

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI FISIK SEDIAAN *PH-SENSITIVE*
NANOPARTICLE METHOTREXATE BERBASIS POLIMER POLIETILEN
GLIKOL - POLIKAPROLAKTON**



**MUHAMAD GILANG RAMADHAN TUNGGENG
N011 20 1061**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

FORMULASI DAN KARAKTERISASI FISIK SEDIAAN *PH-SENSITIVE NANOPARTICLE* METHOTREXATE BERBASIS POLIMER POLIETILEN GLIKOL - POLIKAPROLAKTON

MUHAMAD GILANG RAMADHAN TUNGGENG
N011201061



PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024

FORMULASI DAN KARAKTERISASI FISIK SEDIAAN *PH-SENSITIVE NANOPARTICLE* METHOTREXATE BERBASIS POLIMER POLIETILEN GLIKOL – POLIKAPROLAKTON

MUHAMAD GILANG RAMADHAN TUNGGENG
N011201061

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Farmasi

pada

**PROGRAM STUDI FARMASI
DEPARTEMEN FARMASI SAINS DAN TEKNOLOGI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

SKRIPSI

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI FISIK SEDIAAN PH-
SENSITIVE NANOPARTICLE METHOTREXATE BERBASIS
POLIMER POLIETILEN GLIKOL – POLIKAPROLAKTON**

**MUHAMAD GILANG RAMADHAN TUNGGENG
N011201061**

Skripsi,

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana Farmasi pada 03 Juni
2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
pada



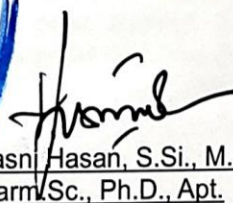
Program Studi Farmasi
Departemen Farmasi Sains dan Teknologi
Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:
Pembimbing tugas akhir,



Prof. Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt.
NIP. 19890205 201212 1 002

Mengetahui:
Ketua Program Studi,



Nuhasni Hasan, S.Si., M.Si.,
M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "Formulasi dan Karakterisasi Fisik Sediaan *pH-sensitive Nanoparticle* Methotrexate Berbasis Polimer Polietilen Glikol - Polikaprolakton" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing Prof. Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 03-06-2024



MUHAMAD GILANG RAMADHAN TUNGGENG
NIM N011201061

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur bagi Allah *subhanahu wa ta'ala* yang telah memberikan rahmat dan berkah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Selain itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung penulis selama penelitian dan penyelesaian skripsi ini baik secara langsung maupun tidak langsung.

1. Terima kasih sebesar-besarnya kepada pembimbing tugas akhir penulis sekaligus penasihat akademik, Bapak Prof. Andi Dian Permana S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. yang telah membimbing, mendampingi, dan menginspirasi penulis selama menjadi mahasiswa berkat saran akademik yang sangat berharga. Terima kasih atas ilmu, arahan, waktu, dan tenaga yang diluangkan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penelitian dan skripsi ini.
2. Terima kasih kepada dosen penguji, Ibu Dr. Aliyah, MS., Apt. dan Ibu Prof. Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. yang telah memberikan masukan dan arahan kepada penulis untuk kesempurnaan skripsi ini.
3. Terima kasih kepada kedua orang tua saya, Ayah Alm. Sofian S. Tunggeng dan Ibu Fitrianti Lakoro serta seluruh keluarga besar atas dukungan moril dan materil, doa, cinta, dan kasih sayang tanpa henti yang diberikan kepada penulis dalam setiap langkah perjalanan menempuh gelar sarjana.
4. Terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi atas dukungan pendanaan penelitian pada Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) Tahun 2023
5. Terima kasih kepada Dekan, Wakil Dekan, Kepala Program Studi S1, dan seluruh dosen serta staf akademik Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmu dan bantuan kepada penulis.
6. Terima kasih kepada Tim PKM Methotrexate (Nur Qadri Febrianti, Muhammad Fadhil Banjar, Christian Sipija, dan Indianty Dwi Ramadhany) atas bantuan dan kerjasama dalam menyelesaikan penelitian ini.
7. Terima kasih kepada sahabat penulis (Kriselda Evelyin Ninia, Nur Annisa Safirah, Marwah Wirda Ningsih, Cindy Megavita Lutang, Alessandro Federico Dumpapa, dan Moh. Ripto Kamboja) yang telah menemani dan memberikan dukungan moril kepada penulis.
8. Terima kasih kepada teman-teman HE20IN (farmasi UNHAS angkatan 2020) atas kebersamaan selama ini sejak mahasiswa baru hingga akhir.

