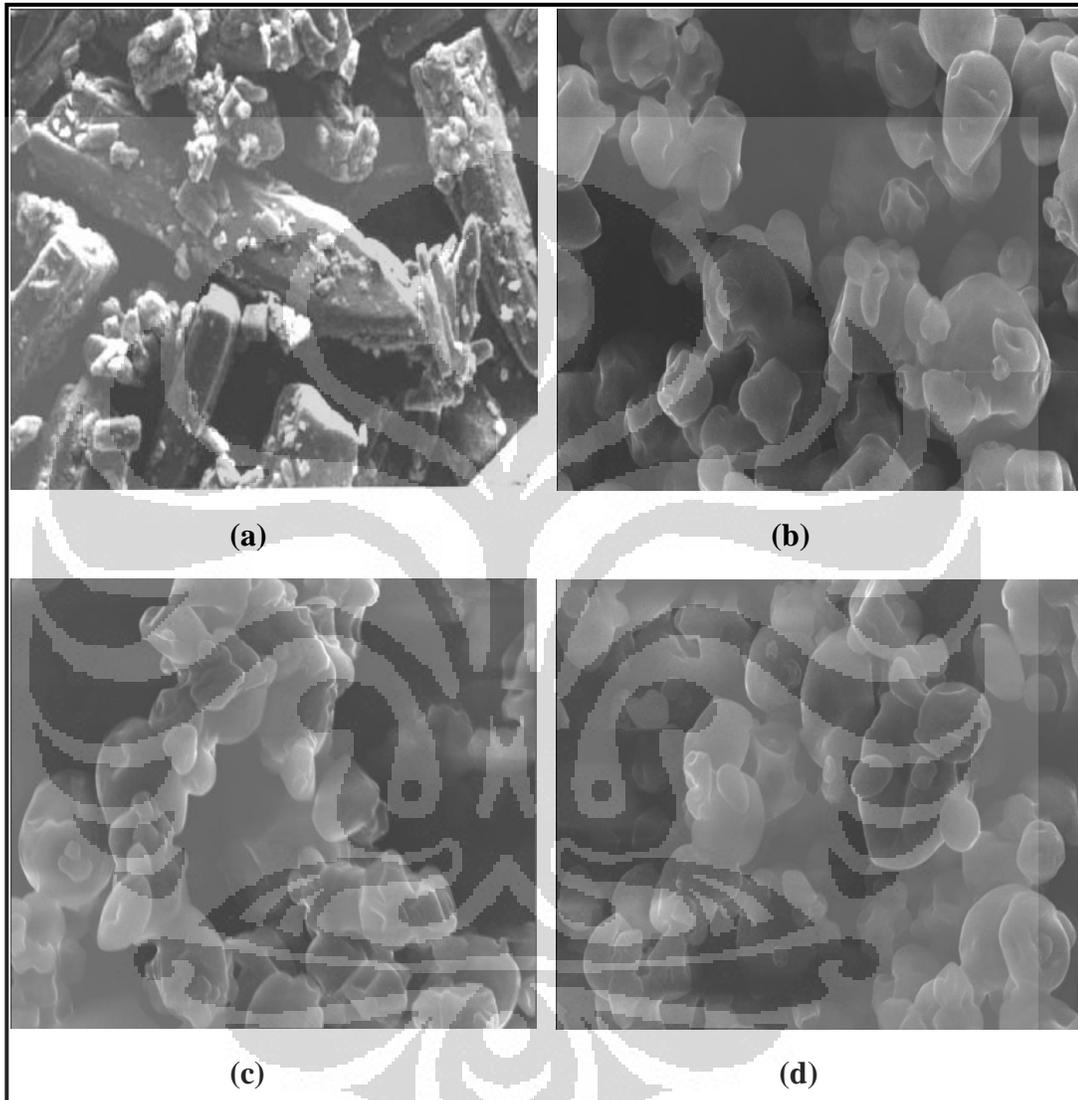
- Swarbrick, J. (2007). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Ed. 3). (Vol. 6). USA : Pharmaceutech.
- Syah, A. N. A. (2005). *Virgin Coconut Oil : Minyak Penakluk Aneka Penyakit*. Depok: Agromedia Pustaka.
- Timoti, Hana. (2005). *Aplikasi Teknologi Membran Pada Pembuatan Virgin Coconut Oil (VCO)*. PT Nawapanca Adhi Cipta
- Tiyaboonchai, W., Tungpradit, W., & Pinyupa, P. (2007). Formulation and Characterization of Curcuminoids loaded Solid Lipid Nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutical*, 337, 299-306.
- Wade, A., & Weller, P. J. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipient*. (Ed. 6). London: The Pharmaceutical Press.



Lampiran 1. Serbuk nanopartikel lipid padat formula A (a), formula B (b), dan formula C (c)

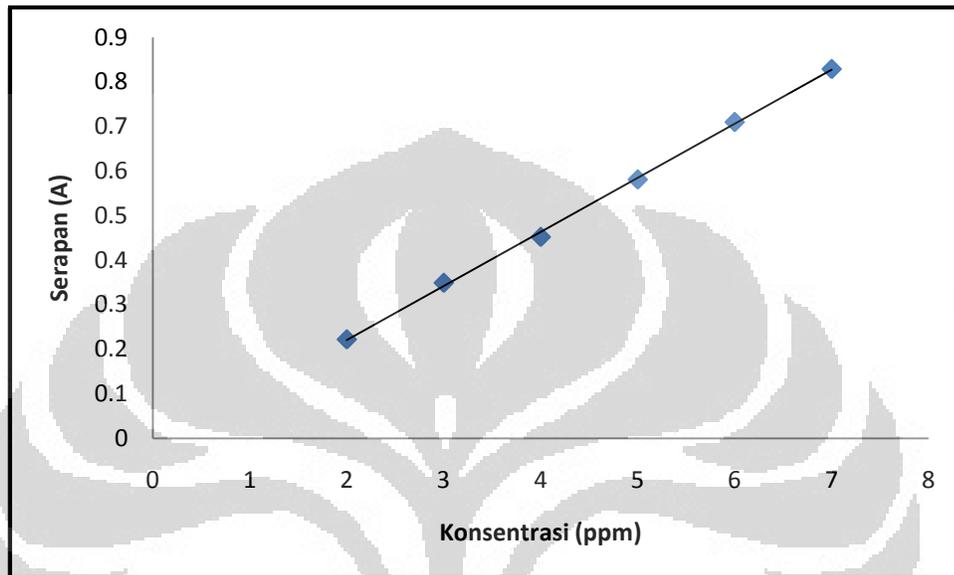


Lampiran 2. Hasil SEM serbuk kurkumin standar (a), serbuk nanopartikel lipid padat formula A (b), formula B (c), dan formula C (d) dengan perbesaran 2.000x



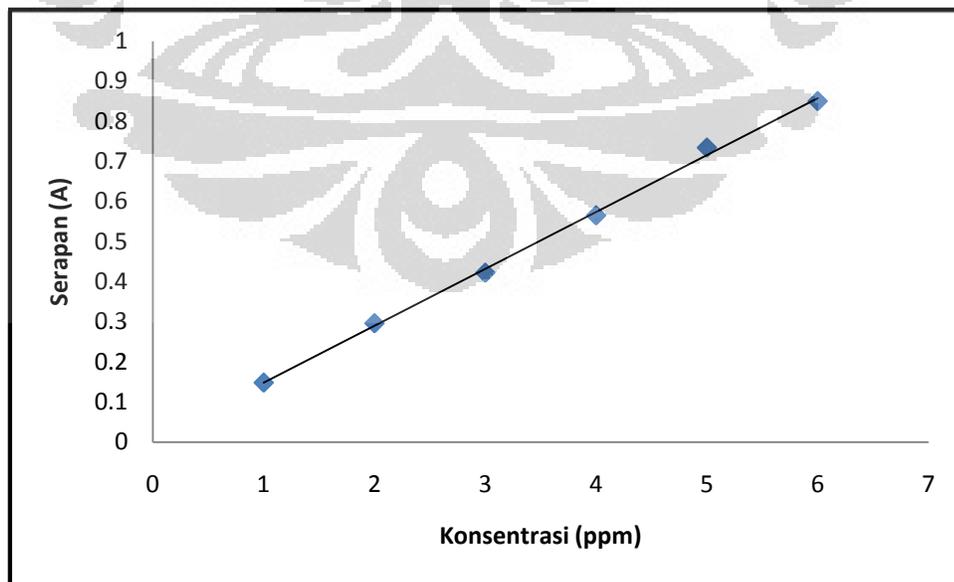
Lampiran 3. Kurva kalibrasi standar kurkumin dalam dapar fosfat-etanol pada $\lambda = 430$ nm

$$y = -0,02221 + 0,12134x$$
$$r = 0,99959$$

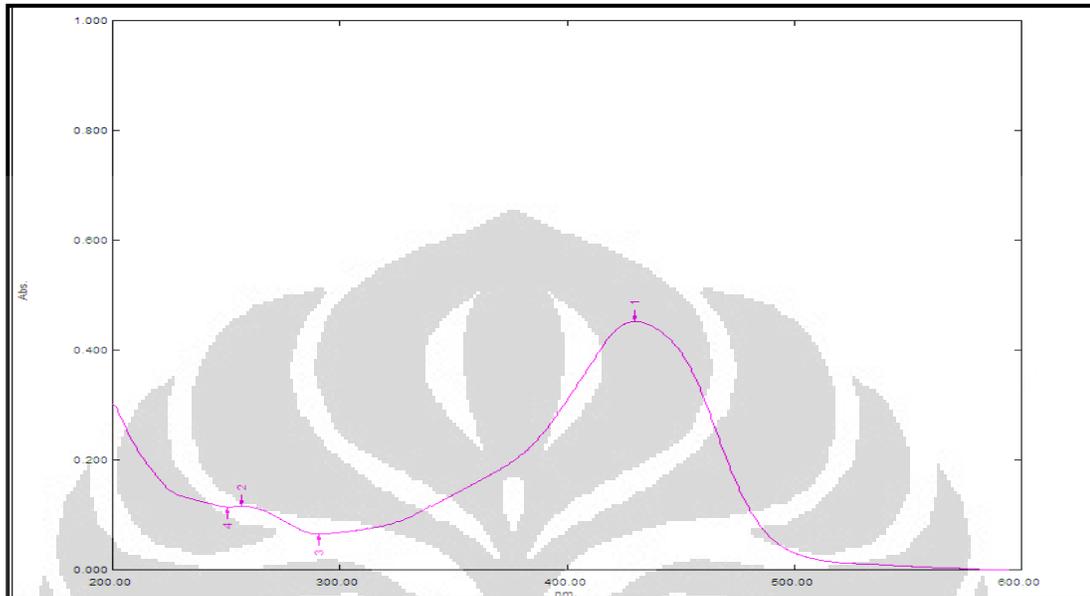


Lampiran 4. Kurva kalibrasi standar kurkumin dalam metanol pada $\lambda = 423$ nm

