

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Flavonoid merupakan kelompok substrat alami yang banyak sekali ditemui di berbagai tanaman. Flavonoid masuk dalam kelas senyawa fenolik berat molekul rendah, dan termasuk kategori metabolit sekunder tumbuhan. Flavonoid memiliki efek terapi kesehatan yang luas, dan merupakan senyawa yang sangat diperlukan dalam bidang nutrasetika, farmasetika maupun aplikasi dalam kedokteran, dan kosmetik. Flavonoid memiliki efek biokimia, dan antioksidan yang baik yang meliputi memberikan efek terapi pada penyakit kanker, Alzheimer, aterosklerosis, dan penyakit degeneratif lainnya terkait usia. Flavonoid terbagi ke dalam beberapa sub kelas meliputi kalkon, flavon, flavonol, dan isoflavone. (Panche, 2016). Namun, kelarutan menjadi masalah besar dalam efikasi terapi pada flavonoid (Kumar, 2013).

Flavonol merupakan salah satu sub kelas flavonoid. Kaempferol, quercetin, myricetin, firsetin, dan rutin adalah senyawa pada kelompok flavonol. Rutin adalah struktur flavonol yang berikatan dengan keton. Flavonol memiliki ikatan hidroksi pada posisi cincin C-3 yang terlikosilasi. Flavonol memiliki pola metilasi dan hidrosilasi yang berbeda yang menghasilkan pola glikosilasi yang berbeda juga. Pola glikosilasi yang berbeda-beda dapat memungkinkan bahwa flavonol adalah sub kelas flavonoid paling besar dan umum pada buah-buahan dan sayur-sayuran. Pada penelitian-penelitian menemukan bahwa flavonoid seperti rutin memiliki aktivitas penangkap radikal bebas yang kuat dan dapat menghambat aktivitas enzim *xanthine oxidase*. Berdasarkan uji *in vitro*, flavonoid dapat menghambat oksidasi LDL yang dapat berujung mencegah terjadinya arterosklerosis (Panche, 2016).

Rutin mengandung glikosida yang terdapat banyak pada tumbuhan, tetapi hanya terdapat pada sebagian kecil spesies tumbuhan. Tumbuhan tersebut adalah *Eucalyptus marcorincha* (Myrtaceae), *Nicotina tobacum* (Solanaceae), *Saphora japonica* (leguminoceae) dan *Fagopyum esculentum* (Polygonaceae) yang dibudidayakan untuk menghasilkan Rutin niaga. Banyak sekali glikosida flavonol seperti yang paling umum dijumpai adalah quersetin-3-rutinosida atau disebut rutin (Harborne, 1987). Rutin dalam berbagai penelitian menunjukkan beberapa aktivitas farmakologi seperti anti alergi, anti inflamasi, *vasoactive*, antitumor, antibakteri, antivirus, antijamur, diabetes, penyakit Parkinson, dan gangguan kardiovaskular (Sharma *et al.*, 2013). Rutin memiliki potensi yang tinggi dan efektif dengan sifat antioksidan yang kuat dan karakteristik *free radical-scavenging* dan dapat diteliti lebih jauh lagi dalam pengembangan formula untuk penghantaran obat yang efektif (Sharma *et al.*, 2013). Dengan itu rutin sebagai *neuroprotective* dan antioksidan dapat mencegah terjadinya penyakit Parkinson dengan menekan stress oksidatif yang menginduksi degeneratif sel (Magalingam *et al.*, 2016).

Rutin memiliki kelarutan yang rendah (12,5 mg/100 mL) dan permeabilitas yang tinggi termasuk dalam klasifikasi BCS kelas II. Rutin penggunaannya menjadi relatif terbatas karena kelarutan dalam air dan bioavailabilitas yang rendah (Yang *et al.*, 2007; Mauludin *et al.*, 2009). Obat BCS kelas II sering menunjukkan absorpsi saluran cerna yang rendah. Hal ini karena kelarutan obat yang buruk dalam cairan saluran cerna yang menyebabkan bioavailabilitas obat rendah (Sathigari *et al.*, 2009). Kelarutan suatu senyawa dalam air yang rendah mempengaruhi laju disolusi dan bioavailabilitas (Visser *et al.*, 2010; Lipinski *et al.*, 2012).

