

**PENGEMBANGAN FORMULASI POLIMERIK-LIPID NANOPARTIKEL UNTUK
PENGHANTARAN EKSTRAK KAYU MANIS (*Cinnamomum burmannii*)
MENGUNAKAN PEKTIN DAN LESITIN**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Miranda Metria

155070507111025

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2019**

**PENGEMBANGAN FORMULASI POLIMERIK-LIPID NANOPARTIKEL UNTUK
PENGHANTARAN EKSTRAK KAYU MANIS (*Cinnamomum burmannii*)
MENGUNAKAN PEKTIN DAN LESITIN**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



Oleh:

Miranda Metria

155070507111025

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2019

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**PENGEMBANGAN FORMULASI POLIMERIK-LIPID NANOPARTIKEL UNTUK
PENGHANTARAN EKSTRAK KAYU MANIS (*Cinnamomum burmannii*)
MENGUNAKAN PEKTIN DAN LESITIN**

Oleh:

**Miranda Metria
NIM 155070507111025**

Telah diuji pada
Hari : Rabu
Tanggal : 10 Juli 2019

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I

Ika Putri Nurhayati, S.Farm., Apt., M. Sc
NIP. 2013048909152001

Penguji II

Penguji III

Oktavia Eka Puspita, S.Farm., Apt., M. Sc
NIP. 2011068510252001

Ferri Widodo, S.Si., Apt., M.Biomed
NIP. 2009127503151001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Sarjana Farmasi

Alvan Febrina Shalas, S.Farm., M.Farm., Apt.
NIP. 2011068502181001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Miranda Metria

NIM : 155070507111025

Program Studi : Program Studi Sarjana Farmasi

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan orang lain yang saya akui sebagai tulisan saya sendiri. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 11 Juli 2019

Yang membuat pernyataan



Miranda Metria

NIM. 1550070507111025

KATA PENGANTAR

Dengan menyebut nama Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, terucap puji syukur atas kehadiran-Nya yang telah melimpahkan rahmat, hidayah, dan inayah-Nya sehingga penulisan tugas akhir tentang “Pengembangan Formulasi Polimerik-Lipid Nanopartikel untuk Penghantaran Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) Menggunakan Pektin dan Lesitin” ini dapat terselesaikan dengan baik.

Sholawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada junjungan besar Rasulullah Muhammad SQW yang telah membawa kita dari zaman yang gelap menuju zaman yang terang. Penulis berharap dengan tersusunnya tugas akhir ini dapat turut memberikan penerangan dan wawasan sehingga mampu bermanfaat kepada khalayak dan bidang keilmuan kedepan. Atas dukungan moral dan materil yang telah diberikan dalam penyusunan tugas akhir ini, tak lupa penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Oktavia Eka Puspita, S. Farm., M. Sc., Apt., sebagai dosen pembimbing satu yang telah bersedia membimbing saya dalam menyelesaikan Tugas Akhir, senantiasa membantu baik dari segi bimbingan ilmu hingga keperluan penelitian, serta selalu sabar dan memberikan semangat, sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan baik sampai penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
2. Ferri Widodo, S.Si., Apt., M. Biomed., sebagai pembimbing kedua yang selalu dengan sabar membimbing, memberikan motivasi dan dukungan, serta jeli memperhatikan kata demi kata yang penulis tulis dan memberikan

berbagai masukan tentang penulisan yang baik dan sistematis sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.

3. Segenap jajaran tim pengelola Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Mbak Septi, Pak Atmari, dan Bu Tri.
4. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
5. Kedua orang tua saya tercinta, Bapak Widodo Suprpto dan Ibu Enggar Widya Ningrum, serta saudari saya Sagita Pratiwi dan Novira Dwiska yang senantiasa memberikan doa dan kasih sayang.
6. Teman seperjuangan penelitian Nanopartikel Polimer-Lipid Iswa, Monica, Aviola, dan Junita.
7. Kepada Nur Ishmah dan Sapta yang telah memberikan dukungan dan doa serta semangat bagi penulis.
8. Pihak-pihak yang telah membantu penyelesaian Tugas Akhir ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa Tugas Akhir ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, saran dan kritik yang membangun dari rekan-rekan sangat dibutuhkan untuk penyempurnaan Tugas Akhir ini. Akhir kata, semoga kesuksesan selalu menghampiri kita bersama.

Malang, 21 Juni 2019

Penulis

ABSTRAK

Metria, Miranda. 2019. ***Pengembangan Formulasi Polimerik-Lipid Nanopartikel Untuk Penghantaran Ekstrak Kayu Manis (Cinnamomum burmannii) Menggunakan Pektin dan Lesitin***. Tugas Akhir. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt. (2) Ferri Widodo, M.Biomed., Apt.

Cinnamomum burmannii (Cinnamon) memiliki efek yang bermanfaat pada pasien penderita sindrom metabolik, diabetes tipe 2, dan resistensi insulin. Tetapi berdasarkan berbagai literatur yang melakukan uji klinis diketahui memiliki hasil yang tidak pasti. Hal tersebut dikarenakan kandungan polifenol pada ekstrak Cinnamon yang diketahui memiliki manfaat diatas mengalami *first-pass hepatic effect* di dalam tubuh sehingga menjadi bentuk tidak aktif. Diketahui penghantaran limfatik melalui uptake sel M pada *Peyer's Patch* di usus halus dapat menghindari *first-pass hepatic effect* dan meningkatkan konsentrasi plasma obat. Nanopartikel polimerik-lipid merupakan sistem penghantaran yang memiliki kombinasi karakteristik positif dari polimer dan lipid. Pada formulasi digunakan pektin sebagai polimer dan lesitin sebagai lipid. Pektin dipilih sebagai polimer karena bersifat mukoadhesif dan lesitin dipilih sebagai lipid karena memiliki sifat imunogenitas dan toksisitas yang rendah dan dapat digunakan untuk memperoleh stabilitas dan ukuran partikel yang diinginkan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui rasio pektin dan lesitin untuk menghasilkan sediaan nanopartikel yang optimal untuk menghantarkan ekstrak Cinnamon melalui *Peyer's Patch* berdasarkan ukuran partikel. Pada penelitian dirancang 3 formulasi dengan perbandingan antara pektin dengan lesitin sebesar 7 : 1; 3 : 1; dan 5 : 3 untuk FI, FII, dan FIII berturut-turut. Pembuatan sediaan dilakukan menggunakan metode nanopresipitasi kemudian dilakukan uji evaluasi yang meliputi uji organoleptis, uji ukuran partikel, indeks polidispersitas (PDI), potensial zeta, dan stabilitas sediaan. Hasil evaluasi menunjukkan sediaan memiliki konsistensi cair, berwarna kecoklatan, dan sedikit berbau kayu manis. Berdasarkan hasil analisis, formulasi FIII memenuhi spesifikasi ukuran partikel yang ditentukan yaitu memiliki rata-rata ukuran partikel $171,067 \pm 18,432$ nm, PDI $0,634 \pm 0,043$, dan nilai zeta potensial $-25,317 \pm 0,966$ mV. Hasil uji stabilitas pada suhu penyimpanan 4°C selama 30 hari menunjukkan sediaan mengalami sedikit pengendapan yang dapat terdispersi dengan mudah apabila dilakukan pengocokan secara perlahan.

Kata kunci: Nanopartikel polimerik-lipid, ekstrak cinnamon, pektin, lesitin, analisis ukuran partikel

ABSTRACT

Metria, Miranda. 2019. ***Development of Polymeric-Lipid Nanoparticle Formulation for Cinnamon Extract (Cinnamomum burmannii) Delivery Using Pectin and Lecithin.*** Tugas Akhir. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Oktavia Eka Puspita, S.Farm., M.Sc., Apt. (2) Ferri Widodo, M.Biomed., Apt.

Cinnamomum burmannii (Cinnamon) are reported to have beneficial effects on patient with metabolic syndrome, type 2 diabetes, and insulin resistance. However based on various clinical study taken, it is known that the result are disparate. The cause of the disparate results is because polyphenol, the compound which is responsible for the effect listed above, undergo first-pass hepatic effect inside the body thus making the compound into inactive state. Lymphatic delivery through uptake of M cell in Peyer's Patch inside the intestinal could avoid first-pass hepatic effect and increase plasma drug concentration. Polymeric-lipid nanoparticle is a delivery system with positive characteristics combination of polymer and lipid. In the formulation pectin were used as polymer and lecithin as lipid. Pectin were chosen as polymer because its mucoadhesive nature and lecithin were chosen as lipid because its immunogenicity and low toxicity and could be used to obtain stability and desired particle size. The purpose of this study was to determine the ratio between pectin and lecithin to produce the optimal formulation as a delivery system of cinnamon extract through Peyer's Patch based on particle size. In this study 3 ratios of pectin and lecithin were determined. FI, FII, FIII pectin to lecithin ratios are 7 : 1; 3 : 1; and 5 : 3 respectively. The preparation of this polymeric-lipid nanoparticle used nanoprecipitation method and the evaluation study consisted of organoleptic test, particle size analysis, polydispersity index (PDI) analysis, zeta potential analysis, and stability test. The results of the evaluation showed the nanoparticle preparation have liquid consistency with brownish color and smelled like cinnamon. Based on the results of the analysis, the FIII formulation fulfilled the desired particle size specification which have an average particle size of $171,067 \pm 18,432$ nm, PDI of $0,634 \pm 0,043$, and the zeta potential value of $-25,317 \pm 0,966$ mV. The result of the stability test in storage condition of 4°C for 30 days showed that the preparation undergo a small agglomeration which could be redispersed easily with a slow shaking.

Keyword: Polymeric-lipid nanoparticle, cinnamon extract, pectin, lecithin, particle size analysis

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel.....	xiii
Daftar Lampiran.....	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Akademis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktik	4



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus (DM)	5
2.1.1 Definisi dan Deskripsi DM.....	5
2.1.2 Patogenesis dan Etiologi DM.....	6
2.2 <i>Cinnamomum burmannii</i> (Cinnamon).....	8
2.2.1 Klasifikasi Cinnamon	9
2.2.2 Habitat Cinnamon.....	9
2.2.3 Morfologi Cinnamon	10
2.2.4 Kandungan Cinnamon.....	10
2.2.5 Tinjauan Farmakologi.....	11
2.3 Sistem Penghantaran Obat Nanopartikel	12
2.3.1 Karakteristik Formulasi Obat Nanopartikel.....	12
2.3.1.1 Ukuran Partikel.....	13
2.3.1.2 Sifat Permukaan.....	14
2.3.1.3 Pemuatan (<i>Drug Loading</i>) dan Pelepasan Obat	15
2.3.1.4 Nanopartikel Polimer-Lipid.....	17
2.3.2 Metode Pembuatan Nanopartikel dengan Nanopresipitasi	18
2.4 Mekanisme Absorpsi Nanopartikel Polimer-Lipid	19
2.5 Pektin.....	21
2.6 Lesitin	22
2.7 Monografi Bahan.....	24
2.7.1 Poloxamer 188	24
2.7.2 Aseton.....	25
2.7.3 Metanol	25



BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep 27

3.2 Penjabaran Kerangka Konsep 28

3.3 Hipotesis Penelitian..... 29

BAB 4. METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian 30

4.2 Variabel Penelitian 30

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian 31

4.4 Alat dan Bahan 31

 4.4.1 Alat 31

 4.4.2 Bahan..... 31

4.5 Definisi Operasional 31

4.6 Prosedur Penelitian..... 32

 4.6.1 Identifikasi Ekstrak Cinnamon (CE) 32

 4.6.2 Preparasi Nanopartikel Polimer-Lipid CE..... 33

4.7 Uji Evaluasi dan Karakterisasi Nanopartikel Polimerik-Lipid 34

 4.7.1 Analisis Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas,
 dan Potensial Zeta 34

 4.7.4 Uji Stabilitas 35

4.8 Rancangan Formula..... 35

 4.8.1 Formulasi 35

 4.9.2 Rasionalisasi Formula 35

4.9 Analisis Data 38



BAB 5. METODE PENELITIAN

5.1 Hasil Skrining Kandungan Polifenol Ekstrak Cinnamon..... 40

5.2 Hasil Organoleptik Nanopartikel Polimerik-Lipid Ekstrak Cinnamon 41

5.3 Hasil Analisa Statistik Nanopartikel Polimerik-Lipid Ekstrak
Cinnamon 42

5.4 Hasil Uji Stabilitas 44

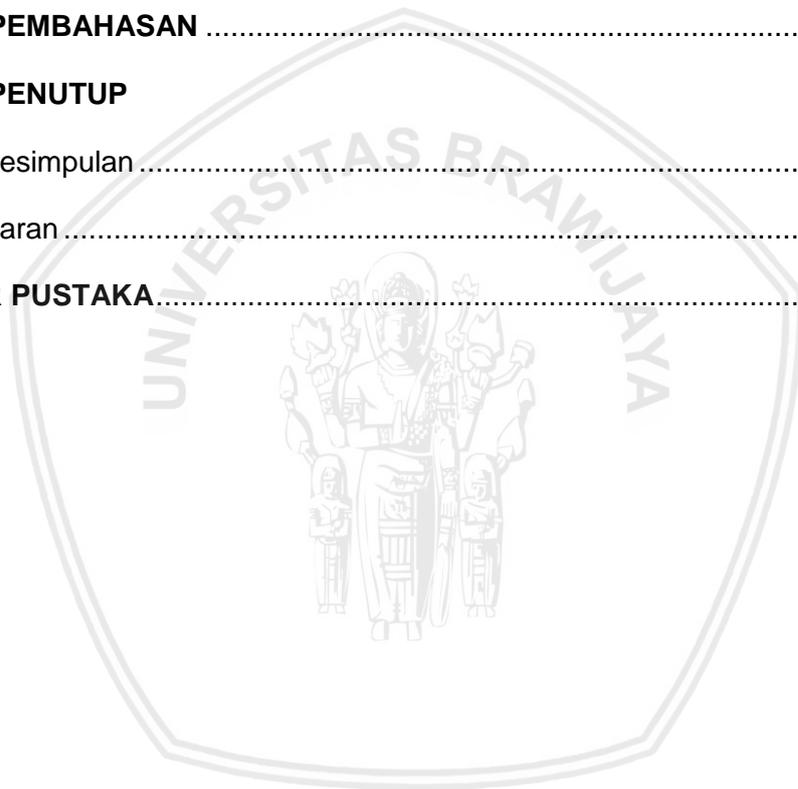
BAB 6. PEMBAHASAN 46

BAB 7. PENUTUP

7.1 Kesimpulan 54

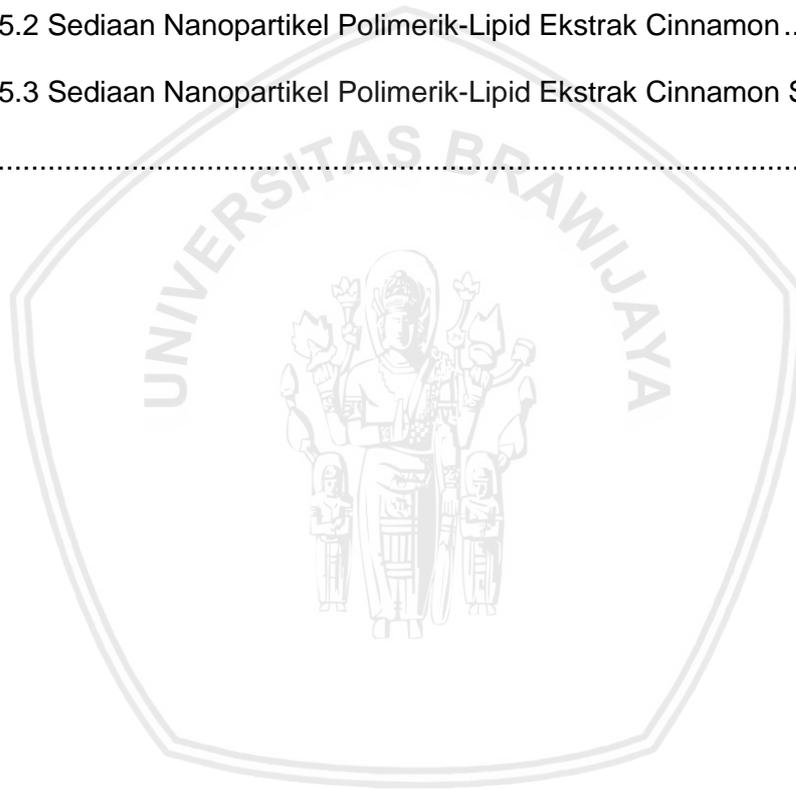
7.2 Saran 54

DAFTAR PUSTAKA 55



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Bentuk Nanopartikel Polimerik-Lipid.....	18
Gambar 2.2 Struktur Kimia Lesitin	23
Gambar 5.1 Hasil Skrining Kandungan Polifenol Ekstrak Cinnamon.....	41
Gambar 5.2 Sediaan Nanopartikel Polimerik-Lipid Ekstrak Cinnamon	41
Gambar 5.3 Sediaan Nanopartikel Polimerik-Lipid Ekstrak Cinnamon Setelah 30 hari	45



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Perbandingan Jumlah Komponen Polimer dan Lipid.....	34
Tabel 4.2 Komposisi Formula Nanopartikel Polimer-Lipid Ekstrak Kayu Manis	35
Tabel 5.1 Hasil Evaluasi Karakterisasi Nanopartikel Polimer-Lipid.....	42
Tabel 5.2 Hasil Uji Stabilitas Nanopartikel Polimer-Lipid.....	45



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Data Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, dan Potensial Zeta	61
Lampiran 2. Hasil Analisa Statistik Ukuran Partikel.....	62
Lampiran 3. Hasil Analisa Statistik Indeks Polidispersitas.....	63
Lampiran 4. Hasil Analisa Statistik Potensial Zeta	64
Lampiran 5. Hasil Ukuran Partikel dan PDI Formulasi FI	65
Lampiran 6. Hasil Ukuran Partikel dan PDI Formulasi FII	70
Lampiran 7. Hasil Ukuran Partikel dan PDI Formulasi FIII	75
Lampiran 8. Hasil Potensial Zeta Formulasi FI.....	80
Lampiran 9. Hasil Potensial Zeta Formulasi FII.....	85
Lampiran 10. Hasil Potensial Zeta Formulasi FIII.....	90
Lampiran 11. <i>Certificate of Analysis</i> Ekstrak Cinnamon	95



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus (DM) merupakan golongan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan adanya kerusakan pada sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya (ADA, 2013). Menurut International Diabetes Federation, pada tahun 2017 Indonesia berada pada peringkat ke enam untuk prevalensi penderita diabetes tertinggi di dunia dengan jumlah estimasi sebesar 10,3 juta jiwa dan diperkirakan pada tahun 2040 jumlah tersebut akan meningkat menjadi 16,2 juta jiwa dan menjadikan Indonesia menjadi negara peringkat ke enam dengan jumlah prevalensi penderita diabetes terbanyak di dunia (IDF, 2017).

Penggunaan pengobatan komplementer dan alternatif merupakan agen terapeutic baru yang berpotensi dalam penanganan DM (Bnouham *et al.*, 2006). Cinnamon (*Cinnamomum sp.*) dilaporkan memiliki aktifitas menguntungkan pada kontrol glikemik (Shen *et al.*, 2010), kontrol profil lipid (Ping *et al.*, 2010), aktifitas anti-inflamasi (Koteswara *et al.*, 2007) dan potensi aktifitas antioksidan (Ranjbar *et al.*, 2006). Cinnamon memiliki aktifitas-aktifitas tersebut karena salah satu senyawa utama yang dimiliki ekstrak cinnamon adalah *trans-cinnamaldehyde* (Singh *et al.*, 2007) dan pada *aqueous extract* cinnamon juga memiliki kandungan utama *pro-anthocyanidin* dan polifenol (Jiao *et al.*, 2013).

Beberapa studi telah menunjukkan efek menguntungkan cinnamon sebagai agen *insulin-mimetic* melalui efeknya yang mempengaruhi *signalling* insulin (Cao *et al.*, 2007; Bolin *et al.*, 2012). Sebagian besar studi *in vitro* pada model hewan menunjukkan cinnamon memiliki efek metabolik menguntungkan terhadap DM. Tetapi, beberapa uji klinis pada manusia menunjukkan hasil yang tidak konsisten mengenai efek cinnamon pada kontrol glukosa (Rafehi *et al.*, 2012). Hal tersebut dapat disebabkan oleh rendahnya bioavailabilitas ekstrak cinnamon di dalam tubuh. Senyawa polifenol dan sinamaldehyd di dalam tubuh memiliki bioavailabilitas yang rendah karena mengalami *first-pass metabolic effect* dan konjugasi oleh glukoronidasi pada usus dan liver sehingga mengalami perubahan struktural dan menyebabkan senyawa menjadi tidak aktif (Mananch *et al.*, 2004).

Untuk mengatasi permasalahan tersebut, maka digunakan sistem penghantaran obat nanopartikel berbasis lipid dan polimer. Nanopartikel memiliki beberapa kelebihan yaitu memiliki kemampuan dalam menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal, kemampuan untuk menembus dinding sel yang lebih tinggi, baik melalui opsonifikasi maupun difusi, dan fleksibilitasnya untuk dikombinasi dengan berbagai teknologi lain sehingga membuka potensi yang luas untuk dikembangkan pada berbagai keperluan dan target. Kelebihan lain dari nanopartikel yaitu adanya peningkatan afinitas dari sistem karena meningkatnya luas permukaan kontak pada jumlah yang sama. Nanopartikel lipid-polimer memiliki karakter keunggulan masing-masing bahan, yaitu dari sisi polimer didapatkan keunggulan berupa integritas struktural tinggi, meningkatkan waktu lekat pada sel absorpsi, memperantarai pembukaan *tight*

junction secara reversibel pada sel absorpsi sehingga permeabilitas paraseluler partikel hidrofilik meningkat, dan stabilitas pada masa penyimpanan (Kunn *et al.*, 2013; O' Driscoll, 2013). Sedangkan keunggulan dari sisi lipidnya adalah dapat meningkatkan permeasi usus dan menghindarkan obat mengalami *first-pass metabolic effect* dengan jalur transport limfatik (Rao *et al.*, 2014). Jenis polimer yang digunakan adalah Pektin dan lipid yang digunakan adalah Lesitin.

Pektin merupakan polimer polisakararida anionik yang bersifat mukoadhesi dan memiliki sejumlah *hydrogen bond (H-bond) forming groups*, gugus hidroksil, dan kaya akan gugus karboksilat pada strukturnya (Thirawong *et al.*, 2007). Menurut Peppas dan Buri (1985) karakteristik polimer yang diperlukan untuk mukoadhesi adalah gugus *H-bonding* kuat, muatan anionik tinggi, berat molekul tinggi, fleksibilitas rantai yang tinggi, dan sifat *surface energy* yang sesuai untuk menyebar di mukus.

