

# *Pengembangan Sediaan Obat dari Bahan Alam dengan Teknologi Nanopartikel*



*Yandi Syukri*

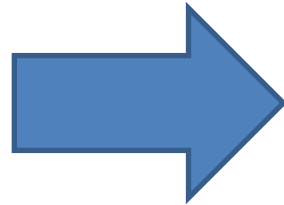


UNIVERSITAS  
ISLAM  
INDONESIA

VALUES | INNOVATION | PERFECTION



# Materi



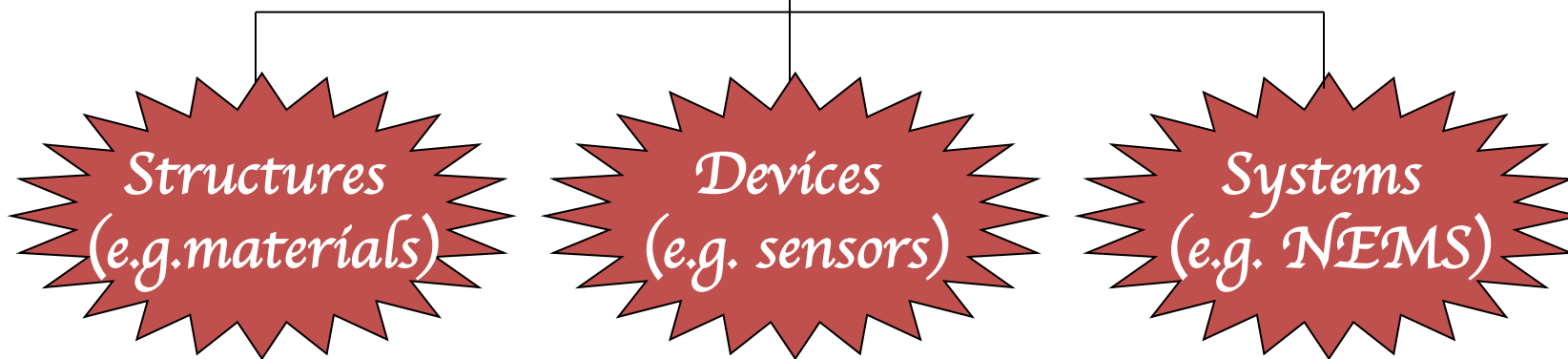
- *Prospek Produk Nanoteknologi untuk Pengembangan Produk Farmasi*
- *Prospek Nanoteknologi untuk Pengembangan Obat dari bahan Alam*
- *Prospek Pengembangan*



*Prospek Produk  
Nanoteknologi untuk  
Pengembangan Produk  
Farmasi*

# WHAT IS NANOTECHNOLOGY?

Nanotechnology is the manipulation of matter at the nanometer\* scale to create novel structures, devices and systems.



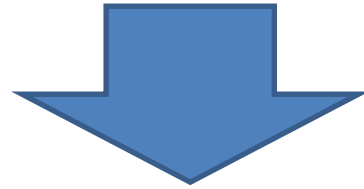
\* 1 millimeter = 1,000 micrometers;

1 micrometer = 1,000 nanometers

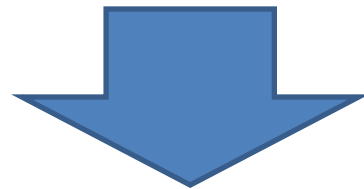
Source: "Nanotech: The Tiny Revolution" by CMP Cientifica (November 2001)

# *Efek Ukuran pada Sifat-sifat Material*

*Mengapa reduksi ukuran material dalam skala nanometer menjadi begitu penting?*



*Sifat-sifat material yang meliputi sifat fisis, kimiawi, maupun biologi berubah begitu dramatis ketika dimensi material masuk ke dalam skala nanometer.*



- Para ilmuwan percaya bahwa setiap sifat memiliki “skala panjang kritis”.
- Ketika dimensi material lebih kecil dari panjang kritis tersebut maka sifat-sifat fisis fundamental mulai berubah.
  - Sebagai contoh, nanopartikel tembaga yang memiliki diameter 6 nm memperlihatkan kekerasan lima kali lebih besar daripada tembaga ukuran besar (*bulk*).
  - Contoh lain, keramik yang umumnya kita kenal mudah pecah dapat dibuat menjadi fleksibel jika ukuran butir (*grain*) direduksi ke dalam orde nanometer.



