

LAPORAN
PENELITIAN UNGGULAN PERGURUAN TINGGI
TAHUN ANGGARAN 2013



NANOPARTIKEL CHITOSAN - FRAKSI DITERPEN LAKTON HERBA SAMBILOTO
YANG DIBUAT DENGAN METODE *SPRAY DRYING*

PENELITI :

Dra. Retno Sari, MSc., Apt. (0008106303)
Dr. Aty Widyawaruyanti, MSi., Apt. (0026046210)
Dr. Riesta Primaharinastiti, MSi., Apt. (0018047203)
M. Agus Syamsur Rijal, SSi., MSi., Apt. (006076805)

Dibiayai oleh DIPA Universitas Airlangga/Non BOPTN Tahun Anggaran 2013 sesuai dengan
Surat Keputusan Rektor Tentang Kegiatan Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi
Nomor : 7673/UN3/KR/2013, Tanggal 2 Mei 2013

Universitas Airlangga
Oktober 2013

M I B I K
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SUKABAYA

LAPORAN
PENELITIAN UNGGULAN PERGURUAN TINGGI
TAHUN ANGGARAN 2013



**NANOPARTIKEL CHITOSAN - FRAKSI DITERPEN LAKTON HERBA SAMBILOTO
YANG DIBUAT DENGAN METODE *SPRAY DRYING*.**

PENELITI :

Dra. Retno Sari, MSc., Apt. (0008106303)
Dr. Aty Widyawaruyanti, MSi., Apt. (0026046210)
Dr. Riesta Primaharinastiti, MSi., Apt. (0018047203)
M. Agus Syamsur Rijal, SSi., MSi., Apt. (006076805)

**Dibiayai oleh DIPA Universitas Airlangga/Non BOPTN Tahun Anggaran 2013 sesuai dengan
Surat Keputusan Rektor Tentang Kegiatan Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi
Nomor : 7673/UN3/KR/2013, Tanggal 2 Mei 2013**

Universitas Airlangga
Oktober 2013

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Penelitian : Pengembangan Nanopartikel Chitosan - Fraksi Diterpen lakton Herba Sambiloto Yang Dibuat dengan Metode *Spray Drying*

Peneliti / Pelaksana

Nama Lengkap : Dra. Retno Sari, MSc.

NIDN : 0008106303

Jabatan fungsional : Lektor kepala

Program Studi : Farmasi

Nomor HP : 08156586657

Alamat email : retno 1963@yahoo.com

Anggota (1)

Nama Lengkap : Dr. Aty Widyawaruyanti, MSi.

NIDN : 0026046210

Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga

Anggota (2)

Nama Lengkap : Dr. Riesta Primaharinastiti, MSi.

NIDN : 0018047203

Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga

Anggota (3)

Nama Lengkap : M. Agus Syamsur R., SSi., MSi.

NIDN : 006076805

Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga

Institusi Mitra : -

Alamat : -


Penanggung Jawab : Dra. Retno Sari, MSc.

Tahun Pelaksanaan : Tahun ke 2 dari rencana 2 tahun

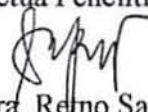
Biaya Tahun Berjalan : Rp. 60.000.000,-

Biaya Keseluruhan : Rp. 95.000.000,-

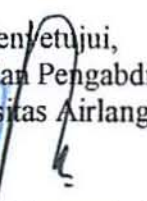
Mengetahui
Dekan Fakultas Farmasi


Dr. Umi Athiyah, MS., Apt.
NIP. 19560407 198103 2 001

Surabaya, 1 Nopember 2013
Ketua Peneliti,


Dra. Retno Sari, MSc., Apt.
NIP. 19630810 198903 2 001

Mengetahui,
Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat
Universitas Airlangga


Dr. Djoko Agus Purwanto, MSi., Apt.
NIP. 19590805 198701 1 001

RINGKASAN

PENGEMBANGAN NANOPARTIKEL CHITOSAN-FRAKSI DITERPEN LAKTON
HERBA SAMBILOTO YANG DIBUAT DENGAN METODE SPRAY DRYING

Retno Sari*, Aty Widyawaruyanti, Riesta Primaharinastiti, M. Agus Syamsur Rijal
Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga
Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60286, Indonesia
Corresponding : *retno_1963@yahoo.com*

Nanopartikel sebagai suatu sistem penghantaran obat merupakan koloid padat berukuran 1 sampai 1000 nm ($< 1 \mu\text{m}$) yang terdiri dari bahan makromolekular dan dapat digunakan dalam pengobatan misalkan ajuvan vaksin atau pembawa obat. Nanopartikel mempunyai stabilitas yang tinggi, kapasitas sebagai pembawa yang baik. Karena ukurannya yang kecil, memungkinkan bahan obat menembus barrier biologis. Chitosan, sebagai pembawa obat dalam sistem nanopartikel mempunyai keuntungan karena bersifat *biodegradable*, biokompatibel, mukoadesif. Nanopartikel chitosan dapat dibentuk dengan menggunakan polianion yang mempunyai berat molekul rendah sebagai penyambung silang ionik. Metode pembuatan nanopartikel dengan sembur kering (*spray drying*) mempunyai kelebihan prosesnya sederhana, menghasilkan partikel yang sferis dan mengalir bebas. (Aghnihotri, 2004, Leon, 2005, Liu, 2008)

Andrographis paniculata Nees (sambiloto) merupakan tanaman obat dengan kandungan utama senyawa diterpen lakton yaitu andrografolida. Pada penelitian uji antimalarial, fraksi diterpen lakton diketahui mempunyai aktivitas antimalaria terhadap parasit *Plasmodium berghei* secara *in vivo*. Pada uji aktivitas granul fraksi diterpen lakton memerlukan frekuensi dosis yang lebih tinggi dibandingkan substansi fraksi diterpen lakton. (Widyawaruyanti, 2001, Widyawaruyanti, 2003).

Pada penelitian ini dibuat nanopartikel dengan bahan alam sebagai bahan aktif yaitu fraksi diterpen lakton dari sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) maupun polimer pembawa yaitu chitosan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mendapatkan formula dan cara pembuatan sehingga dapat diperoleh nanopartikel fraksi diterpen lakton – chitosan dengan ukuran < 1000 nm, berbentuk sferis dengan kandungan obat yang tinggi serta menentukan aktivitas antimalaria dari nanopartikel yang dihasilkan.

Pembuatan nanopartikel fraksi diterpen lakton – chitosan dilakukan dengan metode gelasi ionik dengan tripolifosfat sebagai penyambung silang, selanjutnya dikeringkan dengan pengeringan sembur. Nanopartikel yang dihasilkan dievaluasi ukuran dan morfology serta kadar fraksi diterpen lakton dalam nanopartikel untuk mengetahui efisiensi penjemputan

Dari hasil penelitian di tahun pertama, telah diperoleh komposisi dari formula serta kondisi pengeringan yang dapat menghasilkan partikel nano dengan ukuran antara 350 nm – 900 nm, meskipun terdapat partikel dengan ukuran diatas 1000 nm. Partikel yang dihasilkan mempunyai bentukan sferis dan efisiensi penjemputan 34-37%.

Pada tahun kedua dilakukan optimasi pembuatan nanopartikel dan uji aktivitas anti malaria dari nanopartikel fraksi diterpen lakton – chitosan. Dari hasil beberapa kali pembuatan partikel fraksi diterpen lakton-chitosan diketahui bahwa rata-rata efisiensi penjemputan 30,35%. Sedangkan uji aktivitas antimalaria sedang dalam tahap persiapan hewan coba sampai memenuhi kriteria usia dan berat badan yaitu usia 2 bulan dengan berat 20-25 gram.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF CHITOSAN-DITERPEN LACTON FRACTION NANOPARTICLES OF SAMBILOTO HERB PREPARED BY SPRAY DRYING METHOD

Retno Sari*, Aty Widyawaruyanti, Riesta Primaharinastiti, M. Agus Syamsur Rijal
 Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga
 Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60286, Indonesia
 Corresponding : *retno_1963@yahoo.com*

Nanoparticles as a drug delivery system is a solid colloid with size of 1 to 1000 nm (<1 μm) consisting of macromolecular materials and can be used in the treatment of vaccine adjuvant or drug carriers. Nanoparticles have a high stability, good capacity as carriers. Due to its small size, allowing the ingredients to penetrate biological barriers. Chitosan, as drug carrier has the advantages for its biodegradable, biocompatible, mucoadhesive. Chitosan nanoparticles can be formed using polyanion having a low molecular weight ionic cross linking. Dry powder of nanoparticles can be produced by spray drying. The advantages of spray drying process are simple, and can produce spherical and free-flowing particles. (Aghnihotri, 2004, Leon, 2005, Liu, 2008)

Andrographis paniculata Nees is a medicinal plant with the main compound diterpene lactone andrographolide. The fraction of diterpene lactones is known to have anti-malarial activity against the parasite *Plasmodium berghei*. (Widyawaruyanti 2001)

In this study, nanoparticles were made with natural ingredients as an active ingredient which is the fraction of the diterpene lactone and natural polymer chitosan as carrier. The purpose of this study was to obtain the composition of formula and spray drying condition that could produce dry nanoparticles of diterpene lactone - chitosan with spherical shape and high drug content. Evaluation of anti malarial activity of the particles was also performed. Preparation of nanoparticle fraction diterpene lactone - chitosan was conducted by ionic gelation with tripolyphosphate as cross-linking, then dried by spray drying. The obtained nanoparticles were evaluated for its size and morphology. Drug content was evaluated by HPLC to determine the entrapment efficiency of diterpen lactone in nanoparticles.

From the result of drug content evaluation, it was known that the formula and the drying conditions produced particles with wide range sizes more than 1000 nm but particles with size

between 320 nm - 900 nm was observed which has spherical shape and entrapment efficiency 30.35%. Antimalarial activity test for particles is on going.

