

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Penyakit kanker masih menjadi masalah kesehatan serius tidak hanya di Indonesia tetapi juga di seluruh dunia. Kanker ditandai dengan adanya sel abnormal yang bersifat ganas, tumbuh secara cepat dan tidak terkendali. Hingga saat ini, hanya sekitar 30% pasien kanker yang berhasil sembuh ketika menjalani pengobatan. Kemoterapi merupakan salah satu tindakan yang paling umum dilakukan pada pengobatan kanker. Masalah utama dalam pengobatan kanker adalah timbulnya resistensi sel kanker terhadap obat antikanker dan munculnya efek samping yang serius akibat target aksi yang tidak spesifik. Hal ini dapat disebabkan karena agen kemoterapi tidak dapat membedakan antara sel ganas dan sel normal karena target aksinya adalah sel-sel yang berkembang dengan cepat, sedangkan beberapa sel normal juga berkembang dengan cepat sehingga kemoterapi dapat membunuh dan menyebabkan toksik pada sel normal (Kenchegowda *et al.*, 2022). Maka dari itu perlu dilakukan pengembangan obat antikanker agar dapat spesifik terhadap sel kanker tanpa mempengaruhi sel normal disekitarnya.

Hesperetin merupakan flavonoid alami yang memiliki efek farmakologi sebagai antikanker (Chen *et al.*, 2017). Hesperetin dapat menghentikan inisiasi dan perkembangan kanker serta memiliki mekanisme sitotoksik terhadap beberapa sel kanker (Wang *et al.*, 2021; Sohel *et al.*, 2022). Namun, hesperetin memiliki kelarutan yang buruk dalam air yang dapat mengakibatkan absorpsi dan bioavailabilitas obat menjadi rendah sehingga hal ini akan menghambat potensi hesperetin sebagai antikanker (Kansara *et al.*, 2015; Ersoz *et al.*, 2019). Nanopartikel dengan ukuran partikel kurang dari 100 nm kini banyak dikembangkan dalam penghantaran obat antikanker karena dapat menghantarkan obat spesifik menuju sel kanker sehingga akan meminimalisir terjadinya efek samping (Martien *et al.*, 2012). Selain itu, penghantaran nanopartikel atau nanokarier juga memiliki kemampuan dalam meningkatkan kelarutan dan stabilitas obat sehingga dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan hesperetin yang sukar larut dalam air (Ersoz *et al.*, 2019).

Misel merupakan salah satu jenis nanopartikel yang memiliki rentang ukuran partikel 10-20 nm dan efisien untuk penargetan pasif pada sel tumor karena memiliki kemampuan dalam menembus ke berbagai jaringan (Torchilin, 2007; Zhang *et al.*, 2014).

Misel umum digunakan sebagai pembawa obat yang sukar larut dalam air dengan memuat obat dalam inti misel yang bersifat hidrofobik dan bagian hidrofilik dari misel akan kontak dengan air sehingga kelarutan obat dalam air akan meningkat (Drbohlavova *et al.*, 2013). Misel dapat terbentuk dengan penambahan surfaktan yang terus menerus dalam suatu cairan. Konsentrasi terbentuknya misel ini disebut dengan *Critical Micelle Concentration* (CMC), konsentrasi ini didapatkan ketika penambahan surfaktan tidak menyebabkan penurunan kembali tegangan permukaan dari suatu cairan (Winarti, 2013).

D- $\alpha$ -tokoferil polietilen glikol suksinat (TPGS) merupakan surfaktan turunan vitamin E alami yang memiliki kemampuan dalam meningkatkan efisiensi enkapsulasi obat, serapan seluler, dan memperpanjang sirkulasi sistemik (Bernabeu *et al.*, 2016). Namun, TPGS memiliki CMC yang tinggi yaitu 0,02% b/b yang mengakibatkan misel TPGS mudah terdisosiasi dalam plasma. Salah satu solusi untuk permasalahan tersebut adalah penggunaan misel kombinasi. Hasil penelitian Meng *et al.*, menunjukkan bahwa kombinasi TPGS dengan Poloksamer terbukti dapat menurunkan nilai CMC (Meng *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian sebelumnya, TPGS dikombinasikan dengan Poloksamer dengan perbandingan 1:4 menghasilkan nilai CMC yang lebih rendah, efisiensi penjejakan yang lebih baik, dan stabilitas yang baik (Arifah, 2019).

