

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pengembangan molekul obat baru yang memiliki masalah terkait kelarutan dalam air yang buruk telah mengalami peningkatan dalam beberapa dekade terakhir (Bhakay *et al.*, 2018). Kelarutan dalam air yang rendah merupakan salah satu elemen utama penyebab kegagalan dalam pengembangan obat baru dan membatasi penggunaan obat yang potensial (Bhakay *et al.*, 2018). Telah diperkirakan sekitar 90% senyawa kimia baru memiliki permasalahan terkait kelarutan dengan 70% senyawa berasal dari kelas II dan 20% senyawa berasal dari kelas IV berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) (Williams *et al.*, 2019). Kelarutan merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas obat didalam tubuh. (Gajjar and Savjani, 2012). Senyawa yang tidak larut berkontribusi terhadap rendahnya absorpsi obat sehingga menyebabkan rendahnya bioavailabilitas obat dalam darah (Di *et al.*, 2015). Kelarutan senyawa yang rendah dalam air menyebabkan rendahnya laju disolusi obat dan menyebabkan rendahnya absorpsi obat melalui saluran pencernaan ketika obat diberikan secara oral (Savjani *et al.*, 2012; Boyd *et al.*, 2019).

Salah satu faktor yang mempengaruhi laju disolusi dan kelarutan senyawa obat adalah ukuran partikel (Savjani *et al.*, 2012). Berdasarkan persamaan *Noyes-whitney*, reduksi ukuran partikel akan meningkatkan laju disolusi obat karena terjadi peningkatan luas permukaan yang akan bersentuhan dengan media disolusi. Hal tersebut akan berdampak pada

peningkatan absorpsi obat pada saluran gastrointestinal sehingga terjadi peningkatan bioavailabilitas obat (Chang *et al.*, 2015). Selain itu, dalam persamaan *Ostwald-Freundlich* disebutkan bahwa reduksi ukuran partikel dapat meningkatkan kelarutan jenuh obat (Junyaprasert and Morakul, 2015). Peningkatan kelarutan jenuh obat akan terjadi pada partikel yang berukuran rata-rata kurang dari 1  $\mu\text{m}$  terutama pada partikel yang berukuran dibawah 200 nm (Lestari, 2014; Junyaprasert and Morakul, 2015). Peningkatan kelarutan jenuh obat akan meningkatkan absorpsi obat sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat terutama untuk senyawa yang berada dalam golongan BCS kelas II yang memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi (Savjani *et al.*, 2012).

Selama beberapa dekade terakhir, rekayasa partikel nano telah dikembangkan untuk memecahkan masalah terkait kelarutan obat yang buruk (Verma *et al.*, 2009). Salah satu bagian dari penerapan nanoteknologi adalah pembentukan nanosuspensi (Sutradhar *et al.*, 2013). Pembentukan nanosuspensi sangat berguna untuk molekul obat yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah, permeabilitas yang buruk atau kombinasi antara keduanya (Agrawal and Patel, 2011). Nanosuspensi adalah dispersi koloid submikron dari partikel obat berukuran nano yang distabilkan oleh surfaktan dalam media dispersi cair (Agrawal and Patel, 2011; Sutradhar *et al.*, 2013). Reduksi ukuran dalam pembentukan nanosuspensi dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi obat dan kelarutan obat yang kurang larut dalam air. Peningkatan laju disolusi dan kelarutan obat oleh pembentukan nanosuspensi akan berdampak terhadap peningkatan absorpsi obat dan bioavailabilitas obat (Sutradhar *et al.*, 2013; Aher *et al.*, 2017).

Nanosuspensi dapat dibentuk dengan pendekatan *top-down* dan *bottom-up*. Pendekatan *top-down* melibatkan reduksi ukuran partikel besar ke kisaran nanometer sedangkan metode *bottom-up* menghasilkan nanopartikel dengan melarutkan bahan obat kedalam pelarut organik kemudian ditambahkan *anti-solvent* sehingga terjadi presipitasi (Aukunuru *et al.*, 2014). Teknik yang sering kali digunakan dalam pembuatan nanosuspensi adalah *top-down*. Teknik *top-down* seringkali digunakan karena kemudahan proses *scale-up*, bebas dari pelarut organik dan stabilitas dari ukuran partikel yang dihasilkan (Zhang *et al.*, 2014)

