



Dr. rer. medic. Robert Tungadi, M.Si., Apt, dilahirkan di Ujung Pandang pada tanggal 25 Oktober 1976. Setelah menyelesaikan pendidikan di SD (1989), SMP (1992) dan SMA (1995) kemudian melanjutkan di Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin (UNHAS) hingga memperoleh gelar Sarjana Sains pada tahun 2000 kemudian melanjutkan pendidikan profesi Apoteker di UNHAS dan berhasil memperoleh gelar Apt pada tahun 2001. Setelah itu, pada tahun 2006 melanjutkan pendidikan S2 di Pascasarjana UNHAS dan berhasil memperoleh gelar Master Sains pada tahun 2008. Pendidikan S3 dilanjutkan di RWTH Aachen University, Jerman dalam bidang *Nanomedicines* dan *Theranostics*. Pada bulan Desember 2008 berhasil lulus

seleksi pengangkatan dosen Farmasi di Universitas Negeri Gorontalo (UNG). Sejak itu menjadi dosen di Fakultas Olahraga dan Kesehatan (FOK), Jurusan Farmasi dalam bidang kompetensi Farmasetika dan Teknologi Farmasi. Sejak tahun 2009 menduduki berbagai jabatan struktural di Jurusan Farmasi, FOK, UNG, antara lain Kepala Laboratorium Farmasetika (2009 – 2010), Sekretaris Jurusan Farmasi (2010 – 2012) dan (2014 – 2016), Reviewer Internal UNG untuk Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) (2012 – 2016) dan Reviewer Jurnal Nasional dan Internasional bereputasi (2016 – sekarang). Adapun beberapa karya tulis atau jurnal ilmiah nasional dan internasional dan buku yang telah diterbitkan antara lain:

- Percepatan Penyembuhan Luka oleh Krim Ikan Gabus Terhadap Luka Kulit Kelinci Secara Histopatologi (Jurnal Kefarmasian Indonesia, Universitas Pancasila Press, Jakarta, 2011).
- The Effect of Penetrant Enhancer Combination towards the Diffusion Rate of Snakehead Fish Cream in Vitro and Vivo (International Journal of PharmTech Research, 2016).
- Transdermal Delivery of Snakehead Fish (*Ophiocephalus striatus*) Nanoemulgel Containing Hydrophobic Powder for Burn Wound (Pharmaceutical Sciences, 2018).
- Liposomal Formulation of Snakehead Fish (*Ophiocephalus striatus*) Powder and Toxicity Study in Zebrafish (*Danio rerio*) Model (Pharmaceutical Sciences, 2019).
- Teknologi Sediaan Liquida dan Semisolida (CV. Sagung Seto Press, Jakarta, 2014).
- Teknologi Sediaan Steril (CV. Sagung Seto Press, Jakarta, 2017).
- Teknologi Sediaan Solida (CV. Wade Group, Jawa Timur, 2018).
- Teknologi Nano Sediaan Liquida dan Semisolida (CV. Sagung Seto Press, Jakarta, 2020).

Adapun Paten Hak Kekayaan Intelektual (HKI) yang sudah dimiliki adalah :

- Sertifikat Paten No. IDP000056169 Krim Ikan Gabus (Desember 2010).
- Sertifikat Paten No. IDP000065601 Susu Jagung Probiotik (November 2013).

ISBN 978-602-271-165-0



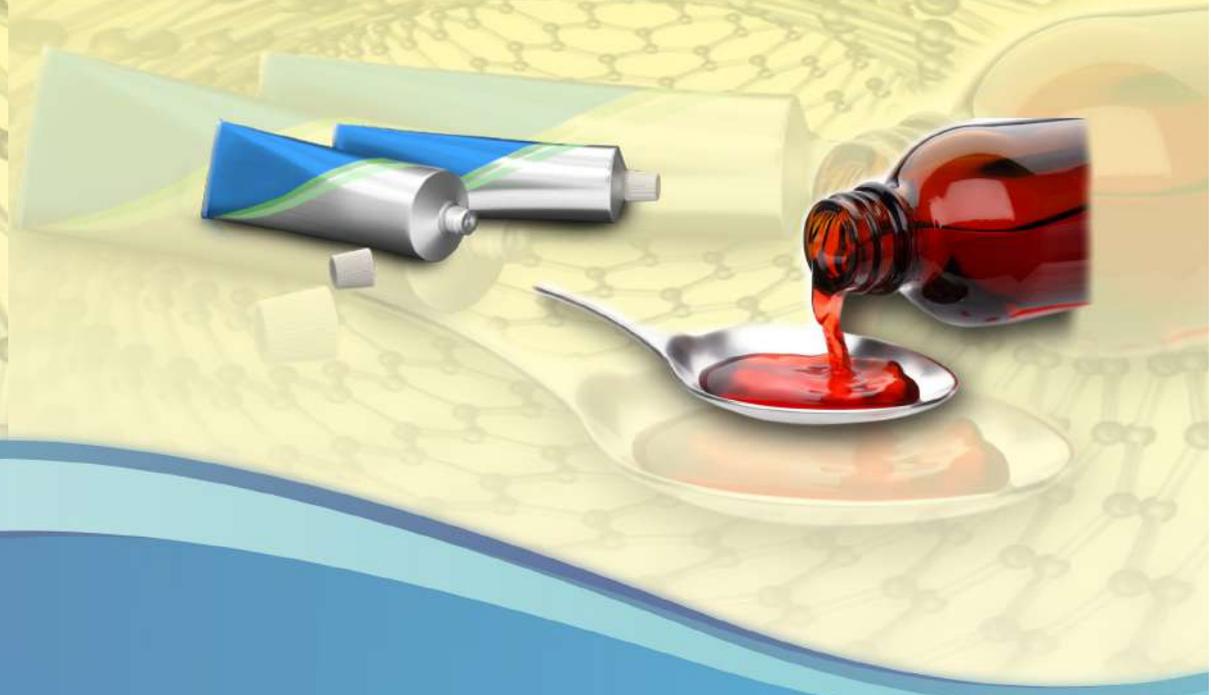
37583

Teknologi Nano Sediaan Liquida dan Semisolida

Dr. rer. medic. Robert Tungadi, M.Si., Apt

Teknologi Nano Sediaan LIQUIDA DAN SEMISOLIDA

Dr. rer. medic. Robert Tungadi, M.Si., Apt



SAGUNG SETO

Teknologi Nano Sediaan Liquida dan Semisolida

Dr. rer. medic. Robert Tungadi, M.Si., Apt



SAGUNG SETO

TEKNOLOGI NANO SEDIAAN LIQUIDA DAN SEMISOLIDA

Penulis:

Dr. rer. medic. Robert Tungadi, M.Si., Apt

ISBN : 978-602-271-165-0

Penata letak : N. Siti Mariyam

Desain cover : Arifin Oputu, S.Farm

Diterbitkan oleh:

© 2020 CV. Sagung Seto

Jl. Pramuka No. 27, Jakarta 13120

Telp. (021) 8577251

Email: penerbitan@sagungseto.com, marketing@sagungseto.com

Anggota IKAPI

Hak cipta dilindungi Undang-undang

Dilarang mengutip, memperbanyak dan menerjemahkan sebagian atau seluruh isi buku tanpa izin tertulis dari penerbit

Edisi 1, Cetakan 1 : 2020

Sanksi Pelanggaran Pasal 72

Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta.

1. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).



KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan semua rahmat dan karunia-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan penyusunan buku ajar Teknologi Nano Sediaan Liquida dan Semisolida ini.

Buku ajar ini disusun untuk membantu mahasiswa farmasi khususnya mahasiswa program studi D3 dan S1 Farmasi serta profesi Apoteker agar lebih mudah memahami materi perkuliahan Teknologi Farmasetika dan Farmasi Industri khususnya teknologi formulasi dasar dan nano dalam bentuk sediaan liquida dan semisolida yaitu dalam bentuk sediaan larutan, suspensi, emulsi, dan salep atau krim.

Keunggulan dari buku ajar ini dimana penulis sudah memberikan dasar dasar pengembangan teknologi farmasetika dalam bentuk sediaan nano. Hal ini mengingat perkembangan teknologi dan informasi yang sangat pesat khususnya dalam bidang farmasi dan industri. Disamping itu juga penulis mengembagkan materi buku ajar ini dalam menghadapi industri 4.0 secara global dimana tantangan bagi mahasiswa farmasi dan dosen untuk selalu mengikuti perkembangan obat-obatan yang sudah sangat maju sehingga dengan adanya buku ajar

ini dapat memberikan masukan kepada mahasiswa, dosen dan pembaca dalam bidang teknologi nano untuk pengobatan penyakit tertentu dan dalam mengurangi efek toksisitas dan resistensi obat. Oleh karena itu, sangat perlu adanya revisi dan pengembangan materi dari buku ajar ini khususnya materi dalam buku ajar ini sudah disesuaikan dengan standar kurikulum berbasis industri 4.0.

Pada kesempatan ini kami mengucapkan rasa terima kasih sedalam-dalamnya kepada semua pihak yang telah membantu hingga selesainya penyusunan buku ajar ini dimana tanpa dukungan dan bantuan dari berbagai pihak maka buku ajar ini sulit untuk mencapai kesempurnaan. Semoga amal baik yang telah diberikan mendapat balasan yang setimpal. Amin.

Sebagai manusia biasa, kami tidak akan luput dari kekurangan dan kesalahan selama menyusun buku ini, baik isi maupun penggunaan bahasa, kelengkapan dalam mencantumkan daftar pustaka maupun sistematika penyajiannya. Oleh karena itu, kami mengharapkan kritik dan saran membangun dari semua pihak untuk penyempurnaan di masa yang akan datang.

Akhirnya kami berharap semoga buku ajar Teknologi Nano Sediaan Liquida dan Semisolida ini bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan khususnya bidang pendidikan farmasi dan industri.

Gorontalo, Januari 2020

Penulis

Robert Tungadi

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	v
BAB 1 LARUTAN	1
Materi	2
A. Larutan sebagai termodinamika stabil.....	2
B. Faktor-faktor yang mempengaruhi kelarutan	9
C. Keuntungan dan kerugian larutan	16
D. Penggunaan eksipien dalam larutan farmasetik	16
E. Penggunaan bahan misel dalam meningkatkan kelarutan	18
F. Faktor yang mempengaruhi efikasi pengawet dalam larutan oral	24
G. Pembagian larutan.....	25
H. Pembagian larutan lainnya.....	30
I. Aturan penggunaan larutan	32
Soal	38
BAB 2 SUSPENSI	39
Materi	40
A. Sifat termodinamika tidak stabil	40
B. Stabilitas fisika suspensi farmasetik	41
C. Keuntungan dan kerugian suspensi.....	42
D. Ukuran partikel suspensi.....	43

E.	Kriteria suspensi yang baik.....	44
F.	Hukum stoke's.....	45
G.	Ukuran partikel	46
H.	Tipe-tipe aliran	47
I.	Aliran yang diinginkan	53
J.	Komposisi suspensi	53
K.	Tipe suspensi dan perbedaannya	54
L.	Volume pengendapan	55
M.	Jenis-jenis agregat	56
N.	Mekanisme pembasahan	58
O.	Sudut kontak	60
P.	Bahan pembasah.....	62
Q.	Bahan pendeflokulasi	66
R.	Bahan penflokulasi.....	67
S.	Bahan pensuspensi.....	71
T.	Lapisan listrik ganda.....	76
U.	Potensial nerst dan potensial zeta	78
V.	Cara formulasi suspensi	80
W.	Pembawa berstruktur	81
X.	Evaluasi kestabilan suspensi.....	81
	Soal	86
BAB 3	EMULSI DAN KRIM.....	87
	Materi	88
A.	Keuntungan sediaan emulsi.....	88
B.	Komposisi emulsi	89
C.	Tipe-tipe emulsi dan ukuran tetesan emulsi.....	89
D.	Cara memprediksi tipe emulsi	90
E.	Cara menentukan tipe emulsi	91
F.	Pembentukan dan pemecahan tetesan fase terdispersi	94
G.	Teori emulsifikasi	96
H.	Teori tegangan permukaan	97

I.	Fenomena ketidakstabilan emulsi.....	101
J.	Pengertian emulgator	106
K.	Sifat-sifat emulgator yang diinginkan	106
L.	Mekanisme kerja emulgator	106
M.	Penolakan elektrik	108
N.	Pembagian emulgator	110
O.	Hubungan antar struktur kimia dan mekanisme aksi emulgator	114
P.	Metode pembuatan emulsi	115
Q.	Intermitten shaking	117
R.	Rekomendasi tambahan	117
S.	Bahan tambahan dalam emulsi	118
T.	Manfaat atau kegunaan hlb	121
U.	Cara perhitungan hlb.....	121
	Soal	123
BAB 4	SALEP	125
	Materi	126
A.	Komposisi salep.....	126
B.	Pembagian salep	126
C.	Struktur kulit	128
D.	Jalur penetrasi.....	134
E.	Faktor-faktor yang mempengaruhi penetrasi	135
F.	Basis salep.....	141
G.	Syarat-syarat basis yang ideal	141
H.	Pemilihan basis	142
I.	Pembuatan salep	143
J.	Pewadahan salep	147
	Soal	149
BAB 5	FORMULASI SEDIAAN NANO	151
	Materi	152
A.	Nanosuspensi	153
B.	Nanoemulsi.....	166

C. Liposome.....	180
D. Nanopartikel lipid padat (SLN)	203
E. Silver (perak) nanopartikel	224
F. Gold (emas) nanopartikel.....	237
Soal	244
DAFTAR PUSTAKA.....	247

BAB I

LARUTAN

Capaian Pembelajaran Perkuliahan

Mengetahui dan memahami defenisi larutan, mekanisme kelarutan, keuntungan dan kerugian sediaan larutan, penggunaan eksipien dan bentuk bentuk sediaan larutan, pertimbangan formulasi untuk pemberian oral beserta cara penggunaannya.

Indikator

1. Mampu menyebutkan dan menjelaskan pengertian larutan beserta contohnya
2. Mampu menyebutkan dan menjelaskan pembagian larutan
3. Mampu menjelaskan mekanisme kelarutan
4. Mampu menyebutkan dan menjelaskan penggunaan eksipien dalam larutan farmasetik
5. Mampu menyebutkan keuntungan dan kerugian bentuk sediaan larutan
6. Mampu menjelaskan bentuk bentuk sediaan larutan beserta cara penggunaannya
7. Mampu menjelaskan dan menguji tipe-tipe dan penggunaan larutan farmasetik sebagai sistem penghantaran obat

MATERI

Larutan adalah campuran homogen yang terdiri atas satu atau lebih zat terlarut yang berupa padatan, cairan atau gas dalam pelarut yang sesuai atau campuran pelarut yang saling bercampur membentuk sistem termodinamika yang stabil secara fisika dan kimia dimana zat terlarut terdispersi dalam sejumlah pelarut.

Kelarutan didefinisikan dalam besaran kuantitatif sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada temperatur tertentu dan secara kualitatif didefinisikan sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat membentuk dispersi molekul homogen.

Pernyataan kelarutan zat dalam bagian tertentu pelarut adalah kelarutan pada suhu 20°C dan kecuali dinyatakan lain menunjukkan bahwa 1 bagian bobot zat padat atau 1 bagian volume zat cair larut dalam bagian sebagai berikut :

Tabel 1. Jenis-jenis istilah kelarutan

Istilah kelarutan	Jumlah bagian pelarut diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat
Sangat mudah larut	Kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1000
Sangat sukar larut	1000 sampai 10000
Praktis tidak larut	lebih dari 10000

A. LARUTAN SEBAGAI TERMODINAMIKA STABIL

Beberapa tipe aglomerasi seperti flokulasi dan agregasi yang diambil sebagai ukuran dalam kecenderungan sistem untuk mencapai keadaan

termodinamika lebih stabil. Peningkatan kerja (F) atau energi bebas permukaan ΔF menyebabkan penguraian dari aglomerasi ini. Partikel yang lebih kecil mengakibatkan peningkatan daerah total permukaan ΔA yang ditunjukkan oleh :

$$\Delta F = \gamma_{SL} \cdot \Delta A$$

dimana γ_{SL} adalah tegangan antar muka antara medium cair dan partikel padat.

Dalam mencapai keadaan yang stabil, sistem cenderung mengurangi energi bebas permukaan, dimana keseimbangan dicapai ketika $\Delta F = 0$. Kondisi ini dapat dicapai, sebagaimana yang tampak pada persamaan (1), dengan mengurangi tegangan antar muka atau dapat dicapai dengan mengurangi luas permukaan.

Untuk mencapai pelarut dan zat terlarut menjadi larutan, seharusnya disertai dengan penurunan energi bebas sistem. Fungsi energi bebas pada tekanan dan temperatur konstan ditandai dengan simbol G , untuk pelarut yang melarutkan zat terlarut, ΔG harus negatif. Kemampuan dari sistem untuk melakukan kerja dikurangi selama pembentukan larutan. Perubahan energi bebas untuk proses bahan diberikan dengan persamaan :

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

Dimana: $\Delta H =$ perubahan entalpi (panas), yang merupakan ukuran energi termal yang tersimpan
 $T =$ temperatur absolute
 $\Delta S =$ Perubahan entalpi. Entropi merupakan ukuran ketidakseimbangan yang dihubungkan pada jumlah konfigurasi yang mungkin dan perubahan struktur dalam sebuah sistem

Dapat dilihat dari persamaan diatas bahwa ΔG adalah negative. Dimana bentuk larutan adalah termodinamik, dalam 4 situasi berikut ini :

ΔH	ΔS
-	+
-	$-\Delta H > T\Delta S$
0	+
+	$+T\Delta S > \Delta H$

Proses pencampuran gas, contohnya N dan O, adalah spontan dan irreversible. Hal ini berarti bahwa proses ini disertai dengan penurunan energi bebas. Interaksi-interaksi dalam sistem tidak berubah dan ΔH dari pencampuran sama dengan 0. Dengan demikian kekuatan pembawa dari proses ini adalah peningkatan entropi dari gas selama pencampuran.

Dalam larutan cair, ΔH dari larutan secara umum tidak sama dengan 0. Energi bebas kelarutan tergantung pada kesetimbangan antar entalpi (energi interaksi) dan entropi (energi struktur dan molekul). Larutan eksotermik adalah larutan dimana ΔH (H solven + H solute) adalah < 0 . Sedangkan larutan endotermik menunjukkan $\Delta H = 0$ dan disini juga kekuatan pembawa adalah perubahan entropi. Persamaan energi bebas juga menunjukkan efek temperatur dan kelarutan.

Kelarutan adalah proses untuk mencapai dan menjaga titik ekuilibrium, dimana terjadi perubahan energi bebas menjadi 0. Pada titik jenuh, $\Delta H = T\Delta S$. Pembahasan tentang fenomena kelarutan sangat penting dimana proses tersebut seringkali digunakan dalam bagian interaksi dan perubahan ikatan fisikokimia, dimana komponen-

komponen bahan pada disolusi tertentu, dengan hasil aspek struktur (eutrop) murni menjadi terlihat. Efek terapi yang penting dalam larutan berair, dimana terdiri dari sebagian bentuk sediaan cair menjadi meningkat sebagaimana relevansi dari pengertian dasar termodinamik untuk fenomena kelarutan.

MEKANISME KELARUTAN

a. Solvasi dan hidrasi

Jika garam ionik dilarutkan dalam air, proses kelarutannya meliputi kation dan anion dari garam dengan mengikuti orientasi molekul pelarut di sekitar ion. Orientasi molekul pelarut di sekitar ion dalam larutan, prosesnya disebut solvasi (hidrasi jika pelarutnya air).

Ini hanya mungkin terjadi jika pelarutnya adalah sangat polar. Bagaimanapun dipole-dipole larutan ditarik dan ditahan oleh ion dari pelarut. Pelarut juga harus memiliki kemampuan untuk menjaga agar ion-ion yang bermuatan yang tersolvasi tetap terpisah dengan energi minimal.

b. Cairan yang polar

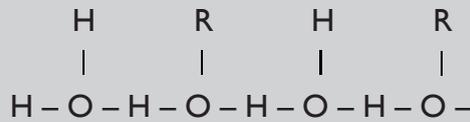
Air dapat menunjukkan aksi pelarut oleh kemampuan memutuskan ikatan kovalen dalam zat terlarut dan terjadi ionisasi zat terlarut. Sebagai contoh, HCl dilarutkan dalam air dan berfungsi sebagai sebuah asam yang menghasilkan :



Ion-ion yang dihasilkan dari reaksi pendahuluan dengan pemutusan ikatan kovalen lalu dipertahankan dalam larutan dengan mekanisme yang sama dengan garam-garam ionik.

- c. Mekanisme lain dari larutan polar dapat berfungsi sebagai pelarut dapat dipenuhi ketika pelarut dan zat terlarut menyatu melalui ikatan hidrogen.

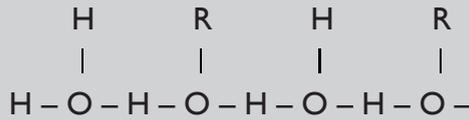
Kelarutan dari alkohol yang berberat molekul rendah dalam air yang dihubungkan dengan kemampuan dari molekul alkohol merupakan bagian dari asosiasi kompleks air alkohol :



Sebagai peningkatan dari berat molekul alkohol, terjadi pula semakin kurangnya tingkat kepolaran dan kurang mampu bersaing dengan molekul air dalam menempati kisi-kisi ruang dimana pengaturan bentuk melalui ikatan hidrogen seperti alkohol yang berberat molekul tinggi. Oleh karena itu kurang larut atau tidak larut dalam air. Ketika jumlah atom karbon dalam sebuah alkohol normal mencapai 5, kelarutannya dalam air berkurang secara bermakna.

- d. Terjadi pembentukan kompleks asosiasi antara zat terlarut dan pelarut melalui ikatan hidrogen.

Molekul eter, aldehyd dan keton tidak seperti alkohol tidak berdisosiasi karena kehadiran dari atom hidrogen yang mampu membentuk ikatan hidrogen yang khas. Meskipun demikian, substansi yang lebih atau kurang polar karena kehadiran atom C yang sangat elektronegatif, dapat berdisosiasi dengan air melalui pembentukan ikatan hidrogen aseton yang larut dalam air dimana secara mendasar terjadi disosiasi dengan tipe :



- e. Aksi pelarut dalam cairan nonpolar mirip sebuah mekanisme yang berbeda karena mereka tidak dapat membentuk dipol dengan adanya tarikan antara ion dari garam ionik atau memecah ikatan kovalen menghasilkan senyawa ionik atau membentuk kompleks disosiasi dengan zat terlarut. Cairan nonpolar tidak dapat melarutkan senyawa polar. Pada umumnya hanya melarutkan bahan nonpolar dengan ikatan lemah.

Mekanisme Kelarutan Ditinjau Dari Jenis Pelarut:

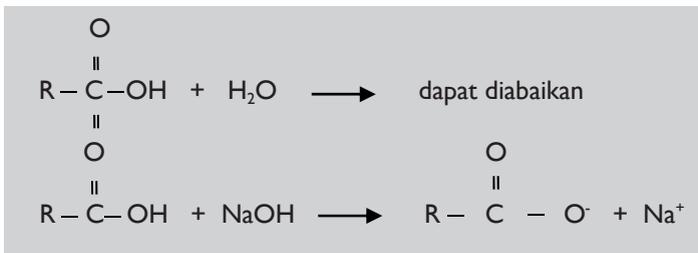
1. Pelarut Polar

Kelarutan polar sebagian besar disebabkan oleh polaritas dari pelarut yaitu oleh momen dipol pelarut polar melarutkan zat terlarut ionik dan zat polar lain. Sesuai dengan itu, air bercampur dengan alkohol dalam segala perbandingan dan melarutkan gula dan senyawa polihidroksi yang lain. Pelarut polar seperti air bertindak sebagai pelarut menurut mekanisme berikut :

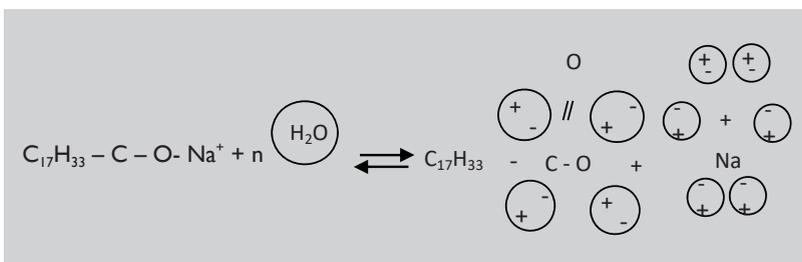
- Tingginya tetapan dielektrik yaitu sekitar 50 untuk air, pelarut polar mengurangi gaya tarik menarik antara ion dalam kristal yang bermuatan berlawanan seperti NaCl, kloroform mempunyai tetapan dielektrik benzene sekitar 1 atau 2, oleh karena itu senyawa ionik praktis tidak larut dalam pelarut ini.
- Pelarut polar memecahkan ikatan kovalen dari elektrolit kuat dengan reaksi asam basa karena pelarut ini amfiprotik sebagai contoh air menyebabkan ionisasi HCl sebagai berikut :



Asam organik lemah tidak akan terionisasi oleh air. Hal ini dikenal dengan istilah kelarutan parsial sebagai pengganti pembentukan ikatan hidrogen dengan air tetapi fenol dan asam karboksilat mudah larut dalam larutan basa kuat.



- c. Pelarut polar mampu mengsolvasi molekul dan ion dengan adanya gaya interaksi dipol, terutama pembentukan ikatan hidrogen yang menyebabkan kelarutan dari senyawa tersebut. Zat terlarut harus bersifat polar karena harus berikatan dengan ion-ion tertentu. Pelarut tersebut telah berdisosiasi. Interaksi ion dipol di antara garam Natrium dari asam oleat dengan air digambarkan :



2. Pelarut Non Polar

Aksi pelarut dari cairan non polar seperti hidrokarbon, berbeda dengan zat polar. Pelarut non polar tidak dapat mengurangi gaya

tarik menarik antara ion-ion elektrolit kuat dan lemah karena tetapan dielektrik pelarut yang rendah. Pelarut juga tidak dapat memecahkan ikatan kovalen dan elektrolit yang berionisasi lemah karena pelarut non polar termasuk dalam golongan pelarut apriotik dan tidak dapat membentuk jembatan hidrogen dengan non elektrolit oleh karena itu, zat terlarut ionik dan polar tidak larut atau hanya dapat larut sebagian dalam pelarut non polar.

3. Pelarut Semipolar

Pelarut semipolar seperti keton dan alkohol dapat menginduksi suatu derajat polaritas tertentu dalam molekul pelarut nonpolar sehingga menjadi dapat larut dalam alkohol. Kenyataannya, senyawa semipolar dapat bertindak sebagai pelarut perantara yang dapat menyebabkan bercampurnya cairan polar dan non polar.

B. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KELARUTAN

Suhu merupakan faktor yang penting dalam menentukan kelarutan suatu obat dan dalam meningkatkan kelarutannya. Kebanyakan bahan kimia menyerap panas bila dilarutkan dan dikatakan mempunyai panas negatif, yang menyebabkan meningkatnya kelarutan dengan kenaikan suhu.

Disamping suhu faktor yang lain mempengaruhi kelarutan meliputi bermacam-macam bahan kimia dan sifat fisika lainnya dari zat terlarut dan pelarut, faktor tekanan, keasaman atau kebasaan dari larutan selama berlangsungnya proses melarut. Kelarutan suatu zat kimia murni pada suhu dan tekanan tertentu adalah tetap tetapi laju kecepatan pelarutan tergantung pada ukuran partikel dari zat dan tingkat pengadukan dimana makin halus serbuk, makin luas permukaan kontak dengan pelarut, makin cepat proses melarut. Juga semakin kuat pengadukan,

makin banyak pelarut yang tidak jenuh bersentuhan dengan obat dan makin cepat terbentuknya larutan.

1. Temperatur

Pada pembahasan sebelumnya memperlihatkan bahwa perubahan energi bebas (ΔG) yang menyertai disolusi bergantung pada nilai dan tanda perubahan entalpi (H). Pendapat tambahan yang dihubungkan dengan persamaan entalpi menunjukkan bahwa proses disolusi biasanya endoterm. Jika H positif, panas diabsorpsi jika disolusi terjadi. Jika tipe sistem ini dipanaskan, ini akan cenderung bereaksi dimana sistem dapat diabaikan, misalnya peningkatan temperatur. Kecenderungan ini terjadi pada prinsip Le Chatelier. Jadi peningkatan temperatur akan menyebabkan peningkatan dalam kelarutan zat padat dengan proses positif dari larutan.

2. Struktur molekul pelarut

Kelarutan yang merupakan sifat dasar dari zat terlarut dan pelarut akan menjadi sangat penting dalam menentukan kelarutan zat padat dalam cairan. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan yang kecil dalam struktur molekul dari senyawa dapat menurunkan efek pada kelarutannya dalam cairan yang diberikan. Sebagai contoh, pengenalan gugus hidroksil liofilik dapat menghasilkan perbaikan kelarutan dalam air, sebagai bukti dari 100 x lipat perbedaan kelarutan fenol dan benzen.

3. Sifat pelarut (kosolven)

Pentingnya sifat pelarut telah didiskusikan dalam pernyataan istilah "like dissolves like" dan dalam hubungannya dengan parameter kelarutan, dimana campuran pelarut dapat digunakan. Campuran seperti itu seringkali digunakan dalam praktek farmasetik untuk

memperoleh sistem basis cair yang mengandung zat terlarut berlebih dalam kelarutannya dalam air murni. Hal ini dapat diperoleh dengan menggunakan kosolven seperti etanol atau propilengliokol yang bercampur dengan air dan bertindak sebagai pelarut terbaik untuk zat terlarut.

4. Karakteristik kristal : polimorfi dari solvasi

Nilai ΔH ditentukan oleh kekuatan interaksi antara molekul-molekul yang berdekatan (atau ion) dalam kisi-kisi kristal. Interaksi ini akan bergantung pada posisi relative dan orientasi molekul dalam kristal. Jika kondisi di bawah kristalisasi yang dapat terjadi bervariasi kemudian beberapa zat membentuk kristal dimana molekul inti terjadi dalam cara yang berbeda dengan memperhatikan satu sama lain dalam struktur kisi-kisi molekul. Bentuk kristal yang berbeda dari zat yang sama, dikenal sebagai polimorfisme yang digambarkan oleh perubahan dalam sifat lain. Sebagai contoh bentuk polimorfisme dengan energi bebas terendah akan lebih stabil dan memiliki titik lebur tinggi. Bentuk yang sedikit stabil (metastabil) akan cenderung berubah ke bentuk yang lebih stabil pada tingkat yang bergantung pada perbedaan energi antara bentuk metastabil dan stabil.

Meskipun lebih banyak polimorfisme yang dapat larut dalam metastabil dan akan menjadi bentuk stabil pada tingkat konversi yang selalu cukup lambat untuk bentuk metastabil menjadi bentuk stabil maka tingkat konversi harus dengan jelas dikontrol selama penyimpanan produk obat untuk memastikan bahwa khasiatnya tidak berubah secara signifikan. Sebagai tambahan, konversi dapat mengurangi kelarutan dan polimorfisme stabil paling banyak memberikan pertumbuhan dari kristal dalam formulasi suspensi.

5. Ukuran partikel padat

Perubahan dalam energi bebas permukaan yang menyertai disolusi partikel dalam ukuran yang bervariasi menyebabkan kelarutan zat meningkat dengan penurunan ukuran partikel, seperti pada rumus dibawah ini :

$$\frac{\text{Log } s}{s_0} = \frac{2 \gamma M}{2,303 R T \rho r}$$

Dimana s adalah jari-jari (r) dari kelarutan partikel kecil, s_0 adalah kelarutan normal (contoh dari partikel besar zat padat), γ adalah energi antarmuka, M adalah berat molekuler dari zat padat, ρ adalah berat jenis dari zat padat, R adalah gas konstan, T adalah temperatur termodinamika.

6. pH

Jika pH larutan dari obat asam lemah atau garam dari beberapa obat yang dihasilkan pada bagian molekul asam yang tidak terionisasi dalam larutan akan meningkat. Oleh karena itu, pengendapan dapat terjadi, karena kelarutan molekul yang tidak terionisasi lebih sedikit dari pada bentuk ionisasi. Sebaliknya, dalam larutan dari obat berbasis lemah atau endapan garamnya diuapkan dengan peningkatan pH. Pengendapan seperti itu adalah salah satu dari tipe inkompabilitas kimia yang mungkin ditemui dalam formulasi obat cair.

Kelarutan asam dan basa meningkat seiring tingkat ionisasi juga meningkat dan dapat dengan mudah dihitung menggunakan persamaan berikut (di mana S mengacu pada kelarutan obat yang menjadi kelarutan intrinsik, yaitu kelarutan dari bentuk obat yang tak terionkan).

$$pK - pKa = \log \left(\frac{S - S_0}{S_0} \right) \dots\dots\dots \text{Asam}$$

$$pH - pKa = \log \left(\frac{S_0}{S - S_0} \right) \dots\dots\dots \text{Basa}$$

Dari persamaan ini, dapat disimpulkan:

- Pada nilai pH di atas pKa, kelarutan obat asam meningkat.
- Pada nilai pH di bawah pKa, kelarutan obat-obatan basa meningkat.

Secara sederhana, kelarutan senyawa asam meningkat karena pH larutan meningkat (di atas pKa) dan kelarutan senyawa-senyawa basa meningkat ketika pH diturunkan di bawah pKa.

7. Efek ion

Keseimbangan dalam larutan jenuh dari garam terlarut dalam kontak dengan zat dapat ditunjukkan sebagai berikut :



Dari hukum aksi massa konstan keseimbangan untuk reaksi reversible diberikan oleh :

$$K = \frac{[A^+] [B^-]}{[AB]}$$

Dimana tanda kurung menandakan konsentrasi komponen masing-masing. Jika konsentrasi dari zat padat dianggap konstan maka :

$$Ks' = [A^+] [B^-]$$

Dimana Ks' adalah konstan yang diketahui sebagai kelarutan produk senyawa AB.

Jika setiap molekul garam mengandung lebih dari satu ion setiap tipe seperti contoh $Ax^+ By^-$, maka dalam mendefinisikan kelarutan produk konsentrasi tiap ion dinyatakan dalam kelarutan dalam kekuatan yang sesuai:

$$Ks' = [A^+]^x [B^-]^y$$

8. Efek dari ketidaktarikan elektrolit dalam kelarutan produk

Kelarutan dari sedikit larutan elektrolit dapat ditingkatkan dengan penambahan pelarut elektrolit dimana kedua zat terlarut dan pelarut tidak memiliki pemakaian ion-ion bersama untuk elektrolit pertama yang berbeda. Definisi dari kelarutan produk dari sedikit larutan elektrolit dalam hubungan dari konsentrasi ion pada ekuilibrium sebagaimana dapat dilihat hubungan termodinamika seperti dibawah ini :

$$Ks = a_{A^-} \times b_{B^-}$$

Dimana Ks adalah kelarutan produk dari komponen AB dan a_{A^-} dan b_{B^-} dikenal sebagai aktivitas masing-masing ion aktif dari sebuah ion yang dapat disebut sebagai konsentrasi efektif.

9. Efek non elektrolit pada kelarutan elektrolit

Kelarutan elektrolit bergantung pada pemisahan molekul terlarut menjadi ion. Pengurangan ini dipengaruhi oleh konstanta dielektrik pelarut, yang merupakan ukuran sifat polar pelarut. Cairan dengan konstanta dielektrik tinggi (contohnya air dan asam formiat) dapat mereduksi kekuatan tarik menarik yang bekerja antara ion berlawanan yang dihasilkan oleh pemisahan elektrolit.

10. Efek elektrolit pada kelarutan non elektrolit

Non elektrolit tidak dipisahkan menjadi ion dalam larutan dan dalam larutan cair zat terlarut terdiri dari molekul tersendiri. Kelarutan dalam air bergantung pada bentuk ikatan intermolekuler lemah (ikatan hidrogen). Adanya elektrolit yang sangat larut (seperti ammonium sulfat), ion yang memiliki afinitas terhadap air, akan mereduksi kelarutan zat non elektrolit dengan persaingan pelarut cair dan merusak ikatan intermolekuler antara non elektrolit dan air. Efek ini sangat penting dalam pengendapan protein

11. Bentuk kompleks

Kelarutan nyata dari zat terlarut dalam cairan utama dapat ditingkatkan atau dikurangi dengan penambahan zat ketiga yang membentuk kompleks intermolekuler dengan zat terlarut. Kelarutan kompleks akan menentukan perubahan nyata dalam kelarutan zat terlarut utama.

12. Bahan pelarut

Bahan ini mampu membentuk agregat besar atau misel dalam larutan jika konsentrasinya melebihi nilai yang ditentukan. Dalam larutan inti dari agregat itu menyerupai sebuah fase terpisah dan larutan organik itu dapat dirusak oleh produksi agregat-agregat yang meningkatkan kelarutan dalam air. Fenomena ini terjadi dalam

pelarut organik yang mengandung bahan pelarut yang melarutkan. Karena inti dari agregat dari sistem ini merupakan bagian yang lebih polar dari serbuk pelarut organik. Larutan polar itu didorong masuk ke daerah yang lebih polar sehingga kelarutannya dalam pelarut organik dapat ditingkatkan.

C. KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN LARUTAN

Keuntungan Larutan :

- ❖ Bagian terlarut dan pelarut setara untuk pengobatan akurat karena larutan bersifat homogen
- ❖ Larutan dapat diberikan dengan menggunakan takaran yang umum
- ❖ Larutan memungkinkan beraksi cepat karena obat tidak membutuhkan waktu untuk melarut lebih dahulu setelah pemberian
- ❖ Warna jernih larutan menghasilkan penampilan yang menarik

Kerugian Larutan :

- ❖ Rasa obat lebih terasa dalam larutan
- ❖ Jumlah pelarut dan cair / kekentalan (fluiditas) larutan memberikan bentuk pengobatan kurang praktis di bawa dibandingkan sediaan kering atau pekat seperti serbuk atau tablet.
- ❖ Ada kemungkinan peningkatan kerusakan karena reaksi kimia terjadi paling cepat dalam larutan.

D. PENGGUNAAN EKSIPIEN DALAM LARUTAN FARMASETIK

Eksipien dalam formulasi obat adalah fisiologis senyawa inert yang termasuk dalam formulasi untuk memudahkan pemberian bentuk sediaan, misalnya. kemampuan menuang, palatabilitas, melindungi

formulasi dari masalah yang terkait stabilitas fisik dan kimia dan meningkatkan kelarutan agen terapeutik. Solusi formulasi umumnya berisi berbagai excipien, yang penjelasannya terdapat di bawah ini.

PEMBAWA

Pembawa yang disukai dan paling sering digunakan dalam solusi untuk pemberian oral adalah Air Murni USP, karena biaya rendah dan toksisitas rendah dari bahan ini. Dalam keadaan normal, Air yang biasa diminum tidak boleh digunakan karena kemungkinan ketidakcocokan kimia dalam formulasi dimana karakteristik Air Murni USP adalah sebagai berikut:

- ❖ Diperiapkan dengan distilasi, metode pertukaran ion atau dengan osmosis.
- ❖ Residu padat (diperoleh setelah penguapan) kurang dari 1 mg per 100 ml sampel yang diuapkan.
- ❖ Tidak dapat digunakan untuk preparasi formulasi parenteral.

KOSOLVEN

Kosolven digunakan untuk meningkatkan kelarutan agen terapeutik dalam formulasi. Contoh kosolven utama yang sering digunakan dalam formulasi larutan oral seperti di bawah ini.

a. Gliserol

Gliserol (juga disebut gliserin) adalah cairan manis yang tidak berbau, larut dengan air dan sifat solvabilitasnya yang mempunyai tiga gugus hidroksil (disebut triol). Ini memiliki sifat kosolvabilitas yang mirip dengan etanol.

b. Alkohol USP ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)

Alkohol USP mengandung antara 94.9 dan 96.0% v/v etil alcohol (etanol) dan umumnya digunakan sebagai kosolven, baik sebagai

kosolven tunggal dan kosolven lainnya, misalnya. gliserin. Yang dikenal efek farmakologis dan toksikologis dari kosolven ini mempunyai batasan penggunaan alkohol dalam sediaan farmasi. Akibatnya ada persyaratan pelabelan untuk formulasi yang mengandung alkohol dan batas konsentrasi tertentu yang dapat digunakan dalam formulasi sediaan larutan.

PROPILEGLIKOL

Propylene Glycol USP adalah cairan tidak berbau, tidak berwarna, kental dan mengandung gugus metil dan dua gugus hidroksil. Digunakan di sediaan farmasi sebagai kosolven, umumnya sebagai pengganti gliserin.

POLI-(ETILEN GLIKOL) (PEG)

PEG adalah polimer yang terdiri dari unit berulang monomer etilen oksida (dalam tanda kurung). Keadaan fisik polimer tergantung pada jumlah unit berulang (n) dan karenanya pada berat molekul. Nilai berat molekul rendah (PEG 200, PEG 400) lebih disukai sebagai kosolven didalam larutan farmasetik.

E. PENGGUNAAN BAHAN MISEL DALAM MENINGKATKAN KELARUTAN

Selain penggunaan kosolven, ahli farmasi lainnya memberikan strategi untuk meningkat kelarutan bahan terapeutik dalam pembawa yang sesuai. Dalam hal ini termasuk penggunaan bahan permukaan aktif dan kompleksasi, seperti dirinci di bawah ini:

BAHAN-BAHAN AKTIF PERMUKAAN (SURFACE ACTIVE AGENTS)

Bahan aktif permukaan adalah bahan kimia yang memiliki sifat hidrofilik (suka air) dan hidrofobik (tidak suka air). Saat konsentrasi

rendah zat aktif permukaan akan berorientasi pada antarmuka antara dua fase (misalnya air / minyak, air / udara), dengan daerah hidrofilik dan hidrofobik dari molekul sedang diposisikan ke fase hidrofilik dan hidrofobik secara masing-masing. Saat konsentrasi meningkat, antarmuka akan menjadi jenuh dengan bahan permukaan-aktif dan molekul itu berada dalam fase berair dimana massal akan menyesuaikan diri dalam upaya untuk melindungi daerah hidrofobik dari bahan aktif permukaan. Orientasi ini disebut sebagai misel dan Konsentrasi zat aktif permukaan pada saat itu disebut konsentrasi misel kritis (CMC).

Penggunaan bahan permukaan aktif untuk solubilisasi obat-obatan yang kurang larut terjadi secara eksklusif di dalam misel dan pada konsentrasi zat aktif permukaan yang melebihi CMC. Dalam hal ini inti misel mewakili daerah hidrofobik di mana obat-obatan yang larut dalam air yang buruk dapat dipartisi. Lokasi ini dalam misel terkait dengan struktur kimiawi obat. Misalnya, jika bahan terapeutik tidak larut dengan baik molekul akan ditempatkan secara eksklusif di dalam misel, sedangkan jika obat tersebut tidak larut dalam air tetapi mengandung kelompok kutub, maka molekul akan berorientasi dalam misel, dengan gugus polar di permukaan misel dan daerah hidrofobik molekul yang terletak di dalam inti hidrofobik misel. Dengan demikian obat ini dilarutkan dalam misel koloid; karena ukurannya yang kecil, larutan yang dihasilkan homogen secara transparan.

KOMPLEKSASI

Kompleksasi mengacu pada interaksi sebuah bahan terapeutik yang tidak larut dengan molekul organik, misalnya bahan permukaan-aktif, polimer hidrofilik untuk menghasilkan larutan kompleks antarmolekul. Salah satu kekurangan tentang penggunaan larutan obat kompleks adalah kemampuan kompleks untuk melepaskan zat terlarut dimana

ini sangat penting dalam situasi tertentu di mana zat pengompleks adalah hidrofilik polimer, karena berat molekul tinggi kompleks obat-polimer akan mencegah penyerapan obat lintas membran biologis.

BAHAN-BAHAN EKSIPIEN DALAM LARUTAN FARMASETIK

Ada beberapa eksipien yang biasa digunakan dalam formulasi larutan farmasi. Dalam hal ini termasuk: (1) buffer; (2) zat pemanis; dan (3) zat penambah viskositas.

Buffer

Buffer digunakan dalam larutan farmasi untuk mengontrol pH produk yang diformulasikan dan, dengan demikian, mengoptimalkan kinerja fisikokimia produk. Biasanya kontrol pH dilakukan:

- ❖ Untuk menjaga kelarutan bahan terapeutik di produk yang diformulasikan. Kelarutan sejumlah besar obat saat ini tersedia tergantung pH dan, oleh karena itu, kelarutan zat terapeutik dalam formulasi dapat disesuaikan oleh perubahan kecil dari pH
- ❖ Untuk meningkatkan stabilitas produk di mana bahan kimia dari stabilitas zat aktif tergantung pada pH. Konsentrasi dan kapasitas penyangga dari garam penyangga digunakan dalam perumusan larutan oral harus yang dipilih untuk memberikan kontrol yang cukup dari pH formulasi tetapi belum harus diatasi dengan cairan biologis setelah pemberian. Properti yang terakhir ini sangat cocok untuk parenteral formulasi untuk memastikan bahwa tidak ada iritasi atau kerusakan akibat injeksi.

Contoh garam penyangga yang digunakan dalam larutan farmasi termasuk:

- ❖ asetat (asam asetat dan natrium asetat): sekitar 1-2%

- ❖ sitrat (asam sitrat dan natrium sitrat): sekitar 1–5%
- ❖ fosfat (natrium fosfat dan disodium fosfat): sekitar 0,8–2%.

Harus diingat bahwa sistem buffer digunakan dalam formulasi larutan seharusnya tidak mempengaruhi kelarutan bahan terapi, misalnya kelarutan obat dapat dipengaruhi dengan adanya garam fosfat.

BAHAN-BAHAN PEMANIS

Zat pemanis digunakan dalam formulasi cair yang dirancang untuk pemberian oral khusus untuk meningkatkan palatabilitas bahan terapeutik. Bahan pemanis utama yang digunakan di Indonesia pada sediaan oral adalah sukrosa, glukosa cair, gliserol, sorbitol, natrium sakarin dan aspartam. Penggunaan zat pemanis buatan dalam formulasi semakin meningkat dan, dalam banyak formulasi, natrium sakarin digunakan baik sebagai zat pemanis tunggal atau dalam kombinasi dengan gula atau sorbitol untuk mengurangi konsentrasi gula dalam formulasi. Penggunaan gula dalam formulasi oral untuk anak-anak dan pasien dengan diabetes mellitus harus dihindari.

BAHAN PENINGKAT VISKOSITAS

Pemberian larutan oral kepada pasien biasanya dilakukan menggunakan jarum suntik, cangkir berukuran kecil atau tradisional sendok 5 ml. Viskositas formulasi harus cukup dikontrol untuk memastikan pengukuran volume yang akurat yang akan diberikan. Selanjutnya, meningkatkan viskositas beberapa formulasi dapat meningkatkan palatabilitas. Demikian ada kisaran viskositas yang harus ditunjukkan oleh formulasi memfasilitasi operasi ini. Formulasi cair tertentu tidak membutuhkan penambahan spesifik bahan penambah viskositas, misalnya. sirup, karena viskositasnya yang tinggi. Viskositas larutan farmasi mungkin mudah meningkat (dan dikendalikan) dengan

penambahan non-ionik atau ionik polimer hidrofilik. Contoh dari kedua kategori ini adalah ditunjukkan di bawah ini:

- ❖ polimer non-ionik (netral)
 - turunan selulosa, misalnya metilselulosa, hidroksietilselulosa, dan hidroksipropilselulosa
 - polivinilpirolidon
- ❖ polimer ionik
 - natrium karboksimetilselulosa (anionik)
 - natrium alginat (anionik).

ANTIOKSIDAN

Antioksidan termasuk dalam larutan farmasi untuk meningkatkan stabilitas bahan terapeutik yang rentan terhadap degradasi kimia oleh oksidasi. Biasanya antioksidan mempunyai molekul yang merupakan sistem redoks yang menunjukkan potensial oksidatif lebih tinggi daripada bahan terapeutik atau, sebagai alternatif, adalah senyawa yang menghambat dekomposisi obat yang diinduksi radikal bebas. Biasanya dalam larutan antioksidan dioksidasi (dan karenanya terdegradasi) lebih disukai daripada bahan terapeutik, sehingga melindungi obat dari dekomposisi. Antioksidan yang larut dalam air dan tidak larut dalam air tersedia secara komersial, pilihannya dibuat sesuai dengan sifat formulasi. Contoh-contoh antioksidan yang biasa digunakan untuk formulasi berair meliputi natrium sulfit, natrium metabisulfit, natrium formaldehida sulfoksilat dan asam askorbat. Contoh antioksidan yang dapat digunakan dalam larutan berbasis minyak meliputi: butylated hydroxytoluene (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA) dan propyl gallate. Biasanya antioksidan digunakan dalam konsentrasi rendah

(0.2% b/b) dan biasanya konsentrasi antioksidan dalam produk jadi lebih rendah daripada konsentrasi awal, karena degradasi oksidatif selama pembuatan bentuk sediaan. Antioksidan juga dapat digunakan bersama dengan agen pengkelat, misalnya ethylenediamine tetraacetic acid, asam sitrat, yang bertindak membentuk kompleks dengan ion logam berat, ion yang biasanya terlibat dalam degradasi oksidatif dari bahan terapeutik.

PENGAWET

Pengawet termasuk dalam solusi farmasi untuk kontrol mikroba dari formulasi. Idealnya, pengawet harus menunjukkan sifat-sifat berikut:

- ❖ memiliki spektrum luas kegiatan antimikroba meliputi bakteri Gram-positif dan Gram-negatif dan jamur
- ❖ stabil secara kimia dan fisik selama umur simpan produk
- ❖ memiliki toksisitas rendah.

Berbagai bahan pengawet tersedia untuk digunakan di dalam larutan farmasi untuk penggunaan oral, termasuk yang berikut ini (nilai dalam tanda kurung berhubungan dengan rentang konsentrasi digunakan dalam larutan oral):

- ❖ asam benzoat dan garam (0,1-0,3%)
- ❖ asam sorbat dan garamnya (0,05-0,2%)
- ❖ alkil ester asam parahydroxybenzoic (0,001-0,2%).

Biasanya kombinasi dari dua anggota seri ini adalah digunakan dalam larutan farmasi, biasanya metil dan propyl parahydroxybenzoates (dalam perbandingan 9:1). Dalam hal ini kombinasi kedua pengawet ini meningkatkan spektrum antimikroba.

F. FAKTOR YANG MEMPENGARUHI EFIKASI PENGAWET DALAM LARUTAN ORAL

Aktivitas bahan pengawet tergantung pada bentuk dan konsentrasi dari bahan pengawet yang terdapat dalam formulasi untuk menghambat pertumbuhan mikroba (disebut minimum konsentrasi penghambatan/ MIC). Sayangnya, dalam banyak larutan farmasetik, konsentrasi pengawet di dalam formulasi dapat dipengaruhi oleh kehadiran eksipien lain dan pH formulasi. Faktor-faktor yang secara langsung mempengaruhi khasiat pengawet dalam larutan oral meliputi (1) pH formulasi; (2) adanya misel; dan (3) adanya polimer hidrofilik.

pH FORMULASI

Dalam beberapa formulasi cairan, penggunaan pengawet asam, misalnya asam benzoat, asam sorbat, mungkin bermasalah dimana sifat antimikrobanya dalam bentuk terikat pengawet; tingkat ionisasi menjadi fungsi dari pH formulasi. Aktivitas dari bentuk asam dalam hal ini adalah kemampuan formula ini untuk berdifusi pada membran luar dari mikroorganisme dan akhirnya ke sitoplasma. Kondisi netral dalam sitoplasma memungkinkan pengawet untuk berdisosiasi, yang mengarah ke pengasaman sitoplasma dan penghambatan pertumbuhan.

Fraksi pengawet yang bersifat asam pada pH tertentu dapat dihitung menggunakan bentuk persamaan turunan dari Henderson-Hasselbalch sebagai berikut:

$$\text{Fraksi} = \left(\frac{1}{1 + 10^{\text{pH} - \text{pK}_a}} \right)$$

KEHADIRAN MISEL

Peran misel untuk kelarutan bahan lipofilik untuk pengobatan dijelaskan di atas. Jika pengawet menunjukkan sifat lipofilik (misalnya

bentuk asam yang tidak kompatibel dengan pengawet, fenolik, paraben), kemudian bahan terpartisi ke dalam misel dapat terjadi, sehingga mengurangi ketersediaan (efektivitas) konsentrasi pengawet dalam larutan. Untuk memecahkan masalah ini, konsentrasi pengawet harus ditingkatkan untuk memastikan bahwa konsentrasi bebas dalam formulasi adalah MIC pengawet.

KEHADIRAN POLIMER HIDROFIK

Telah ditunjukkan bahwa konsentrasi bebas pengawet dalam formulasi larutan oral berkurang dengan adanya polimer hidrofilik, misalnya polivinilpirolidon, metilselulosa. Ini disebabkan kemampuan pengawet untuk berinteraksi secara kimiawi dengan polimer terlarut. Seperti dijelaskan di atas, masalah ini dapat diatasi dengan meningkatkan konsentrasi pengawet di dalam formula. Dalam kondisi tertentu pengawet mungkin tidak cocok dengan polimer hidrofilik dalam formulasi yang disebabkan interaksi elektrostatik. Karena itu, kationik hidrofilik polimer sebaiknya tidak digunakan bersamaan dengan pengawet yang bersifat asam dalam formulasi larutan oral.

G. PEMBAGIAN LARUTAN

❖ Irigationes (irigasi)

Adalah larutan steril yang digunakan untuk mencuci atau membersihkan luka terbuka atau rongga-rongga tubuh. Pemakaiannya secara topikal, tidak boleh digunakan secara parenteral.

❖ Larutan oral

Larutan oral adalah sediaan cair yang dibuat untuk pemberian oral mengandung satu atau lebih zat dengan atau tanpa bahan

pengaroma, pemanis atau pewarna yang larut dalam air atau campuran cosolvent- air.

❖ Larutan topikal

Adalah larutan yang biasanya mengandung air tetapi seringkali mengandung pelarut lain seperti etanol dan poliol. Untuk penggunaan topikal pada kulit atau dalam hal larutan lidokain oral topikal untuk penggunaan pada permukaan mukosa mulut.

❖ Larutan otic

Adalah larutan yang mengandung air atau gliserin atau pelarut lain dan bahan pendispersi untuk penggunaan dalam telinga luar.

❖ Larutan optalmik

Adalah larutan steril, bebas partikel asin, merupakan sediaan yang dibuat dan dikemas sedemikian rupa sehingga sesuai digunakan pada mata.

❖ Spirit

Adalah larutan yang mengandung etanol atau hidroalkohol dari zat mudah menguap umumnya merupakan larutan tunggal atau campuran bahan.

❖ Tingtur

Adalah larutan yang mengandung etanol atau hidroalkohol, dibuat dari bahan tumbuhan atau senyawa kimia.

LARUTAN YANG MENGANDUNG AIR

❖ Air

Komposisi utama dalam banyak bentuk sediaan adalah air yang telah dijelaskan. Digunakan sebagai bahan dan sebagai pelarut untuk zat tambahan yang diinginkan atau bahan kimia obat.

- ❖ Air aromatik
Diketahui juga sebagai air yang berkhasiat obat dan bersih. Larutan air jenuh dan minyak menguap atau bahan aromatik lain atau bahan yang mudah menguap
- ❖ Asam encer
Asam anorganik secara resmi dan asam organik yang pasti. Meskipun sedikit yang dibutuhkan sebagai agen terapeutik, tetapi sangat penting dalam bidang kimia dan produksi farmasetik
- ❖ Larutan
Adalah bentuk sediaan cair yang berisi satu atau lebih bahan kimia terlarut dalam pelarut air
- ❖ Douches
Adalah larutan yang mengandung air. Digunakan secara langsung pada bagian atau ke dalam rongga tubuh. Fungsi sebagai pembersih atau bahan antiseptik.
- ❖ Gargle
Adalah larutan yang mengandung air digunakan untuk mencegah faring dan nasofaring dengan melawan udara dari paru-paru selanjutnya gargle tertahan di tenggorokan.
- ❖ Enema
Adalah bentuk injeksi pada rektal untuk mengosongkan perut yang berpengaruh pada sistem absorpsi atau efek local yang menyebabkan penyakit
- ❖ Mouthwash
Adalah larutan yang mengandung air yang paling banyak digunakan untuk menghilangkan bau busuk, penyegar atau efek antiseptik atau mengontrol plak.

