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

**Anik Listiyana1, Roihatul Muti’ah2 , Arief Suryadinata**2**, dan Farida Rahma Salsabilla2\***

1Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Indonesia.

2Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Indonesia.

*\*Korespondensi penulis*

*E-mail:* salsaphalida49@gmail.com

***Kata kunci :***

*Nanostructured Lipid Carrier* (NLC), Lipid, ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis, karakterisasi.

***Abstrak***

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

**PENDAHULUAN**

*Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) adalah sistem berbasis lipida yang menggunakan kombinasi matriks berupa lipid padat dan cair yang distabilkan dengan penambahan surfaktan (Rohmah, dkk., 2019). Pengembangan sistem NLC ditujukan untuk memperbaiki beberapa permasalahan yang timbul pada sistem *Solid Lipid Nanoparticle* (SLN) yaitu jumlah penjerapan obat yang terlalu rendah, keluarnya obat dari sistem selama masa penyimpanan, dan kandungan air yang terlalu tinggi pada dispersi SLN (Muller, dkk., 2002). Sistem NLC memiliki kelebihan yaitu kemampuan enkapsulasi yang tinggi, rilis yang terkontrol, stabil secara termodinamik dan mampu meningkatkan bioavailabilitas senyawa bioaktif (Hung, dkk., 2011). Sistem NLC juga banyak diaplikasikan pada bidang farmasi, karena kemampuannya menghantar obat sampai ke target dan juga mampu mengontrol rilis obat, dengan ukuran partikel nano menyebabkan komponen bioaktif dapat lebih akurat langsung mencapai sel target atau reseptor dalam tubuh (Mohanraj dan Chen., 2007).

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

Monostearin memiliki kelebihan dibandingkan dengan penggunaan lipid padat lain seperti gliseril behenate maupun setil palmitat. Monostearin memiliki bentuk polimorf yang stabil serta memiliki potensi yang rendah untuk berubah bentuk dari satu bentuk ke bentuk polimorf lain (Annisa, dkk., 2016). Lipid padat akan dikombinasikan dengan lipid cair, salah satu lipid cair yang sering digunakan dalam kombinasi matriks lipid NLC adalah asam oleat. Penggunaan asam oleat sebagai lipid cair berperan penting dalam menurunkan proses kristalisasi dan merupakan faktor utama yang mempengaruhi kecepatan pelepasan bahan aktif dan efisiensi penjebakan obat dalam sistem NLC (Hu, dkk., 2005). Perbedaan titik lebur merupakan poin penting dalam pemilihan lipid pada sistem NLC. Perbedaan titik lebur antara lipid padat dan lipid cair mempengaruhi proses kristalisasi, yang secara langsung berhubungan terhadap pembentukan fase *solid-state* pada permukaan partikel NLC ketika penurunan suhu (Aisiyah, dkk., 2019). Lipid padat akan membentuk kristal lebih awal di permukaan partikel, kemudian lipid cair akan berada pada inti partikel bersama bahan aktif sehingga dapat meningkatkan stabilisasi bahan aktif. Pada sistem NLC, lipid padat dan lipid cair akan membentuk struktur kristal yang tidak sempurna. Hal ini menyebabkan matriks yang terbentuk akan memuat obat dalam jumlah yang lebih tinggi sehingga kemungkinan bahan aktif keluar dari sistem juga dapat dikurangi atau bahkan dihindari (Aisiyah, dkk., 2019). Beberapa senyawa yang tidak stabil dapat dihantarkan dengan sistem NLC ini terutama senyawa antioksidan (Aisiyah, dkk., 2019).

