

SKRIPSI

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



NEVA SAFITRI SALSABILA

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN

SURABAYA

2022

Lembar Pengesahan

**Pengaruh Trehalose 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:

**Neva Safitri Salsabila
NIM: 051811133144**

**Skripsi ini telah disetujui pada
tanggal 16 Bulan Agustus Tahun 2022 Oleh:**

Pembimbing Utama

16 Agustus 2022

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

Pembimbing Serta

**Dr. apt. Dewi Isadiartuti, M. Si.
NIP. 196505201991022001**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Neva Safitri Salsabila

NIM : 051811133144

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

Pengaruh Trehalose 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,



Neva Safitri Salsabila

NIM. 051811133144

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Neva Safitri Salsabila

NIM : 051811133144

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

Pengaruh Trehalose 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



Neva Safitri Salsabila
NIM. 051811133144

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur penulis hantarkan kepada Allah SWT sebab atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “PENGARUH TREHALOSE SEBAGAI LIOPROTEKTAN TERHADAP KARAKTERISTIK FISIK DAN STABILITAS MISEL HESPERETIN DALAM KOMBINASI TPGS-POLOKSAMER P84 PADA PROSES *FREEZE-DRYING*” dengan sebaik-baiknya. Skripsi ini disusun untuk memenuhi persyaratan mencapai gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.

Penulis ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah berjasa memberikan dukungan serta bantuannya sehingga membantu penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi ini, antara lain:

1. Dr. apt. Muh. Agus Syamsur Rijal, S. Si., M. Si. sebagai pembimbing utama yang bersedia memberikan waktu, tenaga, pikiran, dan perhatian dengan sepenuhnya untuk membimbing penulis dalam penyelesaian skripsi ini dengan baik.
2. Dr. apt. Dewi Isadiartuti, M. Si. sebagai pembimbing serta yang telah memberikan banyak perhatian, masukan membangun serta membimbing dalam penyelesaian skripsi ini dengan baik.
3. Prof. Dr. apt. Retno Sari, M. Sc. dan apt. Helmy Yusuf, S. Si., M. Sc., Ph. D. sebagai dosen penguji yang telah memberikan saran serta masukan demi kesempurnaan skripsi ini.
4. Prof. Dr. H. Mohammad Nasih, SE. MT., Ak, CMA selaku rector Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan Pendidikan Sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.
5. Prof. Junaidi Khotib, S. Si., M. Kes., Ph.D. selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kesempatan yang telah diberikan untuk menyelesaikan Pendidikan Sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya.
6. Prof. Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si. selaku Ketua Departemen Ilmu Kefarmasian Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan dukungan dan fasilitas dalam penyusunan skripsi ini.
7. apt. Dini Retnowati, S.Farm., M.Si selaku koordinator skripsi KBK Farmasetika yang telah memberikan dukungan dan fasilitas dalam penyusunan skripsi ini.

8. 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.
9. Drs. Apt. Sumarno, SpFRS. Selaku dosen wali penulis yang senantiasa membimbing dan mendampingi selama menuntut ilmu di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
10. Seluruh dosen dan staff Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dan pengalaman yang luar biasa selama perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
11. Alm. Hariwinarko, dan Denny Ayu Putriharsari selaku orang tua penulis yang selalu memberikan doa, semangat, kasih sayang kepada penulis.
12. Amalia Ratri Islameidina dan Navy Safira Salsabila selaku kakak penulis yang selalu memberikan cinta dan kasih sayang serta semangat kepada penulis.
13. Adinda dan Tirza selaku teman tim skripsi sekaligus sahabat penulis yang telah membantu, memberikan semangat, dan bekerja sama dalam menyelesaikan skripsi ini.
14. Sahabat penulis, Nadhifa, Intan, Alisya, Aurel, Kania, Talitha, Nazhry, Putri yang telah mendukung, memberikan bantuan kepada penulis selama ini.
15. Teman-teman skripsi KBK Farmasetika 2022 atas kebersamaan, dukungan, dan bantuan selama pengerjaan penelitian di laboratorium.
16. Teman-teman Flakka 2018, khususnya kelas D atas kebersamaan, doa serta dukungannya selama menyelesaikan Pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
17. Semua pihak yang telah membantu penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan karunia-Nya atas kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu farmasi serta almamater Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Masih banyak kekurangan dalam penyusunan naskah skripsi ini, diharapkan perkembangan yang dilakukan kedepannya dapat menyempurnakan penelitian ini.

