

REVIEW - PENGEMBANGAN KURKUMIN DAN ANDROGRAFOLIDA UNTUK SEDIAAN PARENTERAL

Karlah Lifie Riani Mansauda¹⁾, Erladys Melindah Rumondor¹⁾
¹⁾ Program Studi Farmasi, FMIPA UNSRAT, Manado 95115

ABSTRACT

Curcuma longa Linn (Kunyit) and *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees (Sambiloto) are some examples of plants that grown in Indonesia that provides many health benefits with their isolated compound Curcumin and Andrographolide, respectively. However, due to their low water-solubility, low stability, rapid metabolism, poor absorption, and degradation during processing or within the gastrointestinal tract and alkaline conditions therefor reduces its oral bioavailability and consequently decreasing its development as a therapeutic drugs via oral. The advantage of parenteral route of administration including reduced toxicity, improved drug solubility and stability, prolonged circulation time, and enhanced tissue penetration. This review summarizes and discusses published journals on the key development on parenteral delivery system of curcumin and andrographolide as active ingredients.

Keywords : Curcumin, Andrographolide, Parenteral

ABSTRAK

Curcuma longa Linn (Kunyit) dan *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees (Sambiloto) adalah beberapa contoh tanaman yang tumbuh di Indonesia yang memberikan banyak manfaat kesehatan dengan senyawa yang terkandung didalamnya seperti Kurkumin dan Andrografolida. Namun karena sifatnya sukar larut dalam air, stabilitas rendah, metabolisme yang cepat, susah diabsorpsi, dan terdegradasi dalam asam lambung dan kondisi alkali, akibatnya menurunkan bioavailabilitas oralnya dan mengurangi manfaatnya. Pemberian secara parenteral adalah rute yang memiliki keuntungan termasuk mengurangi toksisitas, meningkatkan kelarutan obat dan stabilitas, memperpanjang waktu sirkulasi, dan peningkatan penetrasi jaringan. Ulasan ini merangkum dan membahas jurnal pada mengenai pengembangan sistem penghantaran secara parenteral dengan kurkumin dan andrografolida sebagai senyawa aktifnya.

Kata Kunci : Kurkumin, Andrografolida, Parenteral

PENDAHULUAN

Kurkumin dan andrografolida menarik perhatian karena memiliki keamanan dan efek farmakologis yang sangat baik. Kurkumin merupakan senyawa fenolik alami dari tumbuhan *Curcuma longa* Linn yang digunakan sebagai obat untuk pengobatan beberapa penyakit, seperti anoreksia, anti-bakteri, anti-proliferasi, anti-inflamasi, antioksidan, anti-karsinogenik dan memiliki efek anti-amiloidogenik yang diuji secara *in vitro* dan *in vivo* (Mahmood *et al.*, 2015).

Andrografolida merupakan senyawa diterpenoid yang diisolasi dari tanaman *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees (Acanthaceae) atau biasa disebut dengan sambiloto dan digunakan sebagai obat tradisional di beberapa wilayah seperti Cina, Hong Kong, Filipina, Malaysia, Thailand, dan Indonesia (Hidalgo *et al.*, 2013)

Kedua senyawa ini memiliki manfaat yang besar dalam pengobatan, akan tetapi aplikasinya terhambat karena sifat kelarutannya dalam air yang sangat rendah dan bioavailabilitas per oral yang buruk (Graverini *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2015).

Pemberian secara parenteral merupakan salah satu rute penghantaran obat yang baik untuk senyawa aktif obat yang memiliki bioavailabilitas yang rendah dan memiliki indeks terapi yang sempit (Gulati dan Gupta, 2011). Pemberian secara parenteral meliputi subkutan, intramuscular, intravena, intradermal dan intraarteri. Perkembangan teknologi juga berpengaruh pada berkembangnya bentuk sediaan parenteral. Pengembangan formulasi sediaan parenteral termasuk pemberian obat koloid melalui rute parenteral seperti nanopartikel, niosom, liposom, polimer misel, dan bentuk *in situ* sistem pemberian obat secara parenteral (Hitesh, 2010). Sheikh *et al* (2011) dalam reviewnya menulis adanya potensi dari pengembangan formulasi

