IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SKRIPSI

PENGARUH MANITOL-MCC PH101 DAN MANITOL-STARCH 1500® SEBAGAI *BULKING AGENT* TERHADAP MUTU FISIK DAN DISOLUSI TABLET NANOSUSPENSI KERING HESPERETIN

WILYA CHRISTIANE

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN

SURABAYA

2022

SKRIPSI

PENGARUH MANITOL-MCC PH101 DAN MANITOL-STARCH 1500® SEBAGAI *BULKING AGENT* TERHADAP MUTU FISIK DAN DISOLUSI TABLET NANOSUSPENSI KERING HESPERETIN

WILYA CHRISTIANE

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN

SURABAYA

2022

Lembar Pengesahan

Pengaruh Manitol-MCC PH101 dan Manitol-Starch 1500® Sebagai *Bulking Agent* Terhadap Mutu Fisik dan Disolusi Tablet Nanosuspensi Kering Hespertin

SKRIPSI

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

2022

Oleh:

Wilya Christiane
NIM. 051811133179

Skripsi ini telah disetujui pada tanggal 18 Agustus 2022 oleh:

Pembimbing Utama	Pembimbing Serta
18 Agustus 2022	18 Agustus 2022
Dr.rer.nat. apt. Maria L.A.D. Lestari	**apt. Dini Retnowati, M.Si.**
NIP. 198004262005012004	**NIP. 198507192008122003**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Wilya Christiane

NIM : 051811133179

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 Manitol-MCC PH101 dan Manitol-Starch 1500® Sebagai *Bulking Agent* Terhadap Mutu Fisik dan Disolusi Tablet Nanosuspensi Kering 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 dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

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

Surabaya, Juli 2022

Yang membuat pernyataan,

Wilya Christiane

NIM. 05181113179

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Wilya Christiane

NIM : 051811133179

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

Pengaruh Manitol-MCC PH101 dan Manitol-Starch 1500® Sebagai *Bulking Agent* Terhadap Mutu Fisik dan Disolusi Tablet Nanosuspensi Kering 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, Juli 2022

Yang membuat pernyataan,

Wilya Christiane

NIM. 051811133179

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur bagi Tuhan Yesus Kristus atas kasih setia, rahmat dan penyertaan-Nya yang tak berkesudahan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **"Pengaruh Manitol-MCC PH101 dan Manitol-Starch 1500® Sebagai *Bulking Agent* Terhadap Mutu Fisik dan Disolusi Tablet Nanosuspensi Kering Hesperetin"** dengan baik sebagai salah satu persyaratan untuk mendapat gelar sarjana farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Penulis tentu tidak dapat menyelesaikan skripsi ini tanpa adanya dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dr.rer.nat. apt. Maria Lucia Ardhani Dwi Lestari, M.Pharm.Sci. selaku dosen pembimbing utama dan apt. Dini Retnowati, M.Si. selaku dosen pembimbing serta yang telah meluangkan waktu dan tenaga dengan tulus serta telah memberikan banyak ilmu, arahan dan pengalaman yang sangat berharga.
2. Prof. Dr. H. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA. selaku rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
3. Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D. selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah menyediakan kesempatan, sarana prasarana serta fasilitas selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
4. Prof. apt. Esti Hendradi, M.Si., Ph.D dan Prof. Dr. apt. Dwi Setyawan, S.Si., M.Si. selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak saran, arahan serta masukan dalam penyelesaian skripsi ini.
5. Dr. apt. Tri Widiandani, S.Si., Sp.FRS. selaku dosen wali yang telah memberikan bimbingan, motivasi, dukungan dan nasihat selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
6. Laboran KBK Farmasetika, Pak Dwi dan Bu Nawang, serta laboran KBK Kimia Farmasi, Pak Iwan dan Pak Kus yang telah banyak membantu selama bekerja di laboratorium.
7. Orang tua penulis, Agus Tripoedjo Winarno dan Lolyta Maria Saragih, adik penulis, Jessen Christian, serta seluruh keluarga besar yang tidak ada hentinya memberikan cinta dan kasih sayang, dukungan serta nasihat.

