

# Pengaruh Jumlah Polimer terhadap Karakteristik Fisik dan Pelepasan Nanopartikel Fraksi Diterpen Lakton Sambiloto - Kitosan

(The effect of polymer amount on physical characteristics and in vitro release of diterpene lactone fraction of sambiloto-chitosan nanoparticles)

Retno Sari\*, Annisa Maulidia Rahayu, Abhimata Paramanandana, & Dewi Isadiartuti

Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Gedung Nanizar Zaman Joenoes, Kampus C UNAIR Mulyorejo, Surabaya, 60115 Jawa Timur, Indonesia

**ABSTRACT:** The diterpene lactone fraction of *Andrographis paniculata* Nees (sambiloto) (FDTLS) main compound is andrographolide. Andrographolide has poor bioavailability, high lipophilicity, and low solubility. Entrapping poorly soluble substances into a hydrophilic polymer, such as chitosan, could improve their dissolution, bioavailability, and activity. The purposes of this study were to improve the FDTLS dissolution and to compare the effect of different amounts of chitosan on physical characteristics, entrapment efficiency, and FDTLS release from nanoparticles, which was made by the ionic gelation-spray drying method using tripolyphosphate as a crosslinker. The nanoparticles were prepared with different FDTLS-chitosan ratios = 1:2 (FK1), 1:2.5 (FK2) and 1:3 (FK3). The nanoparticles were evaluated for its morphology, physical state using differential thermal analysis (DTA), Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), X-ray powder diffraction (XRD), entrapment efficiency, and drug release. All the nanoparticles' formulas had a spherical shape and FK2 showed the smoothest surface with the highest enthalpy. FDTLS-chitosan nanoparticles diffractogram showed a more amorphous form. The FDTLS-chitosan nanoparticles entrapment efficiency was 29.01-32.69%. The FDTLS-chitosan nanoparticles showed an increased dissolution rate by 1.6 times compared to the FDTLS substance. The study concludes that the formation of nanoparticles using chitosan by ionic gelation-spray dry method could improve the dissolution of FDTLS.

**Keywords:** chitosan; *Andrographis paniculata*; sambiloto diterpene lactone fraction; ionic gelation; nanoparticles; drug release.

**ABSTRAK:** Fraksi diterpen lakton dari *Andrographis paniculata* Nees (sambiloto) (FDTLS) memiliki kandungan utama andrografolid. andrografolid diketahui memiliki bioavailabilitas buruk, bersifat sangat lipofilik, dan memiliki kelarutan yang rendah di dalam air. Penjebakan bahan sukar larut ke dalam polimer hidrofilik seperti kitosan dapat memperbaiki disolusi yang selanjutnya akan meningkatkan bioavailabilitas dan efektivitasnya. Tujuan penelitian ini adalah untuk meningkatkan disolusi serta mengetahui pengaruh jumlah kitosan terhadap karakteristik fisik, efisiensi penjebakan dan pelepasan FDTLS dari nanopartikel FDTLS-kitosan. Nanopartikel dibuat dengan metode gelasi ionik-semprot kering menggunakan tripolifosfat sebagai penyambung silang. Nanopartikel dibuat dengan rasio FDTLS-kitosan yang berbeda, yaitu 1:2 (FK1), 1:2,5 (FK2) dan 1:3 (FK3). Evaluasi yang dilakukan meliputi morfologi, pemeriksaan *differential thermal analysis* (DTA), *Fourier-transform infrared spectroscopy* (FTIR), *X-ray powder diffraction* (XRD), efisiensi penjebakan, dan uji pelepasan. Nanopartikel yang dihasilkan berbentuk sferis dan FK2 mempunyai permukaan paling halus dengan entalpi paling tinggi. Difraktogram nanopartikel FDTLS-kitosan menunjukkan perubahan kristalinitas menjadi lebih amorf. Efisiensi penjerapan FDTLS dalam nanopartikel kitosan sebesar 29,01-32,69%. Hasil uji pelepasan nanopartikel menunjukkan peningkatan kecepatan FDTLS terlarut sebesar 1,6 kali dibandingkan dengan substansi FDTLS. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pembentukan nanopartikel dengan polimer kitosan dengan metode gelasi ionik-semprot kering dapat meningkatkan jumlah FDTLS terlarut.

**Kata kunci:** kitosan; *Andrographis paniculata*; fraksi diterpen lakton sambiloto; ionik gelasi; nanopartikel; pelepasan obat.