Preparation of nanoparticle fraction diterpenelactone-chitosan was conducted by ionic gelation with tripolyphosphate as cross-linker, then dried by spray drying. The obtained nanoparticles were evaluated for its size, morphology and drug entrapment efficiency.

From the results it was known that the formula and the drying conditions could produce nanoparticles with particle size between 320 nm-900 nm, had spherical shape and entrapment efficiency 30,35%. The actimalaria activity test is on going.

Kata kunci : *nanoparticle, chitosan, diterpen lactone, spray drying*

ABSTRAK

PENGEMBANGAN NANOPARTIKEL CHITOSAN-FRAKSI DITERPEN LAKTON HERBA SAMBILOTO YANG DIBUAT DENGAN METODE SPRAY DRYING

Retno Sari*, Aty Widyawaruyanti, Riesta Primaharinastiti, M. Agus Syamsur Rijal

Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga
Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60286, Indonesia

Corresponding : retno_1963@yahoo.com

Pada penelitian ini dibuat nanopartikel dengan bahan alam sebagai bahan aktif yaitu fraksi diterpen lakton dari sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) maupun polimer pembawa yaitu chitosan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mendapatkan formula dan cara pembuatan sehingga dapat diperoleh nanopartikel fraksi diterpen lakton – chitosan dengan ukuran < 1000 nm, berbentuk sferis dengan kandungan obat yang tinggi serta menentukan aktivitas antimalaria dari partikel yang dihasilkan.

Pembuatan nanopartikel fraksi diterpen lakton – chitosan dilakukan dengan metode gelasi ionik dengan tripolifosfat sebagai penyambung silang, selanjutnya dikeringkan dengan pengeringan sembur. Nanopartikel yang dihasilkan dievaluasi ukuran dan morfology serta kadar fraksi diterpen lakton dalam nanopartikel untuk mengetahui efisiensi penjejakan

Dari hasil penelitian ini diketahui bahwa dengan formula serta kondisi pengeringan yang dilakukan dapat menghasilkan partikel dengan rentang ukuran yang luas sampai diatas 1000 nm, akan tetapi terdapat partikel dengan ukuran antara 320 nm – 900 nm, dengan bentuk sferis dan efisiensi penyerapan 30,35 %. Uji aktivitas antimalaria sedang dilaksanakan.

Kata kunci : *nanopartikel, chitosan, fraksi diterpen lakton, spray drying*

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF CHITOSAN-DITERPEN LACTON FRACTION NANOPARTICLES OF SAMBILOTO HERB PREPARED BY SPRAY DRYING METHOD

Retno Sari*, Aty Widyawaruyanti, Riesta Primaharinastiti, M. Agus Syamsur Rijal

Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga
Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60286, Indonesia

Corresponding : retno_1963@yahoo.com

In this study, the nanoparticles are made with natural ingredients as an active ingredient which is the fraction of the diterpene lactone of *Andrographis paniculata* Nees and the carrier polymer chitosan. The purpose of this study was to obtain the composition of formula and spray drying condition that could produce dry nanoparticles of diterpene lactone - chitosan with size < 1000 nm, with spherical shape and high drug content and to determine antimalaria activity of the particles.

PRAKATA

Dengan mengucapkan puji syukur ke hadirat Allah SWT, Riset Unggulan Perguruan Tinggi tahun 2013 dengan judul “Pengembangan Nanopartikel Chitosan - Fraksi Diterpen lakton Herba Sambiloto Yang Dibuat dengan Metode *Spray Drying*” telah dapat diselesaikan dengan baik. Hasil dari penelitian diharapkan dapat memberikan sumbangan pengetahuan di bidang pengembangan sistem penghantaran obat dan bahan alam.

Terima kasih kepada Universitas Airlangga melalui Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat yang telah memberikan dana dan kesempatan untuk melakukan penelitian ini. Juga kepada semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat dalam bidang pengembangan obat, sistem penghantaran obat khususnya dan pengembangan bahan alam.

Surabaya, Oktober 2013

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Identitas dan Pengesahan	ii
Ringkasan	iii
Summary	v
Abstrak	vii
Prakata	ix
Daftar isi	x
Daftar tabel	xi
Daftar gambar	xii
Daftar lampiran	xiii
Bab I. Pendahuluan	1
Bab II. Tinjauan pustaka	3
Bab III. Tujuan dan Manfaat Penelitian	8
Bab IV. Metode Penelitian	9
Bab V. Hasil dan Pembahasan	13
Bab VI. Kesimpulan dan Saran	18
Bab VII. Rencana Tahapan Berikutnya	19
Daftar Pustaka	20
Lampiran	21



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel IV.1 Komposisi formula nanopartikel fraksi diterpen lakton-chitosan	11
Tabel V.1 Hasil penentuan presisi fraksi diterpen lakton dengan metode HPLC	14
Tabel V.2 Hasil penetapan kandungan bahan obat dan efisiensi enkapsulasi	15

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Struktur chitin (A) dan struktur chitosan (B)	5
Gambar 5.1 Kurva linieritas fraksi diterpen lakton sambiloto	14
Gambar 5.2 Hasil SEM partikel kitosan kosong (A) , partikel fraksi diterpen lakton – kitosan (B)	15
Gambar 5.3 Termogram DTA dari fraksi diterpen lakton (A), chitosan (B), nanopartikel FDTL-chitosan (C)	16
Gambar 5.4 Spektra infra merah fraksi diterpen lakton (A), partikel chitosan kosong (B), partikel fraksi diterpen lakton-chitosan (C)	16

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Biodata	21



BAB I PENDAHULUAN

Efektivitas dari banyak obat kadang dibatasi oleh ketidakmampuannya mencapai tempat kerja (*target site*) secara utuh, sehingga hanya sebagian dosis yang diberikan mencapai tempat kerja sedangkan sebagian besar terdistribusi pada bagian tubuh lainnya... Terdapat banyak penyakit dimana ketersediaan obat rendah, misal: rheumatoid arthritis, penyakit susunan saraf pusat, beberapa jenis kanker dan infeksi. Terapi dari penyakit-penyakit tersebut kadang memerlukan dosis tinggi dan pemberian yang sering sehingga dapat menimbulkan permasalahan toksisitas, farmakodisposisi yang tidak sesuai, metabolisme yang tidak menguntungkan serta efek membahayakan lainnya. (Kumar V., 2002)

Nanopartikel sebagai suatu sistem penghantaran obat merupakan koloid padat berukuran 1 sampai 1000 nm ($< 1 \mu\text{m}$) yang terdiri dari bahan makromolekular dan dapat digunakan dalam pengobatan misalkan ajuvan vaksin atau pembawa obat (*drug carriers*). Nanopartikel mempunyai stabilitas yang tinggi, kapasitas sebagai pembawa yang baik. Karena ukurannya yang kecil, memungkinkan bahan obat menembus barier biologis. Polimer yang digunakan dalam pengembangan nanopartikel harus memenuhi tidak toksik, biodegradabel dan biokompatibel. Chitosan, suatu polisakarida kationik merupakan kopolimer dari glukosamin dan N-asetilglukosamin. Chitosan bersifat *biodegradable*, biokompatibel, mukoadesif dan nontoksik sangat potensial digunakan sebagai pembawa dalam pengembangan sediaan farmasi. Nanopartikel chitosan dapat dibentuk dengan menggunakan polianion yang mempunyai berat molekul rendah sebagai penyambung silang ionik. Metode pembuatan nanopartikel dengan sembur kering (*spray drying*) mempunyai kelebihan prosesnya sederhana, menghasilkan partikel yang sferis dan mengalir bebas. (Aghnihotri, 2004, Leon, 2005, Liu, 2008)

Andrographis paniculata Nees (sambiloto) merupakan tanaman obat dengan kandungan utama senyawa diterpen lakton yaitu andrografolida. Pada penelitian uji antimalarial, fraksi diterpen lakton diketahui mempunyai aktivitas antimalaria terhadap parasit *Plasmodium berghei* secara *in vivo*. Pada uji aktivitas granul fraksi diterpen lakton memerlukan frekuensi dosis yang lebih tinggi dibandingkan substansi fraksi diterpen lakton. (Widyawaruyanti, 2001, Widyawaruyanti, 2003).

Pada penelitian ini fraksi diterpen lakton dibuat nanopartikel dengan polimer chitosan. Dengan ukurannya yang kecil, maka obat dapat masuk ke dalam target sel atau organ dalam jumlah lebih tinggi dengan cara transpor pasif sehingga obat. Dengan demikian diharapkan dapat menurunkan dosis penggunaan dari bahan aktif. Penelitian ini akan dilakukan dalam dua tahap yaitu tahun pertama adalah optimasi pembuatan nanopartikel dengan metode sembur kering (*spray drying*) sehingga diperoleh produk nanopartikel fraksi diterpen lakton – chitosan dengan karakter yang baik dalam hal bentuk, ukuran, dan kemampuan penjebakan. Pada tahun kedua dilakukan pembuatan dan uji aktivitas anti malaria dari nanopartikel fraksi diterpen lakton – chitosan.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nanopartikel

Sistem penghantaran obat nanopartikel adalah pembawa nanometrik digunakan untuk menghantarkan obat atau biomolekul. Pada umumnya pembawa nanometrik juga mencakup partikel submicron dengan ukuran dibawah 1000 nm dengan berbagai bentuk seperti nanosfer, nanokapsul, nanomisel, nanoliposom, *nanodrug*.

Sistem penghantaran obat nanopartikel mempunyai keuntungan :

1. Dapat melewati pembuluh kapiler terkecil karena ukurann/volumenya sangat kecil dan dapat menghindari clearance yang cepat oleh fagositosis sehingga keberadaan obat dalam aliran darah dapat diperpanjang.
2. Dapat menembus diantara sel-sel dan jaringan-jaringan untuk mencapai organ sasaran seperti hati, limpa, paru-paru, "*spinal cord*", kelenjar getah bening.
3. Mempunyai sifat pelepasan terkendali karena sifat biodegradabel, pH, ion dan atau kepekaan terhadap suhu dari bahan yang digunakan.
4. Dapat meningkatkan kegunaan dari obat-obat dan mengurangi efek toksik, dan lain-lain.

