

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI KOLESTEROL  
TERHADAP KARAKTERISTIK SEDIAAN INTRANASAL  
LIPOSOM OKSKARBAZEPIN**

**SKRIPSI**

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



**Oleh :**

**PUTRI SITI RAHAYU**

**08061381520048**

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

**2019**

**HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL**

Judul Proposal : **PENGARUH VARIASI KONSENTRASI  
KOLESTEROL TERHADAP KARAKTERISTIK  
SEDIAAN INTRANASAL LIPOSOM  
OKSKARBAZEPIN**

Nama Mahasiswa : **PUTRI SITI RAHAYU**  
NIM : **08061381520048**  
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, .....

**Pembimbing:**

1. **Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt** (.....)  
NIP. 195810261987032002
2. **Dina Permata Wijaya, S.Far., M.Si., Apt** (.....)  
NIP. 160302580192001

**Pembahas :**

1. **Dr. Nirwan Syarif** (.....)  
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**

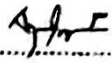
Judul Skripsi : PENGARUH VARIASI KONSENTRASI KOLESTEROL  
TERHADAP KARAKTERISTIK SEDIAAN  
INTRANASAL LIPOSOM OKSKARBAZEPIN  
Nama Mahasiswa : PUTRI SITI RAHAYU  
NIM : 08061381520048  
Jurusan : FARMASI

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 dibawah ini :

Nama Mahasiswa : Putri Siti Rahayu

NIM : 08061381520048

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 permohonan 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 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.

Indralaya, 19 Juli 2019



Putri Siti Rahayu

NIM. 08061381520048

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK  
KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama Mahasiswa : Putri Siti Rahayu  
NIM : 08061381520048  
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-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Pengaruh variasi kolesterol terhadap karakteristik sediaan intranasal liposom okskarbazepin ” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif 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, 19 Juli 2019  
Penulis,



Putri Siti Rahayu  
NIM. 08061381520048

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

Skripsi ini saya persembahkan kepada ibu, ayah, adik, keluarga besar, sahabat, teman-teman, dan almamater besar Universitas Sriwijaya.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

“Dan bahwa manusia hanya memperoleh apa yang telah diusahakannya, dan sesungguhnya usahanya itu kelak akan diperlihatkan (kepadanya), kemudian akan diberi balasan kepadanya dengan balasan yang paling sempurna”

(Q.S An-Najm: 39-41)

“Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman diantaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat”

(Q.S Al-Mujaadilah: 11)

I find that the harder I work, the more luck I seem to have  
(Thomas Jefferson)

The only place where success comes before work is in the dictionary  
(Vidal Sassoon)

*There is only one happiness in this life, to love and be loved*

(George Sand)

*Stop doubting yourself, work hard, and make it happen*

Life is too short to worry about stupid things. Have fun, Regret nothing, and don't let people bring you down.

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah SWT karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh variasi konsentrasi kolesterol terhadap karakteristik sediaan intranasal liposom okskarbazepin”. Penulisan skripsi ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) di Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya. Skripsi ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pembaca untuk mengetahui penggunaan kolesterol dalam formulasi sediaan intranasal liposom okskarbazepin dalam pengembangan sediaan intranasal.

Penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis sampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu (Siti Habsah) yang selalu menjadi motivator, menemani, mendukung, dan memberikan kasih sayang dalam seadaan apapun. Semoga puput selalu memberikan kebanggaan dan hal-hal yang baik untuk ibu. Ayah (Ibrahim Ahmas) yang telah memberikan dukungan dan doa bagi kelancaran penyelesaian skripsi penulis. Semoga ibu dan ayah selalu diberikan kesehatan dan kebahagiaan oleh Allah SWT.
2. Keluarga besar (Ibrahim ahmad) penulis yang selalu mendoakan, menyemangati, dan mendukung penulis untuk segera menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
3. Rektor Universitas Sriwijaya, Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasarana yang menunjang penulis selama perkuliahan.
4. Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm., M.Sc., Apt yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu dan bimbingan, serta doa dan semangat dalam menyelesaikan skripsi dan perkuliahan. Terima kasih sudah mau sering direpotkan selama ini walaupun dalam waktu libur.
5. Bapak Dr. Hj. Budi Untari, M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing I dan Ibu Dina Permata Wijaya, M.Si., Apt selaku Dosen Pembimbing II yang telah

meluangkan waktu, memberikan ilmu dan bimbingan, serta doa dan semangat dalam menyelesaikan skripsi dan perkuliahan. Terima kasih sudah mau sering direpotkan selama ini walaupun dalam waktu libur.

