



Improving the Bioavailability of Curcumin Contained in *Curcuma heyneana* by Preparing Solid Dispersion

Peningkatan Bioavailabilitas Kurkumin pada *Curcuma heyneana* melalui Dispersi Padat

Sudjarwo Sudjarwo¹, Jihan Bobsaid², Farhan Rizqi Windianto², Chaerini Rizkyah², Nurul Shaffiqah², Anggara Satria Putra², Mochammad Iqbal Jaelani², Yasmin Zulfah², Andwynanda Bhadra Nareswari², Septia Indah Fridayanti S², Nabilah Apsari Devitri², Nikolas Yakub², Yushalluuna Bektu Pasuka Putri², Retno Widyowati¹

¹Department of Pharmaceutical Science, Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

²Study Program of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

*Corresponding author

E-mail: rr-retno-w@ff.unair.ac.id

Article History:

Received: April 1, 2023; Revised: November 27, 2023; Accepted: November 27, 2023; Online: November 28, 2023

ABSTRACT

Curcuma heyneana or Temu Giring contained curcumin which had anti-aging potential and was traditionally used as a body scrub. This potential comes from the active ingredient (curcumin) which could prevent premature aging with its activity as an antioxidant, inhibitor of the tyrosinase enzyme, and inhibitor of the collagenase enzyme so that it can prevent hyperpigmentation and inhibited the breakdown of collagen which can have an impact on skin aging. Oral dosage forms for anti-aging had started to be found on the market and were becoming a trend because of their convenient use. However, it is known that curcumin as an active ingredient of Temu Giring, had poor solubility and bioavailability. The bioavailability of curcumin was low when administered orally due to its low absorption and its stability which decreased significantly when the pH was above 7. This study was a literature review of national and international literature databases which aimed to determine the potential for increasing the bioavailability of curcumin using solid dispersion techniques. The results obtained indicated that making Temu Giring extract tablets containing curcumin using the solid dispersion method could increase the bioavailability of curcumin by overcoming the poor solubility, permeability, absorption and stability of curcumin. By designing the Temu Giring extract using a solid dispersion method, the curcumin could be completely dissolved and absorbed when released into the stomach.

Keywords: *Curcuma heyneana*, Temu Giring, Anti Aging, Tablet, Curcuminoid, Antioxidant, Solid Dispersion

ABSTRAK

Curcuma heyneana atau Temu Giring mengandung kurkumin yang memiliki potensi sebagai *anti-aging* dan secara tradisional digunakan sebagai lulur. Potensi tersebut berasal dari bahan aktif (kurkumin) yang dapat mencegah penuaan dini dengan aktivitasnya sebagai antioksidan, penghambat enzim tirosinase, dan penghambat enzim kolagenase sehingga dapat mencegah hiperpigmentasi dan menghambat pemecahan kolagen yang dapat berdampak pada penuaan kulit. Sediaan oral untuk *anti-aging* mulai banyak ditemukan di pasaran dan menjadi trend karena penggunaannya yang mudah. Namun, di sisi lain kurkumin sebagai bahan aktif dari temu giring memiliki kelarutan dan bioavailabilitas yang buruk. Bioavailabilitas kurkumin rendah pada pemberian secara oral karena absorpsinya rendah dan stabilitasnya menurun secara signifikan ketika pH di atas 7. Studi ini merupakan telaah pustaka pada *database* literatur nasional dan internasional yang bertujuan untuk mengetahui potensi peningkatan bioavailabilitas kurkumin dengan teknik dispersi padat. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa pembuatan tablet ekstrak Temu Giring yang mengandung kurkumin dengan metode dispersi padat dapat meningkatkan bioavailabilitas kurkumin dengan mengatasi kelarutan, permeabilitas, absorpsi, dan stabilitas kurkumin yang buruk. Dengan dirancangnya ekstrak Temu Giring dengan metode dispersi padat, maka kurkumin dapat terdisolusi dan larut sepenuhnya pada saat dilepaskan di lambung.

