

**SKRIPSI**

**OPTIMASI KONSENTRASI POLIKAPROLAKTON  
DALAM FORMULASI DAN KARAKTERISASI  
NANOKAPSUL JATROPHONE**

**OPTIMIZATION OF POLICAPROLACTON  
CONCENTRATION IN THE FORMULATION AND  
CHARACTERIZATION OF NANOCAPSUL  
JATROPHONE**

Disusun dan diajukan oleh

**OLIVIA PRIANTO  
N011 17 1002**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**202**

**OPTIMASI KONSENTRASI POLIKAPROLAKTON DALAM FORMULASI  
DAN KARAKTERISASI NANOKAPSUL JATROPHONE**

**OPTIMIZATION OF POLICAPROLACTON CONCENTRATION IN THE  
FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF JATROPHONE  
NANOCAPSULE**

**SKRIPSI**

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi  
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

**OLIVIA PRIANTO**

**N011 17 1002**

**PROGRAM STUDI FARMASI**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

vii

**OPTIMASI KONSENTRASI POLIKAPROLAKTON DALAM  
FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOKAPSUL JATROPHONE**

**OLIVIA PRIANTO**

**N011 17 1002**

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Prof. Dr. rer-nat. Marianti A. Manggau, Apt.

Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.

NIP. 19670319 199203 2 002

NIP. 19890205 2012121002

Pada Tanggal, 15 Juli 2021

**LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI**

**OPTIMASI KONSENTRASI POLIKAPROLAKTON DALAM  
FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOKAPSUL JATROPHONE**

Disusun dan diajukan oleh

**OLIVIA PRIANTO**

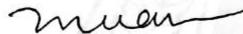
**N011 17 1002**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam  
rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi Fakultas  
Farmasi Universitas Hasanuddin pada tanggal 2021 dan  
dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping



Prof. Dr. rer-nat. Marianti A. Manggau, Apt.

Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt.

NIP. 19670319 199203 2 002

NIP. 19890205 2012121002

Pt. Ketua Program Studi S1 Farmasi,  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Erzan Naini, M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.

NIP. 19820610 200801 1 012

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Olivia Prianto  
NIM : N011171002  
Program Studi : Farmasi  
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

**OPTIMASI KONSENTRASI POLIKAPROLAKTON DALAM FORMULASI DAN  
KARAKTERISASI NANOKAPSUL JATROPHONE**

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 15 Juli 2021  
Yang menyatakan,



Olivia Prianto

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan rahmatnya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulis menyadari banyaknya hambatan dalam menyelesaikan skripsi dan studi selama berada di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin tidak terlepas dari dukungan dan bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, saya ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr.rer-nat. Marianti A. Manggau., Apt. selaku pembimbing utama dan Bapak Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing yang senantiasa menyempatkan waktu untuk membimbing, memberi bantuan dan ilmu serta selalu menyemangati dalam proses penyelesaian skripsi.
2. Ibu Sandra Aulia Mardikasari, S.Si, M. Farm., Apt. dan Ibu Nana Juniarti, S.Si., M.Si., Apt. selaku penguji yang telah memberikan saran dan masukan dalam proses penyusunan skripsi.
3. Dekan, Wakil Dekan, dosen dan pegawai Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas segala ilmu dan dukungan selama perkuliahan
4. Bapak Prof. Dr. M. Natsir Djide, M.S., Apt. dan Bapak Muh. Akbar Bahar, S. Si., M. Pharm. Sc., Apt. selaku penasehat akademik yang selalu memberi perhatian dan masukan kepada penulis
5. Ayah dan Ibuku, atas segala kasih sayang, dukungan, nasehat, doa yang diberikan serta kedua kakak penulis yang selalu memberikan arahan

selama penulis menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

6. Prof. Ryan F. Donnelly, Dr. Qonita Kurnia Anjani, dan Emilia Utomo dari School of Pharmacy, Queen's University Belfast yang telah membantu penulis dalam proses pengerjaan penelitian.
7. Munawara, Rani Lestari, Hasriani, Desi Andriani dan Fahmi Eryanti selaku sahabat dekat penulis yang selalu menemani, menjadi teman belajar dan berbagi segala suka dan duka selama kuliah
8. Sahabat Ceriwis (Keren Djelau, Marcyлина Echi dan Amelia Horas) yang selalu ada menyemangati dan menjadi teman curhat penulis
9. Teman-teman angkatan 2017 khususnya Clostri17ium yang saling mendukung satu sama lain selama menempuh pendidikan.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan tanggapan yang membangun. Semoga skripsi ini dapat berguna bagi perkembangan Farmasi ke depan.