## Pendahuluan

Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) merupakan tanaman berasal dari Asia yang banyak digunakan pada pengobatan gangguan pencernaan, infeksi pernafasan, demam, herpes, sakit tenggorokan, beberapa penyakit kronis, dan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri

[1-3]. Fraksi diterpen lakton sambiloto (FDTLS) memiliki zat aktif utama andrografolid. Andrografolid memiliki bioavailabilitas yang buruk, bersifat sangat lipofilik (nilai log P = 2,632 ± 0,135), dan memiliki kelarutan dalam air yang rendah yaitu 3,29

\*Corresponding Author: Retno Sari

Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Gedung Nanizar Zaman Joenoes, Kampus C UNAIR Mulyorejo, Surabaya, 60115 Jawa Timur, Indonesia | Email: [retno-s@ff.unair.ac.id](mailto:retno-s@ff.unair.ac.id)

<b>Editor</b> Erizal Zaini
<b>Article history</b> Received: 25 Jun 2020 Accepted: 28 Jul 2020 Published: 30 Aug 2020
<b>Access this article</b> 

$\pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ . Peningkatan kelarutan dan bioavailabilitas dapat ditingkatkan salah satunya dengan pengecilan ukuran partikel mencapai ukuran nano [4].

Nanopartikel merupakan partikel padat dengan ukuran diameter antara 10-1000 nm. Nanopartikel sebagai sistem penghantaran ditujukan untuk mengendalikan ukuran partikel, luas permukaan, dan pelepasan bahan aktif sehingga dapat mencapai target spesifik secara optimal dan sesuai dengan aturan dosis [5,6]. Matriks nanopartikel yang digunakan dapat berupa polimer, baik alami maupun sintesis. Kitosan merupakan salah satu polimer alam yang bersifat basa lemah, tidak larut dalam air tetapi larut dalam larutan asam seperti asam formiat, asam asetat, asam tartarik, dan asam sitrat pada  $\text{pH} < 6,5$ . Keuntungan dari kitosan adalah memiliki sifat biodegradabel sehingga mudah terdegradasi dalam tubuh, biokompatibel dengan jaringan, mukoadesif, tidak toksik, dan mampu mengatur pelepasan bahan obat [7–10]. Kitosan dapat mengendap pada larutan alkali atau dengan larutan polianion dan membentuk gel pada pH yang rendah [9,11].

Tripolifosfat (TPP) merupakan polianion non toksik yang dapat berinteraksi dengan gaya elektrostatik antara  $\text{NH}_3^+$  dari kitosan dengan gugus  $-\text{P}_3\text{O}_{10}^{5-}$ . Intensitas ikatan antar  $\text{NH}_3^+$  dan gugus  $-\text{P}_3\text{O}_{10}^{5-}$  akan mempengaruhi karakter fisikokimia antara lain interaksi fisika dan kimia, densitas matriks, struktur morfologi, ukuran partikel, dan kemampuan penyerapan bahan obat yang nantinya akan berpengaruh pula terhadap pelepasan, bioavailabilitas, dan efektivitas bahan obat yang terjebak dalam sistem [12–14].

Pembuatan koloid nanopartikel secara gelasi ionik dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain: jumlah kitosan, jumlah penyambung silang, pH larutan kitosan, suhu larutan kitosan, konsentrasi asam asetat, dan kecepatan pengadukan [10]. Proses pengeringan diperlukan untuk mengatasi permasalahan pada sediaan cair. Pengeringan semprot adalah metode untuk merubah cairan atau suatu larutan terdispersi dari keadaan cair menjadi suatu bubuk dengan penyemprotan ke ruangan yang berudara panas. Metode ini tergolong cepat, sederhana, mudah, dan relatif murah untuk skala besar [15–17].

Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan disolusi/

pelepasan FDTLS dengan pembentukan nanopartikel FDTLS menggunakan polimer kitosan dan mengetahui pengaruh perbedaan rasio FDTLS - kitosan yaitu 1 : 2, 1 : 2,5 dan 1 : 3 terhadap karakteristik, pengebakan, dan pelepasan nanopartikel FDTLS-kitosan.

## Metode Penelitian

### Bahan

Fraksi diterpen lakton sambiloto (FDTLS) diperoleh dari Departemen Farmakognosi dan Fitokimia, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga; kitosan *pharmaceutical grade* (Biotech Surindo, Indonesia); natrium tripolifosfat (TPP) *practical grade* (Nacalai Tesque, Jepang); asam asetat glasial *pro analysis* (Merck, Jerman); etanol *pro analysis* (Sigma Aldrich, Belanda); air suling.