# HOW SMALL

Ant = 5,000,000 nm



Pinhead Dia. = 1,500,000 nm



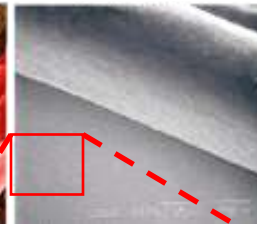
MEMS = 10,000 - 100,000 nm



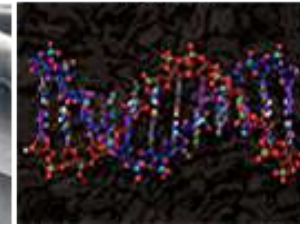
Red Blood Cell = 7,500 nm



Human Hair Dia = 100,000nm

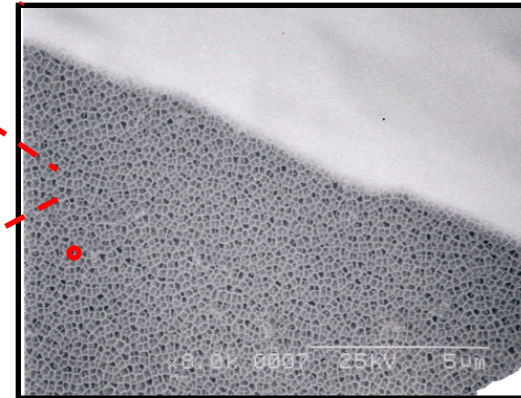


DNA Diameter = 2.5 nm

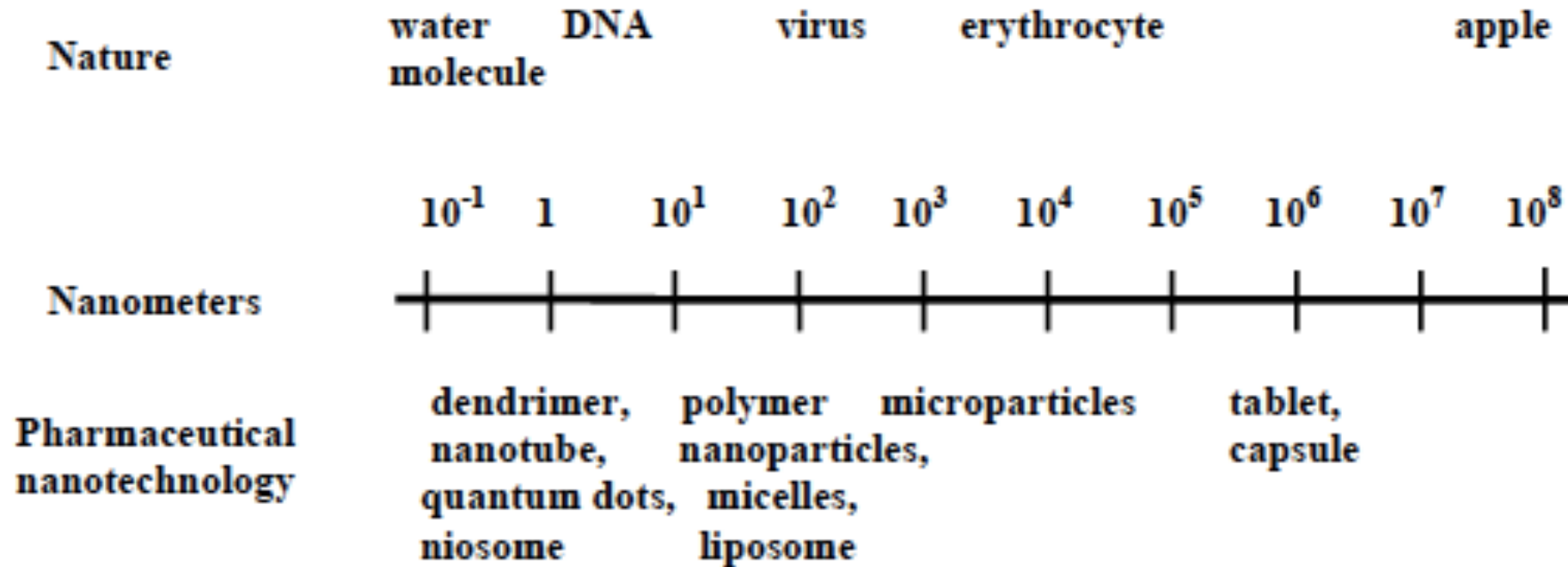


*Nanobatteries are 200 nm  
in diameter*

*2 billion could fit on the  
surface of a nickel*



# Dimensions of Nanotechnology



Source: Jain NK, *Pharmaceutical Nanotechnology*, 2007





*SNE Propolis*



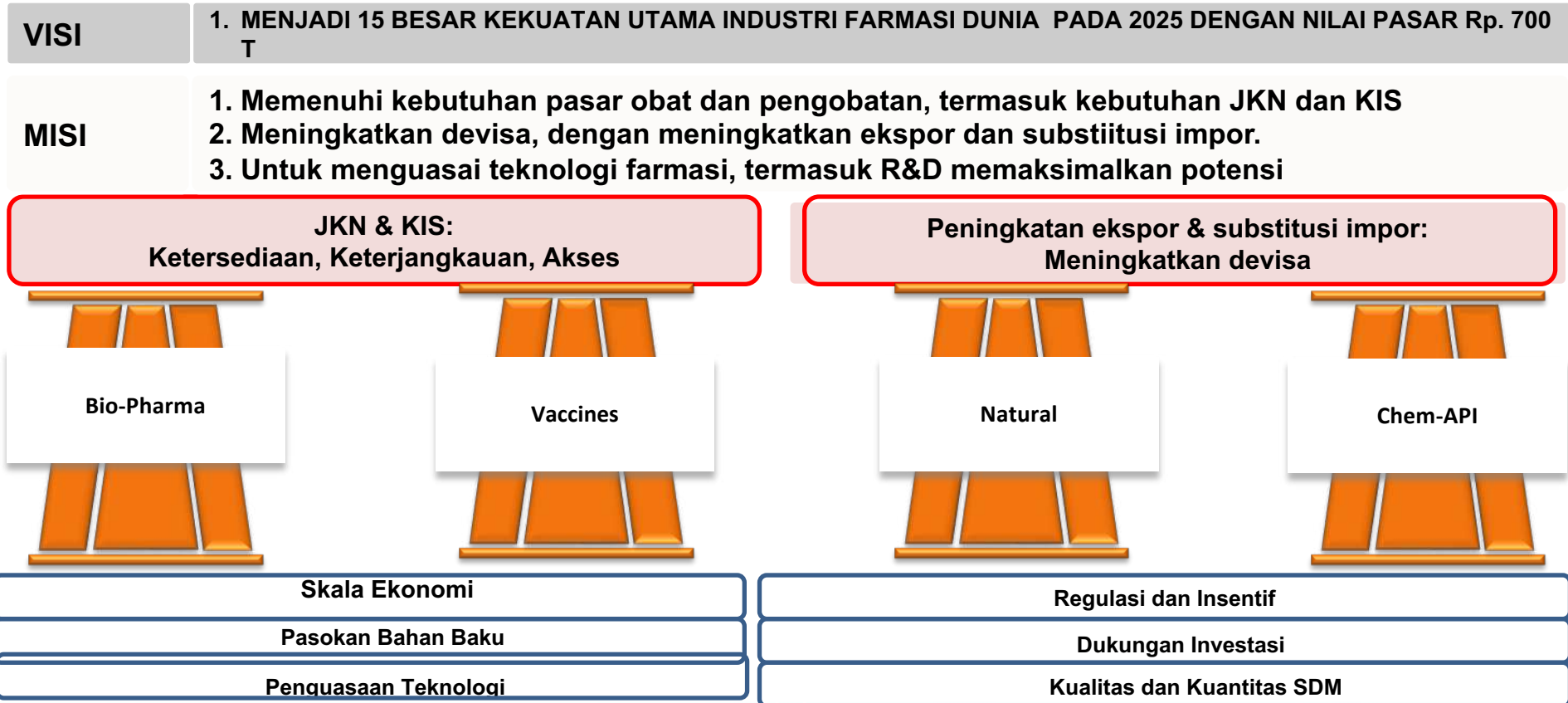
*Nanopartikel  
Emas*

# *Prospek Nanoteknologi untuk Pengembangan Obat dari bahan Alam*

# PILAR INDUSTRI FARMASI 2025

## KEMANDIRIAN SEDIAAN FARMASI DAN BAHAN BAKU FARMASI

### INDUSTRI FARMASI INDONESIA SEBAGAI INDUSTRI STRATEGIS NASIONAL



**MENUJU INDUSTRI FARMASI YANG TERINTEGRASI**

# MENGAPA PERLU MENGEMBANGKAN INDUSTRI FARMASI DAN INDUSTRI JAMU

## Aspek Sosial



Keamanan, keselamatan dan/atau kesehatan



Ketersediaan, Kemandirian, Ketahanan Pengobatan

