

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Sistem penghantaran obat telah dikembangkan untuk tujuan meningkatkan kerja obat dengan cara antara lain peningkatan farmakokinetika (absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi), perubahan farmakodinamika seperti mekanisme kerja, respon farmakologi, mempertahankan kerja, pentargetan obat. Tujuan utama sistem penghantaran obat adalah melepaskan bahan aktif sampai ke sistem peredaran darah dan ke tempat kerja obat sehingga menghasilkan efek farmakologi maksimal, aman dan dapat dipercaya. (Liu, 2008, Villar, et al, 2012). Sistem penghantaran obat yang baik memerlukan banyak pertimbangan terkait dengan cara pemberian, indikasi, sifat bahan aktif dan sistem yang akan dikembangkan. Salah satu sistem penghantaran obat yang menarik untuk dikembangkan adalah sistem partikel polimerik atau sistem partikulat dimana polimer sebagai pembawa akan menghantarkan obat ke tempat kerja. Mikropartikel dan nanopartikel merupakan sistem partikulat berukuran mikron sampai submikron yang dapat digunakan untuk pentargetan obat karena dapat diberikan langsung ke dalam sistem sirkulasi melalui injeksi intravena, subkutan dan ke bagian tertentu atau dalam bentuk aerosol ke dalam paru-paru atau hidung. Sistem penghantaran ini melindungi bahan aktif dari peruraian, meningkatkan bioavailabilitas dan dapat digunakan untuk pentargetan aktif dan penghantaran lepas lambat (Kumar, 2002, Villar, 2012, Miladi, 2014). Penggunaan polimer pada sistem partikulat membuka banyak peluang dalam pengembangan sistem penghantaran obat karena dapat digunakan sebagai stabilisator dari sistem koloidal, pembentuk gel serta dapat membentuk struktur sesuai dengan tujuan penggunaan. Polimer sebagai pembawa yang digunakan dalam

pengembangan sistem partikulat harus memenuhi persyaratan tidak toksik, biodegradabel dan biokompatibel.

Polimer sintetik dan polimer alam telah digunakan sebagai pembawa sistem penghantaran partikel obat, terutama untuk obat-obat oral dengan absorpsi rendah. Polimer polisakarida merupakan salah satu polimer yang banyak digunakan karena 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 biodegradabel. Disamping itu, polisakarida seperti gelatin, dekstran, kitosan, alginat 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, dapat membentuk ikatan ester dengan obat yang memiliki gugus karboksilat yang bersifat biodegradabel sehingga dapat memfasilitasi pelepasan obat dalam tubuh. Berdasarkan strukturnya, polimer polisakarida seperti gelatin, alginat dan kitosan dapat dibuat mikro/nanopartikel dengan mekanisme sambung silang kovalen, sambung silang ionik dan kompleksasi polielektrolit (Liu, 2008, Sonia, 2011, Villar 2012).

Kitosan merupakan polisakarida polikationik, kopolimer dari glukosamin dan N-asetilglukosamin, bersifat biodegradabel, biokompatibel, nontoksik, mukoadesif dan mampu meningkatkan permeabilitas intestinal dengan cara membuka tight junction antara sel epitel. Kitosan memiliki satu gugus amina primer ($-NH_2$) dan dua gugus hidroksil ($-OH$) pada setiap struktur unit C6, bersifat basa lemah dan tidak larut dalam air dan pelarut organik, akan tetapi larut dalam larutan asam lemah ($pH < 6,5$) (Sinha, 2004). Adanya gugus amina primer pada struktur penunjang utama menyebabkan permukaannya bermuatan positif sehingga sistem partikulat mikro/nanopartikel dapat