Seiring perkembangan teknologi, pada penelitian ini akan digunakan sistem NLC menggunakan lipid padat monostearin dan lipid cair asam oleat dengan perbandingan 6:4, 12:8, 18:12 menggunakan bahan obat yang berasal dari ekstrak bahan alam. Ekstrak bahan alam, dikenal memiliki manfaat untuk mengobati suatu penyakit tertentu. Ekstrak-ekstrak tersebut, didapatkan dari tumbuhan obat yang mengandung suatu senyawa bioaktif yang dapat memberikan efek farmakologis. Salah satu ekstrak yang telah terbukti memiliki efek farmakologis yakni antikanker adalah ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. Penelitian terbaru, menyebutkan bahwa dalam ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis memiliki senyawa antioksidan golongan flavonoid dan flavonol meliputi *Kaempferitin, Isorhamnetin, Genistein, Orphenadrin* dan *Kaemferol* (Lestari., 2018). Senyawa tersebut memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel T47D dengan nilai IC50 sebesar 362,58 µg/ml (Inayatin., 2018). Namun diperkirakan 40% atau lebih dari senyawa bahan alam memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan memiliki toksisitas yang tinggi. Hal tersebut, dapat mempengaruhi bioavailabilitas suatu senyawa bahan alam di dalam tubuh. Tidak hanya itu, bioavailabilitas suatu senyawa juga sangat dipengaruhi oleh stabilitas senyawa terhadap pH tubuh, metabolisme oleh mikroflora normal dalam saluran pencernaan dan absorpsi melalui dinding usus (Ramadon, dkk.,2016). Oleh sebab itu, penting melakukan pengembangan formula yang dikenal dengan *Novel Drug Delivery System* (NDDS) seperti sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) guna mengurangi toksisitas, meningkatkan aktivitas farmakologi, meningkatkan kelarutan, meningkatkan stabilitas, melindungi dari pH ekstrem, memperbaiki biodistribusi dan mencegah terjadinya degradasi fisik ataupun kimia (Ramadon, dkk.,2016).

Berdasarkan uraian tersebut, maka pada penelitian ini dilakukan uji karakterisasi pada sistem penghantaran obat *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) dengan menggunakan monostearin sebagai lipid padat dan asam oleat sebagai lipid cair menggunakan perbandingan 6:4 ; 12:8 ; 18:12 serta menggunakan ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. Evaluasi yang dilakukan pada penelitian ini adalah karakteristik fisikokimia yang meliputi uji organoleptik, pH, viskositas, ukuran partikel, dan efisiensi penjebakan. Dari formula tersebut, diharapkan terbentuk formula yang ideal sehingga dapat memberikan efek terapi yang baik.

**METODE PENELITIAN**

**Bahan Penelitian**

 Bahan – bahan yang digunakan dalam penelitian ini bila tidak dinyatakan lain, memiliki kemurnian *pharmaceutical grade*. Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis, Monostearin, Asam Oleat, Tween 80, Span 80, Etanol 96%, dpar fosfat pH 7,4 dibuat dari KH2PO4 (kalium dihydrogen fosfat) dan NaOH (natrium hidroksida).

**Pembuatan Sistem NLC ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis**

**Formula**

Sistem NLC ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dibuat dengan perbandingan lipid yang berbeda untuk menghasilkan berat sebesar 20,0 g dan replikasi dilakukan sebanyak tiga kali. Sistem NLC diharapkan memiliki karakteristik organoleptis yang ideal, pH 4-7, viskositas 32,5-2499,5 cPs, ukuran partikel 10-1000 nm, dan efisiensi penjebakan 30-99% .

**Cara Pembuatan Sistem NLC Ekstrak Etanol 96% Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.**

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *High Shear Homogenization*. Sistem NLC ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dibuat dengan cara melelehkan fase lipid (Monostearin dan Asam Oleat) dengan menggunakan variasi lipid berbeda (10%, 20%, 30%) pada suhu 75°C. Pada saat yang sama, masing-masing bahan pada fase air (Tween-80, Span-80 dan dapar fosfat pH 7,4) dipanaskan pada suhu 80°C selama 15 menit. Diangkat ketiga bahan kemudian dilarutakan ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dalam dapar fosfat hingga larut sempurna kemudian disaring untuk mencegah residu. Filtrat yang telah didapatkan, dicampurkan dalam Span 80 dan Tween 80 kemudian, di panaskan lagi pada suhu 80°C selama 10 menit. Disisi lain disiapkan alat *Ultra Turrax* IKA T25 diatas fase lipid, dinyalakan alat dengan kecepatan 3400 rpm sambil dicampurkan fase air secara perlahan ke dalam fase lipid dengan suhu 75°C dilakukan pengadukan selama 30 menit. Setelah 30 menit didapatkan sediaan pre-emulsi *Nanostructured Lipid Carrier*, pre emulsi yang sudah dihomogenisasi, diangkat kemudian dihomogenkan lagi dengan *magnetic stirrer* dengan kecepaan 800 rpm hingga suhu mencapai 33°C. Didapatkan sediaan *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