(Kumar&Banker, 2002)

Sebagai sistem penghantaran obat, nanopartikel dapat menjebak obat atau biomolekul ke struktur bagian dalam dan atau absorbs obat atau biomolekul pada permukaan luar. Selama bertahun-tahun sistem penghantaran obat nanopartikel menunjukkan potensi yang besar pada penggunaan biologis, medis dan farmasetika. Saat ini penelitian pada sistem penghantaran obat nanopartikel diarahkan pada :

1. Pemilihan dan kombinasi bahan pembawa untuk mendapatkan kecepatan pelepasan yang sesuai.
2. Modifikasi permukaan nanopartikel untuk memperbaiki kemampuan penargetan.
3. Optimasi pembuatan nanopartikel untuk meningkatkan kemampuan penghantaran obat, penerapan klinis dan kemungkinan produksi skala industri.
4. Investigasi dari proses dinamis secara *in vivo* untuk mengetahui interaksi nanopartikel dengan darah dan jaringan, organ target dan lainnya.

Nanopartikel dapat dihantarkan ke tempat spesifik dengan cara target pasif yang tergantung pada ukuran atau dengan target aktif. Target aktif telah diteliti untuk mendapatkan selektivitas tinggi pada organ spesifik dan meningkatkan internalisasi nanopartikel obat ke dalam sel target. Internalisasi nanopartikel menguntungkan untuk terapi obat yang lebih efisien karena obat dapat dihantarkan secara langsung ke sel target. Bahan polimer yang digunakan untuk pembuatan nanopartikel untuk penghantaran obat paling tidak harus biokompatibel dan biodegradable. Untuk tujuan tersebut, polimer yang digunakan adalah antara lain asam polilaktik, asam poliglukolat, polycaprolacton, polisakarida (terutama chitosan), golongan asam poliakrilik, protein atau polipeptida (gelatin). (Kumar&Banker, 2004, Liu, 2008)

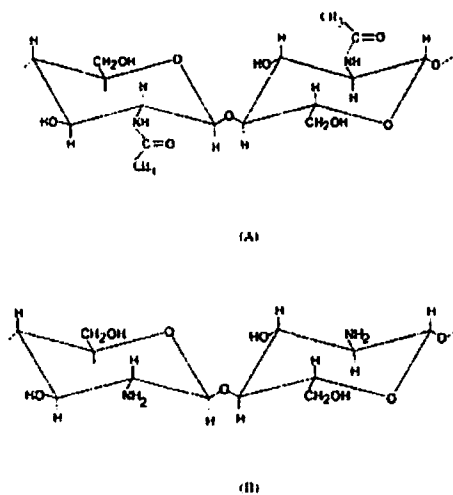
2.2 Polisakarida

Polisakarida merupakan polimer monosakarida. Di alam, polisakarida mempunyai banyak sumber dari algae (misal gelatin), tanaman (pectin, guar gum), mikroba (dekstran, xanthan gum), hewan (chitosan, chondroitin). Polisakarida memiliki banyak gugus reaktif, berat molekul bervariasi, komposisi kimia bermacam, yang memberikan keragaman dalam struktur dan sifatnya. Polisakarida dapat dimodifikasi dengan mudah secara kimiawi dan biokimiawi menghasilkan banyak turunan polisakarida. Sebagai bahan biologis/biomaterial, polisakarida bersifat sangat stabil, aman, tidak toksik, hidrofilik dan biodegradable. Disamping itu, polisakarida memiliki sumber yang banyak di alam dan biaya pembuatannya rendah. Kebanyakan polisakarida memiliki gugus hidrofilik seperti hidroksil, karboksil dan amino yang dapat membentuk ikatan non kovalen dengan jaringan biologis (terutama epithelia dan membran mukosa). Sebagai contoh chitosan, amilum dan alginat merupakan bahan bioadesif yang baik. Pembawa nanopartikel yang terbuat dari polisakarida bioadesif dapat memperpanjang waktu tinggal sehingga meningkatkan absorpsi obat. Semua kelebihan tersebut yang membuat polisakarida sebagai suatu bahan biologis/biomaterial yang sangat menjanjikan di masa datang. (Liu *et al*, 2008)

2.3 Chitosan

Chitosan, suatu biopolihaminosakarida yang didapatkan dari hasil deasetilasi alkali chitin. Chitin merupakan polimer yang banyak terdapat di alam disamping selulosa, yang merupakan

komponen utama exoskeleton dari famili Crustacean seperti kepiting, udang, kerang dan dinding sel sejumlah fungi. Chitosan sebagai polikationik tidak larut dalam kondisi pH basa ataupun netral, tetapi dapat larut dalam larutan asam ($\text{pH} < 6.5$) karena gugus glukosamin berubah menjadi bentuk yang terlarut R-NH_3^+ . Gugus amina primer mempunyai karakter spesifik menyebabkan chitosan sangat bermanfaat dalam penggunaan farmasetika. Dalam suasana pH asam, gugus amino akan mengalami protonasi supaya larut dalam air. Kelarutan dari CS tergantung dari jumlah amino bebas dan gugus N-asetil. Biasanya larutan asam asetat 1-3% digunakan untuk melarutkan chitosan. Chitosan bersifat biokompatibel dengan jaringan hidup karena tidak menyebabkan reaksi alergi dan penolakan. (Leon *et al*, 2005, Sinha *et al.*, 2004)



Gambar 2.1. Struktur chitin (A) dan struktur chitosan (B) (Sinha *et al*, 2004)

Chitosan terurai secara pelan menjadi produk (gula amino) yang tidak berbahaya yang terabsorpsi oleh tubuh. Chitosan juga mempunyai sifat antimikroba, mengabsorpsi logam toksin seperti merkuri, cadmium, timbal, juga mempunyai sifat adesi yang baik, kemampuan koagulasi dan aktivasi imunostimulan. Derajat deasetilasi dan berat molekul dari chitosan dapat dikontrol sehingga chitosan merupakan bahan pilihan untuk pengembangan mikro/nanopartikel.

Chitosan mempunyai banyak keuntungan antara lain kemampuan untuk mengendalikan pelepasan bahan aktif, mencegah penggunaan pelarut organik karena kelarutannya dalam air. Chitosan juga merupakan poliamin linier yang terdiri dari sejumlah gugus amino bebas yang bisa disambung silang. Sifat kationiknya menyebabkan dia bisa disambung silang secara ionik dengan anion multivalen. Chitosan juga mempunyai sifat mukoadesif dan dapat secara cepat membuka

tight junction antar sel epitel, sehingga nanopartikel merupakan sistem penghantaran yang potensial untuk obat-obat hidrofilik. Berbagai metode sterilisasi seperti radiasi ion, panas, uap dan kimia dapat digunakan untuk sterilisasi chitosan telah digunakan untuk pembuatan sediaan mukoadesif, memperbaiki kecepatan disolusi obat-obat sukar larut, penargetan obat dan meningkatkan absorpsi peptida. (Agnihotri *et al.*, 2004, Sinha, *et al.*, 2004).

2.4 *Andrographis paniculata* Nees (Sambiloto)

Andrographis paniculata Nees (Sambiloto) merupakan tanaman obat yang digunakan secara tradisional untuk pengobatan berbagai penyakit antara lain malaria, tifus, difteri, diabetes, radang. Andrografolida merupakan senyawa diterpen lakton yang merupakan senyawa utama dari sambiloto. (Matsuda, 1994) Penelitian ilmiah membuktikan bahwa tanaman ini mempunyai aktivitas antimalaria. Ekstrak sambiloto menunjukkan aktivitas antimalaria terhadap *Plasmodium berghei* secara *in vivo*. Pada uji aktivitas malaria terhadap mencit terinfeksi *Plasmodium berghei*, pemberian fraksi diterpen lakton dengan dosis 2x10 mg/kgBB per hari menunjukkan hambatan pertumbuhan parasit sebesar 99,22%. Pada pemberian granul fraksi diterpen lakton-PEG 8000-PVP K30 dengan dosis 2x10 mg/kgBB selama 4 hari. Dari hasil tersebut diketahui bahwa pada pemberian granul fraksi diterpen lakton diperlukan frekuensi waktu pemberian yang lebih tinggi dibandingkan substansi fraksi diterpen lakton (Widyawaruyanti dkk, 2010)

2.5 *Spray drying* (Sembur kering)

Metode semprot kering adalah tehnik yang banyak diketahui untuk pembuatan serbuk, granul atau aglomerat dari campuran obat dan pembawa. Metode ini berdasarkan pengeringan droplet berukuran kecil dengan adanya aliran udara panas. Pada metode ini, chitosan dilarutkan dalam larutan asam asetat, kemudian obat dilarutkan atau didispersikan dalam larutan selanjutnya bahan penyambung silang ditambahkan. Larutan atau disperse kemudian disemprotkan kedalam aliran udara panas dengan atomisasi. Atomisasi akan membentuk butiran-butiran kecil dan pelarut akan langsung menguap membentuk partikel yang mengalir bebas. Berbagai macam parameter perlu dikendalikan untuk mendapatkan ukuran yang diinginkan. Ukuran partikel tergantung dari ukuran lubang, kecepatan penyemprotan, tekanan atomisasi, suhu udara masuk, kekuatan

penyambung silang. (Agnihotri *et al*, 2004, Patel *et al*, 2009). Parameter kritis dari sembur kering adalah :

- a. Suhu udara masuk yang akan mempengaruhi sifat fisikakimia bahan-bahan peka panas, suhu udara keluar
- b. Suhu udara keluar : mempengaruhi kadar uap air serbuk yang dihasilkan.
- c. Kekentalan: kekentalan yang tinggi menghambat terbentuknya droplet yang bagus. Jika kekentalan diturunkan, maka lebih sedikit energi atau tekana yang diperlukan untuk membentuk pola penyemburan tertentu.
- d. Kandungan bahan padat: diperlukan pengendalian jumlah bahan padat untuk mempertahankan atomisasi agar dapat dipastikan pembentukan droplet yang baik.
- e. Suhu larutan: jika suhu larutan yang disemprotkan ditingkatkan, akan memberikan energi lebih besar sehingga larutan akan lebih mudah kering.

