

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *BROMELAIN-MODIFIED NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS (NLC)*
DAN UJI MUKOLITIKNYA**

SKRIPSI



Oleh :

Vina Fajri Arifati

2000023055

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA
2024**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *BROMELAIN-MODIFIED NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS* (NLC)
DAN UJI MUKOLITIKNYA**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam

Mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)

Program Studi Sarjana Farmasi

Universitas Ahmad Dahlan

Yogyakarta



Oleh:

Vina Fajri Arifati

2000023055

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA
2024**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI *BROMELAIN-MODIFIED
NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS (NLC)* DAN UJI
MUKOLITIKNYA**

Oleh :

Vina Fajri Arifati

2000023055

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan

Pada tanggal: 27 Agustus 2024



Universitas Ahmad Dahlan

Pembimbing Utama



apt. Nuri Ari Efiana, M.Sc., Ph.D.

Dr. apt. Iis Wahyuningsih, M.Si

Penguji:

1. apt. Nuri Ari Efiana, M.Sc., Ph.D.

2. Dr. apt. Arif Budi Setianto, M.Si.

3. apt. Putri Rachma Novitasari, M.Pharm.Sci.

PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Vina Fajri Arifati
NIM : 2000023055
Fakultas : Farmasi Program Studi : Farmasi
Judul Tugas Akhir : Formulasi dan Karakterisasi *Bromelain-modified Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) dan Uji Mukolitiknya

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Hasil karya yang saya serahkan ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar kearsjanaan baik di Universitas Ahmad Dahlan maupun di institusi pendidikan lainnya.
2. Hasil karya saya ini bukan saduran/terjemahan melainkan merupakan gagasan, rumusan, dan hasil pelaksanaan penelitian/implementasi saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan pembimbing akademik dan narasumber penelitian.
3. Hasil karya saya ini merupakan hasil revisi terakhir setelah diujikan yang telah diketahui dan disetujui oleh pembimbing.
4. Dalam karya saya ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali yang digunakan sebagai acuan dalam naskah dengan menyebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya. Apabila di kemudian hari terbukti ada penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang diperoleh karena karya saya ini, serta sanksi lain yang sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Universitas Ahmad Dahlan

Yogyakarta, 21 Agustus 2024



Vina Fajri Arifati

PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Vina Fajri Arifati

NIM : 2000023055

Fakultas : Farmasi Program Studi : Farmasi

Judul Tugas Akhir : Formulasi dan Karakterisasi *Bromelain-modified Nanostructured Lipid Carriers (NLC)* dan Uji Mukolitiknya

Dengan ini saya menyerahkan hak sepenuhnya kepada Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan untuk menyimpan, mengatur akses serta melakukan pengelolaan terhadap karya saya ini dengan mengacu pada ketentuan akses tugas akhir elektronik sebagai berikut (beri tanda pada kotak):

Saya mengizinkan karya tersebut diunggah ke dalam aplikasi Repositori Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Yogyakarta, 11 September 2024

Mengetahui,
Pembimbing

Mahasiswa



apt. Nuri Ari Efiana, M.Sc., Ph.D.



Vina Fajri Arifati

PERSEMBAHAN

“Allah tidak akan membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya. Ia mendapat pahala kebaikan yang diusahakannya, dan ia juga menanggung dosa kejahatan yang diusahakannya.”

(QS. Al Baqarah : 286)

Alhamdulillahirabbil'alamin atas berkat rahmat Allah SWT skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Saya persembahkan skripsi ini untuk:

Allah SWT

Atas segala rahmat dan karuniannya yang selalu menuntun langkah hamba-Nya menuju kebaikan dan surganya nanti

Kedua Orang Tuaku Tersayang

Dua orang yang amat berharga dalam hidupku yaitu ayah dan bunda yang selalu memberikanku rumah nyaman tempatku berpulang dan selalu menemani serta memberikan ku semangat dan motivasi untuk terus berusaha menyelesaikan studiku. Terima kasih untuk doa yang selalu teriring dalam langkahku, kalian sangat berarti bagiku.