Misel memiliki masalah stabilitas yang buruk dalam bentuk cair. Upaya untuk meningkatkan stabilitas misel adalah dengan solidifikasi yaitu mengubah misel cair menjadi bentuk padat melalui proses pengeringan. Pengeringan akan memberikan kualitas dan stabilitas produk yang lebih baik karena bentuk padat memiliki sifat alir yang baik, awet, dan tahan lama selama penyimpanan (Mujumdar, 2006). Proses yang paling sering digunakan dalam bidang farmasi untuk mengubah bentuk cair menjadi bentuk padat yang cukup stabil untuk distribusi dan penyimpanan adalah *freeze-drying*.

*Freeze-drying* merupakan teknik pengeringan beku yang dilakukan secara cepat melalui sublimasi dalam kondisi vakum (Hariyadi, 2013). *Freeze-drying* dapat meningkatkan daya rehidrasi karena produk akhir yang dihasilkan berupa bentuk padat yang sangat berongga dan liofil dengan kadar air produk mencapai 1% (Haryani *et al.*, 2012; Pujiastuti, 2012). Hasil produk *freeze-drying* yang baik memiliki karakteristik fisik yaitu struktur stabil dan berporus, ukuran partikel seragam, memiliki waktu rekonstitusi yang cepat, persentase obat yang hilang rendah, tidak terdapat perubahan aktivitas biologi dan efek terapeutik, serta memiliki stabilitas penyimpanan dalam jangka waktu yang lama (Hua *et al.*, 2010). Karakteristik fisik produk hasil *freeze-drying* yang dikehendaki untuk sediaan farmasi yang diberikan secara injeksi adalah utuh/tidak pecah,

berpori, kadar air sisa yang rendah, rekonstitusi cepat/mudah, dan kemudahan administrasi (Jameel and Pikal, 2010; Liu *et al.*, 2018). Namun, selama proses *freeze-drying* dapat terjadi *stress* atau tekanan yang tinggi yang dapat mempengaruhi agregasi dan morfologi partikel yang akan berdampak pada produk akhir yang dihasilkan (Wang *et al.*, 2017). Untuk mengatasi hal tersebut, maka perlu penambahan lioprotektan pada formulasi misel untuk mencegah kerusakan akibat tekanan tinggi saat proses *freeze-drying*.

Lioprotektan didefinisikan sebagai penstabil dan pencegah degradasi dari suatu makromolekul selama proses *freeze-drying* dan setelahnya, dan selama penyimpanan (Wang, 2000). Gula dan gula alkohol diketahui dapat menstabilkan protein selama proses *freeze-drying* (Abdelwahed *et al.*, 2006). Beberapa jenis gula yang umum digunakan di antaranya maltodekstrin, sukrosa, manitol, dan trehalosa. Dalam penelitian ini digunakan maltodekstrin karena mudah didapat, relatif murah, serta memiliki nilai suhu transisi gelas ( $T_g$ ) yang lebih tinggi dibandingkan jenis gula lain. Maltodekstrin memiliki  $T_g$  sebesar 149°C sehingga stabil secara termodinamik karena dapat menahan suhu yang lebih tinggi sebelum mengalami perubahan struktural yang signifikan dan lebih tahan terhadap degradasi termal (Ávila *et al.*, 2015).  $T_g$  yang lebih tinggi akan mampu membatasi mobilitas protein dan menurunkan reaktivitas protein (Wang, 2000). Maltodekstrin memiliki mekanisme perlindungan yang berasal dari matriks amorf yang terbentuk oleh gula seiring dengan hilangnya air pada saat pengeringan dan mekanisme penggantian air (*water replacement*) yaitu dengan membentuk ikatan hidrogen pada nanopartikel untuk menghambat kerusakan nanopartikel oleh kristal es (Paramanandana *et al.*, 2018).

Beberapa penelitian menunjukkan keunggulan maltodekstrin sebagai lioprotektan dibandingkan jenis gula yang lain. Maltodekstrin (2,5%, 5%, 10%) sebagai lioprotektan dapat memberikan laju pengendapan yang lebih lambat dan kemampuan redispersi yang lebih baik, dan pada pengujian morfologi menggunakan SEM menunjukkan bentuk partikel sferis dengan permukaan yang halus (Paramanandana *et al.*, 2018). Selain itu, penggunaan maltodekstrin (5%) sebagai lioprotektan juga menghasilkan ukuran partikel yang kecil, efisiensi enkapsulasi dan pemuatan yang tinggi (Hariyadi *et al.*, 2014). Pada penelitian lain terkait karakteristik fisik liposom dengan penambahan maltodekstrin (5% dan 10%) sebagai lioprotektan memberikan hasil yang homogen dan bentuk amorf, sedangkan pada penambahan manitol (5% dan 10%) terjadi pembentukan kristal selama proses pengeringan (Nugraheni *et al.*, 2017).