### Pembuatan Nanopartikel FDTLS-Kitosan

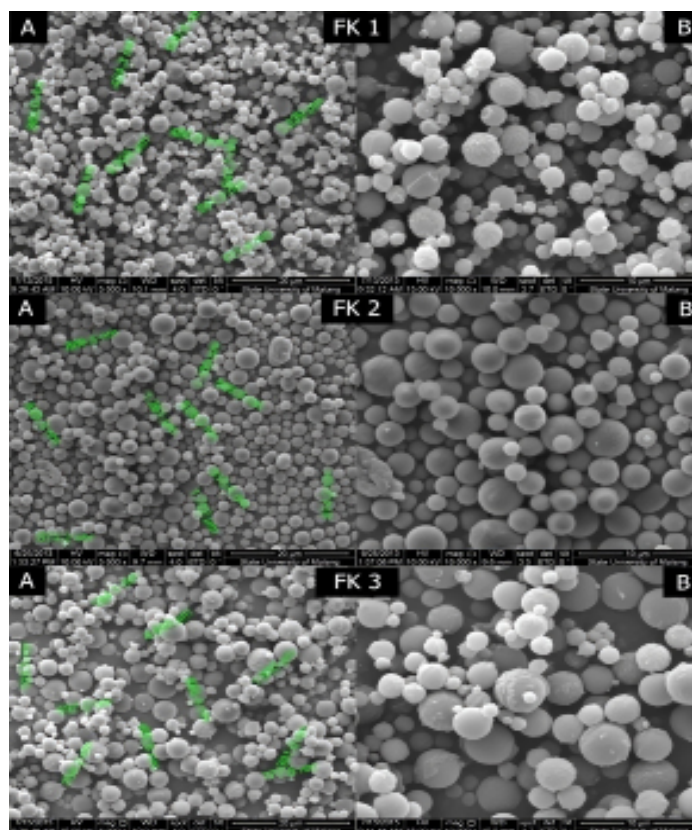
Nanopartikel dibuat dengan metode gelasi ionik dan dikeringkan dengan proses pengeringan semprot dengan jumlah kitosan yang berbeda berdasarkan Tabel 1. Kitosan didispersikan secara merata dalam 100 ml asam asetat kemudian diaduk dengan kecepatan 500 rpm sampai larut. FDTLS ditimbang dan dilarutkan dalam 5 ml etanol. Larutan kitosan dituangkan ke dalam larutan FDTLS, kemudian diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dengan kecepatan 500 rpm. Larutan TPP diteteskan ke dalam larutan FDTLS-kitosan sambil terus diaduk dengan kecepatan 500 rpm, selanjutnya diaduk selama 2 jam. Partikel yang terbentuk dikeringkan menggunakan pengering semprot SD-basic Lab Plant UK Ltd. tipe SD B09060019 dengan ukuran *nozzle* 1,0 mm, suhu inlet  $100^\circ\text{C}$ , tekanan 2 mBar, kecepatan penyemprotan 6 mL/menit. Nanopartikel - FDTLS (FK1, FK2, FK3) yang terbentuk disimpan dalam wadah rapat kedap udara. Nanopartikel tanpa FDTLS (FK<sub>0</sub>1, FK<sub>0</sub>2, dan FK<sub>0</sub>3) juga dibuat dengan komposisi dan metode pembuatan yang sama.

### Evaluasi Morfologi Nanopartikel Kering

Sampel diletakkan di atas *holder* yang telah dilapisi *carbon*, selanjutnya *holder* diletakkan di dalam *sputter coater*

**Tabel 1.** Komposisi nanopartikel FDTLS - kitosan.

Nama Bahan	Fungsi	FK1	FK2	FK3
FDTLS	Bahan obat	40 mg	40 mg	40 mg
Kitosan	Polimer	80 mg	100 mg	120 mg
TPP	Penyambung silang	64 mg	80 mg	96 mg



**Gambar 1.** Foto mikrograf SEM nanopartikel dengan perbedaan rasio FD/TLS-kitosan 1 : 2 (FK1), 1 : 2,5 (FK2), 1 : 3 (FK3) dengan pembesaran (A) 5.000 x, (B) 10.000 x

untuk dilapisi dengan *gold palladium* selama  $\pm 120$  detik. Morfologi partikel diamati dengan *scanning electron microscopy* (SEM) Inspect S50 tipe FP 2017/12 (Hitachi, Jepang) pada beberapa perbesaran dan dilakukan pengukuran terhadap beberapa partikel.

#### Evaluasi Spektroskopi *Fourier-transform Infrared Spectroscopy* (FT-IR)

Evaluasi spektrum inframerah dilakukan untuk mengetahui adanya interaksi antara bahan aktif dan matriks. Sebanyak  $\pm 2$  mg sampel dicampur dengan 300 mg serbuk KBr dan digerus sampai halus dan homogen, kemudian dicetak hingga terbentuk cakram transparan. Cakram diletakkan dalam sampel *holder* dan diamati pada panjang gelombang  $4000-400\text{ cm}^{-1}$  menggunakan spektrofotometer inframerah Jasco FT-IR 5300 (Jasco, Amerika Serikat). Spektrum FT-IR sampel dibandingkan dengan fraksi diterpen lakton dan kitosan.

