

SKRIPSI

**PENGARUH KONSENTRASI HPMC E15 TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK NANOPARTIKEL POLIMERIK
ANDROGRAFOLIDA-PLGA 65:35**



PUTRI AJENG PITALOKA

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN

SURABAYA

2022

SKRIPSI

**PENGARUH KONSENTRASI HPMC E15 TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK NANOPARTIKEL POLIMERIK
ANDROGRAFOLIDA-PLGA 65:35**



PUTRI AJENG PITALOKA

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN

SURABAYA

2022

Lembar Pengesahan

**PENGARUH KONSENTRASI HPMC E15 TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK NANOPARTIKEL POLIMERIK
ANDROGRAFOLIDA-PLGA 65:35**

SKRIPSI

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

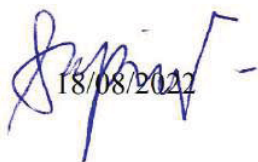
2022

Oleh:

**Putri Ajeng Pitaloka
NIM: 051811133152**

**Skripsi ini telah disetujui pada
tanggal 15 Agustus 2022 oleh:**

Pembimbing Utama



18/08/2022

**Prof. Dr. apt. Retno Sari, M.Sc
NIP. 196308101989032001**

Pembimbing Serta



15Agustus2022

**Dr. apt. Muh. Agus Syamsur Rijal, S.Si., M.Si.
NIP. 1968060719951219001**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Putri Ajeng Pitaloka

NIM : 051811133152

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

**Pengaruh Konsentrasi HPMC E15 Terhadap Karakteristik Fisik
Nanopartikel Polimerik Andrografolida-PLGA 65:35**

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, 4 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Putri Ajeng Pitaloka

NIM 051811133152

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Putri Ajeng Pitaloka

NIM : 051811133152

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

**Pengaruh Konsentrasi HPMC E15 Terhadap Karakteristik Fisik
Nanopartikel Polimerik Andrografolida-PLGA 65:35**

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, 4 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Putri Ajeng Pitaloka

NIM 051811133152

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan bagi Allah SWT atas seluruh nikmat dan karunia-Nya yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “PENGARUH KONSENTRASI HPMC E15 TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK NANOPARTIKEL POLIMERIK ANDROGRAFOLIDA-PLGA 65:35” dengan sebaik-baiknya. Skripsi ini disusun dan diajukan untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Dalam proses penelitian ini, tentunya tidak lepas dari bantuan berbagai pihak yang telah berjasa memberikan bantuan moril maupun materiil kepada penulis. Untuk itu, penulis sampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. apt. Retno Sari, M.Sc selaku dosen pembimbing utama yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dengan sabar, memberikan banyak ilmu pengetahuan baru, serta memberikan perhatian, motivasi dan semangat kepada peneliti dalam mengerjakan skripsi ini hingga dapat diselesaikan dengan baik.
2. Dr. apt. Muh. Agus Syamsur Rijal, S.Si., M.Si selaku dosen pembimbing serta yang juga bersedia meluangkan waktu untuk memberikan arahan dan dorongan semangat kepada penulis, serta menciptakan suasana bimbingan yang penuh canda tawa hingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
3. Prof. Dr. Mohammad Nasih, MT., SE., Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada peneliti untuk dapat melanjutkan hingga menyelesaikan studi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
4. Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang juga telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengenyam dan menyelesaikan pendidikan sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga selama empat tahun terakhir.
5. Prof. Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si. selaku Ketua Departemen Ilmu Kefarmasian Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan, dukungan dan izin untuk melakukan penelitian di KBK Farmasetika.
6. apt. Dini Retnowati, S.Farm., M.Si selaku koordinator skripsi KBK Farmasetika yang telah membantu menyusun regulasi dan prosedur rangkaian pelaksanaan seminar proposal hingga penjadwalan ujian skripsi untuk mahasiswa.

