

**FORMULASI MIKROPARTIKEL EKSTRAK *Curcuma longa* Linn. DAN
ISOLAT *Piper nigrum* Linn. DALAM Matriks
POLYVINYLPIRROLIDONE (PVP) K-30 DENGAN METODE *SPRAY
DRYING***

SKRIPSI

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.)
Program Studi Farmasi



Oleh:
Cindy Prisilia
NIM : 168114041

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SANATA DHARMA
YOGYAKARTA
2020**

HALAMAN PERSEMBAHAN

Eben-Ezer אֶבֶן הָעֵזֶר, 'eben hā-'ezer (*the stone of help*)
(1 Samuel 7:12)

Then Samuel took a stone and set it up between Mizpah and Shen. He named it **Ebenezer**, saying, "Thus far the LORD has helped us."

When it feels scary to jump, that is exactly when you jump, otherwise you end up staying in the same place your whole life,

and that I can't do.

(Abel Morales, from A Most Violent Year (2013))

*Saya persembahkan karya tulis ini kepada
Tuhan Yesus Kristus, atas kemurahan-Nya yang tak terbatas
Papa, Mama, Cidang, Daniel
Dosen, sahabat, Farmasi 2016
Almamaterku, Universitas Sanata Dharma*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PERSETUJUAN PEMBIMBING.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA	v
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	vi
PRAKATA.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
ABSTRAK	xii
<i>ABSTRACT</i>	xiii
PENDAHULUAN	1
METODE PENELITIAN.....	1
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	5
KESIMPULAN.....	8
SARAN.....	9
DAFTAR PUSTAKA	10
LAMPIRAN.....	13
BIOGRAFI PENULIS	15

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Spektra serapan kurkumin (a) dan piperin (b) pada $\lambda_{maksimum}$ dalam medium disolusi6

Gambar 2. Spektra serapan kurkumin (a) dan piperin (b) pada $\lambda_{maksimum}$ dalam metanol.....6



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Daftar Singkatan	13
Lampiran 2. Penimbangan Bahan Pembuatan Dispersi Padat	13
Lampiran 3. Perhitungan Rendemen Dispersi Padat.....	14
Lampiran 4. Panjang Gelombang Maksimum Kurkumin dan Piperin dalam Medium Disolusi	14



ABSTRAK

Biopharmaceutical Classification System (BCS) mengklasifikasikan kurkumin, yang merupakan zat aktif utama *Curcuma longa* Linn. dalam kelas II karena memiliki permeabilitas tinggi namun kelarutan rendah dalam air. Hal ini mempengaruhi rendahnya bioavailabilitas kurkumin. Upaya peningkatan bioavailabilitas kurkumin dapat dilakukan dengan penambahan *bioenhancer* seperti isolat *Piper nigrum* Linn. (piperin) serta dengan meningkatkan kelarutan dan laju disolusinya dalam sistem dispersi padat dengan polimer hidrofilik (PVP K-30) menggunakan *spray drying*. Akan tetapi terdapat kecenderungan penurunan supersaturasi pada kombinasi zat aktif amorf, hal ini mempengaruhi rendahnya laju disolusi dan absorpsi.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *drug load*, konsentrasi polimer dan penambahan piperin dalam dispersi padat kombinasi ekstrak *C. longa* Linn., isolat *P. nigrum* Linn. dan PVP K-30 terhadap peningkatan laju disolusi kurkumin dan piperin dengan variasi *drug load* 40%, 35%, 31% dan 30%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan laju disolusi linear dengan peningkatan konsentrasi polimer. Penambahan sedikit piperin dapat mempengaruhi penurunan laju disolusi kurkumin namun tidak berdampak secara signifikan pada konsentrasi 1-10% serta semakin tinggi *drug load* maka semakin rendah laju disolusi kurkumin. Nilai DE_{120} (*dissolution efficiency*) kurkumin tertinggi diperoleh pada DP (dispersi padat) dengan *drug load* 30% sebesar $61,418\% \pm 3,64$ sedangkan untuk piperin didapatkan pada DP *drug load* 31% sebesar $52,569\% \pm 12,15$.

Kata kunci: BCS, kurkumin, piperin, PVP K-30, *spray drying*, dispersi padat, disolusi.

ABSTRACT

Biopharmaceutical Classification System (BCS) classified curcumin, the main active substance in Curcuma longa Linn. as class II drug due to the fact it has high permeability but low solubility in water. This affects low bioavailability of curcumin. Efforts to increase the bioavailability of curcumin can be performed by adding bioenhancers such as piperine from Piper nigrum Linn., and increasing the solubility and dissolution rate by forming solid dispersions in hydrophilic polymers (PVP K-30) using spray drying method. Nevertheless, there is a tendency of supersaturation reducing in the combination of two amorphous active substances which could caused low dissolution and absorption rate.

This study aim to determine the effect of drug loading, polymer concentration and piperine addition in the C. longa Linn., isolate of P. nigrum Linn. (piperine) and PVP K-30 solid dispersions on the dissolution rate of curcumin and piperine. The ratios of drug load used in this study were 40%, 35%, 31% and 30%. The results of this study indicate that the increase of dissolution rate is linear with the increase of polymers concentration. It also found that slight addition of piperine affects low dissolution rate of curcumin but didn't affect significantly at the concentration of 1-10%. The higher the drug load, the lower the dissolution rate of curcumin. The highest DE_{120} (dissolution efficiency) value was obtained in the SD (solid dispersions) with drug load of 30% for curcumin and SD with the drug load of 31% for piperine which is $61,418\% \pm 3.64$ and $52,569\% \pm 12.15$ respectively.