**Tabel 1**. Formula sistem NLC Ekstrak Etanol 96% Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)Vis.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| No | Bahan | Fungsi | Konsentrasi (%b/b) |
| **F1** | **F2** | **F3** |
| 1 | Ekstrak Daun Krisan Putih | Bahan Aktif | 1 | 1 | 1 |
| 2 | Monostearin | Lipid Padat | 6 | 12 | 18 |
| 3 | Asam Oleat | Lipid Cair | 4 | 8 | 12 |
| 4 | Tween 80 | Surfaktan | 0,55 | 0,55 | 0,55 |
| 5 | Span 80 | Surfaktan | 9,45 | 9,45 | 9,45 |
| 6 | Dapar Fosfat pH 7,4 | Fase Air | Sampai 100 |

**Keterangan** :

Formula I : Sistem NLC Krisan dengan konsentrasi lipid sebesar 10% (Formula 1)

Formula II : Sistem NLC Krisan dengan konsentrasi lipid sebesar 20% (Formula 2)

Formula III : Sistem NLC Krisan dengan konsentrasi lipid sebesar 30% (Formula 3)

**Evaluasi Karakteristik Fisikokimia Sistem NLC Ekstrak Etanol 96% Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)Vis.**

**Pengukuran pH**

Pengukuran pH masing-masing formula dilakukan dengan menggunakan pH meter. Diambil 10 ml sistem NLC ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)Vis, kemudian elektroda pH meter dimasukkan ke dalam sistem NLC ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)Vis lalu dicatat angka yang ditunjukkan pH meter (Hendradi dkk., 2017).

**Pengukuran Viskositas**

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

**Pengukuran Ukuran Partikel**

 Pengukuran ukuran partikel dilakukan menggunakan DelsaTM Nano. Sampel yang akan dianalisis terlebih dahulu ditimbang sampel NLC seberat 1 g. kemudian ditambahkan aquades sebanyak 10 ml, kemudian dihomogenkan. Sampel yang telah homogen dimasukkan ke dalam kuvet. Kuvet yang digunakan harus bersih dari busa dan lemak. Kuvet yang telah diisi sampel dimasukkan ke dalam *sample holder*. Alat dinyalakan dan dipilih menu *particle size*. Alat akan mengukur sampel selama 10 menit. Data yang dihasilkan merupakan ukuran partikel yang dihitung dari fluktuasi

rata-rata intens hamburan cahaya (Annisa dkk., 2016).

EE (%) = ((Ct-Cf / Ct)) x 100%

Keterangan :

Ct : Jumlah bahan obat yang digunakan

Cf : Jumlah bahan obat yang berada pada fase

 Air

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**EVALUASI ORGANOLEPTIS**

 Uji organoleptik dimaksudkan untuk mengetahui tampilan fisik sediaan *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) yang

meliputi warna, bau, konsistensi dan homogenitas. Pengujian ini dilakukan secara visual tanpa bantuan alat khusus.

