

## Pembuatan Nanopartikel dan Karakterisasi Senyawa Kompleks 2,8-Bis(2-Chlorobenzoyl)-N4,N10-Dimethyl-1,7-Dioxa-5,11-Dithia-3,9-Diaza-6-Platinaspiro [5.5] Undecane - 4,10 - Diamine - Platinum (II) Sebagai Aktivitas Antikanker Payudara

Anggi Anggriani Widiastuti, Ruswanto Ruswanto\*, Anindita Tri Kusuma Pratita  
Fakultas Farmasi Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, Jl. Cilolohan No. 36, 321013,  
Tasikmalaya, Indonesia

\*Corresponding author : ruswanto@universitasbth-bth.ac.id

### Abstract

The complex compound 2,8-Bis(2-Chlorobenzoyl)-N4,N10-Dimethyl-1,7-Dioxa-5,11-Dithia -3,9-Diaza-6- Platinaspiro[5.5]-Undecane-4,10 - Diamine - Platinum (II) is synthesized from 1-2-chlorobenzoyl- thiourea with platinum metal, and the constraints of the compound formed as an anticancer are related to its lipophilicity as well as the low stability of the compound complex in the gastrointestinal tract, which ultimately results in minimal bioavailability. The aim of this research is to improve the stability of the complex compound and its solubility in order to deliver the drug precisely to the target and maximize the utilization of the complex compound as an anticancer drug. The complex compound was characterized by FTIR Spectrophotometry and Mass Spectroscopy with a yield of 29.089%. The solution used to overcome the problem of solubility of complex compounds is to develop nanoemulsions through the Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) technique. The nanoparticles of Platinum complex compounds developed have characterizations including particle size of 10–20 nm, polydispersion index less than 0.5, and zeta potential greater than (-20) mV.

**Keywords:** Platinum Metal, Thiourea, Anticancer; Complex Synthesis; Nanoparticles SNEDDS..

### Abstrak

Senyawa kompleks 2,8-Bis(2-Chlorobenzoyl)-N4,N10-Dimethyl-1,7-Dioxa-5,11-Dithia-3,9- Diaza-6-Platinaspiro[5.5]Undecane-4,10-Diamine-Platinum(II) disintesis dari 1-2-chlorobenzoyl-thiourea dengan logam platinum, kendala dari senyawa yang terbentuk sebagai antikanker ini berhubungan dengan sifat lipofilisitasnya yang dilihat dari nilai Log P 6,82 dan nilai CaCO<sub>2</sub> yang rendah di dalam saluran pencernaan, yang pada akhirnya mengakibatkan ketersediaan hayati yang minim. Tujuan penelitian ini adalah untuk meningkatkan kelarutan agar dapat menghantarkan obat secara tepat kedalam target dan memaksimalkan pemanfaatan senyawa kompleks sebagai antikanker. Senyawa kompleks 2,8-Bis (2-Chlorobenzoyl)-N4 ,N10-Dimethyl-1,7-Dioxa-5,11 -Dithia-3,9-Diaza-6-Platinaspiro [5.5] Undecane-4,10 -Diamine-Platinum(II) dilakukan uji karakteristik Spektrofotometri FTIR, Spektroskopi Massa dan %yield hasil sintesis sebesar 29,089%. Solusi yang digunakan untuk mengatasi masalah kelarutan senyawa kompleks adalah dengan mengembangkan nanoemulsi melalui teknik Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS). Hasil pembuatan nanopartikel senyawa kompleks 2,8-Bis (2-Chlorobenzoyl)-N4,N10-Dimethyl -1,7-Dioxa-5,11-Dithia-3,9-Diaza-6-Platinaspiro [5.5] Undecane-4,10- Diamine-Platinum(II) yang dikembangkan memiliki karakterisasi meliputi ukuran partikel 20 nm, indeks polidispersi kurang dari 0.5 dan zeta potensial lebih dari (-20) mV yang dapat distabilkan secara steril oleh adanya surfaktan.

**Kata kunci:** Logam Platinum, Thiourea, Antikanker, Sintesis Senyawa Kompleks, Nanopartikel, SNEDDS

## PENDAHULUAN

Kasus kanker di Indonesia pada tahun 2040 akan diperkirakan akan mengalami peningkatan mencapai 645.000 kasus. Berdasarkan hasil catatan WHO kanker payudara adalah kasus yang memiliki angka kejadian paling tinggi di Indonesia sebesar 65.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus kanker di Indonesia (Shinta, 2022). Penemuan obat baru sebagai anti kanker yang lebih aktif, selektif dan efek sampingnya minimal melalui sintesis obat anti kanker telah dilakukan seperti pada penelitian yang telah dilakukan (Abdullah *et al.*, 2021) senyawa 1-(2-chlorobenzoyl-3-methylthiourea) berhasil disintesis serta dilakukan uji sitotoksik pada kanker payudara (Ruswanto *et al.*, 2014). Senyawa thiourea dapat direaksikan dengan logam yang menghasilkan senyawa kompleks dengan aktivitas antikanker yang lebih baik, senyawa kompleks terbentuk dari reaksi antara ligan dengan logam melalui ikatan kovalen koordinasi.

