

**PENGARUH PERBEDAAN RASIO POLOXAMER 407 : MANITOL  
DALAM DISPERSI PADAT EKSTRAK KUNYIT TERHADAP DISOLUSI  
KURKUMIN : METODE PENGUAPAN PELARUT MENGGUNAKAN  
*SPRAY DRYER***

**SKRIPSI**

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



Oleh:

Elsa Regita Sitompul

NIM : 158114042

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SANATA DHARMA  
YOGYAKARTA  
2019**

**PENGARUH PERBEDAAN RASIO POLOXAMER 407 : MANITOL  
DALAM DISPERSI PADAT EKSTRAK KUNYIT TERHADAP DISOLUSI  
KURKUMIN : METODE PENGUAPAN PELARUT MENGGUNAKAN  
*SPRAY DRYER***

**SKRIPSI**

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



Oleh :

Elsa Regita Sitompul

NIM : 158114042

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SANATA DHARMA  
YOGYAKARTA**

**2019**

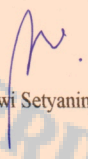
**Persetujuan Pembimbing**

**PENGARUH PERBEDAAN RASIO POLOXAMER 407 : MANITOL  
DALAM DISPERSI PADAT EKSTRAK KUNYIT TERHADAP DISOLUSI  
KURKUMIN : METODE PENGUAPAN PELARUT MENGGUNAKAN  
*SPRAY DRYER***

Skripsi diajukan oleh:  
Elsa Regita Sitompul  
NIM : 158114042


telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama

  
(Dr. Dewi Setyaningsih, M.Sc., Apt.)

Tanggal 9 Januari 2019

Pembimbing Pendamping

  
(Beti Pudyastuti, M.Sc., Apt.)

Tanggal 9 Januari 2019

**PENGESAHAN SKRIPSI BERJUDUL**

**PENGARUH PERBEDAAN RASIO POLOXAMER 407 : MANITOL  
DALAM DISPERSI PADAT EKSTRAK KUNYIT TERHADAP DISOLUSI  
KURKUMIN : METODE PENGUAPAN PELARUT MENGGUNAKAN  
*SPRAY DRYER***

Oleh:

Elsa Regita Sitompul

NIM : 158114042

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Fakultas Farmasi

Universitas Sanata Dharma

pada tanggal : 21 Januari 2019

Mengetahui

Fakultas Farmasi

Universitas Sanata Dharma

Dekan

Dr. Yustina Sri Hartini, Apt.

Panitia Penguji :

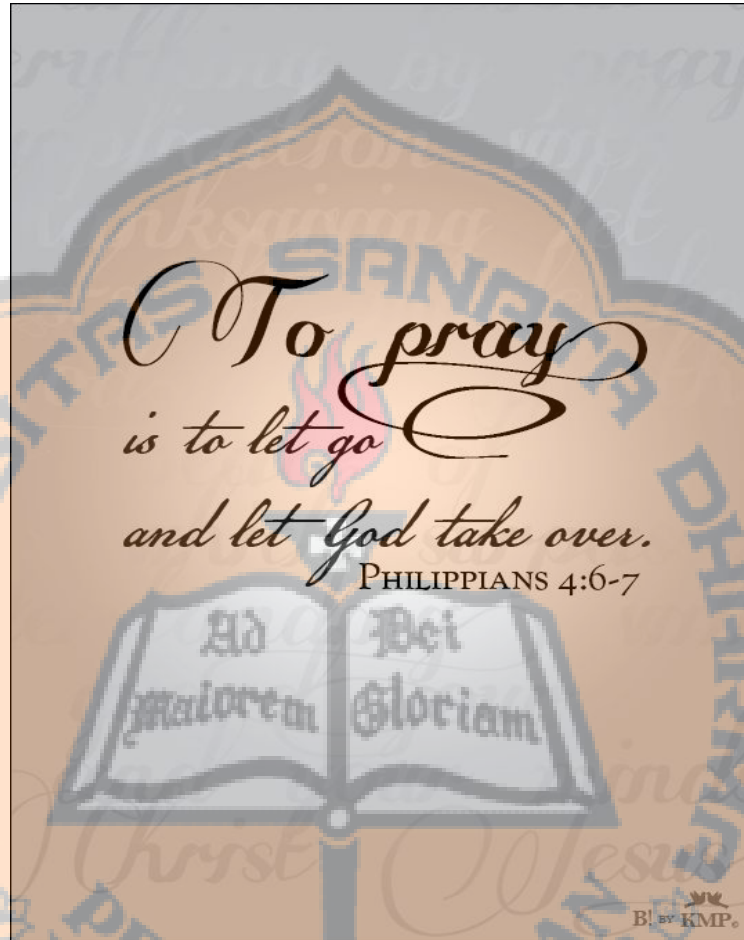
1. Dr. Dewi Setyaningsih, M.Sc., Apt
2. Beti Pudyastuti, M.Sc., Apt.
3. Dr. Yustina Sri Hartini, Apt.
4. Wahyuning Setyani, M.Sc, Apt.

Tanda tangan

.....  
.....  
.....  
.....



**HALAMAN PERSEMBAHAN**



*Skripsi ini saya persembahkan kepada :  
Tuhan Yesus Kristus sumber pengharapanku  
Orang tua serta adikku yang kucintai  
Sahabat-sahabat terkasihku  
dan Almameter tercinta Universitas Sanata Dharma*

**PERNYATAAN KEASLIAN KARYA**

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang saya tulis ini tidak memuat karya atau bagian karya orang lain, kecuali yang telah disebutkan dalam kutipan dan daftar pustaka, dengan mengikuti ketentuan sebagaimana layaknya karya ilmiah.

Apabila di kemudian hari ditemukan indikasi plagiarisme dalam naskah ini, maka saya bersedia menanggung segala sanksi sesuai peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Yogyakarta, 9 Januari 2019

Penulis



Elsa Regita Sitompul



**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya mahasiswa Universitas Sanata Dharma

Nama : Elsa Regita Sitompul

Nomor mahasiswa : 158114042

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya memberikan kepada perpustakaan Universitas Sanata Dharma karya ilmiah saya yang berjudul :

**PENGARUH PERBEDAAN RASIO POLOXAMER 407 : MANITOL  
DALAM DISPERSI PADAT EKSTRAK KUNYIT TERHADAP DISOLUSI  
KURKUMIN : METODE PENGUAPAN PELARUT MENGGUNAKAN  
SPRAY DRYER**


beserta perangkat yang diperlukan (bila ada). Dengan demikian saya memberikan kepada Perpustakaan Universitas Sanata Dharma hak untuk menyimpan, mengalihkan dalam bentuk media lain, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data, mendistribusikan secara terbatas, dan mempublikasikannya di internet atau media lain untuk kepentingan akademis tanpa perlu meminta ijin dari saya maupun memberikan royalti kepada saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis.

Demikian pernyataan ini yang saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Yogyakarta

Pada tanggal 9 Januari 2019

Yang menyatakan

  
Elsa Regita Sitompul

## PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat, kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Perbedaan Rasio Poloxamer 407: Manitol dalam Dispersi Padat Ekstrak Kunyit terhadap Disolusi Kurkumin : Metode Penguapan Pelarut Menggunakan *Spray Dryer*”** guna memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana Farmasi (S. Farm) Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta. Skripsi ini merupakan bagian dari penelitian Ibu Dr. Dewi Setyaningsih, M.Sc., Apt. Yang berjudul “Pengaruh Pembawa terhadap Profil Disolusi Kurkumin dalam Dispersi Padat Ekstrak Kunyit dengan Berbagai Pembawa dan Kajian Stabilitas Kurkumin” berdasarkan SK No. Far/055/V/2018/ST/D

Dalam melaksanakan penelitian sampai penyusunan skripsi ini tidak akan terwujud tanpa adanya bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Oleh karena itu penulis hendak mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. Yustina Sri Hartini, Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta dan Dosen Pembimbing Akademik.
2. Dr. Dewi Setyaningsih, M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing utama atas segala bimbingan, kritik dan saran mulai dari penyusunan proposal, proses penelitian, hingga penyusunan naskah skripsi serta dukungan dalam bentuk penyediaan alat dan bahan dalam penelitian.
3. Beti Pudyastuti, M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing pendamping atas segala bimbingan, kritik dan saran mulai dari penyusunan proposal, proses penelitian, hingga penyusunan naskah skripsi.
4. Dr. Yustina Sri Hartini, Apt. selaku dosen penguji atas segala bantuan, kritik dan saran selama proses penyusunan proposal dan naskah skripsi.
5. Wahyuning Setyani, M.Sc, Apt. selaku dosen penguji atas segala bantuan, kritik dan saran selama proses penyusunan proposal dan

naskah skripsi.

6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma atas semua bimbingan, pengajaran, serta ilmu yang telah diberikan kepada penulis selama masa perkuliahan.
7. Bapak Musrifin, Bapak Parlan, Bapak Kunto, Bapak Wagiran, Bapak Bima, Bapak Bimo Putranto dan seluruh laboran yang telah membantu dan mendukung penulis selama proses penelitian.
8. PT. Phytochemindo Reksa sebagai *supplier* ekstrak kunyit dan PT Konimex sebagai *supplier* Poloxamer 407 dan manitol.
9. Keluarga terkasih yaitu kedua orangtua, adik, dan seluruh keluarga besar sebagai penghibur, pendoa, pendengar dan penyemangat bagi penulis.
10. Sahabat-sahabat yang saya kasihi, Agatha Tesalonika Rindu Asmara dan Stefanus Leonardo Jonhalim yang saling membantu, mendoakan dan menguatkan satu sama lain baik dalam keadaan suka dan duka.
11. Tim skripsi Kurkumin 2018 yang telah saling membantu satu sama lain.
12. Teman-teman FSM 2015 terutama seluruh keluarga FSMA 2015 untuk segala kenangan yang telah diberikan.

Penulis menyadari bahwa naskah skripsi ini masih belum sempurna sehingga penulis memohon maaf atas segala kekurangan tersebut dan mengharapkan kritik dan saran yang membangun guna mengembangkan karya yang lebih baik lagi. Akhir kata, penulis berharap agar karya penelitian ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Yogyakarta, 9 Januari 2019

Penulis

## ABSTRAK

Kurkumin merupakan salah satu komponen utama yang terkandung dalam ekstrak kunyit (*Curcuma longa* L.) dan telah terbukti memiliki berbagai manfaat diantaranya adalah berefek sebagai antioksidan dan anti-inflamasi. Senyawa kurkumin tergolong dalam obat *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yaitu senyawa yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air namun memiliki permeabilitas yang tinggi. Kelarutan kurkumin yang rendah akan menurunkan kecepatan disolusi. Oleh karena itu, diperlukan strategi yang tepat dalam meningkatkan kelarutan dan disolusinya yaitu dengan metode dispersi padat (DP).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbedaan rasio Poloxamer 407 : manitol dalam dispersi padat ekstrak kunyit terhadap disolusi kurkumin dengan metode penguapan pelarut. Dispersi padat dalam penelitian ini, dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan *spray dryer*. Dispersi padat dibuat dengan kandungan ekstrak kunyit sebanyak 30% (b/b) dengan variasi rasio Poloxamer 407 : manitol yaitu 1:9, 2:8 dan 3:7 untuk melihat perbedaan profil disolusi kurkumin antar rasio.

Hasil penelitian ini menunjukkan formulasi DP ekstrak kunyit : Poloxamer 407: manitol dapat meningkatkan disolusi kurkumin dibandingkan dengan campuran fisik dan terdapat perbedaan signifikan. DP dengan rasio Poloxamer 407 : manitol sebesar 3:7 menunjukkan  $DE_{180}$  paling tinggi yaitu  $42,71\% \pm 1,78$ . Semakin besar rasio Poloxamer 407 terhadap manitol, maka semakin besar disolusi kurkuminnya.

Kata kunci : kurkumin, disolusi, dispersi padat, manitol, Poloxamer 407.

## ABSTRACT

Curcumin is one of the main component that contained in turmeric extract (*Curcuma longa* L.) and has been proven to have various benefits including the effect of being an anti-oxidant and anti-inflammatory . Curcumin compound belongs to Biopharmaceutical Classification System (BCS) class II drug that has poorly water-soluble but high permeability. Poorly water-soluble of curcumin will reduce dissolution rate. Therefore, an appropriate strategy is needed to improve solubility and dissolution by solid dispersion method.

This study was aimed to determine effect of difference of Poloxamer 407 : mannitol ratios in turmeric extract solid dispersion of curcumin dissolution by solvent evaporation method. Solid dispersions were made of 30% (b/b) of turmeric extract with various ratios of Poloxamer 407 : mannitol 1:9, 2:8 and 3:7 to see the differences of curcumin dissolution among ratios.

