

BAB II

2.1 TINJAUAN PUSTAKA

2.1.1 Nanopartikel

Nanopartikel merupakan struktur koloidal berukuran nanometer yang terdiri dari polimer sintesis atau semisintesis dengan rentang ukuran 1-1000 nm. Berdasarkan metode pembuatannya, dapat diperoleh nanosfer atau nanokapsul yang didalamnya terdapat obat baik dengan cara dilarutkan dijerat, dikapsulasi atau diikat pada matrik nanopartikel⁽¹⁰⁾.

Nanopartikel polimerik meliputi nanokapsul dan nanosfer, nanokapsul terdiri atas polimer yang membentuk dinding yang melingkupi inti dalam tempat dimana senyawa obat dijerat. Nanosfer dibuat dari matrik polimer padat dan didalamnya terdispersi senyawa obat⁽¹¹⁾. Polimer sintesis yang biasa digunakan sebagai bahan untuk nanopartikel polimerik antara lain poli asam laktat (PLA), poli (asam glikolat) (PGA), poli (asam laktat-glikolat) (PLGA), poli (metilmetakrilat) (PMMA), poli (alkilsianoakrilat) (PACA), dan poli (metildenmanolat) (PMM). Beberapa polimer alam juga digunakan sebagai bahan dasar pembuatan nanopartikel polimerik. Polimer alam tersebut antara lain kitosan, gelatin, albumin, natrium aligiant^(13,14).

2.1.2 Pembuatan Nanopartikel

Sifat fisikokimia dari partikel sangat mempengaruhi tingkat absorpsi dalam saluran cerna dan sifat tersebut dipengaruhi oleh metode pembuatan nanopartikel polimerik. Secara umum nanopartikel dibuat dengan dua metode, yaitu polimerisasi monomer sintesis, dan dispersi polimer sintesis atau makromolekul alam. Pembuatan nanopartikel dengan reaksi polimerisasi telah berkembang untuk polimer seperti poli (metilmetakrilat) (PMMA), poli (alkisianoakrilat) (PACA) dan poli (metildenmanolat) (PMM). Pada dasarnya, monomer yang tidak larut air didispersikan dalam fase air kemudian polimerisasi diinduksi dan dikendalikan dengan penambahan inisiator kimia atau dengan variasi dalam parameter fisik seperti PH, penggunaan radiasi sinar γ dan surfaktan sebagai penstabil senyawa obat akan terjerat dalam dinding polimer ketika ditambahkan kedalam medium polimerisasi atau di adsorpsi pada permukaan partikel yang sudah terbentuk⁽¹⁵⁾.

Pemilihan metode pembuatan nanopartikel bergantung dengan karakter fisikokimia dari polimer dan obat yang akan dimasukkan. Adapun metode yang telah dilakukan adalah metode *double emulsion* dan evaporasi serta *solvent evaporation*⁽¹⁵⁾.

2.1.3 Metode *Solvent Evaporation* (Penguapan Pelarut)

Merupakan salah satu metode yang paling sering digunakan untuk preparasi nanopartikel. Dalam metode ini, larutan polimer disiapkan dalam pelarut yang mudah menguap dan emulsi yang telah diformulasikan. Di masa lalu, polimer diklorometana dan kloroform yang banyak digunakan, namun sekarang diganti dengan etil asetat yang memiliki profil toksikologi yang lebih baik. Metode ini memanfaatkan *high-speed* homogenisasi atau ultrasonikasi, diikuti oleh penguapan pelarut, baik dengan pengadukan magnetik terus menerus pada suhu kamar atau pada tekanan rendah. Disiapkan PLGA nanopartikel sekitar 200 nm dengan memanfaatkan diklorometana 1,0% (b/v) sebagai pelarut dan PVA atau Span 40 sebagai stabilizing agent. Atau bisa juga dengan disiapkan PLGA nanopartikel dengan ukuran partikel 60-200 nm dengan menggunakan diklorometana dan aseton (8:2, v/v) sebagai sistem pelarut dan PVA sebagai stabilizing agent. Ukuran partikel yang dihasilkan dipengaruhi oleh jenis dan konsentrasi stabilizing agent, kecepatan homogenizer dan konsentrasi polimer. Untuk menghasilkan ukuran partikel kecil, sering digunakan homogenisasi berkecepatan tinggi atau ultrasonikasi⁽¹⁶⁾.

