

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kelarutan obat dalam air merupakan karakteristik fisika yang memiliki peran penting dalam absorpsi obat pada pemberian per oral (Khadka *et al.*, 2014). Kelarutan obat dalam air dapat mempengaruhi absorpsi obat karena obat harus berada dalam bentuk molekul terdispersi atau dalam bentuk terlarut sebelum dapat diabsorpsi melalui membran biologis (Florence dan Attwood, 2006). Selain kelarutan, laju obat melarut atau disebut sebagai laju disolusi adalah penentu seberapa cepat obat terlarut sehingga obat tersebut selanjutnya dapat diabsorpsi. Obat dengan kelarutan dalam air yang rendah akan terdisolusi secara lambat dalam saluran gastrointestinal, sehingga kelarutan dan laju disolusi adalah penentu dalam absorpsi obat (Florence dan Attwood, 2006).

Dalam proses pengembangan obat baru, sekitar 80% dari jumlah kandidat obat memiliki kelarutan dalam air yang rendah (Capsugel, 2017). Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) sebagian besar hasil pengembangan obat baru diklasifikasikan ke dalam BCS kelas II yang menunjukkan sifat kelarutan dalam air rendah namun permeabilitas membran tinggi (Ziaee *et al.*, 2019). Bioavailabilitas obat BCS kelas II dibatasi oleh laju disolusi dan karena sifat permeabilitasnya yang tinggi, pengembangan obat kelas ini hanya berpusat pada peningkatan kelarutannya dalam air (Khadka *et al.*, 2014).

Hesperetin adalah contoh obat yang termasuk BCS kelas II. Hesperetin adalah gugus aglikon dari hesperidin (Mishra *et al.*, 2009) dan merupakan senyawa dari kelompok flavonoid sub kelompok flavanon yang banyak dihasilkan oleh buah jeruk (Erlund, 2004; Choi dan Kim, 2008). Hesperetin memiliki berbagai efek farmakologi, salah satunya sebagai antioksidan (Kanaze *et al.*, 2010). Fase kristal hesperetin memiliki sifat sukar larut air dan dalam bentuk sediaan padat oral memiliki laju disolusi yang lambat (Kanaze *et al.*, 2006). Sebuah studi menyatakan kelarutan jenuh hesperetin dalam air adalah $15,72 \pm 0,58 \mu\text{g/mL}$ (Srirangam dan Majumdar, 2010).

Banyak strategi yang sudah umum digunakan untuk mengatasi kelarutan obat dalam air yang rendah, salah satunya adalah dengan pengecilan ukuran partikel. Pengecilan ukuran partikel obat menyebabkan peningkatan luas permukaan partikel sehingga kelarutan obat meningkat. Meningkatnya kelarutan obat kemudian akan

meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas obat. Prinsip dari pengecilan ukuran partikel tersebut sesuai dengan persamaan Noyes-Whitney bahwa pengecilan ukuran partikel menyebabkan peningkatan luas permukaan dan peningkatan laju disolusi obat sehingga meningkatkan bioavailabilitas oral obat yang sukar larut dalam air (Rabinow, 2004).

Nanokristal adalah kristal bahan obat dalam skala ukuran nanometer, biasanya berukuran kurang dari 400 nm yang distabilkan dengan stabilisator berupa surfaktan, polimer maupun kombinasi keduanya (Merisko-Liversidge *et al.*, 2003). Dispersi nanokristal obat dalam media cair yang distabilkan dengan stabilisator disebut sebagai nanosuspensi (Junyaprasert dan Morakul, 2015). Stabilisator dalam nanosuspensi berfungsi untuk meningkatkan stabilitas ukuran partikel karena nanosuspensi sebagai bentuk sediaan cair memiliki kekurangan dalam stabilitasnya secara fisika yaitu dapat mengalami *Ostwald ripening*, pemisahan fase atau pengendapan, dan aglomerasi (Kumar *et al.*, 2014). Stabilitas ukuran partikel nanosuspensi dipengaruhi oleh pemilihan jenis dan konsentrasi stabilisator. Stabilisator nanosuspensi dapat berupa surfaktan ionik atau nonionik, polimer, maupun kombinasi keduanya. Pada umumnya, untuk memperoleh nanosuspensi yang stabil, rasio berat obat terhadap stabilisator yang digunakan mulai dari 20:1 hingga 2:1 (Merisko-Liversidge *et al.*, 2011).

