

SKRIPSI

**PENGARUH KONSENTRASI KOLLICOAT® IR TERHADAP
DISOLUSI NANOSUSPENSI KERING HESPERETIN**



STEFFI ORDELIA VALENTINA

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN FARMASETIKA

SURABAYA

2021

SKRIPSI

**PENGARUH KONSENTRASI KOLLICOAT® IR TERHADAP
DISOLUSI NANOSUSPENSI KERING HESPERETIN**



STEFFI ORDELIA VALENTINA

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN FARMASETIKA

SURABAYA

2021

Lembar Pengesahan

**PENGARUH PENGGUNAAN KOLLICOAT® IR SEBAGAI
STABILISATOR NANOSUSPENSI DALAM PENINGKATAN
LAJU DISOLUSI HESPERETIN**

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas
Farmasi Universitas Airlangga**

2021

Oleh:

Steffi Ordelia Valentina

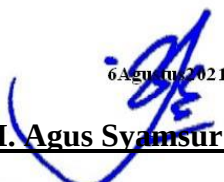
NIM. 051711133140

Skripsi ini telah disetujui pada tanggal 29 Juli 2021 oleh:

Pembimbing Utama,


Dr.rer.nat Maria L.A.D Lestari., Apt
NIP. 198004262005012004

Pembimbing Serta,


Dr. M. Agus Syamsur Rijal, M. Si.
NIP. 1968060719951219001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Steffi Ordelia Valentina

NIM : 051711133140

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Pengaruh Penggunaan Kollicoat® IR Sebagai Stabilisator Nanosuspensi Dalam Peningkatan Laju Disolusi Hesperetin

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

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

Surabaya, 19 Juli 2021

Yang membuat pernyataan,



Steffi Ordelia Valentina

NIM. 051711133140

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Steffi Ordellia Valentina

NIM : 051711133140

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

**Pengaruh Penggunaan Kollicoat® IR Sebagai Stabilisator Nanosuspensi Dalam
Peningkatan Laju Disolusi Hesperetin**

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, 19 Juli 2021

Yang membuat pernyataan,



Steffi Ordellia Valentina

NIM. 051711133140

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan pada Tuhan Yang Maha Esa, atas rahmat dan kasih-Nya kepada saya sebagai penulis naskah skripsi ini dengan judul Pengaruh Penggunaan Kollicoat® IR Sebagai Stabilisator Nanosuspensi Dalam Peningkatan Laju Disolusi Hesperetin. Penulis menyadari dalam penyusunan skripsi ini, tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ucapkan terima kasih kepada:

1. Dr.rer.nat. Maria L.A.D. Lestari., Apt, selaku Dosen Pembimbing Utama Skripsi
2. Dr.M Agus Syamsur Rijal, M., Si., selaku Dosen Pembimbing Serta Skripsi
3. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak, selaku Rektor Universitas Airlangga, 2021
4. Prof. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, 2021
5. Dr. Juni Ekowati, M.Si.,Apt, selaku Ketua Departemen Ilmu Kefarmasian Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, 2021
6. Prof. Dr. Dwi Setyawan, SSi, MSi, Apt, selaku Dosen Penguji Skripsi
7. Dr. Dewi Isadiartuti, M.Si., Apt, selaku Dosen Penguji Skripsi
8. Rr. Retno Widyowati, S.Si., M. Pharm., Ph.D., Apt, selaku Dosen Wali saya selama menempuh Pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
9. Orang tua saya Liem Jo Ming dan Cindy Lestari Dewi, Kakak-kakak saya Arygianni Valentino dan Jessicalina Joscelind Valentina yang telah mendukung dan memotivasi saya untuk menyelesaikan pendidikan saya selama ini.

Akhirnya, dari tidak ada manusia yang sempurna, dan termasuk saya sebagai penulis telah berusaha semaksimal mungkin. Semoga skripsi ini bermanfaat demi pengembangan pengetahuan dan wacana dalam bidang kefarmasian khususnya dalam industri kefarmasian di Indonesia bagi para pembaca. Amin.