Keywords: *BCS, curcumin, piperine, PVP K-30, spray drying, solid dispersion, dissolution.*

PENDAHULUAN

Curcuma longa Linn. atau kunyit mengandung tiga komponen aktif utama yaitu kurkumin, demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin (Ashraf *et al.*, 2015). Kurkumin kaya dengan potensi aktivitas farmakologis diantaranya sebagai agen antiinflamasi, antioksidan, hepatoprotektif, antibakteri dan antikanker (Paolino *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2019). Kurkumin bersifat tidak larut dalam air, praktis tidak larut dalam larutan dengan pH asam serta dapat larut namun terdegradasi secara hidrolisis pada pH terlalu basa. Kurkumin dapat terdekomposisi bila terpapar cahaya, pada suhu tinggi dan berada di kondisi oksidatif (Gangurde *et al.*, 2015; Jantarat, 2013; Paradkar *et al.*, 2004).

Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), kurkumin diklasifikasikan dalam kategori BCS kelas II karena memiliki permeabilitas membran tinggi namun kelarutan yang rendah di air (11 ng/mL dalam pH 5,0) (Hu *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2016; Toi and Phuong, 2015). Kelarutan zat di air, disolusi dan permeabilitas merupakan beberapa parameter fundamental yang menentukan kecepatan absorpsi dan bioavailabilitas obat (Khadka *et al.*, 2014). Selain faktor kelarutan, bioavailabilitas oral kurkumin terhambat karena adanya proses *rapid metabolism* di dalam tubuh sehingga ketersediaan kurkumin dalam darah sebagian besar berupa kurkumin sulfat, kurkumin glukoronat dan hanya sedikit dalam bentuk kurkumin bebas (Stohs *et al.*, 2018).

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan antara lain alat-alat gelas (Pyrex Iwaki), timbangan analitik (Mettler Toledo), mikropipet (Socorex), makropipet (Socorex), *spray dryer* (Buchi B-290), *hotplate magnetic stirrer* (Wilten & Co), *magnetic stirrer*, tabung effendorf, ultrasonikator (Elmasonic S 10H), ayakan mesh no. 60, spektrofotometer UV-Visibel (Shimadzu UV-800), *shaker* (Inova 2100), *dry box* (DB 38-28), pH meter (SI Analytics Lab 850), *vortex* (Scientific, Inc G-56E), silika gel elektrik (PRO Moisture Absorber), alat uji disolusi tipe dayung (Guoming RC-6D), desikator, dan *centrifuge* (Gemmy PLC- 05). Bahan yang digunakan meliputi standar kurkumin (Nacalay, Japan), ekstrak kunyit terstandar

yang mengandung kurkuminoid sebesar 97,56% (PT. Phytochemindo Reksa), isolat *Piper nigrum* Linn. (diisolasi oleh Dr. rer. nat. Yosi Bayu Murti, M.Si., Apt, Fakultas Farmasi UGM), PVP K30 (PT. Konimex), metanol p.a. (Merck), etanol 96% (Merck), akuades (Laboratorium Kimia Organik Universitas Sanata Dharma), cangkang kapsul kosong ukuran 00 (Kapsulindo Nusantara), *Sodium Lauryl Sulphate* (SLS) (Merck), *Monosodium phosphate* (Merck), natrium hidroksida dan *aluminium foil*.

Pembuatan Larutan Baku Kurkumin dan Piperin

Standar kurkumin dan piperin masing-masing ditimbang seksama lebih kurang sebanyak 1,0 mg, kemudian dimasukkan terpisah ke dalam tabung *effendorf* dan dilarutkan dengan 1,0 mL metanol p.a lalu di-*vortex* hingga larut.

Pembuatan Larutan Intermediet Kurkumin dan Piperin dalam Metanol

Larutan baku kurkumin dan piperin masing-masing diambil sebanyak 0,5 mL, dimasukkan terpisah ke dalam labu takar 50 mL dan diencerkan dengan metanol p.a hingga batas tanda.

Pembuatan Larutan Intermediet Kurkumin dan Piperin dalam Medium Disolusi

Larutan baku kurkumin dan piperin masing-masing diambil sebanyak 0,5 mL, dimasukkan terpisah ke dalam labu takar 50 mL dan larutan stok diencerkan dengan medium disolusi hingga batas tanda.

Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Kurkumin dan Piperin dalam Medium Disolusi

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum kurkumin dan piperin mengacu pada penelitian Murti *et al.* (2019). Dipersiapkan masing-masing larutan standar kurkumin dan piperin dengan konsentrasi 1; 3; 5 $\mu\text{g/mL}$ dalam medium disolusi. Selanjutnya diukur dengan spektrofotometer UV-Vis dalam *range* panjang gelombang 200-600 nm dan direplikasi tiga kali.

Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Kurkumin dan Piperin dalam Metanol

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum kurkumin dan piperin mengacu pada penelitian Murti *et al.* (2019). Dipersiapkan masing-masing larutan standar kurkumin dan piperin dengan konsentrasi 1; 3; 5 $\mu\text{g/mL}$. Selanjutnya

diukur dengan spektrofotometer UV-Vis dalam *range* panjang gelombang 200-600 nm dan direplikasi tiga kali.

