

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Permasalahan

Rutin merupakan flavonoid yang berasal dari tumbuhan *Eucalyptus marcorincha*, *Nicotina tobacum*, *Saphora japonica* dan *Fagopyum esculentum*. Rutin juga dapat ditemukan pada sari buah, kulit dan daging buah jeruk, kismis, apel dan sayur-sayuran dengan banyak manfaat terapeutik (Setiawan Yusuf dan Untari, 2005). Rutin merupakan metabolit sekunder yang terkadang disebut juga sebagai rutoside, quercetin-3-O- rutoside, sophorin atau vitamin P. Rutin banyak digunakan pada terapi untuk mengobati wasir, varises bahkan sebagai anti kanker (Semwal *et al.*, 2021). Selain itu, rutin juga banyak digunakan sebagai nefroprotektif dan juga berpotensi untuk pencegahan penyakit ginjal (Korkmaz and Kolankaya, 2013).

Namun demikian, rutin memiliki kelemahan pada kelarutannya dalam air yang mengakibatkan penggunaan klinisnya menjadi terbatas. Rutin memiliki kelarutan yang buruk sehingga digolongkan ke dalam golongan *biopharmaceutics classification system* (BCS) kelas II (Torres-Flores *et al.*, 2019).

Banyak upaya lain yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan suatu senyawa yang buruk. Beberapa pendekatan yang telah dilakukan dalam memperbaiki sifat kelarutan senyawa antara lain : kompleksasi, kokristalisasi, dispersi padat, pengecilan ukuran partikel, campuran eutektik, derivatisasi dan *Self-emulsifying Drug Delivery Systems* (SEDDS), dan nanosuspensi. Masing-masing metode ini memiliki kekurangan dan kelebihan. Kompleksasi merupakan metode yang di peruntukan obat dengan sifat hidrofobik, dimana ikatan kompleks dibentuk antara bahan obat dengan pembawanya. Ukuran dan struktur senyawa obat dapat mempengaruhi ikatan yang terbentuk, sehingga tidak semua bahan obat dapat dikompleksasi. Pada dispersi padat, pembentukan struktur amorf dari obat dapat meningkatkan kelarutan karena bahan obat menjadi lebih mudah terbasahi dan struktur yang poros memudahkan proses kelarutan. Namun demikian, dalam dispersi padat, perlu perhatian khusus pada suhu dan kelembapan saat proses produksi berlangsung untuk menghindari terjadinya rekristalisasi. Pendekatan lain adalah dengan memodifikasi *crystal habit* dengan teknik kokristalisasi. Derivatisasi digunakan pada obat yang berbentuk *pro-drug*. Metode peningkatan kelarutan untuk molekul obat yang berbentuk minyak dilakukan dengan

menggunakan *Self-emulsifying Drug Delivery Systems* (SEDDS) (Apsari and Chaerunisa, 2020).

Nanosuspensi merupakan pendekatan yang banyak menarik perhatian dalam implementasinya untuk meningkatkan kelarutan bahan obat. Sistem nanosuspensi pada formulasi sistem penghantaran obat dapat untuk mengontrol sifat permukaan partikel, ukuran partikel, dan pelepasan obat. Hal ini dimaksudkan untuk mendapatkan pelepasan obat yang optimal serta meminimalkan terjadinya efek samping. Nanosuspensi merupakan dispersi koloid submikron dari partikel obat berukuran nano yang digunakannya surfaktan sebagai penstabil. Pembuatan sistem nanosuspensi sangat cocok digunakan untuk mengatasi masalah kelarutan obat yang kurang dalam air maupun media lipid dan permeabilitas yang buruk. Selain itu, nanosuspensi dapat meningkatkan kadar plasma dengan cepat. Nanosuspensi dapat diliofilisasi dan menjadi matriks padat. Pemuatan obat yang lebih tinggi dapat dicapai dan pengurangan dosis bisa dimungkinkan dengan sistem nanosuspensi. Dapatnya meningkatkan stabilitas fisik dan kimia obat serta nanosuspensi dapat menyediakan penargetan obat pasif (Agrawal and Patel, 2011).

Pada pembuatan nanosuspensi, banyak digunakan polimer dalam formulasinya (Asfour and Mohsen, 2018). Metode presipitasi atau disebut metode perpindahan pelarut, merupakan metode yang banyak digunakan dalam pembuatan nanosuspensi. Metode presipitasi ini bekerja dengan cara menjebak molekul obat didalam nanopartikel polimer (Torres-Flores *et al.*, 2019).

Pada sistem nanosuspensi, partikel berupa koloid padat dengan ukuran 1 – 1000 nm. Nanosuspensi umumnya akan terbentuk secara spontan pada saat larutan obat dalam pelarut organik dicampur dengan air membentuk dispersi koloid. Pemilihan metode nanosuspensi ini juga dapat digunakan pada senyawa seperti rutin untuk meningkatkan kelarutan serta bioavailabilitasnya yang kurang baik (Asfour and Mohsen, 2018).

