

# Kajian Metode Pembuatan dan Bahan Penyalut pada Formulasi Nanokapsul Agen Sitotoksik

Tia Nur Setianty & Sani Ega Priani & Ratih Aryani

*Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia*

*email: tiansetianty@gmail.com, egapriani@gmail.com, ratih\_aryani@ymail.com*

**ABSTRACT:** Cancer is a disease caused by abnormal cell proliferation and growth. Cytotoxic drugs used in cancer therapy generally have poor bioavailability. A nanocapsule systems can be selected to increase drug bioavailability. The success of the nanocapsule formulation is influenced by the manufacturing method and the coating material used. This review aims to study the types of manufacturing methods and coating materials that can be used in the formulation of cytotoxic agent nanocapsules. The study was conducted systematically using several international articles from reputable publishers. The results showed that the formulation of cytotoxic agent nanocapsules can be done by several methods, such as double emulsion-solvent evaporation, interfacial deposition, ionic gelation, and layer-by-layer. The preparation could use several coating materials, such as PLGA, PLGA-PEG, PLL-PEG, PCL, chitosan-sodium tripolyphosphate, and chitosan-sodium alginate. Some of the studied nanocapsules showed good characteristic results. From the results obtained, it can be concluded that nanocapsules of cytotoxic agents with good characteristics can be produced from the use of appropriate manufacturing methods and concentrations of coating materials.

**Keywords:** Nanocapsule, Cytotoxic, Review.

**ABSTRAK:** Kanker adalah penyakit yang disebabkan karena adanya pembelahan dan pertumbuhan sel yang tidak normal. Obat-obat sitotoksik yang digunakan pada terapi kanker umumnya memiliki ketersediaan hayati yang buruk. Sistem nanokapsul dapat dipilih untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat. Keberhasilan formulasi nanokapsul dipengaruhi oleh metode pembuatan dan bahan penyalut yang digunakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji jenis metode pembuatan serta bahan penyalut yang dapat digunakan pada formulasi nanokapsul agen sitotoksik. Kajian dilakukan secara sistematis menggunakan sejumlah artikel internasional dari penerbit bereputasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formulasi nanokapsul agen sitotoksik dapat dilakukan dengan beberapa metode, seperti double emulsion-solvent evaporation, deposisi antarmuka, gelasi ionik, dan layer-by-layer. Pembuatannya dapat dilakukan menggunakan beberapa bahan penyalut, seperti PLGA, PLGA-PEG, PLL-PEG, PCL, kitosan-natrium tripolifosfat, dan kitosan-natrium alginat. Beberapa nanokapsul yang dikaji menunjukkan karakteristik yang baik. Dari hasil yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa nanokapsul agen sitotoksik dengan karakteristik yang baik dapat dihasilkan dari penggunaan metode pembuatan dan konsentrasi bahan penyalut yang tepat.

**Kata kunci:** Nanokapsul, Sitotoksik, Kajian.

## 1 PENDAHULUAN

Kanker adalah penyakit yang disebabkan karena adanya pembelahan dan pertumbuhan sel yang tidak normal (Katzung *et al.*, 2012:949). Obat-obat sitotoksik mempunyai kelarutan dan ketersediaan hayati yang buruk (Nurgali *et al.*, 2018; Senapati *et al.*, 2018). Hal ini menyebabkan sistem penghantaran agen sitotoksik perlu dimodifikasi, salah satunya dengan nanoenkapsulasi.

Nanokapsul (10-1000 nm) dapat meningkatkan efek sitotoksik dalam pengobatan kanker karena sistem penghantarannya mampu meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati dari zat aktif. Sistemnya mampu meningkatkan penghantaran tertarget, baik secara aktif maupun pasif. Selain itu, nanokapsul mampu menjaga obat tetap stabil

terhadap pengaruh lingkungan, serta mampu melepaskan obat secara terkendali (Mishra, 2016:4; Artini, 2013).

Keberhasilan formulasi sistem nanokapsul dipengaruhi oleh jenis dan konsentrasi bahan penyalut, serta metode pembuatan yang digunakan. Beberapa bahan penyalut yang dapat digunakan adalah polietilen glikol (PEG), *Poly-Lactic-co-Glycolic Acid* (PLGA), polivinil alkohol (PVA), kitosan, alginat dan albumin. Pembuatannya dapat dilakukan dengan berbagai metode, seperti gelasi ionik, deposisi antar muka, *layer-by-layer* dan metode lainnya. (Wang *et al.*, 2016; Deng *et al.*, 2020). Pada penelitian ini, dilakukan kajian berbentuk *systematic literature review* (SLR) tentang metode pembuatan dan bahan penyalut yang digunakan pada formulasi

nanokapsul agen sitotoksik.