mudah dibuat melalui reaksi antara kitosan dengan bahan polianionik yang biokompatibel seperti sulfat, sitrat dan tripolifosfat (Sonia, 2011). Karena kelebihan yang dimiliki, kitosan telah digunakan dalam pengembangan obat sebagai pembawa protein, peptida dan sediaan mukoadesif serta digunakan untuk peningkatan kecepatan disolusi obat-obat yang sukar larut, penghantaran obat pada target dan peningkatan absorpsi peptida (Gupta, 2000, Agnihotri, 2004, Zhang, 2010, Wang, 2011). Sistem partikulat kitosan baik mikropartikel maupun nanopartikel dapat dibuat dengan metode emulsifikasi sambung silang, koaservasi/presipitasi, kombinasi emulsifikasi dan presipitasi, reverse miceller, sambung silang kovalen, gelasi ionik dan spray drying (pengeringan semprot). Pada metode emulsifikasi dan reverse miceller dibutuhkan pelarut organik sehingga perlu proses evaporasi dan pemurnian. Sedangkan pembentukan partikel kitosan dengan sambung silang kovalen terkendala masalah toksisitas glutaraldehid sebagai penyambung silang. Metode gelasi ionik untuk pembuatan sistem pembawa partikulat dari polimer hidrofilik mempunyai keuntungan karena menggunakan penyambung silang tidak toksik, tidak menggunakan pelarut organik dan prosesnya sederhana. Natrium tripolifosfat sebagai penyambung silang memiliki kelebihan karena dapat menghasilkan anion multivalen sehingga dapat berikatan dengan beberapa gugus kationik

Natrium tripolifosfat (TPP) merupakan polianion dengan berat molekul rendah yang dapat berikatan dengan kitosan melalui interaksi elektrostatik antara gugus NH_3^+ dari kitosan dengan gugus $\text{P}_3\text{O}_{10}^{5-}$ dari TPP sehingga membentuk suatu struktur sambung silang dimana bahan obat akan terjebak didalam kitosan tersambung silang (Leon, 2005, Mehulkumar, 2013, Miladi, 2014,).

Metode pembuatan partikel kitosan dengan gelasi ionik-sambung silang dipengaruhi oleh jenis polimer, komposisi bahan pembentuk partikel dan kondisi

pembuatan. Komposisi polimer dan penyambung silang terkait dengan jumlah gugus – NH_3^+ terprotonasi dari kitosan yang dapat berikatan dengan gugus $-\text{P}_3\text{O}_{10}^{5-}$. Intensitas ikatan antara NH_3^+ dan $-\text{P}_3\text{O}_{10}^{5-}$ akan mempengaruhi karakter fisikokimia antara lain interaksi baik fisika maupun kimia, densitas matriks, struktur morfologi, ukuran partikel dan kemampuan penjerapan bahan obat yang selanjutnya berpengaruh terhadap pelepasan, bioavailabilitas dan efektivitas bahan obat yang terjebak dalam sistem partikulat tersebut (Kumar, 2011).

Sistem partikulat mikropartikel/nanopartikel kitosan pada umumnya dibuat cara gelas ionik tanpa pengeringan atau dengan pengeringan. Proses pengeringan diperlukan untuk mengatasi permasalahan pada bahan atau sediaan cair/ suspensi seperti resiko kontaminasi mikroorganisme, peruraian polimer, ketidakstabilan fisikakimia, agregasi dan penurunan aktivitas biologis dari obat. Pengeringan dapat dilakukan dengan pengeringan beku dan pengeringan semprot. Pada pengeringan beku beberapa masalah stabilitas dan integritas sistem partikel dapat timbul disebabkan proses pembekuan pada suhu sangat rendah dan sublimasi (Vauthier, 2009). Metode pengeringan semprot merupakan metode untuk mendapatkan partikel kering berukuran submikron dan mikron dengan dasar pengeringan droplet oleh aliran udara panas. Kelebihan proses ini adalah sederhana, prosesnya cepat, menghasilkan partikel sferis dan dapat merancang karakter fisikakimia partikel dengan mengatur parameter proses. Beberapa hal yang mempengaruhi pembentukan partikel pada pengeringan semprot antara lain suhu udara masuk, konsentrasi larutan, kandungan bahan padat (Okuyama, 2003, Aghnihotri, 2004, Patel, 2009, Leon, 2005, Liu, 2008, Wang, 2011).