7. Dr.rer.nat. Maria Lucia Ardhani DL, M.Pharmsci selaku Koordinator Laboratorium Farmasetika yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian dan menggunakan seluruh fasilitas yang tersedia di laboratorium MPL 4 dan MPL 5 dan dengan sabar menyusun jadwal serta mengarahkan mahasiswa yang melakukan penelitian di laboratorium.
8. Prof. apt. Esti Hendradi, M.Si, Ph.D; apt. Andang Miatmoko, M.PharmSci., Ph.D dan apt. Dini Retnowati, M.Si selaku dosen penguji penulis yang telah berkenan meluangkan waktunya untuk memberikan perhatian terhadap penelitian penulis dan memberikan masukan serta saran untuk skripsi ini.
9. Dr. apt. Idha Kusumawati, M.Si selaku dosen wali penulis yang senantiasa memberikan perhatian dan meluangkan waktu untuk berdiskusi perihal kegiatan akademik yang dijalani oleh anak wali.
10. Kedua orang tua saya, Ayah Tjipto Dwi Prijo Sembodo, Mama Ely Setiowati dan Papa Achmad Nizam yang senantiasa mendengarkan segala keluhan saya, memberikan dukungan moril dan materiil serta memberikan kepercayaan penuh kepada saya untuk melanjutkan studi dan melakukan segala aktivitas non-akademik di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
11. Sahabat seperjuangan Bimbingan Ibu, Nabila Berlianti, Nafita Suci Arifiana, Mbak Rara, Mbak Dea dan Mbak Amy yang telah mengisi hari-hari penulis selama penelitian di laboratorium dengan canda tawa dan kebaikan hati dalam membantu dan membagikan ilmunya kepada penulis.
12. Teman-teman penghuni terakhir laboratorium, Adinda Nabila Sahera, Angeline Tirza, Neva Safitri Salsabila yang selalu menemani penulis di setiap penelitian dan makan siang.
13. Sahabat seperjuangan penulis sejak maba, Fatimah Azwa, Hana Rizqi Ghaesani, Tiara Nurul Aina dan Vina Aulia Tri Andriana yang telah menemani, menyokong dan mengisi hari-hari kuliah penulis selama tiga setengah tahun terakhir dan senantiasa menerima segala keluhan yang penulis curahkan.
14. Sahabat SMA yang selalu hadir untuk penulis, Adriyani Cahyawati, Ahmad Aziz Hartawan, Berliana Fadlilatur Rahma, Sabrina Indrawati Putri dan Muhammad Shine Darajat yang menemani penulis sejak mengerjakan proposal hingga skripsi penulis dapat diselesaikan dengan baik.

15. Trio asisten dosen, Mbak Novianti Nurfauzjiah, S.Si, Mbak Orchidea Meidy Nurintan Savitri, S.Si dan Mas Wahda yang selalu sigap membantu peneliti dalam mengoperasikan instrumen dan membantu mencari solusi suatu permasalahan.
16. Laboran Bu Nawang dan Pak Dwi yang selalu cekatan dalam membantu mahasiswa dalam mengoperasikan instrumen, menyiapkan bahan baku dan alat-alat gelas.
17. Teman-teman skripsi KBK Farmasetika 2022 atas kebersamaannya bekerja di laboratorium, yang saling membantu dan mengingatkan satu sama lain.
18. Teman-teman Flakka 2018, utamanya kelas D atas kehadiran dan kebersamaan di hari-hari kuliah, ucapan doa dan dukungan yang selalu dilontarkan satu sama lain selama mengenyam pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
19. Staf dan karyawan yang telah membantu mahasiswa dalam membersihkan laboratorium.
20. Serta semua pihak yang telah membantu menyelesaikan skripsi yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan ridho dan ganjaran atas bantuan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kemajuan dan perkembangan ilmu kefarmasian serta almamater Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Surabaya, 4 Agustus 2022