#### Evaluasi Jarak Lebur

Sebanyak 5 mg sampel dimasukkan ke dalam *crucible pan* tertutup. Pemeriksaan titik lebur dilakukan pada suhu  $50^{\circ}\text{-}300^{\circ}\text{C}$  dengan kecepatan kenaikan suhu  $\pm 5^{\circ}\text{C}$  per

menit menggunakan *differential thermal apparatus* Mettler Toledo FP-65 DTA P-900 Thermal (Mettler, Amerika Serikat). Termogram yang terbaca diamati.

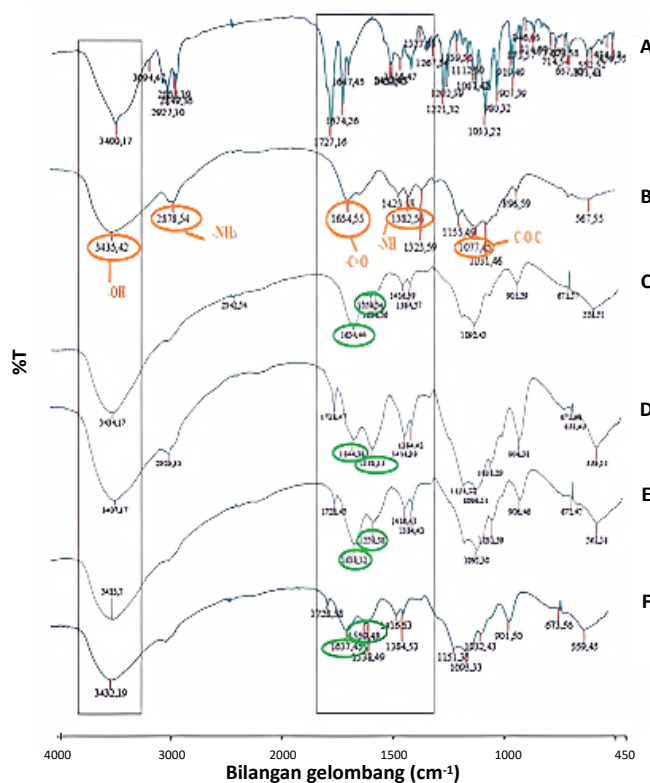
#### Evaluasi Difraksi Sinar X

Sampel diletakkan pada sample *holder* dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. Pengamatan dilakukan menggunakan alat difraktometer X'Pert (Phillips, Belanda) pada suhu ruangan dengan kondisi pengukuran sumber sinar X  $\text{K}\alpha$ , target logam Cu, filter Ni, voltase 40 kV, arus 40 mA pada rentang  $2\theta$   $5-40^{\circ}$ .

#### Evaluasi Efisiensi Penjerapan

Serbuk nanopartikel FD/TLS-kitosan sebanyak 5 mg dilarutkan dalam 10 ml metanol, kemudian disaring dengan membran filter  $0,2\ \mu\text{m}$  dan dianalisis kadarnya dengan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) Agilent 1100 series (Agilent, Jerman) menggunakan fase gerak metanol : dapar fosfat (pH 3) 50:50 pada panjang gelombang 228 nm. Penetapan kadar dilakukan tiga kali replikasi

Nilai efisiensi penjerapan dihitung dari data hasil



**Gambar 2.** Spektra inframerah (A) FDTLS, (B) kitosan, (C) nanopartikel tanpa FDTLS, (D) nanopartikel dengan perbedaan rasio FDTLS-kitosan : FK1, (E) FK2, dan (F) FK3.

penetapan kandungan FDTLS dalam nanopartikel dengan menggunakan rumus (1) [18].

$$\text{Efisiensi penjejakan} = (M_{\text{aktual}} / M_{\text{teoritis}}) \times 100\%$$

**Keterangan:**

$M_{\text{aktual}}$  = jumlah bahan obat yang terkandung dalam sistem nanopartikel

$M_{\text{teoritis}}$  = jumlah bahan obat yang ditambahkan dalam proses pembuatan