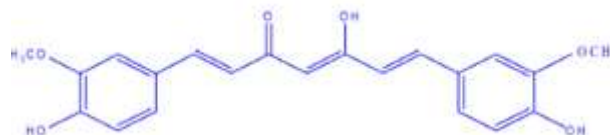
sediaan parenteral dengan sistem pengiriman obat mukoadhesif seperti hidrogel, nanopartikel untuk berbagai rute pemberian obat parenteral. Sekarang ini pengembangan sistem pemberian obat parenteral seperti sediaan yang dapat terbiodegradasi, obat kolodial seperti liposom, nanopartikel, injeksi depot intramuskular juga menjadi salah satu pilihan dalam penghantaran obat yang terus menerus, tertarget dan terkontrol kepada pasien (Gulati and Gupta, 2011).

Dalam review ini akan dibahas tentang pengembangan senyawa aktif alami kurkumin dan andrografolida yang memiliki bioavailabilitas buruk dan larut lemak dalam pemberiannya secara parenteral.

I. KURKUMIN

A. Asal dan Manfaat Kurkumin

Kurkumin, merupakan senyawa fenolik alami yang diisolasi dari rimpang dari tumbuhan *Curcuma longa* Linn (Kunyit), famili Zingiberaceae, yang telah digunakan ribuan tahun secara luas sebagai obat herbal diberbagai negara di Asia. Curcuminoid yang disebut juga *diferuloylmethane* adalah komponen utama dari *Curcumin* (77 wt%), juga kedua kurkuminoid lainnya yaitu *demethoxy curcumin* (17 wt%) dan *bis-demethoxy curcumin* (3 wt%) (Mahmood *et al.*, 2015).



Gambar 1. Struktur Kurkumin (Mehanny *et al.*, 2016)

Kurkumin digunakan sebagai obat tradisional untuk pengobatan beberapa penyakit, seperti anoreksia, keluhan pada empedu, batuk, penyakit pada hati, dan sinusitis. Beberapa studi juga mengungkapkan bahwa kurkumin memiliki sifat anti-bakteri, anti-proliferasi, anti-

inflamasi, antioksidan, anti-karsinogenik dan efek anti-amyloidogenic yang diuji secara *in vitro* dan *in vivo*. Beberapa aktivitas biologi yang melibatkan kurkumin seperti anti-rematik, penyembuhan luka, antivirus, hepatoprotektif, dan anti-HIV (Mahmood *et al.*, 2015).

B. Pemberian Parenteral Kurkumin

1. Pemberian Kurkumin Melalui Intravena (IV)

Penelitian dari Hu *et al* (2016a), melarutkan kurkumin dalam Kolliphor dan alkohol dengan rasio 1:40:12 (w/w). Larutan kemudian ditambahkan saline. Hasilnya, formulasi injeksi kurkumin stabil dan tidak terdapat hemolisis terhadap darah kelinci yang diuji, dan tidak terjadi iritasi pada hewan uji kelinci. Hasil farmakokinetik terhadap formulasi ini juga menunjukkan peningkatan *area under curve* (AUC) dalam plasma (Hu *et al.*, 2016a)

Enkapsulasi senyawa hidrofobik dalam misel juga telah dikembangkan karena memiliki keunggulan yang signifikan seperti meningkatkan kelarutan air, stabilitas dan distribusi (Kanai *et al.*, 2011). Polimer misel dapat meningkatkan formulasi obat hidrofobik, memperpanjang waktu sirkulasi mereka dalam *in vivo*, meningkatkan serapan selular, dan secara pasif menargetkan pada daerah tumor dengan meningkatkan permeabilitas dan efek retensi (EPR) (Gong. *et al.* 2012). Ma *et al* (2008) telah mengembangkan amphiphilic misel kopolimer blok untuk PEO-PCL sebagai karir untuk kelarutan, stabilisasi, dan penghantaran *Kurkumin* yang dikendalikan. Namun, menurut Park *et al.* (2008) kristalisasi kuat dari poli (ϵ -kaprolakton) (PCL) menyebabkan ketidakstabilan pada misel. Hipotesis bahwa non-kristalisasi trimetilen karbonat (TMC) dalam kopolimer mungkin menghambat kristalisasi PCL untuk meningkatkan stabilitas pada misel. Untuk itu dalam

rangka meningkatkan kelarutan air dan membuatnya tersedia untuk injeksi, Kurkumin dimuat ke dalam monomethyl poli (etilena glikol) -poly (ϵ -kaprolakton) -poly (trimetilen karbonat) (MPEG-P (CL-co-TMC)) misel (Yang *et al.*, 2015).

