

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOENKAPSULASI MINYAK  
BIJI CRANBERRY DENGAN POLIMER POLIVINIL ALKOHOL (PVA)**



Oleh:

**Kartika Maharani**

**19133961A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2017**

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOENKAPSULASI MINYAK  
BIJI CRANBERRY DENGAN POLIMER POLVINIL ALKOHOL (PVA)**

***SKRIPSI***



*Universitas Setia Budi*

**Oleh:**

**Kartika Maharani**

**19133961A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA**

**2017**

**PENGESAHAN SKRIPSI**

berjudul

**FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOENKAPSULASI MINYAK  
BIJI CRANBERRY DENGAN POLIMER POLIVINIL ALKOHOL (PVA)**

Oleh :  
Kartika Maharani  
19133961A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 12 Juni 2017



Dekan,

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi

Prof. Dr. RA. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Muhammad Dzakwan".

Muhammad Dzakwan, S.Si., M.Sc., Apt.

Pembimbing Pendamping,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Siti Aisyah".

Siti Aisyah, S.Farm., M.Sc., Apt.

Penguji :

1. Ilham Kuncahyo, S.Si., M.Sc., Apt.
2. Ghani Nurfiana FS, M.Farm., Apt.
3. Sri Rejeki Handayani, M.Farm., Apt.
4. Muhammad Dzakwan, S.Si., M.Sc., Apt.

- 1..... A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Ilham Kuncahyo".
- 2..... A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Ghani Nurfiana".
- 3..... A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Sri Rejeki Handayani".
- 4..... A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Muhammad Dzakwan".

## **PERNYATAAN**

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 12 Juni 2017



Kartika Maharani

## HALAMAN PERSEMPAHAN



“Bismillaahirahmaanirrohim”

Dengan menyebut nama Allah Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang.

*Dengan ini saya persembahkan karya ini untuk (Alm&#78) mama terimakasih atas limpahan kasih sayang semasa hidupnya dan memberikan rasa rindu yang berarti.*

*Papa terimakasih atas limpahan doa dan kasih sayang yang tak terhingga dan selalu memberi yang terbaik.*

*"Hidupku terlalu berat untuk mengandalkan diri sendiri tanpa melibatkan bantuan Tuhan dan orang lain.*

*"Tak ada tempat terbaik untuk berkeluh kesah selain bersama sahabat-sahabat terbaik"*

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Wr. Wb*

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, hidayah serta petunjuk-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "**“FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOENKAPSULASI MINYAK BIJI CRANBERRY DEGAN POLIMER POLIVINIL ALKOHOL (PVA)**". Skripsi ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh derajat sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan serta penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, dukungan, bimbingan serta doa dari berbagai pihak sehingga penulis menyampaikan terimakasih kepada:

1. Allah SWT atas segala bantuan dan ridho yang diberikan
2. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Prof. Dr. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc., Apt selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
4. Muhammad Dzakwan, M.Si., M.Sc., Apt, selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, dukungan, nasihat serta ilmunya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi sesuai dengan waktunya.
5. Siti Aisyah, S. Farm., M.Sc., Apt, selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, dukungan nasihat dan koreksi pada penulis demi kesempurnaan skripsi ini.
6. Tim penguji yang telah menyediakan waktu untuk menguji dan memberikan masukan untuk penyempurnaan skripsi ini.
7. Kedua orangtua penulis Sujitno, SH dan Almh. Mardianingsih serta keluarga besar yang selalu memberikan dukungan baik doa maupun nasihat sehingga penulis merasa bersemangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Kedua kakak tersayang Dian Novita dan Ratih Ayu yang telah memberikan dukungan, semangat dan doa selama ini hingga bisa menyelesaikan skripsi ini.

9. Segenap dosen, staf, laboran dan asisten laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan bantuan kepada penulis selama penelitian berlangsung.
10. Ayunda Eka Z, Widuri Sweet Julian, Epifania, Hernawan Yogo dan Prasdian yang telah menjadi teman satu tim nano selama proses penelitian penulis.
11. Kepada teman “*Jalan-Jalan Tebal*” Kharisma Gustinoor, Nisa Amila Rodhiya, Widuri Sweet Julian, Rizky Amelia, Dian Christivan, Muksalmina Ikhsan, Alfina Nurrahman, terima kasih sudah memberikan semangat dan menemani selama penelitian.
12. Teman-teman FSTOA 2016, teman-teman teori 5 dan seluruh teman penulis yang tidak bisa disebutkan satu per satu yang selalu mendukung penulis dan bersedia membantu hingga skripsi ini selesai.

Penulis menyadari bahwa tanpa dukungan dan bantuan dari pihak terkait maka skripsi tidak akan selesai dengan baik dan tepat waktu. Penulis juga menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran sehingga skripsi ini dapat menjadi lebih baik lagi. Penulis juga berharap semoga skripsi ini dapat menumbuhkan semangat bagi seluruh masyarakat dalam mengembangkan ilmu pengetahuan khususnya di bidang ilmu kefarmasian.

*Wabillahitaufik wal hidayah, wassalamualaikum wr.wb*

Surakarta, 12 Juni 2017

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	i
<b>PENGESAHAN .....</b>	ii
<b>PERNYATAAN .....</b>	iii
<b>HALAMAN PERSEMAHAN.....</b>	iv
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	v
<b>DAFTAR ISI.....</b>	vii
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	ix
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	x
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	xi
<b>INTISARI .....</b>	xii
<b>ABSTRAK .....</b>	xiii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian .....	3
D. Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Minyak Biji Cranberry .....	5
B. Nanopartikel .....	7
1. Definisi NCanopartikel .....	7
2. Jenis Nanopartikel .....	8
C. Nanoenkapsulasi .....	9
1. Definisi Nanoenkapsulasi .....	9
2. Komponen Bahan Pembuatan Nanoekapsulasi .....	10
2.1.Polimer <i>Biodegradable</i> .....	10
2.2.Surfaktan .....	10
3. Prosedur Pembuatan Nanoenkapsulasi .....	11
3.1.Metode Penguapan Pelarut .....	12
3.2.Metode Emulsifikasi Spontan/Difusi pelarut .....	13
3.3.Modifikasi Metode Emulsifikasi Spontan/Difusi Pelarut ....	13
3.4.Pembuatan Nanopartikel dengan Menggunakan Teknologi airan Superkritis .....	13
3.5.Metode <i>Spray-drying</i> .....	14
3.6.Metode emulsi .....	14
3.7.Metode Sonikasi.....	14
4. Karakterisasi Nanoenkapsulasi .....	16
4.1.Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran.....	16
4.2.Zeta Potensial .....	16
D. Studi Preformulasi .....	17
1. Tween 80.....	17
2. PVA.....	18
E. Landasan Teori.....	19
F. Hipotesis.....	20

### **BAB III METODOLOGI PENELITIAN**

A. Populasi dan Sampel .....	21
B. Variabel Penelitian .....	21
1. Identifikasi Variabel Utama .....	21
2. Klasifikasi Variabel Utama .....	21
2.1.Variabel Bebas .....	21
2.2.Variabel Tergantung.....	21
2.3.Variabel Terkendali .....	21
3. Definisi Operasional Variabel Utama .....	22
4. Bahan dan Alat .....	22
4.1.Bahan .....	22
4.2.Alat .....	22
5. Rencana Jalannya Penelitian .....	22
5.1.Karakterisasi Minyak Biji Cranberry .....	22
5.1.1. Penetapan bilangan penyabunan .....	22
5.1.2. Penetapan bilangan asam .....	23
5.1.3. Penetapan bilangan peroksida .....	24
5.1.4. Penentuan bobot jenis .....	24
5.2.Komposisi Formula Nanokapsul Minyak Biji Cranberry .	25
5.3.Pembuatan Nanokapsul Minyak Biji Cranberry dengan Metode Emulsi Sonikasi .....	25
6. Karakteristik Nanokapsul Minyak Biji Cranberry .....	25
6.1.Penetapan Ukuran Partikel dan Potensial Zeta .....	25
6.2.Uji Sentrifugasi .....	25
6.3.Uji Freeze Thaw Cycle.....	26
6.4.Uji Transmition .....	26
C. Analisa Hasil .....	26

<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>27</b>
--	-----------

A. Hasil karakterisasi Minyak Biji Cranberry .....	27
B. Hasil dari Pembentukan Nanokapsul Minyak Biji Cranberry.....	27
C. Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran Partikel .....	28
D. Zeta Potensial.....	30
E. Kestabilan .....	31
1. Uji Sentrifugasi .....	32
2. Uji Freeze Thaw Cycle.....	32
3. Uji Transmition .....	33
4. Uji Fisik Setelah Penyimpanan .....	33

<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>35</b>
---	-----------

<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>36</b>
-----------------------------	-----------

## **DAFTAR TABEL**

	Halaman
Tabel 1. Karakteristik dari Minyak Biji Cranberry .....	5
Tabel 2. Analisis kimia dari Minyak biji cranberry .....	7
Tabel 3. Karakter Fisik dari Polivinil Alkohol .....	18
Tabel 4. Formula Nanokapsul Minyak Biji Cranberry .....	25
Tabel 5. Hasil Karakterisasi Minyak Biji Cranberry .....	27
Tabel 6. Hasil Pengamatan Nanokapsul dengan Metode Sonikasi .....	27
Tabel 7. Ukuran Partikel Nanokapsul Minyak Biji Cranberry .....	28
Tabel 8. Hasil Pengukuran Zeta Potensial .....	31
Tabel 9. Hasil Uji Sentrifugasi.....	32
Tabel 10. Hasil Uji Transmitan.....	33
Tabel 11. Hasil Pengamatan Visual .....	34

## **DAFTAR GAMBAR**

Halaman

Gambar 1. Perbedaan nanospheres dan nanokapsul .....	9
Gambar 2. Molekul Surfaktan.....	11
Gambar 3. Perbandingan antara obat yang terjerat dalam polimer (A) dan yang teradsorpsi dipermukaan partikel .....	12
Gambar 4. Proses rapatan dan regangan dalam kaitannya dengan kavitasi .....	15
Gambar 5. Struktur Tween 80 .....	17
Gambar 6. Struktur Polivinil Alkohol .....	18

## **DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
Lampiran 1. Alur Penelitian .....	41
Lampiran 2. Dokumentasi .....	42
Lampiran 3. Hasil Uji Sentrifugasi .....	45
Lampiran 4. Hasil formula Nanokapsul dengan metode Sonikasi .....	46
Lampiran 5. Hasil Uji Freeze Thaw Cycle .....	47
Lampiran 6. Hasil Perhitungan Karakterisasi Minyak Biji Cranberry .....	48
Lampiran 7. Hasil ukuran partikel dan distribusi ukuran.....	50
Lampiran 8. Certificate of Analysis Minyak Biji Cranberry .....	51
Lampiran 9. Hasil Zeta Potensial Formula 1 waktu 15 menit.....	52

## INTISARI

**MAHARANI, K. 2017. FORMULASI DAN KARAKTERISASI NANOENKAPSULASI MINYAK BIJI CRANBERRY DENGAN POLIMER POLIVINIL ALKOHOL (PVA). SKRIPSI. FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.**

Minyak Biji Cranberry merupakan minyak nabati yang mengandung antioksidan tinggi dan bermanfaat untuk menghilangkan radikal bebas. Minyak atsiri umumnya memiliki sifat kurang stabil terhadap suhu tinggi, sinar UV, dan kelembaban yang menyebabkan mudahnya teroksidasi. Enkapsulasi dapat memberikan solusi atas permasalahan tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan bioavailibilitas zat aktif dan melindungi pengaruh dari luar.

Penelitian ini akan dilakukan enkapsulasi minyak biji cranberry dengan polimer PVA menggunakan metode sonikasi. Tiga formula dimana yang divariasikan adalah PVA dengan konsentrasi 1%, 2%, 3% dan waktu sonikasi 15 menit, 20 menit 25 menit. Selanjutnya dilanjutkan dengan karakterisasi melalui pengamatan ukuran partikel, zeta potensial, uji *freeze thaw cycle*, dan uji sentrifugasi.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa formula dengan konsentrasi PVA 1%, Tween 80 5%, Minyak Biji Cranberry 1% dalam waktu sonikasi 15, 20, 25 menit yang memberikan ukuran partikel yaitu  $240,80 \pm 0,02$  ;  $263,10 \pm 0,02$  ;  $233,70 \pm 0,01$  nm, indeks polidispersitas sebesar 0,139 ; 0,211 ; 0,115, dan nilai potensial zeta  $-8,96 \pm 0,68$  ;  $-6,89 \pm 0,75$  ;  $-3,11 \pm 0,16$ , tetapi memiliki kestabilan yang kurang baik.

**Kata kunci:** enkapsulasi, minyak biji cranberry, sonikasi, PVA

## ***ABSTRACT***

**MAHARANI, K. 2017. FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF NANOENKAPSULASI ON CRANBERRY SEED OIL WITH ALCOHOL POLYVINYL POLYMERY (PVA). THESIS. FACULTY OF PHARMACEUTICALS, UNIVERSITY SETIA BUDI, SURAKARTA.**

Cranberry Seed Oil is botanical oil that contains high antioxidants and is useful for eliminating free radicals. Essential oils generally have less stable properties against high temperatures, UV rays, and moisture that cause the ease of oxidation. Encapsulation can provide a solution to the problem. This study aims to increase the bioavailability of active substances and to protect external influences.

This research will be encapsulated cranberry seed oil with PVA polymer using sonication method. The three formulas which were varied were PVA with concentrations of 1%, 2%, 3% and sonication time of 15 minutes, 20 minutes 25 minutes. This is followed by characterization through observation of particle size, potential zeta, freeze thaw cycle test, and centrifugation test.

The results of this study showed that the formula with PVA concentration of 1%, Tween 80 5%, Cranberry Seed Oil 1% in sonication time 15, 20, 25 minutes giving particle size  $240.80 \pm 0.02$ ;  $263.10 \pm 0.02$ ;  $233.70 \pm 0.01$  nm, polydispersity index of 0.139; 0.211; 0.115, and zeta potential value  $-8.96 \pm 0.68$ ;  $-6.89 \pm 0.75$ ;  $-3.11 \pm 0.16$ , but it has poor stability.

Keywords: encapsulation, cranberry seed oil, sonication, PVA

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Nanopartikel adalah partikel berukuran antara 1-1000 nanometer. Kelebihan nanopartikel adalah kemampuan untuk menembus ruang – ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal (Buzea *et al.* 2007), kemampuan untuk menembus dinding sel yang lebih tinggi, baik melalui difusi maupun fleksibilitasnya untuk dikombinasi dengan berbagai teknologi lain sehingga membuka potensi yang luas untuk dikembangkan pada berbagai keperluan dan target. Nanopartikel dapat dibagi dua yaitu nanokristal dan nanocarrier. Nanocarrier memiliki berbagai macam jenis seperti nanotube, liposom, nanoenkapsulasi, nanopartikel lipid padat (*Solid Lipid Nanoparticle/ SLN*), misel, dendrimer, nanopartikel polimerik dan lain-lain (Rawat *et al.* 2006).

Enkapsulasi adalah proses dimana satu atau lebih material dilapisi oleh material lain, baik materi yang dilapisi maupun yang melapisi kebanyakan merupakan cairan, tapi bisa juga merupakan beberapa partikel gas (Risch 1995). Hal yang perlu diperhatikan dalam proses enkapsulasi adalah jenis penyalut yang digunakan (Cevallos *et al.* 2010). Enkapsulasi minyak esensial dalam sistem pembawa yang berbeda, seperti liposom (Sherry *et al.* 2013), mikropartikel dan nanopartikel (Cramer Flores *et al.* 2011; Solomon *et al.* 2012), yang dapat membantu mengatasi masalah stabilitas, bioavailibiltas, pelepasan terkontrol dan selektivitas. Penelitian enkapsulasi minyak esensial telah dilakukan, salah satunya enkapsulasi minyak rosemary untuk mengurangi volatilitas, sensitivitas terhadap cahaya serta meningkatkan kelarutannya dalam air (Abdollahi *et al.* 2012). Enkapsulasi dapat memberikan solusi atas permasalahan tersebut.

