

**PENGEMBANGAN FORMULA *POLYMERIC-LIPID NANOPARTICLE* UNTUK  
SISTEM PENGANTARAN EKSTRAK KAYU MANIS (*CINNAMOMUM  
BURMANNII*) MENGGUNAKAN NA ALGINAT DAN LECITHIN**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan**

**Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



**Oleh :**

**Aviola Fadhillah**

**NIM 155070507111008**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**MALANG**

**2019**



## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aviola Fadhillah

NIM : 155070507111008

Program Studi : Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas  
Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 09 Juli 2019

Yang membuat pernyataan,

(Aviola Fadhillah)

NIM. 155070507111008

## KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul “Pengembangan Formula *Polymeric-Lipid Nanoparticle* untuk Sistem Penghantaran Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum Burmanii*) Menggunakan Na Alginat dan Lecithin”.

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Alvan Febrian Shalas., M.Farm., Apt, selaku Ketua Program Studi Farmasi yang telah membimbing penulis selama menuntut ilmu di program studi sarjana Farmasi FKUB.
2. Hananditia Rachma P, M.Farm.Klin., Apt., selaku ketua tim Tugas Akhir Program Studi Sarjana Farmasi FKUB.
3. Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan ilmu, telah memberikan masukan untuk penelitian, yang sabar membimbing saya untuk bisa menulis dengan baik, sehingga saya dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
4. Ferri Widodo, M.Biomed., Apt sebagai pembimbing kedua yang telah membagi ilmu, yang sabar membimbing saya untuk bisa menulis dengan baik, dan senantiasa memberi semangat, sehingga saya dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
5. Uswatun Khasanah, S.Farm., M.Farm., Apt sebagai penguji I yang telah memberikan kritik dan sarannya dalam penulisan Tugas Akhir saya, sehingga saya dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
6. Allah SWT dan Nabi Muhammad SAW yang telah memberikan petunjuk, kemudahan, kesehatan kepada saya, sehingga saya dapat melaksanakan dan menyelesaikan Tugas Akhir dengan baik.

7. Yang tercinta orang tua saya chusnul ahmadi dan mudji irianik dan juga adik saya tercinta Almarhum amalgam zaki muwaffaq dan anggota keluarga lain yang saya cintai yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang selalu memberikan segala bentuk dukungan, motivasi dan do'anya sehingga saya bisa menyelesaikan Tugas Akhir ini.
8. Segenap Tim Tugas Akhir FKUB yang telah membantu melancarkan urusan administrasi, sehingga saya dapat melaksanakan Tugas Akhir dengan lancar.
9. Segenap laboran Laboratorium Farmasi FKUB yang telah membantu melancarkan urusan penelitian, sehingga saya dapat melaksanakan Tugas Akhir dengan lancar.
10. Tim Tugas Akhir PLN *Cinnamon Extract* (Iswa, Lala, Junita, dan Miranda) yang sudah berjuang bersama, sehingga penelitian dan penulisan tugas akhir dapat berjalan lancar.
11. Sahabat saya (Dana, Nikma, Peggy, Febi, Laras,Alma,Regiana dan Anin) yang sudah banyak membantu
12. Ngopa Ngopi Say (Iswa, Monica, Junita, Fuad, Pradip, Eka) yang memberi semangat, mendoakan, dan menghibur, serta teman-teman seperjuangan S1 lain yang saling mendukung untuk lulus bersama-sama.

Saya menyadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu saya membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun. Semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat.

Malang, 9 Juli 2019

Penulis

## ABSTRAK

Fadhilla, Aviola. 2019. ***Pengembangan Formula Polymeric-Lipid Nanoparticle Untuk Sistem Penghantaran Ekstrak Kayu Manis (Cinnamomum Burmannii) Menggunakan Na Alginat dan Lecithin***. Tugas Akhir. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt. (2) Ferri Widodo, M.Biomed., Apt.

*Polymeric lipid nanoparticle* (PLN) merupakan metode penghantaran obat yang berbasis polimer dan lipid. Kombinasi ini digunakan untuk meningkatkan efek penghantaran dari *lipid nanoparticle* dan juga *polymer nanoparticle*. Ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) memiliki kandungan sinamaldehyd dan polifenol yang dapat digunakan untuk mengontrol kadar gula darah dalam tubuh. Diduga kandungan tersebut memiliki sifat yang mirip dengan insulin. Bahan Na Alginat digunakan untuk melindungi ekstrak sehingga tidak langsung terdegradasi dan dapat membentuk sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol sedangkan lipid yang digunakan ialah lecithin yang dapat meningkatkan cellular uptake ketika berada di tempat aksi (seluler). Lecithin memiliki imunogenisitas yang rendah bersifat *biodegradable* dan memiliki toksisitas intrinsik yang rendah. Poloxamer 407 digunakan sebagai surfaktan untuk fase aqueous. Metode nanopresipitasi ialah metode yang digunakan dalam preparasi *polymeric lipid nanoparticle*. Nanopresipitasi melibatkan antar dua fase yaitu fase minyak / organik dan fase aqueous, dimana fase organik dicampurkan tetes demi tetes ke dalam fase aqueous. Pada penelitian ini digunakan 3 perbandingan Na Alginat dan Lecithin yaitu sebesar 7:1; 3:1; dan 5:3 untuk F1, F2, dan F3. Kemudian dilakukan evaluasi tentang organoleptik, ukuran partikel, *polydispersity index*, z-potential, dan stabilitas. Hasil dari uji organoleptik menunjukkan bahwa sediaan berwarna oranye pucat jernih, berbentuk cair, dan berbau seperti larutan ekstrak kayu manis. Berdasarkan formulasi yang telah dibuat F3 merupakan formulasi yang lebih memenuhi spesifikasi karena memiliki ukuran partikel yang lebih kecil diantara formulasi lainnya yaitu sebesar  $380,07 \pm 3,52$  nm, indeks polidispersitas  $0,66 \pm 0,02$  PDI, dan zeta potensial  $-30,6 \pm 1,15$  mV. Pada hasil uji stabilitas menunjukkan adanya endapan tapi mudah untuk terdispersi sehingga sediaan bisa dikatakan stabil.

Kata kunci: *polymeric lipid nanoparticle*, ekstrak kayu manis, Na Alginat, lecithin, analisis ukuran partikel

## ABSTRACT

Fadhilla, Aviola. 2019. ***Development of Polymeric-Lipid Nanoparticle Formula For Cinnamon Extract (*Cinnamomum Burmannii*) Delivery System Using Na Alginat and Lecithin.*** Final assignment. Pharmacy Study Program of Brawijaya University Faculty of Medicine. Advisers: (1) Oktavia Eka Puspita, S. Farm., M.Sc., Apt. (2) Ferri Widodo, M. Biomed., Apt.

*Polymeric lipid nanoparticle* (PLN) is a drug delivery system based on polymer and lipid. This combination is used to enhance the delivery effect of lipid nanoparticles and polymer nanoparticles. Cinnamon Extract (*Cinnamomum burmannii*) has a content of cinnamaldehyde and polyphenols that can be used to control blood sugar levels in the body. It is suspected that the content has similar properties to insulin. Na Alginat was used to protect the extracts, so they are not directly degraded and can form a drug delivery system with controlled release whereas the lipids used are lecithin that can increase cellular uptake when in the cellular. Lecithin has low immunogenicity which is biodegradable and has a low intrinsic toxicity. Poloxamer 407 was used as a surfactant for the aqueous phase. The nanoprecipitation method is a method in the preparation of polymeric lipid nanoparticles. Nanoprecipitation involve between two phases of the oil/organic phase and the aqueous phase, which the organic phase is mixed by the aqueous phase. In this study used 3 ratio of Na Alginat and Lecithin namely 7:1; 3:1; and 5:3 for F1, F2, and F3. Then they were conducted organoleptic evaluation, particle size, polydispersity index, z-potential, and stability test. The result of an organoleptic test showed that the solutions were pale orange, liquid in consistency, and smells like a cinnamon extract solution. Based on the formulation that has been made, F3 was a formulation that more fulfill the specifications because it has a smaller particle size among formulations. The size was  $380.07 \pm 3.52$  nm, polydispersity index  $0.66 \pm 0.02$ , and Zeta potential  $30.6 \pm 1.15$  mV. In the results of stability tests indicate the presence of sediments but easy to disperse, so that the preparation can be said stable.

Keywords: polymeric lipid nanoparticle, cinnamon extract, Na Alginat, lecithin, particle size analysis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT .....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang .....	5
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan .....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.1 Tujuan Khusus .....	6
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
1.4.1 Manfaat Akademis .....	6
1.4.1 Manfaat Praktis .....	6
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	7
2.1 Kayu Manis ( <i>Cinnamomum Burmannii</i> ).....	7
2.1.1 Pengertian Kayu Manis .....	7
2.1.2 Habitat Kayu Manis .....	7
2.1.3 Morfologi Kayu Manis.....	8
2.1.4 Klasifikasi Tanaman Kayu Manis.....	8
2.1.5 Kandungan dalam Tanaman Kayu Manis.....	9
2.1.6 Tinjauan Farmakologi.....	9
2.1.7 Aktivitas Kayu Manis Terhadap Pengobatan DM .....	10
2.2 Sistem Penghantaran Obat Nanopartikel .....	11
2.2.1 Nanopartikel .....	11
2.2.2 Ukuran Partikel.....	12
2.2.3 Pelepasan Obat Nanopartikel.....	12
2.2.4 Sifat Permukaan Nanopartikel.....	13
2.3 Polimer .....	14
2.4 Na Alginat.....	15
2.5 Lipid.....	16
2.6 <i>Polymeric lipid nanoparticle</i> .....	17
2.7 Metode Pembuatan Nanopartikel .....	20
2.7.1 Nanopresipitasi .....	20
2.7.2 Dispersi dari Polimer .....	20
2.7.3 Polimerisasi.....	22
2.7.4 Koaservasi dan Gelasi Ionik .....	22
2.8 Nanopartikel Na Alginat dan Lecithin .....	23
2.9 Monografi Bahan .....	24
2.9.1 Na Alginat .....	24
2.9.2 Lecithin .....	24



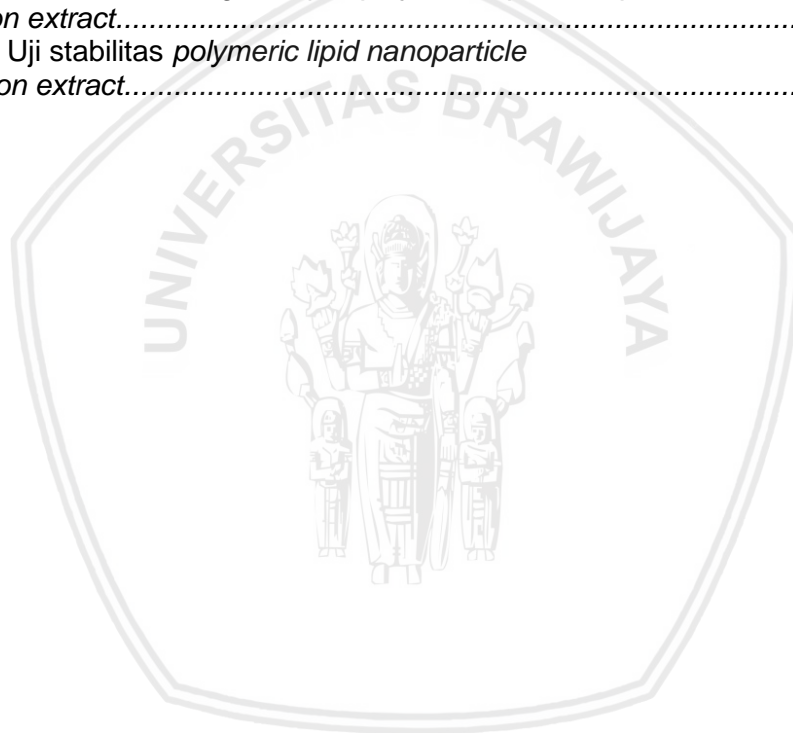


<b>BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN .....</b>	<b>28</b>
3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	28
3.2 Penjabaran Kerangka Konsep .....	29
3.3 Hipotesis Penelitian .....	30
<b>BAB 4. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>31</b>
4.1 Rancangan Penelitian.....	31
4.2 Variabel Penelitian.....	31
4.2.1 Variabel Bebas .....	31
4.2.2 Variabel Terikat .....	31
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	31
4.4 Bahan dan Alat/ Instrumen Penelitian .....	31
4.5 Definisi /Operasional.....	32
4.6 Prosedur Penelitian .....	32
4.6.1 Identifikasi Kandungan Polifenol <i>Cinnamon Extract</i> .....	32
4.6.2 Preparasi <i>Polymeric lipid nanoparticle Cinnamon Extract</i> ...	33
4.7 Rancangan Formula .....	35
4.7.1 Formulasi .....	35
4.7.2 Rasionalisasi Formula .....	35
4.8 Faktor-faktor yang mempengaruhi karakteristik PLN .....	39
4.8.1 Analisis Ukuran Partikel, <i>polydispersity index</i> , dan <i>Z-potensial</i> .....	39
4.8.2 Uji Stabilitas .....	40
4.9 Analisis Data .....	40
<b>BAB 5. HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA .....</b>	<b>42</b>
5.1 Hasil Identifikasi Kandungan Polifenol <i>Cinnamon Extract</i> .....	42
5.2 Hasil Optimasi <i>Polymeric lipid nanoparticle Cinnamon Extract</i> ...	43
5.3 Hasil Karakterisasi <i>Polymeric lipid nanoparticle Cinnamon Extract</i> .....	45
5.4 Hasil Analisis Statistik.....	47
5.5 Hasil Uji Stabilitas .....	49
<b>BAB 6. PEMBAHASAN .....</b>	<b>52</b>
6.1 Pembahasan Hasil Penelitian .....	52
6.2 Keterbatasan Penelitian .....	57
6.3 Implikasi Pada Bidang Farmasi.....	58
<b>BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>59</b>
7.1 Kesimpulan.....	59
7.2 Saran.....	59
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>60</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>69</b>



## DAFTAR GAMBAR

2.1 Kulit Kayu Manis.....	8
2.2 Struktur Dari <i>Polymeric lipid nanoparticle</i> .....	19
2.3 Struktur Kimia dari Na Alginat.....	25
3.4 Struktur Kimia dari Lecithin .....	26
3.5 Struktur Kimia dari Poloxamer 407.....	27
5.1 Hasil Skrinning Kandungan Polifenol <i>Cinnamon extract</i> .....	43
5.2 Hasil Pemeriksaan Organoleptik <i>polymeric lipid nanoparticle Cinnamon extract</i> .....	45
5.4 Hasil Uji stabilitas <i>polymeric lipid nanoparticle Cinnamon extract</i> .....	51



**DAFTAR TABEL**

4.1 Perbandingan Jumlah Komponen Polimer dan Lipid ..... 34

4.2 Komposisi Formula *Polymeric lipid nanoparticle Cinnamon Extract* ... 35

5.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptik *Polymeric lipid nanoparticle Cinnamon extract*..... 44

5.2 Hasil Evaluasi Karakteristik *Polymeric lipid nanoparticle Cinnamon extract*..... 46

5.3 Hasil Uji Stabilitas *Polymeric lipid nanoparticle Cinnamon extract*..... 50



## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Banyak penelitian tentang tanaman herbal dan ada 133 famili tumbuhan dari 419 spesies yang memiliki manfaat sebagai antidiabetes mellitus (Govindappa,2015). *Cinnamomum zeylanicum* merupakan kayu manis yang memiliki manfaat sebagai antidiabetes mellitus. Tetapi di negara Indonesia kayu manis yang sering ditemukan ialah *Cinnamomum burmannii* yang juga memiliki aktivitas sebagai antidiabetes mellitus. Kandungan utama dari *Cinnamomum zeylanicum* ialah eugenol (65-89%) sedangkan kandugan utama *Cinnamomum burmannii* ialah cinnamaldehyde (60-77%) tetapi perbedaan dari keduanya ialah dimana *Cinnamomum burmannii* tidak memiliki kandungan kumarin sedangkan *Cinnamomum zeylanicum* memilki kandungan kumarin (0,4%) (Handayani dan Ahmad, 2006).

Cinnamon berasal dari kata yunani yaitu kayu manis. Kayu manis merupakan tumbuhan dari genus *Cinnamomum* dengan famili *Lauraceae*, berupa tumbuhan berkayu. Kayu manis biasanya dikenal sebagai rempah-rempah. Tumbuhan ini tersebar di cina, australia, dan asia tenggara. Ada banyak spesies dari genus *cinnamomum* jumlahnya sekitar 250 spesies tetapi hanya ada empat spesies yang utama. Empat spesies tersebut adalah *Cinnamomum zeylanicum*, *Cinnamomum loureirii*, *Cinnamomum burmannii* dan *Cinnamomum aromaticum* (Bandara, 2011). Cinnamon merupakan tanaman yang paling banyak digunakan dalam industri makanan maupun minuman. Sejak jaman dahulu *Cinnamomum* sudah banyak dikenal di seluruh

dunia sebagai pengobatan. Dalam pengobatan Ayurvedic, kayu manis bermanfaat untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan, seperti radang pada sendi, diare dan untuk mengatasi menstruasi yang tidak teratur. Tetapi saat ini kayu manis banyak digunakan sebagai pencegahan dan suplemen untuk berbagai penyakit seperti, sindrom metabolik, resistensi insulin pada diabetes mellitus tipe 2, hiperlipidemia dan peradangan pada sendi. Kayu manis dikenal sebagai tanaman yang memiliki aktivitas sebagai antidiabetes, antioksidan, anti inflamasi, dan sebagai anti-bakteri (Rafehi,2012).

Sudah banyak penelitian tentang ekstrak kayu manis dan ditemukan seyawa yang dapat mengontrol kadar gula darah dalam tubuh. Diduga kandungan tersebut memiliki sifat yang mirip dengan insulin sehingga diharapkan dapat bekerja seperti insulin di dalam tubuh (Hlebowicz,2007). Menurut Kannappan dkk tahun 2006 kayu manis memiliki kemampuan untuk mengurangi kadar glukosa darah dari tikus yang diberi diet tinggi fruktosa. Ketika tikus diberikan diet tinggi fruktosa maka serum insulin dan HBA1cnya menjadi tinggi. Setelah pengobatan dengan kayu manis terjadi penurunan yang signifikan dari insulin dan HBA1c.

Kayu manis memiliki kandungan utama Cinnanmaldehyde yang merupakan golongan polyphenols dan memiliki peran utama dalam memperbaiki kondisi penyakit diabetes mellitus tipe 2 (Huang, dkk., 2011 dan Sheng, dkk., 2008). Ada 2 mekanisme kerja dari komponen ini yang pertama bekerja sebagai antioksidan dan yang kedua bekerja dengan cara menurunkan kadar glukosa di dalam darah dengan mempengaruhi beberapa jalur sinyal insulin yaitu reseptor insulin, glucose transporter 4 (GLUT 4), glucose transporter-1, (GLUT-1), glucagon-like peptide-1 (GLP-1),

Peroxisomeproliferator activator receptor (PPAR), aktifitas  $\alpha$  glucosidase, pengaruh pada glukoneogenesis, dan pengosongan lambung (Medagama, 2015).

Cinnamaldehida memiliki bioavailabilitas sebesar 20% dengan waktu paruh 1.7 jam, dengan metabolit sebanyak 48% ditemukan di urin dan feses. Ekskresi cinnamaldehida dilakukan utamanya oleh hati dan ginjal, dengan sebagian besar cincin aldehida. Cinnamaldehida telah berubah menjadi *hippuric acid* di dalam liver. *Hippuric acid* di dalam liver bersifat aktif untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah tetapi karena adanya *first pass metabolism* sehingga konsentrasi dari *hippuric acid* berkurang cukup signifikan sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Hal ini memerlukan pendekatan sistem pengantaran untuk meningkatkan bioavailabilitas komponen fitokimia *cinnamon extract* dan menghindarkan dari kerusakan *first pass metabolism* pada liver. Pendekatan sistem penghantaran yang dapat digunakan untuk mengatasi masalah *cinnamon extract* tersebut salah satunya yaitu sistem penghantaran *polymeric lipid nanoparticle* (Chen et al, 2009).

Nanopartikel memiliki beberapa kelebihan yaitu dapat memiliki kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal, kemampuan untuk menembus dinding sel yang lebih tinggi, baik melalui difusi maupun opsonifikasi, dan fleksibilitasnya untuk dikombinasi dengan berbagai teknologi lain sehingga membuka potensi yang luas untuk dikembangkan pada berbagai keperluan dan target. Kelebihan lain dari nanopartikel adalah adanya peningkatan afinitas dari sistem karena peningkatan luas permukaan kontak pada jumlah yang sama, terjadi pengurangan toksisitas obat di dalam darah dan terjadi

peningkatan indeks terapeutik. Dalam beberapa kurun waktu telah dikembangkan metode nanoteknologi untuk membuat nanopartikel yang sesuai dengan spesifikasi. Tujuannya ialah agar dapat meningkatkan bioavailabilitas obat yang tidak efektif saat digunakan secara oral, sistem penghantaran obat berdasarkan nanoteknologi dapat menjaga zat aktif dari degradasi, dan pencapaian obat ke dalam target jadi lebih spesifik (Kawashima, 2000).

Kombinasi antara polimer dan lipid dapat memperlama waktu tinggal obat dipermukaan sel absorpsi sehingga obat dapat berpartisipasi ke dalam sel beta pankreas dan juga dapat melindungi zat aktif dari degradasi di saluran pencernaan (O'Driscoll, 2002). Polimer nano partikel terbukti efektif dan efisien saat diberikan dalam rute oral maupun intravena karena ini merupakan polimer yang biodegradabel yang dikelilingi oleh membran nano yang berpori dan dapat digunakan sebagai pembawa insulin (Harsoliya, 2012).

