

SKRIPSI

**OPTIMASI KOMPOSISI NANOSUSPENSI
HESPERETIN YANG DIBUAT DENGAN
METODE *WET BEADS MILLING*
BERDASARKAN *DESIGN OF EXPERIMENT*
(DoE)**



ACHMAD AZIZ CHOIRI

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASETIKA
SURABAYA
2020**

Lembar Pengesahan

OPTIMASI KOMPOSISI NANOSUSPENSI HESPERETIN YANG DIBUAT DENGAN METODE WET BEADS MILLING BERDASARKAN DESIGN OF EXPERIMENT (DoE)

SKRIPSI

**Dibuat untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2020**

Oleh:

Achmad Aziz Choiri

NIM: 051611133042

**Skripsi ini telah disetujui
tanggal 31 Agustus 2020 oleh :**

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta

**Dr.rer.nat. Maria L. A. D
Lestari, S.Si., Apt., M.Pharm.
NIP. 198004262005012004**

**Dini Retnowati, S.Farm.,
M.Si., Apt.
NIP. 198507192008122003**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Achmad Aziz Choiri

NIM : 051611133042

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

Optimasi Komposisi Nanosuspensi Hesperetin Yang Dibuat Dengan Metode *Wet Beads Milling* Berdasarkan *Design Of Experiment* (Doe)

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, 31 Agustus 2020

Yang membuat pernyataan,



Achmad Aziz Choiri
NIM. 051611133042

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Achmad Aziz Choiri

NIM : 051611133042

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

Optimasi Komposisi Nanosuspensi Hesperetin Yang Dibuat Dengan Metode *Wet Beads Milling* Berdasarkan *Design Of Experiment* (Doe)

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 pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana semestinya

Surabaya, 31 Agustus 2020

Yang membuat pernyataan,



Achmad Aziz Choiri
NIM. 051611133042

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT atas segala rahmat, taufik dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Optimasi Komposisi Nanosuspensi Hesperetin Yang Dibuat Dengan Metode *Wet Beads Milling* Berdasarkan *Design Of Experiment (Doe)***” ini dengan baik yang merupakan salah satu persyaratan untuk mendapatkan gelar sarjana farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.

Pada proses penyelesaian skripsi ini, penulis mendapatkan banyak bantuan dan dukungan dari berbagai pihak baik secara moral dan mental. Oleh karena itu, pada kesempatan ini perkenankanlah penulis untuk menyampaikan terimakasih kepada:

1. Dr.rer.nat Maria Lucia Ardhani Dwi Lestari, S.Si., M.Pharm., Apt. selaku pembimbing utama dan Dini Retnowati, S.Farm., M.Si., Apt selaku pembimbing serta yang telah sabar membimbing penulis dalam menyelesaikan skripsi dengan baik dan tepat waktu.
2. Prof. Dr. H. Mohammad Nasih, MT., SE., Ak., CMA. Selaku rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menimba ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
3. Prof. Dr. Hj. Umi Athijah, M.S., Apt. selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menimba ilmu di Fakultas Farmasi dan telah diberikan kesempatan untuk mengembangkan diri dengan fasilitas yang tersedia di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
4. Dr. Retno Sari, M.S., Apt. selaku Ketua Departemen Farmasetika yang telah menerima kami sebagai salah satu keluarga di departemen Farmasetika dan memberikan kami nasehat dan bimbingan selama skripsi berlangsung.

