

**SKRINING PENSTABIL DAN PEMBUATAN NANOSUSPENSI KALSIMUM OKSIDA
(CaO) SEBAGAI ANTIBAKTERI**

Laporan Tugas Akhir

**Miduk Artha
11161148**



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

LEMBAR PENGESAHAN

**SKRINING PENSTABIL DAN PEMBUATAN NANOSUSPENSI KALSIMUM
OKSIDA (CaO) SEBAGAI ANTIBAKTERI**

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

**Miduk Artha
11161148**

Bandung, 12 Juli 2020

Pembimbing Utama,

Menyetujui,

Pembimbing Serta,



(Apt. Dadih Supriadi, M.Si)



(Fenti Fatmawati, M.Si)

ABSTRAK

SKRINING PENSTABIL DAN PEMBUATAN NANOSUSPENSI KALSIMUM OKSIDA (CaO) SEBAGAI ANTIBAKTERI

Oleh :

Miduk Artha

11161148

Kalsium oksida (CaO) atau kapur tohor merupakan kapur non hidrolis, memiliki aktivitas sebagai antibakteri. Kelarutan kalsium oksida rendah didalam air sehingga untuk dapat meningkatkan aktivitas antibakteri dibuat dengan memperkecil ukuran partikel menjadi ukuran nano dalam formula nanosuspensi. Untuk mempertahankan kestabilan dari nanosuspensi dibutuhkan penstabil, sehingga dilakukan skrining penstabil. Penelitian ini bertujuan mendapatkan penstabil yang baik dalam pembuatan nanosuspensi, mengetahui kestabilannya, serta review aktivitasnya. Skrining penstabil HPMC, PVP, PVA, Na-CMC, PEG 4000 (0,5; 1; 3; 5 %b/b) dengan bantuan sinar laser dari pointer, sedangkan pembuatan nanosuspensi digunakan metode top down dengan microbead milling. Nanosuspensi yang telah diperoleh dikarakteristik dengan PSA. Hasil skrining didapat pada penstabil HPMC 1% dan selanjutnya penstabil dengan konsentrasi tersebut dipakai dalam pembuatan nanosuspensi kalsium oksida. Evaluasi dari nanosuspensi dengan ukuran partikel rata-rata 500,5 nm dengan standar deviasi 187nm. Nilai indeks polidispersi 0,4 dan zeta potensial -1,5 mV menandakan bahwa nanosuspensi yang dibuat stabil namun seiring berjalannya waktu nanosuspensi akan beragregasi dan kurang stabil.

Kata kunci: Kalsium oksida (CaO), skrining penstabil, HPMC, nanosuspensi, microbead milling, PSA

ABSTRACT

STABILIZING SCREENING AND MAKING OF NANOSUSPENSION OF CALCIUM OXIDE (CaO) AS AN ANTIBACTERY

By :

Miduk Artha

11161148

Calcium oxide (CaO) or quicklime is a non-hydraulic lime which has antibacterial activity. Low solubility of calcium oxide in water so as to increase antibacterial activity is made by reducing the particle size to nano size in the nanosuspension formula. To maintain the stability of the nanosuspension a stabilizer is needed, so stabilizer screening is carried out. This study aims to find a good stabilizer in the manufacture of nanosuspension, to determine its stability, and to review its activity. Screening stabilizers for HPMC, PVP, PVA, Na-CMC, PEG 4000 (0.5; 1; 3; 5% w / w) with the help of laser light from a pointer, while the preparation of nanosuspension used top down method with microbead milling. The nanosuspension that has been obtained was characterized by PSA. Screening results were obtained on 1% HPMC stabilizer and then a stabilizer with this concentration was used in the preparation of calcium oxide nanosuspension. Evaluation of the nanosuspension with a mean particle size of 500.5 nm with a standard deviation of 187nm. The polydispersion index value of 0.4 and zeta potential of -1.5 mV indicate that the nanosuspension is stable but over time the nanosuspension will aggregate and become less stable.

Keywords: Calcium oxide (CaO), stabilizer screening, HPMC, nanosuspension, microbead milling, PSA.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha ESA yang telah melimpahkan berkat dan kasih-Nya kepada saya sehingga dapat menyelesaikan penulisan laporan tugas akhir dengan judul “Skrining Penstabil Dan Pembuatan Nanosuspensi Kalsium Oksida (Cao) Sebagai Antibakteri”.

Laporan tugas akhir diajukan sebagai syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung. Dalam menyusun laporan tugas akhir II ini banyak mendapat bimbingan dan dukungan serta pengarahan baik secara moril maupun materil dari semua pihak. Oleh sebab itu, dengan segenap kerendahan dan kesungguhan hati saya ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Apt. Dadih Supriadi, M.Si, dan Ibu Fenti Fatmawati, M.Si selaku dosen pembimbing utama dan dosen pembimbing serta, yang telah memberikan bimbingan, saran, dan nasehat selama penelitian berlangsung dan selama penulisan proposal dan laporan tugas akhir ini.
2. Seluruh staf, karyawan, dan laboran rubi farmasetika yang telah membantu saya selama masa pendidikan hingga penelitian.
3. Kedua orang tua tercinta, yang telah menjadi orangtua terhebat dan selalu memberikan kasih sayang, do'a, nasihat dan dukungan selama kuliah di Universitas Bhakti Kencana.
4. Kakak, abang, dan adik yang selalu memberikan do'a dan semangat.
5. Rekan-rekan penelitian dan teman-teman yang telah memberikan semangat, dukungan dan bantuan kepada saya.