Lesitin dapat mempengaruhi permeasi cinnamon ke dalam membran usus dengan meningkatkan afinitas antara nanopartikel dengan membran usus, dan menghasilkan efek bioadhesi ke dinding gastrointestinal. (Kaili, 2012).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana rasio formula optimum nanopartikel polimerik-lipid yang mengandung ekstrak cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) menggunakan pektin dan lesitin?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui rasio pektin dan lesitin untuk menghasilkan nanopartikel polimer-lipid yang optimal berdasarkan spesifikasi ukuran partikel.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Penelitian ini dapat menambah informasi mengenai karakteristik sediaan nanopartikel polimer-lipid ekstrak cinnamon (*Cinnamomum burmanii*) yang diformulasikan dengan polimer Pektin dan lipid Lesitin. Hasil karakteristik dapat bermanfaat di bidang akademis untuk pengembangan sediaan terapi di masa mendatang.

1.4.2 Manfaat Praktik

Sebagai penerapan ilmu kefarmasian untuk mendesain suatu sistem penghantaran obat dan memformulasikan suatu sistem penghantaran obat agar penggunaannya efektif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus (DM)

2.1.1 Definisi dan Deskripsi DM

Diabetes merupakan kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan adanya defek pada sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronis pada diabetes berkaitan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan fungsi fisiologis organ, terutama pada mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Gejala hiperglikemia adalah poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, terkadang dengan polifagia, dan pandangan rabun. Komplikasi diabetes jangka panjang yang dapat terjadi adalah retinopati dengan potensi kebutaan, nefropati yang dapat menyebabkan gagal ginjal, neuropati perifer dengan resiko *foot ulcer*, dan amputasi (ADA, 2006).

Sebagian besar kasus DM berada pada dua kategori etiopatogenik. Pada DM tipe I, penyebabnya karena defisiensi absolut sekresi insulin. Individu yang berada pada peningkatan resiko mengidap tipe diabetes ini dapat diidentifikasi dengan uji serologis proses patologi autoimun yang terjadi pada *pancreatic islet* dan dengan marker genetik. Sedangkan pada DM tipe II, penyebabnya merupakan gabungan dari resistensi terhadap aksi insulin dan respon sekresi insulin yang tidak adekuat. Pada DM tipe II, tingkat hiperglikemi cukup untuk menyebabkan perubahan patologi dan fungsional pada berbagai jaringan target, tetapi tanpa gejala klinis, dapat muncul pada jangka waktu yang lama sebelum DM terdeteksi. Saat periode

asimtomatik tersebut, dapat didemonstrasikan abnormalitas pada metabolisme karbohidrat dengan mengukur kadar plasma glukosa pada keadaan puasa atau setelah diberikan sejumlah glukosa oral (ADA, 2006).

2.1.2 Patogenesis dan Etiologi DM

Dibawah kondisi fisiologi normal, konsentrasi plasma glukosa akan dipertahankan dalam jumlah yang terbatas, terlepas dari fluktuasi yang cukup besar pada persediaan dan kebutuhan dalam tubuh, melalui interaksi yang diregulasi ketat dan dinamis antara sensitifitas jaringan terhadap insulin (khususnya pada liver) dan sekresi insulin (DeFronzo, 1988). Pada DM tipe 2 mekanisme tersebut akan rusak dan menyebabkan dua defek patologis pada DM tipe 2, yaitu terganggunya sekresi insulin karena disfungsi sel beta pankreas, dan terganggunya aksi insulin karena resistensi insulin (Holt, 2004).

Menurut ADA, etiologi dari DM menentukan klasifikasi dari penyakit DM.

Berikut ini adalah etiologi dan klasifikasi dari DM:

1. Diabetes Mellitus Tipe 1
 - A. Destruksi sel β umumnya menjurus ke arah defisiensi insulin absolut
 - B. Melalui proses imunologik
 - C. Idiopatik
2. Diabetes Mellitus Tipe 2

Bervariasi, mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin

3. Diabetes Mellitus Tipe Lain
 - A. Defek genetik fungsi sel β :
 - B. Defek genetik kerja insulin
 - C. Penyakit eksokrin pankreas:
 - D. Endokrinopati:
 - E. Diabetes karena obat/zat kimia: Glukokortikoid, hormon tiroid, asam nikotinat, pentamidin, vacor, tiazid, interferon
 - F. Diabetes karena infeksi
 - G. Diabetes Imunologi (jarang)
4. Sindroma genetik lain: *Down syndrome*, Klinefelter, Turner, Huntungtin, Chores, Prader Willi
5. Diabetes Mellitus Gestational

Diabetes mellitus yang muncul pada masa kehamilan, umumnya bersifat sementara, tetapi merupakan faktor resiko untuk DM tipe 2
6. Pra-diabetes:
 - A. IFG (Impaired Fasting Glucose) = GPT (Glukosa Puasa Terganggu)
 - B. IGT (Impaired Glucose Tolerance) = TGT (Toleransi Glukosa Terganggu)

Pada kondisi puasa, 75% glukosa tubuh dibutuhkan oleh jaringan tubuh yang tidak tergantung insulin seperti otak dan jaringan *splanchnic* (hati dan saluran pencernaan) sedangkan sisa 25% metabolisme glukosa terjadi pada otot yang dipengaruhi oleh insulin. Glukagon diproduksi oleh sel α pankreas untuk melawan aksi dari insulin dan menstimulasi produksi glukosa oleh hati sehingga dapat mencegah hipoglikemia saat kondisi puasa (DeFronzo, 2009). Pada saat makan, proses pencernaan

karbohidrat meningkatkan konsentrasi glukosa dalam plasma dan menstimulasi pelepasan insulin dari sel β pankreas. Efek dari pelepasan insulin yaitu penekanan produksi glukosa oleh hati dan menstimulasi pemakaian glukosa oleh jaringan perifer. Sekitar 80-85% pemakaian glukosa pada jaringan perifer digunakan oleh otot dan sisanya dimetabolisme oleh adiposit (Dipiro *et al.*, 2011).

Pada penderita diabetes, produksi insulin terganggu sehingga tidak mampu mempertahankan keseimbangan toleransi tubuh secara normal. Gangguan produksi insulin tersebut dapat dikarenakan kelainan pada fungsi sel β pankreas dan penurunan stimulus sekresi insulin pada hormon usus (Dipiro *et al.*, 2011). Selain gangguan produksi insulin, keadaan diabetes juga dipengaruhi resistensi insulin. Resistensi insulin berhubungan dengan jaringan adiposa visceral dan obesitas. Jaringan adiposa visceral yaitu sel lemak pada rongga perut, termasuk omental, mesentrik, retriperitoneal, dan jaringan adiposa perifer. Pada bagian tersebut, asam lemak dilepaskan dalam sirkulasi porta dan memasuki hati yang memicu produksi VLDL dan menurunkan sensitifitas insulin dalam jaringan perifer. Beberapa jaringan adiposa visceral juga mempengaruhi resistensi insulin (DeFronzo, 2009).

2.2 *Cinnamomum burmannii* (Cinnamon)

Cinnamomum sp. merupakan tanaman famili Lauraceae yang terdiri dari kurang lebih 250 spesies yang tersebar di daerah tropis dan subtropis. Kulit batang *Cinnamomum* biasanya dikeringkan dan dapat dijumpai di pasaran dalam bentuk gulungan kecil atau serbuk dan dimanfaatkan sebagai pemberi

wangi yang khas dan rasa pada masakan atau pada pembuatan kue. Salah satu spesies dari *Cinnamomum* yang asli berasal dari Indonesia adalah *Cinnamomum burmannii* atau yang dikenal dengan kayu manis, cinnamon, *Indonesia cassia*, *Batavia cassia*, dan *Padang cassia* (Tan, 2005).

2.2.1 Klasifikasi Cinnamon

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Tracheophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Laurales
Famili	: Lauraceae
Genus	: <i>Cinnamomum</i>
Spesies	: <i>Cinnamomum burmannii</i>

(Ravindran, 2017).

2.2.2 Habitat Cinnamon

Di Indonesia tanaman cinnamon terdistribusi menyebar di Sumatera Barat, Sumatera Utara, Jambi, Bengkulu, pulau Jawa, dan Maluku. Pohon cinnamon tumbuh optimal pada daerah dengan ketinggian hingga 1300 m di atas permukaan laut, memiliki suhu 18-27°C, curah hujan 2000-2540 mm per tahun, dan tidak ada musim kemarau yang berkepanjangan (Ravindran, 2017).

2.2.3 Morfologi Cinnamon

Pohon cinnamon memiliki tinggi hingga 14 m dan berdiameter 30 cm. Batang pohon cinnamon bertekstur halus, bagian luarnya berwarna coklat kelabu hingga coklat tua dan bagian dalamnya berwarna kemerahan. Umumnya cinnamon memiliki daun yang berbentuk tunggal yang kedudukannya saling berseling dalam rangkaian spiral dan bersifat lia, memiliki pucuk berwarna kemerahan dengan badan daun berwarna hijau tua, memiliki panjang 9-12 cm dan lebar 3,4-5,4 cm. Bunga cinnamon dapat muncul pada ujung ranting, berkelamin dua (bunga sempurna), dan memiliki kelopak sebanyak 6 helai dalam dua rangkaian. Buah cinnamon berbentuk lonjong, memiliki panjang 1,3-1,6 cm dan diameter 0,35-0,75 cm, jika masih muda berwarna hijau muda, sedangkan buah yang sudah tua berwarna ungu tua (Ravindran, 2017).

2.2.4 Kandungan Cinnamon

Komposisi cinnamon bergantung dari spesies dan bagian pohon yang diambil (atas, tengah, dan bawah) dan tahap pertumbuhan yang berbeda (Geng *et al.*, 2011). Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Geng *et al.* (2011), bagian atas dan tengah batang cinnamon lebih efisien untuk ekstraksi minyak dibandingkan dengan keseluruhan batang. Selain itu, cinnamon yang berusia 12 tahun akan memiliki kandungan minyak tertinggi. Salah satu senyawa utama dari ekstrak minyak cinnamon adalah *trans-cinnamaldehyde* (Singh *et al.*, 2007).

Kandungan senyawa kimia utama pada ekstrak *Cinnamomum burmannii* adalah *trans-cinnamaldehyde* (Singh *et al.*, 2007) dan pada

aqueous extract cinnamon memiliki kandungan utama *pro-anthocyanidin* dan polifenol (Jiao *et al.*, 2013). Senyawa-senyawa tersebut merupakan zat yang bertanggung jawab atas aktifitas menguntungkan yang dimiliki cinnamon, yaitu pada kontrol glikemik (Shen *et al.*, 2010), kontrol profil lipid (Ping *et al.*, 2010), aktifitas anti-inflamasi (Koteswara *et al.*, 2007) dan potensi aktifitas antioksidan (Ranjbar *et al.*, 2006).

2.2.5 Tinjauan Farmakologi

Cao *et al* pada tahun 2007 melakukan penelitian *in vitro* untuk mengetahui efek *aqueous extract C. burmannii* dan polifenol cinnamon (CP) pada protein dan reseptor insulin pada tingkat mRNA, *glucose transporter 4* (GLUT4), dan *tristetraprolin* (TTP) pada jaringan adiposit mencit. Hasil yang didapatkan adalah CP dapat meningkatkan kadar IR β ; CP dan *aqueous extract* dapat meningkatkan kadar GLUT4 dan TTP. Sehingga dari penelitian tersebut dapat mengindikasikan bahwa tanaman *C. burmannii* dan CP memiliki potensi untuk meningkatkan kadar protein yang berhubungan dengan *insulin signaling*, transport glukosa, dan respon anti-inflamasi/anti-angiogenesis (Cao *et al.*, 2007). Tetapi berdasarkan data uji klinis yang pernah dilakukan, efek cinnamon terhadap kontrol glikemi pada manusia masih tidak konsisten. Sejumlah 22 uji klinis telah dilakukan dan dianalisa terkait efek cinnamon pada kontrol glikemi pada manusia, hasilnya adalah 13 dari uji klinis tersebut menunjukkan penurunan nilai *fasting blood glucose* (FBG), dan *post-prandial blood glucose* (PBG). Sedangkan 9 uji klinis lain menunjukkan bahwa

penggunaan cinnamon tidak memberikan efek metabolik terhadap FBG atau PBG (Silva, 2015).

2.3 Sistem Penghantaran Obat Nanopartikel

2.3.1 Karakteristik Formulasi Obat Nanopartikel

Nanopartikel dapat masuk ke tubuh manusia melalui tiga rute utama, yaitu injeksi langsung, inhalasi, dan per oral. Saat nanopartikel memasuki sirkulasi sistemik, maka interaksi partikel-protein merupakan peristiwa pertama yang terjadi sebelum distribusi ke berbagai organ (Mu *et al.*, 2014; Prado-Gotor dan Grueso, 2011). Absorpsi dari kapiler darah memungkinkan sistem limfatik untuk lebih lanjut mendistribusi dan mengeliminasi partikel. Sistem ini memiliki tiga fungsi utama, yang dua diantaranya bersinggungan dengan penghantaran obat. Yang pertama adalah *fluid recovery* yang dimana berkaitan dengan penyaringan cairan oleh sistem limfatik dari kapiler darah, dan yang kedua adalah meliputi imunitas. Saat sistem memulihkan kelebihan cairan, sistem juga mengambil sel asing dan senyawa kimia dari jaringan. Saat cairan disaring kembali ke darah, kelenjar getah bening akan mendeteksi semua zat asing yang melewatinya (Park *et al.*, 2016). Jika suatu zat tersebut tidak dikenal, maka makrofag akan melakukan fagositosis dan menghilangkannya dari tubuh. Hal tersebut merupakan salah satu mekanisme yang menghambat sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel. Tetapi, klirens dapat dipengaruhi oleh ukuran dan karakteristik permukaan partikel.

2.3.1.1 Ukuran Partikel

Bentuk dan ukuran nanopartikel dapat mempengaruhi bagaimana sel pada tubuh “melihat” nanopartikel tersebut sehingga dapat mempengaruhi distribusi, toksisitas, dan kemampuan penargetan obat (McMillan *et al.*, 2011). Menurut studi yang pernah dilakukan oleh Desai *et al.*, nanopartikel berukuran 100 nm memiliki uptake 2,5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan partikel berukuran 1 μm , dan 6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan partikel berukuran 10 μm (Desai *et al.*, 1997).

Semakin kecil ukuran partikel, maka luas permukaan terhadap rasio volume semakin besar. Hal tersebut mengimplikasikan bahwa semakin banyak jumlah obat yang mendekati permukaan partikel dibanding molekul lebih besar. Semakin obat mendekati permukaan partikel, maka pelepasan obat akan semakin cepat (Buzea *et al.*, 2007). Meskipun akan lebih menguntungkan untuk membuat sistem nanopartikel yang memiliki luas permukaan terhadap rasio volume, tetapi toksisitas yang mungkin akan terjadi juga tidak boleh dilupakan. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, ukuran nanopartikel akan menentukan nasib nanopartikel tersebut di dalam tubuh. Sistem vaskuler dan limfa bertanggung jawab atas penyaringan dan klirens zat dan senyawa kimia asing. Menurut studi yang dilakukan oleh Prokop *et al.*, partikel yang memiliki ukuran 200 nm dan lebih besar dari 200 nm memiliki kecenderungan untuk mengaktivasi sistem limfatik dan akan dihilangkan dari sirkulasi lebih cepat (Prokop *et al.*, 2008).

2.3.1.2 Sifat Permukaan

Manipulasi karakteristik permukaan nanopartikel merupakan salah satu kesempatan untuk membentuk sistem yang ideal (Bantz *et al.*, 2014). Untuk membuat sistem penghantaran obat nanopartikel yang optimal, penambahan *targeting ligand* yang sesuai, *surface curvature*, dan reaktifitas penting untuk dipikirkan cara pencegahan agregasi, stabilitas, *receptor binding*, dan efek farmakologi lanjut dari obat tersebut (khanbabaie dan Jahanshahi, 2012).

Pertama, klirens sistem nano harus diatasi. Karena nanopartikel dapat dikenali oleh sistem limfatik, maka otomatis nanopartikel tersebut akan terpengaruh oleh respon imun tubuh natural terhadap zat asing. Semakin hidrofobik sebuah nanopartikel, maka akan semakin meningkat kemungkinan nanopartikel tersebut dihilangkan dari tubuh karena ikatan dengan komponen darah lebih tinggi (Kou, 2013). Karena nanopartikel hidrofobik dapat secara mudah dihilangkan, maka akan masuk akal untuk mengansumsikan bahwa dengan membuat permukaan nanopartikel tersebut hidrofilik maka akan meningkatkan waktu nanopartikel tersebut di sirkulasi. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Araujo *et al.* dan Labhasetwar *et al.*, melapisi nanopartikel dengan polimer, surfaktan, atau membentuk kopolimer seperti polietilen glikol (PEG) dapat mengurangi opsonisasi; melapisi dengan polietilen oksida atau polietilen glikol dapat mencegah lokalisasi hepatic dan splenik; melapisi dengan polioxamer, poloxamine, dan polisorbitat 80 terbukti menguntungkan (Araujo *et al.*, 1999; Labhasetwar *et al.*, 1998). PEG merupakan polimer hidrofilik dan

relatif inert yang jika ditambahkan pada permukaan nanopartikel akan menghalangi pengikatan protein plasma (opsonisasi) sehingga mencegah berkurangnya dosis obat. Nanopartikel PEGilasi sering disebut dengan nanopartikel “*stealth*” karena tanpa opsonisasi, nanopartikel tersebut tidak akan terdeteksi oleh sistem retikuloendotelial (RES) (Li dan Huang, 2010; Angra *et al.*, 2011). Dengan membentuk kompleks polimer masalah klirens sudah dapat teratasi, tetapi agregasi masih menjadi masalah terhadap partikel berukuran kecil karena tingginya luas area permukaan. Nanopartikel seperti dendrimer, *quantum dots*, dan misel akan rawan terhadap agregasi. Beberapa strategi seperti melapisi dengan *capping agents* dan mengubah zeta potensial (muatan permukaan) dapat digunakan (Li dan Kaner, 2008).

Stabilitas nanopartikel polimer-lipid dapat di kalkulasi dengan mengukur potensial zeta partikel. Jika semua partikel pada suspensi memiliki potensial zeta tertinggi (diatas atau sama dengan +30 mV) dan potensial zeta terendah (diatas atau sama dengan -30 mV), maka partikel tersebut akan memiliki kecenderungan untuk saling tolak-menolak satu sama lain sehingga partikel tidak mudah untuk beraglomerasi (Dave *et al.*, 2017).

2.3.1.3 Pemuatan (*Drug Loading*) dan Pelepasan Obat

Pelepasan obat dari nanopartikel bergantung pada beberapa faktor, diantaranya adalah pH, temperatur, kelarutan obat, desorpsi *surface-bound* atau obat teradsorpsi, difusi obat melalui matriks

nanopartikel, *swelling* dan erosi dari matriks nanopartikel, dan kombinasi antara proses erosi dan difusi (Son *et al.*, 2017; Mura *et al.*, 2013; Siepmann dan Gopferich, 2001).

Tergantung dari tipe nanopartikel yang digunakan, maka pelepasan obat akan berbeda. Nanopartikel polimer dapat disebut *nanocapsules* atau *nanospheres* berdasarkan komposisinya. *Nanospheres* merupakan sistem homogen yang dimana rantai polimer membentuk seperti surfaktan pada pembentukan misel. Sedangkan *nanocapsules* merupakan sistem heterogen dimana obat berada di dalam reservoir yang terdiri atas polimer (seperti vesikel) (Mora-Huertas *et al.*, 2010).

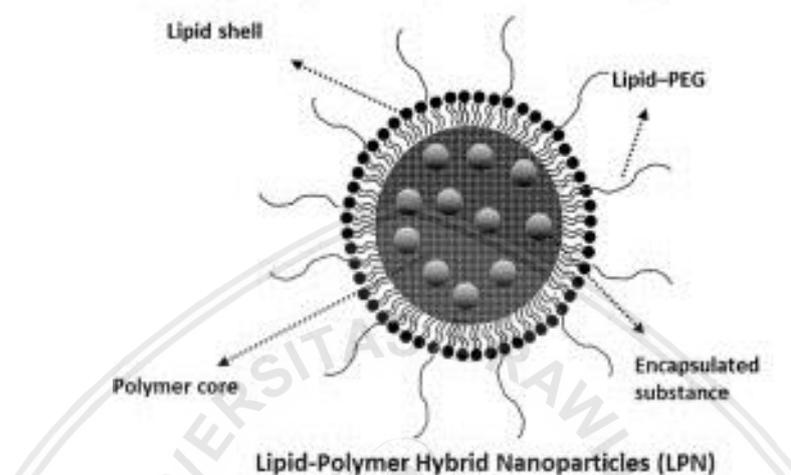
Pada *nanosphere* yang merupakan sistem matriks yang dimana obat secara fisik merata terdispersi, obat dilepaskan melalui proses erosi matriks, diikuti dengan *rapid burst* pelepasan obat yang dikarenakan ikatan obat yang lemah dengan luas area permukaan yang tinggi pada nanopartikel dan kemudian terjadi *sustained release* (Lee dan Yeo, 2015). Disisi lain, pelepasan *nanocapsules* dikontrol oleh difusi obat melalui lapisan polimerik. Jika terdapat interaksi ionik antara obat dengan polimer, maka akan terbentuk kompleks yang akan menghambat pelepasan obat dari kapsul. Hal tersebut dapat dihindari dengan menambahkan *auxiliary agents* seperti *polyethylene oxide-propylene oxide* (PEO-PPO). PEO-PPE akan menurunkan interaksi antara obat dengan matriks kapsul sehingga dapat terjadi pelepasan obat lebih tinggi ke jaringan target (Calvo *et al.*, 1997).

2.3.1.4 Nanopartikel Polimer-Lipid

Nanopartikel polimer (NP) terdiri atas polimer *degradable/nondegradable* dan *hydrophilic/hydrophobic*. Polimer natural yang digunakan dalam NP adalah kitosan, gelatin, sodium alginat, albumin, dll. Pektin merupakan polimer biodegradabel kationik dengan sifat mukoadhesif. Pektin dapat membentuk kompleks dengan mudah pada medium *aqueous* dengan mengenkapsulasi zat terapanetik (Bagre *et al.*, 2013).

