

BAB I.

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perkembangan dalam dunia pengobatan telah terjadi dengan cukup cepat. Salah satu perkembangan tersebut adalah adanya sediaan berbentuk nanokristal. Nanokristal merupakan kristal yang memiliki ukuran sangat kecil, tidak melebihi 1000 nanometer atau hanya pada rentang nanometer saja dengan partikel yang memiliki karakteristik seperti kristal. Nanokristal terbentuk dalam keadaan murni tanpa adanya molekul pembawa yang biasanya distabilkan dengan menggunakan stabilisator polimer sterik atau surfaktan. Nanokristal yang dibuat dalam media cair serta ditambahkan surfaktan disebut dengan nanosuspensi (Gigliobianco dkk., 2018; Patra dkk., 2018). Media cair yang dapat digunakan untuk membuat nanosuspensi adalah air atau pelarut berair atau pelarut tidak berair (Du dkk., 2015; Junyaprasert & Morakul, 2015).

Proses pembuatan nanokristal terbagi menjadi *top-down* dan *bottom-up*. *Top-down* merupakan pendekatan yang dilakukan dengan cara mengubah partikel berukuran besar menjadi lebih kecil. Contoh dari pendekatan ini adalah prosedur penggilingan dengan homogenisasi pada tekanan yang lebih tinggi. Sedangkan *bottom-up* adalah pendekatan yang dilakukan dengan cara membuat partikel berukuran nano dari bentuk larutan dengan cara menambahkan non pelarut ke dalam larutan tersebut sehingga terjadi pengendapan. Contoh dari pendekatan ini

adalah sono-kristalisasi, presipitasi, teknologi presipitasi terkontrol gravitasi tinggi dan teknik pencampuran vortex multi-inlet (Junyaprasert & Morakul, 2015).

Nanokristal ini memiliki kelebihan yaitu dapat memperbaiki obat dengan kelarutan di dalam air yang buruk, meningkatkan kecepatan disolusi, meningkatkan kelengketan obat ke membran permukaan atau sel, muatan obat yang tinggi, penggunaan larutan organik yang sedikit, serta peningkatan stabilitas dan penurunan toksisitas. Nanokristal mulai banyak dikembangkan karena terdapat banyak pengembangan mikronisasi dengan hasil yang kurang memuaskan dalam aspek bioavailabilitasnya dan diduga dapat membuat obat masuk ke dalam unit yang lebih kecil di dalam tubuh jika dibandingkan dengan partikel yang berukuran lebih besar. Nanokristal juga dapat dibuat untuk digunakan pada berbagai rute pemberian obat (Abdassah, 2017; Ahuja dkk., 2015; Gigliobianco dkk., 2018; Patra dkk., 2018; Saini & Kumar, 2018). Selain itu, pembuatan nanokristal juga memiliki kelebihan lain yaitu metode produksi yang sederhana dan kemampuannya untuk dikembangkan menjadi bentuk sediaan lain seperti tablet, pelet, dan kapsul (Yadollahi dkk., 2015).

Penurunan ukuran partikel yang dilakukan pada penelitian nanosuspensi, memiliki potensi mengubah sifat fisikokimia bahan aktif farmasi yang dapat mempengaruhi stabilitas. Karena suspensi merupakan partikel padat yang tidak larut dan hanya terdispersi di dalam pelarutnya, maka partikel padat tersebut pun dapat kembali mengendap pada bagian dasar wadah jika didamkan pada waktu tertentu. Pengendapan yang terjadi dapat menyebabkan partikel kembali memadat

dan mengeras sehingga partikel tersebut akan sulit terdispersi kembali. Agar partikel tidak mengendap, maka dapat ditambahkan zat stabilisator yang dapat meningkatkan kekentalan seperti surfaktan, polimer, tanah liat, gula, maupun poliol. Contoh polimer yang dapat digunakan adalah HPMC, PVP, PLGA, dan lain-lain. Sedangkan surfaktan yang dapat digunakan adalah SLS, Poloxoamer, dan lain-lain (Cortés dkk., 2021; Hoda dkk., 2017).