Makassar, 13 Juli 2020



Olivia Prianto

## ABSTRAK

**OLIVIA PRIANTO.** Optimasi Konsentrasi Polikaprolakton Dalam Formulasi Dan Karakterisasi Nanokapsul Jatrophon.

Jatrophon merupakan diterpen makrosiklik yang menunjukkan efek antiproliferatif pada sel kanker manusia. Jatrophon memiliki kelarutan yang rendah sehingga jatrophon diformulasi dalam bentuk nanopartikel untuk meningkatkan kelarutan dan menghantar obat ke situs target. Penelitian terdahulu telah membuat nanopartikel jatrophon-kitosan dengan metode taut silang menghasilkan ukuran partikel 434,7 nm, indeks polidispersitas (IP) 0,317, zeta potensial +2,45 mV dan efisiensi penjerapan sebesar 34,37%. Optimalisasi nilai zeta potensial dan efisiensi penjerapan dari penelitian terdahulu menjadi dasar dari penelitian ini. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan konsentrasi polimer polikaprolakton dalam menghasilkan ukuran partikel terkecil dan indeks polidispersitas dalam formulasi nanopartikel jatrophon dan menghasilkan efisiensi penjerapan yang optimal. Nanopartikel jatrophon dibuat dengan metode penguapan pelarut dalam 3 variasi konsentrasi polikaprolakton yang berbeda, yaitu F1 (0,25% b/v), F2 (0,5% b/v) dan F3 (1% b/v). Hasil optimasi dengan konsentrasi polikaprolakton 0,25% menghasilkan ukuran partikel 340,71 nm, dengan indeks polidispersitas (IP) sebesar 0,248 yang selanjutnya digunakan dalam formulasi dan karakterisasi nanopartikel jatrophon. Hasil karakterisasi menunjukkan nanopartikel jatrophon memiliki ukuran partikel 740,56 nm, IP 0,301 zeta potensial -81,23 mV, dan efisiensi penjerapan 52%. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa indeks polidispersitas meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi polikaprolakton. Sementara itu, peningkatan konsentrasi polikaprolakton tidak menunjukkan hubungan linear dengan peningkatan ukuran partikel serta hubungan konsentrasi polikaprolakton terhadap zeta potensial tidak dapat dilihat dalam penelitian ini.

Kata Kunci: Jatrophon, Nanopartikel, Polikaprolakton, Penguapan Pelarut

## ABSTRACT

**OLIVIA PRIANTO.** Optimization of Policaprolacton Concentration In The Formulation and Characterization of Jatrophone Nanocapsule

Jatrophone is a macrocyclic diterpene that exhibits antiproliferative effects on human cancer cells. Jatrophon has low solubility so that it is formulated in the form of nanoparticles to increase solubility and deliver drugs to the target site. Previous research jatrophon was formulated in nanoparticles using chiosan by cross-linking method resulting in a particle size of 434.7 nm, polydispersity index (IP) 0.317, zeta potential +2.45 mV and absorption efficiency of 34.37%. Optimization of zeta potential value and absorption efficiency from previous studies is the basis of this study. The aim of this study was to determine the concentration of polycaprolactone polymers in producing the optimal nanoparticle size and polydispersity index in the jatrophon nanoparticle formulation and optimal entrapment efficiency. Jatrophon nanoparticles were prepared by the solvent evaporation method in 3 different variations of polycaprolactone concentrations, namely F1 (0.25% w / v), F2 (0.5% w / v) and F3 (1% w / v). The optimization results showed that policaprolacton concentration of 0,25% has produced nanoparticle size of 340,71 nm, with a polydispersity index (IP) 0,248 which were then used in the formulation and characterization of jatrophone nanoparticles. The characterization results showed that the particle size of jatrophone nanoparticle was 740,56 nm, IP 0,301, zeta potential -81,23 mV, and entrapment efficiency 52%. From this study, it can be concluded that the polydispersity index increases with increasing concentration of polycaprolactone. Meanwhile, an increase in polycaprolactone concentration did not show a linear relationship with an increase in particle size and the relationship between polycaprolactone concentration and zeta potential could not be seen in this study.