**Tabel 2.** Hasil evaluasi organoleptis sistem NLC Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

|  |  |
| --- | --- |
| Konsentrasi Lipid pada Formula | Hasil Pengamatan |
| **Warna** | **Bau** | **Konsistensi** | **Homogenitas** |
| 10 %  | Hijau pekat | Berbau seperti ekstrak dan khas minyak | Kental cair | Homogen |
| 20%  | Hijau | Berbau seperti ekstrak dan khas minyak | Semisolid | Homogen |
| 30%  | Hijau pucat | Berbau seperti ekstrak dan khas minyak | Semisolid | Homogen |

 Pada hasil evaluasi warna diperoleh seadiaan dengan warna yang berbeda-beda hal ini dapat terjadi karena faktor kelarutan senyawa dalam ekstrak daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. Menurut (Lestari, 2018) senyawa antioksidan pada ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev).Vis menghasilkan senyawa golongan *flavonoid* yang meliputi *kaemferitrin, kaemferol, isorhamnetin, genistein* dan *orphenadrin*. Kelima senyawa tersebut memiliki kelarutan yang sama, yakni kelarutan yang rendah dalam air (<1µg/ml) dan dalam lemak (Kaur, dkk.,2014; Omer, dkk.,2018; Aditya, dkk,2013; Zhao dkk.,2013). Karena media penjerap obat adalah fase lemak, semakin pekat warna yang dihasilkan pada lipid dengan konsentrasi rendah sehingga semakin banyak senyawa yang larut pada fase air. Begitupun sebaliknya, semakin banyak fase lemak semakin banyak senyawa yang terjerap sehingga warna menjadi pucat (Afina, 2015).

 Aroma khas campuran ekstrak dan minyak merupakan hasil dari pencampuran bahan baku formula yang jumlahnya dominan terdiri dari ekstrak etanol 96% Daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis, lipid padat monostearin dan lipid cair asam oleat. Konsistensi sediaan sistem NLC dipengaruhi oleh konsentrasi lipid, menurut hasil pengamatan secara visual, konsistensi sediaan menjadi memadat seiring dengan meningkatnya konsentrasi lipid. Menurut Muller.,dkk (2002) lipid mempengaruhi tingkat viskositas sistem NLC, meningkatnya konsentrasi lipid meningkatkan nilai viskositas berhubungan dengan konsistensi sediaan ditandai dengan semakin memadatnya sediaan. Selanjutnya yakni uji homogenitas, uji homogenitas bertujuan untuk melihat dan mengetahui tercampurnya bahan-bahan dari sediaan NLC. Pengujian ini dilakukan secara visual dengan cara mengamati rata atau tidaknya bahan NLC. Hasil penelitian menunjukkan tidak adanya gumpalan atau pemisahan fase, sediaan yang homogen dimungkinkan bahan-bahan telah tercampur secara homogen dan jumlah pengemulsi yang digunakan cukup untuk menstabilkan emulsi (Suprobo dkk.,2015).

**EVALUASI NILAI pH**

**Tabel 3.** Hasil evaluasi pH sistem NLC daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

|  |  |
| --- | --- |
| Konsentrasi Lipid pada Formula | Hasil uji pH sistem NLC daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. |
|
| 10 %  | 7,0 ± 0,12 |
| 20%  | 6,7 ± 0,17 |
| 30%  | 6,8 ± 0,2 |

 Selanjutnya, dilakukan evaluasi nilai pH berdasarkan hasil pengukuran pH pada ketiga formula, tidak menunjukkan perbedaan yang terlalu jauh dan masih dalam rentang nilai pH untuk sediaan oral maupun sediaan topikal. Nilai pH pada formulasi sistem Nanostr *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) berkisar antara 6,7 sampai dengan 7 menunjukkan nilai pH mendekati netral. Hal tersebut dikarenakan komposisi bahan yang digunakan dalam sistem (Rahardjo, dkk.,2019). Komposisi bahan *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) memiliki nilai pH yang berbeda seperti dapar fosfat dengan konsentrasi paling besar dalam sistem memiliki pH 7,4 untuk fase lipid, monostearin memiliki pH kisaran 8-10, asam oleat 4,4, surfaktan tween 80 memiliki pH 5-7 dan surfaktan span 80 pH 6-8 (Rowe, 2009). Oleh karena itu, perbedaan konsentrasi pada formulasi sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) menunjukkan nilai yang tidak berbeda nyata (Raharjo dkk.,2019 ; Rowe,2009). Pada formula konsentrasi 10% dan 20% didapatkan nilai rata-rata pH 7,0 ± 0,12 dan 6,7 ± 0,17 yang tergolong dalam pH netral atau sedikit basa, pH tersebut cocok digunakan pada sediaan NLC oral antikanker sehingga penyerapannya lebih banyak pada bagian ileum dan usus besar yang memiliki rentang pH optimal sebesar 6-8 (Nasirizadeh dan Nikouei, 2019) sedangkan pada formula 3 didapatkan rata-rata nilai pH sebesar 6,8 ± 0,2 sehingga cocok untuk sediaan topikal NLC yang memiliki rentang pH 4 hingga 7 (Lambers, dkk.,2006).