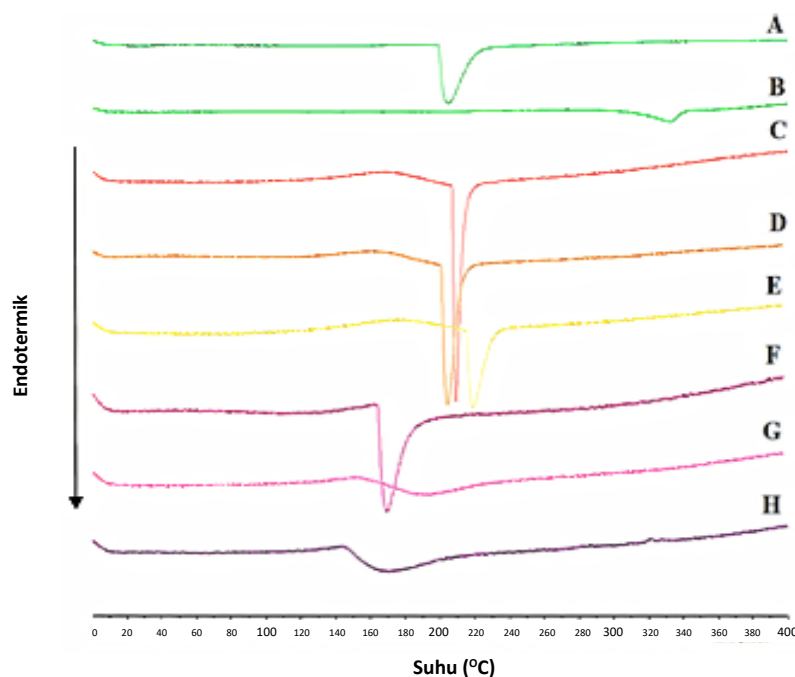
**Uji Pelepasan**

Uji pelepasan dilakukan untuk mengetahui profil dan kecepatan pelepasan FDTLS dari nanopartikel FDTLS-kitosan dan membandingkannya dengan FDTLS. Sejumlah partikel setara dengan 1 mg FDTLS diinkubasi dalam 25 mL media 0,1% SLS dan diletakkan pada *waterbath shaker* yang diatur pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  dan kecepatan 110 rpm. Cuplikan sampel diambil sebanyak 0,5 mL setiap interval waktu 15, 30, 45, 60, 120, 180, dan 360 menit lalu disaring dengan kertas saring milipore 0,45  $\mu\text{m}$ . Pada setiap pengambilan cuplikan sampel, media ditambahkan dengan volume yang sama dengan pengambilan. Analisis kadar sampel dilakukan dengan menggunakan HPLC

sebagaimana pada uji penetapan kadar. Laju pelepasan dihitung dengan membuat persamaan garis regresi  $y = bx + a$ , dengan akar waktu sebagai absis dan kadar pelepasan sebagai ordinat. Besar laju pelepasan FDTL sambiloto ditunjukkan dengan nilai b (*slope*).

**Hasil dan Diskusi**

Pengamatan morfologi partikel dilakukan dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) pada perbesaran 5.000 kali dan 10.000 kali. Hasil pemeriksaan morfologi nanopartikel pada [Gambar 1](#) menunjukkan bahwa FK2 memiliki bentuk yang sferis, permukaan morfologi halus dan ukuran yang seragam dibandingkan dengan FK1 dan FK3. Ukuran yang dihasilkan pada FK1, FK2, dan FK3 adalah heterogen, yaitu berkisar 391 – 4445 nm. Hasil pemeriksaan nanopartikel FDTLS-kitosan dengan perbandingan FDTLS-kitosan 1 : 2 (FK1), 2,5 : 1 (FK2), dan 3 : 1 (FK3) memiliki bentuk sferis. Formula FK1 dan FK3 menghasilkan permukaan yang kurang rata/kasar, hal ini dapat disebabkan karena ikatan yang terbentuk antara kitosan – TPP belum sempurna disebabkan oleh perbedaan perbandingan jumlah kitosan dengan FDTLS dan penyambung silang (TPP). Selain



**Gambar 3.** Termogram DTA kitosan (A), FDTLS (B), nanopartikel dengan perbedaan rasio FDTLS kitosan: FK1 (C), FK2 (D), FK3 (E), dan nanopartikel tanpa FDTLS dengan perbedaan jumlah kitosan FK<sub>0</sub>.1 (F), FK<sub>0</sub>.2 (G), FK<sub>0</sub>.3 (H).

itu, ukuran dan morfologi nanopartikel dipengaruhi juga oleh perbedaan viskositas koloid yang terbentuk sebelum proses pengeringan nanopartikel.

Spektrum inframerah kitosan menunjukkan pita serapan spesifik, yaitu gugus amina (-NH<sub>2</sub>) dan gugus hidroksi (-OH) pada bilangan gelombang 3435 cm<sup>-1</sup> yang mengalami vibrasi ulur serta pada ikatan amida terlihat adanya vibrasi ulur dari gugus karbonil (-C=O) pada bilangan gelombang 1654 cm<sup>-1</sup>. Hal tersebut dapat dilihat pada spektra FK<sub>0</sub>.1 pada bilangan gelombang 1634 cm<sup>-1</sup> dan 1559 cm<sup>-1</sup>; 1644 cm<sup>-1</sup> dan 1558 cm<sup>-1</sup> pada FK1, 1638 cm<sup>-1</sup> dan 1559 cm<sup>-1</sup> pada FK2, dan 1637 cm<sup>-1</sup> dan 1559 cm<sup>-1</sup> pada FK3. Kitosan yang telah berikatan dengan TPP ditunjukkan dengan hilangnya pita serapan amida dari kitosan pada bilangan gelombang 1655 cm<sup>-1</sup> dan munculnya pita serapan baru pada bilangan gelombang 1645 cm<sup>-1</sup> dan 1554 cm<sup>-1</sup> [19]. Selain itu, pada gugus -OH, terlihat bahwa

