

BAB II

STUDI PUSTAKA

2.1 TINJAUAN PUSTAKA

2.1.1 Nanopartikel

Nanopartikel merupakan struktur koloidal berukuran nanometer yang terdiri dari polimer sintesis atau semisintesis dengan rentang ukuran 10-1000 nm. Berdasarkan metode pembuatannya, dapat diperoleh nanosfer atau nanokapsul yang didalamnya terdapat obat baik dengan cara dilarutkan dijerat, dikapsulasi atau diikat pada matrik nanopartikel. 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 ⁽⁶⁾.

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 (metil metakrilat) (PMMA), poli (alkil sianokrilat) (PACA), dan poli (metil denmanolat) (PMM). Beberapa polimer alam juga digunakan sebagai bahan dasar pembuatan nanopartikel polimerik. Polimer alam tersebut antara lain kitosan, gelatin, albumin, natrium aligiant ^(6,7).

Tujuan pembuatan nanopartikel antara lain: memperbaiki sistem penghantaran obat melalui rute tertentu, memperbaiki absorpsi senyawa seperti makromolekul, mempengaruhi penanganan bahan toksik dan mengurangi sensitisasi terhadap operator, menutupi rasa bau yang kurang menyenangkan suatu zat aktif, memodifikasi pelepasan zat aktif, dan meningkatkan kelarutan dalam air ⁽⁶⁾.

2.1.2 Pembuatan Nanopartikel

Pemilihan metode pembuatan nanopartikel bergantung pada sifat obat dan polimer. Banyak pabrik kosmetik yang menggunakan nanoteknologi untuk

mendapatkan perlindungan UV yang lebih baik, lebih mudah untuk masuk ke lapisan kulit, efek yang lebih tahan lama, meningkatkan warna dan kualitas akhir yang baik. Penggunaan nanopartikel ini sangat menyebar luas karena sifatnya yang berbeda dengan partikel yang lebih besar. Sifat tersebut antara lain warna, transparansi, kelarutan dan reaksi kimia, membuat materi nano lebih disukai dalam industri kosmetik dan produk perawatan lainnya. Pemilihan metode pembuatan nanopartikel bergantung dengan karakter fisikokimia dari polimer dan obat yang akan dimasukkan⁽⁷⁾. Adapun metode yang telah dilakukan yaitu;

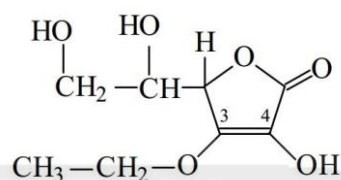
2.1.2.1 Penguapan Pelarut

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 preformed diklorometana dan kloroform yang banyak digunakan, namun sekarang diganti dengan etil asetat yang memiliki profil toksikologi yang lebih baik. Emulsi tersebut kemudian diubah menjadi suspensi nanopartikel pada penguapan pelarut untuk polimer. Dalam metode konvensional, dua strategi utama yang digunakan untuk pembentukan emulsi, preparasi single-emulsi, misalnya, minyak dalam air (o/w) atau double-emulsi, misalnya, (air dalam minyak)-dalam-air, (w/o)/w. 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. 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⁽²⁴⁾.

2.1.3 Asam Etil Askorbat

Asam etil askorbat memiliki nama kimia *3-O-ethyl ascorbyl ether* dengan berat molekul 204,18 g/mol, merupakan turunan vitamin C derivat yang stabil dengan aktivitas mencerahkan kulit. Asam etil askorbat merupakan bahan

lipofilik dan hidrofilik yang unik, mudah digunakan dalam formulasi kosmetik sebagai anti penuaan, brightening kulit, dan noda kulit. Pemerian serbuk atau hablur, putih atau agak kuning, tidak berbau, rasa asam, oleh pengaruh cahaya lambat laun menjadi gelap, dalam larutan cepat teroksidasi⁽⁸⁾.