Selain sebagai pelindung misel saat proses *freeze-drying*, maltodekstrin juga berperan dalam keberhasilan target produk *freeze-drying* yang diinginkan yaitu produk dengan kadar air sisa yang rendah. Maltodekstrin akan membentuk ikatan hidrogen dengan molekul molekul air disekitarnya, maka ketika air dihilangkan akan terjadi pengkristalan. Oleh karena itu, semakin banyak maltodekstrin yang ditambahkan semakin cepat terjadi pengkristalan dan penguapan air sehingga kadar air pada bahan akan semakin rendah (Kharis *et al.*, 2018).

Pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan penelitian tentang penambahan trehalose (5%, 7,5%, 10%) dan manitol (5%, 7,5%, 10%) sebagai lioprotektan pada misel hesperetin kombinasi TPGS-Poloksamer P84 1:4 dengan metode *freeze-drying* dan didapatkan stabilitas misel yang baik ditinjau dari waktu redispersibilitas yang semakin singkat dengan meningkatnya konsentrasi lioprotektan yang digunakan serta ukuran partikel yang dihasilkan dari penyimpanan minggu ke-1 hingga ke-4 serupa dengan ukuran partikel sebelum dilakukan *freeze-drying* (Salsabila, 2022; Sahera, 2022). Namun produk akhir yang dihasilkan berupa semisolid dengan tekstur kelat, hal ini kurang sesuai dengan karakteristik produk *freeze-drying* yang diinginkan.

Berdasarkan uraian di atas, maka pada penelitian ini akan dilakukan pengembangan formulasi sistem misel kombinasi hesperetin dalam TPGS-Poloksamer P84 1:4 dengan penambahan maltodekstrin sebagai lioprotektan dengan konsentrasi 10%, 15%, dan 20% yang disolidifikasi dengan metode *freeze-drying*. Untuk mengetahui pengaruh pemberian maltodekstrin sebagai lioprotektan pada sistem misel serta pengaruh perbedaan konsentrasi maltodekstrin yang digunakan maka dilakukan evaluasi karakteristik fisik misel sebelum solidifikasi dan setelah solidifikasi. Evaluasi karakteristik misel sebelum solidifikasi meliputi ukuran partikel, efisiensi pengebakan, dan pemuatan obat (Croy and Kwon, 2006). Dan evaluasi karakteristik misel setelah solidifikasi meliputi evaluasi karakteristik serbuk yaitu morfologi partikel, ukuran partikel, kandungan lengas, kemampuan redispersibilitas, efisiensi pengebakan obat, dan pemuatan obat (Ramos *et al.*, 2019).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan maltodekstrin sebagai lioprotektan pada konsentrasi 10%, 15%, dan 20% terhadap karakteristik fisik misel kombinasi hesperetin dalam TPGS-poloksamer P84 1:4 sebelum dan setelah solidifikasi.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penggunaan maltodekstrin sebagai lioprotektan pada konsentrasi 10%, 15%, dan 20% terhadap karakteristik fisik (morfologi partikel, ukuran partikel, kandungan lengas, kemampuan redispersibilitas, efisiensi pengebakan obat, dan pemuatan obat) misel kombinasi kering hesperetin dalam TPGS-Poloksamer P84 1:4 setelah solidifikasi dengan metode *freeze-drying*.

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengevaluasi pengaruh penggunaan maltodekstrin sebagai lioprotektan pada konsentrasi 10%, 15%, dan 20% terhadap karakteristik fisik (morfologi partikel, ukuran partikel, kandungan lengas, kemampuan redispersibilitas, efisiensi pengebakan obat, dan pemuatan obat) misel kombinasi kering hesperetin dalam TPGS-poloksamer P84 1:4 setelah solidifikasi dengan metode *freeze-drying*.

## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan kontribusi dalam bidang pengetahuan dan kesehatan mengenai pengaruh penggunaan maltodekstrin sebagai lioprotektan pada konsentrasi 10%, 15%, dan 20% terhadap karakteristik fisik misel kombinasi hesperetin dalam TPGS-poloksamer P84 1:4.
2. Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan kontribusi dalam bidang pengetahuan dan kesehatan mengenai pengaruh solidifikasi dengan metode *freeze-drying* terhadap karakteristik misel kombinasi hesperetin dalam TPGS-poloksamer P84 1:4 dengan penambahan maltodekstrin sebagai lioprotektan.
3. Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan kontribusi dalam bidang pengetahuan dan kesehatan mengenai konsentrasi optimal maltodekstrin sebagai lioprotektan.