Rasa hormat dan terima kasih bagi semua pihak atas segala doa dan dukungannya semoga Tuhan memberkati. Saya menyadari sepenuhnya bahwa dalam penyusunan laporan ini masih banyak kekurangan. Untuk itu saya berharap kritik dan sarannya yang mendukung serta bermanfaat, Terima kasih.

Bengkulu, Juli 2020

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	iii
<i>ABSTRACT</i>	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah	2
1.3. Tujuan dan manfaat penelitian.....	2
1.4. Hipotesis penelitian.....	2
1.5. Tempat dan waktu Penelitian.....	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Kalsium Oksida (CaO)	3
2.2 Reaksi Kalsium Oksida Dengan Air.....	3
2.3 Nanosuspensi	4
2.4 Formulasi Nanosuspensi	4
2.5 Jenis Penstabil.....	4
2.5.1 Penstabil Surfaktan.....	5
2.5.2 Penstabil Polimer	5
2.6 Polivinilpirolidon	6
2.7 Polivinil Alkohol.....	6
2.8 Polietilen Glikol.....	7
2.9 Natrium Karboksi Metil Selulosa	8
2.10 Hidroksi Profil Metil Selulosa	8
2.11 Metode Pembuatan Nanosuspensi	9
2.12 Top Down	9
2.12.1 Wet milling.....	10
2.12.2 Homogenisasi Tekanan Tinggi	10
2.12.3 Sonikasi	11
2.13 Evaluasi Nanosuspensi	11

2.13.1 Ukuran Partikel	11
2.13.2 Indeks Polidispersi	11
2.13.3 Zeta Potensial	12
2.14 PSA (Particle Size Analyser)	13
2.15 Spektroskopi Inframerah Transformasi Fourier	13
2.16 Mikroskop Pemindai Elektron	13
2.17 Mikroskop Transmisi Elektron	14
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	15
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	16
4.1 Skrining Penstabil Nanosuspensi	16
4.2 Pembuatan Nanosuspensi Kalsium Oksida (CaO)	17
4.3 Evaluasi Nanosuspensi	17
4.3.1 Penentuan Ukuran Partikel	17
4.3.2 Penentuan Indeks Polidispersi	18
4.3.3 Pengukuran Zeta Potensial	18
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	19
5.1 Skrining Penstabil	19
5.2 Pembuatan Nanosuspensi Kalsium Oksida (Cao)	20
5.3 Evaluasi Nanosuspensi	21
5.3.1 Ukuran Partikel	22
5.3.2 Indeks Polidispersi	22
5.3.3 Zeta Potensial	22
5.4 FT-IR	23
5.5 SEM	24
5.6 TEM	24
5.7 Aktivitas Kalsium Oksida (CaO) Sebagai Antibakteri	26
5.7.1 Sintesis kalsium oksida nanopartikel (CaONPs) sebagai antibakteri	31
5.7.2 Sintesis Nanopartikel kalsium oksida menggunakan <i>Cissus quadrangularis</i> dengan aktivitas antibakterinya	31
5.7.3 Pembuatan nano kalsium hidroksida Ca(OH) ₂ sebagai antibakteri	32
5.7.4 Pembuatan nano kalsium oksida (CaO) dari kulit udang sebagai antibakteri.	33
5.7.5 Sintesis nanopartikel kalsium oksida (CaO) dengan ekstrak daun <i>Rhododendron arboretum</i> aktivitas antibakteri	34
5.7.6 Sintesis nanopartikel CaO dengan ekstrak daun pepaya dan ekstrak teh hijau sebagai antibakteri	34

BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	36
6.1 Kesimpulan	36
6.2 Saran	36
DAFTAR PUSTAKA.....	37
LAMPIRAN	44

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Acuan PDI	12
Tabel 2.2. Stabilitas Koloid Dari Nilai Zeta Potensial	12
Tabel 4.1. Variasi penstabil	16
Tabel 5.1. Hasil Skrining Penstabil	19
Tabel 5.2. Hasil Evaluasi Nanosuspensi.....	21
Tabel 5.3 Review aktivitas kalsium oksida (CaO) sebagai antibakteri	26