Berdasarkan uraian diatas, maka rumusan masalah dalam SLR ini adalah apakah jenis metode pembuatan serta bahan penyalut yang dapat digunakan pada formulasi nanokapsul agen sitotoksik. Tujuan SLR ini adalah mengkaji jenis metode pembuatan serta bahan penyalut yang dapat digunakan pada formulasi nanokapsul agen sitotoksik. Hasil dari SLR ini diharapkan mampu memberikan informasi mengenai penggunaan metode pembuatan, bahan penyalut, dan pemanfaatan teknologi nanoenkapsulasi dalam pengobatan kanker.

## 2 METODOLOGI

Penelitian *systematic literature review* dilakukan dengan menelaah sejumlah artikel internasional dari sejumlah penerbit bereputasi. Pencarian dan pengambilan artikel dilakukan pada Science Direct (Elsevier), John Wiley and Sons, Springer-Verlag, Taylor and Francis, PubMed, dan Sage Publication. Kata kunci yang digunakan adalah “*nanocapsule*”, “*nanoparticle*”, “*encapsulation*”, “*cancer*”, “*IC50*”, “*cytotoxic*”. Dari keenam kata kunci tersebut, berhasil diunduh sebanyak 65 artikel yang menerangkan mengenai *nanoparticle encapsulation cancer*.

Penyaringan dan penyortiran artikel dilakukan dengan memperhatikan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, sehingga diperoleh 10 artikel terpilih. Data-data yang diperoleh kemudian diekstraksi dan disintesis, sehingga didapatkan hasil yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi metode pembuatan dan bahan penyalut yang digunakan pada formulasi nanokapsul untuk penghantaran agen sitotoksik

Panjang maksimum pembahasan 15% dari total kata artikel, menjelaskan tentang bahan atau data yang digunakan serta penjelasan metode yang dipilih, teknik dan cakupan metode penelitian jelas dan lengkap.

## 3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

### Metode Pembuatan pada Nanokapsul Agen Sitotoksik

Nanoenkapsulasi adalah sistem penghantaran obat berukuran 10-1000 nm, di mana obat dikelilingi oleh lapisan/membran polimer (Kothamasu *et al.*, 2012). Teknologi nanoenkapsulasi diketahui efektif dalam pengobatan kanker, karena dapat

mengatasi permasalahan sistem penghantaran obat yang bersifat tidak selektif, menimbulkan efek samping, serta memiliki kelarutan dan ketersediaan hayati yang buruk (Senapati *et al.*, 2018). Keberhasilan formulasi nanokapsul dipengaruhi oleh konsentrasi dan sifat bahan penyalut, serta metode pembuatan (Marzuki, 2012). Dalam penelitian ini, akan dibahas mengenai metode pembuatan dan bahan penyalut yang digunakan pada formulasi nanokapsul untuk penghantaran agen sitotoksik. Hasil penelusuran pustaka ditampilkan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Hasil penelusuran pustaka sistem nanokapsul untuk penghantaran agen sitotoksik

Zat Aktif	Bahan Penyalut	Metode Pembuatan	Karakteristik	Pustaka
1. Ekstrak delima	PLGA-PEG: 8%	Double emulsion-solvent evaporation	Ukuran: 160±5 nm PDI: 0,084±0,04 Zeta potensial: -13±1,53 mV	Shirode <i>et al.</i> , 2015
Isolat punikalagin (PU)	PLGA-PEG: 4%		Ukuran: 216±3 nm PDI: 0,16±0,04 Zeta potensial: -13,3±1,84 mV	
Isolat ellagic acid (EA)	PLGA-PEG: 8%		Ukuran: 175±3 nm PDI: 0,14±0,03 Zeta potensial: -6,06±0,5 mV	

