

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Desain faktorial banyak digunakan sebagai rancangan eksperimen, khususnya di bidang farmasi. Desain faktorial berperan dalam tahap pengembangan obat untuk membantu menemukan formula terbaik. Selain itu, dapat juga meminimalkan waktu produksi dan penggunaan bahan baku. Metode ini merupakan sebuah rancangan yang menghubungkan semua level dari faktor satu dengan faktor lainnya. Kelebihan dari metode ini dapat memberikan informasi yang komprehensif karena bisa mempelajari pengaruh dari interaksi (Salomon, Kosasih and Angkasa, 2017; Hidayat, Zuhrotun and Sopyan, 2020).

Aplikasi desain faktorial di bidang penelitian farmasi umumnya dimanfaatkan sebagai metode optimasi. Aplikasi desain faktorial di bidang ini telah dilaporkan pemanfaatannya terhadap formulasi sediaan farmasi baik konvensional maupun *new drug delivery system* (NDDS). Pemanfaatan desain faktorial di bidang ini dilaporkan telah digunakan pada formulasi sediaan siprofloksasin, ketoprofen, diklofenak, repaglinid, insulin, lorazepam, ropinirol, dan sebagainya (Hidayat, Zuhrotun and Sopyan, 2020). Pada penelitian ini desain faktorial dimanfaatkan pada formulasi nanosuspensi albendazol.

Albendazol (ABZ) atau dikenal dengan nama kimia metil 5-(propiltio)-2-benzimidazol karbamat merupakan obat cacing spektrum luas turunan benzimidazole (Kemenkes RI, 2020; Pubchem, 2022). ABZ saat ini berperan sebagai pengobatan oral *Cystic echinococcosis* (CE) yang disebabkan oleh *Echinococcus spp.* Namun, pengobatannya terhambat karena kelarutan yang rendah dalam air (Permana *et al.*, 2021). Kelarutan ABZ memiliki nilai solubilitas 4,1 mg/L pada suhu 25°C, termasuk dalam obat *Biopharmaceutical classification System* (BCS) kelas II dengan karakteristik kelarutan dalam air rendah dan permeabilitas tinggi (Krishna dan Rajesh, 2012; Cook, 1990; Drugbank, 2022). Kelarutan rendah menjadi permasalahan kritis bagi ABZ karena menyebabkan laju disolusi rendah sehingga efektivitas obat terbatas (Rao *et al.*, 2021).

Pengembangan formulasi nanosuspensi ABZ memiliki hubungan terhadap peningkatan kelarutan. Formulasi nanosuspensi ABZ dengan media *milling* skala kecil menggunakan Pluronic F127 dilaporkan menghasilkan ukuran partikel sekitar 400 nm dengan distribusi partikel yang sempit mampu meningkatkan laju disolusi tiga kali lipat dibanding ABZ aslinya (Permana *et al.*, 2021). Pendekatan modifikasi ukuran partikel ke skala nano dipercaya dapat lebih meningkatkan tekanan solvasi zat sehingga dapat memperoleh kelarutan yang lebih baik (Yadav, Sharma and Kumar, 2020). Berdasarkan fakta tersebut pembuatan nanosuspensi ABZ menjadi hal yang menarik untuk dikembangkan lebih lanjut, dengan metode dan bahan lain yang berbeda.

Nanosuspensi merupakan dispersi koloid submikron dari partikel obat. Karakterisasi penting dalam nanosuspensi terdiri atas ukuran partikel dan indeks polidispersitas. Ukuran nano umumnya mengacu kurang dari 1000 nm. Ukuran partikel yang diharapkan untuk pembentukan nanosuspensi adalah 200 - 600 nm karena berkaitan dengan penembusan jaringan epitel pada usus yang baik (Nugroho, Wardhani and Suparmi, 2020; Unitaid, 2020). Indeks polidispersitas yang diharapkan berada dalam rentang  $<0,7$  karena berkaitan dengan kehomogenan distribusi ukuran partikel (Danaei *et al.*, 2018).

Nanosuspensi umumnya dibuat dengan metode bottom-up (*presipitasi solvent-antisolvent*) dan top-down (*milling, High-pressure homogenization (HPH)*) (Ambrus *et al.*, 2022). Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah pendekatan top-down non konvensional yaitu ultrasonikasi. Penggunaan metode top-down dengan ultrasonikasi memungkinkan preparasi nanosuspensi dapat dilakukan tanpa menggunakan pelarut organik. Selain itu, metodenya sederhana, aman, hemat biaya, serta menawarkan kesempatan kepada produsen untuk mengembangkan sistem pengiriman nanoteknologi dengan stabilitas tinggi dan ukuran tetesan kecil (Koshani dan Jafari, 2019).