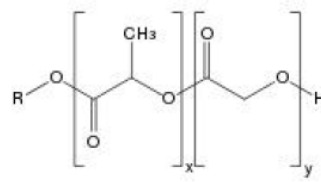


Gambar 2.1 Struktur ethyl ascorbic acid⁽⁸⁾

Karakteristik dari asam etil askorbat yaitu antioksidan yang tinggi, anti-inflamasi, memperbaiki sel kulit, menghambat pertumbuhan bakteri, meningkatkan elastisitas kulit, mempercepat sintesis kolagen. Asam etil askorbat diproduksi membantu meningkatkan stabilitas molekul sementara tetap mempertahankan kualitas vitamin C⁽⁸⁾.

2.1.4 Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA)

PLGA adalah kopolimer dari Poly Lactic Acid (PLA) dan Poly Glycolic Acid (PGA). PLA mengandung karbon asimetrik yang digambarkan sebagai stereokimia D atau L. Bentuk enansiomer dari PLA adalah Poly L-Lactic Acid (PLLA) dan Poly D- Lactic Acid (PDLA). PLGA dapat diformulasikan dalam berbagai bentuk dan ukuran, serta dapat mengenkapsulasi molekul dalam berbagai ukuran. PLGA larut dalam berbagai pelarut diantaranya adalah tetrahidofuran, aseton, dan etil asetat^(9,10). Pemerian serbuk hablur, putih, dan hampir tidak berbau. Sifat fisik dari PLGA dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya adalah berat molekul, rasio lactide dan glycolide, suhu penyimpanan, dan pengaruh kontak dengan air. Senyawa ini merupakan polimer yang biodegradable yang telah disetujui oleh FDA sebagai pembawa obat, protein, dan berbagai makromolekul lain seperti DNA, RNA dan peptida. PLGA memiliki efektivitas klinis yang panjang dengan pelepasan terkendali⁽¹¹⁾.

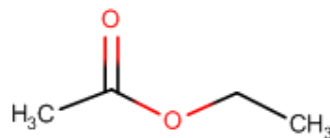


Gambar 2.2 Struktur PLGA⁽¹¹⁾.

Penghantaran obat dengan pembawa PLGA harus memenuhi kriteria terkait dengan durasi, biodistribusi, dan konsentrasi yang memberikan efek terapeutik. Biodistribusi dan farmakokinetik PLGA mengikuti model kinetika tidak bergantung dosis atau non-linear⁽¹²⁾. Nanopartikel PLGA telah diaplikasikan dalam beberapa formulasi dengan pengembangan nanosphere dan nanoenkapsulasi. Formulasi dalam bentuk nanoenkapsulasi memberi keuntungan yakni dapat menurunkan potensi efek samping⁽¹³⁾.

2.1.5 Etil Asetat

Etil asetat adalah senyawa organik dengan rumus $C_4H_8O_2$ dan memiliki bobot molekul 88,1 g/mol. Senyawa ini merupakan ester dari etanol dan asam asetat. Senyawa ini berwujud cairan, tak berwarna tetapi memiliki aroma yang khas. Etil asetat merupakan pelarut semipolar 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 yang mengandung basa atau asam. Etil asetat memiliki titik didih $77,1^{\circ}C$, densitas 0,89 g/cm³. Etil asetat secara perlahan mengalami penguraian oleh kondisi lembab dan menjadi asam⁽¹⁴⁾.



Gambar 2.3 Etil Asetat⁽¹⁴⁾

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. Dalam sediaan farmasi, etil asetat digunakan sebagai pelarut, namun dapat juga digunakan sebagai perasa. Selain digunakan sebagai pelarut sediaan oral, etil asetat juga digunakan sebagai pelarut pada sediaan topikal⁽¹⁵⁾.

2.1.6 Akuades

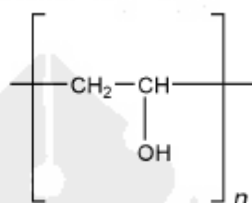
Akuades adalah air murni yang diperoleh dengan cara penyulingan yang telah dihilangkan mineralnya. Air murni dapat diperoleh dengan cara penyulingan, pertukaran ion, osmosis terbalik atau dengan cara yang sesuai. Air murni ini inkompatibel dan bereaksi dengan obat dan eksipien yang rentan terhadap hidrolisis. Air bereaksi dengan logam alkali seperti kalsium oksida dan magnesium oksida. Fungsinya adalah sebagai fase air⁽¹⁶⁾.