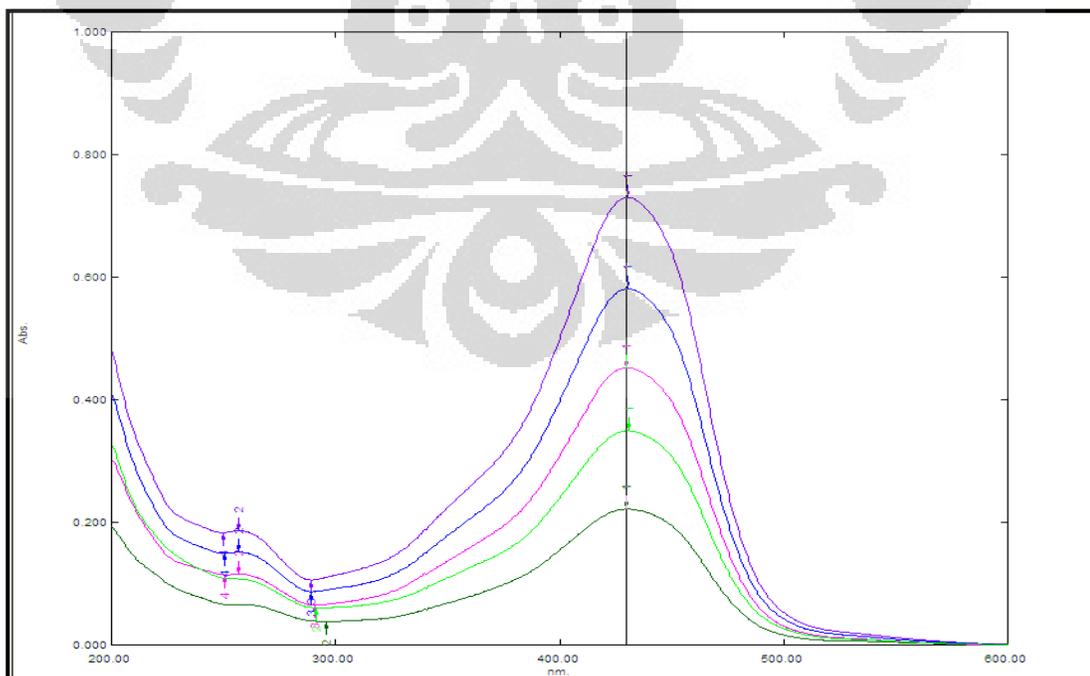
$$y = 0,0058 + 0,1419x$$
$$r = 0,9992$$



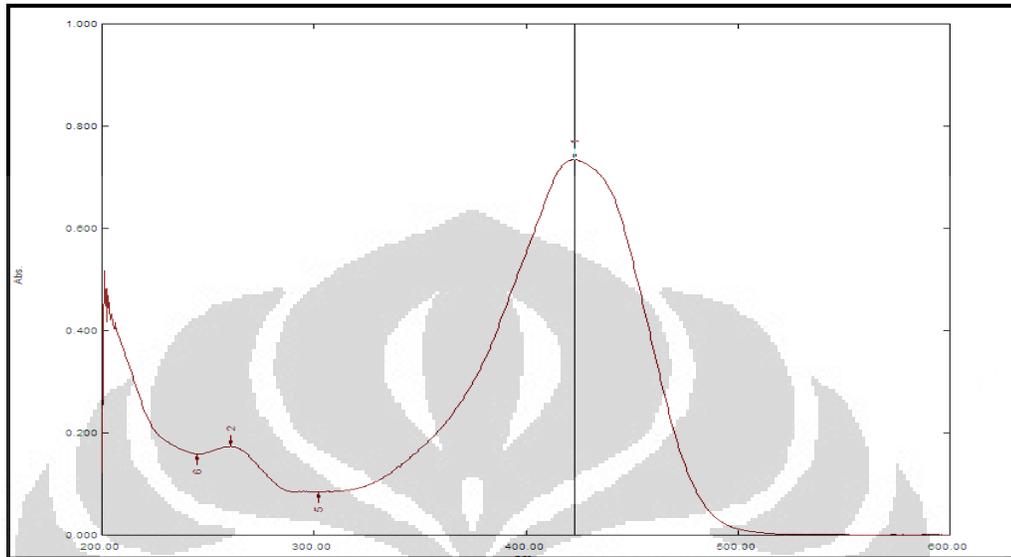
Lampiran 5. Spektrum serapan larutan kurkumin dalam dapar fosfat-etanol dengan konsentrasi 5 ppm pada $\lambda = 430$ nm



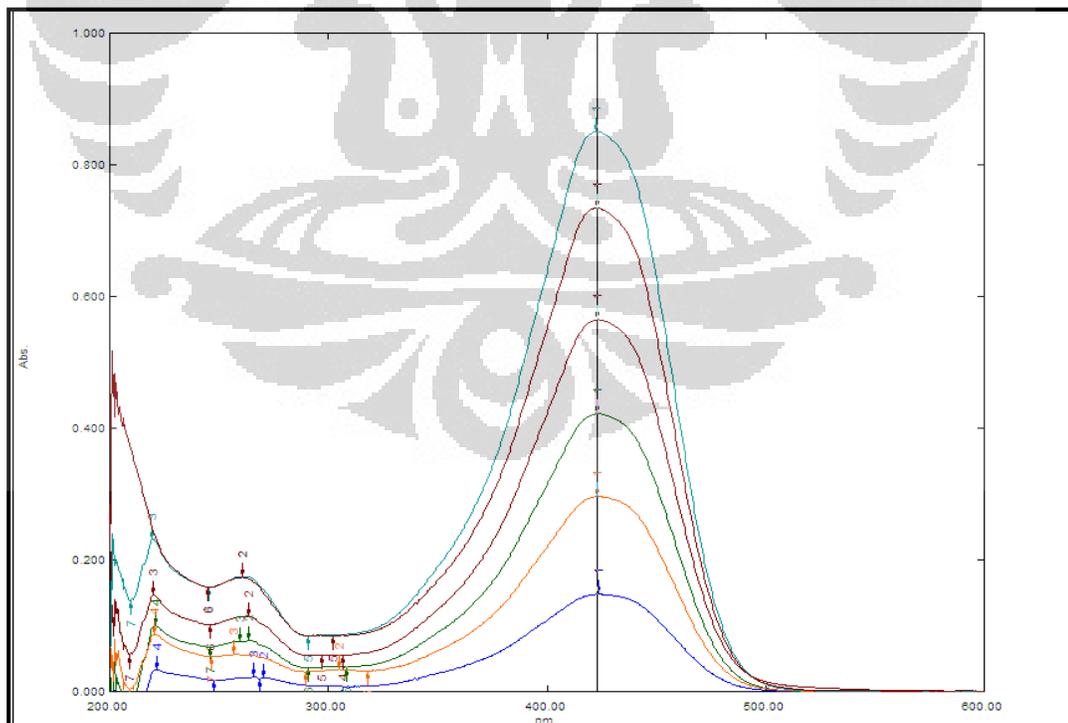
Lampiran 6. Spektrum serapan larutan standar kurkumin dalam pelarut campuran (dapar fosfat 60%v/v dan etanol 40%v/v) dengan konsentrasi 2-7 ppm pada $\lambda = 430$ nm



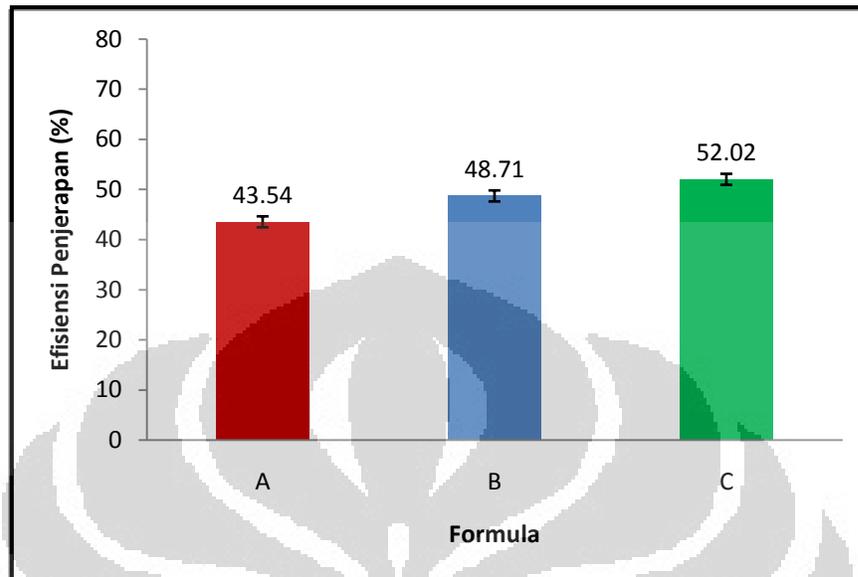
Lampiran 7. Spektrum serapan larutan kurkumin dalam metanol dengan konsentrasi 5 ppm pada $\lambda = 423$ nm



