

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Albendazol (ABZ) merupakan antelmintik spektrum luas turunan benzimidazol yang efektif sebagai obat anti parasit serta umum digunakan karena memberikan efek terapeutik yang tinggi, dapat ditoleransi dengan baik dan relatif murah (Kurscheid *et al.*, 2020). Dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), ABZ termasuk dalam BCS kelas II dimana mempunyai permeabilitas baik namun kelarutan yang buruk, yaitu 4 mg/L dalam air (Pubchem, 2022). Kelarutan yang buruk ini dapat menyebabkan penurunan efek terapeutik dan efisiensi yang signifikan karena berhubungan dengan laju disolusi dan bioavailabilitas yang rendah (Tan *et al.*, 2021). Salah satu pendekatan untuk mengatasi hal tersebut adalah dengan formulasi nanosuspensi.

Pembuatan nanosuspensi ABZ memiliki hubungan terhadap peningkatan kelarutan. Formulasi nanosuspensi ABZ dengan metode *milling* skala kecil menggunakan Pluronic F127 dilaporkan menghasilkan ukuran partikel sebesar 400 nm dengan distribusi partikel sempit mampu meningkatkan laju disolusi ABZ hingga tiga kali lipat (Permana *et al.*, 2021). Penelitian Liang *et al.* (2022) juga berhasil meningkatkan kelarutan ABZ hingga 118 kali dibandingkan ABZ murni dengan membuat nanokristal ABZ dengan karakteristik berupa ukuran partikel sebesar 508 nm dan indeks polidispersitas sebesar 0,28 menggunakan metode *bottom-up* yang distabilkan oleh polivinil alkohol (PVA). Berdasarkan fakta – fakta

tersebut, pembuatan nanosuspensi ABZ dengan metode dan bahan lain yang berbeda menjadi hal yang menarik untuk dikembangkan lebih lanjut.

Nanosuspensi merupakan sediaan berupa dispersi koloid dari partikel obat berukuran nano dalam media dispersi cair (Dizaj *et al.*, 2015). Nanosuspensi tidak hanya dapat mengatasi kelarutan obat yang rendah dalam air, tetapi juga dapat memodifikasi profil farmakokinetik obat sehingga dapat meningkatkan keamanan, efektivitas, serta mengurangi dosis oral (Sutradhar *et al.*, 2013). Karakterisasi dan evaluasi penting dari nanosuspensi terdiri atas ukuran partikel dan indeks polidispersitas. Ukuran partikel memiliki pengaruh terhadap efek dari pengobatan nano. Ukuran partikel yang diharapkan berada pada rentang 200 – 600 nm. Hal ini berkaitan dengan keamanan dan kemampuan penembusan jaringan epitel pada usus (Unitaid, 2020). Indeks polidispersitas menunjukkan distribusi ukuran partikel dalam dispersi. Indeks polidispersitas yang diharapkan yaitu  $< 7$  (Nugroho *et al.*, 2020).

Dalam formulasinya, nanosuspensi membutuhkan surfaktan dan/atau polimer sebagai stabilisator karena dengan adanya penurunan ukuran partikel yang dapat meningkatkan kelarutan, hal ini juga dapat menyebabkan kecenderungan terjadinya agregasi (Liu, 2013). Selain sebagai penstabil, stabilisator juga berperan penting dalam pembentukan nanosuspensi. Stabilisator harus ditambahkan pada konsentrasi optimal untuk menghasilkan nanosuspensi dengan ukuran yang sesuai (Shankar *et al.*, 2020). Namun, dalam menentukan kondisi optimal tersebut membutuhkan waktu yang banyak dan proses yang panjang.

Penentuan kondisi pembentukan nanosuspensi umumnya didasarkan pada pendekatan empiris. Banyak peneliti yang menyatakan bahwa pembuatan obat dalam ukuran nano, memerlukan serangkaian eksperimen *trial and error* karena kurangnya pengetahuan sistematis tentang proses tersebut (Nada *et al.*, 2017). Untuk mengefektifkan prosesnya, dapat dilakukan desain eksperimen (DoE). *Design of Experiment* (DoE) merupakan pendekatan yang efektif untuk optimasi proses. Desain faktorial banyak digunakan dalam rancangan desain eksperimen. Metode ini merupakan desain eksperimen yang menghubungkan semua *level* dari dua atau lebih faktor. Desain faktorial dapat digunakan untuk membantu menemukan formula terbaik dan memberikan pengaruh serta interaksi antar variabel dengan hasil (Liu *et al.*, 2020 ; Salomon *et al.*, 2017).

