

BAB I PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Administrasi secara oral merupakan rute pemberian yang paling umum dan nyaman digunakan karena kemudahan dalam pemberian, efektivitas pengeluaran biaya pengobatan, kepatuhan pasien yang tinggi dan pemilihan jenis sediaan yang beragam (Viswanathan et al., 2017).

Umumnya tantangan yang terjadi dalam pemberian oral terdapat pada bioavailabilitas yang buruk. Bioavailabilitas oral tergantung pada tingkat absorpsi obat diantaranya disintegrasi, disolusi, dan kelarutan senyawa, luas permukaan, waktu transit obat melalui saluran GI, ekspor obat melalui P-glikoprotein dalam enterosit dan efek lintas pertama. Bioavailabilitas yang rendah sering terjadi akibat fisikokimia obat diantaranya rendahnya kelarutan obat dan permeabilitas obat yang buruk (Bhosle et al., 2017; S. Khan et al., 2015).

Kelarutan obat merupakan salah satu parameter penting dalam mencapai konsentrasi obat dalam sirkulasi sistemik karena dapat mempengaruhi penyerapan. Kelarutan yang rendah dari obat sering menyebabkan bioavailabilitas oral tidak mampu memberikan efek farmakologis (Coltescu et al., 2020).

Biopharmaceutics Classification System (BCS) merupakan suatu metode yang digunakan untuk mengklasifikasikan obat dalam absorpsi gastrointestinal, mengkorelasikan kelarutan dan permeabilitas obat dengan kecepatan dan tingkat absorpsi oral. BCS dapat membantu untuk mengukur bagian penting dari bioaktif makanan, seperti polifenol untuk menentukan potensi nutrasetikal. Klasifikasi BCS didasarkan pada kemampuan kelarutan dan permeabilitas yang mempengaruhi tingkat absorpsi obat melalui sel-sel mukosa usus, serta hubungan antara konsentrasi dan tingkat penyerapan obat dalam pencernaan (Truzzi et al., 2021).

Kelarutan suatu senyawa dalam kompartemen biologis, serta permeabilitasnya melalui membran biologis dapat membatasi derajat dan tingkat penyerapan obat secara oral. Klasifikasi senyawa kimia tertentu menggunakan sistem BCS memungkinkan evaluasi bioavailabilitas obat pada manusia. Menurut BCS, obat dapat diklasifikasikan menjadi empat kategori: Kelas I (kelarutan tinggi, permeabilitas tinggi), Kelas II (kelarutan rendah, permeabilitas tinggi), Kelas III (kelarutan tinggi, permeabilitas rendah), dan Kelas IV (kelarutan rendah, permeabilitas rendah) (Papich & Martinez, 2015).

Kuersetin merupakan salah satu flavonoid polifenol yang telah banyak digunakan karena memiliki potensi antioksidan yang tinggi dibandingkan dengan banyak flavonoid lainnya sehingga seringkali digunakan untuk mengobati atau mencegah perkembangan penyakit neurodegeneratif dan kanker (Dajas, 2012).

Selain itu, kuersetin diketahui memiliki manfaat bagi kesehatan, seperti antioksidan, anti-inflamasi, antivirus dan antikanker serta berfungsi untuk meringankan beberapa penyakit kardiovaskular. Namun, kelarutan air yang buruk, ketidakstabilan kimia, dan bioavailabilitas kuersetin yang rendah sangat membatasi penggunaannya (Wang et al., 2016a). Berdasarkan klasifikasi BCS, kuersetin masuk ke dalam kategori kelas II, dimana kuersetin memiliki permeabilitas tinggi, namun kelarutannya rendah sehingga mempengaruhi bioavailabilitasnya. Molekul kuersetin bersifat lipofilik atau tidak larut dalam air dengan kelarutan yang rendah pada suhu kamar dan pada pH 3 sebesar 0,4 g/mL sehingga kuersetin memiliki bioavailabilitas yang sangat rendah sekitar 1% pada manusia dan kurang dari 17% pada tikus (Dwi et al., 2018). Kuersetin juga memiliki stabilitas fisik yang buruk sehingga mudah terdegradasi sehingga modifikasi penghantaran perlu dirancang untuk melindungi kuersetin terhadap degradasi kimia selama produksi, penyimpanan, dan dapat memberikan nilai parameter farmakokinetik yang diinginkan (Wang et al., 2016b).