Pembuatan Kurva Baku Kurkumin dan Piperin dalam Metanol

Larutan intermediet kurkumin dan piperin masing-masing dibuat seri konsentrasi 0,005-5,000 $\mu\text{g/mL}$. Kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 5 mL dan ditambahkan metanol p.a. Absorbansi dibaca pada panjang gelombang maksimal kurkumin dan piperin dalam metanol dan direplikasi sebanyak tiga kali.

Pembuatan Kurva Baku Kurkumin dan Piperin dalam Medium Disolusi

Larutan intermediet kurkumin dan piperin masing-masing dibuat seri konsentrasi 0,005-5,000 $\mu\text{g/mL}$. Kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 5 mL dan ditambahkan medium disolusi. Absorbansi dibaca pada panjang gelombang maksimal kurkumin dan piperin dalam metanol dan direplikasi sebanyak tiga kali.

Verifikasi Metode Analisis

1. Akurasi dan Presisi

Akurasi ditetapkan dengan mengambil larutan intermediet kurkumin dan piperin dan dibuat dalam tiga tingkatan konsentrasi yaitu 0,50; 3,00; 5,00 ($\mu\text{g/mL}$). Sedangkan untuk penetapan presisi dibuat dengan konsentrasi kurkumin 1,00; 2,00; dan 4,00 $\mu\text{g/mL}$ serta konsentrasi 0,50; 1,00; dan 2,00 $\mu\text{g/mL}$ untuk piperin. Absorbansi diukur pada panjang gelombang maksimum kurkumin dan piperin.

2. Linearitas

Larutan intermediet kurkumin dan piperin dibuat dengan konsentrasi 0,001-5,000 $\mu\text{g/mL}$ Dimasukkan kedalam labu takar 5,0 mL lalu ditambahkan medium disolusi. Absorbansi dibaca pada panjang gelombang maksimum, direplikasi sebanyak tiga kali dan ditentukan nilai *r* yang didapat dari analisis regresi linier.

3. Desain Formulasi Dispersi Padat

Dalam penelitian ini dilakukan pembuatan dispersi padat ekstrak kunyit, piperin dan PVP K-30 dalam empat rasio. *Drug load* ekstrak kunyit yang digunakan sebesar 30% dan drug load isolat piperin 1-10%.

Pembuatan dispersi padat dilakukan dengan melarutkan ekstrak

kunyit, isolat piperin dan PVP K-30 dalam etanol 96% secara terpisah. Pencampuran dilakukan dengan pengadukan menggunakan *hotplate*. Selanjutnya larutan ekstrak kunyit dan piperin dicampurkan hingga homogen. Larutan berikut kemudian dimasukkan kedalam larutan PVP K-30 dan dihomogenkan. Parameter temperatur inlet digunakan 115°C, *pump rate* 5-15%, aspirator 100% dan *2 way nozzle*.

Uji Drug Load

10,0 mg serbuk sampel dispersi padat ditimbang secara seksama kurang lebih dan dilarutkan dengan metanol p.a, dan direplikasi tiga kali. Selanjutnya di-*vortex* dan disaring dengan kertas saring. Sampel diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum kurkumin dan piperin dalam metanol.

Uji Kelarutan

Serbuk dispersi padat ditimbang secara seksama kurang lebih 25,0 mg kemudian dilarutkan dalam 25 mL dapar fosfat 20mM pH 6,0. Campuran di-*shaker* selama 48 jam di ruangan terhindar cahaya. Sampel disentrifugasi dan diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum kurkumin dan piperin dalam medium disolusi. Replikasi dilakukan sebanyak tiga kali.

Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan menurut panduan uji disolusi USP (2019), menggunakan *apparatus* tipe II (*paddle*). Sampel dispersi padat ditimbang seksama kurang lebih sebanyak 500,0 mg dan dimasukkan ke dalam cangkang kapsul ukuran 00 lalu diberi pemberat. Medium disolusi digunakan 900 mL dengan komposisi 0.5% (b/v) SLS dalam buffer fosfat pH 6.0. Suhu dipertahankan $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan *paddle* 75 rpm. Sebanyak 5 mL larutan dicuplik dalam interval waktu 10, 20, 30, 45, 60, 90 dan 120 menit. Setiap dilakukan pencuplikan, sebanyak 5,0 mL medium disolusi ditambahkan kedalam bejana. Pengujian direplikasi tiga kali. Absorbansi dibaca pada spektrofotometri UV-Vis. Kadar kurkumin dan piperin terdisolusi dihitung menggunakan persamaan Vierordt.