Penulis menyadari bahwa ucapan terima kasih ini belum cukup untuk menggambarkan rasa syukur penulis kepada berbagai pihak tersebut, penulis berharap agar semua dukungan tersebut dapat menjadi berkah di kemudian hari.

Penulis,

Muhamad Gilang Ramadhan Tunggeng

ABSTRAK

MUHAMAD GILANG RAMADHAN TUNGGENG. **Formulasi dan Karakterisasi Fisik Sediaan *pH-sensitive Nanoparticle* Methotrexate Berbasis Polimer Polietilen Glikol – Polikaprolakton** (dibimbing oleh Andi Dian Permana)

Latar belakang. Methotrexate (MTX) merupakan obat lini pertama dalam terapi artritis reumatoid (AR) yang diberikan secara konvensional melalui rute oral dan injeksi. Namun, MTX memiliki efek samping sistemik dan rendahnya bioavailabilitas karena penghantaran MTX yang tidak selektif hanya pada situs AR. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh komposisi formula *pH-sensitive nanoparticle* methotrexate (SNP-MTX) menggunakan polimer polietilenglikol–polikaprolakton (PEG-PCL) yang sensitif terhadap pH inflamasi, memperoleh formula dengan karakteristik fisik terbaik dan profil pelepasan serta hubungannya dengan selektivitas SNP-MTX sebagai potensinya dalam penghantaran bertarget MTX. **Metode.** Penelitian ini dilaksanakan secara eksperimental yang terdiri dari tiga tahapan utama, yaitu formulasi SNP-MTX, karakterisasi SNP-MTX, dan uji pelepasan secara *in-vitro*. **Hasil.** Penelitian ini berhasil memformulasikan 5 (lima) formula SNP-MTX dengan karakteristik fisik formula terbaik yang memiliki nilai ukuran partikel sebesar $189,09 \pm 18,09$ nm, efisiensi penjerapan sebesar $65,43 \pm 5,04\%$ dan *drug loading* sebesar $25,09 \pm 2,21\%$. Uji pelepasan *in-vitro* menunjukkan pelepasan SNP-MTX yang selektif dan terkontrol pada kondisi AR dengan persen pelepasan sebesar $97,45 \pm 9,55\%$ selama 24 jam. **Kesimpulan.** Formula SNP-MTX kode SNP-4 merupakan formula yang memiliki karakteristik fisik terbaik dengan penggunaan MTX 100 mg dan PEG-PCL 200 mg. Formula SNP-MTX yang dikembangkan terbukti mampu menghantarkan MTX secara selektif terlepas hanya pada situs AR sehingga berpotensi menghindari efek samping sistemik dan meningkatkan bioavailabilitas MTX sehingga mampu meningkatkan efektivitas terapi AR.

Kata kunci: Artritis Reumatoid, Methotrexate, Penghantaran Bertarget, *pH-sensitive nanoparticle*.