5. Para Laboran Departemen Farmasetika, bu Nawang, bu Arie dan Pak Dwi atas segala bantuan selama melakukan penelitian.
6. Dr. Dewi Isadiartuti, M.Si. selaku dosen penguji 1 dan Dr. Tristiana Erawati M., M.Si. selaku dosen penguji 2 yang telah memberikan masukan dan saran terhadap skripsi ini dapat selesai dengan lebih baik.
7. Dr. Riesta Primaharinastiti, S.Si., M.Si., Apt. selaku dosen wali yang telah memberikan dukungan dan motivasi selama menimba ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
8. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah ikhlas dan sabar dalam memberikan ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
9. Segenap Karyawan Fakultas Farmasi yang telah memberikan kemudahan dalam melayani selama berkuliah di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
10. Bapak Sulkhan dan Ibu Luluk Nafisah selaku orang tua penulis yang telah memberikan semangat dan dukungan moral sehingga dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
11. Muhammad Zaky Mubarak dan Habibie Fadlul Atho' selaku adik penulis yang telah memberikan semangat dan dukungan moral sehingga dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
12. Nanang Fachrudin, Jam'ul Fawaid, Abdur Rohim, Ita Hidayati, Lina Fiah, Ina Kusmirah, Siti Zulaikhah, Barly Hakim selaku adik dan kakak orang tua yang telah memberikan semangat dalam menyelesaikan skripsi.
13. Rekan seperjuangan Nanosuspensi, Azan Takwiman yang saling bahu membahu dalam memberikan semangat dan nasehat serta saran sehingga skripsi bisa terselesaikan dengan baik.

14. Rekan seperjuangan Skripsi Farmasetika Nanopartikel (Rachmad Lusia, Fitria, Fitri Almaidah, Antonius Gama W, dan Azan Takwiman) yang selalu memberikan nasehat dan selalu memberikan warna dalam mengerjakan skripsi sehingga bisa terselesaikan dengan baik.
15. Rekan-rekan skripsi departemen Farmasetika yang senantiasa menjadi teman diskusi dan atas toleransi dalam bergantian menggunakan instrumen yang ada di departemen Farmasetika.
16. Teman-teman grup Mamikos Surabaya (Yoga, Andri, Bayu, dan Rico), Cikorna (Achmad Naufal, Prima, Hefni dan Ardi), GTT (Azan, Errina, Devi, Effi, dan Istna) dan A boys (Azan, Wahyu, Helmi, Hisyam, Budi, Yoga, Zaesal, Zulfi, dan Faiz) yang selalu ada dan memberikan hiburan dan semangat dalam mengerjakan skripsi.
17. Teman-teman OPIUM 2016, khususnya A OPIUM yang selalu kompak sampai sekarang.
18. Kepada semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu per satu yang telah membantu banyak penulis dalam penyusunan skripsi ini.

Semoga Allah SWT membalasa kebaikan semua pihak atas bantuan dan dukungan yang diberikan kepada penulis. Tidak ada satupun kebenaran dan kesempurnaan kecuali Milik Allah SWT. Semoga, Tugas Akhir yang penuh kekurangan ini bisa bermanfaat dalam dunia kefarmasian pada umumnya

Surabaya, 31 Agustus 2020

Achmad Aziz Choiri

051611133042

RINGKASAN

Optimasi Komposisi Nanosuspensi Hesperetin Yang Dibuat Dengan Metode *Wet Beads Milling* Berdasarkan *Design Of Experiment* (DoE)

Achmad Aziz Choiri

Nanosuspensi merupakan dispersi dari kristal obat yang berukuran nanometer di dalam media pendispersi berupa air ataupun pelarut lainnya. Nanosuspensi terdiri dari 100% obat tanpa pembawa dan distabilkan dengan stabilisator. Metode nanosuspensi digunakan untuk meningkatkan laju disolusi dan kelarutan dari senyawa yang memiliki kelarutan rendah. Nanosuspensi menghasilkan ukuran partikel < 1000 nm dan pengecilan ukuran partikel hingga <200 nm dapat meningkatkan kelarutan bahan obat secara bermakna. Salah satu senyawa yang memiliki kelarutan yang rendah adalah hesperetin. Hesperetin merupakan bioflavonoid alam yang banyak ditemukan di kulit buah jeruk yang bermanfaat sebagai antioksidan dan anti inflamasi. Hesperetin memiliki kelarutan yang rendah dalam air, yaitu sebesar $15,72 \pm 0,58 \mu\text{g/ml}$. Proses reduksi ukuran partikel obat akan meningkatkan luas permukaan obat sehingga rentan terjadi agregasi, aglomerasi atau ostwald *ripening* sehingga harus ditambahkan stabilisator untuk mempertahankan kestabilan ukuran partikel obat dalam nanosuspensi. Stabilisator yang digunakan dalam penelitian ini adalah PVP K-30 dan Kollicoat IR[®] yang merupakan dua polimer yang memiliki tipe yang