Keywords: Jatrophone, Nanoparticle, Policaprolacton, Solvent Evaporation

## DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1. Uraian Tanaman Jarak Merah ( <i>Jatropha gossypifolia</i> )	5
II.2. Jatrophon	6
II.3. Nanopartikel	7
II.3.1 Polikaprolakton	8
II.3.2 Pembuatan Nanopartikel	9
II.3.3 Metode Penguapan Pelarut	10
II.4. Karakterisasi Nanopartikel	11

II.4.1 Ukuran Partikel	11
II.4.2 Zeta Potensial	13
II.4.3 Morfologi Partikel	14
II.4.4 Efisiensi Penjerapan	14
BAB III METODE PENELITIAN	16
III.1. Alat dan Bahan	16
III.2. Cara Kerja	16
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	21
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	29
V.1. Kesimpulan	29
V.2. Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30
LAMPIRAN	34

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Variasi Konsentrasi Polikaprolakton	17
2. Hasil Optimasi Konsentrasi Polikaprolakton	22

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Tanaman jarak merah	5
2. Jatrophon	6
3. Nanopartikel jatrophon	24
4. Kurva baku jatrophon	27

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema Kerja Penelitian	34
2. Hasil ukuran partikel optimasi konsentrasi polikaprolakton	35
3. Hasil ukuran partikel nanopartikel jatrophon	39
4. Panjang gelombang maksimum jatrophon	43
5. Kurva Baku Jatrophon	44
6. Hasil pengukuran kadar jatrophon tidak terjerap	46
7. Perhitungan	47

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Jatrophon, curcusion B dan Jatropholon A merupakan senyawa yang diisolasi dari spesies *Jatropha* yang memiliki efek anti-proliferatif. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Sahidin, dkk, 2013, nilai IC<sub>50</sub> jatrophon dibandingkan curcusion B, jatropholon A terhadap sel WiDr (sel kolon adenokarsinoma) dan sel HeLa (sel kanker serviks) lebih rendah. Hal ini menunjukkan jatrophon memiliki potensi yang lebih baik sebagai antikanker dibandingkan dengan curcusion B dan jatropholon A (Sahidin *et al.*, 2013). Selain itu jatrophon menunjukkan efek antiproliferatif pada beberapa sel kanker pada manusia yaitu U251 (glioma), NCI-ADR/RES (kanker ovarium yang resisten terhadap obat), dan K562 (model sel myeloid leukemia). Pada studi pre-eleminary menunjukkan jatrophon menginduksi kematian sel dengan cara mengganggu keseimbangan sel redoks melalui depleksi GSH (Jetter, 2015).

Potensi farmakologi dari senyawa antikanker dapat terhalangi akibat kelarutan yang rendah, stabilitas rendah, penyerapan yang buruk, dan metabolisme yang cepat (Wei *et al.*, 2019). Log P merupakan bentuk logaritma dari koefisien partisi (P) yang menunjukkan sifat lipofilisitas dan hidofilisitas dari suatu senyawa. Jatrophon memiliki nilai log P sebesar 4,066 (GreenMolBD, 2020), di mana log P senyawa > 3,5 bersifat sangat lipofilik

atau memiliki kelarutan yang rendah (Pandit, 2007). Dalam hal ini, pengembangan nanoteknologi dapat meningkatkan kelarutan dan stabilitas, memperpanjang waktu paruh dalam darah dan dapat mencapai penghantaran obat ke situs target (Wei *et al.*, 2019). Oleh karena ukuran partikelnya yang kecil, nanopartikel juga dapat meningkatkan luas permukaan, laju disolusi, kelarutan dan dengan mudah dapat berpenetrasi ke dinding sel, pembuluh darah dan sawar darah otak (Gali-Muhtasib dan Chouaib, 2020).