Kata kunci: *Curcuma heyneana*, Temu Giring, Anti-Aging, Tablet, Kurkuminoid, Antioksidan, Dispersi Padat

Cite this Sudjarwo, S., Bobsaid, J., Windianto, F.R., Rizkyah, C., Shaffiqah, N., Putra, A.S., Jaelani, M.I., Zulfah, Y., Nareswari, A.B., Fridayanti, S.I., Devitri, N.A., Yakub, N., Putri, Y.B.P. and Widyowati, R. (2023) 'Improving the Bioavailability of Curcumin Contained in *Curcuma heyneana* by Preparing Solid Dispersion', *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 10(1), pp. 22-25. DOI: 10.20473/bikfar.v10i1.44546.



Copyright: ©2023 by the authors. Submitted for possible open-access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA) license

PENDAHULUAN

Curcuma heyneana atau Temu Giring merupakan tanaman umbi-umbian yang berasal dari daerah tropis, khususnya di Indonesia (Kusumawati *et al.*, 2018). Secara tradisional, tanaman ini digunakan untuk mengobati penyakit seperti kanker dan radang, serta untuk merawat kulit. *Curcuma heyneana* mengandung kurkumin yang dapat mencegah penuaan kulit secara dini dan merupakan salah satu bahan eksfoliasi yang terkenal di pulau Jawa dan Bali untuk meremajakan dan melembutkan kulit serta menghilangkan bau badan yang tidak sedap (Kusumawati *et al.*, 2018).

Kurkumin merupakan senyawa polifenol yang memiliki aktivitas biokimia dan biologis yang kuat, seperti anti-inflamasi, antivirus, antioksidan, antibakteri, dan antikanker (Zia *et al.*, 2021). Kurkumin mengandung $\pm 77\%$ diferuloylmetan, 17% demetoksikurkumin, dan 6% bisdemetoksikurkumin. Senyawa ini diklasifikasikan sebagai senyawa kelas IV pada sistem *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) karena kelarutan dan permeabilitasnya yang rendah (Ipar *et al.*, 2019). Kurkumin memiliki sifat farmakokinetik yang buruk terkait dengan sifat kimia fisik seperti kelarutan air yang buruk pada pH fisiologis, ketidakstabilan kimia, ketidakstabilan metabolisme, penyerapan oral yang buruk dan eliminasi cepat yang semuanya berkontribusi pada konsentrasi sistemik yang rendah dan permeabilitas sawar darah otak yang terbatas (Bolger *et al.*, 2022). Kurkumin stabil pada pH 1–6 saat berada di lambung atau usus halus, namun kelarutan dalam air menjadi sangat buruk pada kisaran pH tersebut. Stabilitas kurkumin menurun secara signifikan ketika pH > 7 (Liu *et al.*, 2020). Oleh karena itu diperlukan adanya sistem penghantaran obat yang mampu memperbaiki sifat farmakokinetik beserta stabilitasnya.

METODOLOGI PENELITIAN

Artikel ini menggunakan sumber data yang diperoleh dari literatur nasional dan internasional serta artikel ilmiah yang relevan dengan topik. Sumber literatur diperoleh dari PubChem maupun Google Scholar dengan kata kunci seperti “*Curcuma heyneana*”, “*Curcumin*”, “*Bioavailability of Curcumin*”, “*Improved Bioavailability of Curcumin*”, dan “*Solid Dispersion*”. Seluruh referensi yang digunakan diterbitkan dalam 10 tahun terakhir.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Curcuma heyneana

Curcuma heyneana memiliki beberapa manfaat yang telah digunakan oleh masyarakat, salah satunya sebagai obat cacung pada anak-anak dan digunakan sebagai bedak (kosmetika). Di daerah Sumenep, tanaman ini digunakan sebagai bahan baku untuk pembuatan lulur *scrub* bersama dengan temulawak, kulit kerang, beras, dan bahan dupa. Rimpangnya mengandung minyak atsiri 0,8-3%, amilum, damar, lemak, tanin dan zat pahit, zat warna kuning (kurkumin), saponin, dan flavonoid (Jalil, 2019).