The results of this study was showed that the formulation of solid dispersion extract of turmeric - Poloxamer 407 - mannitol could increase the curcumin dissolution compared to the physical mixture and there was difference. Solid Dispersion ratio Poloxamer 407 : mannitol 3:7 was showed the highest  $DE_{180}$  value of 42,71%. The higher ratio of Poloxamer 407 to mannitol results in greater of the curcumin dissolution.

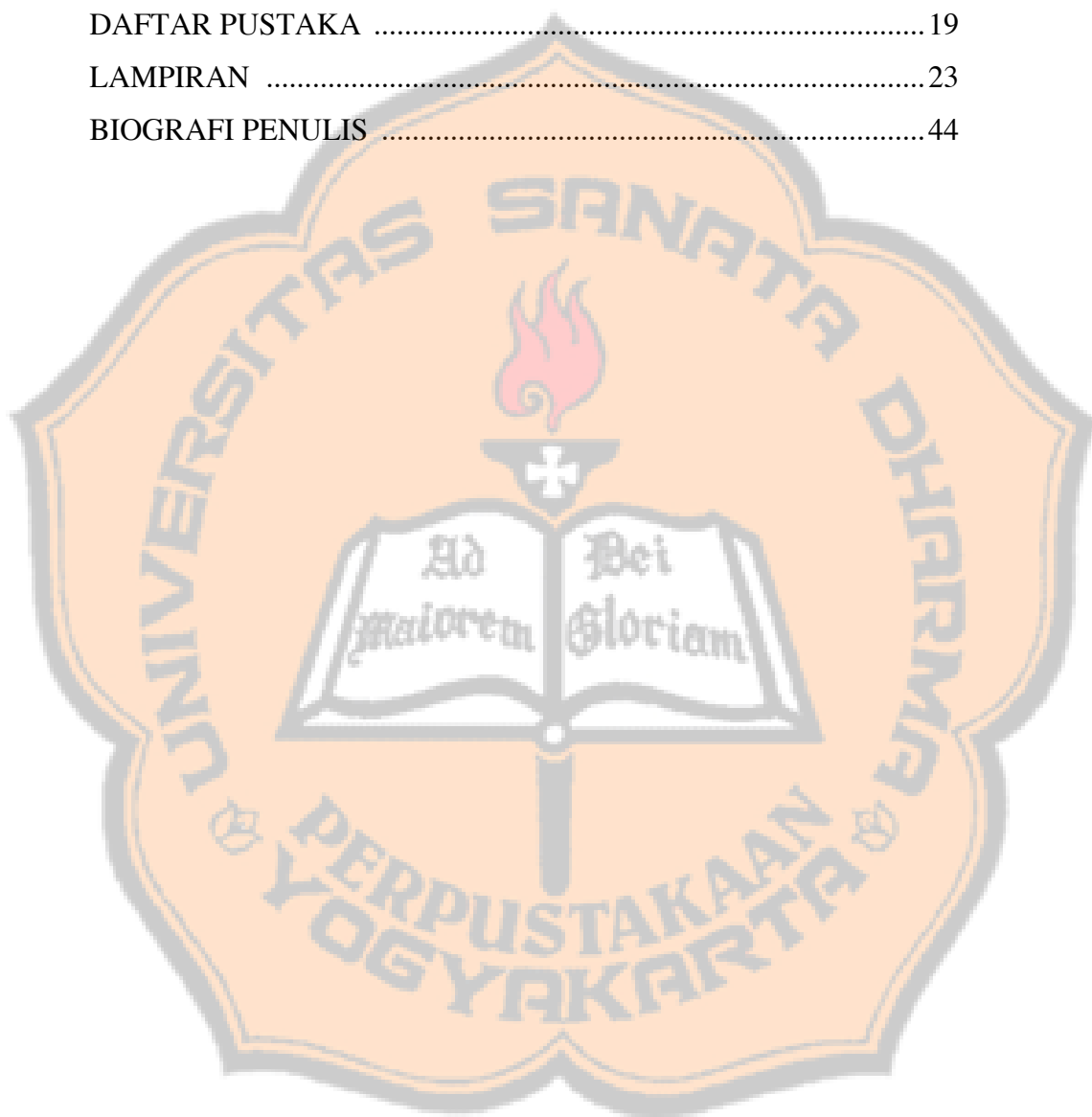
**Key word** : curcumin, dissolution, solid dispersion, mannitol, Poloxamer 407.

**DAFTAR ISI**

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iv
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN KARYA .....	v
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....	vi
PRAKATA .....	vii
ABSTRAK .....	ix
ABSTRACT .....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
PENDAHULUAN .....	1
METODE PENELITIAN .....	3
Alat dan bahan .....	3
Pembuatan Larutan Baku Kurkumin .....	4
Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum .....	4
Pembuatan Kurva Baku Kurkumin .....	5
Verifikasi Metode Analisis .....	5
Pembuatan Dispersi Padat .....	6
Pembuatan Campuran Fisik .....	7
Pembuatan Medium Disolusi .....	7
Uji <i>Drug Load</i> .....	7
Uji Kelarutan .....	8
Uji Disolusi .....	8
Analisis Data .....	8
HASIL DAN PEMBAHASAN .....	9
Verifikasi Metode Analisis .....	10
Uji <i>Drug Load</i> .....	12



Uji Kelarutan .....	13
Uji Disolusi .....	15
KESIMPULAN .....	18
SARAN .....	18
DAFTAR PUSTAKA .....	19
LAMPIRAN .....	23
BIOGRAFI PENULIS .....	44



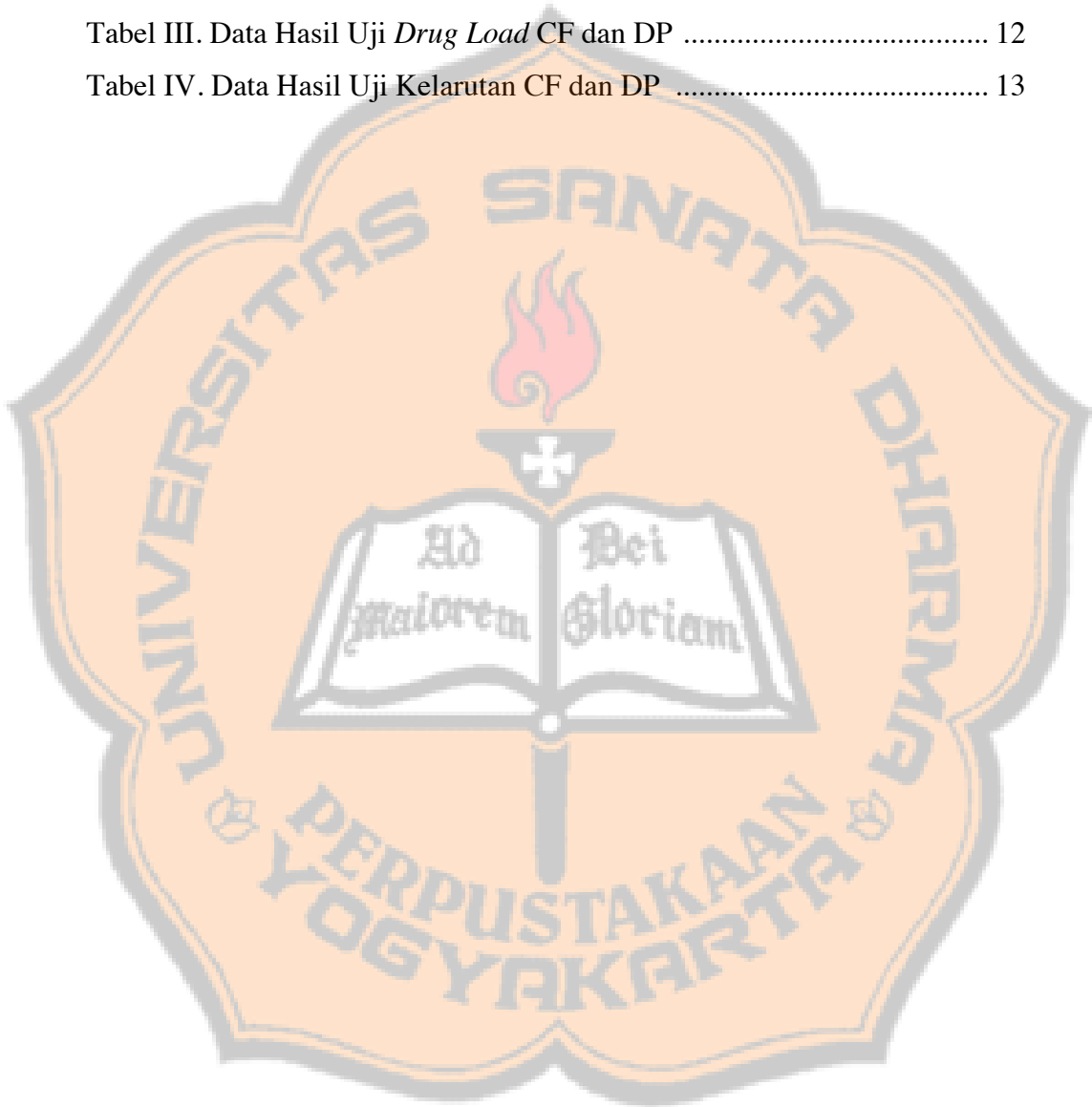
**DAFTAR TABEL**

Tabel I. Perbandingan Formula Dispersi Padat Kurkumin : Poloxamer 407 :  
Manitol..... 7

Tabel II. Data Akurasi dan Presisi ..... 11

Tabel III. Data Hasil Uji *Drug Load* CF dan DP ..... 12

Tabel IV. Data Hasil Uji Kelarutan CF dan DP ..... 13



**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Kurva Baku Kurkumin dalam Medium Disolusi .....10  
Gambar 2. Profil Kelarutan Campuran Fisik dan Dispersi Padat .....13  
Gambar 3. Grafik Hasil Uji Disolusi ..... 16  
Gambar 4. Grafik Perbandingan DE Menit ke-180 .....17



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Certificate of Analysis</i> (CoA) Ekstrak Kunyit.....	23
Lampiran 2. <i>Product Information</i> Standar Kurkumin .....	24
Lampiran 3. Penetapan Kadar Kurkuminoid pada Serbuk Ekstrak Kunyit.....	25
Lampiran 4. Perhitungan Rendemen .....	25
Lampiran 5. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	25
Lampiran 6. <i>Summary Output Regression Statistic</i> Kurva Baku Medium .....	27
Lampiran 7. Kurva Baku Kurkumin dalam Metanol .....	27
Lampiran 8. <i>Summary Output Regression Statistic</i> Kurva Baku Metanol .....	28
Lampiran 9. Tabel <i>Association of Official Analytical Chemist</i> (AOAC) .....	29
Lampiran 10. Penimbangan Kapsul Uji Disolusi .....	30
Lampiran 11. Data Disolusi DP dan CF .....	30
Lampiran 12. Paramater Uji Disolusi .....	31
Lampiran 13. Statistika Kelarutan .....	33
Lampiran 14. Statistika DE menit ke 180 CF dan DP .....	38
Lampiran 15. Dokumentasi Serbuk CF dan DP .....	43
Lampiran 16. Perhitungan <i>Drug Load</i> .....	44

## PENDAHULUAN

Kunyit (*Curcuma longa* L.) termasuk salah satu tanaman rempah dan obat asli yang berasal dari Asia dan tumbuh pada suhu antara 20°C dan 30°C (Revathy *et al.*, 2011). Komponen aktif yang terkandung dalam kunyit adalah kurkuminoid sebanyak 2-8% (Diederich *and* Noworyta, 2012). Kurkuminoid mengandung kurkumin sebanyak 70-76%, demetoksikurkumin sebanyak 16%, dan bisdemetoksikurkumin 8% (Basnet, 2011). Penggunaan kurkuminoid khususnya kurkumin telah terbukti memiliki efek sebagai antioksidan, anti-inflamasi dan antikarsinogenik (Revathy *et al.*, 2011). Kurkumin termasuk dalam senyawa *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II, yaitu tergolong dalam senyawa yang memiliki kelarutan yang rendah di air namun memiliki permeabilitas yang tinggi (Ravichandran, 2013). Kurkumin memiliki kelarutan yang rendah di air yaitu 11 ng/ml dalam buffer *aqueous* dengan pH 5,0 (Jantarat, 2013;Nguyen *et al.*, 2015). Hal ini menyebabkan kurkumin sulit diaplikasikan dalam pengobatan klinis sehingga efek terapeutik kurkumin tidak tercapai karena kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah. Banyak metode yang telah dikembangkan untuk mengatasi masalah tersebut seperti formasi garam, mikronisasi, penambahan pelarut, atau surfaktan dan dispersi padat (Hu *et al.*, 2015).