Pada penelitian ini akan dibuat sediaan nanosuspensi ABZ dengan kombinasi stabilisator menggunakan metode ultrasonikasi. Teknik ultrasonikasi dipilih karena mempunyai beberapa keuntungan diantaranya cepat, aman, efisien, kebutuhan ruang dan biaya relatif rendah, memberikan distribusi ukuran partikel rendah serta dapat mengontrol ukuran dan morfologi partikel (Partheniadis *et al.*, 2021 ; Koshani and Jafari, 2019).

Stabilisator yang digunakan pada penelitian ini adalah berupa polimer *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC) K-100 dan surfaktan Desil Glukosida (DG) yang dikombinasikan dalam berbagai variasi konsentrasi. HPMC merupakan polimer yang sering digunakan sebagai stabilisator. HPMC merupakan polimer hidrofilik yang bersifat aman, tidak toksik, dapat mengakomodasi pemuatan obat yang tinggi dan mempunyai titik leleh cukup tinggi sehingga cocok digunakan

dalam metode yang membutuhkan suhu yang cukup tinggi (Mirza *et al.*, 2017). Desil glukosida merupakan surfaktan nonionik yang ringan, aman dan *biodegradable* (Fiume *et al.*, 2013). Pemilihan stabilisator ini didasarkan pada studi literatur yang menyatakan bahwa HPMC dan DG memberikan hasil yang baik dalam pembentukan nanosuspensi (Tuomela *et al.*, 2016 ; Oktay *et al.*, 2020). Namun hingga saat ini belum ditemukan penelitian yang membahas penggunaan HPMC jenis K-100 sebagai stabilisator nanosuspensi. Selain itu, belum ditemukan juga penelitian yang membahas penggunaan kombinasi HPMC K-100 dan Desil Glukosida sebagai stabilisator nanosuspensi dan ultrasonikasi sebagai metodenya.

Penelitian ini merupakan studi pendahuluan untuk menemukan formula terbaik dari nanosuspensi ABZ menggunakan desain faktorial tiga tingkat. Desain faktorial yang dilakukan merupakan desain faktorial tiga tingkat dengan faktor yang diamati pengaruhnya yaitu konsentrasi HPMC K-100 dan DG. Formula terbaik dilihat berdasarkan nilai respon yang diberikan yaitu berupa ukuran partikel dan indeks polidispersitas. Pengolahan statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak Minitab® 19.

## **1.2 Identifikasi Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka identifikasi masalah pada penelitian ini yaitu :

1. Bagaimana karakteristik nanosuspensi ABZ dengan kombinasi polimer HPMC K-100 dan surfaktan DG dilihat dari parameter ukuran partikel (PS) dan indeks polidispersitas (PDI)?
2. Manakah formula kombinasi yang menghasilkan ukuran partikel (PS) dan indeks polidispersitas (PDI) terbaik berdasarkan desain faktorial?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Berdasarkan identifikasi masalah yang telah diuraikan, penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui karakteristik nanosuspensi ABZ dengan kombinasi polimer HPMC K-100 dan surfaktan DG dilihat dari parameter ukuran partikel (PS) dan indeks polidispersitas (PDI).
2. Mengetahui formula kombinasi yang menghasilkan ukuran partikel (PS) dan indeks polidispersitas (PDI) terbaik berdasarkan desain faktorial.

### **1.4 Kegunaan Penelitian**

Penelitian ini berguna untuk memberikan data dan informasi hasil eksperimen mengenai penggunaan kombinasi polimer HPMC K-100 dan surfaktan DG terhadap pembentukan nanosuspensi ABZ yang dapat dimanfaatkan sebagai dasar pemahaman untuk pengembangan bentuk sediaan ABZ kedepannya.

## 1.5 Metode Penelitian

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan nanosuspensi Albendazol menggunakan metode *top-down* ultrasonikasi. Penelitian akan dilakukan secara eksperimental dengan tahapan :

1. Melakukan orientasi formula terhadap pembentukan nanosuspensi ABZ menggunakan metode ultrasonikasi.
2. Melakukan optimasi formula terhadap kombinasi polimer HPMC K-100 dan surfaktan DG menggunakan desain faktorial tiga tingkat.
3. Melakukan formulasi nanosuspensi ABZ menggunakan ultrasonikasi berdasarkan optimasi formula yang diperoleh dari desain faktorial tiga tingkat.
4. Melakukan karakterisasi berupa pengukuran ukuran partikel (PS) dan indeks polidispersitas (PDI) dari sembilan formula yang telah dibuat berdasarkan hasil optimasi.
5. Melakukan analisis data terhadap parameter ukuran partikel (PS) dan indeks polidispersitas (PDI) yang telah didapatkan dari karakterisasi.
6. Melakukan uji konfirmasi dan pengukuran potensial zeta terhadap formula terbaik berdasarkan hasil pengolahan data perangkat lunak Minitab® 19

## 1.6 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi dan Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang pada bulan Mei 2022 – November 2022.