

SKRIPSI

**PENGARUH KONSENTRASI POLIMER EUDRAGIT L100
TERHADAP SIFAT FISIKA KIMIA NANOSUSPENSI RUTIN
DENGAN SURFAKTAN POLOXAMER 188**



ANDREW GANI MULYA

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN
SURABAYA
2022**

SKRIPSI

**PENGARUH KONSENTRASI POLIMER EUDRAGIT L100
TERHADAP SIFAT FISIKA KIMIA NANOSUSPENSI RUTIN
DENGAN SURFAKTAN POLOXAMER 188**



ANDREW GANI MULYA

051811133081

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN
SURABAYA**

2022

i

Lembar Pengesahan

**PENGARUH KONSENTRASI POLIMER EUDRAGIT
L100 TERHADAP SIFAT FISIKA KIMIA
NANOSUSPENSI RUTIN DENGAN SURFAKTAN
POLOXAMER 188**

SKRIPSI

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

2022

Oleh:

Andrew Gani Mulya

NIM. 051811133081

**Usulan skripsi ini telah disetujui
tanggal 18 Agustus 2022 oleh:**

Pembimbing Utama

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

Pembimbing Serta

**Dr. apt. Dewi Isadiartuti, M.Si.
NIP. 196505201991022001**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Andrew Gani Mulya

NIM : 051811133081

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 Konsentrasi Polimer Eudragit L100 Terhadap Sifat Fisika Kimia Nanosuspensi Rutin Dengan Surfaktan Poloxamer 188

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 dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

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

Surabaya, 18 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Andrew Gani Mulya
NIM. 051811133081

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Andrew Gani Mulya

NIM : 051811133081

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

**Pengaruh Konsentrasi Polimer Eudragit L100 Terhadap Sifat Fisika Kimia
Nanosuspensi Rutin Dengan Surfaktan Poloxamer 188**

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, 18 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Andrew Gani Mulya
NIM. 051811133081

KATA PENGANTAR

Segala syukur dan puji hanya bagi Tuhan Yesus Kristus, oleh karena anugerah-Nya yang melimpah, kemurahan dan kasih setia yang besar akhirnya penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini dengan judul **“Pengaruh Konsentrasi Polimer Eudragit L100 Terhadap Sifat Fisika Kimia Nanosuspensi Rutin Dengan Surfaktan Poloxamer 188”** guna memenuhi salah satu persyaratan dalam mencapai Gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karenanya dalam menyempurnakan skripsi ini penulis mendapat banyak dukungan dan bimbingan dari beberapa pihak. Dengan tersusunnya skripsi ini, penulis ingin menyampaikan banyak ucapan terima kasih kepada seluruh pihak yang ikut membantu menyelesaikan penulisan skripsi penulis, diantaranya:

1. apt. Helmy Yusuf, S.Si. M.Sc., Ph.D., selaku dosen pembimbing utama yang dengan tulus telah meluangkan waktu untuk membimbing penulis dengan penuh kesabaran dan ikut serta memberikan arahan juga nasihat kepada penulis dalam rangka menyelesaikan penyusunan naskah skripsi.
2. Dr. apt. Dewi Isadiartuti, M.Si., selaku dosen pembimbing serta yang dengan tulus meluangkan waktu untuk membimbing penulis dengan penuh kesabaran dan ikut serta memberikan arahan juga nasihat kepada penulis dalam rangka menyelesaikan penyusunan naskah skripsi.
3. Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak., CA., selaku Rektor Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberikan kesempatan serta fasilitas kepada penulis selama mengikuti program sarjana juga dalam penyusunan naskah skripsi.
4. Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberikan kesempatan serta fasilitas kepada penulis selama mengikuti program sarjana farmasi juga dalam penyusunan naskah skripsi.
5. Dr. apt. Noorma Rosita, M.Si., dan apt. Dini Retnowati, S.Farm., M.Si., selaku dosen penguji yang dengan tulus membantu penulis dalam menyempurnakan naskah skripsi dengan kritik dan saran yang membantu penulis.