Penelitian ini menggunakan zat aktif minyak biji cranberry, karena sifat minyak biji cranberry yang mudah teroksidasi oleh udara dan cahaya luar. Minyak biji cranberry memiliki profil gizi dan antioksidan yang luar biasa. Minyak ini adalah minyak nabati alami yang dapat dikonsumsi dan mengandung omega-6

omega-3 dengan rasio 1:1, dan berisi semua delapan isomer vitamin E, sterol, fosfolipid dan flavonoid. Bahan-bahan bermanfaat yang ditemukan dalam minyak biji cranberry sangat terkonsentrasi (Eno 2007). Minyak biji cranberry adalah sumber yang kaya asam lemak esensial, yang mengandung antara 35%-44% asam linoleat dan 23-35%  $\alpha$ -asam linolenat, bersama dengan tingkat signifikan  $\beta$ -sitosterol dan R - dan  $\gamma$ -tokoferol (Parry *et al.* 2005).

Cranberry mengandung banyak antioksidan fenol dibandingkan dengan buah-buahan yang sering dimakan (Williams 2013). Polifenol ini memberikan cranberry properti anti adhesi yang menghambat bakteri terkait dengan infeksi saluran kemih, penyakit gusi, dan sakit maag (Health Research 2013). Penelitian ilmiah terbaru menunjukkan bahwa cranberry membantu dalam melindungi terhadap penyakit jantung, kanker, dan penyakit lainnya (Blumberg *et al.* 2013)

Berkaitan dengan manfaat kesehatan dan kemampuan melawan penyakit, cranberry terus meningkat dalam popularitas. Seluruh bagian cranberry secara tradisional sering dikonsumsi atau diproses dalam bentuk jus. Produk cranberry banyak yang baru muncul di pasar, macam makanan dari cranberry dapat berupa kerupuk, topping es krim dan pancake, selain diproduksi untuk makanan misalnya seperti biji cranberry telah tersedia dalam produk sabun dan body lotion (Rindt 2008).

Berdasarkan penjelasan diatas maka pada penelitian ini digunakan jenis nanopartikel polimerik yaitu nanokapsul / nanoenkapsulasi. Bahan yang dilapis disebut sebagai bahan aktif atau inti dan bahan pelapis disebut sebagai dinding, carrier atau enkapsulan. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah metode sonifikasi. Metode sonifikasi memanfaatkan gelombang ultrasonik dengan frekuensi 42 kHz yang dapat mempercepat waktu kontak antara sampel dan pelarut meskipun pada suhu ruang. Penggunaan gelombang ultrasonik (sonifikasi) dalam pembentukan materi berukuran nano sangatlah efektif. Salah satu yang terpenting dari aplikasi gelombang ultrasonik adalah pemanfaatannya dalam menimbulkan efek kavitasi, efek ini akan digunakan dalam pembuatan bahan

berukuran nano dengan metode emulsifikasi (Nakahira 2007). Kavitasi yaitu proses pembentukan gelembung-gelembung kecil akibat adanya transmisi gelombang ultrasonik untuk membantu difusi pelarut ke dalam dinding sel tanaman (Ashley *et al.* 2001).

Bahan yang digunakan dalam metode ini diantaranya polimer, surfaktan dan zat aktif. Polimer yang digunakan pada penelitian ini adalah PVA (*polivinyl alkohol*). Polimer ini sangat efektif digunakan dalam aplikasi biomedis karena dapat didegradasi oleh proses hidrolisis dalam tubuh (biodegradabel), dan dalam waktu sekitar satu bulan akan diabsorbsi sehingga tidak meracuni tubuh (biokompatibel).

Bahan selanjutnya surfaktan yang digunakan adalah golongan nonionik yang bersifat tidak toksik. Surfaktan merupakan molekul yang diadsorpsi oleh permukaan partikel untuk mencegah terjadinya gumpalan. Fungsi surfaktan disini untuk menurunkan tegangan permukaan antara dua fase (Li *et al.* 2008). Komponen yang terakhir adalah zat aktif. Zat aktif yang digunakan adalah minyak biji cranberry. Tujuan menggunakan zat aktif ini dalam membuat nanopartikel adalah meningkatkan bioavailibilitas zat aktif dan melindungi pengaruh oksidasi.

## **B. Rumusan Masalah**

1. Apakah minyak biji cranberry dapat dibuat sediaan nanoenkapsulasi dengan menggunakan metode emulsi sonikasi?
2. Apakah kombinasi PVA dan Surfaktan dapat menghasilkan karakteristik nanoenkapsulasi minyak biji cranberry yang sesuai?
3. Apakah sediaan minyak biji cranberry stabil dalam bentuk nanoenkapsulasi?

## **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui apakah minyak biji cranberry dapat dibuat sediaan nanoenkapsulasi dengan metode sonikasi.
2. Mengetahui karakteristik minyak biji cranberry sediaan nanoenkapsulasi dengan kombinasi PVA dan surfaktan.
3. Mengetahui kestabilan minyak biji cranberry dalam bentuk nanoenkapsulasi.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Pada penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat dan tambahan informasi dalam pengembangan berbagai metode dan polimer yang digunakan untuk pembentukan sediaan nanoenkapsulasi.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Minyak Biji Cranberry**

Minyak biji Cranberry adalah satu-satunya minyak alami yang seimbang omega3 dan omega6 (1:1). Jenis profil ini sangat penting untuk penyerapan dan pemanfaatan asam lemak esensial di kulit. Minyak biji cranberry tinggi antioksidan termasuk tokotrienol dan tokoferol (vitamin E), yang membantu untuk menghilangkan radikal bebas, yang menyebabkan stres oksidatif yang menyebabkan penuaan dini. Tokotrienol ini telah terbukti sangat efektif dalam melindungi kulit yang disebabkan oleh sinar matahari.

**Tabel 1. Karakteristik dari Minyak Biji Cranberry (Luke 2006)**

Karakteristik	Deskripsi
Warna	Kuning emas
Bau	Minyak sayur
pH	4.8
Berat jenis	0.923

Minyak dapat digambarkan sebagai hidrofobik (tidak larut air) zat yang cair pada suhu kamar dan terdiri dari sebagian besar trigliserida (Belitz *et al.* 2009). Minyak adalah cairan kental yang larut dalam pelarut organik yang dapat digolongkan bersama dengan lemak, lilin, sterol dan demikian pula senyawa lain hidrofobik ke dalam kelas 10 senyawa organik yang disebut lipid. Lemak sangat mirip dengan minyak yang memiliki sifat yang padat pada suhu ruangan. Minyak yang dilihat dari asal biologis mungkin tidak mengherankan bahwa hampir 40% dari makanan kita terdiri dari minyak biologis dan lemak (dalam beberapa bentuk yang berbeda). Makanan kita banyak yang terdiri dari sumber-sumber penting, gizi penting, asam lemak tak jenuh, minyak dan sumber-sumber komoditas pertanian mereka yang penting (Gunstone 2011).

Berdasarkan asal sumber, terutama ada dua jenis minyak yaitu minyak organik dan minyak esensial. Minyak organik atau biologis adalah minyak yang dihasilkan oleh makhluk hidup (seperti tanaman, hewan, mikroorganisme, dll) melalui proses biologis. Berdasarkan organisme hidup yang mampu memproduksi

atau memproses minyak, minyak ini sangat beragam sumber dan komposisinya. Minyak esensial dapat didefinisikan luas sebagai minyak atsiri yang berbeda secara mendasar dari minyak lemak tetap, seperti biji rami, kelapa dan zaitun menjadi lebih ringan dan stabil. Minyak esensial selain digunakan untuk obat-obatan P3K juga ideal untuk minyak mandi, parfum atau penyegar ruangan, ketika saat minyak digunakan semata-mata untuk tujuan estetika, minyak masih tetap memenuhi pencegahan yang positif dan peran terapi (Lawless 1997).

Minyak biji cranberry memiliki kandungan tinggi Asam linolenat (*omega-3 fatty acid*). Asam linolenat telah dipelajari sebagai aditif makanan dan bahan nutraceutical dalam mencegah penyakit jantung koroner dan kanker. Minyak Cranberry memiliki tinggi tak jenuh ganda: rasio asam lemak jenuh dalam sepersekian lipid netral, 10:1. Rasio ini dianggap sebagai memiliki nilai dalam mengurangi serum kolesterol, aterosklerosis dan mencegah penyakit jantung (Heeg *et al.* 2002). Minyak biji cranberry memiliki kesamaan kandungan asam lemak tak jenuh PUFAs yang tinggi dengan asam lemak esensial. Asam lemak ini tidak dapat disintesis dalam suatu organisme dari komponen lain oleh setiap jalur kimia yang dikenal dan karena itu harus diperoleh dari makanan. Tingkat konsumsi asam lemak  $\omega$ -6 dibandingkan dengan  $\omega$ -3 asam lemak dianggap dalam pencegahan kanker, penyakit jantung, tekanan darah tinggi dan gangguan autoimun (Connor 2000; Hung *et al.* 2000; Aronson *et al.* 2001).

Minyak biji cranberry di sisi lain memiliki rasio asam lemak FA  $\omega$ -6/  $\omega$ -3 luar biasa dibandingkan dengan beberapa minyak nabati lainnya (Parker *et al.* 2003; Parry *et al.* 2006). Minyak biji ini juga kaya akan berbagai antioksidan, yang berkaitan dengan efek perlindungan terhadap oksidasi lemak kardiovaskular dan aktivitas antitumor (Wang & Jiao 2000; Van Hoed *et al.* 2009). Minyak biji cranberry mengandung berat sekitar 30-35%  $\alpha$ -linolenat (omega-3), 35-40% asam linoleat (omega-6), bersama dengan 20-25% dari asam oleat (omega-9) (Liangli *et al.* 2005). Minyak biji cranberry oleh sebab itu dapat dimakan, memiliki rasa yang menyenangkan, dan tampaknya memiliki stabilitas oksidatif yang baik. Contoh dari

**Tabel 2 Analisis kimia dari Minyak Biji Cranberry (Luke, 2006)**

<b>Analisis</b>	<b>hasil</b>
Nilai Yodium	150.1
Nilai peroksida	12 meq/kg
Penyalburan	1.18%
Asam lemak bebas	0,55%
Lemak jenuh	6.68%
Lemak tak jenuh tunggal	23.51%
Asam oleat (18: 1)	23.12%
Lemak tak jenuh ganda	69,5%
Asam linoleat (18:2)	35.13%
Asam linolenat (18:3)	34.26%
Phosphatidylinositol	9.9 mg/kg
Phosphatidylcholine	202.0 mg/kg
Stigmasterol	68 mg/kg
Campesterol	66 mg/kg
Beta-Sitosterol	1319 mg/kg
Alfa-tokoferol	341 mg/kg
Gamma tokoferol	110 mg/kg
Gamma Tocotrienol	1700 mg/kg
Vitamin A	390 ru2/kg

minyak biji rami adalah minyak yang tidak dapat dimakan, tetapi dapat digunakan sebagai pengeringan minyak dalam 13 industri cat. Minyak dari kedelai, ikan, rapeseed dan canola lebih kurang netral dalam rasa atau kurangnya rasa khas cranberry yang menyenangkan dan manfaat keberadaan tocotrienols. Minyak ikan tidak memiliki ketebalan terhadap oksidasi yang dimunculkan oleh minyak cranberry. Minyak biji cranberry ini memiliki asam lemak omega-3, minyak biji cranberry terisolasi juga memiliki asam lemak omega-6 dan omega-9 yang memainkan peran penting dalam berbagai aspek kesehatan (Nawar 2004).

## **B. Nanopartikel**

### **1. Definisi Nanopartikel**

Nanopartikel adalah partikel berukuran antara 1-1000 nanometer. Nanopartikel dalam bidang farmasi mempunyai dua pengertian yaitu senyawa

obat yang melalui suatu cara tertentu dibuat berukuran nanometer yang disebut dengan nanokristal dan senyawa obat dienkapsulasi dalam suatu sistem pembawa tertentu berukuran nanometer yang disebut dengan nanocarrier (Rachmawati 2007).

Nanopartikel farmasetik didefinisikan sebagai bahan pembawa solid dengan ukuran mikro yang dapat bersifat biodegradable atau tidak. Pembuatan nanopartikel bertujuan untuk meningkatkan stabilitas senyawa aktif terhadap degradasi lingkungan (oksidasi, hidrolisis, penguraian enzimatis), memperbaiki sistem penghantaran obat melalui suatu rute tertentu, memperbaiki absorpsi senyawa seperti makromolekul, mempermudah penanganan bahan toksik dan mengurangi sensitisasi terhadap operator, mengatasi masalah ketidakcampuran zat aktif dalam sediaan, menutupi rasa dan bau yang kurang menyenangkan suatu zat aktif, mengurangi efek iritasi zat aktif terhadap saluran cerna, memodifikasi pelepasan zat aktif, dan meningkatkan kelarutan dalam air.

## 2. Jenis Nanopartikel

Nanopartikel dapat dibagi dua yaitu nanokristal dan nanocarrier. Nanocarrier memiliki berbagai macam jenis seperti nanotube, liposom, nanopartikel lipid padat (solid lipid nanoparticle/SLN), misel, dendrimer, nanopartikel polimerik dan lain-lain (Rawat *et al.* 2006).

Nanopartikel polimerik meliputi nanokapsul dan nanosfer. Nanokapsul terdiri dari polimer yang membentuk dinding yang melingkupi inti dalam tempat dimana senyawa obat dijerat. Nanosfer dibuat dari matrik polimer padat dan di dalamnya terdispersi senyawa obat (Delie & Blanco 2005).

Kelebihan nanopartikel adalah kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal (Buzea *et al.* 2007). Kelebihan lain menggunakan nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat antara lain ukuran partikel dan karakteristik permukaan nanopartikel dapat dengan mudah dimanipulasi sesuai dengan target pengobatan, nanopartikel mengatur dan memperpanjang pelepasan obat selama proses transport obat ke sasaran, obat dapat dimasukkan ke dalam sistem nanopartikel tanpa reaksi kimia dan sistem nanopartikel dapat diterapkan untuk berbagai sasaran pengobatan

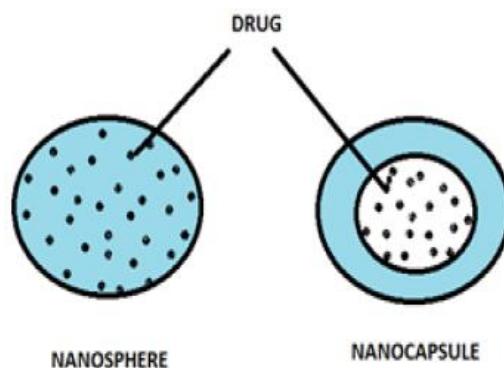
karena nanopartikel masuk ke dalam sistem peredaran darah dan dibawa oleh darah menuju target pengobatan (Mohanraj & Chen 2006).

### C. Nanoenkapsulasi

#### 1. Definisi nanoenkapsulasi

Enkapsulasi adalah proses dimana satu atau lebih material dilapisi oleh material lain, baik materi yang dilapisi maupun yang melapisi kebanyakan merupakan cairan, tapi bisa juga merupakan beberapa partikel gas (Risch 1995). Partikel dengan ukuran nano memungkinkan terjadinya distribusi yang lebih baik pada produk serta dapat memperluas permukaan kontak partikel dengan bahan. Nanoenkapsulasi memungkinkan bahan aktif untuk lepas secara berkala melalui lapisan enkapsulan sehingga hal ini dapat meningkatkan efisiensi penggunaan bahan aktif (Won *et al.*, 2008).

Keuntungan penggunaan nanokapsul sebagai sistem pengiriman obat antara lain (1) ukuran partikel dan sifat permukaan nanokapsul mudah dimanipulasi untuk mencapai sasaran obat pasif dan aktif setelah administrasi parenteral, (2) pelepasan obat terkendali selama pengangkutan dan di tempat lokalisasi, (3) lokasi target yang spesifik dapat dicapai dengan menyertakan ligan target ke permukaan partikel, serta (4) pelepasan dan sifat penguraian partikel dengan mudah diatur oleh pilihan penyusun matriks (Mohanraj dan Chen 2006).