- ❖ Juice
Dibuat dari sari buah segar, mengandung banyak air dan digunakan dalam pembuatan sirup yang bekerja sebagai bahan pembawa.
- ❖ Larutan pencuci hidung
Biasanya dibuat untuk mengeluarkan isi dari hidung dalam bentuk tetes atau semprot
- ❖ Larutan otic
Larutan ini kadang-kadang dibutuhkan untuk pembuatan sediaan yang berhubungan dengan telinga
- ❖ Larutan irigasi
Larutan ini digunakan untuk mencuci atau membersihkan bekas perban operasi, luka atau pengelap tubuh

LARUTAN PEKAT YANG MENGANDUNG AIR DAN RASANYA MANIS

- ❖ Sirup
Adalah larutan pekat yang mengandung gula dalam air atau cairan lainnya
- ❖ Madu
Adalah bentuk cairan yang pekat, mirip dengan sirup sebagai pengganti sirup, digunakan sebagai pembawa
- ❖ Mucilago
Secara umum mucilago pekat, kental, cairan adhesi yang dibuat dengan mendispersikan gom dalam air atau dengan ekstraksi dengan prinsip mucilago dari tumbuhan dengan air.
- ❖ Jelly
Adalah bagian dari jeli yang berstruktur lengket, berisi air dengan kadar yang tinggi

LARUTAN YANG TIDAK MENGANDUNG AIR

- ❖ Kolodion
Adalah sediaan cair yang berisi piroxilin dalam campuran etil eter dan alkohol.
- ❖ Elixir
Adalah hidroalkoholik yang manis, jernih, berbau enak yang dimaksudkan untuk penggunaan oral.
- ❖ Gliserin
Campuran dari bahan obat yang didalamnya terdapat tidak kurang dari 50% gliserin.
- ❖ Liniment
Adalah campuran dari berbagai macam bahan dalam minyak, larutan alkohol dari sabun atau emulsi.
- ❖ Inhalasi dan Inhalan
Inhalasi adalah obat atau larutan obat yang digunakan melalui hidung atau jalur pernapasan oral untuk efek local atau sistemik. Inhalan meliputi obat-obat atau kombinasi obat yang karena sifat tekanan uap yang tinggi dapat dibawa oleh udara menuju ke saluran hidung dimana obat tersebut memiliki efek.
- ❖ Oleovitamin
Adalah minyak dari hati ikan yang diencerkan dengan minyak nabati yang dimakan atau larutan dari vitamin yang terkandung atau terkonsentrasi dalam minyak ikan (biasanya vitamin A dan D).
- ❖ Spirit
Umumnya dikenal sebagai pengaroma larutan yang mengandung alkohol atau hidroalkohol dari bahan yang mudah menguap.
- ❖ Obat tetes gigi
Adalah sediaan yang digunakan untuk meringankan sakit gigi untuk

sementara dengan menggunakan kapas kecil dan dimasukkan ke dalam lubang gigi.

H. PEMBAGIAN LARUTAN LAINNYA

1. Berdasarkan sifat fisiko kimia

- Larutan mikromolekuler
Larutan ini seluruhnya terdiri dari unit-unit mikro dimana dapat berupa molekul atau ion seperti air, alkohol, ion Na⁺, klorida, sukrosa, gliserin dan lain-lain. Kelas ini juga termasuk larutan yang mana komponennya dimer, trimer atau bentuk ion berpasangan. Kriteria utama yang membedakan kelarutan mikromolekuler dari kelas lain adalah ukuran dari unit solut dan pelarutnya. Secara umum ukurannya berkisar 1-10Å.
- Larutan micellar
Unit-unit zat terlarut ini terdiri dari agregat (micel) dari molekul atau ion zat terlarut. Sifat nyata dari larutan ini seperti kejernihan dan kekentalannya menyerupai larutan mikromolekuler tetapi nilai pengukuran sifat fisiknya seperti tekanan uap, tekanan osmotik, konduktan dan lainnya menunjukkan ciri yang berbeda dari nilai untuk larutan mikromolekuler. Micel dalam sistem ini didefinisikan sebagai agregat polimolekuler atau polion yang dapat menjangkau ukuran partikel daerah koloid. Jadi larutan micellar menunjukkan sebagian larutan dari kumpulan koloid. Pentingnya micel dalam farmasi terletak pada daya larutnya dan dalam kemiripan pada berbagai sistem biologi
- Larutan makromolekuler
Sistem ini dimana zat terlarutnya terdispersi secara molekuler seperti dalam mikromolekuler ini berbeda dari larutan makromolekuler dalam satu aspek penting. Ukuran dan berat

molekul dari makromolekuler sama besarnya dari sistem yang memiliki sifat unik. Larutan akasia, CMC, albumin, DNA, dan PVP adalah contoh dari kelas ini.

2. Berdasarkan jumlah zat terlarut dalam larutan

- Larutan encer
Larutan yang mengandung sejumlah kecil zat terlarut A dalam larutan
- Larutan pekat
Larutan yang mengandung sejumlah besar bahan dalam larutan
- Larutan jenuh
Sejumlah zat A yang tepat larut pada batas kelarutannya dalam air pada suhu kamar
- Larutan lewat jenuh
Sejumlah zat A yang melebihi batas kelarutannya dalam air pada suhu kamar. Larutan ini tidak stabil dan pengadukannya dapat menyebabkan larutan ini menjadi larutan jenuh.

3. Berdasarkan tempat penggunaannya

a. Diminum secara oral

- Mixtura : Sediaan yang biasa digunakan untuk keadaan gawat seperti gangguan pencernaan, konstipasi
- Elixir : Larutan alkoholik atau hidroalkoholik mempunyai bau yang enak digunakan secara oral
- Linctus : Sediaan yang berupa larutan yang pembawanya adalah sirup, digunakan untuk mencegah masuk angin.
- Sirup : sediaan cair yang mengandung 65 bagian sukrosa dalam larutan metil paraben 0,25%
- Draught : Sediaan cair yang diambil dalam bentuk dosis tunggal dengan volume biasanya 50 mL

- Pediatric drops : Sediaan cair yang berupa obat tetes untuk anak-anak.

2. Digunakan pada mulut dan tenggorokan

- Mouthwash : sediaan yang digunakan untuk membersihkan dan memberi bau yang harum pada mulut
- Gargle : sediaan yang digunakan untuk mencegah infeksi tenggorokan. Kebanyakan mempunyai efek deodorant seperti bakterisid yaitu fenol dan timol
- Throat paint : Sediaan yang digunakan untuk infeksi mulut dan tenggorokan
- Throat spray : sediaan yang mengandung antibiotik yang digunakan untuk keadaan faringitis.

3. Dimasukkan ke dalam rongga tubuh

- Douche : Larutan obat yang digunakan untuk mencuci rongga tubuh dengan cara dimasukkan ke dalam lubang tubuh
- Enema : Bentuk injeksi rektal untuk mengosongkan perut, berpengaruh pada sistem absorpsi atau efek lokal yang menyebabkan penyakit.
- Ear drops : Larutan yang digunakan pada telinga dengan cara meneteskan larutan tersebut pada telinga.
- Nasal drops : Larutan berupa tetesan yang digunakan pada hidung

I. ATURAN PENGGUNAAN LARUTAN

- a. Pada diskusi awal megindikasikan bahwa diketahui tentang mekanisme larutan yang mampu memformulasi beberapa pertimbangan umum sifat fisik yang penting dari bahan. Karena

besarnya peranan bahan-bahan organik dalam bidang pengobatan kimia, tentu saja yang paling umum berguna dengan berdasarkan pada kimia organik yang dihadirkan di sini adalah bentuk larutan. Harus diingat bagaimanapun fenomena kelarutan biasanya melibatkan beberapa variable dan mungkin ada pengecualian dari aturan utama.

- b. Satu aturan utama yang paling tepat dalam kebanyakan bagian adalah semakin besar persamaan struktur antara zat terlarut dan pelarut, semakin besar kelarutannya. Pernyataan yang sering digunakan oleh mahasiswa “suka sama suka” oleh karenanya fenol hampir tidak larut dalam petroleum eter tapi sangat larut dalam gliserin.
- c. Bahan-bahan organik yang mengandung gugus polar mampu membentuk ikatan hydrogen dengan air yang larut dalam air, asalkan berat molekul dari bahan itu tidak terlalu besar. Ini digambarkan dari gugus polar OH, CHO, COH, CHOH, CH₂OH, COOH, NO₂, CO, N, dan CO₃H cenderung meningkatkan kelarutan bahan organik dalam air. Di samping itu, gugus non polar atau gugus polar seperti beberapa radikal hidrokarbon mengurangi kelarutan, semakin besar jumlah atom karbon dalam atom radikal semakin menurun kelarutannya. Diketahui dari atom-atom halogen ke dalam molekul cenderung secara umum menurunkan kelarutan karena dari peningkatan berat molekul tanpa meningkatkan proporsional dari polaritasnya.
- d. Jumlah yang besar dari gugus polar dibagi per molekul, kelarutan yang besar dan bahan-bahan dianggap bahwa ukuran dari molekul yang berinteraksi adalah tidak berubah. Jadi pyrogallol adalah lebih larut dalam air daripada fenol. Posisi relatif dari gugus-gugus dalam molekul yang mempengaruhi kelarutan, jadi dalam air

- recinol (M-dihidroksi benzene) adalah lebih larut daripada katekol (O-dihidroksi benzene) dan lebih larut daripada hyrozunone (P-dihidroksi benzene)
- e. Polimer-polimer dan campuran dari berat molekul yang tinggi umumnya kurang larut atau sangat kurang larut
 - f. Bahan-bahan dengan titik lebur yang tinggi akan mengakibatkan penurunan kelarutan untuk bahan-bahan organik. Satu alasan untuk titik lebur adalah asosiasi dari molekul-molekul dalam gaya kohesif akan mendispersikan zat terlarut dalam pelarut.
 - g. Bentuk cis dari isomer adalah lebih larut daripada bentuk trans.
 - h. Solvasi yang merupakan bukti dari gaya tarik menarik antara zat terlarut dan pelarut akan meningkatkan kelarutan dari larutan tersebut, dianggap tidak ada susunan dari molekul-molekul dalam fase larutan
 - i. Asam khususnya asam-asam kuat biasanya menghasilkan garam-garam yang larut air ketika bereaksi dengan nitrogen yang mengandung bahan-bahan organik.

KOMPOSISI LARUTAN

1. Pembawa
 - air aromatic
 - air
 - pembawa yang mengandung zat aktif
2. Zat aktif
3. Ajuvan
 - antioksidan
 - pewarna
 - pengaroma
 - pengawet

Sedangkan dalam ensiklopedia, komposisi larutan terdiri atas

1. Pemanis

Pemanis tidak tergantikan untuk sediaan cair. Mereka digunakan untuk menutupi rasa pahit/tidak enak dari bahan obat. Zat pemanis merupakan bagian yang besar dari bentuk padat pada kebanyakan bentuk sediaan cair. Pemanis yang paling umum dari bentuk padat pada kebanyakan bentuk sediaan cair. Pemanis yang paling umum digunakan termasuk sukrosa, manitol, glukosa cair, madu sakarin dan aspartam.

2. Pengaroma

Pengaroma dari farmasetik memiliki peran besar dari sediaan cair yang dimaksudkan untuk penggunaan oral karena dapat menutupi rasa yang tidak diinginkan dari bahan obat.

3. Pewarna

Meskipun penggunaan pewarna dalam obat tidak memberikan keuntungan terapeutik langsung namun efek fisiologi diakui dapat mempengaruhi setiap individu. Bentuk dari produk cairan sangat penting tergantung pada warna untuk mengenali obat resep dan dosis yang tepat.

MACAM - MACAM PELARUT

Alkohol USP (Etil alkohol, etanol, spiritus vini Rectificatus) C_2H_5OH . Sesudah air, alkohol adalah pelarut yang paling bermanfaat dalam formulasi. Digunakan sebagai pelarut utama untuk banyak senyawa organik. Dengan air, alkohol membentuk suatu campuran hidroalkoholik yang melarutkan zat-zat yang dapat larut dalam alkohol dan yang dapat larut dalam air.

Alkohol encer NK, dibuat dengan mencampur volume yang sama dari alkohol dengan air murni. Volume akhir dari campuran seperti ini tidak merupakan jumlah dari masing-masing volume dari kedua komponen, tetapi karena kontraksi dari cairan selama pencampuran, biasanya volume akhir berkurang 3% dari apa yang biasanya diharapkan.

Gliserin USP, adalah cairan seperti sirup jernih dengan rasa manis. Dapat bercampur dengan air dan alkohol. Sebagai suatu pelarut dapat disamakan dengan alkohol, tetapi karena kekentalannya, zat terlarut dapat larut perlahan-lahan di dalamnya kecuali kalau dibuat kurang kental dengan pemanasan. Gliserin bersifat sebagai bahan pengawet dan sering digunakan sebagai stabilisator dan sebagai suatu pelarut pembantu dalam hubungannya bersama dengan air atau alkohol.

Propilen glikol USP, propilen glikol, duatu cairan kental dapat bercampur dengan air dan alcohol. Suatu pelarut yang berguna dengan pemakaian yang luas dan sering menggantikan gliserin.

Air suling USP, tentu saja terdapatnya air menimbulkan efek melarutkan sebagian zat-zat yang berhubungan dengannya dan menjadi tidak murni serta mengandung garam-garam anorganik dalam jumlah yang berbeda. Biasanya air minum yang diperoleh dari kran umumnya tidak dapat diterima untuk pembuatan sebagian besar sediaan farmasi yang mengandung air di pabrik atau pencampuran mendadak dari resep-resep karena mungkin terjadi ketidakcocokan.

Tabel 2. Pilihan Pemberi Rasa Sediaan

Kategori Obat	Pilihan Perasa/Pengaroma
Antibiotik	Cherry, nenas, jeruk, nasberry, maple, pisang-nenas, pisang vanilla, maple-mentega, kelapa, strawberry, lemon cherry, buah kayu manis.
Antihistamin	Aprikot, anggur, cherry, kayu manis, anggur hitam, madu, jeruk nipis, cherry, lengkung.
Barbiturat	Pisang-nenas, pisang vanilla, anggur hitam. Kayu manis, peppermint, jeruk nipis, orange
Dekongestan dan Ekspektoran	Aprikot, anggur hitam, cherry, lengkung, nenas, strawberry, lemon.
Larutan elektrolit	Cherry-anggur, jeruk nipis, raspberry, sirup ceri
Geriatric	Anggur hitam, grenadine strawberry, lime, anggur.
USP XVIII	NF XIII
Elixir aromatic	Sirup akasia
Sirup ceri	Aromatik
Sirup asam sitrat	Sirup enodictyon
Sirup kelapa	Elixir alcohol tinggi
Sirup gliserin	Elixir, alcohol
Sirup orange	Elixir, alcohol rendah
Sirup raspberry	Tolu balsam sirup

SOAL

1. Sebutkan dan jelaskan pertimbangan formulasi dalam merancang formula larutan oral ?
2. Jelaskan mekanisme kelarutan !
3. Jelaskan fungsi dan peranan sistem penghantaran obat oral didalam formulasi ?
4. Perhatikan dengan seksama formula sediaan oral dibawah ini :

Phenobarbital	0.4% w/v
Orange oil	0.025% v/v
Propilenglikol	10% v/v
Alkohol	20% v/v
Sorbitol solution	60% v/v
Pewarna	q.s
Air destilasi	ad 100%

- a. Hitunglah jumlah setiap bahan yang akan ditimbang dari formula diatas!
 - b. Sebutkan dan jelaskan fungsi dari masing-masing bahan didalam formula tersebut?
 - c. Bagaimana cara membuat larutan sorbitol solution? Jelaskan !
 - d. Jelaskan fungsi alkohol didalam formula diatas dan dibuat dalam bentuk sediaan apakah formula tersebut?
5. Diasumsikan bahwa MIC dari pengawet yang bersifat asam dalam bentuk tak terionkan (pKa 4.2) adalah 0.0185 mg/ml. Hitunglah konsentrasi yang dibutuhkan untuk mengawetkan larutan oral yang di buffer pada pH 4.7 ?

BAB 2

SUSPENSI

Capaian Pembelajaran Perkuliahan

Mengetahui dan memahami definisi suspensi, keuntungan dan kerugian suspensi, sifat partikel zat pada permukaan padat-cair, stabilitas fisika suspensi farmasetik, pertimbangan formulasi dan pembuatan suspensi, pembagian bahan pensuspensi, sistem flokulasi dan deflokulasi, bahan penambah, sifat aliran dan evaluasi kestabilan suspensi. .

Indikator

1. Mampu menjelaskan definisi suspensi beserta keuntungan dan kerugian bentuk sediaan suspensi
2. Mampu menjelaskan stabilitas fisika suspensi farmasetik
3. Mampu menjelaskan faktor pertimbangan formulasi dan pembuatan suspensi
4. Mampu menjelaskan pembagian bahan pensuspensi
5. Mampu membuat suspensi farmasetik yang stabil secara fisika
6. Mampu mengevaluasi suspensi farmasetik dengan menggunakan metode tertentu.

MATERI

Suspensi adalah sediaan cair yang mengandung bahan obat, merupakan sistem heterogen yang terdiri dari dua fase yaitu fase internal yang berupa bahan obat padat, tidak larut dan berukuran lebih besar dari 0,1 mikron dan terdispersi dalam fase eksternal (kontinyu) yang berupa cairan (air atau minyak) yang dapat ditujukan untuk absorpsi fisiologis atau fungsi penyalutan eksternal maupun internal.

A. SIFAT TERMODINAMIKA TIDAK STABIL

Kerja harus dilakukan untuk mengurangi padatan menjadi partikel kecil dan mendispersikannya dalam suatu pembawa. Besarnya luas permukaan partikel yang diakibatkan oleh mengecilnya zat padat berhubungan dengan energi bebas permukaan yang membuat sistem tersebut tidak stabil secara termodinamik., dimana dimaksudkan di sini bahwa partikel-partikel tersebut berenergi tinggi dan cenderung untuk mengelompok kembali untuk mengurangi luas permukaan total dan memperkecil energi bebas permukaan. Oleh karena itu, partikel-partikel dalam suspensi cair cenderung untuk berflokulasi yakni membentuk suatu gumpalan yang lunak dan ringan yang bersatu karena gaya van der Waals yang lemah. Pada keadaan tertentu misalnya dalam suatu lempeng padat partikel tersebut dapat melekat dengan gaya yang lebih kuat membentuk suatu gumpalan (aggregates). Pembentukan setiap jenis gumpalan (agglomerates), apakah itu flokulat atau agregat dianggap sebagai suatu ukuran dari suatu sistem untuk mencapai keadaan yang lebih stabil secara termodinamik. Kenaikan dalam kerja W atau energi bebas permukaan total ΔF diperoleh dengan membagi zat padat menjadi partikel yang lebih kecil yang mengakibatkan meningkatnya luas permukaan total ΔA yang digambarkan dengan :

$$\Delta F = \gamma_{SL} \cdot \Delta A$$

dimana γ_{SL} adalah tegangan antar muka antara medium cair dan partikel padat. Agar mencapai suatu keadaan stabil, sistem tersebut cenderung untuk mengurangi energi bebas permukaan. Keseimbangan dicapai bila $\Delta F = 0$ keadaan ini dapat dicapai dengan pengurangan tegangan permukaan atau mungkin dapat dilihat dengan pengurangan luas antar muka. Akhirnya mengakibatkan flokulasi atau agregasi yang diinginkan atau tak diinginkan dalam suatu suspensi farmasi seperti yang dipertimbangkan dalam bagian terakhir. Tegangan antar muka dapat dikurangi dengan penambahan suatu surfaktan, tapi biasanya mempunyai suatu tegangan antar muka positif tertentu dan partikel-partikel tersebut cenderung untuk berflokulasi.

B. STABILITAS FISIKA SUSPENSIFARMASETIK

Untuk tujuan farmasetik stabilitas secara fisika dari suspensi dapat didefinisikan sebagai kondisi dimana partikel tidak membentuk aggregate dan tetap terdistribusi secara seragam di seluruh dispersi, hal ini jarang terjadi, untuk menguatkan pernyataan ini bahwa jika partikel mengendap partikel tersebut harus dengan mudah disuspensikan kembali dengan sejumlah pengocokan sedang.

Suspensi farmasi pada dasarnya tidak stabil, menyebabkan sedimentasi, interaksi partikel-partikel dan, pada akhirnya, caking (pemadatan). Untuk mendapatkan pemahaman tentang stabilitas fisik suspensi perlu dipertimbangkan secara singkat dua fenomena, yaitu sifat listrik terdispersi partikel dan efek jarak pemisahan antara partikel pada interaksi selanjutnya.

SIFAT LISTRIK PARTIKEL TERDISPERSI

Setelah terdispersi dalam media cair, partikel dapat memperoleh muatan karena ionisasi gugus fungsional dari molekul obat dan / atau adsorpsi ion ke permukaan partikel. Hal ini dibahas secara detail di bawah ini:

Ionisasi kelompok gugus fungsi

Partikel obat yang tidak larut dapat mengumpul di permukaan cairan dan akan terionisasi sebagai fungsi pH, misalnya COOH , NH_2 . Dalam situasi ini tingkat ionisasi tergantung pada pKa molekul dan pH larutan di sekitarnya.

Adsorpsi ion pada permukaan partikel

Mengikuti pencelupan dalam larutan mengandung elektrolit, ion dapat diserap ke permukaan partikel. Lebih lanjut, dengan tidak adanya elektrolit yang ditambahkan, adsorpsi ion hidrosil lebih disukai pada permukaan partikel akan terjadi. Sebaliknya, ion hidronium lebih banyak terhidrasi daripada ion hidrosil dan karena itu lebih cenderung tetap dalam media curah. Setelah adsorpsi ion aktif ke permukaan, sebuah fenomena yang disebut sebagai listrik lapisan ganda terbentuk dimana electrical double layer ini akan dijelaskan pada sub bahasan selanjutnya.

C. KEUNTUNGAN DAN KERUGIAN SUSPENS

KEUNTUNGAN SUSPENS

- 1) Beberapa obat yang tidak larut dalam semua media pembawa, oleh karena itu harus dibuat sebagai padatan, bentuk sediaan bukan larutan (tablet, kapsul, dan lain-lain) atau sebagai suspensi.

- 2) Rasa yang tidak enak dapat ditutupi dengan penggunaan suspensi dari obat atau derivat dari obat sebagai contoh kloramfenikol palmitat.
- 3) Suspensi dibuat dari pertukaran ion damar yang mengandung obat bentuk ion dapat digunakan tidak hanya untuk meminimalkan rasa dari obat tetapi juga untuk menghasilkan produksi pada penyimpanan yang lama, sebab obat-obatan mengalami pertukaran yang lambat untuk ion-ion lain dalam saluran pencernaan.
- 4) Suspensi juga secara kimia lebih stabil dibanding larutan
- 5) Suspensi merupakan bentuk sediaan yang ideal untuk pasien yang sulit menelan tablet atau kapsul dimana penting dalam pembuatan obat untuk anak-anak.

KERUGIAN SUSPENSI

- 1) Keceragaman dan keakuratan dari dosis saat sediaan digunakan untuk pengobatan tidak mungkin dibandingkan rasanya yang diperoleh dengan menggunakan tablet atau kapsul.
- 2) Pengendapan atau endapan yang kompak menyebabkan masalah dimana tidak mudah untuk dilarutkan.
- 3) Produknya cair dan secara relatif massanya berat. Sifat ini tidak menguntungkan bagi farmasis dan pasien
- 4) Keefektifan dari formulasi dan suspensi secara farmasetik bagus biasanya sulit untuk dicapai dari sediaan tablet/kapsul pada obat yang sama.

D.UKURAN PARTIKEL SUSPENSI

Batas terendah dari ukuran partikel mendekati $0,1 \mu\text{m}$ sedangkan ukuran partikel suspensi yang lain adalah $1-50 \mu\text{m}$

E. KRITERIA SUSPENSI YANG BAIK

Ada kriteria tertentu yang harus dipenuhi dalam formulasi suspensi yang baik :

- 1) Partikel yang terdispersi harus memiliki ukuran yang sama dimana partikel ini tidak mengendap dengan cepat dalam wadah.
- 2) Bagaimanapun juga, dalam peristiwa terjadinya pengendapan, endapan harus tidak membentuk endapan yang keras. Endapan tersebut harus dapat terdispersi kembali dengan usaha yang minimum dari pasien.
- 3) Produk harus mudah untuk dituang, memiliki rasa yang menyenangkan dan tahan terhadap serangan mikroba.

Suatu suspensi yang dapat diterima mempunyai kualitas tertentu yang diinginkan ;

- 1) Zat yang tersuspensi tidak boleh cepat mengendap
- 2) Partikel-partikel tersebut walaupun mengendap pada dasar wadah tidak boleh membentuk suatu gumpalan padat tetapi harus dengan cepat terdispersi kembali menjadi suatu campuran homogen bila wadahnya dikocok dari botolnya atau untuk mengalir melewati jarum injeksi.
- 3) Untuk cairan obat luar, produk tersebut harus cukup cair sehingga dapat tersebar dengan mudah ke seluruh daerah yang sedang diobati tetapi juga tidak boleh sedemikian mudah bergerak sehingga mudah hilang dari permukaan dimana obat tersebut digunakan.
- 4) Cairan tersebut dapat kering dengan cepat dan membentuk suatu lapisan pelindung yang elastis sehingga tidak akan mudah terhapus, juga harus mempunyai warna dan bau yang enak.

Suspensi yang diinginkan harusnya memiliki :

- 1) Idealnya bahan-bahan terdispersi harus tidak mengendap dengan cepat pada dasar wadah. Bagaimanapun juga dikatakan termodinamika tidak stabil karena cenderung mengendap. Oleh karena itu, seharusnya siap didispersikan kembali membentuk campuran yang seragam dengan pengocokan sedang dan tidak membentuk cake.
- 2) Sifat fisika seperti ukuran partikel dan viskositasnya tetap harus tetap konstan selama penyimpanan produk.
- 3) Viskositasnya memungkinkan untuk mudah mengalir (mudah dituang). Untuk penggunaan luar, produk harus cukup cair tersebar secara luas melalui daerah yang diinginkan dan tidak boleh terlalu bergerak.
- 4) Suspensi untuk pemakaian luar sebaiknya cepat kering dan memberi lapisan pelindung yang elastis dan tidak cepat hilang.
- 5) Harus aman, efektif, stabil, elegan secara farmasetik selama penyimpanan.
- 6) Suspensi kembalinya harus menghasilkan campuran yang homogen dari partikel obat yang sama walaupun dipindahkan secara berulang-ulang.

F. HUKUM STOKES'S

Kecepatan pengendapan dijelaskan dengan hukum stoke's :

$$V = \frac{d^2(\rho_s - \rho_o)g}{18\eta_o}$$

Dimana V adalah kecepatan pengendapan cm/sec, d adalah diameter partikel dalam cm. ρ_s dan ρ_o adalah berat jenis dari fase terdispersi dan

medium pendispersi berturut-turut, g adalah percepatan gravitasi medium pendispersi dalam poise.

Jumlah partikel yang mengendap dalam suspensi berhubungan dengan ukuran partikelnya dan berat jenis dengan kecepatan dari medium suspensi. Gerak Brown atau acak mungkin memberikan efek yang signifikan akan ada atau tidaknya flokulasi dalam system.

Hukum Stoke's kecepatan pengendapan yang seragam dari partikel spheris diatur oleh hokum Stoke's :

$$V = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}$$

Dimana V adalah kecepatan pengendapan dalam cm/sec, r adalah jari-jari dari partikel dalam cm. ρ_1 dan ρ_2 berturut-turut adalah berat jenis (g/cm^3) dari fase terdispersi dari medium pendispersi. g adalah percepatan gravitasi ($980,1 \text{ cm/sec}^2$) dan η adalah viskositas Newtonian dari medium pendispersi dalam fase (g/cm sec).

G. UKURAN PARTIKEL

Salah satu pertimbangan penting dalam formulasi suspensi adalah ukuran partikel obat. Dimana pengendapan obat yang tidak larut, distribusi yang tidak merata dapat terlihat. Tujuan utama formulator adalah memperlambat atau mencegah pengendapan dari partikel obat. Partikel pengendapan dapat menjadi "caking", dimana lempeng yang menyebar pada endapan. Pendispersian kembali suspensi yang telah "cake" sulit bahkan tidak mungkin. Pasien akan menerima dosis yang berlebih dari obat jika diberikan dari suspensi yang mengandung partikel yang rusak

tapi sebelumnya obat mengendap membentuk cake. Seharusnya ditandai bahwa dalam beberapa saat endapan mudah didispersikan kembali untuk menghasilkan konsentrasi obat yang seragam. Pengendapan tidak beresiko pada pasien dan jarang dipertimbangkan sebagai masalah dalam formulasi. Hubungan faktor yang menjelaskan pada kecepatan pengendapan partikel atau sedimentasi adalah hukum Stoke's:

$$V = \frac{d^2(\rho_2 - \rho_1)g}{18\eta}$$

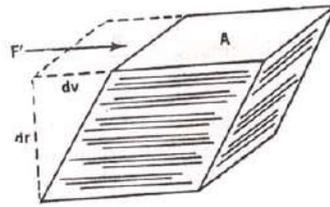
Dimana	V	=	kecepatan partikel mengendap
	d	=	diameter partikel
	ρ_2	=	berat jenis partikel
	ρ_1	=	berat jenis medium pendispersi
	g	=	kecepatan gravitasi
	η	=	viskositas medium pendispersi

Persamaan di atas digambarkan bahwa faktor yang berpengaruh dalam laju pengendapan adalah diameter partikel karena kecepatan langsung berhubungan secara proporsional dengan ukuran diameter partikel, partikel kecil lebih lambat mengendap dibandingkan partikel yang besar. Jika partikel lebih kecil dari 3 μm dan berat jenisnya tidak lebih dari 20% dari pembawanya, partikel yang tersisa dapat terdispersi karena adanya gerak Brown.

H. TIPE-TIPE ALIRAN

1. Sistem Newtonian

Hukum aliran dari Newton. Pertimbangan "block" dari cairan yang terdiri dari molekul dengan lempeng sejajar sama dengan kartu deck, yang ditunjukkan oleh gambar :



Lapisan di bawah dijelaskan untuk pencampuran dalam tempat. Jika cairan pada bagian atas dipindahkan pada kecepatan konstan, setiap lapisan lebih rendah dipindahkan dengan kecepatan yang proporsional secara langsung sampai jarak pembentukan lapisan stationer paling dasar. Perbedaan kecepatan (dv) antara dua bidang cairan dipisahkan oleh suatu jarak yang kecil sekali (dr) adalah perbedaan kecepatan atau rate of shear dv/dr . Gaya per satuan luas F/A diperlukan untuk menyebabkan aliran, ini disebut shearing stress. Newton adalah orang pertama yang mempelajari sifat-sifat aliran dari cairan secara kuantitatif. Dia menemukan bahwa makin besar viskositas suatu cairan akan makin besar pula gaya per satuan luas (shearing stress) yang diperlukan untuk menghasilkan suatu rate of shear tertentu. Oleh karena itu, rate of shear harus berbanding langsung dengan shearing stress atau :

$$\frac{F}{A} = \eta \frac{dv}{dr}$$

Dimana: η adalah koefisien viskositas, biasanya dinyatakan hanya sebagai viskositas saja.

2. Sistem Non-Newtonian

Farmasis mungkin lebih sering menemukan larutan non-Newtonian daripada larutan sederhana dan farmasis seharusnya mempunyai metode yang cocok untuk mempelajari substansi yang kompleks ini. Non Newtonian bodies adalah zat-zat yang tidak mengikuti persamaan aliran Newton, dispersi heterogen cairan dan padatan seperti larutan, koloid, emulsi suspensi cair, salep dan produk-produk serupa masuk dalam kelas ini. Jika bahan-bahan non-Newtonian dianalisis dalam suatu viskometer putar dan hasilnya diplot, diperoleh berbagai kurva konsistensi yang menggambarkan adanya 3 kelas aliran yaitu plastis, pseudoplastis, dan dilatan.

ALIRAN PLASTIS

Seperti bahan baku diketahui sebagai Bingham bodies dalam menentukan sifat reologi modern dan dalam pembahasan pertama untuk mempelajari bahan plastik dalam suatu cara yang sistematis. Kurva aliran plastis tidak melalui titik asal tetapi memotong sumbu shearing stress (atau akan memotong jika bagian lurus dari kurva tersebut diekstrapolisasi ke sumbu) pada suatu titik tertentu yang dikenal sebagai nilai yield. Bingham bodies tidak akan mengalir sampai shearing stress dicapai sebesar nilai yield tersebut. Pada harga stress dibawah nilai yield zat bertindak seperti bahan elastis. Ahli reologi menggolongkan Bingham Bodies sebagai suatu bahan yang memperlihatkan nilai yield, seperti halnya zat padat. Sedangkan zat-zat yang mulai mengalir pada shearing stress terkecil didefinisikan sebagai cairan nilai yield adalah suatu sifat yang terpenting dari dispersi-dispersi tertentu.

Slop dari reogram diistilahkan dengan mobility, yang sama dengan aliran dalam sistem newtonian dan aliran ini kebalikan dari viskositas plastik. Persamaan aliran plastik dijelaskan :

$$U = \frac{(F - f)}{G}$$

Dimana f adalah nilai yield atau intersep pada sumbu shear stress dalam dynes cm^{-2} dan F dan G telah didefinisikan sebelumnya.

ALIRAN PSEUDOPLASTIS

Produk farmasetik dalam jumlah besar, termasuk bahan alam dan gum sintetik seperti dispersi cairan dari tragacanth, natrium alginat, metilselulosa, dan natrium karboksimetilselulosa, menunjukkan aliran pseudoplastis. Sebagai aturan umum, aliran pseudoplastis diperlihatkan oleh polimer-polimer dalam larutan yang merupakan kebalikan dari sistem plastis yang tersusun dari partikel-partikel yang terflokulasi dalam suspensi kurva konsistensi. Untuk bahan pseudoplastis mulai pada titik asal atau paling tidak mendekatinya pada rate of shear rendah. Akibatnya berlawanan dengan Bingham Bodies tidak ada nilai yield. Tetapi karena tidak ada bagian kurva yang linier maka kita tidak dapat menyatakan viskositas dari suatu bahan pseudoplastis dengan suatu harga tunggal.

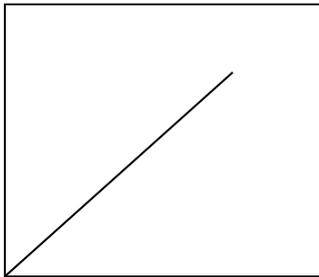
Viskositas zat pseudoplastis berkurang dengan meningkatnya rate of shear dimana viskositas nyata bisa diperoleh pada setiap kurva rate of shear dan kemiringan tangga (garis singgung) pada kurva pada titik yang tertentu (khas). Viskositas yang nyata diperoleh dari rate of shear yang membentuk tangen-slope dari kurva pada titik tertentu. Tipe yang paling baik diwakili oleh pseudoplastis pada waktu yang sama, bagaimanapun mungkin diplot dari kurva konsistensi keseluruhan.

ALIRAN DILATAN

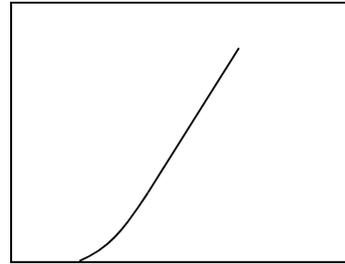
Suspensi-suspensi tertentu dengan persentase zat padat terdispersi yang tinggi menunjukkan peningkatan dalam daya hambat untuk

mengalir dengan meningkatnya rate of shear, sistem seperti itu sebenarnya volumenya meningkat jika terjadi shear dan oleh karena itu diberi istilah dilatan. Seharusnya kemiringan sudut segera terlihat bahwa tipe aliran ini adalah kebalikan dari tipe yang dipunyai oleh sistem pseudoplastis. Sementara bahan pseudoplastis seringkali diberi "shear thickening system". Jika stress dihilangkan, suatu sistem dilatan kembali ke keadaan fluiditas aslinya.

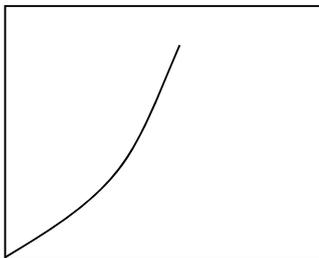
Zat-zat yang mempunyai sifat-sifat aliran dilatan adalah suspensi-suspensi yang berkonsentrasi tinggi (kira-kira 50% atau lebih) dari partikel-partikel kecil yang mengalami deflokulasi.



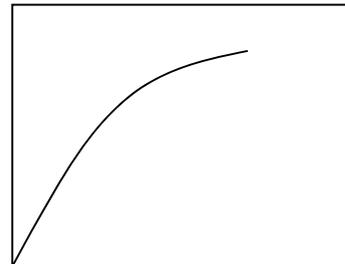
shearing stress (aliran newtonian)



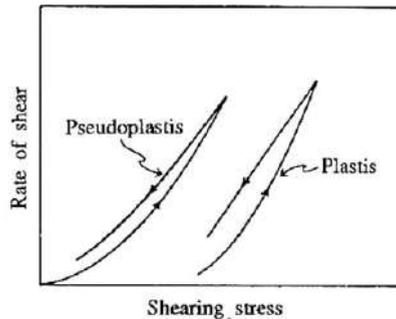
shearing stress (aliran plastis sederhana)



shearing stress (aliran pseudoplastis)



shearing stress (aliran dilatan)



Gambar 1. Sifat-sifat aliran Non Newtonian

THIXOTROPY

Thixotropy, yang mungkin dapat dilihat dari kedua sistem plastik dan pseudoplastik adalah sifatnya melalui fakta bahwa shear of rate akan memberikan shearing stress akan bervariasi tergantung dari apakah shearing ratenya meningkat atau menurun. Thixotropy adalah ukuran dari peleburan dan penyusunan kembali dari struktur dalam sistem. Sistem thixotropy terdiri dari jaringan terstruktur dari partikel koloidal. Saat istirahat struktur ini dikonversikan beberapa derajat kekakuan dari sistem, tetapi ketika dikacaukan oleh goyangan atau kocokan, sistem akan mulai mengalir. Kemudian bergerak oleh shear stress, struktur akan mulai terbentuk kembali. Struktur partikel serbuk dapat kembali tergantung dari waktunya dan dapat terjadi beberapa menit, jam atau hari. Selama waktu ini produk dapat dituang dari wadah. Viskositasnya nyata dari sistem thixotropik tidak hanya tergantung dari shear rate dan shear stress, tetapi juga pada fungsi di bawah shear (potongan kurva).

Sifat nyata dari sistem thixotropik adalah adanya histeresis loop, yang dibentuk melalui kurva di atas atau di bawah rheogram. Wilayah dari histeresis loop telah diharapkan mempunyai ukuran kerusakan atau penyusunan kembali dari struktur kompak, sistem thixotropik dan dapat lebih mudah diperoleh.

I. ALIRAN YANG DIINGINKAN

Thixotropi adalah suatu sifat yang diinginkan dalam suatu system farmasetik cair yang idealnya harus mempunyai konsentrasi yang tinggi dalam wadah namun dapat dituang dan disebar dengan mudah. Kombinasi dan aliran pseudoplastis dan bahan pensuspensi thixotropik seperti natrium, karboksimetilselulosa dan bentonit, memberikan karakteristik yang diinginkan dalam suspensi. Selama penyimpanan, partikel membentuk struktur gel jika dikocok suspensi akan mengalir dengan mudah.

J. KOMPOSISI SUSPENSI

1. Komponen dari sistem suspensi
 - a. Bahan pembasah
 - b. Bahan pendispersi atau deflokulasi
 - c. Bahan pengflokulasi
 - d. Bahan pengental
2. Komponen dari pembawa suspensi
 - a. Pengontrol pH / buffer
 - b. Bahan osmotik
 - c. Bahan pewarna, pengaroma, dan pengharum
 - d. Pengawet untuk mengontrol pertumbuhan mikroba
 - e. Cairan pembawa

Sedangkan komposisi suspensi secara umum adalah

1. Bahan pensuspensi : bahan pensuspensi digunakan untuk memperlambat pengendapan sehingga keseragaman dosis dapat diukur, untuk mencegah pengendapan dari massa konsentrat yang

- sulit untuk tersuspensi kembali, dan untuk mencegah koagulasi dari bahan berlemak.
2. Bahan pembasah, penambahan bahan yang mengurangi tegangan permukaan air sangat menolong untuk meningkatkan dispersi dari bahan yang tidak larut.
 3. Tambahan suspensi: alkohol, gliserin, PEG 400 dan 4000, larutan sorbitol, sirup, madu dan campuran polihidro lain menolong dalam meningkatkan kualitas suspensi dan memberikan reduksi dalam viskositas.
 4. Pengawet

K. TIPE SUSPENSI DAN PERBEDAANNYA

Deflokulasi	Flokulasi
1. Partikel berada dalam suspensi dalam wujud yang memisah	1. Partikel membentuk agregat bebas
2. Laju pengendapan lambat karena partikel mengendap terpisah dan ukuran partikel minimum.	2. Laju pengendapan tinggi karena partikel mengendap sehingga flokulasi yang merupakan komposisi partikel.
3. Endapan yang terbentuk lambat	3. Endapan yang terbentuk cepat
4. Endapan biasanya menjadi sangat padat karena berat dari lapisan atas dari bahan endapan yang mengalami gaya tolak menolak antara partikel dan cake yang keras terbentuk dimana merupakan kesulitan jika mungkin didispersi kembali.	4. Partikel tidak mengikat kuat dan keras satu sama lain tidak terbentuk lempeng. Endapan mudah untuk didispersikan kembali dalam bentuk suspensi aslinya.
5. Suspensi penampilan menarik karena tersuspensi untuk waktu yang lama supernatannya juga keruh bahkan ketika pengendapan terjadi.	5. Suspensi menjadi keruh karena pengemasannya yang optimal dan supernatannya jernih. Hal ini dapat dikurangi jika volume endapan dibuat besar, idealnya volume endapan harus meliputi volume suspensi.

PARAMETER PENGENDAPAN SUSPENSII

- ❖ Suspensi deflokulasi $F_n = 0,15$
- ❖ Suspensi terflokulasi $F = 0,75$ $\beta = 5,0$

L. VOLUME PENGENDAPAN

Volume Pengendapan atau volume endapan, F merupakan perbandingan keseimbangan volume dari endapan. V_u dengan volume total dari suspensi V_o sehingga :

$$F = V_u / V_o$$

Volume suspensi dimana tampak didiami atau ditempati oleh peningkatan endapan, nilai dari F dimana range yang normal peningkatannya menjadi 0 sampai 1. Suatu sistem dimana $F = 0,75$ sebagai contoh 75% dari total volume dalam wadah rupanya terbentuk secara bebas dalam bentuk pori-pori flok sedimen. Dapat diilustrasikan ketika $F = 1$, tidak ada endapan rupanya melewati sistem yang terflokulasi. Suspensi yang ideal ini dibawah kondisi, tidak ada endapan yang terjadi, caking juga kadang tidak ada.

Dua parameter yang berguna yang bisa diturunkan dari penelitian pengendapan atau lebih tepat pengendapan adalah volume pengendapan dari derajat flokulasi.

Volume pengendapan F , didefinisikan sebagai perbandingan dari volume akhir endapan, V_u , terhadap volume awal dari suspensi V_o , sebelum mengendap. Jadi

$$F = \frac{V_u}{V_o}$$

Volume pengendapan dapat mempunyai volum yang bergerak kurang dari 1 sampai lebih besar dari 1 dan dalam hal ini, volume akhir endapan (F) adalah lebih kecil dari volume awal dari suspensi, dimana $F = 0,5$. Jika volume endapan dalam suatu suspensi, $F = 1$. Produk yang demikian dikatakan dalam keseimbangan flokulasi (floculation equilibrium) dan menunjukkan tidak adanya supernatan yang jernih pada pendiaman. Oleh karena itu, secara farmasetik dapat diterima. F dapat mempunyai harga lebih dari 1, yang berarti bahwa volume akhir endapan adalah lebih besar dari volume suspensi awal. Hal ini akan terjadi karena hasil flokulat yang terbentuk dalam suspensi adalah sebegitu longgar dan lunak sehingga volume yang dapat dicapai lebih besar dari suspensi awal. Keadaan ini terlihat pada gambar dibawah ini, di mana telah ditambahkan pembawa ekstra yang cukup untuk mengendapkan. Dalam contoh terlihat $F = 1,5$.

Volume pengendapan hanya memberikan jumlah flokulasi secara kualitatif karena adanya titik pembanding yang berarti. Suatu parameter yang lebih berguna untuk flokulasi adalah P, derajat flokulasi.

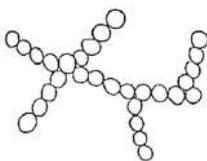
M. JENIS-JENIS AGREGAT

Pertama perlu diingat agregat jaringan terbuka atau flokula, agregat ini dikarakteristikan dengan suatu jaringan terbuka, lunak, dan berserat dari partikel-partikel yang teragregasi, strukturnya kaku sekali maka agregat-agregat ini mengendap dengan cepat membentuk sedimen yang tinggi dengan mudah dapat didispersikan kembali, karena partikel-partikel yang membentuk agregat masing-masing cukup jauh terpisah dengan lainnya untuk menghindarkan caking.

Kedua, agregat tertutup atau koagula, agregat ini dikarakteristikan oleh suatu kemasakan kuat yang dihasilkan oleh pengikatan lapisan

permukaan. Agregat ini mengendap perlahan-lahan ke ketinggian sedimen rendah yang mendekati kerapatan sedimen dari suatu sistem partikel kecil yang terdispersi yang dibicarakan dalam paragraf berikut. Dilihat dari sifatnya endapan yang tersusun dari agregat tertutup tidak didispersikan kembali. Afinitas dari lapisan tipis permukaan satu dengan lainnya bertanggung jawab untuk kelenturan agregat, tak hanya dalam agregat cenderung membentuk suatu agregat tunggal besar yang terikat lapisan, yang sulit untuk terdispersi kembali (jika mungkin). Lapisan tipis permukaan yang mengakibatkan pembentukan koagula seringkali adalah surfaktan, gas, cairan-cairan yang tidak saling bercampur dengan air (dalam hal suspensi bukan air).

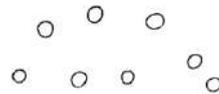
Selain 2 tipe agregasi yang baru dibicarakan, farmasis harus mengetahui tentang bentuk teragregasi atau bentuk terdispersi sebagai kesatuan kompak. Seperti digambarkan dalam gambar, sedimen sedimen dari tipe suspensi ini secara perlahan-lahan (jika dibandingkan dengan tipe agregat terbuka dan tertutup) mencapai ketinggian sedimen yang rendah dan karena permukaan partikel berdekatan dengan pengendapan maka memiliki potensial tinggi untuk caking, karena mudahnya pembentukan jembatan kristal yang meluas. Jelaslah bahwa suspensi farmasi harus dapat terdispersi kembali hanya dengan pengadukan ringan untuk menjaga keseragaman pemberian dosis.



Agregasi suspensi terbuka



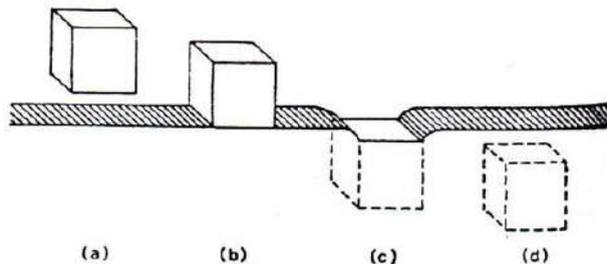
Agregasi suspensi tertutup



Suspensi terdispersi

N. MEKANISME PEMBASAHAN

Tahap pertama dalam pembasahan suatu serbuk adalah pembasahan adhesional dimana permukaan padat berhubungan dengan permukaan cairan. Tahap ini ekuivalen dengan perubahan dari tahap a ke tahap b dalam gambar. Partikel kemudian ditekan di bawah permukaan cairan ketika pembasahan pencelupan terjadi (b ke c) selama tahap ini terbentuk antar muka padat-cair dan antar muka padat-udara hilang. Akhirnya cairan menyebar ke seluruh permukaan zat padat apabila pembasahan penyebaran terjadi. Kerja pembasahan penyebaran sama dengan kerja untuk membentuk antar muka padat-cair dan cair-gas dikurangi hilangnya antar muka padat-gas.



Keterangan : a - b → pembasahan adhesional
 b - c → pembasahan pencelupan
 c - d → pembasahan penyebaran

Gambar 2. Mekanisme pembasahan

Membasahkan partikel. Dispersi awal dari suatu serbuk yang tidak larut dalam pembawa merupakan suatu tahap yang paling dalam dari proses pembuatan dan memerlukan pertimbangan lebih lanjut. Serbuk seringkali ditambahkan kedalam pembawa, terutama dalam pembuatan berskala besar, dengan menaburkan pada permukaan cairan. Seringkali

sulit untuk mendispersikan serbuk yang mengandung lapisan udara yang teradopsi, atau yang mengandung sedikit lemak atau kontaminan lain. Serbuk tersebut tidak dapat dibasahi dengan segera, dan walaupun mungkin mempunyai kerapatan yang tinggi, serbuk akan mengambang pada permukaan cairan tersebut. Zat-zat yang berada dalam serbuk harus diingat mempunyai efek ini karena masuknya udara, dan zat ini gagal untuk dibasahi bahkan jika dipaksa berada dibawah permukaan dari medium suspensi.

Daya membasahi (*wettability*) dari suatu serbuk ditentukan dengan mudah dengan mengamati sudut kontak yang di buat oleh serbuk dengan permukaan cairan. Sudut kontak ini mendekati 90° jika partikel tersebut mengambang pada cairan. Suatu serbuk yang melayang dibawah cairan mempunyai sudut yang lebih kecil, dan serbuk yang tenggelam jelas menunjukkan tidak adanya sudut kontak. Serbuk yang tidak mudah dibasahi dan dengan demikian menunjukkan suatu sudut kontak yang besar seperti sulfur, arang aktif (*charcoal*), dan magnesium stearat, dikatakan hidrofobik. Serbuk yang dapat dibasahi dengan segera oleh air bila bebas dari kontaminan yang terabsorpsi disebut hidrofilik. Zink oksida, talk dan magnesium karbonat termasuk dalam kelas ini.

Surfaktan sangat berguna dalam mengurangi tegangan antar muka antar partikel-partikel zat padat dan suatu pembawa dalam pembuatan suatu suspensi. Sebagai akibat dari tegangan permukaan yang menjadi rendah, perpanjangan sudut kontak diperendah, udara digantikan dari permukaan partikel, dan akan terjadi pembasahan dan deflokulasi. Gliserin dan zat higroskopis yang serupa juga berharga dalam menambah kelarutan zat-zat yang tidak larut. Secara nyata gliserin mengalir ke dalam ruang antar partikel untuk menggantikan udara dan selama berlangsungnya pencampuran, pelapisan dan pemisahan zat tersebut sehingga air dapat menembusi dan membasahi masing-masing

partikel tersebut. Dispersi dari partikel koloidal (gum) dengan alkohol, gliserin dan propilenglikol, yang membiarkan air untuk berpenetrasi ke celah-celah antar partikel tersebut adalah suatu mekanisme yang sering terjadi pada sediaan suspensi.

Untuk memilih zat pembasah yang mempunyai kemampuan yang baik untuk mempenetrasi massa serbuk, Hiestand telah menggunakan suatu palung sempit dengan panjang beberapa inchi yang terbuat dari hidrofobik, seperti teflon atau dilapis dengan malam parafin. Pada salah satu ujung dari palung ditempatkan serbuk tersebut dan pada ujung yang lain larutan dari zat pembasah. Laju penetrasi zat pembasah kedalam serbuk kemudian dapat diamati secara langsung.

O. SUDUT KONTAK

Aksi yang paling penting dari suatu bahan pembasah adalah menurunkan sudut kontak antara permukaan dan cairan pembasah. Sudut kontak adalah sudut antara tetes cairan dan permukaan yang mana partikel itu akan menyebar. Seperti ditunjukkan pada gambar dibawah ini. Sudut kontak antara padatan dengan cairan dapat 0° , terbasahi secara sempurna atau ini dapat kira-kira 180° , dimana pembasahan tidak sempurna, sudut kontak dapat juga mempunyai beberapa nilai antara batasannya, seperti digambarkan dalam sketsa, Pada persamaan tegangan permukaan atau tegangan antar muka dapat dinyatakan dalam:

$$\gamma_s = \gamma_{sL} + \gamma_L \cos \theta$$

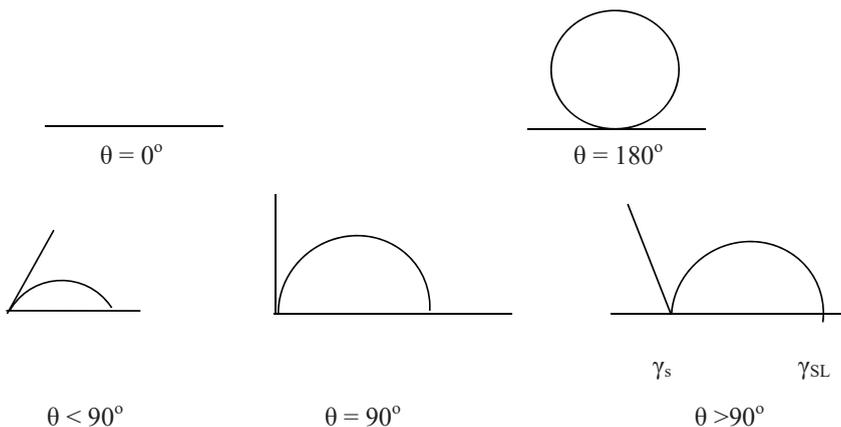
Yang dikenal sebagai persamaan Young

Saat persamaan diatas disubstitusikan ke dalam persamaan akan menjadi:

$$S = \gamma_L (\cos \theta - 1)$$

Penggabungan persamaan dihasilkan : $\omega_a = \omega_{SL} = \gamma_L (1 + \cos \theta)$

Persamaan diatas adalah suatu bentuk pilihan dari persamaan Young. Sudut kontak antara suatu tetesan air dengan permukaan minyak, saat cairan yang digunakan air, membasahi permukaan minyak yang tidak sempurna. Saat satu tetes air ditempatkan dalam permukaan gelas yang bersih ini akan menyebar secara spontan dan tidak ada sudut kontak. Hasil ini dapat dijelaskan dengan menggunakan air yang mempunyai koefisien penyebaran yang tinggi pada gelas bersih, atau dengan menetapkan sudut kontak antara air dan gelas adalah nol. Jika bahan pembasah yang tepat ditambah dalam air, larutan akan menyebar secara spontan pada permukaan berlemak. Untuk bahan pembasah agar berfungsi efisien, dengan kata lain, untuk menunjukkan sudut kontak yang rendah, ini seharusnya mempunyai HLB sekitar 6 - 9.



Gambar 3. Derajat sudut kontak serbuk

Persamaan Young menyatakan bahwa sudut kontak akan $<90^\circ$, jika interaksi antara padatan dan cairan lebih besar daripada interaksi antara padatan dan udara, misalnya $\gamma_{S/L} > \gamma_{S/A}$. Di bawah kondisi ini, pembasahan terjadi. Garis pedoman umumnya adalah padatan yang siap dibasahi jika sudut kontak dengan fase cair adalah kurang dari 90° . Tabel ini menunjukkan aturan ini, saat padatan diketahui mudah dibasahi, seperti KCl, NaCl dan laktosa yang mempunyai sudut kontak paling rendah. Sudut kontak yang menarik dari kloramfenikol meningkat dari 59° - 125° mengindikasikan suatu perubahan menjadi permukaan yang tidak terbasahi ketika ester palmitat dibentuk. Bahan lain yang diketahui susah untuk dibasahi seperti polietilen yang memiliki densitas tinggi, dimagnesium stearat memiliki sudut kontak lebih besar dari 90° .

Tabel 3. Sudut kontak dari bahan aktif pada sediaan suspensi

Bahan	Sudut kontak (o)	Bahan	Sudut kontak (o)
KCl	21	Sulfadiazin	71
NaCl	28	Aspirin	75
Laktosa	30	Fenasetin	78
Kofein	43	Heksobarbital	88
Acetaminofen	59	Polietilen (densitas tinggi)	100
Kloramfenikol	59	Asam salisilat	103
Fenobarbital	70	Mg stearat	121
Kloramfenikol palmitat	125		

P. BAHAN PEMBASAHI

Penambahan bahan yang menurunkan tegangan permukaan dari air sangat membantu dalam peningkatan dispersi bahan tidak larut, dioktil, natrium sulfasuksinat dan natrium lauril sulfat, walaupun rata-

rata tidak toksik, sangat sering digunakan dalam sediaan eksternal. Sebagai contoh telah ditemukan dalam penambahan 1 fl.oz dari 10 % larutan dioktil natrium sulfasuksinat ke galon sangat meningkatkan kualitas larutan calamin.