Salah satu cara untuk mengatasi permasalahan kelarutan dan bioavailabilitas rendah adalah dengan memanfaatkan perkembangan teknologi farmasi seperti *Novel Drug Delivery System* (NDDS). Contoh beberapa sistem pembawa NDDS seperti nanovesikel (fitosom, liposom, transfersom atau etosom), nanopartikel, mikrosfer, mikroemulsi, nanoemulsi, misel atau dengan cara memodifikasi kelarutan dari senyawa flavonoid itu sendiri misalnya dengan membuat kokristal dengan suatu koformer (Ramadon dan Mun'im, 2016). Beberapa teknik telah digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan terdapat satu metode yang menunjukkan hasil yang efektif dalam peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari suatu obat yaitu sistem dispersi padat (Ankit *et al.*, 2014).

Dispersi padat tersusun dari setidaknya 2 komponen yang berbeda yang pada umumnya matriks hidrofilik dan bahan obat hidrofobik. Matriks dapat berupa kristalin atau amorf. Bahan obat dapat terdispersi secara molekular dalam partikel amorf ataupun kristalin (Jaskirat *et al.*, 2013). Mekanisme peningkatan kelarutan dalam sistem dispersi padat adalah reduksi ukuran partikel, peningkatan daya basah, mengubah bentuk kristal menjadi amorf dan mencegah agregasi dan aglomerasi partikel (Jaskirat *et al.*, 2013). Sistem dispersi padat bersifat ekonomis dalam meningkatkan bioavailabilitas serta mengatasi keterbatasan kelarutan (Maulvi *et al.*, 2011).

Poloxamer 188 adalah salah satu matriks hidrofilik yang digunakan sebagai pembawa polimer dalam peningkatan kelarutan. Keuntungan poloxamer adalah *self aggregate* membentuk misel dan fase cairan kristal adalah keuntungan dalam meningkatkan kelarutan dengan menggunakan metode dispersi padat (Karekar *et al.*, 2009). Poloxamer adalah surfaktan non ionik yang larut air yang tersusun dari rantai lipofilik polipropilenoksida dan hidrofiik polietilenoksida. Perbedaan

panjang rantai akan menghasilkan berbagai macam sifat fisika kimia yang berbeda-beda (Sharma *et al.*, 2012) Poloxamer adalah pembawa yang bersifat hidrofilik. Poloxamer sering digunakan sebagai pengemulsi, agen pembasah dan pelarut dalam bidang formulasi farmasetika (Karekar *et al.*, 2009). Penggunaan poloxamer 188 sebagai polimer karena bersifat tidak toksik, mempunyai sifat surfaktan yang dapat menurunkan tegangan permukaan dan meningkatkan pembasahan serta sangat larut air (Devi *et al.*, 2013). Selain itu, keuntungan poloxamer 188 dibandingkan dengan pembawa yang lain adalah kemampuan dalam memperkecil ukuran partikel dan penjebakan senyawa obat.

Penggunaan poloxamer 188 dalam peningkatan kelarutan asam usnat diteliti oleh Noviza *et al.*, (2018). Asam usnat dibentuk dispersi padat menggunakan teknik *freeze drying* dengan menggunakan poloxamer 188 sebagai polimer pembawa. Berdasarkan hasil penelitian, perbandingan 1:2 antara asam usnat dan poloxamer 188 memiliki peningkatan kelarutan. Hasil tersebut dilihat dari karakteristik fisik, kelarutan, dan uji disolusi pada 3 perbandingan yaitu 1:2, 1:1 dan 2:1. Namun perbandingan tersebut masih dalam tingkat sukar larut. Hal ini menunjukkan dengan semakin bertambah rasio polimer terhadap bahan obat akan meningkatkan kelarutan (Noviza *et al.*, 2018). Pada penelitian ini, sistem dispersi padat bahan obat sukar larut air dan pembawa hidrofilik dibuat dengan metode *freeze drying* dianalisis berdasarkan karakteristik fisik dan disolusi.

