

SKRIPSI

PENGARUH KONSENTRASI POLIMER EUDRAGIT L100 TERHADAP SIFAT FISIKA KIMIA NANOSUSPENSI RUTIN DENGAN SURFAKTAN POLOKSAMER 188 DAN POLOKSAMER 407



RISQI ADINDA PUTRI HIDAYAT

NIM. 051811133180

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN

SURABAYA

2022

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SKRIPSI

PENGARUH KONSENTRASI POLIMER EUDRAGIT L100 TERHADAP SIFAT FISIKA KIMIA NANOSUSPENSI RUTIN DENGAN SURFAKTAN POLOKSAMER 188 DAN POLOKSAMER 407



RISQI ADINDA PUTRI HIDAYAT

NIM. 051811133180

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN

SURABAYA

2022

Lembar Pengesahan

**PENGARUH KONSENTRASI POLIMER EUDRAGIT L100
TERHADAP SIFAT FISIKA KIMIA NANOSUSPENSI
RUTIN DENGAN SURFAKTAN POLOKSAMER 188 DAN
POLOKSAMER 407**

SKRIPSI

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

2022

Oleh:

Risqi Adinda Putri Hidayat

051811133180

Naskah skripsi ini telah disetujui pada 1 Agustus 2022 oleh:

Pembimbing Utama



apt. Helmy Yusuf, S.Si., M.Sc., PhD.
NIP. 197907152003121002

Pembimbing Serta



Dr. ap. Rieta P, S.Si., M.Si.
NIP. 197204181997032001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Risqi Adinda Putri Hidayat

NIM : 051811133180

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

PENGARUH KONSENTRASI POLIMER KUDRAGIT L180 TERHADAP SIFAT FISIKA KIMIA NANOSUSPENSI RUTIN DENGAN SURFAKTAN POLISAMER TERDAN POLISAMER J07

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 dipertanggungjawabkan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 1/08/2022

Yang membuat pernyataan,

Risqi Adinda Putri

NIM 051811133180

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Risqi Adinda Putri Hidayat

NIM : 051811133180

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

PENGARUH KONSENTRASI POLIMER PVP-*CL* TERHADAP Sifat FISIKA KIMIA NANOSUSPensi RUTIN DENGAN SURFaktan POLYMER-*CL* DAN POLYMER-*CL*

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 dipertanggungjawabkan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 1/08/2022

Yang membuat pernyataan,



Risqi Adinda Putri

NIM 051811133180

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim, pertama saya ucapkan puji syukur kehadiran Allah SWT dimana atas rahmat dan kuasa beliau saya dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul **PENGARUH KONSENTRASI POLIMER EUDRAGIT L100 TERHADAP SIFAT FISIKA KIMIA NANOSUSPENSI RUTIN DENGAN SURFAKTAN POLOKSAMER 188 DAN POLOKSAMER 407** dengan sebaik-baiknya. Penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan bimbingan berbagai pihak, untuk itu perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada :

1. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak.,CMA. yang telah memberikan kesempatan saya untuk menyelesaikan pendidikan program sarjana di Universitas Airlangga.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Prof. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D, Apt. yang telah memberikan kesempatan saya untuk menyelesaikan pendidikan program sarjana di Universitas Airlangga.
3. Bapak Helmy Yusuf, S.Si., M.Sc., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dalam memberikan semua arahan, masukan dan bantuan serta nasehat dengan sabar selama penulis menyelesaikan naskah skripsi.
4. Dr. Riesta Primaharinastiti, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing serta dalam memberikan semua arahan, masukan dan bantuan serta nasehat dengan sabar selama penulis menyelesaikan naskah skripsi.
5. Prof. Dra. Apt. Esti Hendradi, M.Si., Ph.D., dan Ibu Melanny Ika Sulistyowati, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan masukan serta arahan untuk menjadikan skripsi ini lebih baik lagi.
6. Ibu Dr. Tri Widiandani, S.Si., Sp.FRS., Apt. selaku dosen wali yang telah menemani, memberikan arahan, bimbingan dan masukan dari awal semester hingga saat ini selama menuntut ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
7. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah banyak memberikan pengetahuan, bimbingan, ilmu, serta arahan selama penulis menempuh pendidikan.