6. Dosen pembahas dan penguji sidang (Ibu Herlina, M.Kes., Apt., Ibu Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin., Apt., Ibu Vitri Anggiarini S, M.Farm., Apt., Ibu Indah Solihah, M.Sc., Apt. dan Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si.) atas segala masukan, saran, dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi.
7. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu dan bimbingan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.
8. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Adi) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Putri, Kak Fitri, dan Kak Erwin) Jurusan Farmasi atas segala bantuan dan dukungan, serta doa dan semangat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini selesai.
9. Tim *liposom* tersayang (Dian dan cur), terima kasih atas canda tawa, sedih tangis, suka dan duka selama ini, dukungan yang selalu diberikan, dan selalu menemani penulis mengerjakan revisi skripsi. Semoga persahabatan kita akan tetap terjalin kedepannya.
10. Sahabat SMA (Ambar, ifah, dan nayla) yang telah memberikan doa dan dukungan selama pengerjaan skripsi ini.
11. Patogen tercinta (Anthi, celin, desyta, cep, cur, dian, indah, resty, cont dan etnadio) terimakasih atas dukungan yang selalu diberikan, canda tawa dan semangat yang terus diberikan dan selalu menemani penulis mengerjakan revisi skripsi
12. Tim 11 juli (dian, cur, novita dan nindi) yang telah berbagi tawa, tangis atas segala halangan sebelum maju semhas. *We did it guys*
13. Teman seperjuangan Penghuni Lab Tekfar dan sesama anak bimbingan Bu Najma dan bu Dina yang telah menjadi teman berbagi keluh kesah selama penelitian dan saling menyemangati.
14. Teman-teman Farmasi 2015 yang selalu membantu dan telah memberikan dukungan yang besar kepada penulis. Kakak-kakak Farmasi 2013 dan 2015,



serta adik-adik Farmasi 2016 dan 2017 yang telah memberikan doa dan bantuannya kepada penulis. Terima kasih yang sebesar-besarnya.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Inderalaya, Juli 2019  
Penulis,



Putri Siti Rahayu  
NIM. 08061381520048

## **Pengaruh Variasi Konsentrasi Kolesterol terhadap Karakteristik sediaan Intranasal Liposom Okskarbazepin**

**Putri Siti Rahayu  
08061381419048**

### **ABSTRAK**

Okskarbazepin digunakan sebagai monoterapi atau terapi tambahan pada serangan parsial (sederhana, Kompleks, umum sekunder). Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan liposom okskarbazepin yang memiliki daya pengantaran sediaan menembus mukosa hidung dengan komponen penyusun Soya lesitin dan Kolesterol menggunakan metode *thin film hydration*. Pengaruh konsentrasi kolesterol diamati terhadap respon organoleptis, persen EE, pH, viskositas dan penurunan stabilitas. Respon formula optimum yang dihasilkan yaitu organoleptis berwarna putih dan bau kacang kedelai, persen EE 92,6327% , pH 8,47 viskositas 1,00695 cP, penurunan stabilitas 2,00391%. Formula optimum menghasilkan ukuran partikel 579 nm dengan nilai PDI 0,347 serta zeta potensial – 99,38 mV. Persen terdifusi liposom okskarbazepin sebesar 62,55841% lebih besar dibandingkan okskarbazepin murni 41.3493%. Analisis kompartemental formula optimum menunjukkan bahwa liposom okskarbazepin mengikuti model kompartemen *lag time*. Semua hasil analisis (kecuali uji pH) ini menunjukkan bahwa liposom okskarbazepin dapat digunakan dalam penghantaran obat secara intranasal.

**Kata kunci: intranasal, liposom, okskarbazepin, kolesterol, *thin film hydration***

**Effect of Cholesterol Concentration Variation to The Characteristics of  
Intranasal Liposome Oxcarbazepine**

**Putri Siti Rahayu  
08061381419048**

**ABSTRACT**

Oxcarbazepine is used as monotherapy or additional therapy for partial attacks (simple, complex, secondary general). This study aims to formulate oxcarbazepine liposomes which have the ability to deliver preparations to penetrate the nasal mucosa with the components of Soya lecithin and cholesterol using thin film hydration method. The effect of cholesterol concentration was observed on organoleptic responses, percent EE, pH, viscosity and stability decreased. The optimum formula response was organoleptis white liquid and soybean odor, percent EE 92.6327%, pH 8,47, viscosity 1,090847 cP, stability decreased 0,3447%. The optimum formula produces a particle size of 579 nm with a PDI value of 0.347 and a potential zeta - 99.38 mV. The percent diffusion of oxcarbazepine liposomes was 62.2635% larger than usual pure oxcarbazepine 41.9705%. The compartmental analysis of the optimum formula showed that oxcarbazepine liposomes followed the lag time compartment model. All the results (except pH) of this analysis indicate that oxcarbazepine liposomes can be used in intranasal drug delivery.