**EVALUASI VISKOSITAS**

**Tabel 4.** Hasil evaluasi viskositas sistem NLC daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis

|  |  |
| --- | --- |
| Konsentrasi Lipid pada Formula  | Hasil Uji Viskositas NLC daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis. |
|
| 10 %  | 55,66 ± 2,84 cPs |
| 20%  | 28,86 ± 3,91 cPs |
| 30%  | 28,57 ± 16,85 cPs |

 Evaluasi viskositas dilakukan untuk mengetahui tingkat kekentalan sistem *Nanostructured Lipid Carrier*. Viskositas formulasi sistem *Nanostructured Lipid Carrier* berkisar pada 32,5-2499,5 cPs (Annisa, dkk., 2018). Viskositas NLC dipengaruhi oleh konsentrasi penyusun NLC terutama konsentrasi lipid padat dan lipid cair dan alat yang digunakan pada proses evaluasi. Peningkatan konsentrasi lipid mengarah pada peningkatan interaksi partikel-partikel sehingga menghasilkan struktur yang lebih kaku (Lippacher, dkk., 2004). Untuk alat yang digunakan saat evaluasi yakni semakin besar nilai R pada tipe *spindle* alat uji, semakin mudah untuk

menganalisis sediaan berkonsistensi tinggi. Berdasarkan hasil evalusi, pada formula konsentrasi 10% didapatkan nilai viskositas lebih tinggi dengan nilai rata-rata 55,66 ± 2,84 cPs, dibandingkan dengan formula 20% dan 30% yang memiliki nilai rata-rata viskositas lebih rendah yakni 28,86 ± 3,91 cPs dan 28,57 ± 16,85 cPs. Hal ini dapat terjadi karena ketidak cocokan alat pada

proses evaluasi viskositas. Berdasarkan uji secara organoleptis, hasil dari pengamatan konsistensi pada formula 2 dan 3 menunjukkan kosistensi sediaan semisolid seperti krim. Menurut penelitian Dewi.,dkk (2016) evaluasi nilai viskositas menggunakan viskometer *Brookfield* pada sediaan krim menggunakan spindel R6 atau R7.

**EVALUASI UKURAN PARTIKEL**

**Tabel 5.** Hasil evaluasi ukuran partikel sistem NLC daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

|  |  |
| --- | --- |
| Konsentrasi Lipid pada Formula | Hasil Uji Ukuran Partikel NLC daun*Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)Vis. |
|
| 10 %  | 5530 ± 320,47 nm |
| 20%  | 5337 ± 671,44 nm |
| 30%  | 4676 ± 2215,75 nm |

