

UJI BIOAVAILABILITAS SEDIAAN TABLET GRISEOFULVIN NANOPARTIKEL

BIOAVAILABILITY TESTS OF GRISEOFULVIN NANOPARTICLES TABLETS

Nurul Karima¹, Syarifah Nadia²

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Tjut Nyak Dhien Medan, Indonesia.

email: nurulkarima2301@gmail.com

Abstrak

Griseofulvin adalah obat fungistatik yang masuk kedalam golongan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutanyang rendah dan permeabilitas tinggi. Kebaruan penelitian ini karena melakukan uji bioavailabilitas sediaan tablet griseofulvin nanopartikel. Tujuan penelitian yang dilakukan untuk mengembangkan sistem penghantaran obat berbasis nanopartikel dan dapat meningkatkan bioavailabilitas griseofulvin. Griseofulvin nanopartikel menggunakan metode ballmilling. Nanopartikel griseofulvin dikarakterisasi dari morfologi, analisis ukuran partikel dan pola difraksi. Nanopartikel griseofulvin di formulasi dalam bentuk tablet dan diuji bioavailabilitasnya dengan parameter tmax, Cmax, dan AUC. Hasil Rerata Cmaks yang diperoleh untuk tablet konvensional (1,28 µg/ml), dan nanopartikel (5,20 µg/ml). Nilai rerata tmakstablet konvensional (3,3 jam), dan tablet nanopartikel (2,6 jam). Pada nilai AUCtotal untuk tablet konvensional (74,745 µg/ml.jam) dan tablet nanopartikel (112,786 µg/ml.jam). Disimpulkan bahwa tablet griseofulvin nanopartikel dapat meningkatkan kelarutan griseofulvin dan Sistem penghantaran obat nanopartikel dengan metode Ballmiling dapat dikembangkan untuk obat griseofulvin.

Kata Kunci: Bioavailabilitas; Griseofulvin; Nanopartikel; Tablet.

Abstract

Griseofulvin is a fungistatic drug in the Biopharmaceutics Classification System (BCS) class II, which has low solubility and high permeability. The novelty of this study was due to the bioavailability test of griseofulvin nanoparticles. The research aims to develop a nanoparticle-based drug delivery system that can increase the bioavailability of griseofulvin. Griseofulvin nanoparticles using the ball milling method. Morphology, particle size analysis, and diffraction patterns characterized Griseofulvin nanoparticles. Griseofulvin nanoparticles were formulated in tablet form and tested for bioavailability with parameters tmax, Cmax, and AUC. Results Average Cmax obtained for conventional tablets (1.28 µg/ml) and nanoparticles (5.20 µg/ml). The average tmax value of conventional tablets (3.3 hours) and nanoparticle tablets (2.6 hours). The total AUC value for traditional tablets (74.745 µg/ml.hour) and nanoparticle tablets (112.786 µg/ml.hour). It was concluded that griseofulvin nanoparticle tablets could increase the solubility of griseofulvin, and a nanoparticle drug delivery system using the Ballmiling method could be developed for the drug griseofulvin.

Keywords: Bioavailability; Griseofulvin; Nanoparticles; Tablet.

Received: June 28th, 2023; 1st Revised July 3rd, 2023;
2nd Revised August 22th, 2023; Accepted for
Publication : August 30th, 2023

© 2023 Nurul Karima, Syarifah Nadia
Under the license CC BY-SA 4.0

1. PENDAHULUAN

Griseofulvin merupakan obat yang bersifat fungistatik sebagai pengobatan infeksi pada kulit, kulit kepala, dan kuku. Griseofulvin obat yang diberikan secara oral, penggunaan obat yang cukup lama dapat menyebabkan sakit kepala, mual, hepatotoksis, dan pada darah terjadi leukopenia, neutropenia, dan anemia (1).

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) griseofulvin masuk ke *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (2). Bioavailabilitas pemberian secara oral ditentukan oleh kelarutan obat. Nanopartikel merupakan salah satu metode konvensional untuk dapat meningkatkan bioavailabilitas obat BCS kelas II (3).