Penulis

RINGKASAN

**PENGARUH KONSENTRASI HPMC E15 TERHADAP
KARAKTERISTIK FISIK NANOPARTIKEL POLIMERIK
ANDROGRAFOLIDA-PLGA 65:35**

Putri Ajeng Pitaloka

Andrografolida adalah fraksi diterpenoid lakton yang diekstrak dari tanaman sambiloto dan memiliki aktivitas farmakologi yang luas meliputi antiinflamasi, antioksidan, antikanker, dan hepatoprotektif. Andrografolida memiliki kelarutan yang rendah dalam air ($186 \mu\text{mol/L}$), permeabilitas yang rendah serta memiliki waktu paruh biologis ($t_{1/2}$) yang sangat singkat yaitu 2 jam. Hal ini mengakibatkan bioavailabilitas obat menjadi rendah di dalam tubuh. Maka dari itu, dilakukan pengembangan untuk meningkatkan kelarutan andrografolida dengan pembentukan sistem nanopartikel. Pada penelitian ini, nanopartikel yang dikembangkan yaitu nanopartikel polimerik. Nanopartikel polimerik tersusun dari bahan polimer. PLGA (*Poly Lactic-co-Glycolic Acid*) adalah polimer yang memiliki kelebihan biokompatibel, toksisitas yang rendah dan mudah dimetabolisme dalam tubuh, memiliki stabilitas yang panjang dalam sirkulasi serta penggunaannya telah disetujui oleh FDA (*Food and Drug Administration*). Polimer yang digunakan pada penelitian ini adalah PLGA 65:35.

Salah satu permasalahan pada pengembangan sistem nanopartikel adalah adanya kemungkinan terjadi aglomerasi partikel. Hal ini menyebabkan terjadinya sedimentasi dan dosis tidak homogen karena luas permukaan yang menurun. Untuk mencegah dan mengatasinya dapat digunakan stabilisator. Polimer dapat digunakan sebagai stabilisator antara lain surfaktan dan polimer. Salah satu polimer selulosa yaitu HPMC (*Hydroxypropyl Methylcellulose*) memiliki kelebihan non-toksik, biokompatibel dan *biodegradable*. Salah satu HPMC berviskositas rendah yaitu HPMC E15 digunakan sebagai stabilisator pada penelitian ini.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi HPMC E15 terhadap karakteristik fisik meliputi ukuran partikel sebelum dikeringkan dan stabilitas fisik meliputi kemampuan redispersi dan ukuran partikel setelah diredispersi nanopartikel polimerik andrografolida-PLGA-HPMC E15. Formula dibuat dengan teknik *bottom up* yaitu *solvent evaporation*. Sebelum melakukan karakterisasi, terlebih dahulu dilakukan optimasi formula. Optimasi dilakukan dengan membuat formula nanopartikel polimerik andrografolida-PLGA-HPMC E15 pada berbagai volume HPMC E15 dengan konsentrasi HPMC E15 0,1%; 0,2% dan 0,3%.

Dari evaluasi ukuran partikel didapatkan rentang ukuran partikel pada konsentrasi HPMC E15 0,1% adalah $192,27 \pm 44,36 \text{ nm}$. Ukuran tersebut meningkat pada konsentrasi HPMC E15 0,2% yaitu $267,43 \pm 18,56 \text{ nm}$ dan berukuran $186,23 \pm 13,43 \text{ nm}$ pada konsentrasi HPMC E15 0,3%. Hasil uji statistik Anava satu arah yang dilanjutkan dengan uji Post Hoc menunjukkan adanya perbedaan bermakna ukuran partikel karena perbedaan konsentrasi HPMC E15 pada kadar 0,1% dengan kadar 0,2% dan kadar 0,2% dengan

kadar 0,3%. Stabilitas ukuran nanopartikel andrografolida-PLGA-HPMC E15, sebelum dilakukan pengeringan, formula disimpan pada suhu dingin (5-6°C) dan diamati ukuran partikelnya selama tiga hari berturut-turut. Konsentrasi HPMC E15 0,1% dan 0,2% berhasil menstabilkan ukuran partikel, sedangkan pada formula dengan konsentrasi HPMC E15 0,3% didapati ukuran partikel meningkat selama penyimpanan. Dari hasil evaluasi stabilitas fisik setelah proses *freeze-drying* terbentuk larutan sedikit berkabut setelah partikel didispersikan dalam air. Hasil pemeriksaan ukuran partikel masing-masing formula didapati ukuran partikel meningkat dibandingkan sebelum proses *freeze-drying*. Sehingga dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa konsentrasi HPMC E15 mempengaruhi ukuran partikel dan mampu menstabilkan ukuran partikel akan tetapi penelitian lebih lanjut dengan penggunaan lioprotektan seperti trehalose dan mannitol pada proses *freeze-drying* perlu dilakukan.