Studi Pendahuluan yang telah dilakukan

Hasil penelitian yang dilakukan Widyawaruyanti dkk, menunjukkan bahwa senyawa andrografolida hasil isolasi sambiloto mempunyai aktivitas sebagai skizontosida ($IC_{50}= 12,16 \mu\text{l/ml}$) dan gametosida ($IC_{50}= 3,61 \mu\text{l/ml}$) secara *in vitro*. (Widyawaruyanti, 2001)

Telah dilakukan penelitian pengembangan sediaan farmasi dari senyawa andrografolida dengan dibuat sistem dispersi padat, dimana diketahui bentuk dispersi padat mempunyai laju disolusi lebih tinggi daripada andrografolida. (Radjaram, 2001). Bentuk sediaan tablet dispersi padat diketahui mempunyai aktivitas antimalaria lebih tinggi dibandingkan isolat andrografolida. (Widyawaruyanti, 2004).

BAB III TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

III.1 Tujuan

Tahun pertama :

1. Produksi nanopartikel fraksi diterpen lakton – kitosan
2. Karakterisasi nanopartikel fraksi diterpen lakton – kitosan

Tahun kedua

1. Melakukan uji aktivitas antimalaria *in vivo* dari nanopartikel fraksi diterpen lakton - kitosan
2. Melakukan uji histopatologi nanopartikel fraksi diterpen lakton – kitosan.

III.2 Manfaat

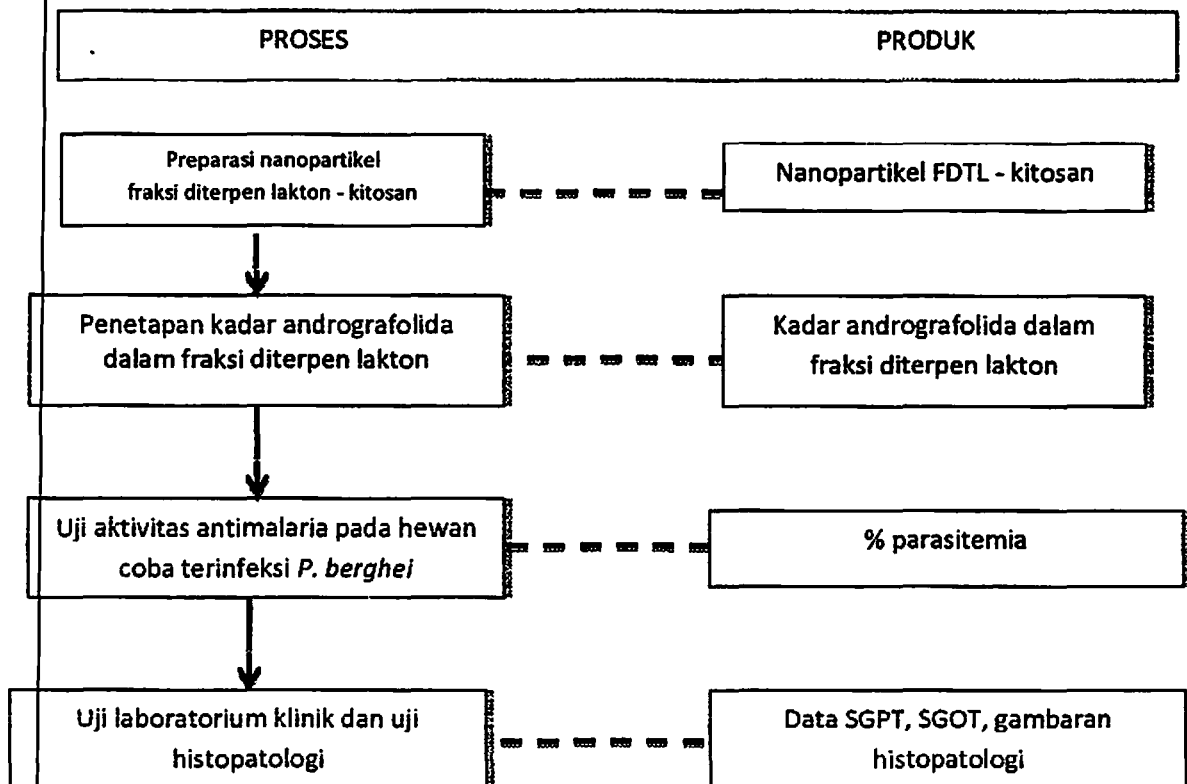
Sebagaimana diketahui pengobatan malaria mengalami kendala karena berkembangnya galur parasit yang resisten terhadap obat-obat yang sudah ada saat ini. Fraksi diterpen lakton dari *sambiloto* diketahui mempunyai khasiat untuk mengobati malaria. Pengembangan bentuk sediaan fraksi diterpen lakton perlu dilakukan dengan pendekatan sistem yang dapat menghantarkan obat ke target sel/organ. Penelitian ini merupakan pengembangan sediaan obat dari bahan alam baik bahan aktif (fraksi diterpen lakton) maupun pembawanya (chitosan) dengan pendekatan sistem penghantaran yang baru yaitu nanopartikel, dimana dapat mencapai target pengobatan. Dari data yang diperoleh maka metode serta sistem yang dibuat dapat digunakan sebagai dasar untuk mengembangkan sediaan nanopartikel dari bahan alam lainnya.

BAB IV METODE PENELITIAN

Pada penelitian ini tahun pertama akan dilakukan produksi dan karakterisasi nanopartikel fraksi diterpen lakton – chitosan. Nanopartikel dibuat dengan beberapa konsentrasi fraksi diterpen lakton dan chitosan. Nanopartikel dibuat dengan metode koaservasi dan pengeringan sembur (*spray drying*). Selanjutnya dilakukan karakterisasi terhadap nanopartikel meliputi morfologi , ukuran, kandungan fraksi diterpen lakton dan efisiensi pengebakan. Pada tahun ke dua, nanopartikel terpilih akan diuji bioavailabilitas dan uji aktivitas antimalaria secara *in vivo*, serta uji toksitas.

Bagan alir penelitian :

Tahun II



a. Metodologi Penelitian

4.1.1 Bahan dan alat

Bahan penelitian

Fraksi diterpen lakton herba sambiloto (Departemen Farmakognosi dan Fitokimia, Fakultas Farmasi – UNAIR), andrografolida pa (Merck), kitosan dengan derajat deasetilasi 85%, pharmaceutical grade (Biotech Surindo), Natrium tripolifosfat pentabasic pa (Merck), etanol pa (Merck), asam asetat glasial.

Alat

Spray dryer LabPlant SD Basic, HPLC Agilent 1100 Series, kolom Merck LiChrospher 100 RP 18, 4x250mm, 5 μ m, Labplant SD-Basic Spray Dryer, DTA, Particle Size Analyzer Delsa Nano, Scanning Electron Microscope.

4.1.2 Tahapan penelitian

Penentuan presisi dan linieritas fraksi diterpen lakton sambiloto

Penentuan linieritas dan presisi fraksi diterpen lakton ditentukan dengan metode kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) menggunakan fase gerak metanol:asam fosfat pH 3,0 = 50 : 50 dengan kecepatan alir 0,75 ml/menit pada panjang gelombang 228 nm.

Preparasi Nanopartikel

Kitosan dilarutkan dalam 100 ml larutan asam asetat . Konsentrasi larutan asam asetat yang digunakan 0,5 kali lebih tinggi daripada konsentrasi kitosan. Larutan fraksi diterpen lakton dalam etanol ditambahkan ke dalam larutan kitosan. Selanjutnya ke dalam campuran larutan tersebut ditambahkan larutan tripolifosfat sambil diaduk dengan pengadukan magnetik (500 rpm). Selanjutnya campuran tersebut dikeringkan dengan *spray dryer* dengan diameter nozzle 1,0 mm, suhu inlet 100°C, tekanan 2 Bar dan kecepatan alir pada skala 3 (5 ml/menit)

Formula nanopartikel fraksi diterpen lakton – kitosan adalah sebagai berikut :

Tabel IV.1 Komposisi formula nanopartikel fraksi diterpen lakton-kitosan

Bahan	Jumlah
Fraksi diterpen lakton	0,04
Kitosan	0,10
Tripolifosfat	0,080

Evaluasi morfologi nanopartikel

Morfologi dari partikel dievaluasi dengan *scanning electron microscopy* (SEM). Partikel dikeringkan dan disalut dengan gold palladium kemudian diamati bentuk permukaannya.

Evaluasi physical state

Physical state dari bahan yang digunakan (fraksi diterpen lakton, kitosan) dan nanopartikel ditentukan dengan *Differential Thermal Analyser* (DTA). Diambil ± 5 mg campuran bahan dan dimasukkan ke dalam *crusible pan* tertutup. Analisis dilakukan pada suhu 50 - 250°C dengan kecepatan pemanasan 10°C/menit. Termogram yang terbaca diamati.