Yang *et al* (2015), Mengembangkan formulasi injeksi dan meningkatkan stabilitas kurkumin (Cur) untuk aplikasinya secara intravena untuk meningkatkan aktivitas antitumor sedangkan (Song *et al.*, 2011) mengembangkan formulasi untuk menghambat pertumbuhan sel kanker prostat pada manusia dengan polimer misel.

Pada penelitian keduanya Kurkumin dimuat dalam misel MPEG-PCL-co-PDO dengan metode dispersi padat. Selain itu, kurkumin yang dimuat dalam misel menunjukkan stabilitas yang baik selama proses liofilisasi dan mudah untuk menyusun kembali (rekonstitusi) hanya dengan pengocokan manual. Tidak ada pemanasan atau sonikasi dibutuhkan dalam proses rekonstitusi ini. Liofilisasi *kurkumin* yang dimuat dalam misel benar-benar terdispersi dalam air. Selain itu, menunjukkan bahwa *kurkumin* yang dimuat dalam misel cukup stabil selama proses liofilisasi. Misel yang hanya dari MPEG-PCL, apabila proses liofilisasi tanpa *agen lyoprotective*, sulit untuk terdispersi kembali dalam air tanpa pemanasan (Song *et al.*, 2011).

2. Pemberian Kurkumin Melalui Intramuskular (IM)

Pemberian kurkumin secara intramuskular oleh dari (John *et al.*, 2013) meneliti berbagai variasi kosolven seperti N-methyl pyrrolidinone (NMP) (15% v/v), Tween 80 (25% w/v), etanol (20% v/v) dan air (40% v/v). Masing-masing kosolven diformulasikan dengan kurkumin dan hasil evaluasinya terhadap kelarutan dan bioavailabilitasnya dalam pemberian injeksi obat melalui intramuskular. Hasilnya,

kelarutan kurkumin meningkat dengan penambahan kosolven NMP, etanol dan tween 80. Peningkatan yang signifikan kelarutan kurkumin dari 11 ng/mL menjadi 125 mg/mL terjadi pada penambahan kosolven NMP. Injeksi intramuskular pada tikus *Sprague-Dawley* menunjukkan pelepasan lepas lambat dari kurkumin dalam plasma dimana konsentrasi pada kurkumin lebih dari 240 ng/mL selama 4 jam. Hasil uji bioavailabilitas kurkumin dengan memakai kosolven meningkat hingga 28 kali daripada larutan kurkumin-DMSO.

Penelitian dari Wei *et al.*, (2013) memformulasikan sediaan nanokristal kurkumin didekanoat (CurDD) menggunakan dengan metode *wet ball milling* kemudian nanokristal yang ada dibuat kedalam bentuk suspensi setelah dilakukan *freeze-dry* terlebih dahulu. Nanokristal kemudian ditambahkan *peanut oil* sehingga membentuk nanosuspensi dan dievaluasi farmakokinetik setelah pemberiannya melewati rute intramuskular. Kurkumin didekanoat adalah *prodrug* dari kurkumin yang digunakan dengan maksud memperpanjang efek terapeutik kurkumin. Pembuatan nanokristal kurkumin didekanoat Hasilnya, formulasi nanokristal CurDD memiliki diameter 500 nm,

3. Pemberian Kurkumin Melalui Subkutan (SC)

Penelitian tentang sediaan injeksi subkutan kurkumin oleh Ranjan *et al.*, (2016) dilakukan formulasi dan karakterisasi nanopartikel kurkumin yang dienkapsulasi oleh polimer lipid DMPC (1,2-*dimyristoylsn-glycero-3-phosphocholine*) and DMPG (1,2-*dimyristoyl-sn-glycero-3-phospho-rac-[1-glycerol]*) dengan rasio (7:3) untuk terapi kanker paru-paru sel tidak kecil. Farmakokinetik formulasi nanopartikel kurkumin kemudian diukur dan dilakukan studi *xenograft* pada mencit yang membawa tumor A-549. Mencit diberi

perlakuan injeksi subkutan formulasi nanopartikel kurkumin. Hasilnya, formulasi nanopartikel kurkumin memiliki ukuran \pm 90 nm, dengan efisiensi enkapsulasi kira-kira 93%. Studi *xenograft* pada mencit menggambarkan efektivitas formulasi nanopartikel kurkumin secara signifikan menghambat pertumbuhan tumor setelah dilakukan pemberian secara subkutan.