8. Mama dan papa tercinta, Hidayat dan Titin Muawanah, meskipun dari jauh tetap memberikan doa, semangat, kasih sayang, serta cintanya yang tak pernah putus hingga penulis berada di titik saat ini.
9. Kakak tersayang, Raga Aditya, yang selalu memberikan dukungan baik secara materi dan moril, memberikan kasih sayang dan cintanya tanpa terputus untuk penulis.
10. Kakak Orchidea Meidy dan Mas Wahdah selaku asisten dosen yang telah menemani, membantu, mengarahkan penulis selama melakukan penelitian di laboratorium.
11. Teman-teman seperjuangan skripsi, Tasya Sherina, Clara Ayu, Brigitta Alvina, Andrew Gani, Aldo Julio yang selalu saling memberikan semangat serta dukungan selama proses pengerjaan skripsi dalam keadaan sedih dan senang selalu dilalui bersama-sama.
12. Teman-teman terdekat selama masa perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Angeline Tirza, Ardio Harya, Gerindra Heksa, Dwi wijayanti, Fa'izah Lailiartika, Annisa Suha, Renita yang telah membawa keceriaan, semangat serta menemani selama masa perkuliahan.
13. Teman-teman saya yang sudah seperti keluarga saya sendiri, Cynthia, Lely, Jacklin, yang telah menemani, memahami dan selalu memberikan rasa seperti keluarga.
14. Teman-teman flakka kelas D yang telah bersama saya dari awal perkuliahan hingga saat ini.
15. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.

Akhir kata, Semoga Allah SWT dapat membalas segala kebaikan yang telah diberikan serta memberikan kemudahan dalam segala urusan Bapak dan Ibu, serta teman-teman sekalian. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kefarmasian selanjutnya.

RINGKASAN

Pengaruh Konsentrasi Polimer Eudagrit L100 Terhadap Sifat Fisika Kimia Nanosuspensi Rutin Dengan Surfaktan Poloksamer 188 dan Poloksamer 407

Risqi Adinda Putri Hidayat

Rutin merupakan flavonoid yang dapat ditemukan pada sari buah, kulit dan daging buah jeruk, kismis, apel dan sayur-sayuran dengan banyak manfaat terapeutik (Setiawan Yusuf and Untari, 2005). Rutin memiliki kelarutan yang buruk sehingga digolongkan ke dalam golongan biopharmaceutics classification system (BCS) kelas II (Torres-Flores *et al.*, 2019). Sistem nanosuspensi merupakan pendekatan yang banyak menarik perhatian dalam implementasinya untuk meningkatkan kelarutan bahan obat. Nanosuspensi merupakan dispersi koloid submikron dari partikel obat berukuran nano yang digunakannya surfaktan sebagai penstabil. Dapatnya meningkatkan stabilitas fisik dan kimia obat serta nanosuspensi dapat menyediakan penargetan obat pasif (Agrawal and Patel, 2011). Metode presipitasi yang bekerja dengan cara menjebak molekul obat didalam nanopartikel polimer (Torres-Flores *et al.*, 2019).