berbeda. Kollicoat IR[®] merupakan polimer dengan tipe ampifilik sedangkan PVP K-30 merupakan polimer dengan tipe homopolimer.

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan faktor yang berpengaruh pada pembuatan dan penyimpanan nanosuspensi hesperetin serta komposisi formula nanosuspensi yang optimal. Terdapat empat faktor dalam pembuatan nanosuspensi yakni jenis polimer yang digunakan (Kollicoat IR[®] dan PVP K-30), konsentrasi polimer yang digunakan (10% b/b dan 20% b/b), ukuran *beads* yang digunakan (0,5 mm dan 1,0 mm) dan lama durasi *milling* (3 jam dan 6 jam). Pada penelitian ini, nanosuspensi hesperetin dibuat dalam 8 formula dengan metode *top down wet ball milling* yang memiliki beberapa keuntungan antara lain tidak menggunakan pelarut organik dalam pembuatannya, lebih mudah dalam proses pembuatan nanosuspensi dan mudah untuk *scale up* dari skala lab ke skala industri. Pada penelitian ini, nanosuspensi hesperetin dibuat dengan 4 faktor yang berpengaruh dan dibagi dalam 2 *level* (*high-low*). Penelitian dilanjutkan dengan pemeriksaan ukuran partikel dan morfologi nanosuspensi hesperetin pada saat pembuatan, penyimpanan 8°C dan suhu ruang selama 14 hari.

Hasil data nanosuspensi hesperetin menunjukkan bahwa terdapat pengaruh antara keempat faktor tersebut dalam proses pembuatan nanosuspensi hesperetin. Secara umum, ukuran partikel yang dihasilkan kurang dari 450 nm. F2 yang menggunakan komposisi Kollicoat IR[®] 20%, ukuran *beads* sebesar 0,5 mm dan durasi *milling* selama 6 jam dan F3 yang

menggunakan komposisi PVP K-30 10%, ukuran *beads* sebesar 0,5 mm dan durasi *milling* selama 6 jam menghasilkan ukuran partikel yang paling kecil, yaitu berukuran 223 nm dan 202 nm dan F8 yang menggunakan komposisi PVP K-30 20%, ukuran *beads* sebesar 1,0 mm dan dengan durasi *milling* selama 6 jam menghasilkan ukuran partikel yang terbesar yaitu sebesar 420 nm. Analisis data yang menggunakan *software minitab statistical* 19.0 dan didapatkan hasil pada *pareto chart*, *main effect* dan *interaction factor*. Hasil *pareto chart* menyatakan bahwa pemberian ukuran *beads* yang berbeda memberikan efek yang bermakna. Evaluasi selanjutnya adalah penyimpanan nanosuspensi hesperetin pada suhu 8°C dan suhu ruang selama 14 hari. Hasil data menunjukkan bahwa penggunaan Kollicoat IR® pada suhu 8°C memberikan persentase perubahan ukuran partikel yang lebih kecil daripada PVP K-30. Sedangkan, hasil data lain menunjukkan bahwa penggunaan PVP K-30 memberikan persentase perubahan ukuran partikel yang lebih kecil daripada Kollicoat IR® pada suhu ruang. Efektivitas penyimpanan nanosuspensi dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain suhu penyimpanan, besar konsentrasi dan jenis polimer yang digunakan. Suhu lingkungan penyimpanan yang berbeda menyebabkan pengaruh yang besar terhadap stabilitas nanosuspensi hesperetin. Semakin tinggi suhu pada saat penyimpanan nanosuspensi hesperetin, maka akan mengubah kelarutan secara signifikan pada tiap nanosuspensi. Selain itu, semakin tinggi suhu menyebabkan tumbuhnya kristal sehingga ukuran partikel dari nanosuspensi