Surabaya, 16 Agustus 2022

Penulis

RINGKASAN

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

Neva Safitri Salsabila

Kanker merupakan penyakit yang memiliki karakteristik pertumbuhan tidak terkontrol dari sel. Kebanyakan agen kemoterapi menargetkan sel-sel yang berkembang dengan cepat sehingga tidak hanya sel kanker tetapi juga sel normal ikut dirusak. Sistem penghantaran nanokarier dapat membantu mengatasi permasalahan distribusi yang tidak spesifik serta pelepasan obat yang tidak terkontrol pada sistem penghantaran obat kemoterapi. Salah satu senyawa antikanker dari bahan alam yang digunakan adalah hesperetin. Namun hesperetin memiliki permasalahan yaitu kelarutan dalam air yang kurang baik dan bioavailabilitas yang rendah. Salah satu cara untuk mengatasi masalah tersebut adalah penggunaan sistem penghantaran nanokarier. Misel merupakan salah satu nanokarier yang bersifat amfifilik. Bagian inti misel bersifat hidrofobik dan lapisan luar bersifat hidrofilik. Polimer misel memiliki ukuran <100 nm. Dengan karakteristik tersebut, misel dapat digunakan sebagai pembawa obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air, seperti pada obat kanker. Pada penelitian ini digunakan misel kombinasi D- α -tokoferil polietilen glikol 1000 suksinat (TPGS) dan Poloksamer P84 dengan perbandingan 1:4 secara molekular.

Misel dalam bentuk cair memiliki permasalahan terhadap stabilitas penyimpanan sehingga dapat dilakukan solidifikasi sehingga dihasilkan misel dalam bentuk padat yang dapat meningkatkan stabilitas sediaan selama penyimpanan. Solidifikasi dapat dilakukan salah satunya dengan metode *freeze-drying*, namun selama proses *freeze-drying* terdapat suhu dan tekanan yang ekstrim sehingga dapat merusak nanoformulasi sehingga dibutuhkan sebuah protektan yaitu lioprotektan. Lioprotektan yang banyak digunakan salah satunya adalah golongan gula seperti trehalose, sukrosa, dan mannitol. Trehalose memiliki suhu transisi gelas yang tinggi dan dapat membentuk ikatan hidrogen serta menggantikan molekul air pada sistem misel sehingga dapat membantu menstabilkan dan melindungi molekul misel selama proses *freeze-drying*. Kemampuan trehalose sebagai lioprotektan dipengaruhi oleh konsentrasi trehalose yang digunakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh perbedaan konsentrasi lioprotektan trehalose 5%, 7,5%, dan 10% terhadap karakteristik fisik dan stabilitas misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 1:4 pada proses *freeze-drying*.

Pengujian karakteristik fisik yang dilakukan meliputi pengamatan terhadap ukuran partikel, efisiensi penjejakan dan pemuatan obat, serta waktu redispersibilitas sistem misel setelah proses *freeze-drying*. Pada penelitian ini dibuat sebanyak 4 formula misel yang terdiri atas formula tanpa trehalose (F1), dengan penambahan trehalose 5% (F2), trehalose 7,5% (F3), dan trehalose 10% (F4). Sebelum dilakukan proses *freeze-drying* dilakukan penentuan ukuran partikel dan efisiensi penjejakan obat. Dari hasil pengamatan didapatkan ukuran partikel keempat formula berada pada rentang 15,17-15,93 nm dengan nilai PDI berada pada rentang 0,060-0,267. Hasil efisiensi penjejakan obat keempat formula berada pada rentang 80,53%-97,76%. Semakin tinggi konsentrasi trehalose dalam sistem, maka semakin tinggi pula efisiensi penjejakan obat yang

dihasilkan. Pada evaluasi uji pemuatan obat, nilai pemuatan obat yang dihasilkan semakin meningkat dari F1 sebesar 3,35%, F2 sebesar 3,56% hingga pada F3 sebesar 3,83%, namun pada F4 nilai pemuatan obat menurun menjadi 3,53%. Dari evaluasi tersebut dapat diketahui bahwa dengan penambahan dan peningkatan konsentrasi trehalose tidak mempengaruhi ukuran partikel dari sistem misel sedangkan penambahan dan peningkatan konsentrasi trehalose mempengaruhi efisiensi penjebakan dan pemuatan obat.