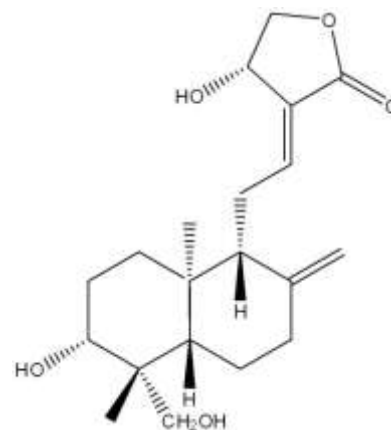
Formulasi injeksi kurkumin yang dapat diberikan secara subkutan juga telah diteliti oleh Park *et al.*, (2017) dimana formulasi sediaan kurkumin melibatkan *carboxymethyl cellulose* (CMC) dan *chitosan* (CHI) dalam proses *cross-linking* sehingga menghasilkan hidrogel yang kemudian diformulasikan menjadi mikrokapsul kurkumin. Larutan kemudian diinjeksikan secara subkutan pada mencit. Hasilnya, formulasi mikrokapsul kurkumin yang diuji secara *in-vivo* dapat mempertahankan senyawa aktif kurkumin dalam waktu lama karena adanya hidrogel yang terbentuk dari CMC dan CHI sehingga dapat memberikan efek depot (lepas lambat).

Efek lepas lambat senyawa kurkumin juga telah diteliti oleh Shahani *et al* (2010), yang memformulasi sediaan mikropartikel curcumin untuk injeksi. Formulasi menggunakan polimer *poly(D,L-lactide-co-glycolide)* atau PGLA. Hasilnya mikropartikel kurkumin didapat memiliki diameter kira-kira 22 μ m. Injeksi dilakukan melalui subkutan pada mencit, kurkumin terdeteksi dalam darah dan jaringan lain selama hampir sebulan.

4. Pemberian Kurkumin Melalui Intradermal (ID)

Pemberian secara Intradermal memiliki beberapa keuntungan diantaranya tidak menyebabkan rasa sakit, dan pemberiannya dapat dilakukan sendiri oleh pasien. Penelitian terbaru injeksi intradermal kurkumin dilakukan oleh Abdelghany *et al.*

(2019) dimana nanosuspensi kurkumin ditambahkan kedalam *microneedle* poli (vinilalkohol) atau PVA dengan tinggi 900 μm dan diameter dasarnya 300 μm . Partikel nanosuspensi berukuran kira-kira 520 nm. *Mikroneedle* kurkumin mampu berpenetrasi sedalam 500 μm , dan melebur di kulit dalam kurun waktu 60 menit. Senyawa aktif kurkumin kemudian bermigrasi ke lapisan kulit lebih dalam sampai 2300 μm . Hal ini menyatakan bahwa formulasi *mikroneedle* nanosuspensi kurkumin dapat menjadi salah satu cara untuk pemberian kurkumin secara intradermal.



Gambar 2. Struktur Andrografolida (Hidalgo *et al.*, 2013)

II. ANDROGRAFOLIDA

A. Asal dan Manfaat Andrografolida

Andrografolida merupakan senyawa diterpenoid yang diisolasi dari tanaman *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees (Acanthaceae) atau biasa disebut dengan sambiloto. Tanaman *A. paniculata* dapat ditemukan di India dan Indo-Cina dan digunakan sebagai obat tradisional di beberapa wilayah seperti Cina, Hong Kong, Filipina, Malaysia, Thailand, dan Indonesia. (Al Batran., 2013 ;Hidalgo *et al.*, 2013)

Andrografolida merupakan salah satu dari senyawa lakton yang terdapat dalam *Andrografolida paniculata*, selain deoksiandrografolida, neoandrografolida, dan 14-deoksi-11-12-idehidroandrografolida (Akbar, S., 2011). Menurut Chen *et al.*, (2010) andrografolida mudah larut dalam metanol, ethanol, akan tetapi sedikit larut dalam air.