**Keywords: intranasal, liposomes, oxcarbazepine, cholesterol, thin film hydration**

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH 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 .....	vii
ABSTRAK .....	viii
<i>ABSTRACT</i> .....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
DAFTAR ISTILAH.....	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Okskarbazepin.....	6
2.1.1 Sifat Fisikokimia .....	7
2.1.2 Farmakokinetika.....	7
2.1.3 Farmakodinamik .....	9

2.1.4 Penggunaan dan Dosis .....	9
2.1.5 Indikasi .....	9
2.1.6 Mekanisme Kerja .....	9
2.2 Epilepsi.....	10
2.2.1 Definisi Epilepsi.....	10
2.2.2 Golongan Epilepsi .....	11
2.3 Liposom .....	15
2.3.1 Klasifikasi Liposom .....	14
2.3.2 Komposisi Liposom .....	14
2.3.2.1 Fosfolipid .....	14
2.3.2.2 Kolesterol .....	16
2.3.2.3 Kloroform.....	17
2.4. Metode Pembuatan Liposom .....	18
2.4.1 <i>Thin Film Hydration</i> .....	18
2.4.2 <i>Reverse Phase Evaporation</i> .....	19
2.4.3 <i>Ethanol Injection</i> .....	19
2.5 Sediaan Intranasal .....	20
2.5.1 Mekanisme Penghantaran Obat Secara Intranasal .....	21
2.6 Karakteristik Liposom Sediaan Intranasal .....	22
2.6.1 Evaluasi Sediaan .....	23
2.6.2 Karakteristik Liposom.....	23
2.6.3 Karakteristik sediaan intranasal .....	23
<b>BAB II METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>25</b>
3.1 Waktu dan Tempat .....	25
3.2 Alat Dan Bahan .....	25
3.2.1 Alat.....	25
3.2.2 Bahan.....	25
3.3 Formulasi Liposom .....	25

3.3.1	Pembuatan Dapar Pospat Ph 7,4 .....	26
3.3.2	Pembuatan Liposom .....	27
3.4	Penentuan Formula Liposom .....	27
3.4.1	Organoleptis Sediaan .....	27
3.4.2	Pengukuran pH Sediaan .....	28
3.4.3	Pengujian Viskositas .....	28
3.4.4	Analisis Stabilitas .....	28
3.5	Karakterisasi Formula .....	29
3.5.1	Karakterisasi dan Evaluasi Liposom .....	29
3.5.1.1	Penentuan Ukuran Partikel, Zeta Potensial, dan <i>Polydispersity Index</i> (PDI) .....	29
3.5.1.2	Pengukuran Persen Efisiensi Penjerapan .....	30
3.5.2	Karakterisasi Sediaan Intranasal .....	30
3.5.2.1	<i>Pump Delivery</i> .....	30
3.5.2.2	Keseragaman Bobot Semprot .....	31
3.5.2.3	Pola Penyemprotan dan Geometri Semprot .....	31
3.5.3	Studi Pelepasan Liposom Okskarbazepin secara <i>Ex vivo</i> .....	31
3.5.3.1	Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6,4 .....	31
3.5.3.2	Pembuatan Kurva Baku Okskarbazepin Dalam Larutan Dapar Fosfat .....	32
3.5.3.3	Uji Pelepasan Obat secara <i>Ex Vivo</i> .....	32
3.6	Analisis Data .....	33
3.6.2	Penafsiran Data Hasil Uji Persen Efisiensi Penjerapan .....	33
3.6.3	Penafsiran Data Hasil PSA .....	33
3.6.3	Penafsiran Data Hasil Uji Pelepasan Obat secara <i>Ex Vivo</i> dan Kinetika Pelepasan Obat .....	34
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN .....	35
4.1	Formulasi Liposom Okskarbazepin .....	35

4.2 Evaluasi Sediaan .....	36
4.2.1 Organoleptis sediaan .....	36
4.2.2 pengukuran pH .....	37
4.2.3 Uji Viskositas .....	38
4.2.4 Pengujian Persen Efisiensi penyerapan.....	40
4.2.4.1 Pembuatan Kurva Baku Okskarbazepin.....	40
4.2.4.2 Pengukuran Persen Efisiensi Penyerapan (%EE) .....	41
4.2.5 Uji Stabilitas Sediaan .....	43
4.3 Penentuan Formula Optimum .....	46
4.4 Karakterisasi dan Evaluasi Liposom.....	47
4.4.1 Penentuan Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas (PDI), dan Zeta Potensial .....	47
4.5 Karakterisasi Sediaan Intranasal .....	48
4.5.1. <i>Pump Delivery</i> .....	48
4.5.2 Keseragaman Bobot Semprot.....	49
4.5.3 Pola dan geometri semprot.....	50
4.5.5 Studi Pelepasan Liposom Okskarbazepin secara <i>Ex-Vivo</i> .....	51
4.5.5.2 Analisis Kompartemen Difusi.....	54
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN .....	56
5.1 Kesimpulan .....	56
5.2 Saran.....	56
DAFTAR PUSTAKA .....	58
LAMPIRAN.....	64