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Mekanisme penstabil	5
Gambar 2.2. Struktur PVP	6
Gambar 2.3. Struktur PVA	7
Gambar 2.4 Struktur PEG.....	7
Gambar 2.5. Struktur CMC	8
Gambar 2.6. Struktur HPMC.....	9
Gambar 2.7. Mekanisme microbead milling	10
Gambar 5.1. Hasil nanosuspensi kalsium oksida	21
Gambar 5.2.FTIR CaO	23
Gambar 5.3. SEM nanopartikel CaO.....	24
Gambar 5.4. TEM CaO	25

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. PSA sebelum dibuat nanosuspensi.....	44
Lampiran 2. PSA sesudah dibuat nanosuspensi	45
Lampiran 3.Zeta potensial sebelum dibuat nanosuspensi	46
Lampiran 4. Zeta potensial sesudah dibuat nanosuspensi	47

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
CaO	Kalsium Oksida
Ca(OH) ₂	Kalsium Hidroksida
CaOGT	Kalsium Oksida disintesis dengan teh hijau
CaOP	Kalsium Oksida disintesis dengan pepaya
FTIR	Fourier Transform Infrared
HPMC	Hidroksi profil metil selulosa
Na-CMC	Natrium karboksi metil selulosa
PVA	Polivinil alkohol
PVP	Polivinilpirolidon

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kalsium oksida (CaO) atau kapur tohor merupakan kapur non-hidrolik yang diperoleh dari hasil pembakaran batu kapur, kerang, cangkang telur (Thi & Myat, 2017) yang mengandung kalsium karbonat (CaCO₃) sebagai komposisi utama. Dengan kelarutan dalam air sedikit larut dalam air, melepaskan panas membentuk kalsium hidroksida (Ca(OH)₂) (Michael & Irene, 2004). Penggunaan kalsium oksida (CaO) umumnya digunakan menjadi bahan pembuatan semen dan keramik. Disisi lain kalsium oksida memiliki manfaat sebagai antibakteri (Sawai, 2003), antijamur (Jacques Rezende Delgado *et al.*, 2013)

Faktor yang dapat berpengaruh terhadap efektivitas antibakteri yang lebih besar dari kalsium oksida adalah ukuran partikel. Apabila ukuran partikel suatu zat diperkecil maka luas permukaannya akan semakin besar dan dapat meningkatkan kelarutan dari senyawa yang sukar larut. Untuk mengatasi hal tersebut dapat dibuat dalam bentuk nanopartikel, salah satu bentuk sediaan yang dapat dipakai ialah suspensi yang dimodifikasi menjadi nanosuspensi.

Nanosuspensi adalah dispersi koloidal dan sistem yang terdiri dari partikel obat yang didispersikan dalam media cair dengan diameter partikel tersuspensi berukuran kurang dari 1 μm . (Sahu, B. P *et al.*, 2016). Nanosuspensi dianggap sebagai salah satu strategi yang paling baik untuk formulasi zat aktif yang sukar larut dalam air.. Nanosuspensi dapat secara efisien meningkatkan kecepatan disolusi dan kelarutan, sehingga meningkatkan penyerapan oral dari obat yang kurang larut (Xie *et al.*, 2019).

Salah satu pembuatan nanosuspensi yaitu dengan metode *top down* dimana terjadi proses disintegrasi dari partikel besar menjadi nanopartikel melalui proses penggilingan dengan metode *wet milling*.—Proses penggilingan ini menerapkan energi mekanik yang mempengaruhi ukuran partikel dan luas permukaan serta bentuk partikel obat. Formula dari nanosuspensi secara umum terdiri dari zat aktif, pelarut, dan penstabil.

Masalah utama dari stabilitas nanosuspensi adalah terjadinya agregasi yaitu partikel kecil akan membentuk partikel yang lebih besar sehingga dibutuhkan penambahan penstabil/ stabilisator yang akan meningkatkan stabilitas fisik nanosuspensi.

Penstabil jenis surfaktan akan menstabilkan dengan cara elektrostatis sedangkan pada penstabil polimer dengan hambatan sterik (Lestari *et al.*, 2015). Mekanisme penstabil berbeda-beda sesuai dengan sifat dari penstabil sehingga diperlukan skrining penstabil dalam pembuatan nanosuspensi kalsium oksida (CaO).

1.2 Rumusan masalah

- a. Apakah didapat penstabil yang tepat untuk nanosuspensi kalsium oksida (CaO) ?
- b. Apakah metode *top down* akan memberikan hasil nanosuspensi kalsium oksida (CaO) yang stabil?
- c. Apakah kalsium oksida (CaO) memiliki aktivitas sebagai antibakteri?

1.3. Tujuan dan manfaat penelitian

- a. Untuk mendapatkan penstabil yang baik dalam pembuatan nanosuspensi kalsium oksida (CaO)
- b. Untuk mengetahui kestabilan nanosuspensi kalsium oksida (CaO) yang dibuat dengan metode *top down*
- c. Review aktivitas dari kalsium oksida (CaO) sebagai antibakteri.