Jenis polimer yang digunakan ialah Na alginat yang memiliki kandungan utama dari alginat yang tersusun atas asam guluronat dan manuronat, dengan ikatan 1,4  $\beta$ -D asam manuronat dan  $\alpha$ -L guluronat (Draget, et al., 2005 ; Donati et al., 2009 ; Ertesvag et al., 2009). Na alginat memiliki sifat yang biokompatibel, tidak beracun, dan merupakan polimer yang biodegradabel (Sachan et al, 2009 ; Sosnik, 2014). Pada keadaan pH asam, Na alginat telah dapat melindungi senyawa aktif obat sehingga tidak langsung terdegradasi dan sudah terbukti mempunyai peran dalam membentuk sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol. Lipid yang digunakan ialah lipid lecithin yang dapat dikombinasikan dengan polimer untuk menghasilkan nanopartikel solid berdasarkan interaksi hidrofobik. Perpaduan antara dua

kombinasi ini dapat mengurangi toksisitas, melindungi permukaan nanopartikel yang dibentuknya sehingga dapat mencegah kebocoran partikel, dan meningkatkan *cellular uptake* (Galleti, dkk., 2015). Spesifikasi ukuran nanopartikel yang dapat diabsorpsi dalam saluran cerna yaitu <200 nm. Pada penelitian Liu, dkk. pada tahun 2016, perbandingan Na alginat dan lecitin sebesar 1 : 10 dalam formulasi *Polymeric lipid nanoparticle* dapat menghasilkan ukuran partikel sebesar 159,4 nm (Liu, dkk., 2016). Dengan demikian, perbandingan tersebut dapat menjadi dasar dalam formulasi *Polymeric lipid nanoparticle* yang mengandung ekstrak kayu manis pada penelitian ini. Berdasarkan penjelasan diatas, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan formula yang optimum dari *Polymeric lipid nanoparticle*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berapakah rasio formula yang optimum dari *Polymeric lipid nanoparticle* dalam sistem penghantaran ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) menggunakan Na alginat dan lecitin berdasarkan spesifikasi ukuran partikel <1000nm ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

- 1) Mengembangkan formula sistem pengantaran ekstrak kayu manis menggunakan formulasi berbasis nanoteknologi yang mengkombinasikan bahan polimer dan lipid.



### 1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui formula kombinasi Na alginat sebagai polimer dan lecitin sebagai lipid yang optimal untuk menghantarkan ekstrak kayu manis dalam bentuk nanopartikel dengan menggunakan teknik nanopresipitasi

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Akademik

Memberikan pengetahuan mengenai formula sistem pengantaran ekstrak kayu manis menggunakan formulasi berbasis nanoteknologi yang mengkombinasikan bahan Na alginat sebagai polimer dan lecitin sebagai lipid.

### 1.4.2 Manfaat Praktisi

Keutamaan penelitian ini adalah formulasi ekstrak kayu manis dalam bentuk nanopartikel polimer-lipid memungkinkan untuk mengembangkan potensi kemanfaatan kayu manis (*Cinnamomum camphora*) pada penggunaan klinis. Formula yang dihasilkan dapat dikemas dalam bentuk sediaan yang *acceptable* dan prosedur pembuatannya yang *feasible* untuk pembuatan skala industri merupakan keuntungan untuk mendukung prospek *Cinnamomum burmanii* sebagai *functional food product*. Selain itu juga dapat berkontribusi dalam program pencegahan atau pun penatalaksanaan kondisi diabetes dan memberikan *added value* pada tanaman kayu manis. Hal ini mengingat bahwa ketersediaan kayu manis di Indonesia melimpah

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*)

##### 2.1.1 Pengertian Kayu manis

*Cinnamomum burmannii* merupakan nama ilmiah dari tanaman kayu manis yang dibudidayakan di Indonesia dan diambil kulitnya di daerah pegunungan sampai ketinggian 1.500 m di atas permukaan laut. Tanaman ini memiliki daun muda yang berwarna merah, hijau, lonjong atau bulat telur dan ketinggian pohonnya dapat mencapai 1 m sampai 12 m (Hasan,2011).

Kulit kayu manis banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia untuk mengobati berbagai macam penyakit diare dan gangguan pencernaan. Sedangkan ekstrak kayu manisnya dapat digunakan sebagai obat antidiabetes mellitus dan sudah terbukti dapat memberikan manfaat pada orang yang memiliki penyakit diabetes mellitus tipe 2, defisiensi insulin, intoleransi glukosa, sindrom metabolik, dan resistensi insulin (Anderson, 2008).

##### 2.1.2 Habitat kayu manis

Tanaman kayu manis merupakan salah satu tumbuhan asli Indonesia yang tersebar di seluruh nusantara, seperti Sumatra, Maluku, Jawa dan Papua. Tanaman kayu manis adalah satu tanaman tahunan yang di manfaatkan sebagai rempah-rempah pada bagian kulit kayunya (Al-dhubiab,2012).

### 2.1.3 Morfologi kayu manis

Tumbuhan kayu manis berbentuk pohon yang memiliki tinggi berkisar antara 5 – 15 m, kayunya berwarna merah agak kecoklatan, kulit pohon berwarna abu-abu tua yang mempunyai bau yang khas, Daun tunggal, kaku seperti kulit, letak berseling, panjang tangkai daun 0,5 – 1,5 cm dengan 3 buah tulang daun yang tumbuh melengkung. Bentuk daun elips memanjang dengan panjang 4 – 14 cm dan lebar 1,5 – 6 cm, ujung runcing, tepi rata, permukaan atas licin warnanya hijau. Daun muda berwarna merah pucat. Bunganya berkelamin dua atau bunga sempurna dengan warna kuning. Berikut bentuk kulit dari tumbuhan kayu manis (Al-dhubiab,2012).



**Gambar 2.1 Kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii*)**

### 2.1.4 Klasifikasi tanaman kayu manis (Al-dhubiab,2012).

Kayu manis dapat digolongkan ke dalam kingdom Plantae dan subkingdom Tracheobionta. Tanaman ini termasuk pada super divisi Spermatophyta dan divisi Magnoliophyta. Spesies dari tanaman kayu manis

adalah *Cinnamomum burmannii*, yang tergolong dalam kelas Magnoliopsida, sub kelas Magnoliidae dan ordo Cinnamomum.

### 2.1.5 Kandungan dalam tanaman kayu manis

Kayu manis memiliki kandungan seperti alkohol sinamat, kumarin, asam sinamat, sinamaldehyd, antosinin dan minyak atsiri dengan kandungan gula, protein, lemak sederhana, pektin dan lainnya (Al-Dhubiab, 2012).

Ervina dkk (2016) menyatakan bahwa kandungan utama kayu manis adalah senyawa sinamaldehyda dan eugenol. Chen et al (2014) menemukan diantara 4 spesies cinnamon yaitu *Cinnamomum burmannii*, *Cinnamomum verum*, *Cinnamomum aromaticum*, dan *Cinnamomum Loureiroi* semua ekstrak dari tanaman ini memiliki efek farmakologi yang sama hanya saja *Cinnamomum burmannii* memiliki rasa yang tidak terlalu pahit seperti *Cinnamomum cassia* and *Cinnamomum loureiroi*.

### 2.1.6 Tinjauan Farmakologi

Kayu manis memiliki efek farmakologi yang bermanfaat dalam menurunkan kadar glukosa dalam darah. Sinamaldehyd merupakan kandungan dari kayu manis yang dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah. Mekanisme dari sinamaldehyde ialah dengan cara menghambat enzim alfa glukosidase. Enzim ini merupakan enzim yang terdapat pada usus halus dan berfungsi untuk memecah polisakarida dan disakarida menjadi glukosa (Utami,2013).

Senyawa lain dalam kayu manis yang dapat menurunkan kadar glukosa darah yaitu MHCP (Methylhidroxy Calcone Polymer), yang merupakan suatu flavonoid yang bekerja mirip insulin. Mekanisme kerja MCHP ialah dengan cara meningkatkan konsentrasi dari IRS-1 sehingga akan mengaktifkan jalur PI-3K. Aktivasi jalur PI-3K menyebabkan stimulasi proliferasi sel-sel, peningkatan sintesis lipid, protein, dan glikogen oleh glikogen sintase. Kemudian proses selanjutnya ialah GLUT-4 yang terdapat dalam sitosol mengalami pergerakan menuju membran sel akibat adanya PI-3K sehingga glukosa dapat masuk ke dalam sel dan menuju ke mitokondria untuk diubah menjadi ATP. Mekanisme lain dari MHCP ialah dengan menghambat enzim GSK-3b untuk menghambat proses sintesis glikogen dan PTP-1 yang akan berfungsi dalam proses defosforilasi reseptor insulin (Hlebowicz, 2007).

### **2.1.7 Aktivitas kayu manis terhadap pengobatan diabetes**

Sejumlah penelitian telah menunjukkan adanya aktivitas antidiabetes mellitus pada tanaman kayu manis. Menurut penelitian dari Tjahjani dkk (2014) telah membuktikan bahwa ekstrak kayu manis pada dosis 20,8 mg memiliki efek terapi yang sama dengan obat glibenklamid dalam menurunkan glukosa darah.

## 2.2 Sistem Penghantaran Obat Nanopartikel

### 2.2.1 Nanopartikel

Telah berkembang dalam beberapa kurun waktu mengenai nanoteknologi dengan berbagai metode untuk membuat nanopartikel dalam beberapa bentuk dan ukuran sesuai dengan kebutuhan. Ukuran partikel yang tergolong kecil membuat nanopartikel memiliki sifat yang berbeda. Ukuran partikel ini dapat berbeda pada nanopartikel, bergantung pada jenis teknik nanoteknologi yang digunakan. Keuntungan dari teknik nanoteknologi menurut Jain et al (2010) ialah sistem penghantar obat berdasarkan nanoteknologi dapat menjaga zat aktif dari degradasi, membantu menurunkan jumlah dosis yang dibutuhkan, sistem penghantar berdasarkan ukuran nano dapat digunakan pada obat yang tidak larut, pencapaian obat ke dalam target jaringan lebih spesifik. Disamping kelebihanannya, nanopartikel juga memiliki beberapa kekurangan, antara lain: nanopartikel susah dalam penanganan dan penyimpanan karena mudah teragregasi, nanopartikel tidak cocok untuk obat dengan dosis besar karena ukurannya kecil, nanopartikel dapat memasuki bagian tubuh yang tidak diinginkan yang dapat menimbulkan akibat yang berbahaya, misalnya dapat menembus membran inti sel dan menyebabkan kerusakan genetik yang tidak diinginkan atau mutasi (Jain et al., 2010).

Secara garis besar, nanopartikel dibagi menjadi 2 tipe, yaitu nanopartikel polimer (polymeric nanoparticle) dan nanopartikel lemak padat (solid lipid nanoparticle). Nanopartikel polimer terbentuk dari polimer yang

bersifat mampu didegradasi oleh tubuh (biodegradable) dan biokompatibel (Sailaja and Vineela, 2014).

### **2.2.2 Ukuran partikel**

Nanopartikel memiliki kisaran ukuran 10-1000 nm. Nanopartikel memiliki luas permukaan yang besar serta jumlah atom yang banyak di permukaan, sehingga memiliki energi permukaan dan tegangan permukaan yang rendah yang memudahkan partikel menembus ke dalam membran sel. Sifat-sifat tersebut dapat diubah-ubah dengan mengatur ukuran partikel, komposisi kimiawi, memodifikasi permukaan, dan mengatur interaksi antarpartikel. Nanopartikel yang memiliki ukuran 100 nm memiliki uptake 2,5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan partikel berukuran 1  $\mu\text{m}$  dan 6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan partikel berukuran 10  $\mu\text{m}$ . Apabila ukuran partikel semakin kecil, maka rasio luas permukaan terhadap volume semakin besar. Sehingga mengimplikasikan bahwa semakin banyak jumlah obat yang mendekati permukaan partikel dibanding molekul lebih besar. Semakin obat mendekati permukaan partikel, maka pelepasan obat akan semakin cepat. Partikel yang berukuran 200 nm dan lebih besar 200 nm memiliki kecenderungan untuk mengaktivasi sistem limfatik dan akan hilang dari sirkulasi lebih cepat. Oleh karena itu, ukuran nanopartikel yang optimal yaitu kurang dari 200 nm (Greco, 2002).

### **2.2.3 Pelepasan Obat Nanopartikel**

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi obat dalam pelepasannya antara lain kelarutan obat, desorpsi pada permukaan atau obat yang

teradsorpsi, erosi atau degradasi matriks, difusi obat melalui matriks nanopartikel, kombinasi dari proses erosi atau difusi, kelarutan, dan difusi (Mohanraj dan Chen, 2006). Ketika obat yang berukuran nanopartikel dilapisi oleh polimer maka lapisan membrannya bersifat sebagai penghalang untuk pelepasannya. Kecepatan pelepasan juga dapat dipengaruhi oleh penambahan suatu bahan dan interaksi ionik antara obat. Menurut penelitian dari Calvo (1997) menyatakan bahwa ketika ada penambahan bahan seperti ethylene oxide-propylene oxide block copolymer (PEO-PPO) dapat mengurangi interaksi antara obat bovine serum albumin dan (BSA) dengan material matriks (kitosan) karena adanya interaksi kompetitif elektrostatis dari PEO-PPO dengan kitosan, sehingga dapat meningkatkan pelepasan dari obat.

#### **2.2.4 Sifat Permukaan Nanopartikel**

Ketika obat yang berukuran nanopartikel diberikan dalam rute intravena maka akan mudah untuk dikenali oleh sistem imun dan kemudian akan dibersihkan oleh fagosit yang terdapat dalam sirkulasi (Brigger, et al, 2002). Ketika terjadi penggabungan obat dengan pembawa maka dapat menyebabkan modifikasi pada profil biodistribusi obat yang berfungsi sebagai penghantaran pada mononuclear phagocytes system (MPS) yang meliputi hati, limpa, paru-paru dan sumsum tulang. Sehingga untuk meningkatkan pelepasan ke target obat harus dilakukan modifikasi untuk memperkecil opsonisasi dan memperlama keberadaan nanopartikel dalam sirkulasi dengan cara melakukan penyalutan permukaan nanopartikel dengan menggunakan polimer hidrofilik atau surfaktan atau dengan



melakukan formulasi nanopartikel dengan kopolimer biodegradabel dengan segmen hidrofilik seperti polyethylene glycol (PEG), polietilen oksida, polyoxamer, tween 80 (Mohanraj dan Chen, 2006).

### 2.3 Polimer

Polimer merupakan molekul rantai dengan molekul gabungan monomer yang berulang. Keberulangan monomer ini membuat polimer memiliki sifat kimiawi khas yang kuat. Sifat kimiawi dari satu buah monomer utamanya gugus fungsi spesifik yang berperan pada berbagai keperluan interaksi kimiawi, tersedia dalam jumlah yang banyak dan membuka peluang untuk dimanfaatkan pada banyak keperluan yang membutuhkan interaksi kimiawi spesifik dalam jumlah yang melimpah, misalnya sebagai fase diam dalam pemisahan pada kromatografi, serta dalam pengembangan sediaan seperti bovine serum albumin (BSA). Polimer nanopartikel menggunakan polimer yang *biodegradable* dan biokompatibel seperti polimer alam (misalnya gelatin dan kitosan) atau polimer sintetis (misalnya polilaktid, poliakrilsianokrilat dan lain – lain) (Sailaja and Vineela, 2014). Polimer sendiri merupakan senyawa yang digunakan untuk membentuk struktur ikatan pada gel. Polimer dibagi menjadi beberapa klasifikasi, di antaranya polimer alam, polimer semisintetis, polimer sintetis, senyawa anorganik, dan surfaktan (Kumar et al., 2004).

Xie dan Smith (2010) melaporkan telah dapat menghasilkan sistem nanopartikel berbasis poly(lactic co-glycolic acid) (PLGA) dengan distribusi ukuran partikel yang homogen. Nanopartikel berbasis PLGA dapat digunakan sebagai penghantaran DNA dengan metode evaporasi-difusi emulsi,

menghasilkan suatu nanosfer dengan polivinil alkohol sebagai stabilisator. Pada metode ini, campuran formula dalam etil asetat dihomogenisasi, dan ditetesi dengan air untuk menghasilkan suatu nano-presipitat (Kumar et al., 2004). Nanopartikel PLGA-PEG juga telah terbukti mempunyai peran dalam membentuk sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol, di mana sistem nanopartikel ini melepaskan obat dengan lambat hingga 7 hari (in vitro) dan 11 hari (in vivo) dengan biodegradasi gradual (Kumar et al., 2004).

#### 2.4 Na Alginat

Na alginat merupakan polimer murni dari asam uronat yang tersusun dalam bentuk rantai linier panjang. Selain selulosa, alginat juga menyusun dinding sel pada ganggang coklat. Bentuk alginat di pasaran bisa berupa tepung natrium, kalium, atau ammonium alginat yang larut dalam air maupun tepung kalsium atau asam alginat yang tidak larut dalam air (Dwijayanti, 2009). Pemerian natrium alginat berupa serbuk putih, pucat hingga berwarna coklat kekuningan, tidak berbau, dan berasa. Natrium alginat larut dalam air membentuk koloid kental dan tidak larut dalam medium dengan pH kurang dari 3, etanol (96%), eter, kloroform, dan pelarut organik lainnya. Natrium alginat merupakan garam natrium dari asam alginat yang terdapat gugus 1,4 yang terikat residu asam amino  $\alpha$ -L-gulosiluronat dan  $\beta$ -D-manosiluronat. Bersifat higroskopis, walaupun stabil jika disimpan pada kelembaban yang relatif rendah dan suhu dingin. Natrium alginat stabil pada pH 4 – 10, jika di bawah pH 3 akan menghasilkan endapan asam alginat (Rowe et al., 2009).

Na alginat merupakan polimer anionik dapat bereaksi dengan kation divalen seperti  $\text{CaCl}_2$ . Penggunaan alginat sebagai matriks dalam penelitian ini karena alginat merupakan polimer yang biokompatibel, biodegradabel dan tidak toksik, sehingga aman bagi tubuh apabila diaplikasikan sebagai obat. Na alginat pernah dilakukan uji in vivo untuk terapi pada penyakit diabetes mellitus dengan sistem penghantaran *Polymeric nanoparticle* menggunakan kombinasi antara Na alginat dan chitosan. Dipilih antara 2 kombinasi ini karena bersifat biodegradable, biokompatibel, tidak beracun, dan tidak imunogenik, mukoadhesif dan aman untuk pengobatan oral secara in vivo. Hasil dari kombinasi ini menunjukkan tidak adanya toksisitas secara in vivo sehingga memastikan bersifat biokompatibel dan biodegradabel untuk pemberian oral dan juga terjadi penurunan kadar glukosa darah pada tikus (Yi, et al., 1999).

Pada studi in vivo membuktikan bahwa Na alginat dapat terakumulasi dalam sel Kupffer, sel parenkim dalam hati dan fagosit dalam limpa dan hati. Na alginat diabsorpsi pada Peyer's patches dan dapat meningkatkan kemampuan target pada mukosa usus (Yi, et al., 1999).

## 2.5 Lipid

Lipid yang digunakan ialah lecithin. Lecithin memiliki struktur yang unik karena dapat menarik air (hidrofilik/polar) dan dua bagian lain yang tertarik pada lemak (lipofilik/non polar). Bagian yang polar terdiri dari ester fosfat sedangkan bagian yang non polar terdiri dari dua rantai asam lemak. Lecithin mengandung asam lemak yang tidak jenuh yang memiliki kompatibilitas yang tinggi di dalam tubuh dan bagus dalam penetrasinya. Lecithin dapat berasal

dari hasil isolasi dari alam yang bervariasi pada jenis basa nitrogennya serta rantai asam lemaknya (Belitz,dkk,1999).

Terdapat peneitian tentang PLN antara chitosan dan lecithin yang mana hasilnya menunjukkan preparasi nanopartikel chitosan dan lecithin yang diisi obat dapat menghantarkan obat ke sel target dan waktu pelepasan yang tepat. Enkapsulasi insulin ke dalam nanopartikel chitosan-lecithin multilayer memberikan peningkatan hasil pelepasan insulin setelah pemberian secara oral (Liu *et al.*, 2016).

## **2.6 Polymeric lipid nanoparticle**

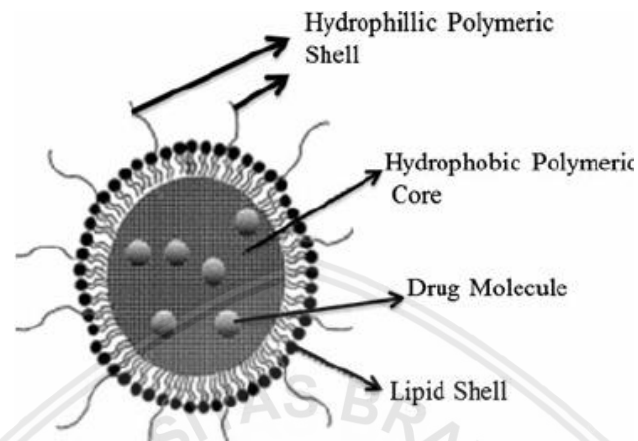
Nanopartikel lipid padat adalah pembawa koloidal berbahan dasar lipid dengan ukuran 20-1000 nanometer yang terdispersi dalam air atau larutan surfaktan dalam air, berisi inti hidrofob padat disalut oleh fosfolipid lapis tunggal. Inti padat ini berisi senyawa obat yang didispersikan dalam matriks lemak padat yang mudah mencair (Rawat *et al.*, 2006). Nanopartikel *Polymeric* terbagi menjadi nanokapsul dan nanosfer. Nanokapsul terdiri dari polimer yang membentuk dinding yang melingkupi inti dalam di mana obat dijerat. Nanosfer terbuat dari matrik polimer padat dan senyawa obat terdispersi di dalamnya (Delie, 2005). Polimer yang biasa digunakan antara lain poli asam laktat (PLA), poli asam glikolat (PGA), poli alkilsianiakrilat (PACA), dan lainnya.