Andrografolida merupakan senyawa aktif yang berguna sebagai antioksidan dan anti-inflamasi (Low *et al.*, 2015), sebagai antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus thermophiles*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium smegmatis*, *Klebsiella pneumonia*, dan *Pseudomonas aeruginosa* (Arifullah *et al.*, 2013;Guan *et al.*, 2013). Menurut penelitian Wintachai *et al* (2015), andrografolida berpotensi untuk menghambat replikasi virus chikungunya serta tidak memiliki efek samping yang berarti ketika diberikan pada manusia dengan dosis 1 sampai 2 mg/kg/hari (Melchior *et al.*, 2000). Andrografolida juga diketahui memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan sel tumor dan mencegah perkembangan kanker (Varma *et al.*, 2011).

Meskipun memiliki banyak manfaat akan tetapi senyawa andrografolida diketahui memiliki hambatan dalam memaksimalkan efek terapinya dikarenakan rendahnya bioavailabilitas dan kelarutannya dalam air sehingga membatasi distribusi dan akumulasi senyawa di dalam tubuh. Andrografolida juga tidak stabil dalam gastrointestinal dan memiliki waktu patuh yang pendek (Casamonti *et al.*, 2019).

B. Pemberian Parenteral Andrografolida

1. Pemberian Andrografolida Melalui Intravena (IV)

Pengobatan terhadap penyakit memerlukan rute pemberian yang tepat untuk memaksimalkan efek terapinya. Andrografolida sendiri perlu diformulasikan dalam sediaan injeksi intravena untuk memaksimalkan efeknya. Formulasi nanosuspensi andrografolida merupakan salah satu solusi yang dikembangkan untuk mendapatkan terapi terhadap inflamasi yang lebih selektif dan mampu meminimalisir toksisitas (Guo *et al.*, 2017). Penelitian Guo *et al.* (2017), memformulasikan injeksi nanosuspensi andrografolida menggunakan metode penggilingan basah dengan *poloxamer* 188 sebagai stabilisator non ionik dan *sodium deoxycholate* atau *sodium tauroursodeoxy cholate* sebagai stabilisator ionik. Hasilnya didapatkan nanosuspensi dengan ukuran 300 nm dan kelarutan andrografolida secara signifikan meningkat serta stabil secara fisik dan kimia dalam penyimpanan selama 6 bulan dengan penambahan manitol sebagai lioprotektan.

Formulasi vesikel surfaktan non-ionik (niosom) untuk membawa andrografolida telah diteliti oleh Tu *et al.*, (2013) untuk meningkatkan bioavailabilitas dan distribusinya pada jaringan tubuh. Formulasi niosome menggunakan span 60 dan kolesterol dengan metode hidrasi lapis tipis kemudian dilanjutkan dengan sonikasi untuk mengecilkan ukuran partikel niosom. Produk akhir niosom berukuran rata-rata 206 nm, dengan efisiensi enkapsulasi sebesar 72%. Studi farmakokinetik menunjukkan bahwa niosom meningkatkan bioavailabilitas andrografolida dan distribusi niosom dalam organ mengalami peningkatan serta memiliki potensi terapi obat tertarget khususnya organ hati.

Strategi untuk meningkatkan bioavailabilitas andrografolida juga diteliti oleh (Graverini *et al.*, 2017) dalam penelitiannya untuk meningkatkan kemampuan penetrasi andrografolida yang larut lemak untuk melewati sawar darah otak (*blood brain barrier*). Pada penelitian ini andrografolida diformulasikan ke dalam nanopartikel lemak padat (*solid lipid nanoparticle*) yang dengan menggunakan lemak padat Comprotol 888 ATO dan surfaktan Brij 78. Evaluasi pada formulasi nanopartikel menyatakan bahwa formulasi memiliki efisiensi enkapsulasi sebesar 92%, tidak mengalami perubahan dengan adanya serum albumin dan plasma dan setelah diinjeksikan melalui intravena pada tikus, formulasi nanopartikel andrografolida dapat dideteksi keberadaannya dalam otak tikus.