 Pengukuran partikel merupakan karakteristik paling penting untuk produk nanopartikel yang berpengaruh terhadap kestabilan fisik, kelarutan dan kinerja biologi (Lakshmi dan Kumar, 2010). Proses pengukuran partikel dilakukan menggunakan instrumen *Particle Size Analyzer* (PSA), PSA seri *zetasizer* paling banyak digunakan untuk pengukuran ukuran nanopartikel, koloid, protein, zeta potensial dan bobot molekul (Nuraeni dkk., 2013). Menurut (Zhang dkk., 2011), *Nanostructured Lipid Carrier* memiliki rentang ukuran partikel sebesar 10-1000 nm. Dari data yang ada diketahui bahwa ukuran partikel NLC yang paling kecil adalah formula dengan konsentrasi lipid 30% dengan nilai ukuran partikel rata-rata 4676 ± 2215,75 nm. Faktor penambahan lipid cair pada formula berperan dalam mengecilkan ukuran, menurut Gardouh (2018) dengan meningkatkan konsentrasi lipid cair maka ukuran partikel NLC berkurang, hal serupa juga dilaporkan bahwa penambahan lipid cair ke lipid padat cenderung mendorong pembentukan populasi partikel kecil, yang mungkin disebabkan oleh peningkatan mobilitas molekul matriks setelah penambahan lipid cair (Mu dan Feng.,2003). Sedangkan pada formula dengan konsentrasi 10% dan 20% diperoleh nilai ukuran partikel rata-rata 5530 ± 320,47 nm dan 5337 ± 671,44 nm. Nilai ukuran partikel yang didapatkan berada diluar rentang ukuran sistem nanopartikel namun masih termasuk di dalam ukuran mikropartikel yang mana pada sediaan mikro memiliki rentang ukuran partikel sebesar 0,1-10 µm atau 100-10.000 nm (Zuhro,2019). Ketidaksesuaian ini dapat terjadi karena beberapa faktor bahan aktif formula pada sistem NLC, daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis, digunakan bahan aktif yakni ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis yang mana terkandung berbagai senyawa *multicompound* di dalam ekstrak. Hal ini sesuai dengan yang didapat dari penelitian Zardini (2018) pada analisis ukuran partikel menunjukkan ukuran sistem NLC yang bermuatan obat secara signifikan lebih besar daripada sistem NLC basis karena bahan aktif terjerap pada sistem. Faktor yang juga mempengaruhi ukuran partikel yakni peningkatan kecepatan homogenisasi, yang terjadi karena peningkatan gaya berubahan bentuk partikel zat di bawah tekanan (deformasi) semakin tinggi kecepatan semakin banyak tekanan yang diperoleh oleh sistem sehingga menghasilkan ukuran partikel yang kecil (Gardouh, 2018). Namun hal tersebut belum bisa di aplikasikan dalam sediaan NLC ekstrak etanol daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis, karena jika kecepatan pengadukan ditingkatkan, akan menghasilkan busa pada sediaan sehingga dapat mengganggu stabilitas dari sediaan.

**EVALUASI PERSENTASE EFISIENSI PENJEBAKAN OBAT**

**Tabel 6.** Hasil evaluasi persentase efisiensi penjebakan obat sistem NLC daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis.

|  |  |
| --- | --- |
| Konsentrasi Lipid pada Formula | Hasil Uji Efisiensi Penjebakan Sistem NLC daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.)Vis. |
|
|  10 %  | 33,55% |
| 20%  | 38,77% |
| 30%  | 83,75% |

 Efisiensi penjebakan atau *Entrapment efficiency* merupakan salah satu metode karakterisasi untuk mengetahui seberapa besar presentase zat aktif yang terjebak di dalam sisem NLC (Annisa dkk., 2016). Efisisensi penjebakan merupakan presentase bahan aktif yang terjebak di dalam partikel lipid. Untuk sediaan lipofilik, biasanya memiliki nilai EE antara 90-98% (Rahmawan, dkk.,2012) dan untuk sediaan yang hidrofilik memiliki nilai EE sebesar 30-50% (Ghadiri, dkk.,2012). Penentuan efisiensi penjebakan sistem NLC daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis dilakukan dengan metode sentrifugasi dan dia analisis dengan spektrofotometri UV-VIS. Berdasarkan analisis hasil pengamatan terdapat perbedaan efisiensi penjebakan secara bermakna dari ketiga formula, semakin tinggi kadar asam oleat semakin besar efisiensi penjebakannya dengan hasil pada formula persentase lipid 10% didapatkan 33,55%, formula lipid 20% didapatkan nilai persentase 38,77% dan formula lipid 30% dengan persentase 83,75%. Hal ini dapat disebabkan karena asam oleat yang berfungsi sebagai lipid cair yang dapat menurunkan keteraturan kisi kristal monostearin sehingga dapat memuat bahan obat lebih banyak (Zuang, dkk.,2010), selain itu, lipid padat juga berfungsi sebagai media penjerapan lebih banyak sehingga muatan obat lebih banyak. Untuk formula dengan efisiensi penjebakan obat 33,55% dan 38,77% nilai tersebut masih aman, karena masih termasuk dalam rentang nilai efisiensi penjebakan sediaan hidrofilik sebesar 30-50% (Ghadiri, dkk.,2012) sehingga cocok digunakan untuk sediaan oral karena sifat yang hidrofilik dan memiliki hambatan pelepasan yang kecil sehingga obat lebih mudah larut dalam air dan dengan mudah terdisolusi dalam cairan gastrointestinal untuk kemudian diserap oleh tubuh (Nurfauziah, dkk, 2018). Sedangkan pada sediaan 3 dengan konsentrasi lipid 30% cocok digunakan pada sediaan topikal dengan persen nilai efisiensi penjebakan sebesar 83,75%, nilai ini tegolong dalam sediaan topikal sistem NLC yang memiliki rentang sebesar 90-98% (Rahmawan, dkk.,2012).

