

BAB II

STUDI PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka

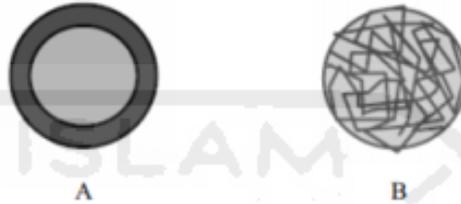
2.1.1 Nanopartikel

Perkembangan nanopartikel saat ini telah menjadi kemajuan baru dalam sistem penghantaran obat. Banyak para ilmuwan khususnya dalam bidang industri farmasi melakukan pengembangan studi penelitian mengenai nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat yang tertarget. Penghantaran nanopartikel didefinisikan sebagai formulasi suatu globul atau partikel yang terdispersi pada ukuran nanometer atau skala per seribu mikron. Beberapa kelebihan dari nanopartikel antara lain memiliki kemampuan untuk menembus ruang-ruang antar sel yang hanya dapat ditembus oleh ukuran partikel yang relatif kecil, adanya peningkatan afinitas, dan kemampuan untuk menembus dinding sel yang lebih tinggi⁽¹⁰⁾.

Dari berbagai macam rute pemberian nanopartikel, intravena merupakan rute yang paling banyak digunakan sebagai pemberian obat nanopartikel, karena rute intravena memiliki salah satu kelebihan dimana akan langsung beredar ke pembuluh darah sehingga kadar obat didalam darah akan diperoleh dengan cepat dan akan mempengaruhi efektifitas obat itu sendiri. Nanopartikel yang terenkapsulasi dapat diaplikasikan secara intravena tanpa kekhawatiran terjadinya emboli; dapat diabsorpsi dan didistribusikan melalui jaringan yang berbeda; dapat berikatan dengan reseptor permukaan sel; dan dapat menghantarkan obat ke dalam sel target melalui jalur intraselluler⁽¹¹⁾.

Nanopartikel polimer didefinisikan sebagai molekul dengan pembawa polimer yang bersifat *biodegradable* dan *biokompatibilitas* pada sistem biologis yang mempengaruhi penghantaran obat menuju sirkulasi sistemik⁽¹²⁾. Dengan menggunakan sistem polimer memungkinkan pelepasan obat yang terkontrol dan dapat membuat obat berada pada keadaan stabil. Nanopartikel polimer terdiri dari dua sediaan berupa *nanospheres* atau *nanocapsules* Nanokapsul terdiri dari polimer yang membentuk dinding yang melingkupi inti dimana senyawa obat dijerat, sedangkan nanosfer dibuat dari matrik polimer padat dan di dalamnya terdispersi

senyawa obat⁽¹³⁾. Bahan polimer memiliki beberapa sifat seperti; biokompatibilitas, biodegradabilitas, dapat memodifikasi permukaan dan fungsi yang dapat disesuaikan dengan keinginan. Dengan menggunakan sistem polimer memungkinkan pelepasan obat yang terkontrol dan dapat membuat obat berada pada keadaan stabil⁽¹⁴⁾.



Gambar 2.1 Ilustrasi nanokapsul (A) dan nanosfer (B)⁽¹⁵⁾.

Penggunaan polimer sebagai pembawa obat karena memiliki beberapa alasan yaitu inert terhadap bahan aktif, memiliki kemampuan membentuk jaringan berupa matriks partikel. Misalnya PLGA, PVA, kitosan, dan memiliki gugus fungsi yang melimpah sehingga memiliki efisiensi penjerapan yang tinggi. Xie dan Smith (2010) melaporkan telah menghasilkan sistem nanopartikel berbasis *poly (lactic co-glycolic acid)* (PLGA) dengan distribusi ukuran partikel yang homogen. Senyawa PLGA telah dilaporkan dapat dimanfaatkan untuk fabrikasi nanopartikel sebagai penghantaran obat dengan metode evaporasi difusi emulsi, menghasilkan suatu nanosfer dengan *polivinil alkohol* (PVA) sebagai stabilisator⁽¹⁶⁾. Terdapat Beberapa metode yang telah dikembangkan dalam pembuatan nanopartikel dengan menggunakan polimer PLA, PGA, dan PLGA dengan metode dispersi polimer antara lain :