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Evaluasi Sediaan Liposom .....	23
Tabel 2. Karakteristik Liposom .....	23
Tabel 3. Karakteristik Sediaan Intranasal .....	24
Tabel 4. Formula Liposom Okskarbazepin .....	26
Tabel 5. Hasil Pengujian Organoleptis .....	37
Tabel 6. Hasil Pengujian pH .....	38
Tabel 7. Hasil Pengamatan Viskositas Liposom Okskarbazepin .....	39
Tabel 8. Hasil Perhitungan %EE .....	43
Tabel 9. Hasil Pengamatan Penurunan Kadar Liposom Okskarbazepin .....	44
Tabel 10. Hasil Uji Ukuran Partikel, indeks polidispersitas dan zeta potensial ...	47
Tabel 11. Uji <i>Pump Delivery</i> formula liposom okskarbazepin .....	49
Tabel 12. Uji Keseragaman bobot semprot formula liposom okskarbazepin .....	50
Tabel 13. Hasil Uji Pola penyemprotan formula optimum .....	51



## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur senyawa okskarbazepin.....	6
Gambar 2. Struktur Soya Lesitin.....	14
Gambar 3. Struktur Kolesterol .....	16
Gambar 4. Struktur kloroform .....	17
Gambar 5. Hasil Uji organoleptis formula sediaan intranasal okskarbazepin ....	35
Gambar 6. Liposom dengan gaya sentrifugal .....	42
Gambar 7. Gerakan partikel liposom oleh kenaikan suhu .....	45
Gambar 8. Sudut geometri formula optimum .....	51
Gambar 9. Grafik % terdifusi liposom dan okskarbazepin murni .....	53
Gambar 10. Mekanisme penetrasi liposom okskarbazepin.....	54

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Umum Penelitian .....	64
Lampiran 2. Skema Pembuatan Liposom .....	65
Lampiran 3. Proses Pembuatan Liposom Intranasal .....	66
Lampiran 4. Kurva Baku Okskarbazepin.....	67
Lampiran 5. Analisis %EE Sediaan Intranasal Liposom Okskarbazepin .....	68
Lampiran 6. Hasil uji Normalitas SPSS % EE.....	69
Lampiran 7. Analisis pH .....	70
Lampiran 8. Analisis Viskositas Sediaan Intranasal Okskarbazepin.....	71
Lampiran 9. Analisis Stabilitas 3 Formula liposom okskarbazepin.....	72
Lampiran 10. Hasil uji Normalitas SPSS % EE.setelah stabilitas.....	73
Lampiran 11. Uji Difusi Okskarbazepin .....	74
Lampiran 12. Sertifikat analisis okskarbazepin.....	79
Lampiran 13. Sertifikat pengujian liposom okskarbazepin.....	81
Lampiran 14. Dokumentasi analisis sediaan liposom Okskarbazepin .....	84

## DAFTAR SINGKATAN

$\mu\text{g/mL}$	: mikrogram/gram
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
BM	: Bobot Molekul
cm	: centimeter
CNS	: <i>Central Nervous System</i>
CoA	: <i>Coenzyme A</i>
Da	: Dalton
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
dpl	: dari permukaan laut
DPPH	: <i>1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazil</i>
EE	: <i>Entrapment Efficiency</i>
FAS	: <i>Fatty Acid Synthase</i>
g	: gram
g/kgBB	: gram/kilogram berat badan
g/mol	: gram/mol
GRAS	: <i>Generally Recognized As Safe</i>
ha	: hektar
HCl	: <i>Hydrochloride Acid</i>
IC <sub>50</sub>	: <i>Median Inhibition Concentration</i>
KBr	: Kalium Bromida
KDa	: Kilo Dalton
LD <sub>50</sub>	: <i>median lethal dose</i>
Log P	: <i>coefficient partition solubility</i> <i>octanol/water</i>
Log S	: <i>log solubility</i>
LSD	: <i>least significant difference</i>
LogP	: <i>logarithm of partition</i>
LogS	: <i>logarithm solubility</i>
m	: meter
mL	: milliliter
MLV	: <i>multi lamellar vesicles</i>
mm	: millimeter
MSDS	: <i>material safety data sheet</i>
NaOH	: Natrium Hidroksida
NLC	: <i>Nanostructured Lipid Carrier</i>
nm	: nanometer

Pb	: Plumbum (Timbal)
PDI	: <i>Polydispersity Index</i>
PEC	: <i>Poly Etylene Carbonate</i>
PEG	: <i>Poly Etylene Glycol</i>
PGP	: Poliglikoprotein.0
pH	: <i>potential of Hydrogen</i>
pKa	: log negatif dari konstanta asam
ppm	: <i>part per million</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
<i>P-value</i>	: <i>probability value</i>
Qo	: <i>observed quantitation</i>
Qc	: <i>calculated quantitation</i>
R	: <i>coefficient correlation</i>
R <sup>2</sup>	: <i>coefficient determination</i>
Rf	: <i>Retention Factor</i>
Roxb.	: Roxburgh
rpm	: rotasi per menit
RSE	: <i>Relative Standard Error</i>
RSM	: <i>Response Surface Methodology</i>
SD	: <i>standard deviation</i>
SLE	: <i>systemic lupus erythematosus</i>
SPSS	: <i>statistical product and service solution</i>
SSP	: sistem saraf pusat
SUV	: <i>small unilamellar vesicle</i>
ULV	: <i>Uni Lamelar Vesicle</i>
USP	: <i>United State Pharmacopedia</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
WinSAAM <sup>®</sup>	: <i>Windows Simulating, Analysis, and Modelling</i>
°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 baham
Absorpsi	: 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
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
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/berpindahannya 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 pengetahuan yang 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
Formulasi	: mencampurkan bahan aktif dengan bahan lainnya yang dimaksudkan untuk suatu tujuan tertentu
Fusi	: penggabungan 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 terdapat berakibat fatal)