Bahan pembasah adalah surfaktan dimana ketika dilarutkan dalam air, menurunkan sudut kontak dan membantu dalam mengganti tempat dari fase udara pada permukaan dan menggantinya dengan fase cairan, contoh aplikasi dari pembasahan dalam farmasi dan obat yang termasuk penggantian dari udara dari permukaan sulfur, arang dan serbuk-serbuk lain untuk tujuan tertentu.

Dari dispersi obat-obatan ini dalam larutan pembawa, penggantian udara dari matriks dari blok yang halus sehingga larutan obat dapat diabsorpsi untuk aplikasinya ke berbagai area tubuh, pemindahan dari kotoran dengan menggunakan deterjen dalam pencucian luka-luka dan penggunaan larutan obat dan disemprotkan ke permukaan kulit dan membran mukosa.

Menurut Idson dan Scheer, tentu zat padat sangat mudah dibasahi dengan cairan, meskipun ada yang tidak. Sudut pembasahan tergantung pada afinitas obat terhadap air dan sebaliknya bahan padatan hidrofilik atau hidrofobik. Padatan hidrofilik sangat mudah dibasahkan dengan air dan dapat meningkatkan viskositas dari cairan pensuspensi. Padatan hidrofobik menolak air tetapi dapat dibasahkan dengan larutan non polar ketika pembasahannya tepat. Selanjutnya biasanya dapat digabungkan dalam suspensi tanpa menggunakan bahan pembasah. Obat mayoritas dalam cairan suspensi adalah hidrofobik. Ini sulit untuk disuspensikan dan sering terflokulasi pada permukaan air dan larutan polar untuk memerangkap udara karena kurang terbasahi.

Bahan pembasah adalah surfaktan yang menurunkan tegangan antar muka dan sudut kontak antara partikel padat dan cairan pembawa, Jika menurut Hienstan, bahan pembasah adalah kehadiran di saat serbuk ditambahkan dengan cairan pembawa. Penetrasi dari fase cair ke dalam serbuk dengan kecepatan yang cocok untuk mengeluarkan udara dari partikel dan dihasilkan pembasahan partikel akan tercelup atau terbagi dengan sedikit pengadukan. Menurut teori HLB, range yang paling baik untuk pembasahan dan penyebaran dengan surfaktan non ionik antara 7 dan 10.

Sejumlah surfaktan mungkin digunakan sebagai bahan pembasah farmasetik dimana nilai HLB setiap surfaktan berbeda beda untuk pembasahan optimum yang lebih besar daripada range normal yang direkomendasikan. Konsentrasi dari surfaktan biasanya bervariasi dari 0,05% s/d 0,5% dan tergantung pada bahan padat yang dimaksudkan untuk suspensi.

Penggunaan surfaktan sebagai bahan pembasah juga akan memperlambat pembentukan kristal. Pada lain pihak, konsentrasi surfaktan kurang dari 0,05% dapat menghasilkan pembasahan yang tak sempurna. Konsentrasi yang lebih besar dari 0,5% surfaktan akan melarutkan partikel-partikel yang lebih halus dan berperan penting untuk muatan dalam distribusi ukuran partikel dan pembentukan kristal.

Surfaktan HLB tinggi juga sebagai bahan pembusa, bagaimanapun, busa tidak diinginkan selama pembasahan dari formulasi suspensi. Sebagai tambahan, tipe ionik, lebih efektif pada range konsentrasi tertentu daripada tipe nonionik, dimana dipertimbangan kepekaan pH dan ketidakcampuran dengan banyak zat tambahan.

Surfaktan paling banyak kecuali polimer yang rasanya pahit, dimana bertentangan dengan sifat umum surfaktan digunakan sebagai suspensi

oral. Meskipun demikian polisorbat 80 masih paling banyak digunakan secara luas sebagai surfaktan untuk formulasi suspensi karena kurang toksik dan ketercampuran dengan zat tambahan formulasi. Jumlah pembasahan sering ditentukan dengan ukuran tempat dari sejumlah serbuk yang permukaannya tidak terganggu oleh air yang dikandung yang memberikan konsentrasi surfaktan. Ukuran waktu yang diperlukan untuk terbasahi secara sempurna dan serbuk tercelup. Sebagai contoh, Carino dan Morlet menemukan waktu pencelupan yang cepat untuk padatan hidrofobik ($SpG > 1$) dengan konsentrasi 0,015% dari Natrium USP dalam air dimana konsentrasi misel kritis di atas surfaktan. Penulis juga menyatakan bahwa proses pembasahan melalui penetrasi air masuk ke dalam pori-pori serbuk dengan penyebaran dari pembasahan agregat serbuk yang utama dari pencelupan.

Penambahan sejumlah kecil elektrolit netral seperti KCl, telah ditemukan untuk menurunkan konsentrasi misel kritikal dan tegangan antar muka dari larutan surfaktan dan kemudian memperbaiki pembasahan. Suspensi yang dihasilkan, bagaimanapun lebih mudah membentuk agregat flokulasi. Disamping itu, istilah yang diperkenalkan oleh W. Griffin untuk menjelaskan keseimbangan hidrofilik lipofilik atau bagian dari surfaktan non ionik yang telah memiliki nilai numerik antara 1 dan 20.

Surfaktan, polimer hidrofil dan lempung (clays) tertentu digunakan sebagai bahan pembasah untuk membantu pendispersian bahan hidrofobik. USP 23 memasukkan 24 surfaktan sebagai bahan pembasah atau pelarut. Na CMC, bentonit, Aluminium Mg Silikat, dan dioksida silikon koloid juga dilaporkan membantu dispersi koloid. Juga dilaporkan membantu dispersi bahan obat. Gliserin, PG dan alkohol digunakan secara luas. Konsentrasi alkohol digunakan sebagai bahan pembasah 0,008%, 0,1% dan 0,26%. Formulator

memilih bahan pembasah untuk mengoptimalkan dispersi bahan obat pada konsentrasi efektif terendah. Bahan ini dipilih dengan berbagai pertimbangan pada kemampuannya untuk memberikan gabungan dari kemampuan pembasahnya. Bahan yang bersifat hidrofobik dapat menarik serbuk-serbuk pada ujung yang satu sedangkan larutan dari bahan ditempatkan pada ujung yang lainnya. Bahan yang lebih baik akan memiliki laju yang lebih cepat pada penetrasi melalui serbuk. Uji yang lain untuk mengevaluasi kemampuan pembasah dengan penetasan larutan dari bahan pembasah pada serbuk obat yang akan menyebar di atas potongan lempeng tipis. Bahan pembasah yang lebih baik membawa serbuk lebih banyak melewati lempengan tipis daripada bahan pembasah yang buruk.

Q. BAHAN PENDEFLOKULASI

Mitsui dan Katada menunjukkan bahwa kemampuan terdispersi dari serbuk dalam air tergantung dari besarnya jarak dari permukaan muatan dan berat jenis partikel, apakah serbuk telah terdispersi dengan penampakan pengadukan mekanik atau tidak. Bahan pendeflokulasi adalah garam organik polimerisasi dari asam sulfonat dari kedua tipe alkil aril atau aril alkil dapat mengubah permukaan muatan dari partikel melalui absorpsi fisika. Polielektrolit spesial ini mengikuti trade names “ Daxad (Dewey and almay chemical Co, Cambridge, MA). Darvan(RT. Vanderbilt Co., New York, NY), Maras pere (Marathon Corp, Rothschild, Wi) dan orzan (Crown zeiter-bach, camas, WA). Mekanisme aksinya tidak begitu dipahami, tetapi polielektrolit ini ada dimana berfungsi memproduksi dan meningkatkan muatan negatif yang sudah ada untuk membantu meningkatkan pendispersian. Pengurangan gaya kohesif antara partikel primer melalui gaya tolak menolak dari muatan sejenis membantu menghancurkan flokulasi dan aglomerat dan juga membantu dispersi.

Tidak seperti surfaktan, bahan ini tidak menurunkan tegangan antarmuka. Oleh karena itu, mereka tidak atau sedikit memiliki tendensi untuk menghasilkan busa atau partikel basah. Kebanyakan deflokulan, bagaimanapun secara umum tidak semuanya dianggap aman untuk penggunaan internal dan sebagai hasilnya, pendispersi yang hanya dapat terdispersi untuk produk internal adalah lecithin (secara alami terjadi campuran dari fosfomida dan fosfolipida), yang berhubungan dengan aktivitas untuk mendeflokulasi yang dijelaskan di atas. Lecithin adalah substansi yang alami terjadi dan bervariasi dalam kelarutan airnya dan sifat kemampuan terdispersinya agar memperoleh hasil yang reproduibel, spesifikasi bahan mentah yang pantas dari lecithin harus dikontrol ketat.

R. BAHAN PENFLOKULASI

Elektrolit netral sederhana (1:1) dan (2:1 atau 3:1) dalam larutan mampu mengurangi zeta potensial dari muatan partikel tersuspensi menjadi nol dianggap sebagai bahan penflokulasi primer. Mekanisme dari aktivitasnya membentuk flokulan yang stabil telah dijelaskan secara detail. Konsentrasi kecil (0,01-1%) dari elektrolit netral, seperti NaCl atau KCl, sering cukup untuk menginduksi flokulasi dari muatan yang lemah, tidak larut air, non elektrolit organik, seperti steroid. Pada kasus ini dari muatan yang lebih tinggi, polimer tidak larut dan jenis elektrolit pada konsentrasi yang sama (0,01-1%)

Dari ion divalen atau trivalen larut air, seperti garam kalsium dan aluminium atau sulfat, sitrat, dan fosfat, biasanya diterima untuk mencapai bentuk flokulan tergantung muatan partikel, positif atau negatif, sering garam-garam ini digunakan bersama-sama dalam formula sebagai pH buffer dan bahan penflokulasi.

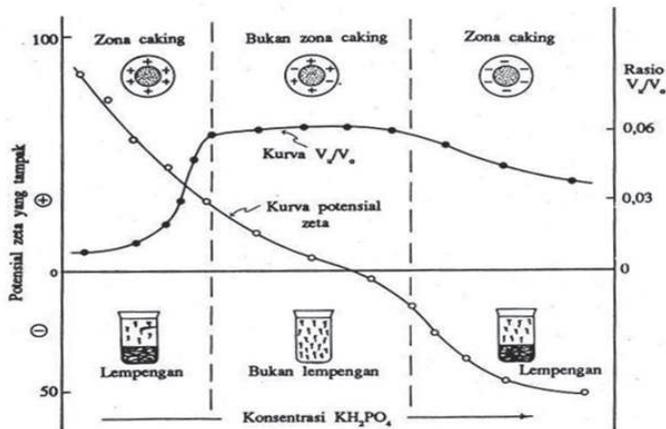
Elektrolit bekerja sebagai zat yang mengflokulasi dengan mengurangi barier elektrik antara partikel-partikel tersebut, dapat dibuktikan oleh suatu pengurangan dalam potensial zeta dan pembentukan suatu jembatan antar partikel-partikel yang berdekatan sehingga terjadi ikatan antar partikel tersebut dalam suatu struktur yang tersusun longgar.

Jika kita mendispersikan partikel-partikel bismuth subnitrat dalam air, kita mendapatkan bahwa berdasarkan penyelidikan mobilitas elektroforetik, partikel-partikel tersebut mempunyai suatu muatan positif besar, potensial zeta. Dikarenakan oleh gaya tolak menolak yang kuat antar partikel-partikel yang berdekatan, sistem tersebut dipeptisasi atau defleklasi. Dengan membuat suatu seri suspensi bismuth subnitrat yang mengandung konsentrasi kalium fosfat berbasas satu yang meningkat. Haines dan Martin sanggup menunjukkan suatu korelasi antara potensial zeta yang kompleks dan volume pengendapan caking (pembentukan lempengan yang keras), dan flokulasi.

Penambahan ke dalam partikel-partikel bismuth subnitrat yang tersuspensi menyebabkan potensial zeta berkurang. Oleh karena itu, adsorpsi dari anion fosfat yang bermuatan negatif. Dengan penambahan elektrolit selanjutnya, potensial zeta akhirnya mencapai nol dan kemudian naik dengan arah negatif, seperti terlihat pada gambar. Pengujian mikroskopik dari berbagai suspensi menunjukkan bahwa pada suatu potensial zat positif, terjadi flokulasi maksimum dan akan berlanjut sampai potensial zat cukup negatif untuk terjadinya deflokulasi lagi. Onset (waktu mulai) flokulasi bersamaan dengan volume pengendapan maksimum yang ditentukan. F tetap konstan selagi flokulasi masih ada, dan hanya jika potensial zeta menjadi cukup negatif untuk mengakibatkan peptisasi kembali, maka volume pengendapan mulai turun. Akhirnya tidak ada caking (lempengan yang keras) dalam suspensi.

Berhubungan dengan volume pengendapan maksimum, seperti yang telah dinyatakan sebelumnya, merangsang jumlah flokulasi pada harga F kurang dari maksimum, caking menjadi nyata.

Surfaktan, baik nonionik maupun ionik, telah digunakan untuk menghasilkan flokulasi dari partikel yang tersuspensi. Konsentrasi yang diperlukan untuk mencapai efek ini akan merupakan hal yang menentukan karena senyawa ini bisa juga bekerja sebagai zat pembasah untuk mencapai dispersi.



Gambar 4. Diagram caking yang memperlihatkan flokulasi suspensi bismuth subnitrat oleh zat pengflokulasi kalium fosfat berbasas satu.

Polimer merupakan suatu senyawa berantai panjang dan mempunyai bobot molekul yang tinggi dan mengandung gugus aktif yang ditempatkan disepanjang rantai struktur. Zat ini bekerja sebagai penflokulasi karena sebagian dari rantai tersebut diadsorpsi pada permukaan partikel, dengan bagian yang tersisa mengarah keluar medium dispersi. Jembatan antara bagian-bagian yang terakhir ini mengakibatkan terbentuknya flokulasi.

Bahan penflokulasi dapat berhubungan bersama dalam agregat bebas atau flokulasi. Seperti yang dijelaskan sebelumnya, kecepatan pengendapan cepat tetapi mudah didispersikan kembali. Bahan ini dapat dibagi dalam beberapa kelas yaitu surfaktan, polimer hidrofilik, clays dan elektrolit.

Surfaktan ionik dan nonionik dapat digunakan sebagai flokulasi. Konsentrasinya antara 0,001% sampai 1,0% (w/v). Surfaktan non ionik lebih diinginkan karena kekompakan kimianya dengan berbagai komposisi ajuvan. Bahan pengflokulasi mungkin berasal dari bahan basah konsentrasi yang berlebih menghasilkan rasa yang buruk, berbusa dan caking.

Polimer hidrofilik digunakan secara luas sebagai bahan penflokulasi. Bahan yang memiliki berat molekul yang besar dengan rantai karbon dan termasuk banyak bahan yang konsentrasi yang tinggi (>0,1 %) digunakan sebagai bahan pensuspensi. Gum xanthum digunakan sebagai flokulat sulfaganidin, bismuth subcarbonat, dan obat lainnya. Polimer hidrofolik memiliki aksi sebagai pelindung koloid untuk mencegah caking dan sebagai bahan penflokulasi membentuk flokulasi bebas. Penggunaan tunggal surfaktan atau dalam kombinasi dengan pelindung koloid bersama dengan pembawa berstruktur, dilaporkan sebagai metode flokulasi yang umum dan berhasil. Bentonite pada 1,7 % menghasilkan flokulasi yang sangat baik dari suspensi bismuth subnitrat. Clays pada konsentrasi $\geq 0,1$ % dilaporkan sebagai flokulasi yang berhasil pada kebanyakan obat yang tersuspensi dalam basis sirup atau sorbitol.

Adanya elektrolit dapat meningkatkan flokulasi dan menurunkan konsentrasi surfaktan seperlunya. Contohnya suspensi sulfamerasin terflokulasi dengan Na-dodecyl polyoxyethylene sulfat. Penambahan

jumlah sodium klorida yang tepat, meningkatkan flokulasi dan mengurangi konsentrasi surfaktan yang dibutuhkan, elektrolit mungkin satu-satunya bahan penflokulan rupanya tidak digunakan secara rutin dalam industri namun memberikan arti dalam mencapai flokulasi yang optimum.

S. BAHAN PENSUSPENSI

Bahan pensuspensi digunakan untuk meningkatkan viskositas dan memperlambat pengendapan. Formulator harus memilih bahan yang paling tepat, baik digunakan tunggal maupun kombinasi dan pada konsentrasi yang tepat. Faktor pertimbangan dalam pemilihan, meliputi kemampuan pensuspensi dalam sistem; kompatibilitas kimia dengan semua bahan, khususnya bahan obat; pengaruh pH dalam obat; lamanya waktu untuk hidrasi; penampilan; sumber; kemampuan memproduksi kembali dari batch ke batch; dan harga.

Bahan pensuspensi dibagi dalam kelas derivat selulosa, clays, gom alam, gom sintetis, dan bahan miscellaneous.

1. Derivat selulosa

Derivat selulosa adalah bahan semisintetik dan memiliki sifat reproduktibilitas yang baik dari batch to batch. Selain Na-CMC, bahan ini nonionik dan, oleh karenanya, secara kimia cocok dengan banyak bahan. Sebagian besar tersedia dalam beberapa tingkat viskositas yang berbeda. Bahan ini biasanya memperlihatkan aliran pseudoplastis dan tidak memiliki nilai yield. Bagaimanapun, mikrocrystallin dan serbuk selulosa tidak larut air dan menghasilkan dispersi yang memperlihatkan aliran plastis dan memiliki nilai yield.

Kombinasi digunakan untuk meningkatkan kemampuan dalam pensuspension. Mikrocrystallin selulosa telah digunakan

dalam kombinasi dengan hidroksi propil metilselulosa, Na-CMC dan metilselulosa. Kombinasi mikrocrystallin selulosa dan Na-CMC digunakan secara luas. Dimana terdispersi dalam air dingin dan membutuhkan waktu hidrasi yang sedikit. Adanya Na-CMC cukup menambah struktur untuk menghambat sedimentasi. Dan pada konsentrasi total dalam kombinasi di atas 1% menghasilkan gel tiksotropik. Adanya derivat anionik memperluas kegunaan pada kisaran pH yang lebih besar.

Metilselulosa juga menghasilkan gel yang terdapat dalam beberapa tingkat viskositas. Bahan ini larut dalam air dingin dan tidak larut dalam air panas. Bahan ini terdispersi dalam air panas dan pengurangan temperatur melarutkan bahan ini. Bahan-bahan dengan sifat dan kegunaan yang serupa dengan metilselulosa yaitu etil metilselulosa dan etilhidroksietilselulosa.

Etilselulosa jarang digunakan sebagai bahan pensuspensi. Hidroksimetilselulosa dilaporkan kurang memiliki kemampuan mensuspensi. Sementara itu, Na-CMC secara luas digunakan sebagai bahan pensuspensi. Karena Na-CMC bersifat anionik maka tidak cocok dengan obat yang memiliki muatan kation. Larutan biasanya pseudoplastis tetapi pada tingkat tertentu menunjukkan tiksotropik. Hidroksipropil selulosa adalah pseudoplastis pada perpotongan kurva dan digunakan sebagai pelindung koloid. Derivat selulosa yang larut air merupakan subjek degradasi mikroba dan memerlukan pengawet.

2. Clays

Clay merupakan hidrat aluminium dan atau magnesium silikat yang dalam hidrat air selanjutnya membentuk dispersi koloidal yang kental. Clay menunjukkan tiksotropik dan sangat berguna untuk menstabilkan suspensi. Bahan ini terdispersi dalam air dengan

perpotongan kurva yang tajam untuk dispersi dan hidrasi yang optimum. Clay stabil antara pH 9 dan 11 tetapi dapat digunakan kisaran yang lebih luas. Etanol dan elektrolit dapat mengurangi viskositas bahan ini.

Magnesium aluminium silikat digunakan secara luas. Magnesium aluminium silikat tidak berbahaya dan sering menghasilkan suspensi yang dapat diterima daripada bahan suspensi yang lain. Bentonit diketahui karena kemampuan mengembangnya. Konsentrasi yang sama dari bentonit dan Na CMC dengan total 5% menghasilkan struktur pembawa yang baik dengan sifat pseudoplastis dan tiksotropik. Hectorite memiliki kemampuan mengembang yang lebih besar daripada bentonit tetapi memiliki kerugian dalam harga dan suplainya. Attapulgit, bentonit dan vegum dalam konsentrasi 0,1-1% digunakan sebagai bahan penflokulasi untuk membantu suspensi obat dalam basis sirup atau sorbitol.

Silikon dioksida dan hidratnya, silika gel dipertimbangkan dalam bagian ini karena merupakan koloidal alamnya sama dengan clay. Seperti clay bahan ini tidak larut dalam air. Pada konsentrasi yang cukup mendispersi gel dan menunjukkan tiksotropik. Bahan ini biasa digunakan dalam kombinasi bahan pensuspensi lainnya, contohnya koloid silikon dioksida digunakan sendiri pada konsentrasi 1%. Dilaporkan bahan pensuspensi tidak memuaskan untuk kapur dan sulfametazin.

3. Gom Alam

Gom alam adalah bahan pensuspensi yang umum. Golongan ini termasuk eksudat tanaman, bibit atau akar, dan ganggang laut. Bahan ini tidak toksik, mudah didapat dan tidak mahal. Bahan ini larut air dan menghasilkan larutan dengan viskositas tinggi. Kebanyakan bahan ini adalah anionik dan tidak cocok dengan

bahan-bahan kationik. Bahan ini cocok untuk pertumbuhan bakteri dan jamur. Dulu, banyak tanaman gum dan benih kacang polong impor terkontaminasi berat dan mereka mengatasinya dengan penambahan pengawet. Masalah ini tidak lagi terjadi saat ini. Kerugian lainnya yaitu batch variasi warna, viskositas, tahanan gel dan kecepatan hidrasi. Karena kerugian dan muatan anionik gum alami ini, bahan lain seperti derivat selulosa lebih disukai.

Acacia, tragakan dan pektin digunakan sebagai bahan pensuspensi selama bertahun-tahun. Larutan tragakan sangat kental dan digunakan untuk partikel yang rapat. Terdapat beberapa tingkat viskositas yang berbeda. Pektin viskositasnya rendah sehingga penggunaan bahan ini menurun. Guar gum dan Locust bean gum adalah nonionik. Guar gum diketahui menghasilkan larutan dengan viskositas sangat tinggi; Locust bean gum jarang digunakan karena merupakan bahan pengental yang terbatas dan sifat pengembangnya pada suhu kamar. Gum tamarind (asam) atau khususnya bibit tamarin polisakarida, jarang digunakan dalam industri farmasetik meskipun bahan ini bersifat nonionik, mudah terdispersi dalam air dingin dan membentuk larutan yang kental pada konsentrasi kurang dari 2%. Bahan ini relatif tidak dipengaruhi oleh pH larutan.

Agar, alginate dan karagenan merupakan ekstrak ganggang laut. Agar resistan terhadap pertumbuhan mikroba dan menghasilkan gel yang keras, bahan ini telah digunakan untuk mensuspensikan Barium sulfat. Alginate membentuk larutan dengan viskositas yang tinggi yang menunjukkan aliran newtonian pada konsentrasi tertentu. Bentuk Propilenglikol digunakan pada pH yang rendah dan tersedia dalam tingkat dispersi dengan pengocokan yang kuat. Karagenan larut dalam air dan bersifat anionik. Tersedia di

pasaran, dalam tipe kappa, iota, dan lambda. Tipe Kappa dan iota membentuk gel yang tiksotropik. Lambda karagenan bukan gel.

Penggunaan xanthan gum meningkat untuk beberapa alasan. Merupakan polisakarida alam dengan berat molekul yang tinggi, dihasilkan dari fermentasi mikrobial oleh organisme yang diisolasi dari tanaman Rutabaga. Keseragaman batch to batchnya baik, sedikit bermasalah dengan kontaminasi mikroba karena sangat resisten terhadap enzim, dan larut dalam air panas dan dingin. Gum xanthan umumnya berguna sebagai bahan pensuspensi karena shear-thinning atau sifat pseudoplastis dan karena memiliki nilai yield (kombinasi menjadi sifat plastis). Nilai yield yang tampak dari larutan 1% dilaporkan sebesar 20-50 dyne/cm². Pada rate of shear yang rendah tetapi cukup tinggi untuk melampaui nilai yield, larutan memiliki viskositas yang tinggi. Pada shear rate yang tinggi seperti pencampuran atau pemompaan, viskositas larutan rendah. Sifat lain dari gum xanthan yang bermanfaat yaitu viskositas larutan yang hampir tidak bergantung pada pH dan temperatur. Sebagai tambahan, bahan ini biasanya lebih resisten terhadap degradasi atau fraktur shearing yang diperpanjang dibandingkan bahan pensuspensi polimer.

4. Gom Sintetik

Bahan sintetik memiliki keuntungan keseragaman yang baik dalam batch-batch dan tidak terkontaminasi mikroba. Carbomer luas digunakan karena larutannya memiliki viskositas yang tinggi dan nilai yield. Pada konsentrasi di atas 0,4% membentuk gel. Povidon, yaitu polivinilpirollidon, seharusnya digunakan dengan bahan pensuspensi lain karena memiliki viskositas yang rendah. Gum sintetik sering digunakan sebagai koloid pelindung.

5. Bahan miscellaneous

Pati tidak luas digunakan tetapi dievaluasi sebanding atau lebih baik daripada beberapa bahan pensuspensi, termasuk alginat, tragakan, dan magnesium aluminium silikat. Glycyrrhizin dilaporkan memiliki sifat pensuspensi yang baik. Larutannya pseudoplastis dan menunjukkan tiksotropik. Gelatin mungkin anionik atau kationik, tergantung pada pH medium dan tipe gelatin. Interaksi antara bahan ini dan obat telah diteliti. Di bawah kondisi yang tepat, bahan ini cocok dengan kebanyakan bahan. Bahan ini memiliki keuntungan tetapi kurang seragam dalam batch-to-batch.

T. LAPISAN LISTRIK GANDA

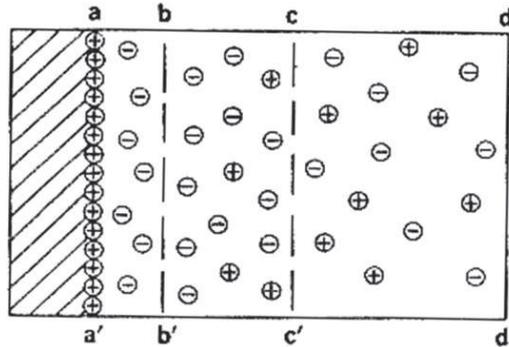
Anggaplah suatu permukaan padatan berhubungan dengan larutan polar yang mengandung ion-ion misalnya larutan air dari suatu elektrolit. Lebih lanjut, anggaplah bahwa sejumlah kation diabsorpsi di permukaan memberikan muatan positif untuk permukaan tersebut. Yang tertinggal dalam larutan adalah sisa kation ditambah jumlah anion yang ditambahkan. Anion-anion ini ditarik ke permukaan yang bermuatan positif oleh gaya listrik yang juga bekerja untuk menolak pendekatan kation lebih lanjut, begitu absorpsi permukaan telah sempurna. Sebagai tambahan pada gaya listrik ini, pergerakan yang disebabkan oleh panas cenderung menghasilkan distribusi yang sama dari semua ion dalam larutan. Hasilnya suatu keadaan setimbang tercapai dengan sejumlah kelebihan anion mendekati permukaan sementara sisanya terdistribusi dalam jumlah yang menunjukkan makin menjauh dari permukaan yang bermuatan. Bila jarak tertentu dari permukaan konsentrasi kation dan anion sama yaitu keadaan dimana penetralan listrik tercapai. Penting untuk mengingat bahwa

keseluruhan sistem adalah bersifat netral, walaupun ada daerah-daerah dengan distribusi anion dan kation yang tidak sama.

Keadaan tersebut ditunjukkan pada gambar dibawah ini, dimana aa' adalah permukaan padatan. Ion-ion teradsorpsi yang membuat permukaan tersebut bermuatan positif disebut ion-ion penentu potensial. Gambar lapisan listrik ganda pada permukaan pemisah antara 2 fase, menunjukkan distribusi ion-ion. Keseluruhan sistem bersifat listrik netral.

Setelah lapisan permukaan tersebut ada daerah molekul-molekul terlarut, yang terikat erat, bersama dengan ion-ion negatif juga terikat erat pada permukaan. Batas daerah ini ditunjukkan oleh garis bb' . Ion-ion ini yang memiliki muatan berlawanan dengan ion penentu potensial disebut counter ion atau gegenion. Derajat penarikan molekul-molekul ini dan counter ion sedemikian rupa jika permukaan bergerak relatif terhadap cairan, bidang irisnya adalah bb' , bukan aa' yang merupakan permukaan sebenarnya. Pada daerah yang dibatasi oleh garis bb' dan cc' ada kelebihan ion negatif. Potensial pada bb' ini positif, karena seperti telah dijelaskan sebelumnya terdapat sedikit anion dalam lapisan yang terikat erat dibandingkan kation yang diadsorpsi pada permukaan padatan. Diluar cc' distribusi ion-ion seragam dan kenetralan listrik tercapai.

Jadi, distribusi listrik pada antar muka ekuivalen dengan muatan lapisan ganda. Lapisan pertama (memanjang dari aa' ke bb') terikat erat dan lapisan kedua (dari bb' ke cc') lebih memungkinan. Oleh karena itu lapisan listrik ini menghambur dari aa' ke cc' .



Gambar 5. Lapisan listrik ganda

Terdapat dua kemungkinan keadaan selain yang yang ditunjukkan pada gambar dibawah ini yaitu : pertama, bila Counterion dalam lapisan terionisasi yang terikat erat dengan muatan positif pada permukaan padatan, maka kenetralan listrik terjadi pada bb' bukan cc' . Kedua, Bila muatan total counterion pada daerah $aa'-bb'$ melebihi muatan bersih pada bb' akan negatif, dan bukan kurang positif. Hal ini berarti dalam contoh ini untuk memperoleh kenetralan listrik pada cc' , ion positif berlebih harus ada pada daerah bb' ke cc' .

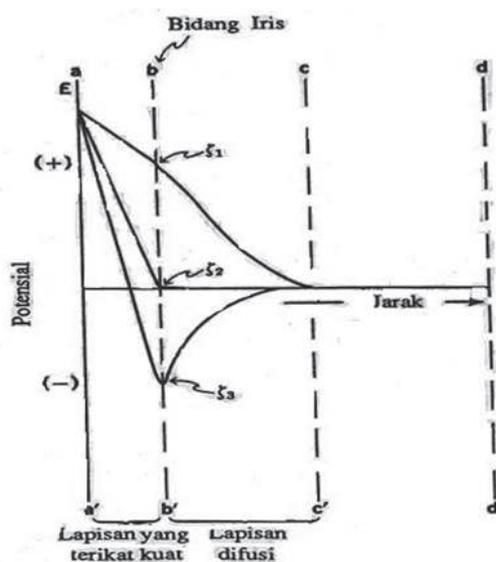
U. POTENSIAL NERST DAN POTENSIAL ZETA

Perubahan potensial terhadap jarak dari permukaan pada berbagai keadaan ditunjukkan pada gambar dibawah ini. Potensial pada permukaan padatan aa' akibat ion penentu potensial adalah potensial akibat elektrotermodinamika, potensial nerst, E , dan didefinisikan sebagai perubahan potensial permukaan sebenarnya dan daerah netral listrik larutan. Potensial yang terletak pada bidang bb' disebut potensial elektrokinetik.

Potensial Zeta didefinisikan sebagai perbedaan potensial antar permukaan lapisan yang terikat lemah dan daerah netral listrik dari

larutan. Seperti yang ditunjukkan pada gambar dibawah, potensial menurun dengan cepat pada mulanya. Diikuti dengan penurunan yang lebih perlahan, sering dengan peningkatan dari permukaan. Hal ini disebabkan karena counterion yang dekat dengan permukaan bertindak sebagai penahan yang mengurangi gaya tarik menarik elektrostatis antara permukaan yang bermuatan dengan counterion tersebut yang lebih jauh dari dinding permukaan.

Potensial zeta memiliki penerapan praktis dalam stabilitas sistem yang mengandung partikel terdifusi karena potensial inilah yang mengatur derajat tarik menarik antara partikel terdispersi bermuatan yang saling berdekatan, dan bukanlah potensial nerst jika potensial zeta dikurangi hingga dibawah nilai tertentu (tergantung pada sistem yang digunakan). Gaya tarik menarik melebihi gaya tolak menolak dan partikel-partikel menjadi bersatu. Fenomena ini dikenal sebagai flokulasi.

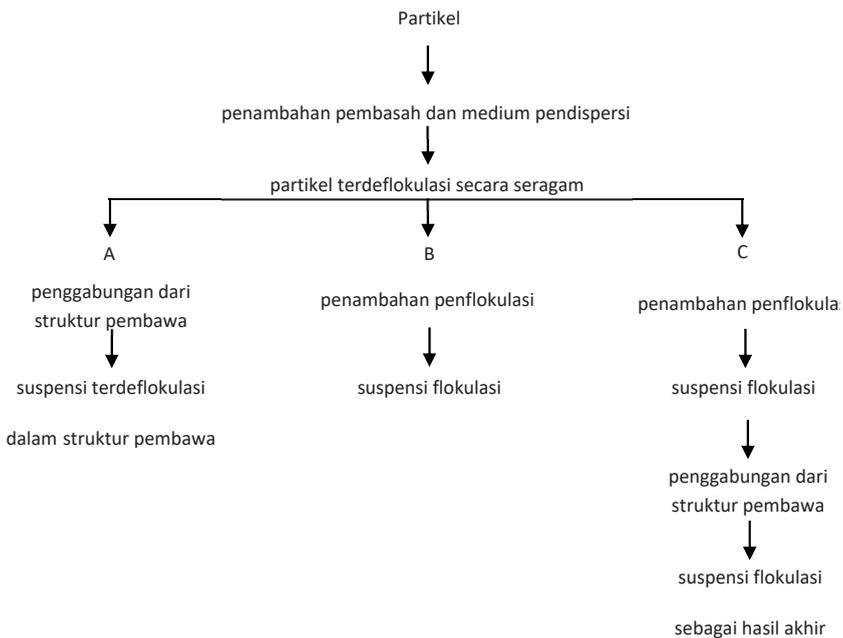


Gambar 6. Potensial nerst dan potensial zeta

Pada gambar di atas, Potensial elektro kinetik pada batas padat-cair. Kurva-kurva ditunjukkan untuk tiga hal karakteristik ion atau molekul dalam fase cair. Walaupun E sama dengan 3 hal tersebut, potensial zeta adalah positif. Zeta dua adalah nol dan zeta satu adalah negatif.

V. CARA FORMULASI SUSPENSI

Formulasi suspensi yang mempunyai stabilitas fisika yang optimal tergantung pada partikel dalam suspensi apakah menjadi flokulasi atau deflokulasi. Salah satu yang biasa digunakan adalah pembawa berstruktur untuk menjaga deflokulasi partikel dalam suspensi, yang kedua tergantung pada flokulasi terkontrol yang berarti mencegah pembentukan “cake”, yang ketiga kombinasi dari dua metode sebelumnya, hasilnya adalah produk dengan stabilitas yang optimum.



W. PEMBAWA BERSTRUKTUR

Pembawa berstruktur umumnya larutan cair dari bahan polimer, seperti hidrokoloid, di mana sering mempunyai nilai negatif dalam larutan. Contoh yang khas adalah metilselulosa, karboksilmetilselulosa, bentonit dan carbopol. Konsentrasinya bergantung pada konsistensi yang diinginkan untuk suspensi, yang dimasukkan, akan berhubungan dengan ukuran dan densitas dari partikel tersuspensi. Fungsinya sebagai bahan pemberi viskositas suspensi dan mengurangi laju pengendapan dari partikel tersuspensi.

Idealnya, ini bentuk sistem pseudoplastis dan plastis yang mana melalui shear-thinning. Beberapa tingkat thiksotropi juga diinginkan. Bahan-bahan Non-newtonian dari tipe ini lebih baik dari sistem Newtonian karena, jika partikel akhirnya turun ke dasar wadah, partikelnya akan terdispersi kembali dengan pengocokan yang kecil. Ketika pengocokan tidak dilanjutkan, pembawa memperoleh kembali konsistensi biasa dan partikel yang terdispersi kembali akan berhenti.

X. EVALUASI KESTABILAN SUSPENSI

Intensitas fisika dan kimia sistem ini tidak berbeda dar bentuk sediaan lain.

Faktor-faktor evaluasi kestabilan semipadat meliputi:

- Stabilitas bahan aktif
- Stabilitas ajuvan
- Penampilan
- Warna, bau
- Viskositas

- Kehilangan air/komponen pembawa minyak menguap
- Distribusi fase
- Distribusi ukuran partikel terdispersi
- pH
- Tekstur, aplikasi permukaan obat
- Kontaminasi partikel
- Sterilisasi
- Bioavailabilitas

Stabilitas fisika dari suspensi umumnya ditetapkan melalui ukuran dan laju pengendapan, volume akhir atau tinggi dari endapan dan kemudahan didispersikan kembali.

Pertama dari dua parameter dapat ditetapkan dengan mudah melalui ukuran total awal volume atau tinggi dari suspensi (V_0) dan volume atau ketinggian endapan (v). Plot dari nilai V/v_0 berlawanan dengan waktu dari sesi pemeriksaan formulasi (semua nilai awal akan seragam). Hal ini dapat dilihat dari sebuah tetapan, slope dari tiap garis yang ditunjukkan suspensi yang paling lambat laju pengendapan. Ketika nilai dari v/v_0 menjadi konstan, hal ini mengindikasikan bahwa pengendapan terhenti.

Alternatif dari istilah nilai flokulasi dapat digunakan adalah rasio dan volume akhir atau tinggi dari endapan dan volume atau tinggi dari jumlah endapan seluruhnya dalam sistem yang sama yang telah deflokulasi.

Usaha ini juga dibuat persamaan yang didispersikan dengan menetapkan kualifikasinya melalui pengocokan sederhana dari produk dalam wadah. Penggunaan mesin pengocok akan menghilangkan variasi dalam kemampuan pengocokan.

SENTRIFUGASI

Uji kualitas hukum stoke's akan mengidentifikasi bahwa sentrifugasi juga merupakan metode yang cocok untuk meningkatkan kecepatan pengendapan dari suspensi, tetapi lagi-lagi hal ini tidak selalu mungkin untuk diprediksikan keakuratan sifatnya seperti sistem ketika penyimpanan di bawah kondisi normal data diperoleh setelah uji tipe kecepatan. Proses sentrifugasi dapat merusak struktur dari sistem flokulasi yang akan menyisakan kondisi penyimpanan dibawah normal. Endapan yang dibentuk akan menjadi rapat dan sulit untuk didispersikan kembali.

TETAPAN ALIRAN

Walaupun viskositas yang nyata juga dapat diukur untuk menetapkan stabilitas fisika, kecepatan shear rate berpengaruh dapat juga menghancurkan struktur dari suspensi. Shear rate yang sangat rendah, digunakan sebagai contoh viskometer Brodfield dengan tetapan Helipath, akan memberikan sebuah indikasi dari perubahan dalam struktur setelah penyimpanan dalam berbagai waktu. Hal ini mungkin untuk menghasilkan kombinasi dari teknik suspensi tetapan alirannya.

Ukuran sisa viskositas nyata, setelah pengrusakan struktur dari suspensi, dapat digunakan sebagai kualitas kontrol setelah pembuatan.

Faktor yang berperan untuk stabilitas maksimal adalah (1) untuk partikel yang kecil (2) pergerakan minimum dari partikel (3) gaya tarik menarik antar partikel yang menghasilkan muatan elektrik dan (4) konsentrasi dan suspensoid (partikel yang disuspensikan) dimana konsentrasi yang besar dan pengendapannya.

Hukum stoke's umumnya dipertimbangkan kedekatannya untuk mengendalikan kondisi stabilitas suspensi yang tidak dapat diambil

dalam perhitungan muatan elektrik atau konsentrasi suspensoid. Oleh karena itu, ini merupakan petunjuk untuk menilai kestabilan suspensi.

Empat faktor yang telah disebutkan, konsentrasi suspensoid dapat diperbaiki dengan adanya komposisi dari formula. Muatan dari suspensoid adalah sifat/ciri dari obat. Oleh karena itu, merupakan faktor yang tetap. Bagaimanapun hal ini mungkin untuk menstabilkan suspensi melalui pengubahan potensial listrik, biasanya seperti kompleks alami yang berada diluar dari partikel campuran. Jadi 2 faktor utama yang harus dimodifikasi oleh farmasis, yaitu ukuran partikel yang didispersikan dan pergerakan partikel. Terakhir dapat juga mengontrol viskositas dari medium pensuspensi.

VISKOSITAS

Persamaan dibawah mengilustrasikan hubungan yang timbal balik antara viskositas medium pendispersi rata-rata dari partikel pengendapan. Peningkatan viskositas menghasilkan pengurangan pengendapan dan peningkatan stabilitas fisika. Viskositas yang ditingkatkan oleh pecahan volume dari partikel. Formulator harus mengetahui bahwa adanya obat itu sendiri dapat meningkatkan viskositas. Metode yang paling umum dalam peningkatan viskositas atau dengan menambahkan bahan pensuspensi. Viskositas yang sangat tinggi bagaimanapun tidak diinginkan jika tidak dicampur dengan pendispersian kembali dari partikel yang mengendap.

Menurut persamaan, pengendapan diturunkan dengan mengurangi perbedaan nilai B_j antara partikel dan medium pendispersi. Peningkatan B_j pembasah bukan merupakan bahan tambahan tidak meningkatkan B_j -nya. Secara tradisional, ukuran partikel dan viskositas merupakan sifat dari produk suspensi yang menjadi perhatian yang lebih dari

formulasi. Juga diilustrasikan pada persamaan (1) bahan viskositas bahan pensuspensi akan lambat tetapi tidak menghambat pengendapan. Pada tahun 1959, Mayer B (menemukan bahwa nilai yield yang tetap untuk mencegah pengendapan dari viskositas dimana tidak ada aliran yang penting dari suspensi yang tetap untuk mencegah pengendapan. Teori nilai yield untuk suspensi harus seimbang atau memiliki kekuatan gravitasi pada pengendapan partikel. Persamaannya:

$$V = \frac{V (P_2 - P_1) \cdot g}{A}$$

- dimana :
- V = volume partikel
 - P_1 = Bj medium pendispersi
 - P_2 = Bj partikel
 - g = gaya gravitasi
 - A = area silang dari partikel

SOAL

1. Jelaskan bagaimana hubungan suspensi yang baik dengan sifat aliran yang terdapat pada sediaan suspensi?
2. Jelaskan bagaimana mekanisme pembasahan yang terjadi pada serbuk magnesium karbonat dan tuliskan rumus kimianya?
3. Jelaskan mengapa dapat terjadi caking pada sediaan suspensi dan pada kondisi bagaimanakah proses caking itu dapat terjadi dengan cepat?
4. Jelaskan perbedaan potensial Nerst dan potensial zeta?
5. Jelaskan cara memformulasikan bahan obat yang akan dibuat sediaan suspensi?
6. Seorang farmasis melakukan uji terhadap suspensi kloramfenikol dimana dalam formula tersebut menggunakan pembawa NaCMC dengan BJ $1,2 \text{ g/cm}^3$ sedangkan BJ kloramfenikol sendiri $1,5 \text{ g/cm}^3$. Setelah itu, farmasis tersebut mengukur kecepatan pengendapan partikel kloramfenikol yang diperoleh data $0,25 \text{ m/s}$ dan viskositas medium pendispersinya $0,85 \text{ cP}$.
 - a. Hitunglah diameter partikel kloramfenikol tersebut!
 - b. Jelaskan bagaimana hubungan laju pengendapan dan diameter partikel kloramfenikol dalam kasus diatas?
7. Buatlah satu formula sediaan suspensi dimana tipe suspensi yang diinginkan adalah tipe flokulasi!

BAB 3

EMULSI DAN KRIM

Capaian Pembelajaran Perkuliahan

Mengetahui dan memahami defenisi emulsi dan krim, keuntungan dan kerugian sediaan emulsi dan krim, penentuan tipe emulsi dan krim, mekanisme emulgator, penentuan HLB butuh, ketidakstabilan emulsi dan krim serta metode pembuatan emulsi dan krim.

Indikator

1. Mampu menjelaskan teori emulsifikasi beserta keuntungan dan kerugiannya
2. Mampu menjelaskan cara penentuan tipe-tipe emulsi dan krim
3. Mampu menjelaskan jenis-jenis emulgator beserta mekanismenya
4. Mampu menghitung HLB butuh fase minyak
5. Mampu menjelaskan ketidakstabilan emulsi dan krim
6. Mampu menentukan konsentrasi pengawet yang digunakan dalam formula emulsi dan krim
7. Mampu menjelaskan metode pembuatan emulsi dan krim

MATERI

Emulsi adalah suatu system heterogen yang tidak stabil secara termodinamika, yang terdiri dari paling sedikit dua fase cairan yang tidak bercampur, dimana salah satunya terdispersi dalam cairan lainnya dalam bentuk tetesan–tetesan kecil, yang berukuran 0,1-100 μm , yang distabilkan dengan emulgator/surfaktan yang cocok.

A. KEUNTUNGAN SEDIAAN EMULSI

- ❖ Banyak bahan obat yang mempunyai rasa dan susunan yang tidak menyenangkan dan dapat dibuat lebih enak pada pemberian oral bila diformulasikan menjadi emulsi.
- ❖ Beberapa obat menjadi lebih mudah diabsorpsi bila obat-obat tersebut diberikan secara oral dalam bentuk emulsi.
- ❖ Emulsi memiliki derajat elegansi tertentu dan mudah dicuci bila diinginkan.
- ❖ Formulator dapat mengontrol penampilan, viskositas, dan kekasaran (greasiness) dari emulsi kosmetik maupun emulsi dermal seperti krim.
- ❖ Aksi emulsi dapat diperpanjang dan efek emolien yang lebih besar daripada jika dibandingkan dengan sediaan lain.
- ❖ Emulsi farmasi dapat digunakan untuk mengantarkan obat dimana menunjukkan kelarutan dalam air yang rendah. Misalnya, dalam emulsi o/w emulsi agen terapi dilarutkan dalam internal fase minyak. Setelah pemberian oral tetesan minyak kemudian dapat diserap menggunakan mekanisme normal penyerapan untuk minyak. Beberapa obat lebih mudah digunakan dan diserap ketika diberikan sebagai emulsi daripada bentuk sediaan farmasi pembanding lainnya.

- ❖ Emulsi biasanya digunakan yang mengandung minyak yang mungkin memiliki efek terapeutik. Misalnya, efek katartik dari minyak, misalnya parafin cair, ditingkatkan setelah pemberian kepada pasien sebagai tetesan dalam emulsi o/w. Rasanya minyak dapat ditutup menggunakan pemanis dan pengaroma.
- ❖ Jika agen terapi mengiritasi ketika dioleskan, maka iritasi dapat dikurangi dengan formulasi obat di dalamnya fase internal emulsi o/w.
- ❖ Emulsi farmasi dapat digunakan untuk mengelola obat untuk pasien yang mengalami kesulitan menelan bentuk sediaan obat padat.
- ❖ Emulsi digunakan untuk total nutrisi parenteral.

KERUGIAN EMULSI

- ❖ Emulsi farmasi secara termodinamik tidak stabil dan karena itu harus diformulasikan untuk menstabilkan emulsi dari pemisahan dua fase. Ini tidak berarti mudah.
- ❖ Emulsi farmasi mungkin sulit untuk diproduksi

B. KOMPOSISI EMULSI

Emulsi yang stabil harus terdiri dari 3 komponen yaitu fase terdispersi atau fase internal, fase kontinyu atau fase eksternal dan bahan pengemulsi.

C. TIPE-TIPE EMULSI DAN UKURAN TETESAN EMULSI

1. M/A (minyak/air) : Suatu emulsi dimana minyak terdispersi sebagai tetesan-tetesan dalam fase air dan diistilahkan emulsi minyak dalam air.

2. A/M (air/minyak) : Jika air adalah fase terdispersi dan minyak adalah medium pendispersi, maka emulsi disebut emulsi air dalam minyak.
3. Emulsi ganda telah dikembangkan berdasarkan penundaan pelepasan bahan aktif. Dalam tipe emulsi ini memiliki 3 fase yang disebut bentuk emulsi A/M/A atau M/A/M atau disebut “emulsi dalam emulsi”.

Kebanyakan emulsi yang berlaku dalam farmasi mempunyai partikel terdispersi dengan diameter dalam range 0,1-100 μm .

D. CARA MEMPREDIKSI TIPE EMULSI

Untuk memprediksi tipe emulsi yang terbentuk di bawah kondisi tertentu, maka interaksi yang dijadikan parameter harus dipertimbangkan :

- a. Jika ampifil adalah larutan air yang esensial (misalnya sabun kalium/ polioksietilen alkil dengan unit etilenoksida biasanya membantu pembentukan emulsi M/A, jika surfaktan terutama larut dalam bagian lemak (sabun kalium, polioksietilen alkil dengan unit etilenoksida⁵) dapat membantu pembentukan emulsi A/M jika kondisi lain diberikan.
- b. Bagian polar dari emulgator biasanya adalah barrier yang lebih baik koalesens daripada bagian hidrokarbonnya. Oleh karena itu, memungkinkan untuk membuat emulsi M/A dengan volume fase internal yang relatif tinggi. Di lain pihak emulsi A/M (bariernya adalah hidrokarbon alam) terbatas dalam bagian ini dan berubah dengan mudah jika jumlah air yang ada sama. Contohnya air, minyak mineral, sorbitan monooleat, biasanya ditujukan untuk pembentukan emulsi a/m karena kurangnya unit etilenoksida

hanya mungkin jika jumlah air $< 40\%$ dari volumenya. Jumlah air yang lebih tinggi akan membentuk emulsi m/a.

- c. Bahkan jika airnya 20-30%, emulsi A/M akan tetap terbentuk jika air ditambahkan pada minyak pada pencampuran. Penambahan kedua fase bersama-sama diikuti dengan pencampuran menunjukkan emulsi M/A pada seluruh konsentrasi air diatas 10%.
- d. Terakhir, tipe emulsi yang terbentuk dipengaruhi oleh viskositas masing-masing fase, peningkatan viskositas dari fase membentuk fase luar. Meskipun terdapat kesulitan ini, seseorang dapat mengharapkan suatu pengemulsi yang larut dalam air secara dominan membentuk emulsi M/A. Sedangkan kebalikannya adalah besar untuk surfaktan yang pada dasarnya larut dalam minyak.

E. CARA MENENTUKAN TIPE EMULSI

1. Uji pengenceran

Metode ini tergantung pada kenyataan bahwa suatu emulsi m/a dapat diencerkan dengan air dan emulsi a/m dengan minyak. Saat minyak ditambahkan, tidak akan bercampur ke dalam emulsi dan akan nampak nyata pemisahannya. Tes ini secara benar dibuktikan bila penambahan air atau minyak diamati secara mikroskop.

2. Uji Konduktivitas

Emulsi dimana fase kontinyu adalah cair dapat dianggap memiliki konduktivitas yang tinggi dibanding emulsi dimana fase kontinyunya adalah minyak. Berdasarkan ketika sepasang elektrode dihubungkan dengan sebuah lampu dan sumber listrik, dimasukkan dalam emulsi m/a, lampu akan menyala karena menghantarkan arus untuk kedua elektrode. Jika lampu tidak menyala, diasumsikan bahwa sistem a/m.

3. Uji Kelarutan Warna.

Bahwa suatu pewarna larut air akan larut dalam fase berair dari emulsi. Sementara zat warna larut minyak akan ditarik oleh fase minyak. Jadi ketika pengujian mikroskopik menunjukkan bahwa zat warna larut air telah ditarik untuk fase kontinyu, uji ini diulangi menggunakan sejumlah kecil pewarna larut minyak, pewarnaan fase kontinyu menunjukkan tipe a/m.

Beberapa metode tersedia untuk menentukan tipe emulsi. Beberapa metode paling umum meliputi pengenceran tetesan, kelarutan cat, pembentukan creaming, konduktivitas listrik, dan tes fluoresensi.

a. Tes pengenceran tetesan

Metode ini berdasarkan prinsip bahwa emulsi bercampur dengan fase luar akibatnya, jika air ditambahkan ke dalam emulsi M/A, air akan terdispersi cepat dalam emulsi. Jika minyak ditambahkan tidak akan terdispersi tanpa pengadukan yang kuat. Begitu pula dengan emulsi a/m.

b. Uji kelarutan cat

Uji ini berdasarkan prinsip bahwa dispersi cat secara seragam melalui emulsi jika cat larut dalam fase luar. Amaran, cat larut air secara cepat mewarnai emulsi m/a tapi tidak mewarnai emulsi tipe a/m. Sudan III, cat larut minyak dengan cepat mewarnai emulsi a/m, tidak tipe m/a.

c. Uji arah creaming

Creaming adalah fenomena antara 2 emulsi yang terpisah dari cairan aslinya dimana salah satunya mengapung pada permukaan lainnya dimana konsentrasi fase terdispersi adalah lebih tinggi dalam emulsi yang terpisah. Jika berat jenis relatif tinggi dari kedua fase diketahui, maka arah creaming dari fase terdispersi menunjukkan

adanya tipe emulsi m/a. Jika cream emulsi menuju ke bawah berarti emulsi a/m. Hal ini berdasarkan asumsi bahwa minyak kurang padat daripada air.

d. Uji hantaran listrik

Uji hantaran listrik berdasarkan pada prinsip bahwa air menghantarkan arus listrik sedangkan minyak tidak. Jika elektrode ditempatkan pada emulsi menghantarkan arus listrik, maka emulsi m/a. jika sistem tidak menghantarkan arus listrik, maka emulsi adalah a/m.

e. Tes Fluoresensi

Banyak minyak jika dipaparkan pada sinar UV berfluoresensi, jika tetesan emulsi dibentangkan dalam lampu fluoresensi di bawah mikroskop dan semuanya berfluoresensi, menunjukkan emulsi a/m. Tapi jika emulsi m/a, fluoresensinya berbintik-bintik.

Tabel 4. Uji-uji penentuan tipe emulsi

Uji	Pengamatan	Keterangan
Uji pengenceran	Emulsi hanya dapat diencerkan dengan fase luar	Hanya berguna untuk emulsi cair
Uji warna	Zat warna padat yang larut dalam air hanya mewarnai emulsi m/a dan sebaliknya. Pengamatan mikroskopis biasanya membantu	Bisa gagal jika ada emulgator non ionik
CoCl ₂ /kertas saring	Kertas saring dijenuhkan dengan CoCl ₂ dan dikeringkan (biru) berubah menjadi merah muda bila emulsi m/a ditambahkan	Bisa gagal jika emulsi tidak stabil atau pecah dengan adanya elektrolit

Tabel 4. Lanjutan

Uji	Pengamatan	Keterangan
Fluoresensi	Karena minyak berfluoresensi dibawah sinar UV, emulsi m/a menunjukkan pola titik-titik sedang emulsi a/m seluruhnya berfluoresensi	Tidak selalu dapat diterapkan
Daya hantar	Aliran listrik dihantarkan oleh emulsi m/a, karena adanya zat-zat ionik dalam air	Gagal dalam emulsi non ionik

F. PEMBENTUKAN DAN PEMECAHAN TETESAN FASE TERDISPERSI

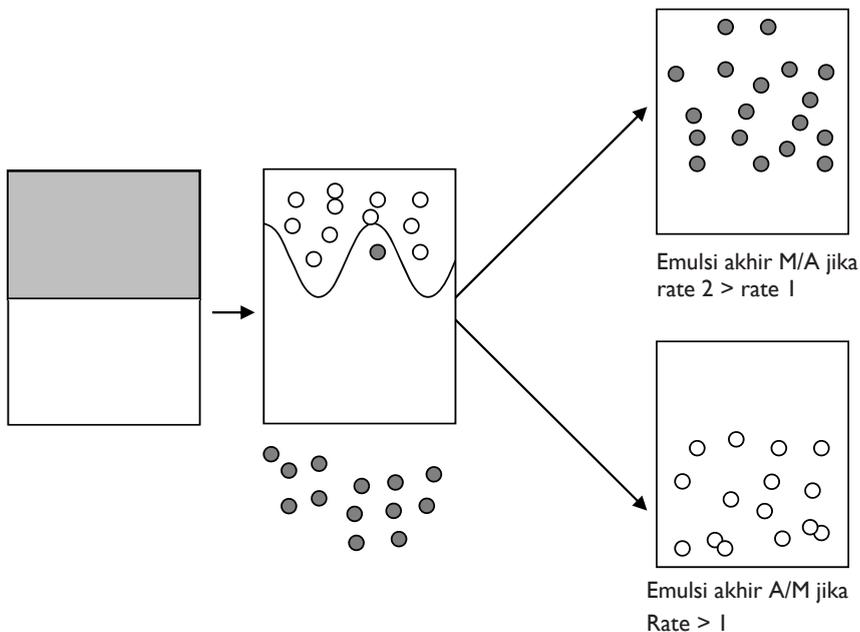
- a. Proses dispersi untuk membentuk tetesan-tetesan

Berdasarkan dua fase cair yang tidak saling bercampur melalui tes tube. Untuk mendispersikan suatu cairan sebagai tetesan-tetesan dalam cairan lainnya, antar muka antara dua cairan tersebut harus dihambat dan diperluas pada derajat tertentu sehingga “jari-jari” atau benang-benang dari cairan yang satu masuk ke dalam cairan yang lainnya dan sebaliknya. Benang-benang ini tidak stabil dan menjadi bercabang-cabang dan berembun. Embun-embun ini akan terpisah menjadi bulatan-bulatan. Bergantung pada agitasi atau share rate yang digunakan, tetesan yang lebih besar juga tidak terbentuk untuk menjadi benang-benang kecil, di mana berubah menjadi tetesan yang lebih kecil.

