

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang Masalah

Kelarutan adalah kapasitas solut/partikel untuk larut dalam larutan, yang berarti kelarutan menunjukkan jumlah maksimum solut yang dipertahankan terlarut dalam larutan pada kondisi tertentu. Solut dalam bentuk terlarut selanjutnya akan diabsorpsi ke dalam tubuh dan memberikan efek farmakologis (Smith, 2016). Sebagian besar bahan obat yang sukar larut bersifat lipofilik. Dalam konsep absorpsi, molekul lipofilik akan mudah menembus sel membran yang juga bersifat lipofilik. Tetapi, kelarutan yang rendah berhubungan dengan laju disolusi yang rendah, yaitu kecepatan terlarutnya bahan aktif menjadi bentuk molekul diperoleh dalam waktu yang lama. Obat dengan laju disolusi rendah tidak dapat menggantikan molekul terlarut yang sudah terabsorpsi menembus sel membran. Hal ini mengakibatkan bioavailabilitas obat rendah dalam tubuh. Sehingga *rate-limiting step* dari absorpsi adalah laju disolusi (Mishra *et al.*, 2009).

Sekitar 90% obat yang berada dalam tahap pengembangan memiliki masalah pada kelarutan maupun permeabilitas. Sekitar 70% dari obat-obatan tersebut masuk dalam kategori *Bioavailability Classification System* (BCS) kelas II dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas tinggi dan sisanya 20% termasuk dalam BCS kelas IV dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang rendah pula (Evonik, 2015). Sifat kelarutan rendah yang dimiliki obat akan menurunkan bioavailabilitas obat dalam tubuh (Ito *et al.*, 2016). Bioavailabilitas didefinisikan sebagai jumlah bahan aktif terlarut yang diabsorpsi dari bentuk sediaannya dan tersedia dalam sirkulasi sistemik (El & Naggar, 2015). Selain kelarutan, laju disolusi menjadi laju yang menentukan

seberapa cepat suatu obat dapat tersedia dalam cairan tubuh untuk selanjutnya dapat diabsorpsi (Smith, 2016).

Terdapat beberapa teknik yang dapat dilakukan untuk meningkatkan laju disolusi bahan obat, yaitu reduksi ukuran partikel, pembentukan garam, dan ko-kristal. Pada proses reduksi ukuran partikel digunakan peralatan yang sederhana dan mudah untuk dilakukan proses *scale up*. Sedangkan pada proses pembentukan garam dibutuhkan bahan obat yang dapat terion, dimana tidak semua bahan obat dapat dilakukan ionisasi. Pada proses ko-kristal, dibutuhkan koformer yang sesuai dimana hal tersebut susah dilakukan untuk skala produksi. Oleh karena itu, jika dibandingkan dengan teknik lainnya, teknik untuk meningkatkan laju disolusi yang paling umum digunakan dan sudah banyak dipergunakan untuk skala produksi adalah reduksi ukuran partikel (Möschwitzer, 2013).

Ukuran partikel obat yang direduksi akan meningkatkan luas permukaan partikel, sehingga dengan demikian dapat meningkatkan laju disolusi. Hal ini sesuai dengan persamaan Noyes-Whitney, dimana laju disolusi berbanding lurus dengan luas permukaan partikel senyawa terlarut (Möschwitzer, 2013).

Salah satu bentuk dari reduksi ukuran partikel adalah nanosuspensi, yakni kristal obat berukuran nanometer yang terdispersi dalam larutan stabilisator (Liversidge *et al.*, 2003). Dalam nanosuspensi, partikel bahan obat direduksi hingga mencapai skala ukuran nanometer (Chin *et al.*, 2014). Metode pembuatan nanosuspensi dapat dilakukan dengan dua metode yakni metode *top-down* (reduksi ukuran partikel yang besar menjadi lebih kecil) dan metode *bottom-up* (pengendapan dari molekul terlarut) (Eerdenbrugh *et al.*, 2008). Metode *top-down* lebih dipilih dibandingkan dengan metode *bottom-up* karena adanya keterbatasan dalam proses *scale up* pada metode *bottom-up* antara lain sulit untuk menghilangkan residu pelarut organik secara keseluruhan dan sulit untuk mengontrol ukuran partikel yang dihasilkan

(Chin *et al.*, 2014). Metode *top-down* dilakukan dengan memperkecil ukuran partikel besar menjadi partikel kecil secara mekanik hingga mencapai skala nanometer. Secara umum, metode *top-down* dapat dilakukan dengan teknik penggilingan basah (*wet beads milling*) dan homogenisasi tingkat tinggi (*high pressure homogenization*) (Bose *et al.*, 2012). Namun, teknik *wet beads milling* lebih dipilih karena proses penggilingan yang sederhana sehingga dapat dilakukan dalam laboratorium serta dapat menghasilkan ukuran partikel dibawah 400 nm dan lebih stabil dibandingkan dengan teknik homogenisasi tingkat tinggi (Möschwitzer, 2013). Partikel obat akan mengalami kenaikan kelarutan secara bermakna ketika berada dalam ukuran dibawah 200 nm (Kipp, 2004).

Pada nanosuspensi, ukuran partikel yang kecil mengakibatkan luas permukaan partikel semakin meningkat sehingga energi bebas akan semakin meningkat juga sesuai dengan hukum Gibbs. Meningkatnya energi bebas membuat sistem nanosuspensi tidak stabil secara termodinamik, sehingga sistem akan berusaha untuk meminimalkan energi bebas dengan cara mengurangi luas permukaan partikel melalui aglomerasi partikel. Hal ini tidak diinginkan dalam nanosuspensi (Lestari, 2014). Oleh karena itu diperlukan stabilisator untuk mencegah terjadinya aglomerasi yang disebabkan energi bebas yang besar antar partikel akibat bertambahnya luas permukaan partikel (Ghosh *et al.*, 2011). Selain itu, stabilisator juga mempengaruhi ukuran partikel obat yang direduksi sebab stabilisator dapat menurunkan tegangan permukaan partikel dalam nanosuspensi yang ukurannya kecil dalam ukuran nano (Eerdenbrugh *et al.*, 2008). Stabilisator yang dapat digunakan bisa berupa surfaktan ionik dan non-ionik, polimer atau kombinasi keduanya (Eerdenbrugh *et al.*, 2008; Peltonen & Hirvonen, 2010; Lestari, 2014). Pemilihan jenis dan konsentrasi stabilisator merupakan faktor penting dalam pembuatan nanosuspensi. Oleh karena itu, pengaruh jenis dan

konsentrasi stabilisator terhadap ukuran partikel nanosuspensi akan dibahas secara mendalam.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah jenis dan konsentrasi stabilisator yang umum digunakan untuk menghasilkan nanosuspensi berukuran kurang dari 200 nm yang dibuat dengan menggunakan metode *wet beads milling*?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Menentukan jenis dan konsentrasi stabilisator yang umum digunakan untuk menghasilkan nanosuspensi berukuran kurang dari 200 nm yang dibuat dengan menggunakan metode *wet beads milling*.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Dari hasil penulisan *literature review* ini, diharapkan dapat menjadi referensi mengenai jenis dan konsentrasi stabilisator yang paling umum digunakan untuk menghasilkan nanosuspensi berukuran kurang dari 200 nm menggunakan metode *wet beads milling*.