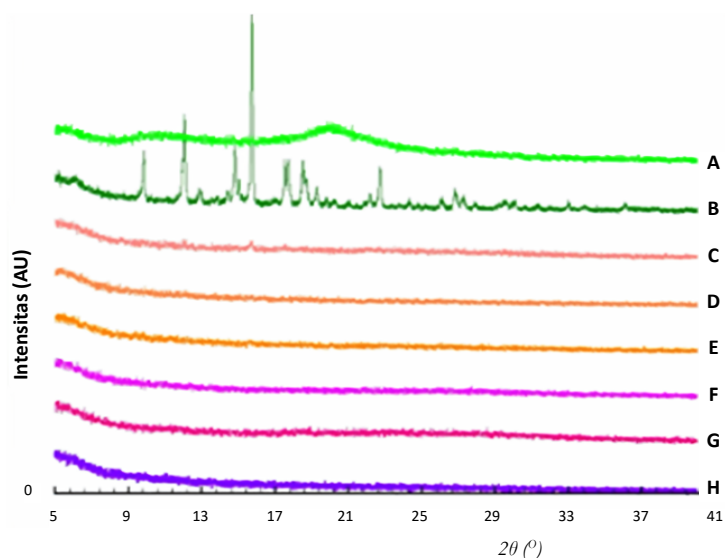
pita serapan tergeser dari bilangan gelombang 3435 cm<sup>-1</sup> ke 3407 - 3407 cm<sup>-1</sup> pada spektrum inframerah nanopartikel FDTLS-kitosan (Gambar 2).

Hasil pemeriksaan jarak lebur nanopartikel FDTLS-kitosan dapat dilihat pada Gambar 3 dan Tabel 2. Termogram FK1, FK2, FK3, FK<sub>0</sub>.1, FK<sub>0</sub>.2, FK<sub>0</sub>.3 memiliki pola berbeda dari termogram masing-masing bahan penyusunnya. Hal ini menggambarkan bahwa telah terbentuk ikatan antara kitosan dan TPP dari masing-masing formula. Jarak lebur dan entalpi menunjukkan bahwa FK2 memiliki energi peleburan (171 J/g) paling besar dibandingkan dengan FK1 (154 J/g) dan FK3 (121 J/g). Hasil tersebut membuktikan bahwa ikatan antara kitosan dan TPP pada FK2 memiliki ikatan yang lebih kuat dibandingkan dengan dua formula lainnya. Hal ini memperkuat hasil dari pemeriksaan morfologi dengan SEM, bahwa FK2 memiliki bentuk dan morfologi paling

**Tabel 2.** Jarak lebur dan entalpi FDTLS dan nanopartikel dengan perbedaan rasio FDTLS-kitosan: 1 : 2 (FK1), 1 : 2,5 (FK2), 1 : 3 (FK3)

Kode	Jarak lebur (oC)	Entalpi (J/g)
FDTLS	204,8- 219,7	39,9
FK1	152,3- 156,9	154
FK2	149,8- 155,1	171
FK3	157,6- 164,7	121





**Gambar 4.** Difraktogram kitosan (A), FDTLS (B), dan nanopartikel dengan perbedaan rasio FDTLS-kitosan FK1 (C), FK2 (D), FK3 (E), dan nanopartikel tanpa FDTLS dengan perbedaan jumlah kitosan FK<sub>0</sub>1 (F), FK<sub>0</sub>2 (G), FK<sub>0</sub>3 (H)

baik dengan permukaan rata/halus.

