

SKRIPSI

PENGARUH KONSENTRASI POLIMER EUDRAGIT S100 TERHADAP SIFAT FISIKA KIMIA NANOSUSPENSI RUTIN DENGAN SURFAKTAN POLOXAMER 188 – 407



CLARA AYU NOVENTIA PRADJARTO

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

Lembar Pengesahan

**PENGARUH KONSENTRASI POLIMER
EUDRAGIT S100 TERHADAP SIFAT FISIKA
KIMIA NANOSUSPENSI RUTIN DENGAN
SURFAKTAN POLOXAMER 188 – 407**

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2022**

Oleh:

**Clara Ayu Noventia Pradjarto
NIM. 051811133228**

**Skripsi ini telah disetujui
tanggal 15 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 : Clara Ayu Noventia Pradjarto

NIM : 051811133228

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

**Pengaruh Konsentrasi Polimer Eudragit S100 terhadap Sifat Fisika
Kimia Nanosuspensi Rutin dengan Surfaktan Poloxamer 188 – 407**

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, 15 Agustus 2022
Yang membuat pernyataan,


Clara Ayu Noventia P.
NIM. 051811133228

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Clara Ayu Noventia Pradjarto

NIM : 051811133228

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

**Pengaruh Konsentrasi Eudragit S100 terhadap Sifat Fisika Kimia
Nanosuspensi Rutin dengan Poloxamer 188 – 407**

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, 15 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Clara Ayu Noventia P.
NIM. 051811133228

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Tuhan Yesus Kristus, oleh karena anugerah-Nya yang melimpah, kemurahan dan cinta kasih yang besar akhirnya penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini dengan judul **“Pengaruh Konsentrasi Polimer Eudragit S100 Terhadap Sifat Fisika Kimia Nanosuspensi Rutin Dengan Surfaktan Poloxamer 188 – 407”** guna memenuhi salah satu persyaratan dalam mencapai Gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.

Tidak dapat disangkal bahwa butuh usaha yang keras dalam penyelesaian pengerjaan skripsi ini. Namun 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. Karya ini tidak akan selesai tanpa orang - orang di sekeliling penulis yang memberikan dukungan dan bantuan. Terima kasih disampaikan kepada :

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. 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.

6. Prof. Dr. apt. Retno Sari, M.Sc. dan Dr.rer.nat. apt. Maria Lucia Ardhani DL, MPharmSci., selaku dosen penguji yang dengan tulus membantu penulis dalam menyempurnakan naskah skripsi dengan kritik dan saran yang membantu penulis.
7. apt. Gesnita Nugraheni, S.Farm., M.S., 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, sebagai asisten dosen yang telah membantu dan membimbing penulis untuk menjalankan penelitian.
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, Andrew Gani, Brigitta Alvina, Tasya Sherina, Risqi Adinda, dan Aldo Julio yang saling berjuang dan membantu untuk menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan tepat waktu.
14. Rekan cerita penulis, Angeline Tirza, Ardio Harya, dan Gerindra Heksa yang saling berjuang dan membantu untuk menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan tepat waktu.
15. Partner terdekat penulis, Andika Kristianto yang selalu menemani penulis ketika jenuh dan membantu menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan tepat waktu.
16. Sahabat dalam Grup Pusink Gemink, Kevin Ksatria, Andrew Gani, Steven Guitomo, dan Brigitta Alvina, yang selalu memberi semangat, dan menjadi zona nyaman penulis dalam berbagi suka dan duka.
17. Teman-teman Departemen Ilmu Kefarmasian dan KBK Farmasetika, yang telah membantu dalam program penelitian dan skripsi ini.

18. Mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Angkatan 2018, khususnya kelas D, 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, 15 Agustus 2022

Penulis

RINGKASAN

**PENGARUH KONSENTRASI POLIMER EUDRAGIT S100
TERHADAP SIFAT FISIKA KIMIA NANOSUSPENSI RUTIN
DENGAN SURFAKTAN POLOXAMER 188 – 407**

Clara Ayu Noventia Pradjarto

Rutin termasuk dalam kelas flavonoid yang tersedia dalam beberapa bahan alam seperti biji-bijian, tanaman, sayuran, buah-buahan, soba, apel, teh, dan anggur sebagai sumber penting dari makanan dan minuman nabati. Rutin merupakan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II. Cara yang paling umum digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat BCS kelas II adalah dengan meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat. Pada penelitian ini, metode yang akan digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi rutin adalah dengan sistem nanosuspensi. Sediaan nanosuspensi rutin dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi dengan mekanisme penurunan ukuran partikel.

