

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI SEDIAAN
INTRANASAL LIPOSOM ASAM VALPROAT UNTUK
TERAPI EPILEPSI DENGAN VARIASI KONSENTRASI
KOLESTEROL**

SKRIPSI

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



Oleh:
SURYANI
08061181520090

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2019**

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul : FORMULASI DAN KARAKTERISASI SEDIAAN INTRANASAL LIPOSOM ASAM VALPROAT UNTUK TERAPI EPILEPSI DENGAN VARIASI KONSENTRASI KOLESTEROL

Nama Mahasiswa : SURYANI

NIM : 08061181520090

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 12 Juli 2019 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 15 Juli 2019

Pembimbing :

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

NIP. 195810261987032002

(.....)

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

NIP. 160302580192001

(.....)

Pembahas :

1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.

NIP. 197010011999031003

(.....)

2. Rennie Puspa Novita, M.Farm Klin., Apt.

NIP. 198711272013012201

(.....)

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 ASAM VALPROAT UNTUK TERAPI EPILEPSI DENGAN VARIASI KONSENTRASI KOLESTEROL

Nama Mahasiswa : SURYANI

NIM : 08061181520090

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. (.....)
NIP. 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. (.....)
NIP. 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 : Suryani
NIM : 08061181520090
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, 19 Juli 2019
Penulis,



Suryani
NIM. 08061181520090

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama Mahasiswa : Suryani
NIM : 08061181520090
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 Asam Valproat untuk Terapi Epilepsi dengan Variasi Konsentrasi Kolesterol” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-ekslusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/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, 19 Juli 2019
Penulis,



Suryani
NIM. 08061181520090

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, kakak dan adik tercinta, keluarga besar, guru, almamater, sahabat, serta teman yang saya sayangi.

Motto:

“Allah tidak membebani seseorang kecuali sesuai dengan kesanggupannya”

(Q.S Al-Baqarah: 286)

“Barangsiaapa tidak mau merasakan pahitnya belajar, ia akan merasakan hinanya kebodohan sepanjang hidupnya”

(Imam Syaft'i)

Semakin orang merendahkan kita semakin kita buktikan bahwa kita bisa

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 “Formulasi dan Karakterisasi Sediaan Intranasal Liposom Asam Valproat untuk Terapi Epilepsi dengan 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 Mak (Indun) dan Apa (Usman) yang selalu menyayangi, mencintai, menjaga, mendoakan, mendukung, dan memberikan semangat kepada penulis tanpa henti. Terima kasih kepada Ak Lan, Cek Pipit, Ak Nda, dan Ebi yang juga selalu menyayangi, membantu, melindungi, dan memberikan semangat kepada penulis. Terima kasih kalian sangat berarti bagi penulis, 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 Najma Annuria Fithri, M.Sc., Apt. terima kasih atas bimbingan, ilmu yang diberikan, dan nasehat selama ini, sehingga penulis sampai ke titik ini. Semoga ibu sehat selalu dan sukses untuk mencapai S3 nya.
4. 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.
5. Bapak Shaum Shiyan, M.Sc., Apt., Bapak Yoshua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt., dan Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing

akademik yang telah memberikan bimbingan dari awal perkuliahan sampai penyusunan skripsi selesai.

6. Ibu Herlina, M.Kes., Apt., 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 penelitian liposom sekaligus teman terbaikku yang penulis kenal sejak awal pk2 yaitu Dian Adiyatama dan Putri Siti Rahayu yang sudah sangat banyak membantu proses penelitian dan kebersamaan setiap hari di kampus. Akhirnya kita lulus juga yahhhh.
9. Geng Patogenku Desyta Mirza, Dian Adiyatama, Dwi Aprilianthi, Emilia Contesa, Indah Putri Ramadhany, M. Rizky Etnadio, Marcelin Anggraini Wistin, Putri Siti Rahayu, Rahmah Restiya, dan Septia Nurhaliza atas kebersamaan di kampus maupun di luar kampus serta dukungan dan kebahagiaan yang selalu diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, serta penyusunan skripsi hingga selesai. Semoga kesuksesan selalu bersama kita.
10. Sahabatku ‘Menuju Halal’ sejak SMA yaitu Nofitasari, Fitri, Nopa Tri Mayangsari, Endah Kirana, Darma Sari, Choirunnisa, dan Vera Fitrianti atas dukungan dan motivasinya agar cepat menyelesaikan skripsi ini.
11. Sahabatku ‘Faaneszah’ Karina Maisoha, Siti Fadillah, dan Werly Eka Saputri atas dukungan dan motivasi untuk cepat-cepat menyelesaikan skripsi ini.
12. Teman terbaikku yang selalu menguatkan yaitu Aisyah, Agustin, Fatma, Karina. Terima kasih atas doa, dukungan, semangat, serta motivasi kalian agar penyusunan skripsi ini berjalan lancar. Sukses untuk kita semua.
13. Teman seperjuangan semhas “11 Juli” Anindiah Sri Utami, Dian Adiyatama, Novita Dwilistiana, dan Putri Siti Rahayu. Alhamdulillah perjuangan kita kemarin tidak sia-sia, terima kasih sudah saling menguatkan. Semoga kita bisa

menjadikannya pelajaran untuk kedepannya. Allah bersama kita dan yakinlah hasil tidak akan mengkhianati usaha.

14. Teman terbaikku Atikah Haniyah dan Fila Nur Oktriliansih yang selalu memberi semangat, motivasi, serta membantu selama perkuliahan hingga sekarang, semangat buat kalian semoga dilancarkan dan dipermudahkan. Doa terbaik untuk kalian. Love u!
15. Teman seperjuangan TA Tekfar (Emil, Celin, Peeni, Nisya, Hani, Resty, Nindi, Intan, Ria, Dea, Oktari, Novita, Dwi, Tuti, Desi, Beta, Regina, Edward, Aan, dll) terima kasih atas bantuan, kerja sama, motivasi, dan doa nya.
16. Kakak asuhku Adelia Oktarini yang menjadi panutan bagi penulis. Terima kasih kak untuk pinjaman buku, jas lab, dan alat-alat praktikum, maafkan adikmu ini telah merepotkan sejak masuk kuliah. Semoga kesuksesan selalu bersama kita.
17. Anak-anak PP palembang-layo, kalian the best guys bisa kuat seperti baja dan tanpa lelah. Sukses selalu untuk kita semua.
18. 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.
19. 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 membalas 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, 19 Juli 2019
Penulis,



Suryani
NIM. 08061181520090

Formulation and Characterization Intranasal of Valproic Acid Liposomes for Epilepsy Therapy with Variations of Cholesterol Concentration

**Suryani
08061181520090**

ABSTRACT

The purpose of this study was to make a intranasal liposomes formulation and characterization of valproic acid for epilepsy therapy using variations of cholesterol concentration. Variations concentration of cholesterol were carried out to determine the characteristics of liposomes valproic acid then. Liposomes preparations using hydration thin layer method and characterized by oraganoleptis, pH, viscosity, percent EE, and stability. The optimum formula was obtained at concentration cholesterol 42,11 mg and concentration soya lecithin 379 mg. Percent efficiency entrapment was conducted to find out how much drug entrapment in the vesicle and the result shows that vesicle contains $93,8172 \pm 0,0672\%$ with %CV value of 0,0716% which means that result obtained uniform. Liposomes are characterized using Particle Size Analyzer to know particle size, Poly Dispersity Index and potential zeta value. The optimum formula produces particle size of 682,9 nm with PDI values of 0,380 and potential zeta of -71,11 mV. Diffusion test ex vivo was performed using Franz diffusion cell conducted to determine the power penetration liposomes and pure valproic acid. From the ex vivo drug diffusion analysis, it was found that 56,3066% of liposomes and pure valproic acid only penetrated 38,8006%. Evaluation results indicate that valproic acid have good characteristics as intranasal preparations.

