

SKRIPSI

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



TASYA SHERINA HENDRA FEBYOLA

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

SKRIPSI

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



TASYA SHERINA HENDRA FEBYOLA
NIM 051811133036

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 407**

SKRIPSI

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

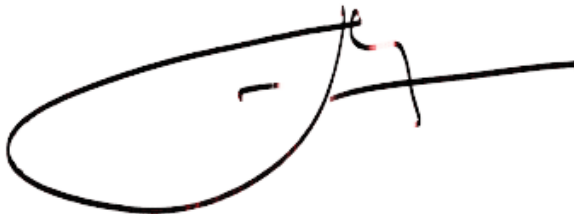
2022

Oleh:

**Tasya Sherina Hendra Febyola
NIM. 051811133036**

Naskah skripsi ini telah disetujui pada tanggal 15 Agustus 2022 oleh:

Pembimbing Utama



apt. Helmy Yusuf, S.Si. M.Sc., Ph.D.
NIP. 197907152003121002

Pembimbing Serta



Dr. Noorima Rosita, M.Si., Apt.
NIP. 196512251991022001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Tasya Sherina Hendra Febyola

NIM : 051811133036

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 Konsentrasi Polimer Eudragit L100 Terhadap Sifat Fisika Kimia
Nanosuspensi Rutin Dengan Surfaktan Poloksamer 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, 14 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Tasya Sherina Hendra F

NIM. 051811133036

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Tasya Sherina Hendra Febyola

NIM : 051811133036

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

**Pengaruh Konsentrasi Polimer Eudragit L100 Terhadap Sifat Fisika Kimia
Nanosuspensi Rutin Dengan Surfaktan Poloksamer 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, 14 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Tasya Sherina Hendra F

NIM. 051811133036

KATA PENGANTAR

Pertama – tama saya panjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT Maha Pengasih lagi Maha Penyayang karena atas segala rahmat dan karunia-Nya saya dapat menyelesaikan penulisan skripsi dengan PENGARUH KONSENTRASI POLIMER EUDAGRIT L100 TERHADAP SIFAT FISIKA KIMIA NANOSUSPENSI RUTIN DENGAN SURFAKTAN POLOKSAMER 407 dengan sebaik – baiknya. Penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan 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 untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Prof. Junaidi Khotib, S.SI., M.Kes., Ph.D, Apt. atas kesempatan yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan program sarjana.
3. Helmy Yusuf, S.Si., M.Sc., Ph.D., Apt., selaku pembimbing utama dan Dr. Noorma Rosita M.Si., Apt., selaku pembimbing serta atas semua bantuan, bimbingan, perhatian dan nasihat selama penulis menyelesaikan skripsi ini.
4. Bambang Subakti Zulkarnain S.Si., Apt., M.Clin.Pharm selaku dosen wali yang selalu memberikan bimbingan serta dorongan moral dan spiritual kepada penulis dengan tulus dan ikhlas selama menuntut ilmu di Fakultas Farmasi.
5. Dini Retnowati, S.Farm., M.Si., Apt., dan Tutik Sri Wahyuni, S.Si., M.Si., Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan masukan untuk perbaikan skripsi.
6. Mas Wahda, Mbak Orchid, dan Seluruh laboran di Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah banyak memberikan bantuan selama penyelesaian skripsi ini.
7. 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.
8. Ayah, ibu, adik, dan keluarga besar yang sangat penulis sayangi, terimakasih atas doa, cinta, kasih sayang, pengorbanan, perhatian, dorongan dan semangat yang begitu besar kepada penulis.