Pada produk hasil *freeze-drying* sistem misel dilakukan pengujian stabilitas selama 4 minggu dengan diamati waktu redispersibilitas, ukuran partikel tiap 1 minggu, dan pada minggu ke-4 diukur efisiensi penjebakan dan pemuatan obat. Dari evaluasi tersebut dihasilkan cairan yang jernih pada keempat formula dan semakin tinggi konsentrasi trehalose maka semakin cepat waktu redispersi, ukuran partikel yang dihasilkan sistem misel setelah *freeze-drying* serupa dengan ukuran partikel misel sebelum dilakukan proses *freeze-drying*. Namun, terjadi penurunan efisiensi penjebakan dan pemuatan obat setelah misel dilakukan proses *freeze-drying* pada keempat formula. Hasil efisiensi penjebakan obat produk misel padat setelah *freeze-drying* berada pada rentang 67,14%-90,98% untuk F1 hingga F4. Pada evaluasi pemuatan obat produk misel padat setelah *freeze-drying* dihasilkan nilai berada ada rentang 3,01%-3,48%. Dari pengamatan tersebut dapat diketahui bahwa terdapat pengaruh proses *freeze-drying* dengan penambahan lioprotektan trehalose terhadap stabilitas dan karakteristik fisik meliputi efisiensi penjebakan obat dan pemuatan obat pada sistem misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84.

Dari penelitian ini didapatkan bahwa misel dengan konsentrasi trehalose 10% (F4) menghasilkan karakteristik terbaik dibandingkan tiga formula lainnya. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa solidifikasi misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 dengan penambahan lioprotektan trehalose pada proses *freeze-drying* berpengaruh terhadap karakteristik fisik misel dan dapat meningkatkan stabilitas penyimpanan misel. Pada penelitian ini, tidak dilakukan pengukuran kandungan lengas dan pengamatan morfologi terhadap sistem misel padat, untuk penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan pengukuran kandungan lengas dan pengamatan morfologi terhadap sistem misel padat yang dihasilkan untuk mengetahui lebih lanjut bagaimana pengaruh trehalose sebagai lioprotektan pada sistem misel padat terhadap parameter kandungan lengas dan morfologi sistem misel.

ABSTRACT**THE EFFECT OF TREHALOSE AS LYOPROTECTANT ON THE PHYSICAL CHARACTERISTICS AND STABILITY OF FREEZE-DRIED HESPERETIN LOADED MICELLE IN THE COMBINATION OF TPGS-POLOXAMER P84****Neva Safitri Salsabila**

Hesperetin as an anticancer drug has problems such as low water solubility and bioavailability. In this study, hesperetin loaded polymeric micelle was made using the thin film hydration method in a combination of TPGS-Poloxamer P84. In this study, the micellar system was solidified by *freeze-drying* and trehalose as lyoprotectant was added to observe the effect of trehalose on the physical characteristics and stability of freeze-dried hesperetin micelle in the combination of TPGS-Poloxamer P84. There are four formulas that were studied in this research, micelle without trehalose (F1), micelle with addition of 5% trehalose (F2), 7,5% trehalose (F3), and 10% trehalose (F4). The evaluation of micelle physical characteristics carried out are the measurement of particle size, entrapment efficiency, and redispersibility time. The stability of the freeze-dried micelle was observed by storing at room temperature of 25°C for 4 weeks, each week the micelle samples were re-dispersed and the particle size was observed. From this study, the average particle size of micelles after the *freeze-drying* process and has been stored for 4 weeks is similar to micelles without the *freeze-drying* process. This indicates that micellar solidification with the addition of trehalose lyoprotectant can increase the storage stability of micelles. This study also showed that the higher the concentration of trehalose added to the micelle, the higher the entrapment efficiency and the faster the redispersibility time of the micelle. Based on the results, hesperetin loaded micelle with 10% trehalose (F4) has the best physical characteristics than the three other formulas.

