

SKRIPSI

**PENGARUH MANITOL SEBAGAI LIOPROTEKTAN
TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN STABILITAS
MISEL HESPERETIN DALAM KOMBINASI TPGS-
POLOKSAMER P84 PADA PROSES *FREEZE-DRYING***



ADINDA NABILA SAHERA

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN

SURABAYA

2022

Lembar Pengesahan

**Pengaruh Manitol Sebagai Lioprotektan Terhadap
Karakteristik Fisik Dan Stabilitas Misel Hesperetin Dalam
Kombinasi TPGS-Poloksamer P84 Pada Proses *Freeze-Drying***

SKRIPSI

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

2022

Oleh:

**Adinda Nabila Sahera
NIM: 051811133148**

**Skripsi ini telah disetujui
tanggal 16 Agustus 2022 oleh:**

Pembimbing Utama


16 Agustus 2022

Dr. apt. Muh. Agus Syamsur Rijal, S. Si., M. Si
NIP. 196806071995121001

Pembimbing Serta


16 Agustus 2022

apt. Dini Retnowati, S.Farm., M.Farm
NIP. 198507192008122003

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Adinda Nabila Sahera

NIM : 051811133148

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

Pengaruh Manitol Sebagai Lioprotektan Terhadap Karakteristik Fisik Dan Stabilitas Misel Hesperetin Dalam Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 Pada Proses *Freeze-Drying*

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, 16 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Adinda Nabila Sahera

NIM. 051811133148

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Adinda Nabila Sahera

NIM : 051811133148

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

Pengaruh Manitol Sebagai Lioprotektan Terhadap Karakteristik Fisik Dan Stabilitas Misel Hesperetin Dalam Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 Pada Proses *Freeze-Drying*

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, 16 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan



Adinda Nabila Sahera

NIM. 051811133148

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah segala puji syukur kepada Allah SWT karena atas seluruh nikmat dan kesempatan yang telah dikaruniakan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “PENGARUH MANITOL SEBAGAI LIOPROTEKTAN TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN STABILITAS MISEL HESPERETIN DALAM KOMBINASI TPGS – POLOKSAMER P84 PADA PROSES *FREEZE-DRYING*” dengan sebaik-baiknya. Skripsi ini di susun dan diajukan untuk memenuhi syarat mencapai gelar sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Dalam penulisan naskah ini tentunya tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak yang telah berjasa mendukung terciptanya naskah ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan rasa terima kasih sebesar – besarnya kepada:

1. Dr. apt. Muh Agus Syamsur Rijal, M.Si. selaku dosen pembimbing utama yang telah berkenan meluangkan waktu, pikiran, dan tenaganya untuk memberi bimbingan, arahan, motivasi, dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. apt. Dini Retnowati, S.Farm., M.Farm. selaku dosen pembimbing serta dan koordinator skripsi KBK Farmasetika yang telah memberikan fasilitas dalam penyusunan skripsi ini, serta berkenan meluangkan waktu, pikiran, dan tenaganya untuk memberi bimbingan, arahan, motivasi, dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Prof. Dr. H. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak, CMA selaku rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan Pendidikan sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
4. Prof. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D. selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kesempatan yang telah diberikan untuk menyelesaikan program pendidikan sarjana.
5. Prof. Juni Ekowati, M.Si. selaku Ketua Departemen Ilmu Kefarmasian Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan dukungan dan fasilitas dalam penyusunan skripsi ini.
6. Dr.rer.nat. apt. Maria Lucia Ardhani Dwi Lestari, S.Si., M.Pharm. Sci. selaku Penanggung Jawab Laboratorium KBK Farmasetika yang telah memberikan dukungan dan fasilitas dalam penyusunan skripsi ini.

