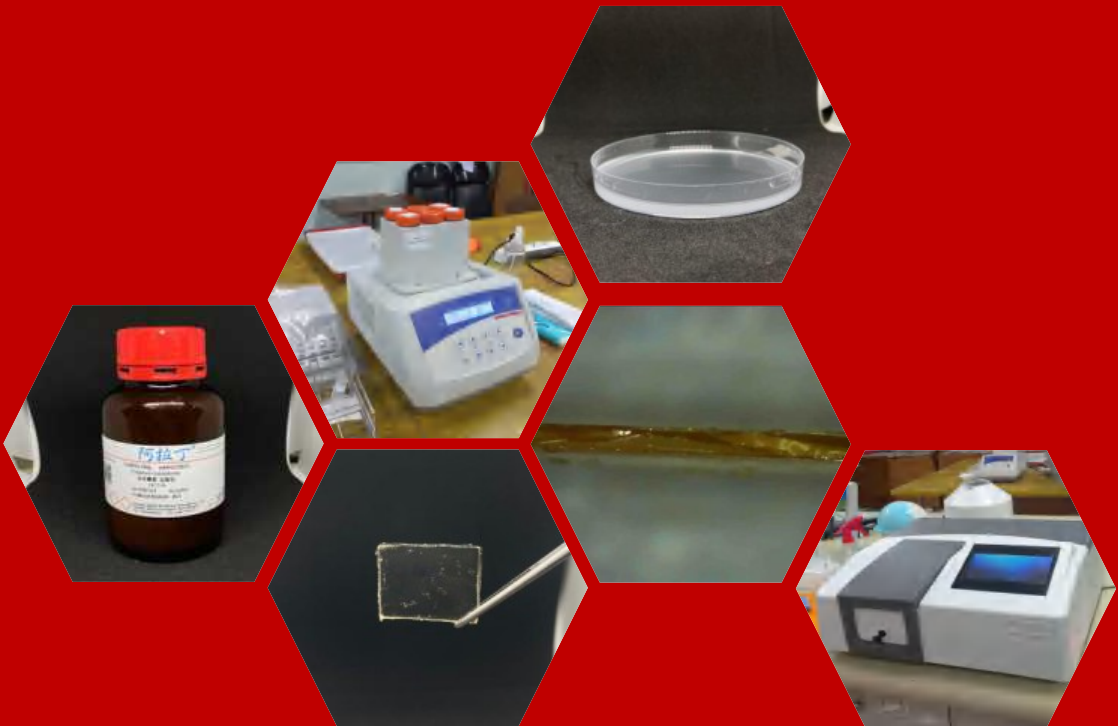


**FORMULASI DAN KARAKTERISASI KIMIA FISIKA SEDIAAN  
pH-RESPONSIVE COMPOSITE FILM KLINDAMISIN HIDROKLORIDA  
MENGUNAKAN VARIASI KONSENTRASI EUDRAGIT RL-100 DAN  
KARBOKSIMETIL KITOSAN**



**NUR ADISTY  
N011201085**



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

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI KIMIA FISIKA SEDIAAN  
pH-RESPONSIVE COMPOSITE FILM KLINDAMISIN HIDROKLORIDA  
MENGUNAKAN VARIASI KONSENTRASI EUDRAGIT RL-100 DAN  
KARBOKSIMETIL KITOSAN**

**NUR ADISTY**

**N011201085**



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

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI KIMIA FISIKA SEDIAAN  
pH-RESPONSIVE COMPOSITE FILM KLINDAMISIN HIDROKLORIDA  
MENGUNAKAN VARIASI KONSENTRASI EUDRAGIT RL-100 DAN  
KARBOKSIMETIL KITOSAN**

NUR ADISTY  
N011201085

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Farmasi

pada



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

**SKRIPSI**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI KIMIA FISIKA SEDIAAN  
pH-RESPONSIVE COMPOSITE FILM KLINDAMISIN HIDROKLORIDA  
MENGUNAKAN VARIASI KONSENTRASI EUDRAGIT RL-100 DAN  
KARBOKSIMETIL KITOSAN**

**NUR ADISTY**  
**N011201085**

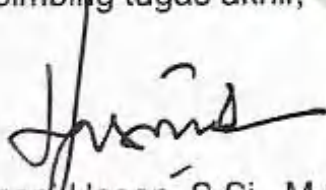
Skripsi,

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana Farmasi  
pada tanggal 12 Juli 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan  
pada

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

Mengesahkan:

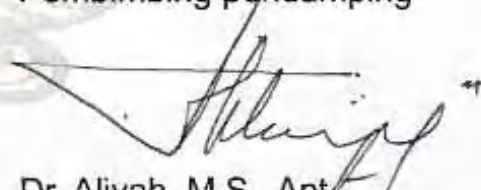
Pembimbing tugas akhir,



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

Mengetahui:

Pembimbing pendamping



Dr. Aliyah, M.S., Apt.  
NIP. 19570704 198603 2 001

Mengetahui  
Ketua Program Studi,



Nurhasni 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 Kimia Fisika Sediaan pH-Responsive Composite Film Klindamisin Hidroklorida Menggunakan Variasi Konsentrasi Eudragit RL-100 dan Karboksimetil Kitosan" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing utama Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. dan pembimbing pendamping Dr. Aliyah, M.S., Apt. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun 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, 20-08-2024