ABSTRACT

MUHAMAD GILANG RAMADHAN TUNGGENG. **Formulation and Physical Characterization of pH-sensitive Methotrexate Nanoparticles Based on Polyethylene Glycol - Polycaprolactone Polymers** (supervised by Andi Dian Permana)

Background. Methotrexate (MTX) is the first-line drug in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and is conventionally administered orally or by injection. However, MTX has systemic side effects and low bioavailability due to its non-selective delivery to RA sites. **Aim.** This study aims to develop a pH-sensitive nanoparticle methotrexate (SNP-MTX) formula using polyethylene glycol–polycaprolactone (PEG-PCL) polymers, which are sensitive to inflammatory pH. The goal is to obtain a formula with optimal physical characteristics and release profile, and to evaluate its selectivity as a targeted delivery system for MTX. **Method.** This study was conducted experimentally and consisted of three main stages, namely the formulation of SNP-MTX, the characterization of SNP-MTX, and in-vitro release testing. **Results.** The study successfully formulated five SNP-MTX formulas with the best physical characteristics, including a particle size of 189.09 ± 18.09 nm, an encapsulation efficiency of $65.43 \pm 5.04\%$, and a drug loading of $25.09 \pm 2.21\%$. In-vitro release tests showed selective and controlled SNP-MTX release under RA conditions, with a release percentage of $97.45 \pm 9.55\%$ in 24 hour. **Conclusion.** The SNP-MTX formula coded SNP-4, utilizing MTX 100 mg and 200 mg of PEG-PCL, exhibited the best physical characteristics. The developed SNP-MTX formula proved capable of selectively delivering MTX, releasing it only at RA sites, thereby potentially avoiding systemic side effects and enhancing MTX bioavailability, which may improve the effectiveness of RA therapy.

Key words: Rheumatoid Arthritis, Methotrexate, Targeted Delivery, pH-sensitive Nanoparticles.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan dan Manfaat	2
BAB II. METODE PENELITIAN.....	3
2.1 Tempat dan Waktu.....	3
2.2 Bahan dan Alat.....	3
2.3 Metode Penelitian.....	3
2.3.1 Analisis menggunakan Spektrofotometer UV-Vis.....	3
2.3.2 Formulasi <i>pH-sensitive Nanoparticle Methotrexate</i> (SNP-MTX).....	4
2.3.3 Karakterisasi Fisik SNP-MTX	5
2.3.4 Uji Pelepasan secara <i>In-vitro</i>	5
2.3.5 Pengumpulan dan Analisis Data.....	6
2.3.6 Pembahasan dan Penarikan Kesimpulan.....	6
BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN	7
3.1 Hasil.....	7
3.1.1 Analisis menggunakan Spektrofotometer UV-Vis	7
3.1.2 Formulasi SNP-MTX.....	7
3.1.3 Karakterisasi SNP-MTX.....	8
3.1.4 Uji Pelepasan secara <i>In-vitro</i>	10
3.2 Pembahasan.....	10
3.2.1 Formulasi SNP-MTX.....	10

3.2.2 Karakterisasi Fisik SNP-MTX	11
3.2.3 Uji Pelepasan secara <i>In-vitro</i>	12
BAB IV. KESIMPULAN.....	14
DAFTAR PUSTAKA	15
LAMPIRAN.....	18

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Formula SNP-MTX.....	4
2. Kurva Baku MTX dalam PBS pH 7,4	20
3. Kurva Baku MTX dalam PBS pH 5	20
4. Hasil uji ukuran partikel dan indeks polidispersitas (IDP).....	20
5. Hasil Uji efisiensi penjerapan (EP).....	20
6. Hasil Uji <i>drug loading</i> (DL).....	21
7. Hasil Uji Pelepasan SNP-MTX (SNP-4) secara <i>In-Vitro</i> pada media PBS pH 7,4	22
8. Hasil Uji Pelepasan SNP-MTX (SNP-4) secara <i>In-Vitro</i> pada media PBS pH 5..	24