Pada penelitian ini akan dilakukan formulasi dispersi padat yang bertujuan agar dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas dari kurkumin. Dispersi padat adalah salah satu metode yang dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi yang melibatkan proses dispersi satu atau lebih senyawa aktif dalam matriks dalam *solid state* dengan cara pelelehan, pelarutan dalam pelarut tertentu ataupun dengan metode pelarutan-peleburan (*melting-solvent method*) (Kalia *and* Mayur, 2011). Konsep dispersi padat telah berhasil diaplikasikan pada obat yang tergolong dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II dimana obat tersebut memiliki kecenderungan kristalisasi yang tinggi (Baghel *et.al.*, 2016).

Pemilihan pembawa menjadi hal yang penting dalam pembuatan dispersi padat untuk meningkatkan stabilitasnya (Huang *and* Dai, 2014). Pada penelitian

ini, digunakan sistem *ternary solid dispersion*. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kakran *et.al* (2013) menyatakan bahwa penggunaan *ternary solid dispersion* akan menghasilkan peningkatan disolusi yang lebih cepat dibandingkan dengan *binary solid dispersion*. Oleh karena itu, digunakan manitol sebagai pembawa hidrofilik dan Poloxamer 407 sebagai surfaktan yang dapat meningkatkan disolusi kurkumin.

Pembawa yang sering digunakan dalam sistem dispersi padat yaitu senyawa hidrofilik seperti polimer, turunan selulosa, gula, poliakrilat dan asam organik. Salah satu senyawa turunan gula yang berfungsi sebagai pembawa hidrofilik yaitu manitol, dimana telah dibuktikan bahwa manitol dapat meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas dari suatu obat dengan kelarutan rendah dalam air (Nikghalb *et al.*, 2012; Han *et al.*, 2017). Pada penelitian yang dilakukan oleh Madgulkar *et.al* (2015), kelarutan dan kecepatan disolusi dari Clotrimazol meningkat sebanyak 806 kali pada penggunaan manitol. Hal ini menyebabkan aktivitas antifungal dari Clotrimazol meningkat. Selain itu, penggunaan manitol sebagai pembawa hidrofilik dapat berperan dalam meningkatkan pembasahan dari obat hidrofobik (Song *et al.*, 2016; Zaini *et al.*, 2017).

Penggunaan manitol dalam sistem dispersi padat memiliki kekurangan yaitu adanya pembentukan kristal pada sistem dispersi padat, yang secara termodinamik lebih stabil namun tidak melepaskan obat secepat dalam bentuk *amorf* (Singh *et al.*, 2011). Untuk mengurangi rekristalisasi dalam sistem dispersi padat maka digunakan dispersi padat generasi ketiga. Penggunaan generasi ketiga seperti Poloxamer 407 yang berfungsi sebagai surfaktan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dan menstabilkan dispersi padat serta dapat menghindari obat dari rekristalisasi (Teofilo *et.al.*, 2007). Pada penelitian ini digunakan *drug load* sebesar 30%. *Drug load* 30% dipilih berdasarkan penelitian menurut Luciana (2016) yang meneliti variasi *drug load* dalam dispersi padat manitol terhadap disolusi kurkumin, dimana variasi *drug load* yang digunakan yaitu 10%, 20% dan 30% dan didapatkan hasil persentase disolusi yang paling besar terjadi pada *drug load* 30% sebesar  $35,95 \pm 1,22$  %. Metode pada penelitian ini adalah metode

penguapan pelarut menggunakan *spray dryer*. Metode ini memiliki kelebihan yaitu dapat menghasilkan serbuk dengan ukuran partikel yang kecil sehingga meningkatkan luas permukaan dan kelarutan obat serta hanya membutuhkan suhu rendah untuk menguapkan pelarut organik sehingga dekomposisi obat atau pembawa akibat suhu dapat dicegah (Kapoor *et al.*, 2012 ; Paudel *et.al.*, 2013). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh perbedaan rasio Poloxamer 407:manitol dalam dispersi padat ekstrak kunyit berpengaruh terhadap disolusi kurkumin dengan metode penguapan pelarut menggunakan *spray dryer*.

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat dan Bahan**

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Gelas (Pyrex Iwaki), effendorf, timbangan analitik (Mettler Toledo), *hotplate magnetic stirrer* (Wilten & Co), ayakan no.mesh 60, labu alas bulat (Duran Schott), *spray dryer* (Buchi), mortar dan stamper, mikropipet (Socorex), makropipet (Socorex), *dry box* (DB 38-28), spektrofotometer UV-visibel (Shimadzu UV-800), pH meter (SI Analytics Lab 850), *vortex* (Scientific, Inc G-56E), *shaker* (Innova 2100), alat uji disolusi tipe dayung (SOTAX), *centrifuge* (Gemmy PLC-05), *hotplate magnetic stirrer* (Wilten & Co), *shaker* (Innova 2000), *yellowtip* dan *bluetip* dan *stainless steel spoon*.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah standar baku kurkumin (Nacalay Tesque, Inc Japan), Ekstrak kunyit (PT. Phytochemindo Reksa) dengan kadar kurkuminoid minimal sebesar 97,191 % (ditetapkan dengan spektrofotometer di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma), metanol p.a (Merck), etanol 96%, akuades, cangkang kapsul keras ukuran 00 (Kapsulindo Nusantara), Poloxamer 407, manitol PEARLITOL 25 C (*very fine grade*) (Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, University of Grononigen), *sodium lauryl suphate* (SLS) (Merck) *sodium dihydrogen phosphate* (Merck), dan *alumiunium foil*.

### **Pembuatan Larutan Baku Kurkumin**

#### **1. Larutan Stok Kurkumin (1 mg/mL)**

Standar kurkumin ditimbang seksama kurang lebih 1,0 mg, dimasukkan ke dalam *microtube* dan dilarutkan dengan 1,0 mL metanol p.a, di-*vortex* hingga larut, dan disimpan dalam wadah terlindung cahaya.

#### **2. Pembuatan Larutan Intermedit Kurkumin (0,01 mg/mL)**

Larutan stok kurkumin diambil sebanyak 0,1 mL, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 10 mL, diencerkan dengan metanol p.a hingga batas tanda, dan kemudian disimpan dalam wadah terlindung cahaya.

### **Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum ( $\lambda$ maks)**

#### **1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum kurkumin dalam metanol untuk menentukan kurkumin dalam metanol**

Larutan intermediet kurkumin diambil sebanyak 0,25 mL ; 1,50 mL dan 3,00 mL, masing- masing diencerkan dengan metanol p.a hingga volume tepat 10,0 mL. Larutan ini diukur absorbansinya dengan spektrofotometer UV-vis pada panjang gelombang antara 400-600 nm untuk menentukan panjang gelombang maksimum.

#### **2. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum kurkumin dalam medium disolusi untuk menentukan kurkumin dalam medium disolusi**

Larutan intermediet kurkumin diambil sebanyak 0,25 mL; 1,50 mL; dan 3,00 mL kemudian masing-masing diencerkan dengan medium disolusi (dapar fosfat pH 6,0 + SLS 0,5% b/v) hingga volume tepat 10,0 mL. Larutan ini diukur absorbansinya dengan spektrofotometer UV-vis pada panjang gelombang antara 400-600 nm untuk menentukan panjang gelombang maksimum.



## **Pembuatan Kurva Baku Kurkumin**

### **1. Pembuatan Kurva Baku Kurkumin dalam metanol**

Larutan intermediet kurkumin dibuat enam seri dengan konsentrasi 0,50  $\mu\text{g/mL}$ ; 1,00  $\mu\text{g/mL}$ ; 2,00  $\mu\text{g/mL}$ ; 3,00  $\mu\text{g/mL}$ ; 4,00  $\mu\text{g/mL}$ ; dan 5,00  $\mu\text{g/mL}$ , kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 5 mL, dan diencerkan dengan metanol p.a hingga batas tanda dan dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum yang didapatkan. Pengukuran dilakukan replikasi sebanyak tiga kali. Data yang diperoleh dari kurva baku dihitung menggunakan analisis regresi linear.

### **2. Pembuatan Kurva Baku Kurkumin dalam medium disolusi**

Larutan intermediet kurkumin diambil sejumlah volume tertentu sehingga didapatkan 14 seri konsentrasi (0,01; 0,02; 0,04; 0,08; 0,10; 0,20; 0,40; 0,50; 1,00; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00; 6,50  $\mu\text{g/mL}$ ), dimasukkan ke dalam labu takar 5,0 mL, dan diencerkan dengan medium disolusi hingga batas tanda. Larutan tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum, direplikasi sebanyak 3 kali. Data yang diperoleh dihitung menggunakan regresi linier sehingga didapat persamaan kurva baku kurkumin. Data yang diperoleh dari kurva baku dihitung menggunakan analisis regresi linear.

## **Verifikasi Metode Analisis**

Verifikasi metode analisis dilakukan dengan penetapan parameter akurasi, presisi dan linearitas. Akurasi dihitung dari nilai perolehan kembali (recovery), presisi dinyatakan dengan nilai koefisien variasi (KV), sementara linearitas ditentukan dengan nilai koefisien korelasi (r) persamaan regresi linear dari tiga replikasi kurva baku (Gandjar dan Rohman, 2007).

### **1. Linearitas**

Larutan intermediet kurkumin diambil sejumlah volume tertentu sehingga didapatkan 14 seri konsentrasi (0,01; 0,02; 0,04; 0,08; 0,10; 0,20; 0,40; 0,50;

1,00; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00; 6,50  $\mu\text{g/mL}$ ), dimasukkan ke dalam labu takar 5,0 mL, dan diencerkan dengan medium disolusi hingga batas tanda. Larutan tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum, direplikasi sebanyak 3 kali. Data yang diperoleh dihitung menggunakan analisis regresi linier sehingga didapat persamaan kurva baku kurkumin dan nilai  $r$  digunakan untuk penentuan linearitas.

## 2. Akurasi dan Presisi

Penetapan parameter akurasi dan presisi dilakukan dengan metode *spiked placebo*. Medium disolusi disiapkan sebagai plasebo, kemudian larutan induk intermediet kurkumin diambil dan dimasukkan dalam medium disolusi, dibuat 3 seri konsentrasi yang berbeda (2,00; 3,00; dan 5,00  $\mu\text{g/ml}$ ). Larutan tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimal. Hasil pengukuran serapan dihitung menggunakan persamaan kurva baku untuk mengetahui kadar kurkumin, kemudian dihitung perolehan kembali sebagai parameter akurasi dan dihitung koefisien variasi keterulangan metode sebagai parameter presisi. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali.

## Pembuatan Dispersi Padat Ekstrak Kunyit dengan Variasi Rasio Poloxamer 407 / Manitol

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan formula Dispersi Padat (DP) dengan menggunakan beberapa perbandingan pembawa Poloxamer 407 dan manitol dengan proporsi kunyit 30% kurkumin. Masing-masing ekstrak kunyit, Poloxamer 407 dan manitol ditimbang sesuai dengan formula. Ekstrak kunyit dan Poloxamer 407 masing-masing dilarutkan dengan etanol. Manitol dilarutkan dengan menggunakan akuades dalam wadah lain. Larutan ekstrak kunyit didispersikan dengan larutan Poloxamer 407 kemudian larutan ekstrak kunyit dan Poloxamer 407 didispersikan dengan larutan manitol menjadi satu fase. Pelarut dihilangkan menggunakan *spray dryer* dengan suhu inlet  $100^{\circ}\text{C}$  dan *pump rate* 30% sehingga diperoleh serbuk kering. Serbuk hasil *spray dryer* disimpan di dalam desikator.

**Tabel I. Perbandingan Formula Dispersi Padat Kurkumin : Poloxamer 407 : Manitol**

Bahan	Formulasi		
	I	II	III
Ekstrak Kunyit (g)	1,5	1,5	1,5
Poloxamer 407 (g)	0,35	0,7	1,05
Manitol (g)	3,15	2,8	2,45
Total	5,0	5,0	5,0
Perbandingan pembawa Poloxamer 407 : manitol	1:9	2 : 8	3 : 7
<i>Drug load</i>	30%	30%	30%

#### **Pembuatan Campuran Fisik Ekstrak Kunyit dengan Variasi Rasio Poloxamer 407 / Manitol**

Pembuatan campuran fisik dilakukan dengan cara mencampurkan sejumlah ekstrak kunyit, Poloxamer 407 dan manitol sesuai dengan formula hingga homogen. Campuran fisik dibuat dengan pengadukan ringan menggunakan mortir dan stamper, kemudian diayak dengan ayakan mesh no.60.

