

INOVASI SEDIAAN ORAL Fisetin DENGAN TEKNOLOGI SMART EDIBLE PAPER

Muhammad Dzakwan, Widodo Priyanto

Department of
Technology Pharmacy and Biopharmaceutics, University of Setia Budi,
Jl. Let. Jend Sutoyo Mojosongo Jebres, Surakarta, Indonesia
Email: mdzakwan9@setiabudi.ac.id

Received: 6 Desember 2019; Revised: 31 Desember 2019; Accepted: Desember 2019; Available online: Desember 2019

ABSTRACT

Fisetin is a flavonoid compound has natural antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities. It has very low bioavailability and the provision of fisetin in the oral dosage form is very limited. Research has been carried out to develop and increase solubility and dissolution of fisetin. It was further developed into a solid oral dosage form of tablets with an edible paper matrix. This study that to develop fisetin into tablet dosage form with an edible paper matrix, determine the physical quality of tablets and drug release in vitro. Fisetin was dissolved in a suitable solvent and then poured over an edible paper matrix, dried and cut in 1x1 cm size. Paper cuttings are printed directly with various compressive strengths of 2, 4 and 6 tons. Tablet physical quality tests include hardness, disintegration time, friability, weight uniformity, and drug content. Furthermore, dissolution was tested and the best formula was chosen. The results of this research show that fisetin has the greatest solubility with DMSO solvent. The edible paper matrix weight is 1000 mg and a tablet weight is 500 mg. Formula I with a compressive strength of 2 tons is the best formula and meets the physical quality test requirements of the tablet. The release of formula I (FI) drug was superior (95.20%) and significantly higher ($p < 0,05$) compared to formula II and III.

Keywords: *Fisetin, edible paper, quality of tablet dosage form, drug release*

ABSTRAK

Pendahuluan : Fisetin adalah senyawa flavonoid yang memiliki aktifitas sebagai antioksidan alami, antiinflamasi dan antikanker. Bioavailabilitas yang sangat rendah menyebabkan pemberian fisetin dalam bentuk sediaan oral sangat terbatas. Telah dilakukan penelitian untuk mengembangkan dan meningkatkan kelarutan dan disolusi fisetin. Fisetin selanjutnya dikembangkan menjadi bentuk sediaan oral padat berupa tablet dengan matriks *edible paper*. **Tujuan :** Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan fisetin menjadi sediaan tablet dengan matriks *edible paper*, uji mutu fisik tablet serta penentuan pelepasan obat *in vitro*. **Metode :** Fisetin dilarutkan dalam pelarut yang sesuai kemudin dituang di atas matriks *edible paper*, dikeringkan dan potong dengan ukuran 1x1 cm. Potongan kertas dicetak kempa langsung dengan variasi kekuatan pengempaan 2, 4 dan 6 ton. Uji mutu fisik tabet meliputi kekerasan, waktu hancur, kerapuhan, keseragaman bobot dan kadar. Selanjutnya diuji disolusi dan dipilih formula yang terbaik. **Kesimpulan :** Fisetin memiliki kelarutan terbesar dengan pelarut DMSO. Matriks *edible paper* memiliki bobot 1000 mg dan berat tablet 500 mg. Formula I dengan kekuatan pengempaan 2 ton merupakan formula terbaik dan memenuhi persyaratan uji mutu fisik tablet. Pelepasan obat formula I (FI) lebih besar (95,20%) dan berbeda signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan formula II dan III.

Kata kunci : *Fisetin, edible paper, mutu sediaan tablet, pelepasan obat*

PENDAHULUAN

Rute pemberian oral tetap sebagai pilihan yang paling disukai untuk sebagian besar obat (Guo et al, 2015). Lebih mudah, non-invasif, nyaman dan fleksibel, dan umumnya formulasi oral memiliki biaya produksi yang lebih rendah untuk perusahaan farmasi (Borges et al, 2015). Meskipun sebagian besar obat diberikan dalam bentuk tablet dan kapsul, beberapa pasien tertentu mengalami kesulitan menelan (Buanz et al, 2011). Diperkirakan hampir 28% dari pasien memiliki masalah dalam menelan obat-obatan yang sering menjadi penyebab kepatuhan pasien yang buruk (Schiele et al, 2013). Umumnya terkait dengan tablet dan modifikasi kapsul, seperti pemisahan atau penghancuran, ketidaktepatan dosis dan inefisiensi terapi obat atau overdosis (Stegemann et al, 2012). Untuk mengatasi masalah ini, sistem penghantaran obat yang cepat melarutkan mendapatkan perhatian yang cukup besar. Sistem penghantaran obat dengan lapisan film tipis saat ini menjadi perhatian dan terus berkembang (Bala et al, 2012).