*NUR ADISTY*  
NIM N011201085





## UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji syukur senantiasa dipanjatkan kepada Allah *swt* atas pertolongan-Nya lah sehingga skripsi dengan judul “Formulasi dan Karakterisasi Kimia Fisika Sediaan pH-*Responsive Composite Film* Klindamisin Hidroklorida Menggunakan Variasi Konsentrasi Eudragit RL-100 dan Karboksimetil Kitosan” dapat terselesaikan. Penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada ibu Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. sebagai pembimbing utama dan ibu Dr. Aliyah, M.S., Apt. sebagai pembimbing pendamping atas arahan, waktu, saran, dan motivasi yang diberikan. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada ibu Dra. Ermina Pakki, M.Si., Apt. dan ibu Prof. Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt. sebagai dosen penguji yang telah memberikan kritik, saran, dan arahan yang bermanfaat dalam penyusunan skripsi penulis. Tidak lupa pula penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada ibu Dr. Herlina Rante, M.Si., Apt. sebagai pembimbing akademik penulis yang telah memberikan saran dan masukan selama menjalankan perkuliahan.

Ucapan terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada orang tua tersayang Alm. Iskandar Faisal dan St. Naidah, S.E yang telah memberikan dukungan dan kasih sayang yang tidak ada habisnya, serta mengiringi penulis dengan doa dan restu yang tiada henti. Selanjutnya, kepada saudara penulis, khususnya Isn Noviana S.P, M.Si yang telah mendukung dan memberikan bantuan tiada henti kepada penulis.

Penulis juga ingin menyampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya kepada saudari Andiny Fitriani Hukman Suriani yang selalu berada disamping penulis hingga saat ini, dan juga selalu memberikan dukungan, perhatian, serta telah percaya akan usaha penulis. Ucapan terima kasih juga ingin penulis ucapkan kepada rekan-rekan perkuliahan penulis yaitu saudari Atiqah Luthfiyyah Fatihah, Aprilia Paramitha Dwi Putri, Azimah Salsabila, dan Nur Annisa Safirah yang telah memberikan dorongan serta motivasi kepada penulis. Seluruh Bapak/Ibu dosen yang telah memberikan ilmu yang sangat penting bagi penulis, seluruh pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas segala fasilitas dan pelayanan yang telah diberikan kepada penulis sehingga mampu menyelesaikan penelitian ini, serta semua pihak yang secara sengaja maupun tidak sengaja telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, maka dari itu, penulis mengharapkan berbagai masukan dan saran dari berbagai pihak yang bersifat membangun. Penulis juga berharap skripsi ini dapat bermanfaat dan menjadi dasar bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Penulis,

Nur Adisty



## ABSTRAK

NUR ADISTY. **Formulasi dan Karakterisasi Kimia Fisika Sediaan pH-Responsive Composite Film Klindamisin Hidroklorida Menggunakan Variasi Konsentrasi Eudragit RL-100 dan Karboksimetil Kitosan** (dibimbing oleh Nurhasni Hasan dan Aliyah).

**Latar belakang.** Klindamisin HCl secara luas digunakan untuk pasien bakterial vaginosis (BV) dalam bentuk sediaan berupa tablet, krim, dan gel. Namun, bentuk sediaan tersebut memiliki banyak kelemahan, beberapa di antaranya adalah efek samping sistemik, waktu retensi yang pendek, dan memberikan rasa tidak nyaman. Untuk mengatasi kekurangan tersebut, dikembangkan sediaan dalam bentuk *pH-responsive composite film*. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui rasio variasi konsentrasi Eudragit RL-100 dan karboksimetil kitosan (CMCh) yang dapat memberikan karakteristik fisika kimia dan profil pelepasan terbaik. **Metode.** Sediaan *pH-responsive composite film* klindamisin HCl diformulasikan dengan tiga rasio variasi konsentrasi Eudragit RL-100 : CMCh, yaitu 10:2 (F1/F1B), 15:2 (F2/F2B), dan 20:2 (F3/F3B). Sediaan tersebut dievaluasi karakteristik fisika kimia (morfologi permukaan, ketebalan *film*, pH, *fluid uptake*, kadar obat, dan analisis FT-IR) serta pelepasan obat secara *in vitro*. **Hasil.** Hasil menunjukkan bahwa rasio konsentrasi 10:2 (F1) merupakan formula terbaik dengan hasil uji ketebalan *film*  $0,68 \pm 0,08$  mm, nilai pH  $5,93 \pm 0,15$ , %*fluid uptake*  $166,49 \pm 0,37\%$ , kadar obat  $95,17 \pm 1,98\%$ , dan melepaskan hampir seluruh obat dalam 24 jam. F1 cocok untuk pasien BV karena bentuknya tipis dan lentur serta profil pelepasannya yang terkontrol dapat meningkatkan efek terapeutik obat. Selain itu, variasi konsentrasi Eudragit RL-100 dan CMCh mempengaruhi karakteristik sediaan khususnya ketebalan film dan kadar obat. Semakin tinggi konsentrasi Eudragit RL-100 maka semakin tebal, semakin rendah %*fluid uptake* dan kadar obat. **Kesimpulan:** Hasil ini menunjukkan bahwa *Cly-releasing pH-responsive composite film* yang dihasilkan pada penelitian ini memiliki karakteristik fisika kimia dan pelepasan obat yang baik untuk terapi BV.

Kata Kunci: klindamisin HCl; *pH-responsive*; *composite film*; Eudragit RL-100; karboksimetil kitosan



## ABSTRACT

**NUR ADISTY. Formulation and Characterization of pH-Responsive Composite Film Clindamycin Hydrochloride Using Variation Concentrations of Eudragit RL-100 and Carboxymethyl Chitosan** (supervised by Nurhasni Hasan and Aliyah).