Keyword(s): valproic acid, intranasal, liposomes, cholesterol

**Formulasi dan Karakterisasi Sediaan Intranasal Liposom Asam Valproat untuk
Terapi Epilepsi dengan Variasi Konsentrasi Kolesterol**

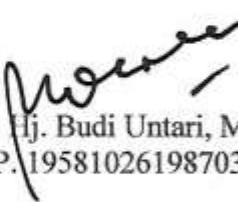
**Suryani
08061181520090**

ABSTRAK

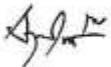
Tujuan penelitian ini untuk membuat formulasi dan karakterisasi sediaan intranasal liposom asam valproat untuk terapi epilepsi menggunakan variasi konsentrasi kolesterol. Variasi konsentrasi kolesterol dilakukan untuk mengetahui karakteristik liposom asam valproat yang dihasilkan. Liposom dipreparasi menggunakan metode hidrasi lapis tipis dan dikarakterisasi organoleptis, pH, viskositas, persen efisiensi penjerapan, dan stabilitas. Formula optimum yang didapat dengan konsentrasi kolesterol 42,11 mg dan konsentrasi soya leshitin 379 mg. Persen efisiensi penjerapan dilakukan untuk mengetahui seberapa banyak obat yang terjerap didalam vesikel didapat hasil sebesar $93,8172 \pm 0,0672\%$ dengan nilai CV 0,0716% yang berarti bahwa hasil yang didapat seragam. Liposom asam valproat dikarakterisasi dengan PSA untuk mengetahui ukuran partikel, PDI (*Poly Dispersity Index*) dan nilai zeta potensial. Formula optimum menghasilkan ukuran partikel 682,9 nm dengan nilai PDI 0,380 dan zeta potensial -71,11 mV. Uji difusi *ex vivo* dilakukan menggunakan *Franz diffusion cell* untuk mengetahui daya penetrasi sediaan liposom asam valproat dan zat aktif asam valproat murni. Berdasarkan hasil difusi didapatkan liposom asam valproat menghasilkan persen terdifusi sebesar 56,3066% dan asam valproat murni sebesar 38,8006%. Berdasarkan hasil penelitian, asam valproat memiliki karakteristik yang baik untuk sediaan intranasal.

Kata kunci: asam valproat, intranasal, liposom, kolesterol

Pembimbing 1


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

Indralaya, 31 Juli 2019
Pembimbing 2


Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt.
NIP. 160302580192001

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI


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

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK TUJUAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTO	vi
KATA PENGANTAR	vii
<i>ABSTRACT</i>	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 Asam Valproat	6
2.1.1 Sifat Fisikokimia.....	7
2.1.2 Farmakokinetika	8
2.1.3 Farmakodinamika	9
2.1.4 Penggunaan dan Dosis	9
2.1.5 Indikasi dan Kontraindikasi	10
2.1.6 Efek Samping.....	10
2.1.7 Mekanisme Kerja	11
2.2 Epilepsi	11
2.2.1 Definisi Epilepsi	11
2.3 Liposom	12
2.3.1 Komposisi Liposom.....	13
2.3.1.1 Fosfolipid	13
2.3.1.2 Kolesterol	14
2.3.1.3 Kloroform	16
2.3.2 Metode Pembuatan Liposom	17
2.3.2.1 Metode Hidrasi Lapis Tipis	17
2.3.2.2 <i>Reverse-phase Evaporation</i>	18
2.3.2.3 Injeksi Etanol.....	18
2.4 Sediaan Intranasal	19
2.4.1 Mekanisme Penghantaran Obat secara Intranasal	20
2.5 Evaluasi Sediaan	22

	2.6	Karakterisasi Liposom	22
	2.6.1	Distribusi Ukuran Partikel	23
	2.6.2	Zeta Potensial.....	24
	2.7	Karakterisasi Sediaan Intransal	24
BAB III		METODOLOGI PENELITIAN	26
	3.1	Waktu dan Tempat.....	26
	3.2	Alat dan Bahan	26
	3.2.1	Alat	26
	3.2.2	Bahan	26
	3.3	Metode Penelitian	27
	3.3.1	Formulasi Liposom Asam Valproat.....	27
	3.3.2	Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,4	27
	3.3.3	Pembuatan Sediaan Liposom Asam Valproat	28
	3.3.4	Penentuan Formula Optimum.....	28
	3.3.4.1	Organoleptis Sediaan.....	28
	3.3.4.2	Pengukuran pH Sediaan	29
	3.3.4.3	Viskositas	29
	3.3.4.4	Efisiensi Penjerapan	29
	3.3.4.5	Analisis Stabilitas	30
	3.3.5	Karakterisasi Formula Optimum	31
	3.3.5.1	Penentuan Distribusi Ukuran partikel, Zeta Potensial.....	31
	3.3.6	Karakterisasi Sediaan Intransal	31
	3.3.6.1	<i>Pump Delivery</i>	31
	3.3.6.2	Keseragaman Bobot Semprot.....	32
	3.3.6.3	Pola Penyemprotan.....	32
	3.3.7	Studi Pelepasan Liposom Asam Valproat secara <i>Ex Vivo</i>	32
	3.3.7.1	Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6,4	32
	3.3.7.2	Pembuatan Kurva Baku Asam Valproat Dalam Larutan Dapar Fosfat pH 6,4	33
	3.3.7.3	Uji Pelepasan Obat secara <i>Ex Vivo</i>	33
	3.4	Analisis Data.....	34
BAB IV		HASIL DAN PEMBAHASAN	35
	4.1	Preparasi Bahan	35
	4.2	Pembuatan Liposom Asam Valproat	37
	4.3	Evaluasi Sediaan	38
	4.3.1	Organoleptis Sediaan	39
	4.3.2	Penentuan pH	40
	4.3.3	Penentuan Viskositas	41
	4.3.4	Penentuan Persen Efisiensi Penjerapan	42
	4.3.5	Penentuan Stabilitas	45
	4.4	Penentuan Formula Optimum.....	48
	4.5	Karakterisasi Formula Optimum Liposom Asam Valproat.....	49
	4.5.1	Diameter, Distribusi, dan Zeta Potensial Partikel.....	49
	4.6	Karakterisasi Sediaan Intransal	52
	4.6.1	<i>Pump Delivery</i>	52
	4.6.2	Keseragaman Bobot Semprot	53