Adikku Tersayang

Terimakasih kepada adikku yang selalu mendukung langkah kakaknya dalam dalam segala hal, memberikan doa dan semangat untuk kakaknya

Diri Saya Sendiri

Terimakasih sudah kuat sampai di titik ini, semoga segala hal yang telah diperjuangkan dan ilmu yang dipelajari dapat berguna di kehidupan berikutnya serta semoga lelahku menjadi ladang pahala dan kebaikan masa depanku.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'alamin, atas rahmat Allah SWT Maha Pengasih lagi Maha Penyayang. Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan dan menganugerahkan kasih sayang, rezeki, kesehatan serta keberkahan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul "Formulasi dan Karakterisasi *Bromelain-modified Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) dan Uji Mukolitiknya" dengan baik.

Penulisan skripsi ini menjadi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) sekaligus pertanggung jawaban sebagai mahasiswa Farmasi Universitas Ahmad Dahlan. Penulis menyadari dalam penyusunan skripsi ini terdapat banyak kekurangan, dan penulis mendapat bimbingan serta arahan dari berbagai pihak, sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan rasa terima kasih kepada:

1. Ayah dan bunda selaku kedua orang tua yang sudah menjadi penyemangat disaat patah, pendengar disaat keluh kesah, pengingat disaat lupa, dan motivator yang baik sehingga skripsi ini bisa selesai.
2. Adik saya yang selalu membantu, memberikan dukungan dan doa dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Seluruh keluarga besar yang selalu memberi dukungan dan doa dalam menyelesaikan skripsi ini.
4. Dian Prasasti, M.Sc. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan saran dan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini.
5. apt. Nuri Ari Efiana, M.Sc., Ph.D. selaku dosen pembimbing skripsi yang telah memberikan kritik, saran, bantuan, bimbingan, petunjuk, dan nasihat selama proses penyusunan skripsi.
6. Dr. apt. Arif Budi Setianto, M.Si. dan apt. Putri Rachma Novitasari, M.Pharm.Sci. selaku penguji skripsi yang telah memberi kritik, saran, dan bimbingan dalam menyelesaikan skripsi.
7. apt. Lolita, M.Sc., Ph.D. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi yang selalu memberikan dukungan dalam proses belajar menempuh Pendidikan Farmasi.
8. Dr. apt. Iis Wahyuningsih, M.Si. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan yang telah memberikan dukungan dalam proses belajar.
9. Dosen dan Karyawan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan yang telah memberikan bekal ilmunya dan memberi bantuan kepada penulis selama proses studi.
10. Sahabat-sahabatku yang telah memberikan bantuan, semangat, dan doa kepada penulis hingga akhir penyusunan skripsi ini.
11. Teman-teman kelompok skripsi yang selalu kebersamai penulis dalam proses penyelesaian skripsi
12. Semua pihak yang telah memberikan bantuan, dukungan, dan doa, semoga amal baik yang diberikan mendapatkan balasan dari Allah SWT.
13. Terimakasih untuk diri sendiri yang telah mampu berjuang sejauh ini dan tidak pernah memutuskan menyerah sesulit apapun proses penyusunan skripsi ini.

Semoga Allah SWT melimpahkan Rahmat-Nya kepada semua pihak yang sudah membantu. Penulis menyadari, bahwa Skripsi ini masih jauh dari sempurna, untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang sekiranya dapat memperbaiki Skripsi ini. Semoga Skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis maupun pihak yang berkepentingan. Aamiin yaa rabbal'aalamiin.

Yogyakarta, 21 Agustus 2024
Penulis



Vina Fajri Arifati

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT.....	iv
PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES.....	v
PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
INTISARI	xv
<i>ABSTRACT</i>.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Kegunaan Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Kajian Teori.....	4
1. <i>Nanostructured Lipid Carriers</i> (NLC)	4
2. Mukus.....	15
3. Bromelain	16
B. Hasil Penelitian yang Relevan	17
C. Kerangka Berpikir.....	18
D. Hipotesis	20
BAB III METODE PENELITIAN	21
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	21
B. Sampel.....	21
C. Bahan dan Alat.....	21
1. Bahan.....	21