Stabilisator juga dapat digunakan secara bersamaan seperti kombinasi antara polimer dan surfaktan. Penggunaan stabilizer kombinasi umumnya menyebabkan ukuran partikel yang terbentuk menjadi lebih kecil serta lebih stabil jika dibandingkan dengan stabilizer tunggal. Selain itu, penggunaan surfaktan dengan konsentrasi yang rendah tidak dapat mencegah terjadinya aglomerasi. Aglomerasi merupakan keadaan dimana partikel-partikel saling mendekat untuk mengurangi energi bebas. Tetapi jika konsentrasi surfaktan terlalu tinggi maka akan menyebabkan partikel berukuran kecil banyak terlarut sehingga terjadi nukleasi pada permukaan partikel dan terjadi *Ostwald rippening* atau perubahan struktur partikel menjadi lebih besar (Dzakwan & Priyanto, 2020; Knieke dkk., 2013; Verma dkk., 2011).

Surfaktan yang akan digunakan dalam penelitian kali ini, adalah stabilisator kombinasi antara polimer *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC) KS7020S dengan surfaktan desil glukosida (DG) dengan variasi konsentrasi. Hidroksi propil metil selulosa merupakan salah satu polimer yang sering digunakan. Kelebihan dari HPMC diantaranya adalah harganya yang murah, aman, tahan terhadap enzim,

stabil pada pH 3-11, serta sifatnya yang non ionik. HPMC juga memiliki sifat aktif permukaan yang memadai serta titik leleh yang tinggi jika dibandingkan dengan polisorbat dan poloxamer (Hecq et al., 2005; Mohamed et al., 2013). Sedangkan desil glukosida merupakan surfaktan non ionik yang berasal dari reaksi antara glukosa dari tepung dengan lemak alkohol dekanol dari kelapa (Azzahrah dkk., 2022). Selain itu, polimer HPMC dan surfaktan desil glukosida digunakan pada penelitian ini karena belum ditemukannya jurnal yang membahas tentang pembuatan nanosuspensi menggunakan kedua zat ini.

Bahan aktif yang digunakan pada penelitian ini adalah albendazol. Albendazol digunakan karena obat ini termasuk ke dalam BCS kelas II, dimana kelarutan dari obat ini di dalam air sangat rendah. Terdapat sebuah penelitian yang telah membuat nanosuspensi albendazol dengan menggunakan metode *bottom up* berdasarkan rekristalisasi netralisasi asam-basa dengan asam malat dan polivinil alkohol (PVA). Hasil dari penelitian tersebut adalah didapatkan kristal berukuran $508 \pm 11,9$ nano dengan PDI $0,28 \pm 0,001$ dan potensial zeta $2,30 \pm 0,44$. Selain itu, didapatkan juga bukti bahwa penurunan ukuran partikel ini dapat meningkatkan kelarutan albendazol di dalam air sebesar 118 kali lebih besar (Liang dkk., 2022). Berdasarkan fakta tersebut, pengembangan albendazol menjadi menarik untuk dilakukan lebih lanjut dengan menggunakan metode dan bahan tambahan yang berbeda serta tanpa menggunakan pelarut organik. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dibuat nanosuspensi albendazol dengan menggunakan metode ultrasonikasi.

Ultrasonikasi merupakan metode pembuatan nanokristal yang memanfaatkan *ultrasound* intensitas tinggi untuk menghasilkan partikel berukuran nanometer akibat dari efek kavitasi. Kelebihan dari metode ini adalah cepat, aman, efisien, penggunaan ruang yang sedikit, biaya yang relatif rendah, mudah dikombinasikan dengan metode lain, serta dapat mengontrol ukuran dan morfologi dari partikel yang terbentuk (Hielscher, 2005; Koshani & Jafari, 2019; Partheniadis dkk., 2021).