a. Metode penguapan pelarut /*solvent evaporation*

Metode ini dilakukan dengan polimer dilarutkan dalam pelarut organik, misalnya diklorometan, kloroform atau etil asetat. Zat aktif dilarutkan atau didispersikan dalam fase organik tersebut, dan campuran ini kemudian diemulsikan dalam air untuk membentuk emulsi fase organik dalam fase air, misalnya emulsi dengan menggunakan surfaktan atau emulgator seperti PVA dan polisorbit-80. Setelah terbentuk emulsi yang stabil, pelarut organik diuapkan baik dengan meningkatkan temperatur atau dengan pengadukan yang kontinu⁽¹⁷⁾.

b. Metode emulsifikasi spontan/difusi pelarut

Pada metode ini digunakan campuran dari dua pelarut organik yang dapat larut dalam air seperti etanol dengan aseton atau metanol dengan aseton. Hal ini bertujuan untuk mencegah agregasi partikel dalam fase organik dengan konsentrasi polimer yang tinggi, sehingga dapat meningkatkan stabilitas⁽¹⁷⁾.

c. Metode polimerisasi

Metode ini dilakukan dengan polimerisasi monomer-monomer, sehingga membentuk nanopartikel dalam larutan encer. Suspensi nanopartikel yang terbentuk kemudian dimurnikan dengan ultrasentrifugasi dan mensuspensi ulang partikel dalam surfaktan isotonik⁽¹⁷⁾.

d. Metode gelasi ionik

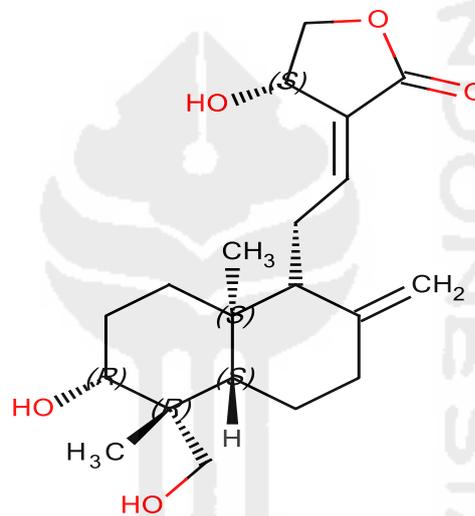
Pada metode ini menggunakan polimer hidrofilik yang bersifat *biodegradable* seperti kitosan, gelatin, dan natrium alginat. Metode ini melibatkan 2 fase air, gugus amino yang bermuatan positif akan berinteraksi dengan muatan negatif membentuk endapan dengan ukuran nano⁽⁵⁾.

Sediaan nanopartikel dapat mencapai tempat target pengobatan dengan konsentrasi yang lebih tinggi karena memiliki ukuran partikel yang relatif kecil. Meskipun banyak keuntungan dari sediaan nanopartikel polimer namun, nanopartikel polimer juga memiliki beberapa kekurangan terutama terjadinya toksisitas, akibat dari internalisasi oleh sel-sel makrofag dan degradasi di dalam sel. Sehingga masih perlu dilakukan sintesis polimer baru untuk mencocokkan sifat hidrofilik dan hidrofobik obat dengan formulasi efektif⁽¹⁸⁾.

2.1.2 Isolat Andrografolida

Andrografolida merupakan komponen bioaktif utama dari tanaman obat sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Ness) yang dapat ditentukan dengan metode gravimetrik atau dengan high performance liquid chromatography [HPLC]. Andrografolida merupakan senyawa diterpen lakton yang mudah larut dalam methanol, ethanol, pyridine, asam asetat, dan acetone, tetapi sedikit larut dalam ether dan air⁽¹⁹⁾.

