

SKRINING PENSTABIL ELEKTROSTATIK PADA SEDIAAN NANOSUSPENSI CaO

Laporan Akhir

**Diffa Muthia Arsita
11161133**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

SKRINING PENSTABIL ELEKTROSTATIK PADA SEDIAAN NANOSUSPENSI CaO

Laporan Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Diffa Muthia Arsita

11161133

Bandung, Agustus 2020

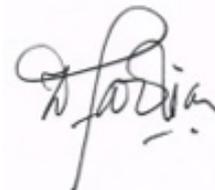
Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Dadih Supriadi, M.Si., Apt)



(Yanni Mardhiani, M.BSc., Apt)

ABSTRAK

SKRINING PENSTABIL ELEKTROSTATIK PADA SEDIAAN NANOSUSPENSI CaO

Oleh :

**Diffa Muthia Arsita
11161133**

Logam nanopartikel oksida diketahui memiliki sifat antimikroba yang kuat. Oksida logam anorganik semakin banyak digunakan untuk aplikasi antimikroba. Salah satunya adalah Kalsium Oksida. Tujuan penelitian ini adalah untuk menguji penstabil yang paling baik untuk sediaan nanosuspensi Kalsium Oksida. Penelitian ini menggunakan metode *top down* pada proses pembuatan sediaan nanosuspensi Kalsium Oksida yang dilakukan dengan cara men-skrining 5 jenis penstabil elektrostatik. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa Tween 80 dapat menstabilkan suspensi Kalsium Oksida dengan baik sehingga digunakan Tween 80 pada pembuatan sediaan nanosuspensi Kalsium Oksida. Setelah dibuat menjadi sediaan nanosuspensi dan dilakukan evaluasi didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa Tween 80 tidak dapat menstabilkan nanosuspensi Kalsium Oksida dengan baik. Hal ini dapat dilihat dari sediaan yang malah membentuk endapan pada bagian atas sediaan. Hal ini dapat dikarenakan kurang mampunya Tween 80 untuk menstabilkan sediaan nanosuspensi Kalsium Oksida.

Kata kunci : Nanosuspensi, Tween 80, Kalsium oksida, top down

ABSTRACT

ELECTROSTATIC STABILIZER SCREENING ON CaO NANOSUSPENSION

By :

Diffa Muthia Arsita

11161133

Metal oxide nanoparticles are known to have strong antimicrobial properties. Inorganic metal oxides are increasingly being used for antimicrobial applications. One of them is Calcium Oxide. The purpose of this study is to test the best stabilizer for calcium oxide nanosuspension. This research uses the top down method in the process of making Calcium Oxide nanosuspension preparations which is done by screening 5 types of electrostatic stabilizers. Based on the results of the study showed that Tween 80 can stabilize the Calcium Oxide suspension well so Tween 80 is used in the preparation of Calcium Oxide nanosuspension. After being made into nanosuspension preparations and an evaluation, the results showed that Tween 80 could not stabilize the calcium oxide nanosuspension well. This can be seen from the preparations that actually form deposits on the top of the preparation. This could be due to the inability of Tween 80 to stabilize the calcium oxide nanosuspension.

Keyword : Nanosuspension, Tween 80, Calcium Oxide, Top Down

KATA PENGANTAR

Puji Syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena berkat Rahmat dan Karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul “Skrining Penstabil Elektrostatik Pada Sediaan Nanosuspensi CaO”. Penelitian ini dilakukan sebagai syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Universitas Bhakti Kencana Bandung.

Dalam penulisan laporan tugas akhir ini tentunya tidak lepas dari kekurangan, penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Untuk itu, kritik dan saran yang bersifat membangun demi melengkapi penelitian ini sangatlah diharapkan dan semoga dapat berguna bagi para pembaca khususnya mahasiswa Universitas Bhakti Kencana yang akan melaksanakan penelitian sejenis.

Dalam kesempatan ini, penulis juga ingin menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang telah berperan aktif dalam memberikan kontribusi baik secara langsung maupun tidak langsung dalam menyelesaikan penelitian dan penulisan laporan tugas akhir ini. Oleh karena itu, dengan senang hati ucapan terima kasih ini disampaikan kepada :

1. Kedua Orang tua tercinta, Bapak David Rahman dan Ibu Refnita Elfia terima kasih atas curahan kasih sayang, dorongan do'a, nasihat, motivasi dan pengorbanan materilnya selama penulis menempuh studi.
2. Yang terhormat Bapak apt. Dadih Sipriadi., M.Si. dan apt. Yanni Mardhiani., M.BSc. selaku pembimbing yang dengan penuh kesabaran membimbing dan membantu memberikan saran-saran serta dorongan sehingga penulis dapat segera menyelesaikan laporan tugas akhir ini.
3. Yang terhormat Bapak Kosasih M.M, selaku Dosen wali yang telah memberikan pengarahan selama masa perkuliahan penulis berlangsung.
4. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana yang telah memberikan ilmu pengetahuan dan bimbingan dengan sabar kepada penulis selama proses perkuliahan.
5. Kakak – kakak tercinta, Muhammad Erwin, serta keluarga dan kerabat yang senantiasa memberikan doa serta dukungan semangat kepada penulis.
6. Sahabat-sahabat yang selalu mendukung selama proses perkuliahan.
7. Teman-teman FA3 terima kasih atas kebersamaan dan keceriaannya selama ini.

8. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu memberikan dukungan dalam penyelesaian penulisan skripsi ini.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dan penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan menjadi bahan masukan dalam dunia pendidikan.

Bandung, Agustus 2020

Diffa Muthia Arsita

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	ix
BAB I. PENDAHULUAN	1
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	16
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	18
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	21
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	33
DAFTAR PUSTAKA	34
LAMPIRAN	39

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Skrining Penstabil.....	18
Tabel 5.1 Hasil Evaluasi Nanosuspensi.....	27
Tabel 5.2 Perbandingan MIC MBC	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur CaO	4
Gambar 2.2 Bead Milling	6
Gambar 2.3 Sorbitan	7
Gambar 2.4 SLS	8
Gambar 2.5 Tween 20	8
Gambar 2.6 Polysorbate 80	8
Gambar 2.7 Sorbitan Monostearate	9
Gambar 2.8 PSA	10
Gambar 2.9 Prinsip DLS PSA	11
Gambar 5.1 Skrining Penstabil	21
Gambar 5.2 Skrining Penstabil	21
Gambar 5.3 Skrining Penstabil	22
Gambar 5.4 Skrining Penstabil	22
Gambar 5.5 Skrining Penstabil	22
Gambar 5.6 Pembuatan Sediaan Nanosuspensi	25
Gambar 5.7 Pembuatan Sediaan Nanosuspensi	25
Gambar 5.8 Pembuatan Sediaan Nanosuspensi	25
Gambar 5.9 Sediaan Nanosuspensi	26
Gambar 5.10 Sediaan Nanosuspensi	26
Gambar 5.11 Grafik Tes Time Kill	31

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil Output PSA Ukuran Partikel Sebelum Proses	39
Lampiran 2 Hasil Output PSA Ukuran Partikel Setelah Proses	40
Lampiran 3 Hasil Output PSA Zeta Potensial Sebelum Proses	41
Lampiran 4 Hasil Output PSA Zeta Potensial Setelah Proses	42

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
NPs	Nanoparticles
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
PCR	Polymerase Chain Reaction
SLS	Sodium Lauryl Sulfate
CaO	Calcium Oxide
HPH	High Pressure Homogenization
HLB	Hidrofil-Lipofil Balance
PSA	Particle Size Analyzer
DLS	Dynamic Light Scattering
PDI	Polydispersity Index
SEM	Scanning Electron Microscope
TEM	Transmission Electron Microscope
FTIR	Fourier Transform Infrared

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Saat ini, nanoteknologi adalah bidang yang berkembang pesat. Nanosizing, mulai dari ukuran 10 hingga 1000 nm, mengacu pada pengurangan ukuran partikel bahan farmasi aktif ke kisaran submikron. Ukurannya yang kecil ini dipercaya dapat lebih mudah untuk mencapai target dari obat (Guo et al., 2013; Rabinow et al., 2007; Kayser et al., 2003). Menurut Chingunpituk tahun 2007, nanosuspensi sendiri mengandung disperi koloid submicron yang berasal dari partikel aktif obat dalam fase cair yang kemudian distabilkan oleh surfaktan. Agar nanopartikel dalam bentuk nanosuspensi lebih stabil, maka dibutuhkan penstabil yang dapat mengikat ke permukaan partikel (Muller & Peter, 1998; Patravale et al., 2004).

Nanoteknologi memiliki aplikasi yang luas di berbagai bidang ilmu pengetahuan dan teknologi dan penelitian saat ini difokuskan pada produk berbasis nanopartikel. Sebagian besar ukuran molekul biologis mirip seperti nanopartikel yang dapat digunakan pada penelitian biomedical secara *in vivo* dan *in vitro*. Nanopartikel berpotensi untuk diaplikasikan pada pemberian obat (Ranghar, 2013), terapi kanker (Seigneuric et al., 2010), dan untuk menargetkan bakteri sebagai alternatif untuk antibiotik dan dalam vaksin antibakteri untuk mengendalikan infeksi bakteri (Abed & Couvreur, 2014). Nanopartikel oksida logam nano anorganik diantaranya TiO₂, MgO, CaO, CuO dan ZnO memiliki khasiat yang berbeda namun aman, stabil dan memiliki banyak fungsi. Nanopartikel ini terkenal karena aktivitas antimikroba yang melekat dan berpotensi untuk diaplikasikan kedalam makanan, lingkungan dan perawatann Kesehatan (Bae et al., 2006). Diantaranya, nanopartikel CaO memiliki potensi antimikroba yang sangat baik dan kemampuan untuk men-nonaktifkan endotoksin mikroba (Wang et al., 2017; Sawai, 2003). Sehubungan dengan nanopartikel CaO yang memiliki struktur yang unik dan sifat optiknya maka dapat digunakan sebagai agen pemberian obat yang berpotensi (Butt et al., 2015), dalam *photodynamic therapy* (PDT), *photo-thermal therapy* (PTT), dan pengiriman sinapsis dari agent kemoterapi (Gedda et al., 2015). Nanopartikel CaO merupakan zat yang aman untuk manusia dan juga hewan.