Berbagai teknik digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut salah satunya modifikasi fisik obat diantaranya meliputi pengurangan ukuran globul seperti mikronisasi dan nanosuspensi, modifikasi sifat kristal seperti polimorf, bentuk amorf dan kokristalisasi, serta dispersi obat dalam pembawa menjadi kompleks inklusi. Pemilihan metode peningkatan kelarutan tergantung pada sifat obat, tempat absorpsi, dan karakteristik bentuk sediaan yang dibutuhkan (Coltescu et al., 2020; Savjani et al., 2012).

Nanoemulsi telah menunjukkan potensi keberhasilan dalam meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut, dimana obat masuk ke dalam kategori BCS kelas II dan IV (Morakul, 2020). Enkapsulasi berbasis emulsi adalah salah satu teknik yang paling menjanjikan untuk perlindungan dan pengiriman polifenol, khususnya nanoemulsi. Nanoemulsi telah dilaporkan menunjukkan stabilitas yang lebih baik terhadap agregasi globul dan pemisahan gravitasi, transparansi optik yang lebih tinggi dan peningkatan bioavailabilitas komponen kuersetin. Kelarutan kuersetin dalam nanoemulsi meningkat tajam menjadi 4,138 mg/mL, dibandingkan dengan dalam air sebesar 0,17-7,7 g/mL, dan pengaruh peningkatan penyerapan nanoemulsi yang signifikan (Wang et al., 2016b). Sistem pengiriman obat dengan nanoemulsi spontan dapat dilakukan salah satunya dengan memanfaatkan *self-nanoemulsifying drug-delivery system* (SNEDDS) (Buya et al., 2020).

Pemanfaatan bentuk sediaan *Self-Nano-Emulsifying Drug-Delivery Systems* (SNEDDS) telah menunjukkan potensi besar dalam mengatasi keterbatasan yang berkaitan dengan pemberian oral (Buya et al., 2020). SNEDDS memanfaatkan minyak alami atau sintetik, surfaktan dan ko-surfaktan yang memiliki kemampuan membentuk nanoemulsi minyak dalam air (O/W) sehingga dengan mudah menyebar dalam saluran pencernaan, serta mudah dibuat dalam

bentuk enkapsulasi karena jumlahnya yang kecil (Morakul, 2020). SNEDDS terkenal karena potensinya untuk meningkatkan kelarutan dan penyerapan obat lipofilik dengan meningkatkan luas permukaan dan memperkecil ukuran globul kurang dari 200 nm sehingga dapat melewati lumen usus (Baloch et al., 2019).

Pemilihan komponen SNEDDS dalam rasio campuran bahan yang tepat dapat memberikan sifat emulsifikasi yang sangat baik dalam membentuk nanoemulsi pada senyawa obat yang diinginkan. Obat yang dilarutkan dalam campuran bebas air dan memperoleh nanoemulsi yang stabil setelah terdispersi dalam media berair mencegah degradasi obat sebelum obat diserap sehingga dapat memfasilitasi penyerapan obat di usus (Schmied et al., 2022). SNEDDS terdiri dari campuran bahan aktif dan eksipien lain. Bahan dalam campuran seluruhnya adalah 100%. Metode statistik *mixture design* merupakan metode yang paling cocok digunakan dalam optimasi sediaan SNEDDS karena pada sediaan SNEDDS menggunakan formulasi campuran. *Mixture design* memiliki beberapa jenis diantaranya meliputi *simplex-lattice design*, *simplex-centroid design*, *axial design*, dan *D-optimal design* (Mohamad Zen et al., 2015).