Surabaya, 28 Juli 2021

Penulis,

Steffi Ordella Valentina

NIM. 051711133140

RINGKASAN

PENGARUH PENGGUNAAN KOLLICOAT® IR SEBAGAI STABILISATOR NANOSUSPENSI DALAM PENINGKATAN LAJU DISOLUSI HESPERETIN

Steffi Ordelia Valentina

Hesperetin merupakan bahan aktif obat yang termasuk dalam golongan obat BCS kelas II yang berarti memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Hal ini membuat Hesperetin memiliki laju disolusi yang rendah, padahal hesperetin merupakan salah satu bahan aktif baru yang memiliki banyak fungsi. Oleh karena itu laju disolusinya perlu ditingkatkan untuk mengoptimalkan dosis penggunaan yang digunakan. Peningkatan laju disolusi dapat dilakukan dengan salah satu caranya adalah sistem nanosuspensi dimana sistem ini menggunakan prinsip pengecilan ukuran partikel hingga berukuran nanometer yang kemudian didispersikan dalam media pendispersi yang dalam penelitian ini adalah air, dan distabilkan dengan polimer Kollicoat® IR.

Pengecilan ukuran dari mikrometer ke nanometer dilakukan dengan prinsip *Top-Down Technology* yang lebih mengandalkan prinsip pengurangan ukuran partikel yang lebih besar untuk mencapai ukuran nanometer seperti metode *milling* dengan skala laboratorium menggunakan magnetic stirrer dengan bantuan *yttrium stabilized zirconium beads* sebagai media *milling*.

Hingga saat ini nanosuspensi digunakan dalam berbagai bentuk sediaan baik likuid maupun solid. Namun karena faktor akseptabilitas, kemudahan penyimpanan (distribusi) dan kepraktisan penggunaannya nanosuspensi dalam bentuk solid lebih sering digunakan. Dalam penelitian ini formula yang dibuat merupakan formula yang digunakan sebagai studi pendahuluan dalam sediaan solid pelet yang akan disalutkan dengan nanosuspensi Hesperetin dengan metode *fluid bed coating*. Sehingga sebagai studi pendahuluan penelitian ini akan meneliti mengenai pengaruh pemberian konsentrasi Kollicoat® IR yang berbeda terhadap bentuk kering dari nanosuspensi Hesperetin.

Formulasi nanosuspensi dilakukan dengan dua tipe konsentrasi Kollicoat® IR yaitu 20% (b/b) dan 50% (b/b) terhadap bobot total formula yaitu campuran hesperetin dan Kollicoat® IR. Proses *milling* kedua formula dilakukan dengan target ukuran partikel < 200nm. Target tersebut dicapai dalam waktu ± 7 hari, dengan hasil akhir ukuran partikel nanosuspensi A adalah 165,6 nm dan nanosuspensi B adalah 192,0 nm. Dalam waktu yang sama nanosuspensi A memiliki ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan nanosuspensi B yang disebabkan oleh viskositas nanosuspensi B yang lebih tinggi yang menyebabkan sistem nanosuspensi lebih sulit untuk memutar pada saat penggilingan.

Uji disolusi dilakukan dengan variabel kontrol adalah nanosuspensi A dan nanosuspensi B, sedangkan variabel bebasnya adalah nanosuspensi A kering, nanosuspensi B kering. Dengan kata lain nanosuspensi diberi dua perlakuan yaitu dikeringkan dan dikeringkan kemudian diredispersi. Hal ini bertujuan untuk menentukan apakah terdapat perbedaan yang

bermakna dari penambahan konsentrasi Kollicoat® IR pada nanosuspensi Hesperetin kering. Kemudian dari hasil evaluasi uji disolusi dan analisa statistik didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada nanosuspensi A dengan nanosuspensi A kering dengan perhitungan faktor similitaritannya adalah 14,8%.