Nanoteknologi merupakan pendekatan formulasi untuk meningkatkan bioavailabilitas dengan mengurangi ukuran partikel 1 sampai 100 nm. Pengurangan ukuran partikel dapat meningkatkan site-specificity, meningkatkan bioavailabilitas, dan dapat mengurangi efek samping. Nano partikel dapat mencegah terjadinya degradasi dan interaksi obat pada cairan fisiologis, meningkatkan penetrasi intra sel dan meningkatkan absorbs obat (4) (5).

Pada penelitian yang dilakukan metode tablet yang digunakan metode kempa langsung, hal ini dikarenakan metode baik untuk waktu hancur dan disolusi yang lebih baik (6).

Tujuan penelitian yang dilakukan untuk mengembangkan sistem penghantaran obat

berbasis nanopartikel dan dapat meningkatkan bioavailabilitas griseofulvin.

2. METODE

Metode yang digunakan eksperimental. Penelitian ini meliputi pembuatan nanopartikel, formulasi tablet, dan pengujian bioavailabilitas.

2.1 Bahan dan alat

Bahan-bahan yang digunakan griseofulvin (Sigma-Aldrich Chemie GmbH), microcrystalline Cellulose (Avicel 102), Talkum (Merck), Mg Stearat (Merck).

Alat-alat yang digunakan alat-alat gelas laboratorium (pyrex), *Ballmilling* (Retsch ZM 200), *X-ray diffraction* (XRD) (Rigaku), *Scanning Electron Microscopy* (SEM) EVO[®] MA 10, *Particle Size Analysis* (PSA) (HORIBA LB-550), mesin cetak tablet *single punch* (Ateliers), timbangan hewan, *sentrifuge* PLC Series, spektrofotometer UV (Shimadzu UV-1800), *dissolution tester* (Copley), *Disintegration Tester* (Coplay), *Strong Cobb Hardness Tester* (Erweka), *Roche Friabilator* (Erweka), sarung tangan, masker, *stopwatch* (AnyTime), kertas label, pisau silet.

2.2 Metode

2.2.1 Persiapan Nanopartikel Griseofulvin

Zat aktif griseofulvin dimasukkan kedalam wadah (chamber) yang berisi zirkonium oksida, nanomill dioperasikan.

2.2.2 Karakterisasi Nanopartikel

2.2.2.1 *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Pengamatan morfologi nanopartikel griseofulvin diamati menggunakan SEM (7).

2.2.2.2 *Particles Size Analysis* (PSA)

Pengujian PSA dilakukan di BATAN, Bandung. Pengujian dilakukan dalam range 1-6000 nm dengan prinsip *dynamic light scattering* (8).

2.2.2.3 X-ray Diffraction (XRD)

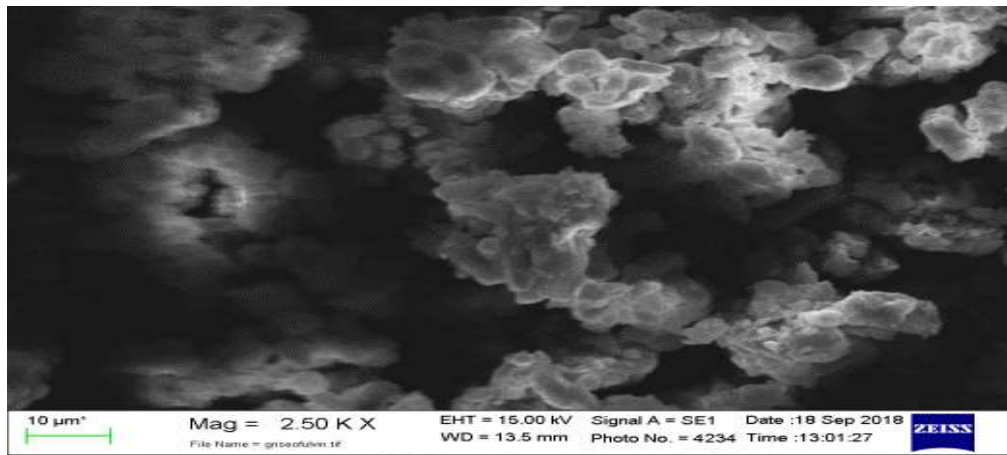
Pengujian XRD pada standar baku Griseofulvin dan nanopartikel diukur pada difraksi sinar X menggunakan sumber pancaran radiasi Cu dengan kecepatan scanning 0,05⁰ per detik (9).