Waktu agitasi sangat penting karena ukuran utama dari tetesan menurun dengan cepat pada beberapa detik pertama dari agitasi. Pembatasan ukuran range secara umum dicapai dalam waktu 1-5

menit dan dihasilkan dari jumlah tetesan koalesen yang menjadi equivalen terhadap jumlah tetesan yang baru terbentuk.

Cairan dapat teragitasi atau terputus oleh beberapa alasan. Pengocokan umumnya dikembangkan, khususnya saat komponennya memiliki viskositas rendah. Pengocokan intermitten biasanya lebih efisien dibanding pengocokan berlanjut, mungkin karena interval waktu yang singkat antara pengocokan benang-benang yang terdorong berdasarkan waktu kontak permukaan dengan menghancurkannya menjadi tetesan-tetesan yang kemudian diisolasi menjadi fase yang berlawanan.



Gambar 7. Proses dispersi tetesan pada emulsi

Agitasi cepat berlanjut dimaksudkan untuk menghalangi penghancuran membentuk tetesan. Sebuah lumpang dan alu sering

digunakan dalam pembuatan emulsi, merupakan teknik yang sangat tidak efisien dan tidak digunakan pada skala besar.

Peningkatan dispersi dicapai melalui penggunaan mikser berkecepatan tinggi, blender, koloid mill dan homogenizer, teknik ultrasonik juga telah dikembangkan.

b. Penggabungan tetesan-tetesan

Koalesensi adalah proses tersendiri dari flokulasi (agregasi) yang umumnya mengawali flokulasi. Sementara flokulasi adalah penyatuan partikel sedangkan koalesen adalah penggabungan aglomerat menjadi tetesan yang lebih besar atau tetesan-tetesan. Koalesensi biasanya lebih cepat terjadi jika 2 cairan yang tidak saling bercampur dikocok bersama, dimana tidak ada energi barrier yang besar untuk mencegah penggabungan tetesan dan perombakan dari fase aslinya. Jika suatu bahan pengemulsi ditambahkan ke dalam sistem, flokulasi masih dapat terjadi tetapi koalesensi dikurangi menjadi lebih sedikit tergantung kekuatan bahan pengemulsi untuk membentuk kestabilan lapisan koheren antar muka. Oleh karena itu, sebaiknya membuat emulsi yang diflokulasi sebelum berkoalesensi. Dalam penambahan lapisan antar muka sekitar aksi tetesan terbentuk barrier mekanik, tetesan juga dicegah dari pembentukan koalesensi dengan adanya lapisan tipis dari fase kontinu antara partikel yang berkumpul bersama.

G. TEORI EMULSIFIKASI

Dalam semua cairan terdapat suatu tekanan yang menyebabkan tetesan dari cairan yang mempunyai bentuk pada permukaan paling bawah yang berhubungan dengan ukuran tetesan yang berbentuk bola. Oleh karena itu, jika dua tetesan saling kontak satu sama lain, mereka

berkoalesen membentuk satu tetesan yang lebih besar dimana hasilnya terjadi penurunan total permukaan ditunjukkan oleh massa cairan yang ada. Kekuatan koalesen untuk keadaan ini dapat diukur dan dikenal sebagai tegangan permukaan dari cairan jika kontak dengan udara atau dengan uapnya sendiri dan “Tegangan antar muka” jika cairan kontak dengan cairan yang lainnya. Bahan yang mana bila ditambahkan ke dalam cairan, tegangan antar mukanya lebih rendah pada batas cairan disebut juga surface agent atau bahan pembasah.

Tegangan antar muka ini dapat diatasi dengan cepat untuk membuat cairan hancur menjadi globul yang lebih kecil. Bagaimanapun, jika tidak dilakukan sesuatu untuk mencegah efek dari tegangan ini, globul akan berkoalesensi dan emulsi akan pecah. Dapat dilihat bahwa efek dari tegangan ini dapat dicegah dengan tiga cara yaitu penambahan beberapa bahan yang akan menurunkan tegangan antar muka antar cairan; dapat memutuskan tegangan antar muka dari dua cairan dan menahannya bersama-sama melalui kekuatan yang besar; atau beberapa bahan akan membentuk lapisan sekitar globul dari fase terdispersi dan menjaganya secara mekanik dari pembentukan koalesensi.

H. TEORI TEGANGAN PERMUKAAN

Dasar teori ini adalah bahwa analisis dihasilkan jika beberapa bahan dimasukkan ke tegangan antar muka yang lebih rendah antara cairan. Teori ini kurang diterima dan membuatnya mungkin untuk menghasilkan sistem dua fase yang stabil. Suatu surfaktan yang memiliki tegangan antar muka yang lebih rendah dan menghambat kecenderungan tetesan-tetesan dari serbuk berkoalesensi dan mempertahankan ukurannya yang kecil sebagai gaya penstabil dalam emulsi.

TEORI ORIENTED-WEDGE

Teori ini menjelaskan fenomena dari pembentukan emulsi berdasarkan kelarutan sedikit dari sejumlah bahan pengemulsi. Jumlah ini memiliki afinitas yang besar dari air dan sebaliknya. Dugaan bahwa bahan pengemulsi seperti sabun mengubahnya menjadi lapisan monomolekuler dari semua kelompok dengan polaritas yang sama dari sisi lapisan. Perubahan dari setiap molekul setiap tetesan air, memberikan bentuk Wedge. Oleh karena itu, kurva dari lapisan molekul dan pembentukan suatu minyak dalam air atau emulsi air dalam minyak yang tergantung pada baik kelarutan minyak atau sejumlah kelarutan dari molekul yang lebih besar. Hal ini telah dikritik bahwa tidak mungkin pembentukan lapisan monomolekuler dalam sistem emulsi; dengan tidak adanya kelompok polar tertentu dalam bahan pengemulsi yang biasa digunakan dan tidak dijelaskan mengapa beberapa bahan yang bukan bahan pengemulsi digunakan dalam pembentukan emulsi.

TEORI LAPISAN PLASTIS

Berdasarkan teori ini bahan pengemulsi disimpan pada permukaan setiap tetesan dari fase terdispersi dalam membentuk lapisan plastis. Lapisan ini mencegah kontak dan koalesensi cairan yang terdifusi. Oleh karena itu, efek dari bahan pengemulsi murni secara mekanik dan tidak tergantung pada tegangan antar muka apapun. Pembentukan emulsi air dalam minyak atau minyak dalam air dijelaskan berdasarkan kelarutan selektif dari bahan pengemulsi yang digunakan bahwa kelarutan memberikan peningkatan kepada emulsi minyak dalam air dan kelarutan minyak membentuk emulsi air dalam minyak.

Emulsifikasi dapat digambarkan melalui keterlibatan pertama dalam pembentukannya baik dalam larutan koloidal atau larutan sejati dari bahan pengemulsi dalam salah satu cairan dan berikutnya

dalam pengendapan sejumlah kecil bahan ini melalui kontak dengan cairan lain. Oleh karena itu, lapisan yang terbentuk dipertahankan dalam kondisi plastis melalui kontak dengan cairan dimana dia larut. Setiap globul akan dilapisi pelindung yang akan melindunginya dari kontak dengan globul lain dari cairan yang sama dan mencegah koalesensi. Peningkatan viskositas dari fase kontinu melalui penambahan sejumlah zat tambahan dari bahan pengemulsi yang sama yang akan menambah stabilitas sediaan melalui perintangannya dari partikel yang disalut dan mencegah kontak satu sama lain. Sebaliknya penambahan beberapa bahan akan menurunkan viskositas ataupun mengembalikan bahan pengemulsi yang kurang larut dalam fase kontinu baik secara fisik atau kimia akan membuat produk kurang stabil dan jika digunakan dalam jumlah yang cukup akan menyebabkan emulsi pecah.

Bila cairan berkontak dengan cairan kedua yang tidak larut dan tidak saling bercampur, kekuatan atau tenaga yang menyebabkan masing-masing cairan menahan pecahnya menjadi partikel-partikel yang lebih kecil disebut tegangan antarmuka. Kecenderungan cairan ini bisa diukur secara kuantitatif dan jika lingkungan dari cairan tersebut adalah udara dikenal sebagai tegangan permukaan.

Menurut teori tegangan permukaan dari emulsifikasi penggunaan zat-zat ini sebagai pengemulsi dan penstabil yang menghasilkan penurunan tegangan antarmuka dari kedua cairan yang tidak saling bercampur, menghasilkan gaya tolak menolak dan tarik menarik antarmolekul dan masing-masing cairan jadi bahan aktif permukaan membantu memecahkan bola-bola besar menjadi bola-bola kecil yang kemudian mempunyai kecenderungan untuk bersatu yang lebih kecil dari lazimnya.

Teori Oriented-Wedge menganggap lapisan monomolekuler dari zat pengemulsi melingkari suatu tetesan dari fase dalam pada emulsi. Teori ini berdasarkan anggapan bahwa zat pengemulsi tertentu mengarahkan dirinya di sekitar dan dalam suatu cairan yang merupakan gambaran kelarutannya pada cairan tertentu. Dalam suatu system yang mengandung dua cairan yang tidak saling bercampur, zat pengemulsi akan memilih larut dalam salah satu fase dan terikat dengan kuat dan terbenam dalam fase tersebut dibandingkan dengan fase lainnya. Karena umumnya molekul-molekul zat mempunyai suatu bagian hidrofilik atau bagian yang suka air (sebagai contoh sabun) dan suatu bagian hidrofob atau tidak suka air (tetapi biasanya lipofilik atau suka minyak) molekul tersebut akan mengarahkan dirinya ke masing-masing fase. Tergantung pada bentuk dan ukuran molekul tersebut, karakteristik kelarutannya dan arah susunan bentuk yang diinginkan untuk molekul-molekul tersebut akan menyebabkan pelingkaran dari bulatan-bulatan minyak atau bulatan air.

Teori plastis atau teori antarmuka menempatkan zat pengemulsi pada antarmuka antara minyak dan air, mengelilingi tetesan fase dalam sebagai suatu lapisan tipis atau film yang terabsorpsi pada permukaan dari tetesan tersebut. Lapisan tersebut mencegah kontak dan bersatunya fase terdispersi, makin kuat dan makin lunak lapisan tersebut akan makin besar dan makin stabil emulsinya. Sudah tentu, cukupnya bahan yang membentuk lapisan tersebut penting untuk melindungi seluruh permukaan dari tiap tetesan fase dalam. Pembentukan emulsi m/a atau a/m tergantung pada derajat kelarutan dari zat pengemulsi dalam kedua fase tersebut, zat yang larut akan memicu terbentuknya emulsi m/a dan zat pengemulsi yang larut dalam minyak memicu terbentuknya emulsi a/m.

I. FENOMENA KETIDAKSTABILAN EMULSI

Kestabilan termodinamika emulsi berbeda dari kestabilan yang didefinisikan oleh pembuat formula atau pemakai berdasarkan pertimbangan subjektif secara menyeluruh. Kestabilan yang dapat diterima dalam bentuk sediaan farmasi tidak membutuhkan kestabilan termodinamika. Jika suatu emulsi membentuk creaming di atas atau di bawah, emulsi bisa tetap dapat diterima secara farmasetik selama emulsi tersebut dapat dibentuk kembali dengan pengocokan biasa. Pertimbangan serupa dapat digunakan untuk emulsi kosmetik tetapi dalam kosmetik pembentukan creaming biasanya tidak dapat diterima, karena tiap pemisahan yang tidak bagus dipandang membuat produk yang tidak elegan secara kosmetik. Oleh karena itu, penting untuk mengingat bahwa standar kestabilan sebagian besar bergantung pada pengamat, karena pengamatan subjektif atau opini dengan sendirinya tidak mencukupi untuk menentukan aturan seperti kestabilan yang dapat diterima. Kestabilan harus didefinisikan dalam arti yang diberikan oleh Barret, yaitu berdasarkan tujuan objektif murni. Shelf life (umur sediaan) adalah suatu istilah yang digunakan untuk menggambarkan evaluasi kestabilan subjektif.

Umur sediaan suatu produk bisa secara langsung dihubungkan dengan kestabilan kinetik berarti sifat-sifat fisika kimia dari suatu emulsi tidak berubah secara berarti selama periode waktu yang cukup lama. Di lain pihak, kestabilan termodinamika dari tipe yang dipostulatkan secara umum untuk sistem terlarut atau mikroemulsi akan kembali ke keadaan aslinya (dalam hal ini jernih atau transparan) bila temperature dikembalikan ke normal. Termodinamika tidak dapat meramalkan bagaimanapun keadaan asli (jernih) dikembalikan dengan cepat. Gejala kestabilan yaitu :

1. Pembentukan krim
2. Flokulasi
3. Penggumpalan

KETIDAKSTABILAN DALAM EMULSI FARMASI DAPAT DIGOLONGKAN

1. Flokulasi dan creaming

Faktor-faktor yang ternyata penting dalam creaming dari suatu emulsi dihubungkan oleh hukum Stoke's. Analisis persamaan menunjukkan bahwa jika fase terdispersi kurang rapat dibandingkan dengan fase kontinyu yang merupakan hal umum dalam emulsi m/a, kecepatan sedimentasi menjadi negative, yakni dihasilkannya creaming yang mengarah ke atas. Jika fase dalam lebih berat dari fase luar, bola-bola akan mengendap. Fenomena ini sering terdapat emulsi tipe a/m dimana creaming mengarah ke bawah. Makin besar perbedaan kerapatan dari kedua fase tersebut, makin besar bola-bola minyak dan makin menurun viskositas dari fase luar sehingga laju creaming makin besar. Dengan menaikkan gaya gravitasi dengan cara mensentrifugasi, laju creaming. Pengadaan dari diameter bola-bola minyak akan meningkatkan laju creaming sebesar 4 kalinya. Faktor-faktor dalam persamaan Stoke's dapat diubah untuk mengurangi laju creaming dalam suatu emulsi. Viskositas dari fase luar dapat ditingkatkan tanpa melewati batas-batas konsistensi yang dapat diterima dengan menambahkan suatu zat pengental seperti metilselulosa, tragakan, dan natrium alginate.

2. Penggabungan dan pemecahan

Cream yang menggumpal bisa didispersikan kembali dengan mengubah dan dapat terbentuk kembali suatu campuran yang homogen dari suatu emulsi yang membentuk krim dengan

pengocokan karena bola-bola minyak masih dikelilingi oleh suatu lapisan pelindung dan zat pengemulsi. Jika terjadi pemecahan pencampuran biasa tidak bisa mensuspensikan kembali bola-bola tersebut dalam emulsi yang stabil karena lapisan yang mengelilingi partikel tersebut telah dirusak dan minyak cenderung bergabung.

3. Berbagai jenis perubahan kimia dan fisika
4. Inversi fase (pengubahan fase)

Jika dikontrol dengan cepat selama pembuatan suatu emulsi, inverse fase seringkali menghasilkan suatu produk yang lebih halus tetapi jika pembuatan sudah selesai dan dipengaruhi oleh faktor lain ketika emulsi sudah terbentuk. Hal ini dapat menyebabkan masalah besar.

Suatu emulsi m/a yang distabilkan dengan Na-stearat dapat diubah menjadi tipe a/m dengan menambahkan CaCl_2 untuk membentuk Kalium stearat. Inversi juga bisa dihasilkan dengan mengubah perbandingan volume fase.

Meskipun sifat dispersi dapat dicapai dengan cepat dalam kebanyakan contoh, ada kecenderungan individu partikel untuk bergabung selama kontak dan berkoalesensi membentuk partikel yang lebih besar. Ini biasanya berlangsung sampai semua cairan yang tidak saling bercampur berkumpul menjadi suatu massa yang besar, dan membentuk lapisan tertentu dan terpisah dalam sediaan. Seperti emulsi dikatakan pecah dan sifat redistribusi dari fase dimana tidak lagi merupakan masalah yang mudah melalui pengocokan campuran. Jika emulsi pecah, sesungguhnya bukan lagi emulsi sejak dua fase telah kembali menjadi bentuk emulsi yang tidak saling bercampur. Beberapa faktor akan mempengaruhi stabilitas dan pemecahan berikutnya dalam suatu emulsi. Dalam hal ini penting diketahui teknik pemakaian dalam

sediaan. Emulsi juga bisa dengan penambahan sejumlah besar garam, alcohol dan perubahan pH terlalu tinggi. Pengocokan yang berlebihan dan kuat akan memecah beberapa seperti perubahan yang disebabkan oleh perubahan suhu.

Creaming adalah fenomena istimewa dari emulsi, dan beberapa peneliti percaya bahwa jumlah creaming adalah proporsional terhadap viskositas produk. Ketika emulsi mengalami creaming, dimana terpisah dalam dua atau lebih lapisan yang viskositasnya yang berbeda tetapi dengan pengocokan lapisan menjadi terdispersi dan emulsi menjadi sediaan yang homogen lagi.

1. Creaming dan sedimentasi

Creaming adalah gerakan ke atas dari tetesan relatif zat terdispersi ke fase kontinu, sedangkan sedimentasi adalah proses pembalikan yaitu gerakan ke bawah dari partikel. Dalam beberapa emulsi, suatu proses atau lebih tergantung pada sensitasi dari fase terdispersi atau fase kontinyu. Kecepatan sedimentasi tetesan atau partikel dalam cairan dihubungkan dengan hukum stokes. Sementara persamaan hukum stokes untuk system bermassa telah dikembangkan, hukum ini sangat berguna untuk menunjukkan faktor yang dapat mempengaruhi kecepatan sedimentasi atau creaming antara lain diameter tetesan yang terdispersi, viskositas medium pendispersi, dan perbedaan berat jenis antara fase terdispersi dan medium pendispersi. Pengurangan ukuran partikel yang terkontribusi meningkatkan atau mengurangi creaming.

2. Agregasi dan koalesensi

Lebih jauh, tetesan dapat diredispersikan kembali dengan pengocokan. Stabilitas dari emulsi dapat ditentukan dengan proses agregasi dan koalesensi. Dalam agregasi (flokulasi) tetesan yang

terdispersi datang bersama namun tidak bercampur. Koalesensi lengkap dimana penyatuan tetesan diarahkan untuk mengurangi jumlah tetesan dan pemisahan dua fase yang tidak saling bercampur. Agregasi mendahului koalesensi dalam emulsi. Namun demikian, koalesensi tidak perlu mengikuti agregasi. Agregasi dalam beberapa jumlah bersifat reversible. Walaupun tidak seserius koalesensi, ini akan mempercepat creaming atau sedimentasi ketika agregat bertindak sebagai tetesan tunggal.

Sementara agregasi dihubungkan dengan potensial elektrik. Tetesan, koalesensi tergantung pada sifat struktur lapisan interfas. Emulsi distabilkan dengan emulgator. Tipe surfaktan membentuk lapisan monomolekuler. Koalesensi dilawan dengan elastisitas dan juga gaya kohesif lapisan film antara dua tetesan.

3. Inversi

Emulsi dikatakan membalik ketika perubahan emulsi dari M/A ke A/M atau sebaliknya. Inversi kadang-kadang terjadi dengan penambahan elektrolit atau dengan mengubah rasio fase volume. Sebagai contoh emulsi M/A yang mengandung natrium stearat sebagai pengemulsi dapat ditambahkan kalsium klorida karena kalsium stearat dibentuk sebagai bahan pengemulsi lipofilik dan mengubah pembentukan produk A/M.

Inversi dapat dilihat ketika emulsi disiapkan dengan pemanasan dan pencampuran dua fase kemudian didinginkan. Hal ini terjadi kira-kira karena adanya daya larut bahan pengemulsi tergantung pada perubahan temperatur. Temperatur pada fase inversi. Telah ditunjukkan bahwa nilai dipengaruhi oleh nilai HLB dari surfaktan. Semakin tinggi nilai ALT, semakin besar tahanan untuk berubah (inversi).

J. PENGERTIAN EMULGATOR

Emulgator adalah bahan aktif permukaan yang menurunkan tegangan antar muka antara minyak dan air dan mengelilingi tetesan terdispersi dengan membentuk lapisan yang kuat untuk mencegah koalesensi dan pemisahan fase terdispersi.

Bahan pengemulsi adalah bahan yang digunakan untuk pembentukan proses emulsifikasi pada waktu pembuatan dan pengontrolan saat penyimpanan.

K. SIFAT-SIFAT EMULGATOR YANG DIINGINKAN

Beberapa sifat yang dipertimbangkan dari bahan pengemulsi :

- a. Harus efektif pada permukaan dan mengurangi tegangan antar muka sampai di bawah $10 \frac{\text{dyne}}{\text{cm}}$.
- b. Harus diabsorpsi cepat di sekitar tetesan terdispersi sebagai lapisan kental mengadheren yang dapat mencegah koalesensi
- c. Memberikan tetesan-tetesan yang potensial listriknya cukup sehingga terjadi saling tolak-menolak
- d. Harus meningkatkan viskositas emulsi
- h. Harus efektif pada konsentrasi rendah

Tidak ada bahan pengemulsi yang memenuhi syarat sifat-sifat ini pada tingkat yang sama, nyatanya tidak semua emulgator yang baik perlu memiliki sifat di atas.

L. MEKANISME KERJA EMULGATOR

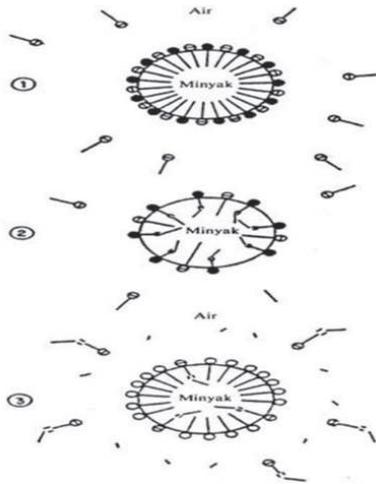
1. Penurunan Tegangan Permukaan

Walaupun pengurangan tegangan permukaan energi bebas antarmuka yang dihasilkan pada dispersi. Peranan zat pengemulsi

sebagai lapisan antarmuka adalah yang paling penting. Ini dapat dilihat dengan jelas bila seseorang memperhatikan bahwa banyak polimer dan padatan yang terbagi halus, tidak efisien dalam menurunkan tegangan antarmuka, membentuk pembatas antarmuka yang baik sekali, bertindak untuk mencegah penggabungan dan berguna sebagai zat pengemulsi.

2. Pembentuk Lapisan Antarmuka

Pembentukan lapisan – lapisan oleh suatu pengemulsi pada permukaan tetesan air atau minyak tidak dipelajari secara terperinci. Pengertian dari suatu lapisan tipis monomolekuler yang terarah dari zat pengemulsi tersebut pada permukaan fase dalam suatu emulsi. Cukup beralasan untuk mengharapkan molekul amfifilik untuk mengatur dirinya pada suatu antarmuka air, minyak dan bagian hidrofilik pada fase air. Juga sudah ditetapkan dengan baik bahwa zat aktif permukaan cenderung berkumpul pada antarmuka, dan pengemulsi diabsorpsi pada antar muka minyak dan air sebagai lapisan monomolekuler. Jika konsentrasi zat pengemulsi cukup tinggi, pengemulsi membentuk suatu lapisan yang kaku antara fase – fase yang tidak saling bercampur tersebut, yang bertindak sebagai suatu penghalang mekanik. Baik terhadap adhesi maupun menggabunginya tetesan–tetesan emulsi.



Gambar 8. Gambar skematis hubungan pembentukan lapisan tipis campuran, kekuatan mekanik dan stabilitas emulsi

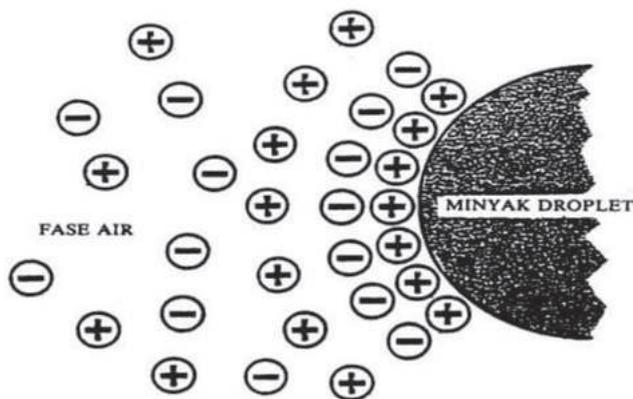
M. PENOLAKAN ELEKTRIK

Telah digambarkan bagaimana lapisan antarmuka atau kristal cair lamellar mengubah laju penggabungan tetesan dengan bertindak sebagai pembatas. Disamping itu, lapisan yang sama atau serupa dapat menghasilkan gaya listrik tolak antara tetesan yang mendekat. Penolakan ini disebabkan oleh suatu lapisan listrik rangkap yang dapat timbul dari gugus – gugus bermuatan listrik yang mengarah pada permukaan bola – bola yang teremulsi m/a yang distabilkan dengan sabun Na. Molekul – molekul surfaktan tidak hanya berpusat pada antarmuka tetapi karena sifat polarnya, molekul –molekul tersebut terarah juga. Bagian bawah hidrokarbon dilarutkan dalam tetesan minyak, sedangkan kepala (ioniknya) menghadap ke fase kontinu (air). Akibat permukaan tetesan tersebut dikelilingi dengan gugus – gugus bermuatan, dalam hal ini gugus karboksilat yang bermuatan negatif.

Ini menghasilkan suatu muatan listrik pada permukaan tetesan tersebut menghasilkan apa yang dikenal sebagai lapisan listrik rangkap.

Potensial yang dihasilkan oleh lapisan rangkap tersebut menciptakan suatu pengaruh tolak menolak antara tetesan – tetesan minyak, sehingga mencegah penggabungan. Walaupun potensial listrik tolak tidak dapat diukur secara langsung untuk membandingkan dengan teori. Teori kuantitas yang berhubungan, potensial zeta dapat ditentukan. Potensial zeta untuk suatu emulsi yang distabilkan dengan surfaktan sebanding dengan dengan potensial lapisan rangkap hasil perhitungan. Tambahan pula, perubahan dalam potensial zeta parallel dengan perubahan potensial lapisan rangkap jika elektrolit ditambahkan. Hal ini sesuai data yang berhubungan dengan besarnya potensial pada antarmuka dapat digunakan untuk menghitung penolakan total antara tetes – tetes minyak sebagai suatu fungsi dari jarak antara tetesan tersebut.

Gambar penolakan elektrik



Gambar 9. Gambaran ideal dari lapisan listrik rangkap pada antar muka minyak-air

N. PEMBAGIAN EMULGATOR

A. Berdasarkan Struktur Kimianya

1. Bahan pengemulsi sintetik
 - a) Anionik pada sub bagian ini ialah sulfaktan bermuatan (-)
Contoh : Na, K dan garam-garam ammonium dari asam oleat dan laurat yang larut dalam air dan baik sebagai bahan pengemulsi tipe o/w. Bahan pengemulsi ini rasanya tidak menyenangkan dan mengiritasi saluran pencernaan
 - b) Kationik. Aktivitas permukaan pada kelompok ini bermuatan (+). Komponen ini bertindak sebagai bakterisid dan juga menghasilkan emulsi antiinfeksi sepertimpada lotion kulit dan krem
 - c) Non ionik. Merupakan surfaktan tidak berpisah ditempat tersebar luas digunakan sebagai bahan pengemulsi ketika kerja keseimbangan molekul antara hidrofik dan lipoflik
2. Emulgator alam
Banyak emulgator alam (tumbuhan, hewan). Bahan alam yang diperkirakan hanyalah gelatin, kritin dan kolesterol.
3. Padatan terbagi halus
Bagian emulgator ini membentuk lapisan khusus disekeliling tetesan terdispersi dan menghasilkan emulsi yang meskipun berbutir kasar, mempunyai stabilitas fisik. Hal ini dapat menyebabkan padatan dapat bekerja sebagai emulgator dari efek yang ditimbulkan dari pewarna dan serbuk halus.

Pembagian bahan-bahan lainnya adalah

1. Karbohidrat
Gum dan bahan-bahan mucilago cocok untuk digunakan dalam emulsi farmasetik. Mereka mempunyai kemampuan

mengemulsi banyak substansi secara murni dan menghasilkan emulsi yang biasanya bekerja baik jika dilindungi dari fermentasi dengan pengawet. Namun demikian, alkali, sodium borat, cairan alkohol dan garam metalik harus ditambahkan ke dalam gum bersifat kationik dan encer, mencegah pemecahan karbohidrat yang banyak digunakan adalah akasia, tragakan, agar, chondrus, dextrin, malt ekstrak dan pektin membentuk minyak dalam air.

2. Protein

- Gelatin mengemulsi cairan petrolatum dengan lebih mudah dibanding minyak lain dan membuat suatu sediaan yang sangat putih dan lembut serta rasa yang enak. Protein juga membentuk emulsi yang jika digunakan dalam konsentrasi rendah.

Kerugian : Emulsi gelatin sulit dijaga dari kerusakan yang disebabkan mikroba.

- Kuning telur

Keuntungan : Emulsi yang dibuat dengan kuning telur, stabil dengan asam dan garam. Jika kuning telur cukup segar, dapat membentuk emulsi yang creaming yang menunjukkan sedikit kecenderungan untuk memisah

Kerugian : Jika digunakan kuning telur, emulsi dapat membentuk koalesensi dan dapat terwarnai lebih dalam

- Albumin atau putih telur

Keuntungan : Serbuk putih telur lebih efektif dari pada putih telur segar karena lebih kental

Kerugian : Diendapkan oleh banyak bahan

- Kasein

Protein dan susu telah digunakan sebagai bahan pengemulsi tapi tidak memiliki keuntungan di bandingkan akasia dan kurang stabil daripada akasia, tidak digunakan untuk tujuan yang berarti.

Susu kondensasi merupakan emulgator yang memiliki kemampuan mengemulsi sebanyak 15 kali dari beratnya sendiri terhadap campuran minyak atau sekitar 5 kali lebih besar dari minyak menguap.

Karena kecenderungan untuk menjadi masam, sehingga hanya digunakan jika bahan-bahn akan dikonsumsi untuk 1 hari atau 2 hari, semua susu terlalu encer untuk sediaan emulsi.

- 3. Sabun dan Basa

Keuntungan : Sering digunakan dalam dermatologi untuk penggunaan luar. Sabun adalah emulgator yang lebih kuat khususnya sabun lembut sebagai bahan yang mengurangi tegangan permukaan dari air

Kerugian : Menghasilkan sediaan yang tidak bercampur dengan asam dengan berbagai tipe

- 4. Alkohol

Ada beberapa alkohol berberat molekul tinggi yang ditambahkan untuk mengemulsi meski tidak digunakan sebagai emulgator, termasuk cetyl dan gliseryl monostearat.

B. Berdasarkan Mekanisme Aksinya

- 1. Lapisan Monomolekuler

Emulgator ini mampu menghasilkan emulsi dengan membentuk lapisan tunggal dari molekul atau ion antar muka air atau minyak yang diadsorpsi.

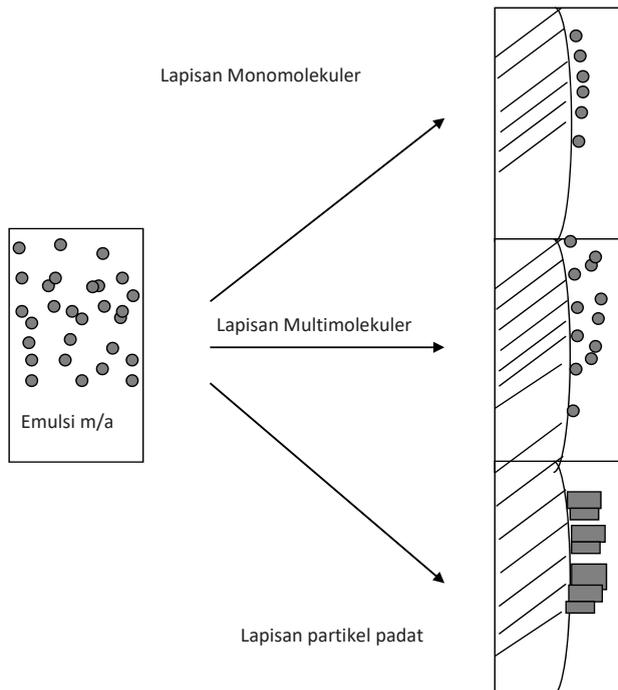
2. Lapisan Multimolekuler

Lapisan liofilik yang terhidrasi membentuk lapisan multimolekuler di sekeliling tetesan dari minyak yang terdispersi

3. Lapisan Partikel Padat

Partikel padat yang kecil dibasahi sampai beberapa derajat baik oleh fase cair dan non cair yang bereaksi sebagai emulgator. Jika partikel terlalu hidrofilik partikel tersebut tinggal dalam fase cair tapi jika terlalu hidrofobik partikel tinggal, terdispersi dengan sempurna dalam fase minyak. Syarat yang kedua adalah bahwa partikel kecil dalam hubungannya dengan tetesan dan fase terdispersi.

Gambar Mekanisme Aksinya



Gambar 10. Mekanisme aksi emulgator

Emulgator dapat dibagi atas tiga (3) golongan, yaitu :

- a. Zat-zat yang aktif pada permukaan yang teradsorpsi pada antar muka minyak atau air membentuk lapisan monomolekuler dan mengurangi tegangan antar muka.
- b. Koloid hidrofilik yang membentuk lapisan monomolekuler disekitar tetesan yang terdispersi dari minyak dalam suatu emulsi m/a.
- c. Partikel padat yang terbagi halus yang diadsorpsi pada batas antar muka 2 fase cair yang tidak bercampur dan membentuk lapisan partikel di sekitar bola-bola terdispersi.

O. HUBUNGAN ANTAR STRUKTUR KIMIA DAN MEKANISME AKSI EMULGATOR

Tabel 5. Contoh-contoh surfaktan dan mekanisme aksi

No.	Tipe	Tipe Lapisan	Contoh
1.	Bahan Sintetik (Surfaktan)	Monomolekuler	<p>Anionik :</p> <p>Sabun : Potassium Laurat Triethanolamin stearat Sulfat : Sodium Lauril Sulfat Alkil Polioxietilen Sulfat</p> <p>Sulfonat :</p> <p>Dietil Sodium Sulfosuksinate</p> <p>Kationik :</p> <p>Komponen Amonium Kuartener Cetiltrimetil amonium bromida Polietilen sorbitan ester asam lemak</p> <p>Nonionik :</p> <p>Polioeksitelen lemak alkohol Sorbitan ester asam lemak Polioeksitelen sorbitan ester asam lemak</p>

Tabel 5. Lanjutan

No.	Tipe	Tipe Lapisan	Contoh
2.	Natural	Multimolekuler Monomolekuler	Hidrofilik Koloid : Akasia Gelatin Lecithin Kolesterol
3.	Serbuk menjadi padatan	Partikel Padat	Koloidal Clay : Bentonit Veegum Metalik hidroksida : Magnesium hidroksida

P. METODE PEMBUATAN EMULSI

1. Metode Gom Basah

Metode ini cocok untuk emulsi yang dibuat dengan mucilago atau gom yang tidak larut sebagai emulgator. Metode ini penting digunakan meski lebih lembab dan tidak sebaik metode kontinental. Penting juga digunakan jika emulgator yang tersedia hanya dalam bentuk air atau harus dilarutkan lebih dahulu sebelum digunakan.

Caranya : Gom dibuat dengan sejumlah kecil lalu sejumlah kecil minyak di tambahkan dengan pengadukan teratur. Setelah emulsi sangat kental, ditambahkan lagi dengan pengadukan teratur sampai semua minyak tercampur. Setelah semua minyak ditambahkan, campuran dicukupkan volumenya dengan air.

2. Metode gom kering

Metode ini cocok untuk emulsi yang dibuat dari emulgator gom kering.

Caranya : Gom kering (dengan jumlah setara dari 1 – 4 dari jumlah minyak), dideskripsikan sekaligus dengan pengadukan

teratur sampai semua minyak tercampur dengan volume air $\frac{1}{2}$ kali jumlah minyak. Ditambahkan sekaligus dengan pengadukan teratur. Perbandingan 4 bagian dari minyak, 2 bagian air dan 1 bagian emulgator. Kemudian pengadukan dilanjutkan dengan kecepatan tinggi menggunakan gerakan spiral sampai terbentuk emulsi utama, suara khas akan terdengar saat emulsi utama yang stabil telah jadi.

3. Metode Botol

Metode ini digunakan khusus untuk emulsi yang mengandung minyak menguap dan minyak encer lainnya untuk mencegah zat tersebut terpercik.

Caranya : Minyak dimasukkan dulu dalam botol besar lalu segera ditambahkan gom kering dan dikocok dengan cepat. Penting untuk menambahkan air dengan segera setelah gom terdispersi. Emulsi utama akan dibentuk melalui pengocokan.

4. Metode Beker

Metode ini digunakan jika emulsi yang dibuat terdiri dari dua jenis emulgator (ada yang larut air dan ada yang larut minyak).

Caranya : Masing – masing emulgator dimasukkan dalam beker terpisah diatas *waterbath* dan dipanaskan sampai suhunya 70°C . setelah itu kedua emulgator mencapai suhu yang sama maka fase internal dimasukkan dalam fase eksternal dengan pengadukan dan terus diaduk sampai minyaknya hampir dingin, kalau tidak, maka lapisan minyak akan naik kepermukaan campuran dan memadat membentuk cake, maka sedapat mungkin terdispersi secara seragam sampai sediaan jadi.

Q. INTERMITTEN SHAKING

Pengocokan berselang-seling lebih efisien dibandingkan dengan pengocokan terus menerus karena dengan interval waktu yang singkat dapat memberi kerataan terhadap fase terdispersi bercampur dengan fase pendispersi. Pengocokan terus menerus dapat merusak emulsi menjadi pecah karena merusak lapisan pelindung antarmuka. Secara sempurna dalam air dengan pengocokan mekanis dengan menggunakan waktu kira – kira 2 menit dan emulsi tersebut didiamkan selama 20 – 30 detik.

R. REKOMENDASI TAMBAHAN

1. Untuk membuat suatu fase minyak yang mengandung sama bahan larut dalam minyak maka dipanaskan kira-kira 5 – 10° diatas titik didih dari bahan yang titik lelehnya paling tinggi.
2. Untuk fase air dipanaskan pada suhu yang lebih tinggi daripada fase minyak (missal minyak 70° dan air 80°). Hal ini dimaksudkan karena minyak lebih lama dingin daripada air, sehingga jika suhu air lebih rendah dari minyak maka air akan terlebih dahulu dingin sehingga suhunya tidak sama lagi dengan minyak.
3. Jika sabun digunakan sebagai pengemulsi maka tidak perlu emulgator tambahan karena sabun bersifat insito dimana sabun merupakan hasil reaksi antara asam lemah dengan alkali dengan asam lemak ini akan bercampur dengan fase minyak sedang alkali akan bercampur dengan fase air membentuk suatu emulgator pada masing – masing fase.
4. Emulgator yang larut air dilarutkan dalam fase air, sedang emulgator yang larut minyak dilarutkan dalam minyak, kadang – kadang

bermamfaat jika memecahkan emulgator larut dalam air dan larut dalam minyak

5. Untuk mencegah kehilangan pengaroma, dua parfum lebih baik ditambahkan pada suhu terendah ($55^{\circ} - 45^{\circ}$)

S. BAHAN TAMBAHAN DALAM EMULSI

a. Pengawet

Beberapa pengawet dibutuhkan dalam emulsi yang disimpan untuk mencegah proses pembusukan protein dan proses fermentasi pada gum. Agar efektif, pengawet harus larut dalam fase air emulsi dimana ia dapat menggunakan aksi perlindungannya alkohol dari konsentrasi 7 sampai 12% sering digunakan untuk tujuan ini. Asam benzoat 0,2%. Kadang-kadang digunakan tapi kurang efektif. Gusein juga menggunakan parahidroksi berzoat dalam konsentasi 0,1 – 0,2% telah digunakan tapi penggunaannya dapat diatasi oleh karena kekuatannya dalam air besar. komponen amonium kuarter dari konsentrasi 0,05 – 0,1% telah memberikan komponennya sebagai pengawet untuk pembuatan gelatin dan sukrosa. Minyak menguap digunakan sebagai pengaroma yang cenderung bekerja sebagai pengawet. Tidak sedikit emulsi dapat berubah sehingga dijaga untuk beberapa waktu. Penyimpanan didalam kulkas biasanya cukup dan tidak dibutuhkan pengawet. Untuk emulsi seperti minyak hati ikan yang akan mudah dioksidasi oleh udara. Diatmosfer karbonmonoksida dapat dihasilkan dengan tetesan potongan kecil es kering dalam botol emulsi dan membiarkan mengembun melalui emulsi sebelum botol ditutup. Akasia mengandung enzim oksidatif yang cenderung untuk merusak vitamin A dalam emulsi minyak hati ikan. Namun demikian, enzim dapat siap diinaktifkan dengan pemanasan akasia mucilogo untuk beberapa menit pada suhu 100°C .

Jamur, ragi dan bakteri ditemukan dalam fase cair pada emulsi dan suspensi dimana merupakan media pertumbuhan yang baik. Untuk alasan ini pengawet harus ditambahkan baik padatan dalam cairan maupun dispensi cairan dalam cairan yang disimpan lama lebih dari beberapa hari.

Asam benzoate (0,1 – 0,2), natrium berzoat (0,1 – 0,2%) alkohol (5-10%) fenil merkuri nitrat dan asetat (1 : 10.000 – 1 : 25.000) fenol (0 – 5%), ikhtisol (0,5%) klorbutanol (0,5%). Asam sorbat (0,2%) dan amonium kuarterer kationik (1:10.000 – 1: 50.000) telah digunakan sebagai pengawet antibakteri dengan berbagai variasi telah proses.

Pengawet yang paling populer karena mereka aktif melawan bakteri, ragi dan jamur adalah asam parahidroksi benzoat ester : butil parahidroksi benzoat 1 butil benzoat 0,02%. Metil parahidroksi benzoat (metil paraben) dan propil parahidroksibenzoat (propil paraben) merupakan campuran pilihan.

Konsentrasi yang diperlukan pengawet untuk menghambat pertumbuhan mikroba di dalam emulsi / krim dapat diperkirakan menggunakan rumus berikut:

- Cw : konsentrasi bebas pengawet didalam fase air
- C : total konsentrasi pengawet
- θ : ratio air dan minyak dalam emulsi atau krim
- Kw : koefisien partisi antara fase minyak dan air
- R : ratio total pengawet terhadap pengawet bebas

b. Pengaroma

Pengaroma dibutuhkan untuk membuat emulsi elegan dengan pertimbangan dibutuhkan dalam penggunaannya. Formularium Nasional, memberikan sejumlah campuran aromatik yang

digunakan dengan efek yang baik. Aroma dan rasa tajam tidak menyebar pada minyak sebaik pengaroma yang lebih lembut. Untuk minyak hati ikan, ekstrak kering atau ekstrak glycyrhizae yang diperoleh dari cengkeh atau mint yang mempunyai rasa dan penyebaran yang paling efektif. Kopi adalah paling banyak digunakan di Eropa. Dalam minyak hati ikan, vanilla dan tolu balsam juga baik.

Pengaroma yang sering ditambahkan ke dalam minyak sebelum proses emulsifikasi agar mengaromai fase internal. Dalam beberapa formulasi, kedua fase diaromai, biasanya 0,1–0,5% minyak menguap cukup untuk mengaromai emulsi.

Semua pengaroma membutuhkan bahan pemanis untuk membuatnya lebih berasa enak sirup, gula, sakarin dapat digunakan untuk tujuan ini, dan gliserin juga mempunyai sifat sebagai pemanis. Namun demikian bahan-bahan harus digunakan dengan pertimbangan agar sediaan lebih baik dan tidak menutupi rasa dan beberapa komponen lain. Kombinasi di beberapa bahan ini tidak umum.

c. Pewarna

Sebagian besar emulsi berwarna putih atau kuning dan gelap. Ini dikarenakan oleh perbedaan refleksi cahaya yang diberikan oleh minyak dan air, juga karena larutan gelap atau suspensi dari emulgator yang juga berwarna gelap. Jika larutan dari bahan-bahan jernih dan minyak dan air dapat menerangi pada refleksi yang sama, emulsi dari minyak hati ikan dengan penambahan gula yang cukup untuk menyebabkan refleksi. Gliserin memiliki efek yang sama terhadap minyak emulsi yang transparan dimana pertimbangannya mengandung jumlah minyak.

PENGERTIAN HLB (HIDROFILIK LIPOFILIK BALANCE)

Sistem HLB adalah keseimbangan antara sejumlah emulgator hidrofilik dan lipofilik. Sedangkan HLB adalah nilai perbandingan antara sejumlah molekul lipofilik dan hidrofilik.

T. MANFAAT ATAU KEGUNAAN HLB

Nilai HLB dari fase minyak suatu emulsi, misalnya minyak, lilin dan lain-lain harus dipertimbangkan pertama adalah penentuan HLB apa yang cocok dari emulgator atau campuran emulgator yang dibutuhkan untuk menghasilkan emulsi yang stabil.

U. CARA PERHITUNGAN HLB

Nilai HLB butuh untuk membentuk emulsi air dalam minyak yang stabil digunakan minyak mineral seperti polisorbat 80 dan sorbitan sesquioleat dengan nilai HLB 15 dan 3,7. Fraksi dari emulgator digunakan untuk membuat 50 L emulsi minyak mineral dalam air, fraksi dari masing-masing campuran emulgator yang digunakan dapat dihitung jika x adalah fraksi total campuran emulgator yang mengandung polisorbat 80 ($1 - x$) adalah fraksi dari sorbitan sesquioleat. Nilai HLB campuran adalah 5, fraksi dari campuran yang mengandung polisorbat 80 adalah :

$$15x + 4,3(1 - x) = 5$$

$$x = 0,115$$

Campuran emulgator yang dibutuhkan untuk membentuk emulsi air dalam minyak terdiri dari 11,5% polisorbat 80 dan 88,5% sorbitan sesquioleat.

Pasangan yang sama dari emulgator dapat digunakan untuk membuat emulsi minyak dalam air yang stabil dari minyak mineral adalah 12. fraksi dari masing-masing emulgator yang dibutuhkan dalam campuran dapat dihitung :

$$15x + 4,3(1 - x) = 12$$

$$x = 0,735$$

campuran emulgator dibutuhkan untuk membentuk emulsi m/a terdiri dari 73,5% polisorbat 80 dan 26,5% sorbitan sesquioleat.

Contoh penggunaan sision HLB yang diberikan pada formula :

Liquid petrolatum	35%
Lemak bulu domba	1%
Cetil alkohol	1%
Emulgator	7%
Air	56%

Persentase komposisi dari fase minyak adalah : 35% + 1% + 1% = 37% dan dibutuhkan HLB untuk emulsifikasi m/a dapat dihitung sebagai berikut :

$$\text{Liquid petrolatum} = \frac{35}{37} = 94,6\% \times 12 = 11,4$$

$$\text{Lemak bulu domba} = \frac{1}{37} = 2,7\% \times 10 = 0,3$$

$$\text{Cetil alkohol} = \frac{1}{37} = 2,7\% \times 15 = 0,4$$

Jumlah HLB butuh dari emulgator yang diperlukan adalah 12,1

SOAL

1. Sebutkan dan jelaskan teori emulsifikasi beserta keuntungan dan kerugiannya?
2. Jelaskan cara menentukan tipe-tipe emulsi?
3. Jelaskan 2 proses pembentukan dan pemecahan tetesan fase terdispersi?
4. Jelaskan fenomena ketidakstabilan emulsi?
5. Jelaskan mekanisme emulgator dan tuliskan pembagian emulgator beserta contohnya masing-masing!
6. Jelaskan mengapa krim disebut emulsi?
7. Jelaskan 4 cara metode pembuatan emulsi dan metode mana yang paling efektif dan efisien untuk menghasilkan emulsi yang stabil?
8. Apoteker industri A sedang merancang sebuah formula seperti komposisi dibawah ini:

R/ minyak biji kapas	30%	(HLB 10)
Stearil alkohol	6%	(HLB 14)
Beeswax	2%	(HLB 12)
Tween	803%	(HLB 15)
Span	603%	(HLB 4,3)
Aqua destilata ad	100%	

 - a. Bantulah apoteker tersebut menghitung HLB butuh fase minyak dalam formula diatas!
 - b. Berdasarkan komposisi bahan diatas, formula apakah yang dibuat oleh apoteker itu?
 - c. Hitunglah masing-masing bahan yang akan ditimbang!

- d. Tuliskan dan jelaskan metode pembuatan formula tersebut diatas!
9. a. Hitunglah konsentrasi bebas klorokresol dalam emulsi fase dalam minyak dimana koefisien partisi air pengawet adalah 1,5, rasio fase dalam emulsi adalah 1:1, rasio total terhadap pengawet bebas adalah 4, pH 7,2 dan konsentrasi awal pengawet adalah 0,3% b/v ?
- b. Hitunglah fraksi yang tak terionkan dari klorokresol dimana pKa klorokresol 9,2!

BAB 4

SALEP

Capaian Pembelajaran Perkuliahan

Mengetahui dan memahami defenisi salep dan komposisi, pembagian salep, struktur kulit, faktor-faktor yang mempengaruhi penetrasi, basis salep dan metode pembuatan salep.

Indikator

1. Mampu menjelaskan perbedaan salep dan krim.
2. Mampu menyebutkan komposisi salep beserta contohnya.
3. Mampu menyebutkan dan menjelaskan pembagian salep.
4. Mampu menjelaskan struktur anatomi kulit manusia.
5. Mampu menjelaskan faktor-faktor yang mempengaruhi penetrasi salep kedalam kulit.
6. Mampu menyebutkan dan menjelaskan basis basis salep beserta contohnya.
7. Mampu menjelaskan metode pembuatan salep.

MATERI

Salep adalah sediaan setengah padat yang lembut dan mudah dioleskan, umumnya disusun dari hidrokarbon cair yang dicampur dalam suatu kelompok hidrokarbon padat dengan titik leleh yang lebih tinggi, ditujukan untuk pemakaian topikal pada kulit atau membran mukosa tetapi tidak selalu mengandung bahan obat, bahan obat ini harus larut atau terdispersi homogen dalam dasar salep yang cocok, serta menunjukkan karakteristik aliran plastis.

A. KOMPOSISI SALEP

Penggunaan dari bahan-bahan pada kulit yang kasar seperti emolien, pengemulsi, lemak, minyak, lilin, derivat selulosa, humektan, derivat lanolin dan basis absorpsi air mempunyai ciri khusus. Basis biasanya anhidrat dan secara umum mengandung satu atau lebih bahan obat dalam suspensi atau larutan.

B. PEMBAGIAN SALEP

Salep diklasifikasikan menurut:

1. Sifat terapeutik berdasarkan penetrasinya
 - Salep epidermik: ditujukan semata-mata untuk aksi pada permukaan dan bereaksi sebagai pelindung antiseptik, astringen, counter iritan, dan parasitis. Secara umum basis yang digunakan adalah petrolatum.
 - Salep endodermik ditujukan untuk melepaskan bahan obat yang berpenetrasi kedalam tapi tidak melalui kulit. Salep endodermik diabsorpsi sebagian dan bereaksi sebagai emolien, stimulan dan iritan lokal. Basis salep yang paling baik untuk kelas ini adalah minyak nabati dan lemak alami.

- Salep diadermik ditujukan untuk melepaskan obat yang menembus melalui kulit dan menghasilkan efek dasar. Ini tidak umum dan termasuk penggunaan khusus dari obat-obat yang sama seperti senyawa merkuri, iodida dan belladona. Basis diadermik yang paling baik adalah lanolin anhidrat, lanolin hidrat dan minyak teobroma.
2. Komposisi dan sifat umum farmasetik
- Salep hidrofobik; salep dengan basis berminyak. Mengandung campuran lemak-lemak, minyak dan lilin dan dapat dicuci dengan air.
 - Salep hidrofilik; salep dengan sifat mempunyai jumlah air yang agak banyak walaupun biasanya emulsi minyak dalam air dengan konsistensi ringan dari pada salep hidrofobik. Salep ini dapat juga menjadi air dalam minyak, campuran yang mengandung sterol dari petrolatum. Emulsi m/a lebih mudah dibersihkan dari kulit dengan air.

Pembagian salep berdasarkan tipe-tipenya :

- 1) Salep tipe suspensi : salep yang mengandung bahan obat padat terbagi halus di mana terdispersi secara seragam ini adalah suspensi plastis. Konsistensi dari fase dispersi tidak mengalami pengendapan yang normal, namun salep yang terpapar pada basis yang panas dapat melunak.
- 2) Salep tipe emulsi, salep tipe emulsi m/a atau a/m. Bahan aktif permukaan nonionik dan kationik digunakan sebagai bahan pengemulsi. Bahan pengemulsi nonionik tidak mengiritasi, toleran terhadap air sadah dan bercampur dengan bahan asam sebagai salep tipe emulsi maka mengandung banyak air. Salep ini harus mengandung pengawet untuk melindungi dari

pertumbuhan mikroorganisme. Dalam pemilihan pengawet, harus dipertimbangkan kemampuan dari pengawet berinteraksi dengan emulgator nonionik.

Salep diklasifikasikan menurut penggunaan :

- 1) Obat jerawat : resorsinol, sulfur.
- 2) Antibiotik : basitrasin, klortetrasiklin, neomisin.
- 3) Bahan antifungi : asam benzoat, asam salisilat, zink undecenoat.
- 4) Bahan antiinflamasi : betametason valerat, flusinolonasetanid, hidrokortison, hidrokortison asetat, triamsinolon asetonid.
- 5) Antipruritik (obat penghilang gatal-gatal) : benzokain, coal tar.
- 6) Antiseptik : merkuri amoniakal, ZnO.
- 7) Astringen : calamin, cairan hamantelis, ZnO.
- 8) Counter iritant : capsicum, oleoresin, iodin, metil salisilat.
- 9) Pengobatan ketombe : asam salisilat.
- 10) Keratolitik : resorsinol, asam salisilat, sulfur.
- 11) Parasitisida : sulfur.
- 12) Protektif : calamin, ZnO.
- 13) Pengobatan prosiasis : coal tar, kortikosteroid, dithranol, asam salisilat.

C. STRUKTUR KULIT

Struktur dari kulit manusia dewasa sangat kompleks yang dapat dikalsifikasikan kedalam 3 lapisan : (1) Epidermis (kutikula), (2) dermis (korium atau kulit nyata), dan (3) jaringan subkutan (hypoderm). Lapisan ketiga seringkali dipertimbangkan sebagai bagian dari dermis dan kandungan jaringan subkutan fibrous dan

sel adiposa. Bagian vertikal dari kulit ditunjukkan secara skematis pada gambar sel.