Andrografolida merupakan senyawa senyawa fitokimia yang memiliki berbagai fungsi dalam bidang kesehatan salah satunya sebagai antiinflamasi. Menurut hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Mitchell Low dkk, pada dosis 2mg/hari andrografolida memiliki efek sebagai antiinflamasi tanpa menimbulkan efek samping yang serius⁽²⁾. Kandungan andrografolida paling banyak ditemukan pada bagian daun, di bagian daun kaadar senyawa andrografolida sebesar 2,5-4,8% dari berat keringnya⁽²⁰⁾. Andrografolida yang merupakan senyawa yang masuk dalam grup trihidrosilakton memiliki rumus molekul $C_{20}H_{30}O_5$. Struktur molekul andrografolida disajikan pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 struktur kimia Andrografolida (Marvin Sketch)

Farmakodinamik andrografolida yang sangat luas di jaringan dan organ tubuh merupakan hal yang mempengaruhi khasiat dan peningkatan sistem imun dalam mencegah dan mengobati berbagai penyakit. Menurut Penelitian P,Atmaram, (2016) melaporkan bahwa bioavailabilitas oral andrografolid sangat rendah yakni hanya 2,67 %, sehingga dapat menyebabkan efek terapi yang minimal⁽²²⁾.

Keuntungan dari senyawa andrografolida ini yaitu memiliki toksisitas yang rendah. Hal ini diperkuat oleh hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa uji toksisitas dari andrografolida yang dicobakan pada mencit dan manusia memiliki toksisitas yang sangat rendah, Pada mencit yang diberi ekstrak sambiloto secara oral (10 g/kg BB) sekali sehari selama 7 hari, tidak ada seekorpun tikus yang

mati dan keadaan jantung, ginjal, hati dan limfa dijumpai dalam keadaan normal. Ketika andrografolida dengan dosis 500 mg/kg berat badan diberikan selama 10 hari setiap hari pada mencit, Hewan coba tersebut tetap energik dan hasil jumlah darah lengkapnya berada pada batas normal⁽²³⁾.

2.1.3 *Poly Lactide-Co-Glycolide Acid (PLGA)*

Bahan polimer sintesis ataupun alami dapat terdegradasi secara *in vivo*, baik enzimatis, non enzimatis; bersifat biokompatibel; tidak toksik; dan dapat tereliminasi melalui metabolisme normal tubuh. Bahan polimer yang bersifat *biodegradable* tersebut telah banyak dikembangkan sebagai pembawa ataupun zat tambahan dalam pelepasan obat yang terkontrol⁽²⁴⁾. *Poly Lactide-Co-Glycolide Acid* (PLGA) merupakan kopolimer dari asam poli laktat (PLA) dan asam poli glikolat (PGA). PLGA merupakan golongan polidiester yang sering digunakan sebagai molekul pembawa pelepasan obat secara terkontrol. PLGA juga digunakan sebagai biomaterial untuk aplikasi dibidang medis (benang bedah, pembuatan film untuk enkapsulasi dan penyalut obat). PLGA banyak digunakan karena memiliki sifat *biocompatible* dan *biodegradable*⁽²⁵⁾.

Rantai polimer PLGA bersifat hidrofobik. Hal ini mengakibatkan molekul biologi tidak dapat mengikat pada rantai polimer. Karena itu perlu dilakukan modifikasi pada permukaan PLGA untuk meningkatkan sifat hidrofiliknya. Contohnya modifikasi yang dilakukan oleh Yeh, M.K dkk. yaitu mencampurkan PLGA dengan kopolimer poli (etilen oksida)-poli(propilen oksida). Modifikasi ini dapat meningkatkan efektivitas penghantaran protein. PLGA dapat larut dalam pelarut umum seperti aseton, etil asetat, klorin, maupun tetrahidrofuran⁽²⁵⁾.

