

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kurkumin adalah derivat polifenol hidrofobik dari rimpang tanaman *Curcuma longa*. Kurkumin merupakan suatu bahan obat spektrum luas yang memiliki berbagai aktivitas biologis dan farmakologis, diantaranya sebagai anti inflamasi, anti oksidan, anti mikroba, dan anti kanker (Song *et al.*, 2011; Mahmood *et al.*, 2015). Selain itu, kurkumin juga mempunyai aktivitas dapat melindungi hati, melindungi ginjal, melindungi saraf, mencegah serangan infark miokardial (Mahmood *et al.*, 2015). Kurkumin diklasifikasikan ke dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II karena kelarutannya dalam air rendah (11 ng/mL) dan permeabilitas yang baik dengan $\log P = 3.29$ (Calahorra *et al.*, 2018). Kelarutan yang buruk ini menyebabkan bioavailabilitas kurkumin rendah pada pemberian secara oral (Calahorra *et al.*, 2018).

Bioavailabilitas dari bahan obat yang sukar larut dalam air bergantung pada kelarutan dan laju disolusinya. Kelarutan bahan obat yang rendah merupakan salah satu masalah dalam pengembangan obat di industri farmasi (Xu *et al.*, 2013). Usaha untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi bahan obat yang sukar larut dalam air adalah suatu tantangan tersendiri dalam pengembangan formulasi bahan obat (Zhang *et al.*, 2017). Peningkatan kelarutan dan bioavailabilitas obat dapat dilakukan dengan berbagai cara diantaranya adalah penambahan kosolven, pembentukan solid lipid nanopartikel, pembentukan liposom, makroemulsi, dan misel polimerik (Ahmad *et al.*, 2014; Kumari *et al.*, 2015; Reddy *et al.*, 2015).

Misel adalah agregat yang terdiri dari beberapa molekul surfaktan, terbentuk sebagai hasil interaksi termodinamik antara pelarut, terutama air dengan molekul hidrofobik (Myers, 2006). Secara umum, misel dapat dibentuk dari surfaktan atau polimer amfifilik yang disebut misel polimerik (Wang *et al.*, 2017). Misel polimerik merupakan salah satu sistem penghantaran obat menggunakan suatu polimer amfifilik yang memiliki ukuran antara 10-200 nm (Patil *et al.*, 2015). Misel ini terbentuk secara termodinamika bila konsentrasi polimer melebihi batas konsentrasi miselar kritis (CMC) (Reddy *et al.*, 2015; Janas *et al.*, 2016; Cagel *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2017). Obat yang bersifat hidrofobik terperangkap pada inti misel dan dikelilingi oleh gugus polimer yang bersifat hidrofilik (Cagel *et al.*, 2017). Pada saat konsentrasi rendah, polimer membentuk rantai tunggal dan saat konsentrasi polimer mencapai atau melebihi konsentrasi CMC, maka rantai polimer mulai bersatu membentuk misel. Oleh karena itu, dalam pembuatan misel, perlu diketahui konsentrasi CMC dari masing-masing bahan pembentuk misel (Reddy *et al.*, 2015).

Kelebihan misel adalah dapat meningkatkan kelarutan bahan obat yang sukar larut dalam air dengan melarutkan obat dalam inti misel (Cagel *et al.*, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Song *et al.*, (2011) menunjukkan bahwa kelarutan kurkumin yang dibuat dalam misel dapat meningkat sebesar 300 mg/mL. Kelebihan lainnya antara lain dapat memperpanjang waktu obat berada dalam sirkulasi sistemik, memiliki pola pelepasan berkelanjutan, dapat menurunkan toksisitas obat sebagai penghantaran obat tertarget (Akbar *et al.*, 2018). Selain itu, sistem enkapsulasi misel memiliki kelebihan yaitu memperlambat degradasi kurkumin selama penyimpanan (Sahu *et al.*, 2010). Bahkan, ada penelitian yang melaporkan bahwa misel yang digunakan sebagai

penghantaran obat secara per oral, dapat meningkatkan penyerapan obat di saluran gastrointestinal, sehingga meningkatkan bioavailabilitas obat (Ahmad *et al.*, 2014; Reddy *et al.*, 2015; Janas *et al.*, 2016; Ghadi and Dand, 2017).

