

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kurkumin merupakan senyawa polifenol terbesar yang terkandung dalam rimpang kunyit (*Curcuma longa*) (Aggarwal *et al.*, 2007). Kurkumin diketahui memiliki berbagai macam aktifitas biologis dan farmakologis dengan toksisitas yang rendah. Saat ini, selain dikembangkan sebagai antikanker (Li *et al.*, 2005), kurkumin juga dikembangkan sebagai hepatoprotektor (Aggarwal *et al.*, 2007). Namun, terlepas dari efek farmakologis dan keamanannya, kurkumin belum diterima sebagai agen terapi sebab bioavailabilitas kurkumin yang rendah (Anand *et al.*, 2007). Rendahnya kadar kurkumin di plasma darah dan jaringan lebih disebabkan oleh rendahnya absorpsi, metabolisme dan ekskresi kurkumin yang cepat (Anand *et al.*, 2007). Rendahnya absorpsi kurkumin disebabkan karena kelarutan kurkumin dalam air yang rendah dan permeabilitasnya yang jelek sehingga kurkumin termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas IV (Wahlang *et al.*, 2011). Beberapa cara telah dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas kurkumin seperti penambahan adjuvan seperti piperin yang memblokir jalur metabolisme glukoronidasi kurkumin, penggunaan sistem nanopartikel, liposom, misel, dan *exosome* (Anand *et al.*, 2007; Sun *et al.*, 2010).

Dari berbagai jenis sistem sistem tersebut, liposom banyak dipilih sebagai penghantaran kurkumin. Liposom merupakan vesikel kecil berbentuk *spheris* yang terbentuk secara

spontan ketika sejumlah fosfolipid dihidrasi ke dalam air. Liposom memiliki kelebihan sebagai sistem penghantaran bahan obat seperti ukuran yang kecil yaitu $0,5 \mu\text{m} - 5,0 \mu\text{m}$, biodegradabel, memiliki bagian hidrofilik dan hidrofobik serta toksisitas yang rendah. Sifat hidrofobik dan hidrofilik yang dimiliki liposom membuat liposom dapat mengenkapsulasi bahan obat yang bersifat hidrofilik maupun hidrofobik. Enkapsulasi tersebut dapat menghindarkan dekomposisi dari obat dan dapat digunakan untuk melepaskan obat pada sel target (Aggarwal *et al.*, 2007; Akbarzadeh *et al.*, 2013). Di dalam tubuh, liposom akan difagositosis oleh sel Kupffer dan ditangkap oleh sel endotelial sinusoid melalui mekanisme endositosis sehingga membuat liposom banyak terlokalisasi di organ hati (Konatham *et al.*, 2010). Mekanisme ini sesuai untuk menghantarkan kurkumin yang ditujukan sebagai hepatoprotektor.

Namun, liposom cair juga memiliki beberapa kekurangan seperti kestabilannya yang rendah baik secara fisika dan kimia sehingga akan menimbulkan masalah dalam distribusi dan penyimpanan dari sediaan liposom. Secara kimiawi, liposom cair rentan mengalami hidrolisis terhadap ikatan ester dari fosfolipid (Samad *et al.*, 2007). Ketidakstabilan tersebut akan menyebabkan kebocoran sistem yang terbentuk. Selain itu, secara fisika, liposom juga dapat mengalami fusi serta agregasi dari vesikel-vesikel liposom (Samad *et al.*, 2007). Sehingga untuk mengatasi kekurangan tersebut liposom dapat dibuat dalam bentuk kering menggunakan pengeringan oven (Aisha *et al.*, 2014). Liposom kering yang terbentuk diharapkan dapat

mengatasi berbagai permasalahan terkait dengan ketidakstabilan liposom cair selama masa penyimpanan.