meningkat dan mengakibatkan aglomerasi nanosuspensi hesperetin (Verma *et al.*, 2011). Hal ini bisa ditunjukkan pada **Gambar 5.3** yang menyatakan bahwa penyimpanan pada suhu ruang memberikan persentase perubahan ukuran partikel terbesar daripada pada suhu 8°C. PVP K-30 memberikan stabilitas nanosuspensi hesperetin lebih baik daripada Kollicoat IR® dalam penyimpanan pada suhu ruang dikarenakan PVP K-30 yang tidak dipengaruhi oleh viskositas dalam stabilisasi (Eerdenburgh *et al.*, 2009). Pemilihan jenis polimer yang berbeda sangat berpengaruh dalam stabilitas nanosuspensi hesperetin. Polimer Kollicoat IR® yang memiliki dua gugus, yaitu gugus hidrofilik dan hidrofobik memberikan perlindungan nanosuspensi hesperetin dengan mekanisme adsorpsi pada permukaan. Kollicoat IR® yang memiliki viskositas lebih besar daripada PVP K-30 akan meningkatkan stabilitas nanosuspensi hesperetin. Pemberian viskositas yang lebih tinggi, akan menyebabkan kekuatan polimer meningkat dan nanosuspensi hesperetin menjadi lebih stabil. Selain itu, Kollicoat IR® dapat lebih stabil pada suhu 8°C dikarenakan Kollicoat IR® memiliki mekanisme *film forming* yang menyebabkan polimer lebih efektif dalam melindungi partikel nanosuspensi hesperetin. Indeks Polidispersitas merupakan salah satu faktor yang menentukan tingkat stabilitas nanosuspensi hesperetin. Semakin kecil indeks polidispersitas maka semakin homogen partikel obat yang dihasilkan (Agrawal, 2011) dan semakin kecil pula kemungkinan partikel obat mengalami agregasi/ aglomerasi atau *ostwald ripening*

(Ohenoja, 2014). Hasil *pareto chart* dan *main effect* dari analisa Anova *factorial* menyatakan bahwa pemberian jenis polimer yang berbeda dan konsentrasi yang berbeda memberikan pengaruh yang besar dalam persentase perubahan ukuran partikel. Evaluasi dilengkapi dengan pengamatan morfologi nanosuspensi hesperetin menggunakan mikroskop cahaya. Tujuan dari pemeriksaan morfologis nanosuspensi hesperetin adalah untuk mengetahui terjadinya perubahan stabilitas nanosuspensi hesperetin yang ditandai dengan adanya agregasi atau aglomerasi atau *ostwald ripening* pada nanosuspensi hesperetin. Pada saat pembuatan, penyimpanan nanosuspensi hesperetin pada suhu 8°C dan suhu ruang selama 14 hari tidak ada yang mengalami agregasi atau aglomerasi dari nanosuspensi.

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ukuran *beads* berpengaruh dalam proses reduksi ukuran partikel nanosuspensi hesperetin, perbedaan jenis dan konsentrasi polimer berpengaruh pada proses penyimpanan nanosuspensi hesperetin. Penggunaan Kollicoat IR[®] stabil pada suhu 8°C dan PVP K-30 stabil pada suhu ruang. Kollicoat IR[®] 20% dengan menggunakan ukuran *beads* sebesar 0,5 mm dan dengan menggunakan durasi *milling* selama 6 jam memberikan ukuran partikel <250 nm.