Nanopartikel yang stabil dan optimal ditentukan oleh zeta potensial dengan nilai lebih besar dari +30 mV atau kurang dari -30 mV (Grumezescu, 2019), dan indeks polidispersitas kurang dari 0,5 (Byun *et al.*, 2011). Penelitian yang dilakukan Toding (2020) dalam pembuatan nanopartikel jatrophon-kitosan dengan metode taut silang menghasilkan karakteristik nanopartikel dengan ukuran 434,7 nm, indeks polidispersitas (IP) 0,317, zeta potensial 2,45 mV dan efisiensi penjerapan sebesar 34,37% (Toding, 2020). Rendahnya zeta potensial dan efisiensi penjerapan yang diperoleh menjadi dasar dalam formulasi nanopartikel jatrophon untuk mendapatkan nanopartikel yang stabil dan optimal.

Dalam pembuatan nanopartikel polimerik dibutuhkan polimer dalam mempertahankan pelepasan agen terapeutik yang dienkapsulasi selama periode waktu tertentu, salah satunya polikaprolakton (Sattler, 2011). Polikaprolakton (PCL) merupakan polimer nontoksik, *biodegradable*, biokompatibel dan telah diakui oleh *Food and Drug Administration*.

Polikaprolakton merupakan suatu polyester hidrofobik dengan harga yang relatif murah. Selain itu, PCL menunjukkan degradasi yang lambat dalam tubuh sehingga sesuai digunakan dalam penghantaran obat jangka panjang (Sharma *et al.*, 2018).

Surfaktan dan polimer merupakan komponen penting yang mempengaruhi zeta potensial. Polimer seperti PCL memberikan muatan negatif pada permukaan yang dapat terlihat dari nilai zeta potensialnya. Penelitian yang dilakukan Satish, dkk (2014) dalam pembuatan nanopartikel ketorolak trimethamin dengan menggunakan polimer PCL dapat menghasilkan nanopartikel dengan zeta potensial berkisar -29,79 mV hingga -30,67 mV, ukuran partikel berkisar 215 - 354 nm dan IP berkisar 0,106 - 0,181.

Selain ukuran partikel, indeks polidispersitas dari nanopartikel akan meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi dari polimer PCL (Martinez *et al.*, 2017). Dengan demikian, optimasi konsentrasi dari polikaprolakton dilakukan terlebih dahulu. Nanopartikel jatrophon diformulasi dengan metode penguapan pelarut karena dapat menghasilkan efisiensi penyerapan yang lebih tinggi untuk obat yang bersifat lipofilik. Ukuran dari nanopartikel dapat ditentukan oleh kecepatan homogenizer, penambahan stabilizer, viskositas dari fase organik dan fase air (Mitra *et al.*, 2013)

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk memformulasi nanopartikel yang stabil dan optimal menggunakan polimer polikaprolakton yang

mengandung jatrophon dengan dengan optimalisasi zeta potensial dan dengan metode penguapan pelarut untuk meningkatkan efisiensi penyerapan yang optimal.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas, maka masalah dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi polikaprolakton terhadap ukuran partikel, zeta potensial dan indeks polidispersitas dalam formulasi nanopartikel jatrophon?
2. Bagaimana efisiensi penyerapan dari nanopartikel jatrophon yang dibuat dengan metode penguapan pelarut?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

Adapun tujuan penelitian ini adalah untuk memformulasi nanopartikel yang stabil dan optimal dengan menentukan

1. Pengaruh konsentrasi polikaprolakton terhadap ukuran partikel, zeta potensial dan indeks polidispersitas dalam formulasi nanopartikel jatrophon.
2. Efisiensi penyerapan dari nanopartikel jatrophon yang dibuat dengan metode penguapan pelarut.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Uraian Tanaman Jarak Merah (*Jatropha gossypifolia*)