Terdapat berbagai polimer yang biokompatibel digunakan untuk memperbaiki kelarutan bahan obat yang sukar larut dalam air. Poloxamer 407 merupakan salah satu polimer yang banyak digunakan sebagai pembentuk misel yang biokompatibel dan terdiri dari monomer etilenoksida (EO) dan propilenoksida (PO) membentuk struktur dasar hidrofilik-hidrofobik-hidrofilik: EO_x-PO_y-EO (Zhang *et al.*, 2017; Akbar *et al.*, 2018). Poloxamer 407 memiliki jumlah gugus hidrofilik EO 100-unit dan hidrofobik PO 65-unit dengan berat molekul sebesar 12.600 (Gomez *et al.*, 2014). Poloxamer digunakan sebagai *emulsifier* dan *solubilizer* pada formulasi obat karena memiliki struktur amfifil yang dapat menurunkan tegangan permukaan untuk bahan-bahan yang tidak larut dalam air (Gomes *et al.*, 2018). Poloxamer merupakan polimer yang responsif terhadap temperatur dan dapat meningkatkan viskositas (Grimaudo *et al.*, 2018). Penggunaan poloxamer 407 sebagai polimer pembentuk misel kurkumin dapat meningkatkan stabilitas bahan aktif selama penyimpanan (Sahu *et al.*, 2010). Mekanisme misel dapat melindungi kurkumin dari degradasi yaitu dengan memuat obat dalam inti hidrofobik gugus PO dari poloxamer 407 (Akbar *et al.*, 2018). Konsentrasi CMC poloxamer 407 yang pernah dilaporkan adalah sebesar 0.456 mM (Grimaudo *et al.*, 2018).

Sistem misel secara umum berbentuk cair dan memiliki keterbatasan dalam aspek stabilitas, sementara bila dibuat dalam bentuk kering dapat memperbaiki stabilitas fisik misel. Untuk mencapai hal itu, maka perlu adanya penambahan matriks

kering yang berfungsi sebagai *stabilizer* produk kering (Teja *et al.*, 2013). Beberapa penelitian melaporkan bahwa sistem penghantaran partikulat seperti liposom dapat dibuat dalam bentuk kering dengan penggunaan matriks polimer seperti HPMC (Mulyadi *et al.*, 2017; Nugraheni *et al.*, 2017; Yusuf *et al.*, 2017). Beberapa penelitian lain juga menggunakan matriks polimer seperti Eudragit S100 (Cilurzo *et al.*, 2005; Cilurzo *et al.*, 2005).

Eudragit S100 merupakan polimer anionik yang terdiri dari asam metakrilat dan metil metakrilat (1:2) yang kelarutannya bergantung pada pH yaitu pada pH lebih dari 7 (Chen *et al.*, 2016; Ansari *et al.*, 2017; Chaves *et al.*, 2018). Kelebihan Eudragit S100 sebagai matriks diantaranya yaitu memiliki sifat non toksik (Ansari *et al.*, 2017) dan bersifat mukoadesif (Chaves *et al.*, 2018), dapat meningkatkan bioavailabilitas obat, memperbaiki sifat mikromeritik, dan sering digunakan sebagai penghantaran tertarget pada kolon (Patra *et al.*, 2017). Salah satu faktor yang berpengaruh terhadap terhadap karakteristik dan kualitas sediaan adalah perbandingan massa obat terhadap matriks (Akbar *et al.*, 2018). Dilaporkan bahwa penggunaan poloxamer 407 dan poloxamer 123 yang dikombinasi dengan matriks maltodekstrin pada perbandingan jumlah obat-total matriks polimer tidak kurang dari 1:100 dapat menghasilkan *drug load* lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa maltodekstrin (Akbar *et al.*, 2018). Penelitian lain yang dilakukan oleh Ji *et al.*, (2018) menggunakan TPGS sebagai *stabilizer* dalam sistem misel kurkumin menghasilkan ukuran partikel < 100 nm dan meningkatkan kestabilan sistem yang ditunjukkan dengan nilai zeta potensial -15mV.

Sistem misel kurkumin yang terbentuk merupakan bentuk cair yang memiliki keterbatasan diantaranya stabilitas pada saat transportasi dan penyimpanan (Wang *et*

al., 2017). Sistem misel yang berbentuk cair dapat dikeringkan dengan teknik pengeringan semprot. Pengeringan semprot merupakan teknik untuk menghilangkan pelarut dari suatu sistem yang menghasilkan partikel kering, yang dihasilkan melalui penyemprotan sampel cair ke *chamber* yang dialiri udara panas (Davis and Walker, 2018). Metode ini tergolong cepat, sederhana, mudah dan relatif murah untuk skala besar (Arpagaus *et al.*, 2018). Pengeringan semprot memiliki keunggulan diantaranya dapat memodifikasi partikel (memperkecil ukuran partikel sehingga dapat meningkatkan luas permukaan), membentuk partikel amorf dan sebagai metode pengeringan untuk menghasilkan nanopartikel atau dispersi obat yang sulit larut (Paudel *et al.*, 2013). Pada pengeringan semprot, hasil serbuk kering yang dihasilkan memiliki keseragaman ukuran yang relatif baik, hal ini dapat dikontrol dengan penggunaan ukuran *nozzle* untuk menghasilkan droplet yang seragam, dan saat droplet mengenai uap panas, akan terbentuk serbuk dengan ukuran lebih seragam (Liu *et al.*, 2015).