Hiperplasia gingival	: peradangan pada suatu gingiva yang disebabkan oleh faktor lokal maupun sistemik, dengan ciri-ciri gingiva membesar, halus, mengkilat dan lunak
H-bond	: 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
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 <sub>50</sub>	: 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>Neorologis</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 melaluina
Piknometer	: alat yang digunakan untuk mengukur nilai massa jenis atau densitas dari fluida
PSA	: alat yang digunakan untuk menentukan distribusi, ukuran, dan zeta potensial partikel
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 kejenuhan
<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	: perkembangan 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
Transeluler	: rongga khusus pada tubuh
Variabel bebas	: variabel yang menyebabkan atau mempengaruhi, yaitu faktor-faktor yang diukur, dimanipulasi atau dipilih oleh peneliti untuk menentukan hubungan antara fenomena yang diobservasi atau diamati
Viskositas	: kekentalan suatu fluida yang menunjukkan besar kecilnya gesekan internal fluida
Zeta potensial	: teknik untuk menentukan muatan permukaan nanopartikel dalam larutan (koloid)

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Epilepsi merupakan 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 (Gidal *and* Garnett, 2005). 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).

Terapi pengobatan epilepsi dapat diberikan obat-obat antiepilepsi yang berfungsi sebagai anti kejang, salah satunya ialah obat okskarbazepin. Okskarbazepin adalah 10-keto analog dari obat karbamazepin (Harsono, 2007). Okskarbazepin digunakan sebagai monoterapi atau terapi tambahan pada serangan parsial, baik dewasa dan anak-anak, termasuk pasien yang baru terdiagnosa (Browne dan Holmes, 2000). Mekanisme aksi dengan memblokir kanal Na, berdampak pada konduktansi kalium dan memodulasi tegangan tinggi sehingga mengaktifkan kanal kalsium sehingga kejang dapat teratasi. (Shorvon, 2000). Kelemahan okskarbazepin yaitu sediaan okskarbazepin peroral memiliki masalah pada laju pelarutnya obat dalam tubuh yang rendah dan termasuk kedalam

klasifikasi BCS kelas II. Kelarutan okskarbazepin dalam air yaitu sebesar 8.40 mg/100 mL dengan nilai log P sebesar 1,24P (Douroumis *and* Fahr, 2006).

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 selain pemberian yang dilakukan cukup mudah rute ini dapat membantu mengobati kejang dan mengurangi kesempatan untuk kerusakan pada sistem saraf pusat (SSP) (Wermeling, 2009).

Rute intranasal merupakan salah satu rute pengobatan membantu penghantaran obat untuk mencapai sistem saraf pusat (*Central Nervous System/CNS*) dengan cepat. Mekanisme penghantaran dan sifat fisikokimia molekul obat adalah faktor utama yang harus dipertimbangkan dalam merancang sistem penghantaran obat dengan target otak (Vyas *et al.*, 2005). Dalam meningkatkan efikasi okskarbazepin yang diberikan secara intranasal adalah dengan cara memformulasikan dalam formulasi liposom dengan menggunakan soya lesitin dan kolesterol sebagai pembentuk lipid bilayer dan kolesterol juga banyak digunakan sebagai penyusun liposom untuk memperbaiki sifat rigiditas atau fluiditas dari membran liposom, menstabilkan membran bilayer, dan mengontrol permeabilitas membran (Yu Nie *et al.*, 2012).

Alasan utama pemilihan liposom yaitu liposom merupakan salah satu bentuk penghantaran obat yang aman dan efektif sehingga liposom dapat dengan

mudah melewati rongga hidung yang sensitif karena dapat melindungi obat dari degradasi, tidak bersifat toksik dan tidak memicu respon imun. Liposom juga dapat memperpanjang durasi pemaparan obat, bertindak sebagai reservoir pelepasan-lambat, juga sistem penghantaran liposom merupakan salah satu rute penghantaran yang aman dan efektif (Crommelin, 2003)

Pemilihan sediaan intranasal liposom okskarbazepin pada terapi epilepsi merupakan alternatif yang sangat baik untuk menghindari *first pass effect* di hati dan juga dapat mengurangi peningkatan dosis yang dilakukan pada pemberian sediaan oral dengan menggunakan dosis 50 mg sehingga dapat mengurangi efek samping obat. Fosfolipid yang digunakan dalam penelitian ini ialah berupa soya lesitin yang mengandung asam lemak tidak jenuh yang memiliki kompatibilitas yang tinggi didalam tubuh dan penetrasi yang baik. Sehingga penggunaan soya lesitin pada pembuatan liposom berguna untuk pembentuk komponen vesikel dan juga dapat membantu memperbaiki penetrasi obat (Ramadhani, 2011).