Mekanisme peningkatan laju disolusi dispersi padat dengan penggunaan surfaktan amfifilik seperti poloxamer 188 melalui penurunan tegangan permukaan antar obat dan pelarut, peningkatan pembasahan dan solubilisasi dari obat (Savic *et al.*, 2006). Kemungkinan lain yang dapat terjadi adalah interaksi intermolekuler antara bahan obat

dan polimernya (Wardiyah *et al.*, 2012). Salah satu metode pembentukan dispersi padat adalah *freeze-drying* atau dikenal dengan *lyophilization*.

Freeze drying banyak digunakan untuk produk farmasetika untuk meningkatkan stabilitas obat maupun stabilitas penyimpanan jangka panjang untuk obat yang labil. Metode ini selain dalam meningkatkan stabilitas, juga memberikan kemudahan dalam mengatasi proses setelah produksi, yaitu penyimpanan dan distribusi obat (Nema & Ludwig, 2010). Proses pengeringan dengan *freeze drying* melalui 3 siklus, yaitu pembekuan larutan, pengeringan primer, dan pengeringan sekunder (Nema dan Ludwig, 2010). Metode *freeze-drying* merupakan metode yang paling umum digunakan dalam proses manufaktur produk yang tidak stabil dalam larutan (Nail *et al.*, 2002). Metode ini juga bertujuan untuk menghasilkan produk dengan stabilitas yang baik dan tidak ada perubahan dari bentuk amorf menjadi kristalin setelah dicampur dengan air (Fernando, 2009).

Penulisan *literature review* ini mengenai fisibilitas pembuatan rutin dalam dispersi padat menggunakan matriks Poloxamer 188 dengan metode *freeze drying*. *Literature review* ini menggunakan analogi bahan obat lain yang sifat fisiko kimianya serupa dengan rutin. Sifat tersebut meliputi: (1) Klasifikasi sistem biofarmasetika pada kelas yang sama, (2) senyawa golongan flavonoid, dan (3) bentuk kristal. Bahan obat tersebut dibentuk dalam dispersi padat menggunakan matriks hidrofilik dan metode *freeze drying*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana fisibilitas bahan obat sukar larut air (rutin) untuk dibuat dalam sistem dispersi padat, ditinjau dari karakteristik fisik meliputi kristalinitas, sifat termal, morfologi dan pelepasan bahan obat?
2. Bagaimana fisibilitas Poloxamer 188 sebagai matriks dalam sistem dispersi padat rutin?

3. Bagaimana fisibilitas penggunaan metode *freeze drying* dalam pembuatan sistem dispersi padat rutin?

1.3 Tujuan Penulisan *Review*

1. Mengetahui fisibilitas bahan obat sukar larut air (rutin) untuk dibuat dalam bentuk sistem dispersi padat, ditinjau dari karakteristik kristalinitas, sifat termal, morfologi dan disolusi.
2. Mengetahui fisibilitas Poloxamer 188 sebagai matriks dalam pembuatan sistem dispersi padat rutin.
3. Mengetahui fisibilitas penggunaan metode *freeze drying* pada pembuatan sistem dispersi padat rutin.

1.4 Manfaat Penulisan *Review*

Penulisan *literature review* ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait kelayakan rutin untuk dibuat sistem dispersi padat menggunakan matriks Poloxamer 188 dengan metode *freeze drying*. Diharapkan pada *literature review* ini dapat memberikan bukti bahwa rutin dapat dibentuk dalam dispersi padat menggunakan metode *freeze drying*.