Kompleks dari platinum (ii) dengan (1-(2-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea) telah berhasil disintesis dan dilakukan karakterisasi serta pengujian sitotoksik terhadap kanker payudara (Rachman, Arintonang and Koleangan, 2017). Hasil penelitian ini telah memprediksi bahwa senyawa 2,8-bis(2-chlorobenzoyl)-n<sub>4</sub>,n<sub>10</sub>-dimethyl-1,7-dioxo-5,11-dithia-3,9-diazaplatinasp[5.5]undecane-4,10-diamine) memiliki nilai Human Intestinal Absorption, VD<sub>ss</sub> yang baik namun nilai permeabilitas CaCO<sub>2</sub> memiliki nilai yang kurang baik, serta nilai log P 6,82 yang menunjukkan bahwa senyawa kompleks ini memiliki kelarutan dalam air yang kurang baik. Maka diperlukannya peningkatan dari penyerapan obat untuk memaksimalkan senyawa sebagai antikanker dan untuk meningkatkan kemampuan obat dalam mencapai aksinya, dapat dilakukan dengan modifikasi ukuran partikel yaitu membuat sediaan dalam ukuran nanopartikel. Peningkatan luas permukaan aktif dari suatu material itu dapat disebabkan oleh ukuran dari

suatu partikel, suatu partikel akan mengalami peningkatan luas permukaan jika memiliki ukuran partikel yang kecil. Pembuatan nanopartikel dari kompleks platinum ini dilakukan menggunakan metode SNEDDS (Self Nanoemulsifying Drug Delivery System), metode ini digunakan karena senyawa yang akan digunakan untuk nanopartikel termasuk kedalam kelas BCS II yang memiliki kelarutan yang kurang baik dan nilai permeabilitas yang baik, sehingga kelarutan dapat diperbaiki dengan dibuat nanoemulsi. dan dilakukan karakterisasi menggunakan PSA untuk melihat ukuran nanopartikel, ZETA Potensial dilakukan untuk melihat muatan dan stabilitas dari nanoemulsi (Nuraeni *et al.*, 2013)

## BAHAN DAN METODE

### Bahan

Bahan yang digunakan untuk sintesis adalah senyawa N-methyl thiourea, 2-Chlorobenzoyl Chloride, Tetrahydrofuran p.a, Trietilamin p.a, K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub>, Asetonitril p.a, DMSO (Dimetilsulfoxida), Aquadest, Natrium Bikarbonat (NaHCO<sub>3</sub>), etanol p.a, Bahan untuk pembuatan nanopartikel adalah sunflower oil, Kromophore RH40, dan PEG 400

### Alat

Timbangan Analitik, Gelas Ukur 10 mL, Gelas Ukur 100 mL, Pipet, Batang Pengaduk, Spatula, Gelas Kimia 100 mL, Set Refluks, Erlenmeyer, Rotary Evaporator, Kertas Saring, Magnetic Stirrer, Hot-Stage Microscopy, Desikator, Corong Bunchner, Labu alas datar 250 mL, *Fourier Infra Red* (FTIR), *MarvinSketch 22.22*, pkCSM, Spektroskopi Massa, Alat yang digunakan untuk pembuatan dan karakterisasi nanopartikel diantaranya Magnetic Stirrer, Kapsul Stirrer, Spuit 1 mL, spuit 10 mL, Vial, *Particle Size Analyzer*(PSA).

### Metode Sintesis Senyawa

Senyawa (1-(2-Chlorobenzoyl-3-Methylthiourea) disintesis melalui reaksi asilasi antara senyawa N-methyl thiourea (0,0314 mol) dan 2-

chlorobenzoyl chloride 2,764 gram (0,0157 mol) yang dilarutkan menggunakan tetrahydrofuran di dalam labu alas datar menggunakan metode refluks selama 7 jam.

Senyawa ligan yang terbentuk digunakan untuk sintesis senyawa kompleks antara  $K_2PtCl_4$  dengan ligan (1-(2-Chlorobenzoyl-3-Methyl thiourea) sintesis senyawa kompleks dilakukan dalam labu alas datar yang terdapat senyawa 1-(2-chlorobenzoyl) - 3 - methylthiourea sebanyak (3,279 mmol) dalam 20 mL asetonitril kemudian dilakukan penambahan kedalam labu alas datar tetes demi tetes  $K_2PtCl_4$  680,65 mg (1,639 mmol) yang dilarutkan didalam 10 mL aquadest. Larutan hasil pencampuran direfluks selama 7 jam, pelarut yang terdapat dalam campuran kemudian diuapkan pada suhu ruang. (Rachman et al., 2017).

#### **Pembuatan Nanopartikel Pembuatan Larutan Kompleks**

Senyawa kompleks platinum yang sudah terbentuk sebanyak 500 mg di dalam DMSO 100 mL hingga homogen diaduk menggunakan magnetic stirrer selama 10 menit untuk mendapatkan konsentrasi senyawa 0,5% b/v

#### **Preparasi Material Nanopartikel**

Nanopartikel dibuat dengan metode SNEDDS dari campuran isotropik minyak, surfaktan, dan kosurfaktan yang dapat secara spontan membentuk sistem nanoemulsi minyak dalam air. Fase minyak yang digunakan adalah sunflower oil, surfaktan yang digunakan adalah Kromophor RH40 dan ko-surfaktan yang digunakan adalah PEG 400 dengan rasio 1:8:1 (Dharmayanti & Martak, 2015)

#### **Pembuatan Nanopartikel Metode SNEDDS**

1ml sunflower oil, 8mL Kromophore RH40 dan 1mL PEG 400 dilakukan stirrer selama 30 menit dengan kecepatan 1000 rpm. Penambahan 1mL senyawa kompleks konsentrasi 0,5% dilakukan setelah campuran isotropic tercampur sempurna dan distirrer selama 30 menit.

Pembuatan nanopartikel metode SNEDDS ini dilanjutkan dengan sonikasi selama 1 jam maka

nanoemulsi akan terbentuk secara spontan ketika terjadi kontak langsung dengan air.