Analisis Statistik

Analisis statistik dilakukan pada uji disolusi dan uji kelarutan. Perbedaan profil disolusi kurkumin dan piperin dalam sistem dispersi padat dihitung dari nilai efisiensi disolusi (DE_{120}). Uji normalitas dilakukan pada hasil uji kelarutan dan uji disolusi dispersi padat menggunakan metode *Shapiro-Wilk Test*. Apabila data terdistribusi normal, maka dilanjutkan dengan uji signifikansi menggunakan uji statistik parametrik (ANOVA) untuk lebih dari dua data atau uji T untuk dua data (*unpaired T-test*), sedangkan bila data tidak terdistribusi normal, dilanjutkan dengan uji statistik non-parametrik (*Kruskal-Wallis Test*) untuk lebih dari dua data atau *Mann-Whitney* untuk dua data. Taraf kepercayaan yang sebesar 95% dan data disebut berbeda bermakna bila nilai $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

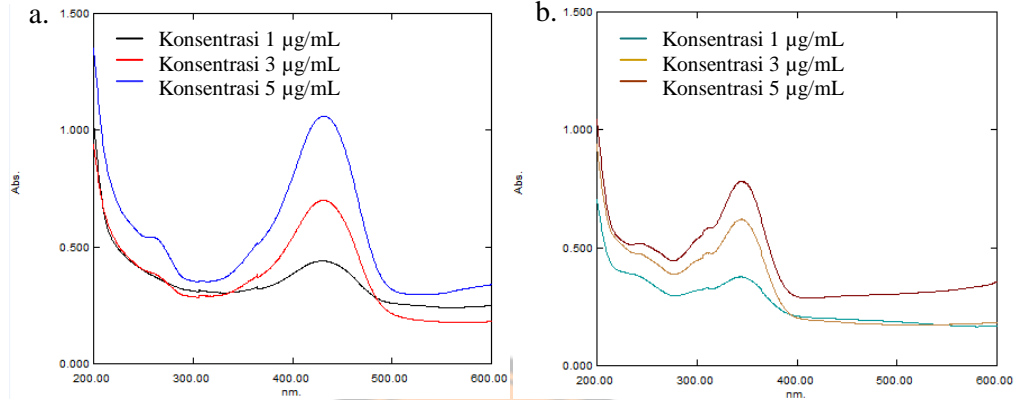
Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi *drug load*, konsentrasi matriks dan penambahan piperin dalam dispersi padat kombinasi ekstrak *Curcuma longa* Linn., isolat *Piper nigrum* Linn. dan matriks PVP K-30 terhadap laju disolusi kurkumin dan piperin. Perbandingan dilihat melalui perbedaan laju disolusi empat rasio kurkumin:piperin:PVP K-30 (30:10:60), (30:5:65), (30:1:69), dan (30:0:70). Total *drug load* yang digunakan dalam formulasi sebesar 40%, 35%, 31% dan 30%.

Formulasi dispersi padat dengan kandungan *drug load* yang lebih tinggi memiliki kelebihan mengurangi *pill burden* karena *dosage form* yang akan diformulasikan tidak membentuk tablet yang terlalu besar sehingga dapat meningkatkan ketaatan minum obat pasien (Schittny *et al.*, 2020). Meskipun demikian, *drug load* yang lebih tinggi umumnya mempengaruhi penurunan laju pelepasan obat (Tres *et al.*, 2018).

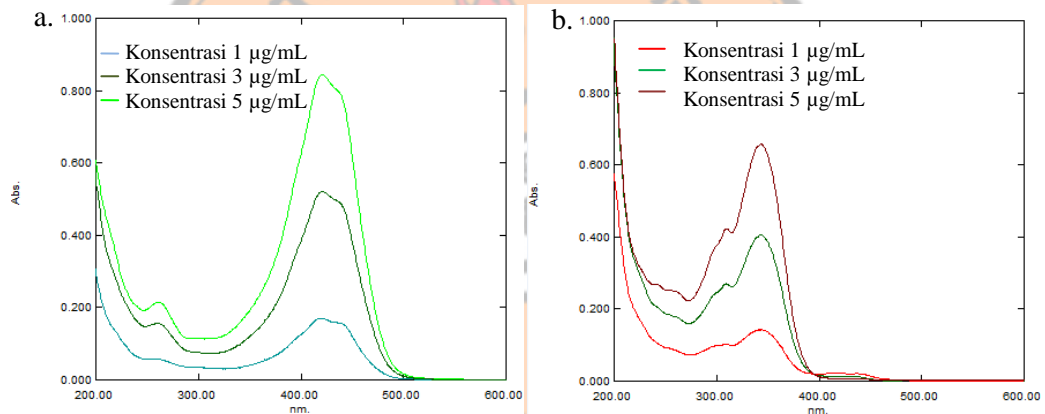
Dalam penelitian ini, piperin diisolasi dari *P. nigrum*, Linn. dan digunakan ekstrak kunyit. Piperin merupakan salah satu peningkat bioavailabilitas (*bioenhancer*) yang bekerja dengan menghambat enzim pemetabolisme kurkumin yaitu UGT (*UDP-glucosyltransferase*).

Penetapan Panjang Gelombang Maksimum

Pada awal penelitian dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum kurkumin dan piperin. Hasil tersaji sebagai berikut:



Gambar 1. Spektra serapan kurkumin (a) dan piperin (b) pada λ maksimum dalam medium disolusi



Gambar 2. Spektra serapan kurkumin (a) dan piperin (b) pada λ maksimum dalam metanol

Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa terdapat perbedaan panjang gelombang maksimum pada pengukuran dalam pelarut medium disolusi dan metanol. Secara berturut-turut didapatkan λ 420,5 dan 341 nm untuk kurkumin dan piperin dalam metanol serta λ 430,5 nm dan 344,4 nm untuk kurkumin dan piperin dalam medium disolusi. Perbedaan pelarut dapat mempengaruhi pita absorpsi dan panjang gelombang maksimum.