**Gambar 1.** Perbedaan nanospheres dan nanocapsules (Yadav *et al.* 2012).

## 2. Komponen bahan pembuatan nanoenkapsulasi

### 2.1 Polimer *bidegradable*

Polimer yang termasuk dalam kategori ini akan mempertahankan sifat fisiknya selama periode waktu tertentu dan kemudian secara bertahap terurai menjadi molekul terlarut yang dapat dikeluarkan dari tubuh. Meskipun jumlah polimer *biodegradable* besar, hanya sebagian kecil yang cocok untuk aplikasi *drug delivery*. Kandidat yang cocok tidak hanya harus memiliki kemampuan *biodegradable*, namun juga memenuhi syarat biokompatibilitas (Li *et al.* 2008).

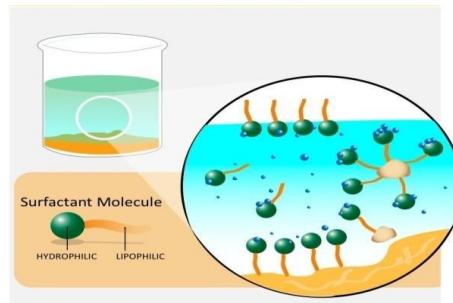
Biokompatibilitas didefinisikan sebagai kemampuan suatu material untuk bekerja dengan respon yang sesuai dari inangnya pada aplikasi yang spesifik (Edlund & Alberston 2002). Biokompatibilitas memiliki arti komponen harus secara fisiologi dapat ditoleransi oleh tubuh dan tidak menyebabkan efek berbalik atau respon sistemik setelah dilakukan konsumsi (Li *et al.* 2008). Biokompatibilitas diantaranya mencakup non-toksik, non-karsinogenik, dan bioreabsorabilitas. Bioreabsorabilitas mengacu pada polimer yang terdegradasi menjadi produk yang dapat dieliminasi dari tubuh secara alami atau dapat terlibat secara normal dalam jalur metabolisme atau *metabolism pathways* (Edlund & Alberston 2002; Woodruff & Hutmacher 2010).

### 2.2 Surfaktan

Surfaktan berasal dari kata *surface active agent* (*permukaan agen aktif*). Surfaktan sangat banyak digunakan karena kemampuannya dalam mempengaruhi sifat permukaan (*surface*) dan antar muka (*interface*). *Interface* adalah bagian atau lapisan tempat dua fase yang tidak sama saling bertemu/kontak (Perkins 1998). Surfaktan mempunyai gugus hidrofobik (*hydrophobic/ lyophobic*) dan hidrofilik (*hydrophilic/ lyophilic*). Bagian “kepala” mengacu pada pelarut dari hidrofilik, dan bagian “ekor” mengacu pada grup hidrofobik.

Sifat-sifat surfaktan adalah dapat menurunkan tegangan permukaan, tegangan antar muka, meningkatkan kestabilan partikel yang terdispersi dan mengontrol jenis formulasinya baik itu *oil in water* (o/w) atau *water in oil* (w/o). Surfaktan juga akan terserap ke dalam permukaan partikel minyak atau air sebagai penghalang yang akan mengurangi atau menghambat penggabungan

(*coalescence*) dari partikel yang terdispersi (Rieger 1985). Sifat-sifat ini dapat diperoleh karena sifat ganda dari molekulnya.



**Gambar 2.** Molekul Surfaktan (Slamet 2006)

Berdasarkan muatannya surfaktan dibagi menjadi empat golongan yaitu:

**Pertama**, surfaktan anionik yaitu surfaktan yang bagian alkilnya terikat pada suatu anion. Contohnya adalah garam alkana sulfonat, garam olefin sulfonat, garam sulfonat asam lemak rantai panjang.

**Kedua** surfaktan kationik yaitu surfaktan yang bagian alkilnya terikat pada suatu kation. Contohnya garam alkil trimethyl ammonium, garam dialkildimethyl ammonium dan garam alkil dimethyl benzil ammonium.

**Ketiga** surfaktan nonionik yaitu surfaktan yang bagian alkilnya tidak bermuatan. Contohnya ester gliserin asam lemak, ester sorbitan asam lemak, ester sukrosa asam lemak, polietilena alkil amina, glukamina, alkil poliglukosida, mono alkanol amina, dialkanol amina dan alkil amina oksida.

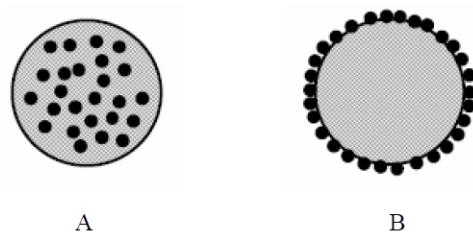
**Keempat** surfaktan amfoter yaitu surfaktan yang bagian alkilnya mempunyai muatan positif dan negatif. Contohnya surfaktan yang mengandung asam amino, betain, fosfobetain.

### 3. Prosedur pembuatan nanoenkapsulasi

Pembuatan nanopartikel yang menggunakan polimer dapat diklasifikasi menjadi dua tipe, pertama nanopartikel dibentuk bersamaan dengan polimernya menggunakan reaksi polimerisasi, kedua polimer dibuat terpisah untuk selanjutnya digunakan untuk membuat nanopartikel (Swarwick 2007).

Pembuatan nanopartikel dengan reaksi polimerisasi telah dikembangkan untuk polimer seperti poli (metilmetakrilat) (PMMA), poli (alkilsianoakrilat) (PACA), dan poli (metilidenmanolat) (PMM). 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 gamma dan surfaktan sebagai penstabil.

Senyawa obat akan terjerat dalam dinding polimer ketika ditambahkan ke dalam medium polimerisasi atau diabsorbsi pada permukaan partikel yang sudah terbentuk (Delie & Blanco 2005).



**Gambar 3.** Perbandingan antara obat yang terjerat dalam polimer (A) dan yang teradsorpsi dipermukaan partikel (B) (Delie & Blanco 2005).

Pembuatan nanopartikel menggunakan polimer, berdasarkan pada pembentukan endapan. Prinsipnya larutan organik yang mengandung polimer diemulsikan dalam fase air dengan atau tanpa surfaktan. Kemudian pelarut organik dihilangkan dengan berbagai macam cara seperti penguapan, difusi atau *salting out* dengan disertai pengadukan hingga terbentuk partikel. (Delie & Blanco 2005).

**3.1 Metode penguapan pelarut.** Metode ini, polimer dilarutkan dalam pelarut organik, misalnya diklorometan, kloroform atau etil asetat. Zat aktif dilarutkan atau didispersikan dalam fase organik tersebut, dan campuran ini kemudian diemulsikan dalam air untuk membentuk emulsi fase organik dalam fase air, misalnya emulsi dengan menggunakan surfaktan atau emulgator seperti gelatin, PVA, polisorbat-80, poloksamer-188 dan lain-lain. Terbentuknya emulsi yang stabil, pelarut organik diuapkan baik dengan meningkatkan temperatur atau pengadukan yang kontinu. Metode emulsi ganda juga telah digunakan untuk

membuat nanopartikel yang berisi obat yang larut air. Kedua metode tersebut menggunakan homogenisasi dengan kecepatan tinggi atau sonikasi (Soppimath *et al.* 2001). Prosedur tersebut hanya dapat digunakan dalam skala lab, karena untuk produksi pilot skala besar diperlukan metode alternatif yang menggunakan emulsifikasi dengan energi rendah.

**3.2 Metode emulsifikasi spontan/ difusi pelarut.** Metode emulsifikasi spontan/difusi pelarut adalah hasil modifikasi dari metode penguapan pelarut. Metode ini, fase minyak yang digunakan berupa pelarut yang dapat larut dengan air (aseton atau methanol) yang ditambahkan dalam pelarut organik yang tidak larut air (diklorometan atau kloroform). Difusi yang terjadi secara spontan dari pelarut yang larut air, terbentuk turbulensi antar muka diantara dua fase sehingga membentuk partikel yang lebih kecil. Bersamaan dengan berdifusi pelarut larut air, ukuran partikel yang terbentuk semakin kecil (Soppimath *et al.* 2001).

**3.3 Modifikasi metode emulsifikasi spontan /difusi pelarut.** Metode ini adalah hasil modifikasi lanjutan dari penguapan pelarut. Metode emulsifikasi spontan/difusi pelarut, fase minyak yang digunakan adalah campuran dari 2 pelarut organik yang bercampur air seperti etanol/aseton atau methanol/aseton, dan bukannya campuran pelarut yang dapat larut dengan air dengan pelarut organik yang tidak larut air seperti aseton/diklorometan atau aseton/kloroform. Alternatif ini mencegah agregasi partikel bahkan dalam fase organik yang mengandung polimer dalam konsentrasi tinggi, yang mengakibatkan peningakatan hasil sehingga tepat digunakan untuk skala industri. Kelebihan lainnya adalah penggunaan dari pelarut berbahaya seperti diklorometan dapat dihindari, proses pemurnian dapat disederhanakan dengan menggunakan teknik ultrafiltrasi. Prosedur yang digunakan terdiri dari 3 tahap, yaitu *quasi emulsification* (pelarut polimer dalam alcohol/aseton dan pembentukan emulsi dalam air), pemurnian (menggunakan ultrafiltrasi) dan proses kering-beku (Murakami *et al.* 1999).

**3.4 Pembuatan nanopartikel dengan menggunakan teknologi cairan superkritis.** Cairan superkritis menjadi metode alternatif yang cukup menarik, karena cairan ini merupakan pelarut yang ramah lingkungan dan dapat menghasilkan partikel yang memiliki kemurnian tinggi dan tanpa adanya pelarut

yang tersisa. Umumnya prosedur yang dilakukan adalah sebagai berikut, bahan nanopartikel dilarutkan dalam cairan superkritis dibawah tekanan yang sangat tinggi kemudian larutan tersebut disemprotkan melalui *nozzle*. Penyemprotan akan mengakibatkan tekanan cairan superkritis menurun, hal ini menyebabkan kemampuan cairan superkritis untuk melarutkan berkurang drastis sehingga partikel-partikel kecil akan mengendap seketika. Kelebihan lain dari penggunaan cairan superkritis adalah proses pembentukan partikel yang sangat kecil sehingga ukuran partikel yang dihasilkan sangat kecil (Soppimath *et al.* 2000).

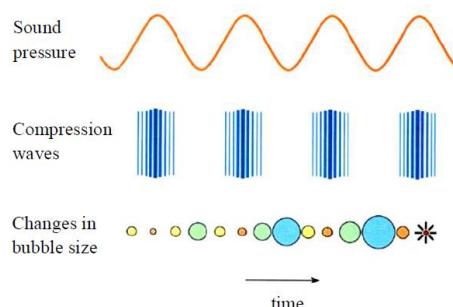
**3.5 Metode *Spray-drying*.** Cara lain pembuatan nanopartikel dengan menggunakan polimer melalui metode *Spray-drying* dimana obat dilarutkan atau didispersikan ke dalam pelarut organik yang mengandung polimer, kemudian disemprotkan dalam aliran udara panas. Pelarut akan segera menguap dan nanopartikel yang kering dapat diperoleh (Delie & Blanco 2005).

**3.6 Metode emulsi.** Metode emulsi merupakan metoda penggabungan antara dua atau lebih fluida yang immiscible (tidak tercampur secara sempurna) (Hielscher, 2005). Dalam emulsi terdapat dua fasa atau lebih, misalnya fasa air dan minyak. Fluida fasa pertama akan terdispersi dalam fluida fasa kedua dan membentuk koloid. Emusi air dalam minyak terbentuk ketika partikel air disebarluaskan (didispersikan) dalam minyak. Sedangkan emulsi minyak dalam air terbentuk ketika partikel minyak disebarluaskan (didispersikan) dalam air, hal ini tergantung dari perbandingan volume antar kedua fasa tersebut. Terdapat banyak produk industri yang merupakan emulsi minyak dalam air (o/w) atau air dalam minyak (w/o), diantaranya susu (o/w), mentega (w/o), cat latex (o/w), bahan dasar lantai (o/w), dan berbagai produk kosmetik dan medis. Untuk menjadikan emulsifikasi berjalan efektif, maka diperlukan pengemulsi atau surfaktan (surface active substance) dalam proses tersebut (Sudaryanto *et al.*, 2007).

**3.7 Metode Sonikasi.** Gelombang ultrasonik merupakan gelombang longitudinal yang memiliki frekuensi 20 kHz ke atas. Gelombang ultrasonik merupakan rambatan energi dan momentum mekanik, sehingga membutuhkan medium untuk merambat sebagai interaksi dengan molekul. Medium yang digunakan antara lain padat, cair dan gas (Tipler 1990).

Penggunaan gelombang ultrasonik (sonikasi) dalam pembentukan materi berukuran nano sangatlah efektif. Gelombang ultrasonik banyak diterapkan pada berbagai bidang antara lain dalam instrumentasi, kesehatan dan sebagainya. Salah satu yang terpenting dari aplikasi gelombang ultrasonik adalah pemanfaatannya dalam menimbulkan efek kavitasasi akustik. Efek ini akan digunakan dalam pembuatan bahan berukuran nano dengan metode emulsifikasi (Nakahira 2007).

Ketika gelombang ultrasonik menjalar pada fluida, terjadi siklus rapatan dan regangan. Tekanan negatif yang terjadi ketika regangan menyebabkan molekul dalam fluida tertarik dan terbentuk kehampaan, kemudian membentuk gelembung yang akan menyerap energi dari gelombang suara sehingga dapat memuai. Gelembung berosilasi dalam siklus rapatan dan regangan seperti yang ditunjukkan oleh Gambar 4.



**Gambar 4.** Proses rapatan dan regangan dalam kaitannya dengan osilasi kavitasasi (Hapsari 2009)

Selama osilasi, sejumlah energi berdifusi masuk atau keluar gelembung. Energi masuk terjadi ketika regangan dan keluar ketika rapatan, di mana energi yang keluar lebih kecil daripada energi yang masuk, sehingga gelembung memuai sedikit demi sedikit selama regangan kemudian menyusut selama rapatan. Ukuran kritis gelembung ini disebut ukuran resonan yang tergantung pada fluida dan frekuensi suara. Dalam kondisi ini, gelembung tidak dapat lagi menyerap energi secara efisien. Tanpa energi input, gelembung tidak dapat mempertahankan dirinya, fluida di sekitarnya akan menekannya dan gelembung akan mengalami ledakan hebat, yang menghasilkan tekanan sangat besar hingga dianalogkan dengan tekanan di dasar lautan dan suhu yang sangat tinggi dianalogkan dengan

suhu pada permukaan matahari. Gelembung inilah yang disebut sebagai gelembung kavitas.

Fenomena kavitas ini terjadi pada satu titik dalam fluida. Tekanan dalam kavitas diubah menjadi panas dengan sangat cepat, sedangkan fluida di sekitar kavitas memiliki suhu yang jauh lebih rendah. Ketika panas dilepaskan saat kavitas pecah, fluida di sekitarnya akan dengan sangat cepat mendingin dalam waktu kurang dari mikrosekon. Pemanasan dan pendinginan dalam waktu yang singkat ini memiliki kecepatan perubahan suhu 109 oC/s. Aliran turbulen dan gelombang kejut akibat kavitas menyebabkan terjadinya tumbukan antar partikel dan pemanasan lokal pada titik tumbukan (Suslick, 1994).

#### **4. Karakterisasi nanoenkapsulasi**

**4.1. Ukuran Partikel dan Distribusi partikel.** Ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel adalah karakteristik yang terpenting dalam sistem nanopartikel. Penelitian yang menunjukkan bahwa nanopartikel memiliki banyak keuntungan dibandingkan mikropartikel sebagai sistem penghantaran obat. Umumnya nanopartikel dapat mencapai target biologis dalam jumlah yang lebih besar jika dibandingkan dengan mikropartikel. Nanopartikel juga dilaporkan dapat melintas sawar darah otak (Jahanshahi & Babaei 2008). Pengukuran partikel dilakukan dengan *Particle Size Analyzer* (PSA). Persyaratan parameter ini adalah partikel mempunyai ukuran 50-1000 nm dan stabil pada periode waktu tertentu (Muller *et al.* 2000).