Penetapan fraksi diterpen lakton dalam nanopartikel

Serbuk nanopartikel sebanyak 10 mg dilarutkan dalam 2 ml etanol pa, selanjutnya ditambahkan pelarut sampai 10 ml, kemudian disaring dengan membran filter 0,2 μ m. Larutan dianalisa kadarnya dengan HPLC Agilent 1100, dengan fase gerak metanol : asam fosfat pH 3- 50 : 50, pada panjang gelombang 228 nm. Kadar fraksi diterpen lakton dalam nanopartikel dihitung dengan membandingkan luas area fraksi andrografolida. Penetapan kadar dilakukan sebanyak tiga kali. Dari hasil penetapan kadar fraksi diterpen lakton dapat dihitung efisiensi penjebaran fraksi diterpen lakton dalam nanopartikel.

Uji aktivitas antimalaria nanopartikel FDTL – kitosan pada mencit terinfeksi Plasmodium berghei

Uji dilakukan terhadap mencit jantan yang terinfeksi *Plasmodium berghei*. Penurunan tingkat parasitemia diamati setelah pemberian nanopartikel secara per oral, sebagai pembanding digunakan serbuk FDTL dan kitosan. Mencit yang terinfeksi dibagi menjadi 4 bagian dimana masing-masing terdiri dari 5 ekor. Tiga kelompok perlakuan diberi suspensi nanopartikel pada dua dosis tertentu, dan serbuk FDTL, kelompok kontrol diberi serbuk kitosan. Setiap hari sejak perlakuan sampai dengan hari ke tujuh dilakukan pengambilan darah dari bagian ekor dan dibuat hapusan darah tipis dengan pewarnaan Giemsa. Dari hapusan darah tersebut dihitung persen parasitemia. Sampel darah juga diambil untuk pemeriksaan kadar SGPT dan SGOT.

Uji histopatologi

Dari uji aktivitas, pada hari ke empat dan hari terakhir pengamatan dilakukan pemeriksaan histopatologi dari hepar mencit untuk mengetahui gambaran perubahan histopatologi hati. Pembuatan preparat histopatologi dilakukan di laboratorium Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

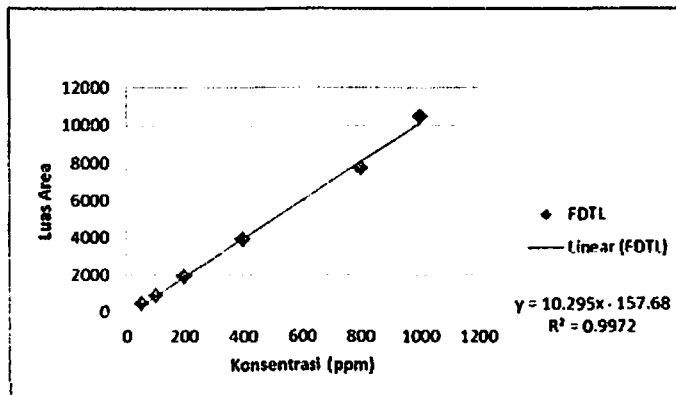


BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

Chitosan merupakan polimer yang bersifat biokompatibel dengan jaringan hidup, biodegradabel dan tidak toksik. Polimer ini bersifat polikationik sehingga dapat berinteraksi dengan anion multivalen membentuk ikatan ionik yang dapat dimanfaatkan untuk pengaturan penghantaran obat, terutama dalam pengembangan mikro/nanopartikel. Pada penelitian ini, chitosan digunakan sebagai polimer pembawa untuk bahan alam yaitu fraksi diterpen lakton dari herba sambiloto pada pembuatan nanopartikel. Nanopartikel dibuat dengan pembentukan sambung silang melalui ikatan ionik antara gugus amino dari chitosan dengan gugus fosfat dari tripolifosfat (TPP) dimana fraksi diterpen lakton dijebak di dalam chitosan yang tersambung silang. Selanjutnya nanopartikel yang terbentuk dikeringkan dengan cara sembur kering (*spray drying*).

Pada penelitian tahun pertama telah dilakukan optimasi pembuatan untuk mendapatkan kondisi pembuatan yaitu perbandingan jumlah chitosan dan TPP, perbandingan jumlah chitosan dan fraksi diterpen lakto. Diketahui bahwa kandungan utama dari fraksi diterpen lakton adalah senyawa andrografolida, hasil penetapan kadar fraksi diterpen lakton menunjukkan bahwa kadar andrografolida dalam fraksi adalah sebesar 75,9 % (Lampiran 1). Hasil penentuan komposisi formula nanopartikel chitosan kosong menunjukkan bahwa perbandingan chitosan : TPP = 100 : 80 menghasilkan partikel dengan bentuk yang sferis dengan permukaan rata, meskipun ukuran yang diperoleh mempunyai rentang yang lebar mulai 300 nm sampai 3000 nm. Sedangkan perbandingan chitosan : fraksi diterpen lakton = 100 : 40 menghasilkan efisiensi penyerapan yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan perbandingan 150 : 60.

Penelitian tahun ke dua diawali dengan penentuan linieritas dan presisi dari metode analisa untuk penetapan kadar fraksi diterpen lakton dari nanopartikel fraksi diterpen lakton - kitosan, selanjutnya karakterisasi dan penetapan kadar fraksi diterpen laktodari partikel yang dihasilkan. Dari hasil penentuan linieritas dengan konsentrasi 50, 100, 200, 400, 800 dan 1000 ppm didapatkan harga koefisien korelasi 0,9972 lebih besar dari r tabel 0,99 sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi linier antara kadar dan luas area (Gambar 5.1). Sedangkan penetapan presisi dengan beberapa penimbangan bobot yang sama menghasilkan KV 5,1147% lebih kecil dari 10% (Tabel V.1).

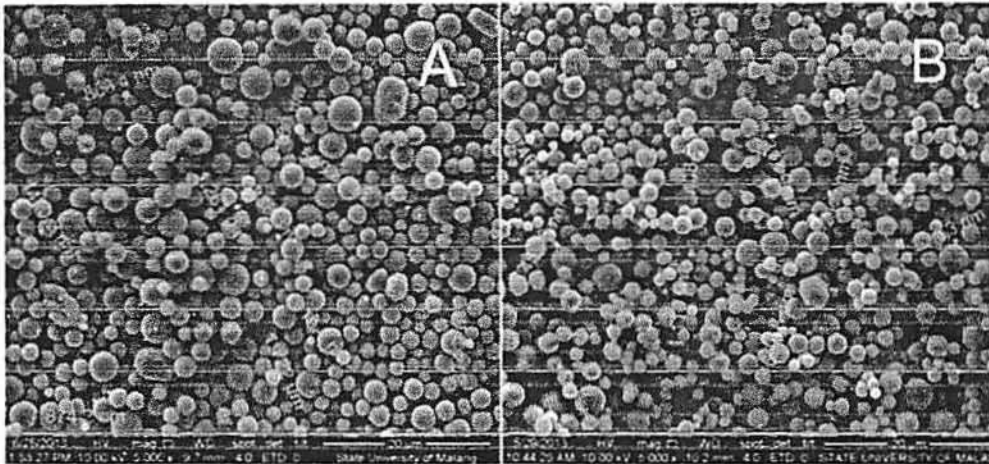


Gambar 5.1 Kurva linieritas fraksi diterpen lakton sambiloto

Tabel V.1 Hasil penentuan presisi fraksi diterpen lakton dengan metode HPLC

Konsentrasi (ppm)	Luas area
1020	1180.9
1120	11560
1120	11738.9
1140	12299.4
1140	11993.9
1140	10562.4
KV	5,1147%

Dari hasil SEM partikel yang dihasilkan dari proses pembuatan nanopartikel fraksi diterpen lakton – chitosan yang dilakukan beberapa kali didapatkan partikel dengan ukuran yang mempunyai rentang ukuran lebar sedangkan morfologi permukaan partikel berbentuk sferis dan rata (Gambar 5.2).



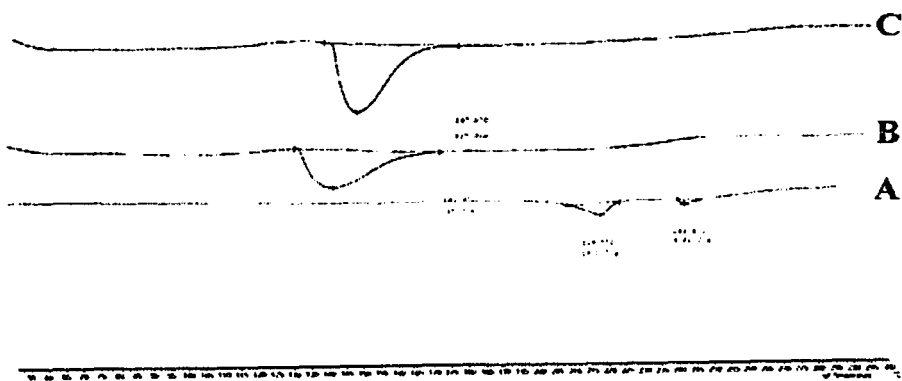
Gambar 5.2 Hasil SEM partikel kitosan kosong (A) , partikel fraksi diterpen lakton – kitosan (B) perbesaran 5000x

Hasil penetapan kadar dan efisiensi enkapsulasi (EE) fraksi diterpen lakton dengan metode HPLC dengan fase gerak metanol : asam fosfat pH 3= 50 : 50, pada panjang gelombang 228 nm menunjukkan bahwa kandungan fraksi diterpen lakton dalam partikel adalah 5,52% dengan efisiensi penjebakan 30,35% (Tabel V.2). Dari penelitian tahun pertama dan kedua diketahui bahwa kemampuan penjebakan bahan obat dari partikel $\pm 30 - 35\%$.