Karena epidermis adalah bagian luar atau sebelah luar dari kulit dimana tempat penggunaan kosmetik dan sediaan obat topikal. Oleh karena itu, memerlukan perhatian khusus dari farmasis dan ahli kulit. Epidermis bervariasi ketebalannya dari 1 mm pada telapak tangan dan tumit kaki hingga 0,1 mm atau lebih kurang pada bagian wajah dan badan. Dimana ditutupi dengan lapisan permukaan yang disusun dari lemak teremulsi. Lapisan ini tidak berlanjut dan tahanannya sangat sedikit untuk penetrasi molekul obat.

Menurut ahli histologi epidermis diklasifikasikan kedalam 5 lapisan:

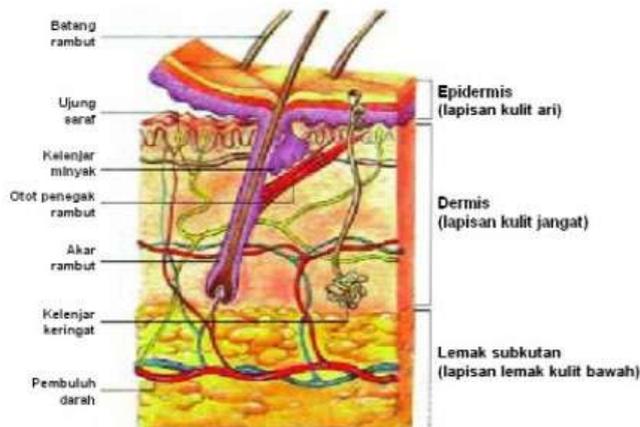
1. Stratum corneum atau lapisan tanduk
2. Stratum lusidum, kadang-kadang disebut “lapisan penghalang” (Barrier layer).
3. Stratum granulosum atau lapisan granular
4. Stratum malpighii, lapisan sel berduri.
5. Stratum germinativum, lapisan sel basal.

Harus diingat bahwa pembagian ini memperlihatkan perubahan dalam struktur sel karena sel satu bergerak terhadap permukaan dibandingkan perbedaan lapisan yang memisah, lapisan ini digabung ke lapisan satu yang lain hampir selalu tidak kelihatan.

Stratum corneum atau lapisan tanduk, terdiri dari beberapa lapisan sel pipih yang disusun oleh keratin. Lapisan ini lebih tebal pada tumit kaki dan telapak tangan (0,6-0,8 mm) dan sangat tipis pada wajah.

Lapisan tanduk kasar dan merupakan lapisan yang relatif tidak sensitif yang secara terus menerus terkelupas dan digantikan. Sel-sel mati, yang secara tetap terkelupas, digantikan oleh klarifikasi dari sel

lain yang tumbuh dari germinal, atau basal, lapisan dan diproliferasi atau ditekan dari bawah. Komposisi kimia dari stratum corneum adalah protein 85% (kira-kira 15% larut air, 65% keratin atau protein sitoplasma dan 5% membran protein), lemak 7-9% (C_{10} - C_{18} asam lemak jenuh dan tidak jenuh dan ester-ester, trigliserida dan kolesterol dan sterol yang berhubungan); yang lain 6-8% (mukopolisakarida, karbohidrat, mucin, asam lipo amino, dan lain-lain).



Gambar 11. Struktur kulit manusia

Lapisan lemak menutupi stratum corneum biasanya mempunyai pH 4,5-6,5. Berdasarkan uji bagian dengan pH wanita biasanya sedikit lebih tinggi (kurang asam) daripada pria. Perbedaan drastis pada pH ini disebut “mantel asam”, yang mungkin menurunkan kemampuan kulit untuk menahan serangan bakteri. Jacobi dan Heinrich memilih mantel asam pada kulit sebagai garis awal dari ketahanan tubuh melawan pengaruh luar.

Peck, dkk menitikberatkan bahwa persentasi keasaman tidak membuat mantel asam suatu penghalang waktu serangan bakteri dan jamur. Sifat

bakteriostatik dari mantel asam mungkin dihubungkan dengan kapasitas mendapar dari mantel asam pada kulit, baiknya dengan kapasitas mendapar dari mantel asam. Keringat dan sebum sekat bakteriostatik dan fungistatik berhubungan dengan adanya asam amino bebas, protein debis, asam lemak, asam laktat dan karbonat dan laktat.

Karena lapisan tanduk disusun sebagian besar oleh keratin, protein yang menyerap sejumlah besar air dan senyawa polar lainnya sehingga menjadi tempat penyimpanan untuk bahan penetrasi, dengan cara demikian mempertahankan gradien konsentrasi maksimum hanya kira-kira pada stratum lusidum. Penetran seperti ion-ion dan zat pewarna dapat mengikat stratum corneum dan peningkatan penetrasinya melewati lubang dari folikel rambut.

Kemampuan dari keratin epidermal untuk menyerap air dapat mempengaruhi penetrasi dengan cara lain. Ketika lapisan tanduk dihidrasi dengan baik, senyawa hidrofilik dan hidrofobik dapat berpenetrasi ke stratum lusidum lebih cepat. Jadi, absorpsi percutan dari beberapa senyawa dapat ditingkatkan dengan formulasi farmasetis untuk menghasilkan lapisan oklusif pada permukaan kulit. Penutupan kulit dengan lapisan oklusif, seperti wragging dengan lapisan plastik, adalah seperti menghasilkan derajat yang lebih tinggi dari oklusif daripada diperoleh dengan salep. Pengaruh dari oklusif dihubungkan dengan hidrasi yang lebih baik dari stratum corneum dan suatu peningkatan dalam temperatur permukaan dari kulit. Mekenzie dan stoughter telah menunjukkan bahwa konsentrasi efektif yang minimal secara topikal digunakan kortikosteroid adalah ditandai pengurangannya pada saat penggunaan secara tepat dengan cara dioksklusi.

Lapisan terluar adalah sel pipih terkeratinisasi dalam stratum corneum untuk mengurangi pengemasan yang padat daripada

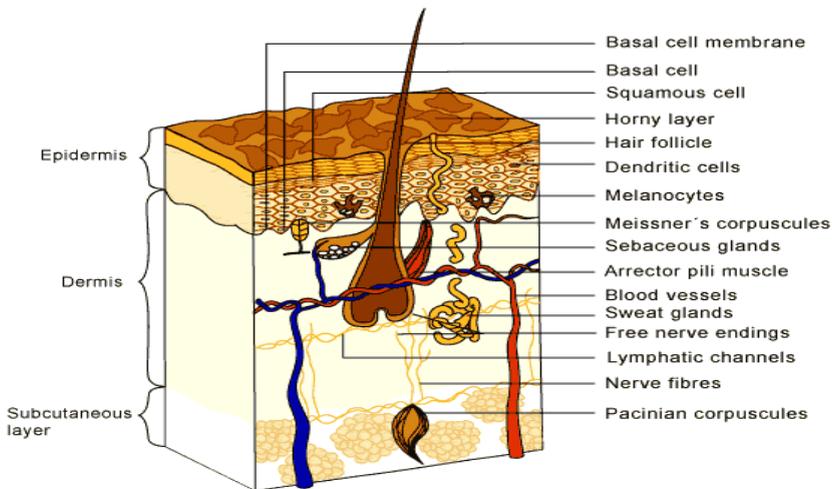
berbatasan dengan lapisan granular dimana ditekankan dari daerah antara stratum corneum dan lapisan granular (stratum lusidum) sebagai “zona penghalang”, zona ini yang ketebalannya beberapa mikron, dilaporkan untuk beraksi sebagai penghalang untuk transfer air yang melalui kulit. Daerah penghalang dilaporkan mencegah penetrasi molekul yang mempunyai berat molekul lebih besar dari 200-300. Eksistensi dari zona penghalang tidak membuktikan secara benar, dan beberapa teori mengenai absorpsi perkutan dibandingkan seluruh stratum corneum sebagai lapisan yang tersusun kompak (10-50 mikron tebalnya) yang bertindak sebagai penghalang utama untuk penetrasi. Setelah penetrasi pada stratum corneum, penetran dipaparkan pada lapisan dengan tebal 200 mikron dari jaringan yang tinggal, dermis, yang dapat menjadi penghalang yang baik untuk molekul non polar karena sifat berairnya. Kemudian molekul yang berpenetrasi pada stratum korneum baik yang terlihat pada epidermis paling bawah atau dermis, atau yang terbawa oleh cairan jaringan dalam dermis ke aliran darah dan limfatik.

Treger mempercayai bahwa fakta-fakta untuk mendukung keberadaan zona penghalang pada dasar dari stratum corneum tidak meyakinkan, karena jika lapisan seperti ini ada, satu diharapkan dapat berubah secara drastis pada permeabilitas dengan pengelupasan lapisan terluar dari kulit dan mendefenisikan hubungan kelarutan penetran dengan permeabilitas.

Kligman telah mengajukan bahwa seluruh lapisan tanduk termasuk dalam fungsi penghalang. Pandangan ini mendapat penerimaan dari peneliti lain dan telah ditegaskan kembali oleh Scheuplein, Matatsy dkk, memberikan bukti dan saran bahwa membran plasma protein dari sel tanduk dapat juga mengambil bagian dalam fungsi penghalang.

Lapisan paling dalam dari epidermis, stratum germinativum atau lapisan sel basal adalah lapisan yang produktif. Dalam lapisan ini secara tetap terjadi mitosis, kemajuan sel anak akhir terhadap permukaan kulit karena beberapa sel bermigrasi. Sel-sel tersebut berubah dalam bentuk dan komposisinya sampai sel-sel ini menjadi sel tanduk pada stratum corneum.

Dermis, atau kulit sejati, berbeda secara morfologi dari epidermis. Dermis terdiri dari jaringan berserat tebal bersama dengan pembuluh darah dari limpa, folikel rambut, dan kelenjar sebaceous dan kelenjar keringat, aorta dan serabut saraf, karena lapisannya berair, ini mungkin bertindak sebagai penghalang untuk lewatnya molekul non polar.



Gambar 12. Struktur kulit manusia dalam bentuk 3D.

EPIDERMIS

Lapisan ini terlihat pada permukaan kulit. Dibangun oleh sel-sel disebut keratinosit, yang bertumpuk membentuk sub-lapisan yang

lain. Keratinosit berkembang pada dasar mulai berkembang ke atas, dimana akan lepas dari permukaan sebagai sel mati. Jadi lapisan ini ini terus-menerus memperbaharui diri, sel hidup berubah menjadi sel mati. Melanosit dan sel Langerhans adalah sel penting lain yang ditemukan pada epidermis dengan fungsi yang spesifik.

❖ Melanosit

Sel ini menghasilkan pigmen disebut melanin yang berperan pada pewarnaan kulit dan melindungi kulit. Sel ini bertempat pada dasar dermis.

❖ Sel dendritik (Langerhans)

Sel ini terlibat dalam sistem imun epidermal. Sel ini meliputi bahan asing yang memasuki epidermis dan memindahkannya keluar dari kulit untuk menstimulasi respon imun.

❖ Sel basal

Sel kecil ditemukan pada dasar epidermis. Dulu, dipercayai bahwa karsinoma sel basal berasal dari sel ini.

DERMIS

Dermis terdiri dari kebanyakan jaringan penghubung dan lebih tebal daripada epidermis. Bertanggung jawab terhadap kelembutan kulit dan ketahanan mekanikal dan juga terlibat pada pengaturan suhu tubuh.

D. JALUR PENETRASI

Griesemer menggambarkan kemungkinan jalur penetrasi ke dalam dan melalui kulit yang tidak rusak, adalah:

- 1) Antara sel-sel stratum corneum
- 2) Melalui dinding folikel rambut

- 3) Melalui kelenjar keringat
- 4) Melalui kelenjar sebaceous
- 5) Melalui sel-sel stratum corneum

Treger mengatakan bahwa rute masuknya bahan-bahan dan melalui kulit adalah epidermis itu sendiri, penetran bergerak antara sel-sel dan mungkin melalui epidermis dibandingkan melalui struktur pelengkap yaitu folikel rambut dan kelenjar keringat. Treger menganggap bahwa ketahanan terhadap masuknya sebagai sifat dari matriks sel-sel keratin dari epidermis, tidak sempurna oleh proses aktif. Pelepasan sel-sel terkeratinisasi dari kulit manusia oleh pelepasan berulang-ulang dari kulit sebagai perekat telah menunjukkan untuk membuat kulit lebih permeabel daripada kulit normal terhadap air, anestetik lokal dan ion endogen. Masing-masing pelepasan mengangkat beberapa bahan tidak permeabel dan atau menggunakannya pada tingkat yang rendah. Pada beberapa lapisan yang terakhir diangkat dengan pelepasan yang sempurna dimana permeabilitas dari kulit yang tersisa meningkat besar. Peningkatan ini mungkin dikarenakan reduksi pada lapisan tipis kulit yang tersisa dan atau hal ini mungkin menunjukkan bahwa lapisan bawah stratum corneum yang diangkat oleh pengelupasan adalah kurang permeabel dari lapisan-lapisan yang diangkat. Menurut Marzulli membran diangkat dengan kadang-kadang mempunyai impermeabilitas yang besar, atau mendekati besar seperti pada semua kulit.

E. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PENETRASI

Faktor-faktor berikut harus dipertimbangkan dalam beberapa absorpsi percutan:

1. Kondisi Kulit

Kerusakan kulit seperti yang disebabkan oleh tergores, melepuh, terpotong, dan lain-lain dan proses perubahan kulit seperti eksim dan **hipermia** diketahui mempengaruhi permeabilitas contohnya ada tanda peningkatan penetrasi obat seperti trauma. Perawatan kulit dengan keratolitik atau dengan pelarut organik seperti aseton, alkohol atau heksan dapat meningkatkan permeabilitas epidermis terhadap air, efeknya bervariasi dengan bahan keratolitik yang digunakan dan lamanya waktu epidermis terpapar terhadap pelarut organik.

2. Kelarutan penetran

Sifat kelarutan dari penetran mungkin lebih penting dibanding ukuran partikel di mana menentukan kemampuannya untuk berpenetrasi pada kulit. Meskipun ukuran partikel memainkan peranan dalam menentukan kecepatan penetrasi bahan melalui kulit. Molekul yang kecil seperti helium menembus kulit sangat cepat. Sedangkan molekul-molekul besar seperti serum albumin manusia menembus kulit sangat lambat. Menurut **Tregear** dalam rentang yang sempit tidak ada hubungan antara ukuran dengan kecepatan penetrasi. Treherne menggunakan potongan kulit manusia dihubungkan dengan konstanta permeabilitas dari rangkaian senyawa terhadap koefisien partisi eter lain. Dia menyarankan bahwa penetrasi kulit dapat lebih disukai dengan koefisien partisi satu atau mendekati satu. Higuchi juga menitikberatkan pentingnya absorpsi penetran dari beberapa faktor seperti koefisien distribusi penetran dengan pembawa dan penghalang kulit dan kelarutan penetran.

Menggunakan uji viskositas, MC Kenzle dan Alkleston mempelajari aktifitas tingkat betametason dan 2,3-eter betametason, hasil studi mereka dapat dihubungkan dengan koefisien partisi lemak/air dan eter. Contohnya aktifitas meningkat jika ester

menjadi lebih lemak dan kurang larut dalam air, sama halnya aktifitas menurun jika ester lebih larut dalam air dan kurang larut dalam lemak.

3. Konsentrasi Penetran

Shellmire menemukan bahwa kebanyakan faktor yang mempengaruhi total penetrasi dari penggunaan obat adalah hidrasi kulit, konsentrasi penetran, dan keadaan larutan dalam pembawa dan lamanya kontak dari sediaan obat pada kulit.

Menurut Higuchi, untuk semua penetran kecepatan penetrasi dikontrol oleh kekurangan permeabilitas kulit. Jika dianggap bahwa pembawa terdiri dari bahan penetran yang tidak cukup besar mempengaruhi kulit, kemudian kecepatan penetrasi percutan adalah maksimum untuk penetran yang memiliki potensial termodinamik lebih tinggi. Jika aktivitas termodinamik dari penetran dalam pembawa berbeda dipertahankan agar konstan dan tingkat penetrasi percutan dari pembawa yang berbeda atau penetrasi percutan dari perbedaan pembawa harus konstan. Namun aktifitas termodinamik dari penetrasi dalam pembawa tidak konstan. Berbagai faktor yang dapat mempengaruhi sifat terlarut dari pembawa untuk penetran dan konsentrasi penetran. Jadi semua pembawa terdiri dari penetran dalam suspensi (sistem obat padat dalam keseimbangan dengan larutan murni) tidak menghasilkan tingkat penetrasi yang sama. Jumlah total molekul dalam larutan merupakan faktor yang penting karena perubahan yang terus menerus dalam pemberian melalui membran secara langsung (berbicara tentang kekerasan dan aktifitas) dalam fase asal (pembawa). Aktivitas meningkat hingga pembawa jenuh. Aktivitas merupakan faktor yang penting daripada konsentrasi absolut dan oleh karena itu untuk memberi konsentrasi penetran, pembawa yang mempunyai afinitas lebih rendah untuk

penetrasi secara normal menghasilkan penetrasi yang lebih cepat ketika kelarutan lebih dalam semua pelarut. Pengurangan ukuran partikel dari penetrasi tersuspensi memperbaiki penetrasi.

4. Hidrasi Kulit

Higuchi berpendapat bahwa karena air terutama sekali diserap dengan baik oleh protein dan hasil degradasi protein yang terkandung dalam kulit terluar. Perubahan sifat dari beberapa lapisan dipengaruhi kuat dengan adanya air. Penggunaan gliseril monostearat sebagai penetrasi dan membran artifisial sebagai penghalang. Higuchi menunjukkan hubungan antara permeabilitas tidak peka secara relatif terhadap kelembaban relatif, sedangkan pada kolom beban mendekati 100%, kecepatan penetrasi tergantung pada aktivitas air. Higuchi menghubungkan hal ini dengan inhibisi air melalui fase penghalang terpapar dengan uap air jenuh dan akibatnya mengubah koefisien difusi maupun koefisien aktifitas penetrasi.

Shelmire menyatakan bahwa ada dua faktor penting dalam penentuan kecepatan difusi penetrasi dari pembawa ke permukaan kulit yaitu derajat hidrasi pada pembawa antarmuka kulit dan bercampurnya pembawa sekresi kulit.

5. Pembawa

Literatur kedokteran dan farmasi sudah menunjukkan hasil penelitian yang berbeda terhadap pentingnya pembawa dalam absorpsi percutan. Barr dalam artikel pengulangan pada absorpsi percutan, membicarakan beberapa dari penelitian yang berbeda ini. Satu yang harus diingat bahwa banyak studi absorpsi percutan yang dicoba dalam hewan yang permeabilitas kulitnya yang berbeda dibandingkan dengan manusia. Sebagai contoh, walaupun folikel

rambut dipertimbangkan sebagai rute penting dari masuknya penetran pada manusia, kebanyakan hewan mamalia memiliki rambut lebih banyak tiap 1 cm² dari kulitnya dibandingkan pada manusia. Oleh karena itu dalam daerah invaginasi manusia dari lapisan epitel di mana folikel-folikel rambutnya relatif kecil dibandingkan dengan kulit. Perhitungan yang sama untuk kulit kelinci atau kuda menunjukkan bahwa lebih banyak garis epitalium pada folikel rambutnya daripada yang menutupi permukaan kulit. Oleh karena itu, pada mamalia tertentu, potensial penetrasinya melalui folikel rambut sangat besar. Kenyataannya permeabilitas kulit hewan pengerat pada beberapa jenis bahan adalah 3-5 kali lebih banyak dari kulit manusia. Lebih lanjut banyak studi yang menggunakan kulit manusia yang berlaku hanya untuk penetran khusus seperti asam salisilat dan Iodin radioaktif atau kalium Iodida.

Paulsen dan kawan-kawan mempelajari efek konsentrasi propilenglikol pada pembebasan *in vitro* dan asetonida fluocinolon dan ester asetatnya. Mereka menghasilkan pembebasan maksimal untuk memberikan konsentrasi steroid yang dicapai dari kandungan pembawa kira-kira jumlah kecil dari propilenglikol penting untuk melarutkan steroid dengan sempurna.

6. Pelarut

Higuchi berpendapat bahwa penggunaan dari kebanyakan pelarut untuk menyebabkan perubahan ketahanan dari penghalang kulit terhadap penetrasi. Menurut Rothman, absorpsi bahan larut air dan larut lipid ditingkatkan oleh pelarut organik yang melarutkan lipid-lipid kulit. Meskipun ini dikarenakan oleh efek suatu perawatan pada pembukaan folikular ataupun modifikasi lapisan-lapisan jaringan dalam epidermis tidak dimunculkan.

Banyak pelarut polar seperti propilenglikol tidak ditemukan dalam beberapa penelitian untuk meningkatkan penetrasi sedang di sisi lain propilenglikol diketahui meningkatkan penetrasi, sedangkan di sisi lain diketahui propilenglikol diketahui memperlambat penetrasi atau tidak berefek. Ini mungkin disebabkan karena konsentrasi propilenglikol digunakan dalam pembawa dan kelarutan penetrasi dalam pembawa dan kelarutan penetran dalam propilenglikol. Aktivitas termodinamik dari penetran akan meningkatkan kejenuhan pembawa. Akibatnya salah satu akan diharapkan tingkat pelepasannya tertinggi pada konsentrasi propilenglikol yang dibutuhkan hanya untuk menjenuhkan pembawa dari penetrasi.

7. Faktor Lain

Tempat pengolesan dan lamanya pengolesan selama kontak merupakan faktor yang mempengaruhi absorpsi perkutan dari penetran obat yang berpenetrasi ke dalam stratum korneum lebih cepat di mana lapisan keratin yang terluar tipis. Menurut Shelmire, kecepatan absorpsi berbanding lurus dengan ketebalan penghalang kulit dan luas absorpsi berbanding lurus di daerah kulit yang ditutupi oleh salep.

Secara umum, kuantitas obat yang diabsorpsi sebanding dengan lamanya pembawa kontak dengan kulit. Bagaimanapun ini dapat dipengaruhi oleh perubahan konsentrasi obat yang disebabkan perubahan derajat hidrasi kulit dan penguapan air dari suatu pembawa emulsi. **Macknion** menunjukkan bahwa kecepatan penetrasi dari obat menurun sesuai dengan lamanya jaringan menjadi jenuh dengan obat.

F. BASIS SALEP

Basis salep adalah bahan atau bagian dari salep yang berfungsi sebagai carrier atau pembawa untuk obat. Basis yang biasa digunakan dalam sediaan salep dapat diklasifikasikan menjadi 4 yaitu basis hidrokarbon, basis absorpsi, basis emulsi, dan basis larut air.

G. SYARAT-SYARAT BASIS YANG IDEAL

Menurut Beeler, beberapa peneliti telah menggambarkan basis yang ideal seperti yang ditunjukkan dengan sifat fisika kimia dibawah ini:

- a. Stabil
- b. Netral dalam reaksi
- c. Tidak berlemak
- d. Lemak tidak dihilangkan dalam reaksi
- e. Tidak mengiritasi
- f. Tidak kehilangan air
- g. Tidak higroskopis
- h. Dapat dicuci dengan air
- i. Dapat bercampur dengan semua bahan obat
- j. Bebas dari bau yang tidak enak
- k. Tidak meninggalkan noda
- l. Efisien pada kulit kering, berminyak dan lembut
- m. Dapat membantu sebagai medium untuk zat kimia yang larut air atau lemak
- n. Dapat sebagai sediaan stok untuk penggunaan selanjutnya
- o. Tersusun atas bahan kimia yang diketahui komposisinya
- p. Dapat menyimpan sekurang-kurangnya 50% air
- q. Mudah dicampur oleh farmasis
- r. Melebur/melembut pada suhu tubuh

H. PEMILIHAN BASIS

Pemilihan dasar salep tergantung pada beberapa faktor seperti khasiat yang diinginkan, sifat bahan obat yang dicampurkan, stabilitas, dan ketahanan sediaan jadi. Dalam beberapa hal perlu menggunakan dasar salep yang kurang ideal untuk mendapatkan stabilitas yang diinginkan, misalnya obat yang cepat terhidrolisa lebih stabil dalam dasar salep hidrokarbon dari pada dasar salep yang mengandung air. Meskipun obat tersebut bekerja dalam dasar salep yang mengandung air.

Salep harus stabil secara kimia dan fisika. Bahan-bahan obat harus terdistribusi dengan seragam sebagai salep yang diinginkan untuk kulit sensitif, terluka atau kulit rusak, semua bahan yang tidak larut harus direduksi ukurannya menjadi cukup kecil untuk mencegah rasa berpasir dan iritasi.

Viskositas salep harus memungkinkan untuk mudah dikeluarkan dari tube dan mudah dioleskan pada saat digunakan pada kulit. Jika salep disimpan pada lingkungan yang cukup hangat untuk melunakkan salep, serbuk yang tidak larut dapat mengendap dalam salep tipe suspensi dan fase terdispersi dapat memisah dalam salep tipe emulsi.

Banyak faktor yang termasuk dalam seleksi basis salep. Sifat alami bahan obat yang dicampurkan, kestabilannya dan aksi terapeutik yang diinginkan adalah sangat penting. Sebagai contoh obat yang terhidrolisis dengan cepat lebih stabil dalam basis hidrokarbon daripada dalam basis yang mengandung air, meskipun dapat lebih efektif pada yang terakhir. Faktor penting lainnya adalah karakteristik umum dari kulit pasien apakah kering atau berminyak, terang atau gelap, daerah kulit yang terluka apakah berambut atau tidak, jenis luka yang ada apakah kering atau basah. Efek kimia dari pembawa pada obat dan obat pada pembawa dan aksi dari pembawa pada kulit.

I. PEMBUATAN SALEP

Salep disiapkan dengan tiga metode umum yaitu pencampuran mekanik dari bahan-bahan, peleburan, dan reaksi kimia. Metode pertama digunakan jika basis terdiri dari lemak lembut dan minyak. Metode kedua digunakan jika lilin dan bahan-bahan yang mempunyai titik lebur lebih tinggi dicampurkan, dan metode ketiga digunakan jika ingin dibuat salep yang khusus dengan metode tertentu.

PENYIAPAN DENGAN PENCAMPURAN MEKANIK

Hal ini dapat dibentuk dengan triturasi bahan-bahan dalam lumpang sampai diperoleh salep yang lembut atau dengan menggosokkan bahan-bahan tersebut pada papan salep dengan spatula. Cara yang terakhir dipertimbangkan paling mudah secara umum dan yang terbaik karena partikel-partikel yang tidak halus lebih mudah dikeluarkan dan sempurna dipindahkan dari papan salep daripada dari lumpang dan alu. Papan gelas juga lebih baik karena tidak mengabsorpsi dan mudah dibersihkan. Dua papan yang sesuai pada sisi bawah yang satunya dicat hitam dan pada posisi bawah yang lain dicat putih, sehingga salep berwarna cerah dapat dibuat pada latar belakang yang berwarna gelap dan salep yang berwarna gelap pada sisi latar belakang yang berwarna cerah, jadi pembuatannya mudah diamati pada waktu pencampuran. Lumpang lebih dipilih jika banyak cairan yang dicampurkan atau kadang kala jika salep yang sangat kental atau merata dicampur dengan salep yang lembut. Pada kasus ini, salep yang kental harus lebih dahulu ditriturasi dengan jumlah yang kecil (setengah sampai sama dengan massa padat) dari bahan yang lembut sampai tercampur baik, kemudian sisanya harus dicampurkan. Selama pencampuran yang pertama, lemak yang keras akan menjadi lembut dengan triturasi, pembuatan selama pencampuran menjadi lebih mudah. Metode yang sama harus diikuti jika pencampurannya pada papan.

Levigasi adalah proses dimana sangat membantu ahli farmasi dalam penyiapan salep yang lembut. Levigasi mungkin dapat didefinisikan sebagai sebuah proses dimana bahan padatan ditriturasi dengan cairan dimana ia tidak larut, jadi pembuatannya terbagi halus dan sering menyebabkan butir-butir pada salep. Mungkin contoh terbaik adalah nilai dari proses ini menggambarkan penyiapan salep yang mengandung ZnO. Levigasi pertama adalah ZnO dalam jumlah yang kecil dari pasta lembut gliserin diperoleh dimana dapat masuk lebih mudah pada basis lemak. Perhatian harus diberikan untuk mendapat hanya jumlah kecil dari cairan levigasi, bagaimanapun, karena gliserin dalam garam (salep merkuri amoniak) adalah pertama digosok menjadi serbuk yang halus dengan sedikit minyak mineral, sebagian untuk mendapat bentuk halus dari bagian dan sebagian karena garam dapat dikurangi oleh penggesekan jika usaha dalam membuat serbuk halus dalam bentuk yang kering.

Salep yang paling baik diperoleh jika bahan obat berada dalam bentuk larutan dan koloid. Farmakope Inggris mengarah pada oculenta untuk mata, dapat disiapkan dalam penyiapan dengan melarutkan garam yang dilarutkan dalam sejumlah kecil air dan pencampurannya dengan basis dari 9 bagian petrolatum dan 1 bagian lemak domba.

Dalam penyiapan salep dengan metode mekanik, spatula karet sebagai alat tidak boleh dilupakan. Sering pengobatan dipengaruhi oleh logam yang mungkin diresepskan, sering kontak dengan spatula logam yang cukup dapat menyebabkan penghilangan warna atau kerusakan awal. Seperti campuran asam salisilat dan salisilat, asam tannat dan beberapa pewarna organik harus tidak tercampur dengan spatula karet. Spatula logam tentunya lebih kuat dan memberikan pencampuran salep yang kental, jika menggunakan karet spatula diindikasikan bahan pencampur harus digunakan walaupun diperlukan kerja yang lebih keras untuk memperoleh hasil yang lembut.

Sebaiknya ditambahkan bahan pengental pada salep untuk meningkatkan konsistensi. Meskipun kebanyakan bahan yang umum digunakan seperti parafin, lilin putih dan kuning, spermaseti, ceresin dan lilin carnauba, kecenderungan untuk membuat salep yang keras daripada yang lain. Banyak formula salep yang mengandung campuran 2 atau lebih bahan ini.

Bahan lain yang digunakan dalam basis salep juga sebagai pelarut, atau bahan pengental atau bahan yang memberikan beberapa sifat spesifik yaitu minyak nabati, lemak, minyak kelapa, dan minyak coklat. Minyak olive, minyak biji kapas, minyak almond terperas, minyak persik, dan minyak kacang cenderung kearah ketengikan. Minyak kelapa khususnya digunakan dan menyebar lebih mudah pada kulit, masih membuat salep keras menjaga sifat yang baik, minyak coklat kadang-kadang digunakan sebagai sediaan emolien dan salep kosmetik tertentu.

PEMBUATAN DENGAN PENGGABUNGAN

Ketika lilin, stearin, resin, phenol atau bahan keras lain yang tidak bercampur dengan lemak, maka penting untuk melebur baik bahan-bahan ini maupun lemak untuk mendapatkan campuran yang lembut dan homogen.

Pada pencampuran ini, suatu aturan tetap harus diikuti yaitu melebur bahan-bahan yang mempunyai titik lebur yang paling tinggi lebih dulu kemudian ditambahkan bahan-bahan yang mempunyai titik lebur tertinggi berikutnya.

Jangan pernah menempatkan bahan-bahan yang dingin bersama-sama dalam panci atau loyang dan meleburnya bersama sekaligus karena ketika hal ini dilakukan adalah perlu untuk memanaskan seluruh massa dari bahan yang mempunyai titik lebur paling tinggi

sebelum semuanya akan dilebur dan waktu yang berlebih dan kerja dibutuhkan untuk menjamin kelembutan lemak dari cairan panas ini. Ketika lilin, spermaseti, stearin dicampur dengan lemak lebih lembut, hal ini memerlukan pengadukan cairan hangat yang didinginkan untuk mencegah pemanasan dalam kondisi granul. Jangan mendinginkan dengan cepat dalam pengerjaan ini adalah lemak keras dengan lilin akan memisah dan dibutuhkan peleburan kembali

Pengerjaan yang paling baik dilakukan dengan melebur tiap bahan secara sangat lambat, kemudian leburan pertama diperoleh akan dekat dengan titik memadatnya dan mulai memadat dalam waktu singkat. Hal ini tidak perlu melanjutkan pengadukan sampai campuran keras, tetapi hanya sampai massa berbentuk pasta diperoleh dimana hanya cukup keras untuk mencegah pemisahan atau pengendapan dari lemak keras atau serbuk yang tidak larut. Jika dilanjutkan, udara akan masuk kedalam salep dan lebih mudah rusak dalam penyimpanan. Resin dan minyak lemak tidak memiliki kecenderungan ini untuk memisah dan pengadukan tidak perlu dilakukan.

PEMBUATAN DENGAN REAKSI KIMIA

Metode ini untuk pembuatan salep yang biasanya meliputi peleburan dan pencampuran mekanik. Metode ini berbeda dengan metode peleburan di mana produk baru dibentuk setelah melalui reaksi kimia antara bahan-bahan, sementara salep yang dibuat dengan peleburan tidak melibatkan perubahan kimia. Salep air mawar adalah salep yang dibuat dengan reaksi kimia seperti salep iodida. Pada salep ini elaidin dibentuk melalui aksi dari asam sitrat pada lemak babi dan merkuri nitrit dibentuk dengan dengan reaksi dari merkuri dengan asam nitrit. Basis hidrofilik tertentu yang melibatkan pembentukan sabun dapat dikatakan dibuat dengan reaksi kimia.

J. PEWADAHAN SALEP

Wadah yang paling baik untuk penyimpanan salep adalah gelas yang berwarna kuning, hijau atau opak. Wadah ini disebut tabung atau pot dan tersedia dalam kisaran ukuran yang luas dari ½-16 oz. Wadah-wadah ini disesuaikan dengan komposisi dari tutup ulir logam dan garis yang tidak reaktif, sehingga tabung dapat ditutup dengan rapat.

Ketika mengisi tabung salep, ahli Farmasi harus menjaga agar terkemas seragam khususnya untuk menghindari kantung-kantung udara. Ketika pengisian tabung sempurna, permukaan dari salep harus dilembutkan secara hati-hati dengan spatula membentuk permukaan yang cekung. Hal ini menghasilkan penampakan yang rapi dan mencegah kontak salep dengan tepi ulir.

Kaleng salep kadang-kadang digunakan untuk menyimpan dan membagi salep tetapi penggunaannya tidak direkomendasikan. Sangat banyak obat dan reaksi kimia dengan logam dan salep menjadi kehilangan warnanya. Wadah tanah liat kadang-kadang digunakan untuk menyimpan salep. Meskipun tidak sama baiknya dengan wadah gelas karena biasanya berpori dan jika salep tengik disimpan dalam wadah tanah liat, tempatnya tidak mudah dibersihkan.

Tube kaleng yang dapat dilipat adalah wadah yang sangat baik untuk menyimpan salep yang sangat lembut yang tidak reaktif. Meskipun, kekerasan dan kekentalan salep tidak harus disimpan dalam wadah ini. Tube tersedia dalam variasi yang luas (ukuran) untuk salep yang umum. Sebagai tambahan, tube dengan penggunaan khusus untuk penggunaan salep pada mata, hidung, rektum dan vagina juga tersedia. Jalan yang paling baik untuk mengisi tube yang mudah dilipat adalah dengan menempatkan salep pada lembaran arkilin atau kertas perkamen dan melipat kertas sehingga tepinya bertemu. Dengan menempatkan

batang pengaduk pada atas lipatan dan memutar dalam kertas ke arah lipatan bawah salep tanpa kertas didorong menjadi bentuk silinder.

Kertas tube kemudian ditempatkan menjadi pembuka akhir yang besar dan tube dilipat dan kertas dikeluarkan melalui jari-jari salep tertekan keluar dan tertinggal dalam tube. Selama pengerjaan, tutup dari tube harus terbuka untuk membiarkan pengisian sempurna. Tube harus diisi hanya untuk dengan 1 inci dari akhir sehingga ada ruang untuk menutup tube. Hal ini dilakukan dengan meratakan basis dari tube dengan spatula, melipatnya dua kali dan menyimpannya dengan klip tube yang khusus dengan sepasang pinset.

Salep dapat dibuat dengan pencampuran mekanik, harus dikemas dalam tabung secara seragam untuk mencegah kantung udara. Spatula dapat digunakan untuk mengisi tabung yang harus diratakan dengan telapak tangan selama pengisian untuk memastikan bahwa kantung udara terisi dengan salep. Ukuran wadah harus seperti isi salep pada wadah tidak boleh kontak dengan tepi ulir. Setelah tabung terisi, spatula harus digunakan untuk melembutkan permukaan dari salep dan memberikan penampakan hasil akhir.

Salep yang disiapkan dengan peburan biasanya dapat dikepak yang mana masih hangat dan cairan cukup dituang langsung ke dalam tabung. Biasanya tidak perlu melembutkan permukaan salep yang dikepak dalam wadah ini.

Penggunaan kaleng tube yang dapat dilipat, melindungi kemungkinan salep terkontaminasi selama penggunaan. Tube yang dapat dilipat menghadirkan aksi maksimum antara permukaan salep dengan udara dan cahaya. Tube yang dapat dilipat tersedia yang tipis untuk pemakaian khusus dari salep mata, hidung, rektum, dan vagina.

SOAL

1. Jelaskan perbedaan salep dan krim beserta keuntungan dan kerugiannya masing-masing?
2. Jelaskan pembagian salep dan berikan contohnya masing-masing?
3. Sebutkan dan gambarkan barrier pertahanan kulit?
4. Sebutkan dan jelaskan 5 jalur penetrasi obat kedalam kulit?
5. Jelaskan faktor-faktor yang mempengaruhi penetrasi dan absorpsi obat perkutan?
6. Sebutkan dan jelaskan basis salep yang ideal?
7. Jelaskan cara pembuatan salep dan bagaimana pewadahan salep?
8. Sebuah pabrik farmasi memproduksi salep yang diindikasikan untuk pengobatan wasir. Seorang apoteker ditugaskan untuk merancang formula tersebut dengan bahan yang harus digunakan adalah lithospermi radix ekstrak, prednisolone, lidocaine, aethylis aminobenzoat, cetrimide, dan lechitinum ovi.
 - a. Bantulah apoteker tersebut menyusun formulanya dalam bentuk sediaan salep!
 - b. Basis apakah yang cocok untuk membuat salep diatas? Jelaskan!
 - c. Menurut anda, perlukah ditambahkan bahan peningkat penetrasi atau kosolven? Jelaskan!
 - d. Ditinjau dari indikasi penyakit, apakah komposisi bahan salep tersebut sudah sesuai dengan pengobatan yang diinginkan untuk wasir? Jelaskan!
 - e. Hitunglah setiap bahan yang akan ditimbang sesuai rancangan formula yang anda buat!

- f. Bagaimana menentukan dosis pemakaian dan wadah yang sesuai yang dihubungkan dengan indikasi penyakit? Jelaskan!

BAB 5

FORMULASI SEDIAAN NANO

Capaian Pembelajaran Perkuliahan

Mengetahui dan memahami pengertian nanoteknologi, bentuk-bentuk sediaan nano teknologi, pembagian bentuk sediaan nano, keuntungan dan kerugian, stabilitas fisika dan kimia sediaan nano, teknik formulasi dan aplikasi sediaan nanoteknologi dalam bidang kesehatan.

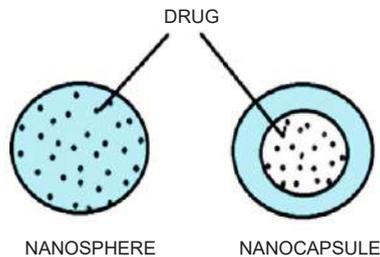
Indikator

1. Mampu menjelaskan peranan nanoteknologi dalam formulasi obat.
2. Mampu menjelaskan bentuk-bentuk sediaan nano teknologi.
3. Mampu menyebutkan dan menjelaskan pembagian sediaan nano teknologi seperti nanosuspensi, nanoemulsi, liposome, nanopartikel lipid padat, nanopartikel perak dan nanopartikel emas.
4. Mampu menyebutkan keuntungan dan kerugian setiap sediaan nano partikel.
5. Mampu menjelaskan stabilitas fisika dan kimia obat dalam setiap sediaan nanopartikel.
6. Mampu menjelaskan teknik formulasi dari setiap bentuk sediaan nanopartikel.
7. Mampu menjelaskan reaksi kimia yang terjadi dalam formulasi sediaan nanopartikel.
8. Mampu mengoptimasi dan mengkarakterisasi setiap sediaan nanopartikel.
9. Mampu membedakan setiap sediaan nanopartikel meliputi fungsi dan aplikasinya dalam bidang kesehatan.

MATERI

Nanoteknologi adalah ilmu yang mempelajari benda yang sangat kecil, mulai dari kegunaan dan manipulasinya dalam skala kecil. Hal ini dapat memberikan kesempatan untuk pengembangan materi, termasuk dalam aplikasi medical, dimana teknik konvensional sudah tidak bermanfaat lagi. Nanoteknologi tidak dapat dilihat sebagai satu teknik yang hanya dapat mempengaruhi area yang spesifik. Meskipun sering disebut sebagai “ilmu kecil”, bukan berarti nanoteknologi hanya sebuah struktur dan produk yang kecil. Fitur nano ini sering juga digunakan untuk bahan produk massal dan besar. Nanoteknologi mencakupi desain, produksi dan aplikasi material dalam skala atomik, molecular dan markomolekular untuk memproduksi materi nano yang baru (Hahens, et al., 2007).

Nanopartikel farmasetik didefinisikan sebagai bahan pembawa solid dengan ukuran mikro (diameter kurang dari 100 nm) yang dapat bersifat biodegradable atau tidak. Nanopartikel merupakan gabungan dari nama nanospheres dan nanokapsul. Nanospheres adalah sistem matrik dimana obat terdispersi secara merata, sedangkan nanokapsul adalah sistem dimana obat dilingkupi oleh membrane polimer yang unik (Couvreur P et al., 1995) seperti pada gambar dibawah ini.



Gambar 13. Bentuk nano dalam bentuk membrane polimer

TUJUAN OBAT DIBUAT DALAM BENTUK SEDIAAN NANO

1. Meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut
2. Meningkatkan absorpsi obat didalam membrane seluler
3. Meningkatkan interaksi obat dengan reseptor dan molekul obat
4. Meningkatkan adhesi pada permukaan membrane biologi
5. Mengurangi toksisitas obat
6. Peningkatan karakteristik instrinsik (sifat fisika)
7. Peningkatan fungsi atau target penyakit

A. NANOSUSPENSI

Lebih dari 40% entitas kimia baru (NCE) bersifat senyawa lipofilik dimana 1/3 dari bahan obat berdasarkan United States Pharmacopeia. Senyawa lipofilik memiliki kelarutan dalam air yang buruk dan tidak sempurna dimana profil disolusinya menyebabkan bioavailabilitasnya rendah. Ketersediaan hayati adalah persentase obat yang mencapai sirkulasi sistemik.. Kelarutan obat rendah di air disebabkan oleh ikatan antarmolekul yang kuat dan energi kisi tinggi dalam keadaan padat. Log P atau koefisien partisi didefinisikan sebagai logaritma rasio konsentrasi senyawa dalam campuran dua pelarut yang tidak larut yang biasanya oktanol dan air. Log P menentukan hidrofobik atau sifat lipofilik molekul. Molekul larut air yang buruk biasanya diformulasikan menggunakan berbagai eksipien dengan tujuan meningkatkan disolusi obat dan stabilitas penyimpanan. Eksipien meningkatkan disolusi obat dengan meningkatkan luas permukaan obat aktif dalam kontak dengan media disolusi. Contoh eksipien termasuk:

- a. Kosolven seperti PEG-400
- b. Bahan pembasah seperti derivat sorbitan ester

- c. Bahan penghancur seperti Na croscarmellose
- d. Siklodekstrin seperti β -siklodekstrin
- e. Sistem misel dan pembawa lipid seperti emulsi, mikroemulsi, liposome, nanopartikel lipid padat dan disperse padat

Penggunaan excipien dalam formulasi untuk obat-obat yang sukar larut air sudah dilakukan untuk meningkatkan laju disolusi. Namun keterbatasannya seperti toksisitas surfaktan yang sering digunakan dalam dosis tinggi untuk menjaga obat tetap terdispersi dan enkapsulasi obat terbatas telah diteliti. Mikronisasi adalah pendekatan lain yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat. koloid milling atau jet milling adalah contohnya teknik mikronisasi. Ukuran partikel yang diperoleh bervariasi dalam kisaran dari 0,1 μm hingga 25 μm dan fraksi yang sangat kecil partikel obat di bawah 1 μm . Mentransfer micron ukuran partikel obat menjadi skala nano adalah pengembangan selanjutnya. Gassmann et al. menghasilkan nanopartikel obat menggunakan metode presipitasi. Keterbatasan teknik ini adalah persyaratan untuk obat agar larut dalam setidaknya satu pelarut dan pelarut itu harus larut dengan nonsolvent. Untuk mengatasi masalah ini, 1995, Muller et al. menyiapkan nanosuspensi dengan metode dispersi. Para peneliti ini telah menunjukkan bahwa partikel obat murni dalam kisaran ukuran 10 hingga 1000 nm menjadi stabil dengan adanya surfaktan dan polimer. Sejak laporan perintis ini, nanosuspensi telah didefinisikan sebagai pembawa obat dengan kisaran ukuran partikel dalam 10–1000 nm.

Selanjutnya, nanosuspensi mengurangi dosis pemberian obat, efek samping, dan biaya terapi. Jenis spesifik nanosuspensi adalah partikel nano PEGylated dalam kisaran ukuran 10–100 nm untuk penargetan pasif. Nanopartikel PEGylated adalah struktur koloid dengan ruang besar untuk obat-obatan, dipisahkan dari lingkungan oleh korona

PEG hidrofilik untuk mencegah pengenalan oleh makrofag dan memungkinkan sirkulasi jangka panjang pada pemberian intravena. Ukuran nanopartikel (10-100 nm) memungkinkan ekstravasasi dan akumulasi pada tumor dan tempat target, yang dikenal sebagai peningkatan permeabilitas dan efek retensi (EPR).

Nanosuspensi telah ditunjukkan memiliki sejumlah keunggulan dibandingkan dengan bentuk obat tradisional seperti bawah ini:

1. Menambah kelarutan dan ketersediaan hayati yang buruk dari obat-obatan dari biofarmasi sistem klasifikasi (BCS) II dan IV. BCS mengalokasikan obat ke salah satu dari 4 kelas: kelarutan tinggi, permeabilitas tinggi (kelas I); kelarutan rendah, permeabilitas tinggi (kelas II); kelarutan tinggi, permeabilitas rendah (kelas III); kelarutan rendah, permeabilitas rendah (kelas IV). Tabel 1 menunjukkan contoh obat yang termasuk dalam kelas biofarmasi yang berbeda. Misalnya, ukuran nano azitromisin telah terbukti meningkatkan laju disolusinya; lebih dari pada 65% dilarutkan setelah 5 jam dibandingkan dengan hanya 20% yang dilarutkan dari sistem ukuran mikro.
2. Meningkatkan bioavailabilitas obat
3. Penerapan sebagian besar obat yang tidak larut dengan baik dalam media air dan organik
4. Metode pembuatan mudah
5. Kemungkinan untuk memasukkan nanosuspensi dalam berbagai ukuran dosis seperti tablet, pelet, dan kapsul mengikuti teknik pembuatan standar. Contohnya, ketoprofen nanosuspension telah berhasil ditransformasikan menjadi pellet.
6. Variabilitas yang rendah

Tabel 6. Contoh obat dalam kelas BCS yang berbeda

Kelas BCS	contoh obat
I	propranolol, metaprolol, dan teofilin
II	piroxicam, naproxen, dan siklosporin
III	ranitidine, cimetidine, dan metformin
IV	furosemide, hidroklorotiazidE

METODE PEMBUATAN NANOSUSPENSI

1. Penggilingan (milling) Media

Teknik penggilingan media dikembangkan oleh Liversidge et al. Dalam metode ini digunakan di industri media atau pabrik mutiara digunakan untuk menghasilkan nanosuspensi. Penggilingan media terdiri dari ruang penggilingan, penggilingan poros, dan ruang resirkulasi. Penggilingan media atau bola dibingkai dalam keramik beku atau keramik oksida atau resin polistiren yang saling menyatu. Wadah penggilingan dijenuhkan dengan suspensi berair obat, penstabil, dan memutar bola atau mutiara dengan kecepatan tinggi. Prosedur ini dapat dilakukan dibawah suhu terkontrol. Gesekan dan tabrakan antara partikel obat dan mutiara atau bola menghasilkan partikel nano. Kemudahan peningkatan dan sedikit variasi batch-ke-batch adalah keuntungan dari media milling. Kerugian dari metode ini adalah erosi mutiara yang mana menyebabkan kontaminasi produk akhir dan selanjutnya bermasalah pada pemberian.

2. Homogenisasi Tekanan Tinggi

Homogenisasi tekanan tinggi adalah metode yang paling umum digunakan untuk menghasilkan nanosuspensi dari obat-obat yang kelarutannya buruk didalam air. Metode ini melibatkan tekanan sebuah suspensi yang mengandung obat dan penstabil melalui katup

lubang kecil dibawah tekanan. Metode ini sering diklasifikasikan dalam 2 kelompok yaitu

- a. Dissocube (homogenisasi dalam media berair)
- b. Nanopure (homogenisasi dalam media bebas air atau campuran air)

Dissocubes beroperasi pada tekanan tinggi hingga 1500 bar di mana suspensi melewati celah kecil. Hal ini menyebabkan sebuah peningkatan tekanan dinamis dengan reduksi simultan dalam tekanan statis yang mengurangi titik didih air ke suhu kamar. Akibatnya, pada suhu kamar air mulai mendidih menciptakan gelembung gas. Ketika suspensi meninggalkan celah dan tekanan kembali ke level atmosfer, gelembung gas meledak. Fenomena ini disebut kavitasi.

Gabungan kekuatan kavitasi, tinggi geser, dan tabrakan menyebabkan fraktur mikropartikel obat menjadi partikel ukuran nano. Tekanan homogenisasi, jumlah siklus homogenisasi, kekerasan obat, dan suhu (ketika obat termosensitif diproses) adalah faktor yang mempengaruhi karakteristik fisik (seperti ukuran partikel) dari nanosuspensi yang dihasilkan.

3. Mikropresipitasi-homogenisasi tekanan tinggi (Teknologi Nano-edge)

Teknologi Nanoedge dikembangkan oleh Müller et al. Teknologi ini terdiri dari dua proses yaitu pengendapan partikel obat dan fragmentasi menggunakan homogenisasi tekanan tinggi. Umumnya teknik ini melibatkan dua pencampuran larutan yang berbeda. Obat ini dilarutkan dalam pelarut organik yang larut dengan air dan membentuk fase organik. Stabilisator dilarutkan dalam fase berair di mana obat tidak larut. Percampuran dua larutan ini menyebabkan

pengendapan partikel obat dimana langkah terakhir dari proses ini adalah homogenisasi bertekanan tinggi. Nanosuspensi itrakonazol adalah contoh dari “Nanoedge Teknologi”

4. Metode Difusi Emulsi

Metode ini menggunakan sebagian pelarut organik yang larut dalam air dan mudah menguap seperti butyl laktat, benzil alkohol, triasetin, dan etil asetat sebagai fase terdispersi. Emulsi disiapkan dengan mendispersikan obat dalam campuran pelarut atau pelarut organik dan membentuk emulsi dengan air menggunakan homogenisasi tekanan tinggi atau teknik lainnya. Pengenceran menyebabkan pembentukan nanosuspensi melalui difusi dari fase internal ke fase eksternal ketika tetesan dikonversi menjadi partikel padat. Ukuran tetesan emulsi menentukan ukuran partikel. Penggunaan pelarut organik seperti etil asetat, etanol, metanol, dan kloroform dan adanya pelarut residu dalam produk akhir adalah kekurangan utama teknologi ini karena berpotensi berbahaya bagi lingkungan dan masalah keamanan manusia. Nanosuspensi asiklovir telah diproduksi dengan metode difusi emulsi.

5. Metode Emulsifikasi Peleburan

Metode ini sudah digunakan untuk menyiapkan nanopartikel lipid padat atau solid lipid nanoparticle.

Kocbek et al. adalah penulis pertama yang menggunakan lelehan teknik emulsifikasi untuk menyiapkan nanosuspensi ibuprofen 100 nm dengan eksipien alami seperti Tween 80 dan polyvinylpyrrolidone. Langkah pertama dalam emulsifikasi leburan melibatkan pendispersi obat dalam larutan dengan stabilisator. Kedua, nanosuspensi dipanaskan di atas titik leleh obat dan dihomogenkan dengan kecepatan tinggi dengan homogeniser untuk

menghasilkan emulsi. Selama prosedur ini suhu harus dikontrol dan dipertahankan di atas titik leleh obat. Langkah terakhir dari metode emulsifikasi peleburan adalah pendinginan emulsi ke suhu yang sesuai, baik pada suhu kamar atau dalam ruangan pendingin. Faktor-faktor yang mempengaruhi ukuran partikel termasuk konsentrasi obat dan zat penstabil, jenis stabilizer, dan kondisi pendinginan. Bebas pelarut Nanosuspensi yang disiapkan sangat penting dari sudut pandang toksisitas. Karena itu, keuntungan dari metode ini lebih dari metode difusi pelarut adalah penghindaran Pelarut organik. Nanosuspensi Ibuprofen disiapkan dengan teknik ini telah dilaporkan meningkatkan laju disolusi lebih dari 65% setelah 10 menit dibandingkan dengan hanya 15% untuk ibuprofen yang mikron dilarutkan dengan periode yang sama.

KARAKTERISASI NANOSUSPENSI

1. Ukuran partikel

Karakteristik paling penting dari nanosuspensi adalah ukuran partikel dan indeks polidispersitas (PI: ukuran distribusi partikel). Ukuran partikel nanosuspensi secara kritis menentukan karakteristik nanosuspensi berikut yaitu

- a. Kelarutan penjumlahan obat
- b. Stabilitas fisika
- c. Laju disolusi
- d. Bioavailabilitas

Menurut persamaan Noyes-Whitney, yang didasarkan pada hukum difusi pertama Fick, mengurangi ukuran partikel menyebabkan peningkatan luas permukaan partikel yang pada akhirnya meningkatkan kelarutan obat dalam media air yang memberikan kontribusi terhadap peningkatan laju disolusi.

2. Bentuk Kristal dan morfologi partikel

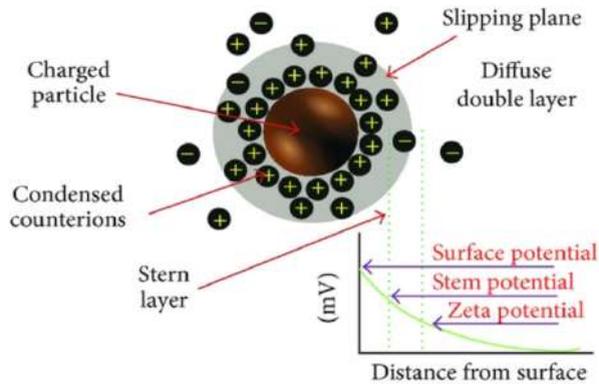
Bentuk obat amorf mempunyai energi tinggi secara termodinamik tidak stabil dan berubah menjadi bentuk kristal selama penyimpanan. Bentuk amorf lebih disukai karena karakteristik laju disolusi superior dan bioavailabilitas obat lebih tinggi. Transformasi dari amorf ke bentuk Kristal pada penyimpanannya adalah salah satu masalah yang harus dipertimbangkan ketika memformulasikan nanosuspensi. Untuk menyelidiki fraksi amorf dan kristal bubuk sinar-X difraksi (XRPD) digunakan. XRPD terkadang dipertimbangkan menjadi metode yang paling tepat untuk mengevaluasi struktur kristal obat, karena setiap kristal memiliki pola difraksi spesifik. Namun, harus dipertimbangkan bahwa ada sedikit perbedaan dalam struktur Kristal obat yang sama seperti yang diamati oleh Tian et al. yang mempelajari bentuk kristal karbamazepin.

3. Zeta Potensial (Particle charge)

Muatan partikel memegang peranan penting dalam menjamin nanosuspensi stabil. Muatan listrik pada permukaan partikel memberikan tolakan elektrostatik antara nanopartikel obat dan dengan cara ini mencegah partikel dari agregasi dan presipitasi.

