

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Rutin atau Rutosida adalah flavonoid golongan flavonol yang dapat ditemukan dalam berbagai tanaman, contohnya apel, teh, dan gandum hitam (Hosseinzadeh dan Nassiri-Asl, 2014). Rutin merupakan bahan yang memiliki banyak kegunaan farmakologis. Rutin umumnya dimanfaatkan sebagai agen antimikroba, anti jamur, dan anti alergi (Al-Dhabi, 2015). Namun hasil dari penelitian lebih lanjut, Rutin mampu menunjukkan manfaat farmakologis dalam menangani penyakit kronis seperti kanker, diabetes, hipertensi, dan hiperkolesterolemia (Sharma, 2013). Rutin termasuk dalam golongan obat BCS kelas 2, sehingga penggunaannya terbatas karena kelarutannya dalam air yang rendah dan bioavailibilitasnya yang rendah (Mahajan dan Bhalkar, 2017). Hal ini menimbulkan hambatan dalam pemanfaatannya secara oral (Singh, 2012).

Salah satu upaya yang paling poten dan sukses dalam mengatasi kelarutan obat yang buruk dalam air adalah pembuatan senyawa obat dalam sistem dispersi padat (Tran, 2019). Dispersi padat dapat didefinisikan sebagai dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam eksipien inert atau dalam matriks, di mana bahan aktif dapat berupa kristal halus, terlarutkan, atau dalam bentuk amorf (Liu, 2018). Sistem dispersi padat mampu meningkatkan laju kelarutan dan disolusi melalui beberapa mekanisme, antara lain melalui pengecilan ukuran partikel dan penurunan aglomerasi, pembentukan struktur amorf, peningkatan kelarutan dan pembasahan secara lokal dalam matriksnya, interaksi obat dengan karier, pembentukan kompleks, melalui peningkatan porositas, atau melalui mekanisme kombinasi (Sapkal, 2013)

Metode preparasi dispersi padat yang sering digunakan adalah metode *fusion* dan *freeze drying*. Pada metode *fusion* campuran fisik dari senyawa obat dan polimer dilelehkan untuk membentuk campuran lelehan yang kemudian didinginkan dan memadat dengan pengadukan yang kuat. Padatan yang dihasilkan kemudian dihancurkan, digiling, dan diayak untuk mendapatkan ukuran partikel yang diinginkan (Baghel *et al.*, 2016). Metode *fusion* merupakan teknik yang lebih sederhana karena tidak membutuhkan pelarut organik (Kamalakkannan *et al.*, 2010). Sementara kelemahan dari metode ini adalah rentan terjadi separasi fase pada proses pendinginan (Potkule *et al.*, 2017).

Metode lain yang sering digunakan dalam preparasi dispersi padat adalah metode *freeze drying* (Fong, 2015). Pada metode ini dilakukan pelarutan bersama obat dan pembawa yang kemudian diikuti dengan proses pembekuan lalu sublimasi dalam kondisi vakum (Ansari, 2010). Pada metode *freeze drying*, yang menjadi kelebihan adalah dapat dikurangnya *thermal stress* pada pembentukan dispersi padat, serta dapat dikurangnya risiko separasi fase (Potkule *et al.*, 2017). Sayangnya pemanfaatan metode ini terhambat karena kurang ekonomis (Younis, 2017).

Dalam pembuatan dispersi padat, salah satu bahan yang sering digunakan adalah Poloxamer. Poloxamer adalah kopolimer berbasis poli etilena oksida(PEO) dan poli propilena oksida(PPO) yang sudah diteliti secara ekstensif mengenai kemampuannya dalam meningkatkan kelarutan suatu zat (Davies dan Bermudez, 2018). Poloxamer termasuk matriks dispersi padat generasi ketiga, yang memiliki kemampuan tertinggi dalam peningkatan bioavailabilitas serta penstabilan polimer (Singh *et al.*, 2011). Poloxamer tersedia dalam berbagai jenis, dibedakan berdasarkan panjang rantai unit PEO dan PPO yang dimilikinya (Dugar, 2015). Salah satu jenis Poloxamer yang paling sering digunakan adalah Poloxamer 188.