**Background.** Clindamycin HCl was widely used for bacterial vaginosis (BV) patients in the form of tablets, creams, and gels. However, administration in these dosage forms has many disadvantages, including systemic side effects, short retention time, and discomfort. To overcome these disadvantages, a pH-responsive composite film was developed. **Aim.** This research aimed to determine the optimal concentration ratio of Eudragit RL-100 and carboxymethyl chitosan (CMCh) that can provide the best physicochemical characteristics and release profile. **Method.** pH-responsive composite films of clindamycin HCl were formulated with three different ratios of Eudragit RL-100: carboxymethyl chitosan, namely 10:2 (F1/F1B), 15:2 (F2/F2B), and 20:2 (F3/F3B). The formulations were evaluated for physicochemical characteristics (surface morphology, film thickness, pH, fluid uptake, drug content, and FT-IR analysis), along with *in vitro* drug release. **Results.** The 10:2 ratio (F1) was the best formula, with film thickness of  $0.68 \pm 0.08$  mm, pH  $5.93 \pm 0.15$ , %fluid uptake  $166.49 \pm 0.37\%$ , drug content  $95.17 \pm 1.98\%$ , and nearly complete drug release within 24 hours. F1's thin, flexible shape and controlled release profile were suitable for BV patients, enhancing therapeutic efficacy. Concentration variations of the polymers impacted film thickness, %fluid uptake and drug content, with higher Eudragit RL-100 concentrations resulting in thicker films, lower %fluid uptake and drug content. **Conclusion.** These results indicate that the Cly-releasing pH-responsive composite film produced in this work has reliable physicochemical characteristics and release profile for the treatment of BV.

Keywords: clindamycin hydrochloride, pH-responsive, composite film, Eudragit RL-100, carboxymethyl chitosan





## DAFTAR ISI

|  | Halaman |
|--|---------|
| HALAMAN JUDUL .....  | i       |
| PERNYATAAN PENGAJUAN.....  | ii      |
| HALAMAN PENGESAHAN.....  | iii     |
| PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....   | iv      |
| UCAPAN TERIMA KASIH.....   | v       |
| ABSTRAK .....  | vi      |
| <i>ABSTRACT</i> .....  | vii     |
| DAFTAR ISI .....   | viii    |
| DAFTAR TABEL .....   | ix      |
| DAFTAR GAMBAR .....  | x       |
| DAFTAR LAMPIRAN .....  | xi      |
| BAB I PENDAHULUAN.....   | 1       |
| 1.1 Latar Belakang .....   | 1       |
| 1.2 Rumusan Masalah.....   | 2       |
| 1.3 Tujuan.....  | 3       |
| BAB II. METODE PENELITIAN .....  | 4       |
| 2.1 Tempat dan Waktu .....   | 4       |
| 2.2 Bahan dan Alat .....   | 4       |
| 2.3 Metode Penelitian.....   | 4       |
| BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN.....   | 10      |
| 3.1 Karakterisasi <i>pH-Responsive Composite Film</i> Klindamisin HCl .....  | 10      |
| 3.2 Uji Pelepasan Klindamisin HCl Secara <i>In Vitro</i> Dari Formula Terbaik<br>Sediaan <i>pH-Responsive Composite Film</i> Klindamisin HCl ..... | 17      |
| BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN .....   | 21      |
| 4.1 Kesimpulan .....   | 21      |
| 4.2 Saran.....   | 21      |
| DAFTAR PUSTAKA .....   | 22      |
| LAMPIRAN.....  | 25      |



**DAFTAR TABEL**

| Nomor urut   | Halaman |
|--|---------|
| 1. Komposisi formula <i>pH-responsive composite film</i> klindamisin HCl .....   | 5       |
| 2. Gugus fungsi hasil analisis FT-IR pada sediaan <i>pH-responsive composite film</i> klindamisin HCl.....                                   | 15      |
| 3. Hasil % pelepasan klindamisin HCl secara <i>in vitro</i> dari formula terbaik sediaan <i>pH-responsive composite</i> Klindamisin HCl..... | 19      |
| 4. Model kinetika pelepasan klindamisin HCl formula terbaik sediaan <i>pH-responsive composite</i> Klindamisin HCl.....                      | 20      |