1.4. Hipotesis penelitian

- a. Didapat penstabil yang tepat untuk nanosuspensi kalsium oksida (CaO)
- b. Metode *top down* akan memberikan hasil nanosuspensi kalsium oksida (CaO) yang stabil
- c. Kalsium oksida (CaO) memiliki aktivitas sebagai antibakteri

1.5. Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari- maret 2020, bertempat di laboratorium farmasetika Universitas Bhakti Kencana dan Lab PRINT-G UNPAD

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

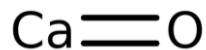
2.1 Kalsium Oksida (CaO)

Nama Lain : Kapur tohor, kapur api, kapur fluks, kapur mentah

Nama Kimia : Kalsium Oksida (CaO)

Rumus Molekul : CaO

Struktur :



Berat molekul : 56,08 g/mol

Jarak lebur : 2572 °C (4662F)

Pemerian : Putih atau abu-abu, kristal atau serbuk, tidak berasa

Kelarutan : Sedikit larut dalam air, melepaskan panas membentuk kalsium hidroksida (Ca(OH)₂)

Penggunaan : pengisi, lubricant, activator, produksi biodiesel, koagulan (Michael & Irene, 2004).

2.2 Reaksi Kalsium Oksida Dengan Air

Reaksi dari kalsium oksida (CaO) dengan air (H₂O) menghasilkan kalsium hidroksida (Ca(OH)₂). Terjadi proses hidrasi CaO melalui ikatan OH yang berada di permukaannya. Awalnya molekul air diserap secara disosiatif pada permukaan kemudian secara asosiatif akan bergabung menjadi spesies yang teradsorpsi. Pada permukaan CaO terjadi adsorpsi melalui ion O₂. Ion OH⁻ terikat pada ion Ca²⁺ dan terfiksasi pada permukaan CaO sehingga membentuk Ca(OH)₂. Ketika Ca(OH)₂ larut air maka terjadi disosiasi menjadi ion OH⁻ dan Ca²⁺ (Thanakkasaranee & Seo, 2020).

2.3 Nanosuspensi

Salah satu cara untuk formulasi obat yang tidak larut dengan membuat nanosuspensi. Memperkecil ukuran partikel adalah pendekatan yang efektif untuk meningkatkan kelarutan senyawa hidrofobik. Nanosuspensi dapat secara efisien meningkatkan kecepatan disolusi dan kelarutan, sehingga meningkatkan penyerapan oral dari obat yang kurang larut dan mencapai bioavailabilitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan formulasi lain (Xie et al.,2019).

Nanosuspensi merupakan sistem nanopartikel yang mengandung senyawa obat dengan surfaktan atau bahan polimer sebagai penstabil. Pada zat aktif yang tadinya sukar larut akan meningkat kelarutannya bila dibuat menjadi nanosuspensi, dengan kisaran ukuran partikel 10-1000 nm. Ukurann partikel yang lebih kecil akan memperluas permukaan dan meningkatkan kelarutan, sehingga menimbulkan interaksi yang lebih besar dengan pelarut (Hong J., et al., 2017).

2.4 Formulasi Nanosuspensi

Formulasi pada nanosuspensi pada dasarnya terdiri dari zat aktif (bahan terdispersi), penstabil (stabilisator), pelarut organik, kosolven dan excipien lainnya (Patravale et al., 2004) . Salah satu pertimbangan yang harus diperhatikan dalam membuat nanosuspensi yaitu dengan penambahan penstabil.

Fungsi utama dari penstabil untuk membasahi secara menyeluruh partikel obat sehingga dapat menghindari aglomerasi (penggumpalan) dari nanosuspensi, dan akan memberikan formulasi yang tetap stabil secara fisik dengan membuat pembatas atau *steric barrier* atau ionik. (Feneuil et al.,2017).

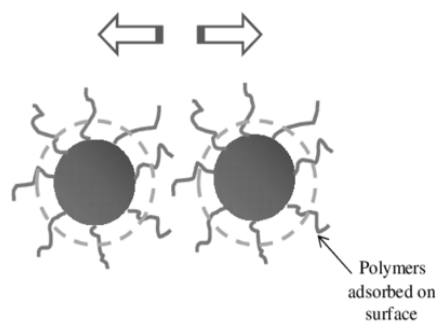
2.5 Jenis Penstabil

Penstabil memiliki banyak jenisnya dapat dibedakan berdasarkan mekanisme dari penstabil. Dua mekanisme penstabil yaitu tolakan elektrostatis yaitu penstabil polimer dan hambatan sterik dengan contoh penstabil surfaktan.

2.5.1 Penstabil Surfaktan

Penstabil jenis surfaktan memiliki mekanisme yaitu halangan elektrostatik. Penstabil ini mengandung gugus-gugus terion, dengan teradsorpsi dalam pendispersi nanopartikel akan membentuk permukaan partikel. Agar tetap elektronetralitas, beberapa ion akan mengelilingi partikel dengan muatan berlawanan (*counter ion*) yang sebanding dengan muatan pada permukaan partikel tersebut dengan membentuk lapisan rangkap listrik. Lapisan rangkap listrik akan mengurangi aglomerasi dan menstabilkan nanopartikel (Wu et al., 2011).

