

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan riset pasar untuk kandidat obat (*drug pipeline*) yang dilakukan oleh Kline & Co pada tahun 2015, lebih dari 80% obat memiliki masalah kelarutan dengan mayoritas dari obat-obat tersebut masuk dalam *Bioavailability Classification System* (BCS) kelas II (Capsugel, 2017). Obat dapat memberikan efek farmakologis ketika obat dalam keadaan yang terlarut sebelum diabsorpsi secara sempurna di dalam tubuh (Florence dan Attwood, 2006). Selain kelarutan itu sendiri, kecepatan melarutnya obat atau lazim disebut sebagai laju disolusi, merupakan faktor yang menentukan seberapa cepat obat dapat terlarut untuk selanjutnya dapat diabsorpsi. Berdasarkan Farmakope Indonesia V, suatu obat dinyatakan memiliki kelarutan yang baik jika jumlah bagian pelarut yang diperlukan untuk melarutkan 1 bagian zat adalah 30 – 100 bagian (DepKes RI, 2014). Suatu obat dapat pula memiliki kelarutan yang baik namun memiliki kecepatan melarut yang lambat (Gigliobianco, 2018). Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), untuk BCS kelas II dapat dibagi menjadi 2 kategori yakni BCS kelas IIa untuk obat-obatan dengan laju disolusi yang terbatas dan BCS kelas IIb untuk obat-obatan dengan kelarutan yang terbatas. Faktor yang mempengaruhi disolusi pada obat kelas BCS IIa adalah ukuran partikel, luas permukaan dan keterbasahan (Butler, 2010).

Salah satu obat yang termasuk dalam golongan BCS kelas II adalah hesperetin. Hesperetin (HPT) (3',5,7-trihidroksi-4'-metoksiflavanon) merupakan senyawa dari tanaman yang masuk dalam kelompok flavanon. HPT terdapat banyak dalam buah jeruk (Erlund, 2004). HPT merupakan flavanon yang memiliki kelarutan dan disolusi yang buruk (Kanaze *et al.*, 2006), yaitu $15,72 \pm 0,58 \mu\text{g/ml}$ (Srirangam dan Majumdar, 2010), sehingga

berdasarkan penggolongan BCS, HPT masuk dalam BCS kelas IIa. HPT merupakan senyawa kristalin yang memiliki titik lebur sebesar 231°C (Kanaze *et al.*, 2006). HPT mempunyai C_{max} $825,78 \pm 410,63$ ng/mL, $T_{1/2}$ $3,05 \pm 0,91$ h, dan ekskresi 3.26 ± 0.44 % (Kanaze *et al.*, 2007). HPT memiliki efek sebagai antioksidan. Selain itu, studi klinik menyatakan bahwa HPT memiliki fungsi sebagai anti inflammasi, anti karsinogenik, dan sebagai vasodilator (Kanaze *et al.*, 2010). Metode nanosuspensi adalah metode yang tepat untuk meningkatkan disolusi dari HPT.

Pengecilan ukuran partikel menjadi salah satu metode yang banyak digunakan untuk mengatasi permasalahan obat yang termasuk dalam BCS kelas IIa. Hal ini didasari oleh konsep laju disolusi dari Noyes-Whitney, bila ukuran partikel semakin kecil, maka akan semakin besar luas permukaan dan disolusi obat juga akan meningkat (Noyes dan Whitney, 1897). Salah satu teknik reduksi ukuran partikel yang sudah banyak digunakan hingga skala komersial adalah nanokristal atau seringkali disebut juga dengan istilah nanosuspensi. Nanosuspensi merupakan dispersi dari kristal obat yang berukuran nano di dalam media pendispersi berupa air ataupun pelarut lainnya. Nanosuspensi terdiri dari 100% obat, tanpa pembawa dan distabilkan dengan stabilisator (Junyaprasert dan Morakul, 2015). Keuntungan nanosuspensi adalah dapat meningkatkan disolusi dan kelarutan bahan obat, meningkatkan kandungan obat didalam plasma, dan dapat dikembangkan untuk pemberian berbagai rute seperti oral, topikal, transdermal, parenteral (Rabinow, 2004; Pu *et al.*, 2012).

Berdasarkan konsep energi bebas Gibbs, peningkatan luas permukaan partikel menyebabkan peningkatan energi bebas yang menyebabkan tidak stabilnya sistem termodinamika dari senyawa tersebut dan rentan terjadi aglomerasi. Aglomerasi ini bertujuan untuk memperkecil luas area sehingga energi bebas mengalami penurunan. Oleh karena itu,

diperlukan stabilisator untuk mencegah aglomerasi dari partikel berukuran nanometer (Rabinow, 2004).