Untuk memastikan bahwa albendazol sudah terbentuk menjadi nanokristal, dilakukan pengukuran dengan menggunakan *nanoparticle analyzer*. Instrumen ini dapat digunakan untuk mengukur ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta dari suatu sediaan cair. Diantara pengukuran tersebut, ukuran partikel termasuk ke dalam parameter yang penting dalam menentukan nasib partikel, dimana ukuran partikel memiliki pengaruh terhadap efek dari pengobatan nano. Suatu sediaan dapat dikategorikan sebagai pengobatan nano jika ukuran partikelnya berada pada rentang 1-1000 nm. Partikel yang memiliki ukuran dibawah 500 nm dapat menembus jaringan epitel pada usus. Selain itu, formulasi yang baik, aman, stabil, dan efisien ditunjukkan dengan homogenya nano partikel dalam ukuran tertentu yang digambarkan oleh indeks polidispersitas (Barar, 2017; Danaei dkk., 2018; Nugroho dkk., 2020).

Untuk memudahkan penentuan konsentrasi dari formula yang akan dibuat, digunakan *software* Minitab®19.0. *Software* ini merupakan salah satu alat bantu analisis data statistik untuk mempermudah dan mempercepat pengolahan data.

Kelebihan dari Minitab®19.0 adalah ramah bagi pemula, memiliki sistem pengolahan data yang serbaguna, murah, dan hanya membutuhkan sedikit ruang pada memori laptop (Puspita Anggraeni dkk., 2022; Susanti dkk., 2020).

1.2 Identifikasi Masalah

1. Bagaimana karakteristik dari nanosuspensi albendazol dengan kombinasi polimer HPMC KS7020S dan surfaktan DG dilihat dari parameter ukuran partikel dan indeks polidispersitas?
2. Manakah formula kombinasi yang menghasilkan nanosuspensi albendazol dengan ukuran partikel dan indeks polidispersitas terbaik berdasarkan desain faktorial?

1.3 Tujuan Masalah

1. Mengetahui karakteristik dari nanosuspensi albendazol dengan kombinasi polimer HPMC KS7020S dan surfaktan DG dilihat dari parameter ukuran partikel dan indeks polidispersitas.
2. Mengetahui formula kombinasi yang menghasilkan nanosuspensi albendazol dengan ukuran partikel dan indeks polidispersitas terbaik berdasarkan desain faktorial.

1.4 Kegunaan Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk memberikan data dan informasi terkait pengaruh kombinasi polimer HPMC KS7020S dengan surfaktan DG terhadap pembentukan nanosuspensi albendazol yang dapat dimanfaatkan sebagai dasar pemahaman untuk pengembangan bentuk sediaan albendazol kedepannya.

1.5 Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan metode eksperimental di dalam laboratorium melalui tahapan-tahapan kerja sebagai berikut:

1. Melakukan orientasi formula menggunakan ultrasonikasi.
2. Melakukan optimasi formula terhadap kombinasi polimer HPMC KS7020S dan surfaktan DG menggunakan desain faktorial tiga tingkat.
3. Melakukan formulasi nanosuspensi albendazol menggunakan ultrasonikasi berdasarkan hasil optimasi formula yang telah diperoleh dari desain faktorial tiga tingkat.
4. Melakukan karakterisasi nanosuspensi berupa pengukuran ukuran partikel dan indeks polidispersitas dari kesembilan formula yang telah dibuat berdasarkan hasil optimasi.
5. Melakukan analisis data terhadap parameter ukuran partikel dan indeks polidispersitas yang telah didapatkan dari karakterisasi.
6. Melakukan uji konfirmasi dan pengukuran potensial zeta terhadap formula terbaik berdasarkan pengolahan data menggunakan *software* Minitab®19.0.

1.6 Lokasi dan Waktu Penelitian

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