

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI SEDIAAN
INTRANASAL LIPOSOM FENITOIN MENGGUNAKAN
METODE HIDRASI LAPIS TIPIS DENGAN PENGARUH
VARIASI KONSENTRASI KOLESTEROL**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) di bidang studi Farmasi pada Fakultas FMIPA



Oleh :
DIAN ADIYATAMA
08061181520016

JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2019

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Proposal : FORMULASI DAN KARAKTERISASI SEDIAAN LIPOSOM FENITOIN MENGGUNAKAN METODE HIDRASI LAPIS TIPIS DENGAN PENGARUH VARIASI KONSENTRASI KOLESTEROL

Nama Mahasiswa : DIAN ADIYATMA

NIM : 08061181520016

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 11 Juli 2019 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya,

Pembimbing:

1. Dr. Hj. Budi Untari,M.Si.,Apt
NIP. 195810261987032002

(.....)

2. Dina Permata Wijaya,M.Si.,Apt
NIP. 16032580192001

(.....)

Pembahas :

1. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt (.....)
NIP. 198711272013012201

(.....)

2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si
NIP. 197010011999031003

(.....)

3. Vitri Agustiarini,M.Farm.,Apt
NIP. 199308162019032025

(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

Dr. rer. Nat Mardiyanto, M.Si., Apt
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : FORMULASI DAN KARAKTERISASI SEDIAAN INTRANASAL LIPOSOM FENITOIN MENGGUNAKAN METODE HIDRASI LAPIS TYPIK DENGAN PENGARUH VARIASI KONSENTRASI KOLESTEROL

Nama Mahasiswa : DIAN ADIYATAMA

NIM : 080611815200016

Jurusan : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 30 Juli 2019 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 31 Juli 2019

Ketua:

1. Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt (.....)
NIK. 160302580192001

Anggota:

1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si (.....)
NIP. 197010011999031003

2. Herlina, M.Kes., Apt (.....)
NIP. 197107031998022001

3. Rennie Puspa Novita, M.Farm,Klin., Apt (.....)
NIPUS. 198711272013012201

4. Indah Solihah, M.Sc.,Apt (.....)
NIP.198803082019032015

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI

Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Dian Adiyatama
NIM : 08061181520016
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 15 Juli 2019
Penulis,



Dian Adiyatama
NIM. 08061181520016

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Dian Adiyatama

NIM : 08061181520016

Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-ekslusif” (*non-exclusively royalty-freeright*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Formulasi dan Karakterisasi Sediaan Intranasal Liposom Fenitoin Menggunakan Metode Hidrasi Lapis Tipis Dengan Pengaruh Variasi Konsentrasi Kolesterol” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, 15 Juli 2019
Penulis,



Dian Adiyatama
NIM. 08061181520016

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

Skripsi ini saya persembahkan kepada kedua orang tua dan abang tercinta,
keluarga besar, guru, almamater, sahabat, serta teman yang saya sayangi.

Motto:

“Hai orang-orang beriman, jadikanlah sabar dan shalat sebagai penolongmu,
sesungguhnya Allah beserta orang-orang sabar”

(Q.S Al-Baqarah: 153)

“Sesungguhnya setelah kesulitan itu ada kemudahan”

(Q.S Asy Syarh:5-6)

Dalam hidup, Allah sebaik-baik penyusun skenario, boleh jadi apa yang tidak kau
sukai adalah hal yang amat baik bagimu dan sebaliknya, Allah maha mengetahui
sedangkan kamu tidak mengetahui

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan Semesta Alam yang atas rahmat dan karunia-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Fomulasi dan Karakterisasi Sediaan Intranasal Liposom Fenitoin menggunakan Metode Hidrasi Lapis Tipis Dengan Pengaruh Variasi Konsentrasi kolesterol”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan ucapan terima kasih setulus-tulusnya kepada:

1. Kedua orang tua penulis yang sangat penulis sayangi, yaitu Mama (Rusliati) dan Papa (Asaruddin) yang selalu menyayangi, mencintai, menjaga, mendoakan, dan mendukung penulis tanpa henti. Terimakasih kepada Ayuk (Yesi Astria) kakcik (Andra Wiranata) dan Ayuk ipar (Seplia) yang juga selalu menyayangi dan menjaga penulis dan terlupa terimakasih untuk kakcak (Alm.Reza hendarta) yang telah menjadi kakak terbaik sampai akhir hayat. Terima kasih Mama, Papa, Ayuk, kakak kalian sangat berarti bagiku, semoga kita dipertemukan kembali di surganya Allah SWT.
2. Rektor Universitas Sriwijaya (Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaff, MSCE), Dekan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (Prof. Dr. Iskhaq Iskandar, M.Sc.), dan Ketua Jurusan Farmasi (Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.) yang telah menyediakan sarana dan prasarana selama perkuliahan dan penelitian hingga selesai.
3. Ibu Dr. Hj. Budi Untari, M. Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing I dan Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. selaku pembimbing II yang telah memberikan ilmu dan bimbingan, waktu, doa, serta semangat dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi.
4. Ibu Najma Annuria Fithri, M.Sc., Apt selaku Dosen yang pernah menjadi pembimbing II yang telah dengan sabar memberikan ilmu dan bimbingan,

waktu serta semangat sehingga dapat dengan baik memahami penelitian ini sampai selesai.

5. Ibu Herlina, M.Kes.,Apt selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan dari awal perkuliahan sampai penyusunan skripsi selesai.
6. Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm, Klin.,Apt, Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt., Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si dan ibu Vitri Agustiarini, M.Farm., Apt selaku dosen pembahas serta seluruh dosen Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan banyak ilmu pengetahuan serta dukungan selama perkuliahan.
7. Seluruh Staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Fitri, Kak Erwin, dan Kak Putri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan banyak bantuan selama perkuliahan.
8. Rekan tim penulis Putri Siti Rahayu dan Suryani yang selalu sabar, setia dan mengerti penulis dalam keadaan apapun. Terimakasih telah menjadi tim terbaik selama masa perkuliahan dan mengakhiri drama perkuliahan bersama-sama, kita memulai semua bersama dan alhamdulillah Allah akhiri drama kita secara bersama juga. Semoga Allah senantiasa menjaga silahturahmi yang telah kita bangun bersama, *i loveyou guys!!*
9. Sahabat-sahabat terbaik penulis Patogenius Indah Putri Ramadhani, S.Farm, Emilia Contesa (cont), Dwi Aprilianthi (anthiya), Desyta Mirza (edes), Septia Nurhaliza (cep), Marcelin Anggraini Wistin (celinsek), Rahmah Restiya (restik) dan Rizki Etnadio (Etut) yang insyaAllah akan selalu penulis sayangi, cintai, dan penulis ingat. Terima kasih telah menerima semua kekuranganku. Terima kasih atas waktu, kenangan, kenyamanan, kebahagiaan, motivasi, teguran agar aku menjadi lebih baik, dan doa yang kalian berikan kepadaku selama ini. Aku sayang kalian!
10. Geng Kocak (Apriyana Lestari (Ajeng), Citra Yuniarti (mencit), Devi Putri Lestari (Depay), Nurhalimah (Mun), Putri Noer Utami (Noer) dan Vera Agustina (Pengot)) . Terima kasih telah membuat hari-hariku menjadi lebih bermakna. Terimakasih selalu ada mendengarkan banyak keluh kesah cerita di masa perkuliahanku ini. Suka dan duka yang telah

kita lewati bersama insyaAllah tidak akan pernah aku lupakan. Terima kasih telah menerima ku menjadi bagian dari kalian. *Love you guys!*