7. Dr. apt. Tristiana Erawati M, M.Si dan Dr. apt. Dewi Isadiartuti, M.Si. selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dan saran sehingga penyusunan skripsi ini menjadi lebih baik.
8. Dr. apt. Idha Kusumawati, M.Si. selaku dosen wali penulis yang senantiasa membimbing, mendampingi, memberi semangat, dan motivasi selama menuntut ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
9. Seluruh dosen dan staff Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dan pengalaman yang luar biasa selama perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
10. Suwito dan Istrini Puji Utami selaku orang tua penulis yang selalu memberikan doa, semangat, cinta, dan kasih sayang kepada kehidupan penulis.
11. Rinta Ayu Pratiwi S.Kep.NS, dr. Emilia Candra Putri, drg. Bunga Novita Sandy, Emy Noviana Sandy S.Ked. selaku kakak penulis yang selalu memberikan semangat, cinta, dan kasih sayang kepada penulis selama ini.
12. Angeline Tirza dan Neva Safitri. selaku teman tim skripsi misel yang telah membantu dan bekerja sama bersama dalam menyelesaikan penyusunan skripsi.
13. Sahabat penulis Alysa Intan, Nadhifa Dalila, dan Neva Safitri yang telah mendukung, menemani, dan memberikan bantuan selama menjalani perkuliahan.
14. Teman – teman skripsi KBK Farmasetika 2022 atas kebersamaan, dukungan, dan bantuan selama pengerjaan skripsi dan selama pengerjaan penelitian di laboratorium.
15. Teman – teman Angkatan 2018 khususnya kelas D atas kebersamaan, bantuan, dukungan, dan kerjasamanya selama menyelesaikan program pendidikan sarjana.
16. Semua pihak yang telah membantu penyusunan skripsi ini dan tidak dapat disebutkan satu persatu oleh penulis.

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan ridha-Nya dan balasan atas segala kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi kemajuan dan perkembangan ilmu farmasi serta almamater Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Akhir kata, masih banyak kekurangan dalam penyusunan naskah skripsi ini sehingga setiap perkembangan yang dilakukan kedepannya diharapkan dapat menyempurnakan yang sudah tertulis pada skripsi.

Surabaya, 2 Agustus 2022

Penulis

RINGKASAN

Pengaruh Manitol Sebagai Lioprotektan Terhadap Karakteristik Fisik Dan Stabilitas Misel Hesperetin Dalam Kombinasi TPGS-Poloksamer P84 Pada Proses *Freeze-Drying*

Adinda Nabila Sahera

Hesperetin (3',5,7-trihydroxy-4'-methoxy flavanone) merupakan salah satu senyawa antikanker, yang diketahui dapat menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis pada sel tumor. Namun meskipun memiliki aktivitas biologis yang baik, kelarutan hesperetin dalam air sangat rendah dan memiliki bioavailabilitas yang kurang baik. Diketahui kelarutan hesperetin dalam air sebesar $15,72 \pm 0,58 \mu\text{g/mL}$, sehingga untuk mengatasi hal ini maka digunakan misel polimer. Misel polimer paling umum digunakan dalam sistem penghantaran obat untuk meningkatkan kelarutan, pengiriman obat terkontrol, dan penargetan obat. Misel polimer yang digunakan pada penelitian ini adalah kombinasi TPGS dan Poloksamer P84.

Berdasarkan penelitian sebelumnya mengenai pengaruh perbandingan TPGS dan poloksamer P84 terhadap karakteristik fisik dan stabilitas misel kombinasi diperoleh perbandingan sistem misel kombinasi TPGS:poloksamer paling optimal adalah 1:4 dan pada penelitian sebelumnya juga didapatkan konsentrasi hesperetin yang stabil dimuat dalam sistem misel kombinasi TPGS-Poloksamer P84 1:4 adalah sebesar 4%.

Namun produk akhir misel yang berbentuk cair, memiliki stabilitas penyimpanan yang rendah karena dipengaruhi oleh lingkungan sekitar yang dapat menyebabkan perubahan karakteristik fisik. Untuk mendapatkan formulasi yang stabil dalam jangka waktu lama dan menjaga karakteristik fisik dari misel, maka pada penelitian ini sistem misel tersebut disolidifikasi dengan metode *freeze-drying* yaitu merubah bentuk misel menjadi bentuk padatan melalui proses pengeringan. Namun selama proses *freeze drying* ini, dapat menyebabkan *stress* atau tekanan yang besar, sehingga nanopartikel menjadi tidak stabil. Sehingga untuk mengatasi hal tersebut digunakan lioprotektan untuk mencegah degradasi selama *freeze-drying* dan juga selama penyimpanan. Salah satu lioprotektan yang digunakan pada penelitian ini adalah manitol. Manitol sebagai lioprotektan diketahui memiliki kemampuan menghasilkan sediaan kering yang mudah untuk di rekonstitusi kembali dan menghasilkan ukuran partikel yang baik.