## DAFTAR GAMBAR

| Nomor urut   | Halaman |
|--|---------|
| 1. Skema posisi uji ketebalan <i>film</i> (dibuat menggunakan website biorender.com) .....   | 6       |
| 2. Skema uji pelepasan klindamisin HCl secara <i>in vitro</i> (dibuat menggunakan website biorender.com) .....   | 8       |
| 3. Morfologi permukaan sediaan pH- <i>responsive composite film</i> klindamisin HCl yang dilihat di bawah mikroskop optik dengan perbesaran 40x dan 100x; A) F1/F1B, B) F2/F2B, dan C) F3/F3B..... | 11      |
| 4. Ketebalan sediaan pH- <i>responsive composite film</i> klindamisin HCl pada mikroskop digital; A) F1/F1B, B) F2/F2B, dan C) F3/F3B.....   | 12      |
| 5. Diagram batang ketebalan sediaan pH- <i>responsive composite film</i> klindamisin HCl (rata-rata $\pm$ SD, $n = 3$ ) .....  | 13      |
| 6. Diagram batang pengukuran pH- <i>responsive composite film</i> klindamisin HCl (rata-rata $\pm$ SD, $n = 3$ ) .....   | 14      |
| 7. Grafik % <i>fluid uptake</i> sediaan pH- <i>responsive composite film</i> klindamisin HCl (rata-rata $\pm$ SD, $n = 3$ ) .....  | 14      |
| 8. Spektra FT-IR .....   | 16      |
| 9. Diagram batang %kadar klindamisin HCL dalam pH- <i>responsive composite film</i> (rata-rata $\pm$ SD, $n = 3$ ) .....   | 18      |
| 10. Grafik pelepasan klindamisin HCl secara <i>in vitro</i> dari formula terbaik sediaan pH- <i>responsive composite film</i> klindamisin HCl (rata-rata $\pm$ SD, $n = 3$ ) .....                 | 19      |
| 11. Orientasi formula pH- <i>responsive composite film</i> .....   | 41      |
| 12. Sediaan pH- <i>responsive composite film</i> sebelum <i>coating</i> .....  | 41      |
| 13. Sediaan pH- <i>responsive composite film</i> setelah <i>coating</i> .....  | 41      |
| 14. Proses uji ketebalan film .....  | 41      |
| 15. Proses uji <i>fluid uptake</i> .....   | 41      |
| 16. Proses uji pelepasan klindamisin hidroklorida secara <i>in vitro</i> .....   | 41      |
| 17. Proses pengukuran konsentrasi pelepasan klindamisin hidroklorida secara <i>in vitro</i> .....  | 42      |
| 18. Alat mikroskop .....   | 42      |
| 19. Alat spektrofotometer UV-Vis .....   | 42      |



## DAFTAR LAMPIRAN

| Nomor urut  | Halaman |
|---|---------|
| 1. Skema kerja.....   | 25      |
| 2. Preparasi cairan vaginal buatan.....   | 26      |
| 3. Penetapan kurva baku klindamisin HCl .....   | 26      |
| 4. Perhitungan data .....   | 26      |
| 4.1 Contoh perhitungan <i>fluid uptake</i> sediaan pH- <i>responsive composite film</i> klindamisin HCl.....                              | 26      |
| 4.2 Contoh perhitungan kadar klindamisin HCl pada sediaan pH- <i>responsive composite film</i> klindamisin HCl.....                       | 27      |
| 4.3 Contoh perhitungan pelepasan klindamisin HCl pada sediaan pH- <i>responsive composite film</i> klindamisin HCl.....                   | 28      |
| 5. Tabel hasil evaluasi .....   | 29      |
| 5.1 Hasil uji ketebalan film.....   | 29      |
| 5.2 Hasil uji pH permukaan .....  | 30      |
| 5.3 Hasil Uji <i>Fluid Uptake</i> .....   | 31      |
| 5.3.1 Bobot sediaan pH- <i>responsive composite film</i> klindamisin HCl.....   | 31      |
| 5.3.2 Hasil % <i>fluid uptake</i> sediaan pH- <i>responsive composite film</i> klindamisin HCl .....                                      | 32      |
| 5.4 Hasil analisis kadar klindamisin HCl dalam sediaan pH- <i>responsive composite film</i> klindamisin HCl.....                          | 32      |
| 5.5 Hasil uji pelepasan klindamisin HCl secara <i>in vitro</i> pada sediaan pH- <i>responsive composite film</i> klindamisin HCl .....    | 33      |
| 5.6 Hasil uji kinetika model pelepasan klindamisin HCl secara <i>In Vitro</i> Menggunakan <i>add-ins</i> Microsoft Excel (DDsolver) ..... | 34      |
| 5.6.1 Hasil uji kinetika orde nol pelepasan klindamisin HCl secara <i>in vitro</i> ...  | 34      |
| 5.6.2 Hasil uji kinetika orde pertama pelepasan klindamisin HCl secara <i>in vitro</i> .....  | 34      |
| 5.6.3 Hasil uji kinetika orde Higuchi pelepasan klindamisin HCl secara <i>in vitro</i> .....  | 35      |
| 5.6.4 Hasil uji kinetika orde Korsmeyer-Peppas pelepasan klindamisin HCl secara <i>in vitro</i> .....                                     | 35      |
| 5.6.5 Hasil uji kinetika orde Hixson-Crowell pelepasan klindamisin HCl secara <i>in vitro</i> .....                                       | 36      |
| 6. Data hasil uji analisis statistik .....  | 36      |
| 6.1 Analisis statistik uji ketebalan <i>film</i> .....  | 36      |
| 6.2 Analisis statistik uji <i>surface pH</i> .....  | 37      |
| 6.3 Analisis statistik uji <i>fluid uptake</i> .....  | 39      |
| 6.4 Analisis statistik uji <i>drug content</i> .....  | 40      |
| 7. Dokumentasi .....  | 41      |



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Bakterial vaginosis atau biasa disingkat BV adalah suatu penyakit yang biasanya terjadi akibat berkurangnya spesies bakteri *Lactobacillus* pada vagina serta adanya pertumbuhan berlebih dari berbagai macam bakteri fakultatif dan anaerobik (Ledger & Steven, 2016). Bau amis, keputihan yang encer dan homogen, serta pH vagina yang lebih dari 4,5 merupakan karakteristik dari BV (Ledger & Steven, 2016). Saat ini, BV telah menjadi permasalahan global, ditunjukkan dengan prevalensi yang tinggi berkisar antara 23% - 29% di seluruh dunia, mencakup wilayah Eropa hingga Afrika (Peebles *et al.* 2019). Di Indonesia sendiri, kasus bakterial vaginosis sudah sering terjadi, dengan prevalensi sebesar 30,7% - 32,5% (Yuningrum *et al.* 2018).