9. Teman-teman seperjuangan skripsi: Andrew, Dinda, Alvina, Aldo, dan Clara terima kasih atas segala bantuan, semangat, dan kerjasamanya sehingga kita bisa menjadi sebuah tim yang solid dan kompak sehingga membuat proses penulisan skripsi dan penelitian menjadi tidak terlalu melelahkan.
10. Sahabat-sahabatku di farmasi Esti, Elsa, dan Hanie, terima kasih telah menjadi tempat untuk berkeluh-kesah, berbagi beban, berbagi ilmu, berbagi kemarahan, dan kebahagiaan sehingga perjalanan Panjang empat tahun tidak seburuk yang penulis bayangkan.
11. Rahmi dan Yofinta terimakasih sudah dengan sabar mendengar keluh kesah penulis seputar kuliah dan kepenulisan.
12. Seluruh teman-teman kelas D dan seluruh mahasiswa angkatan 2018 terima kasih telah berjuang bersama selama 4 tahun ini.
13. Hanif Yunandar, Hanggara Putra Maharaja, Abimayu Jinendra Adsy, dan segenap laki-laki fiksional lainnya yang telah memberi dukungan moral dan membantu penulis agar tidak menangis setiap kali mengerjakan skripsi.
14. Semua pihak yang telah memberi banyak bantuan yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Untuk itu penulis mengharapkan masukan baik kritik maupun saran dari semua pihak. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan memberikan tambahan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang kefarmasian.

RINGKASAN

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

Tasya Sherina Hendra Febyola

Rutin merupakan fitokimia golongan flavonoid yang tersebar luas dalam berbagai sayuran dan buah-buahan seperti jeruk, asparagus, apel, dan the (Patel dan Patel, 2019). Rutin memiliki banyak aktivitas farmakologi yang terutama didukung oleh efek antioksidan yang dimiliki oleh rutin. Khasiat farmakologis yang dimiliki rutin antara lain antimikroba, antijamur, dan antialergi. Namun, penelitian saat ini telah menunjukkan manfaat farmakologis multi-spektrum untuk pengobatan berbagai penyakit kronis, seperti kanker, diabetes, hipertensi, dan hiperkolesterolemia (Sharma et al., 2013a).

Dengan berbagai efek farmakologis tersebut, penggunaan klinis rutin masih terbatas. Permasalahan utamanya berkaitan dengan penggolongan rutin dalam obat BCS kelas II dengan sifat sukar larut air sehingga bioavailabilitas rutin juga menjadi buruk (Hitendra S, 2018). Di antara banyaknya metode untuk meningkatkan kelarutan rutin seperti seperti pengecilan ukuran partikel, modifikasi nanokristal, pembuatan nanosuspensi, dispersi padat, dan kompleksasi dengan siklodekstrin, pembuatan nanosuspensi adalah metode yang banyak dipilih untuk meningkatkan kelarutan rutin. Nanosuspensi adalah dispersi koloid partikel submikron dari bahan obat dalam bentuk cair, berukuran kurang dari 1 μ m, yang distabilkan oleh surfaktan dan polimer (Khan, 2014). Ukuran yang sangat kecil ini akan meningkatkan bioavailabilitas obat akibat dari luas permukaan obat yang terbentuk akan lebih luas.

Dalam pembuatan nanosuspensi, dipilih metode nanopresipitasi. Pada metode ini, bahan obat dilarutkan dalam solvent yang dapat bercampur (misibel) dengan air. Larutan bahan obat tersebut seketika akan terjadi presipitasi pada saat dicampur dengan air. Partikel yang terbentuk dibuat dalam ukuran submicron dengan sonikasi dan penambahan surfaktan dan polimer. Metode ini dipilih karena prosesnya yang mudah, cepat, dan mampu menghasilkan nanosuspensi dalam ukuran kecil serta indeks polidispersitas yang rendah.

Bahan yang digunakan untuk membuat nanosuspensi adalah polimer Eudagrit L100 yaitu turunan polimetakrilat yang diperoleh dengan kopolimerisasi asam metakrilat dan metil metakrilat. Eudagrit L100 dikategorikan sebagai polimer yang bergantung pada pH yang tahan terhadap keasaman lambung dan larut dalam cairan usus (pH 6). Selain itu, ditambahkan pula bahan *stabilizer* yaitu surfaktan. Pada penelitian ini, surfaktan yang terpilih adalah Poloksamer 407.

