

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Rutin (Rutin quercetin-3-O-rutinoside) merupakan senyawa glikosida flavonol yang terdapat dalam sayur dan buah – buahan seperti pada kulit apel (Frutos *et al.*, 2018; Marín *et al.*, 2002; Siddiqua Gazi and Sailaja, 2018). Beberapa khasiat yang dimiliki oleh rutin yaitu untuk penyakit pada aktivitas analgesik dan antipiretik, sistem endokrin, kardiovaskuler, gastrointestinal, pernafasan, reproduksi, tulang, mata, antikanker, nefroprotektif, dan khasiat lainnya (Ganeshpurkar and Saluja, 2017).

Selain itu, rutin juga dilaporkan dapat meningkatkan fungsi ginjal yang ditunjukkan oleh penurunan konsentrasi asam urat, stres oksidatif, dan cedera tubulus (Diwan *et al.*, 2017). Rutin menunjukkan aktivitas protektif terhadap hiperurisemia yang diinduksi oksonat dan disfungsi ginjal pada tikus. Rutin juga menunjukkan efek perlindungan terhadap nefrotoksisitas yang diinduksi kalium bromat pada tikus (Ganeshpurkar and Saluja, 2017). Masalah utama terkait dengan senyawa rutin adalah kelarutannya yang buruk dalam media berair sehingga bioavailabilitas yang dihasilkan juga buruk (Sharma *et al.*, 2013). Rutin memiliki kelarutan rendah yaitu $124,4 \pm 1,8 \mu\text{g/mL}$ dalam air dan rutin termasuk dalam senyawa golongan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) Kelas II (Mauludin *et al.*, 2008, 2009). Untuk meningkatkan efek farmakologi dan bioavailabilitas, maka strategi yang dapat digunakan adalah dengan meningkatkan kelarutan senyawa rutin dalam air (Koval'skii, Krasnyuk, Krasnyuk, Nikulina, Belyatskaya, Kharitonov, Fel'dman, *et al.*, 2014).

Banyak pendekatan telah dilakukan dalam upaya memperbaiki kelarutan rutin dalam air. Rutin yang diproduksi menjadi nanopartikel dapat meningkatkan kelarutan dan kadar disolusi rutin yang rendah sehingga bioavailabilitas rutin pada sediaan oral juga dapat meningkat (Mauludin *et al.*, 2009). Obat yang sukar larut, ukuran partikel menjadi tantangan utama untuk mencapai bioavailabilitas oral yang baik untuk sejumlah besar molekul obat herbal dan sintetis. Sistem penghantaran obat penurunan partikel seperti nanoemulsi, liposom, *self-emulsifying drug delivery system* (SMEDDS), dan dendrimer. Ukuran submikron yang distabilkan dengan surfaktan atau polimer dalam nanosuspensi, juga dapat untuk meningkatkan bioavailabilitas bahan aktif dan mengontrol pelepasan pada

target (Kumar *et al.*, 2010). Kekurangan nanoemulsi adalah dibutuhkan biaya yang tinggi dalam proses produksinya (Yukuyama *et al.*, 2016). Kekurangan penghantaran dendrimer adalah terbentuknya misel multimolekuler yang lebih besar sehingga stabilitas rendah dalam penyimpanan dan kapasitas pemuatan obat rendah (Soliman *et al.*, 2011). Sistem dispersi solid, memiliki kekurangan yaitu ketidakstabilan berupa perubahan kristalinitas yang menyebabkan penurunan laju disolusi (Visht and Chaturvedi, 2012). Kekurangan siklodekstrin adalah membutuhkan bahan dengan harga yang sangat mahal (European Medicines Agency, 2017). Sebaliknya, nanosuspensi memiliki keuntungan dibandingkan sistem penghantaran lainnya yaitu mampu menempelkan ligan spesifik pada permukaannya untuk mengarahkan obat ke sel target spesifik, meningkatkan stabilitas dan mengurangi efek toksik (Siddiqua Gazi and Sailaja, 2018).

Nanosuspensi adalah dispersi koloid dari partikel obat berukuran nano yang distabilkan oleh surfaktan dengan kelebihan lain berupa peningkatan kelarutan obat yang sukar larut dalam air dan lipid sehingga senyawa pada plasma dapat maksimum tercapai lebih cepat (Agrawal and Patel, 2011). Laju disolusi menjadi pertimbangan penting untuk senyawa yang dikategorikan ke dalam BCS kelas II dan IV, dengan adanya nanosuspensi maka penyerapan obat melalui saluran gastrointestinal (GIT) dapat meningkat karena meningkatnya adhesi pada mukosa gastrointestinal dan waktu kontak yang lama sebab nanosuspensi dapat meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas obat (Liu *et al.*, 2012).

Nanosuspensi sebagai nanopartikel polimer memiliki konsep seperti nanokapsul yaitu sistem berupa obat yang tidak larut air terjebak pada rongga yang dikelilingi oleh membran polimer (Mohanraj and Chen, 2007). Polimer Eudragit banyak digunakan dalam pembuatan nanopartikel polimer, salah satunya adalah Eudragit S100 yang tidak terdegradasi di bawah pH 7. Dengan kata lain Eudragit S100 ini tidak larut pada pH lambung dan usus, namun larut pada pH kolon ($\text{pH} > 7$) karena ionisasi gugus fungsi karboksilnya dan akibatnya obat dapat dilepaskan di kolon (Chawla *et al.*, 2012). Dilaporkan bahwa nanosuspensi parasetamol menggunakan Eudragit S100, menunjukkan kandungan obat dan efisiensi penjejakan yang baik pada perbandingan Parasetamol dan Eudragit S100 (1:3) (Siddiqua Gazi and Sailaja, 2018). Eudragit S100 bersama dengan kitosan mampu menutupi butiran berpori yang terbuat dari kalsium alginat (dengan metode ekstrusi) serta mampu meningkatkan