Keywords: Hesperetin, TPGS, Poloxamer P84, trehalose, *freeze drying*

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	iii
SURAT PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	vi
RINGKASAN	viii
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II.....	8
2.1 Hesperetin	8
2.1.1 Sifat Fisikokimia	8
2.1.2 Farmakologi.....	8
2.1.3 Farmakokinetika	9
2.2 Misel.....	9
2.2.1 Pengertian.....	9
2.2.2 Misel Kombinasi	10
2.2.3 TPGS	10
2.2.4 Poloksamer	11
2.2.6 Metode Pembuatan Misel	11
2.2.7 Aplikasi.....	12
2.3 <i>Freeze-drying</i>	13
2.3.1 Proses <i>Freeze-drying</i>	13
2.3.2 Metode <i>Freeze-drying</i>	14
2.4 Lioprotektan	14
2.4.1 Pengertian	14

2.4.2 Trehalose	15
2.5 Evaluasi Karakteristik Fisik	16
2.5.1 Ukuran Misel	16
2.5.2 Efisiensi Penjebakan dan Pemuatan Obat	16
2.6 Stabilitas Misel.....	16
BAB III	20
3.1 Kerangka Konseptual.....	20
3.2 Uraian Kerangka Konseptual	21
3.3 Hipotesis.....	22
BAB IV	24
4.1 Rancangan Penelitian	24
4.2 Sampel Penelitian.....	24
4.3 Variabel Penelitian	24
4.3.1 Variabel Bebas.....	24
4.3.2 Variabel Kontrol.....	24
4.3.3 Variabel Terikat.....	24
4.4 Bahan dan Alat.....	24
4.4.1 Bahan Penelitian.....	24
4.4.2 Alat Penelitian	25
4.5 Prosedur Penelitian.....	26
4.5.1 Kerangka Operasional	26
4.5.2 Definisi Operasional	27
4.5.3 Rancangan Formula.....	28
4.5.4 Identifikasi Bahan Baku	29
4.5.5 Pembuatan Sistem Misel dengan Metode <i>Thin Film Hydration</i>	29
4.5.6 Solidifikasi Misel dengan <i>Freeze-drying</i> Metode Batch.....	30
4.6 Evaluasi.....	30
4.6.1 Karakteristik Fisik	30
4.6.2 Stabilitas Misel	32
4.7 Analisis Data	32
BAB V	34
5.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Bahan	34
5.1.1 D- α - Tocopheryl Polietilen glikol 1000 Suksinat (TPGS).....	34
5.1.2 Poloksamer P84.....	35
5.1.3 Hesperetin.....	36

5.1.4 Trehalose	37
5.2 Evaluasi Karakteristik Fisik Misel Hesperetin dalam Kombinasi TPGS-Poloksamer P84 dengan Lioprotektan Trehalose.....	37
5.2.1 Evaluasi Ukuran Partikel Sebelum <i>Freeze-drying</i>	37
5.2.2 Evaluasi Efisiensi Penjebakan Obat	39
5.3 Pengamatan Stabilitas Sistem Misel Hesperetin dalam Kombinasi TPGS-Poloksamer P84 dengan Lioprotektan Trehalose setelah Proses <i>Freeze-drying</i>	42
5.3.1 Evaluasi Uji Kemampuan Redispersibilitas	42
5.3.2 Evaluasi Ukuran Partikel Setelah <i>Freeze drying</i>	43
5.3.3 Pengamatan Efisiensi Penjebakan dan Pemuatan Hesperetin dalam Sistem Misel Setelah Proses <i>Freeze-drying</i>	46
BAB VI.....	49
6.1 Kesimpulan	49
6.2 Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA	50