2. Alat	22
D. Variabel penelitian	22
1. Klasifikasi Variabel	22
2. Definisi Operasional.....	23
3. Prosedur Penelitian.....	23
4. Analisis Data	28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	30
A. Modifikasi Enzim Bromelain.....	30
B. Optimasi Formula NLC	33
C. Modifikasi Formula NLC Optimum Menggunakan Bromelain	39
D. Uji Mukolitik	42
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	45
A. KESIMPULAN.....	45
B. SARAN	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN.....	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Struktur Kimia GMS.....	7
Gambar 2	Struktur Kimia Tween 20.....	11
Gambar 3	Struktur Kimia Span 60.....	12
Gambar 4	Kerangka Berpikir.....	19
Gambar 5	Reaksi Asilasi Bromelain Laurat.....	31
Gambar 6	Spektrum FTIR dari (a) Bromelain Standar, (b) Bromelain Laurat dimana \odot Menunjukkan N-H <i>Bending</i> dari Amida dan \ominus menunjukkan Peregangan Alkil	32
Gambar 7	Formula dari (a) NLC Blank Sebelum <i>Freeze Drying</i> , (b) NLC Blank Setelah <i>Freeze Drying</i>	33
Gambar 8	Formula dari (a) <i>Bromelain-modified</i> NLC Sebelum <i>Freeze Drying</i> , (b) <i>Bromelain-modified</i> NLC Setelah <i>Freeze Drying</i>	40
Gambar 9	Grafik Rata-rata (A) Viskositas Mukus+PBS pH 7, (B) <i>Unmodified</i> NLC, (C) <i>Bromelain-modified</i> NLC.....	43

DAFTAR TABEL

Tabel I	Hasil Penelitian yang Relevan.....	17
Tabel II	Formula NLC dalam 10 mL Akuades.....	25
Tabel III	Kandungan Asam Lemak dari Masing-masing Lipid Cair.....	34
Tabel IV	Persen Transmitan <i>Unmodified</i> NLC.....	35
Tabel V	Ukuran Partikel, <i>Polydispersity Index</i> , Zeta Potensial <i>Unmodified</i> NLC.....	36
Tabel VI	Persen Transmitan <i>Unmodified</i> NLC dan <i>Bromelain-modified</i> NLC.....	40
Tabel VII	Ukuran Partikel, <i>Polydispersity Index</i> , Zeta Potensial <i>Unmodified</i> NLC dan <i>Bromelain-modified</i> NLC.....	41
Tabel VIII	Viskositas Mukus+PBS pH 7, <i>Unmodified</i> NLC, <i>Bromelain-</i> <i>modified</i> NLC.....	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	<i>Certificate of Analysis (CoA) Bromelain</i>	52
Lampiran 2	Modifikasi Enzim Bromelain.....	53
Lampiran 3	Optimasi Formula NLC.....	54
Lampiran 4	Karakterisasi Porsen Transmitan <i>Unmodified NLC</i>	55
Lampiran 5	Karakterisasi NLC Ukuran Partikel, <i>Polydispersity Index</i> , Zeta Potensial <i>Unmodified NLC</i>	57
Lampiran 6	Karakterisasi Porsen Transmitan <i>Bromelain-modified NLC</i> ...	62
Lampiran 7	Karakterisasi NLC Ukuran Partikel, <i>Polydispersity Index</i> , Zeta Potensial <i>Bromelain-modified NLC</i>	64
Lampiran 8	Uji Mukolitik.....	68

DAFTAR SINGKATAN

NLC	Nanostructured Lipid Carriers
GMS	Gliseril Monostearat
PBS	Phosphate-Buffer Saline
NaOH	Natrium Hidroksida
HCl	Asam Klorida
NaCl	Natrium Klorida
CO ₂	Karbondioksida
K ₂ HPO ₄ ·3H ₂ O	Dipotassium Hidrogen Fosfat Trihidrat
NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O	Sodium Dihidrogen Fosfat Monohidrat
G	Gram
C	Celcius
nm	Nanometer
mV	Milivolt
mL	Mililiter
mg	Miligram
cm	Sentimeter
mM	Milimolar
M	Molar
rpm	Revolusi Per Menit
Da	Dalton
Uv-Vis	Ultraviolet-Visible
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
HLB	Hydrophilic-Lipophilic Balance
pH	Potential Hydrogen
SD	Standar Deviasi

INTISARI

Penghantaran obat secara oral memiliki masalah yaitu adanya penghalang berupa mukus. Penghalang mukus tersebut dapat diatasi dengan sistem pembawa yang efektif, yaitu *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC). Kemampuan penetrasi NLC dapat dimaksimalkan dengan cara dilakukan modifikasi NLC dengan bromelain. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jenis lipid cair yang paling sesuai untuk mendapatkan formula NLC optimum dan mengetahui perbedaan yang signifikan pada aksi mukolitik antara *bromelain-modified* NLC, *unmodified* NLC, dan mukus+PBS pH 7.