2. Pemberian Andrografolida Melalui Intramuskular (IM)

Formulasi andrografolida yang diinjeksikan secara intramuskular telah diteliti oleh Hu *et al.*, (2016b) dengan tujuan untuk mengatasi rasa pahit dari andrografolida dan meningkatkan tingkat kepatuhan pemakaian obat pasien. Pada penelitian ini, nanosuspensi andrografolida yang paling baik didapat dengan menggunakan Tween 80 sebagai stabilisator. Metode yang digunakan yaitu penggilingan basah kemudian di evaluasi farmakokinetik intramuskular nanosuspensi andrografolida. Hasilnya, konsentrasi obat dalam plasma menunjukkan pelepasan lepas lambat andrografolida dan dideteksi terdapat dalam plasma hingga 28 hari. Pemeriksaan uji iritasi menunjukkan bahwa formulasi aman dan dapat digunakan untuk pemberian melalui intramuskular.

Andrografolida juga telah diteliti potensinya sebagai obat lepas lambat dengan menggunakan *Poly(D,L-lactide-co-glycolide)* (PLGA) untuk membentuk mikrosfer. Mikrosfer andrografolida

diformulasikan untuk obat kemoterapi kanker. Hasilnya, mikrosfer berukuran kira-kira 53 μm , efisiensi enkapsulasi sebesar 75% dan *drug loading* sebesar sekitar 47%. Setelah diinjeksikan secara intramuskular konsentrasi adrografolida dalam plasma bertahan hingga lebih dari 1 minggu dan pelepasan adrografolida bersifat lepas lambat.

3. Pemberian Andrografolida Melalui Subkutan (SC)

Penelitian yang dilakukan oleh Sulaiman *et al.*, (2010) bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas antinosiseptif dan antiedematogenik adrografolida yang diberikan kepada hewan uji secara subkutan. Kristal adrografolida dilarutkan dalam larutan dimetil sulfoksida (DMSO) terlebih dahulu sebelum diuji. Dosis yang dipakai adalah 10, 25 dan 50 mg/kg BB mencit. Hasil uji menunjukkan adanya aktifitas antinosiseptif dan antiedematogenik pada adrografolida yang berguna untuk menghilangkan rasa sakit dan mengobati inflamasi.

KESIMPULAN

Beberapa senyawa aktif yang berasal dari tanaman telah dilaporkan berpotensi untuk dikembangkan sistem pemberiannya secara parenteral untuk meningkatkan sistem penghantaran. Dua senyawa aktif tersebut adalah kurkumin dan adrografolida. Kurkumin merupakan senyawa aktif yang ulasan pembahasan pengembangannya dapat diberikan melalui intravena (IV), intramuscular (IM), subkutan (SC), dan Intradermal (ID) sedangkan untuk senyawa Andrografolida dapat diformulasikan untuk pemberian melalui intravena (IV), intramuskular (IM), dan subkutan (SC).

SARAN

Perkembangan teknologi memungkinkan formulasi Kurkumin dan Andrografolida

untuk diberikan secara parenteral. Hal ini dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut terhadap pemilihan eksipien, stabilitas formulasi sediaan dan manfaat serta efek samping aplikasinya pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelghany, S., Tekko, I. A., Vora, L., Larrañeta, E., Permana, A.D, dan Donnelly, R.F, 2019. Nanosuspension-Based Dissolving Microneedle Arrays for Intradermal Delivery of Curcumin. *Pharmaceutics*, **11(7)**:308-320.
- Al Batran, R., Al-Bayaty, F., Al-Obaidi, M. M., & Abdulla, M. A. (2013). Acute toxicity and the effect of andrographolide on *Porphyromonas gingivalis*-induced hyperlipidemia in rats. *BioMed Research International* **2013(6)**:1-7.
- Arifullah, M., Namsa, N. D., Mandal, M., Chiruvella, K. K., Vikrama, P., dan Gopal, G. R. 2013. Evaluation of anti-bacterial and anti-oxidant potential of andrographolide and echiodinin isolated from callus culture of *Andrographis paniculata* Nees. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, **3(8)**:604–610
- Casamonti, M., Risaliti, L., Vanti, G., Piazzini, V., Bergonzi, M. C., dan Bilia, A.R. 2019. Andrographolide Loaded in Micro- and Nano-Formulations: Improved Bioavailability, Target-Tissue Distribution, and Efficacy of the “King of Bitters” *Engineering*, **5(1)**: 69 -75
- Chen, M., Xie, C., dan Liu, L. 2010. Solubility of Andrographolide in Various Solvents from (288.2 to 323.2)°K. *Journal of Chemical and Engineering Data*, **55(11)**:5297-5298.
- Gong, C., Wang, C., Wang, Y., Wu, Q., Zhang, D., Luo, F., dan Qian, Z. 2012. Efficient inhibition of colorectal peritoneal