Kolesterol digunakan sebagai pembentuk komponen vesikel bersamaan dengan soya lesitin agar memperbaiki lapisan permukaan liposom, menghindari kebocoran lapisan liposom dan juga menjaga stabilitas. Liposom tanpa kolesterol akan berinteraksi secara cepat dengan protein plasma seperti albumin, transferin dan makroglobulin. Protein tersebut akan cenderung menarik fosfolipid dari liposom dan akan menyebabkan ketidakstabilan fisik dari liposom. Kolesterol akan mengurangi interaksi antara protein plasma dengan protein tersebut (Sashi et al., 2012). Oleh karena itu, kolesterol di variasikan untuk melihat pengaruh stabilitas sediaan liposom.

Penelitian ini menggunakan formula berdasarkan penelitian shivare (2009) dengan perbandingan soya lesitin dan kolesterol 9 : 1, 9 : 2, 9 : 3 dengan lama pengadukan selama 30 menit menggunakan *bath sonicator* dan digunakan metode *thin film hydration* untuk menghasilkan ukuran liposom 100 nm. Konsentrasi kolesterol di variasikan pada penelitian ini untuk melihat pengaruh kolesterol terhadap stabilitas liposom dari hasil pengujian terhadap evaluasi sediaan (Organoleptis, %EE, pH, Stabilitas), karakterisasi liposom (ukuran partikel dan distribusi partikel, Zeta potensial ) dan karakterisasi intranasal (*Pump delivery*, keseragaman bobot semprot, pola penyemprotan dan geometri semprot).

Peneliti berharap akan memperoleh formula optimum sediaan liposom berdasarkan pengaruh variasi konsentrasi kolesterol terhadap kestabilan sediaan liposom yang akan dilihat dari hasil pengujian terhadap evaluasi sediaan, karakterisasi partikel, karakterisasi intranasal, dan laju difusi obat sehingga sediaan yang dihasilkan dapat digunakan dalam terapi epilepsi dengan rute intranasal.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Bagaimana formula dengan pengaruh variasi konsentrasi kolesterol terhadap sediaan liposom dengan parameter persen efisiensi penyerapan (%EE), stabilitas, viskositas, organoleptis, pH dan difusi okskarbazepin ?
2. Bagaimana karakteristik fisikokimia formula optimum liposom (ukuran partikel, zeta potensial, PDI (*polydispersity index*)?)
3. Bagaimana karakteristik formula optimum intranasal liposom (*Pump delivery*, keseragaman bobot semprot dan pola penyemprotan)?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian yang akan dilakukan memiliki beberapa tujuan, yakni:

1. Menganalisis pengaruh variasi konsentrasi kolesterol terhadap sediaan liposom dengan parameter ukuran partikel, persen efisiensi penjerapan (%EE), viskositas, organoleptis, pH, stabilitas.
2. Mengevaluasi karakteristik partikel (ukuran partikel, zeta potensial, PDI (*Polydispersity Index*), stabilitas dari sediaan liposom
3. Menganalisis karakteristik formula optimum intranasal liposom (*Pump delivery*, keseragaman bobot semprot dan pola penyemprotan)?

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi penulis maupun pembaca maupun digunakan sebagai acuan pengembangan formulasi okskarbazepin terkait pemilihan sediaan sistem liposom. Manfaat penelitian ini adalah memperbanyak informasi ilmiah mengenai nano-liposom sebagai sediaan obat dengan sistem tertarget.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akbarzadeh, A., Rezaei-sadabady, R., Davaran, S., Joo, S.W., Zarghami, N. 2013, Liposome: Classification, preparation, and applications, *Nanoscalereslett*, 8: 1-9.
- Akib, I.N., Suryani, Halimahtussaddiyah, R. & Prameswati, N. 2014, Preparasi fenilbutazon dalam pembawa vesicular etosom dengan berbagai variasi konsentrasi fosfatidilkolin dan etanol, *Medula*, **2(1)**: 112 – 118
- Amdira, M. 2017, 'Optimasi waktu sonikasi, kadar *poly(lactic co glycolic acid)*, dan *poly(vinyl alcohol)* pada fomulasi mikropartikel 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.
- 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.
- Bachur, N.R. 1976, Cytoplasmic aldo-keto reductases: A class of drug metabolizing enzymes, *Science*, **193**: 595 – 597.
- Bankar, P.V., Kalkotwar, R.S., Ankita, P., Swati, T. & Jadahy, V.B. 2012, Evaluation of quality control of nasal spray, *JDDT*, **2(4)**: 1–4.
- Basaviah., *et al*, Development and validation of stability indicating spechtrometric methods for determination of oxcarbazepine in pharmaceuticals, *Journal of science and industrial research* **70** : 346-351.
- Beken, B., Can, C., Orencik, A., Can, N. & Yazicioglu, M. 2017, *Oxcarbazepine-induced Stevens-Johnson syndrome: A pediatric case report*, Oxvord University Press, England.
- Bhurchard, G. 2001, Chitosan for gene delivery, *Adv Drug Deliv Rev*, **52**: 145 – 150.
- Bourgeois BF. 1995, Important pharmacokinetic properties of antiepileptic drugs, *Epilepsia*, **36(5)**: 1 – 7