Nanosuspensi adalah dispersi koloid obat yang distabilkan oleh surfaktan, polimer atau campuran dari keduanya. Pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi Eudragit S100 antara 25 mg (formula 1) dan 50 mg (formula 2) terhadap karakteristik fisika dan kimia sistem nanosuspensi rutin. Terdapat 2 formula dengan kombinasi bahan rutin sebagai bahan aktif, Eudragit S100 sebagai polimer, Poloksamer 188, dan Poloksamer 407 sebagai penstabil sistem nanosuspensi. Pembuatan sistem nanosuspensi rutin dilakukan dengan metode nanopresipitasi. Karakterisasi terhadap sediaan nanosuspensi, meliputi evaluasi ukuran partikel, *Fourier transforms infrared* (FTIR) *spectroscopy*, Mikroskop Cahaya, DSC (*Differential Scanning Calorimetry*), % *Entrapment Efficiency* (EE), % *Drug Loading* (DL), dan profil pelepasan.

Hasil penelitian karakteristik ukuran partikel menunjukkan formula 1 dan 2 memiliki ukuran partikel berturut – turut sebesar $236,9 \pm 27,64$ nm dan $372,5 \pm 24,09$ nm. Morfologi partikel menunjukkan bahwa rutin sudah terjebak dalam sistem nanosuspensi dengan tidak adanya kristal dari rutin maupun bahan penyusun. Hasil spektra FTIR nanosuspensi formula 1 dan 2 menunjukkan adanya gugus O-H dari rutin pada bilangan gelombang pada daerah $3400-3650\text{ cm}^{-1}$, gugus C=O dari rutin pada bilangan gelombang $1670-1780\text{ cm}^{-1}$, dan gugus C–O dari Eudragit S100, Poloxamer 188, dan Poloxamer 407 pada bilangan gelombang $1050 - 1150\text{ cm}^{-1}$. Penjebakan rutin di dalam polimer dan surfaktan pada sistem nanosuspensi formula 1 dan 2 dapat diperkuat dengan hasil dari DSC. Puncak endotermik rutin dan bahan penyusun tidak muncul pada termogram DSC nanosuspensi rutin, titik lebur formula 1 dan 2 masing – masing pada suhu $157,9^{\circ}\text{C}$ dan $156,2^{\circ}\text{C}$. Hasil %EE pada formula 1 dan 2 berturut – turut sebesar $88,229 \pm 0,164\%$ dan $89,704 \pm 0,264\%$. Nilai %DL pada formula 1 adalah $11,171 \pm 0,021\%$ dan formula 2 adalah $7,156 \pm 0,021\%$. Pada profil pelepasan kurang dari menit ke 5, % terdisolusi masing – masing formula 1 dan 2 adalah $80,233 \pm 5,358\%$ dan $109,657 \pm 0,506\%$.

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan nanosuspensi rutin memiliki ukuran < 300 nm, selain itu jumlah Eudragit S100 pada formula 2 yang lebih besar dari formula 1 memberikan ukuran partikel nanosuspensi rutin yang lebih besar. Pada uji FTIR memberikan hasil gugus – gugus fungsi yang dimiliki rutin, Eudragit S100 dan Poloksamer 188 – 407 pada sistem nanosuspensi rutin formula 1 dan 2. Hal tersebut menunjukkan bahwa rutin telah terdispersi pada matriks polimer dan surfaktan. Tidak adanya termogram rutin dan penyusun lainnya pada termogram DSC nanosuspensi rutin,

menunjukkan bahwa tidak ada rekristalisasi dari rutin, Eudragit S100 dan Poloxamer 188-407 dalam sistem nanosuspensi rutin. Pada hasil %EE formula 2 lebih besar dibandingkan formula 1, menandakan bahwa dengan jumlah Eudragit S100 yang lebih banyak maka rutin yang terjebak juga semakin besar. Pada profil pelepasan nanosuspensi rutin dapat meningkatkan persentase terdisolusi dibandingkan dengan senyawa rutin. Peneliti menyarankan adanya penelitian lebih lanjut untuk mengamati pengaruh antara suhu dan kecepatan pengadukan pada proses pencampuran sistem nanosuspensi rutin. Penelitian selanjutnya dapat disarankan untuk melakukan uji *Transmission Electron Microscopy* (TEM) dan uji stabilitas.