4.6.3	Pola Penyemprotan	54
4.7	Studi Pelepasan Liposom Asam Valproat secara Ex Vivo	55
	4.7.1 Analisis Kompartemen Difusi	58
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	59
5.1	Kesimpulan	59
5.2	Saran	59
	DAFTAR PUSTAKA	60
	LAMPIRAN	68

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Evaluasi sediaan liposom asam valproat.....	22
Tabel 2. Karakteristik sediaan intranasal	25
Tabel 3. Formula liposom asam valproat	27
Tabel 4. Hasil uji organoleptis formula sediaan intranasal liposom asam valproat	39
Tabel 5. Hasil penentuan pH sediaan intranasal liposom asam valproat	40
Tabel 6. Hasil uji viskositas sediaan intranasal liposom asam valproat.....	41
Tabel 7. Hasil pengukuran %EE	44
Tabel 8. Kadar stabilitas sediaan intranasal liposom asam valproat	47
Tabel 9. Hasil pengukuran PSA	50
Tabel 10. Hasil uji pump delivery formula optimum liposom asam valproat.....	53
Tabel 11. Hasil uji keseragaman bobot semprot formula optimum sediaan intranasal liposom asam valproat	54
Tabel 12. Hasil uji pola penyemprotan formula optimum	55
Tabel 13. Hasil uji difusi zat aktif murni asam valproat dan formula optimum	56

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1.	Struktur asam valproat.....
Gambar 2.	Farmakofor pada struktur asam valproat (a), info warna farmakofor asam valproat dan keterangan jenis farmakofor pada struktur asam valproat (b)
Gambar 3.	Struktur liposom
Gambar 4.	Struktur soya lesein
Gambar 5.	Struktur kolesterol
Gambar 6.	Struktur kloroform.....
Gambar 7.	Metode hidrasi lapis tipis.....
Gambar 8.	Mekanisme penetrasi liposom asam valproat menembus <i>tight junctions</i>
Gambar 9.	Prinsip kerja DLS
Gambar 10.	Hasil uji organoleptis formula sediaan intranasal liposom asam valproat
Gambar 11.	(a) Liposom (b) Liposom dengan gaya sentrifugal kecepatan 3000 rpm (c) Terjadi pemisahan fase liposom
Gambar 12.	Grafik penurunan %EE sediaan intranasal liposom asam valproat
Gambar 13.	Pengaruh zeta potensial terhadap stabilitas liposom
Gambar 14.	Sudut geometri formula optimum
Gambar 15.	Grafik rata-rata %terdifusi larutan asam valproat murni dan sediaan liposom asam valproat.....

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1.	Skema Umum Penelitian
Lampiran 2.	Skema Pembuatan Liposom
Lampiran 3.	Sertifikat Analisis Asam Valproat
Lampiran 4.	Pembuatan Liposom Asam Valproat
Lampiran 5.	Sediaan Liposoam Asam Valproat
Lampiran 6.	Analisis pH Sediaan Intranasal Liposom Asam Valproat
Lampiran 7.	Analisis Viskositas Sediaan Intranasal Liposom Asam Valproat
Lampiran 8.	Pengukuran Panjang Gelombang Maksimum Asam Valproat
Lampiran 9.	Pembuatan Kurva Baku Asam Valproat
Lampiran 10.	Analisis %EE Sediaan Intranasal Liposom Asam Valproat
Lampiran 11.	Analisis Data Persen EE
Lampiran 12.	Analisis Stabilitas Sediaan Intranasal Liposom Asam Valproat
Lampiran 13.	Analisis Data Stabilitas
Lampiran 14.	Hasil Pengukuran Ukuran Partikel dan PDI
Lampiran 15.	Hasil Pengukuran Zeta Potensial
Lampiran 16.	Kurva Kalibrasi Difusi Sediaan Intranasal Asam Valproat
Lampiran 17.	Analisis Laju Difusi dan WINSAAM.....
Lampiran 18.	Dokumentasi Analisis Sediaan Intranasal Liposom Asam Valproat

DAFTAR SINGKATAN

ACC	: H-bond acceptor
ANOVA	: analysis of variance
BBB	: blood brain barrier
BCS	: biopharmaceutics classification system
cm	: centimeter
CNS	: central nervous system
cP	: centipoise
CV	: coefficient of variation
Da	: dalton
DLS	: dynamic light scattering
Don	: H-bond donor
EE	: entrapment efficiency
FDC	: franz diffussion cell
g	: gram
g/mol	: gram per mol
GABA	: gamma amino butyric acid
HLB	: hydrophylic-lipophylic balance
KH ₂ PO ₄	: kalium dihidrogen fosfat
kV	: kilo volt
LC ₅₀	: lethal concentration 50
LD ₅₀	: lethal dose 50
L/kg	: liter per kilogram
Log Kow	: parameter hidrofobik
Log P	: koefisien partisi
M	: molaritas
mg	: miligram
mg/kgBB	: milligram per kilogram berat badan
mg/L	: milligram per liter
mg/mL	: milligram per mililiter
mL	: milliliter
MLV	: multi lamellar vesicles
mm	: millimeter
N	: normalitas
NaOH	: natrium hidroksida
nm	: nanometer
p.a.	: pro analysis
PDI	: polydispersity index
pH	: potential of hydrogen
pKa	: log negatif dari konstanta asam
ppm	: part per million
PSA	: particle size analyzer
R	: coefficient correlation
rpm	: rotasi per menit

SD	: <i>standard deviation</i>
SPSS®	: <i>statistical package for the social sciences</i>
SUV	: <i>small unilamellar vesicles</i>
ULV	: <i>uni lamellar vesicles</i>
USP	: <i>united state pharmacopedia</i>
UV-VIS	: <i>ultraviolet-visible</i>
WHO	: <i>world health organisazion</i>
WinSAAM™	: <i>windows simulating, analysis, and modelling</i>
XRD	: <i>x-ray diffraction</i>
µg/mL	: microgram per milliliter
°C	: derajat celcius
%EE	: persen <i>entrapment efficiency</i>
%CV	: persen <i>coefficient of variance</i>

