

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Sebagian besar obat yang beredar memiliki kelarutan dalam air yang rendah. Padahal dalam formulasi sediaan farmasi, kelarutan merupakan faktor penting yang menentukan bioavailabilitas obat dalam tubuh (Savjani *et al.*, 2012). Oleh karena itu, perlu dilakukan pengembangan untuk meningkatkan kelarutan obat dalam air. Beberapa cara yang dapat dilakukan antara lain dengan kompleksasi obat, penggunaan kosolven, pembentukan emulsi, mikroemulsi, misel, misel polimerik, perubahan menjadi bentuk garam atau bentuk pra-obat, pengecilan ukuran partikel, perubahan bentuk padat, teknologi *softgel*, teknik dispersi padat, perubahan menjadi nanokristal dan nanomorf, serta perubahan bentuk kristal (Vimalson *et al.*, 2016)

Misel merupakan dispersi koloid tersusun dari bagian ekor bersifat hidrofobik sebagai inti dan bagian kepala bersifat hidrofilik sebagai korona atau cangkang yang melingkupinya. Bagian inti misel dapat menjebak obat hidrofobik, sedangkan bagian korona akan berinteraksi dengan air sehingga kelarutan obat meningkat (Hanafy *et al.*, 2018). Proses pembentukan misel yang terjadi secara *self-assembly* menyebabkan adanya perubahan kondisi lingkungan dapat mengubah ukuran dan memengaruhi stabilitas sistem (Owen *et al.*, 2012). Pemuatan obat hidrofobik ke dalam misel dapat menyebabkan perubahan keseimbangan hidrofilik dan hidrofobik sehingga stabilitas misel menjadi kurang baik. Secara kimia, misel bermuatan obat juga lebih mudah mengalami hidrolisis saat disimpan dalam waktu lama, baik hidrolisis terhadap misel maupun hidrolisis terhadap kopolimer penyusun misel (Yang *et al.*, 2008). Penelitian Li *et al.* (2009)

menunjukkan bahwa misel mPEG-PLA dengan model obat ethaselen dalam bentuk larutan hanya dapat disimpan selama tiga hari. Pada hari kelima penyimpanan, mulai terjadi kebocoran obat (1,37-2,49%) dan larutan menjadi keruh. Pada hari ke-15, kebocoran obat meningkat hingga 9,1-17,4% dan terjadi sedimentasi. Dalam penelitian El-Gendy *et al.* (2017) larutan misel campuran Pluronic<sup>®</sup> F127 dan Pluronic<sup>®</sup> P123 dengan model obat olmesartan medoksomil mengalami presipitasi dalam hitungan 0-12 jam saja pada suhu ruang. Oleh karena itu diperlukan upaya untuk mengatasi kekurangan misel tersebut. Salah satu cara yang dapat dilakukan adalah dengan menjadikan misel dalam bentuk padatan melalui proses *freeze drying*.

*Freeze drying* atau liofilisasi adalah proses menghilangkan air dari suatu sampel yang melibatkan proses pembekuan, sublimasi, dan desorpsi. Prinsip yang mendasari proses *freeze drying* adalah kondisi saat ketiga fase air (padat, cair, dan gas) berada dalam satu titik yang sama atau disebut *triple point* (Baheti *et al.*, 2010). Proses ini dapat dilakukan untuk mengeringkan berbagai produk farmasi, seperti: vaksin, virus, protein, peptida, dan bermacam pembawa berbentuk koloid sehingga mempermudah penanganan serta dapat disimpan dalam waktu lama (De Jaeghere *et al.*, 2000; Gloger *et al.*, 2003; Abdelwahed *et al.*, 2006).

Dalam *freeze drying* terdapat tiga tahapan yaitu pembekuan, pengeringan primer, dan pengeringan sekunder (Abdelwahed *et al.*, 2006; Carvalho, 2018). Pada tahap pembekuan, suspensi cair dibekukan hingga terbentuk kristal es. Seiring proses pembekuan berjalan, seluruh fase cair akan menjadi beku sehingga konsentrasi dan viskositasnya meningkat lalu menghambat kristalisasi lebih lanjut. Cairan berkonsentrasi tinggi dan viskus ini kemudian mengalami solidifikasi dengan menyisakan beberapa bagian air yang belum terbekukan. Pada tahap pengeringan primer terjadi sublimasi dari produk beku yang sudah diperoleh. Pada tahap terakhir yaitu

pengeringan sekunder terjadi penghilangan air yang tidak ikut terbekukan dan menyublim selama proses sebelumnya (Abdelwahed *et al.*, 2006). Pembentukan kristal es saat proses pembekuan dan penghilangan air saat proses pengeringan memberikan stres yang besar serta dapat memengaruhi stabilitas suspensi koloidal nanopartikel. Sistem partikulat dengan konsentrasi tinggi ini rentan mengalami agregasi maupun *irreversible fusion* antarpartikel (Abdelwahed *et al.*, 2006; Carvalho, 2018). Untuk mengatasi hal tersebut, dapat digunakan bahan tambahan sebagai pelindung yaitu protektan.