#### **Pembuatan Medium Disolusi**

Medium disolusi yang digunakan dalam penelitian ini adalah dapar fosfat pH 6,0 ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dan NaOH) ditambah dengan 0,5% *Sodium Lauryl Sulfat* (SLS).

#### **Uji Drug Load**

Serbuk dispersi padat atau campuran fisik ditimbang sebanyak 10 mg dilarutkan dengan 10,0 mL metanol p.a dan diaduk dengan menggunakan *magnetic stirrer*. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali untuk masing-masing formula. Setelah itu, sampel dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer UV-vis pada panjang gelombang maksimum larutan kurkumin dalam metanol. Data absorbansi yang diperoleh dimasukkan ke dalam persamaan kurva baku kurkumin dalam metanol.

### Uji Kelarutan

Serbuk dispersi padat atau campuran fisik ditimbang sebanyak 20,0 mg kemudian dilarutkan dalam 20,0 mL medium disolusi (dapar fosfat pH 6,0). Campuran diaduk menggunakan *shaker* selama 48 jam di ruangan terhindar cahaya, dengan kecepatan 75 rpm kemudian sampel diukur absorbansi pada panjang gelombang maksimum kurkumin dalam medium disolusi menggunakan spektrofotometer UV-vis. Data absorbansi yang diperoleh dimasukkan kedalam persamaan kurva baku kurkumin dalam medium disolusi.

### Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan terhadap CF dan DP menggunakan *apparatus* tipe II (*paddle*) dengan kecepatan 75 rpm pada suhu 37°C. Sampel yang digunakan untuk uji disolusi adalah 500 mg serbuk dispersi padat atau campuran fisik yang dimasukkan ke dalam cangkang kapsul 00. Medium disolusi yang digunakan adalah 500 mL dapar fosfat pH 6,0 + SLS 0,5% (b/v). Sejumlah larutan (5 mL) dikumpulkan pada interval waktu (10, 20, 30, 45, 60, 90, dan 120, 150, dan 180 menit) dan volume dapar yang sama (5,0 mL) ditambahkan untuk mempertahankan volume medium disolusi. Sampel uji disolusi di-*sentrifuge* dengan kecepatan 6000 rpm selama 5 menit. Filtrat sampel disolusi diambil sebanyak 1 mL, kemudian diencerkan dengan medium disolusi dalam labu takar 10 mL dan diukur absorbansi menggunakan spektrofotometri *visible* pada panjang gelombang maksimum kurkumin dalam medium disolusi. Absorbansi yang diperoleh dimasukkan kedalam persamaan kurva baku kurkumin dalam medium disolusi serta dihitung kadar kurkumin terdisolusi dan efisiensi disolusi.

### Analisis Data

Data hasil uji kelarutan dan uji disolusi masing-masing CF dan DP dianalisis dengan menggunakan program *Real Statistic* dari *Microsoft Excel*. Uji normalitas dilakukan pada masing-masing CF dan DP dengan *Shapiro-Wilk Test*. Jika data yang dihasilkan terdistribusi normal, dilanjutkan dengan uji signifikansi menggunakan uji statistik parametrik (ANOVA) untuk lebih dari dua data atau uji

T untuk dua data. Namun jika data tidak terdistribusi normal, pengujian dilanjutkan dengan uji statistik non-parametrik (*Kruskal-Wallis Test*) untuk lebih dari dua data atau *Mann-Whitney* untuk dua data. Taraf kepercayaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebesar 95%.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perbedaan rasio Poloxamer 407:manitol dalam dispersi padat ekstrak kunyit terhadap disolusi kurkumin dimana semakin besar rasio Poloxamer 407:manitol dalam dispersi padat ekstrak kunyit maka disolusi kurkumin akan semakin meningkat. Pada penelitian ini, digunakan sistem *ternary* yang terdiri dari kurkumin sebagai bahan aktif, manitol sebagai pembawa, dan Poloxamer 407 sebagai surfaktan yang bertujuan untuk mengatasi permasalahan kelarutan pada kurkumin. Kelarutan kurkumin yang rendah akan mempengaruhi bioavailabilitas dari kurkumin sehingga menyebabkan kurkumin sulit diaplikasikan dalam pengobatan klinis dan efek terapeutik kurkumin sulit tercapai (Sharma *et al.*, 2012). Proporsi ekstrak kunyit yang digunakan yaitu 30%, hal ini diharapkan agar lebih efisien dalam mencapai efek terapeutiknya. Ketika rasio pembawa/obat semakin besar, maka akan semakin besar pula jumlah dispersi padat sehingga akan dihasilkan tablet atau kapsul yang terlalu besar dan sulit ditelan (Leuner *and* Dressman, 2000).

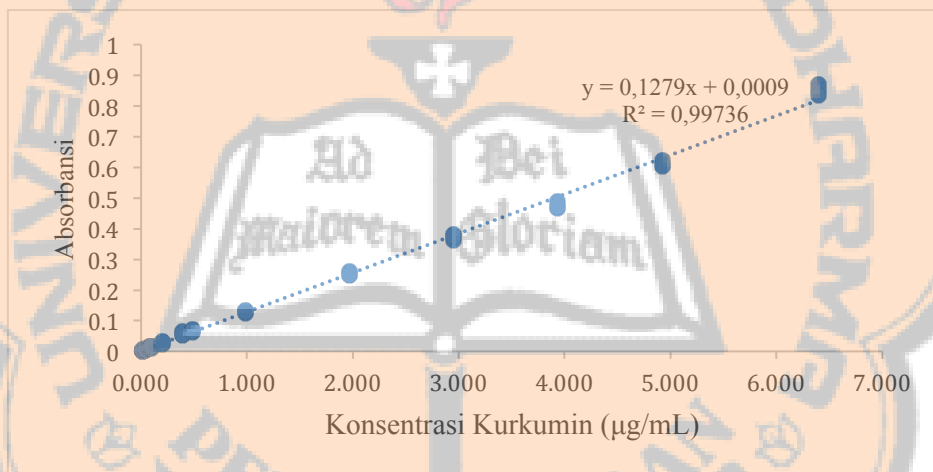
Pada pembuatan sistem dispersi padat ekstrak kunyit : Poloxamer 407 : manitol digunakan metode penguapan pelarut dengan menggunakan *spray dryer*. Metode ini memiliki kelebihan yaitu hanya membutuhkan suhu rendah untuk menguapkan pelarut organik sehingga dekomposisi obat atau pembawa akibat suhu dapat dicegah (Kapoor *et al.*, 2012). Pada penelitian ini dilakukan perhitungan rendemen untuk melihat adanya kehilangan bahan selama proses pembuatan dispersi padat dengan menggunakan metode penguapan pelarut menggunakan *spray dryer*. Rendemen yang diperoleh dari Dispersi Padat I, II, dan III sebesar 62,86-75,90% (Lampiran 4).

## Verifikasi Metode Analisis

Tujuan dari verifikasi metode adalah untuk memastikan metode analisis yang digunakan dalam penelitian valid. Adapun parameter yang diuji adalah linearitas, akurasi, dan presisi. Pada awal penelitian dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum yang akan digunakan, yaitu  $\lambda$  421 nm pada pelarut metanol dan 429 nm pada pelarut medium disolusi (Lampiran 5).

### 1. Linearitas

Linearitas menggambarkan kemampuan suatu metode untuk mendapatkan hasil uji secara langsung proporsional dengan konsentrasi analit pada kisaran yang diberikan dan selanjutnya dapat ditentukan *slope*, intersep, dan koefisien korelasinya (Gandjar dan Rohman, 2007).



**Gambar 1. Kurva Baku Kurkumin dalam Medium Disolusi**

Pada penelitian ini didapatkan persamaan kurva baku  $y = 0,1279x + 0,0009$ , dengan koefisien korelasi ( $r$ ) yaitu 0,9986 ( $R^2 = 0,99736$ ) (Gambar 1). Linearitas metode dapat diterima bila nilai  $r > 0,99$  (AOAC, 2002) sehingga dapat dikatakan bahwa metode memiliki linearitas yang baik.

### 2. Akurasi dan Presisi

Akurasi adalah kedekatan antara nilai terukur dengan nilai yang diterima, baik nilai konversi, nilai sebenarnya, atau nilai rujukan. ICH merekomendasikan untuk dilakukan 9 kali penetapan kadar dengan 3 konsentrasi (3 konsentrasi 3 replikasi) dan dinyatakan sebagai persentase

perolehan kembali (*% recovery*) (Gandjar dan Rohman, 2007). Suatu metode dapat dinyatakan akurat jika *% recovery* untuk kadar sampel 1 µg/mL – 10 µg/mL sebesar 80-110% (AOAC, 2016). Presisi adalah ukuran keterulangan metode analisis yang diekspresikan sebagai simpangan baku relatif dari sejumlah sampel yang berbeda signifikan secara statistik (Gandjar dan Rohman, 2007). Presisi dinyatakan dalam Koefisien Variasi (KV). Suatu metode dapat dinyatakan presisi jika nilai koefisien variasi untuk kadar sampel 1 µg/ml sebesar 11% (AOAC, 2016). Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, didapatkan bahwa parameter akurasi dan presisi telah memenuhi ketentuan dari AOAC (Tabel II) sehingga dapat disimpulkan bahwa metode yang digunakan telah valid berdasarkan nilai linearitas, akurasi dan presisi yang diperoleh.

**Tabel II. Data Akurasi dan Presisi**

Pengujian pada Konsentrasi		Konsentrasi teoritis (µg/mL)	Konsentrasi yang didapatkan (µg/mL)	<i>%recovery</i> (%)	KV (%)
Rendah	Rep 1	1,9686	1,7123	86,9793	0,0861
	Rep 2		1,7905	90,9510	
	Rep 3		1,8843	95,7170	
Sedang	Rep 1	2,9529	2,7131	91,8777	0,0197
	Rep 2		2,7522	93,2016	
	Rep 3		2,7365	92,6720	
Tinggi	Rep 1	4,9215	4,4644	90,7127	0,0639
	Rep 2		4,5895	93,2546	
	Rep 3		4,5504	92,4602	



### Uji *Drug Load*

Tujuan dilakukannya uji *drug load* adalah untuk menetapkan jumlah kandungan zat aktif (kurkumin) serta mengetahui adanya kehilangan kurkumin selama proses pembuatan dispersi padat. Pada penelitian ini ditetapkan proporsi ekstrak kunyit (*drug load*) untuk semua formula CF dan DP adalah 30%. Hasil uji *drug load* ditunjukkan pada Tabel III .

**Tabel III. Data Hasil Uji *Drug Load* CF dan DP**

<b>Sampel</b>	<b>CF 1 (1:9)</b>	<b>DP 1 (1:9)</b>	<b>CF 2 (2:8)</b>	<b>DP 2 (2:8)</b>	<b>CF 3 (3:7)</b>	<b>DP 3 (3:7)</b>
<b>Rep 1 (%)</b>	25,44	28,06	25,00	28,59	25,57	27,52
<b>Rep 2 (%)</b>	23,38	29,95	25,33	28,45	27,21	27,90
<b>Rep 3 (%)</b>	25,19	29,27	24,78	26,97	28,06	28,18
<b>Rata-rata <i>drug load</i> ± SD (%)</b>	24,67 ± 1,12	29,10 ± 0,96	25,04 ± 0,27	28,00 ± 0,89	26,95 ± 2,26	27,87 ± 0,33
<b><i>Drug Load teoritis (%)</i></b>	29,08	29,268	29,13	29,268	29,24	29,268
<b>Rata-rata % <i>recovery</i></b>	84,83	99,42	85,95	95,68	92,16	95,21
<b>KV (%)</b>	4,55	3,28	1,10	3,20	4,70	1,18

Berdasarkan hasil yang diperoleh, nilai KV pada semua sampel baik CF maupun DP berada di bawah 5% (Tabel III). Hal ini menunjukkan baik CF dan DP telah menunjukkan homogenitas yang baik. Selain itu, diperoleh nilai *drug load* yang diperoleh berada dibawah nilai *drug load* teoritis. Hal ini dapat disebabkan oleh hilangnya kandungan kurkumin selama proses pembuatan dispersi padat. Hasil uji *drug load* CF lebih kecil dibandingkan *drug load* DP. Hal ini menunjukkan pada volume pelarut yang sama dalam uji *drug load* jumlah kurkumin yang terlarut lebih besar pada sampel dispersi padat.