Skema pada Gambar 14 memberikan ilustrasi lapisan listrik rangkap di sekitar partikel bermuatan. Lapisan rangkap terdiri dari lapisan regang dan lapisan difusi dari ion-ion berlawanan. Potensial listrik pada bidang geser dikenal sebagai potensi zeta. Ini dipertimbangkan bahwa potensial zeta minimum ± 30 mV diperlukan untuk memastikan stabilisasi elektrostatik murni. Ketika stabilisasi elektrostatik digabungkan dengan stabilisasi sterik (dengan menggunakan polimer yang sesuai), zeta potensial ± 20 mV bisa cukup untuk mencegah partikel obat dari agregasi dan

presipitasi. Stabilisasi stabil didefinisikan sebagai stabilisasi yang disebabkan oleh lapisan polimer teradsorpsi dan terhidrasi pada partikel terdispersi. Muatan partikel biasanya ditentukan oleh pengukuran mobilitas elektroforetik pada aplikasi suatu medan listrik yang kemudian dikonversi menjadi zeta potensial dengan menggunakan persamaan Helmholtz-Smoluchowski. Zeta potensial juga dapat diukur dengan menggunakan gelombang ultrasonografi yang menginduksi yang disebut fenomena elektroakustik.



Gambar 14. Skema lapisan listrik rangkap terbentuk disekitar partikel bermuatan

4. Stabilitas

Pengurangan ukuran partikel menghasilkan peningkatan energi permukaan karena semakin banyak permukaan atom dan molekul yang tidak stabil. Ini mengacaukan suspensi koloidal. Karena itu, penggunaan stabilisator sering diperlukan untuk menghindari aglomerasi partikel dan mengurangi kemungkinan Ostwald ripening. Stabilisator umum digunakan untuk memformulasikan nanosuspensi termasuk polisorbate, povidon, poloxamer, lesitin, polioleat, dan polimer selulosa. Campuran surfaktan dan

polimer telah ditemukan bermanfaat untuk stabilisasi jangka panjang nanosuspensi. Bahan polimer dan surfaktan bertindak sebagai ion penghalang dan / atau menghambat interaksi antara partikel surfaktan dengan meningkatkan tolakan elektrostatik dan meningkatkan stabilitas partikel melalui perubahan potensial zeta. Pengendapan partikel adalah fenomena lain yang terjadi dan harus dipertimbangkan ketika mempertimbangkan stabilitas Nanosuspensi. Menurut hukum Stoke, pengurangan ukuran partikel, mengurangi perbedaan densitas fase padat, dan meningkatkan viskositas medium sehingga mengurangi kecepatan presipitasi. Stabilitas sistem nanosuspension juga bisa meningkat dengan meningkatkan keseragaman ukuran partikel melalui penggunaan sentrifugasi atau teknik lain untuk menghilangkan partikel yang lebih besar.

APLIKASI NANOSUSPENSI

Nanosuspensi digunakan sebagai sistem penghantaran obat secara oral, parenteral, okular, dan paru-paru.

1. Pemberian oral

Pemberian oral adalah pilihan pertama pasien karena pemberian tanpa rasa sakit dan noninvasif. Selain itu, formulasi oral mempunyai beberapa keuntungan untuk industri farmasi seperti manufaktur mudah, waktu produksi pendek, dan biaya produksi wajar. Asam oleanolic, yang memiliki banyak aplikasi seperti hepatoprotektif, antitumour, antibakteri, efek anti-inflamasi, dan antiulcer, memiliki kelarutan air rendah yang menghasilkan farmakokinetik yang tidak menentu setelah pemberian oral. Penerapan asam oleanolic dalam bentuk nanosuspension meningkatkan laju disolusi menjadi sekitar 90% dalam 20 menit pertama dibandingkan dengan hanya 15%

untuk serbuk obat ukuran mikro. Pengurangan ukuran partikel obat ke skala nano menyebabkan peningkatan laju disolusi dan dapat meningkatkan adhesi partikel obat ke mukosa. Kontak lebih baik dengan sel-sel usus (fase bioadhesif) dan gradien konsentrasi lebih besar antara darah dan GIT meningkatkan penyerapan obat diusus. Nanosuspensi juga digunakan untuk mengendalikan infeksi. Atovaquone dan buparvaquone untuk pengobatan infeksi carinii leishmaniasis dan oportunistik *Pneumocystis* pada pasien HIV efektif dalam dosis tinggi karena bioavailabilitas yang rendah. Studi banding atovaquone dalam bentuk partikel micronized dan nanosuspension menunjukkan bahwa terakhir menurunkan infektivitas dari 40% menjadi 15%. Dalam contoh lain, buparvaquone nanosuspensions mengurangi infeksi dari 2,0 menjadi 1,02 dan partikel micronized hanya sampai 1,47.

2. Pemberian Parenteral

Dalam kasus darurat seperti henti jantung dan pemberian parenteral syok anafilaksis adalah pilihan pertama. Pemberian parenteral termasuk pemberian bentuk sediaan subkutan, yaitu metode intramuskuler, dan intra-arteri. Keuntungan dari jenis pemberian ini termasuk penghindaran metabolisme first-pass, dosis dapat diandalkan, dan bioavailabilitas lebih tinggi.

Kontrol atas dosis dan laju memungkinkan lebih dapat diprediksi profil farmakodinamik dan farmakokinetik setelah pemberian i.v. dibandingkan dengan pemberian oral. Partikel obat yang diberikan harus lebih kecil dari 5 μm untuk mencegah penyumbatan kapiler. Sebuah studi tentang tingkat penghambatan pertumbuhan tumor pada tikus dan menunjukkan oridonin dalam bentuk nanosuspensi menurunkan volume dan berat tumor. Oridonin dalam bentuk nanosuspensi meningkatkan laju penghambatan tumor menjadi

60,23% dibandingkan dengan 42,49% dalam bentuk konvensional. Nanosuspensi meningkatkan efisiensi terapi dan mengurangi biaya terapi melalui peningkatan dosis efisiensi dan volume injeksi yang lebih kecil.

3. Penghantaran obat paru-paru

Pemberian obat paru bertujuan untuk mengobati beberapa kondisi pernapasan seperti asma dan penyakit paru obstruktif kronis. Keuntungan pemberian obat paru melalui oral dan parenteral termasuk penghantaran langsung ke organ target yang mengarah pada penurunan dosis dan efek samping. Sistem penghantaran paru konvensional hanya memberikan pelepasan obat yang cepat, waktu tinggal yang buruk, dan kurangnya selektivitas. Nanosuspensi dapat memecahkan masalah kelarutan obat yang buruk dalam sekresi paru dan kurangnya selektivitas secara langsung penghantaran ke target sel paru. Adhesi nanosuspensi ke permukaan mukosa mengarah pada peningkatan selektivitas karena kehilangan obat yang minimal dan waktu tinggal yang lama di situs target. Nanosuspensi paru meningkatkan laju difusi obat dan disolusi sehingga mengakibatkan meningkatnya ketersediaan hayati dan mencegah penumpukan obat yang tidak diinginkan dalam mulut dan faring. Nanosuspensi didesain pada permukaan dapat memberikan onset cepat diikuti dengan pelepasan obat terkontrol yang merupakan pola pemberian obat yang optimal untuk sebagian besar penyakit paru-paru. Lebih lanjut, nanosuspensi untuk mengobati infeksi paru-paru telah menunjukkan proporsi yang baik secara nyata dan memberikan konsentrasi obat di setiap aktuasi. Ini menunjukkan tingkat internalisasi untuk nanopartikel 0,5 μm didalam sel epitel paru telah dilaporkan 10 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan partikel 1 μm dan 100 kali lebih tinggi dibandingkan dengan 2-3 μm partikel.

4. Pemberian okular

Masalah utama dalam terapi okular meliputi:

- a. Kelarutan obat buruk didalam cairan lakrimal
- b. Pemakaian berulang-ulang dari tetes mata konvensional karena pembuangan melalui saluran nasolacrimal
- c. Pemakaian diulangi dan absorpsi obat sistemik sering menyebabkan efek samping

Nanosuspensi sebagai penghantaran obat okular memberikan beberapa keuntungan

- a) Nanopartikel memodifikasi permukaan dengan polimer bioerodible yang sesuai yang menyebabkan waktu residu yang lama di cul-de-sac yang diinginkan untuk perawatan yang efektif. Umumnya polimer dilaporkan dalam nanosuspensi ocular adalah poli (alkil cyanoacrylates), polycaprolactone, dan poli (asam laktat) / poli (asam laktat-ko-glikolat). Penggunaan polimer dalam penghantaran obat mata secara signifikan memperpanjang waktu tinggal okular obat dan meningkatkan bioavailabilitas.
- b) Nanopartikel bermuatan positif memiliki adhesi yang kuat untuk musin bermuatan negatif yang memperpanjang pelepasan obat. Misalnya, polimer Eudragit RS 100 digunakan dalam nanosuspensi ibuprofen untuk meningkatkan waktu tinggal obat dengan menciptakan muatan positif permukaan yang menghasilkan peningkatan adhesi kornea. Nanosuspensi flurbiprofen tertutup oleh Eudragit Polimer RS 100 dan RL 100 ditunjukkan pelepasan obat yang diperpanjang. Chitosan adalah polimer kationik mukoadhesif yang digunakan dalam penghantaran obat okular untuk mengikat mucin bermuatan negatif dan meningkatkan waktu tinggal obat.

- c) Mengurangi kehilangan obat karena sifat adesif alamiah dari nanopartikel obat.
- d) Peningkatan laju dan penyerapan obat: seperti, dalam sebuah studi oleh Kassem et al., Nanosuspension hidrokortison, prednisolon, dan deksametason disiapkan melalui homogenisasi tekanan tinggi. Pengukuran tekanan intraokular normotensive Kelinci Albino menunjukkan bahwa glukokortikoid obat dalam bentuk nanosuspensi tidak seperti bentuk sediaan konvensional secara signifikan meningkatkan tingkat penyerapan dan efisiensi terapi.

B. NANOEMULSI

Sistem penghantaran obat nanoemulsi adalah metode yang menjanjikan untuk memberikan dan meningkatkan ketersediaan hayati obat-obatan hidrofobik dan komponen makanan bioaktif dalam darah. Sebagian besar obat bersifat hidrofobik (lipofilik) di alam, dengan demikian menyebabkan masalah kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah. Komponen makanan bioaktif juga menunjukkan bioavailabilitas rendah dalam dosis konvensional. Seperti itu formulasi obat dan komponen makanan memiliki bioavailabilitas oral yang rendah, profil penyerapan yang tidak pasti, variasi dosis, variabilitas intra dan antar subjek yang luas, dan meningkatkan kemungkinan efek makanan.

Saat ini, formulasi berbasis lipid adalah pilihan yang baik untuk memberikan obat dan komponen makanan bioaktif, yang memiliki bioavailabilitas oral yang rendah dan masalah formulasi lainnya. Pemberian obat sistem nanoemulsi adalah sistem formulasi berbasis lipid yang meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas hidrofobik obat-obatan dan komponen makanan bioaktif. Flavonoid (flavanol,

flavon, flavanon, dan isoflavon), nonflavonoid (asam hidroksibenzoat, stilbenes, dan curcuminoids), dan karotenoid (karoten dan xanthophylls) adalah senyawa bioaktif makanan itu telah berhasil dienkapsulasi dalam formulasi nanoemulsi.

Sistem nanoemulsion ini memiliki area antarmuka yang tinggi dan stabilitas, melindungi senyawa dari lingkungan yang merugikan kondisi dan meningkatkan stabilitas mereka (Madene et al., 2006). Sistem nanoemulsion dapat digunakan untuk penghantaran obat-obatan melalui rute transmucosal dan transdermal. Oleh karena itu sistem ini dapat secara efektif meningkatkan ketersediaan hayati.

Nanoemulsi didefinisikan sebagai dispersi koloid dua cairan tak bercampur yang secara termodinamik tidak stabil. Dalam nanoemulsi, salah satu cairan membentuk fase terdispersi dan cairan lainnya membentuk media pendispersi. Nanoemulsi terdiri dari tetesan dengan diameter mulai dari 10-200 nm dan setiap tetesan mempunyai lapisan pelindung dari molekul emulgator.

FORMULASI PENGEMULSI SENDIRI (SELF-EMULSIFYING)

Formulasi self-emulsifying umumnya terdiri dari sistem penghantaran obat self-emulsifying (SEDDS) dan sistem penghantaran obat self-nanoemulsifying (SNEDDS). SEDDS memberikan emulsi kasar sedangkan SNEDDS menyediakan ukuran nanoemulsi. Sistem ini adalah campuran isotropik dari suatu minyak, surfaktan, dan ko-surfaktan. Setelah pengenceran *in vivo* pada fase berair, sistem ini membentuk emulsi (dalam kasus SEDDS) atau nanoemulsi bening dan optik halus (dalam kasus SNEDDS) di bawah pengocokan lembut karena motilitas saluran pencernaan (GIT). SEDDS dan SNEDDS umumnya digambarkan sebagai emulsi atau nanoemulsi pre-konsentrat

karena emulsi atau nanoemulsion terbentuk dari pengenceran dalam media berair *in vivo*.

KEUNTUNGAN SISTEM PENGHANTARAN OBAT NANOEMULSI

1. Efektif dalam melarutkan senyawa aktif lipofilik.
2. Penampilan transparan secara optik.
3. Stabilitas lebih besar terhadap tetesan flokulasi dan koalesensi.
4. Efektif dalam komponen makanan dan obat lipofilik melalui rute oral, parenteral, ocular, dan topikal.
5. Melindungi senyawa obat yang hidrofobik dalam saluran GIT.
6. Meningkatkan bioavailabilitas obat.
7. Meningkatkan stabilitas fisika dan kimia senyawa bioaktif.
8. Meningkatkan pengembangan formulasi kosmetik herbal karena meningkatkan penghantaran komponen bioaktif ke lapisan intradermal melalui difusi.

KOMPONEN NANOEMULSI

Komponen sistem nanoemulsion termasuk minyak, lipid, surfaktan, kosolven larut air, dan air. Dalam formulasi nanoemulsi, fase minyak termasuk trigliserida seperti tri-, di-, atau mono-asilgliserol, minyak nabati, minyak mineral, asam lemak bebas dan lain-lain. Pemilihan minyak umumnya didasarkan pada kelarutan obat. Fase minyak yang mempunyai muatan obat tinggi pada umumnya digunakan untuk pengembangan nanoemulsion. Surfaktan yang umum digunakan dalam sistem nanoemulsion untuk penghantaran obat dan bahan makanan adalah span (ester asam lemak sorbitan), tween [polyoxyethylene (POE) turunan dari ester asam lemak sorbitan], Cremophor® EL (minyak jarak polyoxyl-35), lauroyl macroglycerides (Gelucire® 44/14),

polisakarida (permen karet dan turunan pati), fosfolipid (telur, kedelai, atau susu lesitin), dan protein amfifilik (isolat protein dan kasein).

Tegangan antarmuka negatif sangat rendah dibutuhkan untuk pembentukan nanoemulsi. Untuk tujuan ini, kosurfaktan atau kopelarut digunakan bersama dengan surfaktan. Kosurfaktan atau pelarut bersama yang umumnya digunakan dalam formulasi sistem nanoemulsion adalah polietilen glikol, propilen glikol, etanol, transcitol-P (dietilen glikol monoethyl ether), etilen glikol, gliserin, dan propanol.

TEKNIK FORMULASI NANOEMULSI

Teknik-teknik yang digunakan dalam formulasi nanoemulsion sistem penghantaran obat beragam dan menunjukkan tumpang tindih yang besar. Kami telah mengklasifikasikan berbagai metode untuk persiapan sistem penghantaran obat nanoemulsi melalui kebutuhan energi, sifat inversi fase dan self-emulsifikasi.

Metode-metode energi tinggi:

- a. Homogenisasi tekanan tinggi
- b. Mikrofluidisasi
- c. Ultrasonifikasi

Metode-metode energi rendah:

- a. Metode emulsifikasi inversi fase:
 - inversi fase transisional: suhu inversi fase dan komposisi inversi fase
 - inversi fase katastropik: titik inversi emulsi
- b. Metode self-nanoemulsi

METODE ENERGI TINGGI

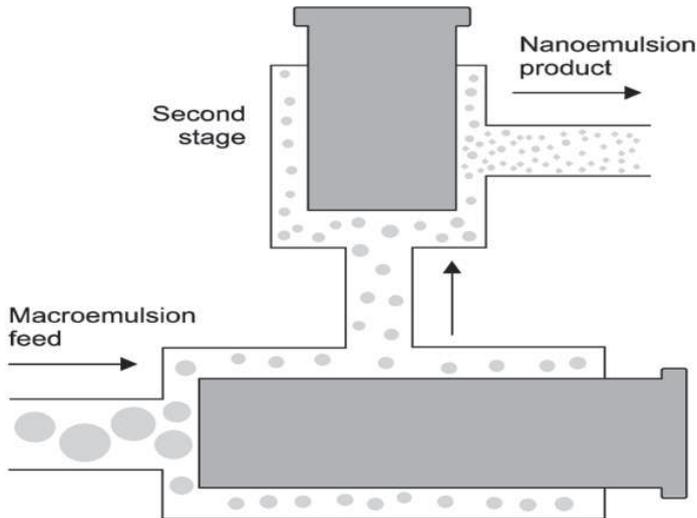
Metode energi tinggi banyak digunakan untuk formulasi nanoemulsi. Energi mekanik tinggi yang digunakan yang memberikan gaya penghancur yang kuat, yang memecah tetesan besar ke tetesan berukuran nano dan menghasilkan nanoemulsi dengan energi kinetik yang tinggi. Gaya penghancur dibuat dengan menggunakan perangkat mekanis seperti ultrasonikator, mikrofluidizer, dan tekanan tinggi homogenizer. Dengan menggunakan energi tinggi metode, kita dapat mencapai kontrol partikel yang lebih besar dengan pilihan komposisi formulasi. Metode energi tinggi juga menyediakan kontrol untuk stabilitas, reologi, dan warna emulsi. Dalam hal bahan makanan, metode energi tinggi dalam formulasi nanoemulsi memiliki keuntungan mengurangi risiko pembusukan dan inaktivasi komponen makanan tanpa mempengaruhi keamanan pangan, dan nutrisi dan atribut sensorik (Gharibzahedi et al., 2019). Metode energi tinggi melibatkan metode berikut:

Homogenisasi tekanan tinggi

Metode ini menyimpan energi tinggi dan memberikan aliran homogen untuk menghasilkan ukuran partikel yang paling kecil. Oleh karena itu, homogenizer tekanan tinggi digunakan secara luas untuk menyiapkan nanoemulsi. Disamping itu, metode ini digunakan untuk menciptakan gaya tekanan yang kuat, yang memecah tetesan besar ke tetesan nano dan menghasilkan nanoemulsi dengan ukuran partikel yang paling kecil hingga 1 nm.

Emulsi kasar kemudian dilewatkan melalui lubang kecil dengan tekanan tinggi (500 hingga 5.000 psi) (Gbr. 15). Beberapa kekuatan, seperti turbulensi intens, hidrolis geser, dan kavitasitas, diterapkan

bersama selama proses ini, untuk memberikan nanoemulsi dengan ukuran tetesan yang sangat kecil.



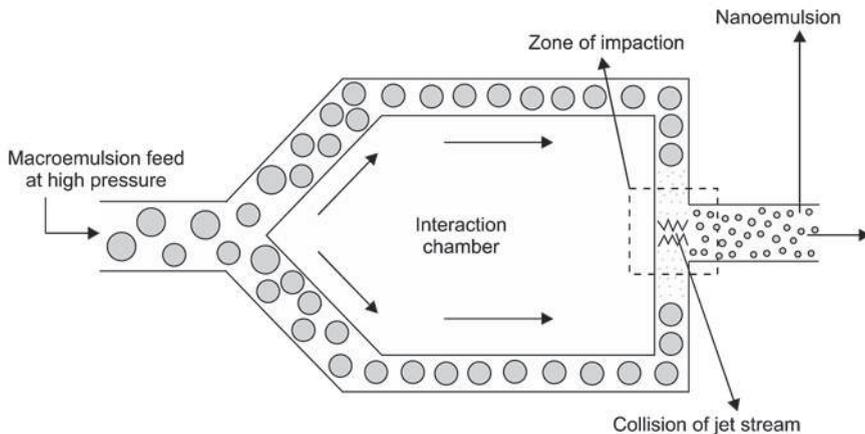
Gambar 15. Teknik homogenisasi tekanan tinggi

Ukuran partikel nanoemulsi dihasilkan oleh homogenizer tekanan tinggi dimana tergantung pada komposisi sampel, jenis homogenizer, dan kondisi pengoperasian homogenizer seperti intensitas energi, waktu, dan suhu. Peningkatan intensitas homogenisasi mengurangi ukuran tetesan nanoemulsi. Dalam kasus-kasus tertentu, seperti ketika biopolymer digunakan sebagai pengemulsi, homogenisasi yang intens menyebabkan peningkatan ukuran partikel nanoemulsion yang dihasilkan. Karenanya surfaktan molekul kecil harus digunakan sebagai pengemulsi dalam homogenizer bertekanan tinggi sebagaimana adanya lebih efektif daripada biopolimer untuk menghasilkan nanoemulsi. Homogenisasi tekanan tinggi secara luas digunakan dalam bentuk makanan, obat-obatan, dan bahan bioteknologi nanoemulsi.

Mikrofluidisasi

Microfluidization adalah teknologi pencampuran pada tingkat ukuran mikro yang menggunakan perangkat yang disebut mikrofluidizer. Dalam mikrofluidisasi, cairan dipaksa untuk melewati microchannels di bawah tekanan tinggi (500~20.000 psi). Saluran mikro umumnya adalah saluran ukuran mikro yang memungkinkan pencampuran pada tingkat ukuran mikro.

Fase-fase makroemulsi (fasa air dan minyak) dicampur bersama dan kemudian dilewatkan melalui mikrofluidizer. Makroemulsi dipandu melalui saluran mikro di bawah tekanan tinggi menuju ruang interaksi. Di ruang interaksi, dua aliran-aliran makroemulsi saling bertumbukan dengan kecepatan tinggi. Tabrakan ini menciptakan kekuatan seperti geser, kavitasi, dan dampak, yang dihasilkan nanoemulsi yang stabil (Gbr. 16).



Gambar 16. Teknik mikrofluidisasi

Microfluidizers menghasilkan nanoemulsi yang lebih sempit dan distribusi ukuran partikel lebih kecil daripada homogenizer. Juga,

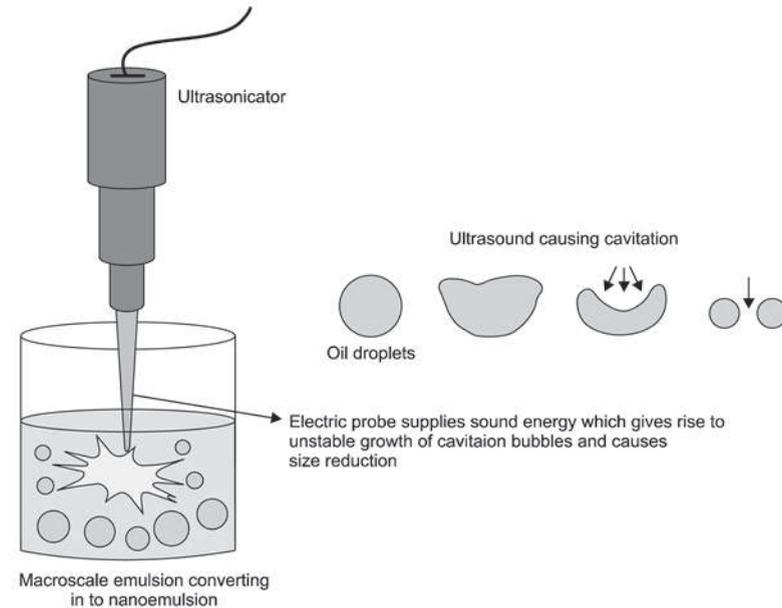
mikrofluidizer menghasilkan nanoemulsi yang stabil pada konsentrasi surfaktan rendah. Metode mikrofluidisasi telah digunakan untuk memproduksi nanoemulsi bahan makanan. Teknik mikrofluidisasi menghasilkan nanoemulsi tingkat makanan dengan distribusi ukuran tetesan seragam dan stabilitas yang lebih besar.

Ultrasonikasi

Ultrasonikasi lebih baik daripada metode energy tinggi lainnya dalam hal operasi dan pembersihan. Dalam emulsifikasi ultrasonik, Gelombang ultrasonik memberikan gaya kavitasi yang memecahkan makroemulsi menjadi nanoemulsi. Dalam metode ini, ultrasonikator digunakan, yang terdiri dari sebuah probe yang memancarkan gelombang ultrasonik. Melalui variasi input energi ultrasonik dan waktu, kita dapat mencapai ukuran partikel yang diinginkan dan stabilitas nanoemulsi. Dalam emulsifikasi ultrasonik, Gesekan fisik terutama disediakan oleh proses kavitasi akustik. Kavitasi adalah fenomena pembentukan dan pertumbuhan microbubbles dan kemudian pecahnya microbubbles, yang disebabkan oleh fluktuasi tekanan dari gelombang akustik (Gbr. 17). Pecahnya microbubbles menyebabkan turbulensi yang hebat yang menyebabkan pembentukan tetesan berukuran nano.

Iradiasi sistem minyak dan air melalui ultrasound menyebabkan gaya kavitasi dan memberikan energi berlebih untuk formasi antarmuka baru, membentuk tetesan emulsi berukuran nano. Melalui ultrasonication, nanoemulsi bisa diproduksi tanpa adanya surfaktan. Dalam penelitian terbaru menunjukkan bahwa efisiensi emulsifikasi ultrasonik tergantung pada intensitas ultrasonikasi, waktu, dan sifat surfaktan. Ultrasonikasi telah digunakan secara luas untuk memproduksi nanoemulsi obat-obatan dan bahan makanan. Ultrasonikasi nanoemulsi makanan menunjukkan stabilitas yang lebih besar dan ukuran tetesan yang lebih

kecil dan membutuhkan input energi lebih sedikit daripada metode energi tinggi lainnya.



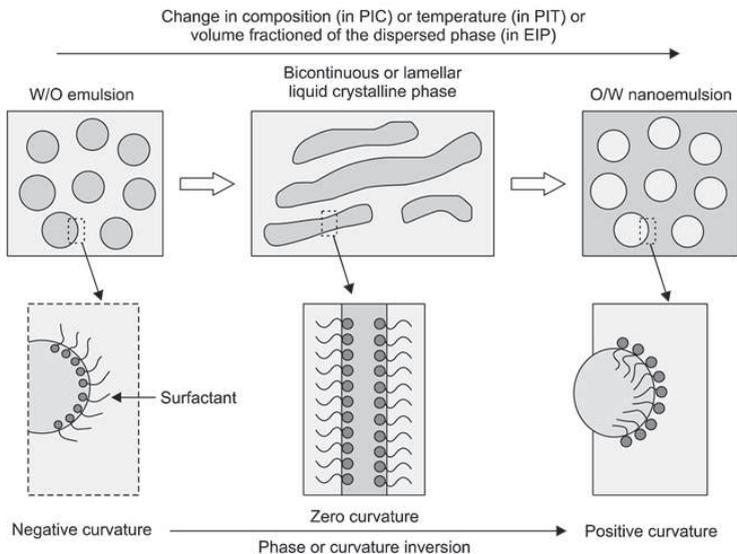
Gambar 17. Teknik Ultrasonikasi

METODE ENERGI RENDAH

Metode ini memerlukan energi rendah untuk produksi sistem nanoemulsi. Metode emulsifikasi energi rendah lebih hemat energi karena metode ini menggunakan energi kimia internal dari sistem, dan hanya membutuhkan pengadukan lembut untuk produksi nanoemulsi. Metode emulsifikasi energi rendah umumnya melibatkan emulsifikasi inversi fase dan self-emulsi. Umumnya metode energi rendah tidak dipertimbangkan untuk formulasi nanoemulsi level makanan karena mereka memerlukan konsentrasi surfaktan yang tinggi yang mempengaruhi rasa dan keamanan formulasi makanan.

Metode emulsifikasi inversi fase

Dalam metode ini, lengkungan spontan dari surfaktan menyebabkan transisi fase selama proses emulsifikasi. Perubahan spontan kelengkungan surfaktan terjadi oleh perubahan parameter seperti suhu, komposisi, dan lain-lain (Gbr. 18). Ada dua jenis metode emulsifikasi inversi fase: metode TPI, yang melibatkan PIT dan metode PIC, dan CPI, yang melibatkan EIP (Gbr. 18).



Gambar 18. Teknik emulsifikasi inversi fase, PIC: phase inversion composition, PIT: phase inversion temperature, EIP: emulsion inversion point, o/w: oil in water emulsion, w/o: water in oil emulsion

Inversi fase transisi terjadi karena perubahan kelengkungan spontan atau afinitas surfaktan karena perubahan parameter seperti suhu dan komposisi. Bagaimanapun, CPI terjadi ketika fase terdispersi ditambahkan terus menerus hingga tetes fase terdispersi dikumpulkan satu sama lain untuk membentuk fase struktur lamellar / bicontinuous.

Catastrophe berarti perubahan tiba-tiba didalam sistem, karena perubahan kondisi. Untuk inversi fase catastrophe terjadi, penting bahwa surfaktan terutama ditunjukkan dalam fase terdispersi, dengan demikian laju koalesensi tinggi, yang mengarah untuk terjadi inversi fase dengan cepat. Selama inversi fase transisi, kelengkungan spontan atau afinitas surfaktan diubah, sedangkan dalam katastrofik fase inversi kelengkungan spontan atau surfaktan afinitas tidak berubah.

Metode PIT

Dalam metode PIT, kelengkungan spontan dari surfaktan berbanding terbalik dengan perubahan suhu. Surfaktan nonionik, seperti surfaktan polietoksilasi, mengalami dehidrasi dari kelompok POE dari surfaktan polyethoxylated, yang membuat lebih lipofilik dan menyebabkan perubahan kelengkungan surfaktan. Jadi, inversi fase terjadi dan nanoemulsi dihasilkan. Dalam metode ini, minyak, air, dan surfaktan nonionik adalah campuran pada suhu kamar untuk membentuk emulsi minyak dalam air (o/w).

Kemudian, saat suhu meningkat secara bertahap, terjadi dehidrasi kelompok POE surfaktan yang membuat surfaktan lebih lipofilik dan surfaktan mulai menunjukkan afinitas yang lebih tinggi terhadap fase berminyak. Ini menyebabkan inversi fasa dari emulsi o/w awal untuk nanoemulsi air-dalam-minyak (w/o) melalui perantara struktur kristal cair atau bi-kontinu (mis. fase lamellar). Pada keseimbangan hidrofil-lipofil (HLB) suhu (suhu menengah) surfaktan non-ionik memiliki kelengkungan nol dan menunjukkan sebuah afinitas yang mirip dengan fase berair dan berminyak. Untuk pembalikan fase yang efisien, pendinginan cepat atau pemanasan HLB (untuk mendapatkan emulsi o/w atau w/o, masing-masing) diperlukan. Pendinginan cepat atau pemanasan menghasilkan nanoemulsi yang stabil secara kinetik.

Metode PIC

Komposisi inversi fase atau metode PIC ini mirip dengan metode PIT; Namun, dalam PIC, inversi fase dicapai dengan mengubah komposisi sistem daripada suhu sistem. Dalam PIC, salah satu komponen seperti air ditambahkan ke campuran, dan minyak-surfaktan atau minyak ditambahkan ke campuran air surfaktan. Surfaktan nonionik tipe POE umumnya digunakan dalam metode PIC untuk formulasi nanoemulsi, meskipun jenis lain juga bisa digunakan. Ketika air ditambahkan perlahan-lahan ke fase minyak dan volume fraksi air meningkat, hidrasi rantai surfaktan POE terjadi. Surfaktan hidrofilik-lipofilik fase air akan menjadi seimbang dan kelengkungan surfaktan spontan akan berubah menjadi nol, mirip dengan pada suhu HLB di metode PIT. Selama transisi ini, dua arah atau struktur pipih terbentuk. Ketika tambahan air ditambahkan komposisi transisi terlampaui, dan struktur lapisan surfaktan dengan kelengkungan nol berubah menjadi memiliki kelengkungan positif yang tinggi. Ini perubahan kelengkungan mengarah ke inversi dan penyebab fase terbentuknya tetesan berukuran nano. Dengan demikian, perubahan komposisi sistem menyebabkan inversi fasa. Demikian pula, parameter komposisi lainnya, seperti perubahan penambahan garam dan pH, juga menyebabkan emulsi tetesan berukuran nano melalui inversi fase.

Metode EIP

Dalam metode ini, inversi fase terjadi melalui mekanisme CPI. Inversi fase katastrofik diinduksi dengan mengubah volume fraksi fase terdispersi daripada sifat surfaktan. Sebagai fase air ditambahkan ke campuran surfaktan minyak, sistem mulai bertindak sebagai nanoemulsi w/o. Saat meningkat jumlah air ditambahkan diatas kritis kadar air sambal diaduk terus menerus, tetesan air bergabung satu sama lain dan titik

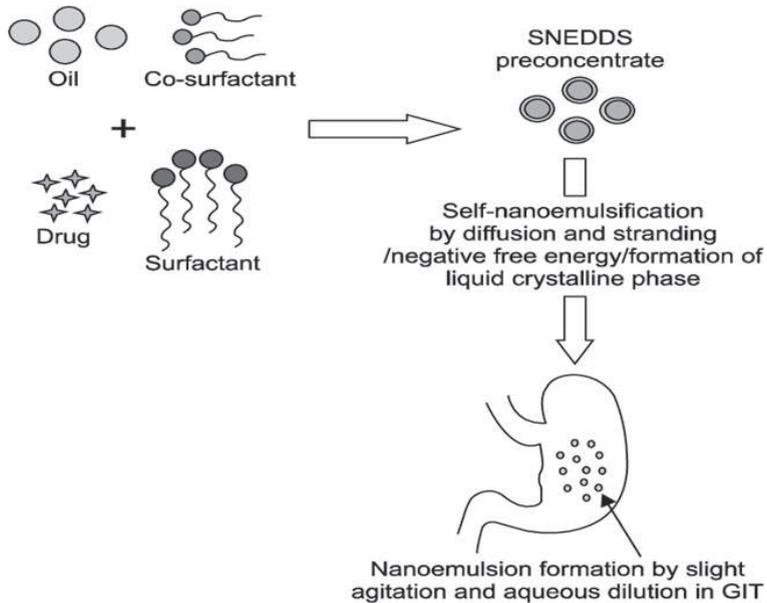
inversi fase dapat dicapai; hal ini menyebabkan struktur bi-continuous atau lamellar akan dibentuk. Pengenceran lebih lanjut dengan air menyebabkan inversi fase dari w/o ke sistem o/w melalui mikroemulsi bi-continuous intermediate. Ukuran dari tetesan nanoemulsi yang terbentuk tergantung pada variabel proses, seperti laju penambahan air dan kecepatan pengadukan. Untuk kejadian inversi fase katastrofik, surfaktan terutama harus ada dalam fase terdispersi, sehingga tingkat koalesensi tinggi dan inversi fase cepat terjadi. Surfaktan molekul kecil dapat digunakan dalam inversi fase katastrofik dimana surfaktan ini mampu menstabilkan kedua emulsi w/o dan emulsi o/w.

Awalnya dalam inversi fase katastrofik, surfaktan terutama ada dalam fase terdispersi, sehingga berperilaku sebagai emulsi abnormal (emulsi tidak stabil) yang tidak mengikuti aturan Bancroft. Menurut aturan Bancroft, untuk sebuah emulsi stabil (emulsi normal) emulsifier harus sebagian besar hadir dalam fase kontinu. Oleh karena itu, inversi fase katastrofik terjadi dari emulsi abnormal untuk membentuk sebuah emulsi normal yang lebih stabil.

METODE SELF-NANOEMULSIFIKASI

Dalam metode ini, pembentukan nanoemulsi dicapai tanpa mengubah lengkungan spontan surfaktan. Molekul surfaktan dan / atau kosolven secara cepat berdifusi dari fase terdispersi ke fase kontinu, yang menyebabkan turbulensi dan menciptakan tetesan emulsi berukuran nano. Metode ini juga disebut sebagai metode emulsifikasi spontan. SNEDDS didasarkan pada fenomena self-emulsifikasi dan mengandung lebih banyak surfaktan hidrofilik atau kosurfaktan (co-pelarut), dan kandungan lipid yang lebih rendah. SNEDDS dapat didefinisikan sebagai campuran isotropik dari minyak, surfaktan, kosurfaktan, dan obat. Ketika campuran ini diencerkan oleh cairan berair *in vivo*, ini

berbentuk halus dan nanoemulsi optik o/w yang bening, dibantu oleh agitasi yang lembut disediakan oleh motilitas pencernaan lambung dan usus (Gbr.19).



Gambar 19. Teknik Self-emulsifikasi; SNEDDS (self-nanoemulsifying drug delivery system; GIT (saluran pencernaan lambung usus)

Dua mekanisme nanoemulsi yang paling sering dilaporkan mekanisme dari pembentukan nanoemulsi dari SNEDDS dimana adalah difusi dari kosolven hidrofilik atau kosurfaktan dari fase organik ke fase berair, dan pembentukan nanoemulsi energi bebas negatif atau tegangan antar muka ultra-low. SNEDDS juga yang paling banyak digunakan dan menjanjikan untuk penghantaran obat hidrofobik dengan bioavailabilitas rendah. SNEDDS juga telah digunakan untuk penghantaran komponen bioaktif makanan.

STABILITAS SISTEM NANOEMULSI

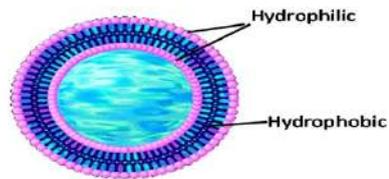
Selama penyimpanan, nanoemulsi dapat menjadi keruh atau fase nanoemulsi dapat terpisah karena mekanisme ketidakstabilan seperti flokulasi, sedimentasi, koalesensi, dan pematangan Ostwald. Kinetika destabilisasi sistem nanoemulsi sangat lambat (beberapa bulan), oleh karena itu sistem nanoemulsi adalah stabil secara kinetik. Sistem nanoemulsi menghasilkan ukuran tetesan yang lebih kecil daripada yang konvensional emulsi makro; dengan demikian, efek gerak Brown jauh lebih mendominasi daripada gaya gravitasi dan memiliki stabilitas pemisahan gravitasi yang lebih besar. Flokulasi dan koalesensi terjadi karena kekuatan menarik antara tetesan, yang umumnya sangat rendah berukuran nano pada sistem emulsi. Dengan demikian, nanoemulsi juga menunjukkan banyak hal stabilitas yang lebih baik terhadap flokulasi dan koalesensi. Pematangan Ostwald adalah hal mekanisme lain ketidakstabilan nanoemulsi, yang umumnya terjadi pada nanoemulsi level makanan yang mengandung minyak atsiri dan trigliserida rantai pendek. Nanoemulsi berbasis susu relatif stabil terhadap pematangan Ostwald karena adanya trigliserida rantai panjang yang tidak larut minyak. Pematangan Ostwald (Ostwald-ripening) dapat dicegah dengan menggunakan minyak hidrofobik yang lebih besar selama formulasi.

C. LIPOSOME

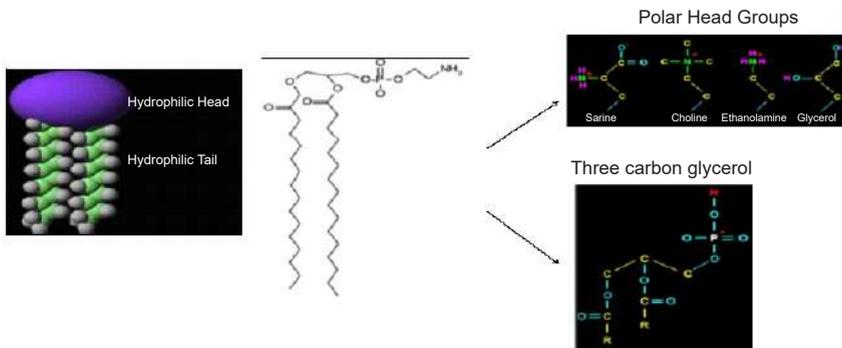
Liposom adalah koloidal, struktur vesikuler yang terdiri dari satu atau lebih lapisan ganda lipid yang mengelilingi jumlah yang sama dari kompartemen berair. Bola seperti cangkang membungkus bagian dalam cairan yang mengandung zat-zat seperti peptida dan protein, hormon, enzim, antibiotik, bahan antijamur dan antikanker. Molekul obat bebas

yang disuntikkan dalam aliran darah biasanya mencapai tingkat terapi dalam jangka waktu pendek karena metabolisme dan ekskresi. Obat dienkapsulasi oleh liposom dapat mencapai tingkat terapi dalam jangka waktu lama karena obat harus terlebih dahulu dilepaskan dari liposom sebelum dimetabolisme & diekskresi.

– Spherical vesicles with a phospholipid bilayer



Gambar 20. Liposome



Gambar 21. Phospholipids

KEUNTUNGAN LIPOSOME

1. Liposome bersifat biokompatibel, biodegradable, tidak toksik dan non imunogenik.
2. Cocok untuk penghantaran obat-obat yang bersifat hidrofobik, amphifatik dan hidrofilik.
3. Melindungi obat yang terenkapsulasi dari lingkungan eksternal.
4. Mengurangi toksisitas dan meningkatkan stabilitas dan aktivitas terapeutiknya dari bahan-bahan kemoterapi.
5. Mengurangi paparan jaringan sensitif untuk obat-obat toksik.

KERUGIAN LIPOSOME

1. Biaya produksi tinggi.
2. Obat yang terenkapsulasi mudah bocor dan lebur pada pembuluh darah sebelum tiba di jaringan target.
3. Waktu paruh singkat.

TIPE-TIPE LIPOSOME

Liposome dapat diklasifikasikan berdasarkan pada:

A. Parameter struktur:

1. Gelembung unilamellar:
 - Gelembung unilamellar kecil (SUV): ukuran partikel antara 20 nm dan 40 nm.
 - Gelembung unilamellar medium (MUV): ukuran partikel antara 40 nm dan 80 nm.
 - Gelembung unilamellar besar (LUV): ukuran partikel antara 100 nm dan 1000 nm.

2. Gelembung oligolamellar (OLV): ini dibuat sampai 2 – 10 lapisan rangkap lipid disekeliling volume internal yang besar.
3. Gelembung multilamellar (MLV): gelembung ini mempunyai beberapa lapisan rangkap lipid yang dapat memecah volume air dalam jumlah cara yang tak terbatas. Penyiapannya dapat juga berbeda tergantung dari lapisan rangkap lipid yang terkonsentrasi dari LUV/MLV dalam jumlah besar dari SUV dan lain-lain.

B. Metode Preparasi Liposome

1. REV: single atau gelembung oligolamellar dibuat dengan metode evaporasi fase terbalik (Reverse-phase evaporation method).
2. MLV-REV: gelembung multilamellar dibuat dengan metode evaporasi fase terballik.
3. SPLV: gelembung plurilamellar stabil (stable plurilamellar vesicles).
4. FATMLV: frozen and thawed MLV
5. VET: gelembung disiapkan dengan teknik ekstrusi
6. DRV: dehydration-rehidration method.

C. Komposisi dan aplikasi

1. Liposome konvensional (CL): phospholipid bermuatan netral atau negatif dan kolesterol.
2. Liposome fusogenik (RSVE): enkapsulasi virus yang direkonstitusi (reconstituted sendai virus envelopes)
3. Liposome sensitif pH: phospholipid seperti PE atau DOPE dengan CHEMS or OA lainnya.
4. Liposome kationik: Lipid kationik dengan DOPE

5. Liposome sirkulasi panjang (long circulatory liposomes): digunakan turunan PEG (polyethylene glycol) yang terikat pada permukaan liposome untuk mengurangi deteksi oleh sistem fagositosis (sistem retikuloendotelial: RES). Pengikatan ini mengurangi pembersihan dari pembuluh darah dan memperpanjang waktu sirkulasi liposome didalam tubuh. Pengikatan PEG ini dikenal dengan *pegylation*.
6. Liposome-imun: CL atau LCL dengan pengikatan antibodi monoclonal atau urutan pengenalan.

KOMPONEN STRUKTUR LIPOSOME

1. Phospholipids

Gliserol yang mengandung fosfolipid merupakan komponen yang paling umum digunakan dalam formulasi liposome dan mewakili 50% lebih besar dari berat lipid dalam membrane biologi. Ini berasal dari asam fosfatidic (Phosphatidic acid). Punggung belakang dari molekul adalah bagian gliserol. Pada kelompok OH C₃ teresterifikasi ke asam fosfat. OH pada C₁ dan C₂ teresterifikasi dengan rantai panjang. Asam lemak yang memberikan peningkatan ke sifat lipid. Salah satu dari kelompok OH dari asam fosfat lebih lanjut teresterifikasi ke daerah yang lebih luas dari alcohol organik yang memasukkan gliserol, kolin, etanolamin, serin dan inositol. Komponen induk ini berurutan yaitu ester fosfat dari gliserol. Contoh fosfolipid adalah:

- Fosfatidil kolin (Lesitin) – PC
- Fosfatidil etanolamin (cephalin) – PE
- Fosfatidil serin (PS)
- Fosfatidil inositol (PI)

- Fosfatidil gliserol (PG)

Untuk liposome stabil, asam-asam lemak jenuh digunakan dan asam-asam lemak tak jenuh tidak digunakan pada umumnya.

2. Sphingolipids

Punggung belakang adalah sphingosine atau dasar yang saling berhubungan. Ini adalah konstituen yang penting dari sel tanaman dan hewan. Sphingolipids mengandung 3 karakteristik blok bangunan yaitu

- Sebuah molekul asam lemak
- Sebuah molekul sphingosine
- kelompok kepala yang dapat berbeda dari alcohol sederhana seperti sebagai kolin yang sangat kompleks seperti karbohidrat.

Sphingolipids yang paling umum adalah sphingomyelin.

Glycosphingo lipids:

Gangliosides ditemukan merupakan bahan abu-abu yang digunakan sebagai komponen minor dari produksi liposome. Molekul ini mengandung sakarida kompleks dengan satu atau lebih residu sialic acid dalam bagian kepala polar dan mempunyai satu atau lebih muatan negatif pada pH netral. Ini termasuk liposome untuk menyediakan sebuah lapisan dari kelompok permukaan bermuatan.

3. Sterols

Kolesterol dan turunannya sering digunakan dalam liposome untuk

- Menurunkan ketidakstabilan atau mikroviskositas lapisan rangkap
- Mengurangi permeabilitas membrane untuk molekul-molekul larut air
- Menstabilisasi membrane dalam cairan biologi seperti plasma (penggunaan efek ini dalam formulasi liposome IV.

Liposome tanpa kolesterol diketahui dapat berinteraksi dengan cepat dengan protein plasma seperti albumin, transferrin, dan macroglobulin. Protein ini cenderung untuk menarik fosfolipid dalam jumlah besar dari liposome dengan mennghabiskan lapisan luar monolayer dari gelembung yang mengarah pada ketidakstabilan.

Kolesterol kelihatan mengurangi ketidakstabilan dari interaksi dimana kolesterol sudah dinamakan sebagai mortar bilayer, karena melalui kebiasaan dari bentuk molekul dan kelarutan bahan dimana ini mengisi ruang kosong diantara molekul fosfolipid, ikatannya lebih kuat kedalam struktur. Kelompok OH pada posisi ketiga menyediakan kelompok bagian polar kecil dan rantai hidrokarbon pada C_{17} menjadi non polar pada bagian akhir melalui molekul ini dan kolesterol terikat dalam bilayer.

4. Fosfolipid sintetik

Contoh fosfolipid jenuh yaitu:

- Dipalmitoil fosfolipid kolin (DPPC)
- Distearoil fosfatidil kolin (DSPC)
- Dipalmitoil fosfatidil etanolamin (DPPE)
- Dipalmitoil fosfatidil serin (DPPS)
- Dipalmitoil asam fosfatidil (DPPA)
- Dipalmitoil fosfatidil gliserol (DPPG)

Contoh fosfolipid tak jenuh yaitu:

- Dioleoil fosfatidil kolin (DOPC)
- Dioleoil fosfatidil gliserol (DOPG)

5. Bahan-bahan polimer

Fosfolipid sintetik dengan kelompok diacylenic dalam polimer rantai hidrokarbon ketika terpapar dengan UV menyebabkan

pembentukan liposome terpolimerisasi yang mempunyai tahanan permeabilitas lebih tinggi secara signifikan untuk menjerat obat-obat yang larut air seperti lipid polimerisasi lainnya dimana lipid ini mengandung diene konjugat, metakrilat dan lain-lain serta beberapa surfaktan polimerisasi yang disintesis.

6. Lipid berlapiskan polimer

Stabilitas dari interaksi tolakan dengan makromolekul dikuasai paling banyak oleh gaya elektrostatik tolakan dimana tolakan ini dapat diinduksi melalui permukaan liposome yang tersalut dengan polimer bermuatan. Polimer non ionic dan air yang kompatibel seperti polietilen oksida, polivinil alcohol, dan polioxazolidin memberi kelarutan yang lebih tinggi tetapi adsorpsi seperti kopolimer yang mengandung bagian hidrofilik dengan bagian hidrofobik menyebabkan kebocoran liposome. Jadi hasil yang terbaik dapat dicapai melalui polimer kovalen terikat ke fosfolipid seperti diasil fosfatidil etanolamin dengan polimer PEG yang berhubungan melalui ikatan karbon atau suksinat.

7. Lipid kationik

Contoh lipid kationik adalah DODAB/C: Dioctadesil dimetil amonium bromida atau amonium klorida dan DOTAP: Dioleoil propil trimetil amonium klorida. Ini analog dengan DOTAP dan jenis-jenis lainnya termasuk DOTMA dan turunan kationik dari kolesterol.

8. Substansi lainnya

- Variasi lipid lainnya dari surfaktan digunakan untuk membentuk liposome.
- Beberapa surfaktan rantai tunggal dapat membentuk liposome pada pencampuran dengan kolesterol.

- Lipid non ionik.
- Variasi poligliserol dan mono polietoksilat dan dialkil amfilik digunakan pada umumnya dalam preparasi kosmetik.
- Lipid rantai tunggal dan ganda yang mempunyai rantai karbon fluoro dapat membentuk liposome yang sangat stabil.
- Sterilamin dan disetil fosfat.
- Inkorporasi kedalam liposome sehingga memberi sebuah muatan permukaan negatif atau positif ke strukturnya.

PREPARASI LIPOSOME

- Preparasi metode umum
- Preparasi metode khusus

a. Preparasi metode umum:

Lipid dilarutkan dalam pelarut organik dimana pelarut diuapkan meninggalkan sebuah lapisan lipid tipis pada dinding wadah. Kemudian larutan cair yang mengandung obat ditambahkan.

Dalam prosedur pertama, campuran diagitasi untuk menghasilkan gelembung multilamellar dan kemudian disonikasi untuk mendapatkan SUV. Pada prosedur kedua, campuran disonikasi dan pelarut diuapkan untuk mendapatkan LUV. Setelah itu, SUV dibentuk setelah ekstrusi. Obat dapat diinkorporasi kedalam larutan cair atau buffer jika bersifat hidrofobik. Molekul obat yang bebas dan liposome dapat dipisahkan melalui kromatografi gel.

b. Metode khusus:

Metode ini diklasifikasikan dalam 3 tipe berdasarkan model dispersinya yaitu:

- ❖ Metode dispersi fisik
- ❖ Metode disperse pelarut
- ❖ Metode kelarutan deterjen

A. METODE DISPERSI FISIK

Dalam metode ini volume cairan dimasukkan dalam membrane lipid kira-kira 5-10% yang proporsinya sangat kecil dari penggunaan volume total untuk preparasi. Jadi sejumlah besar dari obat larut air terbuang selama preparasi. Tetapi obat larut lemak dapat dienkapsulasi dalam jumlah yang tinggi. Metode ini, MLV dibentuk dan perlakuan lebih lanjut dibutuhkan untuk preparasi gelembung unilamellar.

METODE GETARAN ATAU KOCOKAN:

Metode ini paling sederhana dan digunakan secara luas. Campuran lipid dan komponen bahan yang bermuatan dilarutkan dalam campuran kloroform dan methanol (ratio 2:1) dan kemudian campuran ini dimasukkan dalam labu alas bulat 250 ml. Labu tersebut dipasang pada rotary evaporator yang disambungkan dengan pompa vakum dan dirotasi dengan kecepatan 60 rpm. Pelarut organik diuapkan pada suhu 50-60°C. Residu kering dibentuk pada dinding labu alas bulat dan rotasi dilanjutkan selama 15 menit setelah kelihatan residunya kering. Evaporator dipisahkan dari pompa vakum dan nitrogen dihilangkan. Labu kemudian dilepaskan dari evaporator dan disambungkan ke lifolizer untuk menghilangkan pelarut residu. Labu sekali lagi dibilas dengan nitrogen dan ditambahkan 5 ml buffer fosfat (PBS). Setelah itu labu dipasang ke evaporator lagi dan dirotasi dengan kecepatan 60 rpm selama 30 menit atau hingga lipid sudah dihilangkan dari dinding labu. Akhirnya terbentuk suspensi putih susu dimana suspensi dibiarkan diam selama 2 jam agar melengkapi proses pengembangan dengan menghasilkan MLV.

METODE NON SHAKING (TIDAK BERGETAR)

Metode ini serupa dengan metode getaran kecuali diperhatikan pada prosedur pengembangan. Larutan lipid dalam campuran kloroform dan metanol disebarkan pada labu kerucut yang dasarnya datar. Larutan diuapkan pada suhu kamar melalui aliran nitrogen melalui labu tanpa mengganggu larutan. Setelah air kering nitrogen tersaturasi melalui labu hingga terbentuk larutan opak dimana film lapis tipis sudah hilang atau larutan dalam cairan. Setelah hidrasi, lipid dikembangkan melalui penambahan cairan yang banyak. Labu cenderung ke satu sisi, 10 – 20 mL sukrosa 0,2 M dalam air destilasi ditambahkan pada sisi bawah labu dan kemudian labu dikembalikan secara perlahan-lahan pada posisi yang benar. Larutan dibiarkan mengalir lembut ke lapisan lipid pada bagian labu dasar. Labu dibilas dengan nitrogen dan dibiarkan selama 2 jam pada suhu 37°C untuk mengembang. Setelah itu gelembung bercampur untuk menghasilkan suspensi keruh. Suspensi disentrifugasi pada 1200 rpm selama 10 menit. Lapisan MLV mengembang pada permukaan yang dihilangkan. Dari sisa cairan, LUV dihasilkan.

PENGERINGAN BEKU (FREEZE DRYING)

Metode lain dari lipid dispersi dibagi sebelum penambahan media berair ke pengeringan beku dimana lipid terlarut dalam pelarut organik yang sesuai. Pelarut yang biasa digunakan adalah tertiary butanol. Semua metode diatas menghasilkan MLV dimana ada yang terlalu besar atau terlalu heterogen. Untuk memodifikasi ukuran disiapkan MLV diproses lebih lanjut yang menggunakan prosedur berikut.

PROSES HIDRASI LIPID SECARA FISIKA

MIKRO EMULSIFIKASI LIPOSOME

Peralatan yang disebut micro fluidizer digunakan untuk menyiapkan vesikel (gelembung) kecil dari suspensi lipid pekat. Lipid dapat dimasukkan ke dalam fluidizer sebagai suspensi MLV besar. Peralatan ini memompa cairan pada tekanan sangat tinggi melalui layar 5 mikrometer. Kemudian ditekan ke saluran mikro panjang, yang mengarahkan dua aliran cairan bertabrakan bersama di sudut kanan dengan kecepatan sangat tinggi. Cairan yang dikumpulkan dapat didaur ulang melalui pompa dan ruang interaksi sampai diperoleh vesikel dimensi bola.

SONIKASI

Metode ini mengurangi ukuran vesikel dan memberikan energi pada suspensi lipid. Ini dapat dicapai dengan memaparkan MLV ke iradiasi ultrasonik. Ada dua metode sonikasi yaitu menggunakan bath sonicator dan menggunakan sonicator probe. Sonicator probe digunakan untuk suspensi yang membutuhkan energi tinggi dalam volume kecil misalnya konsentrasi tinggi lipid atau fase berair kental sedangkan bath sonicator digunakan untuk volume besar dan lipid encer. Kerugian dari probe sonicator adalah kontaminasi persiapan dengan logam dari ujung probe. Dengan metode ini vesikel unilamellar kecil terbentuk dan dimurnikan dengan sentrifugasi ultra.

