

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Permasalahan

Rutin (Rutinoside, Quercetin-3-O-rutinoside) memiliki nama IUPAC 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopyranosyloxy]-4H-chromen-4-one merupakan golongan polifenolik flavonoid (Koval *et al.*, 2014). Rutin banyak ditemukan pada tanaman seperti gandum kuda, *passion flower*, apel, teh dan *Ginkgo biloba* (Nassiri-Asl *et al.*, 2013). Nama rutin didapatkan dari tanaman *Ruta graveolens* yang juga mengandung senyawa rutin. Secara kimiawi rutin merupakan glikosida yang terdiri dari quercetin aglikon flavonol bersama dengan disakarida rutinose. Rutin dalam pengembangannya telah menunjukkan sejumlah aktivitas farmakologis, termasuk aktivitas antioksidan, hepatoprotektif, antidiabetik, antikarsinogenik, neuroprotektif, kardioprotektif, dan nefroprotektif (Ganeshpurkar and Saluja, 2017). Dosis lazim rutin rute peroral adalah 500 – 2000 mg perhari, dan aman digunakan terus menerus hingga 6 bulan (Gullón *et al.*, 2017).

Rutin merupakan serbuk kristal kuning, tidak berbau, kurang larut dalam air dan larut dalam pelarut organik seperti metanol (Abualhasan *et al.*, 2017) yang diabsorpsi oleh dinding usus halus (Koval *et al.*, 2014). Kelemahan terbesar rutin adalah keterbatasannya untuk melarut dalam air, bioavailabilitasnya yang buruk, serta stabilitas dan permeabilitas membran yang terbatas (Gullón *et al.*, 2017). Saat dilakukan uji metabolisme pada tikus, ditemukan hanya 2,5% rutin yang diabsorpsi melalui usus (Carbonaro and Grant, 2005). Rutin diklasifikasikan dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) Kelas II (Hitendra and Bhalkar, 2017) namun menurut beberapa penelitian rutin diklasifikasikan dalam BCS Kelas III (Truzzi *et al.*, 2021). Dalam rangka meningkatkan bioavailabilitas pada BCS Kelas II dapat dilakukan berbagai metode seperti pengecilan ukuran partikel, modifikasi habit kristal, dispersi obat dalam pembawa, kompleksasi dengan siklodekstrin, menggunakan surfaktan (Hitendra and Bhalkar, 2017), nanokristal, nanokapsul, nanoemulsi, liposom, SLN dan NLC (Gullón *et al.*, 2017).

Sudah banyak upaya pendekatan yang dilakukan untuk mengatasi masalah kelarutan rutin, namun masih banyak keterbatasan pada metode lainnya. Misalnya nanokristal membutuhkan instrumen yang mahal dan kestabilan nanokristal bergantung pada stuktur molekuler bahan tersebut (Saini and Kumar, 2018). Mikroemulsi membutuhkan surfaktan dalam kadar tinggi dan tidak stabil dalam perubahan lingkungan. Nanoemulsi mengalami *Ostwald ripening*, flokulasi, *creaming*, *gelling*, dan agregasi partikel selama penyimpanan (Tamjidi *et al.*, 2013). SLN memiliki kecenderungan untuk terjadi gelasi, pertumbuhan ukuran partikel lipid seiring waktu penyimpanan (Naseri *et al.*, 2015), dan transisi polimorfik kristal (Tamjidi *et al.*, 2013). Liposom memiliki biaya tinggi, dan memungkinkan adanya kebocoran obat (Tamjidi *et al.*, 2013). Dari semua teknik yang telah dipaparkan, nanosuspensi merupakan metode yang pada akhir-akhir ini sedang menarik perhatian dan banyak digunakan pada banyak penelitian ini untuk meningkatkan kelarutan senyawa obat.

Nanosuspensi merupakan dispersi partikel obat koloidal sub-mikron (ukuran $< 1\mu\text{m}$) yang terdispersi dalam air distabilkan oleh surfaktan dan polimer. Contoh rute nanosuspensi adalah oral, topikal, parenteral, okular, dan pulmonal (Prabhakar and Bala Krishna, 2011). Nanosuspensi dapat digunakan untuk bahan yang tidak larut air namun larut pada lemak (log P besar). Nanosuspensi dapat memperbaiki bioavailabilitas oral yang buruk dengan mengecilkan ukuran partikel padatan bahan aktif akan meningkatkan luas permukaan yang mempengaruhi laju disolusi suatu obat berdasarkan rumus Noyes-Whitney (Rabinow, 2004), serta mengubah farmakokinetik bahan obat dengan meningkatkan keamanan dan efikasi obat (Prabhakar and Bala Krishna, 2011). Beberapa kelebihan nanosuspensi adalah obat tidak harus dalam bentuk terlarut, dapat menurunkan volume administrasi dalam dosis besar karena obat masih dalam bentuk padatan, sediaan nanosuspensi relatif stabil secara fisikokimia, dan nanosuspensi dapat memberikan penargetan pasif (Prabhakar and Bala Krishna, 2011). Penggunaan formula nanosuspensi juga memiliki kelemahan seperti kendala manufaktur dan resiko sedimentasi.