DAFTAR ISTILAH

Absorbansi	: suatu polarisasi cahaya yang terserap oleh bahan (komponen kimia) tertentu pada panjang gelombang tertentu sehingga akan memberikan warna tertentu terhadap bahan
Absorbsi	: penyerapan
Aglomerasi	: 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
Albumin	: protein utama yang berfungsi untuk mengatur tekanan dalam pembuluh darah dan menjaga agar cairan yang terdapat dalam pembuluh darah tidak bocor ke jaringan tubuh sekitarnya
Amfifilik	: senyawa kimia yang bersifat hidrofilik dan lipofilik
Anemia	: suatu kondisi di mana jumlah sel darah merah lebih rendah dari jumlah normal
Anestesi umum	: obat yang menyebabkan pasien benar-benar tidak sadarkan sehingga dan tidak akan merasakan rasa sakit selama operasi
Anion	: ion yang bermuatan negatif
ANOVA	: membandingkan variasi data numerik pada dua kelompok atau lebih
Asam lemak tak jenuh	: asam lemak yang memiliki ikatan rangkap karbon
Berat jenis	: perbandingan relatif antara massa jenis sebuah zat dengan massa jenis air murni
Bioavailabilitas	: ketersediaan hayati adalah fraksi dari dosis obat diberikan yang dapat mencapai sirkulasi sistemik
<i>Biodegradable</i>	: kemampuan untuk terurai, dengan aman dan relatif cepat secara biologis
<i>Buffer</i>	: larutan yang dapat mempertahankan pHnya dari penambahan asam, basa, atau pengenceran oleh air
Difusi	: peristiwa mengalirnya/berpindahnya suatu zat dalam pelarut dari bagian berkonsentrasi tinggi ke bagian yang berkonsentrasi rendah
Dispersi	: peristiwa penguraian cahaya polikromatik menjadi monokromatik
Enkapsulasi	: proses penangkapan partikel padat, butiran cairan, dan gas dalam lapisan tipis
Epilepsi	: gangguan saraf kronik dengan ciri timbulnya gejala-gejala yang datang dalam serangan-serangan

Epilepsi absens	berulang secara spontan yang disebabkan lepasnya muatan listrik abnormal sel-sel saraf otak yang bersifat reversibel dengan berbagai etiologi
Epilepsi parsial	: kondisi yang ditandai dengan adanya kehilangan kesadaran dalam waktu singkat, misalnya memiliki pandangan kosong dan biasanya penderita tidak menyadari episode kejang yang baru saja dialami
Evaporasi	: kondisi kejang yang disebabkan oleh adanya sinyal-sinyal listrik yang tidak normal di bagian otak
Faktor	: proses perubahan molekul di dalam keadaan cair (contohnya air) dengan spontan menjadi gas (contohnya uap air)
Farmakodinamika	: hal (keadaan, peristiwa) yang ikut menyebabkan (mempengaruhi) terjadinya sesuatu
Farmakofor	: ilmu yang mempelajari kerja obat, efek obat terhadap fungsi beberapa organ dan pengaruh obat terhadap reaksi biokimia dan struktur organ
Farmakokinetika	: bagian struktur yang dikenali oleh reseptor secara spesifik dan bertanggung jawab terhadap efek yang dihasilkan
<i>First pass effect</i>	: sebuah proses atau perjalanan suatu obat di dalam tubuh organisme yang melalui 4 proses yaitu absorbsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi
Fisikokimia	: fenomena metabolisme obat dimana konsentrasi obat berkurang cukup signifikan sebelum mencapai sirkulasi sistemik
Fluiditas	: sifat-sifat yang menunjukkan identitas suatu senyawa yang berbeda dengan senyawa lainnya
Formulasi	: kemampuan atau kualitas dari cairan untuk mengalir
Fosfolipid	: mencampurkan bahan aktif dengan bahan lainnya yang dimaksudkan untuk suatu tujuan tertentu
<i>Franz diffusion cell</i>	: senyawa mirip lemak bagian dari membran sel
Gastrointestinal	: alat yang digunakan untuk melakukan uji difusi
Gerak brown	: berhubungan dengan lambung dan usus
Gravimetri	: gerakan terus menerus dari suatu partikel zat cair ataupun gas, artinya partikel-partikel ini tidak pernah dalam keadaan stasioner atau sepenuhnya diam
<i>Heating cooling</i>	: salah satu metode kimia analitik untuk menentukan kuantitas suatu zat atau komponen yang telah diketahui dengan cara mengukur berat komponen dalam keadaan murni setelah melalui proses pemisahan
	: metode pengujian stabilitas dipercepat dengan dua suhu

Hematoma	: kumpulan darah tidak normal di luar pembuluh darah
Hepatotoksisitas	: kerusakan hati akibat penggunaan obat
Hidrasi	: proses yang terjadi ketika ion dikelilingi oleh molekul-molekul air
Hidrofilik	: zat yang menyukai air
Hidrofobik	: zat yang tidak dapat larut dalam air tetapi dapat larut dalam minyak
Hidrokarbon	: sebuah senyawa yang terdiri dari unsur atom karbon (C) dan atom hidrogen (H)
Higroskopis	: kemampuan suatu zat dalam menyerap molekul air
Hipersensitif	: reaksi berlebihan, tidak diinginkan karena terlalu sensitifnya respon imun (merusak, menghasilkan ketidaknyamanan, dan teradang berakibat fatal)
Idiosinkratik	: reaksi yang menunjukkan suatu kejadian efek samping yang tidak lazim, yang tidak dapat diperkirakan atau diterangkan mengapa bisa terjadi
Indigestion	: nyeri yang berasal dari lambung, usus halus, bahkan kerongkongan akibat sejumlah kondisi
Inert	: keadaan tidak melakukan sesuatu sama sekali atau melakukan sesuatu yang sangat kecil efeknya
Intranasal	: penghantaran agen terapeutik dari rongga nasal ke otak secara langsung
Intravena	: pemberian obat dengan cara memasukkan obat ke dalam pembuluh darah vena dengan menggunakan spuit
Karakterisasi	: beberapa prosedur pengujian untuk melihat apakah produk yang dibuat sesuai dengan spesifikasi atau tidak
Kompartemen	: ruang atau tempat agen kimia diserap dalam tubuh
Kompatibilitas	: ketercampuran obat
Kontraindikasi	: petunjuk (indikasi) yang berlawanan dengan yang ada
Kromatografi gas	: suatu metode pemisahan campuran yang terdiri dari dua macam komponen atau lebih, yang didasarkan pada distribusi diferensial diantara dua fasa yaitu fase diam yang berupa padatan atau cairan dan fase gerak yang berupa gas
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
LD50	: 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
Leukopenia	: rendahnya jumlah sel darah putih yang ada di dalam tubuh
Lipid bilayer	: membran polar tipis yang terbuat dari dua lapisan molekul lipid
Liposom	: suatu vesikel berair yang dikelilingi oleh membran yang terbuat dari fosfolipid yang di dalamnya berisi air
<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	: pertukaran zat pada organisme yang meliputi proses kimia dan fisika
Metabolisme lintas pertama	: fenomena metabolisme obat yang konsentrasiya berkurang sebelum mencapai sistematik
Mukosa olfaktori	: bagian yang terletak di langit-langit rongga hidung yang tersusun dari epitel pembau yang disebut epitel olfaktori
Neurotransmitter	: bahan kimia yang melintasi sinapsis untuk mengirimkan impuls dari neuron (unit dasar dari sistem saraf dan jaringan saraf) ke neuron lain, sel kelenjar atau sel otot
<i>Olfactory</i>	: organ penciuman
Optimum	: kondisi yang terbaik
Oral	: segala sesuatu yang berhubungan dengan mulut
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%)
Pankreatitis	: radang pada kelenjar pankreas yang terjadi dengan dua bentuk yang sangat berbeda yaitu akut dan kronis
Paraseluler	: molekul sekitar atau diantara sel
PDI	: jumlah yang dihitung dari dua parameter sederhana untuk data korelasi (<i>cumulants</i>)