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Kurva baku MTX pada PBS pH 7,4 (A) dan PBS pH 5 (B)	7
2. Morfologi SNP-MTX	7
3. Hasil analisis ukuran partikel (A) dan indeks polidispersitas (B)	8
4. Hasil pengukuran efisiensi penjerapan (A) dan <i>drug loading</i> (B)	8
5. Difraktogram X-Ray MTX murni (A), Blanko PEG-PCL (B), dan SNP-MTX (C)	9
6. Profil pelepasan <i>in-vitro</i> MTX murni dan SNP-MTX dalam media PBS pH 7,4 (A) dan media PBS pH 5 (B)	10
7. Mekanisme pembentukan SNP-MTX	11
8. Panjang gelombang maksimum dan kurva baku MTX	19
9. Hasil uji ukuran partikel (SNP4) menggunakan instrumen PSA	20
10. Proses analisis dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis	36
11. Proses formulasi SNP-MTX	36
12. Proses karakterisasi SNP-MTX	36
13. Proses uji pelepasan secara <i>in-vitro</i>	36

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Skema kerja penelitian.....	18
2. Panjang gelombang maksimum dan kurva baku MTX.....	19
3. Data hasil pengujian	20
4. Perhitungan	26
5. Data hasil analisis statistika	28
6. Dokumentasi penelitian.....	36

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan data dari Perhimpunan Reumatologi Indonesia, terdapat lebih dari 1,3 juta kasus artritis reumatoid (AR) di Indonesia pada tahun 2020 (Hidayat *et al.*, 2021). AR merupakan kondisi autoimun kronis yang menyerang berbagai organ tubuh yang terkonsentrasi pada sendi dan diawali dengan peradangan pada sendi hingga menyebabkan berbagai komplikasi serius, seperti kerusakan paru-paru, gangguan sistem kardiovaskular, gagal ginjal, osteoporosis, serta sindrom metabolik seperti diabetes melitus (Fang *et al.*, 2020; Jiang *et al.*, 2023; Wu *et al.*, 2022). Selain itu, terdapat sekitar 60% pasien AR mengalami disabilitas yang banyak menyerang penduduk dengan usia produktif yang berdampak pada kehidupan sosial dan ekonomi, sehingga perlu dikembangkan pengobatan yang efektif dalam terapi AR (Hidayat *et al.*, 2021).

Methotrexate (MTX) merupakan obat dari golongan *disease-modifying antirheumatic drugs* yang menjadi lini pertama dalam terapi AR (Shah & Bhattacharya, 2023). MTX merupakan antagonis folat yang menghambat sintesis asam nukleat (DNA dan RNA) dan protein melalui pengikatan dihidrofolat reduktase (Majorczyk *et al.*, 2022). Secara konvensional, MTX digunakan melalui rute peroral dan injeksi dalam dosis 7,5-25 mg/minggu dalam terapi AR (Tekko *et al.*, 2020a). Namun, melalui rute konvensional MTX dapat mengalami metabolisme lintas pertama dan dapat menimbulkan banyak efek samping sistemik seperti sesak napas, penurunan fungsi sumsum tulang, gangguan gastrointestinal, dan leukopenia karena MTX akan dilepaskan secara terus-menerus dan tidak bertarget sehingga dapat menyebabkan kematian sel normal (Tekko *et al.*, 2020b). Oleh karena itu, diperlukan sistem penghantaran MTX yang spesifik dan bertarget hanya pada situs AR untuk menghindari efek samping tersebut.

Dua karakteristik utama AR berupa peningkatan angiogenesis dan permeabilitas seluler yang tinggi dapat dimanfaatkan untuk pengiriman MTX yang bertarget ke situs AR. Polimer hidrofilik dapat digunakan sebagai pembawa obat yang cenderung bersirkulasi dan terkonsentrasi di situs AR melalui mekanisme ekstravasasi melalui sistem *leaky vessels and subsequent inflammatory cell-mediated sequestration* (ELVIS). Polietilen glikol (PEG) merupakan polimer hidrofilik yang dapat meningkatkan kelarutan dan membantu MTX berikatan dengan ligan kolagen tipe II pada matriks sendi tempat terjadinya AR serta membantu distribusi obat ke makrofag (Qindeel *et al.*, 2020; Simón-Vázquez *et al.*, 2022). Namun, sistem pembawa hidrofilik mudah diekskresikan sehingga diperlukan kombinasi dengan polimer hidrofobik. Polikaprolakton (PCL) merupakan polimer hidrofobik dengan imunogenisitas dan biokompatibilitas rendah yang menyebabkan polimer tidak mudah terdegradasi oleh enzim tubuh manusia serta membantu pelepasan obat yang terkontrol (Brandt *et al.*, 2019). Sendi yang meradang memiliki pH 4,5-5,5 yang memungkinkan PCL melepaskan MTX di lingkungan yang mengalami inflamasi