Berdasarkan uraian diatas, maka dilakukan penelitian nanopartikel misel hesperetin kombinasi TPGS-Poloksamer P84 dengan membuat empat formula yaitu tanpa manitol (F1), 5% manitol (F2), 7,5% manitol (F3), 10% manitol (F4). Selanjutnya untuk mengetahui pengaruh penggunaan manitol sebagai lioprotektan pada sistem misel hesperetin kombinasi TPGS-poloksamer P84 maka dilakukan evaluasi karakteristik fisik yaitu ukuran partikel, efisiensi penjejakan dan pemuatan obat. Selain itu, dilakukan evaluasi uji stabilitas penyimpanan hasil solidifikasi *freeze drying* sistem misel yang diamati pada suhu 25°C selama 28 hari. Kemudian sampel direkonstitusi dan diamati kemampuan redispersibilitas serta kejernihan sampel secara visual, selanjutnya dilakukan pengamatan ukuran partikel misel, efisiensi penjejakan dan pemuatan obat setelah proses *freeze drying*.

Penentuan ukuran partikel sebelum *freeze drying* dilakukan dengan menggunakan *Dynamic Light Scattering* (DLS). Berdasarkan hasil pemeriksaan ukuran partikel, dapat diketahui bahwa sistem misel hesperetin memiliki ukuran partikel dengan rentang 15,47 – 16,50 nm, hasil juga menunjukkan bahwa ukuran partikel tidak dipengaruhi oleh peningkatan konsentrasi lioprotektan manitol. Pengujian karakteristik fisik berikutnya adalah efisiensi penjebakan dan pemuatan hesperetin. Pada keempat formula terjadi peningkatan efisiensi penjebakan yaitu pada rentang 80,53% – 97,53% dan pemuatan hesperetin pada F1 sebesar 3,35%, F2 sebesar 3,98%, namun terjadi penurunan pemuatan hesperetin pada F3 sebesar 3,85% dan F4 sebesar 3,81%. Selanjutnya pada pengamatan stabilitas hasil solidifikasi *freeze drying* sistem misel hesperetin dalam kombinasi TPGS – Poloksamer P84 menunjukkan hasil uji kemampuan redispersibilitas pada formula 4 dengan 10% manitol memberikan waktu redispersi yang lebih cepat yaitu selama 10 menit 30 detik dibandingkan dengan formula lainnya. Selanjutnya hasil pengamatan ukuran partikel tiap 7 hari selama 28 hari, diketahui bahwa ukuran partikel pada keempat formula sistem misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 memiliki rentang ukuran partikel antara 14,97 – 17,10 nm dan diketahui bahwa rata-rata ukuran partikel sesudah liofilisasi mendekati ukuran partikel sebelum dilakukan liofilisasi. Ini menunjukkan bahwa penyimpanan sistem misel dalam bentuk padat dapat meningkatkan stabilitas penyimpanan produk ditandai dengan sistem misel yang tidak mengalami agregasi partikel atau peningkatan ukuran partikel. Berdasarkan hasil pengamatan efisiensi penjebakan dan pemuatan obat pada sistem misel TPGS-Poloksamer P84 setelah liofilisasi dapat diketahui bahwa terjadi penurunan efisiensi penjebakan yaitu pada rentang 67,14% – 87,63% dan pemuatan hesperetin pada rentang 3,00% – 3,42% dibandingkan dengan sebelum di liofilisasi. Namun pada hasil penelitian dapat diketahui pula bahwa efisiensi penjebakan dan pemuatan obat dapat ditingkatkan dengan meningkatkan konsentrasi larutan lioprotektan manitol. Berdasarkan hasil penelitian pengaruh manitol sebagai lioprotektan pada karakteristik fisik dan stabilitas sistem misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 dapat diketahui bahwa F4 (10% manitol) merupakan formula yang terbaik ditandai dengan nilai efisiensi penjebakan dan pemuatan obat yang baik, ukuran partikel yang dihasilkan kecil, dan kemampuan redispersibilitas yang cepat.

ABSTRACT

**The Effect of Mannitol as Lyoprotectant on Physical Characteristic and Stability
of Freeze – Dried Hesperetin Loaded Micelles in The Combination of TPGS –
Poloxamer P84**