11. Sahabat diluar kampus yang senantiasa ada, mendengarkan dan menjadi penasihat terbaik, Qonita Al'afwa, Rizka Tia Malindo, Putra Sunan Agung dan Angga Dwi Cahyo. Terimakasih telah menjadi sahabat menggila, menjadi penghibur dikalah susah dan menjadi guru dalam menjalankan kehidupan. Aku sayang kalian!
12. Una-Una (Indi silvia dan Wulan Widiastuti). Terimakasih selama ini menjadi bagian yang menemaniku dalam suka dan duka, menjadi tempat berkeluh kesah, terimakasih untuk segala nasihat kalian, *loveyou all!*
13. Teman seperjuangan TA Tekfar (Putri Siti Rahayu, Suryani, Beta Aulia, Novita Dwilistiana, Anindia Sri Utami, Marcelin Anggraini Wistin, Emilia Contesa, Rahmah Restiya, Hani, Annisya Dia Pitaloka, dan Peeni Dwi Rezky Z.) terima kasih untuk semua bantuan, semangat, doa, dan kerja samanya.
14. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2015 terima kasih atas segala bantuan, kerja sama, dan kenangan yang telah kita lewati bersama. Semoga kita dipertemukan lagi di kesempatan lain.
15. Terima kasih kakak-kakak dan adik-adik tingkat di Farmasi UNSRI (2011, 2012, 2013, 2014, 2016, 2017, dan 2018) atas bantuan dan semangatnya. Semoga Allah membala setiap kebaikan semua pihak yang membantu penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, 15 Juli 2019
Penulis,



Dian Adiyatama
NIM. 08061181520016

**Formulation and Characterization of Intranasal Liposome Sodium
Phenytoin Using Thin Layer Hydration Method with the Cholesterol
Concentration effect**

**Dian Adiyatama
08061181520016**

ABSTRACT

Sodium phenytoin, a form of salt from phenytoin, is one of the first-line antiepileptic drug that is widely used through activation of Sodium-Potassium ATP-ase, resulting in inactivation of the Na channel and inhibited depolarization. Intranasal preparations of phenytoin are formulated to increase the effectiveness of epilepsy treatment with brain targets made in the form of liposome with soya lecithin, cholesterol and chloroform observed for organoleptic response, percent EE, pH, stability level and viscosity. The response of the optimum formula was EE percent 95,65833%, pH 7,556667, stability levels 95,60833% and viscosity 1,13809. The optimum formula produces particle size of 522,4 nm with PDI values of 0.368 and potential zeta of -58 mV. Percent diffused by phenytoin nanoparticles was 54,85694% compared to pure phenytoin by 25,13806%. Evaluation results indicate that phenytoin have good characteristics as intranasal preparations.

Keyword(s): Sodium phenytoin, intranasal, liposome, cholesterol, thin layer hydration, epilepsy

**Formulasi dan Karakterisasi Sediaan Intransal Liposom Fenitoin
Menggunakan Metode Hidrasi Lapis Tipis Dengan Pengaruh Konsentrasi
Kolesterol**

**Dian Adiyatama
08061181520016**

ABSTRAK

Natrium fenitoin merupakan bentuk garam dari fenitoin, merupakan obat antiepilepsi lini pertama yang paling banyak digunakan melalui pengaktifan Sodium-Potassium ATP-ase, sehingga terjadi inaktivasi kanal Na dan depolarisasi dihambat. Sediaan intranasal natrium fenitoin diformulasikan untuk meningkatkan efektivitas pengobatan epilepsi dengan target otak yang dibuat dalam bentuk liposom dengan komponen penyusun soya lecitin, kolesterol dan kloroform yang diamati terhadap respon organoleptis, persen EE, pH, kadar stabilitas sediaan dan viskositas. Respon formula optimum yang dihasilkan yaitu persen EE 95,65833%, pH 7,556667 kadar stabilitas sediaan 95,60833%, dan viskositas 1,13809. Formula optimum menghasilkan ukuran partikel 522,4 nm dengan nilai PDI 0,368 dan zeta potensial -58,36 mV. Persen terdifusi liposom Fenitoin sebesar 54,85694%, sedangkan Fenitoin murni sebesar 25,13806%. Berdasarkan hasil penelitian, fenitoin memiliki karakteristik yang baik untuk sediaan intranasal.

Kata kunci: Natrium fenitoin, intranasal, liposom, kolesterol, hidrasi lapis tipis, epilepsi

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN SEMINAR HASIL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	viii
ABSTRACT	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
DAFTAR ISTILAH	xx
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Natrium Fenitoin	6
2.1.1 Struktur Kimia.....	6
2.1.2 Sifat Fisikokimia	7
2.1.3 Farmakokinetika.....	7
2.1.4 Mekanisme Kerja	8
2.1.5 Penggunaan dan Dosis	8
2.1.6 Efek Samping	8
2.2 Natrium Fenitoin Sebagai antiepilepsi	9
2.3 Mekanisme Penghantaran Obat Secara Intranasal	10
2.4 Liposom.....	10
2.4.1 Bahan Pembuat Liposom	11
2.4.1.1 Soya Lesitin	12
2.4.1.2 Kolesterol.....	13
2.4.1.3 Kloroform	14
2.4.2 metode Pembuatan Sediaan Liposom	15
2.4.2.1 <i>Thin Film Hydration</i>	16
2.4.2.2 <i>Reverse-Phase Evaporation</i>	16
2.4.2.3 <i>Ethanol Injection</i>	17