DAFTAR GAMBAR

2. 1 Struktur Molekul Hesperetin	8
2. 2 Struktur Misel	10
2. 3 Struktur Molekul TPGS	10
3. 1 Kerangka Konseptual	20
4. 1 Kerangka Operasional	26
5.2 Hasil penentuan panjang gelombang maksimum hesperetin menggunakan larutan baku kerja hesperetin 5 ppm dan 25 ppm pada panjang gelombang 200 – 450 nm	39
5. 3 Kurva baku hesperetin pada panjang gelombang 288,5 nm	40
5.4 Hasil <i>freeze drying</i> misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 1:4. Misel tanpa lioprotektan (F1) dan dengan lioprotektan trehalose 5% (F2), trehalose 7,5% (F3), trehalose 10% (F4)	42
5.5 Hasil evaluasi redispersibilitas hasil <i>freeze drying</i> misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 1:4. Misel tanpa lioprotektan (F1) dan dengan lioprotektan trehalose 5% (F2), trehalose 7,5% (F3), trehalose 10% (F4). Minggu ke-1 (A), minggu ke-2 (B), minggu ke-3 (C), minggu ke-4 (D).	43
5.6 Diagram hasil evaluasi ukuran partikel hasil <i>freeze drying</i> misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 1:4 Formula 1 (tanpa trehalose) setelah diredispersi minggu ke-1, 2, 3, dan 4.	44
5.7 Diagram hasil evaluasi ukuran partikel hasil <i>freeze drying</i> misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 1:4 Formula 2 (trehalose 5%) setelah diredispersi minggu ke-1, 2, 3, dan 4.	45
5.8 Diagram hasil evaluasi ukuran partikel hasil <i>freeze drying</i> misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 1:4 Formula 3 (trehalose 7,5%) setelah diredispersi minggu ke-1, 2, 3, dan 4.	45
5.9 Diagram hasil evaluasi ukuran partikel hasil <i>freeze drying</i> misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 1:4 Formula 4 (trehalose 10%) setelah diredispersi minggu ke-1, 2, 3, dan 4.	45

DAFTAR TABEL

II. 1 Kelarutan jenuh hesperetin dalam dapar (200 mM) dan larutan surfaktan (1% w/v). Sampel dijaga dibawah pengadukan konstan selama 24 jam pada suhu 25 °C dalam shaking waterbath. Nilai ditampilkan dalam mean $\pm$ SD (n = 3) (Srirangam dan Majumdar, 2010).	8
IV. 1 Formula Misel Kombinasi TPGS dan Poloksamer P84 dengan Berbagai Kadar Lioprotektan Trehalose.	28
IV.2 Identifikasi bahan baku Hesperetin, TPGS, Poloksamer P84, trehalose	29
V. 1 Pemeriksaan Kualitatif TPGS	34
V. 2 Pemeriksaan Kualitatif P84	35
V. 3 Pemeriksaan Kualitatif Hesperetin	36
V. 4 Pemeriksaan Kualitatif Trehalose	37
V. 5 Hasil pemeriksaan ukuran partikel dan nilai PDI misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 dengan dan tanpa penambahan trehalose menggunakan <i>Dynamic Light Scattering</i> (DLS)	38
V. 6 Hubungan konsentrasi hesperetin dalam etanol absolut dengan absorbansi hesperetin pada panjang gelombang 288,5 nm	39
V. 7 Hasil efisiensi penjebakan dan pemuatan hesperetin dalam sistem misel kombinasi TPGS-Poloksamer P84 1:4 sebelum <i>freeze-drying</i> . Misel tanpa lioprotektan (F1) dan dengan lioprotektan trehalose 5% (F2), trehalose 7,5% (F3), trehalose 10% (F4).	40
V. 8 Data uji Tukey HSD Post Hoc efisiensi penjebakan hesperetin dari masing-masing formula dengan $\alpha = 0,05$	41
V. 9 Data uji Tukey HSD Post Hoc pemuatan hesperetin dari masing-masing formula dengan $\alpha = 0,05$	41
V. 10 Hasil evaluasi uji kemampuan redispersibilitas dan waktu dispersi sistem misel hesperetin dalam kombinasi TPGS–Poloksamer P84 1:4. Misel tanpa lioprotektan (F1) dan dengan lioprotektan trehalose 5% (F2), trehalose 7,5% (F3), trehalose 10% (F4).	42