*Polymeric lipid nanoparticle* (PLN) merupakan metode penghantaran obat yang berbasis polimer dan lipid. *Polymeric lipid nanoparticle* memiliki sifat yang biokompatibel dan formulasi *polymeric lipid nanoparticle* telah terbukti

dapat meningkatkan efisiensi penghantaran obat, dapat mengontrol pelepasan obat, dan telah terbukti dapat menghindari resistensi multidrug transporter efflux (MDR) dalam sel kanker, meningkatkan efikasi antitumor, dan mengurangi first pass metabolism, dan enkapsulasi obat yang tinggi. *polymeric lipid nanoparticle* awalnya diperkenalkan pada tahun 1990-2000 dan terbukti dapat digunakan untuk modifikasi obat yang pelepasannya terkontrol. Sejak saat itu banyak formulasi *polymeric lipid nanoparticle* yang telah dikembangkan untuk obat, misalnya untuk pembuatan obat anti kanker atau obat co-enkapsulasi dengan chemosensitizer, obat dengan inhibitor P-glikoprotein (P-gp). Berbagai macam polimer biokompatibel yang telah digunakan untuk membuat PLN termasuk poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), dextran sulfate, polyethylenimine (PEI), dan polimer yang berasal dari minyak kacang kedelai. Berbagai macam lipid dalam formulasi *polymeric lipid nanoparticle* seperti phospholipids, polyethylene glycol, atau ditemukan di tubuh (e.g. endogenous fatty acids) (Wong,2006).

*Polymeric lipid nanoparticle* terdiri dari tiga komponen fungsional yang berbeda, dimana komponen yang pertama berbentuk *Hydrophobic polymeric core* yang digunakan untuk membungkus obat yang tidak larut dalam air atau proses enkapsulasi senyawa terapeutik, *Hydrophobic polymeric shell* merupakan komponen kedua yang berfungsi meningkatkan stabilitas *polymeric lipid nanoparticle* dan meningkatkan waktu paruh selama sirkulasi sistemik, dan komponen yang terakhir berbentuk *lipid shell* yang berfungsi sebagai pagar / dinding molekuler untuk meminimalkan kebocoran senyawa terapeutik yang dienkapsulasi saat preparasi *polymeric lipid nanoparticle* dan memperlambat laju degradasi dengan membatasi difusi air yang masuk

sehingga pelepasan obatnya terkontrol. Berikut gambar struktur dari *polymeric lipid nanoparticle*.



**Gambar 2.2** Struktur dari *polymeric lipid nanoparticle* (Wong,2006).

*Polymeric lipid nanoparticle* dapat disintesis oleh dua pendekatan yang berbeda, yaitu, pendekatan dua langkah dan pendekatan satu langkah. Dalam proses dua langkah, inti polimer dibentuk melalui metode emulsi, metode homogenisasi tekanan tinggi, atau metode nanopresipitasi dan lipid bilayer / shell multilayer melalui metode sonikasi, atau metode ekstrusi. Kemudian, inti polimer dicampur dengan lipid shell yang dibentuk sebelumnya dengan ekstrusi jarum, homogenisasi bertekanan tinggi, atau vortexing sederhana. Pendekatan satu langkah terutama digunakan untuk menyiapkan LPN dengan shell monolayer lipid melalui metode nanopresipitasi *one-pot* dan metode *self-assembly*. Dalam pendekatan ini, polimer dan obat-obatan hidrofobik dilarutkan dalam pelarut organik yang dapat larut dalam air seperti asetonitril, sementara lipid PEG dilarutkan dalam larutan berair. Larutan polimer kemudian ditambahkan ke dalam larutan lipid. Pelarut organik berdifusi ke dalam larutan berair dengan cepat, meninggalkan polimer untuk

mengendap menjadi nanopartikel. Ekor hidrofobik dari lipid menempel pada inti polimer hidrofobik dan bagian kepala akan berada di luar (Wong,2006).

## 2.7 Metode Pembuatan Nanopartikel

### 2.7.1 Nanopresipitasi

Metode nanopresipitasi ialah metode yang digunakan dalam preparasi *polymeric lipid nanoparticle*. Nanopresipitasi biasanya disebut dengan metode perpindahan pelarut atau pengendapan antar muka. Metode ini merupakan metode yang pertamakali digunakan untuk enkapsulasi obat. Teknik ini pertamakali dikembangkan oleh. Nanopresipitasi memiliki banyak keunggulan dibandingkan dengan teknik enkapsulasi lainnya karena tekniknya lebih sederhana, lebih mudah dibuat kembali untuk diperbanyak, penggunaan pelarut dalam jumlah besar dapat mencegah toksisitas, dan tidak perlu menggunakan input energi yang tinggi (Nagavarma, et al. 2012).

Nanopresipitasi melibatkan antar dua fase yaitu fase minyak atau organik dan fase aqueous. Dimana fase organik meliputi pelarutan polimer dan bahan aktif obat ke dalam suatu pelarut. Kemudian fase organik ditambahkan tetes demi tetes ke dalam fase aqueous dengan rasio antara fase organik dan air yang sudah ditentukan. Lalu dihomogenkan menggunakan homogenizer (Ultraturax,IKA). Campuran tersebut dilanjutkan pengadukannya menggunakan magnetic stirrer pada suhu ruangan selama 24 jam untuk menguapkan komponen pelarut organik. Selanjutnya dilakukan senrifugasi untuk memisahkan agregat yang berukuran besar pada kecepatan tertentu. Selanjutnya supernatan yang dihasilkan diambil dan ini merupakan bagian yang mengandung obat.

Kemudian supernatan yang didapatkan dibilas menggunakan larutan yang sebagai media disolusi untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif (Govender,dkk.,1999).

### 2.7.2 Dispersi dari Polimer

Metode dispersi dari polimer merupakan teknik yang sering digunakan untuk membuat nanopartikel polimer yang biodegradabel dari *poly lactic acid* (PLA); *Poly (D,L glycolide)* (PLG); *Poly (D, L-lactide-co-glycolide)* (PLGA) dan *Poly (Cyanoacrylate)* (PCA) (Ravi, et al., 2004; Li, et al., 2001; Kwon, et al., 2001).

Teknik ini dapat digunakan dengan berbagai cara yaitu dapat menggunakan metode evaporasi pelarut dan emulsifikasi spontan atau difusi pelarut. Pada metode evaporasi pelarut caranya ialah polimer dilarutkan dalam larutan organik seperti diklorometana, kloroform dan etil asetat, yang juga digunakan sebagai pelarut untuk melarutkan obat hidrofobik / non polar. Kemudian campuran dari polimer dan larutan obat kemudian diemulsifikasikan dalam larutan air yang mengandung surfaktan agen pengemulsi untuk membentuk emulsi minyak dalam air (o/w). Setelah terbentuk emulsi yang stabil, pelarut organik dievaporasikan dengan menurunkan tekanan atau pengadukan secara berkala. Ukuran partikel yang terbentuk dipengaruhi oleh tipe dan konsentrasi dari stabilizer, kecepatan homogenizer, dan konsentrasi polimer. Untuk memproduksi ukuran partikel yang kecil, diperlukan homogenasi atau ultrasonikasi. Pada metode emulsifikasi spontan atau difusi pelarut adanya pelarut yang bercampur air dengan sejumlah kecil pelarut organik yang tidak bercampur air digunakan



sebagai fase minyak. Karena adanya difusi spontan dari pelarut, turbulensi antarmuka yang terbentuk antara 2 fase yang mengarah pada pembentukan partikel kecil. Seiring meningkatnya pelarut yang bercampur air, maka penurunan ukuran partikel dapat dicapai (Ravi, et al., 2004; Li, et al., 2001; Kwon, et al., 2001).

### 2.7.3 Polimerisasi

Pada metode polimerisasi, monomer dipolimerisasi menjadi bentuk nanopartikel dengan larutan air. Obat dicampur dalam medium polimerisasi atau diadsorpsi dalam nanopartikel setelah polimerisasi terbentuk. Kemudian suspensi dari nanopartikel dimurnikan untuk menghilangkan *stabilizer* dan surfaktan yang digunakan untuk polimerisasi melalui sentrifugasi dan *re-suspending* partikel dalam medium isotonik bebas surfaktan. Teknik ini biasanya digunakan untuk membuat nanopartikel *polybutylcyanoacrylate* atau *poly (alkylcyanoacrylate)*. Pembentukan nanokapsul dan ukuran partikel bergantung pada konsentrasi surfaktan dan *stabilizer* yang digunakan (Boudad, et al., 2001).

### 2.7.4 Koaservasi dan Gelasi Ionik

Pada metode koaservasi dan gelasi ionik meliputi campuran dari dua fase air meliputi polimer kitosan, *di-block co-polymer ethylene oxide* atau *polypropylene oxide* dan *polianion natrium tripolyphosphate*. Dengan metode ini, gugus asam amino yang bermuatan positif dari kitosan berinteraksi dengan *tripolyphosphate* yang bermuatan negatif, untuk membentuk koaservat yang berukuran nanometer. Koaservat dapat

terbentuk dari hasil interaksi elektrostatik antara 2 fase air, sedangkan gelasi ionik meliputi material yang mengalami transisi dari cairan menjadi gel karena kondisi interaksi ionik pada suhu ruang (Mohanraj dan Chen, 2006).

## 2.8 Nanopartikel Na alginat-Lecitin

Jenis polimer yang digunakan ialah Na alginat yang memiliki kandungan utama dari alginofit yang tersusun atas asam guluronat dan amnuronat, dengan ikatan 1,4  $\beta$ -D asam manuronat dan  $\alpha$ -L guluronat (Draget, et al., 2005 ; Donati et al., 2009 ; Ertesvag et al., 2009). Na alginat memiliki sifat yang biokompatibel, tidak beracun, dan merupakan polimer yang biodegradable (Sachan et al, 2009 ; Sosnik, 2014). Pada keadaan PH asam, Na alginat telah dapat melindungi senyawa aktif obat sehingga tidak langsung terdegradasi dan sudah terbukti mempunyai peran dalam membentuk sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol, dimana dapat melepaskan obat dengan lambat. Na alginat memiliki keuntungan yaitu dapat menurunkan berat badan, mengontrol glukosa pada pasien diabetes dengan mengurangi fluktuasi konsentrasi glukosa setelah makan, sekresi insulin, dan dapat menunda pengosongan lambung (Jensen et all, 2012; Yavorska, 2012). Lipid yang digunakan ialah lipid lecithin yang dapat dikombinasikan dengan polimer untuk menghasilkan nanopartikel solid berdasarkan interaksi hidrofobik. Perpaduan antara dua kombinasi ini dapat mengurangi toksisitas, melindungi permukaan nanopartikel yang dibentuknya sehingga dapat mencegah kebocoran partikel, dan meningkatkan *cellular uptake* (Galleti, dkk., 2015).

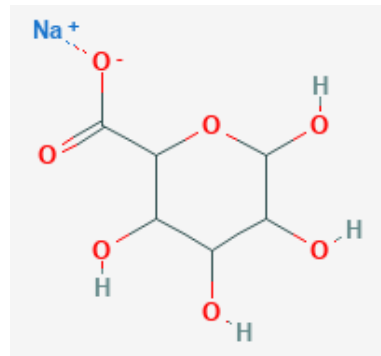
Untuk mengimbangi kekurangan dari lipid NP dan juga PNP maka dibuatlah kombinasi antara keduanya. Polimer mengontrol pelepasan obat

dan lipid meningkatkan *loading efficiency* serta permeasi. PLN memiliki potensi untuk meningkatkan stabilitas fisik dan biokompatibilitas. Apalagi, lipid juga dapat mencegah *first pass metabolism*.

## 2.9 Monografi Bahan

### 2.9.1 Na Alginat

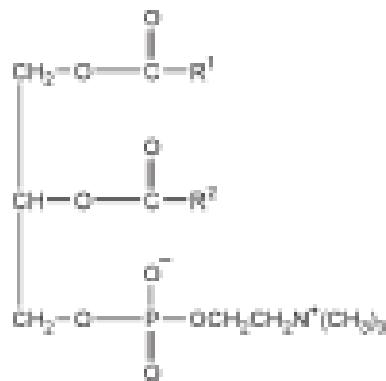
Pemerian dari Na alginat berupa serbuk warna putih atau kuning-coklat pucat, tidak berbau dan tidak berasa. Adapun nama kimianya adalah  $\text{NaC}_6\text{H}_7\text{O}_6$ . Na alginat memiliki berat jenis 1.35–1.40 g/cm<sup>3</sup> dan biasanya digunakan sebagai penghancur tablet dengan konsentrasi 2,5-10%. Bahan ini praktis tidak larut dalam etanol (95%), eter, kloroform, dan etanol atau campuran air dimana kandungan etanol lebih dari 30%. Selain itu praktis tidak larut dalam pelarut organik lain dan larutan asam encer dimana pH kurang dari 3. Na alginat bersifat larut perlahan dalam air dan dapat membentuk larutan koloidal yang lengket. pH dari kelarutannya ialah sekitar 4 – 10. Na alginat dapat stabil jika disimpan di tempat dengan kelembaban relatif rendah dan temperatur dingin (kedap udara). Berikut gambaran struktur kimia dari Na Alginat (Rowe, 2009).



**Gambar 2.3 Struktur kimia dari Na alginat**

### 2.9.2 Lecithin

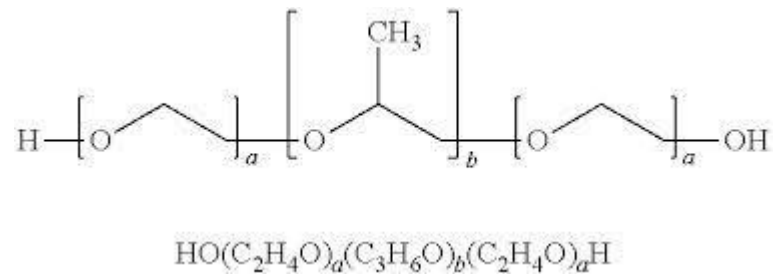
Jenis dari lecithin bervariasi mulai dari semilikuid kental hingga padat, tergantung pada kandungan asam lemak bebasnya. Nama lain dari lecithin ialah egg lecithin atau LSC 5050. Lecithin memiliki berat jenis 0.97 g/cm<sup>3</sup> untuk lecithin cair dan 0.5 g/cm<sup>3</sup> untuk lecithin serbuk. pH dari lecithin sekitar >4 – 7. Bahan ini dapat larut dalam hidrokarbon aromatik dan alifatik hidrokarbon terhalogenasi, minyak mineral, dan asam lemak. Praktis tidak larut dalam minyak sayuran dingin dan minyak hewan, pelarut polar, dan air. Memiliki sifat yang inkompatibel dengan ester karena hidrolisis. Lecithin cocok disimpan di wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya dan oksidasi. Lecithin padat murni harus disimpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu subfreezing. Berikut gambaran struktur kimia dari Lecithin (Rowe, 2009).



Gambar 2.4 Struktur kimia dari Lecithin (Rowe, 2009).

### 2.9.3 Poloxamer 407

Poloxamer 407 adalah kopolimer blok sintesis dari etilena oksida dan propilena oksida. Sifat fisik dari poloxamer (407) yaitu berbentuk granul putih, tidak berbau, rasanya hambar, memiliki berat jenis 1,76-2,08 g/cm<sup>3</sup> dan titik lebur pada 52-57°C serta dapat larut dalam air, etanol, propan-2-ol, dan alkohol, praktis tidak larut dalam minyak bumi ringan (50°C-70°C). Poloxamer 407 memiliki rumus kimia HO(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>101</sub>(C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O)<sub>56</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>101</sub>H, memiliki bobot molekul 12.154 g/mol, dan memiliki titik didih 53°C-57°C. Konsentrasi poloxamer 407 sebagai gelling agent yaitu 15-50%. Berikut gambaran struktur kimia poloxamer 407 (Rowe et al.,2009).



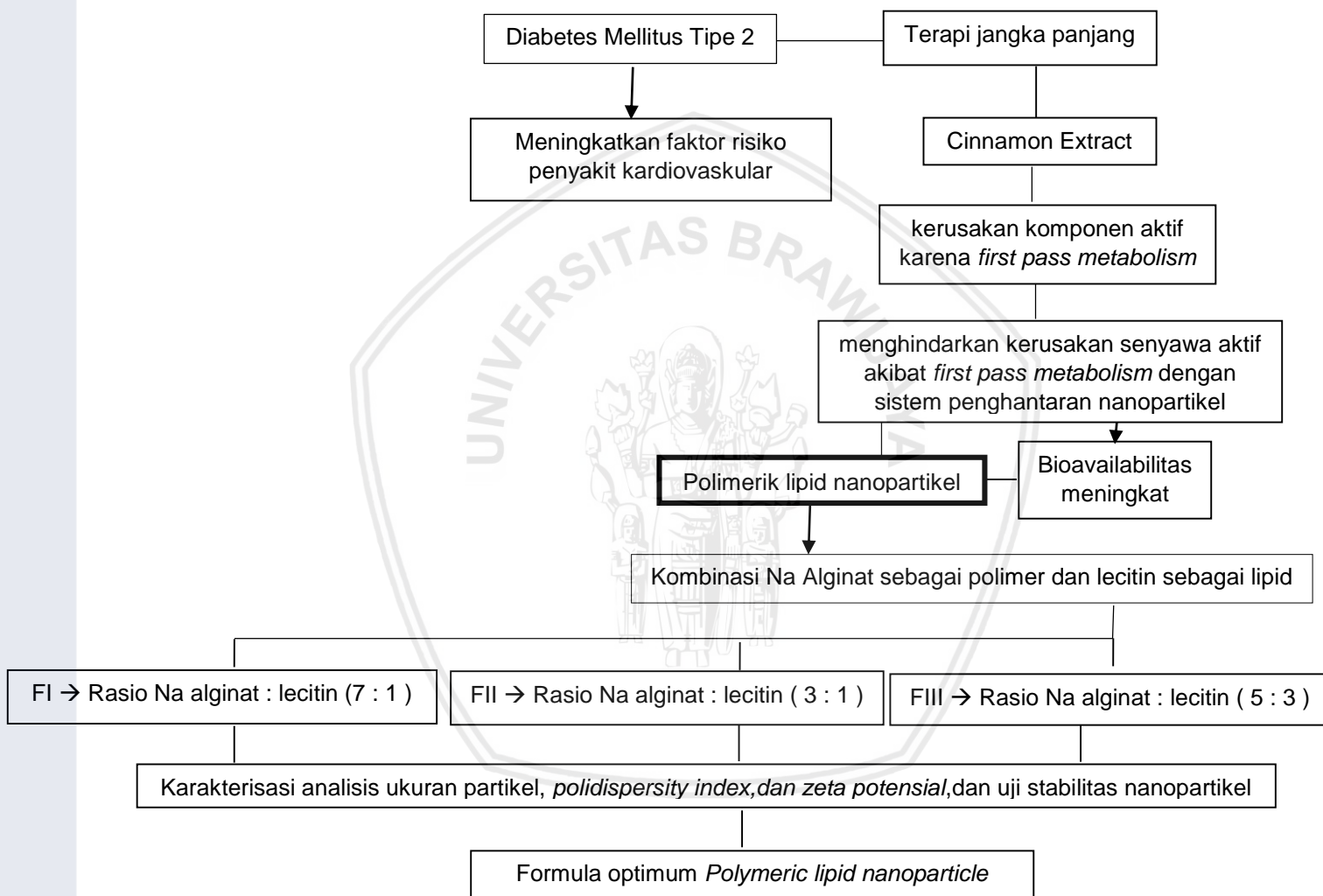
Gambar 2.3 Struktur kimia dari Poloxamer 407 (Rowe, 2009)



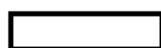
## BAB 3

### KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

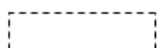
#### 3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan:



: variabel yang diteliti



: variabel yang tidak diteliti



: variabel yang berpengaruh



: berhubungan

### 3.2 Penjabaran Kerangka Konsep

Diabetes tipe 2 merupakan tipe DM yang paling sering diderita masyarakat yang ditandai dengan resistensi insulin dan kerusakan sel  $\beta$ . Banyak obat antidiabetes oral yang tersedia untuk pengobatan dan pengendalian DM Tipe 2, Selain penggunaan obat konvensional sebagai terapi, ekstrak kayu manis (*Cinnamon Extract*) memiliki peluang untuk digunakan sebagai penatalaksanaan kondisi diabetes mellitus tipe 2. Ekstrak kayu manis berpotensi dapat mencegah perkembangan diabetes melitus dan komplikasinya. Tetapi bioavailabilitas dari ekstrak kayu manis rendah. Sehingga sebelum sampai di aliran darah sistemik komponen ini mengalami perubahan struktur pada liver dan saluran pencernaan. Jadi dibutuhkan sistem penghantaran yang dapat digunakan untuk mengatasi masalah ekstrak kayu manis tersebut ialah dengan sistem penghantaran *Polymeric lipid nanoparticle*.

*Polymeric lipid nanoparticle* (PLN) merupakan metode penghantaran obat yang berbasis polimer dan lipid. PLN memiliki sifat yang biokompatibel dan formulasi PLN telah terbukti dapat meningkatkan efisiensi penghantaran obat, dapat mengontrol pelepasan obat, dan telah terbukti dapat menghindari resistensi multidrug transporter efflux (MDR) dalam sel kanker, meningkatkan efikasi antitumor, dan mengurangi first pass metabolisme, enkapsulasi obat yang tinggi, dan juga dapat meningkatkan bioavailabilitas. Formulasi nanopartikel yang dapat digunakan salah satunya yaitu menggunakan Na alginat sebagai polimer dan lecithin sebagai lipid. Alasan Na alginat digunakan sebagai polimer karena dapat meningkatkan efisiensi enkapsulasi.