Adinda Nabila Sahera

Hesperetin is an anticancer drug, but has a low solubility in water. In this study, polymeric micelle consisting of TPGS and Poloxamer P84 was made using thin film hydration method as a carrier system. However, liquid phase of the micelle has a low stability. This study aimed to evaluate the effect of mannitol as lyoprotectant on physical characteristic and stability of freeze-dried hesperetin loaded micelle. Four formulas that used in this study are without manitol (F1), 5% mannitol (F2), 7,5% mannitol (F3), and 10% mannitol (F4). The evaluation on physical characteristics of micelle were measured of particle size, drug loading, drug entrapment efficiency, and redispersibility. Drug loading and entrapment efficiency have increased in F1 and F2 but the drug loading had decreased in F3 and F4. Redispersibility test showed that F4 has a faster dispersion time. Furthermore, the results from observing the particle size every 7 days for 28 days shows that particle size in the micellar system is not affected by the concentration of mannitol. The result also showed that the average particle size after lyophilization is similar with the particle size before lyophilization. This indicates that solid form of micelle increased the storage stability of the product. It is also showed that the drug loading and entrapment efficiency can be increased by increasing the concentration of the mannitol. Based on the results, F4 is the best formula that has good stability with good efficiency entrapment and drug loading, small particle size, and fast redispersibility.

Keywords: Hesperetin, TPGS, Poloxamer P84, mannitol, freeze drying

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan	ii
KATA PENGANTAR	v
RINGKASAN	vii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
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 Hesperetin.....	7
2.1.1 Sifat Fisikokimia Hesperetin	7
2.1.2 Sifat Farmakologi Hesperetin.....	8
2.1.3 Sifat Farmakokinetika Hesperetin	8
2.2 Misel	9
2.2.1 Definisi Misel.....	9
2.2.2 Karakteristik Misel.....	10
2.2.3 Metode Pemuatan Obat.....	11
2.2.4 Metode Pembuatan misel.....	11
2.3 D- α -Tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS).....	13

2.4 Poloksamer	15
2.5 <i>Freeze Drying</i>	17
2.5.1 Pengertian <i>Freeze-Drying</i>	17
2.5.2 Metode <i>Freeze-Drying</i>	18
2.5.3 Proses <i>Freeze-Drying</i>	19
2.6 Lioprotektan.....	21
2.6.1 Manitol.....	22
2.7 Evaluasi Karakteristik Fisik.....	23
2.7.1 Ukuran Partikel.....	23
2.7.2 Efisiensi Penjebakan Obat	23
2.8 Stabilitas Misel	23
2.8.1 Stabilitas Fisika.....	24
2.8.2 Stabilitas Kimia	24
2.9 Metode Karakterisasi Fisik	24
2.9.1 <i>Dynamic Light Scattering</i> (DLS).....	24
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	26
3.1 Kerangka Konseptual.....	26
3.2 Uraian Kerangka Konseptual.....	27
3.3 Hipotesis	30
BAB IV METODE PENELITIAN	31
4.1 Rancangan Penelitian.....	31
4.2 Sampel Penelitian	31
4.3 Variabel Penelitian.....	31
4.3.1 Variabel Bebas.....	31
4.3.2 Variabel Kontrol	31
4.3.3 Variabel Terikat.....	31

4.4 Bahan Penelitian	32
4.5 Alat Penelitian	32
4.6 Prosedur Penelitian	33
4.6.1 Kerangka Operasional	33
4.6.2 Rancangan Formula.....	34
4.6.3 Identifikasi Bahan Baku	36
4.6.4 Pembuatan Sistem Misel dengan Metode <i>Thin Film Hydration</i>	36
4.6.5 Solidifikasi Sistem Misel dengan <i>Freeze-drying</i> Metode Batch.....	37
4.7 Evaluasi Sistem Misel TPGS-Poloksamer P84	37
4.7.1 Karakteristik Fisik	37
4.7.2 Uji Stabilitas Misel	39
4.8 Analisis Data.....	39
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	40
5.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Bahan.....	40
5.1.1 D- α - Tocopheryl Polietilen glikol 1000 Suksinat (TPGS).....	40
5.1.2 Poloksamer P84	41
5.1.3 Hesperetin.....	41
5.1.4 Manitol.....	42
5.2 Evaluasi Karakteristik Fisik Manitol Sebagai Lioprotektan Pada Misel Hesperetin dalam Kombinasi TPGS-Poloksamer P84	43
5.2.1 Evaluasi Ukuran Partikel Sebelum <i>Freeze Drying</i>	43
5.2.2 Evaluasi Efisiensi Penjebakan dan Pemuatan Obat.....	45
5.3 Pengamatan Stabilitas Sistem Misel Hesperetin dalam Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 dengan dan Tanpa Manitol sebagai Lioprotektan	50
5.3.1 Evaluasi Uji Kemampuan Redispersibilitas	50
5.3.2 Evaluasi Ukuran Partikel Setelah <i>Freeze Drying</i>	52