Perkutan	: masuknya molekul obat dari luar kulit ke dalam jaringan di bawah kulit, kemudian menuju sirkulasi darah dengan mekanisme difusi pasif
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/membran untuk menembus membran
Piknometer	: alat yang digunakan untuk mengukur nilai massa jenis atau densitas dari fluida
Porfiria	: sekelompok kelainan genetik yang timbul akibat pembentukan heme yang tidak sempurna
Prevalensi	: jumlah orang dalam populasi yang mengalami penyakit, gangguan atau kondisi tertentu pada suatu waktu yang dihubungkan dengan besar populasi dari mana kasus itu berasal
Protein plasma	: protein yang membantu proses pembekuan darah serta mengangkut zat-zat penting ke seluruh tubuh
PSA	: alat yang digunakan untuk menentukan distribusi, ukuran, dan zeta potensial partikel
Psikosis	: keadaan mental yang terganggu oleh delusi atau halusinasi
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
<i>Rotary evaporatory</i>	: alat yang berfungsi mengubah sebagian atau keseluruhan sebuah pelarut dari sebuah larutan dari bentuk cair menjadi uap
Sawar darah otak	: membran pemisahan sirkulasi darah dari cairan ekstraselular otak dalam sistem saraf pusat
<i>Self assembly</i>	: fenomena di mana komponen-komponen dari suatu sistem merakit diri sendiri dengan spontan melalui suatu interaksi untuk membentuk suatu unit yang lebih besar
Sentrifugator	: alat yang digunakan untuk memisahkan suatu senyawa berdasarkan perbedaan berat jenis molekul
<i>Sink</i>	: mempertahankan volume pelarut lebih besar terhadap titik kejemuhan
Soya leshitin	: suatu fosfolipid hasil ekstrak kacang kedelai
Spektrofotometri	: suatu metode dalam kimia analisis yang digunakan untuk mengukur konsentrasi sampel secara kuantitatif, berdasarkan interaksi materi dengan cahaya

Spektroskopi	: ilmu yang mempelajari materi dan atributnya berdasarkan cahaya, suara atau partikel yang dipancarkan, diserap atau dipantulkan oleh materi tersebut
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	: perkembangan tidak normal dari sel selama kehamilan yang menyebabkan kerusakan pada embrio
<i>Tight junction</i>	: area di antara membran dari dua sel berdekatan bergabung bersama untuk membentuk penghalang
Transeluler	: rongga khusus pada tubuh
Transferin	: glikoprotein yang termasuk golongan serum globulin- β 1 yang berfungsi sebagai pengusung ion zat besi di dalam sirkulasi tubuh menuju hati, limpa dan sumsum tulang
Trombositopenia	: kondisi yang terjadi akibat kurangnya kadar platelet atau trombosit di tubuh
Vesikel	: sebuah ruang pada sel yang dikelilingi membran sel
Viskositas	: kekentalan suatu fluida yang menunjukkan besar kecilnya gesekan internal fluida
Waktu paruh	: waktu yang dibutuhkan oleh setengah konsentrasi obat untuk dieliminasi
Zeta potensial	: teknik untuk menentukan muatan permukaan nanopartikel dalam larutan (koloid)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi adalah suatu keadaan yang ditandai dengan serangan berulang berupa kejang akibat lepasnya muatan listrik abnormal dan berlebihan di neuron-neuron otak secara paroksimal dan disebabkan oleh berbagai etiologi bukan disebabkan oleh penyakit otak akut (PERDOSSI, 2011). Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan epilepsi menyerang 70 juta dari penduduk dunia (Brodie *and* French, 2000). Prevalensi epilepsi mencapai 1% beban penyakit global dan 80% beban penyakit di negara-negara berkembang. Setiap tahun sekitar 125.000 kasus epilepsi baru terjadi. Kasus baru epilepsi terjadi di negara berkembang termasuk Indonesia yang rata-rata diperkirakan mencapai 114 per 100.000 penduduk per tahun (Shakirullah *et al.*, 2014). Prevalensi epilepsi yang terus meningkat artinya pengobatan dari penyakit tersebut perlu ditingkatkan karena epilepsi merupakan penyakit yang dapat membahayakan jiwa.

Salah satu pengobatan untuk pasien epilepsi yaitu dengan pemberian obat antiepilepsi, seperti asam valproat. Mekanisme kerja asam valproat berdasarkan hambatan enzim yang menguraikan GABA (*γ-amino-butyric acid*) sehingga kadar neurotransmitter di otak meningkat. Asam valproat bisa digunakan sebagai pengobatan semua jenis epilepsi baik umum maupun khusus (Tan & Rahardja, 2002; Vlase *et al.*, 2008).

Pasien yang mengalami epilepsi sulit untuk diberikan obat secara oral maupun intravena karena secara oral kerja obat lama dan menimbulkan efek lebih lama, akan mengalami metabolisme lintas pertama di hati serta degradasi enzimatik

dalam saluran cerna, sedangkan obat yang diberikan melalui rute intravena harus dilakukan oleh tenaga ahli yang membutuhkan waktu sangat lama untuk memberikan obat pada penderita epilepsi sehingga dibutuhkan rute penghantaran yang cepat ke sistem saraf pusat otak. Rute alternatif yang digunakan yaitu rute intranasal. Kelebihan dari rute intranasal antara lain tidak terjadi degradasi obat pada saluran cerna, bioavailabilitas obat tinggi terutama untuk obat dengan molekul kecil, dan kemudahan dalam administrasi. Pemberian obat melalui rute intranasal membantu obat melewati *blood-brain barrier* (BBB) atau sawar darah otak dan dapat langsung menargetkan otak yang dicapai dengan penyerapan melalui mukosa olfaktori (Lestari, 2019).

Obat yang ditargetkan ke otak harus aman dan efektif sehingga dapat melalui rute intranasal yang dibuat dalam bentuk liposom. Sediaan liposom merupakan sediaan yang tersusun atas membran fosfolipid lapis ganda yang membungkus kompartemen cairan didalamnya dalam bentuk enkapsulasi dengan ukuran berskala nanometer. Liposom dapat dengan mudah melewati rongga hidung yang sensitif karena dapat melindungi obat dari degradasi, tidak bersifat toksik, dan tidak memicu respon imun. Keunggulan liposom dalam penghantaran asam valproat antara lain sebagai sistem penghantaran obat tertarget, dapat memperpanjang durasi pemaparan obat bertindak sebagai reservoir pelepasan lambat dan dapat mengurangi efek samping dari asam valproat berupa gangguan saluran cerna sampai ke reaksi idiosinkratik, seperti hepatotoksitas dan trombositopenia serta mempunyai efek teratogenik (Porter and Meldrum, 2009).