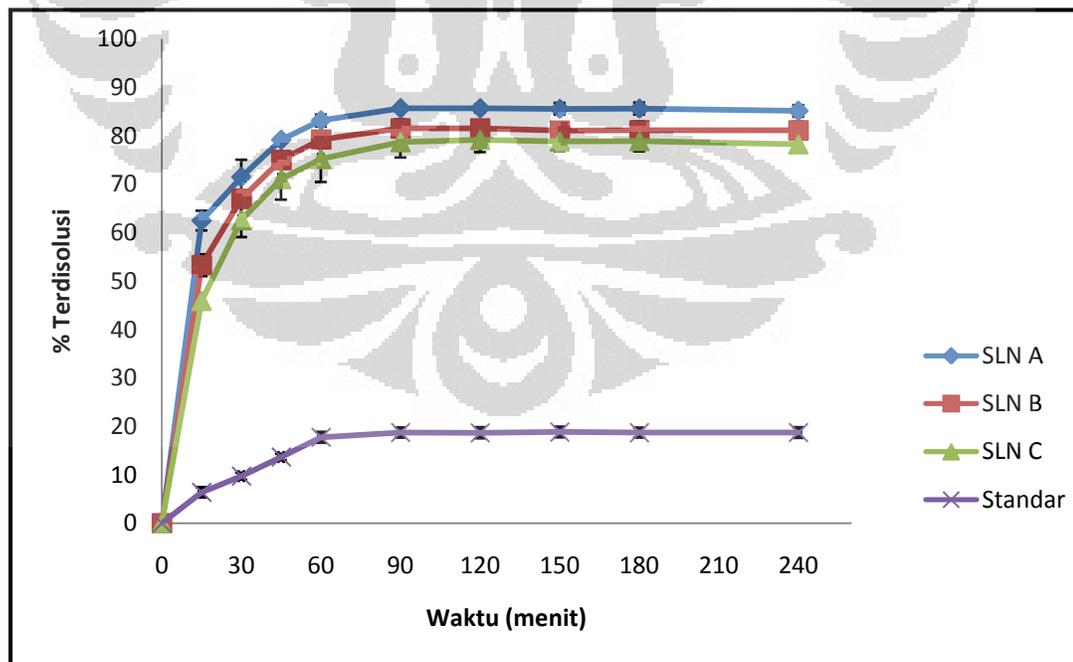
Lampiran 8. Spektrum serapan larutan standar kurkumin dalam metanol dengan konsentrasi 1-6 ppm pada $\lambda = 423$ nm



Lampiran 9. Efisiensi Penjerapan Nanopartikel Lipid Padat



Lampiran 10. Profil disolusi kumulatif kurkumin dari nanopartikel lipid padat (SLN) dan kurkumin standar pada medium dapar fosfat pH 6,8. Tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3)



Lampiran 11. Serapan kurkumin standar dengan pelarut dapar fosfat-etanol dalam pembuatan kurva kalibrasi pada $\lambda = 430$ nm

Konsentrasi kurkumin standar (ppm)	Serapan (A)
2	0.222
3	0.349
4	0.452
5	0,581
6	0,710
7	0,829

Persamaan kurva kalibrasi : $y = -0,02221 + 0,12134x$
 $r = 0,9996$

Lampiran 12. Serapan kurkumin standar dengan pelarut metanol dalam pembuatan kurva kalibrasi pada $\lambda = 423$ nm

Konsentrasi kurkumin standar (ppm)	Serapan (A)
1	0,148
2	0,296
3	0,422
4	0,565
5	0,734
6	0,850

Persamaan kurva kalibrasi : $y = 0,0058 + 0,1419x$
 $r = 0,9992$

Lampiran 13. Tabel efisiensi penjerapan nanopartikel lipid padat (SLN)

SLN	Berat SLN yang ditimbang (mg)	Kadar kurkumin bebas (ppm)	Kadar awal kurkumin (ppm)	Efisiensi penjerapan (%)	Rata-rata (%) \pm SD

SLN A	9,8	1,6011	2,7930	42,67	43,54 ± 0,80
	9,9	1,5729	2,8215	44,25	
	10,2	1,6364	2,9070	43,71	
SLN B	10,0	1,3967	2,7500	49,21	48,71 ± 1,10
	10,2	1,4743	2,8050	47,44	
	9,9	1,3756	2,7225	49,47	
SLN C	9,9	1,2558	2,6334	52,31	52,02 ± 0,60
	10,2	1,2910	2,7132	52,42	
	10,3	1,3333	2,7398	51,33	

Lampiran 14. Penetapan kadar kurkumin dalam serbuk nanopartikel lipid padat (SLN)

SLN	Berat yang ditimbang	Serapan (A)	% Kadar	Rata-rata (%) ± SD
-----	----------------------	-------------	---------	--------------------

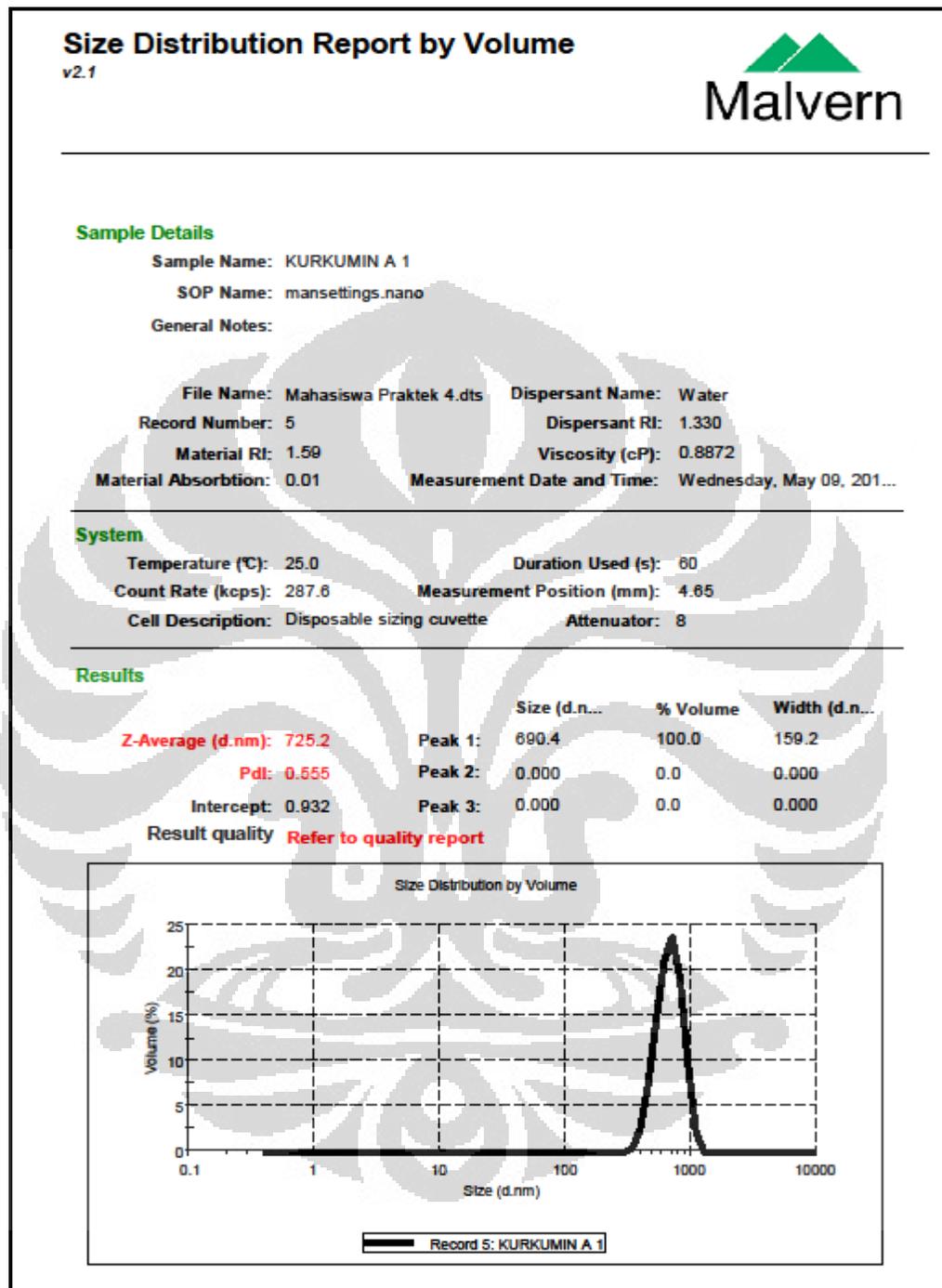
	(mg)			
A	50,0	1,214	2,04	2.03 ± 0.01
	50,2	1,219	2,04	
	50,1	1,208	2.02	
B	50,2	1,390	2,32	2.33 ± 0.01
	50,0	1,396	2.34	
	50,2	1,403	2.34	
C	50,0	1,481	2,48	2.48 ± 0.02
	50,1	1,497	2.50	
	50,0	1,475	2.47	

Lampiran 15. Uji disolusi kurkumin dalam nanopartikel lipid padat (SLN) dan serbuk kurkumin standar pada medium dapar fosfat pH 6,8