Salah satu sistem penghantaran obat baru untuk mengatasi kelarutan obat yang rendah adalah teknologi *smartfilm* dengan menggunakan kertas sebagai matriks dan obat dalam keadaan amorf (Lemke et al., 2017). Prinsip *smartfilm* adalah melarutkan obat dengan pelarut kemudian ditambahkan kedalam kertas. Kertas mengandung obat dalam keadaan amorf, sehingga dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi (Lemke et al., 2016; Lemke et al., 2017).

Teknologi *smartfilm* lebih sederhana dan merupakan strategi yang sangat menjanjikan untuk formulasi oral dengan obat yang sukar larut. Pemberian kertas secara oral mungkin sangat tidak nyaman untuk konsumen atau pasien. Oleh karena itu, kompresi *smartfilm* menjadi dosis oral yang nyaman diperlukan untuk meningkatkan penerimaan dan kepatuhan pasien. Salah satu pilihan adalah pengisian kertas ke dalam kapsul keras. Namun, jumlah kertas yang lebih besar tidak dapat diisi ke dalam kapsul. Oleh karena itu, bentuk sediaan oral padat seperti tablet adalah penerapan *smartfilm* menjadi bentuk sediaan yang lebih menjanjikan di masa depan (Stumpf dan Keck, 2018).

Diperkirakan lebih dari 40% zat aktif baru yang beredar dipasaran baik yang diperoleh dari hasil sintesis maupun bahan alam memiliki kelarutan yang sangat rendah (Brittain, 2014., Park et al, 2013). Obat-obat yang sukar larut menyebabkan laju disolusi yang rendah dalam cairan pencernaan, absorpsi terbatas dan berpengaruh terhadap rendahnya ketersediaan hayati, terutama untuk golongan obat-obat *Biopharmaceuticals Classification System* (BCS) kelas II (Zaheer et al., 2011., Junyapresart et al., 2015). Pada golongan obat tertentu rendahnya laju disolusi dapat menyebabkan iritasi pada saluran pencernaan (Gao et al., 2013).

Ketersediaan hayati sediaan oral beberapa senyawa flavonoid sangat rendah, disebabkan karena rendahnya kelarutan dalam air dan absorpsi yang terbatas (Odeh et al, 2011., Hu-Jun et al, 2013). Fisetin adalah senyawa flavonoid dengan beragam aktifitas yang memiliki kelarutan dan disolusi yang rendah sehingga penggunaan fisetin dalam sediaan oral menjadi sangat terbatas (Bothiraja et al, 2014). Salah satu pendekatan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi adalah teknologi *smartfilm* dengan menggunakan matriks *edible paper*. Matriks *edible paper* adalah bahan pembawa obat yang menggunakan kertas yang dapat dimakan dan mudah larut sehingga dapat meningkatkan laju disolusi. Kelebihan *edible paper* yaitu aman untuk dikonsumsi, tidak toksik untuk dan tidak membutuhkan bahan pembawa lainnya seperti bahan pengisi, pengikat, pelicin sehingga lebih efisien dan ekonomis (Stumpf dan Keck, 2018).

Tujuan dari penelitian ini adalah mengembangkan fisetin menjadi bentuk sediaan oral padat berupa tablet dengan matriks *edible paper*. Karakterisasi sediaan oral padat fisetin meliputi diameter tablet, kekerasan, kerapuhan tablet, waktu hancur, keseragaman bobot dan uji pelepasan obat *in vitro*.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Shaking thermostatic water bath* (SW22, Julabo GmbH, Jerman), Spektrofotometer Uv-Vis Shimadzu (Seri UV 1800, Jepang), mesin cetak tablet (Stokes 59-2, USA), *hardness tester* model AE-20 Aikho Engineering (Jepang), *disintegrator tester* tipe ZT 320 Erweka (Jerman), *friabilator* tester tipe TAR 220 Erweka (Jerman), alat-alat gelas dan non gelas yang terdapat di laboratorium.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah fisetin 98% (Tocris Biotechne Brand, Cina), *wafel edible paper* (Fancy Flours, USA), kollikoat (Sigma Aldrich, Amerika Serikat). Etanol 98%, dimetilsulfoksid (DMSO) (PT. Bratachem, Indonesia) dan aqua demineralisata (semua kualitas farmasi).