ABSTRACT**THE EFFECT OF HPMC E15 CONCENTRATION ON THE PHYSICAL
CHARACTERISTICS OF POLYMERIC NANOPARTICLES
ANDROGRAPHOLIDE-PLGA 65:35**

Putri Ajeng Pitaloka

Andrographolide has a wide range of pharmacological effects, but has problems such as low water solubility and low permeability. Andrographolide will be loaded in a nanoparticle system to overcome this problem. In this study, polymeric nanoparticles were made using the solvent-evaporation method. PLGA is biocompatible, biodegradable and non-toxic polymer. PLGA 65:35 was used in this study and combined with HPMC E15 as a stabilizer. This study aims to determine the effect of HPMC E15 concentration: 0,1%, 0,2% and 0,3% on the physical characteristics and physical stability of andrographolide-PLGA-HPMC E15 polymeric nanoparticles. Evaluation of the physical characteristics of nanoparticles includes measurement of the particles size right after preparation and followed by observing the stability of the particle size for three days in cold storage (5-6°C). Evaluation of physical stability includes redispersibility and particle size after redispersion is carried out after the freeze-drying process. From this study, it is known that the concentration of HPMC E15 0.1% produces the smallest particle size, at range 156.8 – 178.0 nm. HPMC E15 concentration of 0.1% and 0.2% can stabilize the particle size. While the size of the nanoparticles after the freeze-drying process becomes larger than before freeze-drying.

Keywords: andrographolide, PLGA 65:35, HPMC E15, particle size, physical stability

DAFTAR ISI

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.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Nanopartikel Polimerik.....	7
2.1.1 Definisi Nanopartikel Polimerik.....	7
2.1.2 Kelebihan dan Kekurangan Nanopartikel Polimerik	8
2.1.3 Faktor yang Memengaruhi Nanopartikel Polimerik	9
2.1.4 Karakteristik Nanopartikel.....	10
2.1.5 Metode Pembuatan Nanopartikel Polimerik.....	13
2.2 Poly Lactic-Co-Glicolyc Acid (PLGA).....	16
2.3 Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC).....	18
2.4 Andrografolida.....	20
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	22
3.1 Uraian Kerangka Konseptual.....	22
3.2 Skema Kerangka Konseptual.....	24
BAB IV METODE PENELITIAN	25
4.1 Bahan dan Alat	25
4.2 Variabel Penelitian	25
4.3 Prosedur Penelitian	25

4.3.1	Rancangan Penelitian.....	25
4.3.2	Pemeriksaan Bahan Baku	26
4.3.2.3	Pemeriksaan X-Ray Diffraction	26
4.3.3	Rancangan Formula Nanopartikel	27
4.3.4	Pembuatan Nanopartikel.....	27
4.4	Evaluasi Akhir Nanopartikel Andrografolida-PLGA-HPMC E15.....	30
4.4.1	Ukuran Nanopartikel.....	30
4.4.2	Stabilitas Ukuran Partikel	30
4.4.3	Pemeriksaan Spektrum Inframerah.....	30
4.4.4	Pemeriksaan X-Ray Diffraction.....	30
4.4.5	Redispersibilitas Partikel	31
4.5	Analisis Statistik	31
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		32
5.1	Identifikasi Bahan Baku	32
5.1.1	Andrografolida.....	32
5.1.2	Poly Lactic-Co-Glycolic Acid (PLGA)	33
5.1.3	Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)	33
5.2	Optimasi Formula Nanopartikel	35
5.3	Pemeriksaan Karakteristik Nanopartikel Polimerik Andrografolida-PLGA-HPMC E15	37
5.3.1	Ukuran Nanopartikel.....	37
5.3.2	Stabilitas Ukuran Partikel	39
5.3.3	Spektrum Inframerah	42
5.3.4	Difraksi Sinar X Nanopartikel Andrografolid-PLGA-HPMC.....	43
5.3.5	Kemampuan Redispersi	44
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		47
6.1	Kesimpulan.....	47
6.2	Saran	47
DAFTAR PUSTAKA		48
LAMPIRAN.....		51