Objek yang diamati pada penelitian ini adalah pengaruh variasi konsentrasi kombinasi polimer polivinil pirolidon (PVP) K-30 dan surfaktan desil glukosida (DG) terhadap pembentukan nanosuspensi ABZ. Penggunaan kombinasi polimer polivinil pirolidon (PVP) K-30 dan surfaktan desil glukosida (DG) dalam pembentukan nanosuspensi ABZ dengan ultrasonikasi tanpa pelarut organik merupakan kebaruan dalam penelitian ini. Pembentukan nanosuspensi ABZ

sebelumnya dilaporkan menggunakan metode *antisolvent precipitation method* dengan polimer polivinil pirolidon (PVP) K-30 0,4% diperoleh ukuran partikel 638,7 nm menunjukkan peningkatan laju disolusi empat kali lipat dibanding ABZ aslinya (Krishna and Rajesh, 2012). Penambahan surfaktan ke permukaan partikel yang sebelumnya distabilkan dengan polimer nonionik memungkinkan cakupan permukaan yang lebih baik sehingga dapat menurunkan partikel dan meningkatkan stabilitas (Yadollahi, Vasilev dan Simovic, 2015; Jacob, Nair dan Shah, 2020).

Penelitian ini berfokus pada studi pendahuluan untuk menemukan formula nanosuspensi ABZ terbaik menggunakan desain faktorial. Variabel respon yang digunakan meliputi ukuran partikel dan indeks polidispersitas. Desain faktorial pada penelitian ini menggunakan tiga level dua faktor, data eksperimen yang disajikan lebih banyak sehingga persamaan regresi yang dihasilkan lebih akurat dibanding faktorial dua level. Pengolahan statistika dilakukan menggunakan aplikasi minitab<sup>®</sup> 19.

## **1.2 Identifikasi Masalah**

1. Bagaimanakah karakteristik nanosuspensi albendazol dengan kombinasi polimer PVP K-30 dan surfaktan DG dilihat dari parameter ukuran partikel dan indeks polidispersitas?
2. Manakah formula kombinasi polimer PVP K-30 dan surfaktan DG yang menghasilkan nanosuspensi albendazol dengan ukuran partikel dan indeks polidispersitas terbaik berdasarkan desain faktorial?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui karakteristik nanosuspensi albendazol dengan kombinasi polimer PVP K-30 dan surfaktan DG dilihat dari parameter ukuran partikel dan indeks polidispersitas.
2. Mengetahui formula kombinasi polimer PVP K-30 dan surfaktan DG yang menghasilkan nanosuspensi albendazol dengan ukuran partikel dan indeks polidispersitas terbaik berdasarkan desain faktorial.

### **1.4 Kegunaan Penelitian**

Memberikan data dan informasi hasil eksperimen mengenai pengaruh formula kombinasi polimer PVP K-30 dan surfaktan DG terhadap pembentukan nanosuspensi albendazol untuk memperkaya informasi yang berguna sebagai dasar pemahaman pengembangan bentuk sediaan albendazol kedepannya.

### **1.5 Metode Penelitian**

Penelitian akan dilakukan secara eksperimental di laboratorium menggunakan sonikator dengan tahapan berikut :

1. Melakukan orientasi formula menggunakan ultrasonikasi.
2. Melakukan optimasi formula terhadap kombinasi polimer PVP K-30 dan surfaktan DG menggunakan desain faktorial tiga level.
3. Melakukan formulasi nanosuspensi albendazol menggunakan ultrasonikasi berdasarkan optimasi formula yang diperoleh dari desain faktorial tiga level pada minitab<sup>®</sup>19.

4. Melakukan karakterisasi nanosuspensi 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 dan indeks polidispersitas yang telah didapatkan dari hasil karakterisasi.
6. Melakukan uji konfirmasi dan pengukuran potensial zeta terhadap formula optimum berdasarkan pengolahan data pada minitab<sup>®</sup> 19.

#### **1.6 Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Analisis Farmasi Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran; dan Laboratorium Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi. Penelitian dilakukan dalam rentang Juni 2022 – November 2022.