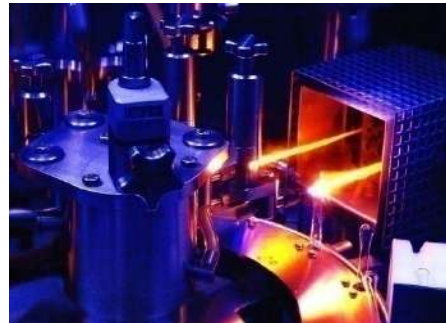


Menghemat Biaya Pengobatan

## Aspek Teknologi



Potensi Kekayaan Indonesia Untuk Pengobatan



Menguasai Teknologi Kefarmasian/Kesehatan dengan *value chain*

## Aspek Ekonomi



Menghemat Devisa

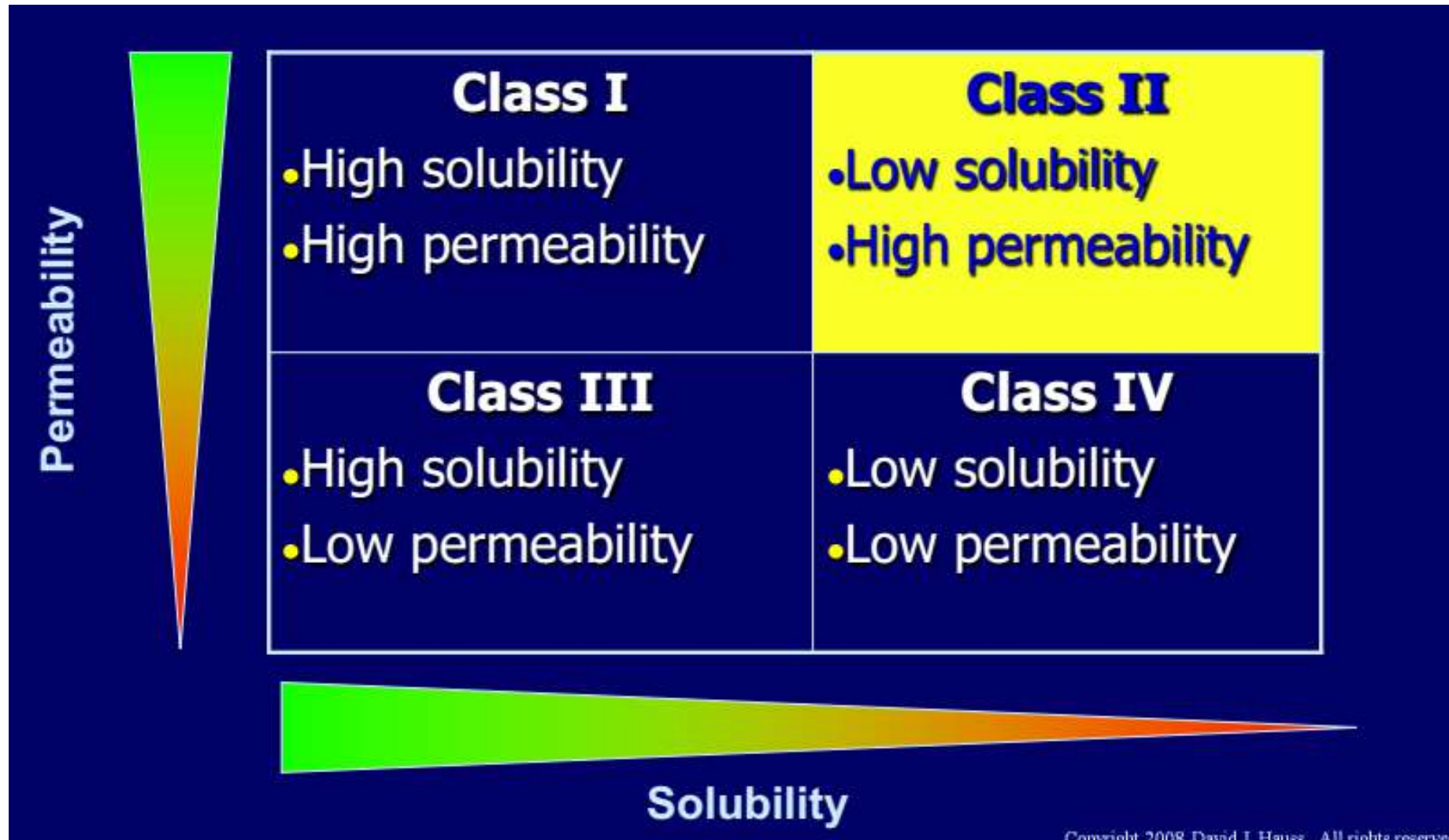


Kontribusi Industri ke GDP & Perekonomian Masyarakat

# *Teknologi nanopartikel dalam farmasetika untuk meningkatkan kelarutan obat*

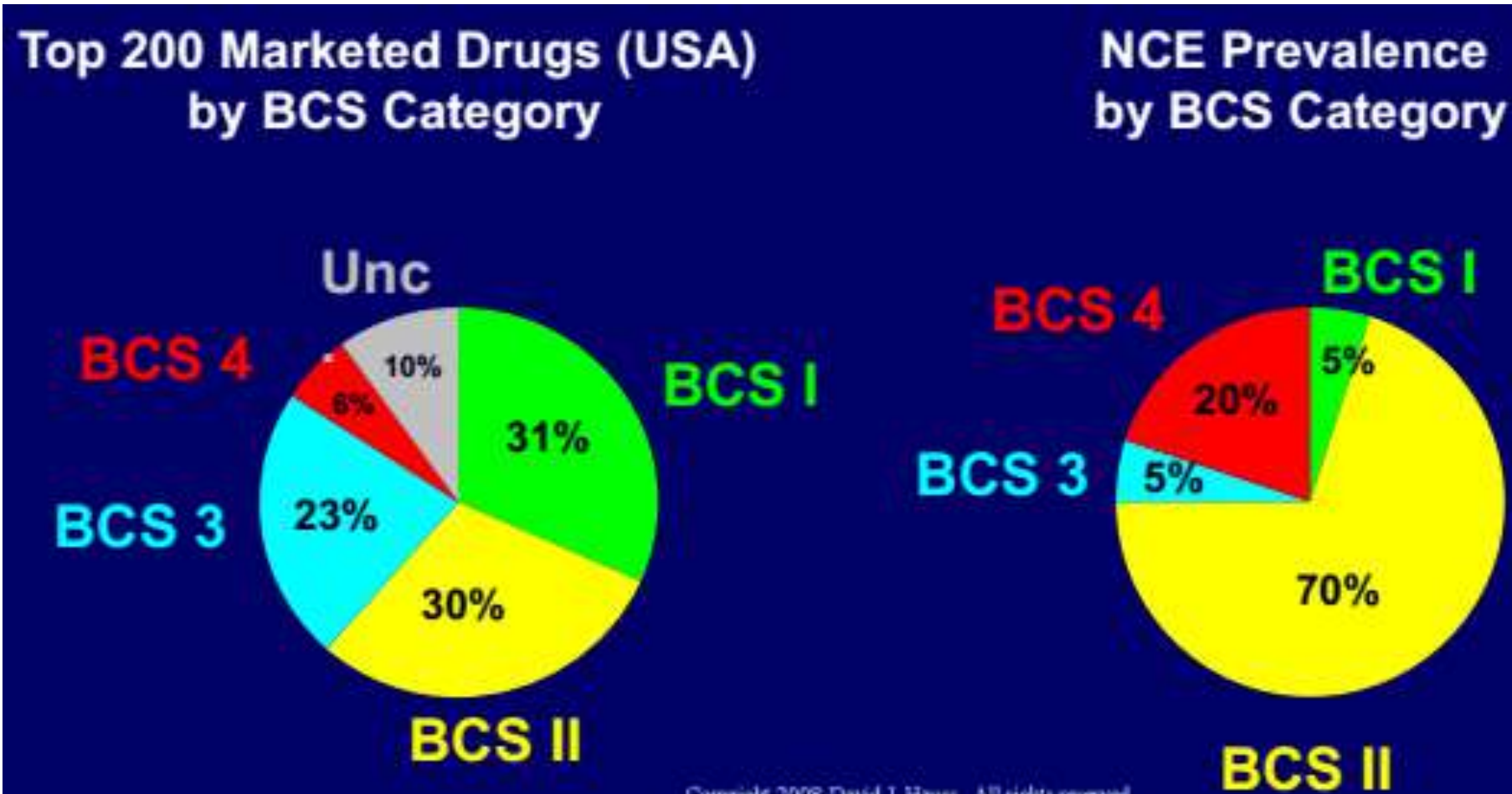
- Kelarutan obat dalam air merupakan sifat fundamental yang berperanan dalam absorpsi obat setelah pemberian*
- Dalam penemuan obat, hampir 70% senyawa kimia baru yang ditemukan sukar larut dalam air*
- Biopharmaceutics classification system (BCS) merupakan suatu klasifikasi saintifik dari obat berdasarkan kelarutan dalam air dan permeabilitas intestinal yang berhubungan dengan disolusi in vitro dan ketersediaan hayati in vivo dari produk obat.*

# BCS Classification of Drug Substances



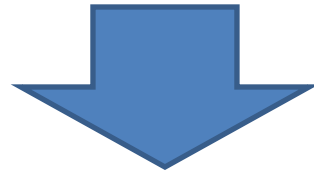
Copyright 2008, David J. Hauss. All rights reserved.

# Are biopharmaceutical properties limiting drug development?



Copyright 2008 David J. Hayes. All rights reserved.

*Why consider lipid-based formulations (LBF)?*



*To improve the solubility of poorly water-soluble NCE (BCS 2 and 4)*

# Keuntungan LBF

- *LBF melarutkan obat dalam pembawa minyak*
  - *Absorpsi obat lebih baik dibandingkan formulasi konvensional*
    - *Absorpsi melewati sistem limfatik (menghindari peristiwa metabolisme)*
  - *Mengurangi keterbatasan selama di saluran cerna yang berkaitan dengan kelautan*
    - *Mengurangi pengaruh makanan*
  - *Mengurangi biaya dan kompleksitas dalam pengembangan obat*



*Lipid-based systems as a promising approach for enhancing the solubility and bioavailability of poorly water-soluble drugs*

- *Absorpsi obat pada LBF tergantung pada:*
  - *Ukuran partikel*
  - *Tingkatan emulsifikasi*
  - *Kecepatan dispersi*
  - *Presipitasi obat setelah pendispersian*
- *LBF meliputi:*
  - *Larutan minyak atau suspensi*
  - *Emulsi*
  - *Self-micro or self nano emulsifying drug delivery systems (SMEDDS/SNEDDS)*