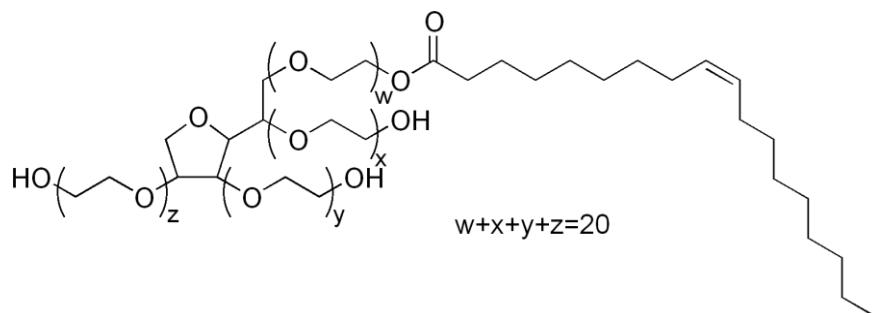
**4.2. Zeta Potensial.** Zeta potensial dari sebuah nanopartikel biasanya digunakan untuk mengkarakterisasi sifat muatan permukaan yang berkaitan dengan interaksi elektrostatik nanopartikel. Partikel-partikel yang terdiri dari molekul heteroatomik biasanya memiliki muatan permukaan, yang mungkin menjadi positif atau negatif, tergantung pada orientasi dan ionisasi komponen partikel. Interaksi elektrostatik antara partikel akan menentukan kecenderungan agregasi dan fenomena tolak-menolak. Zeta potensial adalah ukuran permukaan muatan partikel yang tersebar dalam kaitannya dengan medium pendispersi. Partikel harus memiliki muatan atau zeta potensial yang tinggi dibanding dengan

medium pendispersi untuk mencegah agregasi. Kekuatan tolak menolak yang dibawa oleh muatan ion serupa pada partikel permukaan akan mencegah gaya Tarik menarik yang ditentukan oleh ikatan hidrogen dan ikatan van der waals. Dengan mengendalikan zeta potensial akan didapatkan kondisi yang ideal untuk terjadi agregasi (Vaughn & Williams, 2007). Nanopartikel dengan nilai Potensi Zeta lebih besar dari +25 mV atau kurang dari -25 mV biasanya memiliki derajat stabilitas tinggi (Ronson, 2012).

## D. Studi Preformulasi

### 1. Tween 80

Tween 80 adalah ester asam lemak polioksietilen sorbitan, dengan nama kimia polioksietilen 20 sorbitan monooleat. Rumus molekulnya adalah C<sub>64</sub>H<sub>124</sub>O<sub>26</sub> dan rumus strukturnya adalah sebagai berikut:



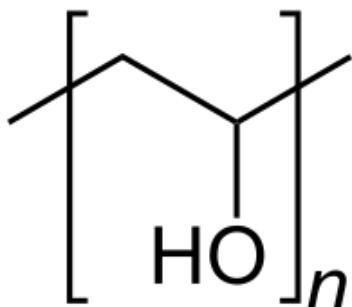
Gambar 5. Struktur Tween 80

Suhu 25°C, Tween 80 berwujud cair, berwarna kekuningan dan berminyak, memiliki aroma yang khas, dan berasa pahit. Larut dalam air dan etanol, tidak larut dalam minyak mineral. Tween 80 kegunaannya antara lain sebagai: zat pembasah, emulgator, dan peningkat kelarutan (Rowe 2009). Fungsi-fungsi tersebut, Tween 80 juga berfungsi sebagai peningkat penetrasi (Akhtar *et al.* 2011).

Tween 80 atau Polysorbate 80 merupakan ester oleat dari sorbitol di mana tiap molekul anhidrida sorbitolnya berkopolimerisasi dengan 20 molekul etilenoksida. Tween 80 berupa cairan kental berwarna kuning dan agak pahit

(Rowe *et al.* 2009). *Polysorbate* digunakan sebagai *emulsifying agent* pada emulsi topikal tipe minyak dalam air, dikombinasikan dengan *emulsifier* hidrofilik pada emulsi minyak dalam air, dan untuk menaikkan kemampuan menahan air pada salep, dengan konsentrasi 1-15% sebagai *solubilizer*. Tween 80 digunakan secara luas pada kosmetik sebagai *emulsifying agent* (Smolinske 1992). Tween 80 larut dalam air dan etanol (95%), namun tidak larut dalam *mineral oil* dan *vegetable oil*. Aktivitas antimikroba dari pengawet golongan paraben dapat mengurangi jumlah *polysorbate* (Rowe *et al.* 2009).

## 2. PVA



**Gambar 6.** Struktur Polivinil Alkohol

PVA (*Polyvinyl Alcohol*) merupakan salah satu polimer yang larut dalam air dan memiliki kemampuan membentuk serat yang baik, biokompatibel, memiliki katahanan kimia, dan biodegradable. Pemanfaatan polimer hidrofilik seperti *polyvinyl Alcohol* (PVA) dan *polyvinyl Pirrolidon* (PVP) sebagai bahan biomaterial menarik perhatian penting dikarenakan tidak toksik, non-karsinogenik dan dengan biokompatibilitas yang tinggi sehingga banyak digunakan di berbagai bidang, antara lain bidang medis dan farmasi.

**Tabel 3. Karakter Fisik dari Polivinil Alkohol (Nasrullah 2005)**

Karakter	Nilai
Densitas	1.19-1.31 g/cm <sup>3</sup>
Titik Leleh	180-240°C
Titik Didih	228°C
Suhu Penguraian	180°C

Sifat mekanik dari PVA merupakan sifat menarik terutama dalam preparasi hydrogel. PVA memiliki struktur kimia yang sederhana dengan gugus hiroksil yang tidak beraturan. Monomernya, yaitu vinil alkohol tidak berada dalam bentuk stabil, tetapi berada dalam keadaan tautomer dengan asetaldehid (Perwitasari 2012). PVA berfungsi sebagai surfaktan yang membuat emulsi berjalan efektif. Gugus hidroksi dari PVA yang bersifat polar akan berikatan dengan molekul air, sedangkan rantai vinilnya yang bersifat nonpolar akan berikatan dengan molekul kloroform sehingga emulsi menjadi lebih stabil.

#### E. LANDASAN TEORI

Nanopartikel adalah dispersi koloidal yang berukuran antara 1-1000 nanometer. Nanopartikel memiliki kelebihan diantaranya kemampuan untuk menembus ruang–ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel koloidal dan kemampuan untuk menembus dinding sel yang lebih tinggi, baik melalui difusi maupun fleksibilitasnya untuk dikombinasi dengan berbagai teknologi lain sehingga membuka potensi yang luas untuk dikembangkan pada berbagai keperluan dan target. Nanopartikel dibagi menjadi dua macam yaitu nanokristal dan *nanocarrier*. *Nanocarrier* memiliki berbagai jenis macam salah satunya adalah nanoenkapsulasi.

Enkapsulasi adalah proses dimana satu atau lebih material dilapisi oleh material lain, baik materi yang dilapisi maupun yang melapisi kebanyakan merupakan cairan, tapi bisa juga merupakan beberapa partikel gas. Penelitian enkapsulasi minyak esensial sebelumnya telah dilakukan, salah satunya enkapsulasi minyak rosemary untuk mengurangi volatilitas, sensitivitas terhadap cahaya serta meningkatkan kelarutannya dalam air (Abdollahi *et al.* 2012). Sehingga pemilihan bentuk nanopartikel ini digunakan untuk melindungi khasiat dalam minyak biji cranberry tersebut dengan suatu polimer yang sesuai. Polimer yang digunakan adalah polimer *bidegradable*, misalnya PVA (Polivinil Alkohol) merupakan suatu polimer sintetik yang memiliki sifat larut air dan nontoksik. PVA juga mempunyai permeabilitas oksigen yang baik dan tidak bersifat imunogenik.

Surfaktan yang digunakan adalah golongan nonionik yang bersifat tidak toksik yaitu Tween 80 dengan proporsi yang sesuai digunakan untuk emulsifying. Surfaktan merupakan molekul yang diadsorpsi oleh permukaan partikel untuk mencegah terjadinya gumpalan. Fungsi surfaktan disini untuk menurunkan tegangan permukaan antara dua fase (Li *et al.* 2008). Komponen yang terakhir adalah zat aktif. Zat aktif yang digunakan adalah minyak biji cranberry. Tujuan menggunakan zat aktif ini dalam membuat nanoenkapsulasi adalah meningkatkan bioavailibilitas zat aktif dan melindungi pengaruh dari luar.

Metode yang digunakan dalam pembuatan nanoekapsulasi yaitu metode emulsi sonikasi yang dapat membantu memisahkan penggumpalan partikel (*agglomeration*). Penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan nanoenkapsulasi yang memenuhi syarat dengan membedakan konsentrasi dari polimer dengan penambahan surfaktan.

Keberhasilan penelitian nanoenkapsulasi minyak biji cranberry diamati dari parameter ukuran partikel dan distribusi ukuran, zeta potensial, dan persen transmitan. Ukuran partikel dan distribusi ukuran adalah karakteristik yang utama dari sediaan nanopartikel, ukuran untuk nanoenkapsulasi berkisar antara 1-500 nm dengan distribusi ukuran mendekati 0,1. Zeta potensial adalah sifat muatan permukaan yang berkaitan dengan interaksi elektrostatik nanopartikel, dimana hasil dari zeta potensial memiliki nilai lebih dari +/- 25 mV. Hasil persen transmitan sampel tersebut memiliki kejernihan / transparansi yang mirip air.

## F. HIPOTESIS

1. Minyak biji cranberry dapat dibuat sediaan nanoenkapsulasi dengan metode sonikasi.
2. Kombinasi PVA dan Surfaktan menghasilkan karakteristik nanoenkapsulasi minyak biji cranberry yang sesuai.
3. Minyak biji cranberry stabil dalam sediaan nanoenkapsulasi

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **A. Populasi dan Sampel**

Populasi dan sampel adalah objek yang digunakan dalam suatu penelitian. Populasi penelitian ini adalah tanaman minyak biji cranberry. Sampel penelitian adalah minyak biji cranberry yang dibuat dengan kombinasi polimer PVA (*Polivynyl alkohol*) dan surfaktan Tween 80.

#### **B. Variabel Penelitian**

##### **1. Identifikasi variabel utama**

Variabel utama adalah variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel terkendali dan variabel tergantung. Variabel dalam penelitian ini adalah formula dari sonikasi yang dibuat dengan konsentrasi polimer yang berbeda, waktu sonikasi dan karakterisasi nanokapsul dengan berbagai macam pengujian.

##### **2. Klasifikasi variabel utama**

Variabel utama dalam penelitian ini diklasifikasikan dalam berbagai variabel, antara lain variabel bebas, variabel terkendali dan variabel tergantung.

###### **2.1 Variabel bebas**

Variabel bebas yaitu variabel yang sengaja diubah-ubah untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung yaitu konsentrasi polimer polivinil alkohol yang berbeda.

###### **2.2 Variabel tergantung**

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah pusat persoalan yang merupakan kriteria penilaian ini yaitu karakterisasi nanokapsul minyak biji cranberry yaitu ukuran partikel dan zeta potensial

###### **2.3 Variabel terkendali**

Variabel terkendali adalah variabel yang mempengaruhi variabel tergantung sehingga perlu dinetralisir atau ditetapkan kualifikasinya agar hasil

yang didapat tidak tersebar dan dapat diulangi oleh peneliti lain secara tepat yaitu proses pembuatan nanokapsul dengan metode emulsi sonikasi pada variasi waktu.

### **3. Definisi operasional variabel utama**

Zat aktif minyak biji cranberry dengan proposi polimer PVA (Polivinil Alkohol) dan surfaktan tween 80 dengan konsentrasi masing-masing 1% : 2% : 3% dan proporsi surfaktan 5%.

Ukuran partikel pada nanokapsul adalah 1 – 500 nm. Ukuran partikel dapat mempengaruhi muatan obat pelepasan obat, dan stabilitas dari nanopartikel. Indeks polidispers adalah parameter penyebaran distribusi ukuran dari sistem nanopartikel. Zeta potensial merupakan prediktor yang baik dari fenomena glasi karena potensial zeta mengatur derajat tolak-menolak antara partikel-partikel yang terdispersi yang bermuatan sama dan saling berdekatan. Proses pembuatan nanokapsul minyak biji cranberry dengan kombinasi metode emulsi sonikasi.

## **4. Bahan dan alat**

### **4.1 Bahan**

Bahan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah Minyak biji cranberry (Petronelli, Italy), PVA (*Polivinil Alkohol*), Tween 80 (PT. Brataco, Indonesia), aquademineral.

### **4.2 Alat**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *magnetic stirer*, *hotplate stirer* (Thermo Scientific, China), *Particle size analyzer* (PSA) dan *Zetasizer* (Malvern, Inggris), *sonicator* (Qsonica, Newtown, U.S.A), Neraca analitik (Ohaus), alat-alat gelas (Pyrex, Jepang).

## **5. Jalannya penelitian.**

### **5.1 Karakterisasi Minyak Biji Cranberry**

Percobaan pendahuluan dilakukan dengan mengidentifikasi karakteristik dari Minyak biji Cranberry .

**5.1.1 Penetapan bilangan penyabunan** Bilangan penyabunan adalah jumlah milligram kalium hidroksida yang dibutuhkan untuk menyabunkan 1 gram sampel minyak. Bilangan penyabunan menunjukkan tingkat derajat hidrolisa lemak (Ketaren 1986).

**Prosedur**, sampel minyak disaring dengan kertas saring untuk membuang bahan asing dan kandungan air. Kemudian ditimbang 4-5 gram minyak di dalam labu erlemeyer 250 ml. ditambahkan perlahan-lahan 50 ml KOH 0,5 N beralkohol dengan pipet. Labu erlemeyer dihubungkan dengan pendingin tegak dan sampel dipanaskan dengan hati-hati sampai semua contoh tersabunkan dengan sempurna, yaitu jika diperoleh larutan bebas dari butir-butir lemak. Larutan didinginkan dan bagian dalam dari pendingin tegak dibilas dengan sedikit air. Kedalam larut ini ditambahkan 1 ml larutan indicator phenolphthalein kemudian dititrasi dengan HCL 0,5 N sampai warna merah jambu menghilang.

Pada tiap-tiap penentuan secara titrasi dilakukan juga titrasi blanko sebagai pembanding. Dasar perhitungan ialah selisih antara milliliter titrasi ontop dengan titrasi blanko. Penetapan bilangan penyabunan dapat dihitung dengan rumus berikut:

$$\text{Rumus} = \frac{(A-B) \times 28,05}{\text{gram}}$$

A = jumlah ml HCL 0,5 N untuk titrasi blanko

B = jumlah ml HCL 0,5 N untuk titrasi sampel

G = bobot sampel

28,05 = setengah bobot molekul KOH

**5.1.2 Penetapan bilangan Asam.** Bilangan asam adalah ukuran dari jumlah asam lemak bebas, serta dihitung berdasarkan berat molekul dari asam lemak atau campuran asam lemak. Bilangan asam dinyatakan sebagai massa mg dari KOH yang dibutuhkan untuk menetralisir asam lemak bebas yang terdapat pada 1 gram sampel (Ketaren 1986).

**Prosedur** minyak yang akan diuji ditimbang 10-20 gram di dalam Erlenmeyer 200 ml. ditambahkan 50 ml alkohol netral 95%, kemudian dipanaskan

selama 10 menit dalam penangas air sambal diaduk. Larutan ini kemudian dititrasi dengan KOH 0,1 N dengan indicator larutan phenolphthalein 1 persen. Setelah dihitung jumlah milligram KOH yang digunakan untuk menetralkan asam lemak bebas dalam 1 gram minyak. Penetapan bilangan asama dapat dihitung dengan rumus berikut :

$$\text{Rumus} = \frac{A \times N \times 56,1}{\text{gram}}$$

- A = jumlah ml KOH untuk titrasi
- N = normalitas larutan KOH
- G = bobot minyak (gram)
- 56,1 = bobot molekul KOH

**5.1.3 Penetapan Bilangan Peroksida.** Bilangan peroksida merupakan bilangan yang menunjukkan ketengikan suatu minyak atau lemak. Penetapan bilangan peroksida dilakukan dengan titrasi iodium terhadap Natrium Tiosulfat dengan indikator (Ketaren 1986).