2. Ekstrak daun gumar ( <i>Gymnema sylvestre</i> )	- NaTPP: 0,5% - Kitosan: 1%	Gelasi ionik	Ukuran: 58-80 nm PDI: 0,474 Zeta potensial: +2,39 mV	Sujima <i>et al.</i> , 2016
3. Kamptotesin	- Heparin: 6% - PLL & PEG: 6% - PEG: 4%	Layer by layer	Ukuran: 160 nm	Parekh <i>et al.</i> , 2014
4. Tetrahidrofurano neolignan grandisin	PLGA: 150 mg	Deposisi antarmuka	Ukuran: 169,5±0,28 nm PDI: 0,141±0,004 Zeta potensial: -10,82±0,43 mV EE: 98,20±0,65%	Stecanella <i>et al.</i> , 2013
5. Lektin	- Kitosan: 0,5% - NaTPP: 0,5%	Gelasi ionik	Ukuran: 298,10 nm PDI: 0,468 Zeta potensial: +21,05 mV EE: 52,435%	Yasin <i>et al.</i> , 2020
6. Pentasiklik triterpene	PCL: 0,5%	Deposisi antarmuka	Ukuran partikel: 122,7 nm PDI: 0,124 Zeta potensial: -7,12 mV	Silva-Filho <i>et al.</i> , 2020
7. Honokiol	PEG-PLGA 15%	Deposisi antarmuka	Ukuran: 125±11,51 nm PDI: 0,19±0,06 Zeta potensial: -6,21±0,97 mV EE: 94,18±1,82%	Haggag <i>et al.</i> , 2020
8. Docetaxel	- Kitosan: 0,2% - NaAlginat: 0,2%	Layer by layer	Ukuran: 354,4±12,98 nm PDI: 0,193±0,014 Zeta potensial: +34,64±1,5 mV EE: 94,45±2,54%	Singh <i>et al.</i> , 2015
9. Lapatinib	PCL: 0,4%	Deposisi antarmuka	Ukuran: 172,8 nm PDI: 0,1 Zeta potensial: -8,28 mV	Buss <i>et al.</i> , 2019
10. Erlotinib	PCL: 0,4%	Deposisi antarmuka	Ukuran: 171 nm PDI: 0,076 Zeta potensial: -8 mV EE: 99,10%	Bruinsmann <i>et al.</i> , 2020

Pada Tabel 1 tertera hasil studi literatur nanokapsul agen sitotoksik. Terdapat beberapa metode pembuatan yang dapat digunakan untuk membuat nanokapsul agen sitotoksik, yakni deposisi antarmuka, *double emulsion-solvent evaporation*, gelasi ionik, serta *layer-by-layer*.

Metode *double emulsion-solvent evaporation* adalah metode yang membentuk nanokapsul melalui proses emulsi ganda, kemudian pelarutnya dihilangkan. Metode ini digunakan untuk mengenkapsulasi obat yang bersifat hidrofilik (Pagels *et al.*, 2015). Pada Tabel 1, metode ini digunakan untuk membuat nanokapsul ekstrak delima, nanokapsul isolat punikalagin dan nanokapsul isolat asam elagik (poin 1). Pembuatan emulsi w/o/w dilakukan dengan bantuan surfaktan *polyvinyl alcohol* (PVA). Menurut Mora-Huertas *et al* (2010), pada jenis w/o/w, pembuatan *double*

*emulsion* dilakukan dengan dua kali penambahan surfaktan, yaitu penambahan surfaktan pertama untuk menstabilkan antarmuka emulsi bagian dalam, dan penambahan surfaktan kedua untuk menstabilkan antarmuka bagian luar.

Metode lainnya adalah gelasi ionik, yang membentuk nanokapsul melalui interaksi antara molekul yang muatannya berlawanan dan tidak memerlukan pelarut organik. Metode ini banyak digunakan untuk mengenkapsulasi ekstrak atau minyak dari tanaman (Detsi *et al*, 2020). Seperti pada Tabel 1, metode ini digunakan untuk membuat nanokapsul ekstrak daun gumar (poin 2) dan lektin (poin 5). Pada prinsipnya, metode ini dilakukan dengan menambahkan larutan polimer bermuatan (natrium tripolifosfat) secara tetes demi tetes dalam kondisi diaduk ke dalam larutan polielektrolit dengan muatan berlawanan (kitosan). Ini menyebabkan timbulnya ikatan silang di antara kedua polimer tersebut dan membentuk partikel nanokapsul (Bayraktar *et al.*, 2017).

Metode selanjutnya adalah *layer-by-layer layer* yang membentuk nanokapsul polielektrolit melalui penambahan lapisan polimer bermuatan positif maupun negatif secara bergantian. Metode ini banyak digunakan untuk mengenkapsulasi zat aktif yang bersifat hidrofobik, maupun zat aktif hidrofilik yang ditujukan untuk *sustained release* (Agarwal *et al.*, 2008). Pada Tabel 1, metode ini dilakukan untuk membuat nanokapsul kamptotesin (poin 3) dan docetaxel (poin 8). Pada metode *layer-by-layer*, bahan inti yang bermuatan akan ditambahkan polielektrolit yang muatannya berlawanan, sehingga terjadi interaksi elektrostatik. Pada penelitian nanokapsul kamptotesin (poin 8), lapisan terakhir dari nanokapsul adalah berupa salutan PEG (dengan proses PEGilasi). PEG memiliki ekor hidrofilik yang berfungsi mencegah agregasi partikel, karena kemampuannya untuk menolak gaya elektrostatik dari cangkang polielektrolit pada metode ini. PEG juga akan menstabilkan koloid saat penambahan polielektrolit yang muatannya berlawanan (Shutava *et al.*, 2012).