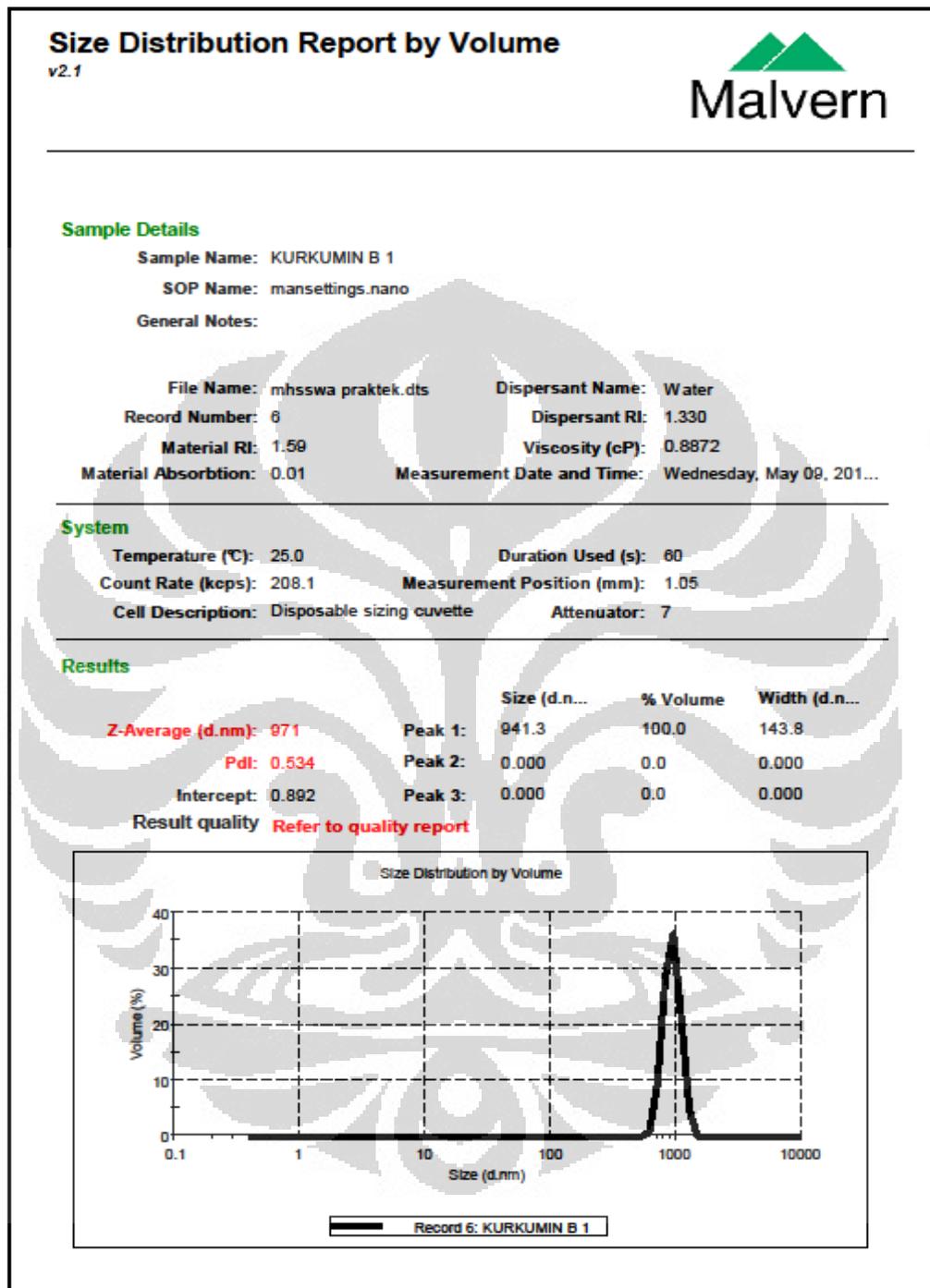
Waktu (menit)	Jumlah Kumulatif Kurkumin Terdisolusi (%)			
	SLN A	SLN B	SLN C	Kurkumin Standar

15	62.47 ± 2.03	53.27 ± 2.24	45.89 ± 1.62	6.38 ± 1.06
30	71.45 ± 3.59	66.97 ± 1.34	62.57 ± 3.51	9.72 ± 0.71
45	79.13 ± 0.57	74.99 ± 0.92	71.04 ± 4.25	13.66 ± 0.67
60	83.13 ± 1.23	79.24 ± 1.65	75.19 ± 4.75	17.73 ± 1.13
90	85.63 ± 0.60	81.50 ± 1.85	78.67 ± 3.18	18.73 ± 1.05
120	85.63 ± 0.84	81.53 ± 1.44	79.12 ± 2.52	18.68 ± 1.15
150	85.55 ± 1.20	81.08 ± 1.70	78.85 ± 2.00	18.83 ± 1.11
180	85.60 ± 1.22	81.11 ± 1.83	78.89 ± 2.11	18.71 ± 1.02
240	85.10 ± 1.20	81.10 ± 1.80	78.22 ± 1.19	18.72 ± 1.10

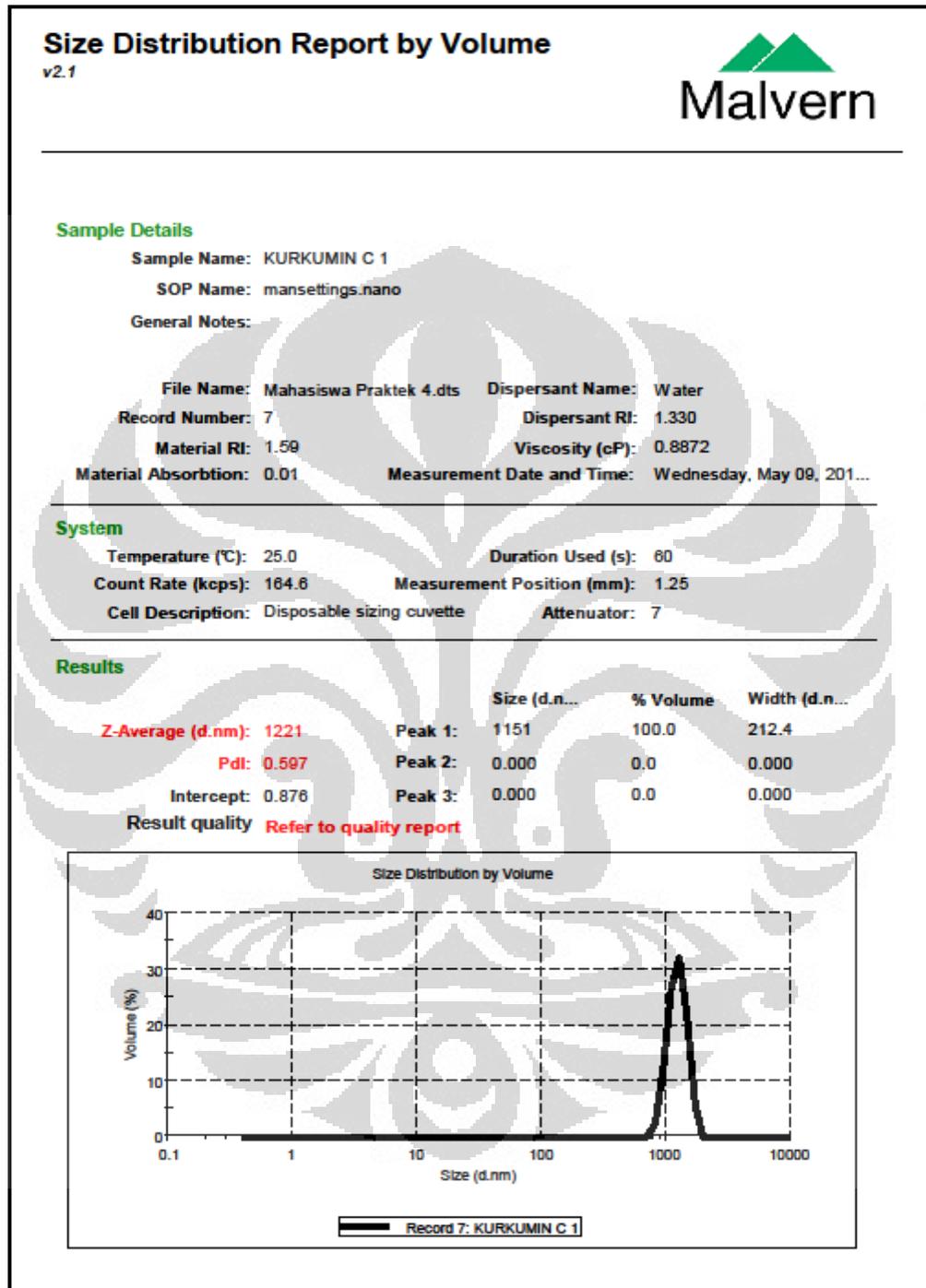
Lampiran 16. Distribusi ukuran partikel nanopartikel lipid padat formula A