Beberapa penelitian sistem partikulat mikropartikel /nanopartikel kitosan dengan berbagai obat telah dilakukan untuk tujuan untuk meningkatkan kelarutan, meningkatkan bioavailabilitas, melindungi obat dari pengaruh lingkungan, pembentukan

sistem tertarget, sistem lepas terkendali. Dari penelitian Elzatahry (2008) tentang nanopartikel mukoadesif metronidazol-kitosan yang dibuat dengan gelasi ionik – pengeringan beku dengan perbedaan berat molekul kitosan dan ratio kitosan-TPP diketahui bahwa peningkatan ratio kitosan-TPP dan berat molekular kitosan meningkatkan ukuran partikel dan meningkatkan hambatan pelepasan obat. Nanopartikel kitosan dengan bahan obat protein berhasil diinkorporasi dalam mikrosfer dengan metode pengeringan semprot menjadi partikel berukuran 2 - 3 μm yang sesuai untuk sistem penghantaran obat “pulmonary”. Peningkatan konsentrasi suspensi yang dikeringkan meningkatkan diameter partikel (Grenha, 2005). Penelitian nanopartikel BSA-kitosan yang dibuat dengan gelasi ionik memberikan hasil bahwa peningkatan berat molekul kitosan, meningkatkan efisiensi enkapsulasi sedangkan peningkatan jumlah obat dan konsentrasi kitosan menurunkan efisiensi enkapsulasi (Xu, 2003).

Sesuai dengan kemajuan di bidang sistem penghantaran obat, beberapa bahan alam yang diketahui mempunyai aktivitas farmakologis telah dikembangkan dalam bentuk sistem partikulat (mikro/nanopartikel) polimerik. Pada umumnya pengembangan nanopartikel bahan alam dilakukan untuk mengatasi masalah kelarutan dalam air yang rendah sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya. Bahan alam yang telah dikembangkan antara lain kurkumin yang bersifat sukar larut (Bisht, 2007). Nanopartikel kitosan-lecithin-quersetin menunjukkan peningkatan akumulasi pada epidermis sehingga meningkatkan aktivitasnya dibandingkan larutan quersetin dalam propilenglikol (Tan, 2011).

Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nee) merupakan tanaman obat yang mempunyai aktivitas sebagai analgesik, antipiretik, anti inflamasi, hepatoprotektor, antiviral, antithrombosis, dan antikanker (Jarukamjorn, 2008). Kandungan utama sambiloto adalah senyawa diterpen lakton yaitu andrografolid yang mempunyai

lipofilisitas tinggi ($\log P = 2,632$), kelarutan dalam air rendah ($3,29 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$) sehingga bioavailabilitas per oralnya rendah. Pembentukan nanopartikel andrografolida-Eudragit^R EPO memberikan peningkatan bioavailabilitas pada pemberian oral 2,2 kali lebih besar dibandingkan andrografolid murni (Chellampillai, 2011). Fraksi diterpen lakton dari sambiloto diketahui dapat menghambat pertumbuhan parasit malaria *Plasmodium berghei* secara *in vivo* (Widyawaruyanti, 2010). Penelitian Kusumawardhani menunjukkan bahwa ekstrak sambiloto terstandar pada dosis 12,22 mg/kgBB (setara dengan andrografolid 1,32 mg) mempunyai kemampuan sama dengan andrografolid 3,6 mg/kgBB dalam menghambat pertumbuhan parasit malaria *Plasmodium berghei* secara *in vivo*. Dari hasil tersebut diketahui bahwa pada penggunaan ekstrak diperlukan dosis andrografolid lebih kecil (Dina, 2004, Kusumawardhani, 2005). Adanya resistensi obat-obat antimalaria seperti klorokuin dan pirimetamin membutuhkan penemuan obat untuk antimalaria sebagai alternatif pengobatan. Oleh karenanya pengembangan bahan alam dengan pendekatan multi-komponen, bukan strategi penemuan zat tunggal seperti pada obat modern perlu dilakukan.

Pendekatan teknologi obat modern dalam hal ini sistem partikulat/partikel polimerik untuk pengembangan bahan alam akan mendekati penggunaan bahan alam ke arah pengobatan modern. Partikel polimerik kitosan dengan ukurannya yang kecil, diharapkan dapat membawa obat masuk ke dalam target sel atau organ dalam jumlah lebih tinggi, sehingga dapat memperbaiki/meningkatkan bioavailabilitas dan atau aktivitasnya.