Metode lainnya yaitu deposisi antarmuka yang membentuk nanokapsul melalui penambahan fase organik secara perlahan ke fase air. Metode ini dapat digunakan untuk mengenkapsulasi obat yang bersifat hidrofobik (Mora-Huertas *et al.*, 2010). Pada Tabel 1, metode ini digunakan untuk

membuat nanokapsul GRAN (poin 4), pentasiklik triterpen (poin 6), nanokapsul honokiol (poin 7), nanokapsul lapatinib (poin 9) dan nanokapsul erlotinib (poin 10). Proses penyalutan zat aktif pada metode deposisi antarmuka dimulai ketika tegangan antarmuka menurun karena pengaruh penggunaan surfaktan, menyebabkan polimer bermigrasi ke antarmuka fase organik dan fase air. Pelarut organik akan berdifusi dari fase organik ke fase air, menyisakan zat aktif di fase organik. Polimer yang telah ada di antarmuka kemudian membentuk membran nanokapsul (Fessi *et al.*, 1989).

### **Bahan Penyalut pada Nanokapsul Agen Sitotoksik**

Pada Tabel 1, terdapat beberapa jenis bahan penyalut yang dapat digunakan untuk membuat nanokapsul agen sitotoksik antara lain PLGA, kombinasi PLGA-PEG, PLL-PEG, PCL, kitosan-natrium tripolifosfat dan kitosan-natrium alginat.

Nanokapsul GRAN pada poin 4 (Tabel 1) menggunakan PLGA sebagai bahan penyalut. PLGA banyak dimanfaatkan dalam bidang nanoteknologi karena sifatnya yang *biodegradable*. Hal ini disebabkan karena PLGA akan dihidrolisis di dalam tubuh menjadi monomer aslinya, yaitu asam laktat dan asam glikolat. Asam laktat dan asam glikolat merupakan produk hasil metabolisme di dalam tubuh pada kondisi fisiologis normal. Toksisitas PLGA rendah, biokompatibel dan mampu menjaga obat dari degradasi (Lu *et al.*, 2009; Thakur dan Thakur, 2015:154-155).

Nanokapsul ekstrak dan isolat delima pada poin 1, serta nanokapsul honokiol pada poin 7 (Tabel 1) menggunakan kombinasi bahan penyalut PEG-PLGA. PEG bersifat biokompatibel dan dapat membantu pelepasan obat melalui difusi (Deng *et al.*, 2020). Polimer PLGA dapat dikombinasikan dengan PEG. Meskipun penggunaan PLGA sebagai pembawa obat aman bagi manusia, tetapi PLGA cepat mengalami opsonisasi karena sifatnya yang hidrofob, sehingga mudah hilang dari peredaran darah dan ada kemungkinan tidak mampu mencapai jaringan target. Untuk itu, digunakan kombinasi dengan PEG yang sifatnya hidrofil. Bagian hidrofil dari PEG akan menyebabkan nanokapsul tidak dapat dikenali oleh makrofag, sehingga opsonisasi menurun dan waktu sirkulasi dalam darah mengalami peningkatan (Mishra, 2016:583;

Howard *et al.*, 2008; Prasetyo *et al.*, 2017).

Bahan penyalut lainnya adalah PLL-PEG yang digunakan pada nanokapsul kamptotesin di poin 3 (Tabel 1). PLL adalah biopolimer kationik yang larut dalam air, mengandung monomer *L-lysine*. Kelebihan PLL adalah kemampuannya yang non-immunogenik, biokompatibel dan *biodegradable*. PLL adalah polimer ideal karena sifatnya yang lambat terdegradasi. Konjugasi PLL dengan PEG menyebabkan toksisitas PLL menurun dan memperpanjang sirkulasi sistemik (Zheng *et al.*, 2021; Reineke dan Davis, 2012). Proses penyalutan PLL-PEG dalam pembentukan nanokapsul polielektrolit dikombinasikan dengan heparin. PLL-PEG berperan sebagai polikation, sementara heparin berperan sebagai polianion (Parekh *et al.*, 2014).

Selain itu, terdapat polimer PCL yang digunakan dalam nanokapsul pentasiklik triterpen, lapatinib, dan erlotinib (Tabel 1 poin 6, 9, dan 10). PCL bersifat non-toksik, biokompatibel, lambat terdegradasi, memberikan permeabilitas tinggi pada obat yang diproteksi dan berefek pada peningkatan respons farmakologis (Thakur dan Thakur, 2015:256; Pohlmann *et al.*, 2013).