2.2.3 Formulasi Tablet Griseofulvin

Griseofulvin nanopartikel menggunakan zat tambahan mg. stearat, talkum, glidan, dan avicel 102 (10).

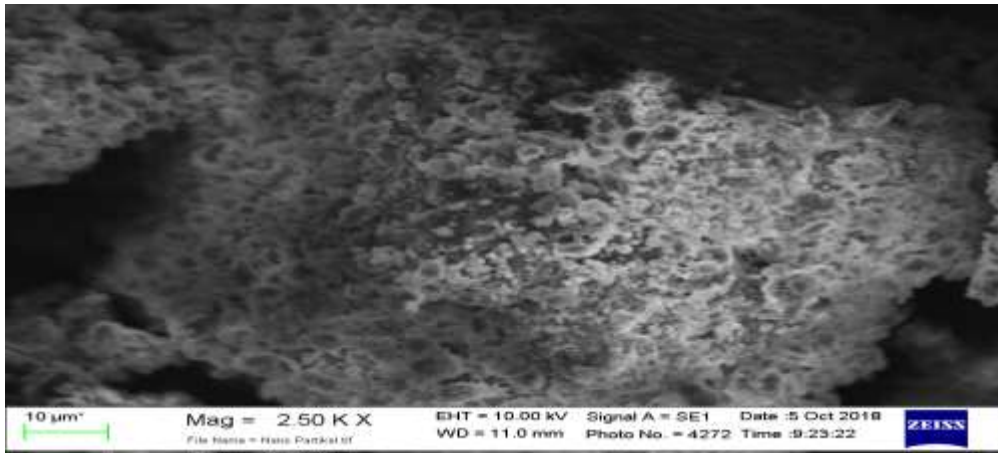
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini tablet Griseofulvin konvensional dan nanopartikel dilakukan karakteristik fisik tablet: kadar zat aktif, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, keseragaman bobot dan waktu hancur. Hasil karakterisasi tablet griseofulvin dan nano partikel telah memenuhi standar (11). Karakterisasi juga dilakukan pada nanopartikel griseofulvin untuk pengujian *Scanning Electron Microscopy* (SEM) menunjukkan permukaan partikelnya membentuk agregat tidak beraturan (Gambar 3.2), sedangkan baku griseofulvin membentuk agregat yang besar (Gambar 3.1).



Sumber: Hasil Uji Laboratorium-UNIMED

Gambar 3.1. Permukaan partikel baku griseofulvin



Sumber: Hasil Uji Laboratorium-UNIMED

Gambar 3.2. Permukaan nanopartikel griseofulvin

Nanopartikel diperoleh menggunakan alat Retsch ZM 200, penggilingan dilakukan selama 10 jam.

Ukuran partikel dari hasil penggilingan dievaluasi menggunakan PSA Horiba.

Nanopartikel yang diperoleh ukuran partikelnya berkisar antara 9-25 nm dengan rerata 17,3 nm (Gambar 3.3) .

