

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Permasalahan

Rutin merupakan fitokimia golongan flavonoid yang memiliki kerangka dasar 3,4,5,7-terahidroksifluron-3-D-rutinosida (Gambar 2.1). Rutin tersebar luas dalam berbagai sayuran dan buah-buahan seperti markisa, soba, asparagus hijau, apel, dan the (Chivate et al., 2012). Secara kimiawi, rutin adalah glikosida flavonol yang terutama disintesis di tumbuhan tingkat tinggi. Rutin terakumulasi lebih banyak pada batang dan bagian atas daun dibandingkan dengan bagian lainnya (Gera et al., 2020). Pada tumbuhan, rutin berfungsi melindungi dari radiasi ultraviolet yang berbahaya dan berbagai serangan patogen. Sedangkan untuk manusia, disebutkan bahwa rutin memiliki banyak aktivitas farmakologi yang terutama didukung oleh efek antioksidan yang dimiliki oleh rutin. Khasiat farmakologis yang dimiliki rutin antara lain antimikroba, antijamur, dan antialergi. Namun, penelitian saat ini telah menunjukkan manfaat farmakologis multi-spektrum untuk pengobatan berbagai penyakit kronis, seperti kanker, diabetes, hipertensi, dan hiperkolesterolemia (Sharma et al., 2013).

Namun, saat ini banyak dikembangkan penggunaan rutin untuk nefroprotektif. Dalam berbagai penelitian, disebutkan rutin memiliki banyak manfaat untuk ginjal seperti melindungi ginjal terhadap iskemia/reperfusi (Korkmaz and Kolankaya, 2013), melindungi dari nefrotoksisitas yang diinduksi cisplatin dan kalium bromate (Kamel et al., 2014; Khan et al., 2012), kerusakan ginjal yang diinduksi fruktosa konsentrasi tinggi (Hu et al., 2009), dan nefropati diabetik (Hao et al., 2012). Rutin menormalkan asam urat plasma (Panchal et al., 2011), rutin juga memainkan peran penting dalam perkembangan CKD dan penyakit kardiovaskular (Gagliardi et al., 2009; Hu et al., 2009).

Dengan berbagai efek farmakologis tersebut, penggunaan klinis rutin masih terbatas. Permasalahan utamanya berkaitan dengan penggolongan rutin dalam obat BCS kelas II dengan sifat sukar larut air sehingga bioavailabilitas rutin juga menjadi buruk (Hitendra S, 2018). Rutin memiliki kelarutan dalam air sebesar 125 mg/L yang membuat senyawa ini dikategorikan sebagai zat yang sangat sukar larut air menurut penggolongan kelarutan pada Farmakope Indonesia III. Sehingga, peningkatan kelarutan menjadi fokus utama dalam memperbaiki sifat rutin.

Telah dilakukan berbagai pendekatan untuk meningkatkan kelarutan rutin, seperti pengecilan ukuran partikel, modifikasi nanokristal, pembuatan nanosuspensi, dispersi padat, dan kompleksasi dengan siklodekstrin (Basanta Kumar Reddy & Karunakar, 2011). Beberapa metode tersebut memiliki keterbatasan. Misalnya, pengembangan sediaan obat melalui nanokristal memiliki keterbatasan stabilitas yang kurang baik dan biaya yang dibutuhkan relatif mahal (Jaspreet et al., 2018). Selain itu, metode dispersi padat memiliki kekurangan yaitu kestabilan sediaan berkurang seiring waktu penyimpanan (Chivate et al., 2012). Sedangkan pembuatan kompleks tidak dapat diaplikasikan pada obat-obatan dengan dosis besar (Tiwari et al., 2010).

Nanosuspensi merupakan metode yang banyak dipilih untuk meningkatkan kelarutan bahan obat. Nanosuspensi didefinisikan sebagai dispersi koloid partikel submikron dari bahan obat dalam bentuk cair, berukuran kurang dari 1 μm , yang distabilkan oleh surfaktan dan polimer (Khan, 2014). Ukuran yang sangat kecil ini tentunya akan meningkatkan bioavailabilitas obat akibat dari luas permukaan obat yang terbentuk akan lebih luas. Hal ini sesuai dengan hukum Noyes-whitney (Jacob et al., 2020). Selain itu ukuran partikel yang kecil ini dapat meningkatkan absorpsi obat (Yadav, 2014). Nanosuspensi telah banyak digunakan dalam berbagai bentuk sediaan dan dapat memuat obat dengan dosis yang tinggi. Keuntungan lain dari nanosuspensi adalah penerapannya yang sederhana dan dapat dengan mudah diaplikasikan pada berbagai molekul obat (Patravale et al., 2010). Penambahan surfaktan pada formulasi nanosuspensi sering digunakan untuk meningkatkan stabilitas bahan obat dalam ukuran submikronnya (REF).