Nanopartikel polimer-lipid (LPN) mengkombinasikan karakteristik dari kedua nanopartikel polimerik dan liposom, dan terdiri dari tiga komponen yaitu (1) inti polimer dimana senyawa terapanetik dienkapsulasi, (2) lapisan lipid bagian dalam yang melingkupi inti polimer yang fungsi utamanya adalah untuk memberi biokompatibilitas ke inti polimer, dan (3) lapisan luar lipid-PEG yang berfungsi sebagai lapisan “pengecoh” yang memperpanjang waktu sirkulasi *in vivo* LPN sekaligus memberikan stabilisasi sterik. Selain itu, lapisan lipid bagian dalam juga dapat berfungsi seperti pembatas molekuler yang meminimalkan kebocoran senyawa terapanetik yang dienkapsulasi saat preparasi LPN dan memperlambat laju degradasi polimer produk LPN dengan membatasi difusi air yang masuk sehingga didapatkan *sustained release kinetics*. Oleh karena struktur yang disebutkan seperti di atas, maka LPN akan memiliki kelebihan berupa integritas struktural yang tinggi, stabilitas saat penyimpanan, memiliki kapabilitas *controlled release* karena inti polimer yang dimilikinya, dan

biokompatibilitas serta bioavailabilitas yang tinggi karena lapisan lipid-PEG (Zhang *et al.*, 2008). Deskripsi bentuk nanopartikel polimerik-lipid menurut Zhang *et al.* (2008) dapat dilihat pada Gambar 2.1



Gambar 2.1 Bentuk Nanopartikel Polimerik-Lipid

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Dave *et al.*, (2017) mengenai pembuatan nanopartikel polimerik-lipid yang menggunakan *Poly Lactic Acid* (PLA) sebagai polimer dan lesitin sebagai lipid formulasi F1; F2; F3; F4; F5; F6; F7; F8; dan F9 dengan perbandingan polimer : lipid berturut-turut 1 : 1; 1 : 2; 1 : 3; 2 : 1; 2 : 2; 2 : 3; 3 : 1; 3 : 2; dan 3 : 3 dapat diketahui bahwa semakin tinggi konsentrasi lipid yang digunakan maka ukuran partikel yang terbentuk semakin kecil (F1 – F3 dan F4 – F6). Tetapi jika digunakan perbandingan polimer konsentrasi tinggi dengan lesitin konsentrasi rendah dan perbandingan polimer konsentrasi tinggi dengan lesitin dengan konsentrasi tinggi (F7 dan F9) maka ukuran partikel yang terbentuk akan semakin besar. Dari penelitian tersebut juga dapat diketahui bahwa ukuran partikel terkecil didapatkan dari formulasi F8 dengan perbandingan polimer : pektin sebesar 3 : 2 (Dave *et al.*, 2017).

2.3.2 Metode Pembuatan Nanopartikel dengan Nanopresipitasi

Preparasi *polymeric lipid nanoparticle* dilakukan dengan menggunakan teknik nanopresipitasi. Prosedur yang dilakukan yaitu melarutkan polimer, lipid, dan bahan aktif obat ke dalam suatu pelarut yang selanjutnya disebut sebagai fase organik. Fase organik tersebut ditambahkan tetes demi tetes ke dalam fase aqueous dan distirrer pada suhu ruangan sampai semua pelarut organik menguap (Govender *et al.*, 1999). Berikutnya dilakukan sentrifugasi untuk memisahkan agregat berukuran besar. Supernatan yang dihasilkan diambil dan ini merupakan bagian yang mengandung bahan aktif obat. Kemudian dibilas menggunakan larutan yang sebagai media disolusi untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif. Pembilasan ini digunakan untuk menghilangkan bahan aktif yang tidak terenkapsulasi atau polimer bebas.

Faktor yang perlu dipertimbangkan dalam *polymeric lipid nanoparticle* yaitu ukuran partikel, *z-potential*, dan *entrapment efficiency* bahan aktif obat. Berdasarkan hasil penelitian Yu *et al.*(2016), *polymeric lipid nanoparticle* yang menggunakan PLGA dan egg PC, dengan meningkatnya jumlah lipid, ukuran partikel dan *EE* menurun secara bersamaan sementara potensial zeta meningkat. Dari formulasi dengan ukuran partikel yang lebih kecil dan *EE* yang lebih tinggi tersebutlah yang dipilih untuk eksperimen selanjutnya. Dengan peningkatan rasio lipid terhadap PLGA, ukuran partikel dan *EE* menurun, sedangkan potensial zeta meningkat. Yang pertama mungkin dikaitkan dengan emulsifikasi yang disebabkan oleh lipid, mengarah ke ukuran partikel yang lebih kecil dan *EE* yang lebih rendah. Ketika jumlah PLGA dalam formulasi tersebut

sedikit, obat tidak efisien dimasukkan ke dalam *polymeric lipid nanoparticle*, dan menunjukkan afinitas yang tinggi antara PLGA dan obat. Meningkatnya potensial zeta tersebut mungkin dikarenakan lipid yang netral di permukaan menutupi muatan negatif PLGA (Yu *et al.*, 2016).

2.4 Mekanisme Absorpsi Nanopartikel Polimer-Lipid

Penghantaran obat limfatik pada usus halus merupakan pendekatan alternatif untuk menghindari *first-pass hepatic effect*. Sistem limfatik membentuk jalur jaringan ke seluruh tubuh yang mirip dengan sirkulasi darah, tetapi bedanya jaringan ini hanya bersifat satu arah. Kategori predominan saluran pada sistem limfatik adalah kapiler, *collecting vessels*, *lymph node*, dan *ducts*.

Pada penghantaran oral, *uptake* nanopartikel dilakukan melalui *Payer's patches* pada *gut-associated lymphoid tissue*. *Payer's patches* terdiri atas sel *microfold* (M) yang tersebar di jaringan limfoid dan usus dan dimaksudkan untuk endositosis dan penghantaran obat ke dalam *intraepithelial spaces* dan jaringan limfoid sekitarnya (Brayden dan Baird, 2004). Nanopartikel akan diambil dalam bentuk partikulat oleh usus dan dihantarkan ke berbagai organ sistem limfatik pada tubuh. Dua mekanisme yang memungkinkan dari *uptake* nanopartikel adalah:

- 1) *Uptake* intraseluler oleh sel M *Payer's patches* pada saluran pencernaan
- 2) *Uptake* intraseluler/paraseluler

Selain itu, karena nanopartikel yang akan dibuat mengandung lipid, maka absorpsi akan juga terjadi melalui pembentukan *lipase-mediated chylomicron* ke dalam sistem limfatik. Pencernaan lipid dimulai dari mulut

dengan bantuan enzim lipase. Saat lipid memasuki usus, maka lipid akan terpapar secara langsung oleh lipase yang mengandung jus pankreas dan asam empedu yang disekresi dari kandung empedu liver yang akan memecah vesikel lipid menjadi droplet kecil, seperti trigliserida lebih kecil (TG) yang kemudian lebih lanjut diubah menjadi monogliserida (MG), gliserol, dan asam lemak bebas. MG berinteraksi dengan garam empedu yang diproduksi oleh misel yang menyebrang *barrier* epitel dan kemudian diubah kembali menjadi TG dengan bantuan retikulum endoplasma dan menjadi kilomikron. Kilomikron yang terbentuk tersebut tidak memiliki ukuran yang kecil, sehingga dapat memasuki sirkulasi darah secara langsung ke liver sehingga transport pertama ke pembuluh limfatik diikuti dengan sirkulasi darah melalui *thoracic duct* ke pembuluh jugular sehingga lipid dapat menghindari metabolisme liver (Sung *et al.*, 2009).

Penghantaran limfatik nanopartikel dapat menghindari *first-pass hepatic effect* dan meningkatkan konsentrasi plasma obat. Melalui *uptake* sel M, zat terapan dapat ditransport ke sirkulasi sistemik melalui limfatik usus melalui *thoracic lymph duct*. Pada tingkat kapiler, *intercellular junction* antara sel endotel kapiler limfatik lebih terbuka dibandingkan dengan kapiler darah sehingga menyebabkan *molecular sieving* pada nanopartikel yang berukuran lebih besar secara langsung ke limfatik dan menghindar dari arah kapiler darah. *Uptake* sel M pada nanopartikel ditemukan bergantung pada ukuran nanopartikel, yaitu semakin kecil ukuran maka semakin besar *uptake* yang terjadi (Sanjula *et al.*, 2009). Sehingga, sistem nanopartikel dapat secara efektif meningkatkan bioavailabilitas dan *mean residence time* (MRT) dan meningkatkan efikasi terapan (Sanjula *et al.*, 1995).

2.5 Pektin

Kata 'polimer' berasal dari bahasa Yunani, poli yang berarti 'banyak' dan meros berarti 'bagian atau unit massa molekul yang tinggi'. Setiap molekul terdiri dari sejumlah besar unit struktural tunggal yang tergabung secara teratur dengan ikatan kovalen. Polimer merupakan *giant molecule* yang berat molekulnya tinggi, disebut makromolekul yang terbentuk dari ikatan sejumlah besar molekul kecil, yang disebut monomer. Proses dimana monomer bergabung membentuk polimer dikenal sebagai polimerisasi (Gowariker et.al., 2005). Polimerisasi didefinisikan sebagai reaksi kimia dalam dua atau lebih zat yang tergabung dengan atau tanpa air, panas atau pelarut lainnya yang membentuk molekul dengan berat molekul tinggi. Produk yang diperoleh disebut polimer dan bahan awal dari polimer disebut monomer.

Aplikasi spesifik dari polimer alami dalam formulasi farmasetika termasuk penggunaannya dalam pembuatan implan padat, film, *beads*, mikropartikel, nanopartikel, serta sistem inhalasi dan injeksi dalam formulasi cairan kental (Pandey et.al., 2004). Dalam bentuk sediaan ini, bahan polimer memiliki peran yang berbeda seperti pengikat, pembentuk matriks atau memodifikasi pelepasan obat, pembentuk lapisan film, pengental atau peningkat viskositas, stabilisator, disintegran, *solubiliser*, emulsifier, *suspending agent*, *gelling agent* dan *bioadhesive* (Guo et.al., 1998).

Pektin merupakan polisakarida kompleks yang mengandung esterifikasi residu asam galakturonat dalam suatu rantai α -(1-4). Gugus asam sepanjang rantai secara luas teresterifikasi dengan gugus metoksi dalam produk alami, gugus hidroksil dapat juga terasetilasi. Karakteristik gelatasi pektin dapat

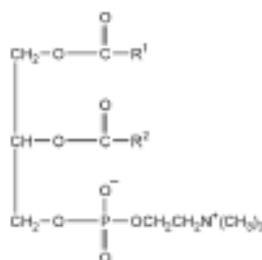
dibagi menjadi 2 tipe yaitu gelatasi *high-methoxy* dan *low-methoxy*, terkadang *low-methoxy* mengandung gugus amina. Gelatasi *high-methoxy* pektin terjadi biasanya pada pH <3,5 (Mohnen, 2008; Sriamornsak, 2011).

2.6 Lesitin

Lesitin dapat digunakan dalam formulasi yang berbasis lipid. Lesitin yang berasal dari fosfolipid tersebut bersifat *biodegradable*, imunogenisitas yang rendah, dan memiliki toksisitas intrinsik yang rendah. Namun, lesitin terdeteksi oleh sistem pertahanan diri sendiri atau *host* dengan cepat karena mereka diserap oleh protein atau sel-sel dan kurangnya stabilitas sterik dalam sirkulasi sistemik. Oleh karena itu, polimer *biodegradable* tertentu dapat digunakan untuk memodifikasi permukaan nanopartikel berbasis lipid. Modifikasi nanopartikel berbasis lipid ini dapat meningkatkan penghantaran obat, meningkatkan absorpsi, dan mengurangi toksisitas obat. Selain itu, lesitin dapat digunakan untuk memperoleh stabilitas dan ukuran partikel yang diinginkan (Vadie, et.al, 1989). Berikut ini merupakan monografi dari lesitin (Gambar 2.2) (Rowe, 2009):

Pemerian : Bentuk bervariasi, mulai dari semilikuid kental hingga padat, tergantung pada kandungan asam lemak bebasnya

Nama lain : *Egg lecithin*; LSC 5050



Struktur kimia :

Gambar 2.2 Struktur Kimia Lesitin (Rowe et al., 2009)

- Berat jenis : 0.97 g/cm³ untuk lesitin cair; 0.5 g/cm³ untuk lesitin serbuk.
- pH : >4 – 7
- Kelarutan : Larut dalam hidrokarbon aromatik dan alifatik hidrokarbon terhalogenasi, asam lemak, serta minyak mineral. Praktis tidak larut dalam minyak sayuran dingin, minyak hewan, air, dan pelarut polar
- Inkompatibilitas : Inkompatibilitas dengan ester karena hidrolisis
- Penyimpanan : Wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya dan oksidasi. Lesitin padat murni harus disimpan dalam wadah tertutup rapat di suhu subfreezing.

2.7 Monografi Bahan

2.7.1 Poloxamer 407

Poloxamer merupakan kopolimer polioksietilen-polioksipropilen nonionik yang biasanya digunakan dalam formulasi farmasetik sebagai agen pengemulsi, pendispersi, atau pelarut.

Keterangan dan spesifikasi lebih lanjut mengenai poloxamer 188 berdasarkan Rowe *et al.* (2009) adalah sebagai berikut:

Rumus empirik : $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$

Sinonim : *Lutrol; Monolan; Pluronic; poloxalkol; poloxamera; polyethylene, propylene glycol copolymer; polyoxyethylene–polyoxypropylene copolymer; Supronic; Synperonic.*

Berat Molekul	: 7.680–9.510
Organoleptis	: Berwarna putih, waxy, tidak memiliki bau, dan tidak memiliki warna
pH	: 5,0-7,4 untuk cairan 2,5% w/v
Densitas	: 1,06 g/cm ³ pada suhu 25°C
Nilai HLB	: 29
Titik Leleh	: 52-57 °C
Tegangan Permukaan:	19,8 mN/m (19,8 dyne/cm) untuk cairan 0,1% w/v pada suhu 25 °C
Stabilitas	: Bentuk cair poloxamer stabil dengan asam, alkali, dan ion metal.
Inkompatibilitas	: Inkompatibel dengan fenol dan paraben

2.7.2 Aseton

Rumus empirik	: C ₃ H ₆ O
Sinonim	: Acetone; 2-propanone; Propanone; 67-64-1; Dimethyl ketone; Methyl ketone
Berat Molekul	: 58.08 g/mol
Organoleptis	: Cairan tidak berwarna dan berbau khas
Kelarutan	: Larut dengan air, benzene, alkohol, dimethylformamide, eter
Titik Leleh	: -95°C
Titik Didih	: 56°C
Stabilitas	: Tidak stabil jika terpapar cahaya matahari langsung
Inkompatibilitas	: Inkompatibel asam dan basa kuat

2.7.3 Metanol

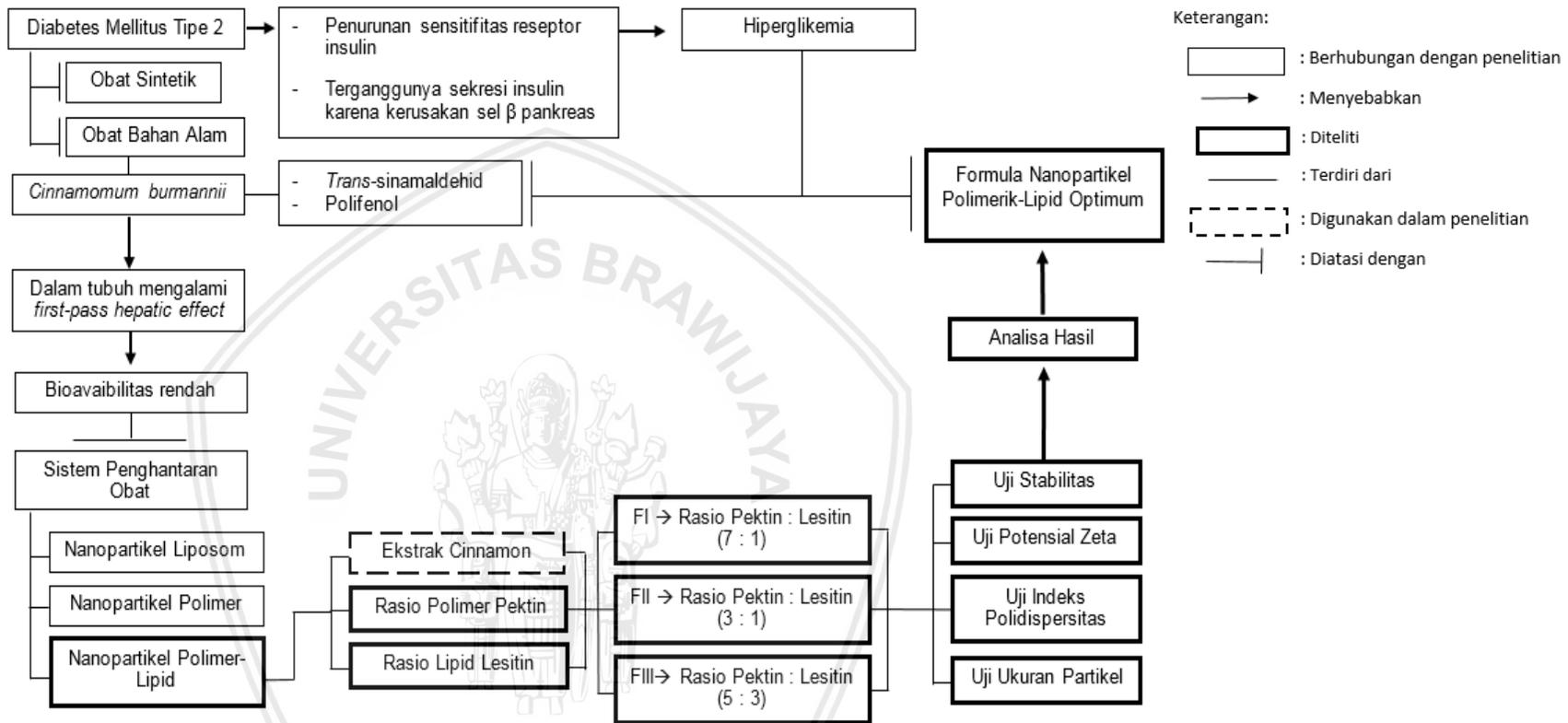
Rumus empirik	: CH ₄ O
Sinonim	: Metil alkohol, carbinol
Berat Molekul	: 32,042 g/mol
Organoleptis	: Cairan tidak berwarna dan berbau khas
Kelarutan	: Larut dengan air, benzene, alkohol, dimethylformamide, eter
Titik Leleh	: -97,6°C
Titik Didih	: 65°C
Inkompatibilitas	: Inkompatibel dengan asam klorida, asam anhidrit, agen pengoksidasi, metal alkali, agen pereduktor.



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



3.2 Penjabaran Kerangka Konsep

Penyakit Diabetes Mellitus (DM) tipe 2 menyebabkan peningkatan kadar gula darah dalam tubuh (PDDI, 2014). DM tipe 2 terjadi karena adanya penurunan sensitifitas reseptor insulin dan terganggunya sekresi insulin karena kerusakan sel beta pankreas. Terapi pengobatan untuk DM ada 2, yaitu obat sintetis dan obat dari bahan alam. *Cinnamomum burmannii* (cinnamon) memiliki kandungan *trans*-cinnamaldehyd, proantosianin, dan polifenol yang dapat menginduksi sekresi insulin dari sel beta pankreas dan meningkatkan sensitifitas sel reseptor insulin. Tetapi penggunaan ekstrak cinnamon langsung secara oral pada tubuh memiliki bioavailabilitas yang rendah karena adanya *first-pass hepatic effect*, oleh karena itu ekstrak cinnamon diformulasikan dalam suatu sistem penghantaran obat yang dapat meningkatkan bioavailabilitasnya di dalam tubuh.

Penelitian ini akan menggunakan sistem penghantaran obat nanopartikel polimer-lipid. Nanopartikel polimer-lipid merupakan nanopartikel yang menggunakan gabungan antara polimer dan lipid. Penggunaan gabungan bahan tersebut akan memiliki keuntungan dari masing-masing bahan. Dari sisi polimer memiliki keunggulan berupa integritas struktural tinggi, meningkatkan waktu lekat pada sel absorpsi, memperantarai pembukaan tight junction secara reversibel pada sel absorpsi sehingga permeabilitas paraseluler partikel hidrofilik meningkat, dan stabilitas pada masa penyimpanan (Kunn *et al.*, 2013; O' Driscoll, 2013). Sedangkan keunggulan dari sisi lipidnya adalah dapat

meningkatkan permeasi usus dan menghindarkan obat mengalami *first-pass metabolic effect* dengan jalur transport limfatik (Rao *et al.*, 2014).

Formulasi nanopartikel yang dapat digunakan salah satunya yaitu menggunakan pektin sebagai polimer dan lesitin sebagai lipid. Alasan pektin digunakan sebagai polimer karena bersifat mukoadhesi pada dinding usus. Sedangkan lesitin sebagai lipid akan dapat meningkatkan *cellular uptake* ketika berada di tempat aksi (seluler).

Sediaan yang telah dibuat akan dievaluasi ukuran partikel, dan stabilitasnya. Hasil evaluasi akan menunjukkan formulasi yang optimum, dimana formulasi nanopartikel yang optimum dapat meningkatkan bioavaibilitas cinnamon di dalam tubuh.

Perbandingan pektin : lesitin pada formulasi FI, FII, dan FIII berturut-turut 7 : 1; 3 : 1; dan 5 : 3 dipilih berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Dave *et al.* (2017) yang memiliki hasil bahwa semakin tinggi konsentrasi lesitin yang digunakan maka ukuran partikel yang terbentuk akan semakin kecil.

3.3 Hipotesis Penelitian

Semakin besar konsentrasi lesitin yang digunakan maka ukuran nanopartikel yang terbentuk akan semakin kecil.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Desain penelitian ini menggunakan metode eksperimental, yaitu penelitian yang menjelaskan adanya hubungan sebab akibat atau pengaruh antar variabel melalui pengujian hipotesa. Metode penelitian dilakukan dengan analisa *post-test only* atau rancangan penelitian dengan melakukan manipulasi formulasi sediaan, kemudian dilihat karakteristik akhir sediaan yang telah dibuat.

4.2 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini meliputi:

1. Variabel Bebas

Variabel rasio pektin terhadap lesitin pada pembuatan nanopartikel polimerik-lipid.

2. Variabel Terikat

Karakteristik nanopartikel polimerik-lipid ekstrak cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) yang terdiri dari ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta.

3. Variabel Kontrol

Kecepatan homogenisasi, lama waktu homogenisasi, dan kecepatan sentrifugasi.

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Universitas Brawijaya yaitu Laboratorium Bahan Alam, Laboratorium Farmasetika, serta Laboratorium Biosains Universitas Brawijaya. Penelitian ini berlangsung antara bulan Januari 2019 hingga bulan Juni 2019.

4.4 Alat dan Bahan

4.4.1 Alat

Peralatan yang digunakan untuk membuat nanopartikel polimerik-lipid ekstrak cinnamon adalah gelas beaker, gelas arloji, pipet tetes, Kromatografi Lapis Tipis, Ultraturrax (IKA), *magnetic stirrer*, *hotplate* (IKA), *overhead stirrer* (IKA), pH meter, sentrifugasi, dan *Particle Size Analyzer* (Malvern Instrumen, Zetasizer ZS).