ABSTRACT**Effect of Eudragit S100 Polymer Concentration on Physical and Chemical Properties of Rutin Nanosuspension with Poloxamer Surfactants 188 – 407**

Clara Ayu Noventia P.

Rutin belongs to the class of flavonoids in several natural ingredients such as grains, plants, vegetables and fruits. rutin is categorized in BCS class 2 which has low solubility. In order to increase the solubility of rutin, it can be done by trapping rutin in a nanosuspension system with a particle size reduction mechanism. This study aims to determine the effect of the concentrations of Eudragit S100 25 mg (formula 1) and 50 mg (formula 2) on the physical and chemical characteristics of the rutin nanosuspension system. There are 2 formulas with a combination of rutin as the active ingredient, Eudragit S100 as a polymer, poloxamer 188, and poloxamer 407 as a stabilizer for the nanosuspension system. The rutin nanosuspension system was made using the nanoprecipitation method. Characterization of nanosuspension preparations, including evaluation of particle size, morphology using particle size, Fourier transforms infrared (FTIR) spectroscopy, Polarization Microscopy, Differential scanning calorimetry (DSC), % Entrapment Efficiency, % Drug Loading, and release test. Based on the results of the study, it can be concluded that the rutin nanosuspension has a nanometer size, besides that the more the amount of Eudragit S100 polymer increases, the particle size of the rutin nanosuspension, the %EE value increase. Researchers suggest further research to observe the effect of temperature and stirring speed on the mixing process of the rutin nanosuspension system, perform *Transmission Electron Microscopy (TEM)* and stability tests.

Keywords : Rutin, Nanosuspension, Eudragit S100, Poloxamer 188-407, Physicochemical Characteristics, Release Test

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan	i
SURAT PERNYATAAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	vii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	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
2.1.1 Sifat Fisika Kimia Rutin.....	5
2.1.2 Farmakologi Rutin.....	7
2.1.3 Farmakokinetika Rutin	9
2.2 Tinjauan Nanosuspensi	10
2.2.1 Keuntungan Nanosuspensi	10
2.2.2 Teknik Pembuatan.....	10
2.2.3 Karakteristik Nanosuspensi	13
2.3 Tinjauan tentang Eudragit S100.....	13
2.3.1 Sifat Fisika Kimia.....	13
2.3.2 Penggunaan dalam <i>Delivery System</i>	14
2.4 Tinjauan Poloksamer.....	15
2.4.1 Sifat Fisika Kimia.....	15
2.4.2 Penggunaan dalam <i>Delivery System</i>	16
2.5 Tinjauan Karakterisasi Nanosuspensi	17

2.5.1 Ukuran Partikel.....	17
2.5.2 <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR)	18
2.5.3 Mikroskop Cahaya.....	18
2.5.4 <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC).....	19
2.5.5 % <i>Entrapment Efficiency</i> (EE) dan % <i>Drug Loading</i> (DL)	21
2.5.6 Profil Pelepasan	22
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	24
3.1 Alur Kerangka Konseptual.....	24
3.2 Uraian Kerangka Konseptual	25
3.3 Hipotesis.....	27
BAB IV METODE PENELITIAN.....	28
4.1 Rancangan Penelitian	28
4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	29
4.2.1 Variabel Bebas.....	29
4.2.2 Variabel Tergantung.....	29
4.2.3 Variabel Kendali.....	29
4.2.4 Definisi Operasional	29
4.3 Bahan Penelitian.....	30
4.4 Instrumen Penelitian.....	30
4.5 Tahap Penelitian.....	30
4.5.1 Pembuatan Nanosuspensi Rutin	30
4.5.2 Karakterisasi Ukuran Partikel.....	31
4.5.3 Karakterisasi Mikroskop Cahaya	31
4.5.4 Karakterisasi <i>Fourier Transforms Infrared</i> (FTIR)	32
4.5.5 Karakterisasi <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC)	32
4.5.6 Uji % <i>Entrapment Efficiency</i> (EE) dan % <i>Drug Loading</i> (DL) Rutin	32
4.5.7 Profil Pelepasan Rutin	33
4.6 Analisis Data	33
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	35
5.1 Pembuatan dan Hasil Nanosuspensi Rutin.....	35
5.2 Karakterisasi Ukuran Partikel	35
5.3 Karakterisasi Morfologi	36
5.4 Karakterisasi FTIR	38
5.5 Karakterisasi DSC	39