perlindungan bagi bakteri probiotik (Ansari *et al.*, 2017). Nanosfer Eudragit S100 yang memuat rutin dapat meningkatkan aktivitas sitotoksik terhadap karsinoma usus besar, hal tersebut terbukti karena adanya peningkatan lebih dari 2 kali lipat aktivitas sitotoksik dibandingkan dengan suspensi obat bebas. Perbedaan konsentrasi juga mempengaruhi karakteristik nanosuspensi, semakin kecil konsentrasi polimer maka ukuran partikel yang terbentuk semakin kecil (Asfour and Mohsen, 2018).

Pembuatan nanosuspensi menggunakan metode nanopresipitasi yaitu proses desolvasi polimer secara cepat ketika larutan polimer ditambahkan ke anti-pelarut, menghasilkan pengendapan polimer, dengan penjeratan langsung obat rutin (Schubert *et al.*, 2011). Dengan menambahkan surfaktan berfungsi untuk membuat ukuran partikel agar stabil tetap kecil dan menahan partikel apabila beragregat atau membesar kembali. Poloxamer adalah surfaktan yang sangat larut dalam air, diperlukan untuk stabilitas fisik suspensi nanokapsul (Fessi *et al.*, 1989).

Pembuatan nanosuspensi membutuhkan bahan surfaktan sebagai *stabilizer* sifat fisik untuk mempertahankan ukuran partikel nanosuspensi yang nanometer, dengan mencegah aglomerasi partikel. Surfaktan yang banyak digunakan adalah poloxamer 407 dan 188. Poloxamer 188 memiliki beberapa kemampuan salah satunya sebagai stabilisator (Schmolka, 1994). Poloksamer 188 dan Poloxamer 407 dapat meningkatkan kelarutan rutin yang sukar larut karena memiliki kemampuan untuk membentuk misel dalam air (Giuliano *et al.*, 2020). Kombinasi Poloksamer 407 dan 188 mampu sebagai penstabil dan penyusun hidrogel sehingga meningkatkan efisiensi antifungal pada nanosuspensi amphotericin B thermogel (Ci *et al.*, 2018). Penambahan Poloxamer 188 pada Poloxamer 407 mampu meningkatkan bioadhesive pada sediaan gel (Dumortier *et al.*, 2006a). Oleh karena itu, kombinasi Poloxamer 407 dan 188 diharapkan dapat meningkatkan efisiensi dalam nanosuspensi rutin yang hendak diformulasikan.

Berdasarkan hal di atas, maka pengembangan formulasi rutin dalam bentuk nanosuspensi berpotensi dalam mengatasi masalah kelarutan dan bioavailabilitas rutin sebagai bahan obat dengan berbagai khasiat farmakologi. Penelitian ini dilakukan untuk memformulasi, membuat, mengamati dengan pemberian Eudragit S100 mengkarakterisasi sifat fisika kimia nanosuspensi rutin.

Nanosuspensi rutin yang akan dibuat menggunakan bahan komponen berupa Eudragit S100 dan kombinasi Poloxamer 407 & 188. Evaluasi karakteristik terhadap senyawa rutin dilakukan melalui karakterisasi fisika kimia dan profil pelepasan. Karakteristisasi fisika kimia terdiri dari evaluasi ukuran partikel, *Fourier Transforms Infrared (FT-IR) Spectroscopy*, Mikroskop Cahaya, *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*, % *Entrapment Efficiency*, % *Drug Loading*, dan Profil Pelepasan.

1.2 Rumusan Masalah

- (1) Bagaimana pengaruh konsentrasi Eudragit S100 dalam nanosuspensi rutin yang dibuat dengan perbandingan berat rutin : Eudragit S100 : Poloxamer 188 : Poloxamer 407 (1 : 5 : 1 : 1) dan (1 : 10 : 1 : 1) terhadap karakteristik fisika kimia nanosuspensi rutin meliputi ukuran partikel, morfologi, gugus fungsi, sifat termal, %EE, dan %DL?
- (2) Bagaimana pengaruh konsentrasi Eudragit S100 dalam nanosuspensi rutin yang dibuat dengan perbandingan berat rutin : Eudragit S100 : Poloxamer 188 : Poloxamer 407 (1 : 5 : 1 : 1) dan (1 : 10 : 1 : 1) terhadap profil pelepasan?

1.3 Tujuan Penelitian

- (1) Menentukan pengaruh konsentrasi Eudragit S100 dalam nanosuspensi rutin yang dibuat dengan perbandingan berat rutin : Eudragit S100 : Poloxamer 188 : Poloxamer 407 (1 : 5 : 1 : 1) dan (1 : 10 : 1 : 1) terhadap karakteristik fisika kimia nanosuspensi rutin meliputi ukuran partikel, morfologi, gugus fungsi, sifat termal, %EE, dan %DL.
- (2) Menentukan pengaruh konsentrasi Eudragit S100 dalam nanosuspensi rutin yang dibuat dengan perbandingan berat rutin : Eudragit S100 : Poloxamer 188 : Poloxamer 407 (1 : 5 : 1 : 1) dan (1 : 10 : 1 : 1) terhadap profil pelepasan.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian yang dilakukan akan bermanfaat dalam pengembangan formulasi dan pembuatan nanosuspensi rutin untuk meningkatkan kelarutan dalam air.