#### **Karakterisasi**

##### **Penentuan Gugus Fungsi dengan Spektroskopi Infra Merah**

Senyawa hasil sintesis sebanyak 5 mg diletakan pada tempat pengujian alat FTIR. Kemudian, diukur spektrum nya pada daerah 4000-400  $cm^{-1}$  khususnya pada daerah *finger print* yang menandakan adanya gugus fungsi baru hasil sintesis senyawa. (Abdullah et al., 2021)

##### **Penentuan Berat Molekul dengan Spektroskopi Massa**

Fase minyak yang digunakan adalah sunflower oil, surfaktan yang digunakan adalah Kromophor RH40 dan ko-surfaktan yang digunakan adalah PEG 400 dengan rasio 1:8:1

#### **Pembuatan Nanopartikel Metode SNEDDS**

1ml sunflower oil, 8mL Kromophore RH40 dan 1mL PEG 400 dilakukan stirrer selama 30 menit dengan kecepatan 1000 rpm. Penambahan 1mL senyawa kompleks konsentrasi 0,5% dilakukan setelah campuran isotropic tercampur sempurna dan distirrer selama 30 menit.

Pembuatan nanopartikel metode SNEDDS ini dilanjutkan dengan sonikasi selama 1 jam maka nanoemulsi akan terbentuk secara spontan ketika terjadi kontak langsung dengan air

#### **Karakterisasi**

##### **Penentuan Gugus Fungsi dengan Spektroskopi Infra Merah**

Senyawa hasil sintesis sebanyak 5 mg diletakan pada tempat pengujian alat FTIR. Kemudian, diukur spektrum nya pada daerah 4000-400  $cm^{-1}$  khususnya pada daerah *finger print* yang menandakan adanya gugus fungsi baru hasil sintesis senyawa. (Abdullah et al., 2021)

##### **Penentuan Berat Molekul dengan Spektroskopi Massa**

5 mg sampel didispersikan kedalam 1ml DMSO dan dilarutkan kembali ke dalam 5 ml

methanol lalu dimasukan kedalam instrumen kemudian mengalami penguapan. Selanjutnya ditembakkan sinar elektron dan hasilnya dianalisis dengan melihat spektrum yang terbentuk (Rachman, Aritonang and Koleangan, 2017)

etanol panas dan penguapan. Persen perolehan senyawa hasil sintesis ligan murni bebas dari pengotor setelah dilakukan proses rekristalisasi yaitu 70% sebanyak 2,535 gram. Pemeriksaan hasil dari reaksi dilakukan dengan melihat ciri dari organoleptisnya, yang dapat dilihat pada Tabel 1.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Sintesis Senyawa

Senyawa 1 - (2-Chlorobenzoyl - 3 - Methylthiourea) diperoleh dengan mereaksikan 2-Chlorobenzoyl chloride dan N-Methyl thiourea dengan perbandingan 1:2, reaksinya adalah adanya pembentukan senyawa terprotonasi dari reaksi antara asil klorida dan amina primer pada suasana basa menggunakan trietilamin sebagai katalis, digunakan metode refluks pada komponen 100°C karena suhu ini merupakan suhu yang

optimum untuk reaksi (Fessenden RJ et al. 1997) reaksi berjalan dengan baik selama 7 jam (Dutta, 2017). Dilanjutkan dengan rotary evaporator yang bertujuan untuk menghilangkan pelarut tertrahidrofuran.

Pada saat berlangsungnya reaksi akan dibebaskan HCl sebagai produk samping dari reaksi antara 2-Chlorobenzoyl chloride yang bereaksi dengan N-Methylthiourea (Shrivastava, 2022) maka dilakukan penambahan tetes demi tetes Natrium Bicarbonat untuk menetralkan HCl hasil samping dari reaksi. Habisnya HCl ditandai dengan tidak lagi terbentuknya gelembung. Selain itu akan terbentuk juga garam thiourea dan NaHCO<sub>3</sub> yang berlebih maka harus dilakukan pencucian menggunakan aquadest, dilanjutkan dengan rekristalisasi menggunakan etanol panas dan penguapan. Persen perolehan senyawa hasil sintesis ligan murni bebas dari pengotor setelah dilakukan proses rekristalisasi yaitu 70% sebanyak 2,535 gram. Pemeriksaan hasil dari reaksi dilakukan dengan melihat ciri dari organoleptisnya, yang dapat dilihat pada Tabel 1

**Tabel 1.** Hasil pemeriksaan Organoleptis Senyawa Hasil Sintesis

Pemeriksaan	Hasil Pengamatan
Bentuk	Kristal ringan
Bau	-
Warna	Putih

Sintesis senyawa Kompleks 2,8-bis (2-chlorobenzoyl) - n<sub>4</sub>,n<sub>10</sub>-dimethyl -1,7- dioxo - 5,11- dithia -3,9- diaza -6- platinaspiro[5.5] - undecane -4,10- diamine)-Platinum (II) dilakukan menggunakan alat refluks pada suhu 75°C selama 7 jam disertai stirrer yang bertujuan untuk

mengoptimalkan dan mempercepat reaksi yang terjadi, dari reaksi antara senyawa yaitu 1-(2-Chlorobenzoyl-3-Methylthiourea) 3,279 mmol dengan ion logam platinum (II) 1,639 mmol membentuk ikatan kovalen koordinasi karena adanya pemakaian electron .



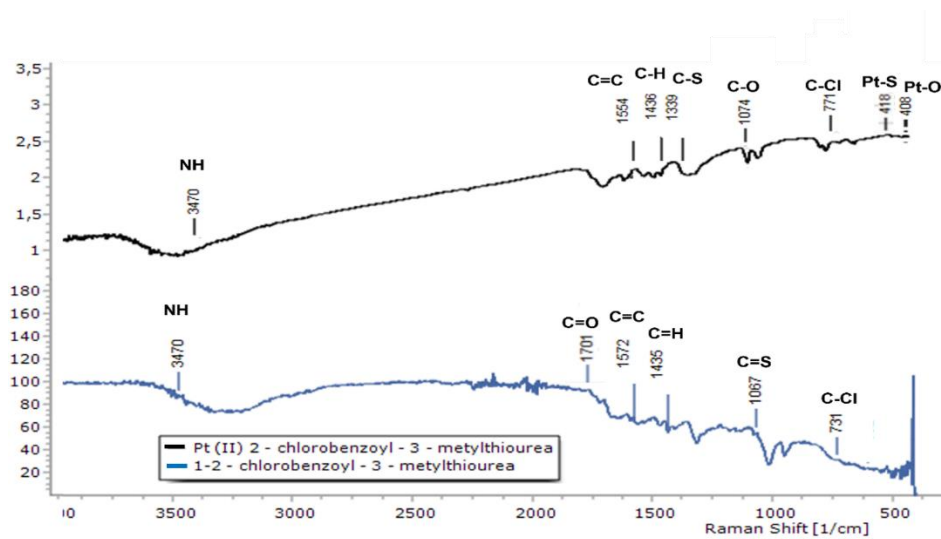
**Gambar 1.** Hasil Sintesis Senyawa Kompleks