Nanokapsul ekstrak daun gurma, lektin dan docetaxel (Tabel 1) menggunakan kitosan sebagai bahan penyalut. Pada Tabel 1 poin 2 dan poin 5, nanokapsul ekstrak daun gurma dan nanokapsul lektin menggunakan bahan penyalut kitosan yang dikombinasikan dengan natrium tripolifosfat. Ini disebabkan karena natrium tripolifosfat memiliki banyak muatan negatif yang akan berinteraksi secara ionik dengan kitosan dan membentuk tautan silang. Kitosan terlebih dahulu dilarutkan dalam asam asetat karena kelarutannya adalah dalam 1-2% asam asetat, serta untuk memperoleh kation dari kitosan tersebut (Saisa *et al.*, 2019; Debnath *et al.*, 2011). Saat kitosan terlarut dalam asam asetat, gugus amina ( $\text{NH}_2$ ) akan berubah menjadi gugus  $\text{NH}_3^+$  yang terionisasi positif, kemudian akan terjadi interaksi ionik dengan obat. Akan tersisa gugus amonium yang bebas dan tolak-menolak, sehingga kompleks nanopartikel yang terbentuk menjadi lemah. Kekurangan tersebut dapat diatasi dengan penambahan penaut silang, salah satunya yaitu natrium tripolifosfat, sehingga muatan positif kitosan yang tersisa akan stabil (Alauddin dan Widiarti, 2014).

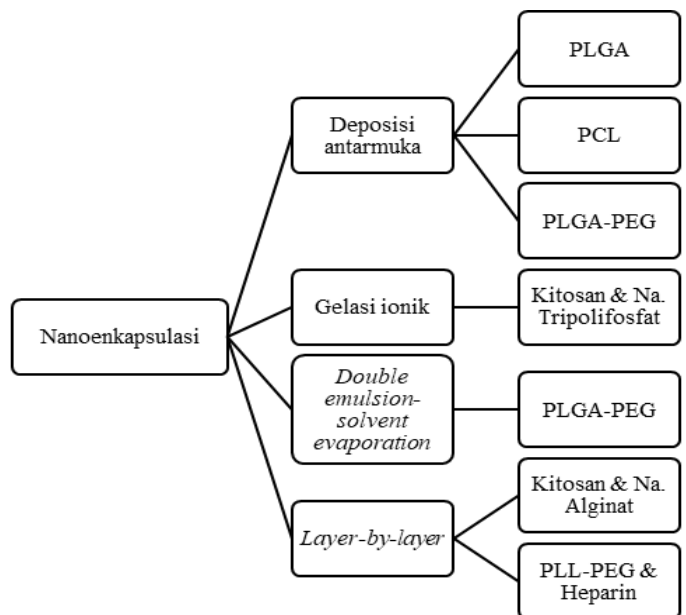
Pada Tabel 1 poin 8, nanokapsul docetaxel menggunakan bahan penyalut kitosan yang

dikombinasikan dengan natrium alginat. Kitosan mudah mengalami disolusi di pH rendah saluran cerna. Alginat bersifat biokompatibel, *biodegradable*, tetapi mudah terdegradasi di kondisi pH tinggi. Keduanya dikombinasikan untuk mengatasi kekurangan tersebut. Dalam nanokapsul polielektrolit, kitosan berperan sebagai polikation dan natrium alginat berperan sebagai polianion, keduanya membentuk sistem penghantaran polielektrolit yang lebih stabil (Liu *et al.*, 2013; Chai *et al.*, 2017).

Dari segi karakteristik, pada Tabel 1, semua nanokapsul memenuhi syarat ukuran partikel karena ada pada rentang 58-370 nm. Ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa ukuran nanokapsul secara umum ada di rentang 100-500 nm (Pathak *et al.*, 2019:36). Semua nanokapsul juga memenuhi syarat PDI (*Polydispersity Index*) atau keseragaman ukuran partikel, karena ada pada rentang 0,076-0,474. Ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa nilai PDI harus di bawah 0,7 dan menandakan distribusi ukuran partikel yang homogen (Danaei *et al.*, 2018). Zeta potensial yaitu muatan partikel permukaan yang tersebar di medium pendispersi, ada pada rentang -13,3 mV hingga +35 mV. Ini menandakan beberapa nanokapsul tidak memenuhi syarat, karena syarat nilai zeta potensial yang baik adalah <-30 mV atau >+30 mV agar partikel saling tolak menolak dan stabil. Hanya ada satu nanokapsul yang memenuhi syarat zeta potensial yaitu nanokapsul docetaxel yang menggunakan polimer kitosan-natrium alginat dan metode pembuatan *layer-by-layer* (Tabel 1 poin 8). Tetapi, pengukuran zeta potensial bukanlah pengukuran yang mutlak untuk kestabilan nanokapsul. Untuk memastikan stabilitas nanokapsul lainnya, perlu dilakukan uji stabilitas lebih lanjut (Kathe *et al.*, 2014). Efisiensi enkapsulasi (%EE) yaitu kemampuan bahan penyalut dalam menjerap obat. Dari Tabel 1, terlihat bahwa semua nanokapsul memenuhi persyaratan %EE karena nilainya >90%, kecuali pada nanokapsul lektin (Tabel 1 poin 5) dengan %EE sebesar 52,435%. Nilai %EE >90% menandakan mayoritas bahan aktif telah terjerap di dalam sistem (Priani *et al.*, 2019). Nilai %EE kecil pada nanokapsul lektin dapat disebabkan karena konsentrasi natrium tripolifosfat yang digunakan rendah, sehingga menyebabkan kurangnya tautan silang antara kitosan dan natrium tripolifosfat. Akibatnya,