# Examples of LBF on the market

Product name	Drug	Dosage form	Company
Sandimmune Neoral <sup>®</sup>	cyclosporine A/I	soft gelatine capsule	Novartis
Gengraf <sup>®</sup>	cyclosporine A/III	hard gelatine capsule	Abbott
Norvir <sup>®</sup>	ritonavir	soft gelatine capsule	Abbott
Fortovase <sup>®</sup>	saquinavir	soft gelatine capsule	Roche
Agenerase <sup>®</sup>	amprenavir	soft gelatine capsule	GlaxoSmithKline
Lipirex <sup>®</sup>	fenofibrate	hard gelatine capsule	Sanofi-Aventis
Convulex <sup>®</sup>	valproic acid	soft gelatine capsule	Pharmacia
Rocaltrol <sup>®</sup>	calcitriol	soft gelatine capsule	Roche
Targretin <sup>®</sup>	bexarotene	soft gelatine capsule	Novartis
Vesanoid <sup>®</sup>	tretinoine	soft gelatine capsule	Roche
Accutane <sup>®</sup>	isotretionine	soft gelatine capsule	Roche
Kaletra <sup>®</sup>	lopinavir and ritonavir	oral solution	Abbott
Aptivus <sup>®</sup>	tipranavite	soft gelatine capsule	Boehringer Ingelheim

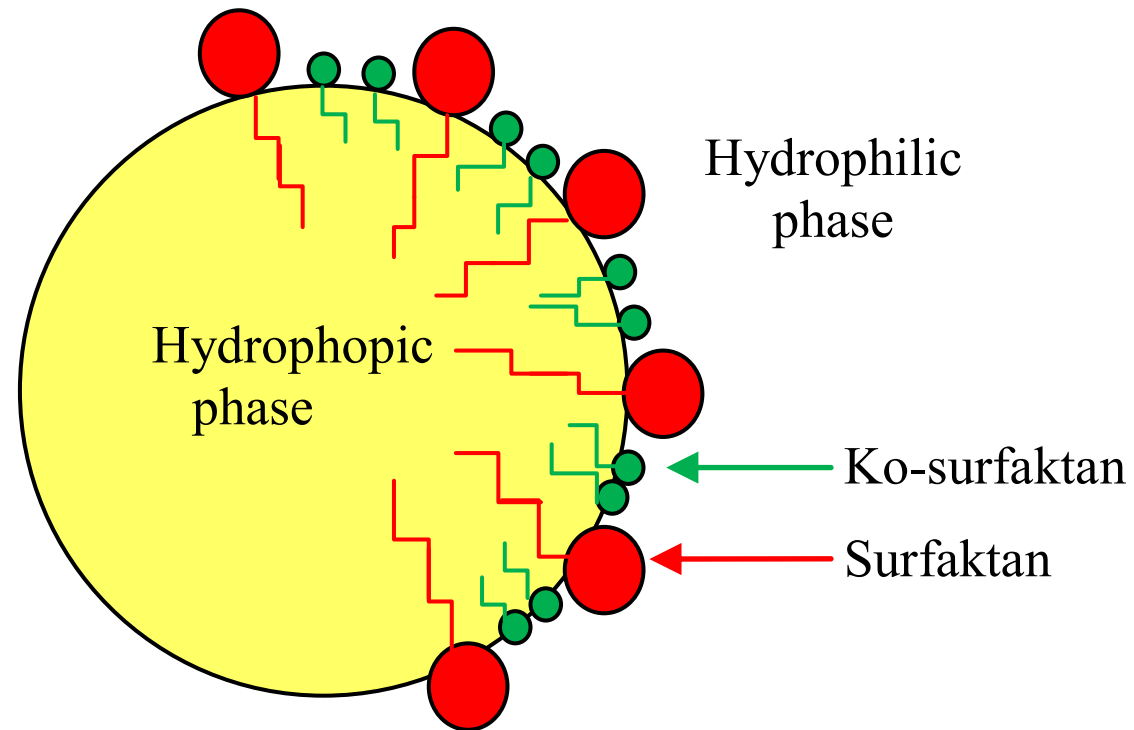
# Marketed Products

<b>Drug</b>	<b>Water Solubility</b>	<b>Marketed Formulation</b>	<b>Lipid Excipient</b>
<b>Progesterone</b>	Practically insoluble	SGC, 100 mg (micronized)	Peanut oil
<b>Valproic acid</b>	Very slightly soluble	HGC, 250 mg	Corn oil
<b>Calcitriol</b>	Practically insoluble	SGC, 0.25, 0.5 mcg	MCT
<b>Doxercalciferol</b>	Practically insoluble	SGC, 2.5 mcg	MCT
<b>Dutasteride</b>	Insoluble	SGC, 0.5 mg	MCM
<b>Fenofibrate</b>	Practically insoluble	HGC, 200 mg	Gelucire 44/14
<b>Cyclosporine</b>	Very slightly soluble	SGC, 25, 100 mg	Labrafil M-2125CS
<b>Amprenavir</b>	Practically insoluble	SGC, 150 mg	TPGS
<b>Ibudilast</b>	Slightly soluble	HGC, 10 mg	Cremophor RH 60

Copyright 2008, David J. Hauss. All rights reserved.