Dalam meningkatkan aktivitas dari PLGA sebagai pembawa obat ataupun zat lainnya, terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi degradasi PLGA, antara lain⁽²⁴⁾:

a. Pengaruh komposisi polimer

Komposisi polimer merupakan faktor yang paling penting untuk menentukan hidrofilisitas dan laju degradasi matriks pengiriman obat ataupun zat pembawa lainnya. Pada beberapa studi yang telah dilakukan didapatkan hasil bahwa persentase asam glikolat pada oligomer dapat mempercepat penurunan

bobot polimer. PLGA 50:50 (PLA/PGA) memiliki laju degradasi yang cepat dibandingkan PLGA 65:35 karena proporsi asam glikolat yang lebih besar, sehingga dapat meningkatkan hidrofilitas.

b. Pengaruh tipe/jenis obat

Obat dapat mempengaruhi atau mengubah mekanisme degradasi dari erosi dalam jumlah besar (*bulk erosion*) menjadi degradasi pada permukaan, serta mempengaruhi laju degradasi matriks. Profil pelepasan obat seperti waktu yang dibutuhkan untuk obat lepas 100% dan kecepatan obat mencapai keadaan *steady-state* juga bervariasi. Sehingga perlu mempertimbangkan sifat kimia obat untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat menggunakan polimer yang *biodegradable*.

c. Pengaruh bentuk dan ukuran matriks

Rasio luas permukaan terhadap volume telah terbukti menjadi faktor yang signifikan terhadap degradasi dari suatu matriks. Rasio luas permukaan yang tinggi menyebabkan degradasi dari matriks juga tinggi. Telah dibuktikan bahwa degradasi dalam jumlah besar (*bulk degradation*) lebih cepat dibandingkan degradasi pada permukaan pada PLGA, yang membuat pelepasan obat lebih cepat dari matriks dengan luas permukaan yang tinggi terhadap volume.

d. Pengaruh pH

Pada penelitian secara *in vitro*, biodegradasi atau hidrolisis PLGA menunjukkan bahwa degradasi polimer PLGA dapat dipercepat dengan melarutkan PLGA dalam media dengan pH asam kuat dan basa kuat. Namun pada media dengan pH yang sedikit asam atau netral, degradasinya masih belum jelas karena adanya *autocatalysis* pada gugus akhir karboksilat PLGA.

e. Pengaruh enzim

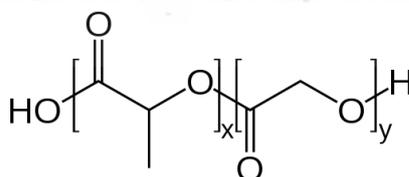
Pengaruh enzim tidak terlalu berperan penting penuh terhadap faktor yang mempengaruhi sifat dari PLGA. Banyak penelitian yang berbeda pendapat terhadap pengaruh enzim dengan mekanisme degradasi (hidrolitik dibandingkan dengan enzimatik) karena pengamatan degradasi secara *in vivo* tidak dapat sepenuhnya berkorelasi dengan pengamatan secara *in vitro*.

f. Pengaruh *drug loading*

Jumlah *drug loading* dalam matriks penghantaran obat dapat mempengaruhi kecepatan dan durasi pelepasan obat. Kandungan obat dalam matrik yang tinggi dapat menyebabkan pelepasan obat yang langsung dalam konsentrasi tinggi karena polimer yang sedikit terhadap rasio obat.

Beberapa literatur menyebutkan bahwa di dalam air, PLGA mengalami biodegradasi oleh reaksi hidrolisis pada ikatan esternya dan tidak melibatkan aktivitas enzimatik. Hal ini telah dibuktikan melalui studi secara *in vivo* maupun *in vitro* pada berbagai jenis obat dan protein pada rasio polimer yang berbeda. Polimer PLGA mengalami biodegradasi menjadi asam laktat dan glikolat. Asam laktat akan masuk ke dalam siklus asam trikarboksilat dan dieliminasi dalam bentuk karbon dioksida dan air⁽²⁴⁾.

