BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Andrografolida adalah diterpenoid lakton yang diekstrak dari tanaman *Andrographis paniculata* yang di Indonesia dikenal sebagai tanaman sambiloto (Roy *et al*., 2010; Girish *et al*., 2017). Andrografolida memiliki aktivitas farmakologi meliputi antiinflamasi, antioksidan, antidiabet, antileshmanial, antidiare, hepatoprotektif, antikanker, dan antiaterosklerosis (Niranjan *et al*., 2010). Andrografolida memiliki kelarutan dalam air dan permeabilitas yang rendah, kondisi ini tergolong dalam klasifikasi BCS kelas IV (Roy *et al*., 2013). Kelarutan andrografolida dalam air bersuhu 35°C adalah 186 µmol/L (Chen *et al*., 2010). Andrografolida tidak stabil dalam kondisi basa dan asam yang ekstrem di dalam gastrointestinal serta memiliki waktu paruh biologis ($t^{1/2}$) yang sangat singkat yaitu 2 jam (Roy *et al*., 2010). Kelarutan, disolusi dan permeabilitas suatu senyawa menjadi parameter yang mendasari tingkat absorpsi dan bioavailabilitas obat. Kelarutan yang rendah berhubungan dengan laju disolusi yang rendah, yaitu kecepatan terlarutnya bahan aktif menjadi bentuk molekul diperoleh dalam waktu yang lama. Hal ini mengakibatkan bioavailabilitas obat rendah dalam tubuh. Teknologi partikel dapat digunakan untuk untuk memodifikasi sifat fisikokimia dari obat yang sukar larut dalam air sehingga dapat meningkatkan kelarutannya. Secara umum, teknologi partikel meningkatkan kelarutan obat dengan cara mereduksi ukuran partikel obat (Khadka *et al*., 2014). Ukuran partikel obat yang direduksi akan meningkatkan luas permukaan partikel, sehingga dapat meningkatkan laju disolusi. Beberapa metode tekonologi partikel telah dicoba untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi andrografolida dalam air, seperti modifikasi secara kimia, dispersi padat, liposom, pengecilan ukuran partikel dan pembuatan kompleks (Du *et al*., 2012), *solid lipid nanoparticle* (Graverini *et al*., 2018), mikrosfer, nanopartikel polimerik, dan misel polimerik (Casamonti *et al*., 2019).

Salah satu teknologi partikel, yaitu nanopartikel adalah dispersi partikel padat atau partikulat dengan ukuran pada rentang 10 – 1000 nm. Bahan aktif obat akan dilarutkan, dijebak, dienkapsulasi atau dilekatkan pada matriks nanopartikel. Tujuan utama merancang nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat adalah untuk

mengontrol ukuran partikel, sifat permukaan dan pelepasan zat aktif untuk mencapai spesifik *site* pada laju dan regimen dosis terapeutik yang optimal (Mohanraj & Chen, 2007). Salah satu jenis nanopartikel yaitu nanopartikel polimerik (PNP). Nanopartikel polimerik adalah suatu sistem nanopartikel yang tersusun dari polimer *biodegradable* dan biokompatibel. Sistem penghantaran obat ini sangat menjanjikan karena dapat ditargetkan pada spesifik *site* (Bhattacharjee, 2019; Bonifácio *et al*., 2013). Nanopartikel polimerik memuat bahan aktif obat dengan cara memerangkapnya di dalam atau menyerap permukaannya ke inti polimer. Nanopartikel polimerik memiliki potensi untuk digunakan sebagai sistem pelepasan terkontrol, melindungi obat dari aktivitas biologis, meningkatkan bioavailabilitas dan indeks terapeutiknya (Bhattacharjee, 2019).

Komponen utama yang digunakan untuk formulasi nanopartikel polimerik adalah polimer (El-Say & El-Sawy, 2017). Pemilihan jenis polimer bergantung pada beberapa faktor, yaitu (1) ukuran nanopartikel yang dikehendaki, (2) sifat bahan obat, seperti kelarutannya dalam air dan stabilitasnya, (3) karakteristik permukaan seperti muatan dan permeabilitas, (4) derajat biodegradabilitas, biokompatibilitas dan toksisitas, (5) profil pelepasan obat yang diinginkan dan (6) antigenisitas produk akhir (Mohanraj & Chen, 2007). Terdapat dua jenis utama polimer yang dapat digunakan untuk formulasi nanopartikel polimerik, yaitu polimer alami dan polimer sintetik (El-Say & El-Sawy, 2017). Polimer alami yang paling sering digunakan dalam formulasi PNP adalah natrium alginat, albumin, kitosan, dan gelatin. Selain itu, beberapa polimer sintetik yang biasa digunakan untuk formulasi PNP yaitu, *poly lactic acid* (PLA), *poly lactic-co-glycolic acid* (PLGA), *poly glycolic acid* (PGA), *poly (N-vinyl pyrrolidone)* (PVP), *poly (vinyl alcohol)* (PVA). Salah satu polimer yang disetujui penggunaannya oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk pembuatan nanopartikel adalah *poly lactic-co-glycolic acid* (PLGA). PLGA bersifat biokompatibel (Kapoor *et al*., 2015). PLGA juga memiliki stabilitas yang panjang dalam sirkulasi (Roy *et al*., 2010). PLGA telah banyak digunakan sebagai matriks dalam pembuatan nanopartikel karena memiliki toksisitas yang minimal pada sistemik (Danhier *et al*., 2012). Polimer yang bersifat *biodegradable* dapat dieliminasi oleh klirens ginjal untuk menghindari penumpukan polimer dalam tubuh yang dapat meningkatkan potensi toksisitas (Batrakova *et al*., 2006). Dalam air, PLGA akan terhidrolisis menghasilkan monomer metabolit asam laktat dan asam