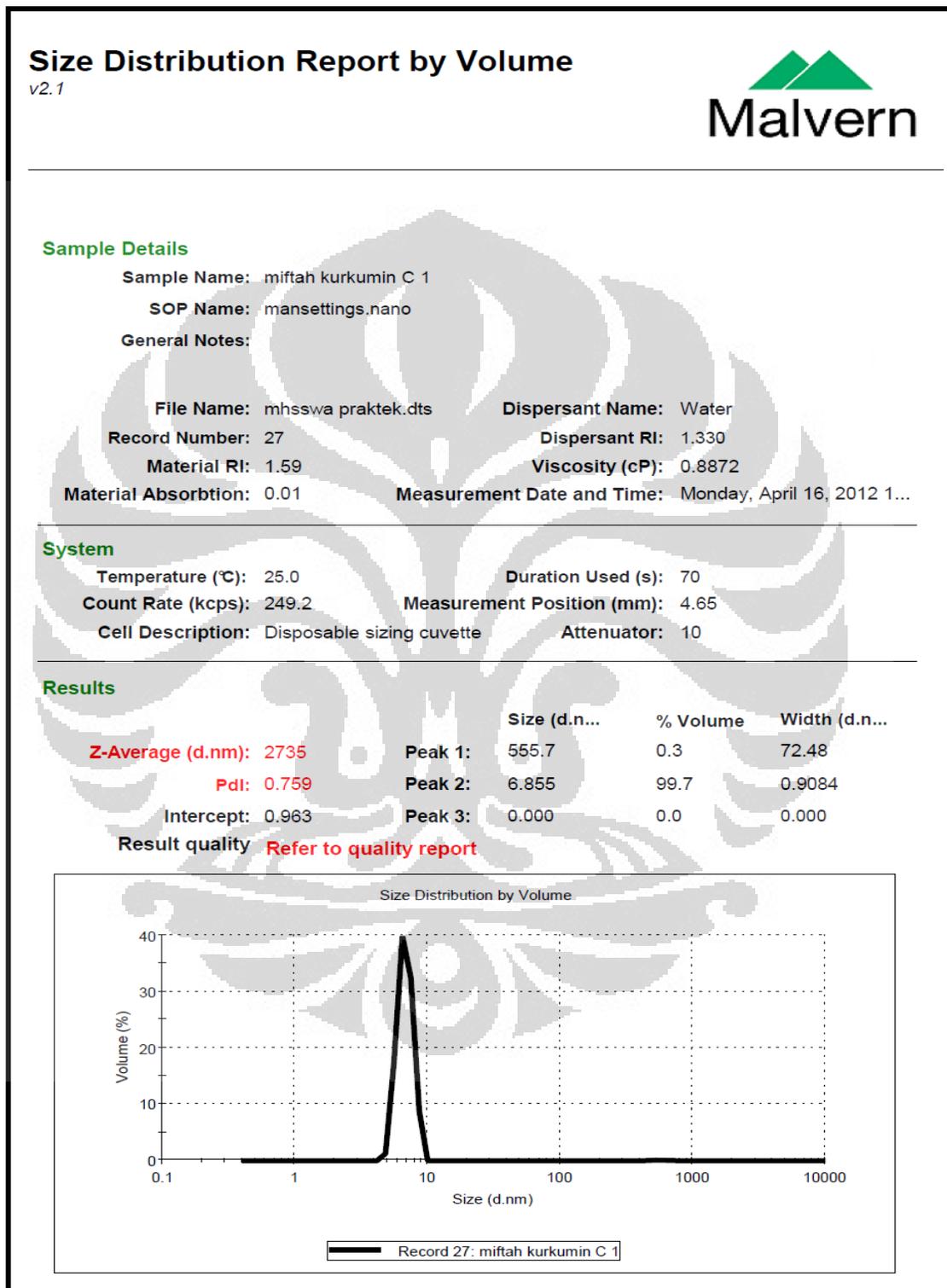
Lampiran 17. Distribusi ukuran partikel nanopartikel lipid padat formula B



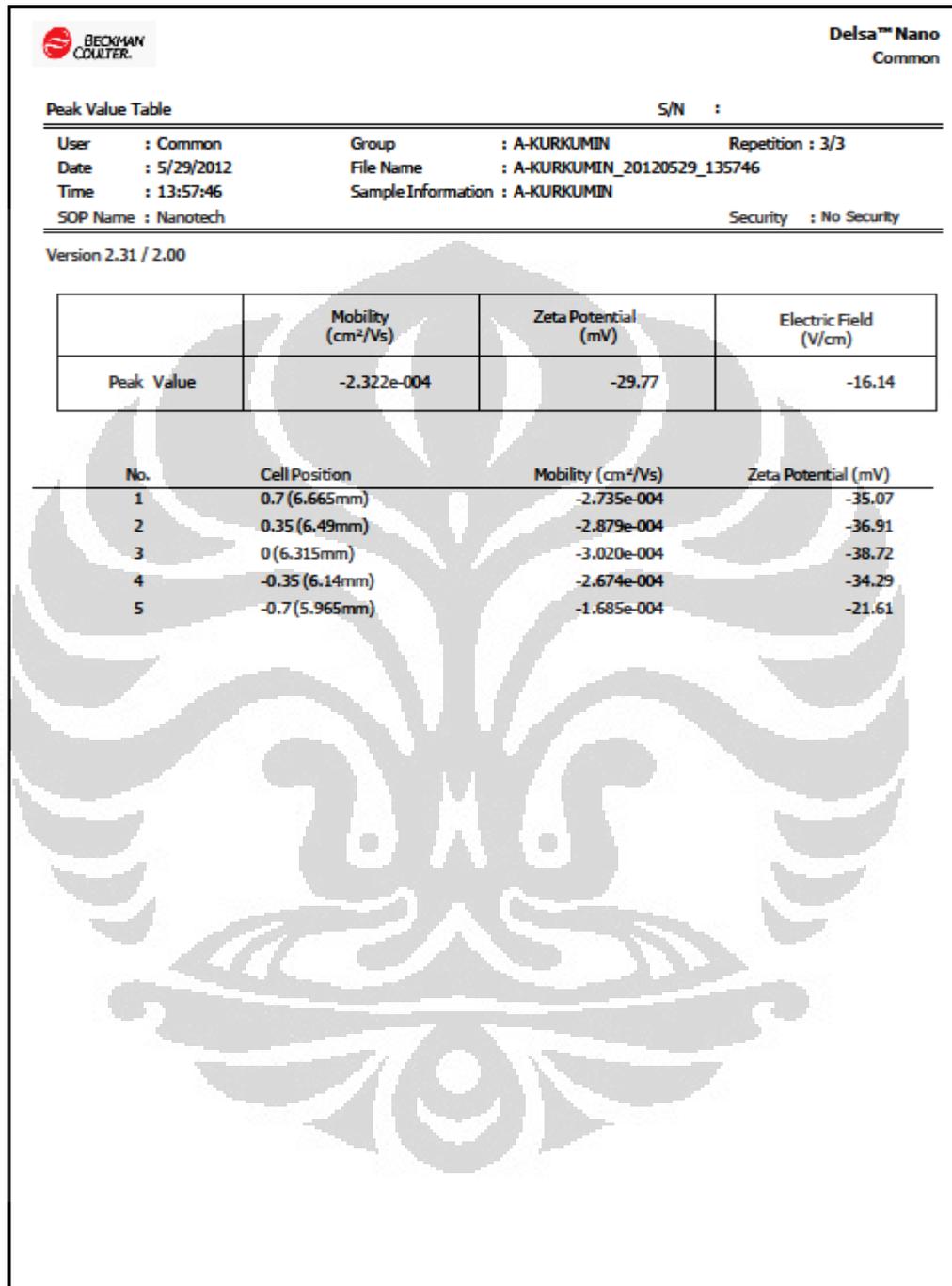
Lampiran 18. Distribusi ukuran partikel nanopartikel lipid padat formula C



Lampiran 19. Distribusi ukuran partikel nanopartikel lipid padat pada percobaan pendahuluan (optimasi)



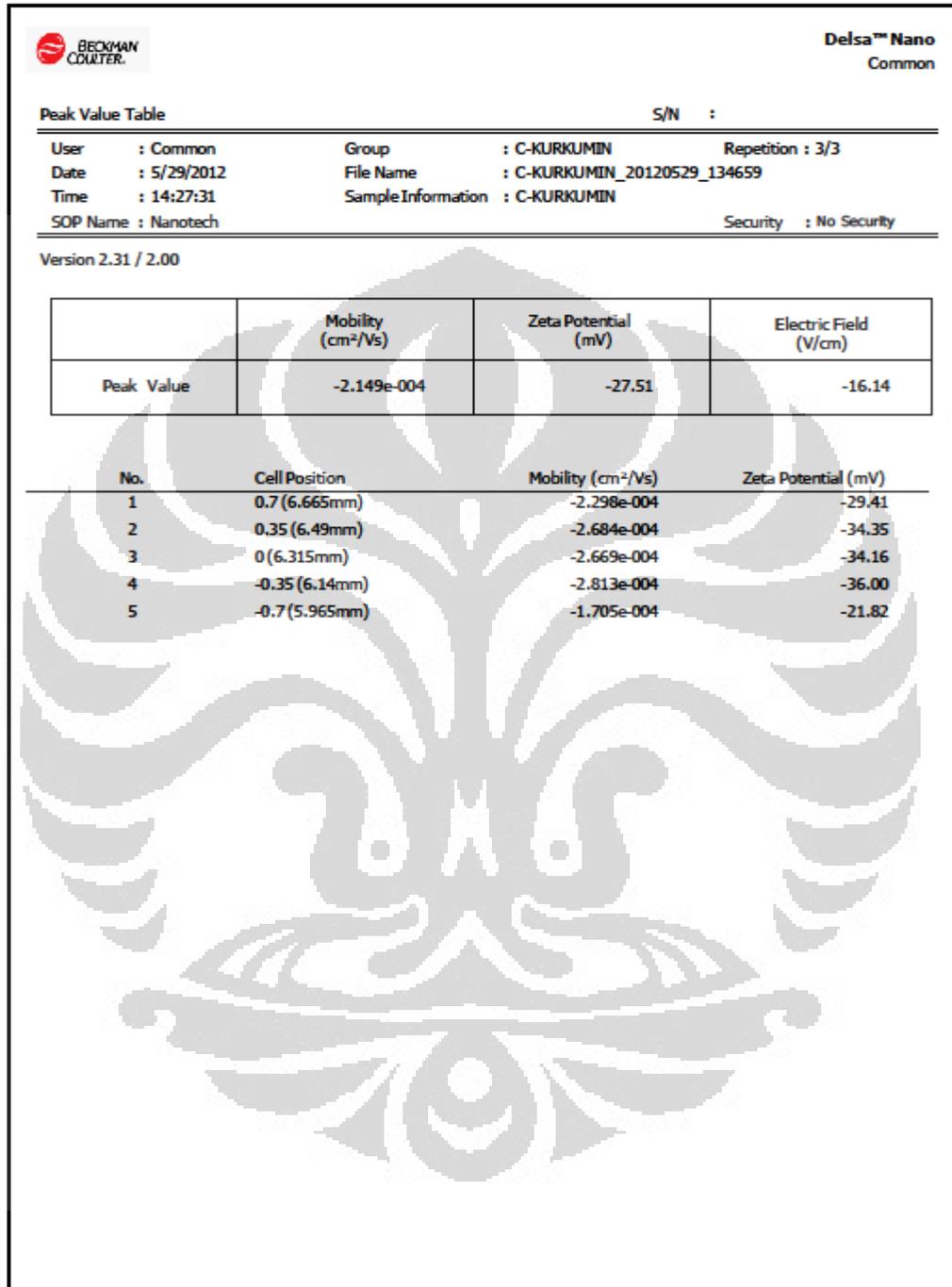
Lampiran 20. Pengukuran potensial zeta nanopartikel lipid padat formula A