Nanopresipitasi atau biasa disebut sebagai metode perpindahan pelarut adalah salah satu metode yang paling sering digunakan dalam pembuatan nanosuspensi. Nanopresipitasi menghasilkan nanosuspensi dengan polidispersitas yang rendah. Nanopresipitasi merupakan metode yang sederhana dan cepat dan biasa digunakan untuk pembuatan nanosfer dan nanokapsul. Metode ini cocok untuk obat hidrofobik, sehingga cocok untuk digunakan sebagai metode pengembangan nanosuspensi untuk bahan aktif seperti rutin. Pada metode ini, bahan obat dilarutkan dalam solvent yang dapat bercampur (misibel) dengan air. Larutan bahan obat tersebut seketika akan terjadi presipitasi pada saat dicampur dengan air. Partikel yang terbentuk dibuat dalam ukuran submicron dengan sonikasi dan penambahan surfaktan dan polimer.

Pemilihan polimer fokus merupakan factor yang penting dalam menghasilkan nanosuspensi yang berkualitas. Berbagai polimer telah banyak digunakan untuk meningkatkan efektivitas dan meminimalkan efek samping obat. Konsentrasi polimer, dan sifat polimer dapat mempengaruhi parameter formulasi, seperti pelepasan dan stabilitas obat (Liechty et al., 2010). Di antara banyaknya pilihan polimer, Eudagrit (polimer polimetacrilat) adalah salah satu polimer yang biasa digunakan pada formulasi nanosuspensi. Salah satunya, Eudagrit L100 adalah turunan polimetakrilat yang diperoleh dengan kopolimerisasi asam metakrilat dan metil metakrilat dengan perbandingan masing-masing bahan 1:1. Eudagrit L100 dikategorikan sebagai polimer yang bergantung pada pH yang tahan terhadap keasaman lambung dan larut dalam cairan usus (pH 6). Oleh karena itu, secara luas digunakan untuk melindungi zat aktif atau untuk sistem penghantaran obat yang menargetkan kolon (Moustafine et al., 2008). Dengan karakteristik tersebut, Eudagrit L100 sangat berpotensi sebagai polimer dalam pengembangan nanosuspensi rutin yang dirancang untuk diabsorpsi di usus.

Selain polimer, bahan yang penting digunakan dalam pembuatan nanosuspensi adalah surfaktan. Surfaktan, adalah molekul amfifilik yang memiliki bagian ‘kepala’ yang bersifat polar (hidrofilik), dan bagian ‘ekor’ yang bersifat hidrofobik. Fungsi utama penambahan surfaktan adalah sebagai *stabilizer* yaitu untuk memudahkan pembasahan partikel obat secara menyeluruh dan untuk mencegah aglomerasi nanosuspensi untuk menghasilkan formulasi yang stabil secara fisik dengan cara memberikan penghalang sterik atau ionik. (Yadav, 2014). Salah satu surfaktan yang banyak digunakan dalam berbagai sediaan farmasi tanpa menyebabkan adanya iritasi adalah Poloksamer 407 (Bruschi et al., 2017).

Berdasarkan hal di atas, maka pengembangan formulasi rutin dalam bentuk nanosuspensi berpotensi sangat baik 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 Eudagrit L100 dan surfaktan Poloksamer 407. Karakterisasi sifat fisika-kimia akan dilakukan meliputi analisis ukuran partikel, analisis interaksi molekul dengan FTIR (Fourier Transform Infrared Spectroscopy), analisis morfologi dengan SEM (Scanning Electron Microscope), 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

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi Eudragit L100 terhadap karakteristik fisika kimia nanosuspensi rutin meliputi morfologi, gugus fungsi, ukuran partikel, dan sifat termal dari nanosuspensi yang dibuat dengan perbandingan berat Rutin : Eudragit L100 : Poloksamer 407 (1:10:2) dan (1:5:2)?
2. Bagaimanakah pengaruh konsentrasi Eudragit L100 terhadap profil pelepasan dari nanosuspensi rutin yang dibuat dengan perbandingan berat Rutin : Eudragit L100 : Poloksamer 407 (1:10:2) dan (1:5:2)?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh pengaruh konsentrasi Eudragit L100 terhadap karakteristik fisika kimia nanosuspensi rutin meliputi morfologi, gugus fungsi, ukuran partikel, dan sifat termal dari nanosuspensi yang dibuat dengan perbandingan berat Rutin : Eudragit L100 : Poloksamer 407 (1:10:2) dan (1:5:2)
2. Menentukan pengaruh konsentrasi Eudragit L100 terhadap profil pelepasan dari nanosuspensi rutin yang dibuat dengan perbandingan berat Rutin : Eudragit L100 : Poloksamer 407 (1:10:2) dan (1:5:2)

1.4 Manfaat Penelitian

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan formulasi sediaan rutin dalam system nanosuspensi untuk meningkatkan bioavailabilitas dan pelepasan rutin sebagai upaya peningkatan efektivitas terapi rutin.