PLGA telah disetujui FDA (*Food and Drug Administration*) sebagai polimer *biodegradable* yang memiliki sifat fisik kuat, sangat biokompatibel dan telah dipelajari secara ekstensif sebagai pembawa dalam pengiriman untuk obat, protein dan berbagai makromolekul lain seperti DNA, RNA dan peptida. PLGA sering digunakan sebagai polimer *biodegradable* karena memiliki karakteristik degradasi yang menguntungkan dan dapat mempertahankan terapi obat di lokasi target dalam waktu yang lama. PLGA juga banyak digunakan sebagai material pendukung pada organ atau sebagai suspensi nanopartikel yang dapat diinjeksikan ke dalam tubuh manusia⁽²⁶⁾. Dalam penelitian terbaru menunjukkan bahwa degradasi PLGA dapat digunakan untuk pelepasan obat yang lama dengan dosis yang diinginkan pada implantasi tanpa prosedur bedah⁽²⁷⁾.



Gambar 2.3 struktur kimia *Poly Lactide-Co-Glycolide Acid* (PLGA)⁽²⁸⁾.

Keterangan:

x = asam laktat, dan y = asam glikolat

2.1.4 *Polivinil Alkohol* (PVA)

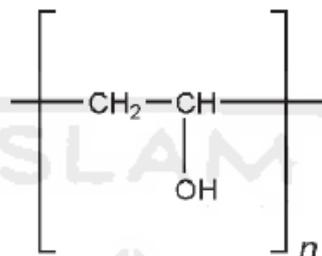
Polivinil alkohol (PVA) memiliki struktur kimia yang relatif sederhana dengan sekelompok gugus hidroksil. Sifat dari Polivinil alkohol tidak berwarna, padatan termoplastik yang tidak larut pada sebagian besar pelarut organik dan minyak, tetapi larut dalam air jika memiliki jumlah gugus hidroksil dari polimer tersebut cukup tinggi. Polivinil alkohol (PVA) diproduksi dengan cara polimerisasi bentuk radikal bebas dan proses hidrolisis, sehingga distribusi berat molekul PVA menjadi lebih luas. Distribusi berat molekul merupakan karakteristik penting dari PVA karena dapat mempengaruhi *crystallizability*, adhesi, kekuatan mekanik, dan difusivitas⁽²⁹⁾.

Polivinil alkohol (PVA) telah banyak digunakan untuk berbagai aplikasi biomedis dan aplikasi farmasetik. PVA memiliki beberapa keuntungan yang membuat PVA dipilih sebagai biomaterial. Beberapa keuntungan tersebut yaitu: tidak toksik, tidak bersifat karsinogenik, bioadhesif, dan mudah dalam pengolahannya. PVA dapat mengembang di dalam air, bersifat seperti karet, dan elastis. Karena sifat ini, PVA mampu mensimulasikan jaringan secara alami dan dapat dengan mudah diterima oleh tubuh. PVA dapat diaplikasikan untuk penggantian jaringan lunak, tulang rawan artikular, kateter, kulit buatan, pankreas buatan, dan membran hemodialisis⁽²⁹⁾.

PVA dalam sediaan nanopartikel biasa digunakan sebagai agen penstabil pada metode *solvent evaporation*. Pada penelitian Turk *et al*, dalam pembuatan nanopartikel yang menggunakan PVA sebagai agen penstabil didapatkan hasil bahwa konsentrasi PVA optimum yang dapat digunakan sebagai agen penstabil yaitu sebesar 2% dengan ukuran nanopartikel sebesar $167,9 \pm 0,939$ dan distribusi ukurannya (PDI) = $0,132 \pm 0,006$. Pada penelitian lainnya yang dilakukan oleh Apriandanu *et al*, didapatkan hasil bahwa penambahan PVA pada konsentrasi 3% koloid nanopartikel perak yang terbentuk relatif stabil dengan struktur kristal *Face Centered Cubic* (FCC) dan ukuran terkecilnya yaitu 10,15 nm. Selain itu PVA juga pernah digunakan untuk beberapa zat aktif sebagai agen stabilisator dalam sediaan nanopartikel, seperti rifampisin, ramipril, diazepam, dan kuersetin⁽³⁰⁾.