- carcinomatosis by drug loaded micelles in thermosensitive hydrogel composites. *Nanoscale*, **4(10)**:3095-3104
- Graverini, G., Piazzini, V., Landucci, E., Pantano, D., Nardiello, P., Casamenti, F., Pellegrini-Giampietro, D., Bilia, A., dan Bergonzi, M. 2017. Solid lipid nanoparticles for delivery of andrographolide across the blood-brain barrier: in vitro and in vivo evaluation. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*. **161**:302-313.
- Guan, S. P., Tee, W., Ng, D. S., Chan, T. K., Peh, H. Y., Ho, W. E., Cheng, C., Mak, J. C., dan Wong, W. S. 2013. Andrographolide protects against cigarette smoke-induced oxidative lung injury via augmentation of Nrf2 activity. *British journal of pharmacology*, **168(7)**: 1707–1718.
- Gulati, N., dan Gupta, H. 2011. Parenteral drug delivery: A review. *Recent Patents on Drug Delivery and Formulation*,. **5(2)**, 133–145.
- Guo, L, Kang, L., Liu, X., Lin, X., Di, D., Wu, Y., Kong, D., Deng, Y., dan Song. Y. 2017. A novel nanosuspension of andrographolide: Preparation, characterization and passive liver target evaluation in rats. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **104(1)**:13-22.
- Hidalgo, M. A., Hancke, J. L., Bertoglio, J. C., dan Burgos, R. A. 2013. Andrographolide a new potential drug for long term treatment of rheumatoid arthritis disease. Dalam: Matsuno H., editor. *Innovative Rheumatology*. InTech; Croatia. Hal 247–270
- Hitesh B. 2010. A prolonged release parenteral drug delivery system – an overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. **3(1)**: 1-11
- Hu, L., Zhao, N., Zhang, J., Shi, Y., Hu, Q., Jiao, Y., Xiong, X., dan Su, J. 2016. Novel Curcumin Intravenous Injection System: Preparation, Characterization, Improved Bioavailability and Safety In Vitro and In Vivo. *Research & Reviews in Pharmacy and Pharmaceutical Science*. **5(4)**: 23-30
- Hu, L., Yang, C., Kong, D., Hu, Q., Gao, N., dan Zhai, F. 2016. Development of a long-acting intramuscularly injectable formulation with nanosuspension of andrographolide. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **35(1)**: 327-332.
- John, M. K., Xie, H., Bell, E. C, dan Liang, D. 2013. Development and Pharmacokinetic Evaluation of a Curcumin Co-solvent Formulation. *Anticancer Research*, **33(10)**: 4285-4292.
- Kanai, M., Yoshimura, K., Asada, M., Imaizumi, A., Suzuki, C., Matsumoto, S., Nishimura, T., Mori, Y., Masui, T., Kawaguchi, Y., Yanagihara, K., Yazumi, S., Chiba, T., Guha, S., dan Aggarwal, B. B. 2011. A phase I/II study of gemcitabine-based chemotherapy plus curcumin for patients with gemcitabine-resistant pancreatic cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. **68(1)**:157-64
- Low, M., Khoo, C. S., Münch, G., Govindaraghavan, S., dan Sucher, N. J. 2015. An in vitro study of anti-inflammatory activity of standardised *Andrographis paniculata* extracts and pure andrographolide. *BMC complementary and alternative medicine*, **15(18)**:1-9.
- Ma, Z., Haddadi, A., Molavi, O., Lavasanifar, A., Lai, R. dan Samuel, J. 2008. Micelles of poly(ethylene oxide)-b-poly(epsilon-caprolactone) as vehicles for the solubilization, stabilization, and controlled delivery of curcumin, *Journal of*