2.1.7 Polivinil alkohol

Polivinil alkohol (PVA) merupakan polimer sintetik yang larut dalam air dengan rumus $(C_2H_4O)_n$. Nilai n untuk bahan yang tersedia secara komersial terletak diantara 500-5000, yang setara dengan berat molekul sekitar 20.000-200.000. Pemerian dari Polivinil alkohol yakni tidak berbau, serbuk granul berwarna putih. PVA larut dalam air, sedikit larut dalam etanol (95%), tidak larut dalam pelarut organik. PVA stabil disimpan dalam wadah tertutup rapat ditempat yang sejuk dan kering. PVA bersifat nontoksik dan larut dalam air, sehingga banyak digunakan di berbagai bidang, antara lain bidang medis dan farmasi. Dalam bidang farmasi, PVA digunakan pada sediaan topikal dan formulasi tetes mata⁽¹⁴⁾.

PVA mengalami degradasi perlahan pada suhu 100°C dan terdegradasi secara cepat pada suhu 200°C serta larut dengan cepat. PVA mempunyai permeabilitas oksigen yang baik, tidak bersifat imunogenik, dan memiliki sifat yang sangat baik dalam pembentukan film, pengemulsi dan dapat dilembabkan⁽¹⁷⁾.

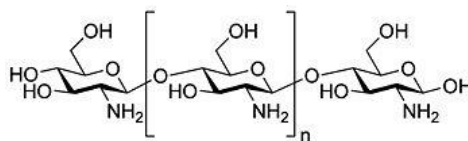
PVA umumnya dianggap sebagai bahan non toksik. Bahan ini tidak mengiritasi kulit dan mata jika digunakan pada konsentrasi hingga 10%; dan konsentrasi sampai 7% digunakan dalam kosmetik. Dari studi penelitian dinyatakan bahwa nanopartikel PLGA dengan kombinasi PVA berperan untuk mengontrol ukuran nanopartikel dan dapat meningkatkan stabilitas dari sediaan yang dibuat, karena PVA dapat digunakan sebagai stabilizer. PVA juga mempengaruhi ukuran dari partikel, ukuran partikel akan semakin kecil seiring dengan meningkatnya konsentrasi dari PVA.



Gambar 2.4 Struktur Polivinil Alkohol⁽¹⁷⁾

2.1.8 Kitosan

Kitosan merupakan polisakarida terdiri dari glukosamin dan N-asetil glukosamin dan dapat diperoleh dengan deasetilasi parsial kitin dari crustaceae, seperti udang, kepiting, lobster, dan sebagainya. Parameter utama yang mempengaruhi karakteristik kitosan adalah bobot molekul dan derajat deasetilasinya. Kitosan memiliki bentuk serbuk atau serpihan berwarna putih atau putih pucat dan tidak berbau. Kitosan juga merupakan polimer biokompatibel dan biodegradable. Kitosan tidak larut dalam suasana basa dan netral akan tetapi dapat bereaksi dengan asam organik dalam suasana asam. Kitosan dengan derajat deasetilasi 40% larut sampai pH 9, sedangkan kitosan dengan derajat deasetilasi sekitar 85% larut hanya sampai pH 6,5. Viskositas kitosan meningkat dengan peningkatan konsentrasi kitosan dan penurunan temperatur. Viskositas kitosan juga meningkat dengan peningkatan derajat deasetilasi^(18,19).



Gambar 2.5 Struktur Kitosan⁽¹⁹⁾.

2.1.9 Karakterisasi Nanopartikel

Karakterisasi partikel nano dilakukan dengan tujuan untuk memastikan kualitas partikel nano yang dihasilkan. Kualitas dari partikel nano dapat diamati dari morfologi, ukuran globul, nilai zeta potensial, efisiensi penjerapan dan distribusi ukuran dari partikel nano yang dihasilkan. Morfologi, ukuran globul, dan distribusi ukuran partikel diamati agar dapat memastikan ukuran partikel sesuai dengan yang diinginkan. Nilai zeta potensial dapat mempengaruhi kualitas dari partikel karena semakin kecil nilai zeta potensial maka semakin tinggi kemungkinan partikel membentuk aglomerasi. Pengamatan efisiensi penjerapan dilakukan pada partikel nano yang dihasilkan agar dapat mengetahui keberhasilan dalam penjerapan partikel obat.