persentase lektin yang terjerap tidak banyak (Yasin *et al.*, 2020).

Karakteristik nanokapsul yang telah dijelaskan sebelumnya menandakan metode pembuatan dan bahan penyalut yang digunakan secara umum dapat menghasilkan nanokapsul dengan karakteristik yang baik. Pemilihan metode pembuatan dilakukan berdasarkan karakteristik bahan yang akan disalut, seperti stabilitas dan viskositas zat aktif (jika zat aktif berbentuk cairan), bentuk dan ukuran partikel (jika zat aktif berbentuk padatan), densitas, reaktivitas, serta kelarutan zat aktif (Mishra, 2016:28-29). Pada akhirnya, untuk dapat menentukan metode pembuatan dan bahan penyalut terbaik, perlu dilakukan optimasi percobaan. Rekapitulasi metode pembuatan dan polimer yang digunakan pada jurnal nanokapsul untuk penghantaran agen sitotoksik ditampilkan pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Rekapitulasi metode pembuatan dan polimer yang digunakan pada jurnal nanokapsul agen sitotoksik

#### 4 KESIMPULAN

Dari hasil studi literatur yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa nanokapsul agen sitotoksik dapat dibuat dengan beberapa metode, seperti *layer-by-layer*, gelasi ionik, deposisi antarmuka serta *double emulsion-solvent evaporation*. Metode pembuatan dipilih berdasarkan karakteristik bahan yang akan disalut. Beberapa bahan penyalut yang dapat digunakan pada pembuatan nanokapsul agen sitotoksik adalah

PLGA, PLGA-PEG, PLL-PEG, PCL, kitosan-natrium tripolifosfat, serta kitosan-natrium alginat, dengan sifat yang biokompatibel, tidak toksik, non-imunogenik, lambat terdegradasi di dalam tubuh, mampu meningkatkan permeabilitas, serta stabilitas dari zat aktif. Nanokapsul dengan karakteristik yang baik dapat dihasilkan dari penggunaan metode pembuatan dan konsentrasi bahan penyalut yang tepat.