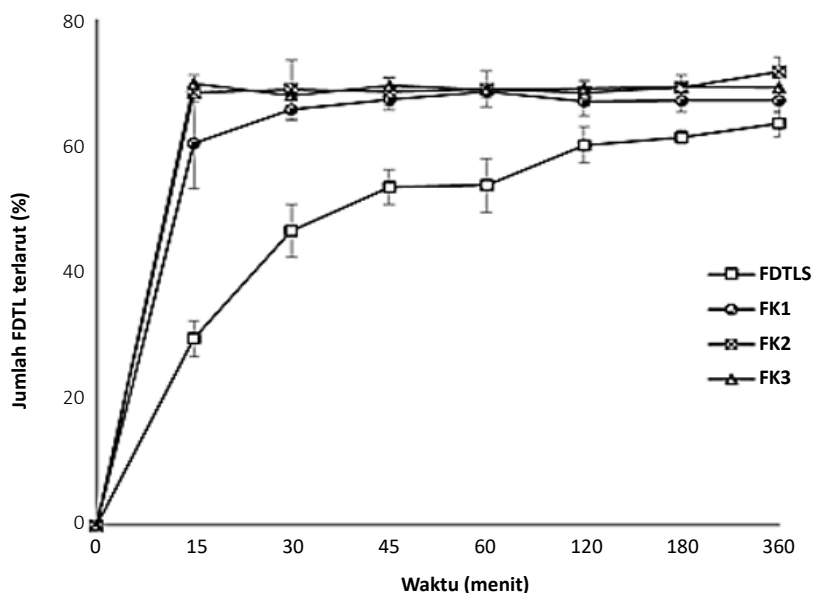
Hasil pemeriksaan difraktogram sinar-X nanopartikel FDTLS-kitosan dapat dilihat pada [Gambar 4](#). Difraktogram sinar-X FDTLS menunjukkan struktur kristalin, sedangkan kitosan memiliki struktur amorf. Pada difraktogram FK1, FK2, FK3, FK<sub>0</sub>1, FK<sub>0</sub>2, dan FK<sub>0</sub>3 tidak terlihat puncak tajam dari FDTLS, membuktikan bahwa FDTLS telah terjerap ke dalam sistem nanopartikel FDTLS-kitosan dan telah mengalami perubahan struktur kristalin ([Gambar 4](#)). Hal ini disebabkan karena setelah melalui proses gelasi ionik, nanopartikel FDTLS-kitosan dikeringkan secara cepat dengan pengeringan semprot, sehingga terjadi hambatan pada pertumbuhan kristal dan menyebabkan perubahan kristalinitas FDTLS menjadi struktur yang tidak teratur (amorf). Hal tersebut sesuai dengan hasil uji DTA, dimana terjadi penurunan jarak lebur FDTLS dari 204,8 °C – 219,7 °C menjadi sekitar 150 °C - 160 °C dalam bentuk nanopartikel FDTLS-kitosan ([Tabel 2](#)).

Hasil evaluasi efisiensi penjerapan dan uji pelepasan nanopartikel FDTLS-kitosan dapat dilihat pada [Tabel 3](#). Efisiensi penjerapan nanopartikel masing-masing formula sebesar berturut-turut adalah 32,69 ± 1,75 %, 31,57 ± 1,98 % dan 29,01 ± 1,43 % untuk FK1, FK2 dan FK3 dimana tidak terdapat perbedaan bermakna antar formula (p = 0,096). Hasil tersebut menunjukkan bahwa dengan meningkatnya jumlah kitosan, efisiensi penjerapan menjadi semakin menurun. Hal ini terjadi karena peningkatan jumlah kitosan akan membentuk partikel yang lebih kompak sehingga menghambat penjerapan bahan obat dalam sistem.

Hasil uji pelepasan fraksi diterpen laktone sambiloto dari nanopartikel FDTLS-kitosan ditunjukkan pada [Gambar 5](#). Dari hasil tersebut diketahui bahwa terjadi peningkatan laju pelepasan FDTLS dari nanopartikel FDTLS-kitosan FK1, FK2 dan FK3 dibandingkan dengan bahan FDTLS ([Tabel 3](#)). Profil pelepasan FDTLS

**Tabel 3.** Efisiensi penjerapan dan laju pelepasan nanopartikel FDTLS-kitosan dengan perbedaan rasio FDTLS-kitosan: 1 : 2 (FK1), 1 : 2,5 (FK2), 1 : 3 (FK3)

Kode	Efisiensi Penjerapan (%)	Laju Pelepasan (mg/ml . menit <sup>1/2</sup> )
FDTLS	-	8,3296 ± 0,4957
FK1	32,69 ± 1,75	12,8590 ± 0,6023
FK2	31,57 ± 1,98	13,527 ± 0,7619
FK3	29,01 ± 1,43	13,453 ± 0,4957



**Gambar 5.** Profil pelepasan FDTLS dan nanopartikel dengan perbedaan rasio FDTLS-kitosan 1 : 2 (FK1), 1 : 2,5 (FK2), 1 : 3 (FK3) dalam media SLS 0,1% pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

menunjukkan bahwa jumlah FDTLS terlarut dari sistem nanopartikel FDTLS-kitosan adalah lebih tinggi sebesar 1,6 kali bila dibandingkan dengan substansi FDTLS dan memberikan perbedaan bermakna ( $p = 0,000$ ). Hal ini memperkuat hasil karakterisasi sistem nanopartikel FDTLS-kitosan dengan DTA dan difraksi sinar-X yang menunjukkan penurunan jarak lebur dan perubahan kristalinitas FDTLS setelah terjebak dalam sistem nanopartikel menyebabkan terjadinya peningkatan kecepatan melarut FDTLS. Selain itu, pengecilan ukuran partikel dapat meningkatkan kelarutan dari bahan-bahan obat dengan kelarutan yang rendah sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas bahan obat [16].

## Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pembentukan nanopartikel FDTLS-kitosan dapat meningkatkan jumlah FDTLS terlarut sampai 1,6 kali dibandingkan dengan substansi FDTLS. Sedangkan perbedaan rasio FDTLS dan kitosan tidak memberikan perbedaan terhadap pelepasan FDTLS dari sistem yang terbentuk. Metode gelasi ionik-semprot kering menggunakan tripolifosfat sebagai penyambung silang yang digunakan pada penelitian ini dapat digunakan untuk pengembangan bahan sukar larut baik dari alam maupun sintetik.

## Referensi

- [1]. Niranjana A, Tewari SK, Lehri A. Biological activities of Kalmegh (*Andrographis paniculata* Nees) and its active principles-A review. *IJNPR*. 2010;1(2):125–35.
- [2]. Mishra SK, Sangwan NS, Sangwan RS. *Andrographis paniculata* (Kalmegh): A review. *Phcog Rev*. 2007;1(2):283–98.
- [3]. Jadhao M, Wankhade V. Estimation and Quantification of Andrographolide in Herbal Powder and Polyherbal Asava by HPTLC. *Asian Journal of Research in Chemistry*. 2011;4(1):68–70.
- [4]. Hu J, Johnston KP, Ilii ROW. Nanoparticle Engineering Processes for Enhancing the Dissolution Rates of Poorly Water Soluble Drugs. *Drug Dev Ind Pharm*. 2004;30(3):233–45. <https://doi.org/10.1081/DDC-120030422>
- [5]. Couvreur P. Nanoparticles in drug delivery: Past, present and future. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65(1):21–3. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.04.010>
- [6]. Mohanraj VJ, Chen Y. Nanoparticles – A Review. *Trop J Pharm Res*. 2006;5(1):561–73. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v5i1.14634>
- [7]. Elgadir MA, Uddin MS, Ferdosh S, Adam A, Chowdhury AJK, Sarker MZI. Impact of chitosan composites and chitosan nanoparticle composites on various drug delivery systems: A review. *J Food Drug Anal*. 2015;23(4):619–29. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2014.10.008>
- [8]. Ali A, Ahmed S. A review on chitosan and its nanocomposites in drug delivery. *Int J Biol Macromol*. 2018;109:273–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.078>
- [9]. Sinha VR, Singla AK, Wadhawan S, Kaushik R, Kumria R, Bansal K, et al. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. *Int J Pharm*. 2004;274(1–2):1–33. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.12.026>
- [10]. Fan W, Yan W, Xu Z, Ni H. Formation mechanism of monodisperse, low molecular weight chitosan nanoparticles by ionic gelation technique. *Colloid Surface B*. 2012;90:21–7. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.09.042>
- [11]. Tiyaaboonchai W. Chitosan Nanoparticles : A Promising System for Drug Delivery. *NUJST*. 2003;11(3):51–66. <https://doi.org/10.1248/cpb.58.1423>

- [12]. Naskar S, Koutsu K, Sharma S. Chitosan-based nanoparticles as drug delivery systems: a review on two decades of research. *J Drug Target*. 2019;27(4):379–93. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2018.1512112>
- [13]. Shu XZ, Zhu KJ. The influence of multivalent phosphate structure on the properties of ionically cross-linked chitosan films for controlled drug release. *Eur J Pharm Biopharm*. 2002;54(2):235–43. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(02\)00052-8](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(02)00052-8)
- [14]. Ko JA, Park HJ, Hwang SJ, Park JB, Lee JS. Preparation and characterization of chitosan microparticles intended for controlled drug delivery. *Int J Pharm*. 2002;249(1):165–74. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(02\)00487-8](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(02)00487-8)
- [15]. Estevinho BN, Rocha F, Santos L, Alves A. Microencapsulation with chitosan by spray drying for industry applications- A review. *Trends Food Sci Tech*. 2013;31(2):138–55. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2013.04.001>
- [16]. Agnihotri SA, Mallikarjuna NN, Aminabhavi TM. Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. *J Control Release*. 2004;100(1):5–28. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.08.010>
- [17]. Deshmukh R, Wagh P, Naik J. Solvent evaporation and spray drying technique for micro- and nanospheres / particles preparation : A review. *Dry Technol*. 2016;34(15):1758–72. <https://doi.org/10.1080/07373937.2016.1232271>
- [18]. Deore BV, Mahajan HS, Deore UV. Development and characterization of sustained release microspheres by quasi emulsion solvent diffusion method. *Int J Chemtech Res*. 2009;1(3):634–42.
- [19]. Bhumkar DR, Pokharkar VB. Studies on effect of pH on cross-linking of chitosan with sodium tripolyphosphate: A technical note. *AAPS PharmSciTech*. 2006;7(2):E138–43. <https://doi.org/10.1208/pt070250>



Copyright © 2020 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)