Verifikasi Metode Analisis

Verifikasi metode analisis bertujuan untuk memberikan bukti melalui

pengukuran beberapa parameter dengan nilai penerimaan yang telah ditetapkan sehingga menjamin bahwa metode yang digunakan dalam penelitian bersifat valid. Proses ini berkontribusi secara signifikan dalam menjamin kualitas produk obat. Adapun parameter yang diamati dalam penelitian ini adalah linearitas, akurasi dan presisi. Dalam penelitian ini, penetapan verifikasi metode analisis mengacu pada metode Vierordt yang dilakukan oleh El-Leithy *et al.* (2016).

a. Linearitas

Linearitas bertujuan untuk mengetahui kemampuan suatu metode analisis untuk memperoleh hasil-hasil uji yang proporsional dengan konsentrasi analit pada kisaran yang diberikan (Gandjar *and* Rohman, 2007). Menurut AOAC (2019), suatu metode dikatakan valid bila memenuhi nilai penerimaan $r > 0,99$.

b. Akurasi dan Presisi

Akurasi merupakan ketelitian metode analisis atau kedekatan antara nilai terukur dengan nilai yang diterima (Gandjar *and* Rohman, 2007). Pengumpulan data untuk penetapan akurasi dilakukan dengan minimal 9 kali penetapan kadar dengan tiga konsentrasi yang berbeda (tiga konsentrasi dengan tiga kali replikasi). Akurasi dinyatakan dengan nilai persen perolehan kembali (ICH, 2005).

Uji Drug Load

Uji *drug load* bertujuan untuk mengetahui kadar zat aktif (kurkumin dan piperin) yang terkandung dalam sediaan, sehingga dapat diketahui apakah proses preparasi sediaan berpengaruh terhadap adanya kehilangan kadar zat aktif. Dalam penelitian ini metanol digunakan untuk melarutkan sampel uji. Nilai persen perolehan kembali yang diperoleh untuk kurkumin dan piperin secara berturut-turut adalah 102,37-107,63% dan 76,56-101,84%. Hal ini menunjukkan homogenitas yang baik.

Uji Kelarutan

Uji kelarutan dilakukan menggunakan metode *shake flask method* dengan melarutkan 25,0 mg sampel dispersi padat ke dalam medium disolusi (dapar fosfat pH 6,0) tanpa SLS. Nilai absorbansi yang diperoleh lalu dihitung konsentrasinya dan dibandingkan antar formula. Uji kelarutan diamati selama 2 x 24 jam untuk

mengetahui kelarutan jenuh kurkumin dan piperin dalam dispersi padat (kelarutan termodinamik).

Pada penelitian ini diperoleh bahwa piperin yang terlarut konsentrasinya lebih besar daripada kurkumin. Konsentrasi kurkumin terlarut secara urut dari terbesar ke terkecil didapatkan DP 2 > DP 1 > DP 3 > DP 4 sedangkan untuk konsentrasi piperin terlarut adalah DP 1 > DP 2 > DP 3. Dispersi padat formula 4 tidak mengandung piperin. Piperin memiliki nilai kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan kurkumin, sehingga dengan adanya peningkatan jumlah piperin dalam formula maka semakin tinggi konsentrasi piperin terlarut yang diperoleh.

Uji Disolusi

Uji disolusi merupakan uji *in vitro* yang bertujuan untuk mengetahui karakteristik pelepasan zat aktif (kurkumin dan piperin) dari sediaan di dalam medium disolusi. Hasil uji disolusi bergantung pada sifat fisika dan kimia bahan, pelarut, kondisi disolusi dan formulasi sediaan (Zaborenko *et al.*, 2019). Dalam penelitian ini uji disolusi dikondisikan pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dan menggunakan medium disolusi dengan volume 900 mL. Komposisi medium disolusi yang digunakan adalah dapar fosfat pH 6,0 yang ditambahkan SLS 0,5% (b/v).

Hasil uji disolusi dan analisis statistik yang diperoleh menunjukkan bahwa formula dengan *drug load* tinggi dan jumlah polimer yang lebih sedikit menghasilkan nilai *dissolution efficiency* (DE) rendah. Selain itu didapatkan bahwa penambahan sedikit piperin mempengaruhi penurunan laju disolusi kurkumin namun dampaknya tidak terlihat secara signifikan pada konsentrasi 1-10%.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, disimpulkan bahwa penambahan piperin dapat mempengaruhi penurunan laju disolusi kurkumin dalam dispersi padat ekstrak kunyit, piperin dan PVP K-30, namun pengaruh ini tidak terlihat secara signifikan pada konsentrasi 1-10%. Selanjutnya, variasi *drug load* dan konsentrasi PVP K-30 yang digunakan menghasilkan kesimpulan bahwa peningkatan laju disolusi linear dengan peningkatan konsentrasi polimer dan sebaliknya semakin tinggi *drug load* maka laju disolusi semakin menurun.

SARAN

Dalam penelitian lebih lanjut untuk identifikasi adanya interaksi antara kurkumin, piperin dan PVP K-30 perlu dilakukan uji *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* dan uji *in vitro* dalam kondisi *non-sink* untuk mengetahui perbandingan penurunan derajat supersaturasi kurkumin dan piperin. Selain itu perlu dilakukan karakterisasi dispersi padat melalui uji *X-Ray Diffraction* untuk mengetahui struktur kristal maupun amorf yang terbentuk dan uji *Scanning Electron Microscopy* untuk mengetahui ukuran partikel dispersi padat.