Selain penggunaan stabilisator untuk meningkatkan stabilitas, nanosuspensi seringkali diubah menjadi bentuk sediaan padat melalui proses solidifikasi. Pada proses ini, nanosuspensi mengalami pengubahan bentuk menjadi padatan umumnya berupa serbuk yang kemudian diformulasikan sebagai tablet atau kapsul. Bentuk sediaan padat yang dihasilkan dapat meningkatkan stabilitas ukuran partikel nanosuspensi dan dapat meningkatkan kenyamanan pasien dalam penggunaan obat dibandingkan dengan sediaan cair (Pu *et al.*, 2009; Kumar *et al.*, 2014).

Solidifikasi nanosuspensi dapat dilakukan dengan berbagai metode seperti peletisasi, granulasi, *spray drying*, maupun *freeze drying* (van Eerdenbrugh *et al.*, 2008). Pada metode granulasi basah, nanosuspensi digunakan sebagai cairan penggranulasi. Namun, metode ini memiliki kekurangan yaitu jumlah bahan obat dalam nanosuspensi sebagai cairan penggranulasi cukup kecil (<25% b/b) dibandingkan jumlah bahan tambahan yang akan digranulasi sehingga menghasilkan nanosuspensi kering dengan dosis obat yang sangat kecil. Hal ini disebabkan karena volume cairan penggranulasi yang dibutuhkan agar proses granulasi optimal sebesar 36% dari total padatan yang digranulasi pada metode *low-shear granulation* dan sebesar 25-32% dari

total padatan yang digranulasi pada metode *high-shear granulation* (Oulahna *et al.*, 2003).

Pada penelitian terdahulu telah dilakukan pembuatan nanosuspensi yang kemudian disolidifikasi dengan granulasi basah menggunakan metode *fluid bed granulation*. Dari hasil solidifikasi diperoleh tablet dengan dosis hesperetin yang relatif kecil terhadap bobot akhir tablet yaitu sebesar 4,42% (Ashari, 2018). Pada penelitian terdahulu lainnya, pembuatan nanosuspensi hesperetin-poloksamer 188 dan hesperetin-sodium dodesil sulfat dilakukan dengan penambahan pengikat berupa PVP K-30 kemudian digranulasi dengan menggunakan *planetary mixer*. Kandungan hesperetin dalam granul yang dihasilkan adalah sebesar 5,67% (Ningsih, 2019; Rifani 2019).

Freeze drying merupakan metode solidifikasi nanosuspensi yang sangat umum digunakan karena kemudahan dalam aplikasinya dan dalam proses *scale up* pada skala industri (Malamatari *et al.*, 2016). *Freeze drying* atau liofilisasi merupakan proses penghilangan air dari sampel yang telah dibekukan melalui dua tahap pengeringan pada keadaan vakum. Tahap pengeringan pertama adalah sublimasi es dari produk yang beku dan tahap kedua adalah penghilangan air dari produk yang tidak mengalami pembekuan dan karena itu pada tahap pertama tidak tersublimasi (Abdelwahed *et al.*, 2006).

Proses *freeze drying* dapat menyebabkan kerusakan pada struktur nanosuspensi yang dikeringkan sehingga perlu ditambahkan bahan pelindung yaitu *cryoprotectant* untuk melindungi nanopartikel selama proses pembekuan dan *lyoprotectant* untuk melindungi nanopartikel selama proses pengeringan (Abdelwahed *et al.*, 2006; Hirsjarvi *et al.*, 2006). *Cryoprotectant* yang umum digunakan dalam *freeze drying* nanopartikel adalah gula seperti trehalosa, sukrosa, glukosa, manitol. *Cryoprotectant* selain gula yakni aerosil, polyvinyl pirrolidone, gliserol, polyvinyl alcohol, gelatin dan glisin juga digunakan dalam *freeze drying* nanopartikel (Abdelwahed *et al.*, 2006). Sedangkan bahan yang umumnya digunakan sebagai *lyoprotectant* adalah glukosa, sukrosa, trehalosa, laktosa, manitol, sorbitol, maltosa dan dekstran (Pu *et al.*, 2009). Banyak bahan yang efektif sebagai *cyroprotectant* namun tidak efektif sebagai *lyoprotectant* sehingga tidak dapat melindungi nanopartikel pada proses pengeringan. Salah satu jenis bahan yang dapat melindungi nanopartikel pada proses pembekuan dan pengeringan adalah golongan disakarida yakni sukrosa, laktosa dan maltosa (Arakawa *et al.*, 2001).