8. Sahabat sejak di bangku sekolah, Risda, Harissa, Mourent, Melinda, Fafa, Ica dan Nadya yang selalu memberikan dukungan bahkan hingga saat ini.
9. Sahabat-sahabat selama berkuliah, Ayunda yang telah menemani sejak hari pertama kuliah, hingga saat ini dan akan berlanjut, selalu menjadi *partner* dalam melakukan segala hal, baik senang maupun susah. Ifah, Nanda, Wafaa, Milen, Indri, Gita, Rizka, Rofik dan Nazila yang selalu menjadi tempat bercerita dan berkeluh kesah, selalu bersedia membantu, juga tidak pernah berhenti memberikan semangat dan motivasi.
10. Sahabat seperjuangan skripsi, Chee Xuan, Dyan dan Dio yang selalu memberikan semangat dan dukungan, selalu bersedia untuk membantu dan berdiskusi selama menyelesaikan skripsi ini. Wahda Djuddah, yang selalu meluangkan waktu untuk membantu dan berdiskusi, memberikan saran, semangat, dukungan, canda tawa selama bekerja di laboratorium.
11. Seluruh asisten peneliti dan asisten dosen, kakak-kakak mahasiswa S2 dan S3, serta teman-teman skripsi KBK Farmasetika yang juga selalu bersedia membantu dan berdiskusi selama bekerja di laboratorium.
12. Teman-teman Pharmacc 2018 dan Flakka 2018 yang telah menjadi teman seperjuangan selama berkuliah.
13. Semua pihak yang telah membantu menyelesaikan skripsi ini, baik yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Skripsi ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi masyaraakat, pendidikan dan perkembangan ilmu pengetahuan di bidang kefarmasian. Selain itu, skripsi ini tentu tidak sempurna dan memiliki kekurangan sehingga penulis akan sangat terbuka terhadap kritik dan saran yang ditujukan untuk peningkatkatan hasil penelitian dan untuk mencapai hasil yang lebih baik.

Surabaya, Juli 2022

Penulis,

Wilya Christiane

NIM. 051811133179

RINGKASAN

PENGARUH MANITOL-MCC PH101 DAN MANITOL-STARCH 1500® SEBAGAI *BULKING AGENT* TERHADAP MUTU FISIK DAN DISOLUSI TABLET NANOSUSPENSI KERING HESPERETIN

Wilya Christiane

Obat dengan kelarutan yang rendah akan terdisolusi secara lambat dalam saluran gastrointestinal sehingga akan mempengaruhi absorbsi dan menyebabkan bioavailabilitas yang rendah. Salah satu contoh obat dengan kelarutan yang rendah adalah hesperetin, digunakan sebagai model obat dalam penelitian ini. Strategi yang umum digunakan untuk mengatasi kelarutan obat yang rendah adalah dengan pembuatan nanosuspensi. Nanosuspensi merupakan nanokristal obat dalam media cair yang distabilkan dengan stabilisator. Melalui pembuatan nanosuspensi, obat mengalami pengecilan ukuran partikel yang menyebabkan peningkatan luas permukaan partikel obat dan pada akhirnya meningkatkan kelarutan obat. Stabilisator berfungsi untuk meningkatkan stabilitas partikel obat karena nanosuspensi sebagai sediaan cair dapat mengalami *Ostwald ripening*, pemisahan fase atau pengendapan dan aglomerasi. PVP K-30 merupakan polimer yang banyak digunakan sebagai stabilisator dalam pembuatan nanosuspensi. Pembuatan nanosuspensi hesperetin-PVP K-30 20% b/b pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan teknik *top-down* metode *wet beads milling*.

