

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Sambiloto (*Andrographis paniculata*) merupakan salah satu jenis tanaman obat yang memiliki berbagai manfaat dan banyak dibudidaya di Indonesia. Sambiloto juga dikenal di beberapa negara di Asia dan banyak dimanfaatkan untuk pengobatan dalam *Traditional Chinese Medicine* (TCM) maupun Ayurveda setidaknya pada 26 jenis formulasi dalam kedua pengobatan tersebut.<sup>1</sup> Hasil panen sambiloto di Indonesia sendiri mencapai 2.290.037 kg pada tahun 2018.<sup>2</sup> Dikarenakan manfaatnya yang sangat luas, sambiloto seringkali diekspor ke negara barat dan kebutuhan pasarnya selalu meningkat.<sup>3</sup> Sambiloto memiliki komponen aktif utama yaitu andrografolid.<sup>4</sup>

Andrografolid merupakan senyawa bioaktif yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai fitofarmaka. Andrografolid dapat berperan sebagai imunomodulator dengan cara meningkatkan proliferasi *human peripheral blood lymphocytes* (HPBL) sebesar 14%.<sup>5,6</sup> Andrografolid diketahui memiliki aktivitas terhadap chikungunya dan penghambat potensial virus herpes simplex tipe-1.<sup>7,8</sup> Andrografolid dapat menghambat main protease SARS-CoV-2 dengan skor penambatan molekuler sebesar -3,094357 kkal/mol.<sup>9</sup> Ekstrak sambiloto dan andrografolid sendiri juga digunakan di seluruh dunia untuk mengobati penyakit pernafasan atas dan inflamasi.<sup>10</sup> Andrografolid dapat menghambat respons inflamasi yang dihasilkan oleh neutrofil dengan cara menghambat adesi neutrofil

yang diinduksi N-formil-metionil-leusil-fenilalanin (fMLF) dan menurunkan ekspresi CD11 dan CD18.<sup>11</sup> Andrografolid juga memiliki efek protektif terhadap kematian sel yang diinduksi *reactive oxygen species* (ROS) dan peroksidasi lipid pada sel HepG2.<sup>12</sup> Uji klinis menunjukkan tidak ada efek samping yang signifikan yang diamati pada pasien.<sup>10</sup>

Senyawa bioaktif secara umum menunjukkan bioavailabilitas yang rendah, instabilitas pH, dan dimetabolisme oleh tubuh dengan cepat.<sup>13</sup> Andrografolid merupakan senyawa yang masuk dalam kategori *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas 2.<sup>14</sup> Andrografolid memiliki kelarutan yang lemah dalam air dan hal dapat menghambat dalam pengembangan obat.<sup>15</sup> Andrografolid memiliki bioavailabilitas absolut sebesar 2.67% dan dimetabolisme dengan cepat menjadi 14-deoksi-12-sulfo andrografolid sulfonat pada duodenum dan jejunum.<sup>16</sup> Bioavailabilitas oral yang lemah tersebut disebabkan karena lipopolisitas yang tinggi dengan nilai log P sebesar 2.632. Tingginya lipopolisitas andrografolid juga menyebabkan senyawa tersebut lebih cepat dieliminasi dan tidak dapat dideteksi setelah 8 jam pemberian andrografolid.<sup>16</sup> 90% dari senyawa dieliminasi melalui mekanisme yang belum diketahui dan diduga melalui transformasi metabolik. Hal tersebut menyebabkan hanya 8.2% senyawa yang dapat dideteksi melalui sampel urin.<sup>16</sup> Obat yang dieliminasi secara cepat maupun bioavailabilitasnya rendah dikhawatirkan tidak dapat mencapai jendela terapeutik.<sup>17</sup> Adanya permasalahan farmakokinetik tersebut, andrografolid diharapkan dapat ditingkatkan potensinya sehingga dapat mengoptimalkan efek farmakologis yang ditimbulkan. Salah satu

solusi yang dapat dilakukan adalah dengan cara mengenkapsulasi andrografolid ke dalam suatu sistem penghantar obat.

Niosom merupakan sistem vesikular baru yang dapat digunakan untuk penargetan penghantaran obat secara terkontrol. Niosom dapat berwujud unilamellar, oligolamellar, atau multilamellar.<sup>18</sup> Niosom merupakan teknologi dengan fungsi yang sama dengan liposom yang dapat digunakan sebagai pembawa obat amfifilik, lipofilik, dan hidrofilik.<sup>19</sup> Niosom terdiri dari vesikel yang terhidrasi dengan surfaktan non ionik dan umumnya digunakan kolesterol atau turunannya.<sup>20</sup> Obat yang dienkapsulasi dalam niosom dapat diberikan melalui berbagai rute pemberian tergantung pada jenis penyakit yang akan diobati. Niosom dapat diberikan melalui intravena, transdermal, instramuskular, oral, okular, hingga nasal.<sup>21-26</sup> Niosom juga dapat melindungi zat aktif yang dienkapsulasi dari kondisi asam dan enzim pada gastrointestinal yang dapat merusak obat sebelum mencapai targetnya.<sup>27</sup> Dengan diformulasikan menjadi niosom, diharapkan andrografolid dapat menjadi lebih baik bioavailabilitasnya sehingga efek farmakologis tercapai lebih baik.<sup>27</sup>