4.4.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) yang diperoleh dari PT. Borobudur (Purworejo, Jawa Tengah), WFI (PT. Otsuka), pektin (Sigma-Aldrich), lesitin, aseton, metanol, dan poloxamer 407 (PT. Integrated Healthcare Indonesia).

4.5 Definisi Operasional

1. Nanopartikel polimerik-lipid ekstrak kayu manis merupakan nanopartikel yang menggunakan komposisi pektin sebagai polimer dan lesitin sebagai lipid untuk sistem penghantaran ekstrak kayu manis.

2. Nanopresipitasi merupakan teknik dimana fase organik (pektin, lesitin, dan ekstrak kayu manis yang dilarutkan dalam aseton-metanol) diteteskan ke dalam fase air (poloxamer 407 yang dilarutkan dalam WFI) lalu dihomogenkan dan diuapkan komponen pelarut organiknya. Kemudian dilakukan sentrifugasi untuk memisahkan agregat berukuran besar dan dihasilkan supernatan yang merupakan nanopartikel ekstrak kayu manis.
3. Optimum adalah karakteristik fisik yakni ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, dan stabilitas nanopartikel polimerik-lipid ekstrak kayu manis yang sesuai dengan persyaratan spesifikasi yang telah ditetapkan, yaitu ukuran nanopartikel tidak kurang dari 100 nm dan tidak lebih dari 200 nm, potensial zeta tertinggi (diatas atau sama dengan +30 mV) atau potensial zeta terendah (diatas atau sama dengan -30 mV), dan indeks polidispersitas $< 0,7$.

4.6 Prosedur Penelitian

4.6.1 Identifikasi Ekstrak Cinnamon

Skринing kandungan polifenol dilakukan menggunakan metode uji KLT (Kromatografi Lapis Tipis) terhadap ekstrak kayu manis yang diperoleh dari PT. Borobudur. Uji KLT dilakukan dengan menggunakan fase diam Silica Gel dan fase gerak kloroform : metanol dengan perbandingan 9 : 1 dan dengan jarak elusi 8 cm. Pertama-tama dibuat cuplikan ekstrak kayu manis dengan konsentrasi 1% b/v kemudian ditotolkan di plat KLT menggunakan pipa kapiler sebanyak satu totolan. Setelah itu plat KLT dielusi di dalam chamber kaca kemudian disemprot dengan FeCl_3 untuk mendeteksi adanya kandungan polifenol. Menurut

Mousa *et al.* (2013) bercak biru tua hingga kehitaman yang muncul pada plat KLT yang berisi ekstrak kayu manis setelah disemprotkan pereaksi FeCl_3 dapat menandakan positif mengandung polifenol.

4.6.2 Preparasi Nanopartikel Polimerik-Lipid Ekstrak Cinnamon

Preparasi nanopartikel polimerik-lipid ekstrak cinnamon dilakukan dengan menggunakan teknik nanopresipitasi. Pektin dilarutkan dalam 4 mL *Water for Injection* (WFI), kemudian ditambahkan 4 mL aseton sedikit demi sedikit sembari dilakukan pengadukan dengan *magnetic stirrer*. Lesitin dilarutkan dalam 2 mL aseton dan dipanaskan di atas *hotplate* pada suhu $\pm 30^\circ\text{C}$ hingga larut. Ekstrak cinnamon dilarutkan dalam 4 mL metanol yang ditambah dengan 1 mL WFI dan dipanaskan di atas *hotplate* pada suhu $\pm 40^\circ\text{C}$ hingga larut. Larutan lesitin diteteskan secara perlahan ke dalam larutan pektin sembari dilakukan pengadukan dengan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 200 rpm, setelah itu ekstrak cinnamon diteteskan secara perlahan ke dalam campuran pektin dan lesitin sembari dilakukan pengadukan dengan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 200 rpm yang selanjutnya disebut sebagai fase organik. Dibuat larutan *aqueous* poloxamer 407 (1%, w/v) dan hasilnya disebut sebagai fase air. Fase organik kemudian ditambahkan tetes demi tetes ke dalam fase air dengan rasio fase organik : fase air 1 : 10 (v/v) sembari dihomogenkan menggunakan homogenizer (Ultraturax, IKA) pada kecepatan 8000 rpm selama 5 menit. Campuran tersebut dilanjutkan dengan pengadukan menggunakan *overhead stirrer* (IKA) pada suhu ruangan (25°C) selama 24 jam untuk menguapkan komponen pelarut organik. Berikutnya dilakukan

sentrifugasi untuk memisahkan agregat berukuran besar pada kecepatan 5000 rpm selama 10 menit dan pada kecepatan 10000 rpm selama 15 menit. Supernatan yang dihasilkan diambil dan ini merupakan bagian yang mengandung nanopartikel polimerik-lipid ekstrak cinnamon (Yu *et al.*, 2016). Dalam penelitian ini dilakukan optimasi rasio polimer dan lipid yang paling optimal dalam menghasilkan nanopartikel. Ditentukan tiga formulasi nanopartikel polimerik-lipid ekstrak cinnamon dengan rasio jumlah pektin dan lesitin seperti dalam Tabel 4.1 di bawah ini.

Tabel 4.1 Perbandingan Jumlah Komponen Polimer dan Lipid

Formulasi	Rasio Pektin : Lesitin
FI	7 : 1
FII	3 : 1
FIII	5 : 3

4.7 Uji Evaluasi dan Karakterisasi Nanopartikel Polimerik-Lipid

4.7.1 Analisis Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, dan Potensial Zeta

Ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta nanopartikel dievaluasi menggunakan metode *Dynamic Light Scattering* (DLS) dengan alat *Particle Size Analyzer* (Malvern Instrumen, Zetasizer ZS). Evaluasi ini dilakukan terhadap setiap formula untuk mengetahui ketercapaian skala nano spesifikasi yang diinginkan (< 200 nm) pada formula yang dioptimasi (Yu *et al.*, 2016).

4.7.2 Uji Stabilitas

Uji stabilitas ini digunakan untuk mengetahui stabilitas sediaan, untuk memastikan bahwa sediaan tidak akan mengalami perubahan

selama penyimpanan (30 hari). Sediaan nanopartikel disimpan pada suhu 4°C selama 30 hari. Kondisi fisik nanopartikel selama uji tersebut dibandingkan dengan hasil uji organoleptis sediaan sebelum dilakukan penyimpanan (Banker, 1997).

4.8 Rancangan Formula

4.8.1 Formulasi

Dalam penelitian ini terdapat tiga rancangan formula yaitu FI, FII, dan FIII. Rasio pektin : lesitin pada formulasi FI, FII, dan FIII berturut-turut adalah 7 : 1; 3 : 1; dan 5 : 3. Komposisi formula nanopartikel polimerik-lipid dapat dilihat pada Tabel 4.2

Tabel 4.2 Komposisi Formula Nanopartikel Polimer-Lipid Ekstrak Kayu

Komponen	Rasio (v/v)	Manis		
		FI	FII	FIII
Fase Organik:	1			
Ekstrak Cinnamon		200 mg	200 mg	200 mg
Lesitin		16 mg	32mg	48 mg
Pektin		112 mg	96 mg	80 mg
Aseton : Methanol (3 : 2, v/v)		6 mL : 4mL	6 mL : 4mL	6 mL : 4mL
Fase Air:	10			
Larutan Poloxamer 188 1%		0,95 g	0,95 g	0,95 g

4.8.2 Rasionalisasi Formula

Pada penelitian ini nanopartikel polimerik-lipid ekstrak cinnamon dibuat dengan metode nanopresipitasi dengan komponen formula utama

yang terdiri dari ekstrak kayu manis sebagai bahan aktif, pektin sebagai polimer, lesitin sebagai lipid, aseton dan metanol sebagai pelarut (fase organik), WFI, dan poloxamer 407 sebagai surfaktan untuk fase air. Pada formulasi ini dilakukan dengan metode nanopresipitasi. Digunakan metode nanopresipitasi karena metode ini sesuai untuk pelarut yang larut dalam air, seperti aseton dan metanol. Selain itu merupakan metode yang baik untuk menghasilkan nanopartikel berukuran hingga kurang dari 200 nm (Desai *et al.*, 1997; Prokop *et al.*, 2008).

Pada setiap rancangan formulasi (FI, FII, FIII) digunakan ekstrak kayu manis sebesar 200 mg. Ekstrak kayu manis digunakan sebesar 200 mg berdasarkan pertimbangan terhadap literatur uji ekstrak kayu manis *in vivo* pada model hewan uji mencit yang dilakukan oleh Kim *et al.* (2006), Ping *et al.* (2010), Anand *et al.* (2010), Babu *et al.* (2007), dan Jia *et al.* (2009). Pada literatur tersebut dosis ekstrak kayu manis yang digunakan adalah 20, 50, 100, dan 200 mg/kg BB, sehingga diharapkan dengan pemilihan pembuatan sediaan ekstrak kayu manis 200 mg dapat memenuhi kebutuhan penelitian *in vivo* pada model hewan uji mencit di penelitian selanjutnya.

Perbandingan pektin : lesitin pada formulasi FI, FII, dan FIII berturut-turut 7 : 1; 3 : 1; dan 5 : 3 dipilih berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Dave *et al.* (2017) yang memiliki hasil bahwa semakin tinggi konsentrasi lesitin yang digunakan maka ukuran partikel yang terbentuk akan semakin kecil.

Polimer yang digunakan dalam formulasi ini yaitu pektin. Pektin merupakan polimer biodegradabel kationik dengan sifat mukoadhesif. Sifat mukoadhesif dari pektin dapat memperpanjang waktu kontak dengan mukosa usus, sehingga diharapkan bioavailabilitas rute oral ekstrak cinnamon akan meningkat. Selain itu pektin dapat membentuk kompleks dengan mudah pada medium *aqueous* dengan mengenkapsulasi zat terapan (Bagre *et al.*, 2013).

Lipid yang digunakan dalam formulasi ini adalah lesitin. Lesitin dipilih karena lesitin dapat dikombinasikan dengan bahan polimer untuk memperoleh stabilitas dan ukuran nanopartikel yang diinginkan, *biodegradable*, imunogenisitas yang rendah, dan memiliki toksisitas intrinsik yang rendah (Vadiei *et al.*, 1989). Selain itu, lesitin dapat meningkatkan *cellular uptake* ketika berada di tempat aksi (seluler). Hal ini menguntungkan karena komponen aktif akan dilepaskan di dalam sel terutama untuk komponen aktif yang targetnya adalah seluler sehingga diperoleh efektivitas yang baik (Liu *et al.*, 2016).

Aseton dan metanol merupakan pelarut organik polar yang digunakan sebagai pelarut pada fase organik dikarenakan ekstrak cinnamon memiliki sifat hidrofilik, dan pelarut tersebut dapat melarutkan bahan yang bersifat hidrofilik. Poloxamer 407 digunakan sebagai surfaktan untuk fase *aqueous* karena memiliki sifat yang baik sebagai *stabilizer* dan bersifat stabil dalam larutan *aqueous*. Bahan ini juga memiliki kompatibilitas yang sangat baik dengan bahan lainnya dan memiliki karakteristik pelepasan obat yang baik (Rowe, 2009).

4.9 Analisis Data

4.9.1 Analisa Deskripsi

Penelitian ini menggunakan evaluasi organoleptis yang hasilnya diinterpretasikan dengan pengamatan secara langsung atau menggunakan analisa deskripsi. Analisa deskripsi dilakukan dengan membandingkan hasil penelitian dan spesifikasi yang telah dibuat.

4.9.2 Analisa Statistik

Penelitian ini menggunakan evaluasi ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan nilai potensial zeta yang merupakan data numerik. Hasil data numerik dianalisa secara statistik dengan program SPSS 25. Uji statistik yang dilakukan meliputi:

A) Uji Normalitas

Uji normalitas bertujuan untuk mengetahui apakah distribusi suatu data mengikuti atau mendekati distribusi normal. Metode yang digunakan adalah *Shapiro Wilk Test*. Signifikansi dari tes ini adalah:

$p > 0,05$ = Distribusi data normal

$p < 0,05$ = Distribusi data tidak normal

Jika $p > 0,05$ maka distribusi data normal, maka tes yang dilakukan yaitu parametrik. Jika $p < 0,05$ maka distribusi data tidak normal, maka tes yang dilakukan adalah tes non parametrik (Sen,2013).

B) Uji Homogenitas Varian

Tes yang umum digunakan terhadap homogenitas data yang digunakan adalah *Levene's test*. Tes ini dapat menunjukkan

homogenitas dari kelompok yang diambil datanya. Jika hasil yang didapatkan adalah data homogen maka dapat dilakukan uji parametrik (Plichta, 2009).

C) Uji *One Way ANOVA*

Analisis data dilakukan menggunakan uji *One Way ANOVA* karena jenis data yang akan diolah berasal dari tiga kelompok formula, dimana metode *One Way ANOVA* digunakan untuk membandingkan rata-rata data yang lebih dari dua kelompok. Jika pengujian *One Way ANOVA* tidak dapat dilakukan karena tidak memenuhi syarat pengujian parametrik, maka dapat dilakukan transformasi data. Jika hasil transformasi data tidak memenuhi syarat uji parametrik, maka dilakukan pengujian non parametrik dengan metode *Kruskal Wallis* sebagai alternatif pengujian. Jika nilai $p < 0,05$ maka terdapat setidaknya satu data kelompok yang berbeda dari kelompok lain. Analisa dapat dilanjutkan pada pengujian *Post Hoc* dengan *Tukey's Multiple Range Test* (Riyanto, 2010).

D) Uji *Multiple Range Tukey*

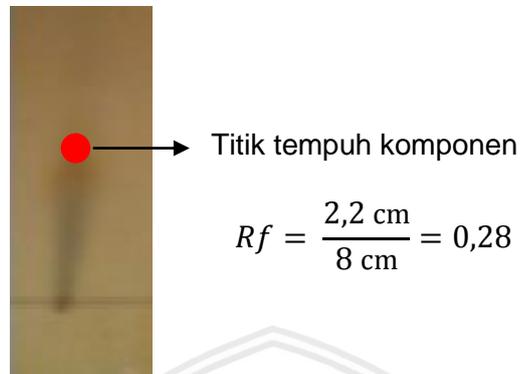
Pengujian *Multiple Range Tukey* dilakukan untuk menentukan data mana yang paling signifikan setelah dilakukan tes ANOVA. Jika hasil tes ANOVA adalah $p > 0,05$ maka H_0 ditolak yang berarti tidak ada perbedaan antara populasi. Jika $p < 0,05$ maka H_1 ditolak yang berarti terdapat perbedaan signifikansi antar rata-rata kelompok (Field, 2009).

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Skrining Kandungan Polifenol Ekstrak Cinnamon

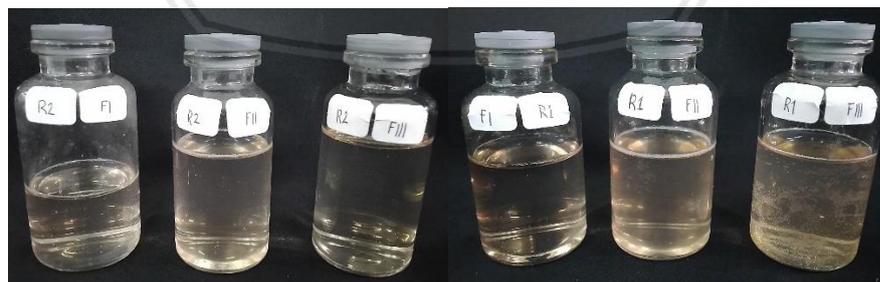
Dilakukan skrining kandungan polifenol menggunakan metode uji KLT (Kromatografi Lapis Tipis) terhadap ekstrak kayu manis yang diperoleh dari PT. Borobudur. Uji KLT dilakukan dengan menggunakan fase diam Silica Gel dan fase gerak kloroform : metanol dengan perbandingan 9 : 1 dan dengan jarak elusi 8 cm. Pertama-tama dibuat cuplikan ekstrak kayu manis dengan konsentrasi 1% b/v kemudian ditotolkan di plat KLT menggunakan pipa kapiler sebanyak satu totolan. Setelah itu plat KLT dielusi di dalam chamber kaca kemudian disemprot dengan FeCl_3 untuk mendeteksi adanya kandungan polifenol. Setelah disemprotkan dengan FeCl_3 pada plat KLT muncul bercak kehitaman. Menurut Mousa *et al.* (2013) bercak biru tua hingga kehitaman yang muncul pada plat KLT yang berisi ekstrak kayu manis setelah disemprotkan pereaksi FeCl_3 dapat menandakan positif mengandung polifenol. Nilai Rf yang didapatkan yaitu 0,28. Plat KLT yang telah disemprotkan dengan pereaksi FeCl_3 dapat dilihat pada Gambar 5.1 dibawah ini.



Gambar 5.1 Hasil Skrining Kandungan Polifenol Ekstrak Cinnamon

5.2 Hasil Organoleptik Nanopartikel Polimer-Lipid Ekstrak Cinnamon

Pengamatan organoleptis dianalisa secara deskriptif yang meliputi bentuk, warna, dan bau dari sediaan nanopartikel polimer-lipid yang telah dibuat. Hasil pengamatan menunjukkan formula FI, FII, dan FIII memiliki bentuk cair, berwarna kecoklatan, dan sedikit memiliki bau khas kayu manis. Bentuk dan warna sediaan nanopartikel dapat dilihat pada Gambar 4.1 dibawah ini.



Gambar 5.2 Sediaan Nanopartikel Polimerik-Lipid Ekstrak Cinnamon

5.3 Hasil Karakterisasi Nanopartikel Polimer-Lipid Ekstrak Cinnamon

Sediaan nanopartikel polimer-lipid yang telah dibuat kemudian dilanjutkan dengan evaluasi karakterisasi yang meliputi analisis ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial. Uji karakterisasi dilakukan dengan metode *Dynamic Light Scattering* (DLS) menggunakan Instrumen Malvern dan *Zetasizer Software* yang dilakukan di Laboratorium Zat Padat Fisika FMIPA Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya. Data formula FI, FII, dan FIII merupakan nilai rata-rata dari masing-masing tiga data ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial sediaan yang dapat dilihat pada Tabel 5.1 di bawah.

Tabel 5.1 Hasil Evaluasi Karakterisasi Nanopartikel Polimer-Lipid Ekstrak

Formula	Ukuran Partikel (nm)	Cinnamon	
		Indeks Polidispersitas (PDI)	Zeta Potensial (mV)
		Rata-rata \pm SD	
FI	259,8 \pm 20,658	0,921 \pm 0,05	-33,783 \pm 0,636
FII	288,8 \pm 12,539	0,773 \pm 0,081	-30,95 \pm 2,334
FIII	171,067 \pm 18,432	0,634 \pm 0,043	-25,317 \pm 0,966

Keterangan: n (jumlah data) = 3

Dari data uji ukuran partikel dilakukan uji analisa statistik berupa uji normalitas data, uji homogenitas, uji *One Way ANOVA*, dan *Post Hoc Tukey's Multiple Range Test*. Uji normalitas data dilakukan dengan metode *Shapiro-Wilk* karena jumlah sampel data kurang dari 50. Berdasarkan hasil uji normalitas diperoleh nilai 0,320 yang menandakan persebaran data normal karena memenuhi nilai $p > 0,05$. Uji homogenitas dilakukan menggunakan *Levene's test* dan didapatkan nilai signifikansi 0,740 yang menandakan data sampel homogen. Karena pada *Levene's test* data memenuhi syarat pengujian parametrik, maka uji analisis statistik dilanjutkan dengan *One Way*

ANOVA. Berdasarkan hasil uji didapatkan nilai 0,014 yang menandakan terdapat perbedaan ukuran partikel yang signifikan pada ketiga formulasi sediaan. Hasil uji *Post Hoc Tukey's Multiple Range Test* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan ukuran partikel yang signifikan pada ketiga formula sediaan, yaitu FII lebih besar dari FI dan FIII, dan ukuran partikel FI lebih besar dari FIII.

Hasil nilai rata-rata indeks polidispersitas FII, dan FIII masuk dalam indeks polidispersitas spesifikasi yaitu $< 0,7$, sedangkan nilai rata-rata indeks polidispersitas FI tidak masuk spesifikasi karena memiliki nilai $> 0,7$. Berdasarkan hasil uji normalitas data rata-rata indeks polidispersitas FI, FII, dan FIII diperoleh nilai 0,371 yang menandakan persebaran data normal karena nilai $p > 0,05$. Uji homogenitas varian dilakukan menggunakan *Levene's test* dan didapatkan nilai signifikansi 0,112 yang menandakan variansi lima data sampel dapat dikatakan setara. Karena pada *Levene's test* sampel memenuhi kriteria, maka uji analisis statistik dilanjutkan dengan *One Way ANOVA*. Berdasarkan hasil uji didapatkan nilai 0,025 yang menandakan terdapat perbedaan indeks polidispersitas yang memiliki nilai makna pada ketiga formulasi sediaan. Hasil uji *Post Hoc Tukey's Multiple Range Test* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan indeks polidispersitas yang signifikan pada FI dengan FII dan FII dengan FIII, tetapi terdapat perbedaan indeks polidispersitas yang signifikan pada FI dengan FIII. Dari hasil uji *Post Hoc Tukey's Multiple Range Test* dapat diketahui bahwa indeks polidispersitas FI lebih besar dari FII dan FIII, dan indeks polidispersitas FII lebih besar dari FIII.

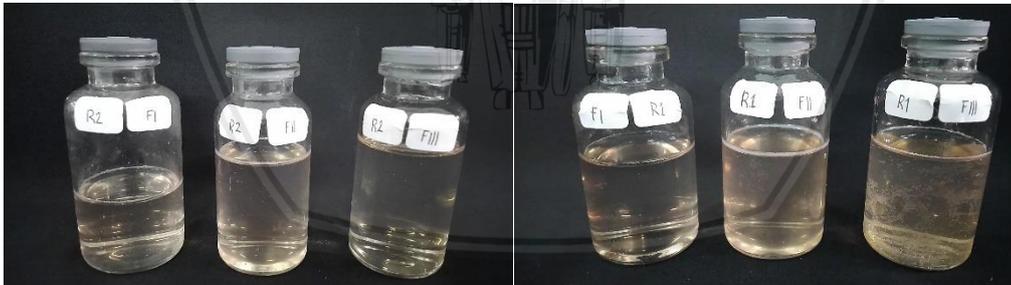
Hasil nilai rata-rata zeta potensial FI dan FII masuk dalam rentang nilai zeta potensial spesifikasi yaitu kurang dari -30 mV, sedangkan nilai zeta potensial FIII tidak masuk rentang nilai spesifikasi karena memiliki nilai lebih dari -30 mV. Berdasarkan hasil uji normalitas data rata-rata zeta potensial FI, FII, dan FIII diperoleh nilai 0,349 yang menandakan persebaran data normal karena nilai $p > 0,05$. Uji homogenitas varian dilakukan menggunakan *Levene's test* dan didapatkan nilai signifikansi 0,135 yang menandakan variansi lima data sampel dapat dikatakan setara. Karena pada *Levene's test* sampel memenuhi kriteria, maka uji analisis statistik dilanjutkan dengan *One Way ANOVA*. Berdasarkan hasil uji didapatkan nilai 0,024 yang menandakan terdapat perbedaan zeta potensial yang memiliki nilai makna pada ketiga formulasi sediaan. Hasil uji *Post Hoc Tukey's Multiple Range Test* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai zeta potensial yang signifikan pada FI dengan FIII. Dari hasil uji *Post Hoc Tukey's Multiple Range Test* dapat diketahui bahwa nilai zeta potensial FIII lebih besar dari FII dan FIII, dan zeta potensial FII lebih besar dari FI.

