

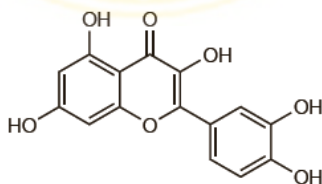
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Quercetin

Quercetin merupakan senyawa golongan flavonol, satu dari enam subklas flavonoid. Quercetin memiliki banyak kegunaan bagi kesehatan tubuh manusia. Secara klinik quercetin telah diteliti dapat menurunkan tekanan darah (Kelly, 2011). Quercetin juga merupakan salah satu sumber makanan yang mengandung antioksidan tinggi sehingga dapat digunakan sebagai kemopreventif yang poten dan menjadi penghambat kuat pada pertumbuhan sel kanker payudara, usus, paru-paru, dan ovarium (Kakran, 2011). Dengan dosis kurang dari 150 mg per hari dapat menunjukkan efek biologis terhadap tubuh (Kelly, 2011).

Quercetin memiliki nama kimia *2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-1-benzopyran-4-one* dengan rumus molekul  $C_{15}H_{10}O_7$  dan berat molekul 302.2 (Sweetman, 2009). Quercetin larut dalam asam asetat glasial (The Merck Index, 1983). Kelarutan quercetin dalam air sebesar  $0,17 - 7 \mu\text{g/mL}$  (Karadag *et al*, 2014). Berikut adalah gambar molekul dari Quercetin ditunjukkan pada gambar 2.1.



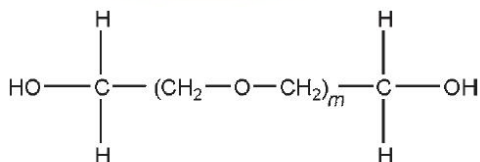
**Gambar 2.1** Struktur molekul quercetin (Sweetman, 2009).

Quercetin dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) digolongkan menjadi BCS II (Madaan, 2014). Termasuk dalam BCS II artinya quercetin memiliki permeabilitas yang tinggi namun kelarutannya rendah dalam air. Bioavailabilitas dari senyawa golongan BCS II terbatas oleh laju disolusinya (Seema *et al.*, 2011).

Pada penelitian hewan dan manusia telah menunjukkan bahwa setelah konsumsi quercetin oral sebanyak 60% dari dosis yang diserap (sebagai quercetin total), metabolisme luas sebagai akibat dari efek *first – pass* memastikan bahwa aglikon quercetin tidak terkonjugasi beredar dalam plasma pada konsentrasi sangat rendah (Harwood *et al.*, 2007).

## 2.2 PEG 8000

Polietilenglikol 8000 (PEG 8000) merupakan sebuah polimer adisi dari etilen oksida dan air. PEG 200-600 berbentuk cair, PEG 1000 hingga di atasnya berbentuk padat bergantung pada temperatur. PEG di atas 1000 berwarna putih dan rentang konsistensinya pasta sampai serpihan lilin. Pada PEG di atas 600 terdapat dalam bentuk serbuk. Rata-rata berat molekul dari PEG 8000 adalah 7000-9000 dengan titik beku antara 4.5°-7.5°C. Densitas dari PEG 8000 adalah 1.15-1.21 g/cm<sup>3</sup> dengan viskositas 470-900 cSt (Rowe, 2009).



**Gambar 2.2** Struktur PEG 8000 (Rowe *et al.*, 2009).

Nilai *m* pada PEG 8000 adalah 181.4. PEG merupakan polimer yang mampu melarutkan beberapa senyawa serta dapat meningkatkan

pembasahan pada permukaan partikel (Launer *et al.*, 2000). Menurut Craig dan Newton (1992) terdapat hubungan log-linear antara berat molekul PEG dengan laju disolusi, hal ini karena sifat dari polimer yang mendominasi pada proses disolusi (Craig, 2002).

PEG digunakan secara luas dalam formulasi farmasetika. PEG juga dapat meningkatkan kelarutan senyawa dalam air dengan membentuk dispersi padat. PEG merupakan material yang tidak toksik dan tidak mengiritasi. *Acceptable daily intake* (ADI) PEG adalah 10mg/kg berat badan (Rowe, 2009).