**Prosedur**, timbang sampel sebanyak 5 gram, dimasukkan ke dalam Erlenmeyer 250 ml. tambahkan 30 ml larutan asam asetat-kloroform (3:2) dan goyangkan sampai homogen. Tambahkan 0,5 ml larutan KI jenuh. Diamkan selama 1 menit dengan kadang-kadang digoyangkan. Tambahkan 30 ml akuades dan goyangkan lagi. Titrasi dengan larutan  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  0,1 N. Hasil dinyatakan dalam miliekuivalen per 1000 gram minyak, milimol 1000 gram, atau milligram oksigen per100 gram minyak atau lemak (Ketaren 1986). Lakukan titrasi pada blanko sebagai pembanding. Perhitungan bilangan peroksida dapat dihitung dengan rumus berikut :

$$\text{Bilangan peroksida (meq peroksid/kgfat)} = \frac{(S - B) \times N \times 1000}{\text{gram}}$$

- S = jumlah ml  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  untuk titrasi sampel
- B = jumlah ml  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  untuk titrasi blanko
- N = normalitas larutan  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

**5.1.4 Penentuan Bobot Jenis.** Berat jenis adalah perbandingan dari volume minyak dengan berat air yang volumenya sama pada suhu tertentu. Pengukuran berat jenis minyak adalah sebagai berikut:

$$\text{Berat jenis minyak} = \frac{(\rho_2 - \rho_0)}{(\rho_1 - \rho_0)} \times \text{Bobot jenis air}$$

Keterangan       $\rho_0$  = Bobot pikno kosong

$\rho_1$  = Bobot pikno + air

$\rho_2$  = Bobot pikno + minyak

## 5.2 Komposisi formula nanokapsul Minyak Biji Cranberry

Tabel 4. Formula nankapsul minyak biji cranberry

Bahan	F1	F2	F3
PVA	1%	2%	3%
Tween 80	5%	5%	5%
Minyak Biji Cranberry	1%	1%	1%
Aquadest	100 ml	100ml	100ml

## 5.3 Pembuatan Nanokapsul Minyak Biji Cranberry dengan Metode Emulsi Sonikasi

Pembuatan nanokapsul diawali dengan melarutkan PVA dengan air sesuai konsentrasi dengan pemanasan suhu 80°C. Campurkan tween 80 dengan minyak biji cranberry, kemudian tuangkan air sedikit demi sedikit sampai membentuk larutan yang homogen. Lakukan pengadukan dengan magnetik stirrer pada kecepatan 800 rpm selama 1 jam pada kedua larutan hingga homogen. Selanjutnya dilakukan proses sonikasi dengan waktu 15 menit, 20 menit dan 25 menit.

## 6. Karakterisasi Nanokapsul Minyak Biji Cranberry

### 6.1 Penetapan ukuran partikel dan zeta potensial

Mengetahui ukuran partikel, zeta potensial dan distribusi ukuran partikel menggunakan alat *particle size analyzer* (PSA). Untuk mengetahui nilai potensial zeta diukur menggunakan *zeta potential analyzer*.

### 6.2 Uji Sentrifugasi

Sediaan diuji sentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 100 menit. Uji bertujuan untuk mengetahui stabilitas fisik sediaan. Sediaan dikatakan stabil

jika setelah sentrifugasi tidak terjadi pemisahan fase, tidak mengendap, jernih dan transparan.

### **6.3 Uji *Freeze thaw cycle***

Pencairan pembekuan dilakukan untuk mengevaluasi stabilitas formulasi. Uji stabilitas fisik dilakukan dengan metode freeze thaw cycling. Freeze thaw cycling dilakukan dengan cara disimpan pada suhu 4°C selama 24 jam kemudian dipindahkan ke suhu 40°C selama 24 jam, proses tersebut dihitung 1 siklus. Pengujian stabilitas fisik dilakukan selama 6 siklus (Wiguna 2016).

### **6.4 Uji transmitan**

Sampel sebanyak 1mL dilarutkan dalam labu takar takar 100 mL dengan menggunakan aquadest. Larutan diukur persen transmitan pada panjang gelombang 650 nm menggunakan spektro-fotometer UV-Vis. Aquadest digunakan sebagai blanko saat pengujian.

## **C. Analisis Hasil**

Analisis hasil nanoenkapsulasi dilakukan dengan pengujian yang mengacu pada suatu parameter yang telah ditentukan berdasarkan referensi yang ada. Hasil dari pembuatan nanoenkapsulasi kemudian dianalisis karakteristik fisiknya meliputi penetapan ukuran partikel, zeta potensial dan stabilitasnya. Hasil analisis ditetapkan dengan mengacu pada teori yang ada untuk menghindari kesalahan dalam penelitian.

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Kakterisasi Minyak Biji Cranberry

Karakterisasi minyak biji cranberry bertujuan untuk membandingakan kandungan yang ada didalam minyak tersebut misalnya, bilangan peroksida, bilangan asam, bilangan penyabunan, dan berat jenis dengan yang tercantum pada *Certificate of Analysis* (CoA) minyak biji cranberry seperti pada Tabel 5.

**Tabel 5. Hasil karakterisasi Minyak Biji Cranberry**

Nilai	CoA Minyak Biji Cranberry	Percobaan
Berat Jenis	0.915 – 0.930	0.9153
Bilangan asam lemak bebas (% asam oleat)	1.5 maksimum	0.5741
Bilangan Penyabunan	180-200	187
Bilangan Peroksida	20 maksimum	12

Hasil karakterisasi Minyak Biji Cranberry memiliki perbedaan selisih nilai dari hasil CoA Minyak Biji Cranberry yang dapat disebabkan karena adanya faktor suhu, kelembaban, udara dari sekitar selama penyimpanan, maka hasil percobaan memiliki perbedaan. Perhitungan persen kemurnian minyak biji cranberry didapatkan 98,42%. Hasil yang didapat meskipun memiliki perbedaan dari standar CoA, minyak ini masih bisa dikatakan sebagai Minyak Biji Cranberry karena hasil dari persen kemurnian mendekati 100%.

#### B. Hasil dari Pembuatan Nanokapsul Minyak Biji Cranberry

Secara visual untuk mengetahui sediaan yang dapat dikatakan ukuran nano dapat dilihat dengan secara pengamatan fisik yaitu dengan tampilan warna pada sediaan dimana sediaan tersebut jernih. Hasil pengamatan nanokapsul pada tabel 6 dengan menggunakan metode sonikasi didapatkan bahwa pada F1 dengan variasi waktu berbeda yaitu 15, 20, dan 25 menit memiliki sediaan yang jernih, ini dikarenakan konsentrasi PVA yang kecil yaitu 1% sehingga mendapatkan warna yang jernih, karena dengan meningkatnya lama waktu sonikasi maka semakin

lama akan semakin jernih. Formula 2 dengan variasi waktu 15 menit memiliki sediaan yang keruh, ini dikarenakan adanya penambahan konsentrasi PVA sebanyak 2% dengan waktu sonikasi yang relatif lebih cepat sehingga sediaan menjadi keruh, tetapi pada formula 2 dengan variasi waktu 20 dan 25 menit memiliki sediaan yang jernih karena faktor waktu sonikasi yang lebih lama. Formula 3 dengan semua waktu variasi berbeda yaitu 15, 20 dan 25 menit menunjukkan sediaan berwarna putih susu karena adanya penambahan konsentrasi PVA sebanyak 3%, maka semakin banyak konsentrasi PVA maka akan semakin keruh meskipun dengan waktu sonikasi yang sama. Hasil pada tabel 6 dapat dilihat dari semua formula yang dapat dikatakan sudah berukuran nano yaitu formula 1 dengan variasi waktu sonikasi 15, 20, 25 menit dan formula 2 dengan variasi waktu 20 dan 25 menit.

**Tabel 6. Hasil pengamatan nanokapsul dengan metode sonikasi**

Formula	Waktu sonikasi	Keterangan
Formula 1	15 menit	Jernih
	20 menit	Jernih
	25 menit	Jernih
Formula 2	15 menit	Keruh
	20 menit	Jernih
	25 menit	Jernih
Formula 3	15 menit	Putih susu
	20 menit	Putih susu
	25 menit	Putih susu

### C. Ukuran Partikel dan Distribusi Ukuran Partikel

Sampel	Ukuran partikel (nm)	PI
F1:15	240,80±0,02	0,139
F1:20	263,10±0,02	0,211
F1:25	233,70±0,01	0,115
F2:15	845,50±0,02	0,230
F2:20	956,20±0,03	0,279

**Tabel 7. Ukuran Partikel Nanokapsul Minyak Biji Cranberry**

Ukuran partikel sangat penting dalam pembuatan suatu nanopartikel, maka dari itu pengamatan ukuran partikel dapat dilakukan menggunakan alat PSA (*Particle Size Analyzer*). Ukuran partikel dapat dipengaruhi oleh jenis dan

konsentrasi penstabil, kecepatan homogenisasi dan konsentrasi polimer. Hasil ukuran partikel dari penelitian ini secara keseluruhan dapat dilihat pada ( lampiran 7 ), bahwa ukuran partikel nanokapsul yang masuk dalam rentang ukuran nanopartikel yaitu pada formula 1 pada konsentrasi 1% PVA dan formula 2 pada konsentrasi 2% PVA dengan semua variasi waktu sonikasi, kecuali untuk formula 2 dengan waktu sonikasi 25 menit tidak termasuk rentang ukuran nanopartikel, karena ukurannya 1105 nm yaitu lebih dari 1000 nm seperti tertera pada lampiran 7. Perbedaan ukuran partikel dalam masing-masing formula dapat disebabkan oleh adanya perbedaan konsentrasi larutan PVA yang dapat dipakai pada setiap masing-masing formula.

Formula 1 pada waktu sonikasi 15 menit didapatkan ukuran 240,80 nm, pada waktu 15 menit ini dapat dikatakan termasuk dalam ukuran nanopartikel juga karena didukung dengan tampilan fisik awal yang berwarna jernih. Waktu sonikasi 20 menit pada formula 1 didapatkan ukuran partikel 263,10 nm, disini dapat dikatakan semakin lama waktu sonikasi maka semakin besar ukuran partikel meskipun tampilan fisik sediaan menujukkan warna jernih. Ini dapat dipengaruhi karena adanya flokulasi antar partikel sehingga menyebabkan ukuran partikel menjadi besar. Waktu sonikasi 25 menit pada formula 1 didapatkan ukuran partikel 233,70 nm, dimana ukuran partikel pada waktu ini mengalami penurunan dari waktu sonikasi sebelumnya. Hal ini dapat dipengaruhi adanya partikel yang sebelumnya terflokulasi akan pecah atau kembali lagi menjadi ukuran partikel kecil karena waktu sonikasi yang lebih lama atau dapat juga dikarenakan pengaruh banyaknya volume saat proses sonikasi.

Formula 2 dengan waktu sonikasi 15 menit didapatkan hasil ukuran partikel sebesar 845,50 nm, ukuran partikel pada formula ini meningkat karena dipengaruhi konsentrasi PVA 2% dan dengan waktu yang relatif cepat sehingga ukuran partikel juga semakin besar. Waktu sonikasi 20 menit pada formula 2 didapatkan hasil dengan ukuran partikel 956,20 nm, ukuran pada formula ini meningkat karena lamanya waktu sonikasi sehingga terbentuknya aglomerasi sehingga ukuran partikel lebih besar dari waktu sebelumnya.

Formula 3 dengan waktu sonikasi 15, 20, 25 menit didapatkan hasil ukuran partikel secara berurutan 1132,50 nm, 1215,30 nm dan 1330,40 nm, dimana semua hasil menunjukkan bahwa ukuran partikel >1000 nm. Hal ini dapat dipengaruhi karena konsentrasi PVA yang semakin besar dimana secara visual juga dapat dilihat bahwa warna sediaan untuk formula 3 berwarna putih susu yang sangat berbeda sekali tampilan warnanya dari formula 1 dan 2 sehingga ukuran yang terbentuk dapat dikatakan akan semakin besar.

Indeks polidispersitas adalah parameter yang menyatakan distribusi ukuran partikel dari sistem nanopartikel (Nidhin *et al.* 2008). Distribusi ukuran partikel dinyatakan dalam indeks polidispersitas. Rentang indeks polidispersitas berada di antara 0 sampai 1. Nilai indeks polidispersitas mendekati 0 menunjukkan disperse ukuran yang homogen, sedangkan indeks polidispersitas dengan nilai lebih dari 0,5 menunjukkan heterogenitas yang tinggi (Avadi *et al.* 2010).

Pengukuran distribusi ukuran partikel pada tabel 7 menunjukkan hasil indeks polidispersitas pada formula 1 dengan waktu 15, 20, 25 menit sonikasi secara berurutan sebesar 0,139, 0,211 dan 0,115. Formula 1 untuk semua waktu sonikasi dapat dikatakan ukuran yang terdistribusi homogen karena nilai distribusi mendekati 0. Formula 2 dengan waktu sonikasi 15, 20, 25 menit memiliki nilai indeks polidisperse secara berurutan sebesar 0,230, 0,279, dan 0,224. Formula 3 dengan waktu 15, 20, 25 menit sonikasi memiliki nilai indeks polidisperse secara berurutan sebesar 0,406, 0,415, dan 0,402 maka dapat dikatakan formula 3 memiliki ukuran partikel yang sangat beragam dan distribusinya sangat luas dibanding dengan formula 1 dan formula 2.

Kesimpulan dari pengamatan ukuran partikel dapat dikatakan bahwa semakin lama waktu dan semakin besar konsentrasi polimer maka akan semakin besar pula ukuran yang didapat, dan dapat dipengaruhi juga karena perbedaan volume saat waktu sonikasi.

## D. Zeta Potensial

Potensial zeta menunjukkan kestabilan dari koloid. Interaksi antar partikel mempunyai peran penting dalam stabilitas dari suatu koloid. Potensial zeta merupakan ukuran kekuatan tolak menolak antara partikel. Sebagian besar sistem koloid dalam air distabilkan oleh gaya tolak elektrostatik, semakin besar kekuatan tolak menolak antara partikel maka semakin kecil kemungkinan partikel untuk bergabung dan membentuk agregat. Nanopartikel dengan nilai potensial zeta lebih dari +/- 25 mV telah terbukti stabil dalam suspensi sebagai muatan permukaan yang mecegah agregasi.

**Tabel 8. Hasil Pengukuran Potensial Zeta**

Formula	Waktu Sonikasi	Rata-rata
Formula 1	15 menit	-8.96 ± 0.68
	20 menit	-6.89 ± 0,75
	25 menit	-3.11 ± 0,16

Potensial zeta dari masing-masing waktu pada formula 1 adalah dengan rata-rata -8,96, -6.89 dan -3,11. Semakin nilai zeta mendekati 0 maka semakin tidak stabil sediaan nanopartikel tersebut. Potensial zeta ini akan mengetahui bahwa sediaan nanopartikel dalam bentuk sediaan kestabliannya tidak baik dan dapat mempengaruhi perubahan ukuran partikel yang semakin besar karena adanya gaya tarik menarik yang akan membentuk sebuah agregat, tetapi apabila sediaan ini masuk kedalam tubuh akan menguntungkan karena apabila sediaan memiliki potensial zeta mendekati 0 atau netral maka didalam tubuh sediaan akan lebih mudah melewati membran dan tidak akan terpengaruhi oleh pH dalam tubuh, sehingga sediaan akan dapat mudah menuju target tanpa adanya kerusakan.

## E. Kestabilan

Sediaan nanokapsul dikatakan stabil apabila dapat mempertahankan sifat fisiknya selama penyimpanan. Uji stabilitas fisik dilakukan berupa uji sentrifugasi dan uji *freeze thaw* sebanyak 6 siklus dan uji transmisi. Hasil organoleptis sediaan nanokapsul menunjukkan ketidakstabilan ditandai dengan pemisahan fase atau adanya endapan pada sediaan.

## 1. Uji Sentrifugasi

Uji sentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 100 menit dilakukan dengan tujuan untuk mengevaluasi dan meramalkan *shelf-life* dari suatu emulsi dengan mengamati pemisahan fase. Data pada tabel 9 dapat dilihat hasil uji sentrifugasi sebelum dan sesudah dilakukan sentrifugasi yaitu bahwa dari ketiga formula tidak ada yang stabil, karena formula 1 dengan waktu sonikasi 15, 20, 25 menit mengalami perubahan tampilan yaitu adanya endapan pada masing-masing sediaan. Endapan yang muncul dapat terjadi karena pengaruh proses sentrifugasi. Disimpulkan bahwa ketiga formula tersebut tidak stabil dan sebaiknya dilakukan optimasi formula agar mendapatkan formula yang sesuai.