Nanopartikel telah berhasil digunakan untuk meningkatkan imobilisasi dan aktivitas katalis (Wang, 2006) dalam rekayasa nanomedis dan farmasi untuk pengiriman agen terpaeutik (Zhang et al., 2008), dalam diagnosis penyakit kronis dan dalam sensor (Hong

et al., 2008). Meningkatnya kemampuan adaptasi strain mikroba klinis terhadap resistensi obat antimikroba menuntut senyawa yang sangat efektif untuk pengobatan infeksi mikroba. Nanopartikel menunjukkan kenaikan aktivitas antimikroba sehingga menjadikannya alternative yang menarik (Chan et al., 2007; Vigneshwaran et al., 2007; Conlon et al., 2004).

Logam nanopartikel oksida diketahui memiliki sifat antimikroba yang kuat. Oksida logam anorganik semakin banyak digunakan untuk aplikasi antimikroba. Keuntungan utama menggunakan logam oksida anorganik bila dibandingkan dengan agen antimikroba organik adalah stabilitas, ketahanan dan umur simpan yang lama. CaO memiliki sifat yang paling memiliki potensi antimikroba yang sangat baik jika dibuat dalam bentuk nanopartikel. Keuntungan menggunakan nanopartikel oksida anorganik sebagai agen antimikroba adalah efektivitasnya yang lebih besar pada strain resisten mikroba patogen. Konsentrasi yang lebih tinggi dari partikel yang lebih kecil dengan luas permukaan yang lebih tinggi dari partikel yang lebih kecil dengan luas permukaan yang lebih tinggi memberikan perilaku antibakteri yang lebih baik (Sawai et al., 1996; Yamamoto, 2001; Makhluf et al., 2005), sedangkan struktur kristal dan bentuk partikel memiliki efek yang sangat kecil. Salah satu diantaranya adalah bentuk nanosuspensi. Sehingga dalam penelitian ini, CaO akan dibuat dalam bentuk sediaan nanosuspensi agar dapat meningkatkan aktivitas antimikrobialnya. Bakteri yang akan digunakan untuk menguji aktivitas antimicrobial dari CaO adalah *Staphylococcus epidermidis* (MTCC 435), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) dan *Candida tropicalis* (NCIM 3110) dipilih sebagai perwakilan dari bakteri Gram negatif, bakteri Gram positif, dan jamur, masing-masing, yang merupakan patogen paling penyebab penyakit kulit.

Terdapat beberapa jenis penstabil yang dapat digunakan dalam formulasi nanosuspensi, salah satu diantaranya adalah penstabil elektrostatis. Sorbitan Ester (Span) yang merupakan surfaktan non-ionik, Poloxamer sebagai surfaktan non-ionik hidrofilik, Sodium lauryl sulfate (SLS), juga dikenal sebagai Sodium dodecyl sulfate, SDS) yang merupakan surfaktan anionic, Polysorbate 80 yang merupakan surfaktan non-ionik dan Sorbitan Monostearate yang merupakan surfaktan non-ionik.

Pembuatan nanosuspensi dapat dilakukan melalui dua cara, yaitu *top down* dan *bottom up*. Pada metode *top down*, partikel-partikel molekul obat yang berukuran besar direduksi menjadi ukuran nano dengan menggunakan media milling, mikrofluidisasi, dan *high pressure homogenization* (HPH) (Van Eerdenbrugh et al., 2008). Sementara pada metode *bottom up*, untuk mendapatkan ukuran partikel skala nano dilakukan dengan cara

pengendapan partikel nano menggunakan molekul yang dilarutkan dalam pelarut organik (Santos et al., 2017; Du et al., 2015).

Dalam penelitian ini, metode yang digunakan adalah metode *top down*. Karena pada metode *top down* tidak memerlukan penggunaan pelarut organik seperti pada metode *bottom up* (Patravale et al., 2004; Liversidge et al., 2003).

1.2 . Rumusan masalah

- a. Apakah metode *top down* dapat memberikan hasil nanosuspensi yang baik?
- b. Jenis surfaktan apakah yang terbaik dalam menstabilkan nanosuspensi kalsium oksida?

1.3. Tujuan dan manfaat penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menguji penstabil yang paling baik untuk sediaan nanosuspensi Kalsium oksida.

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan menambah pengetahuan mengenai formulasi nanosuspensi sebagai pengembangan Kalsium oksida.

1.4. Hipotesis penelitian

Nanosuspensi kalsium oksida memiliki stabilitas yang baik dan dapat meningkatkan aktivitas antimikroba yang dimiliki oleh kalsium oksida.

Tidak ada perbedaan stabilitas dan tidak ada peningkatan aktivitas antimikroba pada sediaan nanosuspensi kalsium oksida.