Sedangkan lecithin sebagai lipid akan dapat meningkatkan *cellular uptake* ketika berada di tempat aksi (seluler).

Pada formula *Polymeric lipid nanoparticle* ini menggunakan variasi perbandingan Na alginat dan lecithin, yakni FI (7 : 1), FII (3 : 1), FIII (5 : 3). Dipilih variasi sebagai berikut karena berdasarkan penelitian (yu et al,2016) ketiga formulasi itu ialah formulasi yang optimum untuk menghasilkan ukuran partikel yang kecil <200nm. Kemudian dilakukan karakterisasi analisis ukuran partikel, *polydispersity index*, seta potensial dan uji stabilitas nanopartikel. Sehingga didapatkan formula optimum *Polymeric lipid nanoparticle* untuk penghantaran ekstrak kayu manis.

### 3.3 Hipotesis Penelitian

Kombinasi antara polimer Na alginat dan lipid lecithin dengan perbandingan 5 : 3 dapat digunakan untuk menghasilkan formula *Polymeric lipid nanoparticle* yang optimum dalam sistem penghantaran ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*).

## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan menggunakan desain penelitian eksperimental murni (true experimental design)

#### 4.2 Variabel Penelitian

##### 4.2.1 Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah rasio Na Alginat sebagai polimer terhadap lecithin sebagai lipid dalam formulasi *Polymeric lipid nanoparticle*.

##### 4.2.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah ukuran partikel

#### 4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Universitas Brawijaya yaitu di Laboratorium Farmasi FKUB, serta Biosains Universitas Brawijaya. Penelitian ini berlangsung antara bulan Januari 2019 hingga Maret 2019.

#### 4.4 Bahan dan Alat / Instrumen Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah serbuk kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) yang diperoleh dari PT. Borobudur (Purworejo,

Jawa Tengah), aquades, Na Alginat, lecitin, aseton, metanol dan poloxamer 407. Sedangkan alat- alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain yaitu Kromatografi Lapis Tipis, sonicator ultraturax (IKA), magnetic stirrer, sentrifugasi, hot plate, *overhead stirrer* dan *Particle Size Analyzer* (Malvern Instrumen, Zetasizer ZS)

#### 4.5 Definisi / Operasional

- 1) *Polymeric lipid nanoparticle* (PLN) merupakan metode penghantaran obat yang berbasis polimer dan lipid menggunakan polimer Na Alginat dan lipid Lecithin. PLN memiliki sifat yang biokompatibel dan formulasi PLN telah terbukti dapat meningkatkan efisiensi penghantaran obat, dapat mengontrol pelepasan obat, dan telah terbukti dapat menghindari resistensi multidrug transporter efflux (MDR) dalam sel kanker, meningkatkan efikasi antitumor, mengurangi first pass metabolisme, enkapsulasi obat yang tinggi, dan meningkatkan bioavailabilitas obat.
- 2) Formula optimum adalah rasio Na alginat dan Lecithin yang menghasilkan *polymeric lipid nanoparticle* mengandung ekstrak kayu manis pada ukuran <1000nm.

#### 4.6 Prosedur Penelitian

##### 4.6.1 Identifikasi Kandungan Polifenol *Cinnamon Extract*

Ekstrak kayu manis yang didapatkan dari PT. Borobudur dilakukan identifikasi kandungan polifenol *cinnamon extract* dengan KLT (Kromatografi Lapis Tipis) menggunakan fase gerak yaitu kloroform : metanol (9 :1) v/v (9

ml : 1 ml) yang disiapkan dalam chamber. Fase diam yang digunakan adalah Silica Gel 60 F254 dengan jarak elusi 8 cm. Kemudian dibuat cuplikan dengan konsentrasi 1% b/v yaitu dengan cara melarutkan 0,1g ekstrak dalam 10 ml metanol dan kemudian dilakukan penotolan menggunakan pipa kapiler sebanyak 1 kali. Pada pemeriksaan kandungan polifenol dapat dideteksi menggunakan pereaksi semprot  $\text{FeCl}_3$ . Senyawa fenolik yang bereaksi dengan  $\text{FeCl}_3$  akan membentuk bercak berwarna biru kehitaman, hijau atau biru kehijauan bahkan sampai merah tergantung struktur senyawa fenolik yang bereaksi (Wardhani, 2012).

Terbentuknya warna akibat reaksi  $\text{FeCl}_3$  disebabkan karena adanya transisi elektron dari ion pusat akibat adanya ligan.  $\text{Fe}^{3+}$  merupakan ion logam transisi trivalen dengan orbital molekul paramagnetik. Dimana, bentuk orbitalnya ialah oktahedral yang ikatannya melibatkan ikatan sigma atau pi dengan ligan.

#### **4.6.2 Preparasi *Polymeric lipid nanoparticle Cinnamon Extract***

Pada preparasi *Polymeric lipid nanoparticle cinnamon extract* dapat dilakukan dengan menggunakan teknik nanopresipitasi. Ekstrak kayu manis dilarutkan dalam 4 ml metanol dan 1 ml aquadest dengan dipanaskan di atas hotplate pada suhu 40 °C sampai ekstrak terlarut. Na alginat dilarutkan dengan WFI dingin menggunakan magnetic stirrer sampai Na alginat terlarut. Lecithin dilarutkan dalam 6ml aceton dengan dipanaskan pada suhu 30 °C di atas hot plate sampai lecithin terlarut. Larutan ekstrak kayu manis, Na alginat, dan lecithin dicampurkan dalam gelas beker 100ml , yang selanjutnya disebut sebagai fase organik. Dibuat larutan *aqueous* poloxamer

407 (1%, w/v) yang disebut sebagai fase aqueous. Kemudian fase organik ditambahkan tetes demi tetes ke dalam fase *aqueous* dengan rasio fase organik - fase air 1: 10 (v/v), yang kemudian dihomogenkan menggunakan homogenizer (Ultraturax, IKA) pada kecepatan 8000 rpm selama 5 menit. Selanjutnya campuran tersebut dilanjutkan pengadukannya menggunakan *overhead stirrer* dengan kecepatan 200rpm pada suhu ruangan selama 24 jam untuk menguapkan komponen pelarut organik. Kemudian sediaan dimasukkan kedalam falcon dan dilakukan sentrifugasi untuk memisahkan agregat berukuran besar pada 5.000 rpm selama 10 menit. Selanjutnya dilakukan sentrifugasi pada 10.000 rpm selama 15 menit. Kemudian supernatan yang dihasilkan diambil dan ini merupakan bagian yang mengandung *Polymeric lipid nanoparticle cinnamon extract*. Dalam penelitian ini akan dilakukan optimasi konsentrasi polimer dan lipid yang paling optimal dalam menghasilkan nanopartikel (Yu *et al.*, 2016).

Dilakukan tiga formulasi *Polymeric lipid nanoparticle cinnamon extract* dengan perbandingan jumlah Na alginat dan lecithin seperti dalam tabel 4.1 di bawah ini.

**Tabel 4.1 Perbandingan Jumlah Komponen Polimer dan Lipid**

FORMULA	RASIO Na Alginat : Lecithin
I	7 : 1
II	3 : 1
III	5 : 3

## 4.7 Rancangan Formula

### 4.7.1 Formulasi

Dalam penelitian ini terdapat tiga rancangan formula yaitu FI, FII, dan FIII. FI adalah formula *Polymeric lipid nanoparticle cinnamon extract* dengan rasio Na Alginat : Lecithin sebesar 7 : 1, FII menggunakan rasio Na Alginat : lecithin sebesar 3 : 1 , dan FIII menggunakan rasio Na Alginat : lecithin sebesar 5 : 3

**Tabel 4.2 Komposisi Formula *Polymeric lipid nanoparticle Cinnamon Extract***

Fase Organik	Kode Formula		
	FI	FII	FIII
<i>Cinnamon Extract</i> (mg)	200	200	200
Lecitin (mg)	16	32	48
Na alginat (mg)	112	96	80
Aceton-metanol (v/v)	3:2	3:2	3:2
Fase Aqueous	Kode Formula		
	FI	FII	FIII
Larutan poloxamer	1%	1%	1%

### 4.7.2 Rasionalisasi Formula

Pada penelitian ini *Polymeric lipid nanoparticle cinnamon extract* dibuat dengan metode nanopresipitasi yang terdiri dari *cinnamon extract*

sebagai bahan aktif, Na alginat sebagai polimer, lecitin sebagai lipid, acetone dan metanol sebagai pelarut sebagai fase organik, poloxamer 407 sebagai surfaktan untuk fase aqueous. Pada formulasi ini dilakukan dengan metode nanopresipitasi. Metode nanopresipitasi ialah metode yang digunakan dalam preparasi *polymeric lipid nanoparticle*. Nanopresipitasi biasanya disebut dengan metode perpindahan pelarut atau pengendapan antar muka. Nanopresipitasi memiliki keuntungan yaitu dapat mencegah toksisitas, dapat memperoleh ukuran partikel <200nm dengan distribusi ukuran yang sempit, dan metode yang digunakan sangat sederhana (Nagavarma, et al. 2012).

Metode nanopresipitasi adalah metode yang cepat dan dapat direproduksi untuk membuat *polymeric lipid nanoparticle*. Metode ini melibatkan antar dua fase yaitu fase minyak / organik dan fase aqueous. Dimana fase organik meliputi pelarutan polimer dan bahan aktif obat ke dalam suatu pelarut. Kemudian fase organik ditambahkan tetes demi tetes ke dalam fase aqueous dengan rasio antara fase organik dan air yang sudah ditentukan dengan dihomogenkan menggunakan homogenizer (Ultraturax,IKA). Metode pembuatan ini berdasarkan pada metode emulsifikasi, dengan penambahan lipid untuk agen permukaan aktif. Lipid, polimer, dan obat-obatan dilarutkan dalam fase minyak, dan fase minyak dicampur dengan fase air untuk membentuk emulsi O / W. Bagian hidrofobik dari lipid menempel pada inti polimer, dan ujung hidrofilik dari lipid memanjang ke fase berair untuk secara efektif membentuk *polymeric lipid nanoparticle* (Zhang et al; 2015).Kemudian campuran tersebut dilanjutkan pengadukannya menggunakan magnetic stirrer pada suhu ruangan selama 24 jam untuk menguapkan komponen pelarut organik. Selanjutnya dilakukan

senrifugasi untuk memisahkan agregat yang berukuran besar pada kecepatan tertentu. Selanjutnya supernatan yang dihasilkan diambil dan ini merupakan bagian yang mengandung obat. (Govender,dkk.,1999).

Ekstrak yang digunakan sebanyak 200mg karena menurut penelitian Kim (2005) jumlah ekstrak tersebut dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah secara optimum pada tikus dibandingkan dengan pemberian ekstrak 50,100,dan 150 mg.

Polimer yang digunakan dalam formulasi ini yaitu Na alginat karena mempunyai sifat bioadesif yang memungkinkan untuk membantu perpanjangan adesi dari formulasi pada mukosa intestinal. Kemudian, dengan meningkatkan *intake* dengan saluran pencernaan, maka obat yang dibawa dengan system penghantaran *Polymeric-Lipid Nanoparticle* menggunakan Na Alginat akan meningkat bioavailabilitasnya pada sediaan oral (Ahmad *et al*; 2005). Na alginat juga dapat membuka tight junction sehingga obat dapat dengan mudah untuk masuk kedalam sel. Na alginat memiliki sifat biodegradabel, non imunogenik, dan tahan terhadap kondisi asam (Donati, *et al.*, 2005). Apabila dibandingkan dengan polimer chitosan yang mempunyai sifat mukoadhesif juga, natrium alginat memiliki kelebihan dapat membungkus obat yang sifatnya lipofilik sehingga dapat mengenkapsulasi ukuran jadi lebih kecil dibandingkan dengan chitosan (Ahmad *et al*; 2005). Pada formulasi ini dipilih lipid lecitin karena bersifat *biodegradable*, imunogenisitas yang rendah, dan memiliki toksisitas intrinsik yang rendah. Namun, lecitin terdeteksi oleh sistem pertahanan diri sendiri atau *host* dengan cepat karena mereka diserap oleh protein atau sel-sel dan kurangnya stabilitas sterik dalam sirkulasi sistemik. Oleh karena itu, polimer



*biodegradable* tertentu dapat digunakan untuk memodifikasi permukaan nanopartikel berbasis lipid. Modifikasi nanopartikel berbasis lipid ini dapat meningkatkan penghantaran obat, meningkatkan absorpsi, dan mengurangi toksisitas obat. Selain itu, lecithin dapat digunakan untuk memperoleh stabilitas dan ukuran partikel yang diinginkan (Ying *et al.*, 2015). Dipilih perbandingan formulasi antara Na alginat dan lecithin (7:1,3:1,dan 5:3) karena menurut penelitian Yu et al (2016) dengan perbandingan formulasi tersebut dapat menghasilkan ukuran partikel <200nm

Metanol lebih polar dibandingkan dengan etanol karena memiliki jumlah atom C yang lebih sedikit, sehingga senyawa yang terikat oleh kedua pelarut tersebut memiliki tingkat kepolaran yang berbeda. Pelarut Metanol digunakan untuk mengambil komponen dengan berbagai tingkat kepolaran, sehingga komponen kimia dengan kepolaran yang rendah sampai yang tertinggi dapat terekstrak semua. Pelarut metanol mampu mengekstrak senyawa alkualid kuartener, fenolik, karotenoid dan tannin (Andryanti, 2002). Metanol dan Aseton berfungsi sebagai pelarut pada fase organik karena dapat melarutkan bahan yang bersifat hidrofobik, yang mana *cinnamon extract* bersifat hidrofobik atau larut dalam lemak. Penggunaan pelarut ini juga dapat menghasilkan ukuran partikel yg kecil (Andryanti, 2002). Menurut penelitian jamalzadeh (2016) aseton merupakan pelarut yang aman digunakan untuk rute oral karena memiliki sifat yang tidak toksik. Ini terbukti bahwa pelarut aseton dapat menghambat pertumbuhan sel paling sedikit dari pada pelarut lainnya (etanol dan DMSO) yaitu dengan rata-rata 85% viabilitas sel dalam volume (0,1% - 1% v / v). Penggunaan pelarut aseton pada konsentrasi <0,5% dapat kompatibel dengan sel.

.Poloxamer 407 digunakan sebagai surfaktan untuk fase aqueous karena sifatnya yang stabil, karakteristik pelepasan obat yang baik, dapat berfungsi sebagai stabilizer dan memiliki kompatibilitas yang baik dengan bahan lainnya (Rowe, 2009).

#### **4.8 Faktor-faktor yang mempengaruhi karakteristik *polymeric lipid nanoparticle***

##### **4.8.1 Analisis ukuran partikel, *polidispersity index*, dan Z-potential**

Melakukan evaluasi tentang ukuran partikel, *polidispersity index*, dan z-potential nanopartikel menggunakan metode dynamic light scattering (DLS). Metode ini dikembangkan sebagai *particle size analyzer* (PSA) berbasis kamera. Kamera yang digunakan memiliki kemampuan resolusi sebesar 13 MP (1080 x 1920, 30 fps) berfungsi sebagai detektor. Cahaya laser hijau (532 nm) yang melewati sampel akan mengalami hamburan cahaya dinamis yang ditangkap oleh detektor dalam bentuk video. Video akan diproses menggunakan software open source (tracker). Pengolahan data berikutnya menggunakan Microsoft excel untuk mendapatkan ukuran partikel. Ukuran partikel didapat menggunakan fungsi autokorelasi. Evaluasi ini dilakukan terhadap setiap formula untuk mengetahui ketercapaian skala nano pada formula yang dioptimasi. Sebelum nanopartikel diisi ekstrak kayu manis, terlebih dahulu dilakukan optimasi rasio Na alginat sebagai polimer dan lecitin sebagai lipid.

#### 4.8.2 Uji Stabilitas

Uji stabilitas digunakan untuk mengetahui stabilitas suatu sediaan, dengan melihat tidak adanya perubahan sifat dan karakteristiknya selama penyimpanan (30 hari). Sediaan *polymeric lipid nanoparticle* disimpan dalam suhu 4°C selama 30 hari. Kemudian sediaan tersebut dibandingkan dengan sediaan awal untuk melihat karakteristik fisiknya.

#### 4.9 Analisis Data

Analisis variasi (ANOVA) adalah teknik yang biasa digunakan untuk menguji secara bersama-sama apakah rata-rata dari beberapa populasi yang digunakan sama. ANOVA dapat diklasifikasikan berdasarkan banyaknya faktor atau kriteria, antara lain ANOVA satu arah, ANOVA dua arah, dan ANOVA multi arah. ANOVA satu arah dapat digunakan apabila terdapat satu faktor yang menjadi perhatian (Dahlan, 2009).

Pada penelitian ini digunakan analisis statistik one-way analysis of variance (One-Way ANOVA). One-Way ANOVA merupakan metode yang digunakan untuk menganalisis data desain eksperimental yang objektif dengan membandingkan rata-rata dua kelompok atau lebih menggunakan variabel numerik tunggal untuk menguji hipotesis nol dari populasi yang memiliki rata-rata hitung yang sama (Bolton dan Bon, 2004). Data yang ditampilkan disajikan dalam bentuk rata-rata  $\pm$  simpangan baku. Perbedaan parameter yang ditetapkan dianalisa secara statistik dengan menggunakan uji One Way ANOVA (Analysis of Variance). Jika  $p > 0,05$  maka dapat disimpulkan kelompok sampel tersebut berbeda secara signifikan tetapi jika

Jika  $p < 0,05$  maka dapat disimpulkan kelompok sampel tersebut tidak berbeda secara signifikan.

*Tukey's Test* merupakan salah satu metode Post-Hoc. Uji Post-Hoc bertujuan untuk mengetahui perbedaan rerata antar kelompok. Pada saat pengujian statistik nilai F dan signifikansi yang diperoleh dari hasil uji ANOVA hanya dapat digunakan sebagai penunjuk perbedaan antara satu kelompok dengan kelompok yang lain. Nilai signifikansi pada uji Post-Hoc dari tiap kelompok akan dibandingkan dengan  $p = 0,05$ . Apabila hasil dari nilai signifikansi yang diperoleh melalui hasil uji Post-Hoc kurang dari 0,05 maka dapat dikatakan rerata antara kelompok yang dibandingkan berbeda secara bermakna (Dahlan, 2009).

Pada uji normalitas data dilakukan untuk mengetahui apakah data yang diperoleh memiliki distribusi yang normal. Pengujian normalitas data yang digunakan ialah Shapiro-Wilk Test. Jika nilai signifikansi kurang dari 0,05 maka data yang didapatkan tidak terdistribusi normal (Dahlan, 2011).

Uji homogenitas varians dilakukan dengan Levene's test. Uji ini dilakukan untuk mengetahui apakah data antar kelompok sampel memiliki variasi yang homogen. Jika nilai signifikansi kurang dari 0,05 maka data antar kelompok tidak sama (Field, 2009).

## BAB 5

### HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

#### 5.1 Hasil Identifikasi Kandungan Polifenol *Cinnamon Extract*

Identifikasi ekstrak kayu manis yang diperoleh dari PT. Borobudur dilakukan untuk mengetahui adanya kandungan polifenol pada ekstrak kayu manis menggunakan KLT (Kromatografi Lapis Tipis). Identifikasi tersebut menggunakan fase gerak yaitu kloroform : metanol (9:1) v/v, sedangkan fase diam yang digunakan adalah Silica Gel dengan jarak elusi 8 cm. Tahapannya yaitu cuplikan ekstrak kayu manis dibuat dengan konsentrasi 1% b/v dan ditotolkan sebanyak 1 totolan dengan menggunakan pipa kapiler. Kemudian plat KLT tersebut disemprot dengan pereaksi semprot  $\text{FeCl}_3$  untuk mendeteksi adanya polifenol. Senyawa fenolik yang bereaksi dengan  $\text{FeCl}_3$  akan membentuk bercak berwarna biru kehitaman, hijau atau biru kehijauan bahkan sampai merah tergantung struktur senyawa fenolik yang bereaksi. Pada Plat KLT yang telah disemprot dengan  $\text{FeCl}_3$  menunjukkan bercak berwarna biru kehitaman yang menandakan positif adanya kandungan dari senyawa polifenol. Nilai  $R_f$  yang diperoleh sebesar 0,28. Nilai  $R_f$  KLT yang optimum yaitu rentang 0,2 - 0,8. Senyawa yang memiliki nilai  $R_f$  lebih rendah berarti memiliki kepolaran yang tinggi dan apabila nilai  $R_f$  lebih tinggi maka memiliki kepolaran yang rendah. Kepolaran yang rendah disebabkan karena fase diam bersifat polar, dimana senyawa yang lebih polar akan tertahan kuat pada fase diam sehingga akan menghasilkan nilai  $R_f$  yang rendah. Apabila nilai  $R_f$  terlalu tinggi, yang harus dilakukan adalah mengurangi kepolaran eluen, dan

sebaliknya (Ewing, 1985). Hasil skrining kandungan polifenol ekstrak kayu manis yang telah disemprot dengan pereaksi  $\text{FeCl}_3$  ini terdapat pada gambar 5.1.



