

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit yang memiliki karakteristik pertumbuhan tidak terkontrol dari sel, kerusakan jaringan, dan metastasis. Kanker memiliki tiga jenis pengobatan utama yaitu operasi, radiasi dan pengobatan antikanker sistemik. Pengobatan antikanker sistemik terdiri atas kemoterapi, *targeted therapy*, dan imunoterapi. Kebanyakan agen kemoterapi menargetkan sel-sel yang berkembang dengan cepat sehingga tidak hanya sel kanker tetapi juga sel normal ikut dirusak (DiPiro *et al.*, 2020). Sistem penghantaran nanokarier dapat membantu mengatasi permasalahan distribusi yang tidak spesifik serta pelepasan obat yang tidak terkontrol pada sistem penghantaran obat kemoterapi (Meegan dan O'Boyle, 2019).

Beberapa bahan alam dapat digunakan sebagai antikanker, salah satunya adalah hesperetin. Hesperetin merupakan aglikon dari hesperidin senyawa flavonoid yang dapat ditemukan dalam tanaman citrus. Senyawa ini memiliki efek farmakologi sebagai anti-alergi, anti-oksidan, anti-inflamasi serta anti-karsinogenik (Stanisic *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2021). Namun senyawa tersebut memiliki kekurangan yaitu kelarutan yang kurang baik dan bioavailabilitas yang rendah. Salah satu cara untuk mengatasi masalah tersebut adalah penggunaan sistem penghantaran nanokarier (Hwang, Shih dan Yen, 2015).

Nanoteknologi merupakan ilmu pengetahuan yang berhubungan dengan partikel yang memiliki rentang ukuran dari beberapa nanometer hingga sekitar 100 sampai 150 nm. Sistem pembawa dalam farmasi yang termasuk dalam nanoteknologi adalah nanopartikel, nanosuspensi, nanoemulsi, nanokristal, dendrimer dan dendripleks, dan *carbon nanotubes* (CNTs) serta liposom. Nanopartikel digunakan sebagai pembawa obat sebab obat dilindungi dari paparan lingkungan hingga obat dilepaskan dari pembawa dan menjadi senyawa bebas yang akan terdeposit pada organ-organ. Selain itu, aktivitas obat ditentukan oleh nanopartikel bukan karakteristik obatnya. Distribusi partikel obat mempengaruhi cara kerja obat, sehingga dapat dimodifikasi bentuk dan kecepatan pelepasannya. Kelebihan dari nanopartikel adalah dengan diameternya yang kecil memudahkan penetrasi ke jaringan, translokasi, dan difusi di dalam tubuh yang tidak dapat dijangkau oleh mikropartikel. Kelemahannya adalah

kapasitas muatan partikel individu yang rendah sehingga mempengaruhi perbandingan antara pembawa dan obat (Florence dan Siepmann, 2009).

Nanoformulasi dapat digunakan sebagai penargetan pasif pada terapi kanker karena peningkatan permeabilitas akibat pengecilan ukuran dari obat dan karakteristik dari pembuluh darah tumor (Bhatia, 2016; Patra *et al.*, 2018). Permasalahan yang muncul adalah, partikel obat yang diberikan secara intravena dapat dikenali sebagai benda asing dan dihilangkan oleh sistem retikuloendotelial setelah opsonisasi. Opsonisasi dapat dicegah dengan mengubah permukaan hidrofobik dari partikel menjadi hidrofilik (Florence dan Siepmann, 2009). Sistem penghantaran nano yang dapat meningkatkan kemampuan antikanker dari suatu senyawa antara lain, misel, polimerik nanopartikel, nanoemulsi, liposom dan konjugat polimerik (Patra *et al.*, 2018).

Misel adalah dispersi koloid yang mulai terbentuk ketika konsentrasi surfaktan di atas konsentrasi misel kritis (CMC). Bagian inti misel bersifat hidrofobik dan lapisan luar bersifat hidrofilik. Polimer misel memiliki ukuran <100 nm, bersifat amfifilik sehingga tidak hanya larut dalam pelarut polar namun juga pelarut non polar bila dibentuk *reverse micelle*. Dengan karakteristik tersebut, misel dapat digunakan sebagai pembawa obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air, seperti pada obat kanker. Blok hidrofobik pada inti polimer misel dapat mengikat obat hidrofobik dengan efektif. Bagian permukaan hidrofilik dapat melindungi obat dari sistem retikuloendotelial (Bhatia, 2016; Tang *et al.*, 2021). Untuk menghasilkan misel yang memenuhi syarat diperlukan beberapa evaluasi. Metode evaluasi sediaan misel dibagi berdasarkan karakteristik fisik misel yakni CMC (*Critical Micellization Concentration*), *Micellar Association Number*, morfologi, ukuran (diameter dan polidispersitas ukuran) dan stabilitas misel (Croy dan Kwon, 2006). Misel dalam bentuk padatan dilakukan analisis kandungan kelembaban (Ojha *et al.*, 2021).