- 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*, 7<sup>th</sup> Edition, McGraw-Hill, USA.
- Browne, T. & Holmes, G. 2000, *Handbook of epilepsy*, 2<sup>nd</sup> edition, Lippincot Williams dan Wilkins, Philadelphia, USA.
- Buzea, C., Blandino, I.I.P., dan Robbie, K., 2007, Nanomaterial and nanoparticles: Sources and toxicity, *Biointerphases*, **2**: 170 – 172.
- Dewi, I.K. & Rusita, Y.D. 2017, Uji stabilitas fisik dan hedonik sirup herbal kunyit asam, *Jurnal Kebidanan dan Kesehatan Tradisional*, **2(2)**: 79 – 84.
- Dickinson, R.G., Hooper, W.D., Dunstan, P.R., Eadie, M.J. 1989, First dose and steady-state pharmacokinetics of oxcarbazepine and its 10-hydroxy metabolite, *Eur J Clin Pharmacol*, **37(1)**: 69 – 74.
- DrugBank. 2017, Oxcarbazepine DB00776, diakses pada tanggal 18 agustus 2018, <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00776>>.
- Douroumis, D., Fahr, A. 2006, Nano and micro-particulate formulations of poorly water soluble drugs by using a novel optimized technique, *Eur J Pharm Biopharm*, **63**: 173 – 175.
- 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.
- Faigle, J.W. & Menge G.P. 1990, Pharmacokinetic and metabolic features of oxcarbazepine and their clinical significance: Comparison with carbamazepine, *Int Clin Psychopharmacol*, **5(1)**: 73 – 82.
- Feldmann, K.F., Dorhofer, G., Faigle, J.W. and Imhof, P. 1981, Pharmacokinetics and metabolism of GP 47779, the main human metabolite of oxcarbazepine (GP 47680) in animals and healthy volunteers, dalam, Dam M, Gram L, Penry JK, (Ed.), *Advances in epileptology.*, Revan Press, USA.
- Food and Drug Administration. 2009, *Trileptal®(oxcarbazepine)*, diakses pada tanggal 18 Januari 2018, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/021014s026,021285s0211bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021014s026,021285s0211bl.pdf)
- Gaskell, E.E., Hobbs, G., Rostron, C. & Hutcheon, G.A. 2008, Encapsulation and release of  $\alpha$ -chrymotypsin from poly (glycerol adipate-co- $\omega$ -pentadecalactone) microparticles, *J Microencapsul*, **25(3)**: 187–195.
- 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.



- Gidal, B.E. & Garnett, W.R., 2005, Epilepsy, dalam, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Wells, B.G. & Posey, L.M., (Ed.), *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 6<sup>th</sup>ed., McGraw-Hill, USA.
- Harsono, 2001, Epilepsi, 1<sup>st</sup> ed., Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Harsono. 2007, *Epilepsi*, 2<sup>nd</sup> ed., Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Hooper, W.D., Dickinson, R.G., Dunstan, P.R., Pendlebury, S.C., Eadie, M.J. 1987, Oxcarbazepine: preliminary clinical and pharmacokinetic studies on a new anticonvulsant, *Clin Exp Neurol*, **24(1)**: 105 – 112.
- Ikasari, E.D., Fudholi, A., Martono, S. & Marchaban. 2015, Compartmental modeling approach of floating mucoadhesive nifedipine tablet in vitro and in vivo, *Int J Pharm Sci Res*, **6(8)**: 1169 – 1178.
- Immordino, M.L., Dosio, F., & Cattell, L. 2006, Stealth liposomes: Review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential, *International Journal of Nanomedicine*, **1(3)**: 297.
- 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.
- Kawabata, Y., Wada, K., Nakatani, M., Yamada, S. & Onoue, S. 2011, Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications, *Int J Pharm*, **420(1)**: 1 – 10.
- Khan, Iftikhar., Elhissi, Abdelbary., Shah, Mahmood., Alhnan, Mohamed Albed., Ahmed, Waqar. 2013, *Liposome-based carrier systems and devices used for pulmonary drug delivery*, Woodhead Publishing Limited, UK, 395-443.
- Kramer, G., Theisohn, M., Stoll K-D, et al. 1984, *Oxcarbazepin versus carbamazepin bei gesunden probanden: studien zur kinetik, zu metabolismus und vertaglichkeit*, In: Kruse R, ed. Epilepsie 84, Reinbek, Einhorn-Press Verlag, Germany.
- Kuruvila, F.S., Mathew, F. & Kuppaswamy, S. 2017, Solid self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) development, applications and future perspective: A review, *IAJPS*, **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.
- 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.
- 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.