2.1.4 Karakterisasi Nanopartikel

Berbagai sediaan nanopartikel yang telah dibuat dilakukan evaluasi untuk menentukan karakteristik nanopartikel yang telah terbentuk. Karakterisasi yang dilakukan umumnya adalah menentukan ukuran partikel, nilai indeks (PDI), serta pengujian morfologi nanopartikel⁽¹⁷⁾.

2.1.4.1 Ukuran Partikel dan Nilai Indeks Polidispersitas (PDI)

Pengukuran distribusi ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan metode *dynamic light scattering* (DLS) pada alat *particle size analyzer* (PSA). PSA merupakan alat yang mampu mengukur distribusi ukuran partikel. PSA dapat digunakan untuk menganalisis partikel suatu sampel yang bertujuan menentukan ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel dari sampel. Ukuran partikel dapat dinyatakan dalam jari-jari untuk partikel yang berbentuk bola. Penentuan ukuran dan distribusi ukuran partikel menggunakan PSA dapat dilakukan dengan beberapa cara. Pertama, dengan difraksi sinar laser untuk partikel dari ukuran submikron sampai dengan milimeter. Kedua, *counter principle* untuk mengukur dan menghitung partikel berukuran mikron sampai milimeter. Terakhir, dengan penghamburan sinar untuk mengukur partikel yang berukuran mikron sampai dengan nanometer⁽¹⁸⁾.

2.1.4.2 Pengujian Morfologi Nanopartikel

Pengujian morfologi dilakukan untuk melihat bentuk dan ukuran dari nanopartikel. Karakterisasi bentuk dan ukuran dari nanopartikel dapat dilakukan dengan menggunakan alat *Transmission Electron Microscopy* (TEM). Prinsip kerja dari TEM adalah electron ditembakkan dari *electron gun* yang kemudian melewati oleh dua lensa kondenser yang berguna menguatkan dari elektron yang ditembakkan. Setelah melewati dua lensa kondenser elektron diterima oleh spesimen yang tipis dan berinteraksi, karena spesimen tipis maka elektron yang berinteraksi dengan spesimen diteruskan pada tiga lensa yaitu lensa objektif, lensa intermediet dan lensa proyektor. Lensa objektif merupakan lensa utama dari TEM karena batas penyimpangannya membatasi dari redolusi mikroskop, lensa intermediet sebagai penguat dari lensa objektif dan untuk lensa proyektor gunanya 11 untuk menggambarkan pada layar *fluorescent* yang ditangkap film fotografi atau kamera CCD⁽¹⁹⁾.

2.1.5 Uji Stabilitas

Stabilitas produk farmasi sering digunakan untuk menerapkan kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan dengan syarat, saat

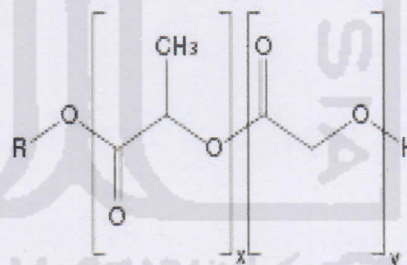
penyimpanan dan penggunaan serta sifat dan karakteristiknya sama dengan pada saat dibuat dalam beberapa periode. Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi stabilitas produk farmasi yaitu; stabilitas dari bahan aktif, interaksi antara bahan aktif dan bahan tambahan, proses pembuatan, proses pengemasan, dan kondisi lingkungan selama pengangkutan, penyimpanan dan penanganan, dan jangka waktu produk antara pembuatan hingga pemakaian⁽⁹⁾. Stabilitas produk obat dibagi menjadi dua yaitu, stabilitas secara kimia dan stabilitas secara fisika. Stabilitas fisika adalah lamanya waktu suatu obat untuk mempertahankan sifat fisika dari suatu produk pada beberapa waktu periode penyimpanan. Contoh dari perubahan fisika antara lain perubahan warna, perubahan rasa, perubahan bau, perubahan tekstur atau penampilan. Evaluasi dari uji stabilitas fisika meliputi: pemeriksaan organoleptis, homogenitas, pH, bobot jenis. Sedangkan stabilitas kimia suatu obat adalah lamanya waktu suatu obat untuk mempertahankan integritas kimia dan potensinya seperti yang tercantum pada etiket dalam batas waktu yang ditentukan. Secara reaksi kimia zat aktif dapat terurai karena beberapa faktor diantaranya yaitu oksigen (oksidasi), air (hidrolisa), suhu (oksidasi), cahaya (fotolisis), karbon dioksida (turunnya pH larutan), dan ion logam sebagai katalisator reaksi oksidasi⁽⁷⁾.