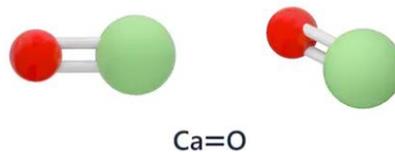
1.5. Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari sampai Mei 2020, bertempat di Laboratorium Farmasetika Universitas Bhakti Kencana.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Calcium Oxide

Kalsium oksida (CaO) adalah senyawa kimia yang banyak digunakan dan umumnya dikenal sebagai kapur api atau kapur bakar. Yang berbentuk padatan putih, kaustik, alkali, kristal pada suhu kamar. Istilah “kapur” yang digunakan memiliki arti sebagai bahan anorganik yang mengandung kalsium, dimana karbonat, oksida dan hidroksida dari kalsium, silicon, magnesium, aluminium dan besi mendominasi. Sebaliknya, kapur tohor secara khusus berlaku untuk senyawa kimia kalsium oksida tunggal. Kalsium oksida yang bertahan dalam pemrosesan tanpai bereaksi dalam produk bangunan seperti semen disebut kapur bebas.



Gambar 2.1 Struktur CaO

Logam nanopartikel oksida diketahui memiliki sifat antimikroba yang kuat. Meskipun memiliki potensi yang menjanjikan terhadap penyakit yang menyebabkan mikroorganisme dari nanopartikel oksida logam ada sejumlah literatur yang juga menjelaskan sitotoksitas dan genotoksitas dari nanopartikel tersebut. Toksisitas beberapa nanopartikel logam oksida seperti TiO₂, ZnO, dan Fe₂O₃ telah dianalisis (Singh et al., 2009). Pada saat-saat seperti ini para peneliti tertarik untuk menemukan bahan nano baru yang memiliki efek antimikroba potensial. Meskipun hanya sedikit penelitian yang telah melaporkan sifat-sifat antibakteri kalsium oksida, mereka menunjukkan bahwa bubuk kalsium oksida (Sawai et al., 1995; Sawai et al., 2004) memberi janji yang signifikan sebagai agen bakterisida karena toksisitasnya yang relative lebih sedikit dan tidak ada efek gangguan endokrin yang tercatat.

Namun pada pengujian ini, uji aktivitas antimikroba dari CaO tidak dilakukan.

2.2. Pengurangan Ukuran Partikel

Pengurangan ukuran partikel yang dapat dicapai tergantung pada kekerasan obat dan parameter homogenisasi yang diterapkan sebagai tekanan dan jumlah siklus yang diterapkan. Mereka menentukan kecanggungan daya dan input energi total untuk disintegrasi (Jahnke, 1998). Faktor penentu untuk mendapatkan nanosuspensi non-agregat yang terdispersi dengan baik adalah surfaktan penstabil. Surfaktan digunakan sebagai bahan pembasah dan dapat mencegah agregasi partikel nano ultra halus yang diproduksi. Selama proses homogenisasi, agregat dapat terbentuk karena tidak cukupnya cakupan permukaan partikel yang baru dihasilkan oleh stabilisator atau — terlepas dari cakupan — efek stabilisasi yang tidak mencukupi (mis. Potensi zeta terlalu rendah atau lapisan penstabil yang terlalu tipis, yaitu 10 nm). Cakupan permukaan yang baru dihasilkan ini dicapai melalui difusi surfaktan, yang membutuhkan waktu berbeda dan bervariasi antara surfaktan (yaitu kecepatan difusi adalah fungsi dari berat molekul, hidrasi, viskositas medium).

Dalam sediaan nanosuspensi, terdapat beberapa parameter yang harus diperhatikan, diantaranya adalah :

1. Distribusi ukuran partikel

Merupakan parameter karakteristik yang paling penting. Distribusi ukuran partikel ini membahas tentang sifat fisikokimia dari sediaan seperti diantaranya solubilitas, kecepatan disolusi, stabilitas fisik dan bioavailabilitas. Perubahan solubilitas saturasi dan kecepatan disolusi telah terbukti disebabkan karena adanya perubahan pada ukuran partikel.

2. Muatan partikel

Muatan partikel mengatur stabilitas fisik. Muatan partikel berhubungan dengan zeta potensial. Zeta potensial merupakan salah satu karakteristik yang berfungsi untuk memprediksi stabilitas jangka Panjang dari suatu sediaan dengan cara pengukuran tidak langsung dari ketebalan lapisan difusi.

3. Morfologi kristal

Homogenisasi dapat merubah bentuk struktur kristal menjadi bentuk amorf ataupun polimorf yang dikarenakan oleh adanya partikel yang terdispersi. Jumlah fraksi obat bentuk amorf yang meningkat akan menyebabkan induksi solubilitas saturasi yang lebih tinggi.

4. Kecepatan disolusi dan Solubilitas saturasi

Banyaknya jumlah senyawa partikel yang terlarut dalam suatu larutan hingga larutan tersebut jenuh disebut juga sebagai solubilitas saturasi. Peningkatan pada tekanan disolusi juga dapat disebabkan oleh reduksi ukuran partikel. Perubahan tegangan permukaan akan meningkatkan solubilitas saturasi yang menyebabkan peningkatan pada solubilitas yang terjadi pada reduksi ukuran partikel yang relative kecil.