**KESIMPULAN**

1. Sistem NLC daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis menggunakan lipid padat Monostearin dan lipid cair Asam Oleat menghasilkan karakteristik fisikokimia yang baik pada hasil pemeriksaan organoleptis, nilai pH, dan persentase efisiensi penjebakan obat. Sedangkan, pada pemeriksaan viskositas dan ukuran partikel belum menghasilkan nilai yang baik dikarenakan ketidakcocokan alat saat proses evaluasi dan faktor dari kandungan bahan aktif sistem NLC.
2. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan karakteristik fisikokimia terbaik pada konsentrasi lipid 10% sebagai sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis sediaan oral antikanker dan 30% sebagai sistem *Nanostructured Lipid Carrier* (NLC) daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis sediaan topikal.

**SARAN**

 Saran yang dapat diberikan untuk penelitian ini adalah:

1. Untuk pengembangan *Novel Drug Delivery System* sistem *Nanostructured Lipid Carrier* ekstrak etanol 96% daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis cocok ditujukan untuk sediaan berukuran mikropartikel.
2. Perlu dilakukan fraksinasi pada senyawa daun *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis yang dipilih guna memperbaiki ukuran partikel.
3. Digunakan alat yang sesuai pada evaluasi uji karakteristik nilai viskositas.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Aditya. N.P, Shim M, Lee I, Lee Y.J, Hyeong Im M, Ko S. 2013. “Curcumin and Genistein Coloaded Nanostructured Lipid Carriers: in Vitro Digestion and Antiprostate Cancer Activity”. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 61: 1878-1883.
2. Aisiyah S, Harjanti R, Nopiyanti V. 2019. ”Pengaruh Panjang Rantai Karbon Lipid Padat terhadap Karkteristik Nanostructured Lipid Carrier Revesratrol”. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*.02: 69-81.
3. Anggraeni Y, Haryanto Y I, Hendradi E.2017.”Physical and Chemical Characteristics of Meloxicam From Nanostrudtured Lipid Carriers System Using Some Concentration Ratios of Monostearin and Alpha-tocopherol Acetate Lipid Matrix”. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*.Vol 10. No 2.
4. Annisa R, Esti H, dan Melani D. 2016. “Pengembangan Sistem Nanostructured Lipid Carriers (NLC) Meloxicam dengan Lipid Monostearin dan Miglyol 808 Menggunakan Metode Emulsifikasi”. *Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi.* Universitas Airlangga.
5. Dewi Rosmala, Anwar Effionora, K.S Yunita.2016.*Uji Stabilitas Fisik Formula Krim Yang Mengandung Ekstrak Kacang Kedelai (Glycine Max)*. Original Article Pharm Sci Res. Depok Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.
6. Ghadiri M, Fatemu S, Vatanara A, Doroud D, Najafabadi R A, Darabi M, dkk. 2012. “Loading Hydrophilic Drug in Solid Lipid Media as Nanoparticles: Statistical Modeling of Entrapment Efficiency and Particle Size”.*International Journal of Pharmaceuti*cs (424): 128-137.
7. Hendradi E, Rosita N, Rahmadhanniar E.2017.”Effect of Lipid Ratio of Stearic Acid And Oleic Acid on Characteristics of Nanostructured Lipid Carrier (NLC) System of Diethylammonium Diclofenac”.*Indonesian J Pharm*.Vol 28 No 4.