## ACKNOWLEDGE

Terima kasih kepada Ibu apt. Sani Ega Priani, M.Si. dan Ibu apt. Ratih Aryani, M.Farm. selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan kepada penulis selama penulisan artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, A., Lvov, Y., Sawant, R. dan Torchilin, V. (2008). 'Stable Nanocolloids of Poorly Soluble Drugs with High Drug Content Prepared Using the Combination of Sonication and Layer-by-Layer Technology', *Journal of Controlled Release*, Vol. 128, 255-260.
- Alauhdin, M. dan Widiarti, N. (2014). 'Sintesis dan Modifikasi Lapis Tipis Kitosan-Tripolifosfat', *Jurnal MIPA*, Vol. 37, No. 1, 46-52.
- Bayraktar, O., Erdogan, I., Kose, M.D. dan Kalmaz, G. (2017). 'Nanocarriers for Plant-Derived Natural Compounds', *Nanostructures for Antimicrobial Therapy*, 395-412.
- Bruinsmann, F.A., Buss, J.H., Souto, G.D., *et al.* (2020). 'Erlotinib-Loaded Poly( $\epsilon$ -Caprolactone) Nanocapsules Improve In Vitro Cytotoxicity and Anticlonogenic Effects on Human A549 Lung Cancer Cells', *AAPS PharmSciTech*, Vol. 21, No. 229, 1-12.
- Buss, J.H., Begnini, K.R., Bruinsmann, F.A., *et al.* (2019). 'Lapatinib-Loaded Nanocapsules Enhances Antitumoral Effect in Human Bladder Cancer Cell', *Frontiers in Oncology*, Vol. 9, No. 203, 1-10.
- Chai, F., Sun, L., He, X., *et al.* (2017). 'Doxorubicin-Loaded Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid) Nanoparticles Coated with Chitosan/Alginate by Layer by Layer Technology for Antitumor Applications', *International Journal of Nanomedicine*, Vol. 12, 1791-1802.
- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., *et al.* (2018). 'Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems', *Pharmaceutics*, Vol. 10, No. 57, 1-17.
- Debnath, S., Kumar, R.S. dan Babu, M.N. (2011). 'Ionotropic Gelation - A Novel Method to Prepare Chitosan Nanoparticles', *Research Journal of Pharmacy and Technology*, Vol. 4, No. 4, 492-495.
- Deng, S., Gigliobianco, M.R., Censi, R. dan Martino, P.D. (2020). 'Polymeric Nanocapsules as Nanotechnological Alternative for Drug Delivery System: Current Status', Challenges and Opportunities, *Nanomaterials*, Vol. 10, 847.
- Detsi, A., Kavetsou, E., Kostopoulou, I., *et al.* (2020). 'Nanosystems for the Encapsulation of Natural Products: The Case of Chitosan Biopolymer as a Matrix', *Pharmaceutics*, Vol. 12, No. 669, 1-48.
- Fessi, H., Puisieux, F., Devissaguet, J.Ph., *et al.* (1989). 'Nanocapsule Formation by Interfacial Polymer Deposition Following Solvent Displacement', *International Journal of Pharmaceutics*, No. 55. R1-R4.
- Haggag, Y.A., Ibrahim, R.R. dan Hafiz, A.A. (2020). 'Design, Formulation and In Vivo Evaluation of Novel Honokiol-Loaded PEGylated PLGA Nanocapsules for Treatment of Breast Cancer', *International Journal of Nanomedicine*, Vol. 15, 1625-1642.
- Howard, M.D., Jay, M., Dziubla, T.D. dan Lu, X. (2008). 'PEGylation of Nanocarrier Drug Delivery Systems: State of the Art', *Journal of Biomedical Nanotechnology*, Vol. 4, 133-148.
- Kathe, N., Henriksen, B. dan Chauhan, H. (2014). 'Physicochemical Characterization Techniques for Solid Lipid Nanoparticles: Principles and Limitation', *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1-11.
- Katzung, B.G., Masters, S.B. dan Trevor, A.J. (2012). *Farmakologi Dasar & Klinik*, Edisi 10, terjemahan Ricky Soeharsono *et al.*,

- Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Kothamasu, P., Kanumur, H., Ravur, N., *et al.* (2012). 'Nanocapsules: The Weapons for Novel Drug Delivery Systems', *Bio Impacts*, Vol. 2, No. 2, 71-81.
- Liu, W., Liu, J., Liu, W., Li, T. dan Liu, C. (2013). 'Improved Physical and in Vitro Digestion Stability of a Polyelectrolyte Delivery System Based on Layer-by-Layer Self-Assembly Alginate-Chitosan-Coated Nanoliposomes', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 61, No. 17, 4133-4144.
- Lu, J.M., Wang, X., Muller, C.M., *et al.* (2009). 'Current Advances in Research and Clinical Applications of PLGA-Based Nanotechnology', *Expert Reviews Mol. Diagn.*, Vol. 9, No. 4, 325-341.
- Marzuki, I. (2012). *Pelepasan Terkendali Kalium Klorida dalam Mikrosfer Kitosan dengan Metode Tautan Silang*. [Skripsi]. Universitas Indonesia, Jakarta.
- Mishra, M. (2016). *Handbook of Encapsulation and Controlled Release*, CRC Press, Florida.
- Mora-Huertas, C.E., Fessi, H. dan Elaissari, A. (2010). 'Polymer-Based Nanocapsules for Drug Delivery', *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 385, 113-142.
- Pagels, R.F. dan Prud'homme, R.K. (2015). 'Polymeric Nanoparticles and Microparticles for The Delivery of Peptides, Biologics, and Soluble Therapeutics', *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, Vol. 219, 519-535.
- Parekh, G., Pattekari, P., Joshi, C., *et al.* (2014). 'Layer-by-Layer Nanoencapsulation of Camptothecin with Improved Activity', *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 465, 218-227.
- Pathak, C., Vaidya, F.U. dan Pandey, S.M. (2019). *Mechanism for Development of Nanobased Drug Delivery System*, Elsevier Inc.
- Pohlmann, A.R., Fonseca, F.N., Paese, K., *et al.* (2013). 'Review: Poly( $\epsilon$ -Caprolactone) Microcapsules and Nanocapsules in Drug Delivery', *Expert Opinion Drug Delivery*, Vol. 10, No. 5, 623-638.
- Prasetyo, Y.A., Husni, P. dan Mita, S.R. (2017). 'Long-Circulating Nanopartikel Menggunakan Polimer PLGA (Poly-Lactic-Co-Glycolic Acid) dan Poloxamer', *Farmaka*, Vol. 15, No. 1, 237-247.
- Priani, S.E., Aprilia, S., Aryani, R. dan Purwanti, L. 'Antioxidant and Tyrosinase Inhibitory Activity of Face Serum Containing Cocoa Pod Husk Phytosome (Theobroma cacao L.)', *J Appl Pharm Sci*, Vol. 9, No. 10: 110-115.
- Reineke, T.M. dan Davis, M.E. (2012). 'Nucleic Acid Delivery via Polymer Vehicles', *In Polymer Science: A Comprehensive Reference*, Vol. 9, 497-527.
- Saisa, S., Agusnar, H., Alfian, Z. dan Nainggolan, I. (2019). *The Effect of Acetic Acid Ratio in The Electrodeposition Process of Chitosan/ZnO*, paper presented to the International Conference on Education, Science and Technology, Banda Aceh, Aceh, Indonesia, 17-18 October 2018.
- Senapati, S., Mahanta, A.K., Kumar, S. dan Maiti, P. (2018). 'Controlled Drug Delivery Vehicles for Cancer Treatment and Their Performance', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, Vol. 3, No. 7, 1-19.
- Shirode, A.B., Bharali, D.J., Nallanthighal, S., *et al.* (2015). 'Nanoencapsulation of Pomegranate Bioactive Compounds for Breast Cancer Chemoprevention', *International Journal of Nanomedicine*, Vol. 10, 475-484.
- Shutava, T.G., Pattekari, P.P., Arapov, K.A. *et al.* (2012). 'Architectural Layer-by-Layer Assembly of Drug Nanocapsules with PEGylated Polyelectrolytes', *Soft Matter*, Vol. 8, 9418-9427.
- Silva-Filho, C.J.A., Freitas, P.G.C., Olivera, F.C.E., *et al.* (2020). 'Nanoencapsulation of Triterpene  $3\beta,6\beta,16\beta$ -trihydroxylup-20(29)-ene from *Combretum leprosum* as Strategy to Improve Its Cytotoxicity Against Cancer Cell Lines', *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 30, 1-5.
- Singh, S.K., Banala, V.T., Gupta, G.K., *et al.* (2015). 'Development of Docetaxel Nanocapsules for Improving In Vitro Cytotoxicity and Cellular Uptake in MCF-7 Cells', *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1-10.
- Stecanella, L.A., Taveira, S.F., Marreto, R.N., *et al.* (2013). 'Development and

- Characterization of PLGA Nanocapsules of Grandisin Isolated from *Viola Surinamensis*: In Vitro Release and Cytotoxicity Studies', *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, Vol. 23, No. 1, 153-159.
- Sujima, A.A., Sahl, S.V. dan Venkatachalam, P. (2016). 'Synthesis of Bioactive Chemicals Cross-linked Sodium Tripolyphosphate (TPP) - Chitosan Nanoparticles for Enhanced Cytotoxic Activity against Human Ovarian Cancer Cell Line (PA-1)', *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*, Vol. 7, No. 6, 1-9.
- Thakur, V.K. dan Thakur, M.K. (2015). *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies*, Scrivener Publishing, Beverly.
- Wang, Y., Li, P., Tran, T.T.D., et al. (2016). 'Review: Manufacturing Techniques and Surface Engineering of Polymer Based Nanoparticles for Targeted Drug Delivery to Cancer', *Nanomaterials*, Vol. 6, No. 26, 1-18.
- Yasin, U., Bilal, M., Bashir, H., et al. (2020). 'Preparation and Nanoencapsulation of Lectin from *Lepidium sativum* on Chitosan-Tripolyphosphate Nanoparticle and Their Cytotoxicity against Hepatocellular Carcinoma Cells (HepG2)', *BioMed Research International*, Vol. 2020, 1-11.
- Zheng, M., Pan, M., Zhang, W., et al. (2021). 'Poly( $\alpha$ -L-lysine)-Based Nanomaterials for Versatile Biomedical Applications: Current Advances and Perspectives', *Bioactive Materials*, Vol. 6, 1878-1909.
- R Fathan Said, Darma Gita Cahya Eka, Kodir Reza Abdul. (2021). *Formulasi sediaan Cuka Buah Kopi Menggunakan Ragi (*Saccharomyces cerevisiae*) dan Bakteri (*Acetobacter aceti*)*. jurnal Riset Farmasi, 1(1), 38-45.