- Lestari, Dwi Rahmawati. 2018, '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.
- Liu, H. & Gao, C. 2007, Preparation and properties of ionically cross-linked chitosan nanoparticles, *Polymer Adv Tech*, **20**: 613 – 619.
- Mardiyanto, 2013. *Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery into hair follicle (disertation)*, Departement of Pharmacy, Faculty of Science, Saarland University, Saarbruecken.
- Mohan, A. & Ghosh S.K. 2013, Development and validation of UV/ Visible spectrophotometric method for the estimation of oxcarbazepine in bulk and pharmaceutical formulations, *RRJPA*, **2(4)**: 9 – 12.
- Monteiro, N., Martins, A., Reis, R.L., Neves, N.M. 2014, Liposomes in tissue engineering and regenerative medicine, *Interface*, **11**.
- Moon, J.J. & Stephan, M.T. 2011, Therapeutic cell engineering with surface conjugated synthetic nanoparticle, *Nat Med*, **41(16)**: 10 – 35.
- Nahumury, F.E. 2009, 'Rekayasa nanofluida berbasis TiO<sub>2</sub> 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 penjerapan 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.
- Parvathi, M. 2012, Intranasal drug delivery to brain: An overview, *Int J Res Pharm Chem*, **2(3)**: 889 – 894.
- Patsalos, P.N., Zakrzewska, J.M. & Elyas, A.A. 1990, Dose-dependent enzyme induction by oxcarbazepine, *Eur J Clin Pharmacol*, **39(1)**: 187 – 188.
- Pawar, N. & Chaudhary, H. 2015, Non-pressurized topical spray of diclofenac diethylamine, *Int J Adv Pharm*, **4(4)**: 40 – 48.
- 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.
- Ostro, M. J., 1987, Liposomes from Biophysics to therapeutics, Bab 9. Weinstein J, N., Marcel Dekker Inc. 279-306
- Puteri, Ditria. 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., Dwiastuti, 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.
- Rajaram, S.&Natham, R. 2013, Design and characterization of ascorbic acid stabilized rifampicin nanoparticles for oral delivery, *Int J Bio and Pharm Research*, **4(12)**: 993 – 999.
- Ramadhani, Hanifah. 2011, 'Pengaruh penambahan asam oleat terhadap sensitivitas liposom pada berbagai kondisi pH dan penjerapan spiramisin oleh liposom', *Skripsi*, S.Farm., Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia.
- 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*.
- 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)**.
- Schutz, H., Feldmann, K.F., Faigle, J.W., et al. 1986, The metabolism of C-oxcarbazepine in man, *Xenobiotica*, **16**: 769 – 778.
- Shivera, D. U., et al, Formulation and Evaluation of Pentoxifline liposome formulation, *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, vol. No. 4
- Shorvon, S. 2000, Oxcarbazepine: a review, *Seizure*, **9**: 75 – 79

- Shukla, J.B. & Patel S.J. 2010, Formulation and evaluation of self micro emulsifying system of candesartan cilexetil, *Int J Pharm PharmSci*, **2(4)**: 2 – 5
- Singh, R. & Lillard Jr., J.W. 2009, Nanoparticle-based targeted drug delivery, *J EXP Mol Pathol*, 215 – 223.
- 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.
- Thompson, M. 2010, *AMC technical briefs: The characterization of nanoparticles*, Royal Society of Chemistry, London, UK.
- Tirunagari, M., Sameen, J., Nandagopal, A. 2017, Formulation development and characterization of oxcarbazepine microemulsion for intranasal delivery, *Acta Pharm Sci*, **55(2)**: 79 – 94.
- Tiyaboonchai, W. 2003, Chitosan nanoparticles : A promising system for drug delivery, *Naresuan University Journal*, **11(3)**: 51 – 66.
- USP (United State Pharmacopoeia) Convention. 2007, *United state pharmacopoeia 30-National formulary 25*, USA.
- Verawaty, Halim Auzal dan Febriyenti, 2016, 'Efektivitas sistem penghantaran liposom pada katekin sebagai antioksidan', *Jurnal sains Farmasi dan Klinis IAI, Sumatera Barat, Indonesia*.
- Vyas, T.K., Shahiqala, A., Marathe, S. & Misra, A. 2005, Intranasal drug delivery for brain targeting, *Current drug Delivery*, **2**: 165 – 175.
- Wermeling, Daniel P. 2009, Intranasal delivery of antiepileptic medications for treatment of seizures, *Neurotherapeutics*, **6(2)**: 1 – 2.
- 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.
- Yang, F., Jin, C., Jiang, Y., Li, J., Di, Y., Ni, Q., & Fu, D. 2011, Liposome based delivery systems in pancreatic cancer treatment: From bench to bedside, *Cancer Treatment Reviews*, **37(8)**: 633-642.
- Yosipovitch, G. & Howard, I.M. 1996, Skin surface pH: A Protective Acid Mantle, *Departement of Dermatology*, **111(12)**: 101.
- 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.