Umumnya, terapi BV dapat diberikan secara oral dan intravaginal. Pemberian obat secara oral dianggap efektif tetapi memiliki banyak efek samping sistemik dan tidak dianjurkan diberikan kepada pasien wanita yang menderita penyakit gangguan saluran pencernaan, serta wanita hamil (Gosecka & Mateusz, 2021). Untuk menghindari efek negatif tersebut, maka biasanya disarankan pemberian obat secara intravaginal. Namun, pilihan terapi ini ternyata juga tidak terlalu efektif, seperti halnya dalam bentuk suppositoria, seringkali terjadi kebocoran yang tidak dapat dikontrol dan memiliki waktu retensi yang pendek (Gosecka & Mateusz, 2021). Selain itu, dalam bentuk lain, seperti krim dapat memberikan rasa tidak nyaman akibat sifat minyak yang dimilikinya ataupun dalam bentuk gel yang sangat gampang dibilas dengan cairan fisiologis vagina selama pengaplikasian obat (Permana *et al.* 2023), maka dari itu, diperlukan sistem penghantaran obat lainnya yang secara efektif dapat mengobati BV.

Salah satu sistem penghantaran obat yang dapat dikembangkan dalam mengatasi kekurangan dari sistem penghantaran obat lainnya yaitu dalam bentuk *composite film*. Pada penelitian sebelumnya, *composite film* terbukti dapat dirancang sebagai sediaan yang memiliki sifat mukoadhesif sehingga dapat memperpanjang waktu retensi dari obat pada tempat pemberian serta memungkinkan pelepasan terkontrol dari obat (Rohan *et al.* 2014). Umumnya, digunakan jenis polimer *film-forming* agar dapat memperoleh beberapa karakteristik tersebut, salah satu polimernya yaitu kitosan. Kitosan merupakan polimer alami yang berasal dari kitin dan memiliki sifat *biocompatible*, *biodegradable*, tidak toksik, antioksidan, serta antimikroba (Illana *et al.* 2022). Namun pada penelitian ini, kitosan dimodifikasi dengan menggunakan karboksimetil kitosan (CMCh). CMCh merupakan turunan kitosan yang larut dalam air, CMCh telah digunakan secara luas pada penelitian farmasi *film-forming* dan sifat antibakteri yang baik (Chen *et al.* 2022).

Penelitian yang dilakukan oleh Cazorla-Luna *et al.* (2020) menunjukkan bahwa penggunaan polimer pada sediaan *composite film* terbukti sulit untuk memperoleh karakteristik yang diinginkan, seperti sifat mukoadhesif dan profil pelepasan yang diinginkan. Oleh karena itu, penelitian yang dilakukan oleh Cazorla-Luna *et al.* (2020)



melaporkan bahwa formulasi *vaginal films* menggunakan polimer kitosan menunjukkan sifat mukoadhesif yang baik tetapi melepaskan obat terlalu cepat hanya dalam 6 jam. Kombinasi kedua polimer yang berbeda dapat memperoleh sediaan dengan karakteristik yang lebih baik dibandingkan dengan satu polimer saja (Illana *et al.* 2022). Biasanya, sering digunakan polimer tipe *pH-responsive* untuk sediaan *vaginal film*. Polimer tipe *pH-responsive* adalah sekelompok polimer yang responsif terhadap rangsangan dari pH larutan, sehingga mengalami perubahan sifat fisika-kimia ataupun struktur. Kemampuan dari polimer ini yang dapat memberikan sistem pelepasan terkontrol bergantung dari pH pada vagina (Perez *et al.* 2020). Polimer yang dimaksud berupa Eudragit®, terdiri dari beberapa jenis yang salah satunya berupa Eudragit RL-100 (Illana *et al.* 2022). Eudragit RL-100 merupakan polimer yang mengandung metil metakrilat dan etil akrilat dengan gugus amonium kuaterner dan sedikit asam metakrilat, memiliki sifat yang tidak larut pada pH cairan vagina dan permeabilitas yang tinggi pada pH asam. Akibat dari sifat tersebut, Eudragit RL-100 dapat memberikan pelepasan berkelanjutan yang penting untuk pemberian obat melalui vagina (Nikam *et al.* 2023). Oleh karena itu, pada penelitian ini digunakan kombinasi polimer berupa CMCh dan Eudragit RL-100 agar dapat diperoleh karakteristik yang diinginkan pada sediaan *pH-responsive composite film*.

Klindamisin merupakan antibakteri *lincosamide* dengan aksi bakteriostatik khususnya terhadap aerob Gram-positif dan berbagai bakteri anaerob. Klindamisin secara luas telah digunakan sebagai obat untuk pasien BV, dalam bentuk sediaan berupa krim (Sweetman, 2009). Jika dibandingkan dengan obat lain dalam terapi BV seperti metronidazol, klindamisin lebih cocok, karena penggunaan metronidazol secara intravaginal tidak direkomendasikan. Hal tersebut dikarenakan metronidazole dalam bentuk topikal akan menyebabkan keputihan yang cukup mengganggu pada vagina, sehingga biasanya lebih disarankan menggunakan metronidazole secara oral (Surber *et al.* 2011). Pada penelitian ini, digunakan klindamisin hidroklorida (HCl) dengan konsentrasi 1% karena pada kekuatan sediaan tersebut telah dapat menghambat dan membunuh bakteri penyebab BV berupa *Gardnella vaginalis* (Li *et al.* 2020).