# *Sistem mikro/nanoemulsi*



- *SNEDDS* merupakan campuran isotropik dengan pembawa minyak (minyak, surfaktan dan kosurfaktan) dan obat yang membentuk suatu larutan yang jernih (nonoemulsi) yang terbentuk secara spontan (*self-emulsifying*) saat ditetaskan ke dalam air dengan sedikit pengadukan.
- Nanoemulsi (*NE*) terdiri dari tetesan yang sangat halus dengan ukuran tetesan (*droplet*) kurang dari 200 nm (biasanya 100 nm)

# Contoh Produk

- *Propolis dengan pembawa minyak teremulsi jernih dalam air (self-nanoemulsifying)*



*Perbedaan?*





*Andrographolid  
dalam bentuk  
Self-  
Nanoemulsifying  
Drug Delivery  
System*



*Andrographis  
paniculata* plant

→  
Isolation  
process

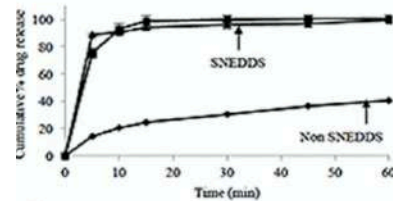


Isolated andrographolide

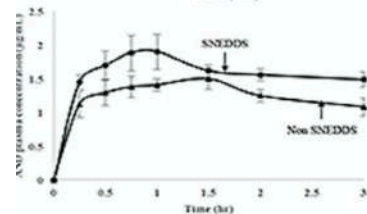
↓  
Formulation  
process



Andrographolide SNEDDS



Enhance  
dissolution



Enhance  
bioavailability

SNEDDS  
performance

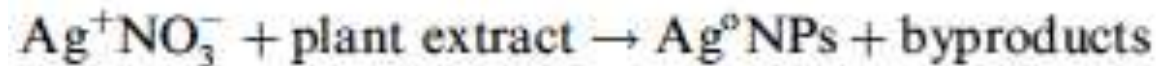
*Biosintesis Nanopartikel Logam  
untuk Kosmetika dan Antibakteri*

- Ekstrak tanaman mengandung metabolit sekunder seperti asam fenolik, flavonoid, alkaloid dan terpenoid yang berfungsi untuk reduksi ion menjadi pembentukan nanopartikel metalik/logam.
- Pada zaman primitif, logam dan tanaman digunakan untuk mengobati infeksi, tetapi karena penggunaannya yang acak tanpa diagnostik yang tepat, banyak kematian terjadi bahkan dalam kasus infeksi ringan.

## Bio-reduction mechanism

- *Silver*

- *The biochemical reaction of  $\text{AgNO}_3$  reacts with plant broth leads to the formation of AgNPs by following reaction*



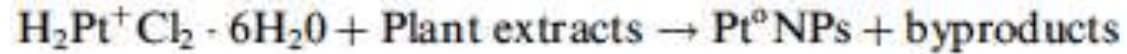
- *Gold*

- *The proposed reaction was  $\text{Au}^+$  ions reduction into metallic  $\text{Au}^0$  nanoparticles in the presence of metabolites and redox enzymes.*



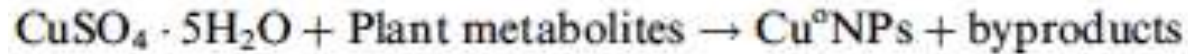
- *Platinum*

- *Platinum is involved in the following reduction process such as*



- *Copper*

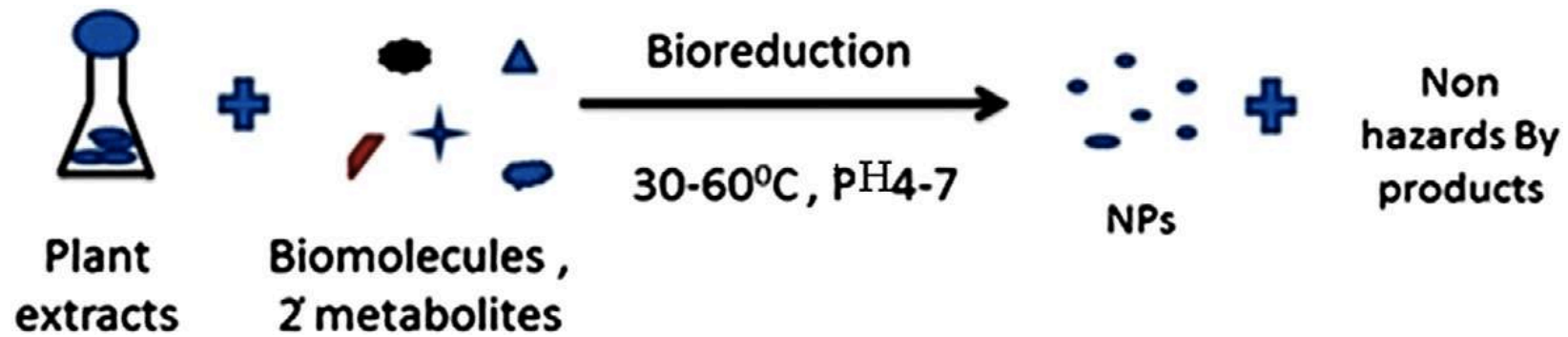
- *The copper nanoparticles are synthesized from plant extracts and the reduction mechanism*