### Hasil Spektrofotometri Infra Red

Karakterisasi senyawa dengan FTIR akan memberikan informasi mengenai ikatan kimia yang terkandung dalam senyawa, serta dapat digunakan untuk memverifikasi keberadaan gugus fungsional dan perbedaan dengan ligan sebelum dilakukan sintesis. Karakterisasi dengan FTIR ini dilakukan pada bilangan gelombang 4000-400 yang termasuk gugus penting pada senyawa yaitu C=O pada daerah gelombang  $1067\text{ cm}^{-1}$ , gugus C=S terbaca pada daerah gelombang  $1701\text{ cm}^{-1}$ , NH terbaca pada panjang gelombang  $3470\text{ cm}^{-1}$  C=C terbaca pada bilangan gelombang  $1572\text{ cm}^{-1}$ , C-H terbaca pada bilangan gelombang  $1435\text{ cm}^{-1}$  C-Cl terbaca pada bilangan gelombang  $731\text{ cm}^{-1}$  Gugus-gugus tersebut merupakan gugus-gugus fungsi penyusun senyawa hasil sintesis yakni senyawa 1-(2- chlorobenzoyl)-3-methylthiourea.

Perbandingan gugus fungsi yang terdapat pada senyawa kompleks ditandai daerah IR Tengah (Singh, 2017). Hasil analisis gugus fungsi dengan FTIR ini merupakan suatu pembuktian terbentuknya senyawa yang baru dengan melihat gugus fungsi penyusun senyawa hasil sintesis. Spektrum teridentifikasi gugus-gugus fungsional utama pada senyawa 1-(2-Chlorobenzoyl-3-methylthiourea), gugus utama yang teridentifikasi diantaranya adalah dengan adanya ikatan koordinasi diantara logam pusat Pt(II) dengan ligan 1-(2- chlorobenzoyl-3-methylthiourea) yang teridentifikasi dalam gugus Pt-O yang terbaca dalam bilangan gelombang  $408\text{ cm}^{-1}$  hal ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa vibrasi logam dengan gugus O dari ligan akan muncul pada bilangan gelombang  $600-400\text{ cm}^{-1}$ , gugus Pt-S pada bilangan gelombang  $418\text{ cm}^{-1}$ , gugus C-S yang berada pada bilangan gelombang  $1339\text{ cm}^{-1}$  dan C-O yang berada pada bilangan gelombang  $1074\text{ cm}^{-1}$  yang dapat dilihat pada Gambar 2.