2.1.6 Zeta Potensial

Zeta potensial adalah perbedaan potensial antara permukaan lapisan ion-ion yang terikat kuat pada permukaan zat padat dan bagian elektroneutral dari larutan. Penentuan nilai zeta potensial dilakukan untuk mengetahui muatan dari partikel yang dihasilkan. Muatan dari suatu partikel penting untuk ditentukan agar dapat diketahui interaksi elektrostatik dengan komponen bioaktif. Penentuan nilai zeta potensial dilakukan untuk memprediksi stabilitas penyimpanan dari sediaan. Zeta potensial adalah istilah ilmiah untuk elektrokinetik potensial dalam sistem koloid, dimana zeta potensial merupakan perbedaan potensial antara permukaan lapisan ion-ion yang terikat kuat pada permukaan zat padat dan bagian *electroneutral* dari larutan⁽²⁰⁾. Muatan listrik yang tinggi pada permukaan nanopartikel akan mencegah agregasi dari nanopartikel tersebut karena kuatnya gaya tolak menolak antar partikel⁽²¹⁾.

2.1.7 Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA)

Polyester PLGA adalah kopolimer dari *poly lactic acid* (PLA) dan *poly glycolic acid* (PGA). Bentuk-bentuk entautomer dari polimer PLA adalah *poly D-lactic acid* (PDLA) dan *poly L-lactic acid* (PLLA). PLGA adalah singkatan dari asam poli D, L-laktat co-glikolat di mana bentuk asam laktat D- dan L- dalam rasio yang sama⁽¹⁶⁾. Secara umum, PLA polimer dapat dibuat dalam bentuk kristal (PLLA) atau sepenuhnya amorf (PDLA) karena memiliki rantai polimer yang teratur. Kelarutan dari PLGA yaitu larut di dalam diklorometan, etil asetat, kloroform, hexafluoro isopropanol, dan aseton, serta tidak larut di dalam air. Dalam air, PLGA akan terdegradasi oleh hidrolisis ikatan ester. Adanya gugus metil di PLA membuatnya lebih hidrofobik dari PGA dan juga karena memiliki banyak laktida sehingga menyebabkan kopolimer PLGA kurang hidrofilik. Efek dari sifat polimer pada tingkat pelepasan obat dari matriks polimer biodegradable telah banyak dipelajari. Perubahan sifat PLGA selama biodegradasi polimer mempengaruhi pelepasan dan degradasi molekul obat yang dimasukkan. Sifat fisik PLGA tergantung pada beberapa faktor, termasuk berat molekul awal, jumlah rasio laktida pada glikolida, paparan air (bentuk permukaan) dan suhu penyimpanan⁽²²⁾.

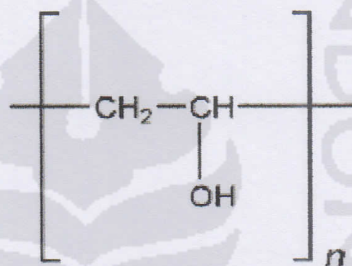


Gambar 2.1 Struktur kimia PLGA⁽⁵⁾.