DAFTAR PUSTAKA

- AOAC, 2019. Official Methods of Analysis of The Association of Official Analytical Chemistry. Appendix F: Guidelined for Standard Method Performance Requirements. *AOAC International*, Washington DC.
- British Pharmacopoeia, 2011. *British Pharmacopoeia*, The British Pharmacopoeia Commission, London.
- Agrawal, A.M., Dudhedia, M.S., Patel, A.D., Raikes, M.S., 2013. Characterization and performance assessment of solid dispersions prepared by hot melt extrusion and spray drying process. *International Journal of Pharmaceutics*, 457(1), 71–81.
- Ashland Specialty Ingredients, 2013. PVP K-30 polymer (4847), 1–3.
- Ashraf, K., Mujeeb, M., Ahmad, A., Ahmad, N., Amir, M., 2015. Determination of Curcuminoids in *Curcuma longa* Linn. by UPLC / Q-TOF – MS : An Application in Turmeric Cultivation. *Journal of Chromatographic Science*, 1–7.
- Boyd, B.J., Bergström, C.A.S., Vinarov, Z., Kuentz, M., Brouwers, J., Augustijns, P., Brandl, M., Bernkop-schnürch, A., Shrestha, N., Pr at, V., M ullertz, A., Bauer-brandl, A., Jannin, V., 2019. European Journal of Pharmaceutical Sciences Successful oral delivery of poorly water-soluble drugs both depends on the intraluminal behavior of drugs and of appropriate advanced drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Chu, K.R., Lee, E., Jeong, S.H., Park, E., 2012. Effect of Particle Size on the Dissolution Behaviors of Poorly Water-soluble Drugs. *Archives of Pharmacal Search*, 35(7), 1187–1195.
- E. El-Leithy, R. Abdel-rashid, 2016. Validation and application of Vierordt ’s spectrophotometric method for simultaneous estimation of tamoxifen/ coenzyme Q10 in their binary mixture and pharmaceutical dosage forms. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(2), 318-325.
- Gandjar, I.G., Rohman, A., 2007. Kimia Farmasi Analisis, I. ed. Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
- Gangurde, A.B., Kundaikar, H.S., Javeer, S.D., Jaiswar, D.R., Degani, M.S., Amin, P.D., 2015. Enhanced solubility and dissolution of curcumin by a hydrophilic polymer solid dispersion and its insilico molecular modeling studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 29, 226–237.
- Gowthamarajan, K., Singh, S.K., 2010. Dissolution Testing for Poorly Soluble Drugs : A Continuing Perspective (20), 24–32.
- Hu, L., Shi, Y., Li, J.H., Gao, N., Ji, J., Niu, F., Chen, Q., Yang, X., Wang, S., 2015. Enhancement of Oral Bioavailability of Curcumin by a Novel Solid Dispersion System. *AAPS PharmSciTech*, 16(6), 1327–1334.
- Huang, Y., Dai, W., 2013. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 1–8.
- ICH, 2005. ICH Harmonised Tripartite Guideline Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1) 1994 (November 1996).
- Ilevbare, G.A., Liu, H., Edgar, K.J., Taylor, L.S., 2013. Maintaining Supersaturation in Aqueous Drug Solutions: Impact of Different Polymers on Induction Times.
- Jantarat, C., 2013. Bioavailability enhancement techniques of herbal medicine: A

- case example of curcumin. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(SUPPL.1), 493–500.
- Kaewnopparat, N., Kaewnopparat, S., Jangwang, A., Maneenaun, A., 2009. Increased Solubility, Dissolution and Physicochemical Studies of Curcumin-Polyvinylpyrrolidone K-30 Solid Dispersions. *World Academy of Science, Engineering and Technology International Journal of Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 7(3), 229-234.
- Kansara, H., Panola, R., Mishra, A., 2015. Techniques used to enhance bioavailability of BCS Class II Drugs: A review. *Int. J. Drug Dev. & Res*, 7(1), 82–93.
- Khadka, P., Ro, J., Kim, Hyeongmin, Kim, I., Tae, J., Kim, Hyunil, Min, J., Yun, G., Lee, J., 2014. ScienceDirect Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(6), 304–316.
- Khan, K., 1975. The concept of dissolution efficiency. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 27(1), 48–49.
- Liu, W., Zhai, Y., Heng, X., Che, F.Y., Chen, W., Sun, D., Zhai, G., 2016. Oral bioavailability of curcumin: problems and advancements. *Journal of Drug Targeting*, 24(8), 694–702.
- Mai, S., Ashwood, B., Marquetand, P., Crespo-herna, C.E., 2017. Solvatochromic Effects on the Absorption Spectrum of. *The Journal of Physical Chemistry*.
- Maury, M., Murphy, K., Kumar, S., Shi, L., Lee, G., 2005. Effects of process variables on the powder yield of spray-dried trehalose on a laboratory spray-dryer 59, 565–573.
- Mooter, G. Van Den, 2012. The use of amorphous solid dispersions: A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate. *Drug Discovery Today: Technologies*, 9(2), e79–e85.
- Murti, Y.B., Hartini, Y.S., Hinrichs, W.L.J., Frijlink, H.W., Setyaningsih, D., 2019. UV-Vis Spectroscopy to Enable Determination of the Dissolution Behavior of Solid Dispersions Containing Curcumin and Piperine. *Journal of Young Pharmacists*, 11(1), 26–30.
- Paolino, D., Vero, A., Cosco, D., Pecora, T.M.G., Cianciolo, S., Fresta, M., Pignatello, R., 2016. Improvement of Oral Bioavailability of Curcumin upon Microencapsulation with Methacrylic Copolymers. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 1–9.
- Paradkar, A., Ambike, A.A., Jadhav, B.K., Mahadik, K.R., 2004. Characterization of curcumin-PVP solid dispersion obtained by spray drying. *International Journal of Pharmaceutics*, 271(1–2), 281–286.
- Phisut, N., 2012. Spray drying technique of fruit juice powder: some factors influencing the properties of product. *International Food Research Journal*, 19(4), 1297–1306.
- Schittny, A., Huwyler, J., Puchkov, M., 2020. Mechanisms of increased bioavailability through amorphous solid dispersions: a review. *Taylor & Francis*, 27(1), 110–127.
- Singh, A., Van den Mooter, G., 2016. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 100, 27–50.
- Skrdla, P.J., Floyd, P.D., Orco, P.C.D., 2018. Predicted Amorphous Solubility and Dissolution Rate Advantages Following Moisture Sorption: Case Studies of