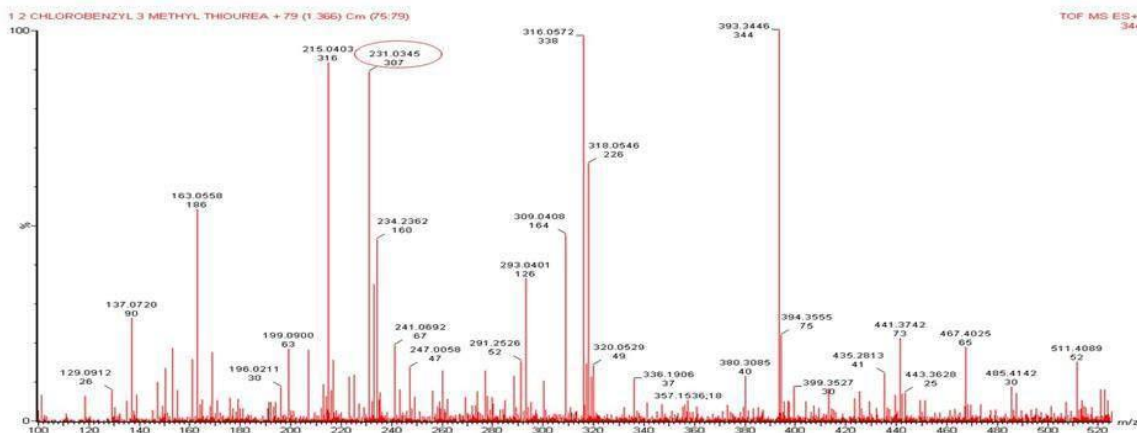


Gambar 2. Hasil Spektrum Spektrofotometri Infra Merah Senyawa

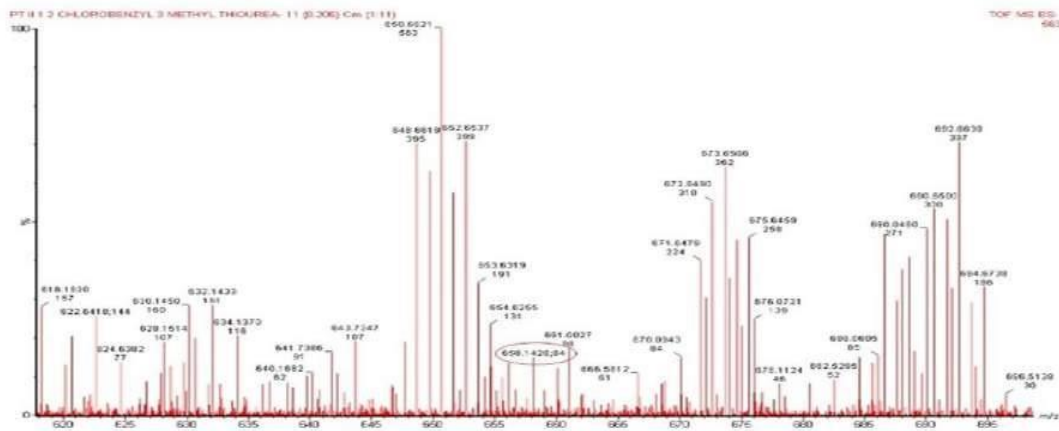
### Hasil Spektroskopi Massa

Ligan 1-(2-chlorobenzoyl-3-methylthiourea) diperoleh berat molekul sebesar 231,0345 g/mol dimana hasil dari sintesis ligan tidak jauh berbeda dengan prediksi ligan 1-(2-chlorobenzoyl-3-methylthiourea) pada software marvin sketch yaitu sebesar 228,69 g/mol hal ini dikarenakan pada senyawa hasil sintesis ligan terdapat fragmen atau unsur tambahan sehingga menambah berat molekul pada saat karakterisasi seperti pada gambar 3 Karakterisasi senyawa 2,8 - bis(2-chlorobenzoyl) -n4,n10- dimethyl -1,7- dioxo - 5,11- dithia -3,9- diaza -6- platinaspiro [5.5] undecane -4,10- diamine) - Platinum(II)

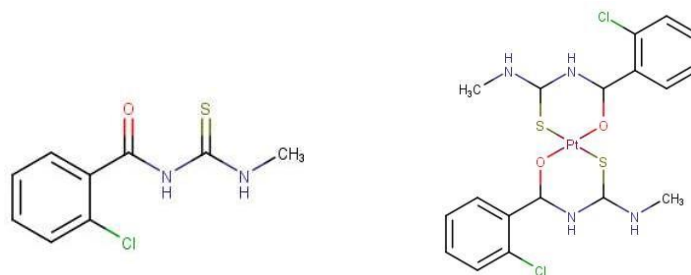
menggunakan spektroskopi massa, ligan diperoleh berat molekul sebesar 658,142 g/mol Dimana hasil dari sintesis ligan tidak jauh berbeda dengan prediksi kompleks 2,8-bis (2-chlorobenzoyl) -n4,n10 - dimethyl - 1,7- dioxo - 5,11 - dithia - 3,9 - diaza - 6 - platinaspiro [5.5]- undecane - 4,10 - diamine - Platinum(II) menggunakan software marvin sketch yaitu sebesar 656,50 g/mol hal ini dikarenakan pada senyawa hasil sintesis kompleks terdapat fragmen atau unsur tambahan berupa dua unsur H sehingga menambah berat molekul pada saat karakterisasi seperti pada Gambar 3 dan Gambar 4



Gambar 3. Hasil Analisis Spektroskopi Masa Senyawa Ligan



**Gambar 4.** Hasil Analisis Spektroskopi Masa Senyawa Kompleks



**Gambar 5.** Prediksi Senyawa yang Terbentuk

## Nanopartikel

Kelarutan obat dan permeabilitas dapat ditingkatkan atau diperbaiki dengan memperkecil ukuran suatu partikel, hal ini dikarenakan ukuran partikel yang kecil dapat meningkatkan luas permukaan aktif secara signifikan, pemberian dalam bentuk lipid juga meningkatkan bioavailabilitasnya dengan melewati penghalang penyerapan. Pemilihan jenis minyak yaitu sunflower oil, surfaktan chremophore RH40 dan kosurfaktan PEG 400 dengan mekanisme pembentukan nanopartikel, dimulai dengan pembentukan emulsi campuran dari obat, minyak, surfaktan dan kosurfaktan ketika masuk kedalam saluran pencernaan akan menyebabkan komponen SNEDDS membentuk emulsi spontan, hal ini terjadi karena sifat permukaan surfaktan dan kosurfaktan yang memfasilitasi pencampuran minyak dengan cairan usus. Ukuran partikel akan berkurang membentuk partikel-partikel yang kecil berukuran nano yang disebabkan oleh sifat

surfaktan dan kosurfaktan yang mengurangi tegangan permukaan. Obat yang berada dalam campuran isotropik akan dienkapsulasi untuk melindungi obat dari pengaruh enzim pencernaan dan faktor lainnya yang dapat mengurangi stabilitas dan juga efektivitas obat. Dengan ukuran nanopartikel yang terbentuk memudahkan obat untuk menembus membran sel dan meningkatkan kelarutan dan permeabilitas obat. Setelah melewati membran sel maka obat yang ada dalam emulsi akan diabsorpsi dan didistribusikan kedalam jaringan target didalam tubuh dengan harapan nanoemulsi memiliki laju dan tingkat absorpsi yang lebih baik. Pembentukan nanopartikel self nanoemulsifying melibatkan pembentukan emulsi spontan, pengurangan ukuran partikel menjadi nanoemulsi enkapsulasi, penetrasi membrane dan absorpsi sistemik memungkinkan untuk terjadi peningkatan solubilitas stabilitas dan penyerapan obat,

serta pengiriman yang lebih efektif ke dalam tubuh. Hasil nanopartikel secara organoleptik, nanopartikel kompleks 2,8-bis(2-chlorobenzoyl)-n4,n10-dimethyl-1,7-dioxa-5,11-dithia-3,9-diaza-6-platinaspiro[5.5]undecane-4,10-diamine-Platinum(II) tidak berbau dan jernih, hal ini disebabkan ketika senyawa kompleks sudah tercampur kedalam sistem SNE, maka senyawa akan terlarut pada pembawa minyak serta masuk kedalam inti misel, surfaktan dan kosurfaktan sehingga bau alami dari senyawa kompleks hilang didalam sistem SNE.