**Tabel 9. Hasil uji sentrifugasi nanokapsul Minyak Biji Cranberry**

Sediaan	Sebelum sentrifugasi	Setelah sentrifugasi
F1 : 15	Homogen	Adanya endapan
F1 : 20	Homogen	Adanya endapan
F1 : 25	Homogen	Adanya endapan

## 2. Uji *Freeze Thaw Cycle*

Uji *Freeze Thaw Cycle* dilakukan untuk mengetahui pengaruh dari perubahan suhu dingin ke panas terhadap kestabilan sediaan. Hasil organoleptis minyak biji cranberry menunjukkan ketidakstabilan yang ditandai dengan munculnya kekeruhan pada penampilan sediaan dan terjadi pengendapan walaupun tidak muncul pemisahan fase. Hasil dari uji *freeze thaw cycle* dapat dilihat pada lampiran 5 menunjukkan bahwa stabilitas fisik sediaan nanokapsul minyak biji cranberry tidak ada yang stabil berdasarkan pengamatan *freeze thaw cycle* selama 6 siklus.

Hasil uji stabilitas sentrifugasi dan uji *freeze thaw cycle* menandakan terjadinya penambahan ukuran partikel dan distribusi partikel sehingga bentuk juga tidak seragam. Perubahan ukuran partikel dapat dilihat dengan mengamati perubahan fisik setelah mengalami uji stabilitas, dimana bentuk sediaan menjadi keruh dan memiliki endapan.

### 3. Uji transmitan

Pengujian persen transmitan formula nanoenkapsul minyak biji cranberry dilakukan untuk mengetahui kejernihan sediaan dengan nilai persen transmitan mendekati 100%. Pengujian dilakukan pada sediaan sebelum melalui proses sentrifugasi dan sesudah proses sentrifugasi. Hasil transmitan dapat dilihat pada tabel 10, yang menunjukkan nilai persen transmitan pada formula 1 dengan waktu sonikasi 15 menit memiliki nilai persen transmitan sebelum proses sentrifugasi sebesar 22,1 % dan setelah sentrifugasi sebesar 20,1%. Formula 1 dengan waktu sonikasi 20 menit memiliki nilai persen transmitan 54,7% dan setelah sentrifugasi sebesar 39,4% dan formula 1 dengan waktu sonikasi 25 menit memiliki nilai persen transmitan sebelum sentrifugasi sebesar 30,2% dan setelah sentrifugasi sebesar 21,0%. Nilai persen transmitan dari sebelum dan sesudah mengalami penurunan yang cukup jauh dikarenakan faktor dari guncangan saat proses sentrifugasi sehingga sediaan muncul endapan yang mengakibatkan sediaan menjadi keruh dan mempengaruhi nilai persen transmitan tersebut. Semua nilai persen transmitan pada formula 1 dengan waktu sonikasi yang berbeda sangat jauh untuk mendekati nilai persen transmitan 100%, tetapi meskipun nilai transmitan jauh dari 100% ukuran partikel yang didapat yaitu masuk dalam range nanopartikel dan setelah mengalami proses sentrifugasi maka secara otomatis ukuran partikel juga akan mengalami peningatan semakin besar dari sebelumnya.

**Tabel 10. Hasil Uji Transmitan**

Sediaan	Sebelum	Sesudah
F1 : 15	22,1 %	20,1 %
F1 : 20	54,7 %	39,4 %
F1 : 25	30,2 %	21,0 %

### 4. Uji fisik setelah penyimpanan

Pengujian stabilitas dilakukan dengan penyimpanan selama 4 minggu pada suhu ruang. Hasil uji stabilitas pada pengamatan visual dapat dilihat pada tabel 11, bahwa pengamatan menunjukkan semua formula mengalami pengendapan setelah penyimpanan selama 4 minggu. Munculnya endapan ini dapat dikatakan bahwa semua formula tidak stabil. Endapan terjadi akibat penggabungan antar partikel yang disebabkan karena adanya gerak brown yang melemah. Gerak brown adalah

gerak tidak beraturan atau gerak acak yang mengakibatkan benturan tidak teratur dari partikel koloid dengan medium pendisperse. Adanya gerak brown maka partikel koloid terhindar dari pengendapan karena terus menerus bergerak. Faktor melemahnya gerak brown ini bisa terjadi karena pengaruh perubahan suhu yang tidak tentu selama penyimpanan

**Tabel 11. Hasil pengamatan visual**

Sediaan	Setelah
Formula 1	Ada endapan
Formula 2	Ada endapan
Formula 3	Ada endapan

## **BAB V**

### **KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil pengamatan dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Minyak biji Cranberry dapat dibuat sediaan nanoenkapsul dengan metode emulsi sonikasi.
2. Formula terbaik dari hasil uji stabilitas dan karakterisasi ukuran partikel terkecil adalah formula 1 dengan komposisi PVA 1%, Tween 80 5%, minyak biji cranberry 1% dengan waktu sonikasi 25 menit didapatkan ukuran partikel terkecil yaitu 233,70 nm, nilai indeks polidispersitas 0,115 dan menunjukkan sediaan yang jernih,
3. Selama penyimpanan nanokapsul minyak biji Cranberry tidak stabil ditandai dengan munculnya endapan pada tiap formula dan nilai zeta potensial  $-3,11 \pm 0,16$ .

### **SARAN**

Saran dalam penelitian ini adalah:

Pertama, perlu dilakukan penelitian dengan metode yang berbeda yaitu kompleks kooservasi, HPH (*High Pressure Homogrnizer*).

Kedua, perlu dilakukan optimasi formula dengan jenis polimer dan surfaktan yang lain

Ketiga, perlu dilakukan penelitian lanjutan terhadap morfologi nanopartikel menggunakan TEM (*Transmission Electron Microscopy*) dan uji stabilitas.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdollahi M, Rezaei M, Farziv G. A novel active bionanocompositefilm incorporating rosemary essential oil and nanoclay into chitosan. *J Food Eng*, 2012;111:343–50.
- Akhtar, N., Rehman, M.U., Khan, H.M.S., Rasool, F., Saeed, T., dan Murtaza, G. (2011). Penetration Enhancing Effect of Polysorbate 20 and 80 on the In Vitro Percutaneous Absorption of L-Ascorbic Acid. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 10(3): 281-288.
- Aronson, W.J., Glaspy, J.A., Reddy, S.T., Reese, D., Heber, D. and Bagga, D. (2001). Modulation of omega-3/ omega-6 polyunsaturated ratios with dietary fish oils in men with prostate cancer. *Urology*. 58: 283-88.
- Ashley K, Andrews RN, Cavazosa L, Demange M. 2001. Ultrasonic extraction as a sample preparation technique for elemental analysis by atomic spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* 16:1147-1153.
- Avadi, M.R., Assal M.M.S., Nasser M., Saideh A., Fatemeh A., Rassoul D., dan Morteza R. 2010. Preparation and Characterization of Insulin Nanoparticles Using Chitosan and Arabic Gum with Ionic Gelatin Method. *Nanomedicine: Nanohecnology, Biology, and Medicine* 6. Pages: 58-63.
- Belitz, H. D., Grosch, W. and Schieberle, P. (2009). *Food Chemistry*. Berlin. Springer-Verlag. 886-890.
- Blumberg, J. B., Camesano, T. A., Cassidy, A., Kris-Etherton, P., Howell, A., Manach, C., Ostertag, L. M., ... Vita, J. A. (2013, November 14). Cranberries and their bioactive constituents in human health. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 4(6), 618-632.
- Buzea, C., Blandino, I.I.P., dan Robbie, K., 2007, Nanomaterial and nanoparticles: sources and toxicity, *Biointerphases*, 2: MR170–MR172
- Cevallos, P., Peggy A., Maria P. Buera, Beatriz E. Elizalde. 2010. Encapsulation of cinnamon and thyme essential oils components (cinnamaldehyde and thymol) in  $\beta$ -cyclodextrin: Effect of interactions with water on complex stability. Argentina: *Journal of Food Engineering*.
- Connor, W.E. (2000). Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am. J. Clin. Nutr.* (Suppl. 1). 71: 171S-175S.
- Cramer Flores F, Fagundes Ribeiro R, Ferreira Ourique A, Madalena Bueno Rolim C, de Bona da Silva C. Nanostructured systems containing an

- essential oil: Protection against volatilization. *Quim Nova*, 2011;34:968–72.
- Delie, F. dan Blanco-Prieto M.J. (2005). Polymeric Particulate to Improve Oral Bioavailability of Peptide Drugs. *Molecules*, 65-80.
- Edlund U. dan Albertsson AC. 2002. *Degradable Polymer Microsphere for Controlled Drgus Delivery*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Advances in Polymer Science, Vol. 157.
- Eno, M. L. (2007). *The effects of the supplementation of cranberry seed oil on the lipid profiles of human subjects*. Master's thesis, University of Wisconsin-Stout, Menomonie.
- Gunstone, F. D. (2011). Oils and Fats in Technology, Food Chemistry and Commerce. The Lipid Library. Retrieved 09 August, 2011, from <http://lipidlibrary.acs.org/market/index.html>.
- Hapsari B.W. 2009. Sintesis Nanosfer Berbasis Ferrofluid dan Poly Lactic Acid (Pla) dengan Metode Sonikasi [skripsi]. Bogor. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Institut Pertanian Bogor.
- Health Research. (2013). *The Cranberry Institute*. Retrieved from: [www.cranberryinstitute.org/healthresearch.html](http://www.cranberryinstitute.org/healthresearch.html)
- Heeg, T., Lager, H. and Bernard, G. (2002). Cranberry seed oil, Cranberry seed Flour and a method for making. US patent 6 391 345.
- Hielscher, T. 2005. Ultrasonic Production of Nano-Size Dispersions and Emulsions, dalam: Proceedings of European Nanosystems Conference ENS'05.
- Hung, P., Gu, K.Y., Kaku, S., Yunoki, S., Ohkura, K., I keda, I., Tachibana, H., Sugano, M., Yazawa, K. and Yamada, K. (2000). Dietary effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid esters on lipid metabolism and immune parameters in Spargue-Dawley rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 64: 2588-93.
- Jahanshahi dan Babaei. (2008). Protein nanoparticle: A Uniquw System as Drug Delivery Vehicles. *J.Biotecnology* vol 7 (25). 4926-4934.
- Ketaren, S., 1986, *Pengantar Teknologi Minyak dan Lemak Pangan*, Edisi,Cetakan Pertama UI-Pres,Jakarta.
- Lawless, J. (1997). The Complete Illustrated Guide to Aromatherapy. Element Books Limited. 18.
- Li, M., Rouaud, O., & Poncelet, D. 2008. *Microencapsulation by Solvent Evaporation: State Of The Art For Process Engineering Approaches*. Elsevier. Internasional Journal Of Pharmaceutics 363 (2008) 26-39

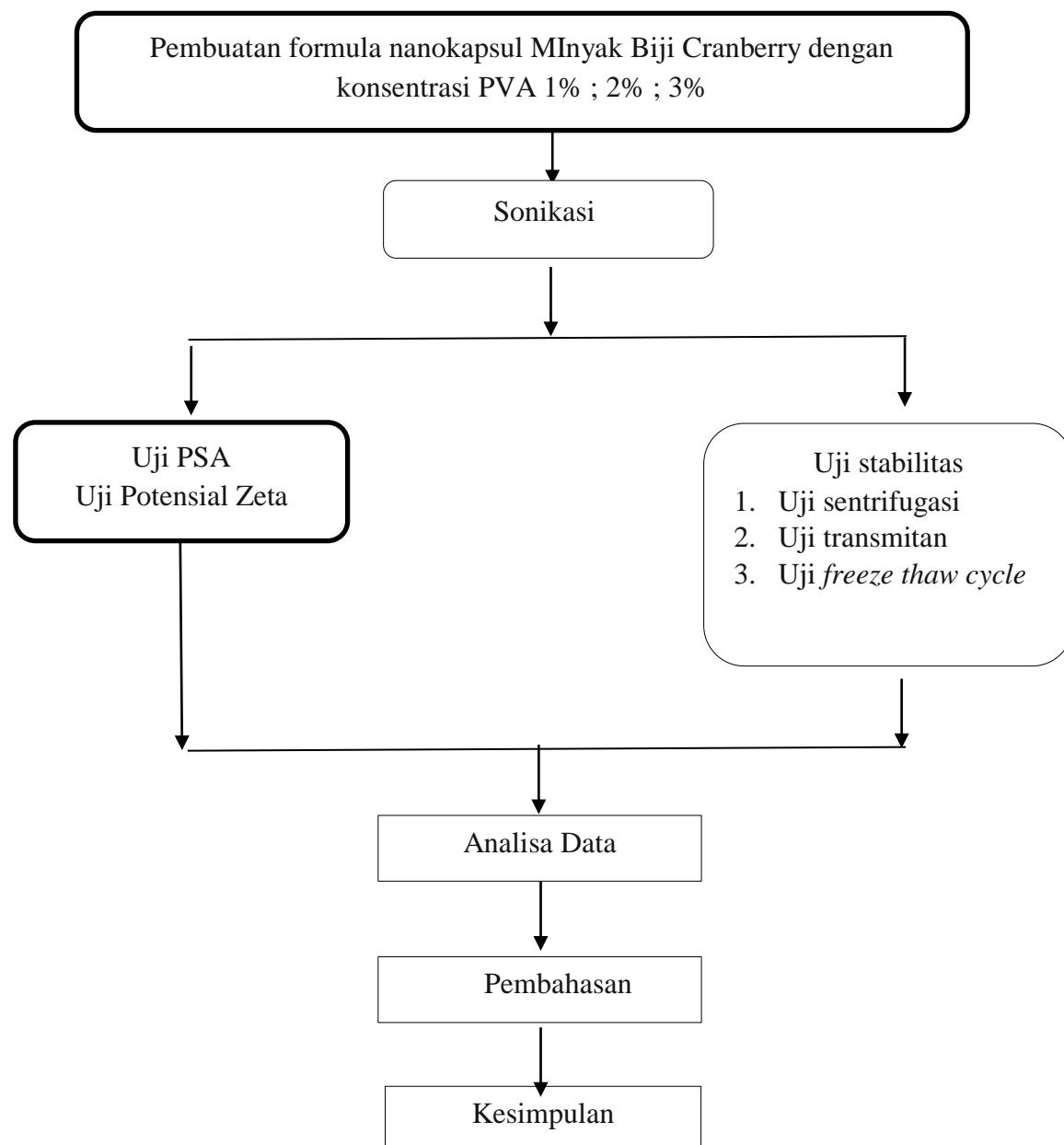
- Liangli, L.Y., Zhou, K.K. and Parry, J. (2005). Antioxidant properties of cold-pressed black caraway, carrot, cranberry and hemp seed oils. *Food Chemistry*. 91: 723-729.
- Luke, A. (2006). *The Cranberry Secret*. Retrieved March 29, 2007 from: [http://www.fruitessentials.com/documents/cranberry\\_secret.pdf](http://www.fruitessentials.com/documents/cranberry_secret.pdf)
- Mohanraj, V.J., Chen Y. 2006. Nanoparticles-a review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 561-573.
- Muller RH, Mader K, Gohla S. 2000. Solid Lipid Nanoparticles (SLN) For Controlled Drug Delivery- a Review of the State of the Art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50: 161-177.
- Murakami, H., M. Kobayashi, 1999. Preparation of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles by modified spontaneous emulsification solvent diffusion method. *International Journal of Pharmaceutics*, 187:143-152.
- Nakahira A, Nakamura S, Horimoto M. 2007. *Synthesis of Modified Hydroxyapatite (HAP) Substituted with Fe Ion for DDS Application*. Osaka: IEEE Transactions on Magnetic 43(6):2465-2467.
- Nasrullah F. 2015. *Pengembangan Komposit Polivinil Alkohol (PVA)-Alginat dengan Perasan Daun Binahong sebagai Wound Dressing Antibakteri*: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim. Malang
- Nawar, W. (2004). Cranberry seed oil extract and compositions containing components thereof. *US Patent* 0 258 734 A1.
- Nidhin, M., Indumanthy, R, Sreeram, K.J., & Nair, B., U. 2008. Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles of Narrow Size Distribution on Polysaccharide Templates. *Buletin. Mat. Sci.* 31 (1), 93-96.
- Parker, T.D., Adams, D.A., Zhou, K., Harris, M. and Yu, L. (2003). Fatty acid composition and oxidative stability of cold-pressed edible seed oils. *Food Chem. Toxicol.* 68: 1240-43.
- Parry, J., Su, L., Luther, M., Zhou, K., Yurawecz, M.P., Whittaker, P., and Yu, L. (2005). Fatty acid composition and antioxidant properties of cold-pressed marionberry, boysenberry, red raspberry, and blueberry seed oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 566-573.
- Parry, J., Su, L., Moore, J., Cheng, Z. and Luther, M. (2006). Chemical compositions, antioxidant capacities and antiproliferative activities of selected fruit seed flours. *J. Agric. Food. Chem.* 54: 3773-3778.
- Perwitasari F.L.R,dkk. 2012. *Jurnal karakterisasi Invitro dan Invivo komposit Alginat-Polivinil Alkohol-ZnO Nano sebagai Wound Dressing Antibakteri*: Universitas Airlangga.