Pada penelitian ini ingin dilihat bagaimana karakteristik fisik nanosuspensi rutin yang dihasilkan jika digunakan kombinasi polimer Eudagrit L100 dan surfaktan Poloksamer 407. Dibuat 2 formula sediaan Nanosuspensi rutin yaitu F1, dan F2 dengan rasio bahan aktif : Polimer : Surfaktan berturut-turut 1:10:2 dan 1:5:2. Nanosuspensi yang dibuat kemudian akan diuji karakteristik fisik dan kimianya seperti ukuran partikel, karakteristik sifat termal, analisis gugus fungsi, efisiensi penjejakan dan pemuatan obat, dan profil disolusi. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa nanosuspensi dengan polimer lebih banyak memiliki ukuran partikel yang lebih besar daripada nanosuspensi dengan rasio 1:5:2 namun masih dalam rentang target yang diinginkan. Untuk evaluasi yang lain, nanosuspensi dengan rasio bahan aktif : Polimer : Surfaktan 1 : 10 : 2 memiliki karakteristik yang lebih baik dalam hal efisiensi penjejakan dan pemuatan obat. Sedangkan untuk profil disolusi tidak ada perbedaan yang signifikan di antara kedua

formula namun system nanosuspensi terbukti lebih baik dalam meningkatkan kelarutan rutin.

ABSTRACT

The Effect of Eudragit L100 Polymer Concentration on Physical Chemical Properties of Rutin Nanosuspension with Poloxamer 407 as Surfactant

Tasya Sherina Hendra Febyola

Poor bioavailability of Rutin limits its clinical use. Low absorption, rapid metabolism, and elimination are known to be the main causes limiting its bioavailability. Rutin was developed as an Nanosuspension preparation to increase the solubility, dissolution rate, and rapid onset of the drug's action. This study aims to developed rutin as a nanosuspension using Eudragit L100 as the main polymer to entrap the active ingredients and Poloxamer 407 as stabilizer. Two formulas (F1 and F2) were made to determine the effect of the concentration of Eudragit L100 with each formula containing active ingredients: Eudragit L100 : Poloxamer 407 1:10:2 and 1:5:2 respectively. The nanosuspension physical characteristics will be evaluated and compared by its morphological states by OM, its particle sizes and PDI, its thermal characteristic by DSC, functional groups by FTIR, its %EE and %DL and dissolution tests. Analysis results show a change of crystallinity to an amorphous state in F1. Optical microscope morphologies showed that the fresh nanosuspension don't contain crystals in it. DSC thermograms for F1 show lower endothermic peak than F2. Dissolution test results show an efficient release profile of rutin.

Keyword : Rutin, Nanosuspension, Eudragit L100, Poloxamer 407

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
SURAT PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
RINGKASAN.....	vii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Permasalahan	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 Fisiko Kimia Rutin	5
2.1.2 Sifat Farmakokinetika Rutin.	6
2.1.3 Sifat Farmakologi Rutin.....	8
2.2 Tinjauan Nanosuspensi.....	8
2.2.1 Keuntungan nanosuspensi.....	9
2.2.2 Pembuatan Nanosuspensi.....	9
2.2.3 Pengaruh Ukuran Partikel terhadap Nanosuspensi	11
2.3 Tinjauan Bahan Tambahan.....	11
2.3.1 Eudragit L100	11