sehingga dapat memusatkan MTX di situs AR dan menghindari efek samping sistemik (Wang *et al.*, 2022).

Kombinasi PEG dan PCL dapat membentuk kopolimer PEG-PCL yang sensitif terhadap pH inflamasi dan secara spesifik dapat menghantarkan MTX ke situs AR pada makrofag yang memegang kunci utama dalam patomekanisme AR (Qindeel *et al.*, 2020). Dalam penelitian ini, MTX diformulasikan dalam bentuk nanopartikel (NP) untuk memfasilitasi masuknya senyawa ke dalam situs AR. NP mendukung MTX untuk lebih mudah masuk ke dalam makrofag dengan permeabilitas yang signifikan, serta memberikan profil farmakokinetik dan farmakodinamik yang lebih baik dibandingkan dengan partikel berukuran normal dan berukuran mikrometer (Wang *et al.*, 2022). Kemampuan permeabilitas ini mendukung hemokompatibilitas dan pelepasan berkelanjutan MTX melalui vaskularisasi ke dalam sendi, memungkinkan MTX masuk ke dalam situs AR secara maksimal. Integrasi kopolimer PEG-PCL dengan MTX akan membentuk sistem *pH-sensitive nanoparticle methotrexate* (SNP-MTX) yang bersifat amfifilik dan sensitif terhadap pH (Qindeel *et al.*, 2020).

Sebelumnya telah dikembangkan SNP-MTX dengan MTX yang bersifat hidrofobik menggunakan tiga lapis polimer polikaprolakton-polietilen glikol-polikaprolakton (PCL-PEG-PCL) (Qindeel *et al.*, 2020). Namun, MTX yang bersifat hidrofobik memiliki kelarutan dan permeabilitas yang buruk sehingga menyebabkan rendahnya bioavailabilitas, buruknya profil farmakokinetika, dan singkatnya waktu paruh. Oleh karena itu, pada penelitian ini dikembangkan SNP menggunakan Natrium Methotrexate (Na-MTX) yang bersifat hidrofilik dengan dua lapis polimer PEG-PCL yang sensitif terhadap pH asam pada area inflamasi di situs AR serta dapat berikatan dengan kolagen tipe II dan *scavenger receptor* untuk meningkatkan konsentrasi MTX pada situs AR (Tekko *et al.*, 2020b).

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini dilakukan untuk mengembangkan formula Na-MTX dalam bentuk nanopartikel yang sensitif terhadap pH inflamasi pada kondisi AR dengan menggunakan kopolimer PEG-PCL dalam penghantaran bertarget MTX pada terapi AR.

1.2 Tujuan dan Manfaat

1.2.1 Tujuan

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui konsentrasi PEG-PCL terbaik dalam formulasi SNP-MTX.
2. Untuk mengetahui profil pelepasan MTX secara *In-Vitro* dalam sistem SNP-MTX.
3. Untuk memperoleh hubungan profil pelepasan SNP-MTX dengan selektivitas SNP-MTX sebagai potensinta dalam penghantaran bertarget MTX pada terapi AR.

1.2.2 Manfaat

Manfaat penelitian ini yaitu dapat digunakan sebagai landasan dalam bidang ilmu pengetahuan dan teknologi tentang pengembangan formula MTX dalam sistem penghantaran yang bertarget untuk meningkatkan efektivitas MTX dalam terapi AR.