Curcuma heyneana mengandung kurkumin yang berfungsi mencegah penuaan dini. Mekanisme dari pencegahan tersebut terjadi karena adanya aktivitas sebagai antioksidan, penghambat enzim tirosinase, dan penghambat enzim kolagenase sehingga dapat mencegah

hiperpigmentasi dan menghambat pemecahan kolagen yang dapat berdampak pada penuaan kulit (Kusumawati *et al.*, 2018).

Kurkumin

Kurkumin merupakan senyawa polifenol alami yang berasal dari *Curcuma heyneana* dan memiliki beberapa manfaat antara lain *anti-aging*, antihiperurisemia, antidepresan, antivirus, antikanker, dan beberapa fungsi lain (Kusumawati *et al.*, 2018; Widyastiyi *et al.*, 2022; Marianne *et al.*, 2022; Kurita & Makino, 2013). Kurkumin memiliki stabilitas optimum pada pH < 7 , sedangkan pada pH > 7 kurkumin menjadi sangat tidak stabil dan mudah mengalami disosiasi (Kusbiantoro, 2018). Selain itu, kurkumin bersifat tidak stabil karena adanya gugus keton dan gugus hidroksil yang dapat berinteraksi dengan logam dan membentuk senyawa kompleks yaitu Cu^{2+} - Kurkumin (Lestari *et al.*, 2020).

Berdasarkan hasil uji toksisitas kurkumin yang dilakukan oleh Hastuti *et al.* (2016), diketahui bahwa kurkumin tidak bersifat toksik karena memiliki nilai $LC_{50} > 200$ ppm (18,578 ppm). Kurkumin juga dilaporkan memiliki beberapa efek samping seperti mual, muntah, dan gastroesophageal reflux (Ghods *et al.*, 2022). Setelah 30 menit pemberian per oral, sebanyak 90% kurkumin ditemukan di lambung dan usus halus, tetapi hanya 1% setelah 24 jam pada ginjal (Siviero *et al.*, 2015). Waktu paruh kurkumin yaitu 10 menit dalam darah fosfat pada pH fisiologis 7,4 karena ketidakstabilannya yang tinggi pada pH basa (Jamwal, 2018). Berdasarkan hasil percobaan pada tikus dengan dosis oral kurkumin 500 mg/kg memiliki waktu paruh eliminasi sebesar $44,5 \pm 7,5$ menit (Siviero *et al.*, 2015; Kotha & Luthria, 2019).

Dalam sistem BCS, kurkumin termasuk dalam senyawa kelas IV karena memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah (Ipar *et al.*, 2019). Bioavailabilitas kurkumin rendah pada pemberian secara oral karena absorpsinya rendah, metabolisme ekstensif di usus dan hati, serta ekskresinya cepat (Kurita & Makino, 2013). Pada pemberian peroral, sebagian besar kurkumin akan diekskresikan melalui feses dan hanya sebagian kecil yang diserap di usus, lalu diikuti dengan metabolisme yang cepat di plasma dan hati (Ma *et al.*, 2019). Bioavailabilitas kurkumin hanya mencapai 1% dan senyawa ini juga mengalami *first pass metabolism* di usus (Siviero *et al.*, 2015).

Cara Meningkatkan Bioavailabilitas Kurkumin

Berdasarkan penelitian sebelumnya diketahui bahwa kurkumin memiliki bioavailabilitas rendah yang membatasi proses farmakokinetiknya. Beberapa cara yang dapat dilakukan untuk mengatasi permasalahan tersebut dapat dilihat pada [Tabel 1](#).