Bulking agent yang juga disebut sebagai *diluent* atau *filler*, merupakan eksipien yang berfungsi sebagai pengisi untuk menambah massa bahan ketika jumlah bahan obat sendiri terlalu sedikit dan tidak memadai untuk ditabletasi. Serbuk kering nanosuspensi

hasil *freeze drying* dapat dicampurkan dengan eksipien seperti *filler* untuk memperbaiki sifat serbuk sehingga dapat ditabletasi. Namun, serbuk hasil *freeze drying* umumnya terlalu halus dan higroskopis sehingga pencampuran serbuk kering dengan *filler* mungkin dapat menimbulkan permasalahan seperti segregasi. Hal ini menjadi dasar pertimbangan penambahan *bulking agent* secara langsung pada proses *freeze drying* nanosuspensi untuk menambah massa ketika konsentrasi obat yang dikeringkan sangat rendah (Abdelwahed *et al.*, 2006). Selain itu, penambahan *bulking agent* sebelum proses solidifikasi merupakan cara yang umum digunakan untuk meningkatkan redispersibilitas nanosuspensi padat sehingga kelebihan nanosuspensi dalam meningkatkan laju disolusi obat dapat dipertahankan (van Eerdenbrugh *et al.*, 2008; Malamataru *et al.*, 2016). *Bulking agent* yang umum digunakan dalam *freeze drying* salah satunya adalah bahan berbasis gula. Selain fungsinya sebagai *bulking agent*, molekul gula dapat bekerja sebagai pelindung dan mencegah nanopartikel mengalami agregasi (Kesisoglou *et al.*, 2007).

Eksipien larut air seperti gula-gula (sukrosa, laktosa, manitol, dan trehalosa) adalah eksipien yang banyak digunakan sebagai *bulking agent* dalam proses *freeze drying* dan formulasi sediaan oral. Namun, eksipien yang berasal dari gula-gula memiliki deformasi sifat *brittle* saat dikompresi. Bahan yang bersifat *brittle* memerlukan tekanan kompresi tinggi untuk dapat memadatkan bahan yang dikempa. Oleh karena itu, sifat *brittle* akan menyebabkan tekanan kompresi yang besar saat tableting dan tablet yang dihasilkan bersifat rapuh, mudah retak dan patah di bawah tekanan sehingga kurang baik untuk ditabletasi (Mahmoodi *et al.*, 2012). Sebuah studi oleh Tarlier *et al.* mengevaluasi sifat *brittle* manitol, dimana sifat *brittle* manitol dapat dipengaruhi oleh ukuran partikel manitol. Semakin kecil ukuran partikel manitol maka tablet hasil kompaksi memiliki kekuatan yang lebih tinggi (Tarlier *et al.*, 2018). Untuk mengurangi sifat *brittle*, sebuah studi oleh Al Ibraheemi *et al.* mengevaluasi penggunaan bahan *brittle* yang dikombinasikan dengan bahan plastis. Dalam kombinasi bahan *brittle* dengan bahan plastis, bahan *brittle* akan meningkatkan luas permukaan bahan karena mengalami retakan dan patahan sehingga bahan plastis dapat membentuk ikatan interpartikulat partikel pada permukaan retakan dan patahan bahan *brittle* tersebut. Oleh karena itu kombinasi bahan *brittle* bersama bahan plastis dapat membentuk tablet dengan ikatan yang kuat sehingga menurunkan kemungkinan tablet rentan mengalami retakan dan patah (Al-Ibraheemi *et al.*, 2013). Contoh eksipien yang

memiliki sifat plastis yang baik adalah mikrokristalin selulosa (MCC) dan Starch 1500[®] (Zhang *et al.*, 2003; Choi *et al.*, 2010).

MCC dapat dikombinasikan bersama manitol untuk mengatasi kekurangan dari sifat *brittle* yang dimiliki oleh manitol sehingga tablet yang dihasilkan dari kombinasi MCC dengan manitol memiliki kekerasan yang cukup. Kekerasan tablet sangat dipengaruhi ikatan hidrogen yang terbentuk antartpartikel. MCC mengalami deformasi plastis yang signifikan selama proses kompresi sehingga menghasilkan luas permukaan yang besar dan oleh karena itu akan terbentuk ikatan hidrogen antartpartikel selulosa dalam jumlah besar. MCC juga memiliki struktur poros (berpori), adanya butiran uap air dalam struktur MCC akan menghasilkan ikatan hidrogen antartpartikel sehingga memberikan kekerasan yang tinggi pada tablet MCC (Zhang *et al.*, 20013; ; Choi *et al.*, 2010). Ketika MCC dikombinasikan dengan manitol, sifat plastis MCC dan sifat *brittle* manitol akan bergabung untuk menghasilkan tablet dengan kekerasan di bawah tablet yang tersusun oleh MCC saja. Oleh karena itu dapat dikatakan bahwa sifat *brittle* manitol berpengaruh terhadap kekerasan tablet yang dihasilkan (Tejedor *et al.*, 2015).