- Perkins, Warren S(1998, August). *Surfactans A Primer*: 51-54. February 21, 2010. <http://www.p2pays.org>
- Purwanto, Slamet. 2006. Penggunaan Surfaktan Metil Ester Sulfonat dalam Formulasi Agen Pendesak Minyak Bumi [Skripsi]. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Rachmawati H., Reker-Smit C., Hooge M. N. L., Loenen-Weemaes A. M. V.Poelstra K., Beljaars L., 2007, *Chemical Modification of Interleukin-10 with Mannose 6-Phosphate Groups Yields a Liver-Selective Cytokine, DMD*, **35**: 814-821
- Rawat, M., Singh, D., Saraf, S. (2006). *Nanocarriers: promising Vehicle for bioactive Drugs*. Biol. Pharm. Bull. 29 (9). 1790-1798.
- Rieger, M. M., 1985, *Surfactant in Cosmetics: Surfactant Science Series*. Marcel Dekker, Inc. New York.
- Rindt, A. (2008). Consumer acceptance of cranberry seed oil in several food formulations. Thesis (M.S.) University of Wisconsin—Stout.
- Risch, J, H, 1995, *Encapsulation: Overview of Uses and Techniques in Encapsulation and Controlled Release of Food Ingredients*, Acs Symposium Series 590, Washington D, C.
- Ronson. 2012. Zeta Potensial Analysis of Nanoparticles. San Diego: Nano Composix
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Quinn, M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition*, 580-584, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2009, Washington D.C.
- Sherry M, Charcosset C, Fessi H, Greige-Gerges H. Essential oils encapsulated in liposomes: A review. *J Liposome Res*, 2013;23:268–75.
- Smolinske, S.C., 1992, *Handbook of Food, Drug and Cosmetic Excipient*, 295-296, CRC Press, USA
- Solomon B, Sahle FF, Gebre-Mariam T, Asres K, Neubert RHH. Microencapsulation of citronella oil for mosquito-repellent application: Formulation and in vitro permeation studies. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012;80:61–6.
- Soppimath, K.S et al. (Eds.), 2001, Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery device, *Journal of Controlled Release* 70, 1-20
- Sudaryanto, Mujamilah, Wahyudianingsih, Handayani A, Ridwan, dan Muthalib A. 2007. Pembuatan Nanopartikel Magnetik Berlapis Polimer Biodegradable dengan Metode Sonokimia. *Jurnal Sains Materi Indonesia* 8(2):134-138.

- Suslick KS. 1994. *The Chemistry of Ultrasound from The Yearbook of Science and The Future*. Chicago: Encyclopedia Britannica. 138-155.
- Swarbrick, J., 2007, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Third Edition, Volume 2, Informa Healthcare, New York
- Tipler PA. 1990. *FISIKA Untuk Sains dan Teknik Edisi 3, jilid 1*. Jakarta: Erlangga. Terjemahan dari: *PHYSICS for Scientists and Engineers, Third Edition*.
- Van Hoed, V., Clercq, N.D., Echim, C., Andjelkovic, M., Leber, E., Dewettinick, K. and Verhe, R. (2009). Berry seeds: A source of speciality oils with high content of bioactives and nutritional value. Department of Organic Chemistry; Department of Food Safety and Food Quality. Faculty of Bioscience Engineering. Ghent University. Après-Vin Enterprises, Inc. Prosser. Washington.
- Vaughn, J. M. dan William R. O. 2007. Nanoparticle Engineering. Dalam: Swarbrick, James. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition Volume 1*. New York: Informa Healthcare USA, 2384-2398.
- Wang, S.Y. and Jiao, H.J. (2000). Scavenging capacity of berry crops on superoxide radicals, hydrogen peroxide, hydroxyl radicals and singlet oxygen. *J. Agric. Food. Chem.* 48: 5677-5684.
- Wiguna PA. 2016. Formulasi Sediaan Krim Minyak Atsiri Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) Dengan Basis Vanishing Cream Dan Uji Aktivitas Antibakterinya Terhadap *Staphylococcus epidermidis* [skripsi]. Surakarta. Fakultas Farmasi. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Williams, B. (2013). Cranberries and your heart. *The remarkable antioxidant power of cranberries*. Retrieved from <http://healing.about.com/od/recipes/a/cranberries.html>
- Won, J., M.H. Oh., J.M. Oh., M.S. Kang., J.H. Choy., and S. Oh. 2008. Stability Analysis of Zinc Oxide-Nanoencapsulated Conjugated Linoleic Acid and GammaLinolenic Acid DOI: 10.1111/j.1750-3841.2008.00924.x *Journal of Food Science*. 73:8: N39–43.
- Woodruff, MA., & Hutmacher, DW. 2010. The Return of a Forgotten Polymer-Polycaprolactone in the 21<sup>st</sup> Century. *Elsivier: Progress in Polymer Science* 35 (2010) 1217-1256.
- Yadav, Hemant K.S., Nagavarma B V N, Ayaz A, Vasudha L.S., Shivakumar H.G, (Review Article) Different Techniques for Preparation of Polymeric Nanoparticles. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, Vol. 5, Suppl 3, 2012, 16-23.

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Alur penelitian



**Lampiran 2.** Dokumentasi**Magnetic stirrer****Sentrifugasi****Sonikator**

**Minyak biji cranberry**



**Tween 80**



**Polivinil alkohol**

**Neraca analitik**



**Spektrofotometer UV-Vis**



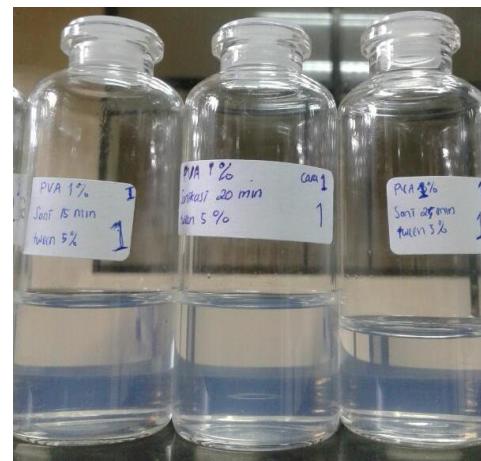
**PSA (Particle Size Analyzer)**

**Lampiran 3.** Uji sentrifugasi

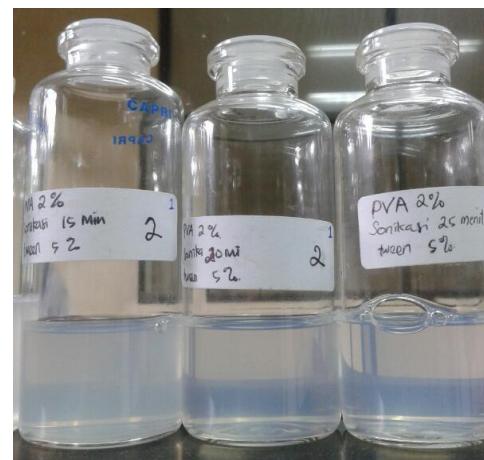
F1:15

F1:20

F1:25

**Lampiran 4. Hasil formula nanokapsul dengan metode sonikasi**

Formula 1



Formula 2



Formula 3

### Lampiran 5. Hasil Uji Freeze Thaw

Hari	Sediaan	Suhu	Waktu	Keterangan
1	F1 : 15	4°C	24 jam	Jernih
	F1 : 20	4°C	24 jam	Jernih
	F1 : 25	4°C	24 jam	Jernih
2	F1 : 15	40°C	24 jam	Keruh
	F1 : 20	40°C	24 jam	Keruh
	F1 : 25	40°C	24 jam	Keruh
3	F1 : 15	4°C	24 jam	Jernih
	F1 : 20	4°C	24 jam	Jernih
	F1 : 25	4°C	24 jam	Jernih
4	F1 : 15	40°C	24 jam	Keruh
	F1 : 20	40°C	24 jam	Keruh
	F1 : 25	40°C	24 jam	Keruh
5	F1 : 15	4°C	24 jam	Jernih
	F1 : 20	4°C	24 jam	Jernih
	F1 : 25	4°C	24 jam	Jernih
6	F1 : 15	40°C	24 jam	Keruh
	F1 : 20	40°C	24 jam	Keruh
	F1 : 25	40°C	24 jam	Keruh
7	F1 : 15	4°C	24 jam	Jernih
	F1 : 20	4°C	24 jam	Jernih
	F1 : 25	4°C	24 jam	Jernih
8	F1 : 15	40°C	24 jam	Keruh
	F1 : 20	40°C	24 jam	Keruh
	F1 : 25	40°C	24 jam	Keruh
9	F1 : 15	4°C	24 jam	Jernih
	F1 : 20	4°C	24 jam	Jernih
	F1 : 25	4°C	24 jam	Jernih
10	F1 : 15	40°C	24 jam	Padat
	F1 : 20	40°C	24 jam	Padat
	F1 : 25	40°C	24 jam	Padat
11	F1 : 15	4°C	24 jam	Jernih
	F1 : 20	4°C	24 jam	Jernih
	F1 : 25	4°C	24 jam	Jernih
12	F1 : 15	40°C	24 jam	Padat
	F1 : 20	40°C	24 jam	Padat
	F1 : 25	40°C	24 jam	Padat

## Lampiran 6. Hasil perhitungan Karakterisasi Minyak Biji Cranberry

### 1. Perhitungan Berat jenis Minyak biji Cranberry

a. Volume piknometer

$$\begin{aligned}
 &= \frac{\rho_1 - \rho_0}{Bj\ aquadest\ suhu\ 27^\circ C} \\
 &= \frac{80,5560 - 30,2745}{0,996} \\
 &= \frac{50,2815}{0,996} \\
 &= 50,4834\ ml
 \end{aligned}$$

b. Berat Jenis Minyak suhu  $27^\circ C$

$$\begin{aligned}
 &= \frac{76,4798 - 30,2745}{50,4834} \\
 &= \frac{46,2053}{50,4834} \times 1 \\
 &= 0,9153
 \end{aligned}$$

c. Persen kemurnian

$$\begin{aligned}
 &= 1 - \frac{teori - praktek}{teori} \times 100\% \\
 &= 1 - \frac{0,930 - 0,9153}{0,930} \times 100\% \\
 &= 1 - \frac{0,0147}{0,930} \times 100\% \\
 &= 1 - 0,01581 \times 100\% \\
 &= 98,42\%
 \end{aligned}$$

### 2. Perhitungan bilangan Penyabunan

Standarisasi → dipipet 10 ml lar. Na<sub>2</sub>B4O<sub>7</sub> 0.0502 N

Vol larutan baku HCl yang dipakai

- $0.00 - 10.8 = 10.8\ ml$
- $0.00 - 10.7 = 10.7\ ml$
- $0.00 - 10.8 = \underline{10.8\ ml} : 3$

Rata-rata = 10.77 ml

$$\text{Normalitas} \rightarrow V \text{ HCl} \quad x N \text{ HCl} \quad = V \text{ Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \times N \text{ Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$$

$$10.77 \text{ ml} \quad x N \text{ HCl} \quad = 10 \text{ ml} \times 0.0492 \text{ N}$$

$$N \text{ HCl} \quad = 0.0466 \text{ N}$$

$$\text{Penyabunan} \rightarrow \quad = \frac{(A-B) \times 20}{\text{gram}}$$

$$= \frac{(17.7 - 8,3) \times 20}{1,005 \text{ gram}}$$

$$= 187$$

### 3. Perhitungan bilangan Asam lemak

Standarisasi → dipipet 10 ml lar.  $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$  0.0492 N

Vol larutan baku NaOH yang dipakai

- $0.00 - 11.3 = 11.3 \text{ ml}$
- $0.00 - 11.3 = 11.3 \text{ ml}$
- $0.00 - 11.3 = \underline{11.3 \text{ ml}} : 3$

Rata-rata = 11.3 ml

$$\text{Normalitas} \rightarrow V \text{ NaOH} \quad x N \text{ NaOH} \quad = V \text{ H}_2\text{C}_2\text{O}_4 \times N \text{ H}_2\text{C}_2\text{O}_4$$

$$11.3 \text{ ml} \quad x N \text{ NaOH} \quad = 10 \text{ ml} \times 0.0492 \text{ N}$$

$$N \text{ NaOH} \quad = 0.0435 \text{ N}$$

$$\text{Asam lemak bebas} \rightarrow \quad = \frac{A \times N \times 40}{\text{gram}}$$

$$= \frac{3.3 \text{ ml} \times 0.0435 \text{ N} \times 40}{10.001 \text{ gram}} = 0.5741$$

#### 4. Perhitungan bilangan peroksida

Standarisasi → dipipet 10 ml lar. KIO<sub>3</sub> 0,05 N

Vol larutan baku Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> yang dipakai

- 0.00 – 9.80 = 9.80 ml
- 0.00 – 9.80 = 9.80 ml
- 0.00 – 9.90 = 9.90 ml : 3

$$\text{Rata-rata} = 9.83 \text{ ml}$$

Normalitas → V Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> × N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = V KIO<sub>3</sub> × N KIO<sub>3</sub>

$$9.83 \text{ ml} \times \text{N Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = 10 \text{ ml} \times 0.05 \text{ N}$$

$$\text{N Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = 0.0508 \text{ N}$$

$$\begin{aligned} \text{Peroksida} \rightarrow & \quad = \frac{(S - B) \times N \times 1000}{\text{gram}} \\ & = \frac{(24.3 - 23,1) \times 0.0508 \text{ N} \times 1000}{5.080 \text{ gram}} \\ & = 12 \end{aligned}$$

## Lampiran 7. Hasil ukuran partikel dan distribusi ukuran

	<p style="text-align: center;"><b>SEKOLAH FARMASI ITB</b>  <b>KELOMPOK KEAHLIAN FARMASETIKA</b>  <b>LABORATORIUM TEKNOLOGI FARMASI</b>          Jalan Ganessa No. 10, Gedung Labtex VII, Lantai 3          Telp (022) 2504852</p>	<p style="text-align: center;">KK Farmasetika Form A1</p>
--	---	---

### HASIL ANALISIS UKURAN PARTIKEL

Bersama ini kami sampaikan hasil pengukuran ukuran partikel dengan data sebagai berikut :

Nama sampel : Nanokapsul Minyak Biji Cranberry  
 Pengirim : Kartika Maharani (19133961A) Fak Farmasi Universitas Setia Budi  
 Komposisi : -  
 Metode : -

No	Sampel	Ukuran Partikel (nm)	PI	Zeta potensial (mV)
1.	F1 - 15	240,80 ± 0,02	0,139	-
2.	F1 - 20	263,10 ± 0,02	0,211	-
3.	F1 - 25	233,70 ± 0,01	0,115	-
4.	F2 - 15	845,50 ± 0,02	0,230	-
5.	F2 - 20	956,20 ± 0,03	0,279	-
6.	F2 - 25	1105,20 ± 0,02	0,224	-
7.	F3 - 15	1132,50 ± 0,03	0,406	-
8.	F3 - 20	1215,30 ± 0,02	0,415	-
9.	F3 - 25	1330,40 ± 0,02	0,402	-

Keterangan : (-) tidak dilakukan pengukuran

Demikian hasil analisis ukuran partikel ini kami sampaikan untuk digunakan oleh yang bersangkutan.