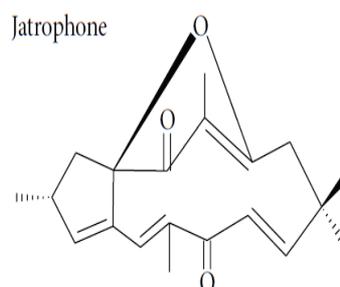
Gambar 1. Tanaman jarak merah (Gomes, 2016)

- Kingdom : Plantae
- Phylum : Tracheophyta
- Kelas : Magnoliopsida
- Order : Malpighiales
- Famili : Euphorbiaceae
- Genus : *Jatropha* L.
- Spesies : *Jatropha gossypifolia* L. (“International Plant Names Index” )

*Jatropha gossypifolia* berbentuk perdu tegak dengan tinggi 1-2 m. Batangnya bulat, bewarna coklat dan memiliki banyak cabang. Daunnya

tunggal dan bertangkai panjang, helaian daun berbentuk bulat telur sungsang hingga bulat dengan panjang 7-22 cm dan lebar 6-20 cm. Bunga majemuk berbentuk corong, kecil, berwarna keunguan, keluar dari ujung batang. Buahnya berbentuk bulat telur, berwarna hijau, bila masak berwarna hitam. Bijinya bulat dan berwarna coklat kehitaman (Hidayat dan Napitupulu, 2015). Beberapa senyawa kimia seperti alkaloid, kumarin, flavonoid, lignoid, fenol, saponin, steroid, tannin dan terpenoid terdapat dalam ekstrak dari berbagai bagian tanaman *J. gossypifolia*. Studi farmakologi telah mendemostrasikan berbagai manfaat dari ekstrak atau senyawa yang terisolasi sebagai antimikroba, antihipertensi, anti-inflamasi, antidiare, dan antikanker (Félix-Silva *et al.*, 2014)

## II.2 Jatrophon



Gambar 2. Jatrophone (Félix-Silva *et al.*, 2014)

Jatrophon merupakan diterpen makrosiklik yang memiliki inti oxaspiro yang unik dan beberapa inti elektrofilik. Jatrophon dapat diisolasi dari

berbagai spesies *Jatropha*. Jatrophon menunjukkan efek antiproliferatif pada beberapa bentuk kanker manusia, dengan hasil yang menjanjikan pada sel U251 (glioma), NCI-ADR/RES (kanker ovarium yang resisten terhadap obat, dan K562 (model sel myeloid leukemia). Jatrophon juga memiliki sifat biologis sebagai antimalaria dan antileishmania (Jetter, 2015).

Penelitian yang dilakukan Sahidin, dkk, 2013 membandingkan nilai IC50 jatrophon dibandingkan curcusion B, jatropholon A terhadap sel WiDr (sel kolon adenokarsinoma) dan sel HeLa (sel kanker serviks). Nilai IC50 jatrophon, curcusion B, jatropholon A dan doxorubisin (standar) terhadap sel WiDr berturut-turut, yaitu 8,97; 18,24; 15,20; dan 9,00  $\mu\text{M}$ . Sementara nilai IC50 dari jatrophon, curcusion B, jatropholon A dan tamoxifen (standar) terhadap sel HeLa berturut-turut, yaitu 5,13; 19,60; 36,15; dan 7,80  $\mu\text{M}$ . Hal ini menunjukkan jatrophon memiliki potensi yang lebih baik sebagai antikanker dibandingkan dengan curcusion B dan jatropholon A (Sahidin *et al.*, 2013).

### **II.3 Nanopartikel**

Nanopartikel merupakan bulatan koloidal polimerik yang dapat menjerap zat aktif di dalam matriks polimer atau zat aktif dapat teradsorpsi atau terkonjugasi ke luar partikel. Nanopartikel dapat mencakup nanokapsul dan nanosfer. Nanokapsul mempunyai morfologi *coreshell* dengan zat aktif yang terperangkap di dalam inti oleh lapisan polimer. Sementara struktur matriks nanosfer berfungsi dalam menjerap obat atau obat dikonjugasikan pada permukaan partikel (de Villiers *et al.*, 2009).