2.3. Metode Top Down

Proses pembuatan nanosuspensi terbagi menjadi 2 metode, yaitu metode *top down* dan metode *bottom up*. Metode *top down* dilakukan dengan cara mengurangi ukuran partikel dari partikel yang berukuran besar menjadi partikel yang lebih kecil menggunakan berbagai teknik *wet milling* seperti *media milling*, mikrofluidisasi dan *high pressure homogenization* (HPH). Ada beberapa hal yang harus diperhatikan dalam penggunaan metode *top down*, diantaranya adalah kekuatan dari bahan, kekerasan, sifat, bentuk, ukuran partikel dan sensitivitasnya terhadap suhu (Gupta & Kompella, 2006; Van Eerdenbrugh et al., 2008). Lebih lanjut, dalam proses menggunakan metode *top down* ini dapat menghasilkan panas yang kemudian dapat menyebabkan terjadinya degradasi bahan-bahan farmasi aktif yang peka terhadap panas.

2.4. Teknologi Bead Milling



Gambar 2.2 Bead Milling

Metode *bead milling* secara khusus menekan kerusakan pada serbuk target, seperti amorfisasi dan atau pembentukan dislokasi dengan menggunakan bead kecil yang berdiameter skitar 30-500 μm (Wakihara et al., 2011).

Penggunaan ukuran *beads* yang lebih kecil diperlukan untuk mencegah modifikasi permukaan nanopartikel selama proses penggilingan. Kerugian dari penggunaan *beads* yang berukuran kecil adalah *beads* nya lebih sulit untuk dipisahkan dari nanopartikel suspense setelah penggilingan selesai. Untuk *beads*

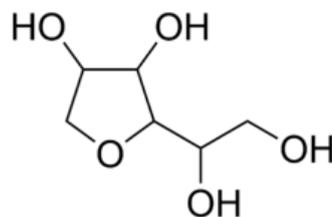
yang berukuran lebih besar dari 50 μm , beberapa proses seperti filtrasi dan sentrifugasi dapat digunakan untuk memisahkan *beads* dari larutan nanosuspensi (Shipway et al., 2000).

2.5. Surfaktan

Molekul surfaktan jenis elektrostatik memiliki satu atau dua ekor; mereka yang memiliki dua ekor dikatakan berantai ganda. Klasifikasi surfaktan sesuai dengan komposisi kepalanya: nonionik, anionik, kationik, amfoterik. Paling umum, surfaktan diklasifikasikan menurut kelompok kepala kutubnya. Surfaktan non-ionik tidak memiliki kelompok bermuatan di kepalanya. Pada bagian kepala surfaktan ionic mengandung 2 muatan, yaitu muatan positif dan muatan negative. Jika muatannya negatif, surfaktan lebih khusus disebut anionik; jika muatannya positif, itu disebut kationik. Jika surfaktan mengandung kepala dengan dua kelompok yang bermuatan berlawanan, itu disebut zwitterionic.

Dalam penelitian ini, surfaktan yang digunakan adalah Sorbitan Ester, Poloxamer, dan Sodium lauryl sulfate, Polysorbate 80, Sorbitan Monostearate.

2.1.1 Sorbitan Ester

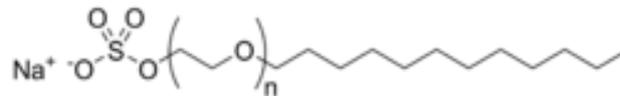


Gambar 2.3 Sorbitan

Ester sorbitan, yang biasa disebut Span, adalah surfaktan nonionik yang terbentuk dari campuran ester parsial sorbitol dan anhidrida sebagai tambahan asam lemak. Berbagai jenis ester sorbitan yang biasanya digunakan sebagai surfaktan di berbagai industri berbeda dalam hal kimia (yaitu, komposisi, struktur), fisik (yaitu, keseimbangan hidrofil-lipofil (HLB), warna, dan keadaan pada suhu kamar, dan sifat fungsional (yaitu, konsentrasi misel kritis (CMC), kepadatan, viskositas) (Peltonen et al., 2000; Peltonen et al., 2001). Ester sorbitan saat ini disetujui untuk digunakan oleh FDA sebagai inhalasi eksipien yang tidak aktif, intramuskuler, hidung, oral, oftalmik, rektal, topikal, transdermal, dan formulasi vagina (FDA, 2005).

Ketika digunakan sendiri mereka menghasilkan emulsi air-dalam-minyak yang stabil tetapi mereka sering digunakan dengan polisorbitat dalam berbagai proporsi untuk menghasilkan emulsi atau krim air-dalam-minyak atau minyak-dalam-air dengan berbagai tekstur dan konsistensi yang berbeda (Martindale, 2005).

2.1.2 Sodium Lauryl Sulfate

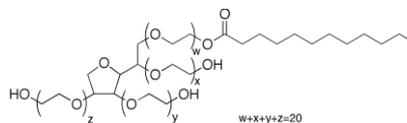


Gambar 2.4 SLS

Sodium lauryl sulfate (SLS), juga dikenal sebagai Sodium dodecyl sulfate, (SDS) yang merupakan surfaktan anionic.

Sodium lauryl sulfate (SLS) adalah agen surfaktan anionic yang digunakan sebagai pengemulsi dibanyak sediaan farmasi, kosmetik, pasta gigi berbusa, dan bahan makanan, dan merupakan garam natrium lauryl sulfat yang sesuai dengan formula.