glikolat yang mudah dimetabolisme dalam tubuh melalui siklus Krebs (Danhier *et al*., 2012). Pada penelitian yang dilakukan oleh Roy dkk (2010) yang menggunakan PLGA sebagai polimer untuk nanopartikel andrografolida (ADG-NP) menunjukkan hasil uji sitotoksisitas dan aktivitas antileishmanial dari nanopartikel kosong (tanpa muatan andrografolida) terbukti tidak berbahaya bahkan hingga dosis uji 110 g/µL. Selain itu, didapatkan hasil uji *in vitro* bahwa ADG-NP memiliki efikasi hampir 5 kali lipat lebih tinggi daripada larutan ADG saja dan hasil uji aktivitas antileishmanial ditemukan signifikan sekitar seperempat kali dari dosis senyawa murni ADG.

PLGA terdiri dari berbagai tipe berdasarkan rasio PLA dan PGA. Rasio tersebut mengakibatkan beberapa perbedaan sifat fisikakimia PLGA, seperti waktu degradasi dan jenis pelarut yang dapat melarutkannya. Laju degradasi PLGA akan menurun seiring dengan meningkatnya rasio PLA dan menurunnya rasio PGA (Kapoor *et al*., 2015). PLGA yang mengandung PGA<50% larut dalam pelarut yang umum digunakan seperti kloroform, diklorometana, etil asetat, aseton, tetrahidrofuran (Avgoustakis, 2008). Rasio PLA:PGA dilaporkan memberikan pengaruh pada ukuran PNP (Mehta *et al*., 2007). PLGA 65:35 memberikan efisiensi penjerapan obat yang tinggi. Selain itu, pada evaluasi pelepasan obat, PLGA 65:35 memerlukan waktu yang lebih singkat untuk mencapai 50% pelepasan obat yang terjerap (T_{50}) (Janoria & Mitra, 2007).

Struktur nanopartikel yang berukuran sangat kecil memberikan peningkatan luas permukaan partikel yang signifikan (Wu *et al*., 2011). Dengan peningkatan luas permukaan tersebut, energi bebas nanopartikel semakin meningkat pula sesuai hukum Gibbs. Energi permukaan ini dipengaruhi oleh tegangan antarmuka dan luas permukaan partikel. Meningkatnya energi bebas menyebabkan sistem tidak stabil secara termodinamik, sehingga sistem akan meminimalkan energi bebas dengan cara mengurangi luas permukaan partikel melalui aglomerasi partikel. Ketika suatu partikel semakin meningkat derajat kelengkungannya diikuti dengan penurunan ukuran, maka tegangan antarmuka PNP akan meningkat (Hickey *et al*., 2015). Tegangan antarmuka yang tinggi akan menyebabkan agregasi. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya sedimentasi, dosis tidak homogen dan penurunan laju disolusi karena luas permukaan yang menurun. Untuk mencegah dan mengatasinya dapat digunakan stabilisator. Stabilisator dibutuhkan untuk meningkatkan stabilitas

nanosuspensi, mengontrol ukuran partikel dan mencegah agregasi partikel (Florida *et al*., 2012). Stabilisator yang dapat digunakan adalah surfaktan, polimer atau kombinasi keduanya (P.Liu, 2013). Polimer dapat digunakan sebagai stabilisator melalui mekanisme stabilisasi sterik, yang mana sebagian polimer akan diserap ke permukaan partikel obat yang terdispersi dan sisanya akan larut pada media stabilisator (Wu *et al*., 2011).

Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) adalah salah satu polimer selulosa non-ionik yang bersifat hidrofilik (Wu *et al*., 2011). HPMC memiliki kelebihan non toksik, biokompatibel, dan *biodegradable* (Nair *et al*., 2019). Berdasarkan tipe substitusinya, HPMC memiliki berbagai macam jenis seperti HPMC tipe 1828, 2208, 2906 dan 2910. Viskositas HPMC juga bervariasi, yaitu mulai dari 3 cps, 5 cps, 6 cps, 15 cps, 50 cps, 4.000 cps hingga 15.000 cps (Rowe *et al*., 2009). Semakin besar nilai viskositas HPMC, maka semakin besar pula berat molekulnya. HPMC dengan viskositas rendah dapat digunakan sebagai stabilisator (Tuomela *et al*., 2016). HPMC dengan viskositas rendah berada pada rentang 3 – 100 cps atau memiliki berat molekul kurang dari 50.000 (Rowe *et al*., 2009). Penggunaan HPMC E5 sebagai stabilisator dilaporkan efektif dalam menurunkan ukuran partikel fenofibrat pada *wet-milled* nanosuspensi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk. (2012) yang menggunakan HPMC E5 sebagai stabilisator didapatkan ukuran partikel fenofibrat menyebar lebih seragam. Molekul HPMC akan diadsorpsi di sekitar partikel obat, yang meningkatkan kontak antara rantai samping hidrofobik HPMC dan bagian hidrofobik fenofibrat, sehingga HPMC E5 dapat mencegah rekristalisasi dan aglomerasi partikel obat secara lebih efektif. Selain itu, didapatkan hasil bahwa nilai C_{max} fenofibrat 1,3-1,5 kali lebih tinggi, waktu untuk mencapai C_{max} 3 kali lebih cepat dan AUC 1,7-1,9 kali lebih besar daripada produk komersial fenofibrat sebagai pembanding (Wang *et al*., 2012). Pada penelitian lain, nanokristal andrografolida (ADG-NC) dispersi padat yang dilakukan oleh Ma dkk. (2018), HPMC berhasil menstabilkan nanosuspensi andrografolida (ADG-NS) dan pada konsentrasi tertinggi HPMC menunjukkan disolusi andrografolida paling cepat. ADG-NS juga mampu meningkatkan bioavailabilitas AG, yang ditunjukkan dengan nilai konsentrasi plasma (C_{max}) ADG-NS 6 kali lebih tinggi, waktu yang dibutuhkan untuk mencapai C_{max} (t_{max}) 0,3 kali lebih singkat, nilai AUC 4 kali lebih besar dibanding dengan pemberian larutan ADG saja. Pada penelitian ini digunakan HPMC E15 sebagai

stabilisator dengan konsentrasi 0,1%; 0,2% dan 0,3%. Konsentrasi ini dipilih berdasarkan perbandingan obat, polimer dan stabilisator pada penelitian yang dilakukan oleh Roy dkk (2010).

Nanopartikel dapat dibuat dengan menggunakan teknik *top-down* dan *bottom-up*. Teknik *top-down* adalah teknik pembuatan nanopartikel dengan proses *milling* pada tekanan tinggi, sedangkan teknik *bottom-up* adalah pembuatan nanopartikel dalam larutan yang mengalami presipitasi kemudian pelarut diuapkan (Florida *et al*., 2012). Salah satu metode *bottom-up* yaitu *solvent evaporation*. Metode ini merupakan metode yang pertama kali dikembangkan untuk menyiapkan nanopartikel polimerik dan cukup mudah untuk dilakukan (Bhattacharjee, 2019; Florida *et al*., 2012). Kemudian dilakukan penguapan pelarut polimer dan untuk mendapatkan nanopartikel dilakukan pengeringan beku (*freeze-drying*) (Bhattacharjee, 2019).

Freeze-drying merupakan metode yang paling sering digunakan untuk mengeringkan nanosuspensi. Proses pengeringan ini ditujukan agar nanopartikel tahan dalam penyimpanan jangka panjang dan tetapi stabil dalam keadaan kering. Pada prinsipnya, *freeze-drying* menghilangkan air melalui proses sublimasi setelah nanopartikel dibekukan (Bhattacharjee, 2019; Nireesha *et al*., 2013). Air akan dihilangkan setelah produk dibekukan dan ditempatkan di bawah ruang hampa (*vacuum*). Proses ini memungkinkan produk beku berubah langsung dari padat menjadi uap tanpa melewati fase cair (Nireesha *et al*., 2013).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka pada penelitian ini dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh konsentrasi HPMC E15 terhadap karakteristik fisik dan stabilitas fisik nanopartikel polimerik andrigrafolida-PLGA-HPMC. Evaluasi yang dilakukan meliputi pengamatan ukuran partikel tepat setelah formula dibuat, selama penyimpanan dalam suhu dingin (5-6°C) dan setelah diredispersi, *fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR), serta *X-ray diffraction* (XRD).

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Bagaimana pengaruh konsentrasi HPMC E15 0,1%; 0,2%; dan 0,3% terhadap karakteristik fisik (ukuran partikel) nanopartikel polimerik andrografolida?

1.2.2 Bagaimana pengaruh konsentrasi HPMC E15 0,1%; 0,2%; dan 0,3% terhadap stabilitas fisik (redispersibilitas, ukuran partikel setelah redispersi) nanopartikel polimerik andrografolida?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Mengevaluasi karakteristik fisik nanopartikel polimerik andrografolida dengan adanya perbedaan konsentrasi HPMC E15 0,1%; 0,2%; dan 0,3% meliputi ukuran partikel.

1.3.2 Mengevaluasi stabilitas fisik (redispersibilitas dan ukuran partikel setelah redispersi) nanopartikel polimerik andrografolida dengan adanya perbedaan konsentrasi HPMC E15 0,1%; 0,2%; dan 0,3%.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan didapatkan data ilmiah terkait pengaruh konsentrasi HPMC E15 terhadap karakteristik fisik dan stabilitas fisik nanopartikel polimerik andrografolida.