Saat ini, belum ada penelitian yang melakukan studi terkait formulasi dan karakterisasi kimia fisika sediaan *pH-responsive composite film* klindamisin HCl menggunakan variasi konsentrasi polimer Eudragit RL-100 dan CMCh, untuk itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana pengaruh dari variasi konsentrasi polimer Eudragit RL-100 dengan karboksimetil kitosan terhadap formula, karakterisasi kimia fisika, dan profil pelepasan klindamisin HCl dari *pH-responsive composite film*.

## 1.2 Rumusan Masalah



• konsentrasi Eudragit RL-100 dan CMCh yang menghasilkan baik *pH-responsive composite film* klindamisin HCl dengan sika kimia terbaik?



2. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi polimer Eudragit RL-100 dan CMCh terhadap profil pelepasan dari *pH-responsive composite film* klindamisin HCl?

### 1.3 Tujuan

1. Mengetahui rasio konsentrasi Eudragit RL-100 dan CMCh yang menghasilkan formula terbaik *pH-responsive composite film* klindamisin HCl dengan karakteristik fisika kimia terbaik.
2. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi polimer Eudragit RL-100 dan CMCh terhadap profil pelepasan dari *pH-responsive composite film* klindamisin HCl.



## BAB II

### METODE PENELITIAN

#### 2.1 Tempat dan Waktu

Penelitian dilakukan secara eksperimental selama  $\pm 2$  bulan. Formulasi dan karakterisasi kimia fisika sediaan *pH-responsive composite film* klindamisin HCl, dan seluruh pengujian berupa uji morfologi permukaan, uji ketebalan film, uji pH, uji *fluid uptake*, analisis FT-IR, analisis kadar klindamisin HCl, serta uji pelepasan klindamisin HCl secara *in vitro* dilakukan di Laboratorium Farmasetika Universitas Hasanuddin.

#### 2.2 Bahan dan Alat

Bahan yang diperlukan dalam penelitian ini antara lain asam asetat (Intraco, Indonesia), asam laktat (Intraco, Indonesia), aquadest (Intraco, Indonesia), Eudragit® RL-100 (Sigma-Aldrich®), gliserin (Intraco, Indonesia), gliserol (Intraco, Indonesia), glukosa (Intraco, Indonesia), isopropanol (Intraco, Indonesia), kalsium hidroksida (Intraco, Indonesia), karboksimetil kitosan (Sigma-Aldrich®), klindamisin HCl (Sigma-Aldrich®), KOH (Intraco, Indonesia), metanol (Sentana Sempurna, Indonesia), NaCl (Intraco, Indonesia), dan urea (Intraco, Indonesia).

Alat yang diperlukan dalam penelitian ini antara lain alat-alat gelas (Pyrex®), *freeze dryer* (BonninTech®), inkubator (Faithful® SPX-70BIII), *magnetic stirrer* (IKA® C-MAG MS 7), *magnetic bar*, membran dialisis, *microcentrifuge tube* 1,5 mL, mikropipet (Eppendorf®), pH meter (pH mv-Cond-TDS®), *scanning electron microscope* (Jeol® IT200), sentrifus (Oregon® LC-04S), sonikator (Vevor®), spektrofotometer UV-Vis (Dynamica® HALO XB-10), *thermo shaker* (Biosan®TS-100), dan timbangan analitik (Ohaus® Tipe PA214).

#### 2.3 Metode Penelitian

##### 2.2.1 Rancangan Formulasi *pH-Responsive Composite Film*

Pada penelitian ini, dibuat 3 formulasi *pH-responsive composite film* beserta blanko, masing-masing mengandung klindamisin HCl sebagai zat aktif, kombinasi polimer antara Eudragit RL-100 dengan CMCh yang konsentrasinya divariasikan, gliserol sebagai *placticizer*, *aquadest* dan isopropanol sebagai pelarut. Rancangan formula yang lengkap dapat dilihat pada Tabel 1.



**Tabel 1. Komposisi formula pH-responsive composite film klindamisin HCl**

| Bahan                     | Fungsi             | Komposisi (%b/v) |     |     |     |     |     |
|---------------------------|--------------------|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
|                           |                    | F1B              | F1  | F2B | F2  | F3B | F3  |
| Klindamisin HCl (g)       | Zat aktif          | -                | 1   | -   | 1   | -   | 1   |
| Karboksimetil kitosan (g) | Polimer            | 2                | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   |
| Eudragit® RL-100 (g)      | Polimer            | 10               | 10  | 15  | 15  | 20  | 20  |
| Gliserol (g)              | <i>Plasticizer</i> | 7,5              | 7,5 | 7,5 | 7,5 | 7,5 | 7,5 |
| <i>Aquadest</i> (mL)      | Pelarut            | 35               | 35  | 35  | 35  | 35  | 35  |
| Isopropanol (mL) hingga   | Pelarut            | 100              | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

Ket: F1B, F2B, F3B adalah pH-responsive composite film tanpa zat aktif (klindamisin HCl) sebagai blanko.