Pada pembuatan nanosuspensi, bisa digunakan polimer sebagai matriks penjebak bahan obat. Salah satu polimer yang digunakan adalah Eudagrit L100. Polimer ini memiliki basis kopolimer asam metakrilat dan metil metakrilat dengan perbandingan 1:2. Penggunaan eudagrit bergantung pada pH lokasi kerja obat yang akan dituju baik pada lambung maupun pada usus (Moustafine *et al.*, 2008). Selain polimer, pembuatan nanosuspensi juga melibatkan penggunaan surfaktan. Salah satu surfaktan yang digunakan adalah dari golongan Poloksamer. Poloksamer tersusun dari poli etilen oksida (PEO) dan poli propilen oksida (PPO). Poloksamer 188 dan Poloksamer 407 memiliki struktur kimia yang serupa namun memiliki berat molekul (BM) yang berbeda. Poloksamer 188 memiliki berat molekul (BM) sebesar 7680 – 9510 Da, sedangkan Poloksamer 407 memiliki berat molekul (BM) sebesar 9840 – 14600 H (Patel *et al.*, 2009). Pada Poloksamer 188 memiliki PEO hidrofilik sebesar 80 dan PPO hidrofobik 27, sedangkan pada Poloksamer 407 memiliki PEO hidrofilik 101 dan PPO hidrofobik 56. Surfaktan dalam hal ini dapat membantu membatasi terjadinya laju rekristalisasi dengan cara meningkatkan ketercampuran obat dengan matriks (Patel *et al.*, 2009). Pada penggunaan surfaktan Poloksamer 407 secara tunggal dapat memfasilitasi memperbaiki kelarutan obat dan meningkatkan bioavailabilitas yang tidak baik. Penambahan tipe surfaktan yang lain dapat lebih optimal dalam hasil penggunaannya. Penambahan surfaktan Poloksamer 188 pada Poloksamer 407 dapat mendorong aksi Poloksamer 407 dengan mengoptimalkan suhu transisi serta dapat meningkatkan sifat bioadhesif. Kombinasi poloksamer ini juga dapat meningkatkan bioavailabilitas secara optimal (Dumortier *et al.*, 2006).

Penelitian ini dilakukan untuk melihat bagaimana pengaruh bagaimana pengaruh konsentrasi Eudagrit L100 terhadap karakteristik fisika kimia nanosuspensi rutin meliputi ukuran partikel, morfologi, sifat termal, gugus fungsi, %EE, dan %DL serta

profil pelepasan dari nanosuspensi yang dibuat dengan perbandingan berat Rutin : Eudragit L100 : Poloksamer 188 : Poloksamer 407 (1:5:1:1) dan (1:10:1:1). Hasil dari penelitian yang dilakukan diharapkan dapat meningkatkan efektifitas terapeutik rutin serta dapat menjadi pertimbangan dalam formulasi senyawa rutin.

Tahapan pembuatan nanosuspensi rutin diawali dengan melarutkan rutin dan eudragit L100 dalam methanol. Kemudian larutan eudragit L100 dimasukkan ke dalam larutan Poloksamer 188 dan Poloksamer 407 sedikit demi sedikit. Selanjutnya nanopartikel akan membentuk sistem koloid susu lalu dilakukan proses pengadukan dan sonifikasi. Selanjutnya dilakukan pengujian evaluasi terhadap nanosuspensi rutin. Pengujian ini untuk mengevaluasi karakteristik fisik meliputi ukuran partikel, indeks polidispersitas, karakterisasi morfologi dengan scanning electron microscopy (SEM), karakterisasi fourier transforms infrared (FTIR), dan differential scanning calorimetry (DSC). Uji pelepasan yang dilakukan meliputi efisiensi penjejakan (EE), drug loading (DL), dan uji pelepasan.

Berdasarkan penelitian serta hasil analisis yang dilakukan terhadap Konsentrasi Polimer Eudragit L100 Terhadap Sifat Fisika Kimia Nanosuspensi Rutin dengan kombinasi Surfaktan Poloksamer 188 dan Poloksamer 407 didapatkan hasil bahwa jumlah polimer yang digunakan yaitu Eudragit L100 akan mempengaruhi sifat fisika kimia nanosuspensi rutin. Semakin banyak jumlah polimer yang digunakan maka akan semakin besar ukuran partikel nanosuspensi rutin. Terhadap morfologi nanosuspensi rutin tidak dipengaruhi oleh jumlah polimer yang digunakan. Titik lebur nanosuspensi rutin akan semakin turun jika jumlah polimer yang digunakan semakin banyak. Polimer Eudragit L100 tidak berpengaruh terhadap perubahan gugus fungsi nanosuspensi rutin. Peningkatan jumlah Eudragit L00 yang digunakan tidak berpengaruh terhadap %EE dan %DL nanosuspensi rutin. Profil pelepasan nanosuspensi rutin termasuk ke dalam kategori *fast dissolving product* karena pada menit ke 10 sudah terdisolusi 100% dan pada rutin tunggal masih terdisolusi 30%. Jumlah polimer Eudragit L100 yang digunakan tidak memberikan adanya perbedaan bermakna pada nanosuspensi rutin.