Tabel V.2 Hasil penetapan kandungan bahan obat dan efisiensi enkapsulasi

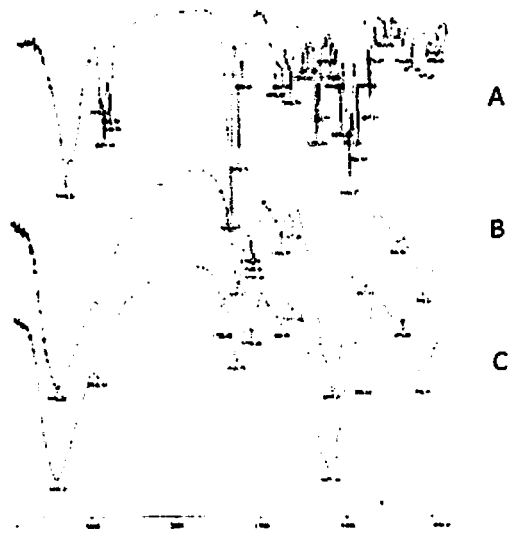
Replikasi	Kandungan bahan obat (%)	EE (%)
1	6,07	33,37
2	4,96	27,28
3	5,71	31,43
4	5,33	29,34
Rata-rata + SD	5,52 + 0,48	30,35 + 2,63

Dari hasil pemeriksaan DTA diketahui bahwa puncak endotermik dari fraksi diterpen lakton tidak tampak lagi pada sistem nanopartikel. Pada termogram partikel fraksi diterpen lakton – kitosan (A), partikel kitosan kosong (B) dan fraksi diterpen lakton (C) tampak terjadi



Gambar 5.3 Termogram DTA dari fraksi diterpen lakton (A), chitosan (B), nanopartikel FDTL-chitosan (C)

pergeseran puncak endotermik dari chitosan ke arah puncak dari fraksi diterpen lakton. Hasil tersebut menunjukkan bahwa fraksi diterpen lakton telah terjerap dalam matriks chitosan dan perbedaan jumlah (Gambar 5.3).



Gambar 5.4 Spektra infra merah fraksi diterpen lakton (A), partikel chitosan kosong (B), partikel fraksi diterpen lakton-chitosan (C)

Hasil pemeriksaan spektra infra merah pada gambar 5.4 menunjukkan puncak dari fraksi diterpen lakton tidak tampak lagi pada spektra fraksi diterpen lakton-chitosan. Hal tersebut menunjukkan bahwa fraksi diterpen lakton telah terjebak dalam sistem matriks chitosan. Uji aktivitas untuk partikel yang dihasilkan sedang berjalan dan akan selesai pada bulan Nopember disebabkan ketersediaan hewan coba yang sesuai untuk percobaan dan usia hewan coba baru memenuhi kriteria pada minggu kedua bulan Nopember.

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

VI.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

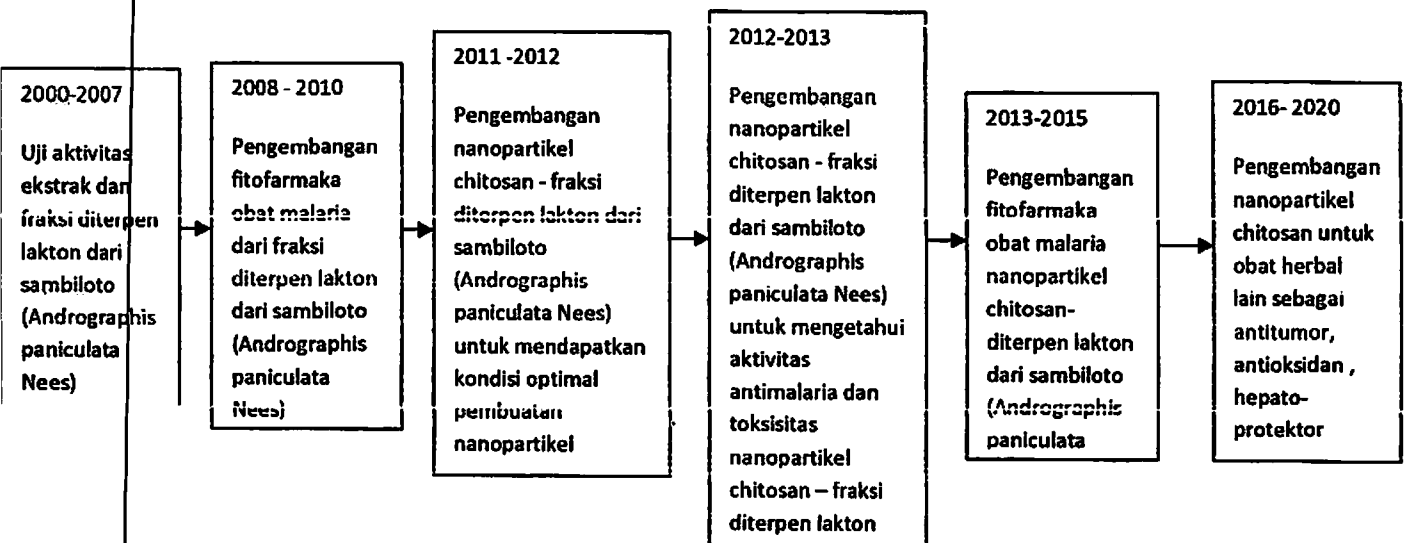
1. Formula serta metode pembuatan yang digunakan dapat menghasilkan nanopartikel rentang ukuran lebar sampai diatas 1000 nm. Hasil SEM menunjukkan partikel dengan 320-900 nm.
2. Partikel yang dihasilkan berbentuk sferis, mempunyai permukaan rata dengan efisiensi enkapsulasi 30,35%.

VI.2 Saran

Dalam hal administrasi terkait dengan waktu penelitian, maka perlu dipertimbangkan jangka waktu penelitian yang sesuai dengan proposal sesuai dengan waktu tanda tangan kontrak.

BAB VII RENCANA TAHAPAN BERIKUTNYA

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, maka sesuai dengan road map penelitian akan dilakukan pengembangan sediaan fitofarmaka dari nanopartikel fraksi diterpen lakton-chitosan untuk obat anti malaria yang diikuti dengan pengembangan nanopartikel bahan alam lainnya yang mempunyai aktivitas antikanker, antioksidan dan hepatoprotektor.



DAFTAR PUSTAKA

- Agnihotri, SA., N.N. Mallikarjuna, T.M. Aminabhavi, 2004, Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery, *Journal of Controlled Release* 100, p. 5-28.
- Kumar, V., GS. Banker, 2002, Target Oriented Drug Delivery Systems in: *Modern Pharmaceutics*, 4th Edition, Marcel Dekker, New York, p.529-585.
- Leon, TL., ELS. Carvalho, B. Seijo, JL. Ortega-Vinuesa, D. Bastos-Gonzales, 2005, Physico-chemical characterization of chitosan nanoparticles: elektrokinetic and stability behavior, *Journal Colloid and Interface Science* 283, p.344-351.
- Liu, Z., Y.Jiao, Y.Wang, C. Zhang, 2008 Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems, *Advanced Drug Delivery Reviews* 60, p. 1650-1662.
- Matsuda, T., 1994, Cell Differentiation-Inducing Diterpenes from *Andrographis paniculata* Ness, *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 42 (6), p. 1216 - 1225
- Patel, R.P., MP. Patel, AM. Suthar, Spray drying technology : An overview, *Indian Journal of Science and Technology* , Vol 2 No. 10(2009), p 44-47.
- Sirha, V. R., Singla, A. K., Wadhawan, S., Kaushik, R., Kumria, R., Bansal, K., Dhawan, S., 2004. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs, *Int. J. Pharm.* 274 : 1-33
- Widyawaruyanti, A, dkk, 2001, Uji Aktivitas Antimalaria dari Senyawa Diterpena lakton Hasil Isolasi *Andrographis paniculata* Ness, Laporan Penelitian Project Grant QUE Project Tahun 2000, Fakultas Farmasi Unair.
- Widyawaruyanti A., AF. Ilafid., A. Radjaram A., W. Ekasari, 2003, Pengembangan Sediaan Farmasetika Andrografolida Hasil Isolasi *Andrographis paniculata* Nees, Laporan Penelitian Hibah Bersaing/DP2M/2003-2004, Lembaga Penelitian Unair.
- Zhang, H., S.Wu, Y.Tao, L.Zang, Z. Su, 2010, Preparation and Characterization of Water Soluble Chitosan Nanoparticles as Protein Delivery System, *Journal of Nanomaterials*, Volume art ID 898910, p.1-5.

LAMPIRAN**BIODATA****KEPALA PENELITI**

1. Nama Lengkap dan gelar : Dra. Retno Sari, MSc., Apt.
2. Umur/jenis kelamin/agama : 50 tahun/Wanita/Islam
3. Alamat (Fakultas/ Jurusan) : Laboratorium Teknologi Farmasi
Jurusan Farmasetika Fakultas Farmasi-Universitas Airlangga
4. Pangkat/Golongan/NIP : IVa/Pembina /19630810 198903 2 001
5. Jabatan Pokok : Lektor Kepala
6. Kesatuan Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga
7. Alamat kantor : Jl. Dharmawangsa Dalam Surabaya
Telp. 031- 5033710
8. Riwayat Pendidikan Tinggi :

No	Macam Pendidikan	Tempat	Dari sampai Tahun	Bidang	Titel/ ijasah
1.	S - 1	Unair Surabaya	1982 - 1988	Farmasi	Dra.
2.	Apoteker	Unair Surabaya	1988 - 1989	Farmasi	Apt
3.	Master of Pharmaceutical Science	Hoshi University, Japan	1992 - 1994	Pharmaceutical Science	MPharmSc

Riwayat Penelitian

No.	Tahun	Judul penelitian	Sumber biaya	Keterangan
1	1992-1994	In vitro evaluation of the conjugate between poly-D-lysine and methotrexate with several oligopeptide spacers		Thesis S2
	1997/1998	Pengaruh tekanan tabletasi terhadap mutu fisik dan pelepasan piridoksin HCl dari tablet lepas lambat dengan matriks hidroksipropilmetilselulose (HPMC) 90SH 4000SR	RUTIN	
	1997/1998	Studi interaksi dan pengaruh polivinilpirolidon (PVP K-25) terhadap kelarutan dan disolusi indometasin dalam sistem dispersi solida	RUTIN	
	2003/2004	Peningkatan Laju Disolusi Piroksikam dari Sediaan Kapsul dengan Sistem Dispersi Padat Piroksikam - HPMC 3 cps	RUTIN	
	2004/2005	Pemanfaatan Ekstrak Sirih sebagai pengganti alkohol dalam sediaan hand gel antiseptic	Dosen Muda	Author