Penelitian ini dilakukan pembuatan sediaan liposom dengan formula yang mengacu pada penelitian Shivhare *et al.* (2009) dengan perbandingan variasi

konsentrasi kolesterol dan soya lesitin 9:1; 9:2; dan 9:3. Soya lesitin sebagai penyusun utama membran biologis dalam liposom yang berguna sebagai komponen bilayer untuk menjerap asam valproat, sedangkan kolesterol ditambahkan dengan tujuan untuk menjaga stabilitas vesikel dari bilayer yang terbentuk (Nugrahini, 2009). Metode yang digunakan yaitu metode hidrasi lapis tipis dengan sonikasi selama 30 menit karena dapat menghasilkan liposom berukuran 100 nm dan tidak menghasilkan panas karena bahan yang digunakan berupa kolesterol memiliki sifat tidak tahan terhadap panas (Monteiro *et al.*, 2014).

Pemilihan variasi konsentrasi kolesterol untuk melihat pengaruh dari konsentrasi kolesterol terhadap formulasi sediaan liposom dalam memperbaiki kestabilan membran bilayer liposom. Selain itu, kolesterol banyak digunakan sebagai penyusun liposom untuk memperbaiki sifat rigiditas atau fluiditas dari membran liposom serta dapat mengontrol permeabilitas membran (Yu Nie *et al.*, 2012). Liposom tanpa kolesterol akan berinteraksi secara cepat dengan protein plasma, seperti albumin, transferin, dan makroglobulin. Protein tersebut akan menarik fosfolipid dari liposom dan akan menyebabkan ketidakstabilan fisik dari liposom, sehingga dengan penambahan kolesterol akan mengurangi interaksi antara protein plasma dengan protein tersebut (Sashi *et al.*, 2012).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi kolesterol dalam formulasi sediaan intranasal liposom asam valproat dengan metode hidrasi lapis tipis. Peneliti berharap akan memperoleh formula sediaan liposom asam valproat yang kemudian akan dilakukan pengujian terhadap evaluasi sediaan (uji organoleptis, pH, viskositas, %EE, dan stabilitas), karakterisasi liposom (distribusi ukuran partikel dan zeta potensial), dan karakterisasi sediaan

intranasal (*pump delivery*, keseragaman bobot semprot, dan pola penyemprotan) sehingga sediaan yang dihasilkan dapat digunakan dalam terapi epilepsi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan beberapa permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi kolesterol terhadap hasil penjerapan zat asam valproat, stabilitas, organoleptis, pH, viskositas sediaan liposom asam valproat yang dihasilkan?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi kolesterol optimum terhadap karakteristik sediaan liposom asam valproat (distribusi ukuran partikel dan zeta potensial)?
3. Bagaimana karakteristik sediaan intranasal (*pump delivery*, keseragaman kadar semprot, dan pola penyemprotan) dari formulasi sediaan intranasal liposom asam valproat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi kolesterol terhadap sediaan liposom asam valproat yang dihasilkan dengan parameter %EE, stabilitas, organoleptis, pH, dan viskositas.
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi kolesterol optimum terhadap karakteristik liposom asam valproat (distribusi ukuran partikel dan zeta potensial).
3. Mengetahui karakteristik sediaan intranasal (*pump delivery*, keseragaman kadar semprot, dan pola penyemprotan) dari formulasi sediaan intranasal liposom asam valproat.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca. Manfaat penelitian ini adalah memberi informasi ilmiah mengenai pemanfaatan asam valproat sebagai sediaan intranasal liposom untuk terapi epilepsi. Adapun manfaat jangka panjang penelitian ini adalah agar dapat digunakan sebagai referensi dalam penelitian selanjutnya dan sebagai landasan dasar pengembangan produk untuk terapi epilepsi.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbarzadeh, A., Rezaei-sadabady, R., Davaran, S., Joo, S.W., Zarghami, N. 2013, Liposome: classification, preparation, and applications, *Nanoscalereslett*, **8**: 1 – 9.
- Alsarra, Ibrahim A., Al-Omar, M., Belal, F. 2005, Valproic acid and sodium valproate: comprehensive profile, *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*, **32**: 214 – 215.
- Amalia, A., Mahdi, J. & Effionora, A. 2015, Preparasi dan karakterisasi sediaan *solid lipid nanoparticle* (SLN) gliklazid, *J Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **13(1)**: 108 – 114.
- Amdira, M. 2017, ‘Optimasi waktu sonikasi, kadar *poly(lactic-co-glycolic acid)*, dan *poly(vinyl alcohol)* pada formulasi mikropartikel fikosianin dengan desain *box-behnken*’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, 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.
- Anusha, R.R., Vijaykumar, N. & Shruthi, P. 2014, Encapsulation of emulsifying drug delivery systems (sedds) of lercanidipine hydrochloride into hard gelatin capsules, *International J of Biopharmaceutics*, **5(2)**: 73 – 82.
- Aremu, O.I. & Oduyela, O.O. 2015, Evaluation of metronidazole suspensions, *Afr J Biochem Res*, **9(12)**: 439 – 450.
- Bankar, P.V., Kalkotwar, R.S., Ankita, P., Swati, T. & Jadahv, V.B. 2012, Evaluation of quality control of nasal spray, *JDDT*, **2(4)**: 1 – 4.
- Berial, M. Anzah. 2016, ‘Preparasi dan karakterisasi submikro partikel *poly(lactic-co-glycolic acid)* pembawa deksametason dengan *stabilizer polyvinyl alcohol*’, *Skripsi*, S.Farm., Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- BPOM RI. 2015, Valproat (asam valproat/natrium valproat), diakses pada tanggal 03 November 2018, <<http://pionas.pom.go.id/monografi/valproat-asam-valproatnatrium-valproat>>.
- Brodie, M.J. & French, J.A. 2000, Management of epilepsy in adolescents and adults, dalam J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G., & Posey, L.M., (Ed.), *Handbook of pharmacotherapy: A pathophysiology approach*, 7th Edition, McGraw-Hill, USA.

Casettari, L. & Illum, L. 2014, Chitosan in nasal delivery systems for therapeutics drugs, *Journal of Controlled Release*, 2014: 1 – 12.

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.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995, *Farmakope Indonesia*, 4th ed., Depkes RI, Jakarta.

Dirjen POM. 1979, *Farmakope Indonesia*, 3rd ed., Departemen Kesehatan RI, Jakarta.

DrugBank. 2018, Valproic acid DB00313, diakses pada tanggal 03 November 2018, <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00313>>.