Dalam ulasan Abdelwahed *et al.* (2006) disebutkan bahwa protektan terdiri dari krioprotektan dan lioprotektan. Namun penggunaan istilah lioprotektan lebih umum digunakan dalam berbagai penelitian. Protektan dapat melindungi misel dari berbagai stres (pembekuan, dehidrasi, dan stres mekanik) yang terjadi pada proses *freeze drying* (Shi *et al.*, 2007). Bahan ini memberikan perlindungan melalui beberapa mekanisme, antara lain dengan pembentukan ikatan hidrogen bersama bagian polar yang terdapat pada permukaan partikel di akhir tahap pengeringan. Hal ini menyebabkan struktur asli partikel dapat terpelihara dengan protektan bertindak sebagai pengganti air (*water replacement model*) (Chang *et al.*, 2005). Mekanisme lainnya adalah melalui pembentukan lapisan kaca (vitrifikasi) pada temperatur gelas ( $T_g'$ ) (*vitification model*). Larutan protektan berada dalam bentuk terkonsentrat dan beku akan membentuk lapisan kaca yang stabil selama proses pembekuan sehingga produk *freeze drying* terjebak di dalam matriks tersebut selama penghilangan air. Matriks kaca ini memiliki viskositas yang tinggi dan mobilitas yang rendah sehingga mampu mencegah terjadinya fusi atau agregasi partikel serta mencegah kerusakan produk akibat kristal es (Abdelwahed *et al.*, 2006; Chen *et al.*, 2010). Selain kedua mekanisme tersebut, protektan juga dapat memberi perlindungan melalui pemberian ruang isolasi bagi partikel dalam fraksi tak

terbekukan sehingga tidak terjadi agregasi. Bahan yang umum digunakan sebagai protektan adalah golongan gula, seperti: trehalosa, sukrosa, glukosa, dan manitol (Abdelwahed *et al.*, 2006).

Penelitian Yang *et al.* (2008) menunjukkan bahwa misel PEG-PLA pembawa amfoterisin B tidak mengalami agregasi setelah proses *freeze drying* dengan PEG sebagai protektan. PEG bertindak sebagai stabilisator sterik dengan cara memberikan halangan sterik dan menjadi perisai permukaan misel sehingga inti misel tidak mengalami agregasi. Dalam penelitian lainnya, sukrosa diketahui dapat menjadi protektan untuk proses liofilisasi liposom pembawa paklitaksel. Liposom yang diliofilisasi tanpa sukrosa mengalami kebocoran obat dan peningkatan ukuran ( $87,5 \pm 2,5$  nm menjadi  $818,4 \pm 63,3$  nm) menandakan terjadinya fusi dan agregasi. Liposom yang diliofilisasi dengan sukrosa sebagai protektan hanya mengalami sedikit perubahan ukuran (menjadi  $119,2 \pm 2,2$  nm) dan stabil selama tiga bulan saat disimpan pada suhu  $5^{\circ}\text{C}$  (Kannan *et al.*, 2015). Maltosa dan trehalosa dengan konsentrasi 20% dapat meminimalisir perubahan ukuran maupun tampilan nanoemulsi dan emulsi submikro pembawa bufadienolide. Penggunaan maltosa dan trehalosa sebagai protektan dapat mencegah partikel mengalami agregasi permanen (Li *et al.*, 2008).

Penyusunan *literature review* ini bertujuan untuk memperoleh informasi yang lebih luas mengenai pengaruh penggunaan protektan pada proses *freeze drying* terhadap karakteristik misel.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh penggunaan protektan pada proses *freeze drying* terhadap karakteristik misel berdasarkan hasil *literature review*?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui pengaruh penggunaan protektan pada proses *freeze drying* terhadap karakteristik misel berdasarkan hasil *literature review*.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan kontribusi di bidang ilmu pengetahuan dan kesehatan terkait pengaruh penggunaan protektan pada proses *freeze drying* terhadap karakteristik misel.