

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Selama beberapa dekade terakhir, jumlah penemuan obat baru dengan masalah kelarutan terus meningkat. Saat ini diperkirakan sekitar 70% dari entitas kimia baru kurang larut dalam air dan dalam media organik. Kelarutan yang buruk menyebabkan berbagai masalah, salah satu contohnya adalah rendahnya kelarutan akan membatasi laju disolusi obat, yang akan mengakibatkan bioavailabilitas yang rendah selama pemberian obat (Lu dan Park, 2013). Sehingga perlu dilakukan beberapa metode yang dapat mengatasi masalah ini. Salah satu contoh yang menjanjikan untuk membantu mengatasi masalah kelarutan buruk obat-obatan adalah penggunaan nanopartikel (Reddy *et al.*, 2015).

Nanopartikel adalah polimer koloid berukuran submikron, berukuran umumnya 1–1000 nm, atau lebih disukai dalam kisaran 5–200 nm karena lebih sesuai untuk aplikasi penghantaran obat (Kumari *et al.*, 2015). Sistem penghantaran obat nanopartikel terdiri dari berbagai bentuk sediaan, contohnya nanosfer, *solid lipid* nanopartikel (SLN), nanoliposom, dendrimer, dan misel. Nanopartikel dapat dengan baik menjebak obat yang bersifat hidrofobik dan dapat melepaskan obat dengan efektif dan spesifik terhadap sel kanker.

Misel adalah dispersi koloid berukuran nano yang dibuat dari molekul amfifilik, dengan bagian yang bersifat hidrofobik dan hidrofilik. Inti hidrofobik sebagai *reservoir* untuk obat hidrofobik yang dikelilingi oleh permukaan hidrofilik untuk menstabilkan inti hidrofobik. Penggunaan misel disukai karena enkapsulasi obat dan permukaannya dapat dimanipulasi dengan mudah. Karena sifat-sifat ini, misel dianggap sebagai *nanocarrier*

yang cocok untuk obat hidrofobik. Struktur misel yang dapat terbentuk dengan sendirinya (*self-assembled*) akan meniru aspek sistem transpor biologis dalam hal struktur dan fungsi sehingga dapat memperbaiki penghantaran obat hidrofobik. Misel telah banyak digunakan sebagai *carrier* penghantaran obat untuk serangkaian molekul, termasuk obat-obatan hidrofobik obat-obatan bermassa molekul rendah, protein, dan gen (Lu *et al.*, 2019).

Kendala pada sistem misel adalah produk akhir yang berbentuk cair yang pada umumnya tidak memiliki stabilitas penyimpanan yang tinggi dan rentan terhadap pergantian lingkungan sekitar yang akan menyebabkan perubahan karakteristik fisik sehingga dapat menurunkan stabilitas (McCartney, 2015). Selain itu, agregasi atau efek lain yang tidak dapat diprediksi dapat terjadi selama penyimpanan yang akan memperburuk karakteristik fisik serta menurunkan stabilitas sistem (Wang *et al.*, 2018). Dengan demikian, untuk memperbaiki ketidakstabilan misel perlu dilakukan proses konversi dari cair ke padat dengan proses pengeringan.

Pengeringan adalah salah satu teknologi yang dimanfaatkan dalam berbagai bidang, salah satunya farmasi untuk meningkatkan karakteristik fisik bahan obat. Pengeringan melibatkan penghilangan air dari produk bahan untuk menurunkan kadar air sampai ke tingkat yang dapat diterima. Penghilangan kelembaban dapat menurunkan aktivitas air, sehingga mencegah pertumbuhan mikroba dan mencegah perburukan lainnya yang disebabkan oleh aktivitas air. Secara substansial, proses pengeringan dapat mengurangi biaya pengemasan, penyimpanan dan transportasi dan juga memungkinkan daya simpan produk pada kondisi sekitar. Pemilihan metode pengeringan yang tepat tergantung pada jenis dan karakteristik bahan baku dan karakteristik yang diinginkan dari produk akhir.