- Biomedical Materials Research Part A*, **86(2)**:300-310
- Mahmood, K., Zia, K. M., Zuber, M., Salman, M., dan Anjum, M. N. 2015. Recent developments in curcumin and curcumin based polymeric materials for biomedical applications: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, **81(1)**:877–890.
- Melchior, J., Spasov, A.A., Ostrovskij, O.V., Bulanov, A.E., dan Wikman, G. 2000. Double-blind, placebo-controlled pilot and phase III study of activity of standardised *Andrographis paniculata* Herba Nees extract fixed combination (Kan jang) in the treatment of uncomplicated upper-respiratory tract infection. *Phytomedicine*. **7(5)**:341–350.
- Park, S. H., Choi, B. G., Joo, M. K., Han, D. K., Sohn, Y.S., dan Jeong, B. 2008. Temperature-sensitive poly (caprolactone-co-trimethylene carbonate)-poly(ethylene glycol)-poly(caprolactone-co-trimethylene carbonate) as in situ gel-forming biomaterial. *Macromolecules*, **41(17)**: 6486–6492.
- Park, S., Kim, D., Panta, P., Heo, J. Y., Lee, H. Y., Kim, J. H., Min, B. H., dan Kim, M. S. 2017. An intratumoral injectable, electrostatic, cross-linkable curcumin depot and synergistic enhancement of anticancer activity. *NPG Asia Mater*, **9(1)**:1-14
- Ranjan, A.P., Mukerjee, A., Gdowski, A., Helson, L., Bouchard, A., Majeed, M., dan Vishwanatha, J. K. 2016. Curcumin-ER prolonged subcutaneous delivery for the treatment of non-small cell lung cancer. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, **12(4)**:679-88.
- Shahani, K., Swaminathan, S. K., Freeman, D., Blum, A., Ma, L., dan Panyam, J. 2010. Injectable sustained release microparticles of curcumin: a new concept for cancer chemoprevention. *Cancer Research*. **70(11)**:4443-4452
- Sheikh, R., Rajsingh T. R., Garland, M. J., Woolfson, A. D, dan Donnelly, R. F. 2011. Mucoadhesive drug delivery system. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*; **3(1)**: 89-100.
- Song, L., Shen, Y., Hou, J., Lei, L., Guo, S., dan Qian, C. 2011. Polymeric micelles for parenteral delivery of curcumin: Preparation, characterization and in vitro evaluation. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **390(1)**: 25–32.
- Sulaiman, M. R., Zakaria, Z. A., Abdul Rahman, A., Mohamad, A. S., Desa, M. N., Stanslas, J., Moin, S., dan Israf, D. A. 2010. Antinociceptive and Antiedematogenic Activities of Andrographolide Isolated From *Andrographis paniculata* in Animal Models, *Biological Research For Nursing*, **11(3)**:293–301.
- Tu, Y., Sun, D., Zhang, J., Jiang, Z., Chen, Y., Zeng, X., Huang, D., dan Yao, N. 2013. Preparation and characterisation of andrographolide niosomes and its anti-hepatocellular carcinoma activity. *Journal of microencapsulation*. **31(4)**:307-316.
- Varma, A., Padh, H., dan Shrivastava, N. 2011. Andrographolide: a new plant-derived antineoplastic entity on horizon. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. **2011**:1-9
- Wei, X. L., Han, Y. R., Quan, L. H., Liu, C. Y., dan Liao, Y.H. 2013. Oily nanosuspension for long-acting intramuscular delivery of curcumin didecanoate prodrug: preparation, characterization and in vivo evaluation. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal*

*of the European Federation for
Pharmaceutical Sciences*, **49(2)**:286-293.

Wintachai, P., Kaur, P., Lee, R. C., Ramphan, S., Kuadkitkan, A., Wikan, N., Ubol, S., Roytrakul, S., Chu, J.J., dan Smith, D.R. 2015. Activity of andrographolide against chikungunya virus infection. *Scientific Reports*, **5**; 1-14;

Yang, X., Li, Z., Wang, N., Li, L., Song, L., He, T., Gong, C. 2015. *Curcumin-encapsulated polymeric micelles suppress the development of colon cancer in vitro and in vivo*. *Scientific Reports*, **5**:10322 .