

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Kurkumin merupakan senyawa polifenol yang memiliki berbagai aktivitas biologis dan farmakologis, diantaranya sebagai antiinflamasi, antibakteri, antifungal, antikanker, antispasmodik, antioksidan, antiHIV, antidiabetes, dan hepatoprotektor (Banerjee *et al.*, 2004; Aggarwal *et al.*, 2007; Sun *et al.*, 2010; Mathews *et al.*, 2012). Penggunaan kurkumin masih sangat terbatas karena kurkumin dalam tubuh mengalami absorpsi yang rendah, metabolisme yang cepat yang mengakibatkan aktivitas biologisnya kurang optimal dan bioavailabilitas dalam tubuh rendah (Pandelidou *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2012). Selain itu kurkumin memiliki kelarutan dan permeabilitasnya yang rendah, sehingga kurkumin diklasifikasikan ke dalam golongan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas IV (Bansal *et al.*, 2010; Wahlang *et al.*, 2011). Beberapa metode telah digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas kurkumin antara lain sistem penghantaran liposom, nanopartikel, dispersi padat, dan nanoemulsi (Aggarwal *et al.*, 2007; Zhongfa *et al.*, 2007).

Dari berbagai jenis sistem penghantaran tersebut, liposom dapat digunakan sebagai penghantaran kurkumin yang berpotensi dalam meningkatkan bioavailabilitasnya. Liposom adalah vesikel buatan yang berukuran kecil dengan diameter 20nm hingga lebih dari 1 $\mu$ m, terdiri dari membran fosfolipid bilayer, memiliki bentuk *spheris* yang terbentuk secara

spontan ketika lipid tertentu dihidrasi ke dalam media air (Doherty *et al.*, 2004; Mansoori dan Agrawal, 2012; Yang *et al.*, 2011). Sistem penghantaran liposom banyak digunakan karena kelebihan utama liposom yang mampu untuk mengenkapsulasi bahan obat yang hidrofilik dan hidrofobik, memiliki target yang spesifik dalam tubuh, dapat mengubah sifat farmakokinetik dan biodistribusi bahan aktif dengan cara *delayed clearance*, memiliki waktu sirkulasi intravaskular yang panjang, dan tahan terhadap enzim yang terdapat di dalam mulut dan lambung, larutan alkali, cairan getah lambung, garam empedu, dan flora usus, serta radikal bebas (Akbarzadeh *et al.*, 2013; Mozafari, 2005; Pandelidou *et al.*, 2011; Yang *et al.*, 2011). Oleh karena itu, kurkumin diharapkan dapat terlindungi dari oksidasi dan degradasi sehingga sifat protektif tersebut akan tetap utuh hingga bahan aktif dapat dihantarkan pada target organ.

Karakteristik fisika liposom dapat dipengaruhi oleh komposisi bahan penyusun membran liposom dan metode pembuatan yang digunakan. Berdasarkan komposisi, fosfolipid merupakan komponen paling utama yang dapat berasal dari alam maupun sintetik dan menentukan sifat fisika liposom berupa rigiditas, fluiditas dan muatan lapisan membran yang terbentuk, serta dapat melakukan *self-assembly* dalam mengenkapsulasi suatu bahan aktif sehingga akan mempengaruhi ukuran serta jumlah bahan yang dapat dienkapsulasi (Akbarzadeh *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2012; Khan *et al.*, 2013). Sedangkan perbedaan metode pembuatan liposom akan menentukan jenis liposom yang akan terbentuk.

Dalam penelitian ini, digunakan fosfolipid yang termasuk kelompok fosfatidilkolin yaitu *Egg Phosphatidylcholine* (EPC) yang berasal dari alam dan *Hydrogenated Egg Phosphatidylcholine* (HEPC) yang dibuat

secara sintetik. Secara umum, fosfatidilkolin tidak jenuh seperti EPC banyak digunakan dalam pembuatan sistem liposom dikarenakan memiliki keuntungan yaitu mudah didispersikan dalam air, larut dalam etanol dan bersifat permeabel yang memudahkan dalam menembus membran sel (Barel, 2003; Crommelin *et al.*, 2001). Adapun kekurangan yang dimiliki oleh EPC antara lain memiliki suhu transisi fase di bawah 0°C, mudah mengalami oksidasi, dan memiliki laju pelepasan yang cepat (Barel, 2003; Chen *et al.*, 2012). Kekurangan EPC diatasi dengan menghidrogenasi ikatan rangkap pada bagian rantai asam lemak sehingga menyebabkan rantai asam lemak menjadi jenuh. Perubahan ikatan tersebut menghasilkan fosfatidilkolin yang disebut HEPC. HEPC akan membuat sistem liposom yang terbentuk menjadi lebih stabil terhadap oksidasi, memiliki struktur yang rigid, suhu transisi fase berada pada rentang 50-60°C, dan memiliki laju pelepasan yang lebih lama sehingga dapat meningkatkan kestabilan liposom dalam darah (Barel, 2003; Crommelin *et al.*, 2001; Huang, *et al.*, 2003; Sailaja dan Sahikala, 2014).