Starch adalah contoh lain bahan bersifat plastis. Starch 1500[®] merupakan starch pregelatinasi yang memiliki kekerasan yang relatif lebih rendah dari MCC oleh karena Starch 1500[®] mengalami deformasi plastis yang lebih rendah selama kompresi jika dibandingkan dengan MCC sehingga tidak dapat menghasilkan cukup ikatan hidrogen antartpartikel seperti pada MCC (Zhang *et al.*, 2003; Choi *et al.*, 2010). Jika diproses dengan metode granulasi basah, sifat deformasi plastis MCC dan Starch 1500[®] akan mengalami penurunan (Badawy *et al.*, 2006). Oleh karena itu, penggunaan manitol-MCC akan dibandingkan dengan manitol-Starch 1500[®] untuk mengetahui kombinasi mana yang dapat memberikan mutu fisik tablet yang paling baik.

Dalam penelitian ini akan dilakukan pembuatan nanosuspensi dengan model bahan obat hesperetin yang dibuat dengan menggunakan teknik *top-down* metode *wet beads milling*. Dalam pembuatan nanosuspensi hesperetin, stabilisator yang digunakan adalah PVP K-30. Berdasarkan penelitian terdahulu, diketahui bahwa penggunaan polimer PVP K-30 20% b/b sebagai stabilisator memberikan hasil nanosuspensi hesperetin berukuran <300 nm yang stabil dalam penyimpanan (Choiri, 2020). Selain sebagai stabilisator, PVP juga memiliki fungsi sebagai bahan pengikat pada proses granulasi basah dan juga sebagai *cryoprotectant* dalam proses *freeze drying* (Liversidge, 1994; Abdelwahed *et al.*, 2006). Studi oleh Abdelwahed *et al.* menunjukkan bahwa penggunaan PVP sebagai *cryoprotectant* dalam proses *freeze drying* menghasilkan

partikel dengan ukuran 301 nm dan tidak mengalami peningkatan ukuran selama penyimpanan (Abdelwahed *et al.*, 2006).

Nanosuspensi hesperetin-PVP K-30 yang dihasilkan akan disolidifikasi menggunakan metode *freeze drying*. Dalam proses *freeze drying* dilakukan penambahan dua kombinasi *bulking agent* yaitu manitol-MCC dan manitol-Starch 1500[®]. Setelah proses *freeze drying*, granul nanosuspensi kering hesperetin kemudian akan ditabletasi dan tablet yang dihasilkan akan dievaluasi mutu fisiknya serta dilakukan uji disolusi. Kombinasi *bulking agent* manitol-MCC dan manitol-Starch 1500[®] terpilih untuk mengatasi kekurangan sifat *brittle* manitol sehingga tablet yang dihasilkan akan memiliki kekerasan yang cukup dan tahan terhadap tekanan pengempaan sehingga tidak mudah retak. Selain itu untuk mengetahui pengaruh kombinasi *bulking agent* manitol-MCC dan manitol-Starch 1500[®] terhadap mutu fisik dan disolusi tablet nanosuspensi kering hesperetin.

1.2 Rumusan Masalah

- (1) Bagaimana pengaruh kombinasi *bulking agent* manitol-MCC dan manitol-Starch 1500[®] terhadap mutu fisik tablet nanosuspensi kering hesperetin yang dihasilkan dari solidifikasi nanosuspensi metode *freeze drying*?
- (2) Bagaimana pengaruh kombinasi *bulking agent* manitol-MCC dan manitol-Starch 1500[®] terhadap disolusi tablet nanosuspensi kering hesperetin?

1.3 Tujuan Penelitian

- (1) Menentukan pengaruh kombinasi *bulking agent* manitol-MCC dan manitol-Starch 1500[®] terhadap mutu fisik tablet nanosuspensi kering hesperetin yang dihasilkan dari solidifikasi nanosuspensi metode *freeze drying*.
- (2) Menentukan pengaruh kombinasi *bulking agent* manitol-MCC dan manitol-Starch 1500[®] terhadap disolusi tablet nanosuspensi kering hesperetin.

1.4 Manfaat Penelitian

Memberikan data dan informasi mengenai pengaruh penggunaan kombinasi *bulking agent* terhadap mutu fisik dan disolusi tablet nanosuspensi kering hesperetin dari hasil solidifikasi nanosuspensi metode *freeze drying*. Data dan informasi tersebut diharapkan dapat digunakan untuk pengembangan sediaan nanosuspensi kering bahan obat sukar larut lainnya.