- V. 11** Hasil pemeriksaan ukuran partikel hasil *freeze drying* misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 1:4 selama 4 minggu menggunakan *Dynamic Light Scattering* (DLS). Misel tanpa lioprotektan (F1) dan dengan lioprotektan trehalose 5% (F2), trehalose 7,5% (F3), trehalose 10% (F4) 44
- V. 12** Hasil efisiensi penjebakan dan pemuatan hesperetin dalam sistem misel kombinasi TPGS-Poloksamer P84 1:4 setelah *freeze-drying*. Misel tanpa lioprotektan (F1) dan dengan trehalose 5% (F2), trehalose 7,5% (F3), trehalose 10% (F4). 47
- V. 13** Data uji Tukey HSD Post Hoc efisiensi penjebakan hesperetin dari masing-masing formula dengan $\alpha = 0,05$ 47
- V. 14** Data uji Tukey HSD Post Hoc pemuatan hesperetin dari masing-masing formula dengan $\alpha = 0,05$ 47

DAFTAR LAMPIRAN

1. Sertifikat Analisis TPGS	56
2. Sertifikat Analisis Poloksamer P84	60
3. Sertifikat Analisis Hesperetin	58
4. Hasil DTA dan Spektrum inframerah TPGS	60
5. Hasil DTA dan Spektrum Inframerah Poloksamer P84	61
6. Hasil DTA dan Spektrum Inframerah Hesperetin	65
7. Hasil Pengamatan Ukuran Partikel Misel Hesperetin Kombinasi TPGS–Poloksamer P84 1:4 dengan dan tanpa lioprotektan trehalose dengan <i>Dynamic Light Scattering</i> (DLS)	63
8. Analisis Statistik Data Ukuran Partikel Metode <i>One Way</i> ANOVA	63
9. Hasil Pengamatan Efisiensi Penjebakan Sebelum Proses <i>Freeze drying</i> pada Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 1:4 dengan Lioprotektan Trehalose	64
10. Analisis Statistik Data Efisiensi Penjebakan Sebelum Proses <i>Freeze-drying</i> pada Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS–Poloksamer P84 1:4 dengan Lioprotektan Trehalose Menggunakan Metode <i>One Way</i> ANOVA	65
11. Hasil Pengamatan Pemuatan Obat Sebelum Proses <i>Freeze-drying</i> pada Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 1:4 dengan Lioprotektan Trehalose	70
12. Analisis Statistik Data Pemuatan Obat Sebelum Proses <i>Freeze drying</i> pada Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 1:4 dengan Lioprotektan Trehalose Menggunakan Metode <i>One Way</i> ANOVA	72
13. Hasil Pengamatan Ukuran Partikel Setelah <i>Freeze drying</i> Misel Hesperetin Kombinasi TPGS – Poloksamer P84 1:4 dengan dan tanpa Lioprotektan Trehalose dengan <i>Dynamic Light Scattering</i> (DLS)	73
14. Analisis Statistik Data Ukuran Partikel Tiap Minggu selama 4 Minggu pada Tiap Formula dengan Metode <i>One Way</i> ANOVA	75

15. Hasil Pengamatan Efisiensi Penjebakan dalam Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS–Poloksamer P84 1:4 dengan Lioprotektan Trehalose Setelah Proses *Freeze-drying* 76
16. Analisis Statistik Data Efisiensi Penjebakan Setelah Proses *Freeze-drying* pada Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS–Poloksamer P84 1:4 dengan Lioprotektan Trehalose Menggunakan Metode *One Way ANOVA* 77
17. Hasil Pengamatan Pemuatan Obat Setelah Proses *Freeze drying* pada Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS–Poloksamer P84 1:4 dengan Lioprotektan Trehalose 78
18. Analisis Statistik Data Pemuatan Obat Setelah *Freeze-drying* Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS–Poloksamer P84 1:4 dengan Lioprotektan Trehalose Menggunakan Metode *One Way ANOVA* 79
19. Analisis Statistik Data Uji Efisiensi penjebakan Sebelum dan Setelah *Freeze-drying* Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS–Poloksamer P84 1:4 dengan dan tanpa Lioprotektan Trehalose Menggunakan Metode *Paired Sample T-Test* 82
20. Analisis Statistik Data Uji Pemuatan Obat Sebelum dan Setelah *Freeze-drying* Sistem Misel Hesperetin Kombinasi TPGS–Poloksamer P84 1:4 dengan dan tanpa Lioprotektan Trehalose Menggunakan Metode *Paired Sample T-Test* 82