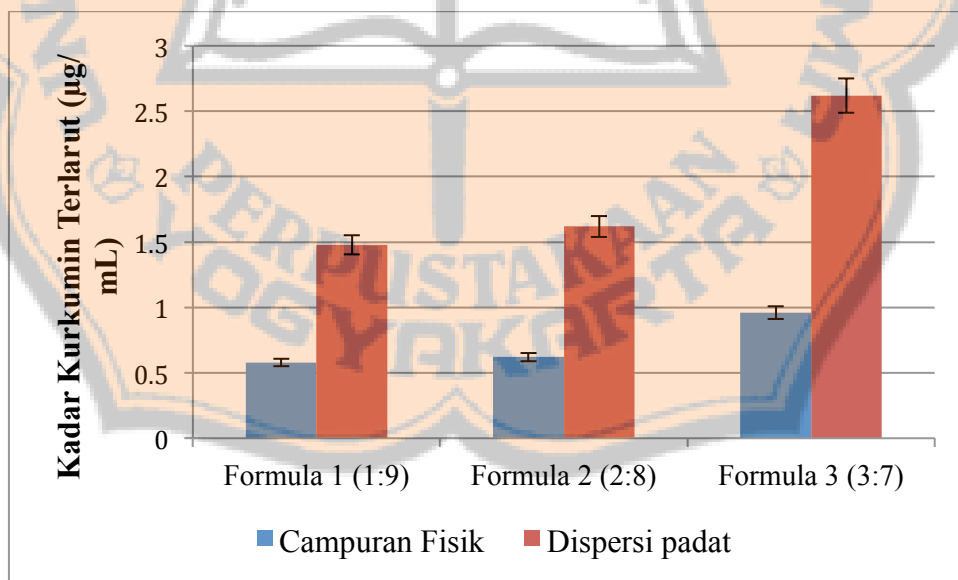
### Uji Kelarutan

Tujuan dari uji kelarutan adalah untuk melihat kelarutan jenuh kurkumin pada sampel CF dan DP dalam air.. Hasil uji kelarutan ditunjukkan pada Tabel IV.

**Tabel IV. Data Hasil Uji Kelarutan CF dan DP**

Sampel	CF 1 (1:9)	DP 1 (1:9)	CF 2 (2:8)	DP 2 (2:8)	CF 3 (3:7)	DP 3 (3:7)
Rep 1 (µg/mL)	0,56	1,49	0,62	1,64	0,93	2,60
Rep 2 (µg/mL)	0,56	1,46	0,61	1,59	0,96	2,63
Rep 3 (µg/mL)	0,61	1,48	0,63	1,64	0,97	2,63
$x \pm SD$ (µg/mL)	0,58 ± 0,03	1,48 ± 0,01	0,62 ± 0,01	1,62 ± 0,03	0,96 ± 0,01	2,62 ± 0,02
Peningkatan Kelarutan DP terhadap CF	2,56		2,62		2,73	

Keterangan : x = rata-rata konsentrasi; SD = Standar Deviasi.



**Gambar 2. Profil Kelarutan campuran fisik dan dispersi padat (n=3)**

Berdasarkan hasil penelitian, terdapat peningkatan kelarutan secara signifikan ( $p < 0.05$ ) pada formula DP dengan rasio 1:9, 2:8, dan 3:7 sebesar 2,56; 2,62 dan 2,73 kali dari CF. Signifikansi perbedaan kelarutan DP dibandingkan dengan CF pada semua formula dianalisis dengan uji *Mann-Whitney* dan didapatkan hasil adanya perbedaan signifikan ( $p\text{-value} < 0.05$ ) pada masing-masing rasio 1:9, 2:8 dan 3:7 (Lampiran 13) seperti tertera pada Gambar 2. Adanya penambahan metode dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan karena partikel terdispersi dalam campuran eutektik padat (Chiou *and* Riegelmant, 1971; Serajuddin, 1999) serta peningkatan kontak antara zat padat dengan pembawanya akibat luas permukaan yang lebih besar. Dibandingkan dengan kelarutan serbuk dispersi padat, serbuk campuran fisik memiliki kelarutan lebih rendah. Hal ini dapat disebabkan pada CF tidak mengalami proses pendispersian sehingga tidak terjadi pengecilan ukuran partikel. Dispersi padat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan *spray dryer* dapat memfasilitasi pengecilan ukuran partikel sehingga meningkatkan luas permukaan dan kelarutan partikel obat dalam pelarutnya (Paudel *et al.*, 2013; Singh *and* Mooter, 2016).

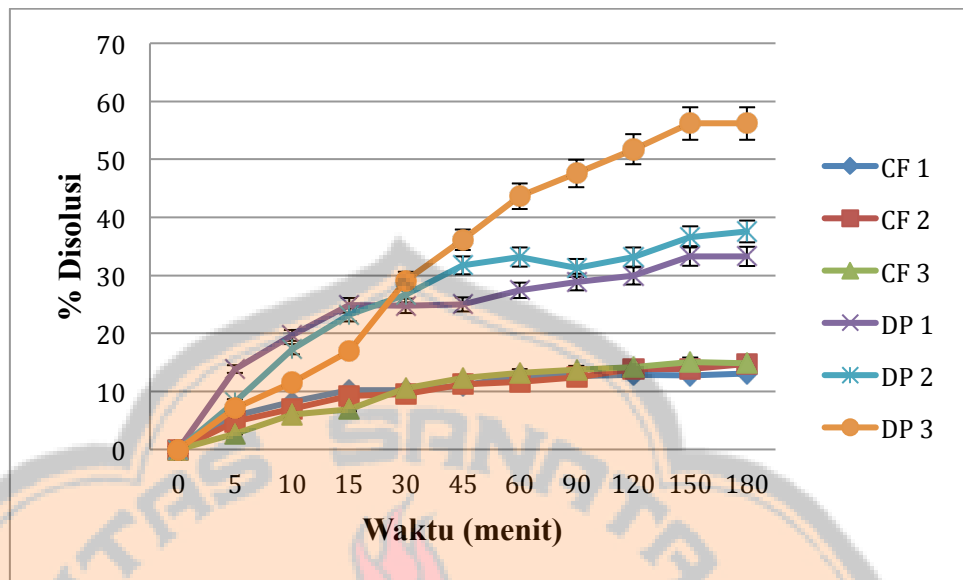
Berdasarkan uji ANOVA: *Single Factor* juga dinyatakan bahwa kelarutan antar formula DP berbeda secara signifikan dengan nilai  $p < 0,05$  (Lampiran 13). Pada penelitian ini, terjadi peningkatan kelarutan yang paling tinggi yaitu pada DP 3 dengan rasio 3 : 7. Hal ini membuktikan bahwa seiring dengan bertambahnya rasio Poloxamer 407:manitol maka kelarutan kurkumin akan semakin meningkat. Adanya penambahan surfaktan non-ionik seperti Poloxamer 407 dalam sistem *ternary* dispersi padat dapat meningkatkan interaksi intermolekuler antara obat dengan pembawa sehingga dapat meningkatkan pembasahan dan dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi sistem *ternary* dispersi padat (Kakran *et al.*, 2013). Selain itu, manitol berperan untuk membuat suatu lingkungan hidrofilik di sekitar obat sehingga dapat meningkatkan pembasahan yang mengarah ke peningkatan kelarutan (Madgulkar *et al.*, 2015).

Pada persamaan Noyes-Whitney, luas kontak muka zat aktif - medium (S) dan kelarutan jenuh obat di lapisan difusi (Cs) sebanding dengan kecepatan disolusi zat aktif (dW/dt). Hal ini menunjukkan bahwa adanya proses pengecilan

ukuran partikel menyebabkan luas kontak muka semakin besar serta peningkatan kelarutan jenuh pada lapisan difusi sehingga akan berpengaruh terhadap peningkatan disolusinya. Semakin besar kelarutan sistem dispersi padat maka akan semakin besar disolusinya (Nikghalb *et al.*, 2012).

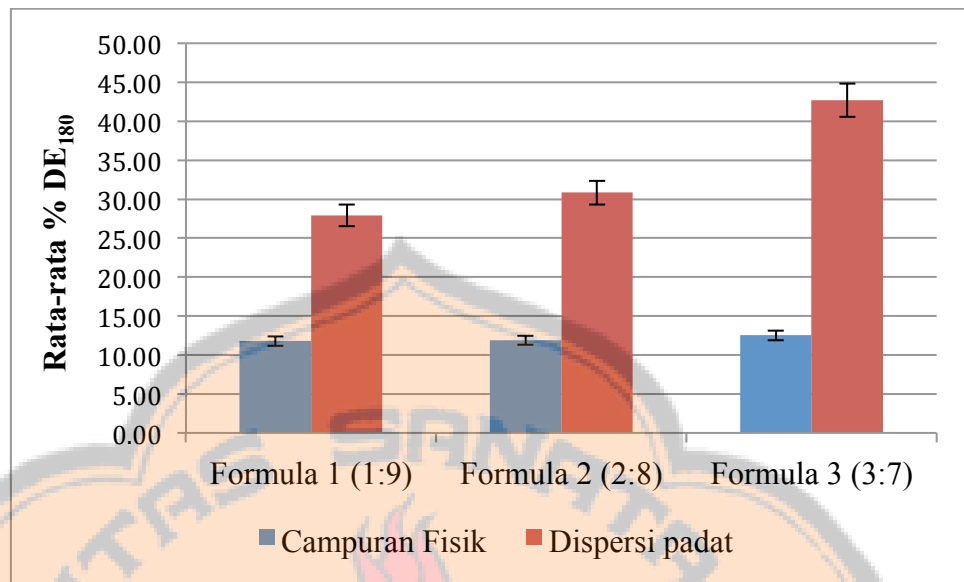
### Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui jumlah kurkumin yang terlarut dalam medium disolusi sebagai fungsi waktu. Medium disolusi yang digunakan yaitu *sodium phosphate buffer* pH 6,0 + 0,5% b/v SLS. Menurut Wang *et al.*, (2006), dinyatakan bahwa SLS tidak mempengaruhi pengukuran absorbansi pada panjang gelombang di atas 240 nm dengan spektrofotometer UV-vis. Alasan digunakan dapar fosfat pH 6,0 dikarenakan kurkumin paling stabil pada pH tersebut (Wang *et al.*, 1997). Pada penelitian ini, digunakan SLS sebagai surfaktan dengan tujuan untuk mengkondisikan medium disolusi agar mencerminkan kondisi fisiologis manusia yang memiliki surfaktan alami (garam empedu) pada saluran gastrointestinal (Gurusamy and Nath, 2006). SLS 0,5% digunakan berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rahman *et al.* (2009) yang menyatakan bahwa dari beberapa konsentrasi SLS (0,1-3%) konsentrasi 0,5% merupakan konsentrasi efektif pada disolusi kurkumin dan juga sudah melebihi nilai *Critical Micelle Concentration* (CMC) SLS. Nilai teoritis CMC SLS adalah 0.03% (Rahman *et al.*, 2009). Metode uji disolusi yang digunakan adalah metode dayung dengan volume medium disolusi sebanyak 500 mL, suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .



**Gambar 3. Grafik Hasil Uji Disolusi**

Proses disolusi diawali dengan pecahnya kapsul yang terjadi kurang dari 2 menit, yang kemudian diamati sampai menit ke-180. Profil disolusi yang dihasilkan menunjukkan terjadi peningkatan % terdisolusi secara signifikan ( $p < 0,05$ ) pada DP dibandingkan dengan CF (Gambar 3). Hal ini disebabkan karena pembuatan dispersi padat melalui proses pendispersian ekstrak kunyit dalam Poloxamer 407 dan manitol sehingga dapat meningkatkan kelarutan karena terjadi peningkatan kontak antara ekstrak kunyit dengan pembawanya akibat luas permukaan yang lebih besar. Peningkatan % terdisolusi dapat terjadi dikarenakan proporsi Poloxamer 407 yang semakin meningkat. Gabungan dari surfaktan (Poloxamer 407) dan pembawa gula (manitol) dapat meningkatkan karakteristik disolusi dan stabilitas termodinamik kurkumin (Singh *et.al.*, 2011) serta menghindari obat dari rekristalisasi (Teofilo *et.al.*, 2007).