- *Zinc oxide*

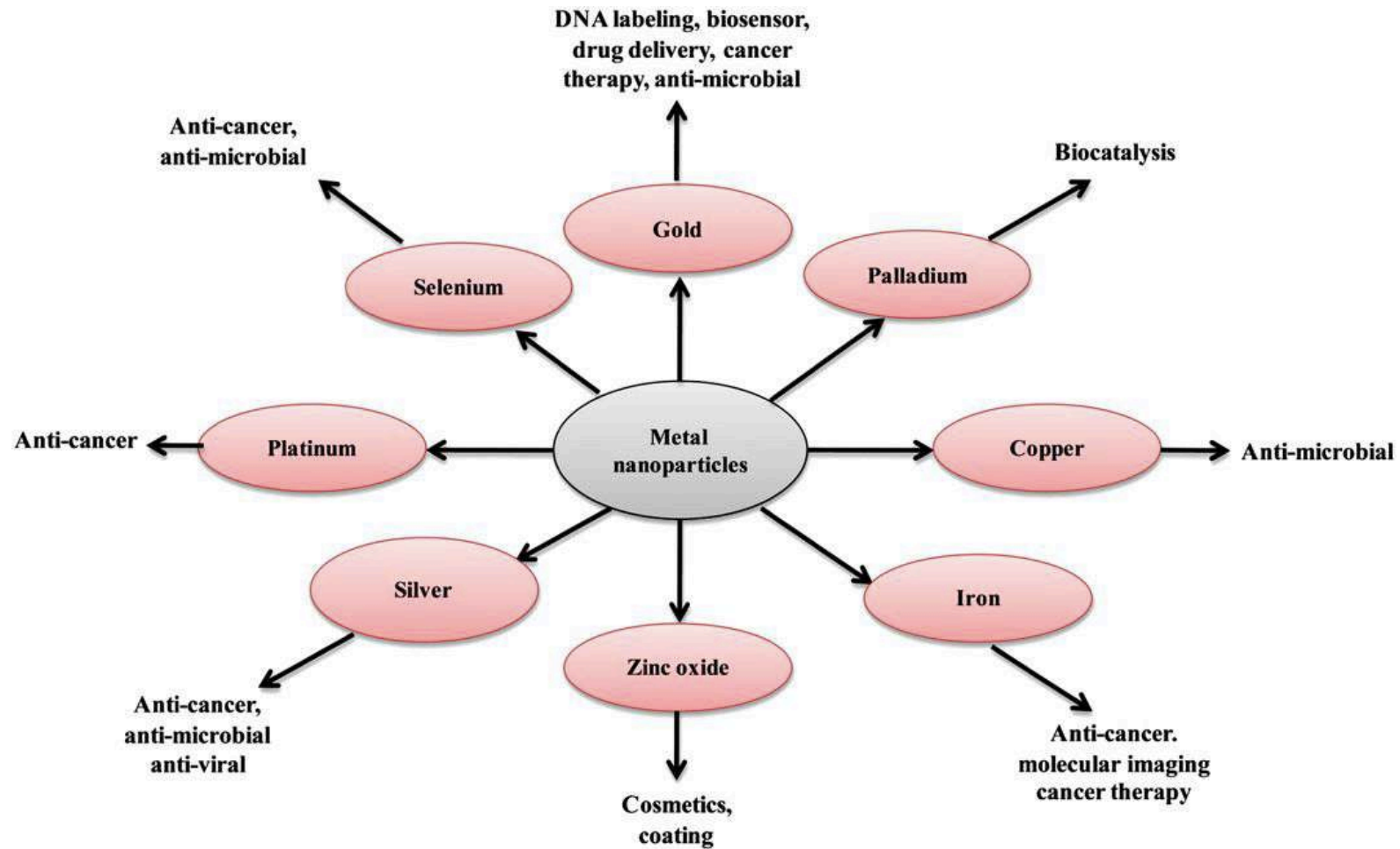
- *A typical procedure was employed in ZnO nanoparticles production, the zinc nitrate was dissolved in the aloe plant extract to produce the nanosized particles.*