**Gambar 5.1 Hasil Skrining Kandungan Polifenol *Cinnamon Extract***

## 5.2 Hasil Optimasi *Polymeric Lipid Nanoparticle Cinnamon Extract*

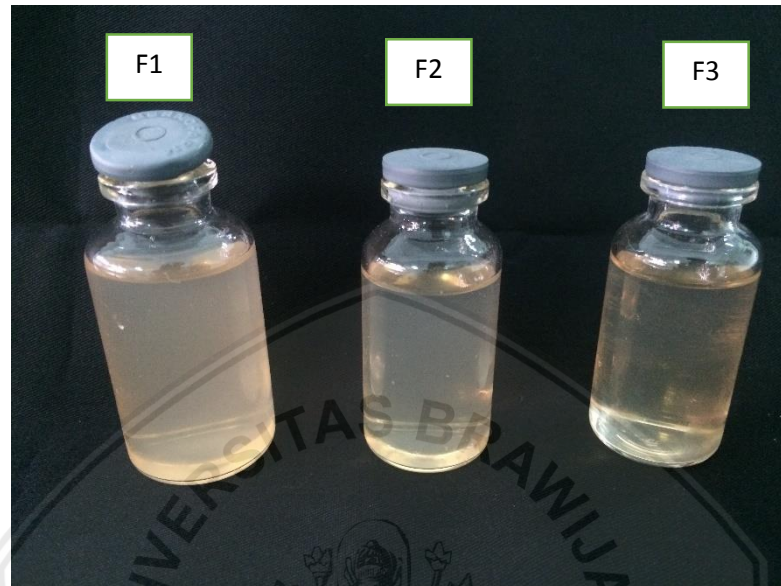
Optimasi *Polymeric lipid nanoparticle cinnamon extract* dilakukan dengan menggunakan teknik nanopresipitasi. Nanopresipitasi melibatkan antar dua fase yaitu fase minyak / organik dan fase aqueous. Dimana fase organik terdiri dari ekstrak kayu manis sebagai bahan aktif, Na alginat sebagai polimer, dan lecithin sebagai lipid. Fase aqueous meliputi larutan *aqueous* poloxamer 407.

Dilakukan tiga formulasi *Polymeric lipid nanoparticle cinnamon extract* dengan perbandingan jumlah Na alginat dan lecithin seperti 7:1, 3:1, dan 5:3. Kemudian fase organik ditambahkan tetes demi tetes ke dalam fase *aqueous* dengan rasio fase organik - fase air 1: 10 (v/v), yang kemudian dihomogenkan

menggunakan homogenizer (Ultraturax, IKA) pada kecepatan 8000 rpm selama 5 menit. Selanjutnya campuran tersebut dilanjutkan pengadukannya menggunakan *overhead stirrer* dengan kecepatan 200rpm pada suhu ruangan selama 24 jam untuk menguapkan komponen pelarut organik. Kemudian sediaan dimasukkan kedalam falcon dan dilakukan sentrifugasi untuk memisahkan agregat berukuran besar pada 5.000 rpm selama 10 menit. Selanjutnya dilakukan sentrifugasi pada 10.000 rpm selama 15 menit. Kemudian supernatan yang dihasilkan diambil dan ini merupakan bagian yang mengandung *Polymeric lipid nanoparticle cinnamon extract*. Kemudian sediaan di uji PSA menggunakan metode dynamic light scattering (DLS) untuk mengetahui ukuran partikel, *polydispersity index*, dan zeta potensial.

**Tabel 5.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptik *Polymeric Lipid Nanoparticle Cinnamon Extract***

Formula	Perbandingan lipid : polimer	Pengamatan setelah Sentrifugasi	Organoleptik
F1	1 : 7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berwarna oranye pucat keruh</li> <li>• Berbentuk cair</li> <li>• Berbau seperti larutan ekstrak kayu manis</li> <li>• Tidak terdapat endapan</li> </ul>	
F2	1 : 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berwarna oranye pucat agak keruh</li> <li>• Berbentuk air</li> <li>• Berbau seperti larutan ekstrak kayu manis</li> <li>• Tidak terdapat endapan</li> </ul>	
F3	3 : 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berwarna oranye pucat jernih</li> <li>• Berbentuk cair</li> <li>• Berbau seperti larutan ekstrak kayu manis</li> <li>• Tidak terdapat endapan</li> </ul>	



**Gambar 5.2 Hasil Pemeriksaan Organoleptik *Polymeric Lipid Nanoparticle Cinnamon Extract***

### **5.3 Hasil Karakterisasi *Polymeric Lipid Nanoparticle Cinnamon Extract***

Melakukan evaluasi tentang ukuran partikel, *polydispersity index*, dan z-potential nanopartikel terhadap tiga formula *polymeric lipid nanoparticle cinnamon extract* yang telah dibuat menggunakan metode dynamic light scattering (DLS) dengan alat *Particle Size Analyzer* (Malvern Instrumen, Zetasizer ZS). Data dari formula F1, F2, dan F3 merupakan hasil rata-rata dari masing-masing 3 data ukuran partikel, *polydispersity index*, dan zeta potensial. Hasil evaluasi tersebut dapat dilihat pada tabel berikut (tabel 5.2).



**Tabel 5.2 Hasil Evaluasi Karakterisasi *Polymeric Lipid Nanoparticle Cinnamon Extract***

Formula	Rata-rata $\pm$ SD		
	Ukuran Partikel (nm)	<i>Polidispersity Index</i> (PDI)	Zeta Potensial (mV)
F1	501,93 $\pm$ 5,50	0,91 $\pm$ 0,02	-30,53 $\pm$ 3,20
F2	465,87 $\pm$ 5,54	0,83 $\pm$ 0,14	-31,4 $\pm$ 1,91
F3	380,07 $\pm$ 3,52	0,66 $\pm$ 0,02	-30,6 $\pm$ 1,15

Keterangan: n (jumlah data) = 3

Pada penelitian ini, ukuran partikel sangat berperan penting. Dari hasil pengukuran ukuran partikel menunjukkan bahwa sediaan *polymeric lipid nanoparticle* F1, F2, dan F3 telah memenuhi syarat sediaan yang diinginkan, dimana spesifikasi ukuran partikel yang dapat diterima  $< 1000\text{nm}$  (Soppimath, et al., 2001).

Hasil rata-rata uji *polidispersity index* dari F1, F2, dan F3 masih berada dalam rentang spesifikasi. Nilai rentang *polidispersity index* yaitu 0 sampai 1. Tetapi dari ketiga formulasi didapatkan F3 memiliki *polidispersity index* terkecil yaitu  $< 0,7$ , sehingga sediaan dapat dikatakan stabil.

Hasil rata-rata uji zeta potensial dari F1, F2, dan F3 menunjukkan nilai di atas  $-30\text{ mV}$ . zeta potensial menggambarkan potensi muatan dari partikel dan dipengaruhi oleh komposisi dari partikel dan medium tempat nanopartikel terdispersi (Schnurch, 2005). Nanopartikel dengan zeta potensial di atas atau di bawah  $\pm 30\text{ mV}$  lebih stabil karena muatan pada permukaan nanopartikel mencegah terjadinya agregasi antar partikel (Mohanraj and Chen, 2006).

#### 5.4 Hasil Analisis Statistik

Dilakukan analisis statistik untuk mengetahui perbedaan ukuran partikel F1, F2, dan F3. Uji normalitas data yang dipakai ialah uji *Shapiro-Wilk*, Metode shapiro wilk adalah metode uji normalitas yang efektif dan valid digunakan untuk sampel berjumlah kecil, yang mana sampel data berjumlah karena kurang dari 50. Didapatkan hasil uji normalitas data untuk ukuran partikel F1, F2, dan F3 sebesar  $p = 0,220$ . Jadi dapat disimpulkan bahwa persebaran datanya normal karena hasil uji normalitas data tersebut memiliki nilai  $p > 0,05$ . Kemudian dilakukan uji homogenitas varians yang menggunakan *Levene's test*. *Levene's test* merupakan metode pengujian homogenitas varians yang hampir sama dengan uji Bartlett. Perbedaannya hanya bahwa data *Levene's test* tidak harus berdistribusi normal, namun harus kontinu. Data yang diperoleh menunjukkan nilai  $p = 0,797$ . Jadi dapat disimpulkan bahwa datanya memiliki varian data yang sama atau homogen karena hasil *Levene's test* data tersebut memiliki nilai  $p > 0,05$ . Kemudian dilakukan uji *One Way Anova*. Kata *Anova* merupakan singkatan dari "analysis of varian". Analysis of Varian adalah salah satu uji komparatif yang digunakan untuk menguji perbedaan mean (rata-rata) data lebih dari dua kelompok. Data yang diperoleh menunjukkan nilai  $p = 0,000$ . Jadi dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan ukuran partikel yang bermakna pada tiga formula karena hasil uji *One Way Anova* memiliki nilai  $p < 0,05$ . Kemudian dilakukan uji *Post Hoc Tukey's Multiple Range Test* yang menunjukkan ada perbedaan yang signifikan antar tiap formulasi.

Data *polydispersity index* juga dilakukan analisis statistik untuk mengetahui perbedaan *polydispersity index* F1, F2, dan F3. Uji normalitas data yang dipakai ialah uji *Shapiro-Wilk*. Didapatkan hasil uji normalitas data untuk ukuran partikel F1, F2, dan F3 sebesar  $p > 0,258$ . Jadi dapat disimpulkan bahwa persebaran datanya normal karena hasil uji normalitas data tersebut memiliki nilai  $p > 0,05$ . Kemudian dilakukan uji *Post Hoc Tukey's Multiple Range Test* yang menunjukkan  $p < 0,05$  sehingga menandakan perbedaan yang signifikan.

Data zeta potensial juga dilakukan analisis statistik untuk mengetahui perbedaan *polydispersity index* F1, F2, dan F3. Uji normalitas data yang dipakai ialah uji *Shapiro-Wilk*. Didapatkan hasil uji normalitas data untuk ukuran partikel F1, F2, dan F3 sebesar  $p > 0,382$ . Jadi dapat disimpulkan bahwa persebaran datanya normal karena hasil uji normalitas data tersebut memiliki nilai  $p > 0,05$ . Kemudian dilakukan uji homogenitas varians yang menggunakan *Levene's test*. Data yang diperoleh menunjukkan nilai  $p > 0,262$ . Jadi dapat disimpulkan bahwa datanya memiliki varian data yang sama atau homogen karena hasil *Levene's test* data tersebut memiliki nilai  $p > 0,05$ . Kemudian dilakukan uji *One Way Anova*. Kata *Anova*, dimana data yang diperoleh menunjukkan nilai  $p > 0,027$ . Jadi dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan zeta potensial yang bermakna pada tiga formula karena hasil uji *One Way Anova* memiliki nilai  $p < 0,05$ . Kemudian dilakukan uji *Post Hoc Tukey's Multiple Range Test* yang menunjukkan  $p < 0,05$  sehingga menandakan perbedaan yang signifikan.

Kemudian dilakukan uji homogenitas varians yang menggunakan *Levene's test*. Data yang diperoleh menunjukkan nilai  $p > 0,147$ . Jadi dapat

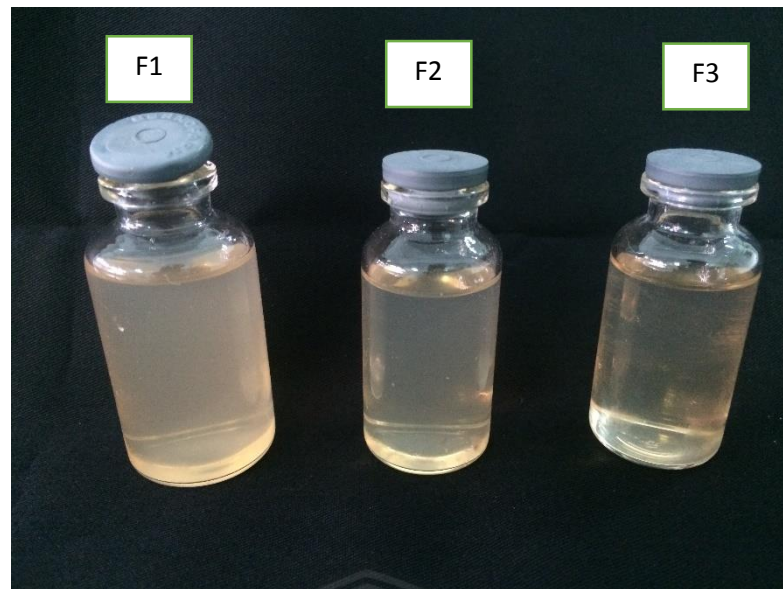
disimpulkan bahwa datanya memiliki varian data yang sama atau homogen karena hasil *Levene's test* data tersebut memiliki nilai  $p > 0,05$ . Kemudian dilakukan uji *One Way Anova*. Kata *Anova*, dimana data yang diperoleh menunjukkan nilai  $p < 0,021$ . Jadi dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan *polydispersity index* yang bermakna pada tiga formula karena hasil uji *One Way Anova* memiliki nilai  $p < 0,05$ . Kemudian dilakukan uji *Post Hoc Tukey's Multiple Range Test* yang menunjukkan  $p < 0,05$  sehingga menandakan perbedaan yang signifikan.

### 5.5 Hasil Uji Stabilitas

Uji stabilitas digunakan untuk mengetahui stabilitas suatu sediaan, dengan melihat tidak adanya perubahan sifat dan karakteristiknya selama penyimpanan dengan suhu  $4^{\circ}\text{C}$  selama 30 hari. Sediaan *polymeric lipid nanoparticle* yang di uji berupa supernatan dari hasil sentrifugasi dengan kecepatan 10.000 dan 5.000 rpm. Parameter untuk uji stabilitas ini adalah organoleptik dari sediaan. Hasil uji stabilitas dapat dilihat pada tabel dan gambar 5.3

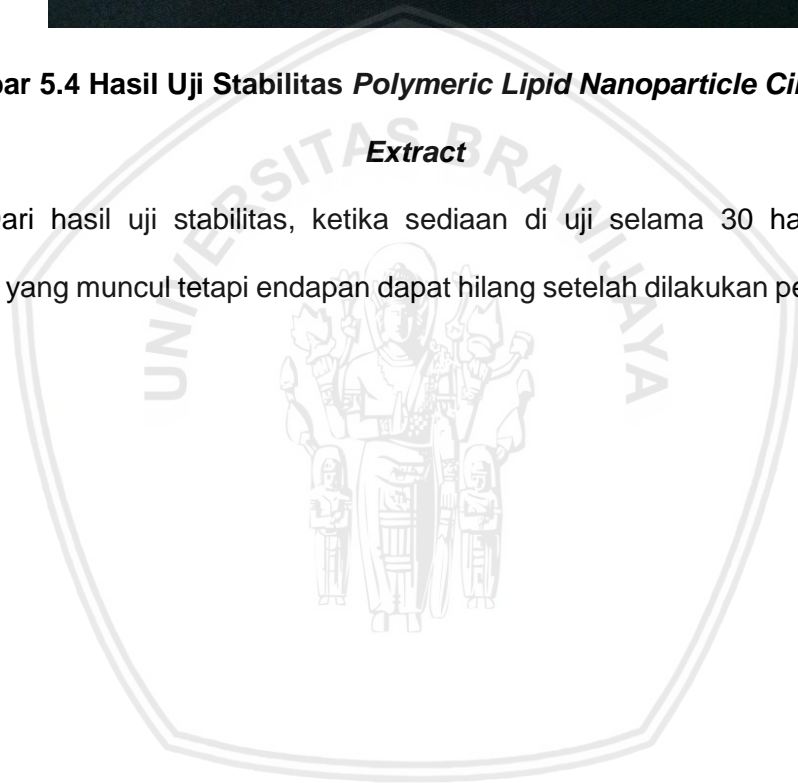
**Tabel 5.3 Hasil Uji Stabilitas *Polymeric Lipid Nanoparticle Cinnamon Extract***

Formula	Pengamatan Organoleptik	
	Hari ke 0	Hari ke 30
F1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Berwarna oranye pucat keruh</li> <li>Berbentuk cair</li> <li>Berbau seperti larutan ekstrak kayu manis</li> <li>Tidak terdapat endapan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Berwarna oranye pucat keruh</li> <li>Berbentuk cair</li> <li>Berbau seperti larutan ekstrak kayu manis</li> <li>Terdapat endapan yang mudah terdispersi</li> </ul>
F2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Berwarna oranye pucat agak keruh</li> <li>Berbentuk cair</li> <li>Berbau seperti larutan ekstrak kayu manis</li> <li>Tidak terdapat endapan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Berwarna oranye pucat agak keruh</li> <li>Berbentuk cair</li> <li>Berbau seperti larutan ekstrak kayu manis</li> <li>Terdapat endapan yang mudah terdispersi</li> </ul>
F3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Berwarna oranye pucat jernih</li> <li>Berbentuk cair</li> <li>Berbau seperti larutan ekstrak kayu manis</li> <li>Tidak terdapat endapan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Berwarna oranye pucat jernih</li> <li>Berbentuk cair</li> <li>Berbau seperti larutan ekstrak kayu manis</li> <li>Terdapat endapan yang mudah terdispersi</li> </ul>



**Gambar 5.4 Hasil Uji Stabilitas *Polymeric Lipid Nanoparticle Cinnamon Extract***

Dari hasil uji stabilitas, ketika sediaan di uji selama 30 hari terdapat endapan yang muncul tetapi endapan dapat hilang setelah dilakukan pengocokan.



## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Hasil identifikasi kandungan polifenol pada ekstrak kayu manis menunjukkan bahwa ekstrak kayu manis positif mengandung polifenol. Identifikasi kandungan polifenol *Cinnamon Extract* dilakukan dengan menggunakan metode KLT (Kromatografi Lapis Tipis) dan dideteksi menggunakan pereaksi semprot  $\text{FeCl}_3$ . Hasilnya menunjukkan bercak berwarna biru kehitaman yang menandakan positif adanya kandungan dari senyawa polifenol. Polifenol yang memiliki aktivitas mirip dengan insulin adalah *double-linked procyanidintype-A polymeres*, yang merupakan bagian dari catechin / epicatechin yang selanjutnya disebut dengan MHCP atau *cinnamtannin B1* (Baker,dkk, 2008).

Ekstrak kayu manis diformulasikan menjadi *Polymeric lipid nanoparticle* untuk sistem penghantarannya karena kombinasi antara basis polimer dan lipid dapat memperlama waktu tinggal obat dipermukaan sel absorpsi sehingga obat dapat berpartisipasi ke dalam sel beta pankreas dan juga dapat melindungi zat aktif dari degradasi di saluran pencernaan (O'Driscoll, 2002). Dibuat 3 formula *polymeric lipid nanoparticle cinnamon extract* yaitu F1, F2, dan F3. Pada penelitian ini, dari hasil pengukuran ukuran partikel menunjukkan bahwa sediaan *polymeric lipid nanoparticle* F1, F2, dan F3 telah memenuhi syarat sediaan yang diinginkan, dimana spesifikasi ukuran partikel yang dapat diterima <1000nm (Soppimath, et al., 2001). Dari segi *polydispersity index (PDI)* dan zeta potensial tergolong stabil.

Pemilihan Na alginat digunakan sebagai polimer karena sifatnya yang biokompatibel dengan berbagai macam komponen kimia dan matriks yang dihasilkan bersifat non toksik. Na Alginat memiliki kemampuan untuk melindungi komponen aktif sehingga dapat meningkatkan stabilitasnya (Sachan et al, 2009). Na Alginat mempunyai sifat bioadesif yang memungkinkan untuk membantu perpanjangan adesi dari formulasi pada mukosa intestinal. Kemudian, dengan meningkatkan *intake* dengan saluran pencernaan, maka obat yang dibawa dengan system penghantaran *Polymeric-Lipid Nanoparticle* menggunakan Na Alginat (Ahmad et al; 2005). Lecitin digunakan sebagai lipid karena bersifat *biodegradable*, memiliki imunogenisitas yang rendah, memiliki toksisitas intrinsik yang rendah, serta dapat digunakan untuk memperoleh stabilitas dan ukuran partikel yang diinginkan. Dengan adanya lipid ini, akan dapat meningkatkan *cellular uptake* ketika berada di tempat aksi (seluler) (Ying et al., 2015).

Pembuatan *polymeric lipid nanoparticle* ini menggunakan metode nanopresipitasi. Dalam metode tersebut bahan polimer, lipid, dan zat aktif yang akan dienkapsulasi dilarutkan dalam pelarut organik larut air, hal ini disebut fase organik. Sedangkan surfaktan didispersikan di dalam air atau disebut dengan fase *aqueous*. Larutan fase organik tersebut ditambahkan tetes demi tetes ke dalam fase *aqueous* bersamaan dengan proses homogenisasi yang menyebabkan polimer mengalami presipitasi menjadi nanopartikel. Bersamaan dengan itu, lipid merakit diri di sekitar nanopartikel polimer karena interaksi hidrofobik, di mana ekor hidrofobik lipid melekat ke inti polimer, sedangkan kepala hidrofilik mengarah ke luar yaitu fase *aqueous*, menghasilkan pembentukan *polymeric lipid nanoparticle* yang distabilkan oleh



surfaktan. Kemudian dilanjutkan dengan proses penguapan pelarut dan sentrifugasi untuk diambil supernatnya (Chan *et al.*, 2008).

Dilakukan uji organoleptik pada supernatan dari sediaan *polymeric lipid nanoparticle* yang meliputi warna, konsistensi, dan bau yang diamati secara visual. Warna, konsistensi, dan bau supernatan dari sediaan *polymeric lipid nanoparticle* telah sesuai dengan spesifikasi yaitu berwarna oranye pucat, cair, dan berbau seperti ekstrak kayu manis.

Hasil uji karakterisasi ukuran partikel menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA) menghasilkan rata-rata ukuran partikel yaitu  $501,93 \pm 5,50$ ;  $465,87 \pm 5,54$ ; dan  $380,07 \pm 3,52$  untuk F1, F2, dan F3. Dari F1 sampai F3 ukuran partikel yang terbentuk semakin kecil. F3 memiliki ukuran partikel terkecil karena dipengaruhi oleh jumlah lipid dari setiap sediaan. Semakin banyak jumlah lipid maka ukuran partikel yang dihasilkan semakin kecil. Hal tersebut dikarenakan lipid dapat bertindak sebagai penstabil elektrostatis. Namun apabila jumlah lipid sedikit maka, lipid yang melapisi inti polimer tersebut kurang cukup untuk menstabilkan *polymeric lipid nanoparticle* sehingga menimbulkan aglomerasi (Chan *et al.*, 2008).