Dalam pembuatan nanosuspensi, dibutuhkan polimer dan surfaktan. Salah satu polimer yang banyak digunakan adalah Eudragit L100 atau Asam Polimetakrilat. Eudragit L100 merupakan kopolimer nonionik yang non toksik dan non iritan, larut pada pH netral sampai basa lemah (pH 6-7) dan tahan terhadap asam lambung

(Rowe *et al.*, 2009). Penggunaan Eudragit L100 untuk penjebakan senyawa aktif dan mempertahankan ukurannya agar seragam. Eudragit L100 merupakan polimer yang sensitif terhadap pH. Eudragit L100 tahan terhadap keasaman lambung dan larut pada cairan usus (pH 6). Eudragit L100 digunakan secara luas dalam industri farmasi sebagai pelindung bahan aktif terhadap cairan lambung atau untuk sistem penghantaran obat yang memiliki target pelepasan di usus (Moustafine *et al.*, 2005). Dari kelebihan tersebut, Eudragit L100 memiliki potensi sebagai polimer dalam pengembangan nanosuspensi rutin yang dirancang untuk diabsorpsi di usus.

Dalam pembuatan nanosuspensi biasanya juga ditambahkan surfaktan. Surfaktan yang digunakan dalam pembuatan nanosuspensi memiliki banyak jenis, baik ionik maupun nonionik. Poloxamer 188 merupakan salah satu surfaktan non-ionik yang banyak digunakan. Poloxamer 188 merupakan senyawa yang lazim digunakan sebagai agen pengemulsi dan agen pelarut bersifat non toksik dan non iritan yang mudah larut air dan etanol 95% (Rowe *et al.*, 2009). Bagian inti struktur Poloxamer 188 bersifat hidrofobik, bagian rantai luar bersifat hidrofilik (Braun, 2011). Penggunaan Poloxamer sebagai surfaktan untuk memperkecil tegangan permukaan antar bahan obat dengan air yang diharapkan dapat meningkatkan kelarutannya dalam air (*solubilizing agent*), menghindari agregasi, dan juga sedimentasi pada sediaan nanosuspensi.

Berdasarkan uraian yang telah dipaparkan, pengembangan formulasi rutin dalam bentuk nanosuspensi memiliki potensi yang sangat besar dalam mengatasi masalah kelarutan dan bioavailabilitas rutin yang rendah sebagai bahan obat yang memiliki berbagai khasiat farmakologis. Penelitian ini dilakukan untuk memformulasi, membuat dan mengkarakterisasi sifat fisik nanosuspensi rutin. Nanosuspensi rutin akan dibuat dengan polimer Eudragit L100 dan surfaktan Poloxamer 188. Pada penelitian ini akan dilakukan karakterisasi fisika kimia terhadap nanosuspensi yang dibuat, meliputi evaluasi ukuran partikel, *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR), *Scanning Electron Microscopy* (SEM), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Profil disolusi meliputi uji *Entrapment Efficiency* (EE%), *Drug Loading* (%DL), dan uji disolusi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi Eudragit L100 dalam nanosuspensi yang dibuat dengan perbandingan berat rutin : Eudragit L100 : Poloxamer 188 (1:5:2 dan 1:10:2) terhadap karakteristik fisika kimia meliputi morfologi, kristalinitas, dan sifat termal dari nanosuspensi rutin?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi Eudragit L100 dalam nanosuspensi dengan perbandingan berat rutin : Eudragit L100 : Poloxamer 188 (1:5:2 dan 1:10:2) terhadap profil disolusi meliputi *Entrapment Efficiency* (EE%), *Drug Loading* (%DL), dan uji disolusi dari nanosuspensi rutin?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh konsentrasi Eudragit L100 dalam nanosuspensi yang dibuat dengan perbandingan berat rutin : Eudragit L100 : Poloxamer 188 (1:5:2 dan 1:10:2) terhadap karakteristik fisika kimia meliputi morfologi, kristalinitas, dan sifat termal dari nanosuspensi rutin?
2. Menentukan pengaruh konsentrasi Eudragit L100 dalam nanosuspensi dengan perbandingan berat rutin : Eudragit L100 : Poloxamer 188 (1:5:2 dan 1:10:2) terhadap profil disolusi meliputi *Entrapment Efficiency* (EE%), *Drug Loading* (%DL), dan uji disolusi dari nanosuspensi rutin?

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini menghasilkan formulasi rutin dalam bentuk nanosuspensi dengan polimer eudragit L100 dan surfaktan poloxamer 188 yang dapat memperbaiki kelarutan yang terlihat dari perubahan sifat fisika kimia dan profil disolusi nanosuspensi rutin.