2005/2006	Optimasi Formula Sediaan Gel Antiseptik Tangan Ekstrak Daun Sirih	DIPA PNBP	Author
2005/2006	Uji Efektivitas Sediaan Hand Gel Antiseptik Ekstrak Daun Sirih	DIPA	Author
2005/2006	Uji Efektivitas Sediaan Hand Gel Antiseptik Paten	DIPA	Co author
2008/2009	Pengembangan Metode Pembuatan Mikropartikel ketoprofen dan Teofilin dengan Kombinasi Polimer Alginat dan Chitosan	Project Grant	Author
2009/2010	Pengembangan Metode Pembuatan Mikropartikel Ketoprofen dengan Polimer Tunggal Alginat dan Chitosan	Project Grant	Co Author
2010/2011	Pengembangan Metode Pembuatan Mikropartikel Ketoprofen Dengan Polimer Tunggal Alginat dan Chitosan	Project Grant	Author
2011/2012	Pengembangan Metode Pembuatan Mikropartikel Ketoprofen-Chitosan dengan Metode Spray Drying	Project Grant	Author
2011/2012	Pengembangan Nanopartikel Chitosan - Frak Diterpen lakton Herba Sambiloto Yang Dibu dengan Metode <i>Spray Drying</i> (1)	Unggulan Perguruan Tinggi	Author

ANGGOTA PENELITI I

I. DATA PRIBADI

1. Nama Lengkap dan gelar : Dr. Aty Widyawaruyanti,MSi, Apt.
2. Umur/jenis kelamin/agama : 51 tahun/Wanita/Islam
3. Alamat (Fakultas/ Jurusan) : Departemen Farmokognosi-Fitokimia
Fakultas Farmasi-Universitas Airlangga
4. Pangkat/Golongan/NIP : IVa/Pembina /19620426 199002 2 001
5. Jabatan Pokok : Lektor Kepala
6. Kesatuan Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga
7. Alamat kantor : Jl. Dharmawangsa Dalam Surabaya
Telp. 031- 5033710

II. Riwayat Pendidikan

Macam pendidikan	Tempat	Tahun lulus	Bidang
Sarjana (S1)	FMIPA UNPAD	1987	Farmasi
Apoteker	FMIPA UNPAD	1989	Farmasi
Magister (S2)	Pascasarjana Unair	1999	Farmasi (Bahan Alam)
Doktor (S3)	Pascasarjana Unair	2007	Farmasi (Bahan Alam)

III KARYA ILMIAH DAN PUBLIKASI

1. Widyawaruyanti A, Subehan, Kalauni, SK, Awale, S, Nindatu M, Zaini NC, Sjafruddin D, Asih PBS, Tezuka Y, Kadota S, 2007, New prenylated flavones from *Artocarpus champedon* and their antimalarial activity *in vitro*, J.Nat Med., April, 61:410-413
2. Sukardiman, Widyawaruyanti A., Siswindari, 2007, Apoptosis inducing effect of andrographolide on TD-47 Human Breast cancer cell line, Afr.J.Traditional.CAM 4 (3) : 345 – 35.
3. Mangestuti, Subehan, Faisal, Widyawaruyanti A., Tezuka Y., Kadota S., Traditional medicine of Madura island in Indonesia, Journal of Traditional Medicines (J.Trad.Med) 24(3), 90-103, 2007. Medical and Pharmaceutical society for WAKAN-YAKU
4. Matsumo Y, Deguchi J, Hirasawa Y, Ohyama K, Toyoda H, Hirube C, Ekasari W, Widyawaruyanti A. Zaini NC, Morita H, 2008, , Sucutiniranes A and B, new cassane-type diterpenes from *Bowdichia nitida*, 2008, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18 : 3774-3777
5. OSHIMI s, Tomizawa Y, Hirasawa Y, Honda T, Ekasari W, Widyawaruyanti A. Rudyanto M, Indrayanto G, Zaini NC, Morita H, 2008, Chrobisiamon A, a new bischromone from *Cassia siamea* and a biomimetic transformation of 5-acetyl-/-

- hydroxy-2-methyl-chromone into cassiarin A, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18 : 3761-3763
6. Mohamad K, Hirasawa Y, Litaudon M, Awang K, Hadi A, Hamid A, Takeya Koichi, Ekasari W, Widyawaruyanti A, Zaini NC, Morita H, 2009, Ceramisines B-D, new antiplasmodial limonoids from *Chisocheton ceramicuss*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17: 727-730
 7. Ekasari W, Widyawaruyanti A, Zaini NC, Syafruddin D, Honda T, Morita H, 2009, Antimalarial activity of Cassiarin A from the leaves of *Cassia siamea*, *Heterocycles*, 78 : 1831 – 1836
 8. Hirasawa Y, Miyama S, Kawahara N, Goda Y, Rahman A, Ekasari W, Widyawaruyanti A, Indrajanto G, Zaini NC, Morita H, 2009, Indole alkaloids from the leaves of *Alstonia scholaris*, *Heterocycles*, 79 : 1107 – 1112
 9. Hirasawa Y, Arai H, Zaima K, Oktarina R, Rahman A, Ekasari W, Widyawaruyanti A, Indrajanto G, Zaini NC, Morita H, 2009, Alstiphyllanines A-D, Indole alkaloids from *Alstonia macrophylla*.
 10. Oshimi S, Takasaki A, Hirasawa Y, Hosoya T, Awang K, Hadi A, Hamid A, Ekasari W, Widyawaruyanti A, Morita H, 2009, *Chem.Pharm.Bull*, 57 (8) 867-869.
 11. Synthesis and structure activity relationships of cassiarin A as potential antimalarials with vasorelaxant activity, 2009, Morita H, Tomizawa Y, Deguchi J, Ishikawa T, Arai H, Zaima K, Hosoya T, Hirasawa Y, Matsumoto T, Kamata K, Ekasari W, Widyawaruyanti A, Wahyuni ST, Zaini NC, Honda T, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17 : 8234-8240.

National Publication :

1. Widyawaruyanti A, Dyatmiko W, Maat S, 2002. Activity of Andrographolide on Mice T (CD₈)⁺ lymphocyte, *Majalah Farmasi Airlangga* 2 (1) :31
2. Puspitasari HP, Sukardiman, Widyawaruyanti A, 2003 . Cytotoxic activity of methanolic extract of *Ageratum conyzoides* L. On mice myeloma cell, *Majalah Farmasi Airlangga* 3 (3) :93-95
3. Widyowati R, Santa IGP, Rahman A, Tantulat I, Widyawaruyanti A , 2003. *In vitro* gametocytocidal activity of *Andrographis paniculata* isolate on *Plasmodium falciparum*, *Majalah Farmasi Airlangga* 3 (3) :99-102.
4. Nindatu M, Yotoprano S, Widyawaruyanti A, 2005. Bioinsecticide effect of ethanolic extract of *Barringtonia asiatica* semen on *Aedes aegypti* (L.), *Majalah Kedokteran Tropis Indonesia* 16 (1) : 26-32.
5. Yotoprano S, Nindatu M, , Widyawaruyanti A, 2005. Larvaside activity of ethanolic extract of *Barringtonia asiatica* mesocarpium on *Aedes aegypti* (L.), *Majalah Kedokteran Tropis Indonesia* 16 (3) : 55-62.
6. Gunawan A, Nuri, Arwati H, Widyawaruyanti A, Sjafruddin, Dahlan YP, Zaini NC, 2006. Effect of cycloheterophillin isolated from *Artocarpus champedon* bark on growth and development of *Plasmodium falciparum*, *Majalah kedokteran Tropis Indonesia*, 17 (3) :73-80.
7. Mertaniasih NM, Palilingan JF, Widyawaruyanti A., Purwanta A., 2006, Effect of andrografolide on killing function of macrofage on *Mycobacterium tuberculosis*, *Majalah Kedokteran Indonesia*, 56 (11) : 629-636.

PENGALAMAN PENELITIAN

1. Uji antimalaria ekstrak herba *sambilata* terhadap *Plasmodium falciparum* secara *in vitro* (DIP OPF Unair 1994/1995)(Author)
2. Uji aktivitas antimalaria isolat fraksi petroleum eter herba *sambiloto in vitro* (DIP OPF Unair 1996/1997). (Author)
3. Studi pembiakan kultur sel kanker sitotoksisitas isolat herba *sambiloto (A. paniculata)* (DP3M 1997/1998) (Co-author).