Secara umum niosom diformulasikan menggunakan kolesterol untuk menjaga rigiditasnya namun penelitian yang akan dilakukan tidak akan menggunakan kolesterol karena masalah gizi yang diakibatkan oleh diet kolesterol yang tinggi membuat kolesterol lebih baik digantikan dengan polimer fungsional tertentu.<sup>28</sup> Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan perbaikan parameter farmakokinetik andrografolid yang diformulasikan sebagai niosom dibandingkan dengan andrografolid tanpa penghantar.

## 1.2 Permasalahan Penelitian

Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan, permasalahan yang diangkat dalam penelitian ini yaitu :

- 1) Apakah andrografolid dapat diformulasikan dalam sistem penghantar niosom?
- 2) Apakah terdapat perbaikan parameter farmakokinetik niosom andrografolid terhadap andrografolid tanpa penghantar yang diujikan secara *in vivo*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian yang dilakukan memiliki tujuan umum antara lain :

- 1) Memformulasikan dan mengkarakterisasi niosom andrografolid.
- 2) Membuktikan perbaikan parameter farmakokinetik andrografolid yang diformulasikan sebagai niosom dibandingkan dengan andrografolid tanpa penghantar secara oral.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Menformulasikan niosom andrografolid menggunakan metode sonikasi.
- 2) Mengkarakterisasi niosom andrografolid menggunakan spektroskopi FTIR, analisis ukuran partikel, uji organoleptik, pengukuran pH, pengamatan morfologis, dan uji efisiensi enkapsulasi.
- 3) Mengetahui parameter farmakokinetik niosom andrografolid yang diberikan secara oral pada tikus wistar.
- 4) Mengetahui parameter farmakokinetik andrografolid tanpa penghantar yang diberikan secara oral pada tikus wistar.

- 5) Membandingkan parameter farmakokinetik niosom andrografolid dan andrografolid tanpa penghantar yang diberikan secara oral pada tikus wistar.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang didapatkan dari penelitian yang dilakukan antara lain memberikan sumbangan ilmu pengetahuan kimia farmasi analisis, teknologi farmasi, farmakokinetik, farmakognosi, dan fitokimia secara teoritis, metodologis, maupun praktikal sehingga dapat dijadikan untuk landasan penelitian selanjutnya. Penelitian ini juga memberikan solusi alternatif kepada masyarakat untuk memberikan informasi dan menentukan dosis optimal penggunaan sediaan herbal berbahan sambiloto sehingga lebih berkhasiat dan aman.

#### 1.5 Keaslian Penelitian

**Tabel I.1** Penelitian sebelumnya yang berhubungan dengan penelitian ini

Nama Penulis	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
Panossian et al. 2000. Pharmacokinetic and oral bioavailability of andrographolide from <i>Andrographis paniculata</i> fixed combination Kan Jang in rats and human. <i>Phytomedicine</i> . Vol. 7(5). pp. 351-364.	Penelitian eksperimental pada tikus wistar dan manusia, menilai parameter farmakokinetik andrografolid dengan model independen.	Andrografolid mudah diabsorpsi namun bioavailabilitasnya turun ketika dosis dinaikkan. 55% andrografolid terikat pada protein plasma. Waktu paruh sebesar 6.6 jam. Pada tikus dijelaskan dalam model satu kompartemen dan pada manusia menggunakan model dua kompartemen.
Tu et al. 2014. Preparation and characterisation of andrographolide niosomes and its anti-hepatocellular carcinoma activity. <i>J Microencapsul</i> , 2014; 31(4): 307-316.	Penelitian eksperimental pemberian niosom andrografolid yang diformulasikan dengan metode sonikasi pada mencit Balb/C untuk menilai distribusi zat aktif pada jaringan organ tubuh menggunakan teknik non kompartemen.	Efisiensi enkapsulasi, rasio obat termuat, dan ukuran partikel niosom andrografolid secara berturut-turut sebesar 72.36%, 5.90%, dan 206 nm. Niosom andrografolid terdistribusi lebih baik pada hati dan aktivitas antikanker pada sel HepG2 tidak berbeda secara signifikan terhadap andrografolid tanpa penghantar.

Perbedaan pada penelitian antara lain metode pemberian obat yang dilakukan secara oral dibandingkan dengan penelitian sebelumnya yang diberikan secara intravena. Kedua penelitian yang telah dilakukan melakukan pengukuran kadar andrografolid dalam darah menggunakan instrumen *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) sedangkan dalam penelitian ini dilakukan pengukuran kadar andrografolid dalam plasma menggunakan instrumen spektrofotometer UV-Vis.