2.5	Evaluasi Sediaan	17
2.6	Karakterisasi Liposom.....	18
2.7	Karakterisasi Sediaan Intranasal	19
BAB III	METODELOGI PENELITIAN	21
3.1	Waktu dan Tempat	21
3.2	Alat dan Bahan	21
3.2.1	Alat.....	21
3.2.2	Bahan	21
3.3	Formulasi dan Karakterisasi Liposom Fenitoin	22
3.4	Pembuatan Sediaan	22
3.4.1	Pembuatan <i>buffer</i> fosfat pH 7,4	22
3.4.2	Pembuatan Liposom.....	23
3.5	Penentuan Formula Liposom	23
3.5.1	Organoleptis	23
3.5.2	Penetuan pH	24
3.5.3	Penetapan Viskositas.....	24
3.5.3	Pengukuran Persen Efisiensi Penjerapan	24
2.5.4	Analisis Stabilitas Sediaan	25
3.6	Karakterisasi Sediaan Liposom	25
3.6.1	Penentuan Ukuran, Indeks Polidispersitas (<i>Polydispersity index</i>), dan Zeta Potensial	25
3.7	Karakterisasi Sediaan Intranasal	26
3.7.1	<i>Pump Delivery</i>	26
3.7.2	Keseragaman Bobot Semprotan.....	26
3.7.3	Pola Penyemprotan.....	26
3.8	Studi Pelepasan Liposom Fenitoin secara <i>ex-Vivo</i>	27
3.8.1	Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6,4.....	27
3.8.2	Pembuatan Kurva Baku Fenitoin dalam Larutan Dapar Fosfat ph 6,4.....	27
3.8.3	Uji Pelepasan Secara <i>ex-Vivo</i>	27
3.9	Penafsiran Hasil.....	28
3.9.1	Penafsiran hasil data PSA	28
3.9.2	Penafsiran Data Hasil Uji Persen Efisiensi Penjerapan (persen EE) dan Stabilitas	29
3.9.3	Penafsiran Data Hasil Uji Pelepasan Obat Secara <i>ex-Vivo</i>	29
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	30
4.1	Pembuatan Liposom Natrium Fenitoin	30
4.2	Evaluasi Sediaan	33
4.2.1	Organoleptis	33
4.2.2	Penetuan Ph.....	34
4.2.3	Penetapan Viskositas Sediaan	35

4.2.4 Analisis Persen Penjerapan (%EE)	36
4.2.5 Stabilitas Sediaan	39
4.3 Penetapan Formula Optimum.....	43
4.4 Karakteristik Liposom.....	44
4.4.1 Penetapan Distribusi Partikel,PDI dan Zeta Potensial	44
4.5 Karakteristik Sediaan Intranasal.....	46
4.5.1 Analisis <i>Ex-vivo</i>	46
4.5.2 analisis Pump Delivery	49
4.5.3 Penetapan Bobot Semprot.....	50
4.5.4 Pola Penyemprotan.....	51
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	53
5.1 Kesimpulan.....	53
5.2 Saran.....	53
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN	62

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Karakteristik evaluasi sediaan.....	18
Tabel 2. Karakteristik liposom.....	18
Tabel 3. Karakteristik sediaan intranasal	19
Tabel 4. Komposisi formula liposom fenitoin	22
Tabel 5. Hasil uji organoleptis sediaan intranasal liposom fenitoin	33
Tabel 6. Hasil uji pH sediaan intranasal liposom fenitoin	34
Tabel 7. Hasil uji viskositas sediaan intranasal liposom fenitoin	36
Tabel 8. Hasil penentuan %EE sediaan intranasal liposom fenitoin.....	38
Tabel 9. Hasil penetapan stabilitas sediaan intranasal liposom fenitoin ..	40
Tabel 10. Hasil uji ukuran,PDI dan zeta potensial formula optimum.....	45
Tabel 11 . Hasil uji <i>pump delivery</i> formula optimum sediaan intranasal liposom fenitoin.....	50
Tabel 12 . Hasil uji keseragaman bobot formula optimum sediaan intranasal liposom fenitoin.....	51
Tabel 13. Hasil uji pola penyemprotan formula optimum	51

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur Senyawa Fenitoin	6
Gambar 2. Liposom.....	11
Gambar 3. Struktur Soya Lesitin.....	12
Gambar 4. Struktur Kolesterol	13
Gambar 5. Struktur Kloroform.....	14
Gambar 6. Hasil Pengujian Organoleptis Tiga Formula Sediaan Intransal Liposom Fenitoin	33
Gambar 7. Penyerapan fenitoin oleh soya lesitin dan kolesterol	39
Gambar 8. Grafik Penurunan Persen Kadar liposom Fenitoin.....	42
Gambar 9. Bentuk liposom didalam larutan	43
Gambar 10. Grafik rata-rata %Terdifusi Larutan Fenitoin Murni dan Sediaan Liposom Fenitoin	47
Gambar 11. Mekanisme penetrasi liposom fenitoin menembus <i>Tight junctions</i>	48
Gambar 12. Botol Nasal <i>Spray</i>	49
Gambar 13. Hasil Pola Penyemprotan Formula Optimum	52

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Umum Penelitian	61
Lampiran 2. Skema Pembuatan Liposom	62
Lampiran 3. Certificate of Analysis Phenytoin.....	63
Lampiran 4. Proses Pembuatan Sediaan Liposom Feniotin.....	64
Lampiran 5. Kurva Baku Feniotin	65
Lampiran 6. Analisis pH Sediaan Intransal Liposom Feniotin	67
Lampiran 7. Analisis %EE Sediaan Intransal Liposom Feniotin.....	68
Lampiran 8. Analisis Viskositas Sediaan Intransal Liposom Feniotin ...	70
Lampiran 9. Analisis Stabilitas Sediaan Intransal Liposom Feniotin	71
Lampiran 10. Kurva Kalibrasi Difusi Sediaan Intransal Feniotin.....	73
Lampiran 11. Analisis Laju Difusi dan WinSAAM™	74
Lampiran 12. Analisis ukuran Partikel, PDI dan Zeta potensial.....	78
Lampiran 13. Dokumentasi Analisis Sediaan Intransal Feniotin	82
Lampiran 14. Hasil Uji Pump Delivery Formula Optimum	85
Lampiran 15. Hasil uji keseragaman Bobot semprot	86

DAFTAR SINGKATAN

Acc	: H-bond acceptor
ANOVA	: analysis of variance
BBB	: blood-brain barrier
BJ	: bobot jenis
cm	: centimeter
cPs	: centiPoise
DLS	: dynamic light scattering
Don	: H-bond donor
Fp	: faktor pengenceran
GABA	: gamma amino butyric acid
g/mol	: gram per mol
KH ₂ PO ₄	: kalium dihidrogen fosfat
Kpa	: kilopascal
kV	: kilo volt
LC ₅₀	: lethal concentration 50
LD ₅₀	: lethal dose 50
Log P	: koefisien partisi
Mg	: miligram
mg/kgBB	: milligram per kilogram berat badan
mg/L	: milligram per liter
mL	: milliliter
MLV	: multi lamellar vesicles
MSDS	: material safety data sheet
NaCL	: natrium clorida
NaOH	: natrium hidroksida
Na Feniotin	: natrium fenitoin
nm	: nanometer
PDI	: polydispersity index
pH	: power of hydrogen
pKa	: konstanta disosiasi
ppm	: part per million
PSA	: particle size analyzer
p.a	: pro analysis
p-HPPH	: phenylhydantoin
rpm	: rotation per minute
RSE	: relative standard error
SD	: standard deviation
SLE	: systemic lupus erythematosus
SPSS	: statistical product and service solution
SSP	: sistem saraf pusat
SUV	: small unilamellar vesicle
ULV	: Uni Lamellar Vesicle
USP	: United State Pharmacopedia
Uv-Vis	: ultraviolet visible
WHO	: World Health Organisazion
µg/mL	: mikrogram per mililiter