Stabilisator dapat berupa surfaktan (ionik maupun non-ionik), polimer, atau kombinasi surfaktan dan polimer (Hong *et al.*, 2014). Dalam industri farmasi, penggunaan nanosuspensi banyak ditujukan untuk pemberian per *oral* dalam bentuk tablet atau kapsul dan hal ini dapat dicapai melalui proses pengeringan misalnya dengan *spray drying*, *freeze drying*, penyalutan pelet ataupun granulasi basah (Shegokar dan Müller, 2010). Pada proses pengeringan ini, stabilitas ukuran nanosuspensi yang terbentuk juga dipengaruhi oleh tipe stabilisator yang digunakan. Penggunaan surfaktan ionik sebagai stabilisator memiliki kekurangan yakni stabilisator surfaktan memiliki bentuk amorf dan rentan terhadap terjadinya *ostwald ripening* dan aglomerasi (Geng *et al.*, 2017). *Ostwald ripening* dihindari dalam nanosuspensi dikarenakan dapat menyebabkan partikel membesar sehingga mengakibatkan menurunnya kelarutan obat (Ratkee dan Voorhees, 2002). Selain itu, banyak surfaktan ionik yang belum masuk dalam kategori GRAS (Lestari *et al.*, 2019) serta menyebabkan iritasi (Blank, 1939). Surfaktan nonionik lebih baik dalam menstabilkan partikel obat daripada surfaktan ionik misalnya poloksamer, TPGS dan Tween[®] karena surfaktan nonionik memiliki mekanisme adsorpsi ke permukaan sehingga membentuk halangan sterik yang dapat melindungi partikel obat lebih baik (Merisko-Liversidge dan Liversidge, 2011). Selain memiliki mekanisme yang berbeda, poloksamer maupun TPGS memiliki titik lebur yang rendah sehingga dalam proses pengeringan harus ditambahkan bahan lain agar poloksamer tetap stabil (Chaubal dan Popescu, 2008). Sedangkan Tween[®] yang memiliki organoleptis cair (Sheskey *et al.*, 2017) harus ditambahkan bahan lain sehingga dapat stabil dalam proses pengeringan (Chaubal dan Popescu, 2008). Stabilisasi dengan polimer memiliki mekanisme adsorpsi dari polimer

ke permukaan partikel obat (Bilgili *et al.*, 2016). Adsorpsi polimer pada permukaan partikel tersebut memberikan halangan sterik, yang menyebabkan partikel obat tidak dapat saling mendekat dan beraglomerasi (Merisko-Liversidge dan Liversidge, 2011). Selain itu, penggunaan stabilisator sterik pada umumnya akan menghasilkan partikel obat yang lebih kecil dan stabil (Bhakay *et al.*, 2011).

Dalam proses pembuatan nanosuspensi yang distabilkan dengan polimer, viskositas polimer sangat berpengaruh terhadap stabilitas nanosuspensi. Viskositas yang rendah dapat menyebabkan penurunan dari laju sedimentasi sehingga nanosuspensi menjadi lebih stabil. Viskositas juga berpengaruh terhadap perlindungan antara partikel obat satu dengan yang lainnya, sehingga dapat mencegah aglomerasi dari partikel obat (Wang *et al.*, 2013). Polimer viskositas rendah yang sering digunakan dan sudah diteliti sebagai pengikat dalam granulasi basah maupun penyalutan tablet adalah PVP K-30, PVP K-90, PVA, dan Kollicoat-IR[®] (Eerdenburgh *et al.*, 2009). Selain viskositas, sifat hidrofilik dan hidrofobik merupakan salah satu faktor dari pembuatan nanosuspensi. Semakin hidrofobik polimer yang digunakan, maka semakin efektif polimer tersebut dalam menstabilkan nanosuspensi (Lee *et al.*, 2005). Selain itu, hidrofilisitas dari polimer juga berpengaruh dalam proses pembuatan nanosuspensi. Semakin hidrofil polimer akan menghambat proses adsorpsi polimer ke permukaan obat (Choi *et al.*, 2005). Artikel *review* dari Liu (Liu, 2013) menyatakan bahwa polimer hidrofobik dengan konsentrasi diatas 15%, akan menghasilkan ukuran partikel hingga <400 nm dan stabil selama 1 bulan.

Pada proses pembuatan nanosuspensi, terdapat dua macam metode dalam pembuatan nanosuspensi, yaitu metode *top down* dan *bottom up*. Metode *top down* lebih dipilih dibandingkan dengan metode *bottom up* karena pada metode *top down* tidak mempergunakan pelarut organik