EKSTRUSI MEMBRANE LIPOSOME

Dalam metode ini ukurannya dikurangi dengan melewatkannya melalui filter membran dengan ukuran pori tertentu. Ada dua jenis filter membran. Tipe jalur berliku dan tipe jalur nukleasi. Yang pertama digunakan untuk filtrasi steril. Dalam jalur acak ini muncul

antara serat berselang lintas. Diameter rata-rata serat ini dikendalikan oleh kepadatan serat dalam matriks. Liposome yang lebih besar dari diameter saluran yang terkena ketika liposome mencoba melewatinya melalui membran tersebut. Jenis trek nukleasi terdiri dari lembaran polikarbonat kontinyu tipis. Mereka akan memberikan resistensi yang lebih sedikit terhadap lewatnya liposome karena ini terdiri dari lubang pori sisi lurus dengan diameter yang tepat dari satu sisi ke sisi lain. Metode ini dapat digunakan untuk memproses LUV dan MLV.

SONIKASI FREEZE AND THAW

Ini adalah metode di mana memecahkan dan menolak SUV dilakukan selama dimana zat terlarut menyeimbangkan antara bagian dalam dan luar. Proses ini meningkatkan volume penjerap dan efisiensi penjerap. Metode ini akan menghasilkan pembentukan vesikel dengan vesikel antara lamella. Metode ini dapat meningkatkan volume penjerap hingga 30%.

2. METODE DISPERSI PELARUT

Dalam metode ini, lipid terlebih dahulu dilarutkan dalam larutan organik dan kemudian dibawa ke dalam kontak dengan bahan yang mengandung fase air untuk terperangkap dalam liposome. Pada antarmuka antara fase organik dan fase air, fosfolipid menyejajarkan diri untuk membentuk lapisan tunggal, yang merupakan langkah penting untuk membentuk lapisan ganda liposome.

METODE INJEKSI ETANOL

Ini adalah metode sederhana. Dalam metode ini larutan etanol dari lipid secara langsung disuntikkan dengan cepat ke kelebihan saline atau media berair lainnya melalui jarum halus. Etanol diencerkan dalam air dan

molekul fosfolipid tersebar secara merata melalui medium. Prosedur ini menghasilkan proporsi SUV yang tinggi (diameter sekitar 25 nm).

METODE INJEKSI ETER

Metode ini mirip dengan metode injeksi etanol. Ini melibatkan penyuntikkan larutan organik yang tak bercampur dengan sangat lambat ke dalam fase berair melalui jarum sempit pada suhu penguapan pelarut organik. Dalam metode ini lipid diperlakukan dengan hati-hati dan ada risiko degradasi oksidatif yang sangat kecil. Kerugiannya adalah waktu yang lama diperlukan untuk proses dan kontrol yang cermat diperlukan untuk pengenalan larutan lipid.

3. TEKNIK PELARUTAN DETERJEN

Dalam metode ini fosfolipid dihubungkan dengan fase berair melalui deterjen, yang berasosiasi dengan molekul fosfolipid. Struktur yang terbentuk sebagai hasil dari asosiasi ini dikenal sebagai misel. Mereka tersusun dari beberapa molekul komponen yang dibundel. Konsentrasi deterjen dalam air di mana misel mulai terbentuk disebut CMC. Di bawah CMC, molekul deterjen ada dalam larutan bebas. Karena molekul deterjen dilarutkan dalam air pada konsentrasi lebih tinggi dari CMC, bentuk misel dalam jumlah besar. Ketika konsentrasi deterjen yang ditambahkan meningkat, semakin banyak jumlah deterjen yang dimasukkan ke dalam lapisan ganda, sampai suatu titik tercapai di mana konversi dari bentuk lamelar ke bentuk bola miselium berlangsung. Ketika konsentrasi deterjen semakin meningkat, ukuran misel berkurang.

MEKANISME PEMBENTUKAN LIPOSOME

Lipid yang mampu membentuk liposome menunjukkan sifat kimia ganda. Kelompok kepala mereka hidrofilik dan rantai asil lemaknya

hidrofobik. Diperkirakan bahwa masing-masing kelompok kepala ion Zwitter dari Phosphatidyl choline memiliki urutan 15 molekul air yang terikat dengan lemah di atasnya, yang menjelaskan bahwa itu lebih disukai daripada fase air. Rantai asam lemak hidrokarbon di sisi lain jauh lebih suka satu sama lain daripada H_2O . Ini dapat dipahami dengan mengambil CMC dari P.C ke dalam strukturnya. CMC dari Dipalmitoyl P.C ditemukan 4,6 - 10 M dalam air, yang merupakan jumlah kecil yang menunjukkan preferensi berlebih dari molekul ini untuk lingkungan hidrofobik seperti yang ditemukan dalam inti misel atau bilayer. Energi bebas transfer dari air ke misel adalah 15,3 Kcal/mol untuk Dipalmitoyl PC dan 13,0 Kcal/mol untuk Dimyristoyl P.C. Hasil ini dengan jelas menunjukkan dasar termodinamika untuk pembentukan bilayer yang telah disebut efek hidrofobik. Perubahan energi bebas besar antara air dan lingkungan hidrofobik menjelaskan preferensi berlebih dari lipid untuk berkumpul dalam struktur bilayer, termasuk air sebanyak mungkin dari inti hidrofobik untuk mencapai tingkat energi terendah, sehingga stabilitas tertinggi untuk struktur agregat.

PURIFIKASI LIPOSOME

Liposome umumnya dimurnikan dengan kromatografi filtrasi gel, dialisis dan sentrifugasi. Dalam pemisahan kromatografi, Sephadex-50 paling banyak digunakan. Dalam metode dialisis, serat dialisis berlubang dapat digunakan. Dalam metode sentrifugasi, SUV dalam buffer normal dapat dipisahkan dengan sentrifugasi pada 200000 g, selama 10-20 jam. MLV dipisahkan dengan sentrifugasi pada 100000 g selama kurang dari satu jam.

EVALUASI LIPOSOME

Formulasi dan pemrosesan liposomal untuk tujuan tertentu dikarakterisasi untuk memastikan kinerja in vitro dan in vivo yang

dapat diprediksi. Parameter karakterisasi untuk tujuan evaluasi dapat diklasifikasikan ke dalam tiga kategori besar yang meliputi parameter fisik, kimia dan biologi.

- ❖ Karakterisasi fisik mengevaluasi berbagai parameter termasuk ukuran, bentuk, fitur permukaan, lamellar, perilaku fase dan profil pelepasan obat.
- ❖ Karakterisasi kimia meliputi studi yang menetapkan kemurnian dan potensi berbagai konstituen lipofilik
- ❖ Parameter karakterisasi biologis sangat membantu dalam menentukan keamanan dan kesesuaian formulasi untuk aplikasi terapeutik.

Beberapa parameter lainnya:

1. Ketajaman vesikel dan lamellar:

Bentuk vesikel dapat dinilai menggunakan Teknik Mikroskopis Elektron. Lamellaritas vesikel yaitu jumlah bilayer yang terdapat dalam liposome ditentukan dengan menggunakan Mikroskopi Elektron Freeze-Fracture dan P-31 Nuclear Magnetic Resonance Analysis.

2. Ukuran vesikel dan distribusi ukuran

Berbagai teknik dijelaskan dalam literatur untuk menentukan ukuran dan distribusi ukuran. Ini termasuk Mikroskopi Cahaya, Mikroskopi Fluoresen, Mikroskopi Elektron (khususnya Mikroskopi Transmisi Elektron), Laser Scattering Spektroskopi korelasi Foton, fraksinasi Aliran, permeasi Gel dan Pengecualian Gel. Metode yang paling tepat untuk menentukan ukuran liposome adalah Elektron Mikroskopi karena memungkinkan seseorang untuk melihat setiap liposome tunggal dan untuk mendapatkan informasi yang tepat tentang profil populasi liposome pada seluruh rentang ukuran.

Sayangnya, itu sangat memakan waktu dan membutuhkan peralatan yang mungkin tidak selalu harus segera diserahkan. Sebaliknya, metode hamburan sinar laser sangat sederhana dan cepat dilakukan tetapi memiliki kelemahan dalam mengukur sifat rata-rata sebagian besar liposome. Semua metode ini membutuhkan peralatan yang mahal. Jika hanya diperlukan perkiraan kisaran ukuran maka teknik kromatografi eksklusi gel direkomendasikan, karena hanya biaya yang dikeluarkan adalah buffer dan bahan gel. Teknik mikroskopis lain yang lebih baru-baru ini dikembangkan yang dikenal sebagai mikroskop kekuatan atom telah digunakan untuk mempelajari morfologi, ukuran, dan stabilitas liposome. Sebagian besar metode yang digunakan dalam analisis ukuran, bentuk dan distribusi dapat dikelompokkan ke dalam berbagai kategori yaitu teknik mikroskopis, difraksi, scattering, dan hidrodinamik.

a. Teknik mikroskopi

- Mikroskopi optik: Metode mikroskopis termasuk penggunaan Bright-Field, Phase Contrast Microscope dan Fluorescent Microscope dan berguna dalam mengevaluasi ukuran vesikel vesikel besar.
- TEM (pewarnaan negatif): Teknik Mikroskopis Elektron yang digunakan untuk menilai bentuk dan ukuran liposome terutama pewarnaan negatif TEM dan Scanning Electron Microscopy. Teknik terakhir kurang disukai. Mikroskop Elektron pewarnaan negatif memvisualisasikan area terang dengan latar belakang gelap (karenanya disebut sebagai pewarnaan negatif). Pewarnaan negatif yang digunakan dalam analisis TEM adalah ammonium molybdate atau Phosphotungstic acid (PTA) atau uranyl acetate. PTA dan

amonium molibdat bersifat anionik, sedangkan uranyl asetat bersifat kationik.

- Teknik mikroskopi elektron Cryo-Transmisi (cryo-TEM): teknik ini sudah digunakan untuk mengelucidasi morfologi permukaan dan ukuran vesikel.
- b. Teknik penghamburan dan difraksi (diffraction and scattering)
 - Penghamburan cahaya laser: Spektroskopi korelasi foton (PCS) adalah analisis ketergantungan waktu terhadap fluktuasi intensitas cahaya laser yang tersebar karena gerakan partikel Brown dalam larutan/suspensi. Karena partikel kecil berdifusi lebih cepat daripada partikel besar, laju fluktuasi intensitas cahaya yang tersebar bervariasi. Dengan demikian, koefisien difusi translasi (D) dapat diukur, yang pada gilirannya dapat digunakan untuk menentukan jari-jari hidrodinamika rata-rata (R_h) partikel menggunakan persamaan Stoke-Einstein. Menggunakan teknik ini seseorang dapat mengukur partikel dalam kisaran sekitar 3 nm.
- c. Teknik Hidrodinamik:

Teknik ini termasuk Permeasi Gel dan Ultrasentrifuge. Kromatografi eksklusi pada gel murni besar diperkenalkan untuk memisahkan SUV dari MLV radial. Namun, vesikel besar berdiameter 1-3 μm biasanya gagal memasuki gel dan dipertahankan di atas kolom. Sistem kromatografi lapis tipis menggunakan manik-manik agarose telah diperkenalkan sebagai teknik cepat dan nyaman untuk mendapatkan perkiraan kasar distribusi ukuran preparasi liposome. Namun, tidak dilaporkan

jika prosedur ini sensitif terhadap penyumbatan fisik pori-pori gel agarosa seperti kromatografi kolom yang lebih konvensional.

2. Efisiensi Enkapsulasi dan Volume Penjerapan

Ini menentukan jumlah dan tingkat jerapan bahan larut air dalam kompartemen liposome berair.

- a. Efisiensi enkapsulasi: ini menggambarkan persentase fase air dimana persen obat yang larut dalam air yang akhirnya terperangkap selama persiapan liposome dan biasanya dinyatakan sebagai % jerapan/mg lipid. Efisiensi enkapsulasi dinilai menggunakan 2 teknik termasuk metode sentrifugasi kolom mini dan metode agregasi Protamine. Sentrifugasi kolom mini umumnya digunakan baik sebagai sarana pemurnian dan pemisahan liposom dalam skala kecil. Dalam metode sentrifugasi kolom mini, gel terhidrasi diisi dalam satu barel syringe 1 ml tanpa plunger yang dicolokkan dengan whatman GF / B filter pad. Laras ini diletakkan di tabung centrifuge. Tabung ini berputar pada 2000 rpm selama 3 menit dimana untuk menghilangkan kelebihan larutan garam dari gel. Setelah sentrifugasi, kolom gel harus dikeringkan dan telah keluar dari sisi laras. Kemudian buffer terelusi dikeluarkan dari tabung koleksi. Suspensi liposome (0,2 ml) diterapkan secara setetes-tetes ke atas bantalan gel, dan kolom diputar pada 2000 rpm selama 3 menit. Untuk mengeluarkan volume kosong yang mengandung liposome ke dalam tabung sentrifugasi. Elusi kemudian dihapus dan disisihkan untuk pengujian. Metode agregasi protamin dapat digunakan untuk liposom netral dan bermuatan negatif.
- b. Volume Penjerapan: Ini adalah parameter penting yang mengatur morfologi vesikel. Volume yang terperangkap atau

internal adalah volume yang terperangkap dalam air per satuan jumlah lipid. Ini dapat bervariasi dari 0,5 hingga 30 mikroliter / mikro mol. berbagai bahan termasuk fluida inert spektroskopi, penanda radioaktif dan penanda fluoresen digunakan untuk menentukan volume yang terperangkap / internal. Cara terbaik untuk mengukur volume internal adalah mengukur kuantitas air secara langsung, dengan mengganti media eksternal (air) dengan cairan lembam spektroskopi (deuterium oksida) dan kemudian mengukur sinyal air menggunakan NMR. Volume yang terperangkap juga ditentukan secara eksperimental dengan mendispersikan lipid dalam media berair yang mengandung zat radioaktif yang tidak permeabel. Proporsi zat terlarut yang terperangkap ditentukan dengan menghilangkan radioaktivitas eksternal dengan sentrifugasi dan selanjutnya aktivitas residu per lipid ditentukan.

3. Respon Fase dan Perilaku Transisi

liposome dan lipid bilayers menunjukkan berbagai transisi fase yang dipelajari untuk peran mereka dalam memicu pelepasan obat atau stimulus yang dimediasi fusi konstituen liposome dengan sel target. Pemahaman transisi fase dan fluiditas transisi fase dan fluiditas membran fosfolipid penting baik dalam pembuatan dan eksploitasi liposom karena perilaku fase membran liposom menentukan sifat-sifat seperti permeabilitas, fusi, agregasi, dan pengikatan protein. Transisi fase telah dievaluasi menggunakan mikroskop elektron fraktur beku. Mereka lebih diverifikasi secara komprehensif dengan analisis pemindaian colorimeter (DSC) diferensial.

4. Pelepasan Obat

Mekanisme pelepasan obat dari liposome dapat dinilai dengan menggunakan sel difusi in vitro yang dikalibrasi dengan baik.

Formulasi berbasis liposome dapat dibantu dengan menggunakan tes *in vitro* untuk memprediksi farmakokinetik dan ketersediaan hayati obat sebelum menggunakan studi *in vivo* yang mahal dan memakan waktu. Pelepasan obat yang diinduksi pengenceran dalam buffer dan plasma digunakan sebagai prediktor untuk kinerja farmakokinetik formulasi liposome dan uji lain yang menentukan pelepasan obat intraseluler yang diinduksi oleh degradasi liposome dengan adanya lisat lisosom hati tikus digunakan untuk menilai bioavailabilitas obat.

TARGET LIPOSOME

Ada 2 tipe targer dari liposome yaitu

1. Target pasif

Sebagai rata-rata penargetan pasif, liposome yang biasanya diberikan tersebut telah terbukti dibersihkan dengan cepat dari aliran darah dan diambil oleh RES pada limpa hati. Dengan demikian kapasitas makrofag dapat dieksploitasi ketika liposome ditargetkan ke makrofag. Ini telah dibuktikan dengan pengiriman agen antimikroba liposome yang sukses ke makrofag.

Liposome sekarang telah digunakan untuk penargetan antigen ke makrofag sebagai langkah pertama dalam indeks imunitas. Misalnya pada tikus, pemberian *i.v* antigen liposomal memunculkan respons antibodi dimediasi limpa, sedangkan antigen terkait non liposom gagal memperoleh respons antibodi.

2. Target Aktif

Prasyarat untuk penargetan adalah agen penargetan diposisikan pada permukaan liposome sehingga interaksi dengan target yaitu, reseptor ditabulasi seperti perangkat plug and socket. Liposom yang

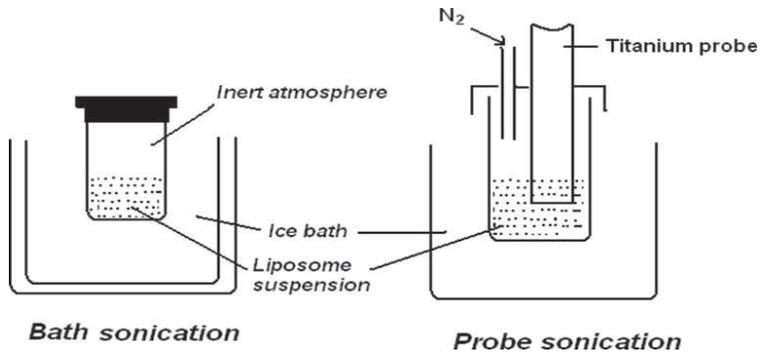
disiapkan secara fisik sedemikian rupa sehingga bagian lipofilik dari konektor ditambatkan ke membran selama pembentukan membran. Bagian hidrofilik pada permukaan liposome, dimana agen penargetan harus disimpan dalam posisi yang benar secara sterikal untuk mengikat ke reseptor pada permukaan sel. Penargetan aktif dapat dilakukan tentang penggunaannya.

- a. Liposome Imuno: ini adalah liposom konvensional atau tersembunyi dengan Antibodi terlampir atau urutan pengenalan lainnya (misalnya Penentu karbohidrat seperti glikoprotein) Antibodi terikat, mengarahkan liposom ke reseptor antigenik spesifik yang terletak pada sel tertentu. Glikoprotein atau komponen permukaan sel glikolipid yang berperan dalam pengenalan dan adhesi sel-sel.
- b. Liposome magnetik: mengandung oksida besi magnetik. Liposom ini dapat diarahkan oleh medan magnet eksternal yang bergetar di lokasi penghantarannya.
- c. Suhu atau liposome sensitive panas: dibuat sedemikian rupa sehingga suhu transisi mereka tepat di atas suhu tubuh. Setelah mencapai situs, dipanaskan situs eksternal untuk melepaskan obat.

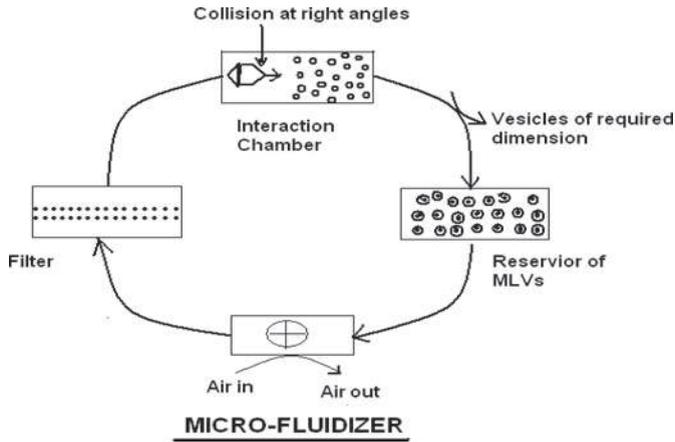
APLIKASI

- ❖ Kemoterapi kanker
- ❖ Terapi gen
- ❖ Liposome sebagai pembawa untuk vaksin
- ❖ Liposome sebagai pembawa dari obat dalam pemberian oral
- ❖ Liposome sebagai aplikasi topikal
- ❖ Liposome sebagai penghantaran paru-paru

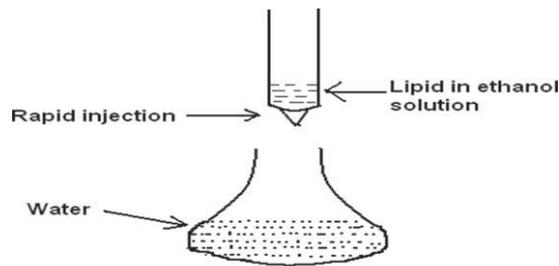
- ❖ Perlawanan Leishmaniasis
- ❖ Penyakit penyimpanan lisosom
- ❖ Aplikasi biologi sel
- ❖ Penyakit penyimpanan logam
- ❖ Pengantaran obat mata



Gambar 22. Aparatus Sonikasi



Gambar 23. Mikro-fluidizer



ETHANOL INJECTION TECHNIQUE

Gambar 24. Teknik Injeksi Etanol

D. NANOPARTIKEL LIPID PADAT (SLN)

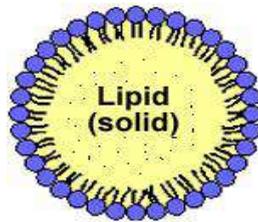
Nanopartikel lipid padat (SLN) diperkenalkan pada tahun 1991 merupakan sistem pembawa alternatif untuk pembawa koloid tradisional seperti - emulsi, liposome dan polimer mikro - dan nanopartikel. Partikel nano yang terbuat dari lipid padat menarik perhatian utama sebagai pembawa obat koloid baru untuk aplikasi intravena karena telah diusulkan sebagai sistem pembawa partikulat alternatif. SLN adalah pembawa koloid sub-mikron mulai dari 50 hingga 1000 nm, yang terdiri dari lipid fisiologis, tersebar dalam air atau dalam larutan surfaktan berair. SLN menawarkan sifat unik seperti ukuran kecil, luas permukaan besar, pemuatan obat tinggi dan interaksi fase pada antarmuka dan menarik karena potensinya untuk meningkatkan kinerja obat-obatan. Untuk mengatasi kerugian yang terkait dengan keadaan cairan dari tetesan minyak, lipid cair digantikan oleh lipid padat, yang akhirnya diubah menjadi nanopartikel lipid padat.

Alasan meningkatnya minat dalam sistem berbasis lipid banyak kali lipat dan termasuk:

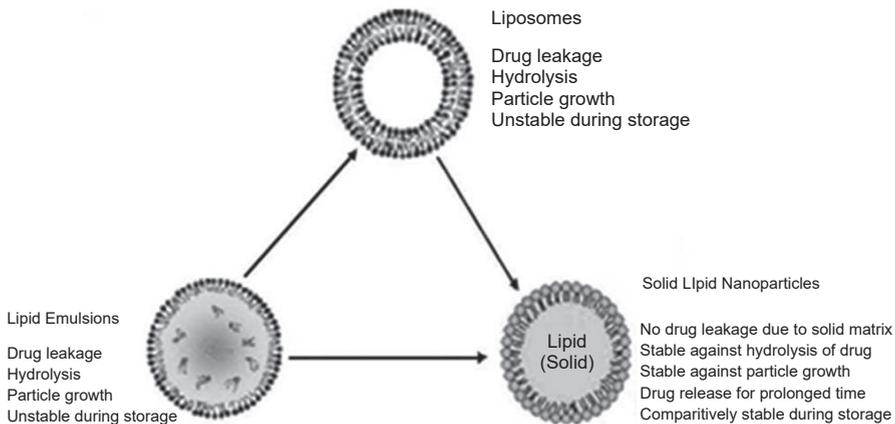
1. Lipid meningkatkan bioavailabilitas oral dan mengurangi variabilitas profil plasma.

2. Karakterisasi eksipien lipid yang lebih baik.
3. Peningkatan kemampuan untuk mengatasi masalah utama transfer teknologi dan peningkatan produksi.

Nanopartikel lipid padat adalah salah satu sistem pembawa koloid potensial baru sebagai bahan alternatif untuk polimer yang identik dengan minyak dalam emulsi air untuk nutrisi parenteral, tetapi lipid cair emulsi telah digantikan oleh lipid padat yang ditunjukkan pada Gambar 25. Mereka memiliki banyak keuntungan seperti biokompatibilitas yang baik, toksisitas rendah dan obat lipofilik lebih baik diberikan oleh nanopartikel lipid padat dan sistem ini stabil secara fisik.



Gambar 25. Struktur solid lipid nanoparticle



Gambar 26. Diagram representatif SLN dibandingkan liposome dan emulsi

Nanopartikel lipid padat (SLN) dianggap sebagai pembawa koloid berbasis lipid paling efektif, diperkenalkan pada awal tahun sembilan puluhan. Ini adalah salah satu pendekatan yang paling populer untuk meningkatkan ketersediaan hayati oral dari obat-obatan yang larut dalam air yang buruk. SLN berada dalam kisaran ukuran submikron 50-1000 nm dan terdiri dari komponen lipid yang ditoleransi secara fisiologis yang berada dalam keadaan padat pada suhu kamar. Representasi skematis dari pembawa obat partikulat yang berbeda seperti emulsi dan liposome dan keuntungannya dibandingkan dengan SLN pada Gambar 26. SLN menggabungkan semua keuntungan dari nanopartikel polimer, emulsi lemak dan liposome.

KEUNTUNGAN SLN

1. Kontrol dan atau target pelepasan obat
2. Biokompatibilitas sangat baik
3. Memperbaiki stabilitas obat
4. Kandungan obat yang tinggi dan dapat ditingkatkan
5. Mudah ditingkatkan dan disterilkan.
6. Kontrol yang lebih baik atas pelepasan kinetika senyawa terenkapsulasi.
7. Peningkatan bioavailabilitas senyawa bioaktif yang terperangkap.
8. Perlindungan kimiawi senyawa yang labil.
9. Jauh lebih mudah untuk diproduksi daripada nanopartikel biopolimer.
10. Tidak diperlukan pelarut khusus.
11. Metode pembuatan emulsi konvensional berlaku.
12. Bahan baku penting sama dengan emulsi.

13. Stabilitas jangka panjang yang sangat tinggi.
14. Fleksibilitas aplikasi.
15. Dapat dikenakan prosedur sterilisasi komersial

KERUGIAN SLN

1. Kapasitas pemuatan obat yang buruk.
2. Pengusiran obat setelah transisi polimer selama penyimpanan.
3. Kadar dispersi air yang relatif tinggi (70-99,9%).
4. Rendahnya kapasitas untuk memuat obat hidrofilik karena efek partisi selama proses produksi.
5. Pertumbuhan partikel

TUJUAN PREPARASI SLN

1. Kemungkinan pelepasan obat yang dapat dikendalikan.
2. Meningkatkan stabilitas obat.
3. Jumlah obat yang terenkapsulasi tinggi.
4. Tidak ada bio-toksitas pembawa.
5. Menghindari pelarut organik.
6. Penggabungan obat lipofilik dan hidrofilik.

PREPARASI SLN

SLN dibuat dari lipid, pengemulsi dan air / pelarut dengan menggunakan metode yang berbeda dan dibahas di bawah ini:

Metode preparasi SLN:

1. Homogenisasi bertekanan tinggi:
 - a. Homogenisasi panas
 - b. Homogenisasi dingin

2. Ultrasonikasi atau homogenisasi kecepatan tinggi:
 - a. Probe ultrasonication
 - b. Bath ultrasonication
3. Metode penguapan pelarut
4. Metode difusi-emulsifikasi pelarut
5. Metode cairan superkritis
6. Metode berbasis mikroemulsi
7. Metode pengeringan semprot
8. Metode emulsi ganda
9. Teknik presipitasi
10. Dispersi film-ultrasound

HOMOGENISASI TEKANAN TINGGI (HPH)

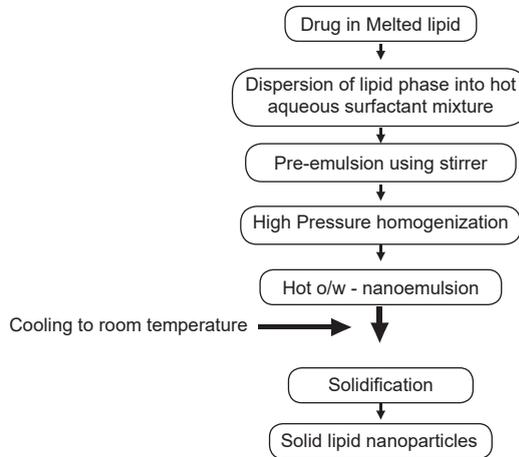
Ini adalah teknik yang andal dan kuat, yang digunakan untuk produksi SLN. Homogenizer bertekanan tinggi mendorong cairan dengan tekanan tinggi (100-2000 bar) melalui celah sempit (dalam kisaran beberapa mikron). Fluida berakselerasi pada jarak yang sangat pendek ke kecepatan sangat tinggi (lebih dari 1000 Km / jam). Tekanan geser dan gaya kavitasi yang sangat tinggi mengganggu partikel hingga kisaran submikron. Umumnya konten lipid 5-10% digunakan tetapi hingga 40% kandungan lipid juga telah diteliti.

Dua pendekatan umum HPH adalah homogenisasi panas dan homogenisasi dingin, bekerja pada konsep yang sama dari pencampuran obat dalam jumlah besar dari pencairan lipid.

A. Homogenisasi panas

Homogenisasi panas dilakukan pada suhu di atas titik leleh lipid dan

karenanya dapat dianggap sebagai homogenisasi suatu emulsi. Suatu pra-emulsi dari lelehan lipid yang dimuat obat dan fase pengemulsi berair (suhu yang sama) diperoleh dengan alat pencampur tekanan tinggi. HPH dari pra-emulsi dilakukan pada suhu di atas titik leleh lipid. Secara umum, suhu yang lebih tinggi menghasilkan ukuran partikel yang lebih rendah karena penurunan viskositas fase dalam. Namun, suhu tinggi meningkatkan laju degradasi obat dan pembawa. Peningkatan tekanan homogenisasi atau jumlah siklus sering menghasilkan peningkatan ukuran partikel karena energi kinetik partikel yang tinggi.

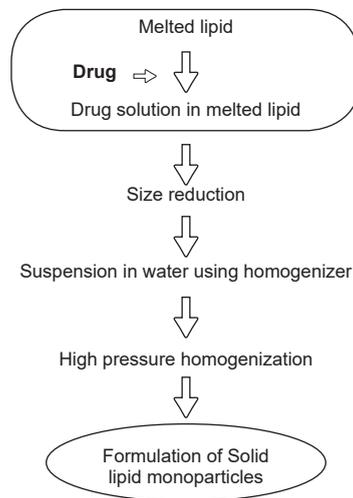


Gambar 27. Preparasi SLN melalui homogenisasi panas

B. Homogenisasi dingin

Homogenisasi dingin telah dikembangkan untuk mengatasi berbagai masalah yang terkait dengan homogenisasi panas seperti degradasi obat yang diinduksi suhu, distribusi obat ke dalam fase berair selama homogenisasi, Kompleksitas langkah dari kristalisasi nanoemulsion yang mengarah ke beberapa modifikasi dan / atau peleburan super dingin.

Dalam teknik ini obat yang mengandung lelehan lipid didinginkan, dasar lipid padat menjadi mikropartikel lipid dan mikropartikel lipid ini didispersikan dalam larutan surfaktan dingin yang menghasilkan pra-suspensi. Kemudian pra-suspensi ini dihomogenisasi pada atau di bawah suhu kamar, gaya gravitasi cukup kuat untuk memecahkan mikropartikel lipid langsung ke nanopartikel lipid padat.



Gambar 28. Preparasi SLN melalui proses homogenisasi dingin

Keuntungan:

- ❖ Biaya modal rendah
- ❖ Didemonstrasikan pada skala laboratorium

Kerugian:

- ❖ Proses energy intensives.
- ❖ Didemonstrasikan pada skala laboratorium yang mengakibatkan kerusakan biomelekul.

- ❖ Distribusi polidispersi.
- ❖ Skalabilitas tidak terbukti.

ULTRASONIKASI (HOMOGENISASI KECEPATAN TINGGI)

SLN juga disiapkan dengan ultrasonikasi atau teknik homogenisasi kecepatan tinggi. Untuk ukuran partikel yang lebih kecil diperlukan kombinasi ultrasonikasi dan homogenisasi kecepatan tinggi.

Keuntungan: mengurangi tekanan geser

Kekurangan:

- ❖ potensial kontaminasi logam
- ❖ ketidakstabilan fisik seperti pertumbuhan partikel saat penyimpanan

PENGUAPAN PELARUT

SLN juga dapat disiapkan dengan metode penguapan pelarut. Bahan lipofilik dilarutkan dalam pelarut organik yang tidak dapat larut dalam air (mis. Sikloheksana) yang diemulsi dalam fase berair. Setelah penguapan pelarut, dispersi nanopartikel dibentuk oleh pengendapan lipid dalam media berair dengan memberikan nanopartikel dengan ukuran rata-rata 25 nm. Solusinya diemulsi dalam fase air dengan homogenisasi tekanan tinggi. Pelarut organik dihilangkan dari emulsi dengan penguapan di bawah tekanan tereduksi (40-60 mbar).

Keuntungan:

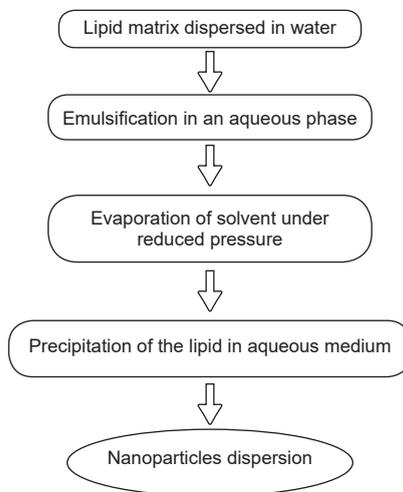
- ❖ Dapat diukur.
- ❖ Teknologi yang matang.
- ❖ Proses berkelanjutan.
- ❖ Ditunjukkan secara komersial.

Kerugian:

- ❖ Proses energi yang sangat intensif.
- ❖ Distribusi polidispersi.
- ❖ Kerusakan biomolekul.

METODE DIFUSI-EMULSIFIKASI PELARUT

Partikel dengan diameter rata-rata 30-100 nm dapat diperoleh dengan teknik ini. Kehilangan panas selama persiapan adalah keuntungan terpenting dari teknik ini.



Gambar 29. Representasi sistematis untuk metode difusi-emulsifikasi

METODE CAIRAN SUPER KRITIS

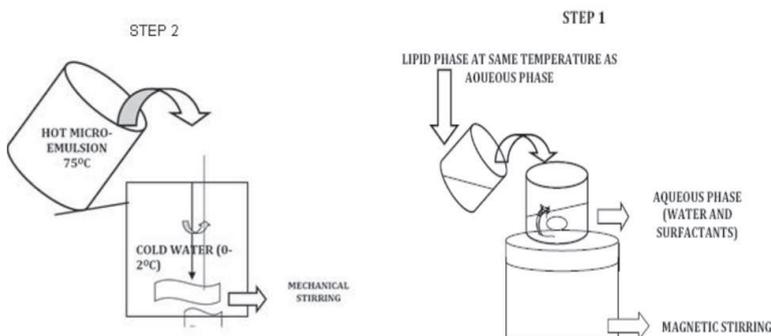
Ini adalah metode alternatif mempersiapkan SLN oleh partikel dari larutan jenuh gas (PGSS).

Keuntungan:

- Menghindari penggunaan pelarut.
- Partikel diperoleh sebagai bubuk kering, bukan suspensi.
- Tekanan ringan dan kondisi suhu.
- Larutan karbon dioksida adalah pilihan yang baik sebagai pelarut untuk metode ini.

METODE BERBASIS EMULSI

Metode ini didasarkan pada pengenceran mikroemulsi. Karena emulsi mikro adalah sistem dua fase yang terdiri dari fase dalam dan luar (Mikroemulsi). Mereka dibuat dengan mengaduk campuran transparan secara optik pada 65-70°C, yang biasanya terdiri dari asam lemak titik lebur rendah (Asam stearat), pengemulsi (Polisorbat 20), pengemulsi bersama (Butanol) dan air. Mikroemulsi panas didispersikan dalam air dingin (2-3°C) di bawah pengadukan. Dispersi SLN dapat digunakan sebagai cairan granulasi untuk dipindahkan ke produk padat (tablet, pelet) dengan proses granulasi, tetapi jika kandungan partikelnya rendah, terlalu banyak air yang perlu dihilangkan. Gradien suhu tinggi memfasilitasi kristalisasi lipid yang cepat dan mencegah agregasi. Karena langkah pengenceran, isi lipid yang dapat dicapai jauh lebih rendah dibandingkan dengan formulasi berbasis HPH.



Gambar 30. Metode Mikroemulsi

Keuntungan:

- Input energi mekanik rendah.
- Stabilitas teoretis.

Kerugian:

- Sangat sensitif terhadap perubahan.
- Pekerjaan formulasi intensif bagi formulator.
- Konsentrasi partikel nano rendah.

METODE PENGERINGAN SEMPROT

Metode ini adalah teknik alternatif untuk proses liofilisasi dimana merekomendasikan penggunaan lipid dengan titik lebur lebih dari 70°C. Hasil terbaik diperoleh dengan konsentrasi SLN 1% dalam larutan trehalosa dalam air atau 20% trehalosa dalam campuran etanol-air.

METODE EMULSI GANDA

Di sini obat dienkapsulasi dengan zat penstabil untuk mencegah pemisahan obat ke dalam fase air eksternal selama penguapan pelarut dalam fase air eksternal tanpa emulsi ganda.

METODE PENGENDAPAN

Gliserida dilarutkan dalam pelarut organik (Kloroform) dan larutan akan diemulsi dalam fase berair. Setelah penguapan pelarut organik lipid akan diendapkan membentuk nanopartikel.

DISPERSI FILM-ULTRASOUND

Lipid dan obat dimasukkan ke dalam larutan organik yang sesuai, setelah dekompresi, rotasi dan penguapan larutan organik, film lipid terbentuk,

kemudian larutan encer yang mencakup emulsi ditambahkan. Dengan menggunakan ultrasonik dengan probe untuk berdifusi akhirnya, SLN dengan ukuran partikel yang kecil dan seragam terbentuk.

LANGKAH-LANGKAH PRODUKSI SEKUNDER

Pengeringan beku

Liofilisasi adalah cara yang menjanjikan untuk meningkatkan stabilitas kimia dan fisik selama periode waktu yang lama. Liofilisasi diperlukan untuk mencapai stabilitas jangka panjang untuk produk yang mengandung obat yang dapat terhidrolisa atau produk yang sesuai untuk pemberian per oral. Transformasi ke keadaan padat akan mencegah pematangan Oswald (Ostwald ripening) dan menghindari reaksi hidrolitik.

Dalam hal pengeringan beku produk, semua matriks lipid yang digunakan, membentuk nanopartikel lipid padat yang lebih besar dengan distribusi ukuran yang lebih luas karena adanya agregat antara nanopartikel. Kondisi proses pengeringan beku dan pembuangan air meningkatkan agregasi di antara SLN. Sejumlah cryoprotectant yang memadai dapat melindungi agregasi nanopartikel lipid padat selama proses pengeringan beku.

Sterilisasi

Sterilisasi nanopartikel diinginkan untuk pemberian parenteral dan autoklaf yang berlaku untuk formulasi yang mengandung obat tahan panas. Efek sterilisasi pada ukuran partikel telah diselidiki dan ditemukan menyebabkan peningkatan ukuran partikel yang berbeda.

Pengeringan Semprot

Pengeringan dengan semprotan mungkin merupakan prosedur alternatif untuk liofilisasi untuk mengubah dispersi SLN dalam air menjadi produk kering. Metode ini telah digunakan hampir tidak untuk formulasi SLN, meskipun pengeringan semprot lebih murah dibandingkan dengan liofilisasi. Lipid dengan titik leleh pada suhu $>70^{\circ}\text{C}$ direkomendasikan untuk pengeringan semprot.

PENGARUH EKSIPIEN PADA VARIABEL FORMULASI DALAM KUALITAS PRODUK

Ukuran Partikel

Perubahan ukuran secara signifikan mempengaruhi stabilitas fisik, biofarmasi dari partikel lipid, dan laju pelepasan obat yang dimuat. Oleh karena itu ukuran SLN harus dikontrol dalam kisaran yang wajar. Sistem yang diformulasikan dengan baik (liposom, nanosfer dan nanopartikel) harus menampilkan distribusi ukuran partikel yang sempit dalam kisaran ukuran submikron (memiliki ukuran di bawah $1\mu\text{m}$), sesuai dengan definisi partikel koloid.

PENGARUH BAHAN PADA KUALITAS PRODUK

Ukuran partikel nanopartikel lipid dipengaruhi oleh berbagai parameter seperti komposisi formulasi (seperti campuran surfaktan / surfaktan, sifat lipid dan obat yang dimasukkan), metode dan kondisi produksi (seperti waktu, suhu, tekanan, jumlah siklus, peralatan, sterilisasi, dan liofilisasi). Ukuran partikel besar diperoleh pada suhu pemrosesan yang lebih rendah. Teknik homogenisasi panas memberikan ukuran partikel yang lebih kecil, umumnya di bawah 500 nm, dan distribusi ukuran partikel yang sempit dibandingkan dengan homogenisasi dingin.

Nilai rata-rata ukuran partikel serta indeks polidispersitas (PI) dilaporkan berkurang pada tekanan homogenisasi yang meningkat hingga 1500 bar dan jumlah siklus (3-7 siklus).

PENGARUH LIPID

Menggunakan homogenisasi panas, telah ditemukan bahwa ukuran partikel rata-rata dispersi SLN meningkat dengan lipid lebur yang lebih tinggi. Namun, parameter penting lainnya untuk pembentukan nanopartikel akan berbeda untuk lipid yang berbeda. Contohnya termasuk kecepatan kristalisasi lipid, hidrofilisitas lipid (pengaruhnya terhadap sifat pengemulsi sendiri dan bentuk kristal lipid serta luas permukaan).

Lebih lanjut, meningkatkan kandungan lipid lebih dari 5-10% menghasilkan partikel yang lebih besar (termasuk mikropartikel) dan distribusi ukuran partikel yang lebih luas dalam banyak kasus.

PENGARUH EMULGATOR

Konsentrasi campuran surfaktan/surfaktan sangat mempengaruhi ukuran partikel nanopartikel lipid. Secara umum, ukuran partikel yang lebih kecil diamati ketika rasio surfaktan / lipid yang lebih tinggi dipilih. Penurunan konsentrasi surfaktan mengakibatkan peningkatan ukuran partikel selama penyimpanan.

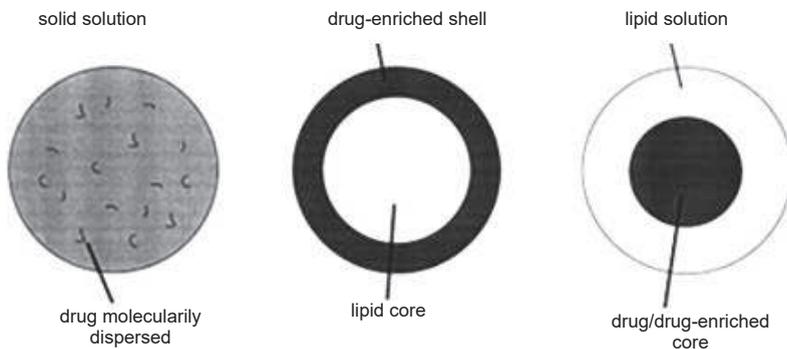
Surfaktan mengurangi tegangan permukaan antara antarmuka partikel yang menyebabkan porsi partikel dan dengan demikian meningkatkan luas permukaan.

MODEL PENGGABUNGAN OBAT SLN

Faktor-faktor yang mempengaruhi kapasitas pemuatan suatu obat dalam lipid adalah:

1. Kelarutan obat dalam leburan lipid.
2. Ketercampuran leburan obat dan leburan lemak.
3. Struktur kimia dan fisik lipid matriks padat.
4. Keadaan polimorfis dari bahan lipid.

Model penggabungan obat adalah sebagai berikut



Gambar 31. Model penggabungan obat

Model larutan padat:

1. Obat didispersikan secara molekuler dalam matriks lipid ketika SLN disiapkan oleh homogenisasi dingin.
2. Model kulit yang diperkaya obat.
3. Inti lipid padat terbentuk setelah suhu rekristalisasi dari lipid tercapai.
4. Model inti yang diperkaya obat.
5. Pendinginan nanoemulsi mengarah ke saturasi super obat yang dilarutkan dalam lelehan lemak menyebabkan rekristalisasi lipid.

KEADAAN SLN SETELAH PEMBERIAN ORAL

Rute oral terus menjadi tantangan serta cara yang paling menarik untuk memberikan obat karena potensi komersialnya yang tidak perlu dipertanyakan lagi. Penggabungan obat kedalam nanopartikel lipid membuka perspektif bioavailabilitas yang ditingkatkan dan/atau kurang bervariasi dan memperpanjang kadar plasma. Sementara sistem ini dapat memberikan fleksibilitas terbesar dalam modulasi profil pelepasan obat dalam GIT dan memberikan perlindungan terhadap degradasi kimiawi untuk molekul obat labil (obat Peptida).

PENGGABUNGAN OBAT DAN KAPASITAS PEMUATAN

Ukuran partikel, kapasitas pemuatan dan distribusi ukuran SLN ditemukan bervariasi dengan lipid (trigliserida, asam lemak, steroid, lilin dan lain-lain), pengemulsi (anionik, kationik, non-ionik) dan metode persiapan dan lain-lain.

Prasyarat untuk mendapatkan kapasitas pemuatan yang cukup adalah kelarutan obat yang cukup tinggi dalam leburan lemak. Biasanya kelarutan harus lebih tinggi dari yang dibutuhkan karena ini dapat menurun ketika mendinginkan leburan dan mungkin bahkan lebih rendah di lipid padat. Untuk meningkatkan kelarutan dalam lipid yang melebur, seseorang dapat menambahkan pelarut. Selain itu, keberadaan mono dan digliserida dalam lipid yang digunakan bahan matriks mempromosikan pelarutan obat. Sifat kimia dari lipid juga penting karena lipid yang membentuk partikel sangat kristalin dengan penghilangan obat pada kisi yang sempurna.

ESTIMASI OBAT TERINKORPORASI

Efisiensi Penjerapan

Pengukuran ini adalah paling utama dalam SLN, karena mempengaruhi karakteristik pelepasan molekul obat. Jumlah obat yang dienkapsulasi per unit berat nanopartikel ditentukan setelah pemisahan obat yang terperangkap dari formulasi SLN. Pemisahan ini dapat dilakukan dengan menggunakan teknik-teknik seperti ultrasentrifugasi, filtrasi sentrifugasi dan kromatografi permeasi gel.

Filtrasi Sentrifugasi

Filter seperti ultra free-mc atau ultra sort-10 digunakan bersama dengan teknik sentrifugasi klasik. Tingkat enkapsulasi dapat dinilai secara tidak langsung dengan menentukan jumlah obat yang tersisa dalam supernatan setelah filtrasi sentrifugasi / ultra-sentrifugasi suspensi SLN atau sebagai alternatif dengan melarutkan sedimen dalam pelarut yang sesuai dan analisis selanjutnya.

PRINSIP PELEPASAN OBAT

Prinsip umum pelepasan obat dari nanopartikel lipid adalah sebagai berikut:

- ❖ Ada hubungan terbalik antara pelepasan obat dan koefisien partisi obat.
- ❖ Area permukaan yang lebih tinggi karena ukuran partikel yang lebih kecil dalam kisaran ukuran nanometer memberikan pelepasan obat yang lebih tinggi.
- ❖ Pelepasan obat yang lambat dapat dicapai ketika obat tersebar secara homogen dalam matriks lipid. Itu tergantung pada jenis dan model jerapan obat SLN.

- ❖ Perilaku kristalinitas lipid dan mobilitas obat yang tinggi menyebabkan pelepasan obat cepat. Ada hubungan terbalik antara tingkat kristalisasi dan mobilitas obat.

Faktor yang berkontribusi terhadap pelepasan cepat adalah luas permukaan yang besar, koefisien difusi yang tinggi karena ukuran molekul yang kecil, viskositas yang rendah dalam matriks dan jarak difusi yang pendek δ untuk obat. Peningkatan kecepatan dengan penurunan ukuran partikel dilaporkan.

STABILITAS PENYIMPANAN SLN

Sifat fisik SLN selama penyimpanan berkepanjangan dapat ditentukan dengan memantau perubahan potensial zeta, ukuran partikel, kandungan obat, penampilan dan viskositas sebagai fungsi waktu. Parameter eksternal seperti suhu dan cahaya tampaknya sangat penting untuk stabilitas jangka panjang. Potensi zeta harus secara umum, tetap lebih tinggi dari -60 mV agar dispersi tetap stabil secara fisik.

- 4°C - Temperatur penyimpanan paling baik.
- 20°C - Penyimpanan jangka panjang tidak menyebabkan agregasi SLN yang termuat obat atau kehilangan obat.
- 50°C - Pertumbuhan ukuran partikel yang cepat diamati.

METODE IN VITRO DAN EX VIVO UNTUK PENILAIAN PELEPASAN OBAT DARI SLN

Sejumlah besar obat termasuk molekul yang sangat hidrofilik telah dipostulatkan untuk dimasukkan ke dalam SLN. Berbagai metode yang digunakan untuk mempelajari pelepasan obat secara in vitro adalah:

- ❖ Sel difusi berdampingan dengan membran buatan atau biologis.
- ❖ Teknik difusi kantong dialisis.

- ❖ Teknik kantong dialisis terbalik.
- ❖ Agitasi diikuti oleh ultrasentrifugasi atau ultra filtrasi sentrifugal.

PELEPASAN OBAT IN VITRO

Tube Dialisis

Pelepasan obat in vitro dapat dicapai dengan menggunakan tabung dialisis. Dispersi nanopartikel lipid padat ditempatkan dalam tabung dialisis yang dapat ditutup rapat. Kantung dialisis kemudian didialisis terhadap media disolusi yang sesuai pada suhu kamar; sampel ditarik dari media disolusi pada interval yang sesuai, disentrifugasi dan dianalisis untuk kandungan obat menggunakan metode analitik yang sesuai.

Dialisis Terbalik

Dalam teknik ini sejumlah kantong dialisis kecil yang mengandung 1 mL media disolusi ditempatkan dalam dispersi SLN. SLN kemudian dipindahkan ke media.

Model ex vivo untuk menentukan permeabilitas melintasi usus

Ahlin et al. menunjukkan jalannya enalaprilat SLN melintasi jejunum tikus. Singkatnya, tikus jejunum (20 - 30 cm distal dari sfingter pilorus) dikeluarkan dari tikus setelah mengorbankan hewan yang digunakan untuk penelitian. Qing Zhi Lu dkk menyatakan dipotong 10 cm segmen duodenum (1 cm distal ke sphincter pilorus); jejunum (15 cm ke sphincter pilorus), ileum (20 cm proksimal ke sekum) dan usus besar (2 cm distal ke sekum) segera di kanulasi dan diikat di kedua sisi yang digunakan untuk studi permeabilitas mereka.

Karakterisasi Analisis SLN

Karakterisasi yang memadai dari SLN diperlukan untuk mengontrol kualitas produk.

Beberapa parameter harus dipertimbangkan yang memiliki dampak langsung pada stabilitas dan pelepasan kinetika:

- Ukuran partikel dan potensial zeta.
- Tingkat kristalinitas dan modifikasi lipid.
- Koeksistensi struktur tambahan dan fenomena dinamis.

Pengukuran Ukuran Partikel Dan Potensial Zeta

Spektroskopi korelasi foton (PCS) dan difraksi laser (LD) adalah teknik paling ampuh untuk pengukuran rutin ukuran partikel. PCS (juga dikenal sebagai hamburan cahaya dinamis) mengukur fluktuasi intensitas cahaya hamburan yang disebabkan oleh pergerakan partikel. Metode ini mencakup rentang ukuran dari beberapa nanometer hingga sekitar 3 mikron. PCS adalah alat yang baik untuk mengkarakterisasi partikel nano, tetapi tidak dapat mendeteksi partikel mikro yang lebih besar. Elektron mikroskopi menyediakan hal ini, berbeda dengan PCS dan LD, dimana terdapat informasi langsung pada bentuk partikel. Stabilitas fisik dispersi SLN yang dioptimalkan umumnya lebih dari 12 bulan. Pengukuran ZP memungkinkan prediksi tentang stabilitas penyimpanan dispersi koloid.

Hamburan Cahaya Dinamis (DLS)

DLS juga dikenal sebagai PCS dimana mencatat variasi dalam intensitas cahaya yang tersebar pada skala waktu mikrodetik.

Penyebaran cahaya statis (SLS) / difraksi difrunhofer

SLS adalah metode ensemble di mana cahaya yang tersebar dari

larutan partikel dikumpulkan dan masuk ke dalam variabel primer fundamental.

METODE AKUSTIK

Metode ini mengukur pelemahan gelombang suara yang tersebar sebagai cara untuk menentukan ukuran melalui pemasangan persamaan yang relevan secara fisik.

Resonansi Magnetik Nuklir (NMR)

NMR dapat digunakan untuk menentukan ukuran dan sifat kualitatif nanopartikel.

Mikroskop Elektron

Scanning electron microscopy (SEM) dan Transmission electron microscopy (TEM) adalah metode langsung untuk mengukur nanopartikel, karakterisasi fisik nanopartikel dengan metode sebelumnya yang digunakan untuk pemeriksaan morfologi. TEM memiliki batas deteksi yang lebih kecil.

Mikroskop Kekuatan Atom

Ujung probe dengan ketajaman skala atom diraster di sampel untuk menghasilkan peta topologi berdasarkan kekuatan yang dimainkan antara ujung dan permukaan.

Difraksi sinar-X bubuk dan kalorimetri pemindaian diferensial (DSC)

Hamburan geometris radiasi dari bidang kristal dalam padatan memungkinkan ada atau tidaknya yang pertama ditentukan sehingga tingkat kristalinitas akan dinilai. DSC dapat digunakan untuk

menentukan sifat dan spesiasi kristalinitas dalam nanopartikel melalui pengukuran kaca dan suhu titik leleh.

E. SILVER (PERAK) NANOPARTIKEL

Partikel nano logam telah digunakan dalam berbagai aplikasi di berbagai bidang. Secara khusus, sebagai bentuk, ukuran, dan komposisi bahan nano logam secara signifikan terkait dengan fisiknya, sifat kimia, dan optik, teknologi berbasis bahan skala nano telah dieksploitasi di berbagai bidang mulai dari kimia hingga obat-obatan. Baru-baru ini, nanopartikel perak (AgNPs) telah diteliti secara luas karena karakteristik fisik, kimia, dan biologis mereka yang unggul, dan keunggulan mereka terutama berasal dari ukuran, bentuk, komposisi, kristalinitas, dan struktur AgNP dibandingkan dengan bentuk curah mereka. Berbagai upaya telah dilakukan untuk mengeksplorasi properti mereka yang menarik dan menggunakannya dalam aplikasi praktis, seperti terapi anti-bakteri dan anti-kanker, diagnostik dan optoelektronika, desinfeksi air, dan klinis / aplikasi farmasi lainnya. Perak memiliki sifat material yang menarik dan alami yang murah dan sumber daya berlimpah, namun penggunaan nanomaterial berbasis perak telah terbatas karena ketidakstabilan mereka, seperti sebagai oksidasi dalam cairan yang mengandung oksigen. AgNP, oleh karena itu, memiliki potensi yang belum direalisasi dibandingkan dengan nanopartikel emas yang relatif stabil (AuNPs).

“Top-down” dan “Bottom-up” adalah dua pendekatan untuk sintesis NPs. Dalam pendekatan top-down, bahan curah yang cocok terbagi menjadi partikel halus dengan pengurangan ukuran dengan berbagai teknik yaitu, Ablasi laser pulsa, penguapan–kondensasi, penggilingan bola, pelepasan kawat pulsa metode dll. Dalam pendekatan bottom-

up, NP dapat disintesis menggunakan metode kimia dan biologis oleh fenomena perakitan sendiri dari atom ke nuklei baru yang tumbuh menjadi partikel dari skala nano. Dalam pendekatan top-down, evaporasi-kondensasi adalah metode paling umum untuk sintesis NP.