Untuk mencapai target, polimer misel harus tetap stabil selama perjalanan di sirkulasi darah, namun polimer misel memiliki stabilitas yang kurang baik. Setelah diinjeksikan ke dalam saluran darah, polimer misel akan berubah menjadi satu rantai polimer yang terdilusi oleh cairan tubuh dengan konsentrasi di bawah CMC sehingga menyebabkan obat dalam inti misel keluar (Zhou *et al.*, 2016). Penggunaan *mixed micelles* atau misel kombinasi terbukti dapat meningkatkan stabilitas misel dan meningkatkan efisiensi pemuatan obat, lebih baik daripada misel dengan satu komponen (Gao, Fain dan Rapoport, 2005). Misel kombinasi TPGS dan Poloksamer

pada obat antikanker asam gambogate terbukti menurunkan nilai CMC, meningkatkan ambilan seluler, serta efisiensi penjejakan obat yang tinggi (Saxena dan Delwar Hussain, 2012).

Poloksamer merupakan triblock kopolimer terdiri atas PEO-PPO-PEO (PEO: Poli Etilen Oksida; PPO: Poli Propilen Oksida). Inti PO bersifat hidrofobik yang dapat mengikat obat hidrofobik, sedangkan lapisan hidrofilik berbentuk korona yaitu EO dapat menjaga stabilitas dispersi misel (Saxena dan Delwar Hussain, 2012; Sobczykński dan Chudzik-Rząd, 2018). TPGS atau *D- α -Tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate* merupakan turunan alami vitamin E (α -Tokoferol) dan polietilen glikol 1000. TPGS dapat meningkatkan kelarutan, stabilitas misel, dan bioavailabilitas obat antikanker (Mi, Liu dan Feng, 2011). Pada penelitian sebelumnya mengenai pengaruh perbandingan jumlah TPGS dan poloksamer, sampel misel dibuat dalam empat formula yaitu TPGS tunggal, misel kombinasi TPGS:Poloksamer dengan perbandingan 1:1, 1:2 dan 1:4. Misel kombinasi TPGS-Poloksamer P84 dengan perbandingan 1:4 menghasilkan rerata ukuran partikel misel $15,8 \pm 0,31$ nm, nilai CMC yang lebih rendah, efisiensi penjejakan yang lebih baik, serta stabilitas secara visual menunjukkan hasil yang baik selama 7 hari penyimpanan pada suhu 25°C ditandai dengan tidak terjadinya presipitasi (Arifah, 2019).

Formulasi sediaan misel dalam bentuk cair memiliki kekurangan pada penyimpanan dalam jangka waktu yang lama, misel dapat mengalami degradasi kimia maupun degradasi fisik seperti agregasi dan presipitasi. Reaksi degradasi dapat diperlambat dengan proses solidifikasi sehingga dihasilkan produk padat yang menunjukkan stabilitas lebih baik (McCartney, 2014). Proses solidifikasi yang dapat digunakan antara lain *Spray-drying* dan *Freeze-drying*. Pada *spray-drying* pengeringan dilakukan dengan bantuan penguapan, sedangkan pada *freeze-drying*, proses penghilangan air dilakukan secara sublimasi dari es di bawah keadaan vakum tinggi tanpa melewati proses penguapan. *Freeze-drying* sesuai untuk bahan yang sensitif terhadap panas dan bahan yang mudah rusak sebab pada proses ini digunakan suhu yang rendah (Febriyenti *et al.*, 2014; Ojha *et al.*, 2021). Proses *freeze-drying* terdiri atas tiga tahap: (1) pembekuan; (2) pengeringan primer yaitu proses penghilangan molekul air; (3) pengeringan sekunder yaitu proses penghilangan sisa molekul air yang tertinggal (Ojha *et al.*, 2021). Proses pembekuan dan pengeringan dapat menyebabkan terjadinya deformasi, kerusakan, dan disintegrasi dari nanoformulasi sehingga dapat mengganggu karakteristik obat. Penggunaan

lioprotektan seperti gula, polimer dan surfaktan sering digunakan untuk mestabilkan formulasi selama proses *freeze-drying*. Proses *freeze-drying* perlu dilakukan pada suhu di bawah suhu transisi gelas (Tg). Penggunaan suhu di atas suhu transisi gelas dapat menyebabkan deformasi struktur dan agregasi sebagai kerusakan pada produk hasil *freeze-dried* (Ojha *et al.*, 2021).