sehingga dapat meminimalkan efek toksisitas dari residu pelarut organik serta proses dan biaya tambahan untuk menghilangkan residu pelarut organik (Junyaprasert dan Morakul, 2015). Selain itu, proses *scale up* dari skala laboratorium ke skala produksi menggunakan metode *top down* lebih mudah untuk dilakukan (Lestari *et al.*, 2019). Lebih lanjut lagi, terdapat dua macam teknik pembuatan nanosuspensi menggunakan metode *top down* yakni *High Pressure Homogenization* (HPH) dan *Wet Beads Milling* (WBM). Metode WBM menjadi metode yang banyak digunakan dalam pembuatan nanosuspensi khususnya pada skala industri. Hal ini disebabkan oleh kemudahan dalam proses *scale up* dari skala laboratorium ke skala produksi (Lestari *et al.*, 2019) dan proses optimasi formulasi pada skala laboratorium dapat disederhanakan dengan menggunakan *magnetic stirrer* (Eerdenburgh *et al.*, 2008; Lestari *et al.*, 2019). Penggunaan metode WBM lebih sering digunakan karena metode tersebut dapat menurunkan ukuran partikel hingga kurang dari 400 nm (Merisko-Liversidge dan Liversidge, 2011). Selain itu, penelitian terdahulu menyatakan bahwa kelarutan suatu obat dapat meningkat secara bermakna pada partikel berukuran kurang dari 200 nm (Kipp, 2004). Berbeda halnya dengan metode WBM, metode HPH membutuhkan waktu yang lama dalam proses pembuatannya (Eerdenburgh *et al.*, 2009). Selain itu, metode HPH pada skala terkecil di laboratorium harus dilakukan dengan instrumen buatan pabrik sehingga memerlukan biaya investasi yang lebih besar bila dibandingkan dengan WBM.

Pada proses formulasi nanosuspensi dengan metode WBM, selain stabilisator terdapat pula faktor-faktor yang dapat mempengaruhi efisiensi proses reduksi ukuran partikel. Faktor-faktor tersebut yakni ukuran *beads* dan durasi *milling* (Peltonen, 2018). Dari penelitian-penelitian yang sudah dipublikasikan (Eerdenburgh *et al.*, 2009; Ain-Ai dan Gupta, 2008; Ghosh *et al.*, 2011; Lestari *et al.*, 2015; Bilgili *et al.*, 2016) semua terfokus pada

pemilihan stabilisator dalam pembuatan nanosuspensi dan belum ada penelitian mengenai hubungan antara tipe dan konsentrasi polimer, durasi *milling*, dan ukuran *beads* terhadap reduksi ukuran partikel dan stabilitas nanosuspensi dalam penyimpanan untuk memperoleh formula yang optimal dalam nanosuspensi hesperetin

Penelitian ini menggunakan dua polimer yakni PVP K-30 dan Kollicoat IR[®]. Kedua polimer tersebut selain dapat berfungsi sebagai bahan pensuspensi (BASF SE, 2020; BASF, 2010) juga memiliki fungsi sebagai bahan pengikat dalam granulasi basah sehingga memberikan keuntungan apabila nanosuspensi tersebut nantinya akan dikeringkan dan ditabletasi (Bühler, 2008). Selain itu, Kollicoat IR[®] memiliki fungsi tambahan sebagai bahan penyalut pellet (Sheskey *et al.*, 2017). *Beads* untuk memperkecil ukuran bahan obat dalam penelitian ini berbahan *yttrium stabilized zirconium beads*. Bahan *beads* tersebut memiliki ketahanan abrasivitas yang tinggi sehingga meminimalkan kontaminan yang ada dalam nanosuspensi (Gilev, 2000). *Beads* yang akan dibandingkan dalam penelitian ini adalah *beads* dengan ukuran 0,5 mm dan 1,0 mm dikarenakan *beads* tersebut banyak digunakan dalam penelitian maupun proses produksi nanosuspensi serta mudah untuk dipisahkan dari produk nanosuspensi (Lestari *et al.*, 2019).

1.2 Rumusan Masalah

- (1) Bagaimanakah pengaruh dari faktor ukuran *beads*, durasi *milling*, tipe polimer dan konsentrasi polimer terhadap reduksi ukuran partikel hesperetin ?
- (2) Bagaimanakah pengaruh dari faktor tipe polimer dan konsentrasi polimer terhadap stabilitas nanosuspensi hesperetin dalam penyimpanan ?

- (3) Bagaimanakah komposisi formula nanosuspensi hesperetin dengan ukuran terkecil serta stabil dalam penyimpanan?

1.3 Tujuan Penelitian

- (1) Menentukan pengaruh dari faktor ukuran beads, durasi milling, tipe polimer dan konsentrasi polimer terhadap reduksi ukuran partikel hesperetin.
- (2) Menentukan pengaruh dari faktor tipe polimer dan konsentrasi polimer terhadap stabilitas nanosuspensi hesperetin dalam penyimpanan.
- (3) Menentukan komposisi formula nanosuspensi hesperetin dengan ukuran terkecil serta stabil dalam penyimpanan.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini akan diperoleh data terkait pengaruh dari masing-masing faktor yakni tipe polimer, konsentrasi polimer, ukuran *beads*, dan durasi milling terhadap reduksi ukuran partikel dan pengaruh dari faktor yang berperan dalam mempertahankan stabilitas nanosuspensi hesperetin dalam penyimpanan. Data-data tersebut dapat digunakan sebagai dasar bagi proses selanjutnya yakni optimasi formula nanosuspensi hesperetin dan juga formula nanosuspensi bahan obat lainnya.