Pada penelitian ini pembuatan formulasi *polymeric lipid nanoparticle cinnamon extract* menggunakan dua kecepatan sentrifugasi sebesar 5.000 rpm selama 10 menit yang dilanjutkan dengan 10.000 rpm selama 15 menit. Digunakan dua kecepatan karena pada kecepatan pertama digunakan untuk memisahkan campuran yang ukuran partikelnya besar dan pada kecepatan kedua digunakan untuk memisahkan campuran yang ukuran partikel kecil lebih kecil. Pada penelitian Yu (2016) homogenisasi menggunakan ultraturax

22.000 rpm selama 30 detik dan dapat menghasilkan ukuran partikel antara 100-200 nm.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Parkash,et,al (2016) menyatakan bahwa jenis poloxamer mempengaruhi ukuran partikel. Pada poloxamer 407 menghasilkan ukuran partikel 708,3 nm sedangkan pada poloxamer 188 menghasilkan ukuran partikel sebesar 250,3 nm. Hal ini dipengaruhi karena adanya perbedaan nilai HLB. Jika nilai HLB semakin tinggi maka dapat dengan mudah untuk menstabilkan partikel dalam media air. Nilai HLB poloxamer 407 sebesar 18-23 sedangkan poloxamer 188 sebesar 29. Poloxamer 188 memiliki ekor hidrofobik yang lebih panjang dibandingkan poloxamer 407 dalam media air. Ekor hidrofobik yang lebih panjang dapat memberikan keuntungan yaitu dapat memberikan stabilitas partikel yang lebih besar karena dapat membentuk struktur misel yang lebih rapat dan dapat mengurangi tegangan permukaan selama proses kavitasi untuk menghasilkan nanopartikel yang lebih stabil (Syahbirin,et,al, 2014).

Nilai *polydispersity index (PDI)* menunjukkan keseragaman distribusi ukuran partikel. Nilai rata-rata indeks polidispersitas yang dihasilkan pada F1, F2, dan F3 berturut-turut yaitu  $0,91 \pm 0,02$ ;  $0,83 \pm 0,14$ ; dan  $0,66 \pm 0,02$ . Nilai rentang *polydispersity index* yaitu 0 sampai 1. Jika nilai *polydispersity index* mendekati 0 berarti menunjukkan dispersi ukuran partikel yang homogen atau menunjukkan ukuran partikel yang seragam. Jika nilai *polydispersity index* > 0,7 maka menunjukkan ketidakseragaman ukuran partikel yang tinggi dan kemungkinan terjadi sedimentasi (Avadi,2010). Dapat disimpulkan bahwa semakin kecil nilai *polydispersity index* maka nilai ukuran partikel semakin homogen dan juga semakin stabil, begitu juga sebaliknya. Jika ukuran partikel

semakin besar maka akan dapat mempengaruhi karakteristik dari suatu partikel dan dapat teflokulasi dengan cepat (Manmode,2009). Pada penelitian ini nilai *polydispersity index* terkecil terdapat pada F3 yaitu sebesar  $0,66 \pm 0,02$ . Hal ini dikarenakan rasio lipid terhadap polimer pada F3 lebih tinggi dari pada formula lain. Menurut penelitian Troutier, *et al.* (2005) jika jumlah lipid lebih besar maka lipid dapat melapisi inti polimer dengan cukup tetapi jika jumlah lipid lebih sedikit maka lipid yang melapisi inti polimer tersebut kurang cukup untuk menstabilkan *polymeric lipid nanoparticle* yang akan menimbulkan penggumpalan partikel dan menyebabkan peningkatan nilai *polydispersity index*.

Zeta potensial adalah parameter muatan listrik antara partikel koloid. Uji zeta potensial biasanya digunakan untuk mengarakterisasi sifat muatan permukaan nanopartikel. Jika nilai potensial zeta kecil maka memungkinkan partikel untuk saling tarik menarik dan terjadi flokulasi tetapi jika makin tinggi nilai potensial zeta maka akan dapat mudah untuk mencegah terjadinya flokulasi (peristiwa penggabungan koloid dari yang kecil menjadi besar) (Pertiwi *et al.*, 2018). Pada penelitian ini nilai rata-rata zeta potensial yang dihasilkan untuk F1, F2, dan F3 berturut-turut yaitu  $-30,53 \pm 3,20$  mV;  $-31,4$  mV $\pm 1,91$ ; dan  $-30,6$  mV  $\pm 1,15$ . Nilai zeta potensial yang lebih dari +30 mV atau kurang dari -30 mV menunjukkan stabilitas yang baik (Babaei dan Jahanshahi, 2008). Sehingga dapat disimpulkan bahwa ketiga formula dalam penelitian ini memiliki stabilitas yang baik. Nilai zeta potensial yang bersifat negatif dapat disebabkan dari bahan alginat. Nilai zeta yang negatif dapat dikaitkan dengan adanya gugus karboksil yang terdisosiasi dari asam

guluronat dan mannuronat yang ada dalam molekul alginat (Bajpai and Tankhiwale,2008).

Dilakukan uji stabilitas *polymeric lipid nanoparticle* untuk mengetahui stabilitasnya, dengan melihat tidak adanya perubahan sifat dan karakteristiknya. Pengamatan yang dilakukan yaitu secara organoleptik. Sediaan *polymeric lipid nanoparticle* disimpan dalam lemari es dengan suhu 4°C selama 30 hari. Setelah 30 hari, terlihat ada endapan pada F1,F2, dan F3 tetapi endapan tersebut mudah terdispersi dan hilang setelah dilakukan pegocokan. Endapan dapat terbentuk karena adanya agregasi. Agregasi merupakan pembentukan kumpulan partikel kecil yang yang membentuk ukuran yang lebih besar dan reversible (Mohanraj dan Chen, 2006). Pada F1 dan F2 ditemukan endapan yang lebih banyak dibandingkan F3. F3 memiliki endapan yang lebih sedikit yang menandakan F3 lebih stabil dibandingkan yang lain.

Ukuran Nanopartikel yang dapat efektif untuk sistem penghantaran yaitu terdapat pada rentang 100-1.000 nm pada ukuran tersebut dapat memiliki efek terapeutik yang diharapkan sehingga dapat menghantarkan obat ke dalam sel (Kumari,2010).

## 6.2 Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini tidak dilakukan uji TEM (*Transmission Electron Microscope*) untuk mengetahui morfologi dan difraksi nanopartikel dari *polymeric lipid nanoparticle cinnamon extract* dan uji *entrapment efficiency* untuk menunjukkan seberapa besar jumlah ekstrak yang dapat terperangkap oleh *polymeric lipid nanoparticle*. Hal ini tidak dilakukan karena keterbatasan

bahan dan waktu. Durasi dan kecepatan dari ultraturax dan sentrifugasi mungkin dapat dinaikkan untuk memberikan hasil formulasi yang baik. Pada penelitian yu,et al (2016) kecepatan homogenisasi menggunakan ultraturax dengan kecepatan 22.000 rpm selama 30 detik dapat menghasilkan *polymeric lipid nanoparticle* dengan ukuran partikel antara 100-200 nm

### 6.3 Implikasi pada Bidang Farmasi

Tujuan dilakukannya penelitian ini yaitu untuk menentukan formula optimal *polymeric lipid nanoparticle cinnamon extract* menggunakan polimer Na Alginat dan lipid lecithin menggunakan metode nanopresipitasi. Ekstrak kayu manis dapat mengontrol kadar gula darah dalam tubuh tetapi sebelum sampai di aliran darah sistemik komponen ini mengalami perubahan struktur pada liver dan saluran pencernaan. Jadi dibutuhkan sistem penghantaran yang dapat digunakan untuk mengatasi masalah ekstrak kayu manis yaitu dengan menggabungkan manfaat dari polimer dan lipid. Kombinasi ini akan memperlama waktu tinggal obat dipermukaan sel absorpsi sehingga obat dapat berpartisipasi ke dalam sel beta pankreas dan juga dapat melindungi zat aktif dari degradasi di saluran pencernaan.

## BAB 7

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa formula yang dibuat dengan perbandingan Na Alginat dan Lecithin sebesar 5:3 merupakan formula optimal karena dapat menghasilkan ukuran partikel paling kecil yaitu 380,07nm dengan SD 3,52. Hasil uji indeks polidispersitas dan zeta potensial menunjukkan bahwa sediaan F3 tersebut homogen dan tergolong stabil. Tetapi pada uji stabilitas fisik pada seluruh sediaan *polymeric lipid nanoparticle cinnamon extract* menunjukkan terdapat endapan setelah 30 hari akibat agregasi tetapi dapat mudah terdispersi ketika dilakukan pengocokan.

#### 7.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, Sebaiknya ditambahkan uji *polymeric lipid nanoparticle* lainnya seperti TEM dan *Entrapment efficiency*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, Zahoor *et al.* 2005. *Alginate Nanoparticles as Antituberculosis Drug Carriers: Formulation Development, Pharmacokinetics and Therapeutic Potential*. Chandigarh : Department of Biochemistry, Postgraduate Institute of Medical Education and Research.
- Al-Dhubiab B. E. Pharmaceutical Applications and Phytochemical Profile of *Cinnamomum burmannii*. *Pharmacognosy Reviews*, 2012,6 (12): 125–131.
- Andriyanti, Ryzki, 2009. *Ekstraksi senyawa aktif antioksidan dari lintah laut ( Discodoris sp ) asal perairan kepulauan Belitung*, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan Institut Pertanian Bogor, Bogor
- Avadi M.R., Assal M.M.S., Nasser M., Saideh A., Fatemeh A., Rassoul D., Moreza R. Preparation and Characterization of Insulin Nanoparticles using Chitosan and Arabic Gum with Ionic Gelation Method. *Nanomedicine : nanotechnology. Biology and Medicine*, 2010, 6
- Babaei, jahanshahi. Protein nanoparticle: a unique system as drug delivery vehicle. *J. Biotechnology*,2008, 7 (25) : 4926-4934
- Bajpai, S.K., Tankhiwale R. Preparation characterization and preliminary calcium release study of floating sodium alginate/dextran-based hydrogel beads: part I. *Polymer International*, 2008, 57 : 57-65.
- Bandara T., Uluwaduge I., Jansz E.R. Bioactivity of Cinnamon with Special Emphasis on Diabetes Mellitus : A review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2011, 1–7
- Belitz H. D.,Grosch W., 1999. *Food Chemistry*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany.
- Bernkop S.A., Thiomers: a new generation of mucoadhesive polymers, *International Journal Adv,Drug Deliv*, 2005

- Boudad H., Legrand P., Lebas G., Cheron M., Duchene D., Ponchel G. Combined Hydroxypropyl-[Beta]-Cyclodextrin and Poly (Alkylcyanoacrylate) Nanoparticles Intended for Oral Administration of Saquinavir. *Int J Pharm*, 2001, 21(8) : 113-124.
- Brigger I., Dubernet C., Couvreur P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54: 631-651.
- Calvo P., Remunan L.C., Vila J. L., Alonso M. J. Chitosan and Chitosan / Ethylene Oxide Propylene Oxide Block Copolymer Nanoparticles as Novel carriers for Proteins and vaccines. *Pharm Res*, 1997, 14(10) : 1431-1436.
- Chaudhari S.P., Dugar R.P. Application of surfactants in solid dispersion technology for improving solubility of poorly water soluble drugs. *Journal of drug delivery science and technology*, 2017, 41 : 68-77
- Chen P., Sun J., Ford P. Differentiation of the Four Major Species of Cinnamons (C.burmannii, C. verum, C. cassia, and C. loureiroi) Using a Flow Injection Mass Spectrometric (FIMS) Fingerprinting Method. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(12) : 2516–2521.
- Dahlan, S., 2009. *Langkah-Langkah Membuat Proposal Penelitian Bidang Kedokteran dan Kesehatan*, Sagung Seto, Jakarta.
- Delie F., Blanco M.J. Polymeric Particulate to Improve Oral Bioavailability of Peptide Drugs. *Molecules*, 2005, 10 : 65-75.
- Donati I., Holtan S., Morch Y.A., Borgogna M., Dentini M., Skjak B.K. New hypothesis on the role of alternating sequences in calcium-alginate gels. *Biomacromolecules*, 2005, 6: 1031-1040.
- Donati I., Paoletti S., 2009. *Materials Properties of Alginates*. Dalam : B.H.A Rehm (Ed). *Alginates : Biology and Application*, Springer-Verlag, Berlin, P. 1-54.
- Dwijayanti, Ranti., 2009. *Pemanfaatan Natrium Alginat Sebagai Fortifikasi Serat Dalam Pembuatan Minuman Serbuk Effervescent Bercitarasa Jeruk Lemon*, Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan, Institut Pertanian Bogor, Bogor, hal. 38.



- Draget K.I., Strand B., Hartmann M., Valla S., Smidsrod O., Skjak B.G. Ionic and Acid Gel Formation of Epimerised Alginates the Effect of algE4. *Internasional Journal Biol Macromol*, 2000, 27: 117-122.
- Ertesvag H., Vall S., Skjak B.G., 2009. *Enzymatic Alginate Modification*. Dalam: B.H.A rehm (Ed). *Alginates: Biology and application*, Springer-Verlag, Berlin, p.102-122.
- Ervina M., Nawu Y.E., Esar S.Y. Comparison of In Vitro Antioxidant Activity of Infusion, Extract and Fractions of Indonesian Cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) Bark. *International Food Research Journal*, 2016, 23(3) : 1346-1350.
- Ewing., G.W., 1985. *Instrumental of Chemical Analysis, Fifth edition*, McGraw-Hill. Singapore.
- Field, andy., 2009. *Discovering Statistics using SPSS*, Third Edition, Sage Publications, London
- Galletti P., Malferrari D., Samori C., Sartor G., Tagliavini E. Effects of Ionic liquids on membrane fusion and lipid aggregation of egg-PC liposomes. *Colloid Surface B*, 2015, 125 :142-150.
- Glyn., Taylor K., lan., 2001. *Drug delivery and targetting for pharmacists and pharmaceutical scientists: pulmonary drug delivery*, Taylor and Francis e-Library
- Govender T., Stolnik S., Garnett M.C., Illum L., Davis S.S. PLGA Nanoparticles Prepared by Nanoprecipitation: Drug Loading and Release Studies of A Water Soluble Drug, *Journal of Controlled Release*, 1999, 57.
- Govindappa M, 2015 . A Review on Role of Plant (s) Extracts and its Phytochemicals for the management of Diabetes, (online), ([https://www.researchgate.net/publication/281148608\\_Diabetes\\_Metabolism\\_A\\_Review\\_on\\_Role\\_of\\_Plants\\_Extracts\\_and\\_itsy\\_Phytochemicals\\_for\\_the\\_Management\\_o\\_f\\_Diabetes](https://www.researchgate.net/publication/281148608_Diabetes_Metabolism_A_Review_on_Role_of_Plants_Extracts_and_itsy_Phytochemicals_for_the_Management_o_f_Diabetes), Diakses 29 November 2018).
- Greco RS., 2002. *Nanoscale Technology in Biological System*, CRC Pr, Florida.

- Handayani F.W., Ahmad M. Beberapa Tumbuhan Di Indonesia Berpotensi Sebagai Alternatif Obat Antidiabetes. *Jurnal Farmaka*, 2006, Volume 4 No 4.
- Harsoliya M.S., Patel V.M., Modasiya M., Pathan J.K., Chauhan A., Parihar M., Ali M. Recent advances and applications of nanotechnology in diabetes. *Internasional Journal Pharm Biol Arch*, 2012, 3 : 255-261.
- Hasan N.F., 2011. *Chemical Composition and Biological Activity of Essential Oil From Cinnamomum spp. and Litsea spp*, Universitas Malaysia Sarawak, Malaysia.
- Hlebowicz J., Darwiche G., Bjorgell O., Almer L. Effect of cinnamon on post prandial blood glucose, gastric emptying, and satiety in healthy subjects. *The American Journal Of Clinical Nut*, 2007 : 85(6): 1552
- Huang B., Yuan H.D., Kimdo Y., Quan H.Y., Chung S.H. Cinnamaldehyde prevents adipocyte differentiation and adipogenesis via regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) and AMP-activated protein kinase (AMPK) pathways. *J Agric Food Chem*, 2011, 59 : 3666–3673.
- International Diabetes Federation, 2011. *Diabetes Evidence Demands Real Action From The Un Summit On Non-Communicable Diseases*, (online), (<http://www.idf.org/diabetes-evidence-demands-real-action-un-summit-non-communicable-diseases>, Dikses pada 29 November 2018).
- International Diabetes Federation, 2011. *One Adult In Ten Will Have Diabetes By 2030*, (online), (<http://www.idf.org/mediaevents/pressreleases/2011/diabetes-atlas-8th-edition>, Diunduh pada 29 November 2018).
- Jain N., Jain R., Thakur N., Gupta B.P., Jain D.K., Banveer J., Jain S. Nanotechnology: a safe and effective drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinic Research*, 2010, 3 : 159–165.
- Jamalzadeh L., Ghafoori H., Sariri R., Rabuti H., Nasirzade J., Hasani H., Aghamaali M.R. Cytotoxic Effects of Some Common Organic Solvents on MCF-7, RAW-264.7 and Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Avicenna J Med Biochem*, 2016, 4 (1

- Jensen M.G., Kristensen M., Astrup A. Effect of alginate supplementation on weight loss in obese subjects completing a 12-wk energy-restricted diet: a randomized controlled trial, *American Journal of Clinical Nutrition*, 2012, 96 (1) : 5–13.
- Joshi S., Patel P., Lin S., Anda., Madan. Development of cross-linked alginate spheres by ionotropic gelation technique for controlled release of naproxen Orally, *Asian Journal*, 2012.
- Kawashima Y., Yamamoto H., Takeuchi H., Kuno Y. 2000. Mucoadhesive DLlactide/glycolide copolymer nanospheres coated with chitosan to improve oral delivery of elcatonin. (Abstract). *Pharmaceutical Dev Technol*, 5 (1) : 77-85.
- Kim H.S., Hyun H.S., Choung Y.S., Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 2005, 104 : 119-123.
- Kumar M. N. V. R., Bakowsky U., dan Lehr C. M. Preparation and characterization of cationic PLGA nanospheres as DNA carriers. *Biomaterials*, 2004, 25 : 1771-1777.
- Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2010, 75:1–18.
- Kwon H.Y., Lee J.Y., Choi S.W., Jang Y., Kim J.H. Preparation of PLGA Nanoparticles Containing Esterogen by Emulsification-Diffusion Method. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2001, 182 (1-3): 123-130.
- Lippacher A., Müller R.H., Mäder K. Preparation of semisolid drug carriers for topical application based on solid lipid nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 2001, 214 : 9-12.
- Li Y.P., Pei Y.Y., Zhou Z.H., Zhang X.Y., Gu Z.H., Ding J., Zhou J.J., Gao, J.J. PEGylated Polycyanoacrylate Nanoparticles as Tumor Necrosis Factor-[Alpha] Carriers. *J Control Release*, 2001, 71 : 287-296.
- Liu Y., Pan J., Feng S.S. Nanoparticles of lipid monolayer shell and biodegradable polymer core for controlled release of paclitaxel: Effects of surfactants on

particles size, characteristics and in vitro performance. *Int J pharm*, 2016 : 395:243-250.

Manmode A.S., Sakarkar D.M., Mahajan N.M. Nanoparticles-Tremendous Therapeutic Potential : A Review. *Int J. PharmTech Res*, 2009.

Medagama A.B. The glycaemic outcomes of Cinnamon, a review of the experimental evidence and clinical trials. *Nutrition Journal*,2015,14: 108.

Mohanraj V.J., Chen Y. Nanoparticles : A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2006, 5 : 1.

Nagavarma.,et all. Different Techniques For Preparation Of Polymeric Nanoparticles- A Review. *Asian J of Pharm and Cli Res*, 2012, 5(3) : 16-23.

O'Driscoll C.M. Lipid-based formulations for intestinal lymphatic delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 2002, 15: 405–415.

Pertiwi R.D., Joshita D.,Abdul M., Anung P. Preparation of Gold Nanoparticles with Based on Conjugated Gum Arabic Vincristine and Evaluation of Their In Vitro Characteristics. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 2018, 16: 6-11.

Rafehi H., Ververis K., Karagiannis T.C. Controversies surrounding the clinical potential of cinnamon for the management of diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(6) :493–9.

Rahayu.,C., 2012. *Analisis Kualitatif dan Kuantitatif Kandungan Senyawa Total Polifenol dan Flavonoid Madu Palisa Secara Spektrofotometri UV-Vis*, Universitas Hasanudin,Makasar:

Ravi M.N., Bakowsky U., Lehr C.M. Preparation and Characterization of Cationic PLGA Nanospheres as DNA Carriers. *Biomaterials*, 2004, 25: 1771-1777.

Rawat M.D., Singh.,Saraf S. Nanocarriers: Promising Vehicle for Bioactive Drugs. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2006, 29.

Rowe, Raymond C., Sheskey., Paul J.,Quinn.,Marian E., 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Perss, USA.