**Gambar 4. Grafik Perbandingan DE Menit ke-180.**

Pada penelitian ini, digunakan  $DE_{180}$  untuk mendapatkan gambaran profil disolusi yang lebih baik. Adapun penggunaan nilai *Dissolution Efficiency* (DE) adalah untuk memberikan gambaran kecepatan disolusi kurkumin dalam medium disolusi yang dinyatakan dalam kurun waktu pengamatan tertentu (Fudholi, 2013). Berdasarkan nilai DE yang diperoleh (Gambar 4) dapat dilihat bahwa formulasi DP ekstrak kunyit dengan Poloxamer 407 : manitol mampu meningkatkan disolusi kurkumin dibandingkan dengan CF secara signifikan ( $p < 0.05$ ) yang diuji dengan menggunakan Uji Mann-Whitney (Lampiran 14). Disolusi antar DP secara berturut-turut mengalami peningkatan disolusi yang signifikan dengan nilai  $p$  sebesar  $p < 0,05$  yang diuji dengan Uji Kruskal Wallis. Namun, uji disolusi antar formulasi CF, menurut uji statistik ANOVA tidak memiliki perbedaan yang signifikan ( $p > 0.05$ ) (Lampiran 14). Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa perubahan komposisi (rasio Poloxamer 407 / manitol) tidak mengakibatkan perubahan disolusi secara signifikan tanpa diberikan suatu metode, dalam hal ini dispersi padat.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Bhowmik *et.al.* (2013), sistem dispersi *ternary* memiliki peningkatan disolusi lebih tinggi dibandingkan dengan sistem dispersi *binary*. Penelitian yang dilakukan oleh Luciana (2016) tentang sistem dispersi padat *binary* ekstrak kunyit : manitol pada proporsi ekstrak kunyit

30% diperoleh nilai DE<sub>120</sub> sebesar 35,95±1,22 % sedangkan pada penelitian ini, sistem dispersi padat *ternary* ekstrak kunyit : Poloxamer 407 : manitol pada proporsi ekstrak kunyit 30% (3:7) didapatkan nilai DE<sub>120</sub> sebesar 36,53% ± 1,98. Hal ini sesuai dengan teori bahwa penggunaan sistem *ternary* mampu meningkatkan disolusi kurkumin.

### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa formula dispersi padat ekstrak kunyit dengan Poloxamer 407 dan manitol mampu meningkatkan kelarutan dan disolusi kurkumin dibandingkan campuran fisik secara signifikan ( $p < 0.05$ ). Selain itu, diperoleh hasil bahwa kelarutan kurkumin berbanding lurus dengan hasil disolusinya, dimana terjadi peningkatan kelarutan kurkumin dan DE<sub>180</sub> secara signifikan pada peningkatan rasio Poloxamer 407:manitol. Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan variasi rasio Poloxamer 407:manitol pada dispersi padat ekstrak kunyit terbukti berpengaruh terhadap disolusi kurkumin. Semakin besar rasio Poloxamer 407:manitol maka disolusi kurkumin akan semakin meningkat.

### SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai karakteristik dispersi padat yang diperoleh dengan *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR) untuk mengidentifikasi interaksi antara obat dan pembawa dalam sistem dispersi padat.

## DAFTAR PUSTAKA

- AOAC. 2002. AOAC Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals., 1–38.
- AOAC. 2016. Guidelines for Standard Method Performance Requirements. *AOAC International.*, 1–18.
- Basnet, P. and Skalko-Basnet, N., 2011. Curcumin: An Anti-Inflammatory Molecule from a Curry Spice on the Path to Cancer Treatment. *Molecules.*, 16 (12), 4567–4598.
- Baghel, S., Cathcart, H. and Reilly, N. J. O. 2016. Polymeric Amorphous Solid Dispersions : A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs, *Journal of Pharmaceutical Sciences.*, 1–18.
- Bhowmik, D. et al. 2013. Solid Dispersion – A Approach To Enhance The Dissolution Rate of Poorly Water Soluble Drugs, 1(12).
- Chiou, W.L. and Riegelman, S., 1971. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System. *Journal of Pharmaceutical Science*, 60(9), 1281-1302.
- Diederich, M., and Noworyta, K., 2012. *Natural Compound as Inducers of Cell Death.*
- Fudholi, A., 2013. Disolusi & Pelepasan in Vitro. Pustaka Pelajar, hal. 1-145.
- Gandjar, I.G., dan Rohman, A., 2007. Kimia Farmasi Analisis. *Pustaka Pelajar.*, 220, 261-262.
- Gurusamy, S. Vi. K. and Nath, D. M. 2006. Preparation, Characterization and in Vitro Dissolution Studies of Solid Systems of Valdecoxib with Chitosan, *Chem. Pharm. Bull.*, 54(8), 1102–1106.
- Han, Y.K., Faudone, S.N., Zitto, G., Bonafede, S.L., Rosasco, M.A., and Segall, A.I., 2017. Physicochemical Characterization of Physical Mixture and Solid Dispersion of Diclofenac Potassium with Mannitol. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.*, 7(1), 204–8,



- Hu, L., Shi, Y., Li, J.H., Gao, N., Ji, J., Niu, F., Chen, G., Yang, X., Wang, S., 2015. Enhancement of Oral Bioavailability of Curcumin by a Novel Solid Dispersion System. *AAPS America Association of Pharmaceutical Scientists.*, 16(6), 0–7.
- Huang, Yanbin, and Dai, W., 2014. Fundamental Aspects of Solid Dispersion Technology for Poorly Soluble Drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B.*, 4(1), 18–25.
- Jantarat, C., 2013. Bioavailability Enhancement Techniques of Herbal Medicine: A Case Example of Curcumin. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.*, 493-494.
- Kakran, Mitali, Sahoo, N.G., Tan, Y.W., and Li, L., 2013. Ternary Dispersions to Enhance Solubility of Poorly Water Soluble Antioxidants. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.*, 433, 111–21.
- Kalia A., Poddar M., 2011. Solid Dispersions: An Approach Towards Enhancing Dissolution Rate. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.*, (3)4, 9-11.
- Kapoor, B., Kaur, R., Kour, S., Behl, H., and Kour, S., 2012. Solid Dispersion: An Evolutionary Approach for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs. *International Journal of Recent Advances in Pharmaceutical Research*, 2 (2), 1-16.
- Leuner, C. and Dressman, J., 2000. Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 47-60.
- Luciana, N.O., 2016. Pengaruh Formulasi Ekstrak Kunyit Dalam Sistem Dispersi Padat Manitol Terhadap Disolusi Kurkumin. *Sanata Dharma University.*, 14–15.
- Madgulkar, A., Bandivadekar, M., Shid, T., and Rao, S., 2015. Sugar as solid dispersion carrier to improve solubility and dissolution of the BCS class II drug: clotrimazole. *Drug Development and Industrial Pharmacy.*, 1-11.




- Nguyen, T.N., Tran, P.H., Vo, T.V., Tran, T.V., and Tran, T.T., 2015. Dissolution Enhancement of Curcumin by Solid Dispersion with Polyethylene Glycol 6000 and Hydroxypropyl Methylcellulose. *Springer International Publishing Switzerland*., 298.
- Nikghalb, Akbarpour, L., Singh, G., Singh, G., and Kahkeshan, K.F., 2012. Solid Dispersion: Methods and Polymers to Increase the Solubility of Poorly Soluble Drugs. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*., 2(10), 170–75.
- Paudel, A., Worku, Z.A., Meeus, J., Guns, S., and Mooter, G.V., 2013. Manufacturing of Solid Dispersion of Poorly Water Soluble Drugs by Spray Drying: Formulation and Process Considerations. *International Journal of Pharmaceutics*, 1-30.
- Rahman, S. M. H. et al. 2009. Role of Surfactant and pH in Dissolution of Curcumin., *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 71(2), 139–142.
- Ravichandran, R., 2013. Studies on Dissolution Behaviour of Nanoparticulate Curcumin Formulation. *Scientific Research*., 52-53.
- Revathy, S., Elumalai, S., Benny, M., and Antony, B., 2011. Isolation Purification and Identification of Curcuminoids from Turmeric (*Curcuma longa* L.) by Column Chromatography. *Journal of Experimental Sciences*., 2(7), 21-25.
- Serajuddin, A. T. M. 1999. Solid Dispersion of Poorly Water-Soluble Drugs : Early Promises , Subsequent Problems , and Recent Breakthroughs, *Journal of Pharmaceutical Sciences*., 88(10), 1058–1066.
- Sharma, Pritika, Kapoor, A., and Bhargava, S., 2012. Sciences A Review on : Solubility Enhancement by Implementing Solid Dispersion Technique for Poorly Water Soluble Drug. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*., 3(1): 847–59.
- Singh, G., Chhabra, G., and Pathak, K., 2011. Dissolution Behavior and Thermodynamic Stability of Fused-Sugar Dispersions of a Poorly Water-Soluble Drug. *Dissolution Technologies*., 18(3), 62–70.

- Singh, S., Baghel, R.S., and Yadav, L., 2011. A Review on Solid Dispersion. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences.*, 2(9) 1078-1086.
- Singh, A. and Van den Mooter, G., 2016. Spray Drying Formulation of Amorphous Solid Dispersion. *Advance Drug Delivery Reviews.*, 100, 27-50.
- Sook Song-Im, Sun Cha -Jin and Koo Choi-Min. 2016. Characterization, in Vivo and in Vitro Evaluation of Solid Dispersion of Curcumin Containing D- $\alpha$ -Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinate and Mannitol. *MDPI.*, 21,1-16.
- Teofilo, V., Bruno, S., and Paulo, C., 2007. Solid Dispersions as Strategy to Improve Oral Bioavailability of Poor Water Soluble Drugs. *Drug Discovery Today.*, 1068-1075.
- Wang, Y. J. et al. 1997. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 15(12), pp. 1867-1876.
- Wang, Q., Ma, D. and Higgins, J. P. 2006. Drug Product Dissolution Testing., 6-13.
- Zaini, E., Salman U., and Nurhidayah F., 2017. Improvement of Dissolution Rate of Valsartan By Solid Dispersion System Using D ( - ) Mannitol. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 10(3): 288-90.

**LAMPIRAN**

**Lampiran 1. Certificate of Analysis (CoA) Ekstrak Kunyit dari PT Phytochemindo Reksa**



**PT. PHYTOCHEMINDO REKSA**  
*Your Partner in Herbal Health*

Jl. Mercedes Benz No. 105  
Gunung Putri, Bogor 16964, Indonesia  
T. + 62 21 867 1037 / + 62 21 868 62478  
F. + 62 21 867 1036  
E. sales@phytochemindo.com  
www.phytochemindo.com

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Product Name : Curcuma domestica C 95  
 Indonesian Name : Kunyit  
 Product Code : 1C06C95  
 Batch Number : 746MS  
 Manufacturing Date : December 2017  
 Expired Date : December 2021

**GENERAL DATA**  
 Dosage Form : Dry Extract  
 Plant Species : *Curcuma domestica*  
 Parts Used : Rhizome  
 Extraction Solvent : Ethanol

**PHYSICALS – CHEMICALS DATA**

ITEM	STANDARD	RESULT	METHOD
Appearance	Orange - yellow powder with characteristic odor and characteristic taste	Conform	Internal Method
Mesh size 80	Minimum 90% pass	Conform	Internal Method
Water content	Maximum 10%	0.24%	KF
Solubility	Not soluble in water	Conform	Internal Method
Curcuminoid content	Minimum 95%	97.56%	Spectrophotometric
Total ash	Maximum 10%	0.34%	FLV
Residual solvent	Maximum 0.5%	Conform	USP 37
Heavy Metal			
- Pb	≤ 10 mg/kg	Conform	USP 37
- Cd	≤ 0.3 mg/kg	Conform	USP 37
- As	≤ 5 mg/kg	Conform	USP 37
- Hg	≤ 0.5 mg/kg	Conform	USP 37


**MICROBIOLOGICAL DATA**

ITEM	STANDARD	RESULT	METHOD
Total Aerobic Bacteria	Maximum 10 <sup>4</sup> cfu/g	<10 cfu/g	USP 37
Fungi	Maximum 10 <sup>3</sup> cfu/g	<10 cfu/g	USP 37
Escherichia coli	Negative	Negative	USP 37
Staphylococcus aureus	Negative	Negative	USP 37
Salmonella sp.	Negative	Negative	USP 37
Pseudomonas aeruginosa	Negative	Negative	USP 37