4. Uji Imunostimulan Andrografolidaa terhadap sekresi IFN- γ dan TNF- α oleh subset limfosit T helper-1 (TH1) Mencit dalam percobaan kultur sel (DP3M 1998/1999) (Author).
5. Efek andrografolidaa hasil isolasi *Andrographis paniculata* Nees terhadap fungsi sitotoksitas limfosit T sitotoksik (CD8⁺) mencit dalam percobaan kultur sel (DP3M 1997/1998) (Author).
6. Uji aktivitas antimalaria dari senyawa diterpena lakton hasil isolasi *Andrographis paniculata* Nees (Project Grand-QUE Project Tahun 2000-Fakultas Farmasi Unair) (Author).
7. Pengembangan sediaan farmasetika andrografolida hasil isolasi dari *Andrographis paniculata* Nees sebagai obat antimalaria (DP3M/Hibah Bersaing, 2003-2004) (Author).
8. Ekstrak terstandart kulit batang cempedak (*Artocarpus champeden* Spreng.) Sebagai bahan baku obat fitofarmaka antimalaria potensial (DP2M/Hibah Bersaing, 2007-2008) (Author)
9. Pengembangan fitofarmaka obat malaria dari fraksi diterpen lakton herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) (DP2M/RUSNAS 2009-2010) (Author)
10. Pengembangan produk obat fitofarmaka kulit batang cempedak (*Artocarpus champeden*) dan model terapi kombinasi dengan artemisinin sebagai obat antimalaria unggulan (DP2M/STRATNAS 2009) (Co-author)
11. Pengembangan produk herbal terstandar sebagai obat antimalaria dari ekstrak kulit batang cempedak (*Artocarpus champeden* Spreng) (Program riset grant IIM HERE B2C 2010) (Co-author)
12. Identification of Anti Hepatitis C Virus (HCV) Substances and Development of HCV and Dengue Vaccines.(Join Research Project FMUI-Unair-Kobe University promoted by JICA-JST, Unair, 2010-2014, Researcher)

ANGGOTA PENELITI II

Nama Lengkap dan gelar : Dr. Riesta Primaharinastiti, MSi., Apt.
 Umur/jenis kelamin/agama : 41 tahun/Wanita/Islam
 Alamat (Fakultas/ Jurusan) : Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi-Universitas Airlangga
 Pangkat/Golongan/NIP : IIIc/Penata/19720418 199703 2 001
 Jabatan Pokok : Lektor
 Kesatuan Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga
 Alamat kantor : Jl. Dharmawangsa Dalam, Surabaya
 Telp. 031- 5033710

Macam pendidikan	Tempat	Tahun lulus	Bidang
Sarjana (S1)	Fakultas Farmasi UNAIR	1996	Farmasi
Apoteker	Fakultas Farmasi UNAIR	1997	Farmasi
Magister (S2)	Fakultas MIPA ITB	2003	Kimia Farmasi
Doktor (S3)	Fakultas Farmasi UNAIR	2010	Kimia Farmasi

PENGALAMAN PENELITIAN

Tahun	Judul Penelitian	Ketua/anggota Tim	Sumber Dana
1997	Optimasi Analisis Kuantitatif Digoksin dalam Plasma Secara invitro dengan Metode Spektrofluorometri	Ketua	DIK Rutin Unair
2000	The Treatment of Lime Water waste of Praecipitated Calcium Carbonate Industry (PCC) for The Production of CaCl ₂ as Pharmaceutical Raw Material	Anggota	SEMI-QUE PROGRAM DepDikBud
2000	Pemanfaatan Limbah Serbuk Kayu Meranti (<i>Shorea spp</i>) Untuk Eliminasi Cemaran Logam Berat Beracun Timbal (Pb)	Ketua	DIK Suplemen Unair
2001	Rekoveri Logam Berat Cu Setelah Melalui Bioproses Akumulasi oleh <i>Bacillus sp</i>	Ketua	DIK Rutin Unair
2004	Pembuatan dan Karakterisasi Elektroda Selektif Ion (ESI) Salbutamol Berbasis Membran Tipe Kawat Terlapis	Ketua	DIK Suplemen Unair
2009	Deteksi dan Penentuan Cemaran Melamin Dalam Bahan Pangan Dengan Metode ESI LC-MS/MS : Validasi dan Aplikasi Metode	Anggota	DP2M Ditjen Dikti Depdiknas

2009	Pengembangan Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) sebagai Metode Deteksi Cepat Bakteri Makanan : Penyusunan Database Asam Lemak	Ketua	DIPA PNBP Fakultas Farmasi Unair
2009	Pengembangan dan Pemanfaatan Tanaman Obat Indonesia menjadi Produk Fitofarmaka dengan Teknologi Fitosom untuk Terapi Tuberculosis	Anggota	Rusnas Dikti
2010	Pengembangan Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) sebagai Metode Deteksi Cepat Bakteri Makanan : Penyusunan Model Bakteri dan Verifikasi	Ketua	DIPA PNBP Fakultas Farmasi Unair
2010	Development Gas Chromatography Method for Identification of <i>Salmonella typhimurium</i> in food	Ketua	I-MHERE Unair
2011	Pengembangan Gas Chromatography Spectrometry Massa [GC-MS] sebagai Metode Deteksi Cemar Bakteri <i>Salmonella typhimurium</i> dalam Makanan : Penentuan Limit Deteksi dan Pengaruh Matriks Sampel	Ketua	DIPA PNBP Fakultas Farmasi Unair
2012	Pengembangan Nanopartikel Chitosan - Fraksi Diterpen laktone Herba Sambiloto Yang Dibuat dengan Metode <i>Spray Drying</i> (I)	Anggota	DIPA

KARYA ILMIAH*

A. Buku/Bab Buku/Jurnal

Tahun	Judul	Penerbit/Jurnal
2001	Bioakumulasi Logam Berat Cu oleh <i>Bacillus</i>	Berkala Penelitian Hayati
2002	Pengaruh Sistem Pembelajaran Terhadap Pencapaian Tujuan Pendidikan di Fakultas Farmasi Unair	Majalah Farmasi Airlangga
2004	Pengaruh Pelarut terhadap Penentuan Harga k_f Antikanker Klorambusil secara Voltametri Siklik	Majalah Farmasi Airlangga

ANGGOTA PENELITI III

Nama Lengkap dan gelar : M. Agus Syamsur Rijal, Ssi., Msi., Apt
 Umur/jenis kelamin/agama : 45 tahun/Pria/Islam
 Alamat (Fakultas/ Jurusan) : Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi-Universitas Airlangga
 Pangkat/Golongan/NIP : IIIc/Penata/19680607 199512 1 001
 Jabatan Pokok : Lektor
 Kesatuan Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga
 Alamat kantor : Jl. Dharmawangsa Dalam, Surabaya
 Telp. 031- 5033710

Macam pendidikan	Tempat	Tahun lulus	Bidang
Sarjana (S1)	Fakultas Farmasi UNAIR	1994	Farmasi
Apoteker	Fakultas Farmasi UNAIR	1995	Farmasi
Magister (S2)	Fakultas MIPA ITB	2005	Farmasi (Farmasetika)

Riwayat Penelitian

Tahun	Judul Penelitian	Ketua/anggota Tim	Sumber Dana
1997/1998	Pengaruh tekanan tabletasi terhadap mutu fisik dan pelepasan piridoksin HCl dari tablet lepas lambat dengan matriks hidroksipropilmetil-selulose (HPMC) 90SH 4000SR	Anggota Tim	RUTIN
1997/1998	Studi interaksi dan pengaruh polivinilpirolidon (PVP K-25) terhadap kelarutan dan disolusi indometasin dalam sistem dispersi solida	Anggota Tim	RUTIN
1998/1999	Penerapan Teknologi Spray Drying pada pengeringan ekstrak herba sambiloto terstandart.	Anggota Tim	RUTIN
1999/2000	Pemeriksaan kualitas beberapa sediaan kapsul piroksikam yang beredar di Surabaya	Anggota Tim	DIP UNAIR
1999/2000	Upaya peningkatan kelarutan senyawa flavonoid <i>Kaempferia pandurata</i> . Roxb dengan senyawa inklusi β -Siklodekstrin dan β -Siklodekstrin	Anggota Tim	DIP UNAIR
2001	Pengembangan <i>Andrographolid</i> dari tanaman <i>Andrographis paniculata</i> dalam sediaan farmasetika	Anggota Tim	Project Grant QUE Project Batch III
2004/2005	Pembuatan dan Evaluasi <i>In Vitro</i> Mikrosfer Teofilin dengan PVA tersambung silang	Ketua Tim	Mandiri
2005/2006	Optimasi Formula Sediaan Gel Antiseptik Tangan Ekstrak Daun Sirih	Ketua Tim	DIPA PNPB
2008/2009	Optimasi formula "Orally Disintegrating Tablet"	Ketua Tim	Project Grant

	Parasetamol dengan metode "Fluidized bed granulation"		Fakultas Farmasi Unair
2008/2009	Pengembangan mikropartikel teofilin dengan kombinasi polimer alginat dan chitosan	Anggota Tim	Project Grant
2008/2009	Peningkatan kelarutan dan laju disolusi senyawa obat hidrofob dengan model zat aktif indometasin	Anggota Tim	Project Grant
2008/2009	Optimasi kelarutan indometasin dalam pelarut kosolven	Anggota Tim	Project Grant
2008/2009	Optimasi pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat dengan berbagai matriks	Anggota Tim	Project Grant
2008/2009	Optimasi formula "Orally Disintegrating Tablet" Piroksikam dengan metode "Fluidized bed granulation"	Anggota Tim	Project Grant
2009/2010	Pengembangan metode pembuatan mikropartikel teofilin-chitosan-alginat menggunakan metode <i>orifice-ionic gelation</i> dengan penyambung silang ganda	Ketua Tim	Penelitian Dosen Muda
2009/2010	Optimasi formula dan karakterisasi "Orally Disintegrating Tablet" Piroksikam dengan metode "Fluidized bed granulation" dan "Freeze drying"	Anggota Tim	Project Grant
2009/2010	Profil pelepasan ketoprofen dari tablet lepas lambat dengan matriks kombinasi polimer hidrofilik (HPMC K100M dan K4M) dan " <i>channelling agent</i> " (Manitol, Laktosa dan PEG 1500)	Anggota Tim	Project Grant
2009/2010	Pengembangan metode pembuatan mikropartikel teofilin dan ketoprofen dengan kombinasi polimer alginat dan chitosan	Ketua Tim	Project Grant
2010/2011	Pengembangan metode pembuatan mikropartikel teofilin dan ketoprofen dengan polimer tunggal alginat dan chitosan	Anggota Tim	Project Grant
2011/2012	Pengembangan Nanopartikel Chitosan - Fraksi Diterpen lakton Herba Sambiloto Yang Dibuat dengan Metode <i>Spray Drying</i>	Anggota	UPT