2.5.2 Penstabil Polimer



Gambar 2.1. Mekanisme penstabil

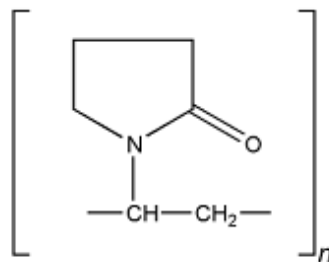
(Sheokand *et al.*, 2018)

Mekanisme penstabil polimer dapat dilihat pada **Gambar 2.1** dengan mekanisme sterik terjadi stabilisasi sterik dari koloid dicapai dari molekul polimer yang menempel di permukaan partikel dan membentuk lapisan. Kemudian akan terjadi gaya tolak yang mengimbangi gaya van der Waals yang menarik dan bekerja pada partikel yang mendekati partikel lain sehingga memisahkan partikel. Penstabil akan mencegah partikel nano dari agregasi dan aglomerasi baik dari proses persiapan hingga sudah menjadi nanosuspensi. Afinitas nanopartikel akan menentukan kestabilan dari nanosuspensi. (Sheokand *et al.*, 2018).

Selain itu penstabil polimer akan mencegah pelepasan molekul ke permukaan partikel dan menghambat perubahan struktur pada partikel. Polimer cenderung meningkatkan viskositas larutan kemudian menghalangi terbentuknya agregasi (Ahmadi et al., 2019). Penstabil yang dapat digunakan sebagai contoh hidroksi propil Metil Selulosa (HPMC), polivinil piroolidon (PVP), polivinil alkohol (PVA) dan poloksamer (F68 pluronik) (Ghosh., 2011).

2.6 Polivinilpirolidon

Polivinilpirolidon (PVP) merupakan polimer yang sintetik terdiri atas linier dari *1-vinyl-2-pyrrolidinone*. PVP disebut juga *kollidon*, *plasdone*. Dengan nama kimianya - *ethenyl-2-pyrrolidinone homopolymer*. PVP dihasilkan dari polimerisasi radikal bebas vinilpirolidon di dalam air atau 2-propanolol. Dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$, dan bobot molekul berkisar antara 2.500- 3.000.000 gram/mol. Rumus strukturn PVP sebagai berikut:



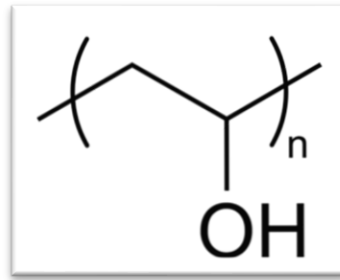
Gambar 2.2. Struktur PVP

(Rowe, 2006)

Pemerian PVP yaitu serbuk halus dengan warna serbuk putih, tidak berbau, inert, non toksik dan higroskopis. Dengan kelarutan mudah larut dalam air, larut dalam pelarut organik. Dalam bidang farmasi PVP digunakan sebagai pengikat, *suspending agent*, penstabil atau peningkat viskositas. PVP digunakan menjadi formula sediaan sebagai bahan *coating* 0,55% atau penyalut, *suspending agent* dan 5% pendispersi. Memperbaiki kelarutan obat yang sukar larut dengan membentuk kompleks (Rowe, 2006).

2.7 Polivinil Alkohol

Polivinil Alkohol (PVA) polimer yang larut dalam air dan mampu membentuk serat yang baik, biokompatibel, tahan terhadap bahan kimia, dan biodegradabel. Struktur kimia PVA sederhana dengan gugus hidroksil yang tidak beraturan. Berikut ini struktur kimia dari PVA:



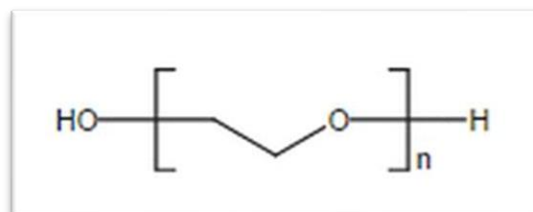
Gambar 2.3 . Struktur PVA

(Perwitasari, 2012).

Selektif terhadap air menjadikan sifat hidrofilik.dengan adanya gugus OH berinteraksi dengan ikatan hidrogen dari molekul air. PVA akan mengembang (*swelling*) bila terdapat air. Berat molekul berkisar 85.000-146.000 dengan temperatur transisi gelas (T_g) sebesar 228- 256°C. Polivinil alkohol akan menstabilkan suspensi dengan terbentuknya lapisan film, dan hasilnya semakin baik apabila kandungan air yang akan merekatkan dan meningkatkan kemampuan PVA dan mampu diurai oleh tubuh (Perwitasari, 2012).