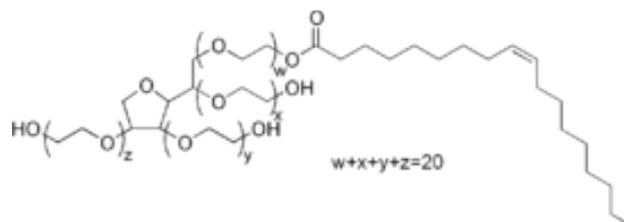
2.1.3 Tween 20



Gambar 2.5 Tween 20

Menurut Bash tahun 2015, Tween atau *Polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate* merupakan modifikasi dari ester sorbitan dan etilen oksida. Tween sendiri bersifat hidrofilik yang disebabkan oleh rantai polioksietilen yang Panjang.

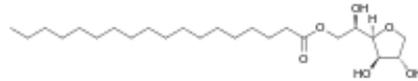
2.1.4 Polysorbate 80



Gambar 2.6 Polysorbate 80

Polysorbate 80 atau yang dikenal juga sebagai Tween 80 adalah surfaktan nonionik dan pengemulsi yang sering digunakan dalam makanan dan kosmetik. Senyawa polysorbate 80 ini merupakan cairan kuning kental yang larut dalam air.

2.1.5 Sorbitan Monostearate



Gambar 2.7 Sorbitan Monostearate

Sorbitan monostearate atau dengan nama lainnya yaitu span 60, merupakan salah satu pengemulsi yang digunakan sebagai pengemulsi untuk menjaga campuran air dan minyak. Senyawa sorbitan monostearate ini banyak digunakan untuk pembuatan makanan dan juga biasanya digunakan untuk produk perawatan Kesehatan dan juga termasuk kedalam jenis surfaktan non-ionik.

2.6. Evaluasi

Salah satu evaluasi yang dapat dilakukan adalah evaluasi ukuran partikel. Untuk mengetahui ukuran dari suatu partikel terdapat beberapa metode, diantaranya adalah metode ayakan (*Sieve analyses*), *laser diffraction* (LAS), metode sedimentasi, Analisa gambar, *electronical sensing zone*, Analisa gambar (mikrografi), dan juga *electron microscope*. Dari banyaknya metode tersebut yang paling sering digunakan dalam bidang mikromeritik atau ilmu yang mempelajari tentang ilmu dan partikel kecil dalam bidang farmasi adalah metode ayakan (*sieve analyses*). Kemudian metode yang juga paling umum digunakan adalah metode Analisa gambar (mikrografi). Metode mikroskopi dan metode holografi termasuk kedalam metode Analisa gambar. Dan alat yang paling sering digunakan dalam metode ini adalah SEM, TEM, dan AFM.

Alasan penggunaan metode *laser diffraction* (LAS) adalah karena metode ini dinilai lebih akurat bila dibandingkan dengan metode Analisa gambar ataupun metode ayakan, dan terutama untuk sampel partikel yang berukuran nanometer hingga submicron, sehingga metode ini menjadi prinsip dasar dalam alat *Particle Size Analyzer* (PSA).

Laser diffraction memiliki prinsip Ketika partikel-partikel sampel bergerak melewati berkas sinar yang dipancarkan laser dan cahaya akan dihamburkan oleh partikel-partikel tersebut dikumpulkan melebihi rentang sudut yang berhadapan secara langsung.

Terdapat beberapa alat yang menggunakan prinsip LAS, salah satunya adalah *Particle Size Analyzer (PSA)*. Pada proses pengukurannya, terdapat dua jenis metode yang dapat digunakan, yaitu metode basah dan metode kering. Jika digunakan media pendispersi untuk mendispersikan material uji berarti metode yang digunakan adalah metode basah. Dan untuk metode kering dilakukan dengan cara memanfaatkan udara atau aliran udara yang berfungsi untuk melarutkan partikel yang kemudian akan dibawa ke *sensing zone*. Metode kering ini aik digunakan untuk ukuran yang lumayan besar/kasar, dimana kemungkinan untuk beraglomerasi kecil karena hubungan antar partikelnya lemah.



Gambar 2.8 Alat *Particle Size Analyzer (PSA)* Fritsch Analysette 22.

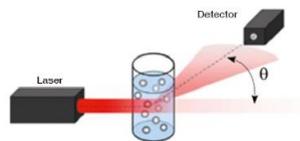
Ketika melakukan pengukuran partikel menggunakan metode PSA berarti pengukuran dilakukan dengan menggunakan metode basah. Digunakan metode basah pada alat PSA karena metode basah adalah metode yang lebih akurat saat dibandingkan dengan metode kering ataupun jika dibandingkan dengan metode lainnya. Terutama jika dilakukan pada sampel yang berukuran nanometer yang cenderung memiliki kecenderungan aglomerasi yang tinggi. Penyebabnya adalah karena partikel yang didispersikan kedalam media yang menyebabkan partikel tidak saling aglomerasi, sehingga ukuran partikel yang akan terukur merupakan ukuran dari satu partikel (*single particle*). Selain hal tersebut, hasil dari pengukuran ditampilkan dalam bentuk tersebar sehingga hasil pengukuran dapat diasumsikan sudah menggambarkan keseluruhan kondisi dari sampel.

Melalui analisis *Particle Size Analyzer (PSA)* diharapkan distribusi ukuran nanosuspensi Kalsium oksida yang dihasilkan berada pada rentang nanometer dengan keseragaman ukuran yang baik.