Lioprotektan dapat meningkatkan suhu transisi gelas, mengurangi kristalisasi air, sehingga mengurangi kerusakan droplet oleh kristal (Wu, Sun dan Liu, 2019). Gula seperti trehalose, sukrosa, dan mannitol digunakan sebagai lioprotektan. Mannitol memiliki kelemahan yaitu rentan terhadap kristalisasi pada proses *freeze-drying*. Apabila mannitol mengalami kristalisasi sebagai hidrat, maka sisa air pada proses *freeze-drying* dapat terdistribusi kembali pada zat aktif selama penyimpanan. Trehalose dan sukrosa merupakan golongan disakarida yang memiliki suhu transisi gelas relatif tinggi dan dapat menggantikan ikatan hidrogen yang hilang dalam proses penghilangan air pada *freeze-drying* (McCartney, 2014). Pada konsentrasi yang sama dalam sistem misel, trehalose memiliki nilai Tg yang lebih tinggi yakni -32,8°C dibandingkan sukrosa -35,1 (Ojha *et al.*, 2021).

Penelitian mengenai karakteristik fisik misel dengan lioprotektan trehalose dan sukrosa dengan konsentrasi 2,5%, 5%, dan 10% telah dilakukan pada misel. Pada penelitian tersebut dilakukan perbandingan karakteristik fisik dari misel tanpa proses *freeze-drying* dengan misel yang dilakukan *freeze-drying* baik tanpa maupun dengan lioprotektan. Dari penelitian tersebut dihasilkan bahwa penambahan lioprotektan dibutuhkan pada pembuatan misel dengan proses *freeze-drying*. Misel dengan lioprotektan trehalose 10% menghasilkan karakteristik fisik yang paling baik yaitu karakteristik yang identik dengan misel tanpa perlakuan *freeze-drying*. Pada konsentrasi trehalose 10% dihasilkan produk *freeze-dried* dengan sisa kelembaban 1,46% dan pada konsentrasi trehalose 2,5% dan 5% dihasilkan sisa kelembapan 1,8% (Ojha *et al.*, 2021).

Penelitian mengenai stabilitas fisik misel padat dengan lioprotektan glukosa konsentrasi 5%, 10%, dan 20% telah dilakukan sebelumnya. Sampel misel dengan lioprotektan menghasilkan cairan yang jernih dan mudah diredispersi. Namun pada proses pembekuan, misel dengan lioprotektan 5% telah mengalami agregasi dan pada misel dengan lioprotektan 20% terjadi peningkatan ukuran yang signifikan sehingga dihasilkan konsentrasi terbaik pada sampel misel adalah konsentrasi 10%. Stabilitas misel diamati selama 1 bulan dalam bentuk padat, sampel disimpan pada suhu -20°C

dan 25°C. Sampel kemudian diredispersi dan diamati kemampuan redispersibilitas dan kejernihan secara visual serta ukuran partikel misel sebelum dan selama penyimpanan dievaluasi menggunakan *Dynamic Light Scattering* (DLS) (Moretton, Chiappetta dan Sosnik, 2012).

Berdasarkan penelitian sebelumnya dapat diketahui adanya pengaruh pemberian lioprotektan trehalose terhadap karakteristik fisik dan stabilitas misel. Dengan demikian, perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian lioprotektan trehalose serta pengaruh konsentrasi trehalose 5%, 7,5%, dan 10% terhadap karakteristik fisik dan stabilitas misel hesperetin dalam kombinasi TPGS dan poloksamer dengan perbandingan TPGS-Poloksamer P84 1:4.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh perbedaan konsentrasi lioprotektan trehalose 5%, 7,5%, dan 10% terhadap karakteristik fisik (ukuran partikel, efisiensi penjebakan dan pemuatan obat) misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 1:4?
2. Bagaimana pengaruh perbedaan konsentrasi lioprotektan trehalose 5%, 7,5%, dan 10% terhadap stabilitas (ukuran partikel, waktu redispersibilitas, dan kejernihan) misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 1:4?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengevaluasi pengaruh perbedaan konsentrasi lioprotektan trehalose 5%, 7,5%, dan 10% terhadap karakteristik fisik (ukuran partikel, efisiensi penjebakan dan pemuatan obat) misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 1:4.
2. Mengevaluasi pengaruh perbedaan konsentrasi lioprotektan trehalose 5%, 7,5%, dan 10% terhadap stabilitas (ukuran partikel, waktu redispersibilitas, dan kejernihan) misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 1:4.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini, diperoleh informasi mengenai pengaruh lioprotektan trehalose terhadap karakteristik fisik dan stabilitas misel hesperetin dalam kombinasi TPGS-Poloksamer P84 dan dapat diketahui konsentrasi optimal dari lioprotektan trehalose.