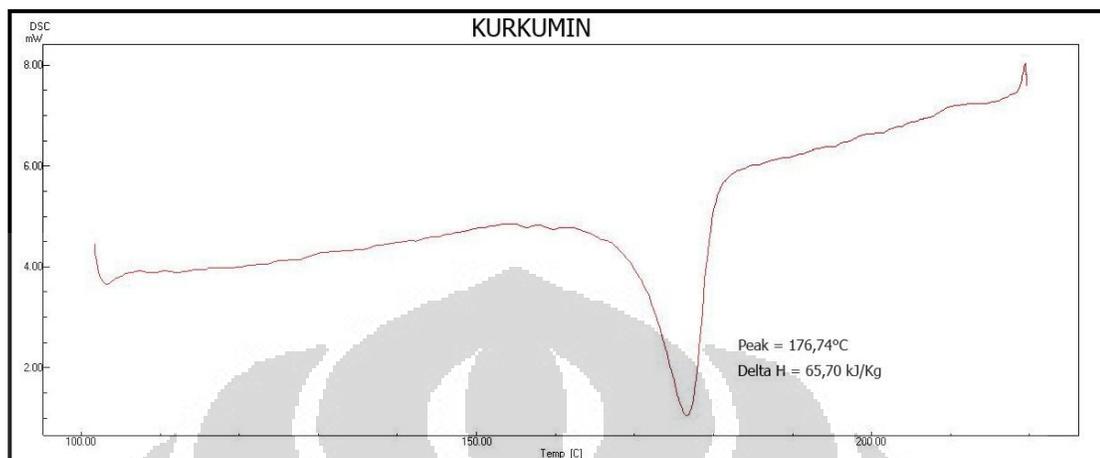
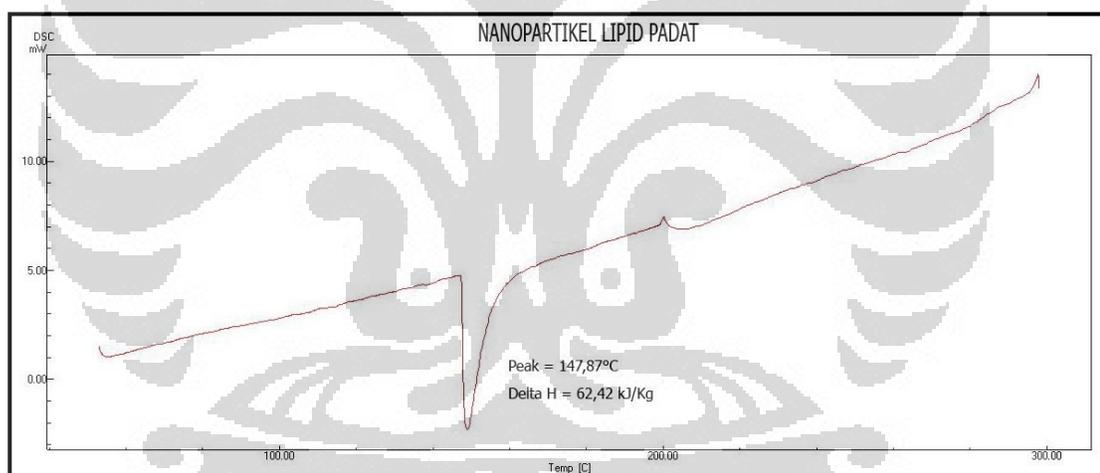


Lampiran 21. Pengukuran potensial zeta nanopartikel lipid padat formula B

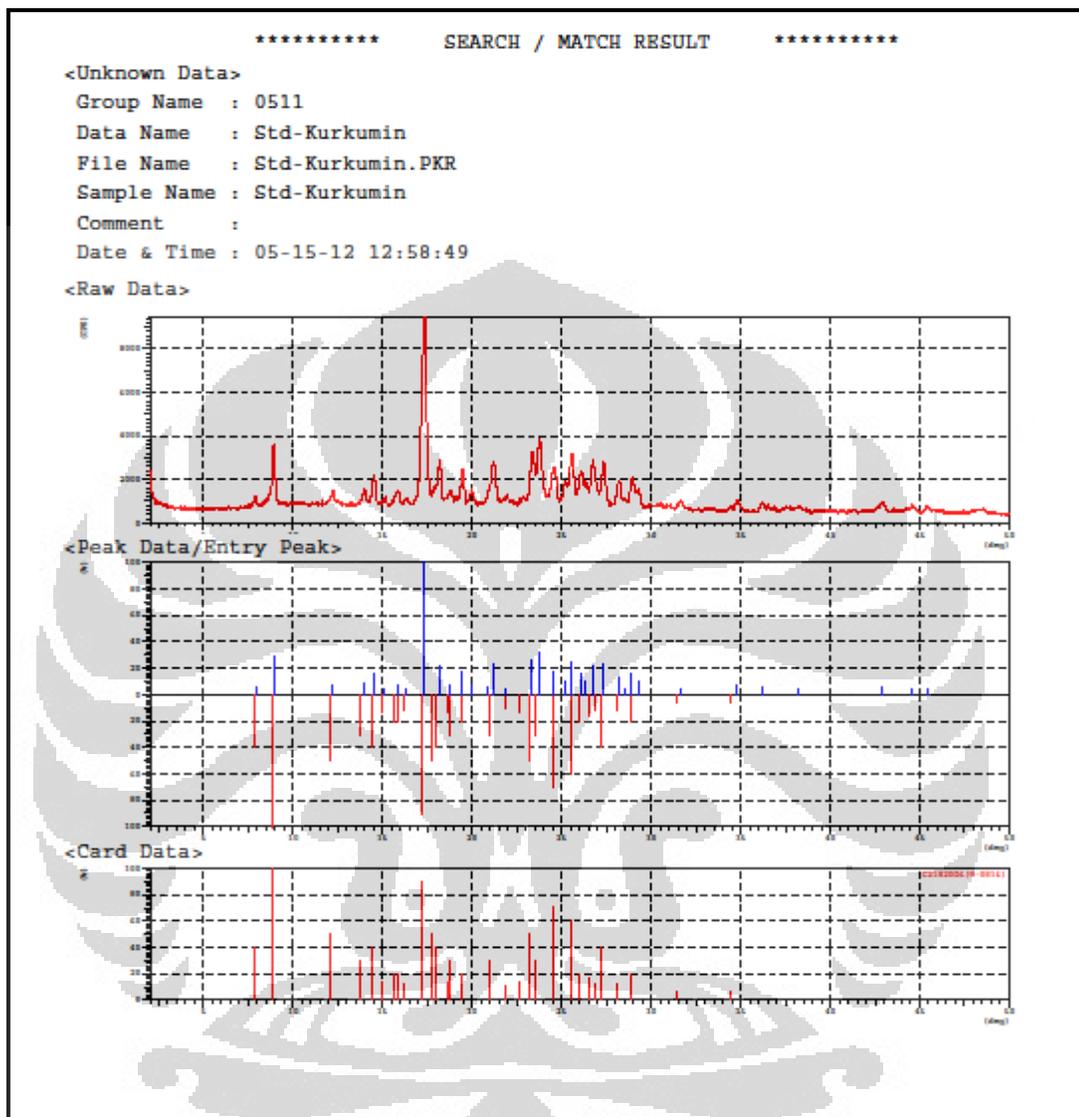
BECKMAN COUNTER.		Delsa™ Nano Common	
Peak Value Table			
S/N :			
User	: Common	Group	: B-KURKUMIN
Date	: 5/29/2012	File Name	: B-KURKUMIN_20120529_131953
Time	: 13:19:53	Sample Information	: B-KURKUMIN
SOP Name	: Nanotech	Security	: No Security
Version 2.31 / 2.00			
	Mobility (cm ² /Vs)	Zeta Potential (mV)	Electric Field (V/cm)
Peak Value	-1.699e-004	-21.79	-16.14
No.	Cell Position	Mobility (cm ² /Vs)	Zeta Potential (mV)
1	0.7 (6.665mm)	-1.407e-004	-18.04
2	0.35 (6.49mm)	-2.340e-004	-30.01
3	0 (6.315mm)	-2.858e-004	-36.64
4	-0.35 (6.14mm)	-2.698e-004	-34.60
5	-0.7 (5.965mm)	-1.587e-004	-20.36

Lampiran 22. Pengukuran potensial zeta nanopartikel lipid padat formula C



Lampiran 23. Termogram DSC kurkumin standar**Lampiran 24.** Termogram DSC nanopartikel lipid padat yang mengandung kurkumin