5.6 Hasil Perhitungan % EE dan % DL	41
5.6.1 Panjang Gelombang Maksimum Rutin	41
5.6.2 Pembuatan Kurva Baku Rutin	42
5.6.3 Penetapan Kadar Nanosuspensi Rutin.....	43
5.7 Profil Pelepasan Nanosuspensi Rutin.....	44
5.7.1 Linearitas Kurva Baku Uji Pelepasan Rutin.....	44
5.7.2 Profil Jumlah % Terdisolusi Nanosuspensi Rutin	45
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	48
6.1 Kesimpulan	48
6.2 Saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN.....	57

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
II.1 Karakteristik Fisika Kimia Rutin	7
II.2 Karakteristik Fisika Kimia Eudragit S100	14
II.3 Karakteristik Fisika Kimia Eudragit Poloksamer 188 dan 407	16
IV.1 Desain Formulasi Nanosuspensi Rutin	30
V.1 Hasil Pemeriksaan Ukuran Partikel Nanosuspensi Rutin F1 dan F2	36
V.2 Hasil Pengamatan Absorbansi Larutan Baku Kerja Nanosuspensi Rutin dengan Metanol pada Panjang Gelombang 255 nm	42
V.3 Data %EE dan %DL Nanosuspensi Rutin	43
V.4 Hasil Pengamatan Absorbansi Larutan Baku Uji Pelepasan Nanosuspensi Rutin dalam Dapar Fosfat pH 6,8 pada	44
V.5 Jumlah rata – rata %Terdisolusi Rutin, Nanosuspensi Rutin F1 dan F2	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
2.1 Struktur Kimia Rutin	5
2.2 Spektra IR Rutin	6
2.3 Struktur Kimia Eudragit.....	13
2.4 Struktur Kimia Poloksamer	15
2.5 Prinsip Mikroskop Cahaya.....	19
2.6 Representative Diagram Entalpi dan Turunan.....	20
3.1 Bagan Kerangka Konseptual	24
4.1 Skema Alur Penelitian	28
5.1 Morfologi dari (A) Rutin dengan perbesaran 400x; (B) Eudragit S100 pada perbesaran 100x; (C) Poloksamer 188 dengan perbesaran 400x; (D) Poloksamer 407 dengan perbesaran 400x; (E) Nanosuspensi Rutin F1 dengan perbesaran 400x; (F) Nanosuspensi Rutin F2 dengan perbesaran 400x; (G) Perbesaran dari gambar E menggunakan Mikroskop Cahaya	37
5.2 Hasil analisis Rutin tunggal, Eudragit S100, Poloksamer 188, Poloksamer 407, Nanosuspensi Rutin F1 dan F2 dengan FTIR.....	38
5.3 Termogram DSC untuk Poloksamer 188, Eudragit S100, Rutin tunggal, Nanosuspensi Rutin F1 dan F2	39
5.4 Panjang Gelombang Maksimum Rutin pada pelarut Metanol.....	41
5.5 Kurva Baku Kerja Nanosuspensi Rutin dengan Metanol pada Panjang Gelombang 255 nm	42
5.6 Kurva Baku Uji Pelepasan Nanosuspensi Rutin dengan Dapar Fosfat pH 6,8 pada Panjang Gelombang 255 nm.....	45
5.7 Profil Disolusi Nanosuspensi Rutin.....	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1 Pembuatan dan Hasil Nanosuspensi Rutin	57
2 Hasil Analisis Ukuran Partikel Nanosuspensi Rutin	58
3 Analisis Sifat Termal Nanosuspensi Rutin	60
4 Perhitungan Persen EE dan DL	61
5 Perhitungan % Terdisolusi Nanosuspensi Rutin.....	67
6 Analisis Stastistik.....	74
7 Perhitungan V_{ox} Linearitas.....	76

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

F1	: Nanosuspensi Rutin Formula 1
F2	: Nanosuspensi Rutin Formula 2
P188	: Poloksamer 188
P407	: Poloksamer 407
EuS100	: Eudragit S100
°C	: Derajat Celcius
λ	: Panjang Gelombang
μm	: mikrometer
nm	: nanometer
μL	: mikroliter
J	: Joule
g	: gram
mg	: miligram
mV	: miliVolt
DSC	: <i>Differential Scanning Calorimetry</i>
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
FTIR	: <i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i>
EE	: <i>Entrapment Efficiency</i>
DL	: <i>Drug Loading</i>
PDI	: <i>Polydispersity Index</i>
ppm	: <i>part per million</i>
rpm	: revolusi per menit
SD	: Simpangan Deviasi
UV	: Ultraviolet
TEM	: <i>Transmission electron microscopy</i>