Rancangan Penelitian

1. Penentuan kelarutan fisetin

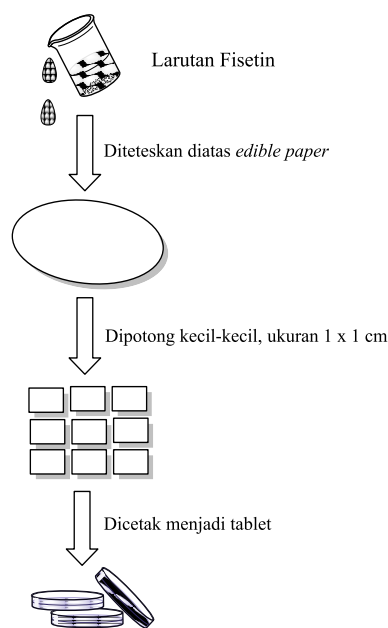
Fisetin sebanyak 100 mg dilarutkan dengan quadest, etanol dan DMSO, dikocok dengan *shaking thermostatic water bath* selama 2 jam. Jika ada endapan yang larut selama pengocokan ditambahkan lagi 100 mg fisetin sampai diperoleh larutan yang jenuh. Larutan disaring dengan kertas Whatman No 1. Konsentrasi fisetin yang terlarut diukur dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 361 nm. Pelarut dengan kapasitas kelarutan terbesar digunakan untuk penentuan kapasitas muatan. Komposisi pelarut disajikan pada tabel 1 berikut ini.

Tabel 1. Komposisi uji kelartan fisetin

Komposisi Bahan	Jumlah		
	A	B	C
Fisetin	100 mg	100 mg	100 mg
Aquadest	20 ml	-	-
Etanol	-	20 ml	-
DMSO	-	-	20 ml

2. Rancangan formula dan pembuatan tablet *edible paper*

Formula tablet fisetin dibuat menjadi 3 variasi yaitu berdasarkan perbedaan kekuatan pengempaan sebesar 2, 4 dan 6 ton (tabel 2). Larutan fisetin dengan kekuatan dosis 100 mg di teteskan sedikit demi sedikit di atas matriks *edible paper*, dikeringkan di udara terbuka dan *edible paper* kering dipotong kecil-kecil dengan ukuran 1x1 cm kemudian di cetak menjadi tablet. Setiap tablet di lapiasi dengan bahan polimer kollikoat. Skema pembuatan tablet *edible paper* disajikan ada gambar 1.



Gambar 1. Skema pembuatan tablet fisetin dengan matriks *edible paper*

Tabel 2. Formula tablet *edible paper*

Komposisi Bahan	Formula		
	F1 (2 ton)	F2 (4 ton)	F3 (6 ton)
Fisetin	100 mg	100 mg	100 mg
Pelarut terpilih	20 ml	20 ml	20 ml

3. Uji mutu fisik dan uji disolusi tablet

Uji mutu fisik tablet meliputi tebal dan dimater, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan keseragaman bobot. Uji disolusi sediaan tablet fisetin menggunakan alat tipe 2 (alat tipe dayung) dengan kecepatan 50 rpm. Medium disolusi yang digunakan adalah larutan HCl 0,1 N volume 900 ml dan suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Uji disolusi dilakukan selama 120 menit. Penetapan kadar fisetin terdisolusi dilakukan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 361 nm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengukuran kadar fisetin terlarut dalam setiap pelarut ditampilkan pada tabel 3. Serapan fisetin yang terlarut dalam setiap pelarut dimasukkan dalam persamaan kurva baku untuk dikonversi menjadi kadar zat terlarut dengan satuan mg/ml. Fisetin merupakan senyawa turunan flavonoid yang bersifat hidrofob atau non polar yang lebih mudah larut dalam pelarut nonpolar seperti DMSO, sehingga kelarutannya di dalam DMSO lebih besar jika dibandingkan dalam aquadest dan etanol yang bersifat polar dan semi polar. DMSO dalam sistem klasifikasi pelarut termasuk dalam kelas III yang potensial toksisitas dan resiko terhadap kesehatan manusia paling rendah (ICH, 2011). DMSO dengan kapasitas pelarutan paling besar yaitu 98,55 mg/ml selanjutnya digunakan pada tahap penelitian selanjutnya (pembuatan tablet).