- Indomethacin and Felodipine. *International Journal of Pharmaceutics*,.
- S. M. H. Rahman, T. C. Telnny, T. K. Ravi, S. Kuppasamy, 2009. Role of Surfactant and pH in Dissolution of Curcumin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(2): 139-142.
- Stohs, S.J., Ji, J., Bucci, L.R., Preuss, H.G., 2018. A Comparative Pharmacokinetic Assessment of a Novel Highly Bioavailable Curcumin Formulation with 95% Curcumin: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study. *Journal of the American College of Nutrition*, 37(1), 51–59.
- Suhartati, T., 2017. Dasar-dasar Spektrofotometri UV-Vis dan Spektrofotometri Massa Untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik, 1st ed. CV. Anugrah Utama Raharja, Bandar Lampung.
- Sun, D.D., Lee, P.I., 2015. Haste Makes Waste: The Interplay Between Dissolution and Precipitation of Supersaturating Formulations. *The AAPS Journal*, 17(6).
- Tasal, E., Gungor, E., Gungor, T., 2016. Study in the Solvent Polarity Effects on Solvatochromic Behaviour of Pomiferin. *Physical Chemistry*, 6(2), 33–38.
- Toi, V. Van, Phuong, T.H.L., 2015. 5th International Conference on Biomedical Engineering in Vietnam. *IFMBE Proceedings*, 46, 298–301.
- Trasi, N.S., Taylor, L.S., 2015a. Dissolution performance of binary amorphous drug combinations — Impact of a second drug on the maximum achievable supersaturation. *International Journal of Pharmaceutics*, 496(2), 282–290.
- Trasi, N.S., Taylor, L.S., 2015b. Thermodynamics of Highly Supersaturated Aqueous Solutions of Poorly Water-Soluble Drugs — Impact of a Second Drug on the Solution Phase Behavior and Implications for Combination Products. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(8), 2583–2593.
- Tres, F., Posada, M.M., Hall, S.D., Mohutsky, M.A., Taylor, L.S., 2018. Mechanistic Understanding of the Phase Behavior of Supersaturated Solutions of Poorly Water-Soluble Drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 29–37.
- Wang, R., Han, J., Jiang, A., Huang, R., Fu, T., Wang, L., Zheng, Q., Li, W., Li, J., 2019. Involvement of metabolism-permeability in enhancing the oral bioavailability of curcumin in excipient-free solid dispersions co-formed with piperine. *International Journal of Pharmaceutics*,.
- Wang, W., Dufour, C., Zhou, W., 2015. Impacts of spray-drying conditions on the physicochemical properties of soy sauce powders using maltodextrin as auxiliary drying carrier. *CyTA - Journal of Food*, 13(4), 548–555.
- Wang, Y. J., Pan, Min-Hsiung, Cheng, A., Lin, L. I., Ho, Y. S., Hsieh, C. Y., Lin, J. K., 1997. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 15, 1867-1876.
- Zaborenko, N., Shi, Z., Corredor, C.C., Smith-goettler, B.M., Zhang, L., Hermans, A., Neu, C.M., Alam, A., Cohen, M.J., Lu, X., Xiong, L., Zacour, B.M., 2019. White Paper First-Principles and Empirical Approaches to Predicting In Vitro Dissolution for Pharmaceutical Formulation and Process Development and for Product Release Testing.
- Zhang, X., Xing, H., Zhao, Y., Ma, Z., 2018. Pharmaceutical dispersion techniques for dissolution and bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs. *Pharmaceutics*, 10(3).