Optimasi NLC dilakukan dengan memvariasikan lipid cair, kemudian setelah didapatkan formula optimum dilakukan karakterisasi sifat fisiknya. Sebelum digabungkan dengan NLC, bromelain dimodifikasi terlebih dahulu menggunakan *lauroyl chloride* sehingga diperoleh bromelain laurat. Bromelain laurat yang digabungkan dengan formula NLC optimum yang diperoleh dari hasil optimasi disebut *bromelain-modified* NLC. Formula NLC optimum dipilih berdasarkan hasil karakterisasi terbaik, meliputi persen transmitan, ukuran partikel, *polydispersity index*, dan zeta potensial. *Bromelain-modified* NLC dilakukan karakterisasi yang sama dengan karakterisasi pada pemilihan formula optimum. Tahap selanjutnya yaitu dilakukan uji mukolitik dengan mengukur viskositas pada *unmodified* NLC dan *bromelain-modified* NLC.

F2 (*avocado oil*) merupakan formula optimum hasil optimasi formula dengan hasil persen transmitan sebesar $96,668 \pm 0,675$ %; ukuran partikel sebesar $171,8 \pm 7,308$ nm; *polydispersity index* sebesar $0,429 \pm 0,030$; dan zeta potensial sebesar $-49,357 \pm 2,863$ mV. Formulasi optimum dimodifikasi menggunakan bromelain laurat dan dilakukan uji mukolitik dengan mengukur viskositasnya. Viskositas *unmodified* NLC adalah $23,683 \pm 0,179$ mPa.s, *bromelain-modified* NLC adalah $12,733 \pm 1,249$ mPa.s, dan mukus+PBS pH 7 adalah $17,057 \pm 0,823$.

Kesimpulan pada penelitian ini yaitu didapatkan F2 (*avocado oil*) sebagai formula optimum dari hasil optimasi formula. Studi viskositas menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dengan taraf kepercayaan 95% dengan uji *one way* anova pada aksi mukolitik antara *bromelain-modified* NLC, *unmodified* NLC, dan mukus+PBS pH 7.

Kata kunci: *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC), bromelain, mukus, agen mukolitik

ABSTRACT

Oral drug delivery has the problem of a mucus barrier. The mucus barrier can be overcome with an effective carrier system, namely Nanostructured Lipid Carriers (NLC). The penetration ability of NLC can be maximized by modifying NLC with bromelain. This study aims to determine the type of liquid lipid that is most suitable for obtaining the optimum NLC formula and to determine the significant difference in mucolytic action between bromelain-modified NLC, unmodified NLC, and mucus + PBS pH 7.

Optimization of NLC was carried out by varying the liquid lipid, then after obtaining the optimum formula, characterization of its physical properties was carried out. Before being combined with NLC, bromelain was first modified using lauroyl chloride to obtain lauric bromelain. Bromelain laurate combined with the optimum NLC formula obtained from the optimization results is called bromelain-modified NLC. The optimum NLC formula was selected based on the best characterization results, including percent transmittance, particle size, polydispersity index, and zeta potential. Bromelain-modified NLC was subjected to the same characterization as the optimum formula. The next step was to conduct mucolytic test by measuring the viscosity of unmodified NLC and bromelain-modified NLC.

F2 (avocado oil) is the optimum formula optimization result with percent transmittance of $96.668 \pm 0.675\%$; particle size of 171.8 ± 7.308 nm; polydispersity index of 0.429 ± 0.030 ; and zeta potential of -49.357 ± 2.863 mV. The optimum formulation was modified using lauric bromelain and mucolytic test was conducted by measuring the viscosity. The viscosity of unmodified NLC was 23.683 ± 0.179 mPa.s, bromelain-modified NLC was 12.733 ± 1.249 mPa.s, and mucus+PBS pH 7 was 17.057 ± 0.823 .

The conclusion of this study is that F2 (avocado oil) was obtained as the optimum formula from the formula optimization results. Viscosity study showed that there was a significant difference ($p < 0.05$) with 95% confidence level by one way anova test on mucolytic action between bromelain-modified NLC, unmodified NLC, and mucus+PBS pH 7.

Keywords: Nanostructured Lipid Carriers (NLC), bromelain, mucus, mucolytic agent