2.8 Polietilen Glikol

PEG (Polietilen glikol) merupakan contoh penstabil polimer yang berasal dari beragam polietilen berdasarkan panjang rantainya. Polietilen glikol yang memiliki berat molekul rata-rata 200, 400, dan 600 gram/mol berupa cairan bening tidak berwarna dan apabila berat molekul lebih dari 1000 berbentuk padatan (Ansel, 1989). Obat akan mudah terlepas karena sifat PEG yang larut dalam air. Struktur kimia dari PEG secara umum dapat dilihat sebagai berikut:



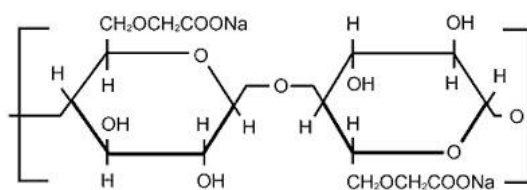
Gambar 2.4 Struktur PEG

(Astuti, 2008).

Keuntungan yang didapat dengan daya larut dalam air yaitu reologi yang baik sehingga mudah dituang serta fisiologinya inert, tidak mudah terjadi hidrolisis, beragam bentuk dari PEG(Safitri, 2010).

2.9 Natrium Karboksi Metil Selulosa

Na-CMC turunan selulosa dengan gugus karboksil (CH-COOH) terikat pada kelompok hidroksil dari monomer piranosa. Dengan berat molekul 90.000 700.000 gram/mol. Berikut ini struktur kimia dari CMC:



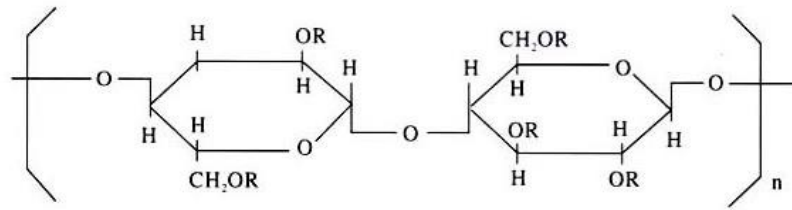
Gambar 2.5. Struktur CMC

CMC memiliki mekanisme dengan meningkatkan jumlah agregat misel dari hasil keseimbangan antara dua efek yang berlawanan, yaitu efek hidrofobik yang akan meningkatkan ukuran misel dan entropi pencampuran zat terlarut (surfaktan) dan pelarut akan menurunkan ukuran misel.

Efek yang tidak menguntungkan dari CMC adalah proses perakitan diri karena alasan entropis karena tergantung pada konsentrasi surfaktan sejauh ini menurunnya konsentrasi akan membuat kekuatan pendorong jumlah agregasi menjadi lebih kuat. Akibatnya, jumlah agregasi misel selalu meningkat dengan meningkatnya konsentrasi surfaktan (Magnus, 2016).

2.10 Hidroksi Profil Metil Selulosa

Hidroksi profil metil selulosa (HPMC) digunakan sebagai suatu eksipien didalam formulasi pada sediaan baik oral maupun topikal. Hasilnya lebih jernih dibandingkan dengan metilselulosa bila dalam larutan. Digunakan sebagai penstabil emulsi, dan suspensi. Capaian pH stabil yaitu kisaran 3-11 (Sulaiman dan Kuswahyuning, 2008). HPMC akan meningkatkan kestabilan dengan meningkatkan viskositas dari suspensi,



Gambar 2.6. Struktur HPMC

(Rowe *et al.*, 2009).

2.11 Metode Pembuatan Nanosuspensi

Metode pembuatan nanopartikel dibedakan menjadi dua teknologi yaitu *top down* (pembuatan partikel dari suplemennya atau pengendapan), dan teknologi *bottom up* (penurunan ukuran partikel yang pada umumnya dengan gaya mekanik) (Müller & Keck, 2006).

2.12 Top Down

Proses yang membentuk nanopartikel dengan cara partikel besar menjadi lebih kecil. Pada metode ini akan membantu menstabilkan nanopartikel dengan memperbesar permukaan partikel nano. Kelemahannya tidak dapat digunakan untuk produksi dengan skala besar dan biaya produksi yang sangat mahal. Proses pembentukan nanopartikel dengan penghancuran partikel besar dengan cara penggilingan/*ball milling*. Partikel akan digiling sehingga dari ukuran mikro diubah menjadi ukuran nano bahkan dibawah 10 nm (lungu *et al.*,2015).

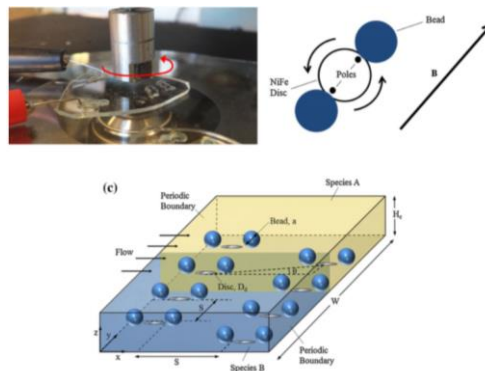
Metode *top down* dengan cara *wet milling* dengan proses pengurangan ukuran partikel dengan tumbukan antara partikel obat dan agen *grinding*. Suspensi obat dilewatkan melalui ruang penggilingan yang berisi media penggilingan (manik-manik) dengan ukuran bervariasi antara 0,2 dan 3 mm. Nano *milling* telah menjadi metode yang menghasilkan nanosuspensi yang stabil selain itu biaya yang murah (Colombo *et al.*, 2018).