Karakteristik fisik nanopartikel adalah faktor utama yang penting dalam ukuran, muatan permukaan dan bentuk sistem penghantaran obat.

Namun, agregasi atau efek lain yang tidak dapat diprediksi dapat terjadi selama penyimpanan yang akan memperburuk karakteristik fisik serta menurunkan stabilitas sistem (Wang *et al.*, 2018). Selain agregasi, produk akhir nanopartikel yang berbentuk cair pada umumnya tidak memiliki *shelf life* yang tinggi dan rentan terhadap pergantian lingkungan sekitar yang akan menyebabkan perubahan karakteristik fisik sehingga dapat menurunkan stabilitas (McCartney, 2015). Dengan demikian, peningkatan stabilitas sistem nanopartikel dan menjaga karakteristik fisiknya perlu diperhatikan. Untuk memperbaiki hal ini, dapat dilakukan metode *freeze-drying* atau *lyophilization spray-drying*, dan juga teknik pengeringan yang tidak umum digunakan seperti *spray-freeze drying*, dan *supercritical fluid drying*.

Freeze-drying (FD) atau *lyophilization* yang dalam bahasa Indonesia diartikan sebagai pengeringan beku adalah proses dehidrasi melalui sublimasi, yang didalamnya mempunyai tiga proses penting, yaitu pembekuan, pengeringan primer dan pengeringan sekunder (Wang *et al.*, 2018). Proses ini adalah proses pengeringan yang sudah banyak digunakan untuk merubah bentuk akhir cair dari sistem nanopartikel menjadi bentuk padatan yang ditujukan untuk memperpanjang waktu penyimpanan produk dan menjaga stabilitasnya (Paramananda dkk., 2016). Selain untuk memperbaiki stabilitas jangka panjang sediaan, *freeze-drying* juga memiliki beberapa keuntungan lainnya seperti: menghasilkan perubahan minimal karena pertumbuhan mikroba dan efek enzim tidak terjadi dalam suhu yang sangat rendah, memudahkan proses distribusi dan penyimpanan, serta sterilitas produk dapat dicapai (Khairnar *et al.*, 2013).

Spray drying (SD) atau dalam bahasa Indonesia disebut pengeringan semprot, adalah proses pengubahan cairan menjadi produk padat dalam satu langkah, yang sudah diaplikasikan luas dalam bidang industri makanan, farmasi, dan kimia. Aplikasi lain yang dapat dimanfaatkan dari proses *spray drying* adalah pada aplikasi produksi bahan nano (partikel nano, nanokatalis,

nanodrug), atau partikel serbuk. Prinsip dari *spray drying* adalah pertama-tama penyemprotan cairan menjadi tetesan (atomisasi) ke dalam aliran gas panas, penguapan dan pengeringan tetesan, lalu yang terakhir memisahkan dan pengumpulan partikel padat yang terbentuk. Prosesnya sangat cepat dan kontak antara produk dan gas pengering sangat singkat (Haque *et al.*, 2015).

Penulisan *review* artikel ini akan bertujuan untuk mengetahui pengaruh penerapan metode FD dan SD terhadap karakteristik dan stabilitas penyimpanan misel. dengan melihat hasil yang dipaparkan dalam masing-masing artikel yang digunakan untuk *literature review*.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh penerapan metode FD dan SD terhadap karakteristik dan stabilitas penyimpanan misel.

1.3 Tujuan Penulisan

Mengetahui pengaruh penerapan metode FD dan SD terhadap karakteristik dan stabilitas penyimpanan misel.

1.4 Manfaat Penulisan

Penulisan *literature review* ini diharapkan dapat memberikan informasi dan kontribusi di bidang ilmu pengetahuan dan kesehatan terkait pengaruh penerapan metode FD dan SD terhadap karakteristik dan stabilitas penyimpanan misel dari masing-masing artikel yang digunakan dalam *literature review*.