Kebanyakan titik leleh dari PEG dibawah 65°C , contohnya : titik leleh PEG 1000 30-40°C , titik leleh PEG 4000 50-58°C dan titik leleh PEG 8000 adalah 60-63°C. Titik leleh yang relatif rendah ini merupakan keuntungan untuk pembuatan dispersi padat menggunakan metode pelelehan (Launer *et al.*, 2000).

Penggunaan PEG 8000 sebagai matriks dispersi padat telah banyak dikembangkan antara lain gliclazide-PEG 8000 (Biswal, 2009), ritonavir-PEG 8000 (Sushikumar, 2011) dan albendazol-PEG 8000 (Anutama, 2011).

### 2.3 Dispersi Padat

Dispersi padat merupakan produk padat yang terdiri dari dua atau lebih komponen yang berbeda. Biasanya terdiri dari matriks hidrofil dan obat yang hidrofobik. Matriks dapat berbentuk kristal maupun bentuk amorf. Obat dapat didispersikan secara molekular, dalam partikel amorf atau dalam partikel kristal (Dhirendra *et al.*, 2009). Beberapa contoh matriks yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat adalah polietilenglikol (PEG), polivinilpirolidin (PVP), Gelucire 44/14, Labrasol, sugar, dan urea (Kumar *et al.*, 2012).

Berdasarkan susunan molekularnya, dispersi padat dapat dibedakan menjadi beberapa tipe yaitu (Chiou *et al.*, 1971)

1. Campuran eutektik

Pada campuran eutektik biasanya dibuat dengan cara pemadatan campuran cair dua komponen secara cepat. Campuran yang dibuat menunjukkan campuran cair yang terlarutkan sempurna. Secara termodinamika, suatu sistem diasumsikan sebuah campuran dari komponen kristal-kristalnya. Ketika eutektik terbentuk dari obat (kelarutan air rendah) kontak dengan cairan saluran cerna, kemungkinan matriks dilepaskan pada cairan saluran cerna dalam bentuk *fine* kristal. Hal ini berdasarkan asumsi bahwa kedua komponen secara simultan membentuk kristal dengan ukuran partikulat yang sangat kecil.

2. Larutan padat

Larutan padat terbuat dari solut padat yang terlarut dalam pelarut padat. Biasanya bisa disebut sebagai campuran kristal karena dua komponen membentuk kristal bersamaan pada sebuah sistem satu fase yang homogen.

Larutan padat secara general diklasifikasi sesuai seberapa besar melarutnya dua komponen atau struktur kristal larutan padat. Berdasarkan pembentuknya dapat dibagi menjadi dua kelompok yaitu larutan padat kontinyu dan larutan padat diskontinyu.

3. Larutan gelas dan suspensi gelas

Larutan gelas bersifat homogen. Pada tipe ini solut dilarutkan pada pembawa gelas. Ukuran partikel dari fase terdispersi tergantung dari laju pendinginan atau evaporasi. Pada larutan

maupun suspensi gelas, energi kisi yang dihasilkan lebih rendah.

#### 4. Endapan amorf obat pada matriks kristalin

Tipe ini mirip dengan campuran eutektik sederhana. Perbedaannya dengan campuran eutektik sederhana adalah pada tipe ini obat mengalami pengendapan pada bentuk amorf.

Keuntungan dari dispersi padat (Dhirendra *et al.*, 2009) :

##### 1. Pengecilan ukuran partikel

Dispersi molekular seperti dispersi padat merupakan tingkat akhir dari pengecilan ukuran partikel. Setelah matriks terdisolusi, obat terdispersi molekular pada media disolusi. Prinsip dispersi padat adalah membantu peningkatan pelepasan bahan obat dengan membentuk sebuah campuran antara obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air dengan matriks yang memiliki kelarutan terhadap air yang tinggi. Dengan adanya pengecilan ukuran maka akan terjadi peningkatan luas permukaan sehingga laju disolusi meningkat dan akhirnya meningkatkan bioavailabilitas dari obat yang mempunyai kelarutan rendah dalam air.