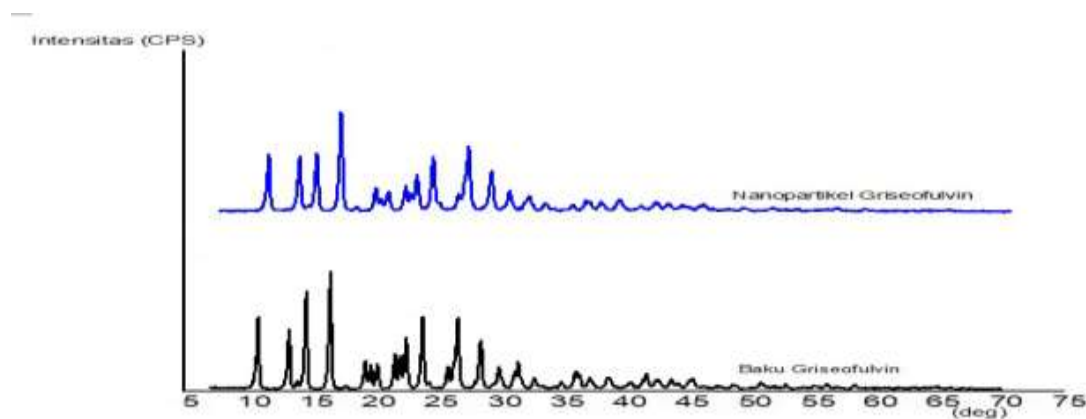


Sumber: Hasil Uji Laboratorium-UNIMED

Gambar 3.3. Hasil Pengukuran PSA

Pengujian karakterisasi SEM dan PSA nanopartikel griseofulvin, dilakukan juga pengujian X-ray diffraction (XRD). Hasil XRD griseofulvin baku menunjukkan bahwa intensitas

tinggi pada daerah puncak 10⁰, 8⁰, dan 26⁰ dan puncak terendah pada puncak 54⁰, 57⁰, 56⁰(Gambar 3.4) intensitas puncak ini juga terlihat pada nanopartikel griseofulvin.



Sumber: Hasil Uji Laboratorium-UNIMED

Gambar 3.4. Hasil Pengukuran XRD

Nanopartikel griseofulvin kemudian diformulasi dalam bentuk tablet dan dilakukan evaluasi. Selanjutnya dilakukan pengujian bioavailabilitas.

Penelitian yang dilakukan menggunakan pendekatan farmakokinetika dengan menggunakan parameter-parameter bioavailabilitas. Parameter penentuan bioavailabilitas waktu kadar puncak (t_{maks}), kadar puncak dalam darah (C_{maks}), dan AUC.

Bioavailabilitas pada formulasi memberikan perkiraan fraksi relative dari dosis oral yang diberikan yang di absorpsi kedalam sirkulasi sistemik. BA untuk produk obat oral dapat didokumentasikan dengan membandingkan system profil yang ditunjukkan dengan suatu produk referensi yang cocok. Profil sistemik yang ditunjukkan menggambarkan pelepasan zat obat dari produk obat dan serangkaian kemungkinan tindakan sistemik/presistemik pada zat obat setelah pelepasan dari prodikobat (12).

Data nilai rerata parameter bioavailabilitas (Tabel 3.1) untuk tablet

griseofulvin konvensional dan tablet griseofulvin nanopartikel menggunakan IBM SPSS 21 dengan metode *One Way Anova*. Nilai t_{maks} pada tablet griseofulvin konvensional dan nanopartikel adalah 3,3, dan 2,6 jam. T_{maks} merupakan waktu yang dibutuhkan obat untuk mencapai konsentrasi maksimum dalam darah. Pada nilai C_{maks} yang dihasil oleh tablet griseofulvin konvensional dan nanopartikel terdapat perbedaan yang signifikan ($p = 0,001$).

Nilai rerata C_{maks} menunjukkan tablet griseofulvin tablet nanopartikel lebih besar dibandingkan dengan nilai rerata C_{maks} tablet griseofulvin konvensional. Bentuk ukuran partikel pada tablet griseofulvin dapat meningkatkan kelarutan sehingga mudah terabsorpsi (13). Tablet griseofulvin nanopartikel memiliki waktu disolusi lebih cepat dibandingkan dengan tablet griseofulvin konvensional. Tablet griseofulvin konvensional membutuhkan waktu lebih lama untuk larut dalam cairan gastrointestinal (14).

Area Under Curve (AUC) menunjukkan absorpsi yang dihasilkan dari

tablet griseofulvin nanopartikel lebih cepat dibandingkan tablet griseofulvin konvensional.

Tabel 3.1. Nilai rerata parameter bioavailabilitas tablet griseofulvin nanopartikel

Parameter	Nilai Rata-rata	
	Griseofulvin Konvensional	Griseofulvin Nanopartikel
t _{maks} (jam)	3,3	2,6
C _{maks} (µg/ml)	1,28 ± 0,20	5,20 ± 0,99
AUC (mcg/ml.jam)	74,745 ± 1,29	112,786 ± 1,21

Data dianalisis menggunakan metode *One Way ANOVA* menggunakan uji *Post Hoc Tukey HSD*

Berdasarkan data bioavailabilitas tablet griseofulvin konvensional dan nano partikel, obat griseofulvin tersebut mengikuti kinetika pelepasan ordenol yang menunjukkan peningkatan konsentrasi obat berbanding lurus dengan waktu (15).