Dispersi Padat

Teknik dispersi padat merupakan teknik yang digunakan dalam pembentukan kristal atau amorf dari komponen hidrofilik terhadap bahan aktif hidrofobik yang bertujuan meningkatkan bioavailabilitasnya. Prinsipnya adalah menggabungkan setidaknya dua komponen yang berbeda, yaitu matriks hidrofilik dan bahan aktif hidrofobik menjadi kristal atau amorf sehingga produk dapat terdistribusi secara molekuler dan tersolusi dengan cepat sebelum dilepaskan dari pembawa (Trianggani & Sulistyansih, 2018). Dengan kata lain, obat yang

berada dalam pembawa polimer hidrofilik, akan terdispersi secara molekuler dalam pembawa polimer (Liu *et al.*, 2020).

Tabel.1 Jenis Nanoteknologi Kurkumin Rute Peroral (Gera *et al.*, 2017)

Jenis Nanoteknologi	Ukuran Partikel (nm)	Hasil
Liposom	100 – 150	Meningkatkan pengiriman obat ke target
Nanopartikel	152.0	Menunjukkan kemampuan penghantaran kurkumin ke otak
Nanogel (<i>cross-linked polymer</i>)	10 – 200	Meningkatkan stabilitas kurkumin dalam tubuh
<i>Nanocrystal Solid Dispersion</i>	250	Memperbaiki sifat fisikokimia dan farmakokinetika kurkumin

Metode Dispersi Padat

Sediaan solid dispersion dari ekstrak *Curcuma heyneana* terdispersi dan larut sepenuhnya di lambung. Dispersi padat banyak digunakan untuk mengurangi ukuran partikel, meningkatkan pembasahan, mengurangi struktur kristal obat dalam bentuk amorf, meningkatkan porositas obat, meningkatkan kelarutan obat, dan mempersiapkan tablet oral dengan disintegrasi yang cepat.

Keuntungan dari penggunaan dispersi padat adalah ukuran partikel menjadi berkurang, terjadi peningkatan kemampuan obat terbasahi, obat dalam bentuk amorf, dan porositasnya tinggi (Pankaj & Prakash, 2013).

Reduksi Ukuran Partikel

Dispersi padat merupakan cara untuk mengurangi ukuran partikel karena obat akan terdispersi secara molekuler dalam medium disolusi. Ukuran partikel yang lebih kecil akan menyebabkan tingginya luas permukaan, sehingga laju disolusi dan bioavailabilitas obat meningkat.

Peningkatan Kemampuan Obat Terbasahi

Selama pembuatan dispersi padat, kemampuan obat untuk terbasahi juga akan meningkat sehingga akan meningkatkan kelarutan obat. Bahan pembawa dapat meningkatkan pembasahan dari partikel obat sehingga dapat mempengaruhi profil disolusi obat.

Perubahan Struktur Kristal Bahan Aktif Menjadi Amorf

Penggunaan dispersi padat dapat menurunkan kristalinitas suatu obat sehingga obat kristal yang sukar larut, kelarutannya cenderung meningkat ketika dalam keadaan amorf. Hal ini disebabkan karena tidak ada energi yang dibutuhkan untuk memecah kristal obat selama proses disolusi sehingga peningkatan pelepasan obat dapat dicapai dengan penggunaan obat dalam bentuk amorf.

Peningkatan Porositas

Dispersi padat dapat menghasilkan partikel dengan porositas lebih tinggi tergantung pada sifat pembawanya. Porositas partikel mengacu pada ruang atau rongga di antara partikel dalam suatu bahan. Dispersi padat yang mengandung polimer linier menghasilkan partikel yang berpori sehingga menghasilkan laju disolusi yang lebih tinggi (Rawat, 2011).