##### 2. Peningkatan pembasahan partikel

Pada sistem dispersi padat, bahan obat dikelilingi oleh matriks larut air yang telah siap terlarut. Hal tersebut menyebabkan air kontak dengan bahan obat dan membasahi bahan obat. Sebagai konsekuensinya, suspensi homogen obat yang terbentuk mudah didapatkan dengan pengadukan minimum.

##### 3. Peningkatan porositas

Partikel pada dispersi padat memiliki porositas yang lebih tinggi. Peningkatan porositas juga tergantung dari pembawa,

misalnya dispersi pada yang mengandung polimer linier menghasilkan partikel yang porositasnya lebih tinggi dibanding dengan dispersi padat yang mengandung pembawa polimer retikular. Peningkatan porositas partikel dalam dispersi padat juga mempercepat profil pelepasan obat.

#### 4. Obat dalam bentuk amorf

Obat dalam bentuk kristal memiliki kelarutan yang rendah dalam air, sedangkan dalam bentuk amorf cenderung memiliki kelarutan yang lebih tinggi. Peningkatan pelepasan obat biasanya dapat dicapai dengan menggunakan obat dalam bentuk amorf, karena tidak dibutuhkan energi untuk memisahkan kisi kristal selama proses disolusi. Dalam dispersi padat, obat berada dalam larutan jenuhnya setelah terdisolusi, jika obat mengendap, bahan obat berada dalam bentuk polimorf metastabil dengan kelarutan lebih tinggi dibanding bentuk stabil.

Pembuatan sistem dispersi dapat dilakukan dengan berbagai metode. Pemilihan metode bergantung pada sifat kimia fisika bahan obat dan matriks yang digunakan. Macam-macam metode pembuatan dispersi padat yaitu (Chiou *et al.*, 1971)

##### 1. Metode Peleburan

Pada metode ini campuran fisik obat dan pembawa yang larut air dipanaskan hingga meleleh. Campuran lelehan tersebut kemudian didinginkan dan dipadatkan secara cepat dengan diikuti pengadukan. Hasil padatan yang didapatkan selanjutnya digerus dan diayak. Keuntungan utama dari metode ini adalah simpel dan ekonomis. Selain itu, *supersaturated* obat dalam sistem dapat tercapai dengan cara peleburan secara cepat

dengan suhu tinggi. Dengan keadaan tersebut, molekul solut terjebak dalam matriks pelarut dengan pendinginan yang cepat. Kerugiannya yaitu terdapat obat atau pembawa yang mungkin bisa terdekomposisi selama proses pelelehan dengan suhu yang tinggi.

## 2. Metode Pelarutan

Pada metode ini, cara pembuatannya dengan mencampurkan dua komponen padatan yang sebelumnya telah dilarutkan dengan pelarut yang sesuai. Selanjutnya campuran tersebut diuapkan untuk menghilangkan pelarutnya. Keuntungan penggunaan metode ini adalah dekomposisi obat maupun pembawa karena suhu tinggi dapat dicegah. Sedangkan kerugiannya yaitu harga preparasi yang lebih mahal dan menghilangkan sisa cairan pelarut yang cukup sulit.

## 3. Metode peleburan-pelarutan

Pertama-tama obat dilarutkan dengan pelarut yang sesuai. Selanjutnya, larutan obat digabungkan dengan matriks yang sebelumnya telah dilebur. Terdapat beberapa obat yang telah menggunakan metode ini antara lain spironolakton-PEG 6000 dan griseofulvin-PEG 6000.

## 2.4 Kelarutan

Kelarutan merupakan sifat fisika kimia senyawa obat yang penting, terutama sistem kelarutan dalam air. Kelarutan tersebut berhubungan dengan efikasi terapeutik obat. Untuk obat yang bertujuan untuk masuk ke sirkulasi sistemik, obat harus dalam bentuk larutan. Senyawa obat yang tidak larut kadang menunjukkan absorpsi yang tak sempurna atau absorpsi yang tak menentu.