4. KESIMPULAN

Berdasarkan dari hasil yang didapatkan, maka dapat disimpulkan Tablet griseofulvin nanopartikel dapat meningkatkan kelarutan griseofulvin, dan Sistem penghantaran obat nanopartikel dengan metode Ballmiling dapat dikembangkan untuk obat griseofulvin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penyelesaian penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Medicines and healthcare product regulatory agency. Public Assessment Report Decentralised Procedure: Griseofulvin 500mg Tablets. 2010.
2. S. Kumar H., Ashoc, K. R., Vaishali., manish, D., Saurabh. Fabrication

And Characterization Of Griseofulvin Loaded Solid Lipid Nanoparticles For Improved Oral Delivery Of Bcs Class II Drug. J Pharm Negat Results [Internet]. 2022 Jan 1;13(S01). Available from: <https://pnrjournal.com/index.php/home/article/view/1581/1343>

3. K.P.R C, A PK. Recent Research On Formulation Development Of Bcs Class II Drugs – A Review. Int Res J Pharm Appl Sci. 2013;3(1):173–81.
4. Wang Y, Pi C, Feng X, Hou Y, Zhao L, Wei Y. The Influence of Nanoparticle Properties on Oral Bioavailability of Drugs. Int J Nanomedicine [Internet]. 2020 Aug;Volume 15:6295–310. Available from: <https://www.dovepress.com/the-influence-of-nanoparticle-properties-on-oral-bioavailability-of-dr-peer-reviewed-article-IJN>
5. Sunder S, Nair R. Methods of

- nanonization of drugs for enhancing their dissolution. *Eur J Adv Eng Technol.* 2016;3(8):101–10.
6. SHWETHA MARGRET JL, MADHAVI BLR. Study of Direct Compression Method for the Preparation of Quinapril Hydrochloride Tablets. *Asian J Pharm Clin Res.* 2019;13(1):202–11.
 7. Zewail MB, F.Asaad G, Swellam SM, Abd-allah SM, K.Hosny S, Sallah SK, et al. Design, characterization and in vivo performance of solid lipid nanoparticles (SLNs)-loaded mucoadhesive buccal tablets for efficient delivery of Lornoxicam in experimental inflammation. *Int J Pharm* [Internet]. 2022 Aug;624:122006. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517322005610>
 8. Nuraeni W, Daruwati I, W EM, Sriyani ME. Verifikasi Kinerja Alat Particle size analyzer (PSA) Horiba Lb-550 Untuk Penentuan Distribusi Ukuran Nanopartikel. *Pros Semin Nas Sains dan Teknol Nukl.* 2013;266–71.
 9. Irshad MA, Nawaz R, Rehman MZur, Adrees M, Rizwan M, Ali S, et al. Synthesis, characterization and advanced sustainable applications of titanium dioxide nanoparticles: A review. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2021 Apr;212:111978. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147651321000890>
 10. Karima N, Sumaiyah S, Nasution A. Comparison of In-Vitro Dissolution of Griseofulvin Tablet made from Nano Particles and Solid Dispersion. *Asian J Pharm Res Dev* [Internet]. 2020 Feb 14;8(1):11–3. Available from: <http://www.ajprd.com/index.php/journal/article/view/644>
 11. Ganang OK, A. N. R, N. Y. Formulasi dan Uji Sifat Fisis Tablet Vitamin C dengan Metode Garalunasi Kering. *CERATA J Pharm Sci.* 2016;
 12. FDA. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs—General Considerations. *Cent Drug Eval Res.* 2014;(March):24.
 13. Wanigaskara J, Witharana C. Applications of Nanotechnology in Drug Delivery and Design-An Insight. *Curr Trends Biotechnol Pharm.,* 2016;
 14. Verma V, Ryan KM, Padrela L. Production and isolation of pharmaceutical drug nanoparticles. *Int J Pharm* [Internet]. 2021 Jun;603:120708. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517321005135>
15. Siepmann J, Siepmann F. Mathematical modeling of drug dissolution. *Int J Pharm* [Internet]. 2013 Aug;453(1):12–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517313003451>