LAMPIRAN

Lampiran 1. Daftar Singkatan

1. BCS : *Biopharmaceutical Classification Class*
2. CUR : Kurkumin
3. CV : *Coefficient of Variation*
4. DE : *Dissolution Efficiency*
5. DP : Dispersi Padat
6. N/A : *Not Available*
7. p.a. : *pro analysis*
8. PIP : Piperin
9. SD : *Standard Deviation*
10. SLS : *Sodium Lauryl Sulfate*
11. WL : *Wavelength*

Lampiran 2. Penimbangan Bahan Pembuatan Dispersi Padat

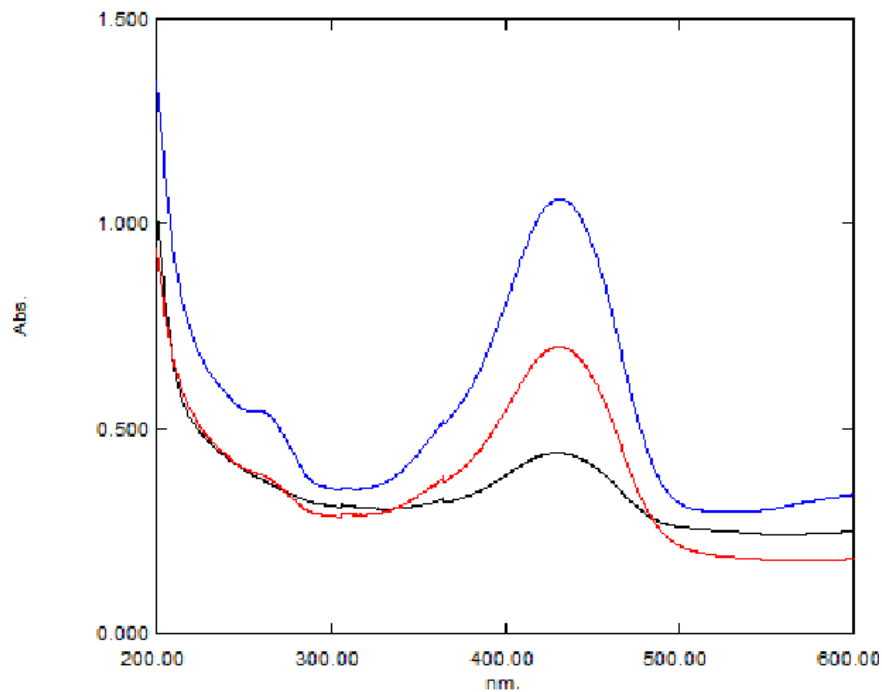
Formula	Bobot	Bahan		
		Kurkumin (g)	Piperin (g)	PVP K-30 (g)
I	K	0,2467	0,2482	0,2461
	K+I	3,2473	1,2482	6,2462
	K+S	0,2467	0,2482	0,2462
	I	3,0006	1,0000	6,0000
II	K	0,2090	0,2184	0,2083
	K+I	2,0108	0,5184	4,1089
	K+S	0,2102	0,2184	0,2102
	I	1,8006	0,3000	3,8987
III	K	0,2206	0,2149	0,2109
	K+I	2,0195	0,2750	4,3508
	K+S	0,2207	0,2152	0,2109
	I	1,7988	0,0598	4,1399
IV	K	0,2183	-	0,2177
	K+I	2,0183	-	4,4177
	K+S	0,2186	-	0,2178
	I	1,7997	-	4,1999

Lampiran 3. Perhitungan Rendemen Dispersi Padat

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{Bobot yang diperoleh}}{\text{Bobot teoritis}} \times 100\%$$

Bahan	Formula			
	I (30:10:60)	II (30:5:65)	III (30:1:69)	IV (30:0:70)
Berat yang diperoleh (gram)	3,091	2,059	2,180	2,344
Berat teoritis (gram)	10,0006	5,9985	5,9997	5,9993
% rendemen	30,908%	34,320%	36,340%	39,071%

Lampiran 4. Panjang Gelombang Maksimum Kurkumin dan Piperin dalam Medium Disolusi



BIOGRAFI PENULIS



Cindy Prisilia lahir di Muara Aman pada 29 Oktober 1998 dan merupakan anak kedua dari pasangan Firdaus dan Ani. Penulis menempuh pendidikan di SD Negeri 27 Lebong Utara (2004-2010), SMP Negeri 1 Lebong Utara (2011-2013), SMA Negeri 1 Lebong Utara (2013-2016), dan menyelesaikan pendidikan strata-1 di Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma dengan judul tugas akhir **“Formulasi Mikropartikel Ekstrak *Curcuma longa* Linn. dan Isolat *Piper nigrum* Linn. dalam Matriks *Polyvinylpyrrolidone* (PVP) K-30 dengan Metode *Spray Drying*”**. Selama masa pendidikan, penulis aktif dalam organisasi intra kampus Badan Eksekutif Mahasiswa Fakultas Farmasi sebagai anggota (2016) dan sebagai koordinator Divisi Media Farmasi (2017) serta terlibat dalam *International Pharmaceutical Student Federation* (IPSF) *APRO* sebagai *Design Subcommittee* (2018-2019). Penulis mengikuti kegiatan Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) dan program dinyatakan lolos didanai Hibah DIKTI tahun 2018 serta memperoleh Juara 2 Lomba Poster Ilmiah Tingkat Nasional dalam *Pharmacomes* 2018. Selain itu, penulis berperan sebagai Divisi Publikasi dan Dokumentasi dalam kegiatan *PROTON* 2017, *FACTION* 2017-2018, *Pharmacy Performance* 2017 dan *World No Tobacco Day* 2017 serta merupakan asisten praktikum Mikrobiologi Farmasi (2017), Farmakologi Toksikologi (2018) dan Analisis Farmasi (2020).