5.5 Hasil Uji Stabilitas

Uji stabilitas sediaan nanopartikel polimer-lipid dilakukan dengan metode pengamatan organoleptik yang dilakukan 30 hari setelah sediaan nanopartikel disimpan pada suhu 4°C. Hasil pengamatan uji stabilitas dapat dilihat pada Tabel 5.2 dan Gambar 5.3 di bawah ini.

Tabel 5.2 Hasil Uji Stabilitas Nanopartikel Polimerik-Lipid Ekstrak Cinnamon

Formula	Pengamatan Organoleptik	
	Hari ke 0	Hari ke 30
FI	<ul style="list-style-type: none"> - Berwarna kecoklatan - Cair - Berbau khas kayu manis - Tidak terdapat endapan 	<ul style="list-style-type: none"> - Berwarna kecoklatan - Cair - Berbau khas kayu manis - Terdapat sedikit endapan yang mudah terdispersi apabila dikocok perlahan
	FII	<ul style="list-style-type: none"> - Berwarna kecoklatan - Cair - Berbau khas kayu manis - Tidak terdapat endapan
FIII		<ul style="list-style-type: none"> - Berwarna kecoklatan - Cair - Berbau khas kayu manis - Tidak terdapat endapan



Gambar 5.3 Sediaan Nanopartikel Polimerik-Lipid Ekstrak Cinnamon Setelah 30 Hari

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Berdasarkan hasil skrining kandungan ekstrak Cinnamon diketahui positif mengandung senyawa polifenol. Hal tersebut sesuai dengan pernyataan Singh *et al.* (2007) dan Jiao *et al.* (2013) bahwa senyawa kimia utama pada ekstrak *Cinnamomum burmannii* adalah *trans-cinnamaldehyde* dan polifenol. Senyawa-senyawa tersebut merupakan zat yang bertanggung jawab atas aktifitas menguntungkan yang dimiliki cinnamon, yaitu pada kontrol glikemik (Shen *et al.*, 2010), kontrol profil lipid (Ping *et al.*, 2010), aktifitas anti-inflamasi (Koteswara *et al.*, 2007) dan potensi aktifitas antioksidan (Ranjbar *et al.*, 2006).

Hasil organoleptis dianalisa secara dekskriptif dimana hasil yang didapatkan yaitu formula FI, FII, dan FIII memiliki warna kecoklatan dan memiliki bau khas kayu manis. Sediaan nanopartikel diinginkan tidak memiliki bau aseton dan metanol karena pelarut organik yang digunakan dalam pembuatan sediaan menguap saat proses pengadukan dengan *overhead stirrer* yang dilakukan selama 24 jam. Sehingga berdasarkan uji organoleptis diatas diketahui bahwa pelarut organik telah menguap selama proses pengadukan dengan *overhead stirrer* dengan kecepatan 200 rpm selama 24 jam.

Berdasarkan hasil uji ukuran partikel menggunakan alat *Particle Size Analyzer* (PSA) didapatkan nilai ukuran rata-rata partikel FI, FII, dan FIII berturut-turut adalah $259,8 \pm 20,648$ nm; $288,8 \pm 12,539$ nm; dan 171,

067 ± 18,432 nm. Ukuran partikel ketiga formulasi tersebut telah sesuai dengan spesifikasi ukuran nanopartikel menurut Rizvi dan Saleh (2018) yaitu 10-500 nm. Pada penelitian ini diinginkan nanopartikel yang memiliki ukuran < 200 nm, sehingga formulasi FIII masuk dalam rentang spesifikasi yang ditentukan. Spesifikasi ukuran partikel < 200 nm dipilih karena pada penelitian diinginkan nanopartikel yang dapat menghantarkan sediaan obat melalui jalur limfatik Sel M pada *Peyer's Patch* di usus halus dengan baik. Uptake *peyer's patch* dipengaruhi oleh ukuran partikel. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Bachhav *et al.* (2018) yang melakukan penelitian terhadap penghantaran nanopartikel polimer yang berisi rifampisin ke paru-paru melalui uptake *peyer's patch* dapat diketahui bahwa nanopartikel berukuran 100-400 nm dapat di uptake dengan baik oleh *peyer's patch*. Alasan diinginkan ukuran nanopartikel < 200 nm karena menurut studi yang dilakukan oleh Prokop *et al.*, partikel yang memiliki ukuran 200 nm dan lebih besar dari 200 nm memiliki sifat mengaktivasi sistem limfatik dan akan dihilangkan dari sirkulasi lebih cepat (Prokop *et al.*, 2008).

Umumnya, ukuran partikel yang terbentuk oleh homogenisasi dikontrol oleh hubungan antara pemecahan partikel dan koalesen partikel (Akoh, 2008). Pemecahan partikel dikontrol oleh tipe dan jumlah *shear* yang diberikan ke partikel dan resistensi partikel terhadap deformasi, yang ditentukan oleh surfaktan. Laju koalesen partikel ditentukan oleh kemampuan surfaktan untuk adsorb pada permukaan partikel yang baru terbentuk, yang dimana dipengaruhi oleh konsentrasi surfaktan dan aktifitas permukaan (Akoh, 2008). Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Burapapadh *et al.* (2016), ukuran partikel semakin mengecil saat

kecepatan homogenisasi ditingkatkan dari 8000 rpm ke 24000 rpm, dan menurut Maa dan Hsu (1996) waktu optimum homogenisasi adalah 5 menit. Pada penelitian telah digunakan kecepatan homogenisasi sebesar 8000 rpm dengan waktu homogenisasi selama 5 menit. Penggunaan surfaktan pada proses pembuatan sediaan nanopartikel dapat mempengaruhi ukuran partikel yang terbentuk. Pada penelitian ini digunakan poloxamer 407 sebagai surfaktan. Poloxamer 407 merupakan kelas kopolimer triblok larut air non-ionik A-B-A dan B-A-B, dimana A adalah *poly(ethylene oxide)* (PEO) dan B adalah *poly(propylene oxide)* (PPO), Poloxamer memiliki karakter amfifilik pada larutan berkat kelarutan PEO dalam air dan insolubilitas PPO. Sehingga bagian PEO hidrofilik, sedangkan bagian PPO hidrofobik. Poloxamer dapat menutupi droplet fase organik sehingga mengurangi tegangan antarmuka fase organik dan fase air dan menghasilkan ukuran partikel yang lebih rendah (Lin *et al.*, 2015). Selain sebagai surfaktan, poloxamer juga dapat membantu pelepasan obat ke jaringan target karena PEO-PPE akan menurunkan interaksi antara obat dengan matriks sehingga dapat terjadi pelepasan obat lebih tinggi ke jaringan target (Calvo *et al.*, 1997).

Hubungan antara ukuran dapat dijelaskan dengan efek sterik atau kemampuan surfaktan polimerik pada permukaan partikel (Burapapadh *et al.*, 2016). Sebagai hidrokoloid, pektin memiliki grup hidrofobik (golongan metil ester dan amida) yang berjumlah cukup banyak dan cukup mudah diakses pada jangka waktu yang pendek untuk memungkinkan molekul yang mengadsorb untuk menempel dan menyebar pada permukaan, sehingga melindungi partikel yang baru terbentuk (Sriamornsak *et al.*,

2004). Hal tersebut dapat meningkatkan stabilitas nanopartikel polimer-lipid karena pektin dapat mempermudah lesitin untuk mengadsorb pada pektin (Quaglia *et al.*, 2009).

Dari tiga formulasi didapatkan nilai rata-rata indeks polidispersitas (PDI) FI, FII, dan FIII berturut-turut sebesar $0,921 \pm 0,05$; $0,73 \pm 0,081$; $0,634 \pm 0,043$. Indeks polidispersitas digunakan untuk mendeskripsikan tingkat ketidakseragaman distribusi ukuran partikel (Bera, 2015). Nilai PDI lebih kecil dari 0,05 akan memiliki distribusi ukuran partikel yang sangat monodisperse sedangkan nilai PDI yang lebih besar dari 0,7 mengindikasikan bahwa sampel memiliki distribusi ukuran partikel yang sangat luas (Malvern, 2011). Dari ketiga formulasi dapat diketahui bahwa formulasi FIII memenuhi spesifikasi nilai PDI $< 0,7$ sedangkan formulasi FI dan FII tidak memenuhi spesifikasi karena memiliki nilai PDI $> 0,7$. Menurut studi yang dilakukan oleh Dave *et al.* (2017) nilai PDI dapat dipengaruhi oleh konsentrasi polimer dan lipid yang digunakan. Pada studi tersebut diketahui bahwa pada konsentrasi polimer (*Poly Lactic Acid*) yang tinggi maka nilai PDI menunjukkan distribusi ukuran partikel yang sempit (PDI $< 0,2$), tetapi saat konsentrasi polimer tinggi dan konsentrasi lipid (Lesitin) sangat tinggi (lebih dari 15 mg) nilai PDI meningkat drastis menjadi $> 0,3$. Pada formulasi FI dan FII digunakan lesitin dengan konsentrasi 16 mg dan 32 mg yang termasuk dalam kategori tinggi dan konsentrasi pektin 112 mg dan 96 mg yang juga termasuk dalam kategori tinggi, hal tersebut dapat menyebabkan nanopartikel memiliki kecenderungan untuk beraglomerasi dan menimbulkan peningkatan pada nilai PDI (Dave *et al.*, 2017).

Stabilitas nanopartikel polimer-lipid dapat di kalkulasi dengan mengukur potensial zeta partikel. Jika semua partikel pada suspensi memiliki potensial zeta tertinggi (diatas atau sama dengan +30 mV) dan potensial zeta terendah (diatas atau sama dengan -30 mV), maka partikel tersebut akan memiliki kecendrungan untuk saling tolak-menolak satu sama lain sehingga partikel tidak mudah untuk beraglomerasi (Dave *et al.*, 2017). Pada sediaan didapatkan nilai potensial zeta formulasi FI, FII, dan FIII berturut-turut adalah $-33,783 \pm 0,036$; $-30,95 \pm 2,334$; dan $-25,317 \pm 0,966$. Dari semua formulasi dapat dilihat nilai potensial zeta memiliki muatan negatif, hal tersebut dikarenakan pektin pada kondisi terlarut memiliki muatan yang negatif. Dari hasil formulasi dapat diketahui bahwa nilai zeta potensial akan semakin positif seiring dengan bertambahnya konsentrasi lesitin yang digunakan. Hal tersebut dapat terjadi karena lesitin memiliki muatan positif, dan karena pektin memiliki muatan negatif maka lesitin akan beradsorpsi dengan dengan pektin melalui gaya elektrostatis dan menyebabkan peningkatan muatan potensial zeta (Rolin, 2002; Dai *et al.*, 2016). Dari ketiga formulasi, FI dan FII memenuhi spesifikasi nilai potensial zeta terendah yaitu diatas -30 mV sedangkan FIII tidak memenuhi spesifikasi nilai potensial zeta terendah. Meskipun FIII tidak memenuhi spesifikasi nilai potensial zeta terendah yaitu diatas -30 mV, tetapi dalam penelitian menggunakan surfaktan poloxamer 407. Menurut Quaglia *et al.* (2009) meskipun potensial zeta merupakan indikator stabilitas nanopartikel dan muatan elektrik yang tinggi pada permukaan nanopartikel akan mencegah agregasi nanopartikel karena gaya tolak menolak antar partikel dengan nilai zeta potensial diatas ± 30 mV memberikan stabilitas baik, ± 60

mV stabilitas sempurna, ± 20 mV stabilitas jangka pendek, dan ± 5 mV agregasi cepat, tetapi hal tersebut valid untuk surfaktan dengan berat molekuler rendah dan stabilisasi elektrik murni, tetapi tidak untuk stabilizer dengan berat molekul besar seperti poloxamer yang memiliki fungsi utama dengan cara stabilisasi sterik. Dengan poloxamer, nilai potensial zeta ± 20 mV atau lebih rendah dapat memberikan stabilisasi nanopartikel yang cukup karena lapisan adsorpsi polimer atau molekul besar akan menggeser *plane shear* ke jarak yang lebih jauh dari permukaan partikel yang menyebabkan pengurangan potensial zeta yang diukur. Sehingga walaupun pada kasus nanopartikel dengan permukaan yang memiliki muatan tinggi, potensial zeta yang terukur akan relatif rendah. Tetapi meskipun dengan nilai potensial zeta yang rendah, suspensi nanopartikel tetap stabil.

Uji stabilitas sediaan dilakukan dengan pengamatan secara organoleptik. Setelah 30 hari masa penyimpanan pada suhu 4°C, terdapat endapan sedikit endapan pada formulasi FI, FII, dan FIII. Endapan yang terbentuk tersebut dapat dengan mudah terdispersi dengan sedikit pengocokan. Endapan yang terbentuk dapat menunjukkan terjadinya agregasi pada sediaan yang merupakan menyatunya partikel-partikel berukuran kecil yang kemudian membentuk suatu unit dengan ukuran yang lebih besar dan bersifat reversibel. Pembentukan agregasi dapat mempercepat terjadinya koalesens atau fusi, yang mana struktur koloid baru akan terbentuk dan bersifat ireversibel (Yadav *et al.*, 2011). Fusi atau koalesens dapat disebabkan adanya gerak Brown yang menimbulkan tumbukan kuat antar partikel sehingga koloid baru yang terbentuk akan sulit

didispersikan kembali (Stanich *et al.*, 2013). Pada penelitian Dave *et al.*, (2017) menyatakan bahwa penyimpanan nanopartikel polimerik-lipid pada suhu 4°C memiliki sifat lebih stabil dibandingkan pada suhu ruang (25 ± 2 °C). Sehingga suhu 4°C sudah termasuk dalam kondisi yang optimal untuk menyimpan sediaan nanopartikel. Dari studi yang dilakukan Dave *et al.* (2017) juga diketahui bahwa sediaan nanopartikel polimerik-lipid yang disimpan pada suhu ruang menunjukkan adanya peningkatan ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan penurunan zeta potensial yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan suhu penyimpanan 4°C (Dave *et al.*, 2017). Jika jumlah endapan yang terbentuk dari formulasi FI, FII, dan FIII dibandingkan, maka dapat terlihat bahwa formulasi FI memiliki endapan yang terbanyak dan formulasi FIII memiliki endapan yang terkecil. Sehingga dapat diketahui bahwa stabilitas formulasi FIII lebih baik dibandingkan formulasi FI dan FII.

Berdasarkan uji karakterisasi partikel yang berupa uji ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan stabilitas dapat diketahui bahwa formulasi FIII merupakan formulasi yang paling baik diantara ketiga formula karena memenuhi spesifikasi ukuran partikel < 200 nm, dan PDI $< 0,7$. Hal tersebut menunjukkan bahwa rasio lesitin terhadap pektin sebesar 3 : 5 dapat membentuk hasil sediaan nanopartikel polimerik lipid dengan ekstrak cinnamon yang optimal.

6.2 Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini tidak dilakukan evaluasi pengamatan morfologi menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscope*) dan TEM

(*Transmission Electrone Microscope*) untuk melihat bentuk atau visual dari sediaan nanopartikel polimerik-lipid ekstrak Cinnamon. Selain itu tidak dilakukan uji *entrapment efficiency* zat aktif karena keterbatasan bahan dan waktu, sehingga ekstrak yang dijerap oleh nanopartikel polimerik-lipid belum dapat diketahui jumlahnya secara rinci.



BAB VII

KESIMPULAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan uji evaluasi yang didapatkan, disimpulkan bahwa formulasi FIII dengan rasio pektin : lesitin sebesar 5 : 3 merupakan formulasi yang paling optimal dibandingkan dengan dua formulasi lain karena dapat menghasilkan ukuran partikel sesuai dengan spesifikasi ukuran partikel yang diinginkan (< 200 nm). Hasil uji indeks polidispersitas menunjukkan bahwa sediaan formulasi FIII homogen dan berdasarkan nilai potensial zeta tergolong stabil.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, sebaiknya dilakukan uji karakteristik nanopartikel lain seperti uji pengamatan morfologi menggunakan SEM dan TEM serta uji *entrapment efficiency* zat aktif.

DAFTAR PUSTAKA

- Acosta, E., 2009. Bioavailability of nanoparticles in nutrient and nutraceutical delivery. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 14 (1), 3–15.
- Adler, A. I., Stevens, R. J., Manley, S. E., Bilous, R. W., Cull, C. a, & Holman, R. R. (2003). Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney International*, 63(1): 225–232.
- Aggarwal, B.B., Van Kuiken, M.E., et al., 2009. Molecular targets of nutraceuticals derived from dietary spices: potential role in suppression of inflammation and tumorigenesis. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 234 (8), 825–849.
- Akoh *et al.* 2008. *Lipid-based Emulsions and Emulsifiers*. Boca Raton: CRC.
- Alexis, F., Pridgen, E., et al., 2008. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol. Pharm.* 5 (4), 505–515.
- Allen, R. W., Schwartzman, E., Baker, W. L., Coleman, C. I., & Phung, O. J. (2013). Cinnamon Use in Type 2 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Family Medicine*, 11(5): 452–459.
- Altschuler, J., Casella, S., MacKenzie, T., & Curtis, K. (2007). The Effect of Cinnamon on A1C Among Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 30(4): 6–9.
- American Diabetes Association. 2013. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* (27): 5-10. DOI: 10.2337/dc13-S067
- Anand, P., Murali, K. Y., Tandon, V., Murthy, P. S., & Chandra, R. (2010). Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, 186(1): 72–81.
- Anderson, R. A., Broadhurst, C. L., Polansky, M. M., Schmidt, W. F., Khan, A., Flanagan, V.
- Anderson, R. A., Broadhurst, C. L., Polansky, M. M., Schmidt, W. F., Khan, A., Flanagan, V. P., Schoene, N. W., & Graves, D. J. (2004). Isolation and characterization of polyphenol type- A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(1): 65–70.
- Angra, P.K., Rizvi, S.A.A., et al., 2011. Novel approach for preparing nontoxic stealth microspheres for drug delivery. *Eur. J. Chem.* 2, 125–129.
- Araujo, L., Lobenberg, R., et al., 1999. Influence of the surfactant concentration on the body distribution of nanoparticles. *J. Drug Target* 6, 373–385.
- Babu, P., Prabuseenivasan, S., & Ignacimuthu, S. (2007). Cinnamaldehyde-a potential antidiabetic agent. *Phytomedicine*, 14(1): 15–22.

- Bantz, C., Koshkina, O., et al., 2014. The surface properties of nanoparticles determine the agglomeration state and the size of the particles under physiological conditions. Zellner, R., ed. Beilstein J. Nanotechnol. 5, 1774–1786.
- Beejmohun, V., Peytavy-izard, M., Mignon, C., Muscente-paque, D., Deplanque, X., Ripoll, C., & Chapal, N. (2014). Acute effect of Ceylon cinnamon extract on postprandial glycemia: alpha-amylase inhibition, starch tolerance test in rats, and randomized crossover clinical trial in healthy volunteers. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(351): 1–11.
- Beejmohun, V., Peytavy-izard, M., Mignon, C., Muscente-paque, D., Deplanque, X., Ripoll, C., & Chapal, N. (2014). Acute effect of Ceylon cinnamon extract on postprandial glycemia: alpha-amylase inhibition, starch tolerance test in rats, and randomized crossover clinical trial in healthy volunteers. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(351): 1–11.
- Belle, T., Coppieters, K., & Herrath, M. (2011). Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology, and Therapeutic Strategies. *Physiological Review*, 79: 79–118.
- Bera, B. 2015. Nanoporous Silicon Prepared by Vapour Phase Strain Etch and Sacrificial Technique. *Micro*: 42-45.
- Bhattacharyya, D., Singh, S., 2009. Nanotechnology, big things from a tiny world: a review. *Int. J. u- and e-Serv, Sci. Technol.* 2 (3), 29–38.
- Bnouham, M., Ziyat, A., Mekhfi, H., Tahri, A., & Legssyer, A. (2006). Medicinal plants with potential antidiabetic activity - A review of ten years of herbal medicine research (1990- 2000). *International Journal of Diabetes & Metabolism*, 14: 1–25.
- Buchhav *et al.*, Rifampicin Lipid-Polymer hybrid nanoparticles (LIPOMER) for enhanced Peyer's patch uptake. *Int J pharm*(1): 612-622
- Budiarti, Mery. 2018. Characterization of Essential Oil from Fresh Twigs and Leaves *Simplicia* as an Alternative Substitution of *Cinnamomum burmannii* Blume's Bark. *Jurnal Kefarmasian Indonesia: Litbang Jakarta*
- Burapapadh *et al.* 2016. Development of Pectin Nanoparticles Through Mechanical Homogenization for Dissolution Enhancement of Itraconazole. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 11 (3): 365-375.
- Buzea, C., Pacheco, I.I., et al., 2007. Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases* 2(4), MR17-71.
- Calvo, P., Remuñan-López, C., et al., 1997. Chitosan and chitosan/ethylene oxidepropylene oxide block copolymer nanoparticles as novel carriers for proteins and vaccines. *Pharm. Res.* 14, 1431–6143.
- Cao, H., Polansky, M. M., & Anderson, R. A. (2007). Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetraprolin, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 459(2): 214–222.
- Carvalho, D.d.M., Takeuchi, K.P., et al., 2015. Production, solubility and antioxidant activity of curcumin nanosuspension. *Food Sci. Technol. (Campinas)* 35 (1), 115–119.