Particle Size Analyzer (PSA) memiliki beberapa keunggulan pada penggunaan untuk mengetahui ukuran partikel, diantaranya adalah :

- a. Pengukuran partikel dengan menggunakan PSA lebih akurat dan mudah digunakan jika dibandingkan dengan metode pengukuran partikel dengan alat lain seperti SEM atau TEM. Hal ini dapat disebabkan karena partikel dari sampel yang akan diuji didispersikan ,Lebih akurat dan mudah digunakan, pengukuran partikel dengan menggunakan PSA lebih akurat jika dibandingkan dengan pengukuran partikel dengan alat lain seperti TEM ataupun SEM. Hal ini dikarenakan partikel dari sampel partikel yang didispersikan kedalam media yang menyebabkan partikel tidak saling aglomerasi, sehingga ukuran partikel yang akan terukur merupakan ukuran dari satu partikel (*single particle*).
- b. Hasil yang didapat jika menggunakan PSA adalah bentuk sebaran sehingga keseluruhan kondisi dari sampel uji akan tergambarkan.
- c. Rentang pengukuran dari 0,6 nanometer hingga 7 mikrometer (Rusli, 2011).

2.6.1 Ukuran Partikel



Gambar 2.9 Prinsip DLS Particle Size Analyzer

Ukuran dan distribusi partikel dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode Particle Size Analyzer (PSA). Pengukuran ini didasarkan pada prinsip PSA metode dynamic light scattering. Menurut Menhert dan Mader tahun 2001, metode *dynamic light scattering* merupakan salah satu Teknik terbaik pada pengukuran berulang ukuran partikel. Sedangkan menurut Lidiyah tahun 2011, jika menggunakan pengukuran dengan PSA akan lebih akurat jika dibandingkan dengan scanning electron microscope (SEM) terutama untuk sampel-sampel dalam ukuran nanometer dan submikron yang memiliki kecenderungan aglomerasi yang tinggi

Setelah dilakukan pengukuran dengan menggunakan PSA maka akan didapatkan hasil berupa sebaran yang kemudian akan digunakan untuk menentukan ukuran partikel. Metodanya mencakup rentang PCS ukuran dari

beberapa nanometer sampai 3 mikrometer. Ukuran partikel-partikel yang lebih kecil akan menyebabkan terjadinya penghamburan yang lebih kuat pada sudut besar jika dibandingkan dengan partikel yang lebih besar.

Metode ini memiliki keuntungan seperti analisis yang lebih cepat kemudian tidak memerlukan kalibrasi dan juga peka terhadap partikel berukuran submikron (Menhnert & Mader , 2001). Keuntungan lainnya adalah partikel yang didispersikan kedalam media yang menyebabkan partikel tidak saling aglomerasi, sehingga ukuran partikel yang akan terukur merupakan ukuran dari satu partikel (*single particle*) (Rawie (2010).

Sediaan yang memiliki ukuran partikel berukuran nanometer sampai submicron memiliki kecenderungan untuk aglomerasi yang besar. Pengukuran dengan alat dalam PSA penelitian ini menggunakan suhu ruang. Suhu ini akan memengaruhi gerakan p partikel dalam larutan selama pengukuran. Prinsipnya adalah jika semakin tinggi suhu maka akan menyebabkan gerak partikel yang semakin aktif. Dan kemudian hal ini akan berpengaruh terhadap keakuratan hasil pengukuran. Sebaran partikel dari sampel yang diuji dengan dapat ditunjukkan PSA berdasarkan jumlah, volume, dan intensitas sampel. Metode penghitungan partikel yang terdapat pada alat terdiri dari 3 metode, PSA di antaranya, statistik, dan : pade-laplace cumulants.

2.6.2 Zeta Potensial

Potensial zeta mencerminkan potensi muatan dari partikel dan dipengaruhi oleh komposisi dari partikel dan medium tempat nanopartikel terdispersi (Snurch and Thiomers, 2005). Nanopartikel dengan zeta potensial di atas ± 30 mV lebih stabil karena muatan pada permukaan nanopatrikel mencegah terjadinya agregasi antar partikel (Mohanraj dan Chen, 2006).

Menurut mujamilah dan Sulungbud pada tahun 2013, nilai pada zeta potensial ini menunjukkan banyaknya muatan pada permukaan suatu partikel. Dan menurut Vaughn dan William tahun 2007, muatan partikel ini akan menyebabkan partikel untuk mengalami kecenderungan untuk agregasi atau tolak menolak. Nilai zeta potensial yang stabil dari sediaan adalah berkisar antara lebih dari +30 mV ataupun kurang dari -30 mV (Murdock, 2008). Dari nilai zeta potensial ini dapat menunjukkan bahwa jika nilai zeta

potensialnya baik, maka kemampuan partikel untuk saling tolak menolak semakin baik sehingga akan menghasilkan disperse sediaan yang stabil. Apabila nilai zeta potensial menunjukkan nilai yang buruk, hal ini dapat diartikan sebagai lemahnya atau buruknya kemampuan antar partikel untuk tolak menolak sehingga akan menyebabkan terjadinya agregasi dan kemudian sediaan menjadi kurang stabil (Prasetiowati et al., 2018).

Zeta potensial sendiri memiliki prinsip untuk mengukur ion yang terdapat pada permukaan partikel.