**STORAGE**  
 Store in a cool (≤25°C), dry place, in a sealed container and away from direct sunlight.

**DECISION : PASS**

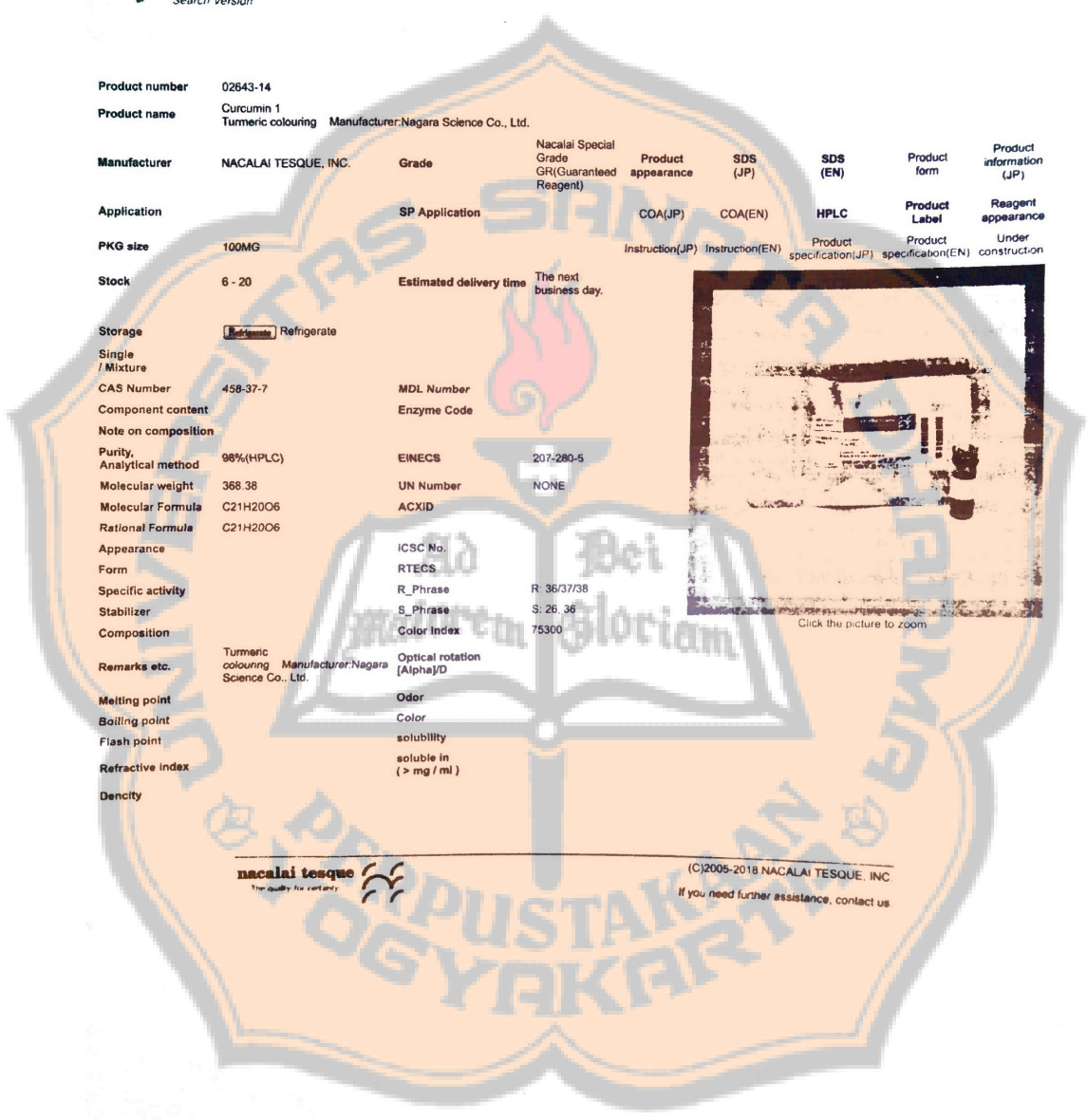
Date of Issue : January 8, 2018  
 Issued by :  
 Quality Control,



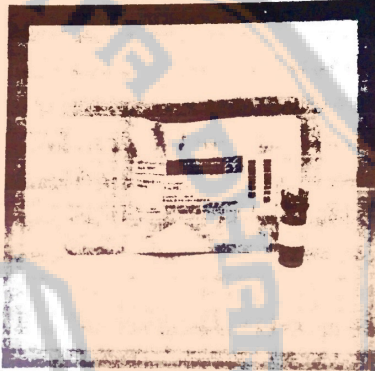
Responsible Pharmacist,



Lampiran 2. *Product Information* Standar Kurkumin dari Nacalai. Inc



**Nacalai** Product Information  
Search Version

<b>Product number</b>	02643-14							
<b>Product name</b>	Curcumin 1 Turmeric colouring	Manufacturer:Nagara Science Co., Ltd.						
<b>Manufacturer</b>	NACALAI TESQUE, INC.	<b>Grade</b>	Nacalai Special Grade GR(Guaranteed Reagent)	<b>Product appearance</b>	SDS (JP)	<b>SDS (EN)</b>	<b>Product form</b>	<b>Product information (JP)</b>
<b>Application</b>		<b>SP Application</b>		<b>COA(JP)</b>	COA(EN)	<b>HPLC</b>	<b>Product Label</b>	<b>Reagent appearance</b>
<b>PKG size</b>	100MG			<b>Instruction(JP)</b>	Instruction(EN)	<b>Product specification(JP)</b>	<b>Product specification(EN)</b>	<b>Under construction</b>
<b>Stock</b>	6 - 20	<b>Estimated delivery time</b>	The next business day.					
<b>Storage</b>	<input type="checkbox"/> Room temperature <input checked="" type="checkbox"/> Refrigerate							
<b>Single / Mixture</b>								
<b>CAS Number</b>	458-37-7	<b>MDL Number</b>						
<b>Component content</b>		<b>Enzyme Code</b>						
<b>Note on composition</b>								
<b>Purity, Analytical method</b>	98%(HPLC)	<b>EINECS</b>	207-280-5					
<b>Molecular weight</b>	368.38	<b>UN Number</b>	NONE					
<b>Molecular Formula</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub>	<b>ACXID</b>						
<b>Rational Formula</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub>	<b>ICSC No.</b>						
<b>Appearance Form</b>		<b>RTECS</b>						
<b>Specific activity</b>		<b>R_Phrase</b>	R 36/37/38					
<b>Stabilizer</b>		<b>S_Phrase</b>	S 26, 36					
<b>Composition</b>		<b>Color Index</b>	75300					
<b>Remarks etc.</b>	Turmeric colouring Manufacturer:Nagara Science Co., Ltd.	<b>Optical rotation [Alpha]D</b>						
<b>Melting point</b>		<b>Odor</b>						
<b>Boiling point</b>		<b>Color</b>						
<b>Flash point</b>		<b>solubility</b>						
<b>Refractive index</b>		<b>soluble in</b>	(> mg / ml )					
<b>Density</b>								

Click the picture to zoom

**nacalai tesque** The quality for everyone

(C)2005-2018 NACALAI TESQUE, INC.  
If you need further assistance, contact us

**Lampiran 3. Penetapan Kadar Kurkuminoid pada Serbuk Ekstrak Kunyit**

Sampel	Kadar (%)	Rata-rata Kadar (%)	SD	CV
Rep 1	96,472	97,191	1,55	1,59
Rep 2	96,130			
Rep 3	98,970			

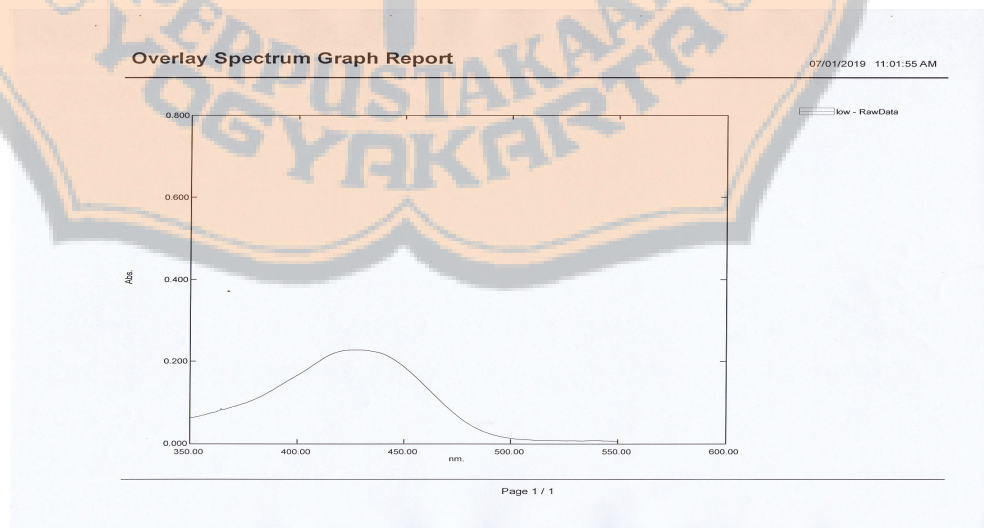
**Lampiran 4. Perhitungan Rendemen**

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{Berat yang diperoleh}}{\text{Berat Teoritis}} \times 100\%$$

Bahan	Formula		
	I (1:9)	II (2:8)	III (3:7)
Berat yang diperoleh (gram)	3,797	3,145	3,116
Berat teoritis (gram)	5,002	5,003	5,001
% rendemen	75,90%	62,86%	63,20%

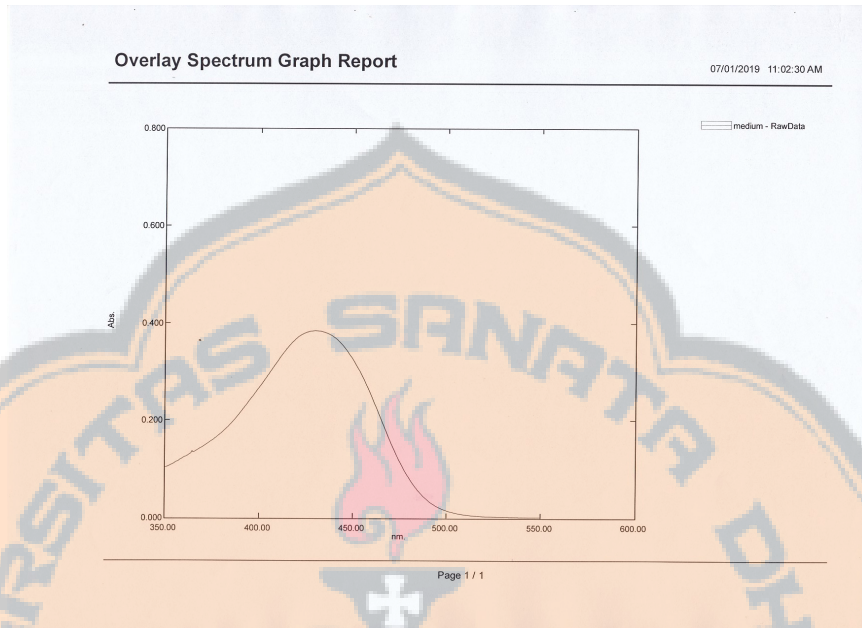
**Lampiran 5. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum**

1. *Scanning* Panjang Gelombang Maksimum Konsentrasi Rendah dalam Medium Disolusi