ABSTRACT

EFFECT OF CONCENTRATION OF POLYMER EUDRAGITE L100 ON PHYSICAL CHEMICAL PROPERTIES OF RUTIN NANOSUSPENSION WITH POLOXAMER 188 AND POLOXAMER 407 SURFACTANTS

Risqi Adinda Putri Hidayat

Low or poor solubility possessed by rutin can affect the mechanism of action of drugs in the body. Therefore, it is necessary to make preparations into nanosuspensions in order to produce nano-shaped drug particles in the hope of increasing the solubility of rutin which will also increase bioavailability. The nanosuspension system works by trapping the routine in the system using Eudragit L100 polymer and the combination of surfactants used is Poloxamer 188 and Poloxamer 407. The difference between the two formulas lies nanosuspension system was tested for physical and chemical characteristics including particle size, microscopy and DSC tests. Dissolution, FTIR, %EE, and %DL tests were also performed. The particle test showed that the nanosuspension system had met the particle size for nano. In the microscopic test it can be seen how the physical state of the nanosuspension system is. DSC shows that F1 has a sharper result than F2. The dissolution test showed that the nanosuspension system had been successful in increasing the solubility of a single rutin. %EE and %DL in both formulas showed good rutin entrapment because they reached 90.462%. FTIR showed that there was no chemical interaction between Eudragit L100 polymer, which could be seen from the absence of changes in the rutin functional groups.

Keyword : Nanosuspension, Rutin, Eudragit L100, Poloxamer 188, Poloxamer 407.

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	iii
SURAT PERNYATAAN	iv
SURAT PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR	vi
RINGKASAN	viii
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Permasalahan	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tinjauan Rutin	6
2.1.1 Sifat Fisiko Kimia Rutin	6
2.1.2 Farmakologi Rutin	7
2.1.3 Aktivitas Senyawa Rutin	8
2.1.4 Farmakokinetik Rutin	9
2.2 Tinjauan BCS Kelas II	10
2.3 Tinjauan Nanosuspensi	11
2.3.1 Karakteristik Nanosuspensi	11
2.3.2 Keuntungan Nanosuspensi	11
2.3.3 Teknik Pembuatan Nanosuspensi	12
2.4 Tinjauan Bahan Tambahan	14
2.4.1 Eudragit L100	14
2.4.2 Poloksamer 188 dan Poloksamer 407	16
2.5 Karakterisasi Nanosuspensi	18
2.5.1 Morfologi dengan Mikroskop Cahaya	18
2.5.2 DSC	19

2.5.3	Ukuran Partikel	19
2.5.4	FTIR.....	19
2.6	Entrapment Efficiency dan Drug Loading	20
2.7	Profil Pelepasan.....	21
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL		22
3.1	Uraian Kerangka Konseptual	22
3.2	Hipotesis.....	23
3.3	Kerangka Konseptual	24
BAB IV METODE PENELITIAN		25
4.1	Rancangan Penelitian	25
4.2	Variabel Penelitian	25
4.3	Definisi Operasional	26
4.4	Bahan dan Alat Penelitian.....	27
4.4.1	Bahan Penelitian	27
4.4.2	Alat Penelitian	27
4.4.3	Rancangan Penelitian.....	27
4.5	Metode Penelitian	27
4.5.1	Pembuatan Nanosuspensi Rutin	27
4.6	Evaluasi.....	28
4.6.1	Karakterisasi Sifat Fisika Kimia Nanosuspensi Rutin.....	28
4.6.2	Entrapment Efficiency (%EE) Dan Drug Loading (%DL).....	29
4.6.3	Profil Pelepasan	30
4.6.4	Analisis Data Kuantitatif	31
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....		32
5.1	Karakterisasi Sifat Fisika Kimia Nanosuspensi Rutin	33
5.1.1	Pemeriksaan Organoleptis Nanosuspensi Rutin	33
5.1.2	Ukuran Partikel	33
5.1.3	Mikroskop.....	34
5.1.3	FTIR.....	35
5.1.4	DSC.....	36
5.2	Efisiensi Penjebakan (%EE) Dan Drug Loading (%DL).....	38
5.3	Profil Pelepasan.....	41
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		44
6.1	Kesimpulan	44
6.2	Saran.....	44