Metode yang dapat digunakan untuk membuat liposom sebagai pembawa obat dapat dilakukan melalui dua cara, yaitu melalui *passive loading technique* dan *active loading technique* (Mansoori dan Agrawal, 2012). Dalam pembuatan liposom kurkumin ini dipilih metode yang termasuk *passive loading technique* yaitu metode *thin-film hydration* karena merupakan metode yang sesuai dengan bahan obat dengan sifat lipofilik dan prosesnya sederhana (Monteiro *et al.*, 2014). Metode tersebut akan menghasilkan lapisan tipis yang selanjutnya dihidrasi dengan larutan penghidrasi maka akan terbentuk liposom cair (Samad *et al.*, 2007).

Setelah terbentuk liposom cair, sistem tersebut sangat rentan mengalami degradasi, fusi, agregasi pada vesikel, sehingga terjadi perubahan distribusi ukuran partikel serta kebocoran bahan yang terenkapsulasi dalam liposom pada saat penyimpanan sehingga menyebabkan kestabilan liposom cair menjadi rendah dan memiliki waktu paruh yang pendek (Akbarzadeh, *et al.*, 2013; Aso dan Yoshioka, 2005; Samad *et al.*, 2007). Perubahan bentuk liposom cair menjadi liposom padat (kering) dapat menghindarkan berbagai masalah terkait dengan ketidakstabilan tersebut (Wang, *et al.*, 2006). Proses yang dapat digunakan untuk mendapatkan bentuk liposom kering yaitu dikeringkan menggunakan oven.

Pada saat proses pengeringan liposom biasanya mengalami tekanan yang bervariasi selama proses. Oleh karena itu, dibutuhkan bahan tambahan yang dapat digunakan untuk melindungi liposom terhadap tekanan selama proses tersebut yang berupa lioprotektan. Lioprotektan dapat berupa gula atau gula alkohol yang dapat menggantikan posisi air dan berfungsi menjaga kestabilan fisik liposom. Dalam penelitian ini digunakan sukrosa yang efektif mencegah agregasi dengan menjaga jarak antar fosfat dan mengurangi ikatan van der Waals rantai lipid sehingga sukrosa akan mengurangi interaksi air dengan fosfolipid dan pada akhirnya akan menggantikan air (Abdelwahed, 2006; Chen *et al.*, 2010). Selain itu, proses pengeringan liposom yang membutuhkan waktu lama yaitu 48jam kemungkinan menyebabkan liposom yang telah terbentuk mengalami agregasi sehingga dibutuhkan bahan berupa matriks yang dapat mempertahankan sistem liposom. Salah satu bahan yang dapat dijadikan

sebagai matriks dalam formulasi sediaan yang *extended release* yaitu HPMC (Rowe *et al*, 2009).

Secara umum, penelitian yang akan dilakukan bertujuan untuk mengetahui pengaruh jenis fosfolipid terhadap karakteristik fisika dari sistem liposom kering kurkumin yang dibuat dari fosfolipid alam EPC dan fosfolipid sintetik HEPC. Karakteristik liposom kering kurkumin yang akan diteliti meliputi pengukuran ukuran partikel, sifat termal, difraksi sinar-X dan morfologi. Sampai saat ini belum ada penelitian yang dilakukan terkait pembuatan liposom kering kurkumin dari EPC dan HEPC. Oleh karena itu, dari penelitian ini diharapkan akan diperoleh informasi tentang jenis fosfolipid yang optimal sehingga didapat liposom kering kurkumin dengan mutu fisik yang baik.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik fisika sistem liposom kering kurkumin yang dibuat dari fosfolipid EPC yang meliputi ukuran partikel, sifat termal, difraksi sinar-X dan morfologi?
2. Bagaimana karakteristik fisika sistem liposom kering kurkumin yang dibuat dari fosfolipid HEPC yang meliputi ukuran partikel, sifat termal, difraksi sinar-X dan morfologi?
3. Apakah EPC dan HEPC yang digunakan dalam formulasi liposom kering kurkumin dapat menghasilkan sistem dengan mutu fisik yang baik, meliputi ukuran partikel, sifat termal, difraksi sinar-X dan morfologi?

### 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui karakteristik fisika sistem liposom kering kurkumin yang dibuat dari fosfolipid EPC yang meliputi pengukuran ukuran partikel, sifat termal, difraksi sinar-X dan morfologi.
2. Mengetahui karakteristik fisika sistem liposom kering kurkumin yang dibuat dari fosfolipid HEPC yang meliputi pengukuran ukuran partikel, sifat termal, difraksi sinar-X dan morfologi.
3. Mengetahui EPC dan HEPC yang digunakan dalam formulasi liposom kering kurkumin dapat menghasilkan sistem dengan mutu fisik yang baik, meliputi ukuran partikel, sifat termal, difraksi sinar-X dan morfologi.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan pengembangan formulasi kurkumin terkait pemilihan jenis fosfolipid terhadap pembuatan sistem liposom kering kurkumin yang dapat menghasilkan sistem dengan mutu fisik yang baik sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas kurkumin dalam tubuh serta diperoleh sistem yang stabil dalam penyimpanan.