PVA bisa terjadi reaksi khas pada senyawa dengan gugus hidroksi sekunder seperti esterifikasi. PVA juga bisa terurai dalam asam kuat atau larut di asam lemah

maupun basa lemah. PVA inkompatibel pada konsentrasi tinggi garam anorganik, terutama sulfat dan fosfat, serta pengendapan dapat terjadi disebabkan oleh fosfat. PVA memiliki sifat berupa zat yang tidak berbau dengan warna bubuk granul putih hingga krem. PVA larut dalam air, sedikit larut dalam etanol (95%), dan tidak larut dalam pelarut organik⁽³¹⁾.



Gambar 2.4 struktur kimia polivinil alkohol (PVA)⁽³²⁾.

2.1.5 Etil Asetat

Dalam formulasi obat, etil asetat biasanya berfungsi sebagai senyawa tambahan yang biasanya digunakan sebagai pelarut dalam sediaan oral maupun topikal. WHO telah menetapkan penggunaan etil asetat yang aman untuk digunakan yaitu 25 mg/kg berat badan. Etil asetat merupakan zat pelarut yang bersifat semipolar dan mudah menguap (volatil), tidak beracun dan tidak higroskopis. Etil asetat dapat larut dalam air hingga 8% pada suhu kamar. Kelarutan etil asetat dapat meningkatkan jika berada pada suhu yang lebih tinggi, sehingga senyawa ini tidak stabil dalam air yang mengandung asam atau basa⁽³³⁾.

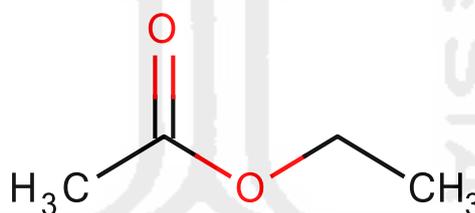
Etil asetat disintesis melalui reaksi esterifikasi Fischer dari asam asetat dan etanol dan hasilnya beraroma jeruk (perisa sintesis), biasanya dalam sintesis disertai katalis asam seperti asam sulfat. Katalis asam sulfat dapat menghambat hidrolisis karena berlangsungnya reaksi kebalikan hidrolisis yaitu esterifikasi Fischer. Selain itu, sintesis etil asetat dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu mereaksikan garam perak karboksilat dengan alkil halida, mereaksikan alkohol dengan anhidrida asam alkanolat, dan mereaksikan halogen asam alkanolat dengan alkohol⁽³⁴⁾.

Etil asetat adalah senyawa organik dengan rumus molekul $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$. Etil asetat juga merupakan cairan tidak berwarna dengan bau yang mirip dengan lem atau cat kuku yang biasa digunakan di industri juga sebagai pelarut organik.

Etil asetat dapat dihidrolisis pada keadaan asam atau basa yang menghasilkan asam asetat dan etanol kembali. Etil asetat memiliki titik didih 77,1°C, densitas 0,89 g/cm³ berat molekul 88,12 g/mol, tidak higroskopis dan tidak berwarna⁽³⁵⁾.

Etil asetat biasa digunakan pada produk seperti pengaroma atau parfum karena sifatnya yang mudah menguap dengan cepat tetapi aroma parfum tetap ada di kulit, selain itu etil asetat juga bisa digunakan sebagai pemberi rasa dalam produk makanan seperti kue, es krim, kopi dan teh. Namun, etil asetat juga biasa digunakan sebagai racun yang efektif untuk membunuh serangga tanpa merusak lingkungan sekitar⁽³³⁾.