$^{\circ}\text{C}$: derajat Celcius
%EE : persen *entrapment efficiency*
%CV : persen *coefficient of variance*

DAFTAR ISTILAH

%RSE	: nilai yang menunjukkan keakuratan nilai prediksi terhadap hasil penelitian
Absorbansi	: suatu polarisasi cahaya yang terserap oleh bahan (komponen kimia) tertentu pada panjang gelombang tertentu sehingga akan memberikan warna tertentu terhadap bahan
Absorbsi	: penyerapan
Agglomerasi	: pengumpulan, dan/atau penumpukan partikel atau zat menjadi satu
Agregasi	: terkumpulnya sejumlah partikel yang terpisah-pisah menjadi satu
Akseptor	: tempat untuk meletakkan cairan yang akan diambil secara berkala untuk dianalisis
Aktuasi	: menggerakkan dan mengarahkan
Analisis korelasi	: derajat hubungan linier (searah bukan timbal balik) antara dua variabel atau lebih
Anion	: ion yang bermuatan negatif
ANOVA	: membandingkan variansi data numerik pada dua kelompok atau lebih
Antikonvulsan	: anti kejang (mengatasi kejang)
Aritmia	: keadaan jantung berdetak tidak normal
Bioavailabilitas	: ketersediaan hayati adalah fraksi dari dosis obat diberikan yang dapat mencapai sirkulasi sistemik
Blanko	: larutan tidak berisi analit
<i>Buffer</i>	: larutan yang digunakan untuk mempertahankan pH dari penambahan asam, basa maupun pengenceran oleh air
CYP2C19	: salah satu enzim hati utama sebagai aktivator yang terlibat dalam mengkonversikan clopidogrel kedalam bentuk metabolitnya
Degradasi	: dekomposisi senyawa kimia secara bertahap
Densitas	: suatu besaran kerapatan massa benda yang dinyatakan dalam berat benda per satuan volume benda tersebut
Derivat	: turunan
Difusi	: peristiwa mengalirnya/berpindahnya suatu zat dalam pelarut dari bagian berkonsentrasi tinggi ke bagian yang berkonsentrasi rendah
Dispersi	: campuran antara zat terlarut dan pelarut
Efek terapi	: efek yang diinginkan dari sebuah pengobatan dalam rentang dosis terapi
Efikasi	: kemanjuran; kemujaraban
Elektrolit	: suatu zat yang larut atau terurai ke dalam bentuk ion-ion dan selanjutnya larutan menjadi konduktor elektrik, ion-ion merupakan atom-atom bermuatan elektrik

Elektron	: partikel subatom yang bermuatan negatif dan umumnya ditulis sebagai e ⁻
Epilepsi	: gangguan saraf kronik dengan ciri timbulnya gejala-gejala yang datang dalam serangan-serangan berulang secara spontan yang disebabkan lepasnya muatan listrik abnormal sel-sel saraf otak yang bersifat reversibel dengan berbagai etiologi
Epilepsi parsial	: kondisi kejang yang disebabkan oleh adanya sinyal-sinyal listrik yang tidak normal di bagian otak
Epilepsi mioklonik	: kejang yang bersifat sporadic pada kedua bagian tubuh (anggota gerak)
Epilepsi kriptogenik	: kejang yang penyebabnya belum diketahui secara pasti
<i>Ex vivo</i>	: mengacu pada eksperimen yang dilakukan di atau pada jaringan dari suatu organisme di lingkungan eksternal dengan perubahan minimal kondisi alam
Farmakologi	: ilmu pengetahuanyang berhubungan dengan obat-obatan
Fisikokimia	: sifat-sifat yang menunjukkan identitas suatu senyawa yang berbeda dengan senyawa lainnya
<i>First pass effect</i>	: fenomena metabolisme obat dimana konsentrasi obat berkurang cukup signifikan sebelum mencapai sirkulasi sistemik
Fisiologi	: metode untuk mempelajari biomolekul, sel, jaringan, organ, system orga, dan organisme secara keseluruhan menjalankan fungsi fisik dan kimiawinya untuk mendukung kehidupan
Fluiditas	: kemampuan suatu cairan mengalir
Formulasi	: mencampurkan bahan aktif dengan bahan lainnya yang dimaksudkan untuk suatu tujuan tertentu
Fusi	: penggambungan suatu komponen menjadi satu kesatuan yang lebih kompleks
<i>Franz diffusion cell</i>	: alat yang digunakan untuk melakukan uji difusi
<i>Heating cooling</i>	: metode pengujian stabilitas dipercepat menggunakan dua suhu
Hidrofilik	: suatu senyawa yang dapat berikatan dengan air
Hidrofobik	: suatu senyawa yang dapat berikatan dengan lemak atau senyawa yang tidak larut dalam air.
Higroskopis	: menjadi basa atau mampu menjadi basa karena menyerap air dari udara
Hipersensitif	: reaksi berlebihan, tidak diinginkan karena terlalu sensitifnya respon imun (merusak, menghasilkan ketidaknyamanan, dan teradang berakibat fatal)
Hiperplasia gingival	: peradangan pada suatu gingiva yang disebabkan oleh faktor lokal maupun sistemik, dengan ciri-ciri gingiva membesar, halus, mengkilat dan lunak
<i>H-bond</i>	: ikatan hidrogen