*Nanocarrier* sebagai sistem penghantaran obat dirancang dengan tujuan memperbaiki sifat farmakologis dan terapeutik obat konvensional. Nanopartikel memiliki beberapa keuntungan, yaitu pembuatannya yang mudah dan juga dapat mengontrol pelepasan obat selama penghantaran obat sehingga dapat meningkatkan keberhasilan efek terapeutik obat dan juga mengurangi adanya efek samping dan toksisitas. Ukuran partikelnya yang kecil juga dapat meningkatkan luas permukaan, laju disolusi, kelarutan dan dengan mudah dapat berpenetrasi ke dinding sel, pembuluh darah dan sawar darah otak. Nanopartikel dapat dengan mudah dimanipulasi untuk mencapai penargetan obat dengan onset yang lebih cepat dan jumlah dosis yang lebih sedikit (Gali-Muhtasib dan Chouaib, 2020).

### **II.3.1 Polikaprolakton (PCL)**

Polimer yang digunakan dalam sistem penghantaran obat dibagi menjadi polimer *biodegradable* dan *non-biodegradable*. Nanopartikel *biodegradable* tidak memerlukan intervensi lebih lanjut yaitu pembersihan setelah dimasukkan ke dalam tubuh (de Villiers *et al.*, 2009). Nanopartikel yang dibuat dengan polimer digunakan dalam formulasi obat hidrofobik atau hidrofilik (Pham, 2017). Polimer yang umum digunakan dalam pembuatan nanopartikel dapat berasal dari polimer sintetik seperti *polylactide*, *polyacrilate*, *polylactone* dan polimer yang berasal dari alam seperti kitosan, alginat, kitin dan selulosa (Sattler, 2011).

PCL merupakan polimer nontoksik, *biodegradable*, biokompatibel dan telah diakui oleh Food and Drug Administration. PCL merupakan suatu polyester hidrofobik dengan harga yang relatif murah. Selain itu, PCL menunjukkan degradasi yang lambat dalam tubuh sehingga sesuai digunakan dalam penghantaran obat jangka panjang (Sharma *et al.*, 2018).

### **II.3.2 Pembuatan Nanopartikel**

Pembuatan nanopartikel dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa kelompok, yaitu teknik reaksi kimia, *bottom-up*, *top-down*, dan kombinasi. Reaksi kimia merupakan salah satu teknik dalam pembuatan nanopartikel, namun pada umumnya tidak digunakan dalam pembuatan nanopartikel yang mengandung API murni. Pada teknik *bottom-up*, dimulai dengan molekul obat dalam larutan. Dengan adanya perubahan kondisi pada sistem larutan, molekul obat mulai mengendap dalam formasi yang lebih lebar. Berbeda dengan teknik *bottom-up*, pada teknik *top-down* dimulai dengan partikel API besar dan dipecah menjadi nanopartikel obat yang kecil. Teknik kombinasi menggabungkan kedua prinsip tersebut. Kombinasi yang paling umum adalah proses *bottom-up* dikombinasi dengan *top-down* (Konwar dan Ahmed, 2016).

Beberapa metode lain dalam pembuatan nanokapsul (Aleksandra *et al.*, 2020)

#### **1. Emulsifikasi/Difusi Pelarut**

Metode ini terdiri dari pembentukan emulsi M/A antara pelarut yang mengandung polimer dan obat yang sebagian larut dalam air, dan larutan

berair yang mengandung surfaktan. Fase internal dari emulsi ini mengandung pelarut organik yang sebagian larut dalam air, seperti etil asetat atau benzyl alkohol.

## 2. *Salting-out*

Metode ini didasarkan pada pemisahan pelarut yang larut air dari larutan berair melalui efek *salting-out* sehingga terjadi pembentukan nanopartikel. Perbedaan utama komposisi emulsi M/A yang diformulasikan dari pelarut polimer yang larut dalam air, seperti aseton atau etanol, dan fase air mengandung gel, agen *salting out* dan penstabil koloid

## 3. Nanopresipitasi

Metode ini membutuhkan dua pelarut yang dapat larut. Fase internal terdiri dari polimer yang dilarutkan dalam pelarut organik yang dapat larut, seperti aseton atau asetonitril. Oleh karena sifatnya yang tidak bercampur dalam air maka dapat dengan mudah dihilangkan penguapan. Nanokapsul diperoleh bila obat sebelumnya dilarutkan dalam minyak yang kemudian diemulsi dalam larutan polimer organik sebelum fase internal terdispersi dalam fase eksternal emulsi.