Studi terhadap pengembangan sistem dispersi padat dengan metode *hot melt extrusion* dibandingkan dengan metode solven *spray-drying* sudah dilakukan oleh Guns *et al.*, 2011, untuk obat miconazole dalam pembawa kopolimer etilen glikol dan vinil alkohol. Studi lainnya oleh Ansari *et al.*, 2010 sudah melakukan pembuatan sistem dispersi padat dalam matriks hidrofilik menggunakan metode *freeze drying* dan *fusion* untuk obat artemeter. Sayangnya masih sedikit informasi yang tersedia terkait pengembangan sistem dispersi padat untuk bahan obat Rutin, meskipun memiliki kegunaan farmakologis yang beragam.

Pada review ini akan ditelusuri tiga hal. Pertama, mengenai senyawa analog Rutin yang dibuat dalam sistem dispersi padat. Dengan minimnya informasi yang tersedia mengenai pengembangan bahan obat Rutin dalam sistem dispersi padat, maka diperlukan pendekatan lain untuk mengetahui aspek-aspek fisibilitas atau kelayakan terkait pembuatan sistem dispersi padat untuk bahan Rutin. Untuk itu dilakukan penelusuran mengenai pembuatan sistem dispersi padat bahan obat yang analog dengan Rutin. Aspek analogi tersebut meliputi aspek: 1) termasuk dalam golongan flavonoid, 2) memiliki klasifikasi biofarmasetika (BCS) yang sama, 3) memiliki bentuk kristal. Diharapkan melalui analogi tersebut didapatkan informasi yang relevan dalam menentukan fisibilitas Rutin untuk dibuat dalam sistem dispersi padat. Kedua, untuk menentukan fisibilitas Poloxamer 188 sebagai matriks dalam sistem dispersi padat, dilakukan penelusuran terhadap artikel yang melaporkan penggunaan Poloxamer 188 atau sinonimnya dalam formulasi sistem dispersi padat untuk senyawa analog dan non-analog Rutin. Terakhir adalah mengenai fisibilitas metode *fusion* dan *freeze drying* dalam pembuatan sistem dispersi padat senyawa analog dan non-analog rutin. Aspek-aspek fisibilitas kemudian dinilai melalui karakterisasi fisik yang meliputi: morfologi, sifat termal, dan kristalinitas, serta pelepasannya. Melalui review ini diharapkan dapat memberikan

gambaran mengenai informasi yang ada mengenai fisibilitas pembuatan sistem dispersi padat untuk bahan aktif Rutin, sehingga dapat mengetahui urgensi dilakukannya penelitian lebih lanjut, serta gambaran dalam proses pengembangan sistem dispersi padat.

### **1.2. Rumusan Masalah**

1. Bagaimana Rutin untuk dibuat dalam sistem dispersi padat, ditinjau dari karakteristik fisik yang meliputi morfologi, sifat termal, dan kristalinitas, serta pelepasannya?
2. Bagaimana fisibilitas penggunaan Poloxamer 188 sebagai matriks untuk dibuat dalam sistem dispersi padat, ditinjau dari karakteristik fisik yang meliputi morfologi, sifat termal, dan kristalinitas, serta pelepasannya?
3. Bagaimana fisibilitas metode *fusion* dan *freeze drying* untuk digunakan dalam pembuatan sistem dispersi padat, ditinjau dari karakteristik fisik yang meliputi morfologi, sifat termal, dan kristalinitas, serta pelepasannya?

### **1.3. Tujuan Penulisan Review**

1. Menentukan fisibilitas Rutin untuk dibuat dalam sistem dispersi padat, ditinjau dari karakteristik fisik yang meliputi morfologi, sifat termal, dan kristalinitas, serta pelepasannya, berdasarkan senyawa analognya.
2. Menentukan fisibilitas penggunaan Poloxamer 188 sebagai matriks untuk dibuat dalam sistem dispersi padat, ditinjau dari karakteristik fisik yang meliputi morfologi, sifat termal, dan kristalinitas, serta pelepasannya.
3. Menentukan fisibilitas metode *fusion* dan *freeze drying* untuk digunakan dalam pembuatan sistem dispersi padat, ditinjau dari karakteristik fisik yang meliputi morfologi, sifat termal, dan

kristalinitas, serta pelepasannya, berdasarkan senyawa analog dan non-analog Rutin.

#### **1.4. Manfaat Penulisan Review**

Melalui review ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai informasi yang ada mengenai fisibilitas pembuatan sistem dispersi padat untuk bahan aktif Rutin, sehingga dapat mengetahui urgensi dilakukannya penelitian lebih lanjut, serta gambaran dalam proses pengembangan sistem dispersi padat.