Desain D-Optimal sering digunakan untuk meminimalkan varian keseluruhan dari koefisien regresi yang diprediksi dengan memaksimalkan nilai determinan matriks informasi. Keuntungan dari konfigurasi yang dihasilkan desain D-Optimal antara lain area eksperimen tidak nyata tetapi tidak beraturan, memiliki lebih sedikit run dan memerlukan biaya eksperimen yang kecil (Goos et al., 2016). Penggunaan D-optimal sangat cocok dalam optimasi SNEDDS karena struktur desain yang fleksibel untuk mengakomodasi model khusus, faktor yang tidak teratur (Anonim, 2022).

Pada percobaan ini yang menggunakan metode D-Optimal dilakukan pada program Design Expert yang berguna untuk membantu menentukan formula, mengoptimalkan variabel formulasi, mengidentifikasi jumlah *run*, menjaga konsentrasi total konstan, dan mendapatkan prediksi formulasi optimal (Fitria et al., 2021). Proses perencanaan optimasi sediaan SNEDDS dengan menentukan pengaruh faktor simultan (minyak, surfaktan dan ko-surfaktan), serta karakteristik (ukuran globul, potensial zeta, waktu emulsifikasi, persen transmittan, pH, stabilitas termodinamika) untuk dianalisis secara statistik, sehingga menghasilkan kesimpulan yang valid dan objektif (Buya et al., 2020).

Berdasarkan penjelasan diatas dapat disimpulkan perlu adanya pengembangan sistem penghantaran obat demi meningkatkan karakteristik dan bioavailabilitas dari kuersetin. Pada penelitian ini dilakukan optimasi formulasi SNEDDS kuersetin dengan melakukan eksperimental statistik untuk menentukan formulasi terbaik yang diharapkan memiliki karakteristik yang baik seperti stabil secara termodinamik, memiliki globul nano (< 200 nm) dengan nilai potensial zeta yang tinggi (< -30 mV atau > 30 mV), persen transmittan (mendekati 100%), dan

mudah terdispersi dalam agitasi ringan (<60 detik), serta stabil setelah dispersi dalam cairan berair (Anonim, 2022; Kazi et al., 2019).

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini sebagai berikut.

1. Berapa konsentrasi perbandingan minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang optimum dalam formulasi SNEDDS kuersetin menggunakan metode D-Optimal?
2. Bagaimana karakteristik sediaan optimum SNEDDS kuersetin?
3. Bagaimana stabilitas termodinamik sediaan optimum SNEDDS kuersetin?

1.3. Tujuan Penelitian

Pada penelitian ini bertujuan untuk mencari dan menganalisis formula terbaik SNEDDS kuersetin menggunakan metode desain D-Optimal pada program Design Expert *version* 13 dan mengetahui karakteristik sediaan SNEDDS kuersetin terbaik dengan campuran komponen minyak, surfaktan dan ko-surfaktan.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian akan memberikan informasi variasi konsentrasi fase minyak, surfaktan dan ko-surfaktan, serta informasi karakteristik sediaan optimal pada SNEDDS kuersetin sebagai sumber pustaka ilmiah Universitas Esa Unggul.

2. Manfaat Praktis

- a. Mendapatkan formulasi optimal sediaan SNEDDS kuersetin untuk meningkatkan bioavailabilitas kuersetin dalam pemberian oral.
- b. Menjadi bahan referensi bagi instansi maupun mahasiswa yang akan melakukan penelitian lebih lanjut secara *in vitro* dan *in vivo*.

1.5. Hipotesis

Desain D-Optimal dapat digunakan untuk menentukan formula SNEDDS kuersetin optimal dan hasil dari formula SNEDDS kuersetin optimal yang didapatkan memiliki karakteristik ukuran globul, %transmitan, waktu emulsifikasi potensial zeta, dan pH yang bagus sesuai dengan literatur.