### Karakterisasi Nanopartikel

Karakterisasi yang dilakukan terhadap nanopartikel senyawa kompleks diantaranya ukuran partikel, zeta potensial, dan distribusi ukuran partikel. Kompleks 2,8-bis(2-chlorobenzoyl)-n4,n10-dimethyl-1,7-dioxa-5,11-dithia-3,9-diaza-6-platinaspiro[5.5]undecane-4,10-diamine-Platinum(II) adalah  $61,2 \pm 0,1$  nm dengan nilai polidispersi  $0,519 \pm 0,006$ . Ukuran partikel nano kompleks 2,8-bis(2-chlorobenzoyl)-n4,n10-dimethyl-1,7-dioxa-5,11-dithia-3,9-diaza-6-platinaspiro [5.5]undecane-4,10-

diamine-Platinum(II) yang dibuat menggunakan metode Self Nanoemulsifying Drug Delivery Systems memiliki ukuran partikel  $20,5 \pm 0,519$  nm dengan indeks polidispersi sebesar  $0,239 \pm 0,00$

untuk memprediksi stabilitas sampel nanopartikel terutama sistem formulasi pembawa nano yang dimuat obat (Shrivastava, 2022) Berdasarkan hasil pengujian nanopartikel kompleks 2,8-bis(2-chlorobenzoyl)-n4,n10-dimethyl-1,7-dioxa-5,11-dithia-3,9-diaza-6-platinaspiro-[5.5]undecane-4,10-diamine-Platinum(II) memenuhi syarat yakni berada pada nilai  $0,239 \pm 0,007$  menunjukkan bahwa distribusi ukuran globul yang dihasilkan seragam serta bersifat stabil untuk jangka panjang (distribusi ukuran seragam).

Potensi zeta adalah potensi antara permukaan tetesan dan media disperse. Nilai potensial zeta menunjukkan kestabilan fisik dari nanoemulsi yang mengandung gloul-globul terdispersi melalui gaya tolak menolak antara partikel yang memiliki muatan sama ketika bersdekatan (Maharani, 2020; Rodriguez et al., 2019)

**Tabel 2.** Hasil Pengukuran Particle Size Analyzer

Sampel	Ukuran partikel (nm)	Indeks polidispersi (PDI)
Kompleks	$61,2 \pm 0,1$	$0,519 \pm 0,006$
Nano kompleks	$20,5 \pm 0,5$	$0,239 \pm 0,007$

Ukuran dari nanocarrier memainkan peran penting dalam nilai tambah penargetan aktifnya. Sebuah studi menunjukkan bahwa nanocarrier kecil dapat mencapai akumulasi tumor yang lebih besar karena retensi yang lebih baik sehingga untuk ukuran nanopartikel dengan ukuran 20,8 dapat secara efisien masuk ke dalam sitoplasma dan ke situs yang lebih spesifik sehingga memberikan lebih banyak sitotoksitas dalam kasus sel kanker (Shrivastava, 2022).

Indeks polidispersitas menunjukkan distribusi ukuran globul yang seragam dan monodispersi serta apabila mendekati 1 menunjukkan sistem polidispersi (Singh, 2017). Persyaratan untuk nilai indeks polidispersitas sediaan nanopartikel adalah  $<0,5$  (Nukhasanah et al., 2015). Ukuran partikel rata-rata dan indeks polidispersitas merupakan parameter penting dalam studi nanopartikel karena untuk memprediksi stabilitas sampel nanopartikel

terutama sistem formulasi pembawa nano yang dimuat obat (Shrivastava, 2022) Berdasarkan hasil pengujian nanopartikel kompleks 2,8-bis(2-chlorobenzoyl)-n4,n10-dimethyl-1,7-dioxa-5,11-dithia-3,9-diaza-6-platinaspiro-[5.5]undecane-4,10-diamine-Platinum(II) memenuhi syarat yakni berada pada nilai  $0,239 \pm 0,007$  menunjukkan bahwa distribusi ukuran globul yang dihasilkan seragam serta bersifat stabil untuk jangka panjang (distribusi ukuran seragam).

Potensi zeta adalah potensi antara permukaan tetesan dan media disperse. Nilai potensial zeta menunjukkan kestabilan fisik dari nanoemulsi yang mengandung gloul-globul terdispersi melalui gaya tolak menolak antara partikel yang memiliki muatan sama ketika bersdekatan (Maharani, 2020; Rodriguez et al., 2019)



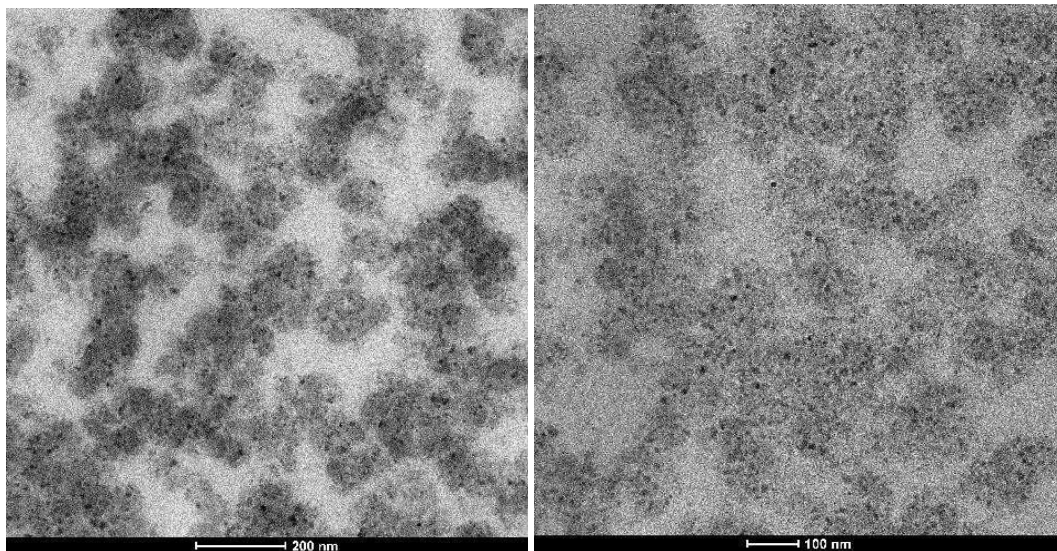
**Tabel 3** Potensial Zeta Senyawa Kompleks