- Chavanpatil, M.D., Khdair, A., et al., 2007. Polymer-surfactant nanoparticles for sustained release of water-soluble drugs. *J. Pharm. Sci.* 96 (12), 3379–3389.
- Chen, L., Sun, P., Wang, T., Chen, K., Jia, Q., Wang, H., & Li, Y. (2012). Diverse mechanisms of antidiabetic effects of the different procyanidin oligomer types of two different cinnamon species on db/db mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(36): 9144–9150.
- Dai et al. 2016. The Interaction between Zein and Lecithin in Ethanol-Water Solution and Characterization of Zein–Lecithin Composite Colloidal Nanoparticles. *PlosOne* (3): 23-41
- Datta, R., Jaitawat, S., 2006. Nanotechnology - the new frontier of medicine. *Med. J. Armed Forces India* 62 (3), 263–268.
- Dave V., Yadav, R.B., Kushwaha, K., Sharma, S., Agrawal, U., 2017. Lipid-Polymer Hybrid Nanoparticles: Developent & Statistical Optimization of Norfloxacin for Topical Drug Delivery System. *Bioactive Materials*. 2:269-280
- DeFronzo, R.A. 2009. From The Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. Volume 59: 773-795
- Desai, M.P., Labhasetwar, V., et al., 1997. The mechanism of uptake of biodegradable microparticles in Caco-2 cells is size dependent. *Pharm. Res.* 14, 1568–1573.
- Emerich, D.F., Thanos, C.G., 2007. Targeted nanoparticle-based drug delivery and
- Friedman, A.D., Claypool, S.E., et al., 2013. The smart targeting of nanoparticles. *Curr. Pharm. Des.* 19 (35), 6315–6329.
- International Diabetes Federation. 2017. *IDF Diabetes Atlas, 8th Ed.* Belgium: International Diabetes Federation. <http://www.diabetesatlas.org>.
- Jia, Q., Liu, X., Wu, X., Wang, R., Hu, X., Li, Y., & Huang, C. (2009). Hypoglycemic activity of a polyphenolic oligomer-rich extract of *Cinnamomum parthenoxylon* bark in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 16: 744–750.
- Jiao, L., Zhang, X., Huang, L., Gong, H., Cheng, B., Sun, Y., Li, Y., Liu, Q., Zheng, L., & Huang, K. (2013). Proanthocyanidins are the major anti-diabetic components of cinnamon water extract. *Food and Chemical Toxicology*, 56: 398–405.
- Kelly, C., Jefferies, C., et al., 2011. Targeted liposomal drug delivery to monocytes
- Khan, A., Safdar, M., Ali Khan, M. M., Khattak, K. N., & Anderson, R. a. (2003). Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(12): 3215– 3218.
- Khanbabaie, R., Jahanshahi, M., 2012. Revolutionary impact of nanodrug delivery on neuroscience. *Curr. Neuropharmacol.* 10 (4), 370–392.
- Kohane, D.S., 2007. Microparticles and nanoparticles for drug delivery. *Biotechnol. Bioeng.* 96 (2), 203–209.

- Koteswara, Y., Fang, S., & Tzeng, Y. (2007). Evaluation of the anti-inflammatory and antiproliferation tumoral cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 114: 78–85.
- Kou, L., Sun, J., et al., 2013. The endocytosis and intracellular fate of nanomedicines: implication for rational design. *Asian J. Pharm. Sci.* 8, 1–10.
- Labhasetwar, V., Song, C., et al., 1998. Arterial uptake of biodegradable
- Lee, J.H., Yeo, Y., 2015. Controlled drug release from pharmaceutical nanocarriers. *Chem Eng Sci.* 125, 75–84.
- Li, D., Kaner, R.B., 2006. Shape and aggregation control of nanoparticles: not shaken. Not Stirred. *J. Am. Chem. Soc.* 128 (3), 968–975.
- Liu, R., Kay, B.K., et al., 2009. Nanoparticle delivery: targeting and nonspecific binding. *MRS Bull.* 34 (6), 432–440.
- Maa dan Hsu. 1996. Liquid-liquid emulsification by rotor/stator homogenization. *J control Release* 38: 219-228.
- Malvern. 2011. Worldwide M.I Dynamic Light Scattering, Common Terms Defined. Malvern Instruments Limited. UK: Inform White Paper.
- McClements, D.J., 2015. Nanoscale nutrient delivery systems for food applications: improving bioactive dispersibility, stability, and bioavailability. *J. Food Sci.* 80 (7), N1602–N1611.
- McClements, D.J., Li, F., et al., 2015. The nutraceutical bioavailability classification
- McMillan, J., Batrakova, E., et al., 2011. Cell delivery of therapeutic nanoparticles. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 104, 563–601.
- Mohnen D. 2008. Pectin Structure and Biosynthesis. *Curr Opin Plannt Biol*, pp. 266-277.
- Mora-Huertas, C.E., Fessi, H., et al., 2010. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. *Int. J. Pharm.* 385 (1–2), 113–142.
- Mousa *et al.* 2013. Thin layer chromatography, high performance liquid chromatography and melting point for extraction and purification of cinnamic acid from cinnamon bark (*Cinnamon aromaticum*). *Journal of Environmental Studies* 11: 11-18
- Mu, Q., Jiang, G., et al., 2014. Chemical basis of interactions between engineered nanoparticles and biological systems. *Chem. Rev.* 114 (15), 7740–7781.
- Mura, S., Nicolas, J., et al., 2013. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Nat. Mater.* 12, 991–1003.
- Onoue, S., Yamada, S., et al., 2014. Nanodrugs: pharmacokinetics and safety. *Int. J. Nanomed.* 9, 1025–1037.
- Osakwe, O., Rizvi, S.A.A., 2016. Social Aspects of Drug Discovery, Development and Commercialization. Academic Press, Cambridge, MA.
- P., Schoene, N. W., & Graves, D. J. (2004). Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(1): 65–70.

- Park, H.S., Nam, S.H., et al., 2016. Clear-cut observation of clearance of sustainable upconverting nanoparticles from lymphatic system of small living mice. *Sci. Rep.* 6, 27407.
- Pattni, B.S., Chupin, V.V., et al., 2015. New developments in liposomal drug delivery. *Chem. Rev.* 115 (19), 10938–10966.
- Peppas N. A., Buri P. A. 1985. Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. *J Control Release.* 2:257–75.
- Ping, H., Zhang, G., & Ren, G. (2010). Antidiabetic effects of cinnamon oil in diabetic KKAY mice. *Food and Chemical Toxicology*, 48: 2344–2349.
- Prado-Gotor, R., Grueso, E., 2011. A kinetic study of the interaction of DNA with gold nanoparticles: mechanistic aspects of the interaction. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13 (4), 1479–1489.
- Prokop, A., Davidson, J.M., 2008. Nanovehicular intracellular delivery systems. *J. Pharm. Sci.* 97 (9), 3518–3590.
- Quaglia F, Ostacolo L, Mazzaglia A, Villari V, Zaccaria D, Sciortino MT. The intracellular effects of nonionic amphiphilic cyclodextrin nanoparticles in the delivery of anticancer drugs. *Biomaterials* 2009; 30: 374-382.
- Rafehi, H., Ververis, K., & Karagiannis, T. C. (2012). Controversies surrounding the clinical potential of cinnamon for the management of diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14(1): 493–499.
- Ranjbar, A., Ghaseminejad, S., Takalu, H., & Baiaty, A. (2007). Anti oxidante Stress Potential of Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) in Operating Room Personnel; A 215 Before/After Cross Sectional Clinical Trial. *International Journal of Pharmacology*, 3(6): 482–486.
- Ravindran, P. N., Babu, K. N., & Shylaja, M. (2004). Cinnamon and Cassia: The Genus *Cinnamomum*. In C. Press (Ed.), *CRC Press*.
- Rolin, C. 2002. Commercial pectin preparations. In G. B. Seymour, & J. P. Knox (Eds.), *Pectins and their manipulation* (pp. 222–241). Oxford, UK: Blackwell Publishing.
- Rowe, R.C., Sheskey P.J., Quinn, M.E. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th ed.* London: Pharmaceutical Press
- scheme: classifying nutraceuticals according to factors limiting their oral bioavailability. *Ann. Rev. Food Sci. Technol.* 6, 299–327.
- Shaikh, J., Ankola, D.D., et al., 2009. Nanoparticle encapsulation improves oral bioavailability of curcumin by at least 9-fold when compared to curcumin administered with piperine as absorption enhancer. *Eur. J. Pharm. Sci.* 37 (3–4), 223–230.
- Shen, Y., Fukushima, M., Ito, Y., Muraki, E., Hosono, T., Seki, T., & Ariga, T. (2010). Verification of the Antidiabetic Effects of Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) Using Insulin-Uncontrolled Type 1 Diabetic Rats and Cultured Adipocytes. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 74(12): 2418–2425.

- Siepmann, J., Göpferich, A., 2001. Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48 (2–3), 229–247.
- Singh, G., Maurya, S., DeLampasona, M. P., & Catalan, C. a N. (2007). A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. *Food and Chemical Toxicology*, 45(9): 1650-1661.
- Son, G.H., Lee, B.J., et al., 2017. Mechanisms of drug release from advanced drug formulations such as polymeric-based drug-delivery systems and lipid nanoparticles. *J. Pharmaceut. Invest.* <https://doi.org/10.1007/s40005-017-0320-1>.
- Sriamornsak *et al.* 2004. Morphology and Buoyancy of Oil-entrapped Calcium Pectinat Gel Beads. *AAPS J* 6:24
- Sriamornsak P. 2011. Application of Pectin in Oral Drug Delivery. *Expert Opin Deliv.* Pp. 1009-1023.
- Stanich, C.A., Smith, A. R. H., Putzel, G. G., Wartch, C. S., Lamprecht, A.K., Mandal, P., Mann, E. Coarsening Dynamics of Domains in Lipid Membranes. *Biophysical Journal*, 2013, 105(2): 444-454.
- Tan HT. Herbs and spices of Thailand. Singapore: Times Publishing Ltd., Marshall-Cavendish; 2005. pp. 36–7.
- Thirawong N., Nunthanid J. 2007. Mucoadhesive Properties of Various Pectins on Gastrointestinal Mucosa: An in vitro Evaluation using Texture Analyzer. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 67: 132–140.
- Yadav, A.V., Murthy, M.S., Shete, A. S., Sakhare, S. Stability Aspects of Liposomes. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Reserach*, 2011, 45(4): 402-413.
- Zhang, J., Saltzman, M., 2013. Engineering biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery. *Chem. Eng. Prog.* 109 (3), 25–30.
- Zhang, J.M. Chan, F.X. Gu, J.-W. Rhee, A.Z. Wang, A.F. Radovic-Moreno, F. Alexis, R. Langer, O.C. Farokhzad, Self-assembled lipidpolymer hybrid nanoparticles: a robust drug delivery platform, *ACS Nano* 2 (2008) 1696–1702.

Lampiran 1. Data Ukuran Partikel, Indeks Polidispersitas, dan Potensial

Zeta

Ukuran Partikel

	FI	FII	FIII
Replikasi 1	274,4	297,667	184,1
Replikasi 2	245,2	279,933	158,033
Rata-rata ± SD	259,8 ± 20,648	288,8 ± 12, 539	171, 067 ± 18, 432

Indeks Polidispersitas

	FI	FII	FIII
Replikasi 1	0,886	0,672	0,603
Replikasi 2	0,956	0,787	0,664
Rata-rata ± SD	0,921 ± 0,05	0,73 ± 0,081	0,634 ± 0,043

Zeta Potensial

	FI	FII	FIII
Replikasi 1	-33,333	-29,3	-24, 633
Replikasi 2	-34,233	-32,6	-26
Rata-rata ± SD	-33,783 ± 0,036	-30,95 ± 2,334	-25, 317 ± 0,966

Lampiran 2. Hasil Analisa Statistik Ukuran Partikel

Test Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ukuran Partikel	,229	6	,200*	,890	6	,320

a. Lilliefors Significance Correction

Test Homogenitas Varian

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Ukuran Partikel	,307	2	15	,740

Uji *One Way ANOVA*

ANOVA

Ukuran

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	15050,499	2	7525,250	24,451	,014
Within Groups	923,293	3	307,764		
Total	15973,793	5			

Uji *Multiple Range Tukey*

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Ukuran

Tukey HSD

(I) Formulasi	(J) Formulasi	Mean Difference		Sig.	95% Confidence Interval	
		(I-J)	Std. Error		Lower Bound	Upper Bound
F1	F2	-29,0000000	17,5432149	,354	-102,308146	44,308146
	F3	88,7333500*	17,5432149	,030	15,425204	162,041496
F2	F1	29,0000000	17,5432149	,354	-44,308146	102,308146
	F3	117,7333500*	17,5432149	,014	44,425204	191,041496
F3	F1	-88,7333500*	17,5432149	,030	-162,041496	-15,425204
	F2	-117,7333500*	17,5432149	,014	-191,041496	-44,425204

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 3. Hasil Analisa Statistik Indeks Polidispersitas

Tes Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Indeks Polidispersitas	,243	6	,200*	,899	6	,371

a. Lilliefors Significance Correction

Test Homogenitas Varian

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Indeks Polidispersitas	2005232	2	3	,112

Uji *One Way ANOVA*

ANOVA

Indeks Polidispersitas

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,097	2	,049	16,113	,025
Within Groups	,009	3	,003		
Total	,106	5			

Uji *Multiple Range Tukey*

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Indeks Polidispersitas

Tukey HSD

(I) Formulasi	(J) Formulasi	Mean Difference		Sig.	95% Confidence Interval	
		(I-J)	Std. Error		Lower Bound	Upper Bound
Formulasi I	Formulasi II	,2091335	,0549715	,064	-,020577	,438844
	Formulasi III	,3051500*	,0549715	,023	,075440	,534860
Formulasi II	Formulasi I	-,2091335	,0549715	,064	-,438844	,020577
	Formulasi III	,0960165	,0549715	,325	-,133694	,325727
Formulasi III	Formulasi I	-,3051500*	,0549715	,023	-,534860	-,075440
	Formulasi II	-,0960165	,0549715	,325	-,325727	,133694

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 4. Hasil Analisa Statistik Zeta Potensial

Test Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Zeta Potensial	,239	6	,200 [*]	,896	6	,349

a. Lilliefors Significance Correction

Test Homogenitas Varian

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Zeta Potensial	769737	2	3	,135

Uji *One Way ANOVA*

ANOVA

Zeta Potensial

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	74,298	2	37,149	16,428	,024
Within Groups	6,784	3	2,261		
Total	81,082	5			

Uji *Multiple Range Tukey*

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Zeta Potensial

Tukey HSD

(I) Formulasi	(J) Formulasi	Mean Difference			95% Confidence Interval	
		(I-J)	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
Formulasi I	Formulasi II	-2,8333000	1,5037658	,287	-9,117113	3,450513
	Formulasi III	-8,4666500 [*]	1,5037658	,022	-14,750463	-2,182837
Formulasi II	Formulasi I	2,8333000	1,5037658	,287	-3,450513	9,117113
	Formulasi III	-5,6333500	1,5037658	,066	-11,917163	,650463
Formulasi III	Formulasi I	8,4666500 [*]	1,5037658	,022	2,182837	14,750463
	Formulasi II	5,6333500	1,5037658	,066	-,650463	11,917163

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 5. Hasil Ukuran Partikel dan PDI Formulasi FI

Size Distribution Report by Intensity
v2.2



Sample Details

Sample Name: F1 1
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 23 Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33 Viscosity (mPa.s): 0.8872
Material Absorbtion: 0.500 Measurement Date and Time: Monday, February 25, 201...

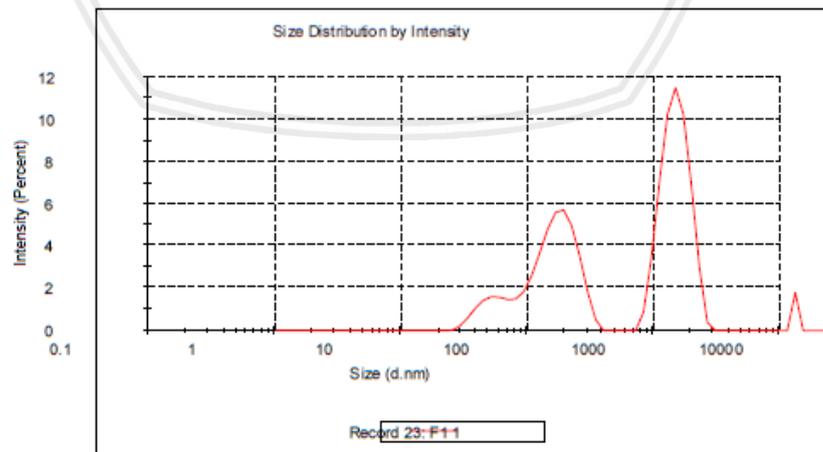
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 60
Count Rate(kcps): 356.5 Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 8

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 339.2	Peak 1: 627.9	52.8	156.2
Pdl: 0.951	Peak 2: 70.97	37.5	25.79
Intercept: 0.936	Peak 3: 20.96	7.9	4.870

Result quality **Refer to quality report**



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: F1 2
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 24 Dispersant RI: 1.330
 Material RI: 1.33 Viscosity (mPa.s): 0.8872
 Material Absorbtion: 0.500 Measurement Date and Time: Monday, February 25, 201...

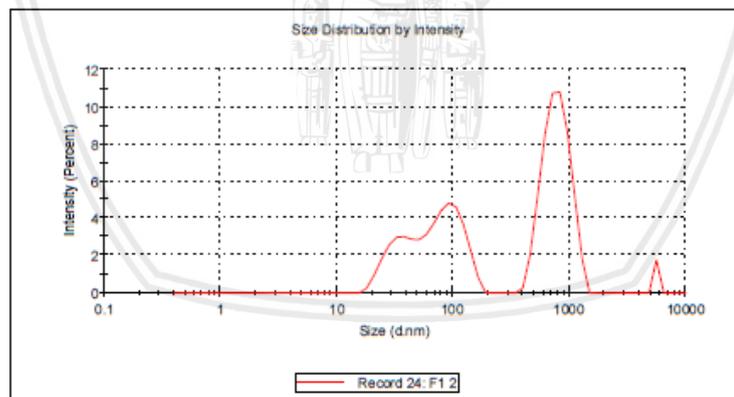
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 60
 Count Rate (kcps): 348.9 Measurement Position (mm): 4.65
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 8

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 325.8	Peak 1: 787.9	51.8	201.2
PdI: 0.629	Peak 2: 91.18	29.5	28.97
Intercept: 0.926	Peak 3: 35.99	16.9	9.426

Result quality Refer to quality report



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: F1 3
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 25 Dispersant RI: 1.330
 Material RI: 1.33 Viscosity (mPa.s): 0.8872
 Material Absorption: 0.500 Measurement Date and Time: Monday, February 25, 201...

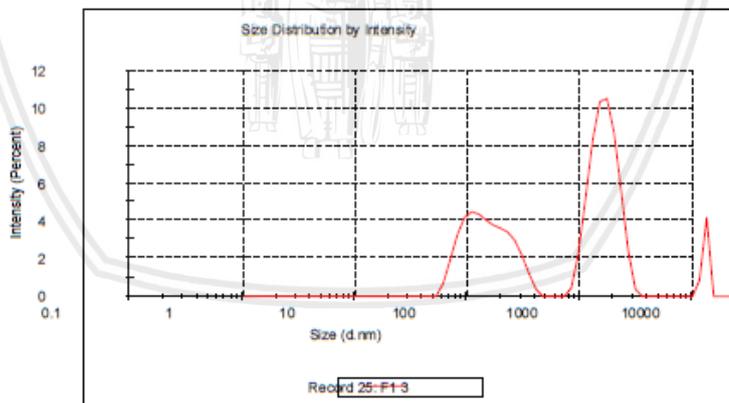
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 60
 Count Rate (kcps): 325.6 Measurement Position (mm): 4.65
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 8

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm):	261.5		
Pdi:	0.857		
Intercept:	0.909		
Peak 1:	689.5	54.2	187.5
Peak 2:	65.88	40.8	31.41
Peak 3:	5430	5.0	285.6

Result quality **Refer to quality report**



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: F1 4
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 26 Dispersant RI: 1.330
 Material RI: 1.33 Viscosity (mPa.s): 0.8872
 Material Absorption: 0.500 Measurement Date and Time: Monday, February 25, 201...

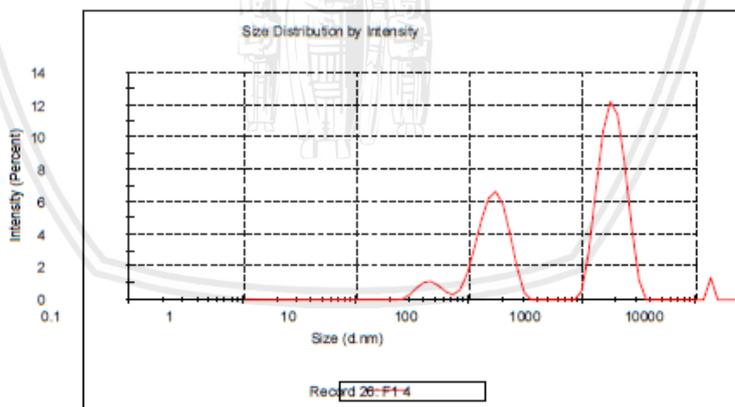
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 60
 Count Rate (kcps): 348.2 Measurement Position (mm): 4.65
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 8

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm):	341.2		
PdI:	0.851		
Intercept:	0.925		
Peak 1:	756.2	58.1	193.1
Peak 2:	66.78	35.6	19.34
Peak 3:	18.27	5.0	4.396

Result quality **Refer to quality report**



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: F1 5
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 27 Dispersant RI: 1.330
 Material RI: 1.33 Viscosity (mPa.s): 0.8872
 Material Absorbion: 0.500 Measurement Date and Time: Monday, February 25, 201...

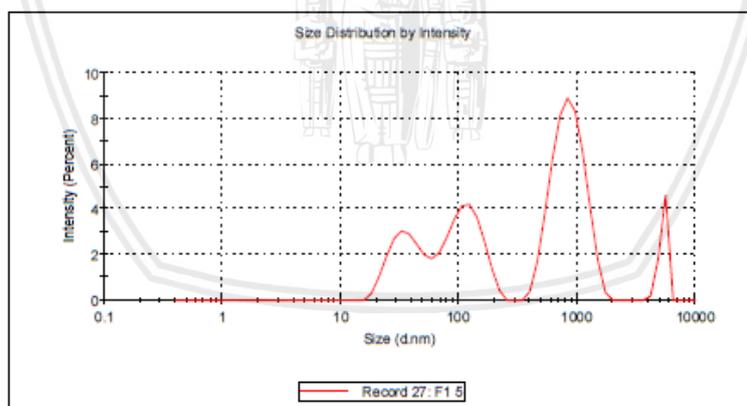
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 60
 Count Rate (kcps): 335.3 Measurement Position (mm): 4.65
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 8

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 235.9	Peak 1: 867.3	49.4	263.5
Pdi: 0.802	Peak 2: 114.2	26.2	37.66
Intercept: 0.931	Peak 3: 37.20	17.9	11.22

Result quality Refer to quality report



Lampiran 6. Hasil Ukuran Partikel dan PDI Formulasi FII

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: F2 1

SOP Name: mansettings.nano

General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 1 Dispersant RI: 1.330
Material RI: 1.33 Viscosity (mPa.s): 0.8872
Material Absorption: 0.500 Measurement Date and Time: Monday, February 25, 201...