## 2.2.2 Pembuatan pH-Responsive Composite Film

pH-responsive composite film dibuat dengan menggunakan metode *solvent casting*. Pertama-tama, Eudragit RL-100 dan gliserol dilarutkan dalam isopropanol, lalu disonikasi selama 5 menit. Kemudian, klindamisin HCl dilarutkan dalam sedikit *aquadest*, lalu ditambahkan ke dalam campuran sebelumnya dan diaduk secara manual hingga homogen. Setelah itu, campuran dituang ke dalam cawan petri dan didiamkan semalaman pada suhu ruang agar pelarut menguap. Selanjutnya, campuran divakum selama 2-3 jam hingga diperoleh *film* yang kering lalu *film* dikeluarkan dari cetakan dan dipotong-potong sebesar 2x2 cm. Kemudian, disiapkan larutan CMCh sebagai *coating* untuk Eudragit RL-100 *film*. CMCh dilarutkan dalam *aquadest*, lalu diaduk dengan kecepatan 150 rpm menggunakan *magnetic stirrer* selama 10 menit. Larutan CMCh dituang sebagian ke dalam cawan petri diameter 35 mm dan diletakkan Eudragit RL-100 *film*. Setelah itu, *film* dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C selama 3 jam, lalu dituang sisa larutan CMCh ke dalam cawan petri. Selanjutnya, *film* kembali dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C selama 3 jam. *Film* yang terbentuk dikeluarkan dari cetakan untuk selanjutnya dievaluasi (Illana *et al.* 2022).

## 2.2.3 Karakterisasi pH-Responsive Composite Film

### 2.2.3.1 Uji Morfologi Permukaan

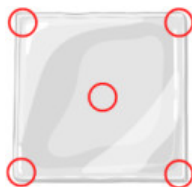


Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

aan dilakukan dengan mengamati permukaan *film* menggunakan *software* Image J untuk memproses gambar. Perbesaran yang diujikan yaitu 40x dan 100x (Paula *et al.* 2021).

### 2.3.3.2 Uji Ketebalan *Film*

Ketebalan *film* diukur dengan menggunakan mikrometer digital pada 5 bagian yang berbeda (satu pada bagian tengah dan empat pada bagian dekat tepi *film*) (Hasan *et al.* 2021).



**Gambar 1. Skema posisi uji ketebalan *film* (dibuat menggunakan *website biorender.com*)**

### 2.3.3.3 Uji pH Permukaan

Uji pH permukaan dilakukan menggunakan pH meter dengan cara *film* direndam dalam 30 mL cairan vaginal buatan (CVB) pH 4,9 selama 5-10 menit pada gelas piala 50 mL. *Film* kemudian dikeluarkan dari gelas piala dan pH permukaan diukur menggunakan pH meter secara triplo (Kumar *et al.* 2013).

### 2.3.3.4 Uji *Fluid Uptake*

Uji ini dilakukan dengan cara menimbang terlebih dahulu enam buah *films* (2x2 cm<sup>2</sup>) dan digunakan sebagai kontrol ( $W_0$ ). Setelah itu, *film* direndam dalam 10 mL CVB pH 4,9 dengan suhu 37° C dan ditimbang pada interval waktu yang ditentukan yaitu pada waktu 10, 30, 60, dan 120 menit ( $W_t$ ). Persentase *fluid uptake* dari *film* dapat dihitung menggunakan persamaan berikut (Hasan *et al.* 2021):

$$\text{Fluid Uptake (\%)} = \frac{W_t - W_0}{W_t} \times 100 \% \quad (1)$$

Keterangan:

$W_0$  = Bobot *film* kering

$W_t$  = Bobot *film* yang bengkak pada interval waktu yang berbeda

### 2.3.3.5 Analisis FT-IR

Analisis ini dilakukan menggunakan spektrofotometer inframerah metode reflektansi (ATR-FTIR), dengan cara sampel sediaan *pH-responsive composite film* diletakkan pada tempat sampel alat, lalu dilakukan analisis pada bilangan gelombang yang 400 cm<sup>-1</sup> (Patel *et al.* 2015).



### 2.3.3.6 Analisis Kadar Klindamisin HCl pada pH-Responsive Composite Film

#### 1) Pembuatan Larutan Stok Klindamisin HCl

Larutan stok klindamisin HCl 1000 µg/mL dibuat dengan menimbang klindamisin HCl sebanyak 10 mg, lalu dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 mL. Setelah itu, dicukupkan hingga tanda batas dengan CVB pH 4,9 (Nayak *et al.* 2021).

#### 2) Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Klindamisin HCl

Panjang gelombang maksimum klindamisin HCl diukur dengan cara dicuplik larutan stok klindamisin HCl 1000 µg/mL sebanyak 270 µL dan dimasukkan ke dalam *microcentrifuge tube* 1,5 mL lalu dicukupkan dengan 1230 µL CVB pH 4,9 sehingga diperoleh konsentrasi 180 µg/mL. Selanjutnya, diukur serapan larutan klindamisin HCl 100 µg/mL pada panjang gelombang 200-400 nm dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Nayak *et al.* 2021).

#### 3) Pembuatan Kurva Baku Klindamisin HCl

Larutan stok klindamisin HCl 1000 µg/mL dicuplik sebanyak 67; 135; 270; 540; 1080 µL dan dimasukkan ke dalam tiap *microcentrifuge tube* 1,5 mL lalu dicukupkan dengan 1433; 1365; 1230; 960; 420 µL CVB pH 4,9 hingga 1,5 mL kemudian diperoleh konsentrasi 45, 90, 180, 360, serta 720 µg/mL. Selanjutnya, larutan diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum yang telah diperoleh sebelumnya. Setelah itu, dibuat kurva hubungan antara serapan terhadap konsentrasi (Nayak *et al.* 2021).