Eloy JO, Claro de Souza M, Petrilli R, Barcellos JP, Lee RJ, Marchetti JM. 2014, Liposomes as carriers of hydrophilic small molecule drugs: strategies to enhance encapsulation and delivery, *Colloids Surf B: Biointerfaces*, **123C**: 345 – 363.

Eskandari, S., Varshosaz, J., Minaiyan, M., Tabbakhian, M. 2011, Brain delivery of valproic acid via intranasal administration of nanostructured lipid carriers: in vivo pharmacodynamic studies using rat electroshock model, *International Journal of Nanomedicine*, **6**: 364.

Estanqueiro, M., Conceicao, J., Amaral, M.H., Santos, D., Silva, J.B. & Lobo, J.M.S. 2014, Characterization and stability studies of emulsion systems containing pumice, *Bra J Pharm Sci*, **50(2)**: 361 – 367.

Febriyenti, Putra, D.P., Wicaksanti, E.I., Hamami, C.D. 2018, Formulasi liposom ekstrak terpurifikasi Centella asiatica menggunakan fosfatidilkolin dan kolesterol, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, **5(2)**: 78 – 82.

Ganiswarna, S.G. 2001, *Farmakologi dan terapi*, 4th ed., Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.

Gandjar, I.G. 2007, *Kimia Farmasi Analisis*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Indonesia.

Gaskell, E.E., Hobbs, G., Rostron, C. & Hutcheon, G.A. 2008, Encapsulation and release of α -chymotrypsin from poly (glycerol adipate-co- ω -pentadecalactone) microparticles, *J Microencapsul*, **25(3)**: 187 – 195.

Gee, G.W. and Or, D., 2002, Particle Size Analysis. In: Dane, J.H. and Topp, G.C., Eds., *Methods of Soil Analysis*, Part 4, Physical Methods, Soils Science Society of America, Book Series No. 5, Madison, 255 – 293.

- Ghori, M.U., Mahdi , M.H., Smith, A.M., Conway, B.R. 2015, Nasal drug delivery systems: An overview, *American Journal of Pharmacological Sciences*, **3(5)**: 110 – 119.
- Gomez-Curet, I. 2012, *Nanoparticle Fabrication and Characterization for Biomedical Research Applications*, Thermo Scientific Nanodrop Product, USA.
- Guo, C. & Doub, W.H. 2006, The influence of actuation parameters on in vitro testing of nasal spray products, *J Pharm Sci*, **95(9)**: 2029 – 2039.
- Harsono, 2001, *Epilepsi*, 1st ed., Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Harsono. 2007, *Epilepsi*, 2nd ed., Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Hudiyanti, D., Triana, D. & Siahaan, P. 2017, Studi pendahuluan tentang enkapsulasi vitamin C dalam liposom kelapa (*Cocos nucifera L.*), *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, **20(1)**: 5 – 8.
- Immordino, M.L., Dosio, F., & Cattel, L. 2006, Stealth liposomes: Review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential, *International Journal of Nanomedicine*, **1(3)**: 297.
- Jahanshahi, Monsen dan Zahra Babaei. 2008, Protein nanoparticle: A unique system as drug delivery vehicles, *African Journal of Biotechnology*, **7(25)**: 4926 – 4934.
- Jazuli, A. 2011, ‘Stabilitas nanopartikel ketoprofen tersalut gel kitosan-alginat’, *Skripsi*, S.Si., Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor, Indonesia.
- Jufri, Mahdi. 2012, Arah dan perkembangan liposome drugs delivery system, *Pharmaceutical sciences and research*, **1(2)**: 59-68.
- 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.
- Khan, Iftikhar., Elhissi, Abdelbary., Shah, Mahmood., Alhnani, Mohamed Albed., Ahmed, Waqar. 2013, *Liposome-based carrier systems and devices used for pulmonary drug delivery*, Woodhead Publishing Limited, United Kingdom, 395 – 443.
- Kumar, T.P., Sirisha, B., Raju, N. & Reddy, G.N. 2013, Nasal drug delivery: A potential route for brain targeting, *The Pharma Innovation Journal*, **2(1)**: 77 – 83.
- Kuruvela, F.S., Mathew, F. & Kuppuswamy, S. 2017, Solid Self Nanoemulsifying

- Drug Delivery System (SNEDDS) Development, Applications, and Future Perspective: A Review, *Indo Am J Pharm Sci*, **4(3)**: 651 – 669.
- Kushwaha, S.K.S., Keshari, R.K. & Rai, A.K. 2011, Advances in nasal transmucosal drug delivery, *J Appl Pharm Sci*, **1(7)**: 21 – 28.
- Leblanc, G.E. & Secco, R.A. 1996, Viscosity of an Fe-S liquid up to 1300°C and 5 Gpa, *Geophys Res Lett*, **23(3)**: 213.
- 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.
- Lestari, Dwi Rahmawati. 2019, ‘Optimasi formula intranasal nanopartikel okskarbazepin untuk terapi epilepsi dengan variasi jenis cross-linker, waktu pengadukan, dan sonikasi’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.
- Lumbantobing, S.M. 2006, *Epilepsi (ayan)*, 5th ed., Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Maat, M.M. 1991, Valproic acid, diakses pada tanggal 03 November 2018, <<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim551.htm>>.
- Mansoori, M.A., Agrawal, S., Jawade, S., Khan, M.I. 2012, A review on liposome, *IJARB*, **2**: 453 – 464.
- Marinda, Wenny Silvia. 2012, ‘Formulasi dan uji stabilitas fisik gel liposom yang mengandung fraksinasi ekstrak methanol kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*)’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- 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.
- Maxwell, R.J. & Schwartz, D.P. 1979, A rapid quantitative procedure for measuring the unsaponified matter from animal, marine and plant oil, *J Am. Oil Chem. Soc.*, **56(6)**: 636 – 635.
- 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. and Demetzos, C. 2008, Nanoliposomes and their applications in food nanotechnology, *Journal of Liposomes Research*, **18(4)**: 309 – 327.
- MSDS Material Safety Data Sheet. 2013, Chloroform, diakses pada tanggal 28 Oktober 2018, <<http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9927133>>.