Banyak penelitian yang telah dilakukan pada pemberian obat menggunakan polimer *biodegradable*. Di antara semua biomaterial, penerapan polimer *biodegradable* PLGA telah menunjukkan potensi besar sebagai pembawa dalam pengiriman obat menuju lokasi. PLGA telah disetujui FDA sebagai polimer *biodegradable* yang memiliki sifat fisik kuat dan sangat biokompatibel dan telah dipelajari secara ekstensif sebagai pembawa dalam pengiriman untuk obat, protein

dan berbagai makromolekul lain seperti DNA, RNA dan peptida. PLGA sering digunakan sebagai polimer *biodegradable* karena memiliki karakteristik degradasi yang menguntungkan dan dapat mempertahankan terapi obat di lokasi target dalam waktu yang lama. Dalam penelitian terbaru menunjukkan bahwa degradasi PLGA dapat digunakan untuk pelepasan obat yang lama pada dosis yang diinginkan pada implantasi tanpa prosedur bedah⁽²³⁾. Nanopartikel PLGA telah diaplikasikan dalam beberapa formulasi dengan pengembangan nanosfer dan nanoenkapsulasi. Formulasi dalam bentuk nanoenkapsulasi memberi keuntungan yakni dapat menurunkan potensi efek samping⁽⁵⁾.

2.1.8 Polyvinyl Alcohol (PVA)

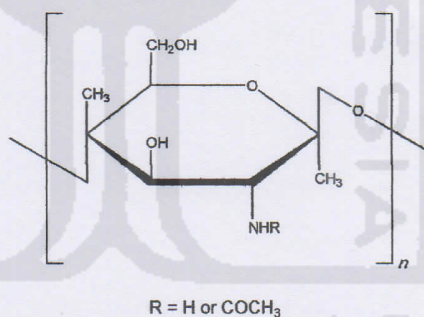


Gambar 2.2. Struktur kimia polivinil alkohol⁽²⁴⁾.

Polivinil alkohol merupakan senyawa polimer sintetik dengan rumus molekul $(C_2H_4O)_n$. Nilai n untuk bahan yang tersedia secara komersial terletak diantara 500-5000, yang setara dengan berat molekul sekitar 20.000-200.000. Polivinil alkohol memiliki karakteristik berupa zat yang tidak berbau dengan warna bubuk granul putih hingga krem. PVA larut dalam air, sedikit larut dalam etanol (95%), dan tidak larut dalam pelarut organik. PVA stabil bila disimpan dalam wadah tertutup rapat di tempat yang sejuk dan kering. Pengawet dapat ditambahkan di dalam larutan untuk penyimpanan jangka panjang. Polivinil alkohol mengalami degradasi lambat pada suhu $100^{\circ}C$ dan degradasi cepat pada suhu $200^{\circ}C$. Polivinil alkohol mengalami reaksi khas pada senyawa dengan gugus hidroksi sekunder seperti esterifikasi⁽²⁴⁾.

Dalam bidang farmasi, PVA digunakan pada sediaan topikal dan formulasi tetes mata. PVA dapat digunakan sebagai agen untuk menstabilkan sediaan emulsi (0,25-3,0% w/v). Polivinil alkohol juga digunakan sebagai agen untuk meningkatkan viskositas pada formulasi kental seperti sediaan tetes mata. PVA digunakan dalam air mata buatan dan larutan pada sebagai pelumas, dalam formulasi lepas lambat untuk pemberian oral, dan di patch transdermal. PVA umumnya dianggap sebagai bahan non toksik. Bahan ini tidak mengiritasi kulit dan mata jika digunakan pada konsentrasi hingga 10%; dan konsentrasi sampai 7% digunakan dalam kosmetik. Dari studi penelitian dinyatakan bahwa nanopartikel PLGA dengan kombinasi PVA berperan untuk mengontrol ukuran nanopartikel dan dapat meningkatkan stabilitas dari sediaan yang dibuat, karena PVA dapat digunakan sebagai stabilizer. PVA juga mempengaruhi ukuran dari 14 partikel, ukuran partikel akan semakin kecil seiring dengan meningkatnya konsentrasi dari PVA^(24,7,25).

2.1.9 Kitosan



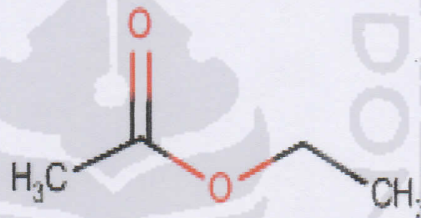
Gambar 2.3. Struktur kimia kitosan⁽²⁴⁾.