#### 4) Pengukuran Drug Content pH-Responsive Composite Film

Penentuan *drug content* dari sediaan *pH-responsive composite film* diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Sampel sebanyak 50 mg dilarutkan dengan 5 mL CVB pH 4,9 (Enggi *et al.* 2021). Persentase kandungan obat dapat dihitung menggunakan persamaan berikut:

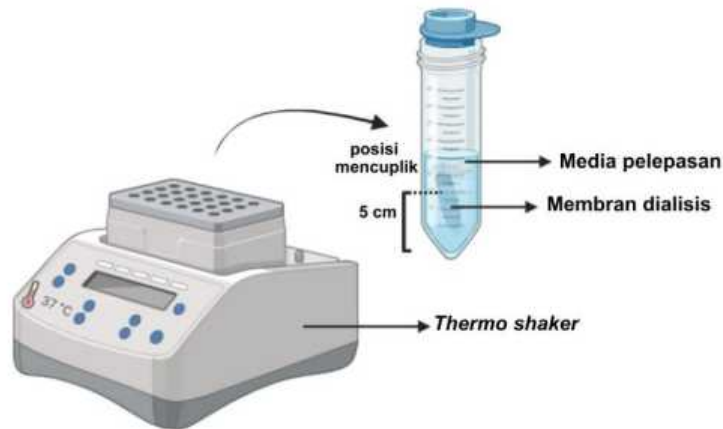
$$\% \text{ Efficiency drug content} = \frac{\text{Practical concentration}}{\text{Theoretical concentration}} \times 100 \% \quad (2)$$

### 2.2.4 Uji Pelepasan Klindamisin HCl Secara *In Vitro* Dari Formula Terbaik Sediaan pH-Responsive Composite Film Klindamisin HCl

Uji pelepasan klindamisin HCl dilakukan dengan menggunakan metode dialisis. Pada uji ini digunakan media CVB pH 4,9. Sebanyak 100 mg dari formulai terbaik sediaan *pH-responsive composite film* dimasukkan ke dalam membran dialisis. Setelah itu, pada media pelepasan dalam *corning tube*<sup>®</sup> sebanyak 30 mL. *corning tube*<sup>®</sup> tersebut diletakkan pada *thermo shaker*, dengan suhu



37°C. Selama proses tersebut, dilakukan pengadukan dengan kecepatan 200 rpm. Lalu, dicuplik sampel sebanyak 1 mL dari bagian tengah *corning tube*<sup>®</sup> (5 cm dari bagian bawah *corning tube*<sup>®</sup>) pada jam ke 0,5; 1; 2; 4; 8; dan jam ke 24. Setelah selesai pencuplikan, segera diganti dengan 1 mL media pelepasan segar dengan suhu yang sama. Hasil cuplikan diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis, dengan panjang gelombang maksimum yang telah diperoleh (Ullah *et al.* 2023; Andrade *et al.* 2015; Enggi *et al.* 2021).



**Gambar 2. Skema uji pelepasan klindamisin HCl secara *in vitro* (dibuat menggunakan website *biorender.com*)**

### 2.2.5 Model Matematika Uji Pelepasan Klindamisin HCl Secara *In Vitro* Dari Formula Terbaik Sediaan pH-Responsive Composite Film Klindamisin HCl

Data hasil uji pelepasan klindamisin HCl secara *in vitro* dijadikan model matematika untuk melihat model kinetik pelepasan klindamisin HCl. Model matematika yang dimaksud adalah *Zero-order* (Zo), *First-order* (Fo), Higuchi, Korsmeyer-Peppas (KP), dan Hixson-Crowell (HC). Lima persamaan dari model matematika tersebut yaitu sebagai berikut (Sulistiawati *et al.* 2021);

|                    |                                  |
|--------------------|----------------------------------|
| <i>Zero order</i>  | $C_t = k_o t + C_o$              |
| <i>First order</i> | $\ln(C_t) = k_1 t + \ln(C_o)$    |
| Higuchi            | $C_t = k_H t^{1/2}$              |
| Korsmeyer-Peppas   | $C_t = k_{KP} t^n$               |
| Hixson-Crowell     | $C_t^{1/3} = C_o^{1/3} k_{HC} t$ |



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

samaan tersebut,  $C_t$  menunjukkan konsentrasi klindamisin HCl ( $t$ ),  $C_o$  menunjukkan konsentrasi awal klindamisin HCl dalam mudian,  $k_o$  menunjukkan konstanta *Zero-order*,  $k_1$  menunjukkan ,  $k_H$  menunjukkan konstanta Higuchi,  $k_{KP}$  menunjukkan konstanta dan  $k_{HC}$  menunjukkan konstanta Hixson-Crowell. Semua



perhitungan dilakukan menggunakan DD-solver *software* dan profil pelepasan ditentukan melalui nilai koefisien korelasi ( $r^2$ ) (Sulistiawati *et al.* 2021).

#### 2.4 Pengumpulan dan Analisis Data

Data hasil penelitian yang diperoleh lalu dikumpulkan dan disusun menggunakan *Microsoft Excel*<sup>®</sup> dan dianalisis data secara statistik menggunakan aplikasi *IBM SPSS*<sup>®</sup>. Data yang diperoleh terdistribusi secara normal dan tidak normal, sehingga digunakan metode analisis *One-Way Anova* dan *Kruskal Wallis*. Lalu, dilanjutkan dengan uji *post-test* yang menyesuaikan. Hasil analisis data dapat dikatakan berbeda secara signifikan apabila nilai  $p < 0,05$ .