Dengan latar belakang di atas maka pada penelitian ini dilakukan pengembangan sistem partikulat kitosan dari bahan alam fraksi diterpen lakton sambiloto (FDTL) dengan perbedaan jumlah penyambung silang untuk mengetahui perubahan ikatan, termodinamika, solid state dan bentuk /morfologi sistem partikel kitosan. Partikel bahan

obat-kitosan juga dibuat dengan perbedaan jumlah kitosan dan bahan obat untuk mengetahui kemampuan pengebakan bahan obat dari partikel kitosan tersambung silang. Partikel fraksi diterpen lakton sambiloto – kitosan dibuat dengan metode gelasi ionik sambung silang dan selanjutnya dikeringkan dengan pengeringan semprot. Karakterisasi partikel yang dilakukan meliputi evaluasi spektroskopi infra merah, evaluasi termal, evaluasi difraksi sinar X, morfologi dan ukuran serta efisiensi pengebakan. Selanjutnya uji pelepasan in vitro dilakukan untuk mengetahui pengaruh pembentukan sistem partikulat kitosan terhadap disolusi FDTL dan uji aktivitas antimalaria in vivo untuk mengetahui kemampuan sistem partikulat FDTL-kitosan dalam menghambat pertumbuhan parasitemia, sedangkan uji histopatologi dilakukan untuk mengetahui pengaruh sistem partikulat terhadap derajat kerusakan sel hepar dan limpa mencit coba.

Dari penelitian ini diharapkan akan didapatkan komposisi bahan pembentuk sistem partikulat yang dapat menghasilkan partikel FDTL–kitosan dengan karakteristik fisik optimal dengan aktivitas lebih tinggi dibandingkan substansi FDTL.

1.2 Rumusan masalah

Dari uraian diatas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh jumlah tripolifosfat (TPP) sebagai penyambung silang pada proses gelasi ionik-pengeringan semprot terhadap karakteristik fisik sistem partikulat kitosan?
2. Bagaimana pengaruh jumlah fraksi diterpen lakton sambiloto (FDTL) dan kitosan terhadap karakteristik fisik sistem partikulat FDTL-kitosan?
3. Bagaimana pengaruh pembentukan sistem partikulat fraksi diterpen lakton (FDTL) sambiloto–kitosan terhadap pelepasan FDTL?

4. Bagaimana pengaruh pembentukan sistem partikulat FDTL-kitosan terhadap aktivitas antimalaria dan derajat kerusakan organ hepar dan limpa dari mencit terinfeksi Plasmodium berghei ?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan komposisi /formula yang dapat menghasilkan sistem partikulat FDTL–kitosan dengan karakteristik fisik (morfologi dan efisiensi enkapsulasi) optimal serta mempunyai aktivitas anti malaria lebih tinggi dari substansi FDTL.

1.3.2 Tujuan khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah untuk :

1. Menentukan jumlah tripolifosfat (TPP) yang dapat menghasilkan sistem partikulat kitosan yang dibuat dengan proses gelas ionik-pengeringan semprot dengan karakteristik optimal.
2. Menentukan komposisi FDTL–kitosan yang dapat menghasilkan sistem partikulat fraksi diterpen lakton sambiloto-kitosan dengan efisiensi penjebaran optimal.
3. Menentukan pelepasan sistem partikulat FDTL-kitosan dari formula terpilih.
4. Menentukan aktivitas sistem partikulat FDTL–kitosan sebagai antimalaria dan derajat kerusakan sel hepar dan limpa mencit coba.

1.4 Manfaat

Dari hasil penelitian yang dilakukan diharapkan dapat memberikan manfaat yaitu :

1.4.1 Manfaat teoritis

Dari penelitian yang dilakukan dapat diketahui pengaruh komposisi bahan pembentuk partikel dan bahan aktif terhadap pembentukan sistem partikulat kitosan dan karakteristik partikel yang terbentuk serta pengaruhnya terhadap pelepasan bahan obat dan aktivitas antimalaria.

1.4.2 Manfaat praktis

Dari penelitian yang dilakukan akan didapatkan data ilmiah yang dapat digunakan sebagai acuan untuk pengembangan sistem penghantaran obat partikulat bahan alam atau bahan obat lain dengan kitosan dan polimer lain.