### **II.3.3 Metode Penguapan Pelarut**

Pada metode penguapan pelarut, pelarut organik seperti diklorometan, kloroform, atau etil asetat digunakan untuk melarutkan polimer dan juga dapat digunakan untuk melarutkan obat hidrofobik, Obat didispersikan ke dalam larutan polimer kemudian diemulsikan ke dalam larutan air yang mengandung

surfaktan atau agen pengemulsi untuk membentuk emulsi minyak dalam air. Ketika emulsi yang stabil telah terbentuk, pelarut organik diuapkan dengan cara mengurangi tekanan atau dengan pengadukan secara terus-menerus. Dalam mencapai ukuran partikel yang kecil dan seragam dapat digunakan homogenizer dengan kecepatan tinggi atau dengan ultrasonifikasi (Konwar dan Ahmed, 2016).

Keuntungan utama dari metode ini adalah kemampuan untuk mengenkapsulasi bahan aktif farmasi dengan kisaran hidrofobisitas. Selain itu, ukuran partikel dapat diperoleh dengan mengatur proses parameter seperti suhu dan tekanan saat penguapan pelarut dan kecepatan emulsifikasi (Eun Ji *et al.*, 2020)

## **II.4 Karakterisasi Nanopartikel**

### **II.4.1 Ukuran Partikel**

Estimasi ukuran partikel menjadi salah satu teknik karakterisasi nanopartikel yang memberikan gambaran yang jelas terkait distribusi ukuran partikel, ukuran partikel rata-rata dan perubahan pada ukuran partikel dari waktu ke waktu oleh adanya pertumbuhan kristal atau proses aglomerasi. Pada analisis ukuran partikel, metode yang umum digunakan didasarkan pada hamburan cahaya dinamis atau spektroskopi korelasi foton yang secara akurat dapat mengukur partikel antara 3 nm dan 3  $\mu\text{m}$ . Indeks polidispersitas (IP) dihitung dari lebar distribusi ukuran. Nilai IP nol menunjukkan monodispersi nanopartikel dan nilai IP antara 0,1 – 0,2 menunjukkan distribusi

ukuran yang sempit. Nilai IP 0,5 dan di atasnya menunjukkan distribusi ukuran yang luas (Grumezescu, 2019).

Berbagai faktor dalam membuat ukuran partikel menjadi ukuran nano dan membuat IP optimal, yaitu dengan meningkatkan kecepatan emulsifikasi. Emulsifikasi dengan kecepatan tinggi akan menghasilkan pengurangan ukuran butiran emulsi dan memungkinkan pembentukan nanopartikel berukuran lebih kecil. Kecepatan homogenisasi yang tinggi melepaskan energi yang mengarah ke dispersi yang cepat pada fase organik polimer sehingga diperoleh karena nanopartikelnya berukuran kecil dan monodispersi. Peningkatan waktu evaporasi juga dapat mengurangi ukuran partikel. Saat penguapan dilakukan dalam waktu yang lebih singkat, difusi pelarut organik keluar ke tetesan minyak mungkin belum selesai sebelum tetesan mulai mengeras, sehingga menghasilkan partikel yang lebih besar. Begitu juga sebaliknya, ketika pelarut organik dibiarkan menguap dengan waktu yang lebih lama, difusi pelarut organik keluar tetesannya lebih baik dan menghasilkan ukuran partikel yang lebih kecil (Sharma *et al.*, 2016)

Kestabilan tetesan emulsi berpengaruh pada ukuran nanopartikel yang diformulasikan yang dipengaruhi oleh kelarutan fasa organik dengan air. Pelarut organik seperti diklorometan yang tidak larut air menyebabkan pembentukan nanopartikel dengan mekanisme emulsifikasi yang sebenarnya di mana tetesan emulsi yang lebih besar dipecah menjadi tetesan yang lebih kecil dengan penerapan energi eksternal.