Nanosupensi dapat diubah menjadi bentuk sediaan padat melalui proses solidifikasi untuk meningkatkan stabilitas ukuran partikel nanosuspensi. *Freeze drying* adalah metode solidifikasi yang prosesnya terdiri dari tahap pembekuan dan pengeringan dalam keadaan vakum. Produk hasil *freeze drying* sangat berpori dan memiliki luas permukaan yang besar sehingga dapat meningkatkan disolusi nanosuspensi obat yang dikeringkan. *Freeze drying* dianggap sebagai metode pengeringan yang aman untuk bahan yang termolabil karena menggunakan suhu rendah, namun proses *freeze drying* dapat menghasilkan berbagai tekanan yang dapat menyebabkan ketidakstabilan dan kerusakan nanosuspensi yang dikeringkan. Selain itu, produk hasil *freeze drying* terlalu sedikit untuk ditabletasi sehingga pada proses *freeze drying* seringkali ditambahkan bahan yang berfungsi sebagai *bulking agent* atau bahan pengisi untuk menambah massa bahan sehingga dapat ditabletasi, serta berfungsi pula sebagai pelindung (*cryoprotectant* dan *lyoprotectant*) nanosuspensi dari ketidakstabilan dan kerusakan. Manitol merupakan *cryoprotectant* dan *lyoprotectant* yang banyak digunakan dalam proses *freeze drying*. Namun, manitol adalah bahan dengan deformasi *brittle* yang membutuhkan tekanan kempa yang besar saat proses tabletasi serta tablet yang dihasilkan bersifat rapuh. Untuk mengatasi kekurangan yang dimiliki manitol sebagai bahan dengan deformasi *brittle*, dilakukan kombinasi manitol bersama dengan bahan yang bersifat plastis sehingga dapat menghasilkan tablet dengan mutu fisik yang lebih baik. MCC dan Starch 1500® adalah bahan bersifat plastis yang dikombinasikan bersama dengan manitol pada berbandingan 1:1. Kedua bahan tersebut umum digunakan sebagai pengisi, *binder* serta disintegran tablet. Penambahan *cryoprotectant*, *lyoprotectant* dan *bulking agent* pada proses *freeze drying* dapat meningkatkan redispersibilitas nanosuspensi kering sehingga tidak menghilangkan kelebihan

nanosuspensi dalam meningkatkan disolusi. Pada penelitian ini dilakukan penambahan *bulking agent* manitol-MCC dan manitol-Starch 1500® pada nanosuspensi hesperetin-PVP K-30 yang kemudian dikeringkan dengan metode *freeze drying*. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan pengaruh *bulking agent* manitol-MCC dan manitol-Starch 1500® terhadap mutu fisik dan diolusi tablet nanosuspensi kering hesperetin-PVP K-30 hasil *freeze drying*.

Pembuatan nanosuspensi hesperetin-PVP K-30 selama 11 hari waktu pembuatan menghasilkan nanosuspensi dengan ukuran partikel 188,1 nm dan memiliki nilai PDI kurang dari 0,25. Nanosuspensi hesperetin-PVP K-30 dengan penambahan kombinasi *bulking agent* manitol-MCC dan manitol-Starch 1500® di*freeze drying* dengan tahap pembekuan dalam *freezer* selama 24 jam pada suhu sampai -4^{o}C dan tahap pengeringan dengan alat *freeze dryer* selama 2 hari pada suhu -60^{o}C dan tekanan 1,50 mbar. Granul hasil *freeze drying* memiliki rata-rata diameter partikel 182,44 µm untuk manitol-MCC dan 205,14 µm untuk manitol-Starch 1500®. Tiap granul memiliki *fines* yang memenuhi persyaratan yaitu 13,52% untuk manitol-MCC dan 17,13% untuk manitol-Starch 1500®. Kedua granul memiliki kandungan lengas yang memenuhi persyaratan yaitu 3,89% untuk manitol-MCC dan 3,25% untuk manitol-Starch 1500®.

Granul hasil *freeze drying* kemudian ditabletasi dengan kekuatan kempa 4 kN. Tablet dengan kedua kombinasi *bulking agent* memiliki mutu fisik yang memenuhi persyaratan. Kedua tablet memiliki kekerasan 7,21 kP untuk manitol-MCC dan 5,75 kP untuk manitol-Starch 1500®, kerapuhan sebesar 0,106% untuk manitol-MCC dan 0,167% untuk manitol-Starch 1500®, serta waktu hancur selama 3,56 menit untuk manitol-MCC dan 2,92 menit untuk manitol-Starch 1500®.

Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa nanosuspensi hesperetin-PVP K-30 dapat meningkatkan disolusi dibandingkan dengan campuran fisik hesperetin-PVP K-30. Sementara itu, nanosuspensi hesperetin-PVP K-30 yang di*freeze drying* menunjukkan hasil disolusi yang lebih rendah dibandingkan dengan bentuk nanosuspensi aslinya. Namun, dengan adanya penambahan kombinasi *bulking agent* pada nanosuspensi hesperetin-PVP K-30 yang di*freeze drying*, granul dan tablet yang dihasilkan menunjukkan disolusi yang meningkat dibandingkan dengan nanosuspensi yang di*freeze drying* tanpa penambahan kombinasi *bulking agent*. Diperoleh hasil bahwa granul dan tablet dengan *bulking agent* manitol-MCC tidak memenuhi persyaratan pelepasan segera karena memiliki hesperetin terlarut <85% pada menit ke-30 yaitu 83,43% untuk granul dan 81,48% untuk tablet. Sedangkan granul dan tablet dengan *bulking agent* manitol-Starch 1500® memenuhi persyaratan pelepasan segera dengan hesperetin terlarut >85% pada menit ke-30 yaitu 89,84% untuk granul dan 88,29% untuk tablet.

Dari hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa kombinasi *bulking agent* manitol-MCC dan manitol-Starch 1500® dengan perbandingan 1:1 pada tablet nanosuspensi kering hesperetin-PVP K-30 dapat menghasilkan mutu fisik tablet yang memenuhi persyaratan. Kombinasi *bulking agent* manitol-MCC tidak dapat menghasilkan tablet dengan disolusi yang memenuhi persyaratan pelepasan segera, sedangkan kombinasi *bulking agent* manitol-Starch 1500® dapat menghasilkan tablet dengan disolusi yang memenuhi persyaratan pelepasan segera.

ABSTRACT

Effects of Mannitol-MCC PH101 and Mannitol-Starch 1500® as Bulking Agent on the Physical Properties and Dissolution of Hesperetin Nanosuspension Tablets

Wilya Christiane

Nanosuspension is a commonly used strategy to enhance the dissolution of poorly soluble drugs. To increase stability, nanosuspension can be solidified into a solid dosage form. Freeze drying is a solidification method in which the resulting product is very porous and has a large surface area. However, the freeze drying process can generate various stresses that can cause instability and damage to the nanosuspension. The product resulting from freeze drying is too few to be tableted, so in the freeze drying process, excipients have often added as bulking agents to increase the mass of the material and also serve as a cryoprotectant or lyoprotectant of nanosuspension from instability and damage. In this study, hesperetin nanosuspension made with PVP K-30 (20% w/w) as a stabilizer, then mannitol-MCC and mannitol-Starch 1500® (1:1) as combinations of bulking agents were added to hesperetin-PVP K-30 nanosuspension, finally solidified by freeze drying method. This study aimed to determine the effect of bulking agents mannitol-MCC and mannitol-Starch 1500® on the physical properties and dissolution of freeze-dried hesperetin-PVP K-30 nanosuspension tablets. Both combinations of bulking agents mannitol-MCC and mannitol-Starch 1500® in freeze-dried hesperetin-PVP K-30 nanosuspension tablets can yield tablets with physical properties that met the requirements. Combinations of mannitol-MCC could not yield tablets with dissolution that met the immediate release requirements, while the combination of mannitol-Starch 1500® could yield tablets with dissolution that met the immediate release requirements.