Idiopatik	: kondisi medis yang belum dapat terungkap jelas penyebabnya
Implus sinaptik	: rangsangan di tempat transmisi transneuronal
Impermeabel	: membran yang tidak memungkinkan cairan atau gas apapun masuk melewatinya
Intranasal	: penghantaran agen terapeutik dari rongga nasal ke otak secara langsung
Karakterisasi	: beberapa prosedur pengujian untuk melihat apakah produk yang dibuat sesuai dengan spesifikasi atau tidak
Kompartemen	: ruang atau tempat di dalam tubuh untuk senyawa kimia atau obat menetap setelah diserap
Konsentrasi maksimum	: konsentrasi obat maksimum dalam plasma setelah pemberian obat
Kontraindikasi	: petunjuk (indikasi) yang berlawanan dengan yang ada
Korelasi	: salah satu analisis dalam statistika yang dipakai untuk mencari hubungan antara dua variabel yang bersifat kuantitatif
Kromofor	: bagian molekul yang mengabsorpsi dalam daerah UV dan daerah sinar tampak
Kurva kalibrasi	: metode untuk menentukan konsentrasi suatu zat dalam suatu sampel yang tidak diketahui dengan membandingkan yang tidak diketahui ke dalam seperangkat sampel standar dari konsentrasi yang telah diketahui
<i>Lag time</i>	: jeda waktu saat pemberian obat dan kadar obat dalam sirkulasi sistemik
Larutan	: campuran homogen yang terdiri dari dua atau lebih zat
LD ₅₀	: dosis tertentu yang dinyatakan dalam milligram berat bahan uji per kilogram berat badan (BB) hewan uji yang menghasilkan 50% respon kematian pada populasi hewan uji dalam jangka waktu tertentu
Liposom	: vesikel artifisial yang terdiri dari lipid bilayer
<i>Magnetic stirrer</i>	: alat untuk menghomogenkan suatu larutan dengan pengadukan
Membran	: selaput, kulit tipis, atau lembaran bahan tipis, yang berfungsi sebagai pemisah selektif
Metabolisme	: semua proses kimiawi yang terjadi dalam tubuh makhluk hidup
Morfologi	: permukaan partikel
<i>muscle relaxant</i>	: peregangan otot
<i>Nano carrier</i>	: suatu sistem pembawa dalam ukuran nanometer
<i>Neurologis</i>	: sistem saraf
Nistagmus	: pergerakan mata yang tidak terkendali
Non sedatif	: tidak memberikan efek ketergantungan
<i>Olfactory</i>	: organ penciuman

Optimasi	: suatu proses untuk mencapai hasil yang ideal
Optimum	: kondisi yang terbaik
Organoleptis	: uji indra atau uji sensori merupakan cara pengujian dengan menggunakan indra manusia sebagai alat utama untuk pengukuran daya penerimaan terhadap produk
<i>p.a.</i>	: bahan kimia yang memiliki kemurnian sangat tinggi (>99,5%)
Paraseluler	: molekul sekitar atau diantara sel
PDI	: jumlah yang dihitung dari dua parameter sederhana untuk data korelasi (<i>cumulants</i>)
Permeabel	: suatu keadaan yang menunjukkan segala macam zat yang ada di luar sel dapat masuk ke dalam sel
Permeabilitas	: kemampuan yang dimiliki oleh suatu zat/membrane untuk meloloskan sejumlah partikel yang menembus atau melaluinya
Piknometer	: alat yang digunakan untuk mengukur nilai massa jenis atau densitas dari fluida
<i>Prediction vs actual</i>	: perbandingan natara data prediksi dan data observasi
PSA	: alat yang digunakan untuk menentukan distribusi, ukuran, dan zeta potensial partikel
<i>rash morbilliform</i>	: ruam pada kulit
Reseptor	: molekul protein yang menerima sinyal kimia dari luar sel yang mengarahkan kegiatan sel seperti membelah atau mengizinkan molekul tertentu untuk masuk atau keluar sel
Rigiditas	: kekakuan
Sentrifugator	: alat yang digunakan untuk memisahkan suatu senyawa berdasarkan perbedaan berat jenis molekul
<i>Sink</i>	: mempertahankan volume pelarut lebih besar terhadap titik kejemuhan
<i>sindrom Steven Johnson</i>	: gangguan pada kulit yang terjadi karena reaksi sistem imun
Simptomatik	: pengobatan berdasarkan gejala yang timbul
Sintesis	: reaksi kimia untuk membentuk molekul senyawa baru
SLE	: peradangan kronis yang disebabkan oleh sistem imun yang menyerang sel, jaringan, dan organ normal
Spektrofotometri	: suatu metode dalam kimia analisis yang digunakan untuk mengukur konsentrasi sampel secara kuantitatif, berdasarkan interaksi materi dengan cahaya
Stabilitas	: kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan, sifat dan karakteristiknya sama dengan yang dimilikinya pada saat dibuat

Supernatan	: substansi hasil sentrifugasi yang berbobot ringan dan berwarna lebih jernih
Teratogenik	: pekembangan tidak normal dari sel selama kehamilan yang menyebabkan kerusakan embrio
<i>Tight junction</i>	: area di antara membran dari dua sel berdekatan bergabung bersama untuk membentuk penghalang rongga khusus pada tubuh
Transeluler	: variabel yang menyebabkan atau mempengaruhi, yaitu faktor-faktor yang diukur, dimanipulasi atau dipilih oleh peneliti untuk menentukan hubungan antara fenomena yang diobservasi atau diamati
Variabel bebas	: kekentalan suatu fluida yang menunjukkan besar kecilnya gesekan internal fluida
Viskositas	: teknik untuk menentukan muatan permukaan nanopartikel dalam larutan (koloid)
Zeta potensial	

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi adalah kumpulan gejala dan tanda-tanda klinis yang muncul karena adanya gangguan fungsi otak secara intermiten, yang disebabkan oleh hiperaktivitas listrik sekelompok sel saraf di otak yang spontan dan bukan disebabkan oleh suatu penyakit otak akut (Shorvon, 2000). Prevalensi epilepsi di seluruh dunia semakin meningkat, khususnya di negara-negara berkembang. Di dunia ada sekitar 1% dari jumlah penduduk menderita epilepsi, gangguan neurologis nomor 2 terbesar setelah stroke (Porter dan Meldrum, 2002), sedangkan di Indonesia sendiri dari jumlah penduduk yang hampir 200 juta, 1 sampai 2 juta diantaranya adalah penderita epilepsi (Harsono, 2011).

Gangguan saraf kronik yang terjadi pada epilepsi membutuhkan sistem penghantaran obat yang cepat dan segera untuk mencapai sistem saraf pada otak. Hal ini dikarenakan kejang pada epilepsi memiliki keadaan darurat medis dan membutuhkan segera perawatan medis. Pasien yang mengalami kejang di tempat pra-rumah sakit akan sulit dilakukan pemberian secara intravena. Pengobatan menggunakan rute intranasal merupakan salah satu alternatif yang dapat dimanfaatkan dalam pengobatan penyakit epilepsi karena pemberian yang dilakukan cukup mudah, selain itu rute ini dapat membantu mengobati kejang dan mengurangi kesempatan untuk kerusakan pada sistem saraf pusat (SSP) (Wermeling, 2009).

Pengobatan epilepsi banyak dilakukan dengan menggunakan obat antiepilepsi yaitu seperti fenitoin, asam valproat, clobazam, dan carbamazepin.

Persentase penggunaan obat fenitoin 86,08%, asam valproat 30,38%, clobazam 26,58% dan carbamazepin 10,13% baik digunakan tunggal ataupun kombinasi (Manjula *et al.*, 2002). Perkembangan teknologi dan penelitian dalam bidang pengobatan sekarang banyak sekali mengalami peningkatan, demi mendapatkan obat dengan efek yang paling baik.