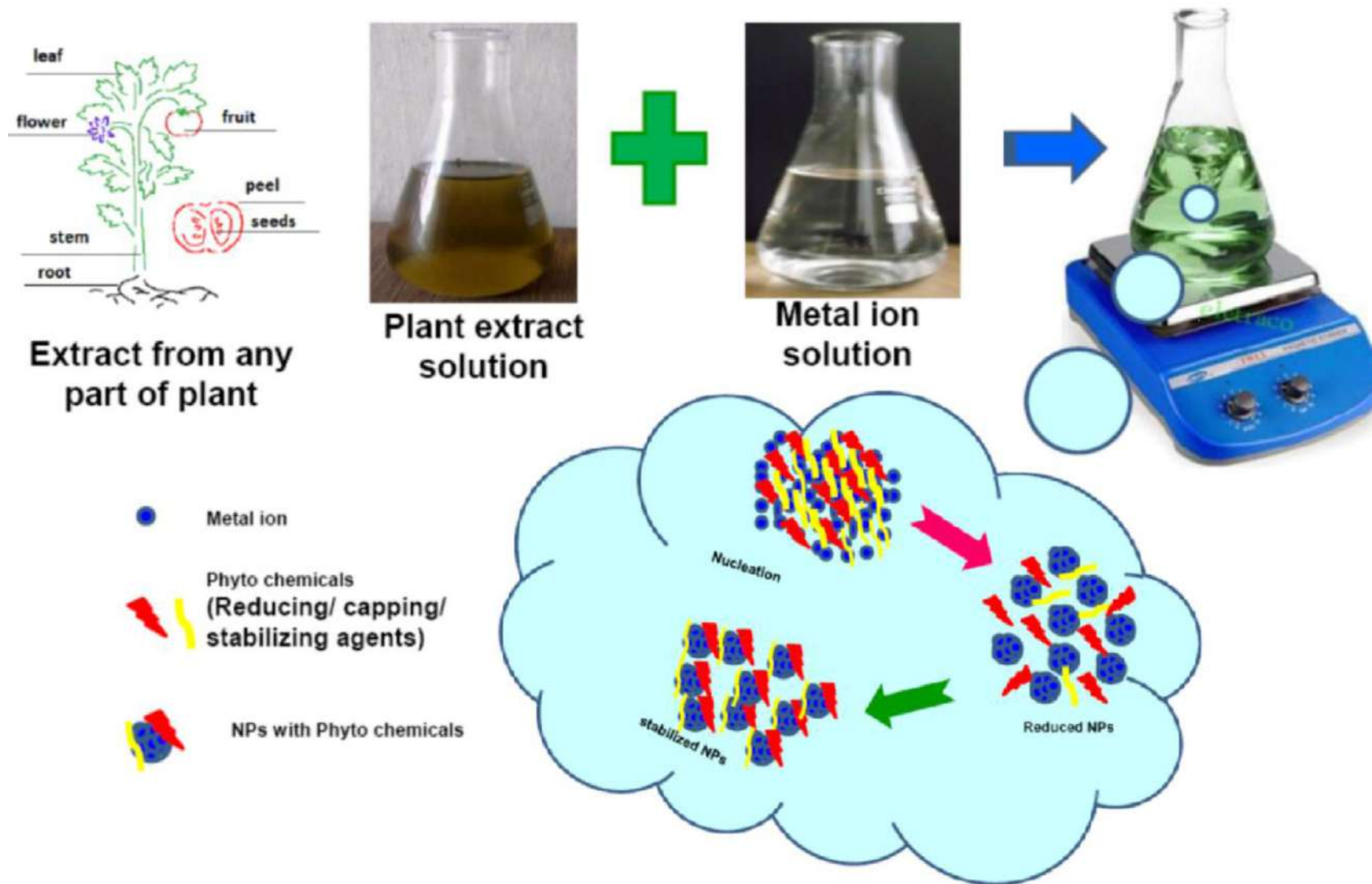




- *Proposed mechanism of nanoparticle synthesis using plant extracts.*

# Applications of nanoparticles in biotechnology





## *Mekanisme green sintesis nanopartikel*





Larutan  $\text{HAuCl}_4$



Ekstrak daun tin



Nanopartikel Emas

- *Nanopartikel emas dari ekstrak daun tin*



*Krim*



*Serum*

- *Serum nanopartikel emas dari ekstrak lidah buaya*



# *Prospek Pengembangan Nanoteknologi dari Bahan Alam Kedepan*



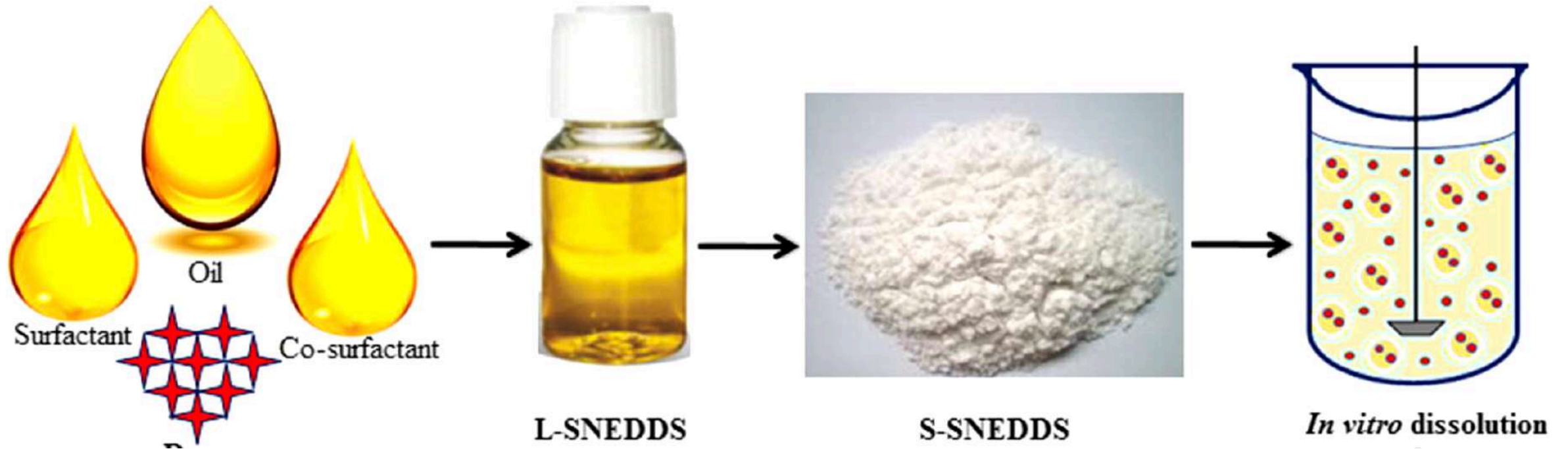
# *Biosintesis Nanopartikel Logam sebagai Alternatif Pencarian Antibiotika*

- *Karena meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotika, pengembangan alternatif meliputi:*
  - *penemuan antibiotik generasi baru*
  - *terapi kombinasi (pembentukan kompleks)*
  - *senyawa antibakteri alami (peptida, ekstrak tanaman)*
  - *sistem nanopartikel*

**Table 1 – The synergy of plant-based NP and antibiotic for antibacterial activity.**

Nano particle	Source of reducing agent	Combination of antibiotic	Targeted bacteria
Ag NP	Corn leaf waste of <i>Zea mays</i> extract	Kanamycin and rifampicin	<i>Bacillus cereus</i> ATCC 13061 19115, <i>Escherichia coli</i> ATCC 43890, <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 49444, <i>Listeria monocytogenes</i> ATCC, and <i>Salmonella Typhimurium</i> ATCC 43174
Ag NP	Gum kondagogu	Ciprofloxacin, streptomycin, and gentamicin	Gram-positive ( <i>Staphylococcus aureus</i> 25923, <i>Staphylococcus aureus</i> 49834) and Gram-negative ( <i>E. coli</i> 25922, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 27853)
Ag NP	Flower broth of <i>Tagetes erecta</i>	Commercial antibiotics(15)	Gram positive ( <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Bacillus cereus</i> ), Gram negative ( <i>E. coli</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ) bacteria
Ag NP	<i>Adiantum philippense</i> extract	Amoxicillin	MRSA
Ag NP	Leaf extracts of <i>Ficus virens</i>	streptomycin	Gram-positive ( <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> ) and three gram-negative ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Vibrio cholera</i> and <i>Vibrio vulnificus</i> )
Ag NP	<i>Cassia roxburghii</i> leaf extract	Ampicillin, polymyxin, gentamicin, chloramphenicol, penicillin-G, amikacin, tetracycline, cephalothin, amoxiclav, cefpirome, clotrimazole	Gram-positive bacteria ( <i>S. aureus</i> and <i>B. cereus</i> ) and Gram-negative bacteria ( <i>E. coli</i> and <i>P. aeruginosa</i> )

# *Solid SNEDDS*





# Applications of nanotechnology in Cultural Heritage

- *Why we should use nanoparticles in restoration?*
- *Example:*
  - *for consolidation of stone materials, there is the need of small particles in order to achieve a deeper penetration*



- *Pembersihan lukisan dinding dengan teknologi SNE*



- *Bagian lukisan Masaccio dan Masolino di Brancacci Chapel, Florence*
- *Kanan: setelah dibersihkan dengan mikroemulsi (awal penggunaan mikroemulsi untuk pembersih lukisan)*

The archaeological walls of a pre-Hispanic city complex under threat of biodeterioration. Red marks show aesthetical and discoloration damage.



Nanopartikel Perak



*Terima kasih*