Polimer Pembawa Dispersi Padat

Proses manufaktur kurkumin dengan dispersi padat dapat bermula dari mengeringkan ekstrak kental menggunakan laktosa sebelum didispersikan dengan memanfaatkan eksipien HPMC K15 sebagai polimer pembawa. Berdasarkan Armadani (2020), eksipien tersebut memiliki keunggulan sebagai matriks hidrofilik yang diketahui mampu mengembang dan membentuk lapisan gel serta menahan lapisan obat. Kurkumin sebagai kandungan aktif obat akan terperangkap dalam polimer pendispersi. Ketika dilarutkan, senyawa tersebut menjadi partikel koloid halus yang memiliki luas permukaan cukup untuk meningkatkan bioavailabilitasnya. Seberapa besar luas permukaan yang diinginkan, diperoleh setelah proses evaluasi dan optimasi. Proses manufaktur tersebut dapat dilanjutkan dengan menggunakan eksipien lainnya seperti pengisi, pengikat, glidan, serta pelubrikan dengan metode yang telah ditetapkan (Tabel 2).

Proses manufaktur dengan metode dispersi padat telah diuji coba pada penelitian dengan bahan aktif yang lain dengan hasil berupa peningkatan kelarutan dan disolusi obat yang memiliki tingkat bioavailabilitas rendah. Peningkatan profil kelarutan dan disolusi obat dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dalam tubuh (Riyandi & Saputri, 2018). Shamsuddin *et al* (2016) menyatakan bahwa kelarutan dan disolusi atorvastatin kalsium murni yang memiliki bioavailabilitas rendah (15%) mengalami peningkatan dari $28,92 \pm 1,66\%$ menjadi $91,66 \pm 1,65\%$ dengan sistem dispersi padat. Devireddy & Prabhakar mengemukakan bahwa kelarutan dan disolusi glibenklamid yang bioavailabilitas rendah (kelas II BCS) meningkat 4,5 kali pada sistem dispersi padat (Riyandi & Saputri, 2018). Dengan demikian, metode dispersi padat dapat dipertimbangkan untuk proses manufaktur kurkumin yang memiliki bioavailabilitas rendah (kelas IV BCS).

Tabel 2. Daftar Eksipien Yang Dipertimbangkan Untuk Formulasi Dispersi Padat Kurkumin (Rowe *et al.*, 2009)

Bahan	Rentang (%)	Fungsi
HPMC K15	2-20	<i>Solid dispersion carrier</i>
PVP K30	0,5-5	Pengikat
Mg Stearat	0,25 – 5	Lubrikan
Talk	1 - 10	Glidan
Laktose	1 - 10	Pengisi

KESIMPULAN

Kurkumin dapat ditoleransi dengan baik dalam tubuh manusia dengan banyak potensi terapeutik. Namun, terlepas dari kemanjuran dan keamanan farmakologis, kurkumin sebagai suatu agen terapeutik memiliki keterbatasan untuk pemberian oral karena bioavailabilitas kurkumin yang buruk. Berbagai formulasi baru telah dikembangkan dalam beberapa tahun terakhir dan telah

menunjukkan peningkatan yang cukup besar dalam bioavailabilitas kurkumin oral, salah satunya dispersi padat (*solid dispersion*). Dispersi padat dipilih dengan pertimbangan keunggulan metode yaitu ukuran partikel menjadi berkurang, terjadi peningkatan kemampuan obat terbasahi, obat dalam bentuk amorf, dan porositasnya tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