Fenitoin dipilih dalam pengobatan epilepsi lini pertama karena sifatnya yang amat potensial dan ekonomis (Utama, 1999) bekerja dengan memblokade ion Na yang berperan dalam pembentukan aliran muatan ke otak (salah satu etiologi epilepsi). Fenitoin masih menjadi pilihan pertama dalam pengobatan epilepsi sampai sekarang, namun obat ini memiliki banyak efek samping. Efek samping ini berkaitan dengan dosis yang diberikan, salah satu efek samping yang paling banyak dijumpai adalah hiperplasia gingiva dimana keadaan ini dipengaruhi oleh banyaknya kadar fenitoin didalam darah. Untuk mengurangi efek samping, maka obat fenitoin dikembangkan dalam bentuk sediaan intranasal, karena melalui rute ini kemungkinan terjadinya overdosis akan berkurang dimana volume maksimum yang dapat disampaikan dalam hidung tidak lebih dari 300 μ l (Serralheiro dkk., 2014).

Untuk memastikan keamanan terapi, fenitoin sebagai obat anti epilepsi dibuat dengan sistem *nano-carrier* liposom. Fenitoin yang digunakan yaitu fenitoin dalam bentuk garamnya yakni natrium fenitoin dimana zat ini merupakan zat yang larut dalam air (Depkes RI, 1995) sehingga dalam sediaan liposom fenitoin akan masuk ke fase air liposom yang sifatnya polar, maka ketika liposom masuk ke target (reseptor) maka bagian ekor akan pecah lalu bagian kepala ikut pecah dan mengeluarkan fenitoin dari sediaan. Liposom dipilih karena sifatnya

yang biokompatibel sehingga liposom banyak digunakan dalam dunia medis karena lebih aman dan efektif, sifat inilah yang menjadikan liposom cocok dipilih dalam pengembangan obat fenitoin sebagai obat anti epilepsi melalui rute intranasal. Selain itu, liposom sendiri dapat melindungi jaringan normal dari pengaruh obat toksik dan ini juga menjadi alternatif dalam mengurangi banyaknya efek samping dari fenitoin.

Umumnya liposom memiliki tingkat kestabilan yang rendah, namun pada penelitian ini adanya penambahan kolesterol akan membuat kolesterol berinteraksi dengan fosfolipid pada membran liposom yang dapat meningkatkan stabilitas, selain itu kolesterol dapat menurunkan porositas atau kebocoran melalui membran dan mencegah agregasi serta fusi dari liposom. Sehingga obat akan sampai ke target dengan baik (Crommelin *et al.*, 2003).

Metode pembuatan yang digunakan adalah metode hidrasi lapis tipis, metode ini dipilih karena sifatnya yang lebih sederhana, dimana pelarut yang digunakan yakni pelarut organik yang mudah menguap seperti metanol, kloroform dan eter. Untuk menghidrasi lapisan lipid digunakan larutan *buffer* pada suhu diatas titik leleh campuran atau pada titik leleh maksimal campuran tersebut sehingga terbentuklah liposom dengan *multi lamellar vesicles* (MLV). Untuk mengecilkan ukuran menjadi ULV digunakan sonikator (Monteiro *et al.*, 2014).

Liposom akan dibuat dengan memvariasikan kolesterol. Variasi ini dilakukan untuk melihat pengaruh kolesterol terhadap stabilitas liposom, dengan harapan akan diperoleh formula untuk sediaan itranasal feitoin sebagai obat anti epilepsi yang memenuhi kriteria evaluasi sediaan (organoleptis, pH, viskositas,

persen penjerapan dan stabilitas), karakteristik sediaan (Ukuran partikel, distribusi partikel dan zeta potensial) dan karakteristik inranasal sesuai pengujian.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, dapat disimpulkan rumusan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi kolesterol terhadap hasil penjerapan zat fenitoin, stabilitasnya selama penyimpanan dan keamanannya selama penggunaan obat?
2. Apakah pengaruh dari konsentrasi kolesterol terhadap karakteristik sediaan liposom (morfologi, distribusi ukuran partikel, dan zeta potensial) dari formula liposom?
3. Bagaimana hasil karakterisasi sediaan intranasal (*pump delivery*, keseragaman kadar semprot, pola semprot, dan geometri semprot) dari formula sediaan intranasal liposom fenitoin?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kolesterol terhadap daya enkapsulasi liposom, stabilitas sediaan dan keamanannya selama penggunaan.
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi kolesterol terhadap karakteristik liposom yang meliputi (morfologi, distribusi ukuran partikel, dan zeta potensial)
3. Menganalisis sediaan intranasal fenitoin sesuai karakteristik sediaan yang meliputi (*pump delivery*, keseragaman kadar semprot, dan pola semprot)

1.4 Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca. Manfaat penelitian ini adalah memperluas wawasan pemahaman tentang sediaan intranasal liposom dengan bahan aktif fenitoin sebagai terapi penyakit epilepsi. Selain itu, penelitian ini juga diharapkan dapat dijadikan sebagai bahan referensi dan pembelajaran bagi peneliti lain dalam pengembangan sediaan obat untuk terapi epilepsi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, M dan Khairurrijal. 2008, Karakterisasi nanomaterial, *J Nano Saintek*, **2(1)**: 1-9.
- Akbarzadeh, A., Rezaei-sadabady, R., Davaran, S., Joo, S.W., Zarghami, N. 2013, Liposome: Classification, preparation, and applications, *Nanoscalereslett*, **8**: 1-9.
- Amdira, M. 2017, ‘Optimasi waktu sonikasi, kadar *poly(lactic co glycolic acid)*, dan *poly(vinyl alcohol)* pada fomulasi mikropartrikel fikosianin dengan desain *box-bhenken*’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Annisa, N.M. 2018, ‘Optimasi formula sediaan intranasal mikro partikel ekstrak air gambir dengan variasi konsentrasi kitosan, *crosslinker*, dan kecepatan pengadukan menggunakan desain *box-behnken*’, *skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Ansel, H. C. 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi Keempat* (farida Ibrahim, Penerjemah), UI Press, Jakarta.
- Anusha, R.R., Vijaykumar, N. & Shruthi, P. 2014, Encapsulation of emulsifying drug delivery systems (seeds) of lercanidipine hydrochloride into hard gelatin capsules, *International J of Biopharmaceutics*, **5(2)**: 73-78.
- AOAC Official Method of Analysis. 2012, Guidelines for Dietary Supplements and Botanicals, *Appendix*, 1 – 32.
- Aremu, O.I. & Oduyela, O.O. 2015, Evaluation of metronidazole suspensions, *Afr J Biochem Res*, **9(12)**: 439 – 450.
- A.Serralheiro, J. Sousa, A. Falcão, ‘Intranasal delivery of systemic-acting drugs: small-molecules and biomacromolecules, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics’, 2014; **88**: 8-27
- Avadi, M.R., Sadeghi, A.M.M., Mohammadpour, N., Abedin, S., Atyabi, F., Dinarvand, R., et al. 2010, Preparation and characterization of insulin nanoparticles using chitosan and Arabic gum with ionic gelation method, *Nanomedicine: Nanotechnology Biology, and Medicine*, **6(1)**: 58 – 63.
- Bankar, P.V., Kalkotwar, R.S., Ankita, P., Swati, T. & Jadhav, V.B. 2012, Evaluation of quality control of nasal spray, *JDDT*, **2(4)**: 1 – 4.
- CDER. 2002, *Nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products – chemistry*, Office of Training and Communications Division of

Drug Information, Manufacturing, and Controls Documentations, Rockville, U.S.