Tabel 3. Hasil pengujian kelarutan fisetin

No.	Pelarut	Konsentrasi (mg/ml)
1.	Aquadest (F1)	1,01
2.	Etanol (F2)	34,30
3.	DMSO (F3)	98,55

Fisetin dikembangkan menjadi sediaan tablet dengan matriks *edible paper* tanpa penambahan bahan pembantu apapun sehingga lebih sesuai jika menggunakan metode kempa langsung. Metode kempa langsung dipilih karena metode ini lebih praktis dan tidak memerlukan pemanasan maupun bahan pembasah. *Edible paper* mengandung pati kentang, selulosa dan laktosa yang memiliki tekstur lembut dan dapat dikonsumsi. Tablet yang terbuat dari *edible paper* dapat dikembangkan tanpa penambahan eksipien apapun karena bahan yang digunakan untuk membuat *edible paper* sudah berfungsi sebagai bahan tambahan. Tampilan fisik tablet *edible paper* hampir mirip dengan tablet klasik pada umumnya dan memiliki sifat yang sama dengan tablet klasik seperti kerapuhan, keseragaman bobot, resistensi terhadap penghancuran dan disintegrasi (gambar 2, tabel 5). Dalam penelitian ini menggunakan jenis kertas *wafel edible paper* yang memiliki warna putih dengan permukaan lembut, tidak mengandung bahan berbahaya, bahan alergenik serta aman jika dikonsumsi.

Hasil identifikasi tablet fisetin dengan matriks *edible paper* menunjukkan tablet yang dihasilkan berwarna putih, tidak berbau, berbentuk bulat cembung, tidak menunjukkan adanya *capping* dan bobot rata-rata tablet 500 mg (tabel 4). Permukaan tablet lebih halus dan mengkilap setelah dilakukan pelapisan dengan menggunakan polimer kolikoat sedangkan tablet yang tidak dilapisi terlihat kusam dan sedikit lebih kasar (gambar 2). Fungsi penambahan polimer kolikoat adalah untuk mencegah tablet mengembang terlalu cepat setelah kontak dengan air. Kolikoat merupakan polimer campuran antara polivinil alkohol-polietilen glikol yang mampu melapisi tablet lebih baik jika dibandingkan dengan polivinil alkohol. Proses pelapisan dengan polimer lebih efisien dan mudah dilakukan untuk mencegah mengembangnya tablet secara cepat

Tablet yang terbuat dari kertas membengkak dan hancur dengan cepat setelah kontak dengan medium berair. Untuk meningkatkan kenyamanan penggunaan tablet yang terbuat dari *edible paper* maka setelah dikompresi tablet dilapisi dengan polimer untuk mencegah disintegrasi tablet yang sangat cepat. Tablet *edible paper* sebagai bentuk inovasi sediaan oral padat yang mudah ditelan, memungkinkan aplikasi oral yang nyaman dan penerimaan yang baik pada sistem pengiriman obat.

Tabel 4. Hasil identifikasi fisik tablet

No.	Parameter uji	Formula I	Formula I	Formula I
1.	Diameter dan tebal (cm)	4,63 dan 10,52	4,61 dan 10,50	4,64 dan 10,53
2.	Bobot individu	500,73	500,82	500,91
3.	Warna	Putih	Putih	Putih
4.	Bau	Tidak berbau	Tidak berbau	Tidak berbau
5.	Rasa	Tidak berasa	Tidak berasa	Tidak berasa