6. Prof. Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si., selaku Ketua Departemen Ilmu Kefarmasian yang telah memberikan kesempatan serta fasilitas kepada penulis selama mengikuti program sarjana juga dalam penyusunan naskah skripsi.
7. Prof. Dr. apt. Budi Suprpti, Dra., M.Si., selaku dosen wali penulis yang telah memberikan dukungan dan banyak pelajaran berharga bagi penulis selama berkuliah di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
8. Para dosen Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah mendidik dan memberikan ilmu pengetahuan yang berguna sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dan menyelesaikan program pendidikan Sarjana Farmasi dengan baik.
9. Seluruh dosen, laboran, serta segenap karyawan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah berjasa dalam memberikan pengalaman yang sangat berharga selama berkuliah di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
10. Kedua orang tua penulis, serta adik penulis yang selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi dengan baik.
11. Orchidea Meidy N.S., S.Si, yang selalu membantu penulis pada saat kesusahan, baik secara mental maupun dalam pengerjaan skripsi ini, yang juga membantu dengan tulus dan penuh kesabaran.
12. Mas Wahdah, Bu Nawang, Pak Dwi, Pak Eko, Pak Iwan, Pak Kus, yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi.
13. Rekan-rekan seperjuangan skripsi, B. Alvina K., Clara N., Tasya S., R. Adinda P., Aldo J. S., yang saling berjuang dan membantu untuk menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan tepat waktu.
14. Teman-teman Departemen Ilmu Kefarmasian dan KBK Farmasetika, yang telah membantu dalam program penelitian dan skripsi ini.
15. Sahabat dalam Grup Family, Kevin, Syarifah, Solomon, yang selalu memberi semangat, dan menjadi zona nyaman penulis dalam berbagi suka dan duka.
16. Sahabat dalam Grup Vario Manji, Kevin, Solomon, Rio, Firdaus, Dicky, Hasya, dan Steven A., yang selalu memberi semangat, dan menjadi zona nyaman penulis dalam berbagi suka dan duka.
17. Sahabat dalam Grup Pusink Gemink, Kevin, Clara, Steven G., Alvina, yang selalu memberi semangat, dan menjadi zona nyaman penulis dalam berbagi suka dan duka.

18. Mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Angkatan 2018, khususnya kelas A, yang telah banyak memberikan warna dan cerita dalam menempuh pendidikan gelar sarjana farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
19. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini memiliki banyak keterbatasan. Penulis berharap penelitian ini dapat bermanfaat bagi perkembangan dan pengetahuan di bidang kefarmasian. Akhir kata penulis mengucapkan terima kasih.

Surabaya, 5 Agustus 2022

Penulis

RINGKASAN

Pengaruh Konsentrasi Polimer Eudragit L100 Terhadap Sifat Fisika Kimia Nanosuspensi Rutin Dengan Surfaktan Poloxamer 188