2.1.9.1 Morfologi Nanopartikel

Karakterisasi bentuk dan permukaan (morfologi) dari partikel nano dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa alat yaitu Scanning Electron Microscopy (SEM), Transmission Electron Microscopy (TEM), dan Scanning Transmission Electron Microscopy (STEM). SEM, TEM, dan STEM memiliki kesamaan dalam karakterisasi yaitu memiliki sumber elektron yang akan menembakkan elektron menuju sampel dan ruang vakum. Perbedaan dapat diamati antara SEM dan TEM, sedangkan pada STEM merupakan gabungan kedua alat tersebut, dan memiliki harga yang lebih mahal⁽²⁰⁾.

TEM merupakan mikroskop elektron yang cara kerjanya mirip dengan proyektor, dimana elektron ditembuskan ke dalam sampel objek. TEM digunakan untuk menentukan bentuk dan ukuran partikel yang sangat teliti karena memiliki resolusi yang tinggi serta untuk mengetahui keteraturan lapisan tipis pada

permukaan partikel. Sampel yang diamati menggunakan TEM akan ditembakkan dengan elektron berenergi tinggi dari electron gun yang kemudian melewati dua lensa kondensor yang berguna untuk menguatkan elektron yang ditembakkan. Setelah melewati dua lensa kondensor, 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 intermediate, dan lensa proyektor. Lensa objektif merupakan lensa utama dari TEM karena batas penyimpangannya membatasi dari resolusi mikroskop, lensa intermediat sebagai penguat dari lensa objektif dan untuk lensa proyektor gunanya menggambarkan pada layar fluorescent yang ditangkap film fotografi atau kamera CCD⁽²⁰⁾.

2.1.9.2 Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran Partikel

Perhitungan distribusi ukuran partikel secara modern umumnya menggunakan analisis gambar atau beberapa jenis perhitungan partikel. Gambar partikel dapat diperoleh dengan menggunakan mikroskop elektron seperti SEM dan TEM. 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. Metode lain yang dapat digunakan untuk menentukan distribusi ukuran partikel yaitu dengan menggunakan metode ayakan dan coulter counter⁽²¹⁾.

PSA dapat digunakan untuk menganalisis partikel suatu sampel yang bertujuan menentukan ukuran globul dan distribusi ukuran partikel dari sampel. Distribusi ukuran partikel dapat diketahui melalui gambar yang dihasilkan. Nilai *polydispersitas indeks* (PI) menggambarkan distribusi ukuran partikel. Nilai PI yang baik menunjukkan stabilitas jangka panjang yang baik. Keterangan perolehan nilai PDI dapat dilihat pada tabel I.

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⁽²¹⁾.

Tabel I. Acuan nilai indeks polidispersitas⁽²¹⁾.

Nilai PDI	Keterangan
<0,05	Monodispersi
<0,08	Hampir monodispersi
0,08-0,7	Nilai tengah dari PDI, ini adalah kisaran atas yang mana algoritma distribusi beroperasi paling baik.
>0,7	Sangat polidispersi dan menunjukkan distribusi yang sangat luas dari ukuran partikel. Kemungkinan terjadi sedimentasi.

Keterangan:

PDI: *Polydispersity Index*

2.1.9.3 Nilai Zeta Potensial

Nilai Zeta Potensial Informasi lain yang dapat diperoleh dari alat PSA selain ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel adalah nilai zeta potensial. Zeta potensial adalah perbedaan potensial antara permukaan lapisan ion-ion yang terikat kuat pada permukaan zat padat dan bagian elktroneutral 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⁽²²⁾.