5.3.3 Pengamatan Efisiensi Penjebakan dan pemuatan Hesperetin dalam Sistem Misel Setelah <i>Freeze Drying</i>	55
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	60
6.1 Kesimpulan.....	60
6.2 Saran	60
DAFTAR PUSTAKA	61

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II.1 Kelarutan jenuh hesperetin dalam air, buffer dan larutan surfaktan (1% b/v)	8
II.2 Kelarutan berbagai tipe poloksamer dalam pelarut yang berbeda pada suhu 20°C	16
II.3 Data Sifat fisikokimia kopolimer blok Pluronic® PEO-PPO-PEO yang digunakan dalam formulasi obat (P: Paste; F: Flake; L: Liquid)	17
IV.1 Formula misel kombinasi TPGS dan Poloksamer P84 dengan perbedaan konsentrasi lioprotektan manitol	35
IV.2 Identifikasi bahan baku hesperetin, TPGS, poloksamer P84, manitol	36
V. 1 Pemeriksaan kualitatif TPGS	40
V. 2 Pemeriksaan kualitatif P84	41
V. 3 Pemeriksaan kualitatif hesperetin	42
V.4 Pemeriksaan kualitatif manitol	43
V.5 Hasil pemeriksaan ukuran partikel sebelum proses <i>freeze drying</i> pada misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 dengan dan tanpa manitol sebagai lioprotektan menggunakan <i>Dynamic Light Scattering</i> (DLS)	44
V.6 Hubungan konsentrasi hesperetin dalam etanol absolut dengan absorbansi hesperetin pada panjang gelombang 288,5 nm	46
V.7 Efisiensi penjemuran dan pemuatan hesperetin sebelum proses <i>freeze drying</i> pada sistem misel kombinasi TPGS-Poloksamer P84 (1:4) dengan dan tanpa manitol	48
V.8 Data uji Post Hoc varian Tukey HSD efisiensi penjemuran hesperetin dari masing-masing formula dengan $\alpha = 0,05$	48
V.9 Data uji Post Hoc varian Tukey HSD pemuatan hesperetin dari masing-masing formula dengan $\alpha = 0,05$	49
V.10 Hasil evaluasi uji kemampuan redispersibilitas dan waktu redispersi sistem misel hesperetin dalam kombinasi TPGS – Poloksamer P84 dengan dan tanpa penggunaan lioprotektan manitol pada berbagai konsentrasi	51

- V.11** Hasil pemeriksaan ukuran partikel setelah proses *freeze drying* pada sistem misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 dengan dan tanpa manitol sebagai lioprotektan menggunakan *Dynamic Light Scattering* (DLS) 53
- V.12** Efisiensi penjemakan hesperetin dan pemuatan hesperetin setelah proses *freeze drying* dalam sistem misel kombinasi TPGS-Poloksamer P84 (1:4) dengan manitol sebagai lioprotektan 56
- V.13** Data uji Post Hoc varian Tukey HSD efisiensi penjemakan hesperetin dari masing-masing formula dengan $\alpha = 0,05$ 56
- V.14** Data uji Post Hoc varian Tukey HSD pemuatan hesperetin dari masing-masing formula dengan $\alpha = 0,05$ 57

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Molekul Hesperetin	7
2.2 Struktur Misel	9
2.3 Struktur Molekul TPGS	14
2.4 Struktur Molekul Poloksamer	15
2.5 Diagram Fase air	18
2.6 Struktur Molekul Manitol	22
3.1 Kerangka Konseptual	26
4.1 Kerangka Operasional	33
5.1 Diagram Hasil Pemeriksaan Rata-Rata Ukuran Partikel Misel Hesperetin Dalam Kombinasi TPGS-Poloksamer P84 (1:4). F1: Misel tanpa lioprotektan manitol, F2: Misel dengan lioprotektan manitol 5%, F3: Misel dengan lioprotektan manitol 7,5%, F4: Misel dengan lioprotektan manitol 10%.	44
5.2 Hasil panjang gelombang maksimum hesperetin menggunakan larutan baku kerja hesperetin 5 ppm dan 25 ppm pada panjang gelombang 200 – 450 nm	46
5.3 Kurva baku hesperetin pada panjang gelombang 288,5 nm	47
5.4 Hasil <i>freeze-drying</i> sistem misel hesperetin dalam kombinasi TPGS – Poloksamer P84	50
5.5 Evaluasi uji kemampuan redispersibilitas hasil solidifikasi <i>freeze drying</i> misel hesperetin kombinasi TPGS-Poloksamer P84 tanpa manitol (F1), manitol 5% (F2), manitol 7,5% (F3), manitol 10% (F4). Kondisi padatan (A), kondisi setelah di redispersi (B).	51
5.6 Diagram hasil pemeriksaan rata-rata ukuran partikel untuk stabilitas sistem misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 (1:4) selama 28 hari pada formula 1: Misel tanpa lioprotektan manitol.	53