Di tengah penelitian tentang rute dan metode penghantaran obat yang pesat, rute oral tetap menjadi yang paling populer, sekitar 70% dari semua rute terapi obat (Uchegbu and Schatzlein, 2006). Rute oral memiliki keuntungan yaitu pemberian yang mudah, nyaman dan dapat diterima untuk pasien. Keuntungan yang lain yaitu, metode manufaktur yang lebih sederhana, cepat, dan hemat biaya (Patel *et al.*, 2011). Pengembangan lebih lanjut yang potensial dari penelitian ini adalah pengembangan misel kurkumin kering menjadi sediaan tablet sublingual. Keuntungan dari tablet sublingual yaitu meningkatkan absorpsi obat dalam darah dan dapat menghindari metabolisme lintas pertama, serta menghindari degradasi obat dalam saluran

Gastrointestinal (GI) (Lam *et al.*, 2014). Keterbatasan rute sublingual yaitu waktu tinggal yang singkat pada tempat absorpsi (Patel *et al.*, 2011). Dengan demikian, maka dalam pembuatan tablet oral mukosa diperlukan suatu polimer yang bersifat mukoadesif untuk meningkatkan waktu tinggal obat di area sublingual.

Polimer yang sering digunakan untuk bahan mukoadesif yaitu polimer anionik karena sifat mukoadesif yang tinggi dan toksisitas rendah (Patel *et al.*, 2011). Eudragit S100 yang digunakan sebagai polimer pelindung sistem misel juga memiliki sifat mukoadesif yang dapat meningkatkan laju disolusi obat yang sukar larut dalam air. Penelitian yang dilakukan oleh Cilurzo *et al.*, (2005) menggunakan Eudragit S100 sebagai polimer mukoadesif melapisi obat piroxicam untuk tablet sublingual. Dari penelitian tersebut, laju disolusi piroxicam meningkat 1,5 kali lebih tinggi.

Karakterisasi terhadap sifat fisika-kimia dari sistem misel kurkumin meliputi: ukuran partikel (*Optic microcopy*), morfologi (*Scanning Electron Microscopy/ SEM*), kristalinitas (*X-Ray Diffraction/ XRD*), dan sifat termal (*Differential Thermal Analysis / DTA*). Selain itu, dilakukan uji stabilitas kurkumin dalam sistem misel. Sementara untuk evaluasi terhadap tablet sublingual kurkumin meliputi uji kekerasan, kerapuhan, waktu disintegrasi, dan uji disolusi.

Aspek penting lain dari penelitian ini adalah validasi metode analisis kurkumin dalam sampel. Hal ini merupakan tahap penting untuk menjamin metode analisis yang digunakan dapat dipercaya dan selalu konsisten hasil analisis serta sesuai dengan tujuan penggunaannya. Parameter validasi analisis yang dilakukan antara lain selektivitas, linearitas, batas deteksi, batas kuantitasi, presisi, dan akurasi (Yuwono and Indrayanto, 2005; USP, 2017).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh perbandingan berat kurkumin : poloxamer 407 (1:20; 1:25; 1:27,5; dan 1:30) yang didispersikan dalam matriks Eudragit S100 terhadap karakteristik fisik (ukuran, morfologi, sifat termal, kristalinitas) dan stabilitas serbuk misel kurkumin?
2. Bagaimanakah pengaruh perbandingan berat kurkumin : poloxamer 407 (1:20; 1:25; 1:27,5; dan 1:30) yang didispersikan dalam matriks Eudragit S100 terhadap karakteristik fisik tablet sublingual dengan bahan aktif misel kering kurkumin meliputi: kerapuhan, kekerasan, waktu hancur, dan disolusi?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan karakteristik fisik serbuk misel kering kurkumin, meliputi: ukuran, morfologi, sifat termal, kristalinitas dan stabilitasnya pada berbagai perbandingan berat kurkumin : poloxamer 407 yang didispersikan dalam matriks Eudragit S100
2. Menentukan karakteristik fisik tablet sublingual dengan bahan aktif misel kering kurkumin yang meliputi kerapuhan, kekerasan, waktu hancur, dan disolusi pada berbagai perbandingan berat kurkumin : poloxamer 407 yang didispersikan dalam matriks Eudragit S100

1.4 Manfaat Penelitian

1. Dengan mengetahui karakteristik fisik kurkumin dalam sistem misel dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formula sediaan oral solid sebagai upaya

untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas kurkumin dalam tubuh, sehingga dapat meningkatkan efektifitas terapi kurkumin

2. Mendapatkan formula tablet sublingual dengan dasar bahan misel polimerik kurkumin.