Untuk mencegah aglomerasi partikel terdispersi digunakan zat penstabil dalam formulasi penstabil yang cocok akan menyebar ke permukaan. Kurangnya penstabil akan menyebabkan agregasi partikel karena energi permukaan yang tinggi dari partikel.

Penstabil bertindak sebagai penghalang energi melintasi partikel. Faktor seperti kecepatan motor poros, kecepatan pompa dan volume manik, serta waktu penggilingan sangat mempengaruhi ukuran partikel produk yang diinginkan (M. Li et al., 2018).

2.12.1 Wet milling

Alat yang dipakai adalah *Microbead Milling*, alat ini memiliki prinsip penggilingan dengan geseran tinggi dengan media manik-manik zirkonium berupa keramik bulat seperti serbuk yang nantinya akan menggiling. Media penggiling akan diputar dengan energi dan kecepatan geser yang tinggi dan akan mengakibatkan tumbukan antara media dengan obat yang akan memecah obat mikropartikel menjadi ukuran nano. Kecepatan orbit dari manik-manik magnetik dikendalikan oleh kecepatan motor DC dengan potensi listrik A 90V menyebabkan proses pencampuran yang cepat. Untuk mengurangi panas pada alat dibutuhkan pendingin dengan menggunakan sirkulasi dua aliran air masuk dan keluar, yang akan tetap menjaga suhu pada alat supaya tetap dingin. (Owen et al., 2016). Berikut ini mekanisme dari alat *microbead milling*



Gambar 2.7. Mekanisme microbead milling
(Ballard *et al*, 2019)

2.12.2 Homogenisasi Tekanan Tinggi

Proses pengecilan ukuran partikel dipengaruhi oleh daya dorong, kavitasi dan tumbukan antar partikel. Pada metode ini proses memperkecil ukuran partikel lebih efektif, dapat mengurangi adanya partikel besar, proses produksi lebih mudah tervalidasi, dapat mengurangi biaya produksi dan pengerjaannya yang sederhana. Dengan

menggunakan metode ini akan membantu dalam teknologi nanopartikel (Shegokar & Müller, 2010).

2.12.3 Sonikasi

Sonikasi merupakan metode *top down* dengan bantuan ultrasonik yang akan membantu dalam proses menghomogenkan sampel, mereaksikan bahan tertentu serta mengurangi ukuran partikel dengan bantuan ultrasonik yang tinggi. Rentang ultrasonik dengan batas atas untuk gas 5 MHz dan pada cairan dan padatan sebesar 500 MHz. Pada analisis ukuran kecepatan serta koefisien dari penyerapan dibantu dengan gelombang kisaran amplitudo pada 2-10 MHz sedangkan pada amplitudo rentang 20-100 KHz akan membantu dalam proses membersihkan, membentuk serta mengubah bahan kimia (Mason & Lorimer 2002).

2.13 Evaluasi Nanosuspensi

2.13.1 Ukuran Partikel

Pada sediaan suspensi ukuran partikel dihubungkan dengan luas penampang partikel dan daya tekan ke atas cairan. Ukuran partikel yang semakin kecil maka luas permukaan akan semakin. Suspensi akan mudah mengendap dipercepat dengan daya tekan ke atas cairan, sehingga diperlukan untuk memperlambat gerakan dengan memperkecil ukuran partikel. Ukuran partikel juga akan menentukan kedudukan obat yang bermuatan dan kemudahan dalam pelepasan zat aktif serta ketahanan sediaan obat (Singh et al., 2009). Persyaratan parameter nanosuspensi adalah dengan ukuran partikel 10-1000 nm dan stabil pada periode waktu tertentu (Jacobs et al., 2000).

2.13.2 Indeks Polidispersi

Distribusi ukuran partikel dan indeks polidispersitas (PDI) menjadi tolak ukur yang mempengaruhi mempengaruhi kinerja produk, kemampuan proses, stabilitas dan penampilan ukuran partikel. Nilai indeks polidispersitas (PDI) menggambarkan distribusi ukuran partikel. Nilai PDI yang baik menunjukkan stabilitas jangka panjang yang baik (Danaei et al., 2018).