Pada pembuatan nanosuspensi, bisa digunakan polimer sebagai matriks penjebak bahan obat. Salah satu polimer yang banyak mendapatkan perhatian dalam penelitian sejenis adalah Eudagrit L100. Polimer ini memiliki basis kopolimer asam metakrilat dan metil metakrilat dengan perbandingan 1:2. Penggunaan eudagrit bergantung pada pH lokasi kerja obat yang akan dituju baik pada lambung maupun pada usus (Moustafine *et al.*, 2008). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, eudragit L100 memiliki hasil bahwa Eudragit L100 dapat mencegah terjadinya pelepasan obat pada

Stimulated Gastric Fluid (SGF) dan Simulated Intestinal Fluid (SIF). Eudagrit tipe L adalah eudagrit polianion. Eudagrit L100 biasanya digunakan sebagai enteric coated, namun bisa digunakan juga sebagai polimer anionik. Eudagrit L100 ini larut pada keadaan pH 6,0 hal ini dikarenakan terjadinya hidrasi ionisasi gugus karboksilat. Konsentrasi polimer dapat mempengaruhi viskositas larutan dimana jika konsentrasi polimer semakin besar maka viskositas larutan akan meningkat secara terus menerus. Eudagrit L100 dapat dipilih dalam penggunaan sistem nanosuspensi karena memiliki potensi untuk dikembangkan yang dirancang untuk diabsorpsi melalui usus (Moustafine *et al.*, 2008). Eudagrit L100 dapat membantu memperbaiki sistem penghantaran obat serta sebagai penyedia platform yang serbaguna untuk untuk adsorpsi permukaan protein (Nikam *et al.*, 2011).

Selain polimer, pembuatan nanosuspensi juga melibatkan penggunaan surfaktan. Poloksamer Surfaktan merupakan komponen yang penting dalam proses formulasi. Salah satu surfaktan yang sangat populer digunakan adalah dari golongan Poloksamer. Poloksamer tersusun dari poli etilen oksida (PEO) dan poli propilen oksida (PPO). Poloksamer 188 dan Poloksamer 407 adalah dua jenis Poloksamer yang paling umum atau sering digunakan, dimana kedua Poloksamer ini memiliki struktur kimia yang serupa namun memiliki berat molekul (BM) yang berbeda. Poloksamer 188 memiliki berat molekul (BM) sebesar 7680 – 9510 Da, sedangkan Poloksamer 407 memiliki berat molekul (BM) sebesar 9840 – 14600 H (Patel *et al.*, 2009). Pada Poloksamer 188 memiliki PEO hidrofilik sebesar 80 dan PPO hidrofobik 27, sedangkan pada Poloksamer 407 memiliki PEO hidrofilik 101 dan PPO hidrofobik 56. Poloksamer 188 dan Poloksamer 407 dapat larut dalam air pada suhu rendah dan akan membentuk gel pada suhu yang tinggi. Surfaktan dalam hal ini dapat membantu membatasi terjadinya laju rekristalisasi dengan cara meningkatkan ketercampuran obat dengan matriks (Patel *et al.*, 2009). Pada penggunaan surfaktan Poloksamer 407 secara tunggal dapat memfasilitasi memperbaiki kelarutan obat dan meningkatkan bioavailabilitas yang tidak baik. Penambahan tipe surfaktan yang lain dapat lebih optimal dalam hasil penggunaannya. Penambahan surfaktan Poloksamer 188 pada Poloksamer 407 dapat mendorong aksi Poloksamer 407 dengan mengoptimalkan suhu transisi serta dapat meningkatkan sifat bioadhesif. Kombinasi poloksamer ini juga dapat meningkatkan bioavailabilitas secara optimal (Dumortier *et al.*, 2006).

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. Penelitian ini dilakukan untuk memformulasi, membuat dan mengkarakterisasi sifat fisik nanosuspensi rutin. Nanosuspensi rutin yang akan dibuat menggunakan polimer Eudragit L100 dan kombinasi surfaktan Poloksamer 188 dan 407. Karakterisasi sifat fisika-kimia akan dilakukan meliputi analisis ukuran partikel, analisis interaksi molekul dengan FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), analisis morfologi dengan pengecekan mikroskop dan analisis sifat termal dengan DSC (Differential Scanning Calorimetry). Kemudian, dilakukan pula karakterisasi terkait %EE (% Encapsulation Efficiency) dan %Drug loading, dan uji pelepasan.

### 1.2 Rumusan Masalah

- a. Bagaimana pengaruh konsentrasi Eudragit L100 terhadap karakteristik fisika kimia nanosuspensi rutin meliputi ukuran partikel, morfologi, sifat termal, gugus fungsi, %EE, dan %DL dari nanosuspensi yang dibuat dengan perbandingan berat Rutin : Eudragit L100 : Poloksamer 188 : Poloksamer 407 (1:5:1:1) dan (1:10:1:1)?
- b. Bagaimana pengaruh konsentrasi Eudragit L100 terhadap profil pelepasan dari nanosuspensi Rutin yang dibuat dengan perbandingan berat Rutin : Eudragit L100 : Poloksamer 188 : Poloksamer 407 (1:5:1:1) dan (1:10:1:1)?

### 1.3 Tujuan Penelitian

- a. Menentukan pengaruh konsentrasi Eudragit L100 terhadap karakteristik fisika kimia nanosuspensi rutin meliputi ukuran partikel, morfologi, sifat termal, gugus fungsi, %EE, dan %DL dari nanosuspensi yang dibuat dengan perbandingan berat Rutin : Eudragit L100 : Poloksamer 188 : Poloksamer 407 (1:5:1:1) dan (1:10:1:1).
- b. Menentukan pengaruh konsentrasi Eudragit L100 terhadap profil pelepasan dari nanosuspensi Rutin yang dibuat dengan perbandingan berat Rutin : Eudragit L100 : Poloksamer 188 : Poloksamer 407 (1:5:1:1) dan (1:10:1:1).

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan efektifitas terapetik rutin serta dapat menjadi pertimbangan dalam formulasi senyawa rutin serta menjadikan inovasi baru untuk pengembangan proses produksi menggunakan bahan aktif senyawa rutin di masa yang akan mendatang.