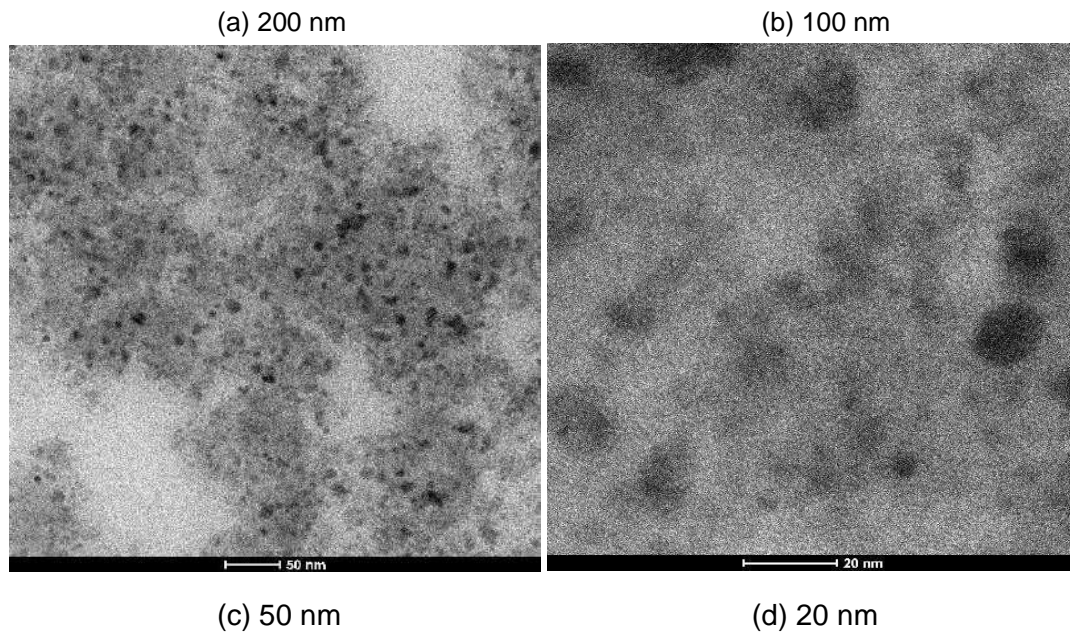
Sampel	Zeta potensial
Kompleks	2,466±0,152
Nano kompleks	-6,033±0,49

Berdasarkan hasil pengukuran nilai potensial zeta perbandingan nanopartikel kompleks 2,8-bis(2-chlorobenzoyl)-n4,n10-dimethyl-1,7-dioxa-5,11-dithia-3,9-diaza-6-platinaspiro[5.5] undecane-4,10-diamine-Platinum(II) berada pada  $2,466 \pm 0,152$ , sedangkan nilai zeta potensial nanopartikel senyawa kompleks adalah  $-6,033 \pm 0,49$  artinya nanopartikel senyawa kompleks ini tidak memiliki kestabilan yang cukup bagus jika dilihat dari nilai potensial zeta karena tidak menunjukkan kekuatan partikel dalam tolak menolak sehingga partikel dapat memiliki kecenderungan untuk membentuk agregasi dan dapat menyebabkan dispersi sediaan yang kurang stabil. Sedangkan nilai zeta potensial yang baik memiliki nilai yang cukup tinggi (positif atau negatif) yang akan mencegah terjadinya pembentukan agregat dari partikel, nilai zeta potensial yang memiliki kestabilan yang baik dari nanodispersi adalah  $\pm 30$

mV atau lebih dari 30 mV dan kurang dari -30 mV (Prasetyowati et al., 2018) Namun nilai potensial zeta pada rentang (-17)-(-5) mV (mendekati 0 mV) distabilkan secara sterik oleh adanya rantai polimer dari surfaktan non-ionik didalam misel (Nurdianti, Aryani and Indra, 2017)

Karakterisasi morfologi nanopartikel 2,8-bis(2-chlorobenzoyl)-n4,n10-dimethyl-1,7-dioxa-5,11-dithia-3,9-diaza-6-platinaspiro [5.5] undecane-4,10-diamine-Platinum(II) dapat dianalisis menggunakan TEM (Transmission Electron Microscopy) yang bertujuan untuk melihat morfologi dan distribusi ukuran partikel pada nanopartikel senyawa kompleks yang dibuat.. Data yang diperoleh berupa morfologi dan distribusi ukuran partikel senyawa kompleks yang ditunjukkan pada gambar 5

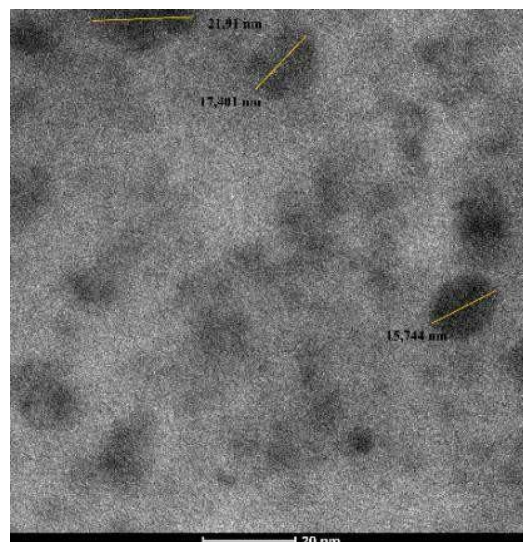




**Gambar 5.** Distribusi ukuran nanopartikel senyawa kompleks *2,8-bis(2-chlorobenzoyl) -n4,n10-dimethyl-1,7-dioxa-5,11-dithia-3,9-diaza-6-platinaspiro[5.5]undecane-4,10-diamine-Platinum(II)*

