

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Rutin merupakan salah satu senyawa flavonoid penting yang memiliki efek farmakologi seperti antikanker, antitumor, anti-inflamasi, dan anti-trombosis (Ran *et al.*, 2015). Rutin juga memiliki aktivitas nefroprotektif karena memiliki sifat antioksidan yang kuat (Arjumand, Seth and Sultana, 2011). Namun, senyawa Rutin memiliki keterbatasan berupa rendahnya kelarutan Rutin dalam air sehingga menyebabkan parameter farmakokinetika Rutin menjadi buruk dan bioavailabilitasnya menjadi rendah (20%). Sifat kelarutan Rutin yang buruk akan berdampak pada kebutuhan dosis yang tinggi, mudahnya terdegradasi, dan laju disolusi yang lambat (Sharma *et al.*, 2013). Keterbatasan Rutin ini dapat menimbulkan hambatan dalam pemanfaatannya dalam pengembangan sediaan oral (Singh *et al.*, 2012).

Berbagai upaya telah dilakukan untuk mengatasi keterbatasan senyawa obat agar sifat kelarutannya dapat meningkat. Salah satu pendekatan yang dilakukan adalah pengembangan sistem dispersi padat untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi melalui pelarutan dalam suatu matriks yang bersifat inert. Namun, pembuatan sistem dispersi padat memiliki kekurangan terkait ketidakstabilan sediaan seiring berjalannya waktu karena ketahanannya yang menurun terhadap lembap dan suhu sehingga sediaan menjadi lengket (Chivate *et al.*, 2012). Pendekatan lain adalah pembentukan kompleks siklodekstrin (Brewster and Loftsson, 2007). Namun, siklodekstrin dapat mempengaruhi efek farmakologi bahan obat sehingga aktivitasnya dapat terganggu (Medicines Agency, 2017).

Dari berbagai keterbatasan dari teknik peningkatan kelarutan yang telah dilakukan, nanosuspensi merupakan teknik yang semakin banyak digunakan untuk mengubah dan meningkatkan sifat farmakokinetik dan farmakodinamik berbagai jenis molekul obat (Mohanraj and Chen, 2006). Nanosuspensi merupakan sistem penghantaran obat yang terdiri atas bahan aktif yang dijejek dalam matriks polimer sebagai fase terdispersi dengan ukuran partikel sekitar 100 hingga 1000 nm. Pada umumnya, sistem nanosuspensi ditambahkan *stabilizer* untuk meningkatkan stabilitas fisik nanosuspensi (Liu *et al.*, 2012). Sistem

nanosuspensi menjadi salah satu teknologi pengembangan obat alternatif khususnya bagi obat yang memiliki kelarutan buruk. Selain dapat meningkatkan kelarutan, sistem nanosuspensi dapat pula meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas obat yang tidak larut air sehingga efek farmakologi obat dapat dihasilkan dengan baik (Mauludin and Müller, 2013).

Metode yang digunakan untuk membuat sistem nanosuspensi dibagi menjadi 2 kelas besar berdasarkan prinsip produksinya, yaitu metode *bottom-up* dan metode *top-down*. Salah satu contoh metode *bottom-up* adalah metode nanopresipitasi (Purkayastha and Hossian, 2019). Metode nanopresipitasi adalah teknik yang paling umum digunakan untuk memproduksi polidispersi nanosuspensi yang kecil dan rendah (Fessi *et al.*, 1989). Dalam pembuatan nanosuspensi, polimer dilarutkan ke dalam pelarut organik lalu dimasukkan ke dalam larutan yang mengandung surfaktan sebagai *stabilizer* sehingga akan dihasilkan suspensi koloid (K.S. Yadav *et al.*, 2012). Pembuatan nanosuspensi dengan metode nanopresipitasi cocok untuk bahan aktif obat yang bersifat hidrofobik seperti Rutin (Yadav, Mishra and Mishra, 2012)

Dalam pembuatan nanosuspensi, berbagai macam polimer dapat digunakan untuk formulasi sediaan obat guna meningkatkan efikasi dan menurunkan efek samping yang tidak diinginkan. Karakteristik polimer yang dapat digunakan adalah yang mampu mengontrol parameter formulasi, seperti pelepasan obat dan stabilitas obat (Asfour and Mohsen, 2018). Salah satu polimer yang sering digunakan untuk membuat sistem nanosuspensi adalah polimer polimetakrilat seperti Eudragit S100 (Jana *et al.*, 2014). Eudragit S100 adalah derivat ko-polimer asam metakrilat dan metil metakrilat (1:2). Pada umumnya, Eudragit S100 digunakan sebagai formulasi sediaan obat dengan pelepasan yang terkontrol dan berkelanjutan (Kumar *et al.*, 2014). Penggunaan polimer Eudragit S100 sebagai matriks dapat mencegah bahan aktif obat terdegradasi pada lambung karena Eudragit S100 memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah pada pH asam akibat adanya ikatan hidrogen antara gugus hidroksil dari gugus karboksilat dan oksigen karbonil dari gugus ester pada molekul polimer sehingga kerapatan polimer dan permeabilitas polimer akan berkurang. Hal ini menyebabkan pelepasan bahan aktif obat yang terenkapsulasi di dalam polimer menjadi lebih kecil (El-Kamel *et al.*, 2001).