Lampiran 25. Data XRD Kurkumin Standar



(Lanjutan)

```

*** Basic Data Process ***

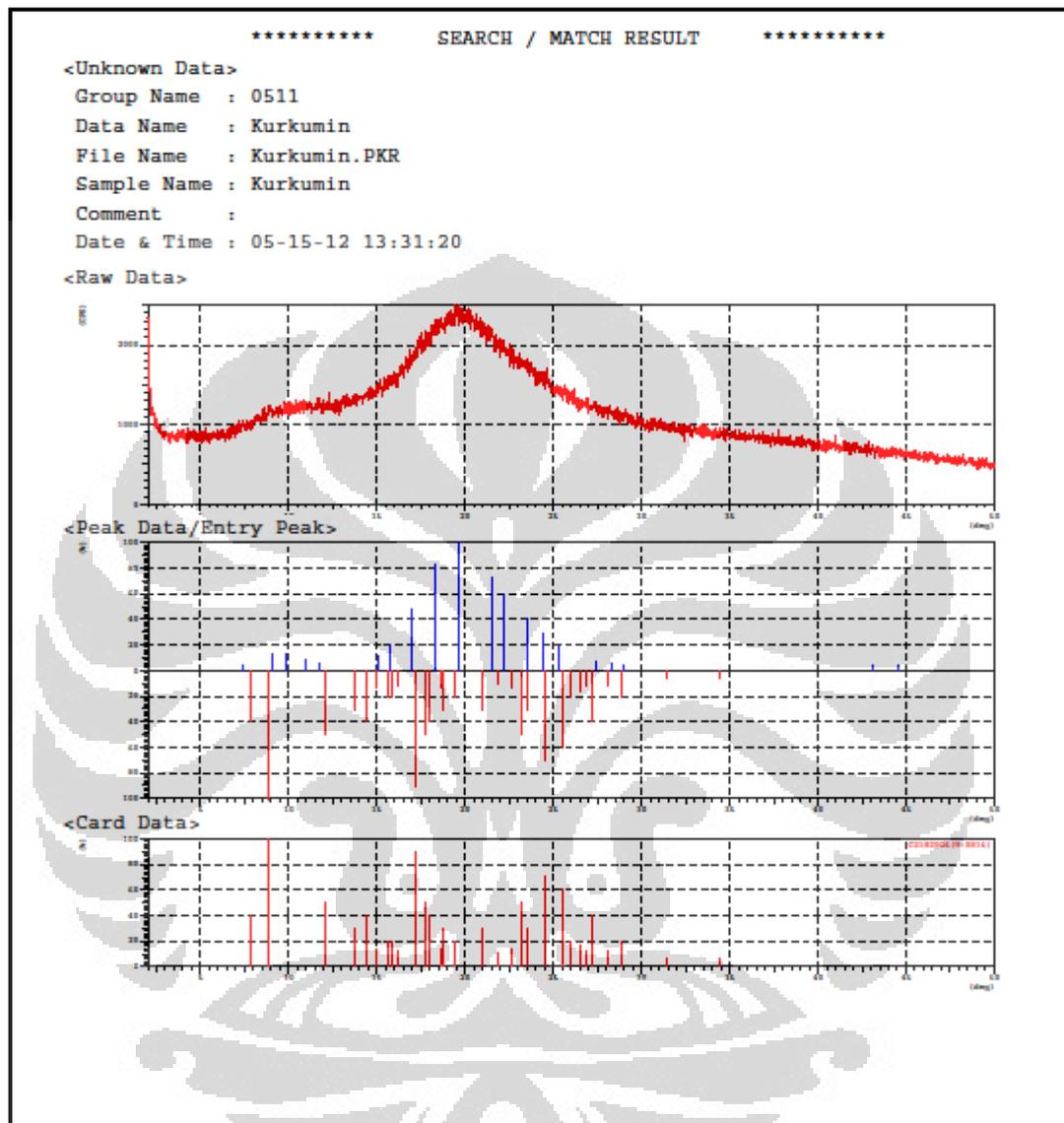
Group      : 0511
Data       : Std-Kurkumin

# Strongest 3 peaks
no. peak   2Theta      d      I/I1  FWHM      Intensity  Integrated Int
no.        (deg)         (A)                (deg)      (Counts)   (Counts)
  1         9      17.2980    5.12233  100  0.31140    3350    57536
  2        18      23.7394    3.74502   32  0.31540    1082    17149
  3         2       8.9110    9.91571   29  0.23940     984    15184

# Peak Data List
peak       2Theta      d      I/I1  FWHM      Intensity  Integrated Int
no.        (deg)         (A)                (deg)      (Counts)   (Counts)
  1         7.9047    11.17562    5  0.23210     173     2962
  2         8.9110    9.91571   29  0.23940     984    15184
  3        12.1898    7.25497    7  0.27110     223     4027
  4        13.9780    6.33060    8  0.25540     271     3889
  5        14.5082    6.10042   15  0.23730     501     6380
  6        15.1142    5.85716    3  0.24020     109     1434
  7        15.8086    5.60141    7  0.31940     241     3994
  8        16.3398    5.42049    4  0.23040     120     1639
  9        17.2980    5.12233   100  0.31140    3350    57536
 10        18.1489    4.88404   22  0.27040     746    12877
 11        18.7420    4.73080    7  0.35600     218     4615
 12        19.4424    4.56193   17  0.23890     586     7708
 13        19.9763    4.44119    7  0.23680     232     2986
 14        20.8600    4.25500    5  0.17520     181     2290
 15        21.1699    4.19341   23  0.30730     766    11585
 16        21.8394    4.06634    3  0.43880     107     2754
 17        23.3600    3.80498   26  0.29180     874    14001
 18        23.7394    3.74502   32  0.31540    1082    17149
 19        24.5416    3.62439   17  0.32140     569     9430
 20        25.1800    3.53393    9  0.24400     299     3784
 21        25.5382    3.48516   24  0.28310     818    11490
 22        26.0800    3.41398   15  0.32260     517     9537
 23        26.3400    3.38087    9  0.00000     291         0
 24        26.7500    3.32997   22  0.29150     732    13612
 25        27.3275    3.26090   23  0.25680     765    10736
 26        28.1691    3.16535   13  0.26580     441     6897
 27        28.5400    3.12506    3  0.00000     114         0
 28        28.9200    3.08485   16  0.24660     530     7611
 29        29.2600    3.04977   10  0.26940     329     5180
 30        31.6323    2.82626    4  0.32960     139     3167
 31        34.8189    2.57455    6  0.28440     204     4129
 32        36.1829    2.48056    5  0.26080     158     3395
 33        38.1775    2.35542    3  0.44850     102     4797
 34        42.8788    2.10743    5  0.28570     181     3457
 35        44.5616    2.03167    4  0.24040     124     2235
 36        45.4042    1.99591    3  0.25430     101     1865

```

Lampiran 26. Data XRD Nanopartikel Lipid Padat



(Lanjutan)

*** Basic Data Process ***

Group : 0511
Data : Kurkumin

Strongest 3 peaks

no. peak	2Theta (deg)	d (Å)	I/I ₁	FWHM (deg)	Intensity (Counts)	Integrated Int (Counts)
1	10	4.51647	100	0.00000	392	0
2	9	4.82836	82	0.00000	320	0
3	11	4.12976	73	0.00000	285	0

Peak Data List

peak no.	2Theta (deg)	d (Å)	I/I ₁	FWHM (deg)	Intensity (Counts)	Integrated Int (Counts)
1	7.3600	12.00144	4	0.74000	16	665
2	9.1000	9.71019	13	2.06000	52	4086
3	9.8400	8.98155	13	0.00000	49	0
4	10.9600	8.06611	8	1.48000	30	2890
5	11.7800	7.50641	5	0.76000	18	636
6	15.1000	5.86264	11	1.16000	42	3325
7	15.7400	5.62567	20	0.00000	78	0
8	17.0000	5.21144	47	1.64000	185	24911
9	18.3600	4.82836	82	0.00000	320	0
10	19.6400	4.51647	100	0.00000	392	0
11	21.5000	4.12976	73	0.00000	285	0
12	22.1600	4.00823	59	0.00000	231	0
13	23.5200	3.77945	41	0.00000	161	0
14	24.4400	3.63922	29	0.00000	114	0
15	25.3400	3.51197	18	1.50660	71	6882
16	27.4000	3.25243	7	0.60000	28	1160
17	28.3333	3.14738	5	0.50670	19	496
18	28.9850	3.07808	4	0.61000	17	484
19	43.1350	2.09550	3	0.43000	13	532
20	44.5450	2.03239	4	0.93000	15	1059

Lampiran 27. Contoh perhitungan penimbangan serbuk nanopartikel lipid padat pada uji disolusi berdasarkan perhitungan kuantitatif.

Kurkumin Standar = 15 mg

$$\text{Sampel} = \frac{100\% \times 15 \text{ mg}}{\% \text{ kadar kurkumin tiap sampel}}$$

Formula A

$$\text{Sampel} = \frac{100\% \times 15 \text{ mg}}{2,04\%} = 735,29 \text{ mg}$$

Formula B

$$\text{Sampel} = \frac{100\% \times 15 \text{ mg}}{2,34\%} = 641,03 \text{ mg}$$

Formula C

$$\text{Sampel} = \frac{100\% \times 15 \text{ mg}}{2,48\%} = 604,84 \text{ mg}$$

Lampiran 28. Contoh perhitungan jumlah obat yang terdisolusi pada setiap *sampling*

Rumus perhitungannya

Pada menit ke 15

$$X_{15} = \frac{(Y_{15} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000}$$

Pada menit ke 30

$$X_{30} = \frac{(Y_{30} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000}$$

Pada menit ke 45

$$X_{45} = \frac{(Y_{45} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(Y_{15} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000}$$

Pada menit ke 60

$$X_{60} = \frac{(Y_{60} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(Y_{15} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000}$$

Persamaan kurva kalibrasi : $Y = a + bx$

Keterangan:

Y : Serapan kurkumin

Y_n : Serapan kurkumin pada menit ke n (Y_{15} : serapan kurkumin pada menit ke-15 dst)

X : Konsentrasi kurkumin dalam medium ($\mu\text{g/ml}$)

X_n : Konsentrasi kurkumin dalam medium ($\mu\text{g/ml}$) pada menit ke n (Y_{15} : serapan kurkumin pada menit ke-15 dst)

F_p : Faktor pengenceran (jika ada)

M : Volume medium disolusi (900ml)

S : Volume sampling (10ml)

a : Intersep atau titik potong pada sumbu Y

b : gradien atau slop

(Lanjutan)