ABSTRACT

The Effect of Kollicoat® IR Concentration as a Nanosuspension Stabilizer in Increasing the Dissolution Rate of Hesperetin

Steffi Ordelia Valentina

Hesperetin is an active drug ingredient that belongs to the class II BCS drug class, which means it has low solubility and high permeability. This condition makes hesperetin has a low dissolution rate and bioavailability. Therefore, the dissolution rate needs to be increased to optimize the dosage used. One of the methods that can increase the dissolution rate is the nanosuspension drug delivery system that uses the principle of particle size reduction to nanometer, which will be dispersed in water and stabilized with Kollicoat® IR polymer. The method used for particle size reduction is the Top-Down Technology method which relies on reducing the size of larger particles to achieve nanometer sizes, such as milling techniques. Currently, nanosuspensions are widely used in solid dosage forms because of their acceptability, ease of distribution, and practicality of use. This research is a preliminary study in the manufacture of solid pellet preparations coated with hesperetin nanosuspension with the fluid bed coating method. So as a preliminary study, this research will examine the effect of giving different concentrations of Kollicoat® IR to the dry form of hesperetin nanosuspension. The selection of the Kollicoat® IR polymer was based on its advantages of having high water solubility, its good viscoelastic properties as a suitable pellet coating excipient, and its nature as an amphiphilic polymer. The dissolution test was carried out with the kontrol variable Nanosuspension, while the independent variables were dried nanosuspension and redispersed dried nanosuspension. In other words, this research has two kinds of nanosuspension, the first one is the dried one, and the other one is dried then redispersed one. This treatment was aimed to determine whether there was a significant difference in the addition of Kollicoat® IR concentration in dry hesperetin nanosuspension.

Keyword : *Hesperetin, Kollicoat® IR, particle size reduction, nanosuspension*

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan	i
SURAT PERNYATAAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	v
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II.....	5
2.1 Hesperetin.....	5
2.2 Nanosuspensi.....	5
2.2.1 Definisi.....	5
2.2.2 Pembuatan Larutan Nanosuspensi	6
2.3 Laju Disolusi	9
2.3.1 Definisi.....	9
2.3.2 Uji Disolusi	10
2.3.3 Uji Disolusi Terbanding.....	10

2.4	Kollicoat® IR	12
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....		14
3.1	Uraian Kerangka Konseptual	14
3.2	Kerangka Konseptual	16
3.3	Hipotesis.....	17
BAB IV		18
4.1	Alat dan Bahan	18
4.1.1	Alat.....	18
4.1.2	Bahan	18
4.2	Rancangan Penelitian	18
4.3	Komposisi Nanosuspensi Hesperetin	19
4.4	Variabel Penelitian	19
4.5	Definisi Operasional.....	19
4.6	Metode Penelitian.....	21
4.6.1	Kerangka Operasional.....	21
4.6.2	Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian.....	22
4.6.3	Pembuatan Nanosuspensi Hesperetin	23
4.6.4	Pengeringan Nanosuspensi Hesperetin	23
4.6.5	Evaluasi.....	23
4.6.6	Analisis Statistika.....	25
BAB V		27
5.1	Hasil Penelitian	27
5.1.1	Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian.....	27
5.1.2	Pemeriksaan Ukuran Partikel Nanosuspensi Hesperetin - Kollicoat® IR.....	28
5.1.3	Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Hesperetin	29
5.1.4	Linearitas Kurva Baku Hesperetin.....	30
5.1.5	Pemeriksaan Spektra <i>Differential Thermal Analysis</i> (DTA)	31

5.1.6	Penetapan Kadar Hesperetin dalam Nanosuspensi dan Nanosuspensi Kering..	34
5.1.7	Redispersi Nanosuspensi Kering	34
5.1.8	Uji Disolusi	36
5.1.9	Uji Disolusi Terbanding.....	37
5.1.10	Analisa Statistika	38
BAB VI.....		40
6.1	Kesimpulan.....	40
6.2	Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA		41
LAMPIRAN.....		44