Nanosuspensi yang dalam tersedia dalam bentuk dispersi cair diketahui memiliki kelemahan dari segi pengiriman dan penyimpanan serta akseptabilitas pasien. Hal ini disebabkan karena nanosuspensi secara termodinamik bersifat tidak stabil sehingga memicu terjadi agregasi, hidrolisis atau instabilitas lainnya (Grumezescu and Andronescu, 2017). Fenomena ketidakstabilan ini menyebabkan sulitnya untuk memastikan bahwa ukuran partikel dari nanosuspensi akan tetap sama pada penyimpanan (Malamatari *et al.*, 2016). Adanya media cair pada nanosuspensi juga menyebabkan rentannya pertumbuhan mikroba. Penambahan pengawet pada pembuatan nanosuspensi telah dilaporkan menyebabkan destabilisasi dari nanosuspensi (Kobierski *et al.*, 2011). Dalam aplikasi klinis, bentuk sediaan cair mungkin cocok untuk beberapa pasien seperti anak-anak atau pasien lanjut usia, tetapi tidak untuk pasien normal (Junyaprasert and Morakul, 2015). Hal ini dikarenakan sulitnya membawa obat ketika berpergian dan penyimpanan obat (Zhang *et al.*, 2017). Solidifikasi nanosuspensi dapat dipilih sebagai solusi dalam mengatasi permasalahan terkait instabilitas pada nanosuspensi (Malamatari *et al.*,

2016). Solidifikasi nanosuspensi akan mengubah nanosuspensi menjadi sediaan padat seperti tablet, kapsul dan pelet (Yadollahi *et al.*, 2015). Sediaan padat menawarkan beberapa keunggulan jika dibandingkan dengan bentuk cair (Zhang *et al.*, 2017). Secara umum, bentuk sediaan padat lebih disukai oleh pasien dan meningkatkan kepatuhan pasien (Junyaprasert and Morakul, 2015; Parmentier *et al.*, 2017). Hal ini dikarenakan sediaan padat lebih mudah digunakan dan dibawa ketika berpergian sehingga meningkatkan kepatuhan pasien (Malamatari *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2017). Selain itu, sediaan padat juga memiliki stabilitas yang lebih baik secara fisika dan kimia (Malamatari *et al.*, 2016). Solidifikasi nanosuspensi dapat dilakukan dengan berbagai metode seperti *spray drying*, *freeze drying*, *spray granulation*, *fluid bed coating* dan *extrusion-spheronization* (Figuroa and Bose, 2013; Möschwitzer and Müller, 2013; Malamatari *et al.*, 2016; Parmentier *et al.*, 2017).

Dalam melakukan pemilihan metode solidifikasi, kemampuan produk *intermediate* yang dihasilkan untuk dibentuk menjadi sediaan oral padat seperti tablet dan kapsul harus dipertimbangkan. Selain itu, ada beberapa hal lain yang harus dipertimbangkan seperti stabilitas produk *intermediate* selama penyimpanan dan kemampuan redispersi sehingga tetap menunjukkan karakteristik seperti nanosuspensi sebelum disolidifikasi dengan laju disolusi yang cepat (Parmentier *et al.*, 2017). Kemampuan redispersi dari produk hasil solidifikasi dipengaruhi oleh bahan obat dan stabilisator yang digunakan (Yue *et al.*, 2013). Selain itu, penambahan eksipien juga mempengaruhi laju disolusi dari produk yang dihasilkan (Lai *et al.*, 2014).

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, menarik untuk dilakukan *scoping review* terkait metode yang digunakan dalam

solidifikasi nanosuspensi obat yaitu *spray drying*, *freeze drying*, *spray granulation*, *fluid bed coating* dan *extrusion-spheronization*. Penelitian ini akan membahas lebih dalam terkait metode manakah yang paling sering digunakan dalam solidifikasi nanosuspensi beserta keunggulan dan kelemahan dari tiap metode sehingga dapat dijadikan dasar dalam memilih metode yang sesuai.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah yang diangkat dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Apakah ada metode yang umum digunakan dalam melakukan solidifikasi nanosuspensi?
2. Apa keunggulan dan kekurangan dari setiap metode solidifikasi (*spray drying*, *freeze drying*, *spray granulation*, *fluid bed coating* dan *extrusion-spheronization*) sehingga dapat dijadikan pertimbangan dalam pemilihan metode yang sesuai ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian *scoping review* ini adalah menentukan metode yang paling umum digunakan dalam solidifikasi nanosuspensi serta kelebihan dan kekurangan dari setiap metode solidifikasi nanosuspensi yaitu *spray drying*, *freeze drying*, *spray granulation*, *fluid bed coating* dan *extrusion-spheronization* sehingga dapat dijadikan dasar dalam melakukan pemilihan metode yang sesuai.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian melalui *scoping review* ini adalah terbentuknya landasan teoritis yang sistematis dan relevan terkait metode solidifikasi nanosuspensi sehingga dapat dijadikan sebagai acuan dalam melakukan pengembangan penelitian dengan topik terkait.