- Armadani, V. A., Aisiyah, A. and Kuncahyo, I. (2020) 'Pengaruh Matriks Pektin dan HPMC K15M terhadap Daya Mengapung dan Mengembang serta Disolusi pada Tablet Floating Verapamil HCL dengan Metode Factorial Design', *Journal of Pharmacy*, 9(1), pp. 27-35.
- Bolger, G. T., Pucaj, K., Minta, Y. O. and Sordillo, P. (2022) 'Relationship between the in vitro efficacy, pharmacokinetics and in vivo efficacy of curcumin', *Biochemical Pharmacology*, 205, p. 115251.
- Gera, M. *et al.* (2017) 'Nanoformulations of Curcumin: An Emerging Paradigm for Improved Remedial Application', *Journal of Oncotarget*, 8(39), pp. 66680–66698.
- Ghodsi, H. *et al.* (2022) 'Evaluation of curcumin as add-on therapy in patients with Parkinson's disease: A pilot randomized, triple-blind, placebo-controlled trial', *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 218, p. 107300.
- Ipar, V. S., Dsouza, A. and Devarajan, P. V. (2019) 'Enhancing Curcumin Oral Bioavailability Through Nanoformulations', *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 44(4).
- Jalil, M. (2019) 'Temu Giring (*Curcuma heyneana* Val.): Sebuah Tinjauan Morfologi, Fitokimia, dan Farmakologi', *Journal of Biology Education*, 2(2), p. 105.
- Jamwal, R. (2018) 'Bioavailable curcumin formulations: A review of pharmacokinetic studies in healthy volunteers', *Journal of Integrative Medicine*, 16(6), pp. 367–374.
- Kurita, T. and Makino, Y. (2013) 'Novel curcumin oral delivery systems', *Anticancer Research*, 33(7), pp. 2807-2821.
- Kusbiantoro, D. (2018) 'Pemanfaatan kandungan metabolit sekunder pada tanaman kunyit dalam mendukung peningkatan pendapatan masyarakat', *Kultivasi*, 17(1), pp. 544-549.
- Kusumawati, I. *et al.* (2018) 'Anti-aging properties of *Curcuma heyneana* Valetton & Zipj: A scientific approach to its use in Javanese tradition', *Journal of Ethnopharmacology*, 225, pp. 64-70.
- Lestari, A. *et al.* (2020) 'Kajian Fotostabilitas Senyawa Kurkumin dengan Penambahan Ion Logam Cu²⁺ Pada Irradiasi Sinar UV', *al Kimiya: Jurnal Ilmu Kimia dan Terapan*, 7(2), pp. 55-61.
- Liu, Z., Smart, J. D. and Pannala, A. S. (2020) 'Recent developments in formulation design for improving oral bioavailability of curcumin: A review', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60, p. 102082.
- Ma, Z. *et al.* (2019) 'Pharmaceutical strategies of improving oral systemic bioavailability of curcumin for clinical application', *Journal of Controlled Release*, 316, pp. 359–380.
- Marianne, M. *et al.* (2022) 'Antidepressant Activity of *Curcuma heyneana*', *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(A), pp. 767-774.
- Pankaj, S. and Prakash, J. (2013) 'Solid Dispersion: An Overview', *International Journal of Pharmaceutical Research and BioScience*, 2(3), pp. 114-143.
- Rawat, A. *et al.* (2011) 'Solid Dispersion: A Strategy For Solubility Enhancement', *International Journal Pharmacy Technology*, 3(2), pp. 1062-1099.
- Riyandi, D. S. and Saputri, F. A. (2018) 'Artikel Tinjauan: Metode Pembuatan Dispersi Padat Glibenklamid', *Jurnal Farmaka Suplemen*, 16(3). doi: 10.24198/jf.v16i3.17297.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J. and Quinn, M. E. (2009) Handbook of Pharmaceutical Excipient 6th edition. *Pharmaceutical Press*. pp. 359-361, 404-407, 728-730.
- Shamsuddin, F. M. *et al.* (2016) 'Atorvastatin solid dispersion for bioavailability enhancement', *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 7(1), pp. 22-26. doi: 10.4103/2231-4040.169873.
- Siviero, A. *et al.* (2015) 'Curcumin, a golden spice with a low bioavailability', *Journal of Herbal Medicine*, 5(2), pp. 57–70.
- Trianggani, D. F. and Sulistyarningsih (2018) 'Artikel Tinjauan: Dispersi Padat', *Jurnal Farmaka*, 16(1).
- Widyastiwi, Nurliyananda, F. and Roseno, M. (2022) 'Aktivitas Antihiperurisemia Ekstrak Etanol 96% Rimpang Temu Giring (*Curcuma heyneana* Val.) Pada Mencit Jantan yang Diinduksi Kalium Oksonat dan Jus Hati Ayam', *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 26(2), pp. 52-56.
- Zia, A. *et al.* (2021) 'The role of curcumin in aging and senescence: Molecular mechanisms', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 134, p. 111119.