Etil asetat diabsorpsi secara baik dengan cara dihirup (inhalasi) dan secara cepat akan terhidrolisis secara *in vitro* maupun *in vivo* menjadi etanol dan asam asetat, yang kemudian akan dimetabolisme lebih lanjut dan diekskresikan. Toksisitas akut yang rendah mungkin terjadi saat terhirup etil asetat. Tetapi paparan jangka panjang etil asetat pada konsentrasi tinggi dapat menyebabkan depresi pada sistem saraf pusat⁽³⁶⁾.



Gambar 2.5 Struktur kimia etil asetat (Marvin Sketch)

2.1.6 Studi Pelepasan Nanopartikel

Dalam sediaan nanopartikel, studi pelepasan merupakan faktor pertimbangan yang sangat penting. Ada 3 hal yang mempengaruhi studi pelepasan obat, yaitu : kelarutan obat; desorpsi pada permukaan atau obat teradsorpsi; difusi obat melalui matriks nanopartikel; erosi atau degradasi matriks nanopartikel; dan kombinasi dari proses erosi dan difusi. Pelepasan nanopartikel yang dienkapsulasi dengan polimer dapat dikontrol melalui proses difusi dari inti melewati membran polimer⁽³⁸⁾.

Nanopartikel yang dienkapsulasi dengan suatu polimer, pelepasannya akan dikontrol dengan difusi obat dari inti melewati membran polimer dan lapisan membran dapat menghalangi pelepasan obat. Oleh karena itu, kelarutan dan sifat difusi obat dalam polimer membran menjadi faktor penentu dalam pelepasan obat. Ketika obat dilibatkan dalam interaksi dengan bahan pembantu untuk membentuk kompleks yang sedikit larut dalam air, pelepasan obat dapat menjadi lebih lambat ataupun tidak terjadi pelepasan, sedangkan jika penambahan bahan pembantu seperti penambahan PLGA dapat meningkatkan pelepasan obat karena interaksi kompetitif elektrostatik⁽⁵⁾.

Pada uji pelepasan nanopartikel dapat dilakukan secara *in vivo* maupun *in vitro*. Prinsip dari uji *in vivo* yaitu menggunakan binatang mamalia seperti tikus, kelinci, marmut atau kera. Penelitian *in vitro* mensyaratkan adanya kontak antara bahan atau suatu komponen bahan dengan sel, enzim, atau isolasi dari suatu sistem biologik⁽³⁹⁾. Metode yang dapat dilakukan untuk studi pelepasan secara *in vitro*, yaitu: sel *difusi franz* dengan membran cellophane; teknik *dialysis bag diffusion*; teknik *reverse dialysis bag*; agitasi diikuti dengan ultrasentrifugasi atau sentrifugasi; dan teknik ultrafiltrasi atau ultrafiltrasi sentrifugasi. Biasanya studi pelepasan dimulai dari agitasi terkontrol, dilanjutkan dengan sentrifugasi⁽⁴⁰⁾.

2.1.7 Studi Penetrasi Nanopartikel

Studi penetrasi dari nanopartikel dianggap sebagai terobosan baru sebagai sediaan lepas lambat dan meningkatkan sistem penghantaran obat secara lokal. Uji penetrasi dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain: konsentrasi molekul dari polimer, interaksi antara polimer dan mukosa, dan membran biologi yang digunakan. Studi penetrasi diawali dengan proses interaksi antara polimer dengan musin yang terdapat dalam lapisan mukus, dengan adanya interaksi antara polimer dengan musin tersebut diharapkan terjadi proses penyerapan yang baik di dalam sel epitel jaringan⁽⁴¹⁾.

Dengan dilakukannya studi penetrasi ini diharapkan nanopartikel dapat berpenetrasi baik di dalam jaringan usus, karena penetrasi yang baik akan dapat memperpanjang waktu tinggal obat di dalam tubuh. Sistem penetrasi akan meningkatkan kontak antara sediaan dengan jaringan tempat terjadinya absorpsi

sehingga konsentrasi andrografolida terabsorpsi lebih banyak dan diharapkan akan terjadi aliran andrografolida yang tinggi melalui jaringan tersebut, yang nantinya akan meningkatkan kinerja andrografolida sehingga dapat meningkatkan efektifitas terapi obat. Sifat penetrasi dievaluasi secara *in vivo* dengan menggunakan usus tikus, dimana nanopartikel akan berpenetrasi melalui kelenjar usus tikus secara perlahan-lahan⁽⁴²⁾.