Andrew Gani Mulya

Rutin (Rutinose) merupakan golongan polifenolik flavonoid yang banyak ditemukan pada tanaman seperti gandum kuda, passion flower, apel, teh dan *Ginkgo biloba*. Rutin memiliki sejumlah aktivitas farmakologis yang kuat seperti aktivitas antioksidan, hepatoprotektif, antidiabetik, antikarsinogenik, neuroprotektif, kardioprotektif, dan nefroprotektif. Namun rutin diklasifikasikan dalam BCS Kelas II karena memiliki keterbatasan berupa kemampuan melarut dalam air yang buruk, bioavailabilitasnya yang buruk, serta stabilitas dan permeabilitas membran yang terbatas. Untuk meningkatkan kelarutan, senyawa rutin dikembangkan dalam bentuk nanosuspensi. Nanosuspensi merupakan dispersi partikel obat koloidal sub-mikron (ukuran $< 1\mu\text{m}$) yang terdispersi dalam air distabilkan oleh surfaktan dan polimer. Nanosuspensi dapat memperbaiki bioavailabilitas oral yang buruk dengan mengecilkan ukuran partikel padatan bahan aktif akan meningkatkan luas permukaan yang mempengaruhi laju disolusi, serta mengubah farmakokinetik bahan obat dengan meningkatkan keamanan dan efikasi obat.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jumlah polimer Eudragit L100 terhadap karakteristik fisik (ukuran partikel, morfologi, sifat termal, dan gugus fungsi), penetapan kadar, dan profil disolusi dari nanosuspensi Rutin. Metode pembuatan nanosuspensi yang paling mudah dilaksanakan adalah metode nanopresipitasi. Nanosuspensi dibuat dengan melarutkan Eudragit L100 dan Rutin dengan pelarut metanol p.a. lalu melarutkan Poloxamer 188 dengan air bebas CO₂. Selanjutnya, larutan Rutin-Eudragit L100 ditambahkan ke dalam larutan Poloxamer 188 sehingga akan terjadi salting out. Setelah itu, dilakukan proses sonikasi, evaporasi metanol, dan reduksi ukuran partikel sediaan nanosuspensi Rutin. Hasil nanosuspensi Rutin berupa suspensi. Penelitian dilakukan dengan pembuatan 2 formula yaitu dengan perbandingan jumlah Rutin : Eudragit L100 : Poloxamer 188 sebesar 1:5:2 (F1) dan 1:10:2 (F2). Polimer Eudragit L100 memiliki sifat larut dalam pH basa sehingga cocok untuk mengenkapsulasi bahan aktif obat agar tidak terdegradasi di lambung. Penggunaan Poloxamer sebagai surfaktan untuk memperkecil tegangan permukaan antar bahan obat dengan air yang diharapkan dapat meningkatkan kelarutannya dalam air (solubilizing agent), menghindari agregasi, dan juga sedimentasi pada sediaan nanosuspensi.

Hasil penelitian karakteristik organoleptis secara visual menunjukkan kedua formula memiliki penampakan warna putih keruh. Pemeriksaan ukuran partikel menunjukkan F2 memiliki ukuran partikel yang lebih besar dari F1 akibat adanya penambahan jumlah polimer. Uji morfologi kedua formula dengan mikroskop cahaya memiliki ukuran lebih kecil dan bentuk yang lebih teratur dibandingkan dengan senyawa rutin. Pada analisis gugus fungsi menggunakan FTIR menunjukkan tidak adanya perubahan gugus fungsional antara bahan rutin dengan nanosuspensi rutin kedua formula. Hasil analisis sifat termal menggunakan DSC menunjukkan kedua formula memiliki puncak endotermis yang berbeda dan lebih tajam dibandingkan dengan bahan rutin, hal ini menunjukkan campuran nanosuspensi tersebut sudah homogen dan sudah menyatu dengan matriks membentuk struktur yang solid menyerupai kristal. Pada penetapan kadar sediaan nanosuspensi rutin formula F1 didapatkan nilai rata-rata %EE sebesar $79,301 \pm 0,455\%$ dan nilai rata-rata %DL sebesar $9,815 \pm 0,056\%$. Pada nanosuspensi rutin formula F2 didapatkan nilai rata-rata %EE sebesar $90,426 \pm 0,920\%$.

dan nilai rata-rata %DL sebesar $6,956 \pm 0,058\%$. Uji disolusi nanosuspensi rutin dilakukan dengan menggunakan media disolusi dapar fosfat pH 6,8. Berdasarkan uji disolusi dengan metode disolusi diperoleh hasil bahwa %terdisolusi rutin paling tinggi terjadi pada menit ke-5 pada kedua formula, sedangkan senyawa rutin masih belum mencapai kadar maksimal pada menit ke-60. Berdasarkan data yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa bentuk nanosuspensi dapat meningkatkan waktu dan jumlah disolusi rutin dibandingkan dengan bahan aktif rutin.