Christin A.P, Dina, Rini Dwiaستuti, Marchaban, Akhmad Kharis Nugroho. 2017, Optimization Of Mixing Temperature And Sonication Duration In Liposome Preparation, *Faculty of Pharmacy*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Crommelin DAJ, Bos GW, Storm G.2003, ‘Liposomes-Succesful Carrier Systems for Targeted Delivery of Drugs, Drug Delivery Peptides, Proteins & Liposomes, Business Breafing: Pharmatech, Utrecht Institute for Pharmaceutical Science (UIPS)’, Utrecht University; 209-12.

Demirci, Mehmed, Muhammed Y. Caglar, Bilal Cakir, Ibrahim Gulseren. 2017, encapsulation by nanoliposomes, Istanbul, Turkey.

Departemen Kesehatan RI. 1979, ‘Farmakope Indonesia. Ed. III’, Jakarta, 492-494.

Departemen Kesehatan RI, 1995, Farmakope Indonesia Ed. IV, Jakarta, Indonesia.

Dirjen POM, 1979, *Farmakope Indonesia*, 3rd ed., departemen kesehatan RI, Jakarta.

DrugBank. 2017, phenytoin **DB00252**, diakses pada tanggal 3 November 2018
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00252>

DrugBank. 2017, Soya Lesitin, diakses pada tanggal 3 November 2018
https://www.drugbank.ca/drugs/Soya_Lesitin

Dwi H, Anditha. 2009, perbandingan Diameter Liposom Dengan Pengaruh Kolesterol, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.

Elnaggar, Y.S.R., Etman, S.M., Abdelmonsif, D.A. & Abdallah, O.Y. 2015, Intranasal piperine-loaded chitosan nanoparticles as brain-targeted therapy in Alzheimer’s disease: Optimization, biolodical efficacy, and potential toxicity, *J Pharm Sci*, **104**: 3544 – 3556.

G Shorvon, S. 2000, ‘Handbook of Epilepsy Treatment’, Springer, London Gulati, M., Nagaich, U. & Saraf, F. 2013, Intranasal delivery of chitosan nanoparticles for migraine therapy, *Pharmaceutical Sciences*, **81**: 843–854.

Hall, J.B., Dobrovolskaia, M.A., Patri, A.K & McNeil, S.E. 2007, Characterization of nanoparticles for therapeutics, *Nanomedicine*, **2(6)**: 789 – 803.

Harsono. 2001, ‘Strategi terapi epilepsi, dalam Epilepsi’, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.

Hudiyanti, Dwi, Desita triana, Parsaoran siahaan. 2017, Studi Pendahuluan tentang Enkapsulasi Vitamin C dalam Liposom Kelapa (*Cocos nucifera L.*), *a Physical Chemistry Laboratory, Chemistry Department, Faculty of Sciences and Mathematics, Diponegoro University*, Semarang.

Kang, K., Lee, C., Pyo, H., & Jeong, N. 2005, Preparation and characterization of nano-liposomes using phosphatidylcholine,*Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, **11**: 847.

Kuruvila, F.S., Mathew, F. & Kuppuswamy. 2017, Solid self nanoemulsifying drug delivery system (snedds) devolopment, applications and future perspective: a review, *IAJPS*, **4(3)**: 651 – 669.

Laouini, A., Maalej, J., Blouza, I.L., Sfar, S., Charcosset, C., Fessi, H. 2012, Preparation, characterization and applications of liposomes: State of the art, *Journal of Colloid Science and Biotechnology*, **1**: 147–68.

Manjula D, David J, Kulkarni C., 2002, ‘Prescribing pattern of antiseizure medications (ASMs): An evaluation of xanthine comedication’, *Pol J Pharmacol.*;54:285–9

Mardiyanto, 2013. *Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle (dissertation)*,Departement of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken.

Martien, R., Adhyatmika, Irianto, I.D.K., Farida, V.& Sari, D.P. 2012, Perkembangan teknologi nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat, *Majalah Farmaseutik*, **8(1)**: 133 – 144.

Mohanraj, V.J. & Chen, Y. 2006, Nanoparticles-a review, *Trop J Pharm Res*, **5(1)**: 561 – 573.

Monteiro, N., Martins, A.,Reis, R.L., Neves, N.M. 2014, Liposomes in tissue engineering and regenerative medicine, *interface*, **11**.

Mozafari, M.R., Johnson, C., Hatziantoniou, S. & Demetzos, C. 2008, Nanoliposomes and their applications in food nanotechnology, *Journal of Liposome Research*, 18(4), 309-327.

MSDS, 2017, choloform diakses pada tanggal 3 November 2018
<http://www.labchem.com/tools/msds/msds/LC13040.pdf>

Mulsa, N., Sanghvi, G., Purohit, P., Sheth, N. & Vaishnav, D. 2013, Development of the UV spectrophotometric method of phenytoin sodium in API and the

stress degradation studies, *Inventi Rapid: Pharm Analysis and Quality Assurance*, 1 – 5.

- Nahumury, F.E. 2009, ‘Rekayasa nanofluida berbasis TiO₂ sebagai media pendingin pada sistem penukar kalor’, *Skripsi*, S.T, Program Studi Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- Natriana, T. 2001, ‘Perbedaan pengaruh pengobatan Monoterapi Fenitoin dan karbamazepin terhadap memori penderita epilepsi grand mal’, *Skripsi*, S.Ked., Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.
- Ningsih, N.Y. 2016, ‘Uji efek inhibisi enzim α-glukosidase dan penentuan fenolik total dari ekstrak etanol daun tua dan pucuk daun tanaman afrika (*Vernonia amygdalina* Del.)’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Nugrahini, Lestari. 2009, Pengaruh Konsentrasi Soya lesitin Terhadap Penjerapan ibuprofen Dalam Liposom Yang Dibuat Dengan metode Hidrasi Lapis Tipis, FMIPA Universitas Indonesia, Jakarta.
- Ohvo-Rekilä, H., Ramstedt, B., Leppimäki, P., & Slotte, J. P. 2002, Cholesterol interactions with phospholipids in membranes, *Progress in Lipid Research*, 41(1): 66-97.
- Pal, S.L., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R. 2011, Nanoparticles-an overview of preparation and characterization, *JAPS*, 1(6): 228 – 234.
- Pawar, N. & Chaudhary, H. 2015, Non-pressurized topical spray of diclofenac diethylamine, *Int J Adv Pharm*, 4(4): 40 – 48.’
- Porter, R.J. and Meldrum, B.S. 2009, Antiseizure drugs, dalam Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ,*Basic and clinical pharmacology*, 11th ed., McGraw Hill-Lange, San Fransisco, 399–422.
- Pubchem. 2017, Kloroform, diakses pada tanggal 3 November 2018
[<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Kloroform>](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Kloroform).
- Pubchem. 2017, Kolesterol, diakses pada tanggal 3 November 2018
[<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Kolesterol>](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Kolesterol).
- Pubchem. 2017, Phenytoin, diakses pada tanggal 3 November 2018
[<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/phenytoin>](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/phenytoin).
- Pubchem. 2017, Soya Lesitin, diakses pada tanggal 3 November 2018
[<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Soya Lesitin>](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Soya_Lesitin).