Selain penggunaan polimer, bahan tambahan lain yang digunakan untuk membuat obat dengan sistem nanosuspensi adalah surfaktan. Surfaktan (*surface active agent*) merupakan molekul amfipatik yang terdiri atas gugus hidrofilik dan hidrofobik. Penambahan surfaktan dapat menurunkan tegangan antar muka antara bahan obat dengan pembawanya sehingga kelarutan bahan obat akan meningkat (Allen and Ansel, 2014). Poloksamer adalah salah satu jenis surfaktan nonionik yang banyak digunakan sebagai agen pembantu untuk melarutkan bahan aktif obat (Rowe *et al.*, 2009). Salah satu jenis Poloksamer yang paling sering digunakan adalah Poloksamer 188. Poloksamer 188 memiliki gugus polioksietilen (POE) yang bersifat hidrofilik dan gugus polioksipropilen (POP) yang bersifat hidrofobik (Passerini *et al.*, 2002). Penambahan Poloksamer 188 sebagai surfaktan dapat meningkatkan stabilitas nanosuspensi dengan mencegah terjadinya agregasi partikel (Mishra *et al.*, 2009).

Berdasarkan hal di atas, maka pengembangan formulasi Rutin dalam bentuk nanosuspensi berpotensi sangat besar dalam mengatasi masalah kelarutan dan bioavailabilitas Rutin sebagai bahan obat dengan berbagai khasiat farmakologi nefroprotektif. Penelitian ini dilakukan untuk memformulasi, membuat dan mengkarakterisasi sifat fisik nanosuspensi Rutin. Pertama, merancang 2 formula berbeda sediaan nanosuspensi Rutin dengan komposisi polimer Eudragit S100 yang berbeda. Selanjutnya, pembuatan nanosuspensi Rutin akan dilakukan dengan metode nanopresipitasi. Setelah sediaan selesai dibuat, akan dilakukan evaluasi terkait karakteristik fisik, uji pelepasan, dan uji toksisitas nanosuspensi Rutin. Evaluasi karakteristik fisik nanosuspensi Rutin meliputi ukuran partikel, analisis FT-IR (*Fourier Transforms Infrared*), analisis dengan mikroskop cahaya, dan analisis DSC (*Dynamic Light Scattering*). Pengujian lain terhadap nanosuspensi Rutin meliputi %EE (*Entrapment Efficiency*), %DL (*Drug Loading*), dan profil pelepasan.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi Eudragit S100 terhadap karakteristik fisika kimia nanosuspensi Rutin meliputi ukuran partikel, gambaran mikroskopik, sifat termal, gugus fungsi, %EE, dan %DL dari nanosuspensi Rutin yang dibuat dengan perbandingan berat Rutin : Eudragit S100 : Poloksamer 188 (1:5:2 dan 1:10:2)?

2. Bagaimana pengaruh konsentrasi Eudragit S100 terhadap profil pelepasan dari nanosuspensi Rutin yang dibuat dengan perbandingan berat Rutin : Eudragit S100 : Poloksamer 188 (1:5:2 dan 1:10:2)?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengevaluasi pengaruh konsentrasi Eudragit S100 terhadap karakteristik fisika kimia nanosuspensi Rutin meliputi ukuran partikel, gambaran mikroskopik, sifat termal, gugus fungsi, %EE, dan %DL dari nanosuspensi Rutin yang dibuat dengan perbandingan berat Rutin : Eudragit S100 : Poloksamer 188 (1:5:2 dan 1:10:2).
2. Mengevaluasi pengaruh konsentrasi Eudragit S100 terhadap profil pelepasan dari nanosuspensi Rutin yang dibuat dengan perbandingan berat Rutin : Eudragit S100 : Poloksamer 188 (1:5:2 dan 1:10:2).

1.4. Manfaat Penelitian

Dengan adanya penelitian ini, diharapkan dapat memberikan gambaran dan informasi mengenai penyusunan formula serta pembuatan sistem nanosuspensi untuk bahan aktif Rutin dan senyawa obat lainnya guna meningkatkan bioavailabilitas dan efektivitas senyawa obat.