Contoh Perhitungannya

Pada Kurkumin Standar

Waktu (Menit)	Serapan	Fp
15	0,132	0
30	0,189	0
45	0,267	0
60	0,358	0

Persamaan $Y = -0,02221x + 0,12134x$

Jumlah obat yang terdisolusi

$$\begin{aligned} \text{Pada menit ke 5} &= \frac{(0,132+0,02221)x900}{0,12134x1000} \\ &= 1,1438 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Pada menit ke 15} &= \frac{(0,189+0,02221)x900}{0,12134x1000} + \frac{(0,132+0,02221)x10}{0,12134x1000} \\ &= 1,5793 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Pada menit ke 45} &= \frac{(0,267+0,02221)x900}{0,12134x1000} + \frac{(0,189+0,02221)x10}{0,12134x1000} + \frac{(0,132+0,02221)x10}{0,12134x1000} \\ &= 2,1752 \text{ mg} \end{aligned}$$

Pada menit ke 60

$$\begin{aligned} &= \frac{(0,358+0,02221)x900}{0,12134x1000} + \frac{(0,267+0,02221)x10}{0,12134x1000} + \frac{(0,189+0,02221)x10}{0,12134x1000} + \frac{(0,132+0,02221)x10}{0,12134x1000} \\ &= 2,8740 \text{ mg} \end{aligned}$$

(Lanjutan)

Pada Formula A

Waktu (Menit)	Serapan	Fp
15	0,620	2
30	0,712	2
45	0,758	2
60	0,781	2

Persamaan $Y = -0,02221x + 0,12134x$

Jumlah obat yang terdisolusi

$$\begin{aligned} \text{Pada menit ke 5} &= \frac{(0,620+0,02221)x2x900}{0,12134x1000} \\ &= 9,5268 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Pada menit ke 15} &= \frac{(0,712+0,02221)x2x900}{0,12134x1000} + \frac{(0,620+0,02221)x2x10}{0,12134x1000} \\ &= 10,9974 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Pada menit ke 45} \\ &= \frac{(0,758+0,02221)x2x900}{0,12134x1000} + \frac{(0,712+0,02221)x2x10}{0,12134x1000} + \frac{(0,620+0,02221)x2x10}{0,12134x1000} \\ &= 11,8008 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Pada menit ke 60} \\ &= \frac{(0,781+0,02221)x2x900}{0,12134x1000} + \frac{(0,758+0,02221)x2x10}{0,12134x1000} + \frac{(0,712+0,02221)x2x10}{0,12134x1000} + \\ &\quad \frac{(0,620+0,02221)x2x10}{0,12134x1000} \\ &= 12,2706 \text{ mg} \end{aligned}$$

Lampiran 29. Sertifikat analisis kurkumin



INSULAR MULTI NATURAL

Jl. Raya Jakarta - Bogor Km. 47,5 Jl. Bintang Mas No. 8
Manggewer. Cibinong, Bogor, Indonesia

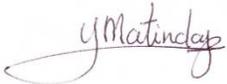
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name : EXTRACT CURCUMA C- 70 Mfg.date : Okt.2010
Batch No. : 05 J 10 C-70 Exp.date : Okt.2013

General Data
Plant Species : Curcuma domestica rhizome(Rimpang Kunyit)
Plant part used : Rhizome
Ratio Botanical extract: 50 : 1

ANALYSIS	SPECIFICATION	RESULT
PHYSICAL- CHEMICAL DATA		
Appearance	Powder	Conform
Color	Orange yellow	Conform
Odor	Specific Curcuma	Conform
Mesh size	60	Conform
Curcuminoid	Min 70%	Conform
Loss on drying	Max 10%	4.52%
Solubility	Patlysoluble in alkohol	Conform
MICROBIOLOGY CONTROL		
Total Plate Count	≤10,000 cfu/g	Conform
Total Yeast & Mold	≤1,000 cfu/g	Conform
E.Coli	Negative	Negative
Salmonella	Negative	Negative
Staphylococcus	Negative	Negative
Pseudomona aeruginosa	Negative	Negative

Storage : Keep cool in well closed containers, protected from light.
Shelf life : Five years when properly stored
Date of issue : 08 Februari 2012

Issue by Quality Control ,


Lampiran 30. Sertifikat analisis natrium kaseinat

SIGMA-ALDRICH[®] sigmaaldrich.com

3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103, USA
 Website: www.sigmaaldrich.com
 Email USA: techserv@sigmaaldrich.com
 Outside USA: eurtechserv@sigmaaldrich.com

Certificate of Analysis

Product Name:
Casein sodium salt from bovine milk

Product Number: C8654
Lot Number: 100M0320V
Brand: SIGMA
CAS Number: 9005-46-3
MDL Number: MFCD00130736
Recommended Retest Date: OCT 2013

Test	Specification	Result
Appearance (Color)	Off-White	Off-White
Appearance (Form)	Powder	Powder
Solubility (Color)	Light Yellow	Light Yellow
Solubility (Turbidity)	Turbid	Turbid
50 mg/ml in water		
Nitrogen	13.5 - 16.0 %	14.5 %
Sodium (Na)	≤ 3.000 %	1.285 %
Recommended Retest Period		
3 years		

Rodney Burbach

Rodney Burbach, Manager
 Analytical Services
 St. Louis, Missouri US

Sigma-Aldrich warrants, that at the time of the quality release or subsequent retest date this product conformed to the information contained in this publication. The current Specification sheet may be available at Sigma-Aldrich.com. For further inquiries, please contact Technical Service. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice or packing slip for additional terms and conditions of sale.

Version Number: 1 Page 1 of 1

Lampiran 31. Sertifikat analisis maltodekstrin

30 Jun 2011
4026
Bakti J
3104311

 秦皇岛骊骅淀粉股份有限公司
QINHUANGDAO LIHUA STARCH CO., LTD
检验报告单
CERTIFICATE OF ANALYSIS

LHCO/J-19

PRODUCT NAME	MALTO DEXTRIN DE10-12	REPORT NO.	2
BATCH NO.	20110618 ✓	PACKING	25KG/BAG
QUANTITY(MT)	13 MT	PRODUCING DATE	Jun.18,2011 ✓
PRODUCTION UNIT	MALTO DEXTRIN WORKSHOP	DATE OF EXPIRY	Jun.17,2013 ✓
TEST BASE	GB/T20884-2007	TEST OBJECT	ALL

TEST ITEM	TEST BASE	TEST RESULT
CHARACTER	WHITE POWDER WITH YELLOWISH SHADOW, NON IRREGULAR SHAPE, NON VISIBLE IMPURITIES BY NAKED EYES, WITH THE SPECIAL FLAVOR OF MALTO DEXTRIN, SWEETISH OR NOT, NO ODOR	WHITE POWDER WITH YELLOWISH SHADOW, NON IRREGULAR SHAPE, NON VISIBLE IMPURITIES BY NAKED EYES, WITH THE SPECIAL FLAVOR OF MALTO DEXTRIN, SWEETISH OR NOT, NO ODOR
DE VALUE, % (M/M)	10-12	11.2
WATER, % (M/M)	≤6	4.8
SOLUBILITY	≥98	98.9
PH VALUE	4.5-6.5	5.2
SULPHATE ASH % (M/M)	≤0.6	0.1
IODINE TEST	NEGATIVE	NEGATIVE
ARSENIC(AS), MG/KG	≤0.5	0.1
PB, MG/KG	≤0.5	0.1
COLIFORM(MPN/100 G)	≤30	NONE
TOTAL BACILLUS(MPN/100 G)	≤3000	10
SALMONELLA	NONE	NONE

CONCLUSION: THE PRODUCT COMPLIES WITH THE SPECIFICATION OF GB/T20884-2007

MINISTER: LI YA FEN CHECKER: [Signature] ADMINISTRANT: ZHAO JIA
MANUFACTURER: QINHUANGDAO LIHUA STARCH CO., LTD.



 PT. BAKTI JALA KENCANA CITRA
Kawasan Industri 5 in 1 Blok D1 No. 6
Jl. MH Thamrin Km 7 Pabekman
Serpong Tangerang 15310
Telp. 5399358, 5399420/21 Fax 5399357

Lampiran 32. Sertifikat analisis Butil Hidroksi Toluen (BHT)

HASIL PEMERIKSAAN



Nama Bahan : BHT/anol
 Batch : J 0177/10 (110)
 Ex : SPP Chemical
 Grade : Farna
 E.D : 06-2011

Jenis pemeriksaan	Parayaraan FIIV	Hasil
Pemerian	hablur atau kristal, putih atau putih kekuningan, bau khas lemah	sesuai
Kelengkapan	Praktis tidak larut dalam air, glycerin, propylenegcol, mudah larut dalam etanol 95%, eter dan kloroform	sesuai
Suhu lebur	≥ 69,2° C	70-1° C
Susut Pengeringan	≤ 0,2%	0,2%

Kesimpulan *Mempenuhi syarat*

Pemeriksaan

Cikarang, 03 - 03 - 2010
 Ponangjung Jawab

[Signature]
 Nama: Anna Akria
 Kalis

[Signature]
 Dra. Tri Hertati
 Apoteker
 S.I.K. 3836/8

PT. BRATA CO
 BRATA CO PT
 Cikarang Branch No. 11 Jember Raya 10150 Telp. (021) 42227333 Bandung Fax. (021) 42227333 E-mail: brataco@brataco.com
 Jember Branch No. 11 Jember Raya 11150 Telp. (031) 42261111 Jember Branch Fax. (031) 42261111
 B. Bandung Branch No. 11 Jember Raya 11150 Telp. (021) 42227333 Bandung Fax. (021) 42227333
 C. Kelumpang No. 11 Jember Raya 11150 Telp. (021) 42227333 Kelumpang Fax. (021) 42227333
 E. Tangerang Branch No. 11 Jember Raya 11150 Telp. (021) 42227333 Tangerang Fax. (021) 42227333
 G. Bekasi Branch No. 11 Jember Raya 11150 Telp. (021) 42227333 Bekasi Fax. (021) 42227333