2.6.3 Polydispersity Index (PDI)

Sistem Polydisperse menampilkan serangkaian panjang rantai yang memperluas distribusi berat molekul. Indeks polidispersitas (PDI) digunakan sebagai ukuran lebar distribusi berat molekul. Semakin besar PDI, semakin besar berat molekulnya. PDI polimer dihitung sebagai rasio rata-rata berat dengan jumlah rata-rata berat molekul. Informasi tentang PDI diperlukan untuk meningkatkan pemilihan polimer untuk suatu aplikasi (Chanda and Roy, 2007)

$$\text{Polydispersity index} = \frac{M_w}{M_n}$$

Gambar 2.9 Polydispersity Index

PDI dapat didefinisikan sebagai M_w / M_n , dimana M_w adalah rata-rata berat dan M_n adalah jumlah rata-rata berat molekul (Rane & Choi, 2005; Gooch, 2011).

Menurut Nobbman tahun 2014 dan juga Bera tahun 2015, sebutan “polydispersity” atau “dispersity” seperti yang disebut oleh IUPAC, hal ini digunakan untuk menggambarkan suatu tingkat ketidakseragaman dari distribusi ukuran partikel. Hal ini juga disebut sebagai indeks heterogenitas atau indeks ketidakseragaman.

Sampel dengan nilai indeks polidispersitas lebih dari 0,7 berarti memiliki distribusi ukuran yang sangat luas. Hal ini berarti semakin besar tingkat ketidakseragaman dari ukuran partikelnya. Sedangkan jika nilai indeks polidispersitas semakin kecil, berarti keseragaman ukuran partikel semakin

seragam. Jika perbedaan ukuran antar partikel semakin besar berarti akan asi mempengaruhi karakterisasi dari partikel (Avadi, 2010).

2.6.4 FTIR (Fourier Transform Infra Red)

Pengujian FTIR bertujuan untuk mengukur kemungkinan terjadinya perubahan pada gugus fungsi suatu senyawa setelah dilakukan formulasi setelah mikrofluidisasi.

FTIR juga digunakan untuk menganalisis senyawa organik dan anorganik baik secara kualitatif maupun kuantitatif dengan melihat intensitas absorpsi senyawa pada panjang gelombang tertentu (Anam, 2007).

Fourier Transform Infrared (FTIR) merupakan salah satu metode spektroskopi inframerah yang dilengkapi dengan transformasi fourier untuk menganalisis hasil spektrumnya. Metode FTIR didasarkan karena adanya perbedaan penyerapan radiasi inframerah pada suatu sampel dan termasuk kedalam metode absorpsi. Menurut Anam tahun 2007 suatu senyawa dinilai dapat menyerap sinar inframerah jika telah memenuhi 2 syarat. Syarat yang pertama adalah kesesuaian antara frekuensi radiasi inframerah dengan frekuensi vibrasi molekul sampel dan perubahan momen dipol selama bervibrasi.

2.6.5 Pengamatan Morfologi Nanosuspensi

Bentuk dan permukaan nanopartikel dapat diamati menggunakan Scanning Electron Microscopy (SEM) dan Transmission Electron Microscopy (TEM) (Fatmawaty et al., 2018). Digunakan pengamatan dengan menggunakan instrument TEM karena pengujian dengan cara ini merupakan cara yang paling baik jika digunakan untuk menunjukkan morfologi sediaan cair yang berukuran nanometer (Schuh dan de Jonge, 2014).

Transmission electron microscopy (TEM) ini adalah teknik mikroskop, dimana seberkas electron ditransmisikan melalui sampel dan interaksi antara electron yang ditransmisikan dengan sampel membentuk gambar yang kemudian akan diperbesar dan diamati. Pengujian morfologi sediaan nanosuspensi ini hanya mengambil satu formula yang dianggap sebagai formula terbaik ditinjau dari ukuran dan distribusi partikel.

2.6.6 Uji Stabilitas Dipercepat

Evaluasi lainnya yang dilakukan terhadap suatu sediaan adalah uji stabilitas dipercepat. Pengujian ini bertujuan untuk melihat seberapa stabilnya sediaan yang telah dibuat terhadap pengaruh suhu. Pengujian ini dilakukan dengan cara sediaan diujikan pada kondisi suhu yang lebih hangat dari suhu sekitar sehingga akan dilihat jika terjadi kerusakan dalam sediaan. Kenaikan suhu ini dapat menyebabkan degradasi yang lebih cepat. Kemudian hasil dari uji ini akan menunjukkan prediksi dari umur simpan sediaan. Selain daripada suhu, sediaan juga dimasukkan dalam kondisi kelembaban, cahaya, agitasi dan pH yang berbeda (Kommanaboyina et al., 1999).

Terdapat 2 jenis pengujian yang dapat dilakukan pada pengujian stabilitas suatu sediaan, diantaranya adalah uji stabilitas dipercepat dan juga uji stabilitas jangka Panjang. Untuk uji stabilitas dipercepat maka sediaan obat akan disimpan dalam suhu yang ekstrim. Sediaan obat disimpan didalam suatu lemari yaitu lemari climatic chamber pada suhu $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ dan kelembaban $75 \pm 5\%$.