2.3.2 Poloksamer 407.....	13
2.4 Karakterisasi Nanosuspensi.....	15
2.4.1 Pemeriksaan Morfologi.....	15
2.4.2 Karakterisasi Sifat Termal	16
2.4.3 Ukuran Partikel	16
2.4.4 Analisis Gugus Fungsi	17
2.4.5 Efisiensi Penjebakan dan Pemuatan Obat	18
2.4.6 Uji Pelepasan In Vitro.....	18
 BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	 20
3.1 Alur Kerangka Konseptual	20
3.2 Uraian Kerangka Konseptual	21
3.3 Hipotesis	22
 BAB IV METODE PENELITIAN.....	 23
4.1 Rancangan Penelitian	23
4.2 Variabel Penelitian	23
4.2.1 Variabel Bebas	23
4.2.2 Variabel Tergantung	23
4.2.3 Variabel Kontrol.....	23
4.3 Definisi Operasional.....	24
4.4 Bahan Penelitian.....	24
4.5 Instrumen Penelitian.....	24
4.6 Lokasi Penelitian dan Waktu Penelitian.....	25
4.7 Tahapan Penelitian	25
4.7.1 Pembuatan Nanosuspensi Rutin.....	25
4.7.2 Karakterisasi Gugus Fungsi	26
4.7.3 Pemeriksaan Morfologi.....	26
4.7.4 Ukuran Partikel	26

4.7.5 Karakterisasi Sifat Termal	26
4.7.6 Efisiensi Penjebakan dan Pemuatan Obat	26
4.7.7 Uji Pelepasan	27
4.7.8 Analisis Statistik	28
 BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	 29
5.1 Pemeriksaan Organoleptis	29
5.2 Morfologi.....	30
5.3 Ukuran partikel.....	31
5.4 Karakterisasi Sifat Termal	32
5.5 Analisis Gugus Fungsi Nanosuspensi Rutin dengan FTIR	33
5.6 Efisiensi Penjebakan dan Pemuatan Obat	34
5.7 Uji Pelepasan	37
 BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	 41
6.1 Kesimpulan.....	41
6.2 Saran	41
 DAFTAR PUSTAKA.....	 42
LAMPIRAN	47

DAFTAR TABEL

Tabel II.1 Karakterisasi Rutin	6
Tabel II.2 Profil Farmakokinetika Rutin	7
Tabel II.3 Karakterisasi Eudragit L100	13
Tabel II.4 Karakterisasi Poloksamer 407	15
Tabel IV.1 Desain Formula Nanosuspensi Rutin	25
Tabel V.1 Hasil Karakterisasi Organoleptis Sistem Nanosuspensi Rutin	29
Tabel V.2 Ukuran partikel nanosuspensi rutin F1 dan F2	31
Tabel V.3 Kadar Rutin (ppm) dan Absorbansi	35
Tabel V.4 Rata-rata %EE dan %DL nanosuspensi rutin F1 dan F2	37
Tabel V.5 Konsentrasi Rutin dalam Dapar Fosfat (ppm) Dan Absorbansi	37
Tabel V.6 Rata-rata rutin terdisolusi tiap titik waktu pada F1, F2, dan Rutin tunggal dalam media disolusi	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Kimia Rutin	5
Gambar 2.2 Struktur Umum Eudagrit	12
Gambar 2.3 Struktur Umum Poloksamer	14
Gambar 5.1 Hasil morfologi nanosuspensi rutin menggunakan mikroskop cahaya (A) Formula 1 perbesaran 400X (B) Formula 2 perbesaran 400X dan Bahan tunggal; (C) Poloksamer 407 perbesaran 10X (D) Rutin perbesaran 100X (E) Eudragit L100 perbesaran 100x.....	30
Gambar 5.2 Termogram DSC nanosupensi rutin dan bahan tunggal.....	32
Gambar 5.3 Spektra FTIR Poloxamer 188, Eudragit L100, Rutin tunggal, Nanosuspensi rutin F1, Nanosuspensi rutin F2	34
Gambar 5.4 Panjang Gelombang Maksimum Senyawa Rutin	34
Gambar 5.5 Kurva Baku Rutin.....	36
Gambar 5.6 Kurva Baku Uji Pelepasan Rutin.....	38
Gambar 5.7 Profil %Terdisolusi nanosuspensi rutin F1, F2, dan rutin tunggal terhadap waktu	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Organoleptis nanosuspensi	46
Lampiran 2 : Data ukuran partikel	47
Lampiran 3 : %EE dan %DL	49
Lampiran 4 : Uji Pelepasan	51
Lampiran 5 : Spektra FTIR	54
Lampiran 6 : Hasil DSC	58