- Sachan K.N., Pushkar S., Jha A., Bhattacharya A. Sodium alginate: the wonder polymer for controlled drug delivery. *Journal of Pharmacy Research*, 2009, 2 (8) : 1191–1199.
- Sangal A. Role of Cinnamon as a Beneficial Antidiabetic Food Adjunct: A Review. *Advances in Applied Science Research*, 2011, 2 (4) : 440-450.
- Sailaja A.K., Vineela C. Preparation and characterization of mefenamic acid loaded bovine serum albumin nanoparticles by desolvation technique using acetone as desolvating agent. *Der Pharmacia Lettre*, 2014, 6 : 207–226.
- Sheng X., Zhang Y., Gong Z., Huang C., Zang Y. *Improved insulin resistance and lipid metabolism by cinnamon extract through activation of peroxisome proliferator-activated receptors. PPAR Res*, 2008, 2008 : 581348.
- Soppimath., K.S., Aminabhavi., T.M., Kulkarni., A.R., Rudzinski., W.E. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J Control Release*, 2001, 70 : 1–20.
- Sosnik A. Alginate particles as platform for drug delivery by the oral route: state-of-the-art. *ISRN Pharmaceutics*, 2014, 2014 : 17.
- Syahbirin G., Nur Q.R., Purwantiningsih S., Laksmi A. Suspension Stability and Characterization of Chitosan Nanoparticle–Coated Ketoprofen Based on Surfactants Oleic Acid and Poloxamer 188. *Makara Journal Science*, 2014, 18 : 86-90.
- Tjahjani S., dkk, 2014. Efek Ekstrak Etanol Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah, (Online), ([http://repository.maranatha.edu/12623/10/11\\_10110\\_Journal.pdf](http://repository.maranatha.edu/12623/10/11_10110_Journal.pdf), Diakses pada tanggal 29 November 2018).
- Troutier A.L., Thevenot J., David L., Delair T., Ladavière C. Steric stabilization of lipid/polymer particle assemblies by poly(ethylene glycol)-lipids. *Biomacromolecules*, 2007, 8 (11):3651–3660.
- Utami P., Puspaningtyas D. S., 2013. *The Miracle of Herbs*, AgroMedia Pustaka, Jakarta.

- Wardhani., Lilies K., Sulistyani., Nanik. uji aktivitas antibakteri ekstrak etil asetat daun binahong (*anredera scandens* (l.) moq.) terhadap *shigella flexneri* beserta profil kromatografi lapis tipis. *jurnal ilmiah kefarmasian*, 2012, 2 (1) 1-16.
- Wong H.L., Bendayan R., Rauth A.M., Wu X.Y. Simultaneous delivery of doxorubicin and GG918 (Elacridar) by new Polymer-Lipid Hybrid Nanoparticles (PLN) for enhanced treatment of multidrug-resistant breast cancer. *J Control Release*, 2006, 116 : 275-284.
- Xie H., Smith J. W. Fabrication of PLGA nanoparticles with a fluidic nanoprecipitation system. *Journal of Nanobiotechnology*, 2010, 8: 18
- Yavorska N. Sodium Alginate - A Potential Tool For Weight Management : Effect on Subjective Appetite, Food Intake, and Glycemic and Insulin Regulation. *Journal of Undergraduate Life Sciences*, 2012, 6 : 66-69.
- Ying *et al.*, 2015, Physical characterization and in vivo pharmacokinetic study of self-assembling amphotericin B-loaded lecithin-based mixed polymeric micelles, *International Journal of Nanomedicine*: 10 7265–7274.
- Yi Y.M., Yang T.Y., Pan W.M. Preparation and Distribution of 5-Fluorouracil (125) Sodium Alginate-Bovine Serum Albumin Nanoparticles. *World Journal*, 1999, 5(1): 57-60.
- Yu H., Ying Y., Fu X., Lu H. Quality determination of Chinese rice wine based on Fourier transform near infrared spectroscopy. *Near Infrared Spectrosc*, 2006, 14: 37-44.
- Yu K., Zhao J., Yu C., Sun F., Liu Y., Zhang Y., Lee R.J., Teng L., Li Y., 2016, Role of Four Different Kinds of Polyethylenimines (PEIs) in Preparation of Polymeric Lipid Nanoparticles and Their Anticancer Activity Study, *Journal of Cancer*, Vol. 7, 872-882.
- Zhang, L.; Zhu, D.; Dong, X.; Sun, H.; Song, C.; Wang, C.; Kong, D. Development and characterization of single step self-assembled lipid polymer hybrid

nanoparticles for effective delivery of methotrexate. RSC Adv. 2015, 5, 62989–62999.



## Lampiran 1. Data Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, dan Zeta Potensial

### Ukuran Partikel

Ukuran Partikel (nm)	F1	F2	F3
Replikasi 1	507,3	466,6	377,2
Replikasi 2	496,3	460	379
Replikasi 3	502,2	471	384
Rata-rata $\pm$ SD	501,93 $\pm$ 5,50	465,87 $\pm$ 5,54	380,07 $\pm$ 3,52

### Indeks Polidispersitas (PDI)

Indeks Polidispersitas	F1	F2	F3
Replikasi 1	0,898	0,993	0,68
Replikasi 2	0,91	0,75	0,65
Replikasi 3	0,93	0,76	0,64
Rata-rata $\pm$ SD	0,913 $\pm$ 0,02	0,83 $\pm$ 0,14	0,66 $\pm$ 0,02

### Zeta Potensial

Zeta Potensial	F1	F2	F3
Replikasi 1	-30,7	-33,6	-30,2
Replikasi 2	-30,6	-33,2	-31,9
Replikasi 3	-27,3	-33,4	-29,7
Rata-rata $\pm$ SD	-29,53 $\pm$ 1,93	-33,4 $\pm$ 0,2	-30,6 $\pm$ 1,15



## Lampiran 2. Hasil Analisis Statistik Ukuran Partikel

### Uji Normalitas

#### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ukuran Partikel	.233	9	.174	.894	9	.220

a. Lilliefors Significance Correction

Kesimpulan: Nilai p menunjukkan  $> 0,05$  yang menandakan distribusi data normal.

### Oneway

#### Test of Homogeneity of Variances

Ukuran Partikel

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.235	2	6	.797

Kesimpulan: Nilai p menunjukkan  $> 0,05$  yang menandakan bahwa ketiga formula memiliki varians data yang sama (homogen).

### Anova

#### ANOVA

Ukuran Partikel

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	23513.929	2	11756.964	480.726	.000
Within Groups	146.740	6	24.457		
Total	23660.669	8			

Kesimpulan: Nilai p  $< 0,05$  menunjukkan data memiliki perbedaan yang signifikan.

## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Ukuran Partikel  
Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	36.0667*	4.03788	.000	23.6774	48.4560
	3	121.8667*	4.03788	.000	109.4774	134.2560
2	1	-36.0667*	4.03788	.000	-48.4560	-23.6774
	3	85.8000*	4.03788	.000	73.4107	98.1893
3	1	-121.8667*	4.03788	.000	-134.2560	-109.4774
	2	-85.8000*	4.03788	.000	-98.1893	-73.4107

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

Kesimpulan: Perbedaan jumlah lipid dan polimer berbeda secara bermakna terhadap ukuran partikel yang dihasilkan.

### Lampiran 3. Hasil Analisis Statistik *Polydispersity index (PDI)*

#### Uji Normalitas

##### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Indeks Polidispersitas	.210	9	.200*	.901	9	.258

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Kesimpulan: Nilai p menunjukkan  $> 0,05$  yang menandakan distribusi data normal.

#### Oneway

##### Test of Homogeneity of Variances

Indeks Polidispersitas

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.684	2	6	.147

Kesimpulan: Nilai p menunjukkan  $> 0,05$  yang menandakan bahwa ketiga formula memiliki varians data yang sama (homogen).

#### Anova

##### ANOVA

Indeks Polidispersitas

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.103	2	.052	7.900	.021
Within Groups	.039	6	.007		
Total	.142	8			

Kesimpulan: Nilai p  $< 0,05$  menunjukkan data memiliki perbedaan yang signifikan.

## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Indeks Polidispersitas

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	.0783	.06600	.502	-.1242	.2808
	3	.2560*	.06600	.019	.0535	.4585
2	1	-.0783	.06600	.502	-.2808	.1242
	3	.1777	.06600	.080	-.0248	.3802
3	1	-.2560*	.06600	.019	-.4585	-.0535
	2	-.1777	.06600	.080	-.3802	.0248

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

Kesimpulan: Perbedaan jumlah lipid dan polimer berbeda secara bermakna terhadap indeks polidispersitas yang dihasilkan pada F1 dengan F3.

## Lampiran 4. Hasil Analisis Statistik Zeta Potensial

### Uji Normalitas

#### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Zeta Potential	.215	9	.200*	.919	9	.382

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Kesimpulan: Nilai p menunjukkan  $> 0,05$  yang menandakan distribusi data normal.

### Oneway

#### Test of Homogeneity of Variances

Zeta Potential

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.690	2	6	.262

Kesimpulan: Nilai p menunjukkan  $> 0,05$  yang menandakan bahwa ketiga formula memiliki varians data yang sama (homogen).

### Anova

#### ANOVA

Zeta Potential

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	23.929	2	11.964	7.020	.027
Within Groups	10.227	6	1.704		
Total	34.156	8			

Kesimpulan: Nilai  $p < 0,05$  menunjukkan data memiliki perbedaan yang signifikan.

## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Zeta Potential

Tukey HSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	3.8667*	1.06597	.026	.5960	7.1374
	3	1.0667	1.06597	.603	-2.2040	4.3374
2	1	-3.8667*	1.06597	.026	-7.1374	-.5960
	3	-2.8000	1.06597	.087	-6.0707	.4707
3	1	-1.0667	1.06597	.603	-4.3374	2.2040
	2	2.8000	1.06597	.087	-.4707	6.0707

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

Kesimpulan: Perbedaan jumlah lipid dan polimer berbeda secara bermakna terhadap indeks polidispersitas yang dihasilkan pada F1 dengan F2.

## Lampiran 5. Hasil Ukuran Partikel F1 (I)

## Size Distribution Report by Intensity

v2.2



## Sample Details

Sample Name: Formulasi 1.1

SOP Name: manufacturing.nano

General Notes:

File Name: Fadhila 23019.dta	Dispersant Name: Water
Record Number: 31	Dispersant RI: 1,330
Material RI: 1,33	Viscosity (cP): 0,8873
Material Absorption: 0,500	Measurement Date and Time: 15 Februari 2019 16:59:10

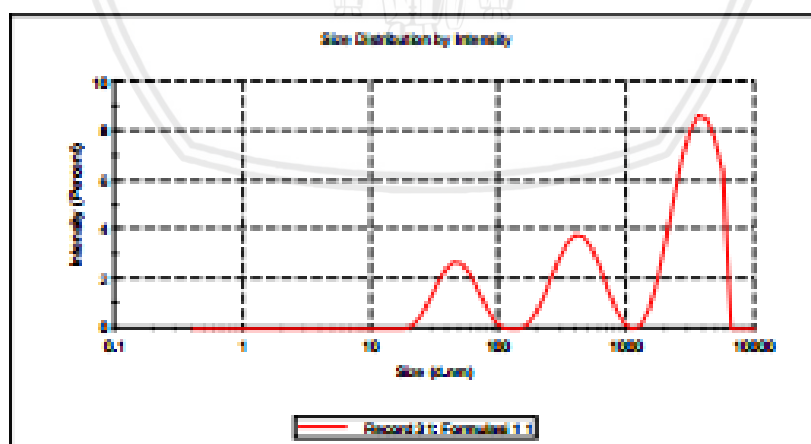
## System

Temperature (°C): 25,0	Duration Used (s): 60
Count Rate (kcps): 170,0	Measurement Position (mm): 4,65
Cell Description: Disposable sizing cuvette	Attenuator: 7

## Results

	Size (µm)	% Intensity	St Dev (µm)
<b>Z-Average (µm):</b> 507,3	Peak 1: 355,5	57,8	114,2
<b>Pd1: 1,000</b>	Peak 2: 434,1	26,0	158,3
<b>Intercept: 0,898</b>	Peak 3: 48,62	16,3	15,77

Result quality **Refer to quality report**



Lampiran 6. Hasil Ukuran Partikel F1 (II)

Size Distribution Report by Intensity  
v2.2



Sample Details

Sample Name: Formulasi 1.2  
SOP Name: manastingsunara  
General Note:

File Name: Fadhia 22019\_026 Dispersant Name: Water  
Record Number: 32 Dispersant RI: 1,330  
Material RI: 1,330 Viscosity (cP): 0,0073  
Material Absorption: 0,500 Measurement Date and Time: 15 Februari 2019 17:01:22

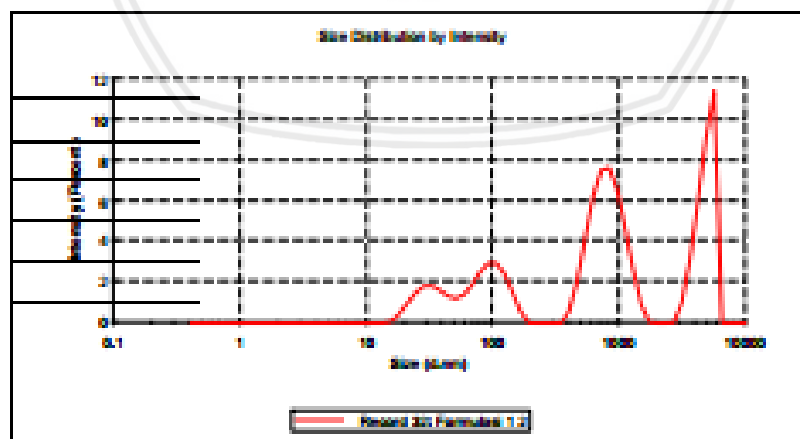
System

Temperature (°C): 25,0 Duration Used (s): 60  
Count Rate (kcps): 172,2 Measurement Position (mm): 4,65  
Cell Description: Disposable mixing cuvette Attenuator: 7

Results

	Size (µm)	% Intensity	St Dev (µm)
Z-Average (µm)	498,3		
PdI	1,000		
Intercept	0,51		
Peak 1	814,7	42,1	240,4
Peak 2	4771	30,2	741,5
Peak 3	25,10	17,1	28,87

Result quality Refer to quality report









Lampiran 9. Hasil Ukuran Partikel F2 (II)

Size Distribution Report by Intensity

0.27



Sample Details

Sample Name: Formed 1 (F2) (2)

EDP Name: mawallings.com

General Status

File Name	Active Pathfile001616	Dispersion Name	Water
Report Number	31	Dispersion ID	1_100
Material ID	1_33	Viscosity (cP)	0.0171
Material Description	0.800	Measurement Date and Time	10 Nov 2016 11:07:41

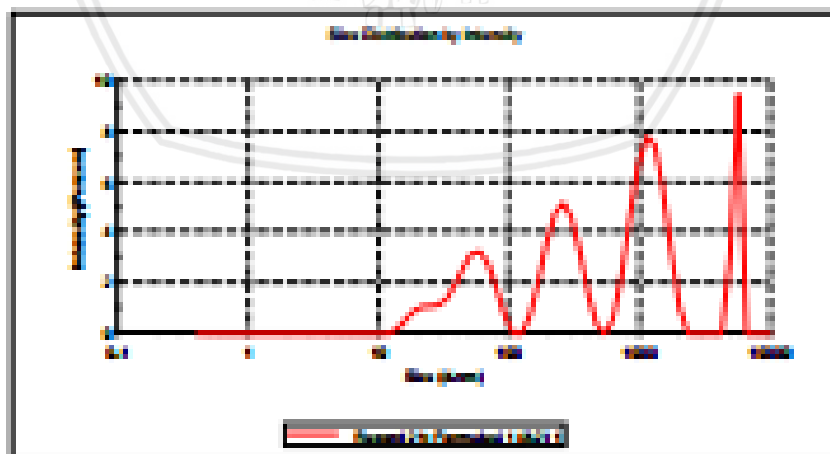
System

Temperature (°C)	24.5	Duration Used (µs)	75
Count Rate (kpps)	107.4	Measurement Position (mm)	1.00
Cell Description	Dispersion using sonifier	Attenuation	2

Results

Volume (µm³)	Peak 1	Size (µm)	% Intensity	SI Size (µm)
0.00	Peak 1	117.9	26.1	212.2
0.70	Peak 2	268.2	26.0	49.26
0.14	Peak 3	48.81	27.4	119.81

Result quality: Refer to quality report



Lampiran 10. Hasil Ukuran Partikel F2 (III)

**Size Distribution Report by Intensity**  
v2.2



**Sample Details**

Sample Name: Formulasi 3 (AG)3

SOP Name: manufaktur nano

General Notes:

File Name: Avista Fachilla2019.dts      Dispersant Name: Water  
 Record Number: 23      Dispersant RI: 1,330  
 Material RI: 1,33      Viscosity (cP): 0,8873  
 Material Absorbance: 0,500      Measurement Date and Time: 10 Maret 2019 11:52:00

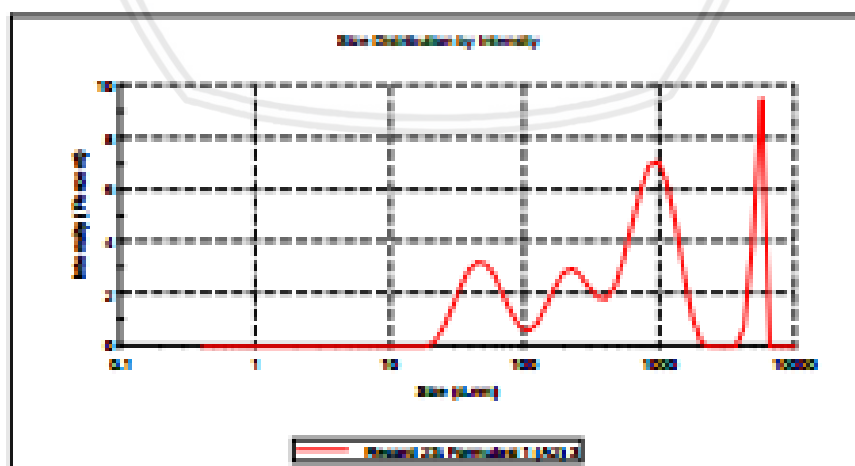
**System**

Temperature (°C): 25,0      Duration Used (s): 70  
 Count Rate (cps): 101,3      Measurement Position (mm): 4,65  
 Cell Description: Disposable cuvette      Attenuator: 7

**Results**

	Size (µm)	% Intensity	St Dev (µm)
<b>Z-Average (µm):</b> 471	Peak 1: 66,8	46,3	300,3
<b>PdI:</b> 0,78	Peak 2: 50,77	30,5	18,81
<b>Intercept:</b> 0,944	Peak 3: 336,5	19,3	81,25

Result quality: **Refer to quality report**



Lampiran 11. Hasil Uji Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas F3 (I)

**Size Distribution Report by Intensity**  
v2.2



**Sample Details**

Sample Name: Formulasi 3 (A3) 1

SOP Name: monevtingunano

General Notes:

File Name: Aviola Fadilla 2019\data Dispersant Name: Water  
 Record Number: 11 Dispersant RI: 1,300  
 Material RI: 1,33 Viscosity (cP): 0,0072  
 Material Absorption: 0,500 Measurement Date and Time: 10 Maret 2019 11:22:35

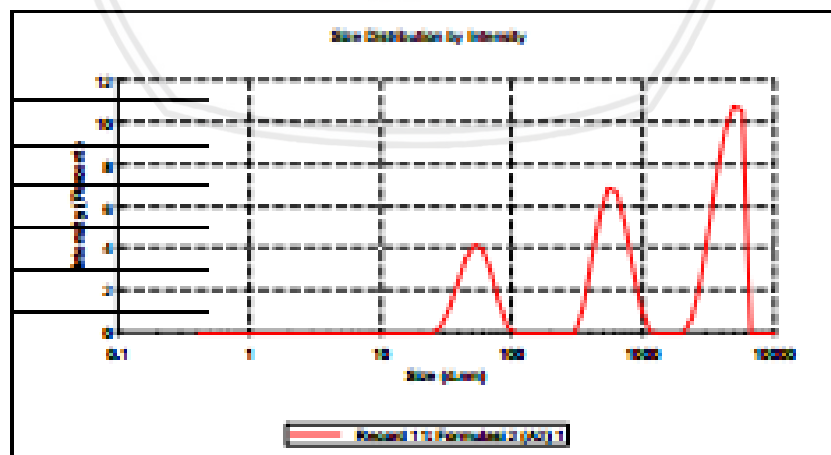
**System**

Temperature (°C): 25,0 Duration Used (s): 70  
 Count Rate (kcps): 173,5 Measurement Position (mm): 4,25  
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 7

**Results**

	Size (µm)	% Intensity	St Dev (µm)
Z-Average (µm):	377,2		
PdI:	0,68		
Intercept:	0,980		
Peak 1:	430,5	46,7	600,5
Peak 2:	585,3	33,2	149,0
Peak 3:	53,47	20,2	13,61

Result quality **Refer to quality report**



Lampiran 12. Hasil Uji Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas F3 (II)

Size Distribution Report by Intensity

v3.2



Sample Details

Sample Name: Formula 3 (A2) 2

SOP Name: manselBingunano

General Notes:

File Name: Avidia Fachilla 2019.dta      Dispensant Name: Water  
 Record Number: 12      Dispensant RI: 1,330  
 Material RI: 1,33      Viscosity (cP): 0,0072  
 Material Absorption: 0,500      Measurement Date and Time: 10 Maret 2019 11:25:08

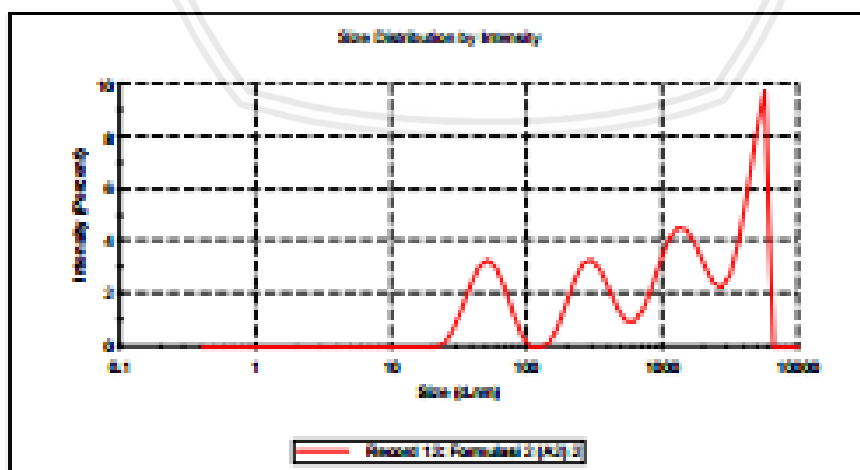
System

Temperature (°C): 25,0      Duration Used (s): 70  
 Count Rate (kcps): 170,3      Measurement Position (mm): 4,65  
 Cell Description: Disposable sizing cuvette      Attenuator: 7