Tabel 2.1. Acuan PDI

Nilai PDI	Acuan PDI
<0,3	Hampir monodispersi
0,3 - 0,7	Nilai tengah polidispersi, distribusi ukuran partikel yang baik
>0,7	Polidispersi dan dapat membentuk sedimentasi

(Wooster et al.,2008)

2.13.3 Zeta Potensial

Zeta potential merupakan parameter muatan listrik antara partikel koloid, yang terjadi perbedaan potensial antara medium dispersi dan lapisan stasioner fluida yang melekat pada partikel terdispersi. Nilai dari zeta potensial yang besar menandakan bahwa sediaan yang dibuat cukup stabil dengan tidak terbentuknya flokulasi. Namun jika nilai zeta potensial yang kecil akan membuat sediaan menjadi cepat terbentuk flokulasi karena terjadi saling tarik menarik antar muatan partikel obat. Koloid dengan nilai zeta potensial yang tinggi (negatif atau positif) lebih stabil sementara koloid dengan nilai zeta potensial rendah cenderung mengental atau sulit dituangkan (Bhattacharjee, 2016).

Tabel 2.2. Stabilitas Koloid Dari Nilai Zeta Potensial

Nilai Zeta Potensial	Stabilitas dari koloid
± 0 sampai ± 10 mV	Sangat tidak stabil (flokulasi)
± 10 sampai ± 20 mV	Relatif tidak stabil
± 20 sampai ± 30 mV	Cukup stabil
Lebih dari ± 30 mV	Sangat stabil

(G.Chen et al., 2016)

2.14 PSA (Particle Size Analyser)

Analisis ukuran partikel mengukur ukuran butiran atau partikel dalam sampel, metode yang digunakan pada PSA yaitu hamburan cahaya, sedimentasi, difraksi laser, dan lainnya untuk menghitung ukuran partikel. Analisis dari ukuran partikel dengan mengukur banyak partikel dalam sampel yang sangat cepat dan memberikan data distribusi ukuran partikel. Instrument difraksi laser adalah instrument yang mengukur partikel dari ukuran partikel 0,1 sampai 300 micro.

Analisis ini dapat mengukur ukuran dibawah limit diperoleh dengan memilih kisaran atas lebar, untuk resolusi perhitungan yang besar menggunakan instrumen ukuran partikel diluar kisaran. Analisis laser untuk menghitung indeks polidispersi (partikel dimana partikel yang sama bentuk dan ukuran) antara 0,002 dan 0,1 micro 20 dan 100 nanometer). Untuk mengukur potensi zeta, elektroda diperkenalkan langsung ke suspensi nanopartikel untuk memberikan ukuran kuantitatif. Kekuatan medan listrik ditetapkan untuk 1 V / cm (Rahmat et al., 2013).

2.15 Spektroskopi Inframerah Transformasi Fourier

Fourier-transform Infrared Spectroscopy (FTIR) untuk dapat mengamati interaksi molekul digunakan radiasi elektromagnetik dengan rentang panjang gelombang 0,76-1000 μm atau dengan bilangan gelombang yang berkisar 13.000-10. Proses analisis sampel dengan FTIR yaitu pada energi inframerah yang dipancarkan benda hitam yang bercahaya. Sinar ini melewati lobang yang mengontrol jumlah energi (Abdullah & Khairurrijal, 2009). Pengujian dengan FTIR untuk nanosuspensi bertujuan untuk mengetahui apakah penstabil sudah bercampur dengan zat aktif dan dibandingkan dengan kalsium oksida (CaO) yang murni.

2.16 Mikroskop Pemindai Elektron

Scanning Electron Microscope (SEM) sebuah mikroskop elektron yang untuk mengamati permukaan objek solid secara langsung menggunakan berkas elektron untuk mengetahui gambaran profil permukaan benda. Pada SEM perbesaran berkisar 10-3.000.000 x dengan resolusi dari SEM yaitu 1-10 nm. Kombinasi dari resolusi yang baik dan perbesaran yang tinggi dapat mengetahui komposisi dan informasi kristalografi.

Prinsip kerja dari SEM yaitu dengan mengenai permukaan dari benda pada berkas elektron dengan energi yang tinggi. Dengan memantulkan kembali berkas atau menghasilkan elektron sekunder ke segala arah pada permukaan benda yang dikenai berkas. Tetapi satu arah di mana berkas dipantulkan dengan intensitas tertinggi. Mendeteksi elektron yang dipantulkan dan menentukan lokasi berkas yang dipantulkan dengan intensitas tertinggi merupakan fungsi Detektor. Selain itu memberikan info dari permukaan benda (Wang et al., 2007).

2.17 Mikroskop Transmisi Elektron

Transmission Electron Microscopy (TEM) merupakan alat yang digunakan untuk penentuan ukuran partikel dengan resolusi yang sangat tinggi. Bentuk partikel yang berukuran nano dapat dengan mudah dilihat dan jelas dapat mengamati posisi atom-atom dalam partikel. Prinsipnya dengan membuat sampel tipis sehingga dapat mengenai berkas elektron yang akan menembus bagian yang tidak keras dan tidahan oleh bagian sampel yang keras. Yang akan menangkap berkas elektron yang lolos dari bagian lunak sampel adalah detektor yang berada di belakang sampel. Mengetahui bentuk yang sama dengan bentuk bagian kerasnya (bentuk partikel) dengan detektor menangkap bayangan sampel (Saffaripour et al., 2017).