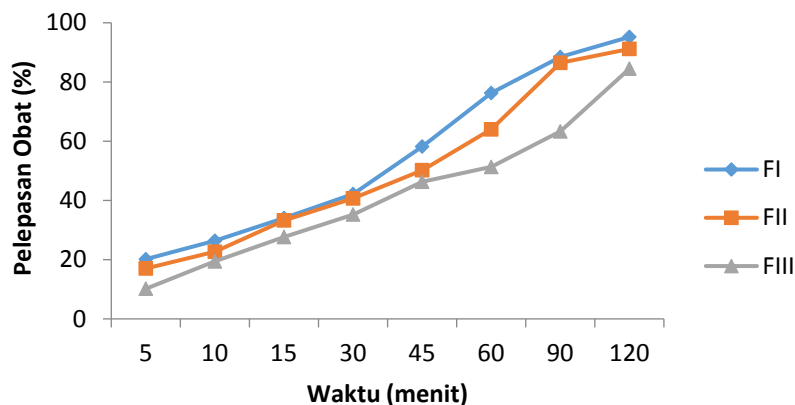
**Gambar 2.** Matriks *edible paper* (A), tablet fisetin tanpa dilapisi kollikoat (B) dan tablet fisetin dilapisi kollikoat (C)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tablet yang terbuat dari *edible paper* sangat menjanjikan sebagai strategi baru pemberian obat, terutama untuk penghantaran obat yang tidak larut dalam air. Hasil uji waktu hancur menunjukkan bahwa tablet dengan kekuatan pengempaan 2 ton lebih cepat hancur dengan waktu 1 menit (Formula 1). Disintegrasi dimulai dengan pembengkakan tablet dalam waktu 20 detik, volume tablet meningkat dua kali lipat dalam waktu 20 detik yang kedua dan tiga kali lipat setelah sekitar 60 detik. Setelah 60 detik tablet mulai hancur dan zat aktif dilepaskan ke dalam media disolusi. Waktu hancur dengan kekuatan pengempaan 4 dan 6 ton menunjukkan waktu hancur yang lebih lama yaitu 20 dan 8, 15 menit. Gaya atau kekuatan kompresi yang lebih tinggi mempengaruhi resistensi terhadap penghancuran, dengan meningkatnya tekanan maka waktu penghancuran tablet juga menjadi lebih lama dan laju disolusi cenderung menurun. Pelepasan *in vitro* tablet fisetin *edible paper* menurun dengan meningkatnya kekuatan kompresi.

Tablet yang dikompresi dengan tekanan rendah (2 ton) memiliki pelepasan yang sangat cepat dan berbeda secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan tekanan pengempaan sedang (4 ton) dan tekanan kompresi tinggi (6 ton). Tablet dengan tekanan kompresi 2 ton segera melepaskan 53 % obat dalam waktu kurang dari 45 menit, sedangkan gaya kompresi sedang dan tinggi, 50 % obat dilepaskan dalam waktu lebih dari 60 menit (gambar 3). Hasil uji pelepasan obat membuktikan bahwa kekuatan kompresi dan ketahanan terhadap penghancuran adalah parameter penting yang sangat mempengaruhi pelepasan profil obat dari tablet yang terbuat dari kertas (Stumpf and Keck, 2018). Profil pelepasan fisetin dari tablet *edible paper* dipengaruhi oleh sifat dan jenis kertas, lokalisasi bahan aktif dalam kertas, keadaan kristal obat, interaksi obat dengan kertas dan kekerasan tablet. Kekerasan dari tablet tergantung pada kekuatan kompresi, sehingga kekuatan kompresi adalah parameter utama yang mempengaruhi profil pelepasan obat fisetin dari tablet yang terbuat dari kertas.

Tabel 5. Hasil pengujian mutu fisik tablet

Formula	Keseragaman bobot (mg)	CV (%)	Kekerasan (Kg)	Kerapuhan (%)	Waktu hancur (menit)	Kadar (%)
I	506,73 ± 9,4929	0,95	16,56 ± 0,2307	0,03 ± 0,0058	1,10	99,98 ± 0,012
II	505,82 ± 8,9928	0,91	15,99 ± 0,1747	0,05 ± 0,0116	5,20	100,01 ± 0,014
III	500,81 ± 8,285 1	0,83	16,05 ± 0,0723	0,06 ± 0,005 8	8,15	99,96 ± 0,016



Gambar 3. Grafik pelepasan obat fisetin di dalam tablet *edible paper* dengan variasi kekuatan pengempaan

KESIMPULAN

Fisetin telah berhasil dikembangkan menjadi sediaan tablet dengan matriks *edible paper*. Fisetin memiliki kelarutan terbesar dengan pelarut DMSO. Matriks *edible paper* memiliki bobot 1000 mg dan berat tablet 500 mg. Formula I dengan kekuatan pengempaan 2 ton merupakan formula terbaik dan memenuhi persyaratan uji mutu fisik tablet. Pelepasan obat formula I (FI) lebih besar (95,20%) dan berbeda signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan formula II dan III.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian (LPPM) Universitas Setia Budi yang telah memberikan bantuan dana penelitian melalui Skema Penelitian Dasar.