SINTESIS DAN KARAKTERISASI SILVER NANOPARTIKEL

1. Sintesis Hijau (Green)

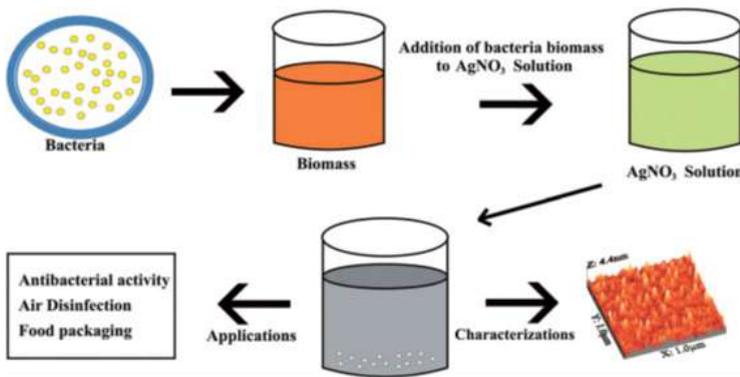
Metode konvensional untuk produksi NP adalah mahal, beracun, dan tidak ramah lingkungan. Untuk mengatasi masalah ini, para peneliti telah menemukan warna hijau yang tepat rute, misalnya sumber yang terjadi secara alami dan produknya yang dapat digunakan untuk sintesis NP. Sintesis hijau dapat dikategorikan sebagai:

- a. Pemanfaatan mikroorganisme seperti jamur, ragi (eukariota), bakteri, dan aktinomisetes (prokariota)
- b. Penggunaan tanaman dan ekstrak tanaman
- c. Penggunaan template seperti membran, virus DNA, dan diatom. Ini sintesis hijau melalui bakteri, jamur, tanaman, dan ekstrak tumbuhan dijelaskan di bagian selanjutnya.

2. *Sintesis Perak Nanopartikel Menggunakan Bakteri*

Bahan anorganik diproduksi oleh bakteri baik ekstra atau intraseluler. Ini membuat mereka menjadi produk bio dan potensial untuk formulasi NP logam mulia seperti Emas dan Ag, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 32. Ag-NP diketahui biokompatibel tetapi beberapa Bakteri diketahui resisten terhadap Ag. Oleh karena itu, bakteri ini dapat mengumpulkan Ag di dinding sel, karenanya merekomendasikan pemanfaatannya dalam pemulihan industry Ag dari bahan bijih. Awalnya, Klaus et al. (1999) melaporkan

bahwa, Ag-NPs disintesis dengan menggunakan Ag strain bakteri resisten *Pseudomonas stutzeri* AG259. Ini sel mengakumulasi Ag-NP dalam jumlah besar hingga 200 nm. Ag-NP disintesis oleh Shivaji et al. (2011) menggunakan budaya supernatan bakteri psikofilik. Kalimuthu et al. (2008) mengilustrasikan sintesis Ag-NP oleh *Bacillus licheniformis*, di mana larutan encer AgNO_3 ditambahkan ke biomassa dari *B. licheniformis*, warna berubah dari kuning keputihan ke coklat menunjukkan pembentukan Ag-NP dengan kisaran ukuran 50 nm dan distabilkan oleh enzim nitrat. Ag-NP juga disintesis oleh Nanda dan Saravanan (2009) yang menggunakan supernatan biakan *Staphylococcus aureus*. Namun, untuk sintesis cepat Ag-NP, supernatan kultur dari berbagai Bakteri dari Enterobacteriaceae dapat digunakan.

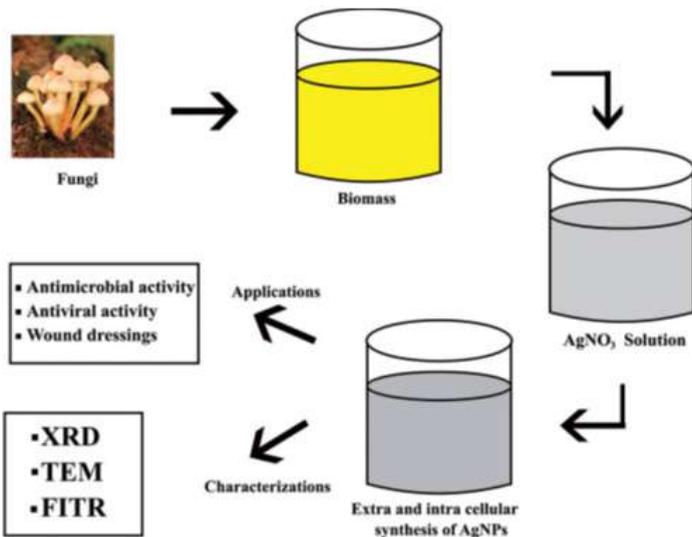


Gambar 32. Diagram sintesis perak nanopartikel menggunakan bakteri

2. Sintesis perak nanopartikel menggunakan jamur

Jamur memiliki potensi untuk sintesis NP logam karena kapasitas bioakumulasi logam dan toleransinya, kapasitas pengikatan tinggi, dan penyerapan intraseluler seperti bakteri itu mudah ditangani di fasilitas penelitian dibandingkan dengan bakteri. Jamur dapat

digunakan melalui berbagai macam metode untuk sintesis NP, di mana jamur mengeluarkan enzim besar yang digunakan untuk mengurangi larutan AgNO_3 . Representasi skematis adalah ditunjukkan pada Gambar 33. Sintesis ekstraseluler Ag-NP oleh *F. oxysporum* dan efek antibakteri pada tekstil kain dipelajari oleh Dur an et al. Vigneshwaran et al. (2007) melaporkan bahwa Ag-NP mono-dispersi dapat disintesis dengan menggunakan jamur *Aspergillus flavus* dan ukuran rata – rata NP yang diamati dalam kisaran $8,92 \pm 1,61$ diukur dengan Transmission Electron Microscopy (TEM). Sintesis ekstraseluler Ag-NP menggunakan jamur *Cladosporium cladosporioides* diteliti oleh Balaji et al. dan ukuran NP diamati oleh TEM dalam kisaran 10-100 nm.



Gambar 33. Diagram sintesis perak nanopartikel menggunakan jamur

Mukherjee et al. (2001) melaporkan bahwa Ag NP disintesis dengan memanfaatkan jamur *Verticillium* dengan pendekatan warna hijau.

Paparan biomassa jamur ke larutan air AgNO_3 menghasilkan pengurangan intraseluler dari ion logam; NP berbentuk bulat dan ukurannya beragam hingga 25 ± 12 nm. Ag-NP disintesis di bawah permukaan sel-sel jamur dibandingkan dengan bakteri dengan bola, segitiga untuk bentuk heksagonal. Mekanisme sintesis NP adalah, dalam sintesis berbasis jamur, NP terbentuk di permukaan miselia, bukan dalam larutan. Pada langkah pertama, partikel Ag adalah teradsorpsi pada permukaan sel jamur karena kehadirannya interaksi elektrostatik antara bermuatan negative gugus karboksilat dalam enzim dan Ag bermuatan ion positif. Partikel Ag direduksi oleh enzim yang ada di dinding sel, dimana mendorong pengembangan inti Ag. Ag-NP juga disintesis oleh Vahabi et al. (2011) menggunakan jamur *Trichoderma reesei* dan dalam kisaran ukuran 5-50 nm.

4. Sintesis perak nanopartikel menggunakan tanaman atau ekstrak tanaman

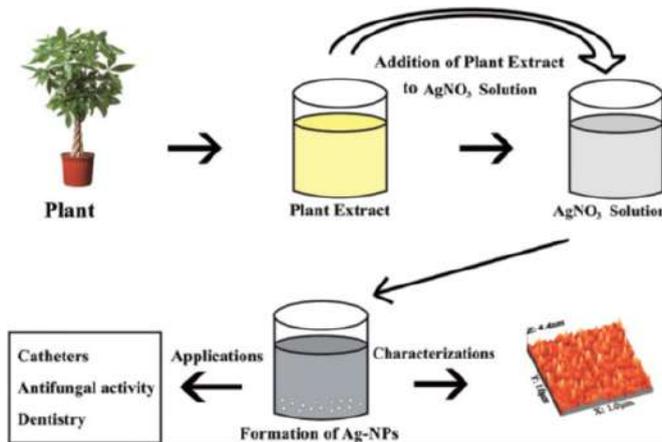
Gardea-Torresdey et al. (2003) menggambarkan bahwa pendekatan pertama menggunakan tanaman untuk sintesis NP logam dilakukan dengan menggunakan kecambah Alfalfa, yang merupakan deskripsi pertama tentang sintesis Ag-NP menggunakan sistem tanaman hidup. Akar Alfalfa memiliki kemampuan untuk menyerap Ag dari media agar dan membawa mereka ke pucuk tanaman dalam oksidasi yang sama. Dalam tunas, atom Ag ini mengatur diri untuk memproduksi Ag-NP. Ahmad dan Sharma (2012) melaporkan bahwa Ag-NP disintesis dengan memanfaatkan *Ananas comosus* (nanas jus) sebagai zat penstabil serta pereduksi dan disintesis NP ditandai dengan Resolusi Tinggi Transmisi Elektron Mikroskopi (HRTEM), spektrometer UV-Vis, Energy Dispersive X-ray Spectroscopy (EDX), dan Difraksi Area Terpilih (SAD).

Awwad dan Salem (2012) melaporkan bahwa mono-tersebar dan Ag-NP bulat disintesis dengan menggunakan Mulberry ekstrak daun dengan ukuran partikel rata-rata 20 nm. Karakternya dari Ag-NP yang disintesis dianalisis dengan spektroskopi UV-Vis, XRD dan SEM juga mengungkapkan efektivitasnya dan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Shigella* sp. Khalil et al. (2014) menyatakan bahwa Ag-NPs disintesis oleh reduksi larutan AgNO₃ melalui daun ekstrak zaitun dan partikel-partikel ini menunjukkan antibakteri yang efektif aktivitasnya terhadap isolat bakteri yang resistan terhadap obat. Karakteristik NP dipelajari dengan menggunakan spektroskopi UV-Vis, XRD, TGA, dan SEM, dan hasil menunjukkan bahwa NP adalah sebagian besar berbentuk bola dengan diameter rata-rata 20-25 nm.

Ekstrak daun *Alternanthera dentate* digunakan sebagai agen capping untuk sintesis hijau Ag-NP oleh Kumar et al. (2014). Jadi, penggunaan ekstrak tanaman dalam sintesis hijau telah merangsang berbagai investigasi dan dipelajari hingga sekarang. Itu ditunjukkan bahwa pembentukan NP logam menggunakan ekstrak tanaman bisa diselesaikan dalam larutan garam logam dalam waktu singkat pada suhu kamar tergantung pada sifat ekstrak tumbuhan. Setelah pemilihan ekstrak tanaman, parameter utama yang mempengaruhi adalah konsentrasi ekstrak, suhu, garam logam, pH, dan waktu kontak.

Selain parameter formasi, prinsip masalah adalah pemilihan tanaman dari mana ekstrak bisa digunakan. Manfaat menggunakan tanaman untuk pembentukan NP adalah bahwa tanaman mudah diakses dan aman untuk ditangani dan memiliki sejumlah besar agen aktif yang dapat memajukan reduksi ion Ag. Terutama bagian tanaman seperti akar, lateks, batang, biji, dan daun digunakan untuk

sintesis NP. Yang menarik adalah yang bahan aktif hadir di bagian ini, yang membuat stabilisasi dan kemungkinan reduksi dan ekstrak tanaman menggabungkan biomolekul yang bertindak sebagai agen pereduksi dan penstabil itu menghasilkan NP yang stabil dan dapat dikendalikan bentuknya. Senyawa utama yang mempengaruhi pengurangan dan pembatasan NP adalah biomolekul misalnya terpenoid, polisakarida, fenolik, alkaloid, flavon, asam amino, enzim senyawa alkohol, dan protein. Demikian pula pigmen klorofil dan quinal, metil chavicol, linalool, kafein, eugenol, asam askorbat, teofilin, dan vitamin lainnya juga telah diteliti.



Gambar 34. Diagram sintesis perak nanopartikel menggunakan ekstrak tanaman

Murugan et al. (2014) melaporkan bahwa Ag-NP disintesis dengan menggunakan Ekstrak *Acacia leucophloea* dalam kisaran ukuran hingga 38-72 nm. Arokiyaraj et al. (2014) melaporkan bahwa, Ag-NPs disintesis menggunakan *Chrysanthemum indicum* dan NP dalam kisaran ukuran 17–29 nm. Kumar et al. telah menunjukkan bahwa, Ag-NPs disintesis dengan menggunakan ekstrak daun *Parthenium hysterophorus*, *Premna herbacea*, dan

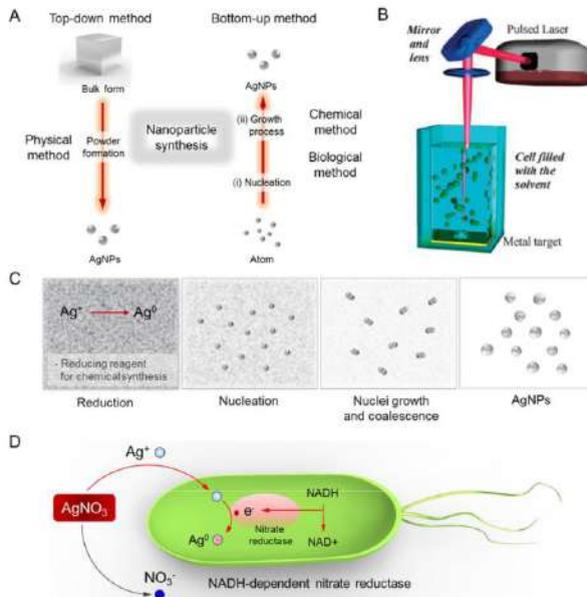
ditambahkan ke larutan AgNO_3 . Dari hasil penelitian bahwa sintesis hijau menggunakan tanaman dan ekstrak tumbuhan tampaknya lebih cepat daripada mikroorganisme lainnya, seperti bakteri dan jamur. Penggunaan tanaman dan tanaman ekstrak dalam sintesis hijau telah menarik perhatian karena sifat pertumbuhan cepat, menyediakan teknik langkah tunggal, protocol sederhana, non-patogen, dan ramah lingkungan untuk sintesis NP. Diagram skematis untuk sintesis hijau Ag-NPs menggunakan ekstrak tanaman atau tanaman ditunjukkan pada Gambar 34.

5. Metode Fisika

Sintesis fisika AgNP meliputi pendekatan evaporasi-kondensasi dan laser teknik ablasi. Kedua pendekatan tersebut dapat mensintesis AgNP dalam jumlah besar dengan kemurnian tinggi tanpa menggunakan bahan kimia yang melepaskan zat beracun dan membahayakan kesehatan manusia dan lingkungan. Namun, aglomerasi sering menjadi tantangan besar karena bahan capping tidak berbekas. Selain itu, kedua pendekatan mengkonsumsi daya yang lebih besar dan memerlukan durasi yang relatif lebih lama sintesis dan peralatan kompleks, yang semuanya meningkatkan biaya operasinya. Teknik evaporasi-kondensasi biasanya menggunakan rute fase gas yang memanfaatkan tabung tungku untuk mensintesis nanospheres pada tekanan atmosfer. Berbagai nanospheres, menggunakan banyak bahan, seperti Au, Ag, dan PbS, telah disintesis oleh teknik ini. Pusat kota tabung tungku berisi kapal yang membawa sumber logam dasar yang diuapkan ke gas pembawa, memungkinkan sintesis akhir NP. Ukuran, bentuk, dan hasil NP dapat dikontrol dengan mengubah desain dari suatu reaksi.

Pendekatan lain dalam sintesis fisika adalah melalui laser ablasi. AgNP dapat disintesis oleh laser ablasi dari sumber logam curah

ditempatkan di lingkungan cair seperti yang terlihat pada gambar 35. Setelah disinari dengan laser berdenyut, lingkungan cair hanya mengandung AgNPs dari sumber logam tidak mulia, dibersihkan dari ion lain, senyawa atau zat pereduksi. Berbagai parameter, seperti kekuatan laser, durasi iradiasi, jenis sumber logam dasar, dan properti media cair, pengaruh karakteristik NP logam yang terbentuk. Tidak seperti sintesis kimia, sintesis NP dengan laser ablasi murni dan tidak terkontaminasi, karena metode ini menggunakan surfaktan ringan dalam pelarut tanpa melibatkan reagen kimia lainnya.



Gambar 35. Rute sintesis beragam nanopartikel perak (AgNP). (A) Metode Top-down dan bottom-up. (B) Metode sintesis fisika. (C) Metode sintesis kimia. (D) Mekanisme sintesis dari kimia hijau. Bioreduksi diprakarsai oleh transfer elektron melalui reduktase yang bergantung pada nikotinamid adenin dinukleotida (NADH) sebagai pembawa elektron untuk membentuk NAD^+ ; reduktase yang bergantung pada elektron dinukleotida (NADH) sebagai pembawa elektron membentuk NAD^+ . Hasilnya diperoleh dari ion Ag^+ yang direduksi menjadi unsur AgNP.

6. Metode Kimia atau Fitokimia

Metode ini pada umumnya digunakan dalam sintesis logam nanopartikel sebagai dispersi koloid dalam larutan berair atau pelarut organik melalui reduksi garam logam lainnya.

Berbagai garam logam digunakan untuk membuat nanospheres logam yang sesuai, seperti emas, perak, besi, seng oksida, tembaga, paladium, platinum, dan lain-lain. Selain itu, agen pereduksi dan pembatasan dapat dengan mudah diubah atau dimodifikasi untuk mencapai karakteristik AgNP yang diinginkan dalam hal distribusi ukuran, bentuk, dan laju dispersi. AgNP disintesis secara kimia terutama melalui sintesis Brust-Schiffrin (BSS) atau metode Turkevich. Kekuatan dan jenis zat pereduksi dan stabilisator harus dipertimbangkan dalam mensintesis NP logam dari bentuk, ukuran, dan dengan berbagai sifat optik. Lebih penting lagi, karena zat penstabil biasanya digunakan untuk menghindari agregasi NP ini, faktor-faktor berikut perlu dipertimbangkan untuk keamanan dan efektivitas metode yaitu pilihan media pelarut; penggunaan agen pereduksi yang ramah lingkungan; dan pemilihan bahan yang relatif tidak beracun.

Nukleasi dan pertumbuhan NP diatur oleh berbagai parameter reaksi, termasuk suhu reaksi, pH, konsentrasi, jenis prekursor, agen pereduksi dan penstabil, dan rasio molar surfaktan / stabilisator dan prekursor. Pengurangan secara kimia dari garam-garam logam ini dapat dicapai dengan berbagai reduktor kimia, termasuk glukosa ($C_6H_{12}O_6$), hidrazin (N_2H_4), hidrazin hidrat, askorbat ($C_6H_7NaO_6$), etilen glikol ($C_2H_6O_2$), N-dimethylformamide (DMF), hidrogen, dextrose, askorbat, sitrat (metode Turkevich), dan natrium borohidrida (metode BSS). Brust telah menemukan metode sintesis yang paling banyak digunakan dalam memproduksi

AuNP dan AgNP yang distabilkan dengan tiol. Seperti yang ditunjukkan pada Gambar 35 C, ion perak (Ag^+) berkurang dalam larutan air, menerima elektron dari zat pereduksi untuk beralih dari valensi positif ke keadaan valensi nol (Ag^0), diikuti oleh nukleasi dan pertumbuhan. Ini mengarah pada aglomerasi kasar ke dalam kelompok oligomer untuk menghasilkan AgNP koloid. Penelitian sebelumnya menggunakan reduktor kuat (misalnya Borohidrida) telah menunjukkan sintesis koloid monodispersi kecil, tetapi ternyata sulit untuk mengontrol generasi AgNP berukuran lebih besar. Memanfaatkan reduktor yang lebih lemah, seperti sitrat, menghasilkan laju reduksi yang lebih lambat, yang lebih kondusif untuk mengendalikan distribusi bentuk dan ukuran NP.

Menstabilkan NP dispersif selama proses sintesis AgNP sangat penting. Strategi yang paling umum adalah dengan menggunakan zat penstabil yang dapat diserap ke permukaan AgNP, menghindari aglomerasi mereka. Untuk menstabilkan dan menghindari aglomerasi dan oksidasi NP, agen capping / surfaktan dapat digunakan, seperti kitosan, asam oleylamine glukonat, selulosa atau polimer, seperti poli N-vin-2-pirolidon (PVP), polietilen glikol (PEG), polymethacrylic acid (PMAA) dan polymethylmethacrylate (PMMA). Stabilisasi melalui agen penutup dapat dicapai baik melalui tolakan elektrostatis atau sterik. Sebagai contoh, stabilisasi elektrostatis biasanya dicapai melalui spesies anionik, seperti sitrat, halida, karboksilat atau poliooksoanion yang menyerap atau berinteraksi dengan AgNP untuk memberikan muatan negatif pada permukaan AgNPs. Oleh karena itu, muatan permukaan AgNP dapat dikontrol dengan melapisi partikel dengan ion sitrat untuk memberikan muatan negatif yang kuat. Dibandingkan dengan menggunakan ion sitrat, menggunakan polyethyleneimine

bercabang (PEI) menciptakan permukaan yang difungsikan dengan amina dengan muatan yang sangat positif. Agen pembatasan lainnya juga menyediakan fungsionalitas tambahan. Partikel nano berlapis polietilen glikol (PEG) menunjukkan stabilitas yang baik dalam larutan garam yang sangat pekat, sedangkan partikel yang dilapisi asam lipoat dengan gugus karboksil dapat digunakan untuk biokonjugasi.

Di sisi lain, stabilisasi sterik dapat dicapai dengan interaksi NP dengan kelompok besar, seperti polimer organik dan kation alkylammonium yang mencegah agregasi melalui tolakan sterik. Misalnya, Oliveira et al. menggambarkan prosedur modifikasi sintesis Brust untuk AgNP yang tertutup dodecanethiol, di mana dodecanethiol dapat mengikat ke permukaan nanopartikel dan menunjukkan kelarutan tinggi tanpa agregasi mereka dalam larutan air. Transfer fase kompleks Au^{3+} dapat dilakukan dari larutan berair ke organik dalam sistem dua fase cair-cair, kemudian kompleks tersebut dapat dikurangi dengan natrium borohidrida ($NaBH_4$) bersama dengan dodecanethiol sebagai agen stabilisasi. Para penulis menunjukkan bahwa perubahan kecil dalam parameter dapat menyebabkan modifikasi dramatis dalam struktur, ukuran rata-rata, dan distribusi ukuran nanopartikel serta stabilitas dan pola perakitan sendiri.

Selanjutnya, permukaan AgNP yang terkonjugasi dengan biomolekul, seperti probe DNA, peptida atau antibodi, dapat digunakan sebagai target untuk sel atau komponen seluler tertentu. Melampirkan biomolekul ke AgNP dapat dicapai, misalnya, dengan physisorption ke permukaan NP atau melalui kopling kovalen dengan etil (dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC) untuk menghubungkan amina bebas pada antibodi ke kelompok

karboksil. Metode sintesis fotokimia juga menawarkan potensi yang wajar untuk sintesis AgNP yang dikontrol bentuk dan ukuran meskipun beberapa langkah sintesis mungkin diperlukan. Nanoprisma Ag dapat disintesis dengan menyinari larutan biji Ag dengan cahaya pada panjang gelombang yang dipilih. Umumnya, sintesis bipyramids, nanodiscs, nanorods, dan nano-decahedron melibatkan proses dua langkah. Biji Ag yang disiapkan pada langkah pertama selanjutnya ditumbuhkan pada langkah kedua dengan menggunakan larutan pertumbuhan yang tepat, dengan memilih panjang gelombang cahaya tertentu untuk iradiasi, atau dengan menyesuaikan durasi iradiasi gelombang mikro. Untuk mensintesis AgNP berbentuk berbeda, adsorpsi selektif surfaktan / stabilisator ke sisi kristal tertentu perlu dikendalikan, karena surfaktan / stabilisator dapat memandu pertumbuhan sepanjang sumbu kristal tertentu, menghasilkan berbagai bentuk AgNP. Spektrum absorpsi AgNPs telah dilaporkan mencerminkan perubahan dalam bentuk AgNPs. Perubahan dalam spektrum UV-Vis-NIR diilustrasikan selama sintesis fotokimia dari nanoprisma Ag yang tumbuh dengan menerangi benih NP perak kecil (maks 397 nm) dengan intensitas rendah LED. Saat benih dikonversi menjadi nanoprisma, panjang gelombang puncak pada 397 nm menurun dari waktu ke waktu, dan puncak baru muncul pada 1330 nm dan 890 nm, mewakili resonansi plasmon permukaan (LSPR) nanoprisma yang terlokalisasi. Sebagai contoh, kelompok Mirkin telah menyelidiki konversi AgNP bulat yang diinduksi foto menjadi prisma segitiga. Disolusi oksidatif spontan dari partikel Ag kecil memungkinkan produksi ion Ag^+ yang selanjutnya dapat dikurangi pada permukaan partikel Ag dengan sitrat di bawah iradiasi cahaya tampak.

F. GOLD (EMAS) NANOPARTIKEL

Nanopartikel emas banyak digunakan dalam bidang bioteknologi dan biomedis karena luas permukaannya yang besar, dan konduktivitas elektron yang tinggi. Modifikasi nanometer dilakukan untuk meningkatkan interaksi nanopartikel ini dengan sel biologis. Permeabilitas dan retensi yang ditingkatkan adalah properti unik nanopartikel untuk mengakumulasi dan berinteraksi dengan sel-sel tumor. Sistem pemberian obat tergantung pada partikel nano, yang digunakan dalam menargetkan tumor otak di mana terapi konvensional tidak sebanyak yang efektif. Nanopartikel emas terbukti menjadi agen yang paling aman dan paling beracun untuk pengiriman obat. Nanopartikel seperti dendrimer, titik kuantum, gel polimer, dan nanopartikel emas memiliki sifat lebih dan banyak digunakan dalam beberapa aplikasi seperti sistem pengiriman obat dan pencitraan. Nanopartikel anorganik banyak digunakan sebagai agen kontras dalam beberapa aplikasi, terutama pencitraan molekuler seperti computed tomography, positron emission tomography, pencitraan resonansi magnetik, pencitraan optik, dan USG

Nanopartikel emas memiliki keunggulan dibandingkan nanopartikel logam lainnya karena biokompatibilitasnya dan non-sitotoksitasnya. Nanopartikel berukuran nanometer dimana 100 hingga 1000 kali lebih kecil dari sel manusia. Emas digunakan secara internal pada manusia dari 50 tahun terakhir karena kepasifan kimianya. Ukuran nanopartikel emas dapat dikontrol selama sintesis dan fungsionalisasi dengan kelompok yang berbeda. Nanopartikel emas terakumulasi dalam sel tumor dan menunjukkan hamburan optik. Jadi ini dapat bertindak sebagai penelitian untuk studi mikroskopis sel kanker. Ini juga digunakan dalam kemoterapi dan diagnosis sel kanker.

Nanopartikel emas memiliki aplikasi yang baik tidak hanya dalam obat-obatan bio sensing tetapi juga dalam pengiriman obat, gen dan protein. Nanopartikel emas terjadi dalam berbagai ukuran mulai dari 2 hingga 100 nm. Tetapi rentang ukuran partikel 20 hingga 50 nm menunjukkan penyerapan seluler yang paling efisien. Toksisitas sel spesifik ditunjukkan oleh 40 hingga 50 nm partikel. Partikel 40 sampai 50 nm ini berdifusi ke dalam tumor dan dengan mudah memulihkannya. Tetapi partikel yang lebih besar yaitu 80 hingga 100 nm tidak berdifusi ke dalam tumor dan tinggal di dekat pembuluh darah. Hal ini memiliki koefisien kematian yang besar. Pita plasmon permukaan tergantung pada ukurannya. Resonansi plasmon permukaan menunjukkan pada 520 nm. Ukuran nanopartikel emas terkonjugasi tergantung pada rasio tiol / emas. Jika jumlah tiol (SH) tinggi maka ukuran partikel akan kecil. Struktur kristal nanopartikel emas yang dilindungi tiol monolayer mengandung 102 atom emas dan 44 unit asam p-merkaptobenzoat.

Multi-fungsionalisasi adalah karakteristik utama nanopartikel. Partikel nano dapat diintegrasikan dengan ligan, label imaging, agen terapeutik dan fungsi lainnya untuk pengiriman obat tertentu dan penyerapan seluler. Doksorubisin, obat antikanker dapat berkonjugasi dengan nanopartikel emas. Dengan konjugasi ada peningkatan potensi doxorubicin. Jadi efek sitotoksik doxorubicin meningkat. Melalui fungsionalisasi, nanopartikel emas mengubah obat aktif rendah menjadi obat aktif tinggi. Dengan demikian partikel nano emas memiliki kontribusi besar dalam terapi kanker, diagnosis sel kanker dan pentingnya dalam terapi HIV.

Coumarin, pewarna fluoresen ketika terkonjugasi dengan polietilen glikol di ujung satu dan dengan nanopartikel emas di sisi lain, maka efek Coumarin-PGE-thiol meningkat karena PEG efek pendinginan fluoresen dari nanopartikel emas berkurang. Jadi melalui PEG spacer

nanopartikel emas dapat dikonjugasikan dengan ligan biologis seperti pewarna fluoresen, antibiotik, dan menyebabkan rangsangan pada lokasi target.

KEGUNAAN NANOPARTIKEL EMAS

- ❖ Nanopartikel emas digunakan untuk mengidentifikasi interaksi protein dalam studi imunohistokimia.
- ❖ Ini digunakan sebagai pelacak lab untuk mendeteksi keberadaan DNA dalam sampel. Jadi ini digunakan dalam sidik jari.
- ❖ Ini digunakan untuk mendeteksi antibiotik aminoglikosida seperti streptomisin, gentamisin, dan neomisin.
- ❖ Nanorod Emas dapat digunakan untuk mendeteksi sel-sel induk kanker.
- ❖ Nanopartikel emas digunakan untuk mengidentifikasi berbagai kelas bakteri. Saat ini identifikasi bakteri dilakukan dengan mesin mahal. Jadi GNP digunakan untuk identifikasi berbagai kelas bakteri yang akan bermanfaat untuk diagnosis kanker.

KARAKTERISTIK NANOPARTIKEL EMAS

- ❖ Nanopartikel emas bersifat inert secara kimia.
- ❖ Ini memiliki kompatibilitas biologis yang lebih besar.
- ❖ Sifat optik seperti resonansi plasmon diperlihatkan oleh nanopartikel emas.
- ❖ Ini menunjukkan fleksibilitas karena fungsionalisasi aktif melalui hubungan tiol.
- ❖ Nanopartikel emas menyediakan probe mikroskopis untuk studi sel kanker.
- ❖ Nanopartikel emas terakumulasi dalam sel kanker dan menunjukkan

efek sitotoksik yaitu apoptosis atau nekrosis pada sel spesifik dan reseptor spesifik sel. Ini memiliki stabilitas tinggi karena ikatan emas-sulfur.

- ❖ Sifat fisik foto mereka dapat dimanfaatkan untuk pelepasan obat di daerah sempit.

TIPE-TIPE NANOPARTIKEL EMAS

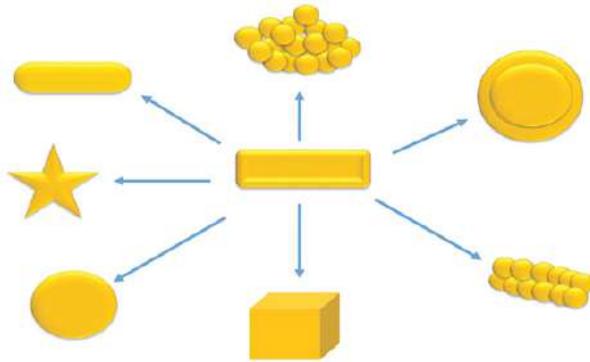
Properti nanopartikel emas adalah larutan anggur-merah. Interaksi nanopartikel emas memainkan peran penting dalam sifat mereka. Ada berbagai ukuran nanopartikel emas mulai dari 1 nm hingga 8 μM , dan berbagai bentuk; misalnya, cincin bulat, sub-oktahedral, tetrahedral icosahedral, decahedral, oktahedral, dan nanorod seperti yang terlihat pada gambar 36.

Nanopartikel emas telah umum digunakan dalam bidang kedokteran radiasi sebagai penambah radiasi dan peningkatan dalam terapi radiasi karena kemampuan dalam pemberian obat. Selain itu, Au/NP memiliki kegunaan atau aplikasi yang berbeda dalam nanoteknologi sebagai platform untuk pelabelan protein dan deteksi biomolekuler.

Au/NP adalah partikel tidak beracun dengan luas permukaan yang besar dan dapat dimodifikasi dengan molekul lain, dan digunakan dalam bidang biomedis. Signifikansi Au/NPs dalam bidang biokimia adalah karena kompatibilitas, dan sifat optik. Nanopartikel adalah agen terapi yang baik karena kemudahan transportasi mereka dalam sel yang sakit dan obat pembawa enkapsulasi.

Nanorod emas banyak digunakan dalam imaging sel vivo karena plasmon serapan resonansi dan hamburan cahaya pada IR. Selain itu, Au/NP koloid memiliki ukuran yang sangat kecil untuk dimasukkan ke dalam jaringan dan sel-sel molekul biologis seperti protein dan

DNA. Karena sifat elektroniknya, Au/NPs telah biasa digunakan dalam metode analitik dan digunakan sebagai sensor elektroda dari sampel yang berbeda.



Gambar 36. Beberapa bentuk nanopartikel emas

1. Emas Nanorod: Ini disintesis dengan metode templat. Ini disediakan oleh deposisi elektrokimia emas dalam pori-pori membran templat polikarbonat nanoporous. Diameter emas nanorod sesuai dengan diameter pori membran templat
2. Emas Nanoshells: Permukaan puncak resonansi plasmon (mulai dari yang terlihat hingga dekat wilayah I.R) digunakan untuk merancang dan membuat nanoshells emas. Inti dari nanoshell emas terbuat dari silika dan permukaan luarnya terbuat dari emas. Emas mengontrol ketebalan cangkang.
3. Emas Nanocage: Melalui reaksi penggantian galvanik antara nanocube perak terpotong dan nanocage emas HAuCl_4 berair disintesis.
4. Nanopartikel SERS: SERS adalah teknik optik seperti fluoresensi dan chemiluminescence yang memiliki sensitivitas yang lebih baik,

tingkat multiplexing yang tinggi, ketahanan dan kinerja yang lebih besar dalam darah dan biologis.

5. Nanospheres padat: Ini disintesis oleh pengurangan HAuCl_4 berair dengan menggunakan sitrat sebagai agen pereduksi. Melalui rasio sitrat / emas ukuran nanospheres dapat dikontrol. Dengan rasio dua fase, ukuran nanosfer dapat dipengaruhi oleh rasio molar tiol / emas.

SINTESIS NANOPARTIKEL

Awalnya disiapkan solusi aquaregia untuk mencuci barang kaca untuk melarutkan partikel logam yang dapat mengganggu sintesis.

Larutan Aquaregia:

3 bagian HCl + 1 bagian dari HNO_3

Aquaregia adalah agen yang sangat korosif dan pengoksidasi. Kemudian gunakan asam kloroaurit (HAuCl_4) sebagai reaktan dan Sodium borohidrida (NaBH_4) sebagai zat pereduksi.

NaBH_4 + Deionised water \rightarrow NaBH_4 larutan.

$M \text{HAuCl}_{4(\text{yellow colour})} + \text{NaBH}_4 \rightarrow \text{Gold nanoparticles}_{(\text{ruby red colour})}$

Perubahan warna emas dari kuning ke warna merah ruby menunjukkan persiapan partikel nano emas.

Tabung dialisis terdiri dari membran selulosa dan disebut kantung dialisis. Kantung dialisis dicuci dengan air deionisasi. Kemudian masukkan kantong dialisis ini ke dalam gelas kimia dan kemudian masukkan gelas kimia ini ke dalam magnetic stirrer dan didihkan selama 5 menit dan kemudian dicuci lagi dengan air deionisasi. Setelah itu bersihkan dengan larutan aquaregia. Lalu tuangkan AuNP ke dalam

kantung. Setelah itu dilakukan deteksi dengan Mikroskop elektron transmisi.

Nanopartikel emas 1 hingga 2 nm dapat disiapkan menggunakan diborane sebagai pereduksi dengan fosfin zat penstabil untuk mencegah aglomerasi. Nanopartikel emas bisa 10 hingga 150 nm disiapkan dengan menggunakan natrium sitrat sebagai agen pereduksi dalam air dan sitrat sebagai agen penstabil untuk mencegah pengelompokan.

Reduktor, Natrium borohidrida, Natrium sitrat Capping agent / bahan penstabil -Phosphine, Sitrat Setelah sintesis, molekul-molekul lain menggantikan agen-agen penutup dengan reaksi pertukaran ligan.

FUNGSIONALISASI NANOPARTIKEL EMAS

Cluster monolayer protected (MPCs) dapat disiapkan dengan protokol satu pot.

$\text{HAuCl}_4 + \text{NaBH}_4 \rightarrow \text{HS AuNPs} \rightarrow \text{HS MPCs} \rightarrow \text{MMPCs}$ HS (Pembentukan MPC oleh Reaksi Schiffrin dan MMPC oleh Reaksi Exchange Place). MMPCs (Mixed monolayer protected cluster) dapat disiapkan secara langsung atau dengan pos fungsionalisasi MPC yang dibuat oleh Murray melalui reaksi pertukaran tempat tiol. Coumarin, pewarna fluoresen bila dikonjugasi dengan polietilen glikol di satu ujung dan ujung lainnya dengan nanopartikel emas. Kemudian efek Coumarin-PGE-thiol meningkat. Jadi karena PEG efek pendinginan neon nanopartikel emas menurun. Jadi melalui ruang PEG, nanopartikel emas dapat dikonjugasikan dengan ligan biologis seperti pewarna fluoresen, antibiotik memicu stimulus di lokasi yang ditargetkan. Setelah pembuatan nanopartikel emas, dalam dispersi berair nanopartikel emas coumarin-PEG-thiol ditambahkan untuk konjugasi. Ada sebuah interaksi kovalen didalam reaksi tersebut.

SOAL

1. Jelaskan peranan sediaan nanoteknologi dalam dunia kesehatan!
2. Jelaskan dalam bentuk skema preparasi SLN melalui proses homogenisasi panas dan dingin serta sebutkan keuntungan dan kerugian dari masing-masing proses!
3. Jelaskan prinsip studi pelepasan obat pada SLN!
4. Sebutkan dan jelaskan perbedaan nanopartikel perak dan nanopartikel emas serta dimanakah cocok diaplikasikan kedua metode biosintesis tersebut?
5. Sebutkan dan jelaskan sintesis dan karakterisasi nanopartikel perak lengkap dengan skema gambarnya masing-masing!
6. Tuliskan reaksi yang terjadi pada pembuatan DHA-gold nanopartikel!
7. Jelaskan proses biosintesis dan fungsionalisasi nanopartikel emas!
8. Seorang apoteker diindustri merancang sebuah formula obat dimana bahan baku obat tersebut termasuk dalam golongan kelas BCS II untuk antiinflamasi dan efek sampingnya mengiritasi lambung. Oleh karena itu, apoteker ini berpikir keras untuk merancang formula yang sesuai dengan kebutuhan industri karena banyak permintaan pasar yang meminta untuk dibuat sediaan sirup. Dimana sudah pernah dilakukan suatu penelitian untuk bahan baku obat ini tidak stabil secara fisika dan kimia jika dirancang dalam sediaan sirup pada umumnya karena ukuran partikel serbuknya 20 μm sehingga bioavailabilitasnya rendah.
 - a. Sebaiknya apoteker tersebut merancang formulanya dalam bentuk sediaan apa? Jelaskan jawabanmu!

- b. Jelaskan bagaimana metode pembuatannya (gunakan metode yang tepat)!
 - c. Bagaimana cara mereduksi ukuran partikel serbuk tersebut yang berukuran 20 μm ? Jelaskan!
 - d. Perlukah ditambahkan sebuah bahan edge-activator dalam formula tersebut? Jelaskan dan berikan contohnya!
 - e. Adakah hubungan ukuran partikel serbuk yang besar dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat didalam darah? Jelaskan!
 - f. Bantulah apoteker tersebut merancang formula yang akan dibuatnya!
 - g. Bagaimana cara mengoptimasi dan mengkarakterisasi sediaan yang sudah dibuat tersebut? Jelaskan!
9. Seorang formulator di pabrik kosmetik sedang merancang suatu formula yang bahan aktifnya berasal dari bahan alam yang diekstraksi menghasilkan senyawa aktif yang bersifat hidrofilik dan hidrofobik dimana kedua senyawa ini sangat dibutuhkan untuk regenerasi sel-sel kulit yang rusak khususnya sebagai antiaging. Tetapi formulator tersebut menemukan suatu masalah dimana ukuran partikel ekstrak kering yang diperoleh berukuran 30 μm dan higroskopis. Sebelumnya formulator tersebut pernah membuat sediaan krim tetapi krim tersebut tidak stabil secara fisik dan mengeluarkan bau yang tidak sedap yang berasal dari ekstrak kering tersebut.
- a. Bantulah formulator tersebut merancang formula atau sediaan yang sesuai dengan karakteristik ekstrak kering itu, jelaskan!
 - b. Jelaskan apa yang mendasari sehingga krim yang sudah dibuat sebelumnya tidak stabil secara fisik!
 - c. Apakah menurut anda pengaruh pH sediaan sangat penting untuk sediaan antiaging? Jelaskan!

- d. Jelaskan metode yang sesuai untuk membuat formula yang anda rancang untuk formulator tersebut!
- e. Adakah alat atau instrument yang tepat dan sesuai yang dapat digunakan untuk mengaplikasikan dan memecahkan masalah diatas? Jelaskan!
10. Seorang mahasiswa farmasi sedang melakukan penelitian menggunakan bahan DSPC, kolesterol, dan Quercetin dengan konsentrasi masing-masing secara berurutan adalah 55 mM, 45 mM dan 4 mM dan total lipid 50 mM. Setelah dibuat secara metode passive-loading ternyata %EE sangat rendah sehingga dibuatlah metode active-loading menggunakan CuSO_4 300 mM pH 3,5. Setelah itu dicek ternyata %EE quercetin menjadi meningkat.
- a. Hitunglah jumlah masing-masing bahan yang akan ditimbang!
- b. Sediaan apakah yang sesuai untuk dibuat oleh mahasiswa tersebut? Jelaskan!
- c. Jelaskan faktor-faktor yang menyebabkan jumlah quercetin yang terenkapsulasi sangat sedikit dengan menggunakan metode passive-loading!
- d. Jelaskan mengapa harus ditambahkan CuSO_4 dalam metode active-loading dan apa fungsi pH asam dalam larutan CuSO_4 ?
- e. Jelaskan cara mengkarakterisasi sediaan quercetin didalam formula tersebut!

DAFTAR PUSTAKA

1. Dirjen POM, (1995), *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Departemen kesehatan RI: Jakarta.
2. Gennaro, A.R., (2000), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science: Philadelphia.
3. Kibbe, A.H., (2000), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Third Edition, American Pharmaceutical Association Washington DC: USA.
4. Tjay, T.H dan Kirana, R, (2002), *Obat-Obat Penting*, Edisi V, Elex Media Computindo: Jakarta.
5. Nayak, A.K. and Panigrahi, P.P, (2012), Solubility enhancement of etoricoxib by cosolvency approach, *ISRN Physical Chemistry*, 5.
6. Nippe, S. and General, S, (2011), Parenteral oil-based drospirenone microcrystal suspensions—evaluation of physicochemical stability and influence of stabilising agents, *International Journal of Pharmaceutics*, 416(1):181–188.
7. Lakshmi, A.P., Kumar, M.A., Krishna, M.V., Vijetha, K.A., and Ashwini, G., (2012), Formulation development of irbesartan (poorly water-soluble drug) immediate release tablets, *International Research Journal of Pharmacy*, 3:117–120.

8. Rao, G.C.S, Kumar, M.S, Mathivanan, N., and Rao, M.E.B., (2004), Nanosuspensions as the most promising approach in nanoparticulate drug delivery systems, *Pharmazie*, 59(1):5–9.
9. Kawabata, K., Wada, M., Nakatani, S., Yamada, and Onoue, S., (2011), Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications, *International Journal of Pharmaceutics*, 420(1):1–10.
10. Martinez, L., Augsburger, T., Johnston, and Jones, W., (2002), Applying the biopharmaceutics classification system to veterinary pharmaceutical products. Part I: biopharmaceutics and formulation considerations, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(6):805–824.
11. Kesisoglou, F., Panmai, S., and Wu, Y., (2007), Nanosizing—oral formulation development and biopharmaceutical evaluation,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7):631–644.
12. Merisko-Liversidge, E., Liversidge, G.G., and Cooper, E.R., (2003), Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(2):113–120.
13. Reddy, G.A., (2012), Nanosuspension technology—a review, *IJPI's Journal of Pharmaceutics and Cosmetology*, 2(8):47– 52.
14. Keck, C.M., and Ullmer, R.H., (2006), Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenisation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 62(1):3–16.
15. Hanafy, A., Spahn-Langguth, H., Vergnault, G., et al., (2007), Pharmacokinetic evaluation of oral fenofibrate nanosuspensions and SLN in comparison to conventional suspensions of micronized drug, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(6):419– 426.
16. Jacobs, C., and Ullmer, R.H.M., (2002), Production and characterization of a budesonide nanosuspension for pulmonary administration, *Pharmaceutical Research*, 19(2):189–194.

17. Hern'andez-Trejo, N., Kayser, O., Steckel, H., and Uller, R.H.M., (2005), Characterization of nebulized buparvaquone nanosuspensions— effect of nebulization technology, *Journal of Drug Targeting*, 13(8-9):499–507.
18. Jacobs, C., Kayser, O., and Uller, R.H.M., (2001), Production and characterization of mucoadhesive nanosuspensions for the formulation of bupravaquone, *International Journal of Pharmaceutics*, 214(1-2):3–7.
19. Venkatesh, T., Reddy, A.K., UmaMaheswari, J., Deena-Dalith, M., and Kumar, C.K.A., (2011), Nanosuspensions: ideal approach for the drug delivery of poorly water soluble drugs, *Der Pharmacia Lettre*, 3(2):203–213.
20. Arunkumar, N., Deccaraman, M., and Rani, C., (2009), Nanosuspension technology and its applications in drug delivery, *Asian Journal of Pharmaceutics*, 3(3):168–173.
21. Alving, C.R., (1998), Macrophages, as targets for delivery of liposome encapsulated antimicrobial agents. *Adv Drug Delivery Rev*, 2.
22. Sharma, A., and Sharma., (2016), Liposomes in drug delivery progress and Limitations., *Int J. Pharm.*, 123:134-139.
23. Vyas, S.P., and Khar, R.K., (2015), Targeted and Controlled Drug Delivery, Novel carrier system. 1st edition, CBS Publisher, 173-206.
24. Shashi, K., Satinder, K., Bharat, P.A., (2012), Complete review on: Liposomes. *Int Res J Pharm*. 3(7):10-15.
25. Paliwal, R., Rai, S., Vaidya, B., Khatri, K., Amit, K.G, Mishra, N., Mehta, A., and Suresh, P., (2009), Nanomedicine, Nanotechnology, Biology and Medicine, **5(2)**:184-191.
26. Jain, K., (1997), Controlled and Novel Drug Delivery, First Edition, CBS Publishers and Distributors, pp. 3-28.
27. Chien, Y.W., (2005), Novel Drug Delivery, 2nd Edition, pp. 1-5.
28. Vyas, S.P., and Khar, R.K., (2000), Targeted Drug Delivery System, pp. 112-146.

29. Robinson, J., and Vincent, H.L., (2016), Controlled Drug Delivery - Fundamentals and Applications, 2nd Edition, pp. 4-33.
30. Bulbake, U., Doppalapudi, S., Kommineni, N., and Khan, w., (2017), Liposomal formulations in clinical use: an updated review, *Pharmaceutis*, 9(12):2-33.
31. Rafique, M., Sadaf, I., Rafique, M.S., Tahir, M.B., (2017), A review on green synthesis of silver nanoparticles and their application, *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 45(7):1272-1291.
32. Ghorbani, H. (2013), Biosynthesis of silver nanoparticles by *Escherichia coli*, *Asian J Chem.* 25:1247.
33. Klaus, T., Joerger, R., Olsson, E., Granqvist, C-G., (1999), Silver-based crystalline nanoparticles, microbially fabricated. *Proc Natl Acad Sci.*, 96:13611–13614.
34. Lara, H.H, Ayala-Nuñez, NV., Ixtapan-Turrent, L., Rodriguez-Padilla, C., (2010), Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1. *J Nanobiotechnol*, 8:1–8.
35. Shivaji, S., Madhu, S., Singh, S., (2011), Extracellular synthesis of antibacterial silver nanoparticles using psychrophilic bacteria. *Process Biochem*, 46:1800–1807.
36. Sarsar, V., Selwal, KK., Selwal, K., (2013). Green synthesis of silver nanoparticles using leaf extract of *Mangifera indica* and evaluation of their antimicrobial activity, *J Microbiol Biotech Res.*, 3:27–32.
37. Saware, K., Sawle, B., Salimath, B., Jayanthi, K., Abbaraju, V., (2014). Biosynthesis and characterization of silver nanoparticles using *Ficus benghalensis* leaf extract. *Int J Res Eng Technol.* 3:868–874.
38. Arokiyaraj, S., Arasu, MV., Vincent, S., Prakash, NU., Choi, SH., Oh Y-K., et al. (2014), Rapid green synthesis of silver nanoparticles from *Chrysanthemum indicum* L and its antibacterial and cytotoxic effects: an in vitro study. *Int J Nanomed.* 9:379.

39. Ahmed, S., Ahmad, M., Swami, BL., Ikram, S., (2015), Green synthesis of silver nanoparticles using *Azadirachta indica* aqueous leaf extract. *J Radiat Res Appl Sci.* 9:1–7.
40. Bilberg, K., Hovgaard, MB., Besenbacher, F., Baatrup, E., (2012). In vivo toxicity of silver nanoparticles and silver ions in zebrafish (*Danio rerio*). *J Toxicol.* 2012.
41. Govarathanan, M., Seo, Y-S., Lee, K-J., Jung, I-B., Ju, H-J., Kim, JS., et al. (2016), Low-cost and eco-friendly synthesis of silver nanoparticles using coconut (*Cocos nucifera*) oil cake extract and its antibacterial activity. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.*,1–5.
42. Korbekandi, H., Irvani, S., Abbasi, S.. (2012), Optimization of biological synthesis of silver nanoparticles using *Lactobacillus casei* subsp. *casei*. *J Chem Technol Biotechnol.*, 87:932–937.
43. Medda, S., Hajra, A., Dey, U., Bose, P., Mondal, NK., (2015), Biosynthesis of silver nanoparticles from Aloe vera leaf extract and antifungal activity against *Rhizopus* sp. and *Aspergillus* sp. *Appl Nanosci.* 5:875–880.
44. Kumar, DA., Palanichamy, V., Roopan, SM., (2014), Green synthesis of silver nanoparticles using *Alternanthera dentata* leaf extract at room temperature and their antimicrobial activity. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.*, 127:168–171.
45. Murugan, K., Senthilkumar, B., Senbagam, D., Al-Sohaibani, S., (2014), Biosynthesis of silver nanoparticles using *Acacia leucophloea* extract and their antibacterial activity. *Int J Nanomed.* 9:2431–2438.
46. Reddy, G., Joy, J., Mitra, T., Shabnam, S., Shilpa, T., (2012), Nanosilver review. *Int J Adv Pharm.* 2:9–15.
47. Lee, S.H., Jun, B.H., (2019), Silver nanoparticles: synthesis and applications for nanomedicine, *Int J Mol Sci*, 20:865.
48. Amendola, V., Meneghetti, M., (2009), Laser ablation synthesis in solution and size manipulation of noble metal nanoparticles, *Chem. Phys*, 2009, 11:3805–3821.

49. Irvani, S., Korbekandi, H., Mirmohammadi, S.V., Zolfaghari, B., (2014), Synthesis of silver nanoparticles: Chemical, physical and biological methods. *Res. Pharm. Sci.* 9:385–406.
50. Jung, J.H., Oh, H.C., Noh, H.S., Ji, J.H., Kim, S.S., (2006), Metal nanoparticle generation using a small ceramic heater with a local heating area, *J. Aerosol. Sci.* 37:1662–1670.
51. Chen, Y.-H., Yeh, C.-S., (2002), Laser ablation method: Use of surfactants to form the dispersed Ag nanoparticles, *Colloids Surf. A*, 197:133–139.
52. Kinnear, C., Moore, T.L., Rodriguez-Lorenzo, L., Rothen-Rutishauser, B., Petri-Fink, A., (2017), Form follows function: Nanoparticle shape and its implications for nanomedicine, *Chem. Rev.* 117:11476–11521.
53. Dakal, T.C., Kumar, A., Majumdar, R.S., Yadav, V., (2016), Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles, *Front. Microbiol.* 7:1831.
54. Goulet, P.J.G., Lennox, R.B., (2010), New insights into Brust-Schiffrin metal nanoparticle synthesis, *J. Am. Chem. Soc.* 132:9582–9584.
55. Bai, J., Li, Y., Du, J., Wang, S., Zheng, J., Yang, Q., Chen, X., (2007), One-pot synthesis of polyacrylamide-gold nanocomposite, *Mater. Chem. Phys.* 106:412–415.
56. Alaqad, K., and Saleh, T.A., (2016), Gold and silver nanoparticles: synthesis methods, characterization routes and applications towards drugs, *J Environ Anal Toxicol*, 6:4.
57. Tedesco, S., Doyle, H, Blasco J, Redmond G, Sheehan D (2010) Oxidative stress and toxicity of gold nanoparticles in *Mytilus edulis*. *Aquat Toxicol* 100: 178-186.
58. Mendoza, KC., McLane, VD., Kim, S., Griffin, JD., (2010) Invitro application of gold nanoprobe in live neurons for phenotypical classification, connectivity assessment, and electrophysiological recording, *Brain Res*, 1325:19-27.

59. Hartono, D., Hody, Yang KL., Yung, LY., (2010), The effect of cholesterol on protein-coated gold nanoparticle binding to liquid crystal-supported models of cell membranes, *Biomaterials* 31:3008-3015.
60. Lukianova-Hleb, EY., Wagner, DS., Brenner, MK., Lapotko, DO., (2012), Cell-specific transmembrane injection of molecular cargo with gold nanoparticle-generated transient plasmonic nanobubbles, *Biomater*, 33:5441-5450.
61. Mishra, A, Tripathy, SK, Yun, SI., (2012), Fungus mediated synthesis of gold nanoparticles and their conjugation with genomic DNA isolated from *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, *Process Biochem*, 47:701-711.
62. Etame, AB., Smith, CA., Chan, WC., Rutka, JT., (2011), Design and potential application of PEGylated gold nanoparticles with size-dependent permeation through brain microvasculature, *Nanomed: Nanotechnol Biol Med*, 7:992-1000.
63. Cai, W. and X. Chen, (2007), Nanoplatforms for targeted molecular imaging in living subjects, *Small*, 3:1840-54.
64. Li, L., M. Fan, R. Brown, L.J. Van, J. Wang, W. Wang, Y. Song and P. Zhang, 2006. Synthesis, properties and environmental applications of nanoscale iron- based materials; a review, *Environ Sci Technol*, 36:405-431.
65. El-Sayed, I., Huangand, X., El-Sayed, A.M., (2006), Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles, *Cancer Letter*, 2:129-135.
66. Alvarez, M.M., Khoury, J.T., Schaaff, T.G., Shafgullin, M.N., Vezmar, I., and Whetten, R.L., (1997), Optical absorption spectra of Nanocrystal gold molecules, *Phys. Chem*, 101:3706-3712.
67. Bhattacharya, S. and Srivastava, A. (2003), Synthesis of gold nanoparticles stabilised by metal-chelator and the controlled formation of close-packed aggregates by them. *Proc. Indian acad. Sci*, 115:613-619.

68. Jadzinsky, P.D., Calero, G., Ackerson, C.J., Bushnell, D.A., and Kornberg, R.D., (2007), Structure of a Thiol Monolayer-Protected Gold Nanoparticle at 1.1 Å, *Resolution. Science*, 318:430-433.
69. Bowman, M., Ballard, T.E., Ackerson, C.J., Feldheim, D.L., Margolis, D.M., and Melander, C., (2008), Inhibition of HIV Fusion with Multivalent Gold Nanoparticles, *J Am Chem. Soc*, 6896-6897.
70. Shenoy, D., Fu, W., Li, J., Crasto, C., Graham, J., Charles, D., Srinivas, S., and Mansoor, A., (2005), Surface-Functionalized Gold Nanoparticles, *Int J Nanomed*, 1-4.
71. Cai, W., Gao, T., Hong, H., and Sun, J., (2008), Application of gold nanoparticles in cancer nanotechnology, *Nanotechnology, Science and Applications*, 1:17-32.
72. Low, A., and Bansal, V., (2010), A visual tutorial on the synthesis of gold nanoparticles. *Biomed Imaging Interven J*, 6:1-9.
73. Sinko, P.J., (2011), *Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika*, Edisi 5, EGC: Jakarta.