Kitosan merupakan poliamina kationik dengan densitas muatan yang tinggi pada pH <6,5, memiliki karakteristik berupa serbuk tidak berbau dan berwarna putih. Kitosan merupakan polimer yang *biokompatibel* dan *biodegradable*. Selain itu, kitosan memiliki karakter unik sebagai polimer, yakni bersifat mukoadhesif atau dapat melekat pada permukaan mukosa. Karakteristik ini diakibatkan oleh interaksi ionik antara gugus ammonium kuartener kitosan dengan permukaan

mukus yang bermuatan negatif. Obat akan berinteraksi dengan kitosan melalui interaksi elektrostatik, ikatan hidrogen, dan interaksi hidrofobik⁽²⁶⁾.

Kelarutan kitosan yaitu sedikit larut dalam air, praktis tidak larut dalam etanol (95%), pelarut organik lainnya, dan larutan netral atau basah pada pH >6,5. Kitosan dapat bereaksi dengan asam organik dalam suasana asam dan kelarutannya dipengaruhi oleh derajat deasetilasi serta penambahan garam didalam larutan. Kitosan stabil pada suhu kamar, walaupun bersifat higroskopis apabila dikeringkan. Kitosan harus disimpan di dalam wadah tertutup rapat ditempat yang sejuk dan kering. Kitosan tidak kompatibel dengan zat oksidator kuat⁽²⁴⁾.

2.1.10 Etil Asetat



Gambar 2.4. Struktur kimia etil asetat⁽²⁴⁾.

Etil asetat adalah senyawa organik dengan rumus empiris C₄H₈O₂. Senyawa ini merupakan ester dari etanol dan asam asetat. Senyawa ini berwujud cairan, tak berwarna tetapi memiliki aroma yang khas. Etil asetat merupakan pelarut polar menengah yang mudah menguap, tidak beracun dan tidak higroskopis. Etil asetat dapat melarutkan air hingga 30% dan larut dalam air hingga kelarutan 8% pada suhu kamar. Kelarutannya meningkat pada suhu yang lebih tinggi, namun senyawa ini tidak stabil dalam air mengandung basa atau asam. Etil asetat dapat dihidrolisis pada keadaan asam atau basa yang menghasilkan asam asetat dan etanol kembali. Etil asetat memiliki titik didih 77,1⁰ C, densitas 0,89 g/cm³ berat molekul 88,12 g/mol, tidak higroskopis dan tidak berwarna⁽²⁴⁾.

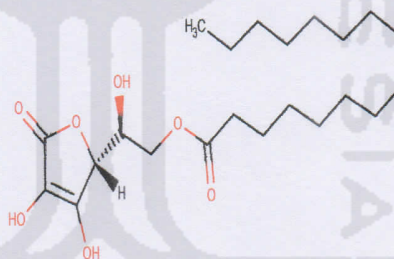
Senyawa ini digunakan sebagai eksipien, karena dianggap tidak toksik dan tidak iritan. Akan tetapi, pada konsentrasi tinggi dapat menyebabkan depresi

sistem saraf pusat. Etil asetat belum terbukti karsinogen pada manusia. WHO telah menetapkan penggunaan etil asetat yakni 25 mg/kg berat badan⁽²⁴⁾.

2.1.11 Ascorbyl Palmitate (AP)

AP adalah golongan vitamin C larut dalam lemak atau tergolong vitamin C ester. Ester senyawa hanya di bentuk oleh kombinasi dari asam organik dan alkohol, dalam hal ini adalah asam askorbat dan asam palmitat (lemak - yang terdiri dari asam lemak dan gliserol – suatu alkohol). Oleh karena itu, AP dibentuk oleh esterifikasi asam askorbat dengan asam palmitat untuk membentuk vitamin C ester⁽⁶⁾.

AP tergolong *amphipathic* molekul, yaitu salah satu ujung adalah larut dalam air dan ujung lainnya adalah larut dalam lemak, karena memiliki dual kelarutan memungkinkan ia untuk masuk ke dalam membran sel dari sel darah merah manusia, Selain itu AP atau vitamin C secara keseluruhan memiliki efek antioksidan yang tinggi. AP telah ditemukan sebagai pelindung dari kerusakan oksidatif dan untuk melindungi alpha-tocopherol (antioksidan yang larut dalam lemak) dari oksidasi oleh radikal bebas⁽⁶⁾.