Bandung, 4 April 2017

Ketua Lab Farmasi Fisika

Bagian Analisis Partikel

(Dr. rer. nat. Rachmat Mauludin, M.Si., Apt)

#97303271999031003

## Lampiran 8. Certificate of Analysis



The Soap Kitchen, Unit 8 Caddesdown Industrial Park, Clovelly Road, Bideford, Devon, EX39 3DX, UK  
 Tel: +44 (0)1237 420872  
 Web: [www.thesoapkitchen.co.uk](http://www.thesoapkitchen.co.uk) Email: [info@thesoapkitchen.co.uk](mailto:info@thesoapkitchen.co.uk)

### CERTIFICATE OF ANALYSIS

#### C.P CRANBERRY SEED OIL

Customer:	The Soap Kitchen	Order No:	21/4/16
Quantity:	1 x 5 kilo container	Batch No:	KMO3041
Date:	22.4.2016	Code No:	-
Supplier Ref:	21321		

TEST	SPECIFICATION	ANALYSIS
Colour (Lovibond 5.25" cell)	Natural Green	Conforms
Specific Gravity @ 20°C	0.915 – 0.930	Conforms
Free Fatty Acid Value (% as Oleic)	1.5 maximum	0.1
Iodine Value	140 - 160	157
Peroxide Value (meq/kg)	20.0 maximum	11.98
Saponification Value	180 - 200	190

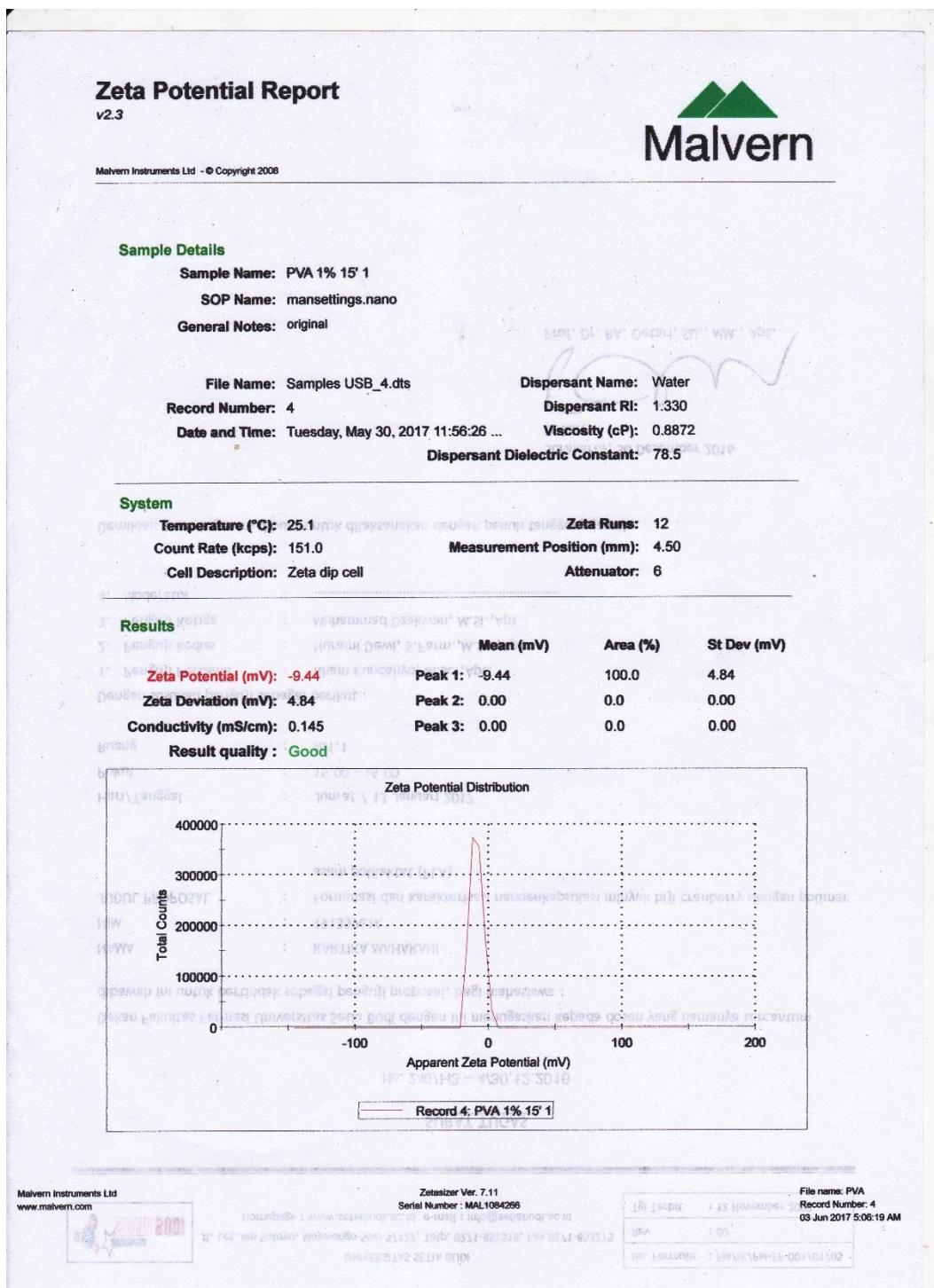
FATTY ACID PROFILE (%)		
C16:0 Palmitic	3 - 6	4.2
C18:0 Stearic	0.5 - 2.0	1.4
C18:1 Oleic	22 - 26	22.40
C18:2 Linoleic	30 - 38	31.10
C18:3 Alpha Linolenic	30 - 38	32.15

Date of Manufacture: August 2015  
 Date of Expiry: August 2017

This COA is produced electronically therefore no signature is required.

## Lampiran 9. Hasil Potensial Zeta formula 1 waktu sonikasi 15 menit

### a. 15 menit 1



## b. 15 menit 2

### Zeta Potential Report

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

#### Sample Details

Sample Name: PVA 1% 15' 2

SOP Name: mansettings.nano

General Notes: original

File Name: Samples USB_4.dts	Dispersant Name: Water
Record Number: 5	Dispersant RI: 1.330
Date and Time: Tuesday, May 30, 2017 11:59:25 ...	Viscosity (cP): 0.8872
	Dispersant Dielectric Constant: 78.5

#### System

Temperature (°C): 25.0

Zeta Runs: 12

Count Rate (kcps): 97.5

Measurement Position (mm): 4.50

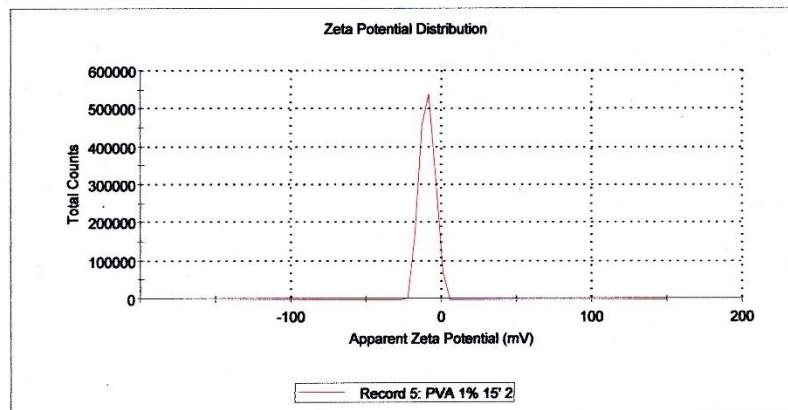
Cell Description: Zeta dip cell

Attenuator: 6

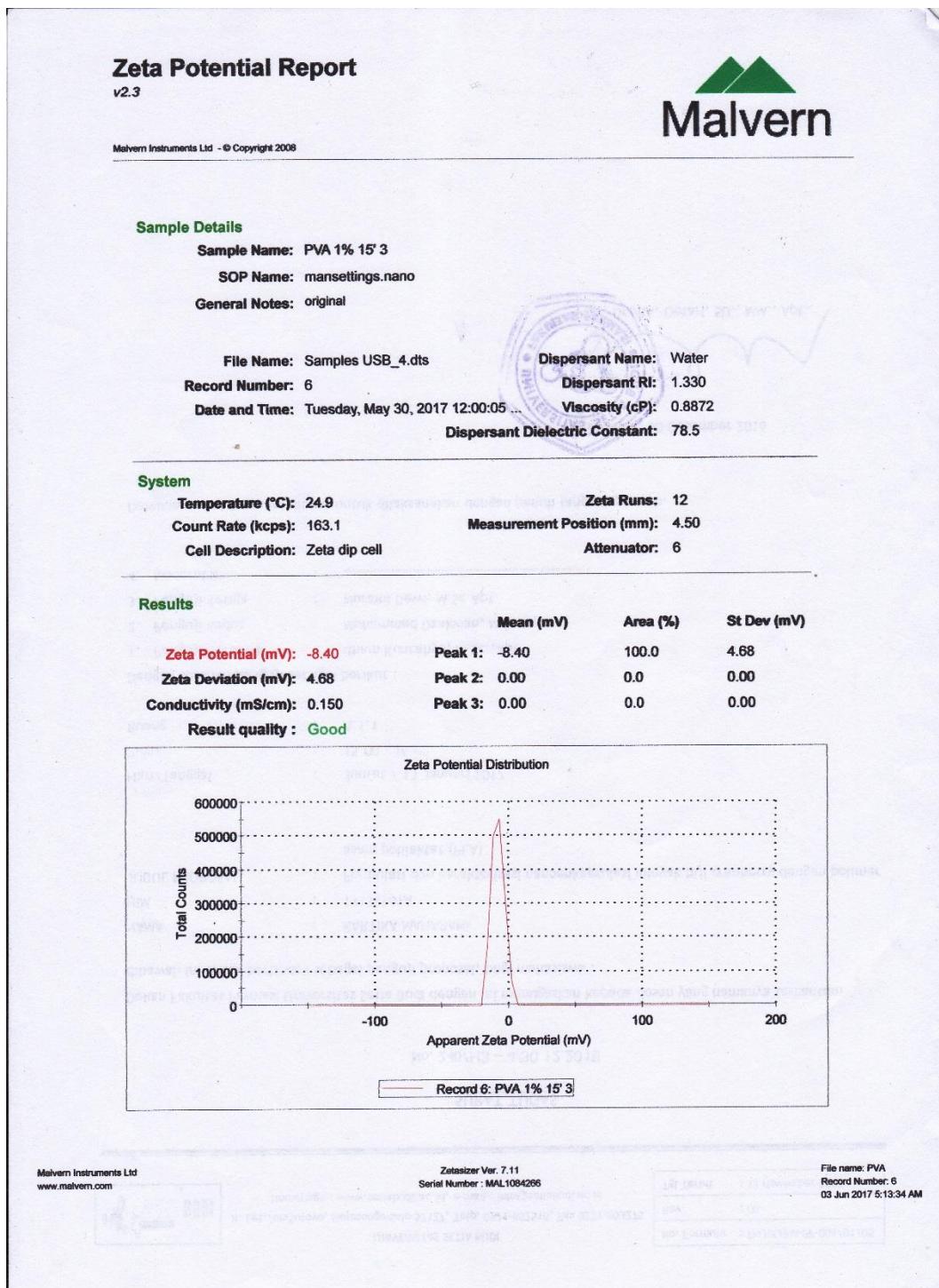
#### Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -9.87	Peak 1: -9.87	100.0	4.86
Zeta Deviation (mV): 4.86	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
Conductivity (mS/cm): 0.149	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

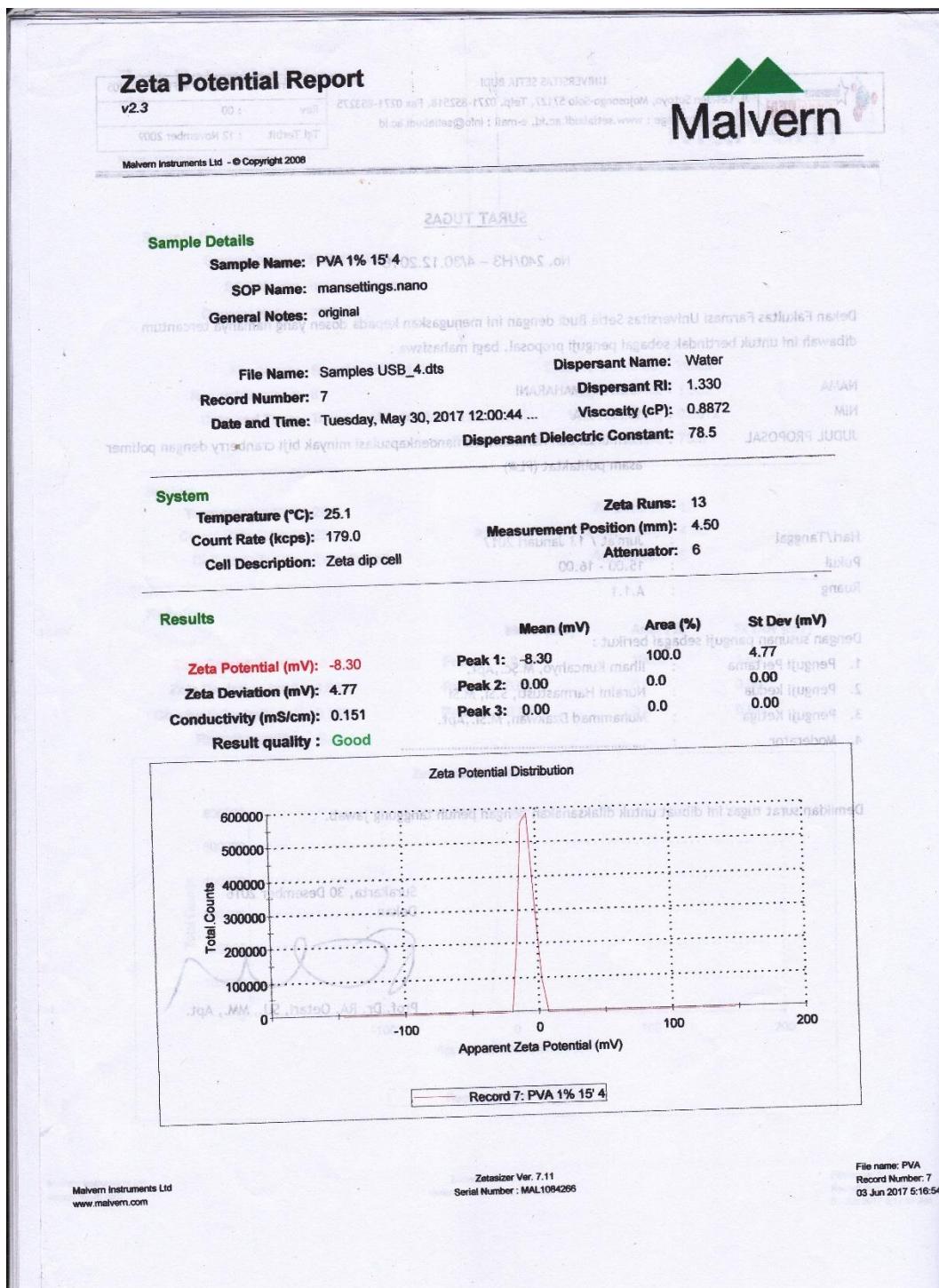
Result quality : Good



### c. 15 menit 3



## d. 15 menit 4



## e. 15 menit 5

**Zeta Potential Report**

v2.3



Malvern Instruments Ltd - © Copyright 2008

**Sample Details****Sample Name:** PVA 1% 15' 5**SOP Name:** mansettings.nano**General Notes:** original

<b>File Name:</b> Samples USB_4.dts	<b>Dispersant Name:</b> Water
<b>Record Number:</b> 8	<b>Dispersant RI:</b> 1.330
<b>Date and Time:</b> Tuesday, May 30, 2017 12:01:27	<b>Viscosity (cP):</b> 0.8872
<b>Dispersant Dielectric Constant:</b> 78.5	

**System**

<b>Temperature (°C):</b> 25.0	<b>Zeta Runs:</b> 12
<b>Count Rate (kcps):</b> 231.6	<b>Measurement Position (mm):</b> 4.50
<b>Cell Description:</b> Zeta dip cell	<b>Attenuator:</b> 6

**Results**

	<b>Mean (mV)</b>	<b>Area (%)</b>	<b>St Dev (mV)</b>
<b>Zeta Potential (mV):</b> -8.79	Peak 1: -8.79	100.0	4.83
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 4.83	Peak 2: 0.00	0.0	0.00
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0.152	Peak 3: 0.00	0.0	0.00

**Result quality :** Good