Pada gambar 5 (a) dengan partikel tersebar merata dengan ukuran yang seragam, hal tersebut tidak menunjukkan bahwa nanopartikel membentuk flokulasi, dan memiliki kestabilan yang baik. Pengamatan morfologi nanopartikel lainnya dilakukan pada skala 100nm seperti pada gambar 5 (b); pada skala

50 nm seperti pada gambar 5 dengan perbesaran 97.000x (c); dan pada skala 20 nm seperti pada gambar 5 dengan perbesaran 400.000x (d) untuk melihat secara spesifik bentuk partikel berbentuk spiral (*Spherical*) yang dianalisis menggunakan *software ImageJ* pada analisis TEM dapat dilihat pada skala 20 nm seperti pada **gambar 6**



**Gambar 6.** Pengukuran skala 20 nm dengan perbesaran 400.000x



## Kesimpulan

Pembuatan nanopartikel dan karakterisasi senyawa kompleks 2,8 - bis (2-chlorobenzoyl) -n<sub>4</sub>,n<sub>10</sub>- dimethyl -1,7- dioxo - 5,11- dithia -3,9- diaza -6- platinaspiro[5.5]-undecane-4,10-diamine-Platinum(II) berhasil dikembangkan dengan metode self nanoemulsifying drug delivery system yang mampu meningkatkan kelarutan dengan ukuran partikel yang dihasilkan adalah 20,5±0,519 nm dan memenuhi persyaratan karakterisasi dengan nilai indeks polidispersi 0,239±0,007, namun dilihat dari kestabilan nilai zeta sebesar -6,033±0,49 mV yang distabilkan secara sterik oleh adanya rantai polimer surfaktan non-ionik didalam misel.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, S.S. *et al.* (2021) 'Analisis Sifat Fisikokimia, Farmakokinetik Dan Toksikologi Pada Percarpium pala (*Myristica fragrans*) Secara Artificial Intelligence', *Chemistry Progress*, 14(2), p. 81. Available at: <https://doi.org/10.35799/cp.14.2.2021.37112>
- Arynta Dharmayanti and Fahimah Martak (2015) 'Sintesis Senyawa Aktif Kompleks Mangan(II) dengan Ligan 2(4-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol', *Jurnal Sains dan Seni ITS*, 4(2), pp. 2337–3520.
- Dutta, A. (2017) 'Fourier Transform Infrared Spectroscopy', in *Spectroscopic Methods for Nanomaterials Characterization*. Elsevier, pp. 73–93. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46140-5.00004-2>.
- Fessenden RJ and Fessenden JS (1997) *Dasar- Dasar Kimia Organik (terjemahan Sukmariah Maun)*. Jakarta: Binarupa Aksara.
- Maharini, R. and Y. (2020) "Pengaruh Konsentrasi PEG 400 Sebagai Kosurfaktan Pada Formulasi Nanoemulsi Minyak Kepayang", *Chempublish Jurnal*, 5, pp. 1–14.
- Nukhasanah *et al.* (2015) "The Development of Chitosan Nanoparticles From Hibiscus Sabdariffa L Calyx Extract From Indonesia and Thailand," *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(5). Shrivastava, A.P.R.P.D.L.B.A.K.V.S.M.J.A.S.G. and S.B. (2022) 'Solid Self-Nano Emulsifying Nanoplatfrom Loaded with Tamoxifen and Resveratrol for Treatment of Breast Cancer', *Pharmaceutics*, 14(7).
- Nuraeni, W. *et al.* (2013) 'Verifikasi Kinerja Alat Particle Size Analyzer (PSA) Horiba LB-550 untuk Penentuan Distribusi Ukuran Nanopartikel'.
- Nurdianti, L., Aryani, R. and Indra, I. (2017) 'Formulasi dan Karakterisasi SNE (Self Nanoemulsion) Astaxanthin dari Haematococcus pluvialis sebagai Super Antioksidan Alami', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 4(1), p. 36. Available at: <https://doi.org/10.29208/jsfk.2017.4.1.168>.
- Prasetiowati, A.L. *et al.* (2018) *Indonesian Journal of Chemical Science Sintesis Nanopartikel Perak dengan Bioreduktor Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (Averrhoa Bilimbi L.) sebagai Antibakteri*, *J. Chem. Sci.* Available at: <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs>.
- Rachman, H.A.A., Aritonang, H.F. and Koleangan, H.S.J. (2017) 'Sintesis Dan Karakterisasi Nanopartikel Platina (Pt) Dari Larutan Kalium Tetrakloroplatinat(II) (K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub>)', *Chem. Prog*, 10(2).
- Rodríguez-Rodríguez, R. *et al.* (2019) 'Mesquite gum/chitosan insoluble complexes: relationship between the water state and viscoelastic properties', *Journal of Dispersion Science and Technology*, 40(9), pp. 1345–1352. Available at: <https://doi.org/10.1080/01932691.2018.1513848>
- Ruswanto *et al.* (2014) 'Sintesis Senyawa 1-(2- klorobenzoyl)-3-metil tiourea sebagai kandidat anti kanker', *Seminar Nasional Kimia* pp. 238–246.
- Shinta, D. (2022) *Karakterisasi dan Studi Komputasi Kompleks Platinum (II)-1(2- Chlorobenzoyl- Methylthiourea) Sebagai Kandidat Antikanker*. Tasikmalaya.
- Singh, Y. *et al.* (2017) "Nanoemulsion: Concepts, Development and Applications in Drug Delivery," *Journal of Controlled Release, Elsevier B.V*, pp. 28–4