Berdasarkan data hasil karakteristik fisik, penetapan kadar, dan profil disolusi dapat disimpulkan bahwa penambahan konsentrasi Eudragit L100 pada nanosuspensi rutin Formula F2 menunjukkan karakteristik fisika kimia yang lebih baik meliputi ukuran partikel, morfologi, sifat termal, gugus, *Entrapment Efficiency* (EE%) dan *Drug Loading* (%DL), dan waktu disolusi nanosuspensi rutin. Profil disolusi nanosuspensi rutin meningkat hingga 3,3 kali lipat dibandingkan senyawa rutin.

ABSTRACT

The Effect of Eudragit L100 Polymer Concentration on Physical Chemical Properties of Rutin Nanosuspension with Poloxamer 407 as Surfactant

Andrew Gani Mulya

Poor bioavailability and low solubility in water of rutin limits its clinical use. This study aimed to produce a nanoparticle of rutin in the form as using Eudragit L100 as polimer and Poloxamer 188 as surfactant. Two formulas (F1 and F2) were made to determine the effect of the Eudragit L100 composition, with each formula ratio containing rutin : Eudragit L100 : Poloxamer 188 1:5:2 as F1 and 1:10:2 as F2. Rutin nanosuspension was prepared by the nanoprecipitation technique. Afterward, evaluations were carried out to each formula, such as physicochemical characteristics and in-vitro drug release profiles. The result of developed rutin nanosuspension showed that the Entrapment Efficient Percentage and Drug Loading Percentage of rutin was sufficiently high. They were homogenous in shape and their sizes were in the nanometric dimensions. DSC thermogram and FTIR spectrum showed the change of Rutin crystallinity. The in vitro release study of rutin nanosuspension formulations revealed enhancement of dissolution rate of rutin in a release media of phosphate buffer solution (pH 6.8), when compared to free drug. These results reveal that formulating nanosuspension with Eudragit L100 and Poloxamer 188 could be a potential drug delivery system to the colon with enhanced solubility and hence improved the pharmacology activity of rutin.

Keyword : Rutin, Eudragit L100, Poloxamer 188, Nanosuspension, Physicochemical properties

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
SURAT PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
RINGKASAN	viii
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Permasalahan.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tinjauan Rutin	5
2.2 Tinjauan Nanosuspensi	8
2.3 Tinjauan Bahan Tambahan	14
2.3.1 EUDRAGIT L100.....	14
2.3.2 POLOXAMER 188.....	16
2.4 Karakterisasi Nanosuspensi	18
2.4.1 Sifat Fisika Kimia	18
2.4.1.1 Ukuran Partikel	18
2.4.1.2 Mikroskop Cahaya	19
2.4.1.3 Differential Scanning Calorimetry (DSC)	20
2.4.1.4 Fourier Transforms Infrared (FTIR)	20
2.5 Uji Disolusi	21

2.5.1	<i>Entrapment Efficiency</i> (%EE) dan <i>Drug Loading</i> (%DL).....	21
2.5.2	Uji Disolusi In-Vitro	21
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....		23
3.1	Uraian Kerangka Konseptual.....	23
3.2	Hipotesis	25
3.3	Kerangka Konseptual.....	26
BAB IV METODE PENELITIAN		27
4.1	Rancangan Penelitian.....	27
4.2	Variabel Penelitian.....	27
4.3	Kerangka Operasional.....	28
4.4	Definisi Operasional	29
4.5	Bahan Penelitian	29
4.6	Instrumen Penelitian	30
4.7	Tahapan Penelitian.....	30
4.7.1	Pembuatan Sediaan Nanosuspensi Rutin	30
4.7.2	Karakteristik Fisika Kimia	31
4.7.3	Profil Disolusi Nanosuspensi Rutin	31
4.7.4	Analisis Data	33
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		34
5.1	Pemeriksaan Organoleptis	34
5.2	Ukuran Partikel Nanosuspensi Rutin	35
5.3	Morfologi Nanosuspensi Rutin	35
5.4	Hasil FTIR Nanosuspensi Rutin	38
5.5	Sifat Termal Nanosuspensi Rutin	39
5.6	Hasil Perhitungan <i>Entrapment Efficiency</i> (%EE) dan <i>Drug Loading</i> (%DL)	40
5.7	Profil Disolusi	43
5.8	Analisis Data Statistik.....	47
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		48
6.1	Kesimpulan	48
6.2	Saran	48
DAFTAR PUSTAKA		48
LAMPIRAN.....		53

