

SKRIPSI

PENGARUH PENGGUNAAN PROTEKTAN PADA PROSES *FREEZE DRYING* TERHADAP KARAKTERISTIK MISEL *Literature Review*



FARAH MAHDIYYAH

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN FARMASETIKA

SURABAYA

2020

Lembar Pengesahan

**PENGARUH PENGGUNAAN PROTEKTAN PADA
PROSES *FREEZE DRYING* TERHADAP
KARAKTERISTIK MISEL
*Literature Review***

SKRIPSI

**Dibuat untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2020

Oleh:

FARAH MAHDIYYAH

NIM : 051611133024

**Skripsi ini telah disetujui
tanggal 13 Agustus 2020 oleh :**

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta

**Dr. apt. Muh Agus Syamsur Rijal, M.Si.
NIP. 196806071995121001**

**apt. Helmy Yusuf, M.Sc., Ph.D.
NIP. 197907152003121002**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Farah Mahdiyyah

NIM : 051611133024

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa saya tidak melakukan tindakan/kegiatan plagiasi dalam menyusun Naskah Tugas Akhir/Skripsi dengan judul:

Pengaruh Penggunaan Protektan pada Proses *Freeze Drying* terhadap Karakteristik Misel (*Literature Review*)

Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 13 Agustus 2020

Yang membuat pernyataan,



Farah Mahdiyyah

NIM. 051611133024

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Farah Mahdiyyah

NIM : 051611133024

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Pengaruh Penggunaan Protektan pada Proses *Freeze Drying* terhadap Karakteristik Misel (*Literature Review*)

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 13 Agustus 2020

Yang membuat pernyataan,



Farah Mahdiyyah

NIM. 051611133024

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah segala puji syukur kepada Allah SWT karena atas seluruh nikmat dan kesempatan yang telah dikaruniakan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “PENGARUH PENGGUNAAN PROTEKTAN PADA PROSES *FREEZE DRYING* TERHADAP KARAKTERISTIK MISEL (*Literature Review*)” dengan baik dan lancar. Skripsi ini disusun untuk memenuhi syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Penyusunan skripsi ini tentu tak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Muh Agus Syamsur Rijal, M.Si. selaku dosen pembimbing utama yang telah berkenan meluangkan waktu, pikiran, dan tenaganya untuk memberi bimbingan, arahan, dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. apt. Helmy Yusuf, M.Sc., Ph.D. selaku dosen pembimbing serta yang telah berkenan meluangkan waktu, pikiran, dan tenaganya untuk memberi bimbingan, arahan, dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Prof. Dr. H. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak, CMA selaku rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan pendidikan sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
4. Prof. Dr. apt. Umi Athiyah, M.S., selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kesempatan yang diberikan untuk menyelesaikan program pendidikan sarjana.

5. Dr. apt. Retno Sari, M.Sc. selaku Ketua Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan dukungan dan fasilitas dalam penyusunan skripsi ini.
6. Ibu Dra. apt. Esti Hendradi, M.Si., Ph.D. dan Dr.rer.nat. apt. Maria Lucia Ardhani Dwi Lestari, S.Si., M.Pharm. selaku dosen penguji yang telah memberi masukan sehingga penyusunan skripsi ini menjadi lebih baik.
7. apt. Mufarrihah, S.Si., M.Sc. selaku dosen wali yang senantiasa mendampingi serta memberi saran dan motivasi selama menuntut ilmu di Fakultas Farmasi.
8. Seluruh dosen beserta staf Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah mengisi kehidupan perkuliahan penulis, dengan ilmu maupun pengalaman luar biasa yang tak ternilai harganya.
9. Orang tua penulis (Singgih Wiratmanto, S.H. dan Binti Maripah), adik penulis, (Luqman Hakim), serta seluruh keluarga besar penulis yang selalu memberikan semangat, dukungan, doa, dan kasih sayang tanpa batas selama hidup penulis.
10. Tim Skripsweet (Anisa dan Nindya) sebagai teman satu grup penelitian, atas kerjasama, motivasi, dan bantuan selama penyusunan skripsi ini.
11. Sahabat-sahabatku, Nagh Ajam Oenjoeh (Arianti, Zakiyatul, Retno) karena telah mendukung, menemani, dan memberi bantuan selama menjalani perkuliahan.
12. Sahabat-sahabatku, TriFaZa (Putri dan Azza) serta Dream Catcher (Sari, Usi, Fista, Hani, Adel, Kirana, Annisa, Meisy, Rafisa) yang telah memberi semangat, saran, dan bantuan kepada penulis.
13. Teman-teman skripsi Departemen Farmasetika 2020 (Tiffany, Ella, Ariyani, Anton, Chaza, Fitri, dan lain-lain) atas kebersamaan, dukungan, dan bantuan selama penyusunan skripsi ini.

14. Teman-teman Opium 2016, khususnya kelas C atas kebersamaan, dukungan, dan bantuan kepada penulis selama menjalani perkuliahan.
15. Semua pihak yang telah membantu penyusunan skripsi ini dan tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Semoga Allah SWT memberikan ridho dan balasan atas segala bantuan maupun dukungan yang diberikan. Penulis berharap skripsi ini dapat memberi manfaat bagi kemajuan dan perkembangan ilmu farmasi serta almamater Fakultas Farmasi Universitas Airlangga tercinta. Akhir kata, penulis menyadari masih terdapat banyak kekurangan dari penyusunan skripsi *literature review* ini. Oleh karena itu, setiap pengembangan yang dilakukan ke depannya diharapkan dapat semakin menyempurnakan yang sudah tertulis dalam skripsi.