Nilai zeta potensial tinggi memiliki muatan positif atau negatif harus dicapai untuk memastikan stabilitas dari sediaan dan mencegah terjadinya aglomerasi dari

partikel. Sifat zat yang dienkapsulasi juga dapat diketahui dengan penentuan nilai zeta potensial. Nilai zeta potensial yang baik yaitu $\geq \pm 30$. Jika semua partikel memiliki potensial zeta besar negatif atau positif maka partikel akan saling tolak menolak dan dispersi sediaan akan stabil, sedangkan jika nilai zeta potensial rendah maka tidak ada kekuatan untuk mencegah partikel berkumpul dan sistem dispersi cenderung menjadi tidak stabil⁽²¹⁾.

2.1.10 Stabilitas

Stabilitas produk farmasi merupakan kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan, sifat dan karakteristiknya sama dengan yang dimilikinya pada saat dibuat. Faktor lingkungan, seperti temperatur, kelembapan, dan cahaya dapat mempengaruhi stabilitas obat. Faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi stabilitas, yaitu : ukuran partikel, pH, sifat air dan pelarut yang di gunakan, sifat kemasan dan keberadaan bahan kimia lain yang merupakan kontaminan atau dari pencampuran produk berbeda yang secara sadar ditambahkan, dapat mempengaruhi satabilitas sediaan. Stabilitas produk obat dibagi menjadi dua yaitu, stabilitas fisika dan kimia⁽²²⁾.

2.2 Landasan Teori

Nanopartikel PLGA merupakan sistem dispers skala 1-1000 nm. Nanopartikel berbasis polimer akan membentuk morfologi layer-by-layer antara zat aktif dan polimer. penambahan agen stabilisator seperti PVA kedalam nanopartikel berperan untuk mengontrol ukuran partikel, dengan penambahan konsentrasi PVA maka ukuran diameter partikel akan mengecil. Pemilihan metode pembuatan nanopartikel bergantung pada sifat obat dan polimer. Apabila konsentrasi stabilisator yang ditambahkan di atas kondisi optimum (>3%), dapat mengakibatkan pencegahan stabilitas nanopartikel sehingga menyebabkan terjadinya proses agregasi Beberapa metode telah dikembangkan dalam pembuatan nanopartikel dengan menggunakan polimer PLGA dengan metode dispersi polimer antara lain metode penguapan pelarut^(23,28).

Karakter dari partikel nano dapat diamati dari morfologi, ukuran globul, nilai indeks polidispersitas (PDI), nilai zeta potensial dari partikel nano yang dihasilkan. Morfologi, ukuran globul, dan distribusi ukuran partikel diamati agar dapat memastikan ukuran partikel sesuai dengan yang diinginkan. Nilai indeks polidispersitas $<0,7$ merupakan distribusi yang baik. Nanopartikel dengan bentuk yang spheris dapat dengan mudah menembus membran seluler. Nilai zeta potensial menunjukkan stabilitas sistem dispersi nanopartikel yang terbentuk. Sebagai aturan praktis, nilai-nilai zeta potensial ± 30 mV akan memberikan stabilitas yang baik dan ± 60 mV memiliki stabilitas yang sangat baik^(21,25).

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. Stabilitas produk farmasi merupakan kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan, sifat dan karakterisasinya sama dengan yang dimiliki sebelumnya. Faktor yang mempengaruhi seperti stabilitas dari bahan aktif, interaksi antara bahan aktif dan bahan tambahan, penyimpanan. Produk farmasi menunjukkan kestabilannya saat beberapa faktor yang dialami tidak memberikan pengaruh yang besar⁽³²⁾.

2.3 Hipotesis

1. Preparasi PLGA pembawa asam etil askorbat dapat dibuat dengan metode penguapan pelarut.
2. Karakteristik nanopartikel PLGA-AEA yang dihasilkan meliputi ukuran partikel 1-1000 nm, nilai indeks polidispersitas $<0,7$ dan memiliki bentuk yang spheris.
3. Stabilitas fisik yang baik dievaluasi dengan melihat perubahan ukuran partikel pada nilai 1-1000 nm, semakin kecil perubahan ukuran partikel maka semakin baik stabilitas fisiknya.