- Murdock, R.C., Braydich-Stole, L., Schrand, A.M., Schlager, J.J., Hussain, S.M. 2008, Characterization of nanoparticle dispersion in solution prior to in vitro exposure using dynamic light scattering technique, *Toxicol Sci*, **101**: 239 – 253.
- 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.
- Nugrahini, Lestari. 2009, ‘Pengaruh konsentrasi lesitin terhadap penyerapan ibuprofen dalam liposom yang dibuat dengan metode hidrasi lapis tipis’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- 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, L.S., Jana, U., Manna, P.K., Mohanta, G.P. & Manavalan, R. 2011, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, *J Pharm Sci*, **6**: 228 – 238.
- Panjaitan, Elman. 2008, Karakterisasi fisik liposom asam salisilat menggunakan mikroskop elektron transmisi, *Jurnal Sains Materi Indonesia*, **9(3)**: 226 – 229.
- Parvathi, M. 2012, Intranasal drug delivery to brain: An overview, *Int J Res Pharm Chem*, **2(3)**: 889 – 894.
- Pawar, N. & Chaudhary, H. 2015, Non-pressurized topical spray of diclofenac diethylamine, *Int J Adv Pharm*, **4(4)**: 40 – 48.
- Persatuan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. 2011, *Pedoman tatalaksana epilepsi*, 4th ed., PERDOSSI, Jakarta, Indonesia, 3 – 28.
- Popov, I., Weatherbee, A.S. & Vitkin, I.A. 2014, Dynamic light scattering arising from flowing brownian particles: analytical model in optical coherence tomography conditions, *J Biomed Opt*, **19(12)**: 25 – 34.
- 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. 2018, *Chloroform*, diakses pada tanggal 03 November 2018 <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6212#section=2D-Structure>>.

Pubchem. 2018, *Cholesterol*, diakses pada tanggal 03 November 2018, <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5997#section=2D-Structure>>.

Pubchem. 2018, *Soybean lecithin*, diakses pada tanggal 03 November 2018 <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6438359#section=2D-Structure>>.

Pubchem. 2018, *Valproic acid*, diakses pada tanggal 03 November 2018, <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3121#section=Chemical-and-Physical-Properties>>.

Puranik, S.B., Pai, R., Pai, P.N.S., Rao, G.K. 2008, Gas chromatographic determination of residual methanol and chloroform from liposomal microspheres and nanoparticles, *Int. J. Chem. Sci.*, **6(2)**: 693 – 704.

Puteri, Ditia. 2018, ‘Karakterisasi dan optimasi *ethosome* metilprednisolon menggunakan variasi konsentrasi soya lesitin, propilenglikol, dan etanol 96% dengan desain faktorial’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.

Putra, I Gusti Ngurah S., Darijanto, Sasanti T., Soemirtapura, Yeyet C. 2014, Formulasi sediaan liposom nimodipin: studi pengaruh komposisi lipida terhadap efisiensi inkorporasi nimodipin dan stabilitas ukuran partikel liposom, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, **39(1)**: 18 – 25.

Putri, Dina Christin A., Dwiaستuti, R., Marchaban, Nugroho, Akhmad K. 2017, Optimasi suhu pencampuran dan durasi sonikasi dalam pembuatan liposom, *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, **14(2)**: 79 – 85.

Putri, Najmah Ihsana. 2018, ‘Formulasi dan karakterisasi *transfersome* ekstrak etanol akar tunjuk langit’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.

Rahman, L., Ismail, I., Wahyudin, E. 2011, Kapasitas jerap niosom terhadap ketoprofen dan prediksi penggunaan transdermal, *Majalah Farmasi Indonesia*, **22(2)**: 85 – 91.

Ramadhani, Hanifah. 2011, ‘Pengaruh penambahan asam oleat terhadap sensitivitas liposom pada berbagai kondisi pH dan penyerapan spiramisin oleh liposom’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.

Refti, Winesfin. 2017, ‘Optimasi dan karakterisasi formula submikro partikel poly(*lactic-co-glycolic acid*) pembawa betametasone valerat dengan variasi konsentrasi poly(*vinyl alcohol*) dan waktu sonikasi’, *Skripsi*, S.Farm., Jurusan

Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, Inderalaya, Indonesia.

- Rini, D., Sri, N., Enade, P.I. & Marchaban. 2016, Metode pemanasan dan sonikasi menghasilkan nanoliposome dari fosfolipid lecitin kedelai (Soy Lecithin), *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, **13(1)**: 23 – 27.
- Riwayati, I. 2007, Analisa resiko pengaruh partikel nano terhadap kesehatan manusia, *J Sains*, **3(2)**: 17 – 18.
- Sailaja, A. K., Sashikala, P. 2014, An overall review on liposomal drug delivery system, *Indian Journal of Novel Drug Delivery*, **6(2)**: 112 – 119.
- 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)**.
- Shakirullah, Niaz A, Khan A, Muhammad Nabi. 2014, The prevalence, incidence and etiology of epilepsy, *International Journal of Clinical and Experimental Neurolog*, **2(2)**: 29 – 39.
- Shivhare, U.D., Ambulkar, D.U., Mathur, V.B., Bhusari, K.P., Godbole, M.D. 2009, Formulation and evaluation of pentoxifylline liposome formulation, *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, **4(4)**: 857 – 862.
- Sugiyono. 2006, *Statistika Untuk Penelitian*, CV. Alfabeta, Bandung, Indonesia.
- 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.
- 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.
- Sweeney, J. & Weihrauch, J. 1976, Summary of available data for cholesterol in food and methods for its determination, *CRC Crit. Rev. Food Nutr.*, **8**: 131 – 159.
- Tan, Hoan Tjay & Rahardja, K. 2002, *Obat-obat penting: Khasiat, penggunaan, dan efek-efek sampingnya*, 5th ed., Elex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- Thompson, M. 2010, *AMC technical briefs: The characterization of nanoparticles*, Royal Society of Chemistry, London, United Kingdom.

- Thorne, R.G., Emory, C.R., Ala, T.A., Frey, W.H. 1995, Quantitative analysis of the olfactory pathway for drug delivery to the brain, *Brain Res*, **692**: 278 – 282.
- USP (United State Pharmacopoeia) Convention. 2007, *United state pharmacopoeia 30-National formulary 25*, USA.
- Vaughn, J.M. & Williams, R.O. 2007, Nanopartikel Engineering Dalam Swarbrick James, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition Volume I*, New York: Infra Healthcare USA. 2384 – 2398.
- Vlase, L., Popa, D.S., Muntean, D., & Leucuta, S. 2008, A new high-troughput LC-MS/MS assay for therapeutic level monitoring of valproic acid in human plasma, *Scientia Pharmaceutica*, **76**: 663 – 671.
- Wardiyati, S. 2004, Pemanfaatan ultrasonik dalam bidang kimia, *Prosiding Pertemuan Ilmiah Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Bahan*, Puslitbang Iptek Bahan, 419 – 425.
- Woensel, M.V., Wauthoz, N., Rosiere, R., Amighi, K., Mathieu, V., Lefranc, F., et al. 2013, Formulations for intranasal delivery of pharmacological agents to combat brain disease: A new opportunity to tackle GBM, *Cancers Journal*, **5**: 1020 – 1048.
- 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.
- Zuhria, K.H., Danimayostu, A.A., Iswarin, S.J. 2017, Perbandingan nilai aktivitas antioksidan ekstrak daun jeruk purut (*Citrus hystrix*) dan bentuk liposomnya, *Majalah Kesehatan FKUB*, **4(2)**: 61.
- Zulfikar. 2008, *Kimia Kesehatan*, Ed III, Departemen Pendidikan Nasional, Jakarta, Indonesia.