Results

	Size (d <sub>nm</sub> )	% Intensity	St Dev (d <sub>nm</sub> )
<b>Z-Average (d<sub>nm</sub>):</b> 379	Peak 1: 1467	31,9	224,6
<b>PdI:</b> 0,65	Peak 2: 4469	31,7	938,2
<b>Intercept:</b> 0,855	Peak 3: 322,5	19,3	113,4

Result quality: Refer to quality report



Lampiran 13. Hasil Uji Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas F3 (III)

**Size Distribution Report by Intensity**  
v2.2



**Sample Details**

Sample Name: Formasi 3 (A2) 3

SOP Name: munsatingunana

General Notes:

File Name: Avola Fachila 2019.dta

Dispersion Name: Water

Record Number: 43

Dispersion RI: 1,330

Material RI: 1,33

Viscosity (cP): 0,8873

Material Absorption: 0,500

Measurement Date and Time: 10 Maret 2019 12:45:18

**System**

Temperature (°C): 25,0

Duration Used (s): 60

Count Rate (kcps): 441,0

Measurement Position (mm): 0,65

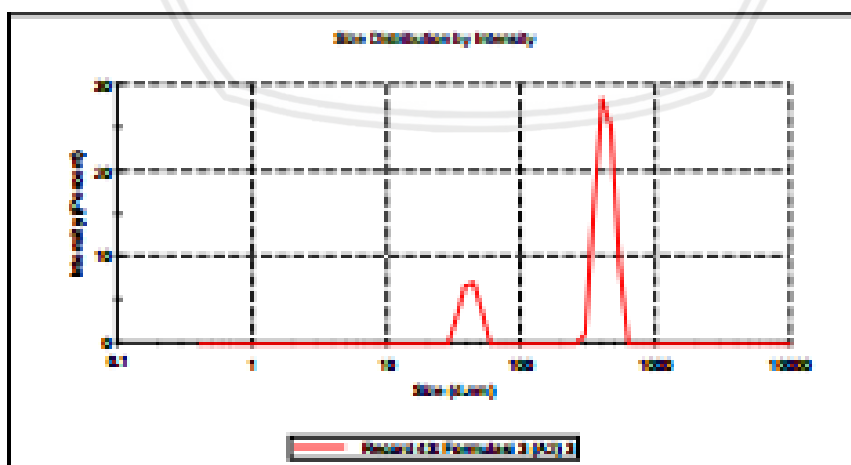
Cell Description: Disposable single cuvette

Attenuator: 6

**Results**

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm): 384</b>	Peak 1: 419,4	79,6	59,71
<b>PdI: 0,849</b>	Peak 2: 41,44	20,4	5,748
<b>Intercept: 0,709</b>	Peak 3: 0,000	0,0	0,000

Result quality: Refer to quality report



Lampiran 14. Hasil Uji Zeta Potensial F1 (I)

**Zeta Potential Report**  
v2.3



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2004

**Sample Details**

Sample Name: Formulal 1 I  
SOP Name: moneslingunano  
General Notes:

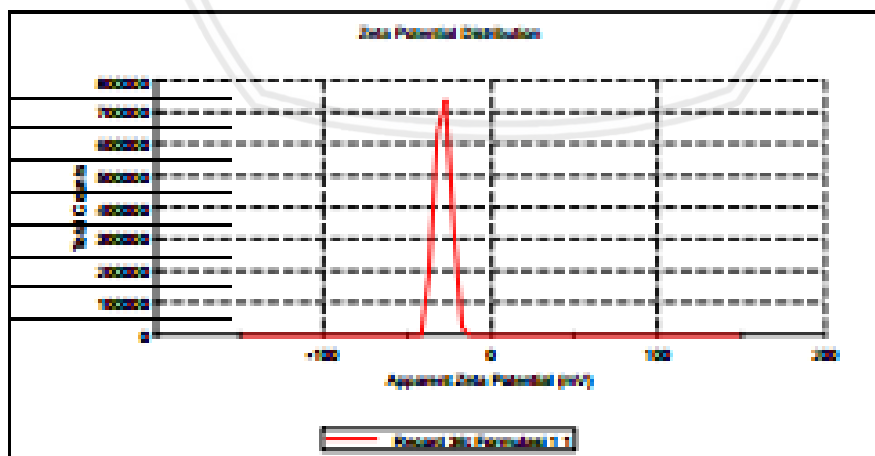
File Name: Fzthls2 2019.dts Dispersant Name: Water  
Record Number: 36 Dispersant RI: 1,330  
Date and Time: 15 February 2019 17:58:55 Viscosity (cP): 0,8872  
Dispersant Dielectric Constant: 78,5

**System**

Temperature (°C): 25,0 Zeta Runs: 12  
Count Rate (cps): 256,3 Measurement Position (mm): 4,50  
Cell Description: Zeta dip cell Attenuator: 7

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -30,7	Peak 1: -29,0	100,0	4,51
Zeta Deviation (mV): 4,51	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 0,212	Peak 3: 0,00	0,0	0,00
Result quality: <b>Good</b>			







Lampiran 16. Hasil Uji Zeta Potensial F1 (III)

Zeta Potential Report

v3.3



Measurement of ...

Sample Details

Sample Name: Formulasi 1.3  
 SOP Name: manufacturing...  
 General Notes:

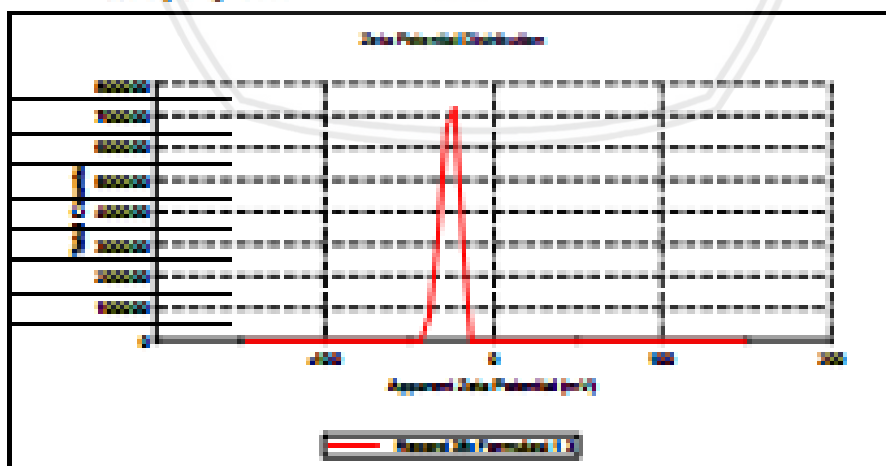
File Name: Fasilitas 3 2019.kub  
 Record Number: 28  
 Date and Time: 18 February 2019 17:10:28  
 Dispensant Name: Water  
 Dispensant RH: 1,200  
 Viscosity (cP): 0,0072  
 Dispensant Dielectric Constant: 78,5

System

Temperature (°C): 25,0  
 Count Rate (cps): 250,0  
 Cell Description: Zeta city cell  
 Zeta Run#: 13  
 Measurement Position (mm): -4,50  
 Attenuation: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -07,3	Peak 1: -38,0	100,0	6,11
Zeta Deviation (mV): 6,11	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (µS/cm): 0,236	Peak 3: 0,00	0,0	0,00
Result quality: Good			





Lampiran 18. Hasil Uji Zeta Potensial F2 (II)

**Zeta Potential Report**  
v3.2



www.malvern-instruments.com

**Sample Details**

Sample Name: Formulasi 2 (A2) 2

BCP Name: mawarlingkaran

General Notes:

File Name: Avista Potilla 20160416 Dispensant Name: Water  
 Record Number: 17 Dispensant RH: 1,00  
 Date and Time: 16 April 2016 11:08:02 Viscosity (cP): 0,8871  
 Dispensant Dielectric Constant: 78,3

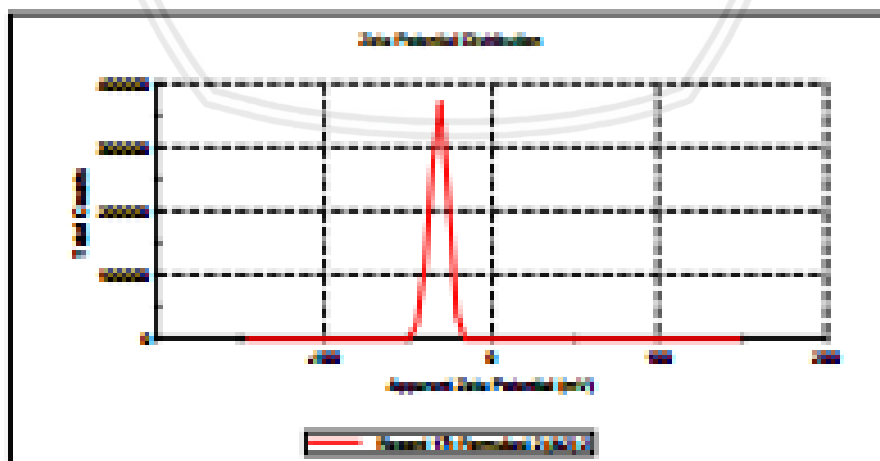
**System**

Temperature (°C): 26,0 Zeta Range: 10  
 Count Rate (cps): 164,7 Measurement Position (mm): 4,50  
 Cell Geometry: Zeta spread Attenuation: 8

**Results**

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -0,27	Peak 1: -0,27	100,0	0,27
Zeta Deviation (mV): 0,27	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 0,288	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

Result quality: Good



www.malvern-instruments.com

www.malvern-instruments.com

www.malvern-instruments.com



## Lampiran 19. Hasil Uji Zeta Potensial F2 (III)

## Zeta Potential Report

v1.3



www.malvern.com

## Sample Details

Sample Name: Formulasi 2 (M2) 3

SDP Name: nanantingunana

General Notes:

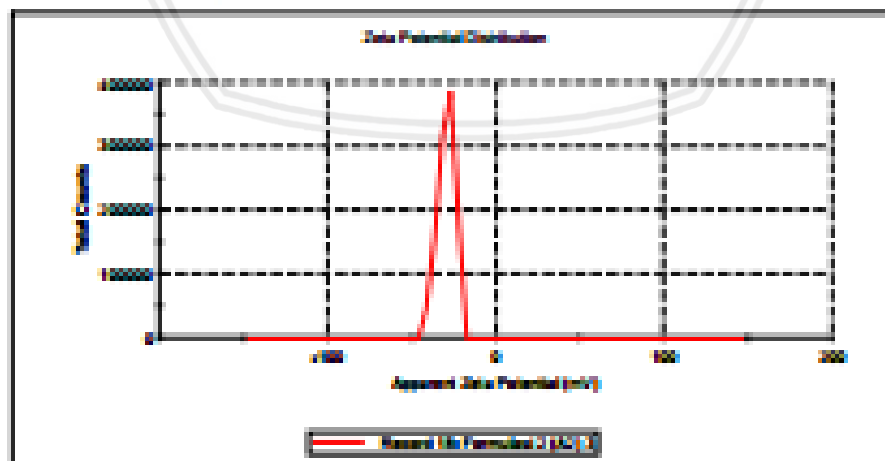
File Name:	Aviata Fasilitas 2018.Ltds	Dispensant Name:	Water
Record Number:	18	Dispensant RH:	1,000
Date and Time:	10 March 2018 11:27:00	Viscosity (cP):	0,0070
		Dispensant Dielectric Constant:	78,9

## System

Temperature (°C):	25,0	Zeta Range:	13
Count Rate (cps):	201,8	Measurement Position (mm):	-0,50
Cell Description:	Zeta dip cell	Attenuation:	8

## Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV):	-21,4	Peak 1: 100,0	6,13
Zeta Deviation (mV):	6,13	Peak 2: 0,0	0,00
Conductivity (µS/cm):	0,074	Peak 3: 0,0	0,00
Result quality:	Good		



www.malvern.com

www.malvern.com

www.malvern.com

## Lampiran 20. Hasil Uji Zeta Potensial F3 (I)

Zeta Potential Report  
v3.3

XXXXXXXXXX - XXXXXXXX

## Sample Details

Sample Name: Formulasi 3 (A3) I

BCP Name: XXXXXXXX-XXXX

General Notes:

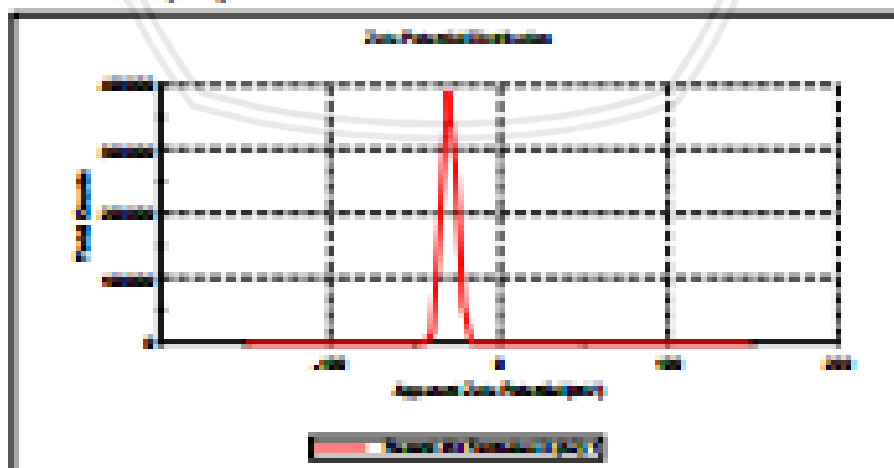
File Name: Article Potilla 2016.xls	Dispersion Name: Water
Report Number: 01	Dispersion No: 1,200
Date and Time: 16 April 2016 14:05:01	Viscosity (cP): 0,8872
	Dispersion Solids (g/L): 75,0

## System

Temperature (°C): 25,0	Zeta Span: 12
Control Rate (rpm): 200,0	Measurement Position (mm): 4,00
Cell Geometry: Zeta dipole	Attenuation: 0

## Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -30,2	Peak 1: -30,2	100,0	4,08
Zeta Distribution (mV): 0,00	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 0,200	Peak 3: 0,00	0,0	0,00
Reusability: Good			



XXXXXXXXXX - XXXXXXXX

XXXXXXXXXX - XXXXXXXX

XXXXXXXXXX - XXXXXXXX

Lampiran 21. Hasil Uji Zeta Potensial F3 (II)

**Zeta Potential Report**

v2.3



Malvern Instruments Ltd. © Copyright 2008

**Sample Details**

Sample Name: Formulasi 3 (A2) 3

SOP Name: manastingsu.nano

General Notes:

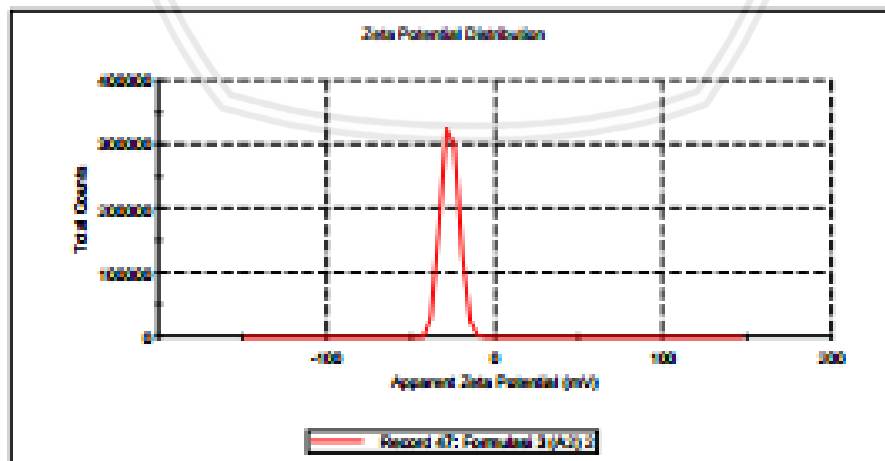
File Name: Avicola Fadhilla 2019\data      Dispersant Name: Water  
 Record Number: 47      Dispersant RI: 1,330  
 Date and Time: 10 Maret 2019 12:53:17      Viscosity (cP): 0,8872  
 Dispersant Dielectric Constant: 78,5

**System**

Temperature (°C): 25,0      Zeta Run#: 12  
 Count Rate (kcpa): 55,8      Measurement Position (mm): 4,50  
 Cell Description: Zeta dip cell      Attenuator: 5

**Results**


	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -31,8	Peak 1: -37,0	100,0	5,11
Zeta Deviation (mV): 5,11	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 0,218	Peak 3: 0,00	0,0	0,00
Result quality: Good			







Lampiran 23. COA Ekstrak



**BOROBUDUR**  
NATURAL HERBAL INDUSTRY

**BOROBUDUR INDUSTRI JAMU, PT.**  
Head Office :  
Jl. Madukoro Blok A/26 Semarang 50141  
T. +62-24-7606888 F. +62-24-7605553  
E-mail : office@borobudurherbal.com

**Certificate of Analysis**  
**Dry Extract**

CPOTB/GMP Certified  
Cara Produksi Obat Tradisional Yang Baik  
Good Manufacturing Practice

Certification No. 15320  
ISO 9001:2015

SAD  
Integrating  
System


www.borobudurherbal.com

MANUFACTURING DATA		GENERAL DATA	
Product Name	Cinnamon P.E	Plant Species	<i>Cinnamomum burmannii</i>
Local Name	Kayu Manis	Botanical part used	Cortex
Batch Number	048PP01.6	Ratio Botanical Extract	10 : 1
Manufacture Date	October 20, 2016	Excipients	Maltodextrin
Testing Date	October 21, 2016	Preservatives	N/A
Expire Date	October 20, 2020	Extraction Solvent	Ethanol 70%
Shelf Life	4 years	Storage	store in cool and dry place, keep away from strong light and heat
ITEM	SPECIFICATION	TEST RESULT	TEST METHOD
<b>IDENTIFICATION TEST</b>			
Appearance	Granule	Complies	Visual
Color	Reddish Brown	Complies	Visual
Odor	Aromatic	Complies	Organoleptic
Taste	Bitter	Complies	Organoleptic
Mesh Size	70 % pass mesh 12	Complies	12 mesh screen
Loss On Drying	5.0 % max	2.93 %	2g/105°C/15 minutes
<b>HEAVY METALS</b>			
Arsenic (As)	5 ppm max	Complies	AAS
Lead (Pb)	10 ppm max	Complies	AAS
<b>MICROBIOLOGICAL TEST</b>			
Total Plate Count	Not more than 1000 cfu/gram	< 100 cfu/gram	Dilution Plating
Fungi/Yeast and molds	Not more than 100 cfu/gram	< 100 cfu/gram	Dilution Plating
E. coli	Should be absent	Complies	MPN Method
Salmonella	Should be absent	Complies	Dilution Plating
S. aureus	Should be absent	Complies	Dilution Plating
P. aeruginosa	Should be absent	Complies	Dilution Plating

REMARKS : COMPLIES WITH THE SPECIFICATION

Semarang, July 26, 2018

Operational Manager  
  
 Joko Kawiyo, Apt

Quality Assurance  
  
 Lusiana Sugiarto, Apt

FACTORY : Jl. Hasanudin No.1 Semarang 50176 - Indonesia. Tel +62-24-3510785, Fax +62-24-3541332, E-mail : factory@borobudurherbal.com  
 BOROBUDUR EXTRACTION CENTER (BEC) : Jl. Walisongo KM.10 Semarang - Indonesia. Tel +62-24-8664261, Fax +62-24-8664303, E-mail : extraction.bec@gmail.com

Branch Offices :

JAKARTA : Jl. Tomang Tinggi Raya 11, Jakarta Barat 11440 T. +62-21-56968655 (Hunting); F. +62-21-5671767	MEDAN : Jl. Binjai KM 8,5 Pasar 5 KEN (Jl. Nawar No 19) Kel. Latang Kec. Medan Sunggal, Medan T./F. +62-61-8473456
TANGERANG : Jl. Suka Bakti IV No. 62-64 RT 03 RW.10, Kel. Sukasari Tangerang 15118 Banten T./ F. +62-21-5522889	SURABAYA : Jl. Kalianak Barat 49 Kav.25, Surabaya 60193 T. +62-31-7490909 (Hunting) 7491374 -75 F. +62-31-7490562
SERANG : Perumahan Highland, Cluster Hoston Topop 2 Blok 17 Serang Timur T. +62 815 8719 103 T/ F. +62-21-5522889	MALANG : Jl. Tinaga Baru II No.2 Kec. Blimbing - Malang T./F. +62-341-2990277
REKAS : Ruko Kalmalang Square Unit U, Jl. KH Noer Ali Bekasi, Bekasi Selatan T./ F. +62-21-89961634	DENPASAR : Jl. Mangka Utara No. 293, Denpasar 80239 - Bali T./ F. +62-361-422252
BOGOR : Jl. Palendang No. 47, Bogor 16122 T. +62-251-8333707 F. +62-251-8339558	LOMBOK : Perumahan Babakan Indah, Jl. Asia 1 No.7 Cakranegara - Lombok T. +62 818 0562 0590, +62 813 5349 9710
BANDUNG : Jl. Cicukang Hols Komp. Prapanca Kav. G-14, Bandung 40214 T. +62-22-6041413 F. +62-22-6004601	