Putri, I.A.P.S. 2017, ‘Studi penggunaan Fenitoin lebih dari tiga bulan terhadap magnesium serum dan jumlah kejang pasien epilepsi di rsud dr. soetomo’, *Skripsi*, S.Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya, Indonesia.

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

Riwayati, I. 2007, Analisa resiko pengaruh partikel nano terhadap kesehatan manusia, *J Sains*, 3(2): 17 – 18.

Samad, A., Sultana, Y., Aqil, M. 2007, Liposomal drug delivery systems: An update review, *Current Drug Delivery*, 4: 297-305.

Sashi, Kant., Satinder, Kumar., Bharat, Prashar. 2012., A complete review on: Liposomes, *International Research Journal of Pharmacy*, 3(7).

Saskara P, Gusti Ngurah, Sasanti Tarini D, Yeyet Cahyani S. 2014, Formulasi Sediaan Nimodipinn: Studi Pengaruh Komposisi Lipida Terhadap Efisiensi Inkorporasi Nimodipin dan Stabilitas Ukuran Pertikel Liposom, Sekolah Farmasi ITB, Bandung.

S. B. Puranik, Roopa Pai, P. N. S. Pai and G. K. Rao. 2008, ‘Gas Chromatographic Determination of Residual Levels of Methanol and Chloroform From Liposomal, Microspheres and nanoparticles,’ *Department of Quality Assurance, Al-Ameen College of Pharmacy, Hosur road, Bangalore – 560027 (K. S.) India*.

Shukla, J.B. & Patel, S.J. 2010, Formulation and evaluation of self-microemulsifying system of candesartan cilexetil, *Int J Pharm Sci*, 2: 143 – 146.

Shivhare, U.D., Ambulkar, D.U., Mathur, V.B., Bhusari, K.P., Godbole, M.D. 2009, Formulation and evaluation of pentoxyfylline liposome formulation, *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 4(4): 857 – 862.

Sulkowski, W.W., Pentak, D., Nowak, K., Temperature, cholesterol content and pH on liposome stability. *J Mol Struct*, 744-747.

Sunena, Mishra, D., Singh, S.K. & Kumar, A. 2016, Development and characterization of zolmitriptan loaded thiolated chitosan nanoparticles for intranasal drug delivery, *The Pharma Innovation Journal*, 5(7): 19 – 23.

Sutiah, dkk. 2008. Studi kualitas minyak goreng dengan parameter viskositas dan indeks bias, *Jurnal Fisika Volume 11 No.2*, FMIPA Univesitas Diponegoro.

Suyudi, S.D. 2014, ‘Formulasi gel semprot menggunakan kombinasi karbopol 940 dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) sebagai pembentuk gel’, *Skripsi*,

S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.

Taurina, W., Sari, R., Hafinur, U., Wahdaningsih, S. & Isnindar. 2017, Optimasi kecepatan dan lama pengadukan terhadap ukuran nanopartikel kitosan-ekstrak etanol 70% kulit jeruk siam (*Citrus nobilis L. Var Microcarpa*) optimization of stirring speed and stirring time toward, *Traditional Medicine Journal*, **22(1)**: 16 – 20.

The pharmaceutical Codex. 1979, elevent Ed, the Pharmaceutical Press, London ; 697-700)

Thenmozhiyal, J.C., Wong, P.T. & Chui, W.K. 2004, Anticonvulsant activity of phenylmethylenehydantoins: a structure-activity relationship study, *J Med Chem*, **47**: 1527 – 1535.

Trows, S., Wuchner, K., Spycher, R. & Steckel, H. 2014, Analytical challenges and regulatory requirements for nasal drug products in Europe and the U.S., *Pharmaceutics*, **6(2)**: 195 – 219.

USP (United State Pharmacopoeia) Convention. 2007, *United state pharmacopoeia 30-National formulary 25*, USA.

Utama H, Vincent HS. ‘Fenitoin. Dalam: Buku Farmakologi dan Therapi. Edisi 4’, Jakarta: EGC; 1999;163-74.

Verawaty, Halim Auzal dan Febriyenti, 2016, ‘Efektivitas sistem penghantaran liposom pada katekin sebagai antioksidan’, Jurnal sains Farmasi dan Klinis IAI, Sumatera Barat, Indonesia.

Wermeling, Daniel P. 2009, ‘Intranasal delivery of antiepileptic medications for treatment of seizures, Neurotherapeutics’, **6(2)**: 1 – 2

Yang, F., Jin, C., Jiang, Y., Li, J., Ni, Q., & Fu, D. 2011, Liposome based delivery systems in pancreatic cancer treatment: From Bench to bedside, *Cancer Treatment Reviews*, **37(8)**: 633-642.

Yeh, T.H., Hsu, L.W., Tseng, M.T., Lee, P.L., Sonjae, K., Ho, Y.C. et al. 2011, Mechanism and consequence of chitosan-mediated reversible epithelial tight junction opening, *Biomaterials*, **32(26)**: 6164 – 6173.

Yosua, J. 2016, ‘Preparasi dan karakterisasi submikro partikel poly(lactic-co-glycolic acid) pembawa azitromisin dengan stabilizer poly(vinyl alcohol)’, Skripsi, S.Farm., Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.

Yu Nie, L. J., Ding, H., Xie, L., Li, L., He, B., Wu, Y., & Gu, Z. 2012, Cholesterol derivatives based charged liposomes for doxorubicin delivery: Preparation, in vitro and in vivo characterization. *Theranostics*, **2(11)**: 1092.

Yuliana, Tuti Nanda. 2019, Optimasi Formula Sediaan Intransal Nanopartikel Fenitoin Dengan Variasi Jenis *Crosslinker*, Waktu Pengadukan, Dan Sonikasi Menggunakan Desain Faktorial.