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
II.1 Macam-macam tipe dan viskositas HPMC	19
IV.1 Pemeriksaan bahan baku	26
IV.2 Rancangan penelitian nanopartikel polimerik andrografolida-PLGA-HPMC E15	27
IV.3 Formula nanopartikel polimerik andrografolida-PLGA-HPMC E15 dengan perbedaan konsentrasi dan volume HPMC E15	28
IV.4 Perbandingan bobot bahan dalam formula nanopartikel polimerik andrografolida-PLGA-HPMC E15	29
V.1 Pemeriksaan kualitatif andrografolida	32
V.2 Pemeriksaan kualitatif PLGA 65:35	33
V.3 Pemeriksaan kualitatif HPMC E15	34
V.4 Hasil pemeriksaan ukuran nanopartikel polimerik andrografolida-PLGA-HPMC E15	36
V.5 Hasil pemeriksaan ukuran nanopartikel polimerik andrografolida-PLGA-HPMC E15 masing-masing formula	38
V.6 Data uji Post Hoc Tukey HSD ukuran nanopartikel dari masing-masing konsentrasi HPMC E15 dengan $\alpha = 0,05$	39
V.7 Hasil pengamatan stabilitas ukuran nanopartikel polimerik andrografolida-PLGA-HPMC E15 selama tiga hari	40
V.8 Hasil pengamatan kondisi fisik nanopartikel polimerik andrografolida-PLGA-HPMC E15 setelah diredispersi	44
V.9 Hasil pemeriksaan ukuran nanopartikel polimerik andrografolida-PLGA-HPMC E15 setelah diredispersi	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar		halaman
2.1	Gambaran pemuatan bahan aktif obat dalam nanopartikel polimerik	7
2.2	Gambaran skematis struktur nanokapsul dan nanosfer	8
2.3	Gambaran skematis metode solvent-evaporation	13
2.4	Gambaran skematis metode emulsifikasi-solvent diffusion	14
2.5	Gambaran skematis metode reverse salting-out	15
2.6	Gambaran skematis metode nanopresipitasi	15
2.7	Struktur Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA)	17
2.8	Hidrolisis Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA)	18
2.9	Struktur HPMC	20
2.10	Struktur senyawa andrografolida	21
3.1	Skema kerangka konseptual	24
4.1	Skema pembuatan nanopartikel	29
5.1	Diagram ukuran nanopartikel polimerik andrografolida-PLGA-HPMC dengan HPMC E15 0,1% pada berbagai volume	36
5.2	Diagram ukuran nanopartikel polimerik andrografolida-PLGA-HPMC dengan HPMC E15 0,2% pada berbagai volume	37
5.3	Diagram ukuran nanopartikel polimerik andrografolida-PLGA-HPMC dengan HPMC E15 0,3% pada berbagai volume	37
5.4	Diagram hasil evaluasi stabilitas ukuran nanopartikel polimerik andrografolida-PLGA-HPMC F3 selama tiga hari	41
5.5	Diagram hasil evaluasi stabilitas ukuran nanopartikel polimerik andrografolida-PLGA-HPMC F6 selama tiga hari	41
5.6	Diagram hasil evaluasi stabilitas ukuran nanopartikel polimerik andrografolida-PLGA-HPMC F9 selama tiga hari	41
5.7	Hasil spektrum inframerah (A) Andrografolida, (B) PLGA 65:35, (C) HPMC E15, (D) F3, (E) F6, (F) F9	42
5.8	Hasil spektrum difraktogram (A) Andrografolida, (B) PLGA 65:35, (C) HPMC E15, (D) F3, (E) F6, (F) F9	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran

halaman

1	Andrografolida <i>Material Safety Data Sheets</i>	51
2	Spektra inframerah andrografolida	52
3	Spektra inframerah PLGA 65:35	53
4	Spektra inframerah HPMC E15	54
5	Difraktogram andrografolida	55
6	Difraktogram PLGA 65:35	56
7	Difraktogram HPMC E15	57

DAFTAR SINGKATAN

PNP	: Nanopartikel polimerik
PLA	: <i>Poly Lactic Acid</i>
PGA	: <i>Poly Glycolic Acid</i>
PLGA	: <i>Poly Lactic-co-Glycolic Acid</i>
ADG	: Andrografolida
NP	: Nanopartikel
HPMC	: <i>HydroxyPropyl MethylCellulose</i>
ADG-NC	: Nanokristal andrografolida
ADG-NS	: Nanosuspensi andrografolida