#### II.4.2 Zeta Potensial

Penentuan zeta potensial merupakan teknik karakterisasi yang signifikan untuk memperkirakan muatan permukaan, yang dapat digunakan untuk memahami stabilitas fisik dari nanosuspensi. Nilai positif atau negatif yang besar menunjukkan stabilitas fisik yang baik karena adanya tolakan elektrostatis dari partikel individu. Nilai zeta potensial selain dari +30 mV hingga -30 mV umumnya dianggap memiliki gaya tolak yang cukup untuk memperoleh stabilitas fisik yang baik. Sebaliknya, nilai zeta potensial yang kecil dapat mengakibatkan agregasi dan flokulasi partikel karena adanya gaya van der Waals yang bekerja sehingga menghasilkan ketidakstabilan fisik (Grumezescu, 2019).

Cara dalam meningkatkan zeta potensial, yaitu dengan penambahan *stabilizer* atau bahan penstabil. Bahan penstabil terdiri dari penstabil jenis surfaktan dan penstabil jenis polimer. Surfaktan bekerja dengan mekanisme halangan elektrostatis. Surfaktan yang mengandung gugus-gugus terion akan teradsorpsi pada permukaan partikel. Kemudian sejumlah ion akan mengelilingi partikel sebanding dengan muatan pada permukaan partikel dan membentuk lapisan rangkap listrik yang mencegah terjadi aglomerasi. Sedangkan penstabil polimer bekerja dengan mekanisme stabilisasi sterik, di mana mekanisme ini bekerja dengan menyelimuti permukaan partikel sehingga interaksi antar partikel menjadi minimal (Shi, J., 2002)

### II.4.3 Morfologi Partikel

Dalam penentuan bentuk dan morfologi nanopartikel umumnya digunakan teknik *scanning electron microscopy* (SEM). Dalam teknik SEM, berkas elektron berenergi tinggi dibuat untuk fokus pada sampel dan ketika menembus permukaan akan menghasilkan interaksi antara elektron dan atom permukaan. *Secondary electron* atau *back scattered electron* akan dihasilkan dan pada gilirannya menciptakan sinyal dan dideteksi oleh energi dispersif sinar-x. *Secondary electron* yang dihasilkan selama pemindaian akan memberikan informasi mengenai tekstur, komposisi kimia, serta struktur kristal dari permukaan sampel (Grumezescu, 2019). Untuk memperoleh partikel yang tersebar merata dan terpisah dalam hasil SEM maka harus memiliki distribusi atau IP yang baik serta nilai zeta potensial yang tinggi untuk mencegah terjadinya agregasi (Shao *et al.*, 2015)

### II.4.4 Efisiensi Penjerapan

Efisiensi penjerapan menggambarkan efisiensi metode pembuatan untuk memasukkan obat ke dalam sistem pembawa. Idealnya, *drug loading* yang tinggi bertujuan untuk meningkatkan efisiensi penjerapan. Efisiensi penjerapan bergantung pada sifat fisikokimia dan interaksi antara obat, matriks pembawa dan medium disekitarnya (de Villiers *et al.*, 2009). Efisiensi penjerapan dapat ditentukan dengan formula (Mishra, 2020):

Efisiensi penjerapan (%) =  $[1 - (\text{Obat dalam cairan supernatant} / \text{Total obat yang ditambahkan})] \times 100 \%$

Efisiensi penjerapan meningkat ketika kecepatan emulsifikasi ditingkatkan dan peningkatan waktu evaporasi. Peningkatan waktu evaporasi dapat meningkatkan efisiensi penjerapan dan mengurangi ukuran partikel. Pengurangan efisiensi penjerapan dalam hal waktu evaporasi yang singkat dapat terjadi karena penggantian yang cepat pelarut organik dengan dengan medium berair sebelum droplet mengeras (Sharma *et al.*, 2016).