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Kelarutan Kollicoat® IR pada berbagai pelarut	11
2.2 Perbandingan tegangan permukaan suspensi Kollicoat® IR dengan air.....	12
4.1 Komposisi Nanosuspensi Hesperetin.....	19
4.2 Daftar pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian.....	22
4.3 Komposisi Dapar Fosfat pH 6,8.....	24
5.1 Pemeriksaan Kualitatif Hesperetin.....	27
5.2 Pemeriksaan Kualitatif Kollicoat® IR.....	28
5.3 Data Ukuran Partikel Nanosuspensi dan Nanosuspensi Diredispersi	28
5.4 Hubungan absorban dengan konsentrasi Hesperetin dalam etanol 96%.....	30
5.5 Hasil penetapan kadar Hesperetin dalam Nanosuspensi A.....	34
5.6 Hasil Uji Disolusi Nanosuspensi A (Kollicoat® IR 2%).....	34
5.7 Hasil Uji Disolusi Nanosuspensi B (Kollicoat® IR 5%).....	35
5.8 Hasil perhitungan Uji Disolusi Terbanding Nanosuspensi	36
5.9 Efisiensi disolusi nanosuspensi Hesperetin-Kollicoat®IR.....	37
5.10 Intepretasi hasil uji <i>paired T-test</i> nanosuspensi hesperetin.....	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur kimia hesperetin.....	5
2.2 Ilustrasi proses homogenasi dengan tekanan tinggi.....	7
2.3 Ilustrasi proses media milling.....	8
3.1 Skema kerangka konseptual.....	15
4.1 Skema kerangka operasional.....	20
5.1 Spektra larutan hesperetin 1 ppm dalam etanol 96%.....	29
5.2 Kurva baku hesperetin dalam etanol 96%.....	30
5.3 Spektra DTA bahan aktif hesperetin.....	31
5.4 Spektra DTA Kollicoat® IR.....	31
5.5 Spektra DTA hesperetin dengan Kollicoat® IR.....	32
5.6 Spektra DTA nanosuspensi A.....	32
5.7 Spektra DTA nanosuspensi B.....	33
5.8 Redispersi nanosuspensi kering.....	34
5.9 Profil disolusi nanosuspensi A.....	35
5.10 Profil disolusi nanosuspensi B.....	36

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Spektra FTIR Bahan Baku.....	44
2. Spektra DTA Bahan Baku.....	46
3. Spektra DTA Sample Nanosuspensi Hesperetin.....	48
4. Ukuran Partikel.....	49
5. Spektra UV-Vis Serapan Gelombang Maksimum Kollicoat® IR.....	50
6. Hasil penetapan kadar Hesperetin dalam Nanosuspensi B.....	50
7. Hasil Uji Disolusi Nanosuspensi A.....	51
8. Hasil Uji Disolusi Nanosuspensi B.....	55
9. Perhitungan Uji Disolusi Terbanding.....	59
10. Hasil Pengujian Sampel <i>Paired T-Test</i>	62
11. Tabel Penimbangan.....	64

DAFTAR SINGKATAN

µg	: Mikrogram
µL	: Mikroliter
BCS	: <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
DTA	: <i>Differential Thermal Analysis</i>
IR	: <i>Immediate Release</i>
HPMC	: Hidroksipropil metilselulosa
HPT	: Hesperetin
mg	: Milligram
mm	: Milimeter
mL	: Mililiter
nm	: Nanometer
NS	: Nanosuspensi
PCS	: <i>Photon Correlation Spectroscopy</i>
PEG	: Polietilen glikol
ppm	: Part per million (mg/L atau µg/mL)
PVA	: Polivinil alkohol
p.a.	: Pro analisa
rpm	: <i>Rotation per minutes</i>
SDS	: Sodium Dodesil Sulfat
UV-VIS	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
X-RD	: <i>X-ray Diffraction</i>