Keyword: Nanosuspension, freeze drying, bulking agent, cryoprotectant, dissolution

DAFTAR ISI

Halaman
Lembar Pengesahan ii
SURAT PERNYATAAN iii
SURAT PERNYATAAN iv
KATA PENGANTAR v
RINGKASAN vii
ABSTRACT ix
DAFTAR ISI x
DAFTAR TABEL xiii
DAFTAR GAMBAR xv
DAFTAR LAMPIRAN xvi
DAFTAR SINGKATAN xvii
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 6
1.3 Tujuan Penelitian 6
1.4 Manfaat Penelitian 6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 7
2.1 Tinjauan Nanosuspensi 7
2.1.1 Stabilitas Nanosuspensi 8
2.1.2 Metode Pembuatan Nanosuspensi 10
2.2 Tinjauan Freeze Drying 11
2.3 Tinjauan Bahan Penelitian 13
2.3.1 Hesperetin 13
2.3.2 Manitol 14
2.3.3 Mikrokristalin Selulosa (MCC) 14
2.3.4 Starch Pregelatinasi 15
2.4 Evaluasi Ukuran Partikel Nanosuspensi 16
2.4.1 *Photon Correlation Spectroscopy* (PCS) 16
2.5 Uji Disolusi Terbanding 16
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL 18
3.1 Uraian Kerangka Konseptual 18
3.2 Skema Kerangka Konseptual 21
3.3 Hipotesis 21

BAB IV METODE PENELITIAN 23
4.1 Alat dan Bahan 23
4.1.1 Alat 23
4.1.2 Bahan 23
4.2 Rancangan Penelitian 23
4.3 Variabel Penelitian 24
4.4 Kerangka Operasional 25
4.5 Metode Kerja 26
4.5.1 Identfikasi Bahan Penelitian 26
4.5.2 Pembuatan Nanosuspensi 26
4.5.3 Evaluasi Ukuran Partikel Nanosuspensi 27
4.5.4 Penetapan Kadar Hesperetin dalam Nanosuspensi 27
4.5.5 Pembuatan Nanosuspensi Kering 28
4.5.6 Evaluasi Mutu Fisik Granul Nanosuspensi Kering 29
4.5.7 Penetapan Kadar Hesperetin dalam Granul Nanosuspensi Kering 31
4.5.8 Tabletasi 31
4.5.9 Evaluasi Mutu Fisik Tablet 32
4.5.10 Penetapan Kadar Hesperetin dalam Tablet 33
4.5.11 Uji Disolusi Tablet 34
4.6 Analisa Statistika 35
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN 37
5.1 Identifikasi Bahan Penelitian 37
5.1.1 Hesperetin 37
5.1.2 PVP K-30 37
5.1.3 Manitol 38
5.1.4 Mikrokristalin Selulosa (MCC) 38
5.1.5 Starch Pregelatinasi (Starch 1500®) 39
5.2 Evaluasi Ukuran Partikel Nanosuspensi 40
5.3 Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Hesperetin 41
5.4 Linearitas Kurva Baku Hesperetin 41
5.5 Penetapan Kadar Hesperetin dalam Nanosuspensi 43
5.6 Penetapan Kadar Hesperetin dalam Nanosuspensi Kering 43
5.7 Evaluasi Mutu Fisik Granul Nanosuspensi Kering 44
5.8 Penetapan Kadar Hesperetin dalam Granul Nanosuspensi Kering 45
5.9 Evaluasi Mutu Fisik Tablet 46
5.10 Penetapan Kadar Hesperetin dalam Tablet 49

5.11 Uji Disolusi 49
5.11.1 Uji Disolusi Terbanding 54
5.12 Analisa Statistika 56
5.12.1 Evaluasi Mutu Fisik Tablet 56
5.12.2 Efisiensi Disolusi 57
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN 59
6.1 Kesimpulan 59
6.2 Saran 59
DAFTAR PUSTAKA 60
LAMPIRAN 66

DAFTAR TABEL

Tabel Halaman

IV.1 Rancangan formula pembuatan nanosuspensi hesperetin 26

IV.2 Rancangan formula pembuatan nanosuspensi kering hesperetin 28

V.1 Hasil identifikasi hesperetin..... 37

V.2 Hasil identifikasi PVP K-30..... 37

V.3 Hasil identifikasi manitol..... 38

V.4 Hasil identifikasi MCC 38

V.5 Hasil identifikasi Starch 1500..... 39

V.6 Hubungan absorban dengan konsentrasi hesperetin 42

V.7 Hasil penetapan kadar hesperetin dalam nanosuspensi 43

V.8 Hasil penetapan kadar hesperetin dalam nanosuspensi yang dikeringkan..... 43

V.9 Hasil evaluasi mutu fisik granul 44

V.10 Hasil penetapan kadar hesperetin dalam granul..... 45

V.11 Hasil evaluasi mutu fisik tablet..... 46

V.12 Hasil perhitungan *tensile strength* tablet..... 46

V.13 Hasil penetapan kadar hesperetin dalam tablet..... 49

V.14 Hasil uji disolusi campuran fisik hesperetin-PVP K-30, nanosuspensi dan nanosuspensi yang dikeringkan 50