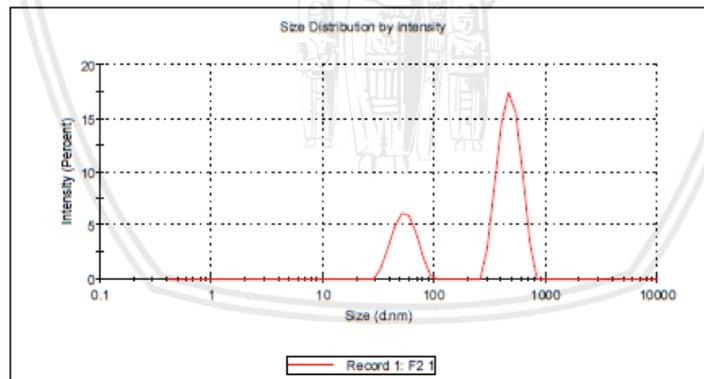
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 70
Count Rate (kcps): 179.9 Measurement Position (mm): 4.65
Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 7

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 381.4	Peak 1: 474.6	72.3	103.6
Pdl: 0.666	Peak 2: 54.70	27.7	12.86
Intercept: 0.935	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Refer to quality report



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: F2 2
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 2 Dispersant RI: 1.330
 Material RI: 1.33 Viscosity (mPa.s): 0.8872
 Material Absorbtion: 0.500 Measurement Date and Time: Monday, February 25, 201...

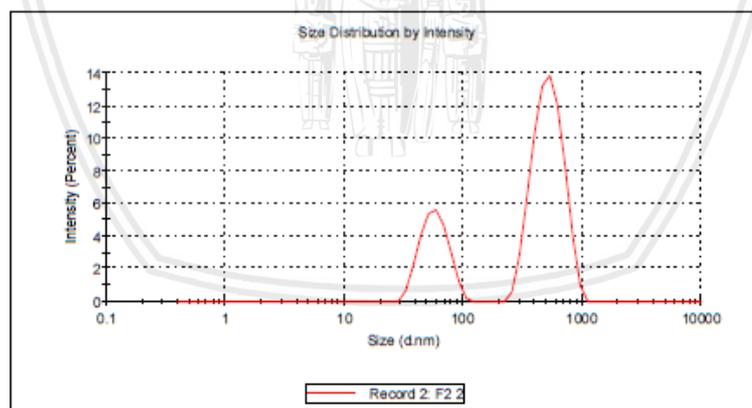
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 7.0
 Count Rate (kcps): 167.9 Measurement Position (mm): 4.65
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 7

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 396.5	Peak 1: 526.9	72.9	147.5
PDI: 0.581	Peak 2: 58.27	27.1	14.94
Intercept: 0.939	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Refer to quality report



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: F2 3
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 3 Dispersant RI: 1.330
 Material RI: 1.33 Viscosity (mPa.s): 0.8872
 Material Absorbtion: 0.500 Measurement Date and Time: Monday, February 25, 201...

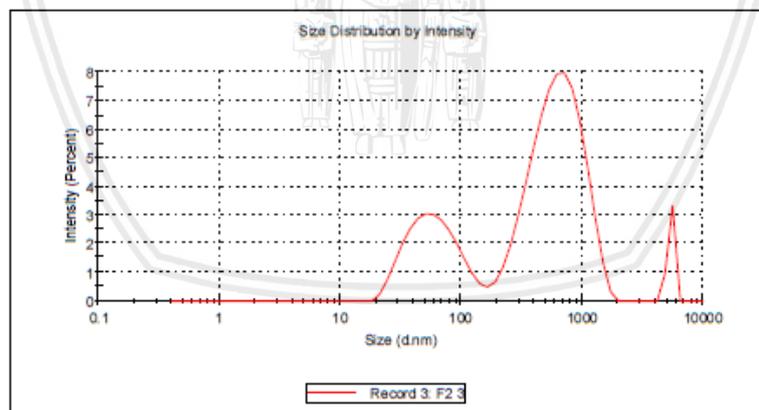
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 70
 Count Rate (kcps): 173.4 Measurement Position (mm): 4.65
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 7

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 296.9	Peak 1: 667.1	69.1	305.3
PDI: 0.770	Peak 2: 63.57	26.6	30.86
Intercept: 0.923	Peak 3: 5391	4.3	315.8

Result quality Refer to quality report



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: F2.4
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 4 Dispersant RI: 1.330
 Material RI: 1.33 Viscosity (mPa.s): 0.8872
 Material Absorbtion: 0.500 Measurement Date and Time: Monday, February 25, 201...

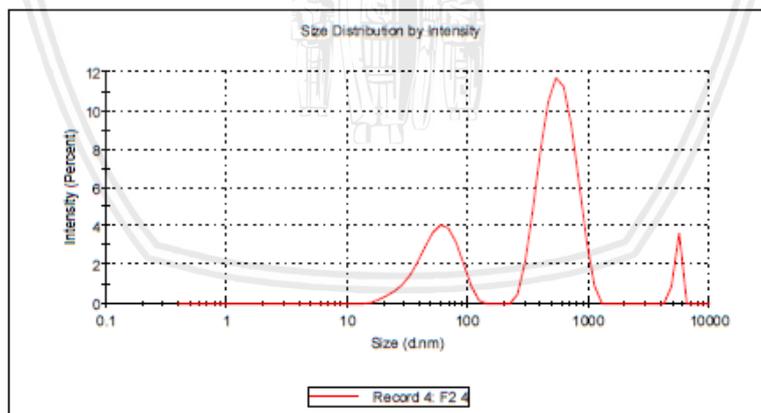
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 70
 Count Rate (kcps): 175.4 Measurement Position (mm): 4.65
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 7

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 302.1	Peak 1: 574.3	68.5	179.7
Pdl: 0.775	Peak 2: 58.36	26.9	21.20
Intercept: 0.924	Peak 3: 5411	4.6	301.4

Result quality **Refer to quality report**



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: F2 5
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 5 Dispersant RI: 1.330
 Material RI: 1.33 Viscosity (mPa.s): 0.8872
 Material Absorption: 0.500 Measurement Date and Time: Monday, February 25, 201...

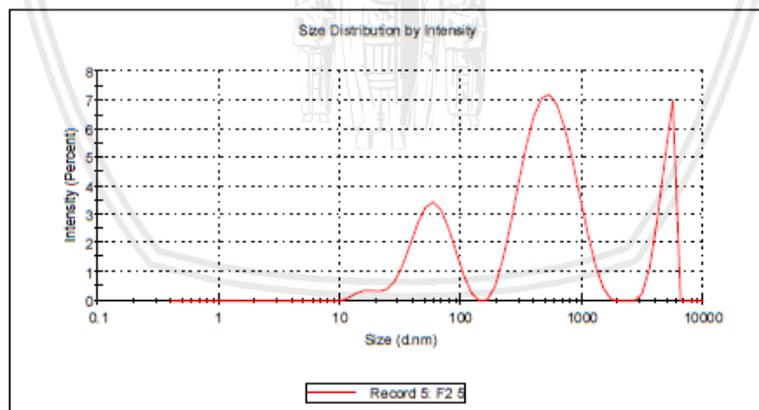
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 70
 Count Rate (kcps): 178.3 Measurement Position (mm): 4.65
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 7

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 292.0	Peak 1: 576.0	60.0	262.2
Pdl: 0.883	Peak 2: 58.91	22.4	21.16
Intercept: 0.928	Peak 3: 4899	16.2	681.1

Result quality Refer to quality report



Lampiran 7. Hasil Ukuran Partikel dan PDI Formulasi FIII

Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: F3 1
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 33 Dispersant RI: 1.330
 Material RI: 1.33 Viscosity (mPa.s): 0.8872
 Material Absorbtion: 0.500 Measurement Date and Time: Monday, February 25, 201...

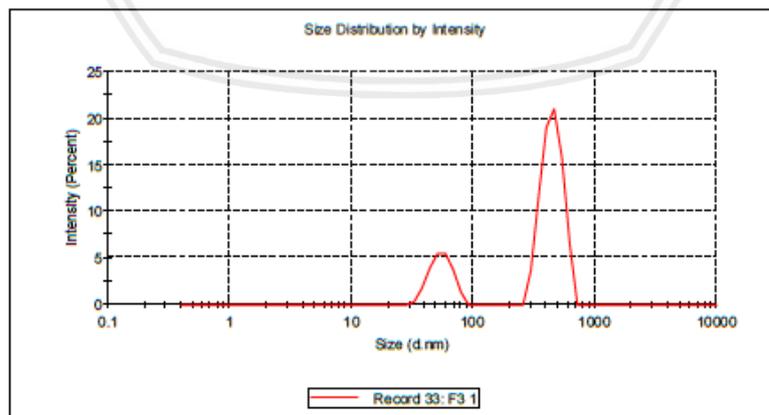
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 70
 Count Rate(kcps): 210.5 Measurement Position (mm): 4.65
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 7

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm):	321.2		
Pdi:	0.718		
Intercept:	0.951		
Peak 1:	446.3	77.6	85.21
Peak 2:	54.86	22.4	11.25
Peak 3:	0.000	0.0	0.000

Result quality Refer to quality report



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: F3 2
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 34 Dispersant RI: 1.330
 Material RI: 1.33 Viscosity (mPa.s): 0.8872
 Material Absorption: 0.500 Measurement Date and Time: Monday, February 25, 201...

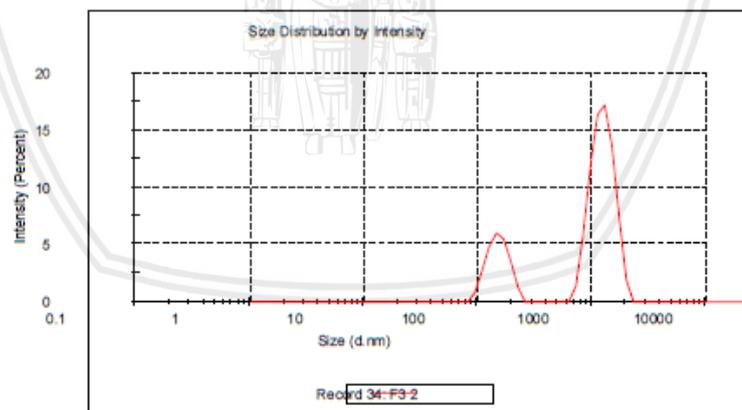
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 70
 Count Rate (kcps): 212.1 Measurement Position (mm): 4.85
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 7

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...)
Z-Average (d.nm): 371.8	Peak 1: 515.8	75.3	119.3
Pdl: 0.543	Peak 2: 61.46	24.7	13.25
Intercept: 0.940	Peak 3: 0.000	0.0	0.000

Result quality Refer to quality report



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: F3 3
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 35 Dispersant RI: 1.330
 Material RI: 1.33 Viscosity (mPa.s): 0.8872
 Material Absorbtion: 0.500 Measurement Date and Time: Monday, February 25, 201...

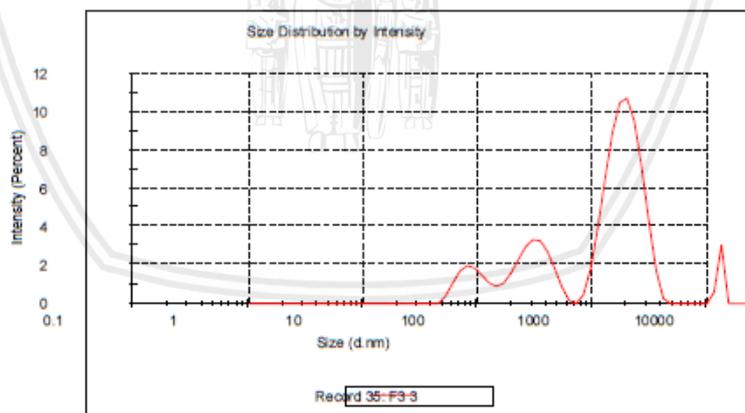
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 70
 Count Rate(kcps): 200.2 Measurement Position (mm): 4.65
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 7

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 165.4	Peak 1: 812.2	65.3	266.1
Pdl: 0.873	Peak 2: 127.6	20.8	42.71
Intercept: 0.935	Peak 3: 37.25	10.3	10.44

Result quality **Refer to quality report**



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: F3 4
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 36 Dispersant RI: 1.330
 Material RI: 1.33 Viscosity (mPa.s): 0.8872
 Material Absorbion: 0.500 Measurement Date and Time: Monday, February 25, 201...

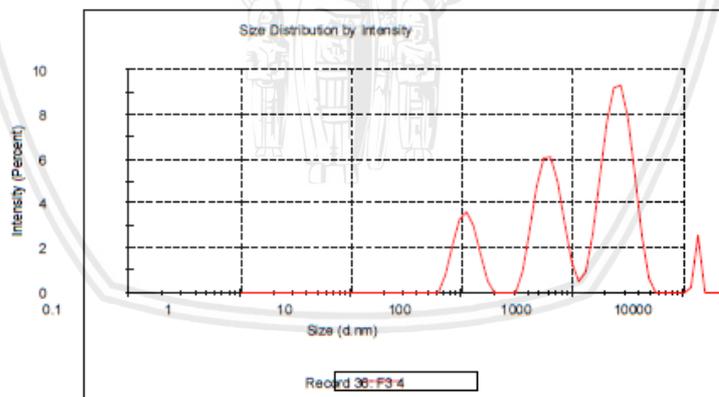
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 70
 Count Rate (kcps): 206.2 Measurement Position (mm): 4.65
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 7

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 201.2	Peak 1: 1064	51.5	315.7
Pd: 0.793	Peak 2: 251.4	30.5	68.35
Intercept: 0.933	Peak 3: 44.07	15.1	9.749

Result quality **Refer to quality report**



Size Distribution Report by Intensity

v2.2



Sample Details

Sample Name: F3 5
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 37 Dispersant RI: 1.330
 Material RI: 1.33 Viscosity (mPa.s): 0.8872
 Material Absorption: 0.500 Measurement Date and Time: Monday, February 25, 201...

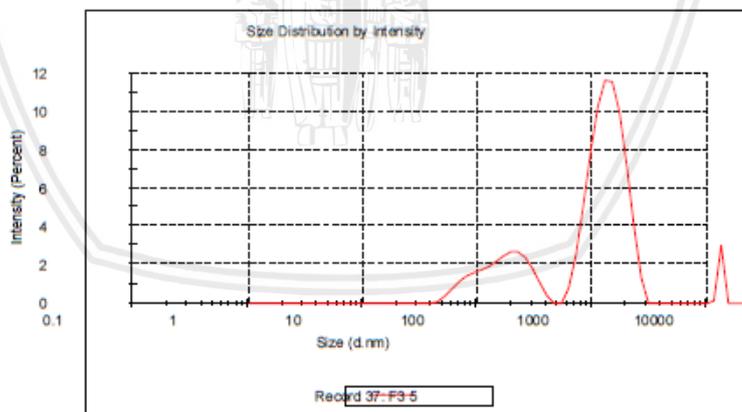
System

Temperature (°C): 25.0 Duration Used (s): 70
 Count Rate (kcps): 197.1 Measurement Position (mm): 4.65
 Cell Description: Disposable sizing cuvette Attenuator: 7

Results

	Size (d.nm...)	% Intensity	St Dev (d.n...)
Z-Average (d.nm): 185.7	Peak 1: 583.6	71.9	189.0
PdI: 0.756	Peak 2: 72.11	24.9	34.36
Intercept: 0.932	Peak 3: 5528	3.2	151.8

Result quality **Refer to quality report**



Lampiran 8. Hasil Potensial Zeta Formulasi FI

Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: F1 1
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 28 Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Monday, February 25, 2019 3:00:00 PM Viscosity (cP): 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 78.5

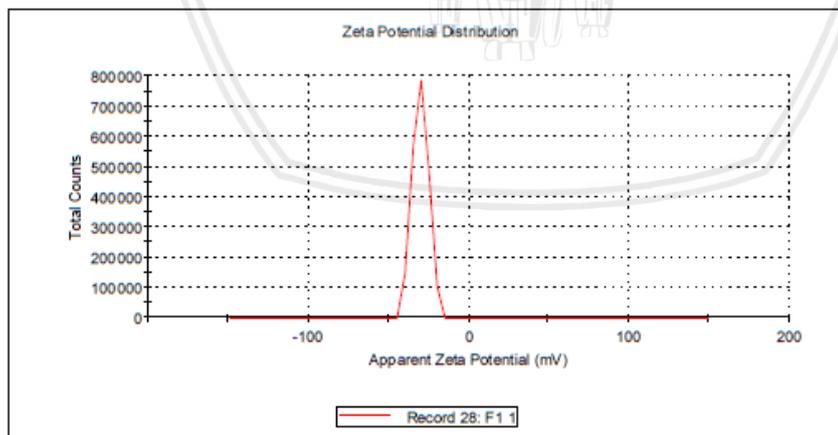
System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 12
Count Rate (kcps): 833.5 Measurement Position (mm): 4.50
Cell Description: Zeta dip cell Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -30.1	Peak 1: -30.1	100.0	4.93
Zeta Deviation (mV): 4.93	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.209	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality **Good**



Zetasizer Ver. 7.01
Serial Number: MAL1061025

File name: Miranda 2019.dts
Record Number: 28

Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: F1 2
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

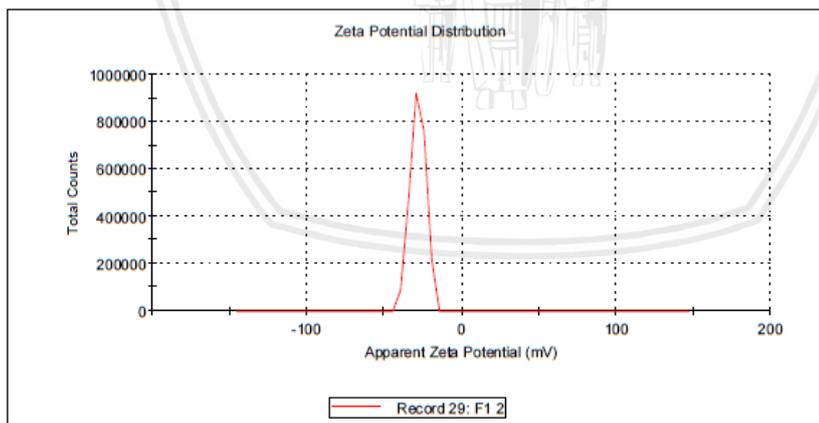
File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 29 Dispersant RI: 1.330
 Date and Time: Monday, February 25, 2019 3:... Viscosity (cP): 0.8872
 Dispersant Dielectric Constant: 78.5

System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 12
 Count Rate (kcps): 280.3 Measurement Position (mm): 4.50
 Cell Description: Zeta dip cell Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -28.3	Peak 1: -28.3	100.0	4.91
Zeta Deviation (mV): 4.91	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.225	Peak 3: 0.00	0.0	0.00
Result quality Good			



Zetasizer Ver: 7.01
 Serial Number: MAL1081025

8.26 x 11.69 in



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: F1 3
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 30 Dispersant RI: 1.330
 Date and Time: Monday, February 25, 2019 3:... Viscosity (cP): 0.8872
 Dispersant Dielectric Constant: 78.5

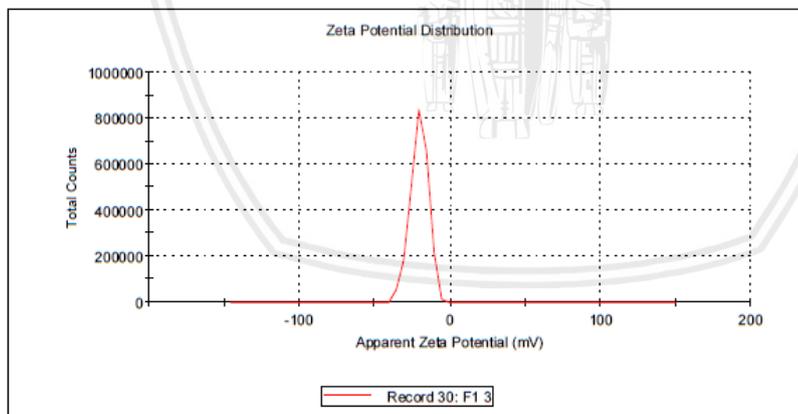
System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 12
 Count Rate (kcps): 598.9 Measurement Position (mm): 4.50
 Cell Description: Zeta dip cell Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -20.6	Peak 1: -20.6	100.0	5.89
Zeta Deviation (mV): 5.89	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.229	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality **Good**



Zetasizer Ver: 7.01
 Serial Number: MAL1061025

0.26 x 11.69 in



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: F1 4
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

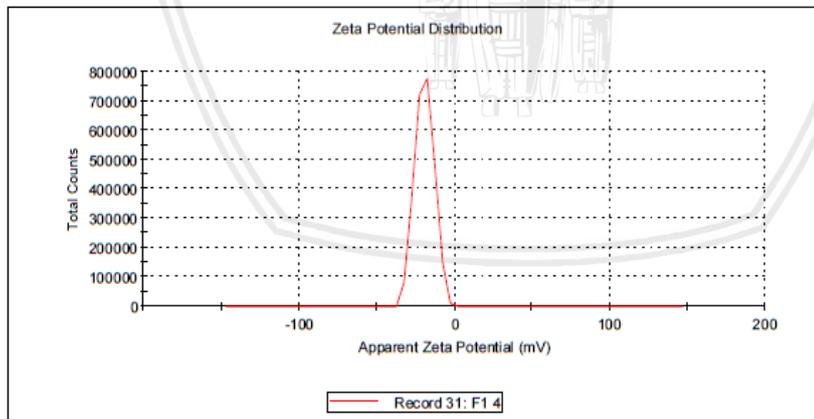
File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 31 Dispersant RI: 1.330
 Date and Time: Monday, February 25, 2019 3:... Viscosity (cP): 0.8872
 Dispersant Dielectric Constant: 78.5

System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 12
 Count Rate (kcps): 394.1 Measurement Position (mm): 4.50
 Cell Description: Zeta dip cell Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -19.5	Peak 1: -19.5	100.0	6.05
Zeta Deviation (mV): 6.05	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.233	Peak 3: 0.00	0.0	0.00
Result quality Good			



Zetasizer Ver. 7.01
 Serial Number : MAL1061025

8.26 x 11.69 in
 26 F



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: F1 5
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

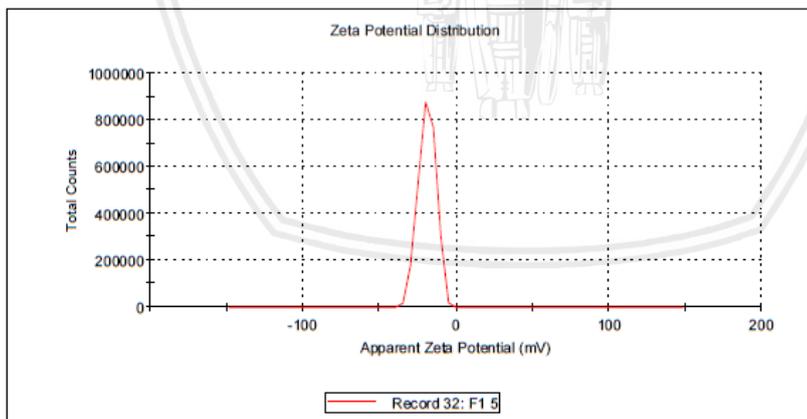
File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 32 Dispersant RI: 1.330
 Date and Time: Monday, February 25, 2019 3:00:00 PM Viscosity (cP): 0.8872
 Dispersant Dielectric Constant: 78.5

System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 12
 Count Rate (kcps): 603.2 Measurement Position (mm): 4.50
 Cell Description: Zeta dip cell Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -19.0	Peak 1: -19.0	100.0	5.62
Zeta Deviation (mV): 5.62	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.235	Peak 3: 0.00	0.0	0.00
Result quality Good			



Zetasizer Ver. 7.01
 Serial Number: MAL1061025

8.276 x 11.69 in
 26 F.