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
II.1 Keuntungan dan kelemahan media milling	10
II.2 Keuntungan dan kelemahan teknik homogenisasi tekanan tinggi	11
II.3 Keuntungan dan kelemahan teknik presipitasi	12
II.4 Keuntungan dan kelemahan teknik difusi pelarut emulsi	13
II.5 Keuntungan dan kelemahan teknik difusi pelarut emulsi	14
II.6 Karakteristik Eudragit L100	16
II.7 Karakteristik Poloxamer 188	18
IV.1 Rancangan Formulasi Nanosuspensi Rutin	30
V. 1 Ukuran partikel nanosuspensi rutin F1 dan F2	35
V. 2 Absorban rutin dalam berbagai konsentrasi	41
V. 3 Hasil %EE dan %DL nanosuspensi rutin F1 F2	43
V. 4 Absorban rutin dalam berbagai konsentrasi dengan pelarut dapar fosfat pH 6,8	43
V. 5 Hubungan jumlah %Terdisolusi pada nanosuspensi rutin F1, F2, dan rutin terhadap waktu	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
II.1 Struktur rutin	5
II.2 IR Spektra dari Rutin	6
II.3 Struktur Eudragit L100	15
II.4 Struktur Poloxamer	17
II.5 Skema susunan mikroskop cahaya	19
III.1 Kerangka Konseptual	26
IV.1 Kerangka Operasional	28
V.1 Sediaan Nanosuspensi Rutin F1 dan F2	34
V.2 Morfologi sediaan nanosuspensi menggunakan pewarnaan metilen blue dan senyawa tunggalnya pada berbagai perbesaran	37
V.3 Spektra FTIR Poloxamer 188, Eudragit L100, Rutin, Nanosuspensi rutin F1, Nanosuspensi rutin F2	38
V.4 Termogram DSC untuk Poloxamer 188, Eudragit L100, Rutin, Nanosuspensi rutin F1, Nanosuspensi rutin F2	39
V.5 Panjang gelombang maksimum rutin pada konsentrasi 4 ppm dan 40 ppm	41
V.6 Linearitas Kurva Baku Rutin pada $\lambda = 255,0$ nm	42
V.7 Linearitas Kurva Baku Rutin Uji %Terdisolusi pada $\lambda = 255,0$ nm	44
V.8 Profil %Terdisolusi nanosuspensi rutin F1, F2, dan rutin terhadap waktu	46

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman	
Lampiran 1 – Organoleptis Sediaan Nanosuspensi	54
Lampiran 2 - Perhitungan Persen EE dan DL	54
Lampiran 3 - Perhitungan disolusi	58
Lampiran 4 - Spektra FT-IR Bahan	63
Lampiran 5 - Termogram DSC Bahan	66
Lampiran 6 - Ukuran Partikel	69
Lampiran 7 - Analisis Uji Statistika dengan SPSS	71

DAFTAR SINGKATAN

abs	: absorban
AU	: <i>Arbitrary Unit</i>
DL	: <i>Drug Loading</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
DSC	: <i>Differential Scanning Calorimetry</i>
EE	: <i>Entrapment Efficiency</i>
Eu L100	: Eudragit L100
F1	: Formula 1
F2	: Formula 2
FTIR	: <i>Fourier-Transform Infrared Spectroscopy</i>
PDI	: <i>Polydispersity Index</i>
ppm	: <i>part per million</i>
Px188	: Poloxamer 188
SD	: Standar Deviasi
Sig.	: <i>Statistical Significance</i>
UV-vis	: <i>Ultraviolet-visible</i>
WL	: <i>Wavelength</i>