Kelarutan obat dapat dinyatakan dalam beberapa cara. Menurut U.S. Pharmacopeia dan National Formulatory, definisi kelarutan adalah jumlah mL pelarut di mana akan larut 1 gram zat terlarut. Sebagai contoh, kelarutan asam borat dalam U.S.Pharmacopeia dikatakan sebagai 1 gram asam borat larut dalam 18 mL air, dalam 18 mL alkohol, dan dalam 4 mL gliserin. Kelarutan secara kuantitatif juga dinyatakan dalam molalita, molaritas dan persentase (Martin *et al.*, 1983).

Kelarutan dapat dipengaruhi oleh ukuran partikel dan luas area yang dapat ditunjukkan dalam rumus dibawah ini :

$$\log \frac{S}{S_0} = \frac{2\gamma V}{2.303RT} \dots\dots\dots(1)$$

Dimana S adalah kelarutan dari partikel kecil; S<sub>0</sub> adalah kelarutan dari partikel besar;  $\gamma$  adalah tegangan permukaan; V adalah volum dalam molar; R adalah konstanta gas; T adalah suhu absolut; dan r adalah diameter ukuran partikel kecil (Ansel, 2005)

Dari persamaan tersebut dapat diketahui bahwa kelarutan berbanding terbalik dengan ukuran partikel. Sehingga ukuran partikel semakin kecil akan memperbesar kelarutan (Ansel, 2005).

Sistem dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan bahan obat. Seperti penelitian yang dilakukan dengan pembuatan sistem dispersi padat gliclazide-PEG 8000. Pada penelitian ini kelarutannya meningkat, hal ini dikarenakan efek kelarutan PEG 8000 menghasilkan pengecilan agregasi partikel obat, peningkatan pembasahan dan dispersi, dan perubahan permukaan partikel obat (Biswal, 2009).

Kelarutan obat biasanya ditentukan melalui metode kesetimbangan kelarutan, yaitu dengan cara sejumlah obat dimasukan kedalam pelarut dan di kocok pada suhu yang konstan sampai memperoleh



kesetimbangan. Analisis dilakukan pada larutan untuk menentukan kelarutannya (Ansel, 2005).

## 2.5 Disolusi

Laju disolusi adalah kecepatan obat untuk larut dalam media. Laju disolusi dapat mempengaruhi onset, intensitas, dan durasi respon obat serta bioavailabilitas obat. Laju disolusi obat dapat meningkat dengan penurunan ukuran partikel. Laju disolusi dapat ditentukan dengan dua metode. Metode yang pertama adalah *constant surface*. Metode ini menggunakan disk yang telah dimampatkan. Hasil dari metode ini adalah laju disolusi intrinsik. Nilai dari laju disolusi intrinsik adalah miligram yang terlarut per satuan waktu (menit) per satuan luas (cm<sup>2</sup>). Metode yang kedua adalah disolusi partikulat. Pada metode ini, sejumlah serbuk sampel ditambahkan pada medium disolusi dengan sistem agitasi yang konstan. Metode ini digunakan untuk mempelajari pengaruh ukuran partikel, luas area, dan bahan tambahan (Ansel, 2005).

Dalam persamaan Noyes-Whitney dapat menjelaskan bagaimana meningkatkan laju disolusi.

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DA}{h} (C_s - C) \dots \dots \dots (2)$$

Dimana  $dC/dt$  adalah laju disolusi;  $A$  adalah luas area disolusi;  $D$  adalah koefisien difusi;  $C_s$  adalah kelarutan senyawa dalam media; dan  $C$  adalah konsentrasi dari media pada  $t$  (waktu) (Singh *et al.*, 2011). Dari persamaan diatas, untuk meningkatkan disolusi bisa dengan meningkatkan luas area dengan cara pengecilan ukuran partikel.

Peningkatan laju disolusi pada bahan obat dalam sistem dispersi obat disebabkan oleh pengecilan ukuran partikel, sehingga luas

permukaan kontak obat dengan media disolusi lebih besar (Alatas *dkk.*, 2006).

Pada sistem dispersi padat pada ibuprofen-PVP K90 menunjukkan bahwa laju disolusi ibuprofen meningkat dalam sistem dispersi padat karena ibuprofen dapat terdispersi dengan baik dan menunjukkan perubahan bentuk kristal menjadi amorf dalam matriks PVP K90 (Retnowati *dkk.*, 2010).