Lampiran 9. Hasil Potensial Zeta Formulasi FII

Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: F2 1
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 8 Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Monday, February 25, 2019 10... Viscosity (cP): 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 78.5

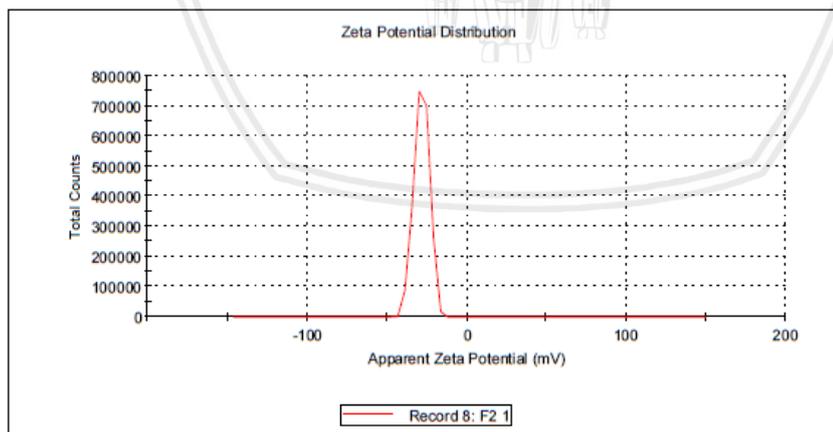
System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 14
Count Rate (kcps): 112.6 Measurement Position (mm): 4.50
Cell Description: Zeta dip cell Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -28.4	Peak 1: -28.4	100.0	4.70
Zeta Deviation (mV): 4.70	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.186	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality **Good**



Zetasizer Ver: 7.01
Serial Number : MAL1061025

8.26 x 11.69 in
File:
Rec:
28 F



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: F2 2
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts **Dispersant Name:** Water
Record Number: 9 **Dispersant Rt:** 1.330
Date and Time: Monday, February 25, 2019 10... **Viscosity (cP):** 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 78.5

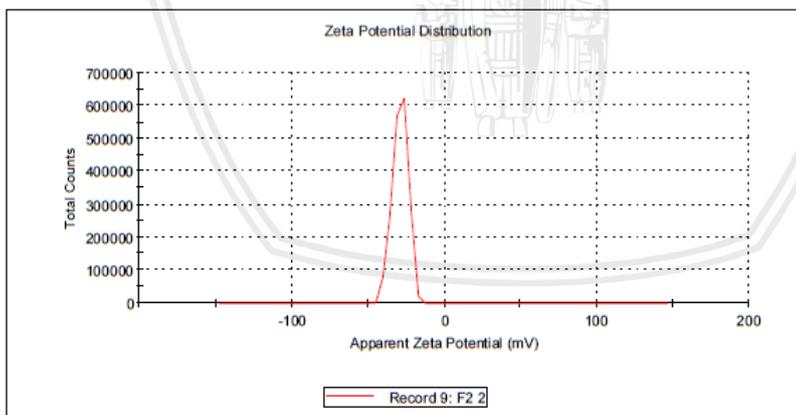
System

Temperature (°C): 25.0 **Zeta Runs:** 12
Count Rate (kcps): 172.9 **Measurement Position (mm):** 4.50
Cell Description: Zeta dip cell **Attenuator:** 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -29.1	Peak 1: -29.1	100.0	5.06
Zeta Deviation (mV): 5.06	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.199	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality Good



Zetasizer Ver: 7.01
 Serial Number: MAL1061025

8.26 x 11.69 in



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: F2 3
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

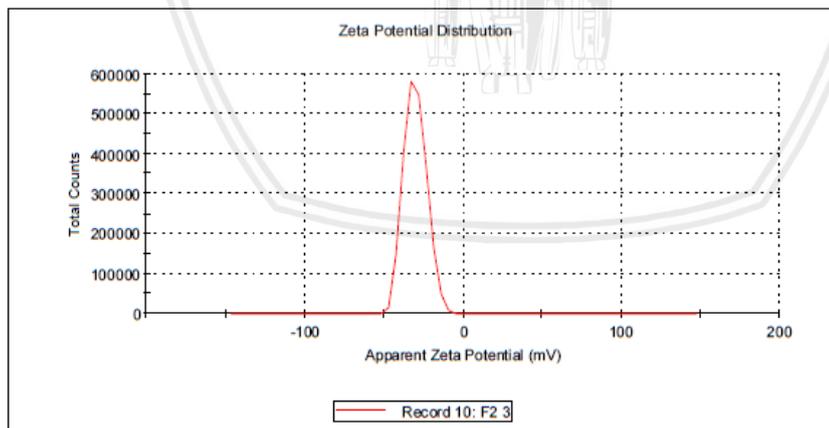
File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 10 Dispersant RI: 1.330
 Date and Time: Monday, February 25, 2019 10... Viscosity (cP): 0.8872
 Dispersant Dielectric Constant: 78.5

System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 12
 Count Rate (kcps): 317.2 Measurement Position (mm): 4.50
 Cell Description: Zeta dip cell Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -30.4	Peak 1: -30.4	100.0	6.97
Zeta Deviation (mV): 6.97	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.201	Peak 3: 0.00	0.0	0.00
Result quality Good			



Zetasizer Ver. 7.01
 Serial Number: MAL1061025

8.26 x 11.69 in
 2019



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: F2 4
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 11 Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Monday, February 25, 2019 10... Viscosity (cP): 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 78.5

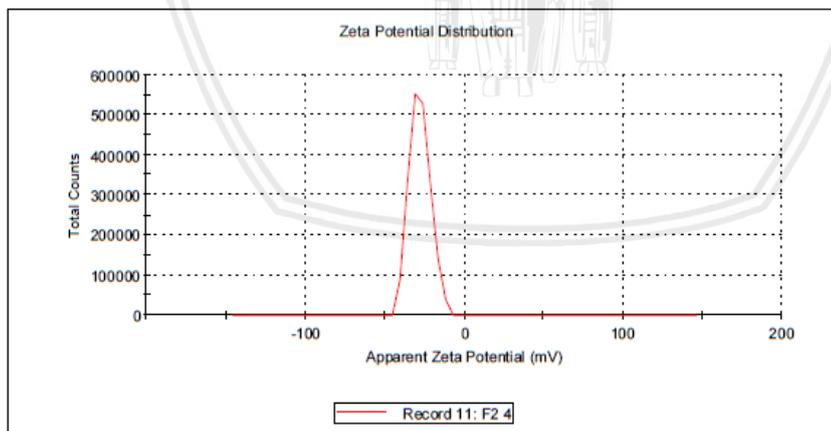
System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 12
Count Rate (kcps): 382.6 Measurement Position (mm): 4.50
Cell Description: Zeta dip cell Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -28.1	Peak 1: -28.1	100.0	6.46
Zeta Deviation (mV): 6.46	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.200	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

Result quality **Good**



Zetasizer Ver: 7.01
Serial Number: MAL1061025

8.26 x 11.69 in



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: F2.5
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

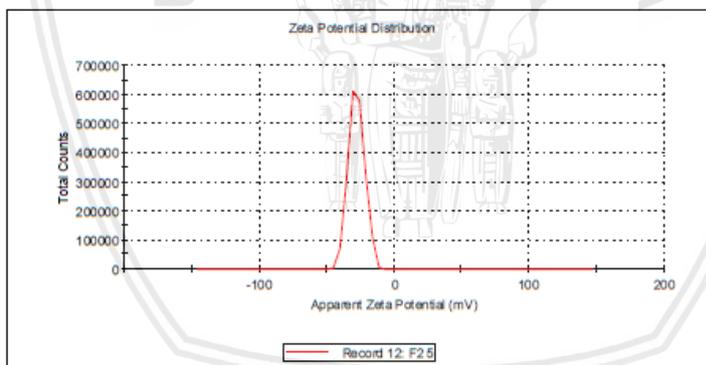
File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 12 Dispersant RI: 1.330
 Date and Time: Monday, February 25, 2019 10:00:00 AM Viscosity (cP): 0.8872
 Dispersant Dielectric Constant: 78.5

System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 12
 Count Rate (kcps): 470.2 Measurement Position (mm): 4.50
 Cell Description: Zeta dip cell Attenuator: 7

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -28.0	Peak 1: -28.0	100.0	5.91
Zeta Deviation (mV): 5.91	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.196	Peak 3: 0.00	0.0	0.00
Result quality Good			



Lampiran 9. Hasil Potensial Zeta Formulasi FIII

Zeta Potential Report v2.3



Malvern Instruments Ltd. - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: F3 1
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

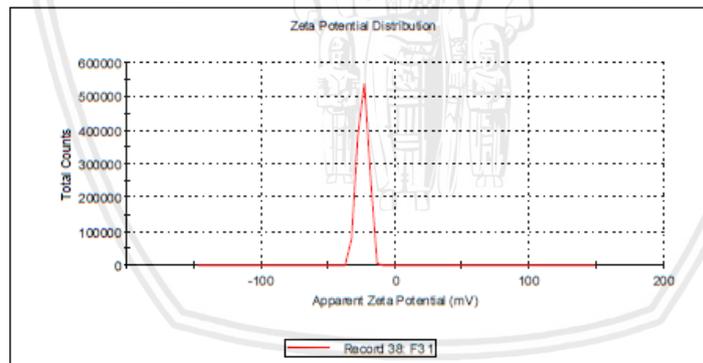
File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 38 Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Monday, February 25, 2019 4:00:00 Viscosity (cP): 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 78.5

System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 12
Count Rate (kcps): 107.6 Measurement Position (mm): 4.50
Cell Description: Zeta dip cell Attenuator: 6

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -24.2	Peak 1: -24.2	100.0	4.09
Zeta Deviation (mV): 4.09	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.173	Peak 3: 0.00	0.0	0.00
Result quality Good			



Malvern Instruments Ltd
www.malvern.com

Zetasizer Ver: 7.01
Serial Number: MAL1091025

File name: Miranda 2019
Record Number: 38
28 Feb 2019 1:02:28 PM



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: F3 2
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

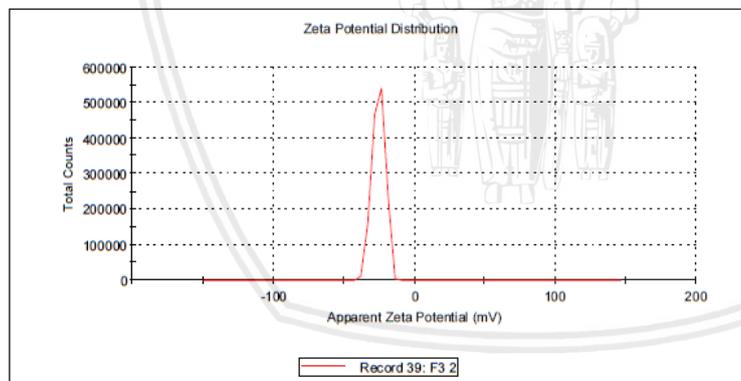
File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 39 Dispersant RI: 1.330
 Date and Time: Monday, February 25, 2019 4:00:00 PM Viscosity (cP): 0.8872
 Dispersant Dielectric Constant: 78.5

System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 12
 Count Rate (kcps): 275.8 Measurement Position (mm): 4.50
 Cell Description: Zeta dip cell Attenuator: 6

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -25.6	Peak 1: -25.6	100.0	4.52
Zeta Deviation (mV): 4.52	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.186	Peak 3: 0.00	0.0	0.00
Result quality Good			



Zetasizer Ver: 7.01
 Serial Number: MAL1061025

8.26 x 11.69 in



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: F3 3
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

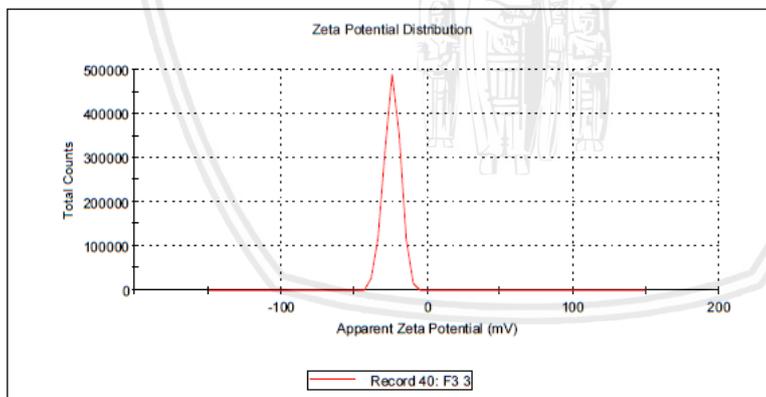
File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 40 Dispersant RI: 1.330
 Date and Time: Monday, February 25, 2019 4:00:00 PM Viscosity (cP): 0.8872
 Dispersant Dielectric Constant: 78.5

System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 13
 Count Rate (kcps): 141.6 Measurement Position (mm): 4.50
 Cell Description: Zeta dip cell Attenuator: 6

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -24.1	Peak 1: -24.1	100.0	5.66
Zeta Deviation (mV): 5.66	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.189	Peak 3: 0.00	0.0	0.00
Result quality Good			



Zetasizer Ver: 7.01
 Serial Number: MAL1061025

8.26 x 11.69 in
 300 dpi
 26F



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: F3.4
SOP Name: mansettings.nano
General Notes:

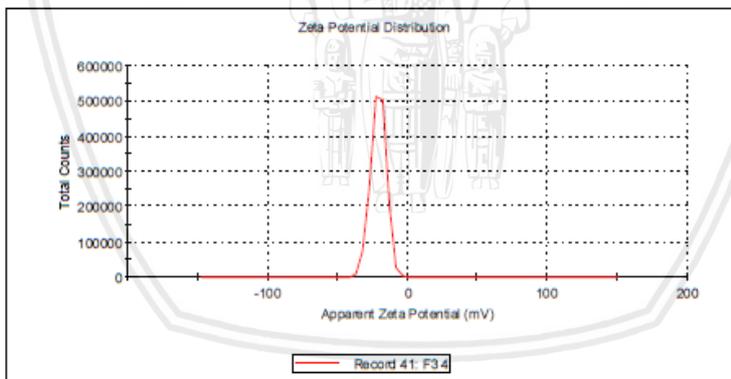
File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
Record Number: 41 Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Monday, February 25, 2019 4:00:00 PM Viscosity (cP): 0.8872
Dispersant Dielectric Constant: 78.5

System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 12
Count Rate (kcps): 278.0 Measurement Position (mm): 4.50
Cell Description: Zeta dip cell Attenuator: 6

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -20.9	Peak 1: -20.9	100.0	5.47
Zeta Deviation (mV): 5.47	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.192	Peak 3: 0.00	0.0	0.00
Result quality Good			



Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

Sample Details

Sample Name: F3 5
 SOP Name: mansettings.nano
 General Notes:

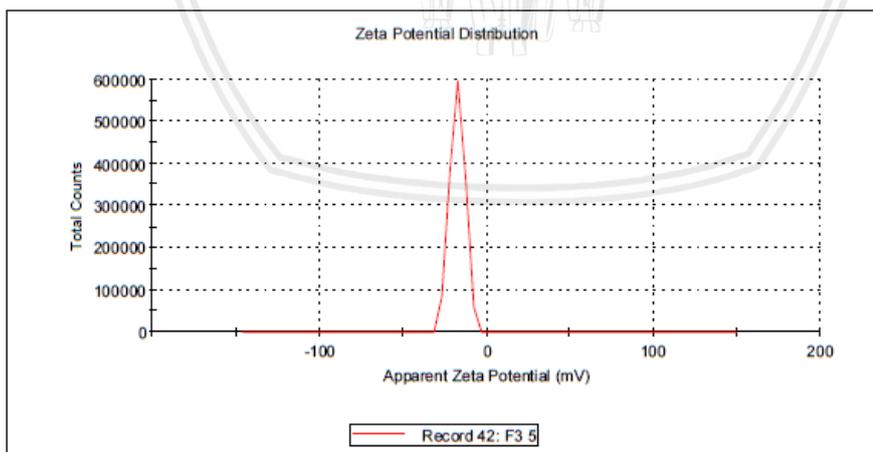
File Name: Miranda 2019.dts Dispersant Name: Water
 Record Number: 42 Dispersant RI: 1.330
 Date and Time: Monday, February 25, 2019 4:... Viscosity (cP): 0.8872
 Dispersant Dielectric Constant: 78.5

System

Temperature (°C): 25.0 Zeta Runs: 12
 Count Rate (kcps): 205.9 Measurement Position (mm): 4.50
 Cell Description: Zeta dip cell Attenuator: 6

Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -17.6	Peak 1: -17.6	100.0	4.49
Zeta Deviation (mV): 4.49	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.193	Peak 3: 0.00	0.0	0.00
Result quality Good			



Zetasizer Ver: 7.01
 Serial Number: MAL1061025

8.26 x 11.69 in



Lampiran 11. Certificate of Analysis (CoA) Ekstrak Cinnamon



BOROBUDUR
NATURAL HERBAL INDUSTRY

BOROBUDUR INDUSTRI JAMU, PT.
Head Office :
Jl. Madukoro Blok A/26 Semarang 50141
T. +62-24-7606888 F. +62-24-7605553
E-mail : office@borobudurherbal.com

Certificate of Analysis
Dry Extract

CPOTB/GMP Certified
Cara Pembuatan Obat Tradisional Yang Baik
Good Manufacturing Practice
Certificate No. 12010
SAP
Integrated
System
ISO 9001:2015

www.borobudurherbal.com

MANUFACTURING DATA		GENERAL DATA	
Product Name	Cinnamon P.E	Plant Species	<i>Cinnamomum burmanii</i>
Local Name	Kayu Manis	Botanical part used	Cortex
Batch Number	048PP01.6	Ratio Botanical Extract	10 : 1
Manufacture Date	October 20, 2016	Excipients	Maltodextrin
Testing Date	October 21, 2016	Preservatives	N/A
Expire Date	October 20, 2020	Extraction Solvent	Ethanol 70%
Shelf Life	4 years	Storage	store in cool and dry place, keep away from strong light and heat
ITEM	SPECIFICATION	TEST RESULT	TEST METHOD
IDENTIFICATION TEST			
Appearance	Granule	Complies	Visual
Color	Reddish Brown	Complies	Visual
Odor	Aromatic	Complies	Organoleptic
Taste	Bitter	Complies	Organoleptic
Mesh Size	70 % pass mesh 12	Complies	12 mesh screen
Loss On Drying	5.0 % max	2.93 %	2g/105°C/15 minutes
HEAVY METALS			
Arsenic (As)	5 ppm max	Complies	AAS
Lead (Pb)	10 ppm max	Complies	AAS
MICROBIOLOGICAL TEST			
Total Plate Count	Not more than 1000 cfu/gram	< 100 cfu/gram	Dilution Plating
Fungi/Yeast and molds	Not more than 100 cfu/gram	< 100 cfu/gram	Dilution Plating
E. coli	Should be absent	Complies	MPN Method
Salmonella	Should be absent	Complies	Dilution Plating
S. aureus	Should be absent	Complies	Dilution Plating
P. aeruginosa	Should be absent	Complies	Dilution Plating

REMARKS : COMPLIES WITH THE SPECIFICATION

Semarang, July 26, 2018

Operational Manager



Joko Kawiyo, Apt

Quality Assurance



Lusiana Sugiarto, Apt

FACTORY : Jl. Hasanudin No.1 Semarang 50176 - Indonesia. Tel +62-24-3510785, Fax +62-24-3541332, E-mail : factory@borobudurherbal.com
BOROBUDUR EXTRACTION CENTER (BEC) : Jl. Walisongo KM.10 Semarang - Indonesia. Tel +62-24-8664261, Fax +62-24-8664303, E-mail : extraction.bec@gmail.com

Branch Offices :

JAKARTA : Jl. Tomang Tinggi Raya 11, Jakarta Barat 11440 T. +62-21-56968655 (Hunting), F. +62-21-5671767
TANGERANG : Jl. Suka Bakti IV No. 62-64 RT 03 RW.10, Kel. Sukasari Tangerang 15118 Banten T./ F. +62-21-5522889
SERANG : Perumahan Highland, Cluster Hostan Tahap 2 Blok 17 Serang Timur T. +62 815 8719 103 T./ F. +62-21-5522889
BEKASI : Ruko Kalimatung Square Unit U, Jl. R11 Hoer Ali Bekasi, Bekasi Selatan T./ F. +62-21-88961634
BOGOR : Jl. Paledang No. 47, Bogor 16122 T. +62 251 8333707 F. +62 251 8339658
BANDUNG : Jl. Cicukang Holis Komp. Pampanca Kav. G-14, Bandung 40214 T. +62 22 6091413 F. +62 22 6004601
MEDAN : Jl. Binjoe KM 8,5 Pasar 5 KEN (Jl. Nawar No 19) Kel. Lalang Kec. Medan Sunggal, Medan T./F. +62-61-8473456
SURABAYA : Jl. Kalianak Barat 49 Kav.25, Surabaya 60193 T. +62-31-7490709 (Hunting) 7491374-75 F. +62-31-7490562
MALANG : Jl. Teraga Baru II No.2 Kec. Blimbing - Malang T./F. +62-341-2990277
DENPASAR : Jl. Hangka Utara No. 293, Denpasar 80239 - Bali T./ F. +62-361-422252
Lombok : Perumahan Babakan Indah, Jl. Asia 1 No.7 Cakranegara - Lombok T. +62 818 0562 0590, +62 813 5349 9710