V.15 Hasil uji disolusi granul dan tablet dengan masing-masing kombinasi *bulking agent*..... 50

V.16 Efisiensi Disolusi Pada Menit ke-60..... 53

V.17 Hasil perhitungan faktor similaritas (f_2)..... 54

V.18 Interpretasi analisa statistika hasil uji kekerasan tablet 56

V.19 Interpertasi analisa statistika hasil uji waktu hancur tablet 57

V.20 Interpertasi analisa statistika efisiensi disolusi granul dan tablet 57

DAFTAR GAMBAR

Gambar Halaman

2.1 Partikel obat nanokristal 7

2.2 Ostwald ripening..... 8

2.3 Mekanisme kerja stabilisator pada (1) pengecilan ukurab partikel: (2) stabilisasi sterik dan (3) stabilisasi elektrostatik..... 9

2.4 Struktur kimia hesperetin..... 13

2.5 Struktur kimia manitol 14

2.6 Struktur kimia MCC 14

2.7 Struktur kimia starch pregelatinasi 15

3.1 Skema kerangka konseptual..... 22

4.1 Skema kerja solidifikasi nanosuspensi 25

5.1 Ukuran partikel nanosuspensi hesperetin selama proses *milling*..... 40

5.2 Spektra larutan hesperetin dalam etanol 96% pada konsentrasi 5 dan 40 ppm 41

5.3 Kurva baku hesperetin 42

5.4 Distribusi ukuran partikel granul 44

5.5 Profil disolusi campuran fisik, nanosuspensi, nanosuspensi yang dikeringkan, serta granul dengan *bulking agent* manitol-MCC dan manitol-Starch 1500..... 50

5.6 Profil disolusi campuran fisik, nanosuspensi, nanosuspensi yang dikeringkan, serta tablet dengan *bulking agent* manitol-MCC dan manitol-Starch 1500 51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran Halaman

1 Spektra FTIR bahan penelitian 67

2 Tabel penimbangan bahan untuk pembuatan nanosuspensi 70

3 Evaluasi ukuran partikel nanosuspensi hesperetin..... 71

4 Penetapan kadar hesperetin dalam nanosuspensi..... 72

5 Penetapan kadar hesperetin dalam nanosuspensi yang dikeringkan..... 73

6 Evaluasi mutu fisik granul 74

7 Penetapan kadar hesperetin dalam granul..... 83

8 Evaluasi mutu fisik tablet 85

9 Penetapan kadar hesperetin dalam tablet 87

10 Uji Disolusi 89

11 Perhitungan faktor similaritas (f_2) uji disolusi terbanding..... 105

12 Hasil analisa staistika..... 110

DAFTAR SINGKATAN

µL	: Mikroliter
µg	: Mikrogram
BCS	: *Biopharmaceutics Classification System*
FTIR	: *Fourier Transform Infrared*
GRAS	: *Generally Recognized as Safe*
HPT	: Hesperetin
kP	: Kilopound
LE-WBM	: *Low Energy Wet Ball Milling*
MCC	: *Microcrystalline cellulose*
mg	: Miligram
mL	: Mililiter
MPa	: Megapascal
nm	: Nanometer
PCS	: *Photon Correlation Spectroscopy*
PDI	: *Polydispersity index*
ppm	: *Part per million* (mg/L atau µg/mL)
PVP	: Polivinil pirolidon
p.a	: Pro analisa
rpm	: *Rotation per minutes*
SSG	: *Sodium starch glycolate*
UV-Vis	: *Ultraviolet-Visible*