Penulis

RINGKASAN

Pengaruh Penggunaan Protektan pada Proses *Freeze Drying* terhadap Karakteristik Misel *Literature Review*

Farah Mahdiyyah

Kebanyakan obat yang beredar memiliki kelarutan dalam air yang rendah sehingga kadar yang diharapkan dalam tubuh gagal tercapai dan dapat menyebabkan respon farmakologi tidak muncul. Oleh karena itu obat perlu dimuatkan dalam inti misel dengan metode *thin film hydration* yang sederhana, mudah dilakukan, serta mampu menghasilkan misel yang seragam dan berukuran kecil sehingga kelarutannya dapat meningkat. Misel akan terbentuk secara *self-assembly* apabila berada dalam air dan konsentrasinya melebihi nilai CMC (*critical micelle concentration*).

Proses pembentukan misel yang terjadi secara *self-assembly* menyebabkan sedikit perubahan kondisi lingkungan dapat mengubah ukuran dan memengaruhi stabilitas sistem misel. Selain itu, misel juga dapat mengalami perubahan keseimbangan hidrofilik-hidrofobik (HLB) dan mudah terhidrolisis dalam penyimpanan jangka panjang. Untuk mengatasi hal tersebut, maka dapat dilakukan proses *freeze drying*. Namun di setiap tahap dalam proses *freeze drying*, misel selalu terpapar dengan berbagai stres (pembekuan, dehidrasi, dan stres mekanik) sehingga rentan menimbulkan agregasi dan *irreversible fusion* yang dapat merusak padatan yang dihasilkan. Untuk mencegah hal tersebut, misel dapat diberi bahan protektan. Protektan dapat melindungi misel dari stres dalam berbagai tahapan pada proses *freeze drying* melalui mekanisme pembentukan ikatan hidrogen, pembentukan lapisan kaca, dan teori isolasi. Bahan yang sering digunakan sebagai protektan pada proses *freeze drying* adalah golongan gula. Penyusunan *literature review* ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan protektan pada proses *freeze drying* terhadap karakteristik misel.

Publikasi yang diikutsertakan dalam *literature review* diperoleh dari pencarian di *database* PubMed dan ScienceDirect dengan menggunakan sembilan kata kunci yang sebelumnya telah ditentukan. Publikasi yang diperoleh kemudian melewati serangkaian proses seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan hingga diperoleh sepuluh publikasi untuk diulas. Data yang diekstraksi dari sepuluh publikasi yaitu bahan protektan serta karakteristik misel yang meliputi: nilai CMC, morfologi, ukuran, PDI (*polydispersity index*), distribusi ukuran, persentase

pemuatan obat, persentase efisiensi enkapsulasi, dan potensial zeta, baik sebelum maupun sesudah proses *freeze drying* menggunakan protektan. Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis secara kualitatif.

Hasil *literature review* menunjukkan bahwa misel padat yang dihasilkan dalam berbagai publikasi memiliki karakteristik: nilai CMC rendah, morfologi sferis, ukuran <200 nm, nilai PDI sempit yang menunjukkan ukuran misel seragam, pemuatan obat sebelum dan sesudah *freeze drying* sebesar 2,27-19,52% dan 2,03-19,84%, efisiensi enkapsulasi sebelum dan sesudah *freeze drying* sebesar 90,3-99,91% dan 79,1-99,91%, serta nilai potensial zeta negatif. Karakteristik misel padat yang dihasilkan dari proses *freeze drying* menggunakan protektan relatif konsisten dengan karakteristik misel sebelum pengeringan. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan protektan mampu memberikan perlindungan dan mempertahankan karakteristik misel sesudah proses *freeze drying*. Protektan yang digunakan dalam 10 publikasi berasal dari golongan gula (monosakarida, disakarida), poli alkohol, dan makromolekul (polietilen glikol tanpa maupun dengan modifikasi). Di antara golongan tersebut, trehalosa sering digunakan karena tidak memiliki ikatan hidrogen internal sehingga memungkinkan terbentuknya ikatan hidrogen yang lebih fleksibel dengan misel selama proses *freeze drying*, higroskopisitas rendah, nilai temperatur gelas (T_g) tinggi, dan kurang reaktif secara kimia. Selain trehalosa, polietilen glikol (PEG) juga sering digunakan karena dapat bertindak sebagai stabilisator sterik. Penggunaan protektan dengan rantai PEG pada misel yang terbentuk dari PEG juga mampu mengisi ruang antara yang terdapat pada misel.

Berdasarkan *literature review* dapat disimpulkan bahwa penggunaan protektan pada proses *freeze drying* tidak memengaruhi nilai CMC. Selain itu, protektan dapat mencegah destabilisasi misel sehingga persentase pemuatan obat dan persentase efisiensi enkapsulasi relatif tetap, serta dapat mencegah terjadinya agregasi atau *irreversible fusion* antarpartikel sehingga ukuran, PDI, dan distribusi ukuran misel padat relatif tetap. Misel padat memiliki morfologi dengan energi pembentukan terendah dan nilai potensial zeta negatif yang menunjukkan misel stabil serta tidak mudah beragregasi. Trehalosa dan polietilen glikol adalah dua protektan yang memiliki lebih banyak keunggulan dibanding bahan lainnya