Gambar 2.5. Struktur kimia *ascorbyl palmitate*⁽⁶⁾.

2.2 Landasan teori

Nanopartikel merupakan sistem dispersi dalam skala 1-1000 nm. Menurut Nafee *et al*, penambahan agen stabilisator seperti PVA (*Polyvinyl Alcohol*) kedalam nanopartikel berperan untuk mengontrol ukuran partikel, dengan penambahan konsentrasi PVA maka ukuran diameter partikel akan mengecil. Menurut Apriandanu *et al*, bahwa penggunaan PVA sebagai stabilisator dapat

mengontrol ukuran nanopartikel jika berada dalam kondisi konsentrasi optimum. Apabila konsentrasi stabilisator yang ditambahkan di atas kondisi optimum (>3%), dapat mengakibatkan pencegahan stabilitas nanopartikel sehingga menyebabkan terjadinya proses agregasi^(25,27). Nanopartikel berbasis polimer akan membentuk morfologi layer-by-layer antara zat aktif dan polimer. PLGA sering digunakan sebagai polimer *biodegradable* karena memiliki karakteristik degradasi yang menguntungkan dan dapat mempertahankan terapi obat di lokasi target dalam waktu yang lama. Dalam penelitian terbaru menunjukkan bahwa degradasi PLGA dapat digunakan untuk pelepasan obat yang lama pada dosis yang diinginkan pada implantasi tanpa prosedur bedah⁽²³⁾. Nanopartikel PLGA telah diaplikasikan dalam beberapa formulasi dengan pengembangan nanosfer dan nanoenkapsulasi. Formulasi dalam bentuk nanoenkapsulasi memberi keuntungan yakni dapat menurunkan potensi efek samping⁽⁵⁾.

Pemilihan metode pembuatan nanopartikel bergantung dengan karakter fisikokimia dari polimer dan obat yang akan dimasukkan. Adapun metode yang telah dilakukan antara lain metode *double emulsion* dan evaporasi serta *solvent evaporation*⁽²⁸⁾. Karakterisasi merupakan hal yang penting dilakukan untuk penghantaran obat nanopartikel. Karakterisasi nanopartikel meliputi ukuran partikel, sifat permukaan partikel, persen penjeratan zat aktif, dan profil pelepasan zat aktif. Pengukuran distribusi ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan metode *dynamic light scattering* (DLS) pada alat *particle size analyzer* (PSA), sedangkan karakteristik morfologi dan ukuran partikel dapat dilakukan dengan menggunakan alat *Transmission Electron Microscopy* (TEM)⁽¹⁹⁾.

Dalam membuat suatu formulasi juga perlu diperhatikan kestabilan suatu zat, karena sediaan farmasi biasanya diproduksi dalam skala besar dan membutuhkan waktu yang lama untuk obat bisa digunakan oleh pasien⁽⁹⁾. Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi stabilitas produk farmasi yaitu; stabilitas dari bahan aktif, interaksi antara bahan aktif dan bahan tambahan, proses pembuatan, proses pengemasan, dan kondisi lingkungan selama pengangkutan, penyimpanan dan penanganan, dan jangka waktu produk antara pembuatan hingga pemakaian⁽⁹⁾.

2.3 Hipotesis

1. Preparasi nanopartikel PLGA-AP dapat menggunakan metode *solvent evaporation*.
2. Karakteristik nanopartikel PLGA-AP yang dihasilkan meliputi ukuran partikel 1-1000 nm, nilai indeks polidispersitas $<0,7$ dan memiliki bentuk yang spheris.
3. Stabilitas fisik dapat dinyatakan baik dengan tidak terjadinya perubahan yang cukup besar pada ukuran partikel yang dihasilkan dengan nilai awal 1-1000 nm. Semakin kecil perubahan ukuran partikel menunjukkan semakin baik kestabilian fisik nanopartikel tersebut.