Kualitas liposom sangat dipengaruhi oleh komposisi bahan penyusun membran liposom dan metode pembuatannya. Pemilihan komponen penyusun liposom akan menentukan rigiditas atau fluiditas dan besar muatan dari lapisan bilayer liposom dimana fosfolipid merupakan komponen utama penyusun liposom (Akbarzadeh et al., 2013). Pemilihan jenis fosfolipid akan menentukan kualitas liposom yang terbentuk. *Hydrogenated Soybean Phosphatidylcholine* (HSPC) merupakan salah satu fosfolipid nonionik sintetik yang dihasilkan dari fosfolipid alam SPC yang dihidrogenasi. Hidrogenasi pada ikatan rangkap lipid dilakukan untuk mencegah pengaruh oksidasi ikatan asam lemak tak jenuh pada rantai lipid (Samad et al., 2007; Monteiro et al., 2014). Selain penggunaan fosfolipid juga banyak digunakan garam-garam amonium kuartener (Mansoori dan Agrawal, 2012). *Dimethyldioctadecylammonium bromide* (DODAB) merupakan salah satu garam amonioium kuartener yang sering digunakan dalam pembuatan liposom. DODAB dapat meningkatkan kelarutan bahan obat hidrofobik melalui vesikel-vesikel yang akan dibentuknya. Selain itu, DODAB juga merupakan bahan penyusun liposom yang memiliki muatan sehingga liposom yang akan terbentuk akan bermuatan kationik (Ribeiro, 2000). Adanya muatan positif pada DODAB akan meningkatkan kestabilan dari liposom yang terbentuk dan mencegah aglomerasi antar partikel yang terbentuk (Monteiro et al., 2014). Struktur kimia DODAB yang memiliki rantai hidrokarbon jenuh dan amonium kuartener yang stabil membuat

DODAB tidak rentan mengalami oksidasi lipid dan hidrolisis oleh asam atau basa (Ribeiro dan Mamizuka, 2007).

Dalam penelitian ini, formula liposom kurkumin dengan dua penyusun yang berbeda tersebut dibuat dengan metode *thin lipid hydration*. Metode ini dipilih karena merupakan metode yang paling sederhana diantara metode yang lain dan lebih cocok bila digunakan untuk bahan obat yang bersifat lipofil serta metode ini juga lebih sesuai untuk membuat sediaan liposom kationik (Monteiro *et al.*, 2014).

Berdasarkan hal tersebut, penelitian pendahuluan ini dilakukan untuk mengetahui karakteristik liposom kering kurkumin dengan dua jenis bahan penyusun liposom yaitu HSPC yang memiliki kerangka struktur fosfatidilkolin dan DODAB dengan kerangka struktur amonium kuarterner. Karakteristik liposom kurkumin yang akan diteliti meliputi ukuran partikel, sifat termal, morfologi dan pola difraksi sinar-X. Sampai saat ini belum ada penelitian yang dilakukan terkait pembuatan liposom kering kurkumin dengan pengeringan oven dari kedua jenis bahan tersebut. Oleh karena itu, dari penelitian ini diharapkan akan diperoleh informasi awal pengembangan formulasi liposom kering kurkumin.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik fisik (ukuran partikel, sifat termal, morfologi dan pola difraksi sinar-X) liposom kering kurkumin yang dibuat dari HSPC?

2. Bagaimana karakteristik fisik (ukuran partikel, sifat termal, morfologi dan pola difraksi sinar-X) liposom kering kurkumin yang dibuat dari DODAB?
3. Apakah kedua jenis penyusun liposom tersebut dapat digunakan dalam formulasi liposom kering kurkumin dengan mutu fisik yang baik?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui karakteristik fisik (ukuran partikel, sifat termal, morfologi dan pola difraksi sinar-X) liposom kering kurkumin yang dibuat dari HSPC.
2. Mengetahui karakteristik fisik (ukuran partikel, sifat termal, morfologi dan pola difraksi sinar-X) liposom kering kurkumin yang dibuat dari DODAB.
3. Mengetahui jenis bahan penyusun liposom optimal yang dapat digunakan dalam formulasi liposom kering kurkumin dengan mutu fisik yang baik.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian pendahuluan ini diharapkan dapat memberikan sumbangan informasi ilmiah terkait karakteristik kedua jenis bahan penyusun liposom yang dapat digunakan dalam pengembangan formulasi sistem liposom kering kurkumin sebagai hepatoprotektor.