8. Hu F.Q, Jiang S.P, Yuan H, Ye Y.Q, Zeng S. 2005. ”Preparation and characterization of stearic acid nanostructured lipid carriers by solvent diffusion method in an aqueous system”. *Colloids and Surfaces B. Biointerfaces*. 45: 167–173.
9. Inayatin L. A. 2018.”*Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 96% Daun Krisan (Chrysanthemum cinerariifolium* (Trev.) Vis*) Terhadap Induksi Apoptosis Daun Penghambatan Siklus Sel pada Sel Kanker Payudara T47D”*. Skripsi. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
10. Kumar dan Lakshmi.2010.”Nano-Suspension Technology: A review”. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol 2.No 4.
11. Lambers H, Piessens S, Bloem H, Pronk, Finked P.2006.”Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora”. *International Journal of Cosmetic Science*.28, 359-370.
12. Lippacher, A., Muller, R.H. And Mader K.2004. “Liquid And Semisolid SLN TM Dispersion For Topical Application, Rheological Characterization.Eur”. *J.Pharm.Biopharm*.58,561-567.
13. Mohanraj, V.J. and Chen, Y. 2007.”Nanoparticle – A Review”. *Tropical J. of Pharmaceutical Research*.Vol 5 No 1, 561-573.
14. Mu L, Feng S. 2003. “A Novel Controlled Release Formulation for the Anticancer Drug Paclitaxel (Taxol):PLGA Nanoparticles Containing Vitamin. E” .*Journal Controlled Release* (86):33-48.
15. Muller R H, Radtke M, Wissing SA. 2002.”Nanostructured Lipid Matrices for Improved Microencapsulation of Drugs”*. Internatonal Journal Pharm*. Department of Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Biotechnology. 242 (121-128).
16. Nasirizadeh S, Nikouei-M B.2019. “Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers in Oral Cancer Drug Delivery”. Journal of Drug Delivery Science and Technology. Volume 55. 101458.
17. Nuraeni W, Daruwati I, Maria W E, Sriyani E M.2013.*Verifikasi Kinerja Alat Particle Size Analyzer (PSA) Horiba LB-550 Untuk Penentuan Distribusi Ukuran Nanopartikel*.Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi Nuklir.PTNBR-BATAN.
18. Nurfauziyah R dan Rusdiana T.2018. “Review: Formulasi Nanoemulsi Untuk Meningkatkan Kelarutan Obat Lipofilik”. *Farmaka*. Vol 16 No 1.
19. Omer S L, Ali J R.2018. “Assay of Orphenadrine Citrate in Pharmaceuticals via Ekstraction-Spectrophotometric Method” .*Iraqi Journal of Science*.Vol 59.No 3A.
20. Qian C, Decker E.A, Xiao H, Mc Clements D.J .2011. “Solid Lipid Nano Particles : Effect of Carrier Oil and Emulsifier Type on Phase Behavior and Physical Stability”. *J Am Oil Chem Soc,* p 17-28.
21. R.Gardouh, Ahmed, Faheim, Samar, Noah, Ahmed, dkk. 2018. “Influence Of Formulation Factors On The Size Of Nanostructured Lipid Carriers And Nanoemulsions Prepared By High Shear Homogenization”. *International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences.*
22. Rahmawan T. Gusta, Rosita Noorma.T.E.2012. “Characterization Of Solid Lipid Nanoparticle P-Methoxy Cinnamic Acid (PMCA) Formulated With Different Lipid Component Stearic Acid And Cetyl Alcohol”. *Pharma Scientia*, P.22-29.