- 5.7 Diagram hasil pemeriksaan rata-rata ukuran partikel untuk stabilitas sistem misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 (1:4) selama 28 hari pada formula 2: Misel dengan 5% lioprotektan manitol. 54
- 5.8 Diagram hasil pemeriksaan rata-rata ukuran partikel untuk stabilitas sistem misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 (1:4) selama 28 hari pada formula 3: Misel dengan 7,5% lioprotektan manitol 54
- 5.9 Diagram hasil pemeriksaan rata-rata ukuran partikel untuk stabilitas sistem misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 (1:4) selama 28 hari pada formula 4: Misel dengan 10% lioprotektan manitol. 54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Sertifikat Analisis TPGS	67
2 Sertifikat Analisis Poloksamer P84	69
3 Sertifikat Analisis Hesperetin	70
4 Hasil DTA dan Spektrum inframerah TPGS	71
5 Hasil DTA dan Spektrum Inframerah Poloksamer P84	72
6 Hasil DTA dan Spektrum Inframerah Hesperetin	73
7 Hasil DTA dan Spektrum Inframerah Manitol	74
8 Hasil Pengamatan Ukuran Partikel Misel Hesperetin Kombinasi TPGS-Poloksamer P84 dengan <i>Dynamic Light Scattering</i> (DLS)	74
9 Analisis Statistik Data Ukuran Partikel dengan Metode One Way ANOVA	76
10 Hasil Pengamatan Efisiensi Penjebakan Sebelum Proses <i>Freeze Drying</i> pada Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 (1:4) dengan Manitol sebagai Lioprotektan	77
11 Analisis Statistik Data Efisiensi Penjebakan Sebelum Proses <i>Freeze Drying</i> pada Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 (1:4) dengan Manitol sebagai Lioprotektan Menggunakan Metode One Way ANOVA	79
12 Hasil Pengamatan Pemuatan Obat Sebelum Proses <i>Freeze Drying</i> pada Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 (1:4) dengan Manitol sebagai Lioprotektan	80
13 Analisis Statistik Data Pemuatan Obat Sebelum Proses <i>Freeze Drying</i> pada Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 (1:4) dengan Manitol sebagai Lioprotektan Menggunakan Metode One Way ANOVA	82
14 Hasil Pengamatan Ukuran Partikel Setelah <i>Freeze Drying</i> Misel Hesperetin Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 dengan <i>Dynamic Light Scattering</i> (DLS)	83

- 15 Analisis Statistik Data Ukuran Partikel Tiap 7 Hari Selama 28 Hari Pada Tiap Formula Dengan Metode One Way ANOVA 85
- 16 Hasil Pengamatan Efisiensi Penjebakan dalam Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 (1:4) dengan Manitol sebagai Lioprotektan Setelah Proses *Freeze Drying* 86
- 17 Analisis Statistik Data Efisiensi Penjebakan Setelah Proses *Freeze Drying* pada Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 (1:4) dengan Manitol sebagai Lioprotektan Menggunakan Metode One Way ANOVA 87
- 18 Hasil Pengamatan Pemuatan Obat Setelah Proses *Freeze Drying* pada Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 (1:4) dengan Manitol sebagai Lioprotektan. 88
- 19 Analisis Statistik Data Pemuatan Obat Setelah *Freeze Drying* Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 (1:4) dengan Manitol sebagai Lioprotektan Menggunakan Metode One Way ANOVA 89
- 20 Analisis Statistik Data Uji Efisiensi penjebakan Sebelum *Freeze Drying* dan Setelah *Freeze Drying* Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 (1:4) dengan dan tanpa Manitol sebagai Lioprotektan Menggunakan Metode Paired Sample T-Test 90
- 21 Analisis Statistik Data Uji Pemuatan Obat Sebelum *Freeze Drying* dan Setelah *Freeze Drying* Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 (1:4) dengan dan tanpa Manitol sebagai Lioprotektan Menggunakan Metode Paired Sample T-Test 92