DAFTAR PUSTAKA.....	45
Lampiran.....	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
2. 1. Struktur Kimia Senyawa Rutin (Semwal <i>et al.</i> , 2021).	8
2. 2. Biosintesis Rutin dari Fenilalanin (Semwal <i>et al.</i> , 2021).	9
2. 3. Struktur Kimia Eudragit L100 (Moustafine <i>et al.</i> , 2008).	14
2. 4. Struktur Kimia Poloksamer (Rowe <i>et al.</i> , 2009).	16
2. 5. Morfologi nanosuspensi rutin (Mauludin and Müller, 2013).	18
2. 6. Spektra IR Rutin. Berada pada bilangan gelombang 4000-400 cm ⁻¹	20
5.1 Gambar mikroskopik perbesaran 400x, A) Nanosuspensi F1,B) Nanosuspensi F2, C) Rutin tunggal, D) Zoom partikel F1.	35
5. 2 Hasil analisis FTIR Poloksamer 407, Eudragit L100, Poloksamer 188, Rutin, Formula 1 (Eudragit L100 25mg), Formula 2 (Eudragit L100 50mg)	36
5. 3 Termogram DSC Poloksamer 407, Eudragit L100, Poloksamer 188, Rutin, Formula 1 (Eudragit L100 25mg), Formula 2 (Eudragit L100 50mg)	37
5. 4 Panjang gelombang maksimum rutin	39
5. 5 Linearitas kurva baku rutin.	39
5. 6 Kurva baku uji pelepasan rutin	41
5. 7 Kurva uji pelepasan Rutin, Formula 1 dan Formula 2.....	42

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
II. 1. Sifat Fisiko Kimia Rutin	7
II. 2. Sifat Fisikokimia Eudragit L100 (Rowe <i>et al.</i> , 2009).....	15
II. 3. Sifat Fisikokimia Poloksamer 188 dan Poloksamer 407 (Rowe <i>et al.</i> , 2009).	17
IV. 1 Formula nanosuspensi rutin.....	27
V. 1 Komposisi formula sediaan nanosuspensi rutin yang digunakan	32
V. 2 Organoleptis nanosuspensi rutin	33
V. 3 Ukuran Partikel Nanosuspensi Rutin.....	33
V. 4 Rata-rata %EE dan %DL dengan standar deviasi.....	40
V. 5 Persentase terdisolusi Rutin, F1 dan F2	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 – Data Ukuran Partikel.....	49
Lampiran 2 – Organoleptis Sediaan.....	51
Lampiran 3 – Mikroskopi Bahan Tunggal Penyusun Nanosuspensi Rutin.....	51
Lampiran 4 – Perhitungan %EE dan %DL.....	52
Lampiran 5 – Perhitungan Disolusi.....	55
Lampiran 6 – Analisis SPSS %EE dan %DL.....	58
Lampiran 7 – Analisis SPSS Ukuran Partikel.....	60

DAFTAR SINGKATAN

BCS	: <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
BM	: Berat Molekul
DL	: <i>Drug Loading</i>
EE	: <i>Efficiency Encapsulation</i>
DSC	: <i>Differential Scanning Calorimetry</i>
FTIR	: <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>
MRT	: <i>Mean Residence Time</i>
PEO	: Poli Etilen Oksida
PPO	: Poli Propilen Oksida
SEDDS	: <i>Self-emulsifying Drug Delivery Systems</i>
USP	: <i>United States Pharmacopeia</i>