DAFTAR PUSTAKA

- Bala, R, P. Pawar, S. Khanna, S. Arora. 2013. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system, *International journal of pharmaceutical investigation*, 3, 67-76
- Buanz, A,B,M. Saunders, M,H. Basit, A, W. Gaisford, S. 2011. Preparation of personalized dose salbutamol sulphate oral films with thermal ink-jet printing, *Pharm. Res.* 28, 2386–2392.
- Borges, A, F., Silva, C., Jorge, F, J, C., Simoes, S. 2015. Oral films: Current status and future perspectives II – Intellectual property, technologies and market needs, *Journal of Controlled Release*, 2334, 1-31
- Bothiraja, C. Yojana, B.D. Pawar, A.P. Shaikh, K.S and Thorat, U.H. 2014. Fisetin-loaded nanocochleates: formulation, characterisation, in vitro anticancer testing, bioavailability and biodistribution study, *Expert Opinion Drug Delivery*, 11(1):17-29
- Britain, H,G. 2014. Thermodynamic and kinetic solubility knowing which is which, *Am. Pharm.Rev*, 7 (3), 82-85
- Gao, L., Liu,G., Ma, J., Wang, X., Zhou,L., Li,X., dan Wang, F. 2013. Application of Drug Nanocrystal Technologies on Oral Drug Delivery of Poorly Soluble Drugs, *Pharm Res*, 30, 307-324.
- Guo, Y. Wang, Y. Xu. L. 2015. Enhanced bioavailability of rebapimide nanocrystal tablets : formulation and in vitro/in vivo evaluation, *Asian Journal of Pharmaceutical Science*, 10, 223-229
- Hu-Jun, X.,Wang-Shu, M., Fu-Rong, L., Jie-Hui, X.,LEI Qun-Fang, L.,Wen-Jun, F. 2013. Radical Scavenging Activity of Myricetin, *Acta Phys. -Chim. Sin* , 29 (7), 1421-1432.
- ICH Guideline. 2010. Impurities: Guideline For Residual Solvents Q₃C(R5). *ICH Harmonised Tripartite Guideline*, The European Union, Japan and USA.
- Junyaprasert, V. B.,Morakul, B. 2015. Nanocrystals for Enhancement of Oral Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs, *Asiaan Journal of Pharmaceutical Science*, 10. 10-23

- Lemke, S., E.-J. Strätling. 2016. "SmartFilms - oral and peroral films for optimized delivery of nanoparticulate or amorphous drugs." Controlled Release Society Local Chapter, Saarbrücken/Germany, 7 March.
- Lemke, S., E.-J. Strätling. 2017. "Cellulosefaserbasierte Trägermatrices (smartFilms) zur Applikation von Inhaltsstoffen sowie deren Herstellung." German Patent Application DE102016000541A1.
- Odeh, F., Al-Jaber, H and Khater, D . 2014. *Application of Nanotechnology in Drug Delivery*, InTech, New York, 344-368.
- Park, J .W., Yun, J.M., Lee, E.S.,Youn, Y.S.,Kim, K.S., Taik Oh, Y.,Teak Oh, K .2013. A nanosystem for water-insoluble drugs prepared by a new technology, nanoparticulation using a solid lipid and supercritical fluid, *Arch. Pharm. Res*, **8**. 117-122
- Procházková, D., Boušová, I.,Wilhelmová, N. 2011. Antioxidant and Prooxidant Properties of Flavonoids, *Fitoterapia*, **82**.513–523
- Schiele, J, T., R. Quinzler, H.D. Klimm, M.G. Pruszydlo, W.E. Haefeli. 2013. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relationship to dosage forms, *European journal of clinical pharmacology*, 69, 937-948.
- Stegemann, S, M. Gosch, J. Breitzkreutz. 2012. Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy, *Int J Pharm*, 430 197-20
- Stumpf, F, Keck, C, M. 2018. Tablets made from paper, *International Journal of Pharmaceutics*, 420, 234-340.
- Zaheer. A., Naveen, M., Santosh, M.K., dan Imran, K . 2011. Solubility Enhancement of Poorly Water-Soluble Drug: A Review, *International Journal of Pharmacy & Technology*, **3 (1)**, 807-823.