Nanopartikel akan menembus pada lapisan mukus tergantung dari kemampuan partikel yang akan berinteraksi dengan glikoprotein mucin atau komponen mukus lain yang bergerak dalam lapisan mukus. Proses penetrasi antara polimer dan membran mukosa secara garis besar terdiri dari dua tahap yaitu proses pembasahan agar terjadi kontak dengan mukosa dan proses penggabungan melalui interaksi secara fisik. Interaksi bisa melalui ikatan ionik, ikatan hidrogen, atau ikatan Van der Waals. Bahan yang digunakan akan dapat menempel, berinteraksi dan berpenetrasi terhadap lapisan mukus⁽⁴³⁾.

2.2 Landasan Teori

Dalam proses pembuatan nanopartikel andrografolida dengan pembawa polimer diperlukan bahan-bahan yang tepat dalam proses pembuatannya agar dapat menghasilkan profil pelepasan yang terkontrol dan sifat penetrasi yang baik dan optimal. Pada penelitian ini dilakukan pembuatan sediaan nanopartikel andrografolida dengan menggunakan polimer sebagai bahan pembawa, seperti PLGA (*Poly Lactide-Co-Glycolide Acid*) dan agen stabilizer seperti PVA (*Polyvinyl Alcohol*). Dalam penelitian Budhian A. *et al*, (2008) yang menggunakan haloperidol sebagai zat aktif, PVA dan PLGA sebagai polimer menunjukkan bahwa pelepasan secara *in vitro* terjadi pelepasan yang terkontrol dan menghasilkan profil yang berkelanjutan selama 8 jam, pelepasan yang dihasilkan memiliki profil kecepatan yang meningkat tiap waktunya⁽⁷⁾. Selain itu, dalam penelitian yang dilakukan Yang *et al* menunjukkan bahwa sifat penetrasi menggunakan polimer PLGA dapat melewati mucin sel target yang terkontrol⁽⁴¹⁾.

Polimer PLGA telah disetujui oleh FDA sebagai polimer yang *biocompatible* dan *biodegradable*. PLGA sering digunakan sebagai pembawa obat

pada sediaan nanopartikel. Penelitian yang telah dilakukan Allison *et al*, menunjukkan bahwa PLGA sering digunakan sebagai polimer *biodegradable* karena memiliki karakteristik degradasi yang menguntungkan dan dapat mempertahankan terapi obat di lokasi target dalam waktu yang lama. Penelitian ini juga menggunakan PVA sebagai agen stabilizer dalam pembuatan nanopartikel. Hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Priya Vashisth *et al*, (2017) menggunakan ofloxacin dengan stabilisator PVA menunjukkan hasil uji mukoadhesif secara *in vivo* menghasilkan penyerapan ofloxain dalam gastrointestinal yang tinggi dan dapat memperbaiki bioavaibilitas dalam rute oral⁽⁴⁴⁾.

Oleh karena itu, dalam penelitian ini diharapkan dengan menggunakan bahan-bahan seperti andrografolida sebagai zat aktif, PLGA sebagai polimer *biodegradable* dan biokompatibel yang dapat mengontrol pelepasan obat, serta PVA sebagai agen stabilizer dapat menghasilkan profil pelepasan yang terkontrol dan sifat penetrasi yang baik dari sediaan nanopartikel andrografolida dengan menggunakan variasi PVA.

2.3 Hipotesis

Variasi PVA pada formulasi nanopartikel isolat andrografolida yang dihasilkan memiliki profil kecepatan yang terkontrol dan meningkat tiap waktunya dan memiliki sifat penetrasi yang baik dan dapat masuk ke dalam jaringan usus yang terkontrol.