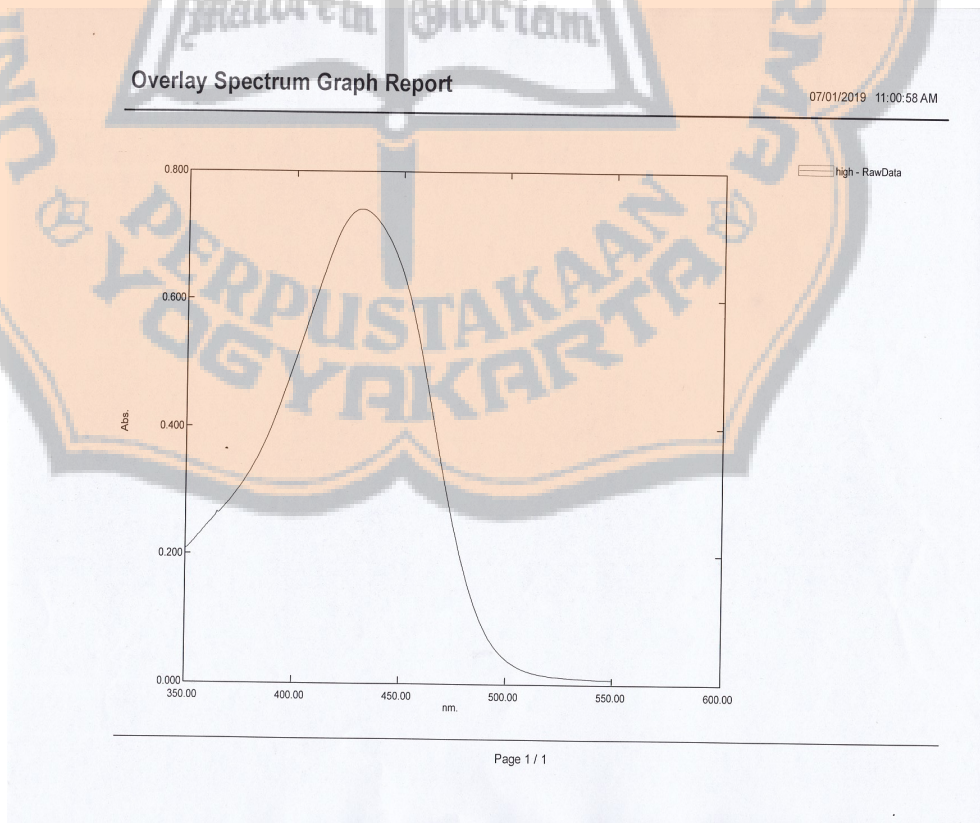




2. Scanning Panjang Gelombang Maksimum Konsentrasi Sedang dalam Medium Disolusi



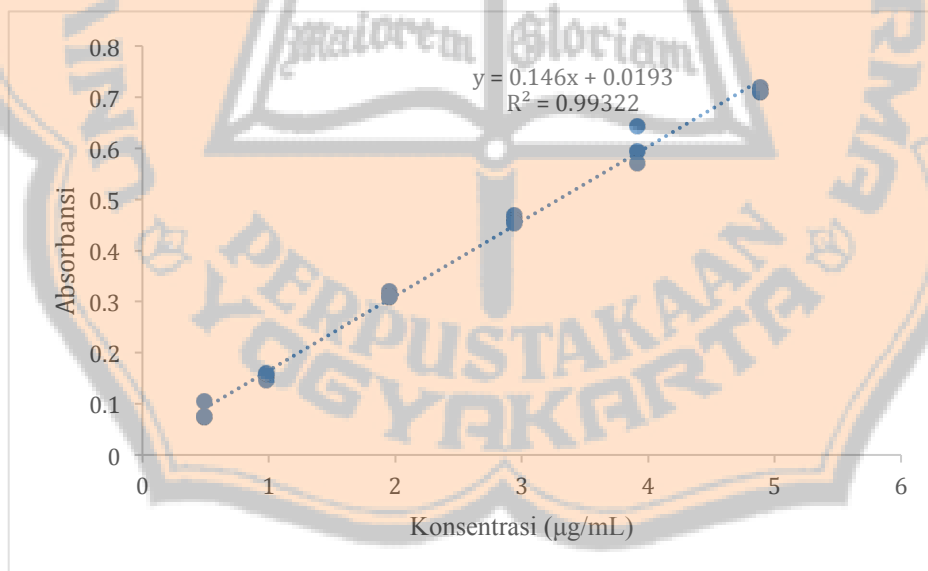
3. Scanning Panjang Gelombang Maksimum Konsentrasi Tinggi dalam Medium Disolusi



**Lampiran 6. Summary Output Regression Statistic Kurva Baku Medium Disolusi**

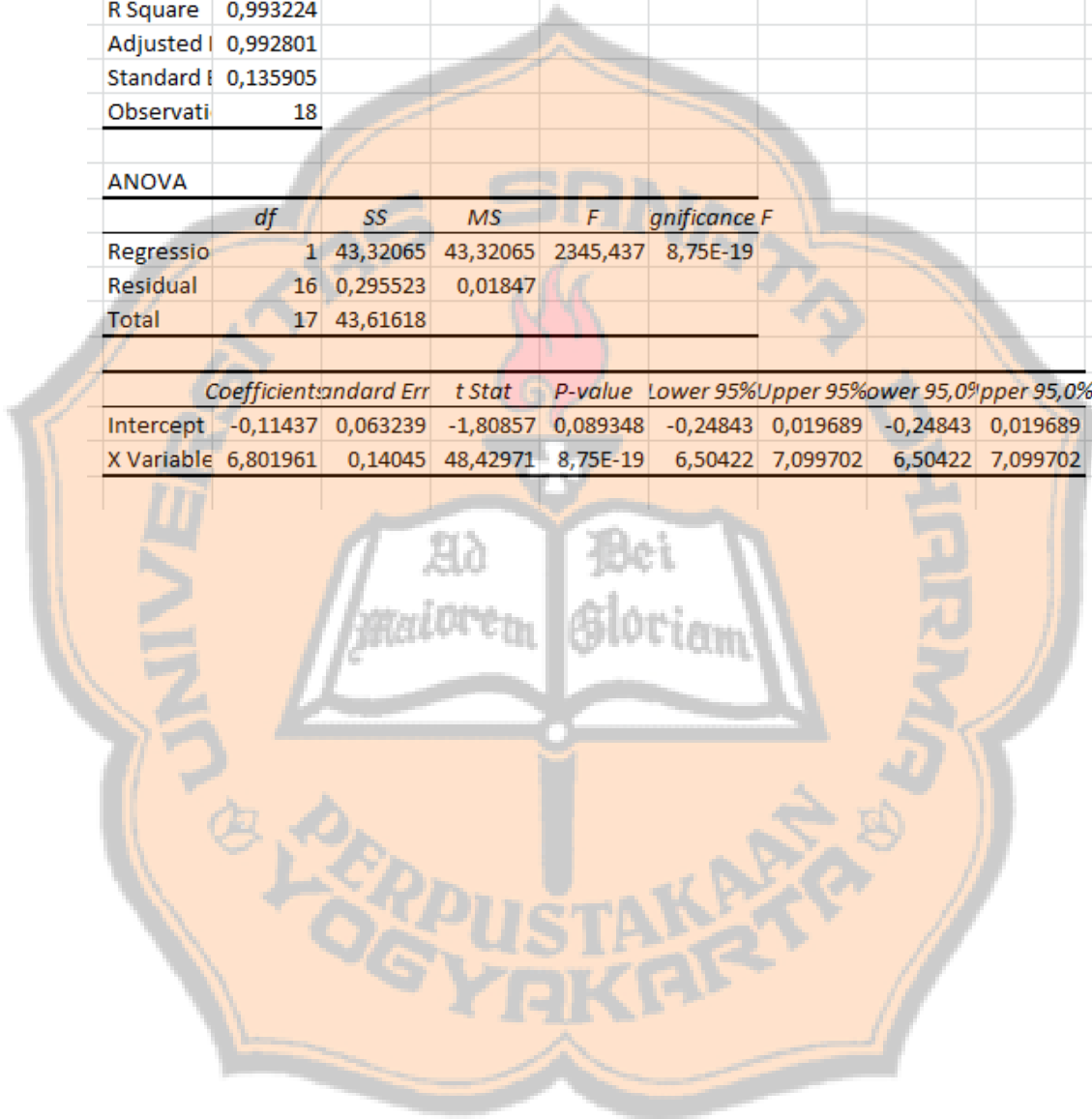
Regression Analysis						
<b>OVERALL FIT</b>						
Multiple R	0,986498	AIC	-252,541			
R Square	0,973179	AICc	-251,892			
Adjusted R Square	0,972491	SBC	-249,114			
Standard Error	0,04489					
Observations	41					
<b>ANOVA</b>				Alpha	0,05	
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>p-value</i>	<i>sig</i>
Regression	1	2,851568	2,851568	1415,096	2,91E-32	yes
Residual	39	0,078589	0,002015			
Total	40	2,930157				
	<i>coeff</i>	<i>std err</i>	<i>t stat</i>	<i>p-value</i>	<i>lower</i>	<i>upper</i>
Intercept	0,006534	0,008982	0,727401	0,471325	-0,01163	0,024703
	0,009843	0,128381	0,003413	37,61776	2,91E-32	0,121478 0,135284

**Lampiran 7. Kurva Baku Kurkumin dalam Metanol**



**Lampiran 8. Summary Output Regression Statistic Kurva Baku Metanol**

SUMMARY OUTPUT								
<b>Regression Statistics</b>								
Multiple R	0,996606							
R Square	0,993224							
Adjusted R Square	0,992801							
Standard Error	0,135905							
Observations	18							
<b>ANOVA</b>								
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Significance F</i>			
Regression	1	43,32065	43,32065	2345,437	8,75E-19			
Residual	16	0,295523	0,01847					
Total	17	43,61618						
	<i>Coefficients</i>	<i>Standard Error</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-value</i>	<i>Lower 95%</i>	<i>Upper 95%</i>	<i>Lower 95,0%</i>	<i>Upper 95,0%</i>
Intercept	-0,11437	0,063239	-1,80857	0,089348	-0,24843	0,019689	-0,24843	0,019689
X Variable	6,801961	0,14045	48,42971	8,75E-19	6,50422	7,099702	6,50422	7,099702





Lampiran 9. Tabel *Association of Official Analytical Chemist (AOAC)*

a. Presisi

**Table A4. Expected precision (repeatability) as a function of analyte concentration<sup>a</sup>**

Analyte, %	Mass fraction (C)	Unit	RSD <sub>r</sub> , %
100	1	100%	1.3
10	10 <sup>-1</sup>	10%	1.9
1	10 <sup>-2</sup>	1%	2.7
0.1	10 <sup>-3</sup>	0.1%	3.7
0.01	10 <sup>-4</sup>	100 ppm (mg/kg)	5.3
0.001	10 <sup>-5</sup>	10 ppm (mg/kg)	7.3
0.0001	10 <sup>-6</sup>	1 ppm (mg/kg)	11
0.00001	10 <sup>-7</sup>	100 ppb (µg/kg)	15
0.000001	10 <sup>-8</sup>	10 ppb (µg/kg)	21
0.0000001	10 <sup>-9</sup>	1 ppb (µg/kg)	30

<sup>a</sup> Table excerpted from *AOAC Peer-Verified Methods Program, Manual on Policies and Procedures* (1998) AOAC INTERNATIONAL, Rockville, MD, USA.

The precision of a method is the closeness of agreement between independent test results obtained under stipulated conditions. Precision is usually expressed in terms of imprecision and computed as a relative standard deviation of the test results. The imprecision of a method increases as the concentration of the analyte decreases. This table provides targets RSDs for a range of analyte concentrations.

b. Akurasi

**Table A5. Expected recovery as a function of analyte concentration<sup>a</sup>**

Analyte, %	Mass fraction (C)	Unit	Mean recovery, %
100	1	100%	98–102
10	10 <sup>-1</sup>	10%	
1	10 <sup>-2</sup>	1%	97–103
0.1	10 <sup>-3</sup>	0.1%	95–105
0.01	10 <sup>-4</sup>	100 ppm (mg/kg)	90–107
0.001	10 <sup>-5</sup>	10 ppm (mg/kg)	80–110
0.0001	10 <sup>-6</sup>	1 ppm (mg/kg)	
0.00001	10 <sup>-7</sup>	100 ppb (µg/kg)	
0.000001	10 <sup>-8</sup>	10 ppb (µg/kg)	60–115
0.0000001	10 <sup>-9</sup>	1 ppb (µg/kg)	40–120

<sup>a</sup> Table excerpted from *AOAC Peer-Verified Methods Program, Manual on Policies and Procedures* (1998) AOAC INTERNATIONAL, Rockville, MD, USA.

Recovery is defined as the ratio of the observed mean test result to the true value. The range of the acceptable mean recovery expands as the concentration of the analyte decreases. This table provides target mean recovery ranges for analyte concentrations from 100% to 1 ppb.

**Lampiran 10. Penimbangan Kapsul Uji Disolusi**

Sampel (Campuran Fisik)		Berat (mg)	Rata-rata Berat (mg)	Sampel (Dispersi Padat)		Berat (mg)	Rata-rata Berat (mg)
CF 1 (1:9)	Rep 1	499,7	500,67	DP 1 (1:9)	Rep 1	500.3	500.20
	Rep 2	501,1			Rep 2	500.2	
	Rep 3	501,2			Rep 3	500.1	
CF 2 (2:8)	Rep 1	499,8	501,33	DP 2 (2:8)	Rep 1	500.1	500.13
	Rep 2	505			Rep 2	500.1	
	Rep 3	499,2			Rep 3	500.2	
CF 3 (3:7)	Rep 1	500,1	500,2	DP 3 (3:7)	Rep 1	504.2	501.90
	Rep 2	500,3			Rep 2	500.7	
	Rep 3	500,2			Rep 3	500.8	

**Lampiran 11**

**Data Disolusi DP dan CF**

**Tabel 1. Data Disolusi CF 3**

Menit	R1	R2	R3	R1	R2	R3	Rata-rata %D
	C (µg/ml)	C (µg/ml)	C (µg/ml)	%D	%D	%D	
0	0	0	0	0	0	0	0
5	31.27	24.24	29.71	10.73	8,23	10.21	9.72
10	44.57	36.75	41.44	15.29	12.48	14.23	14.00
20	54.73	56.29	50.04	18.78	19.12	17.19	18.36
30	56.29	53.95	57.86	19.31	18.32	19.88	19.17
45	62.55	65.68	68.02	21.46	22.30	23.37	22.38
60	66.46	71.15	67.24	22.80	24.16	23.10	23.35
90	68.80	77.40	71.93	23.61	26.28	24.71	24.87
120	82.88	78.97	81.31	28.44	26.82	27.93	27.73

150	75.06	81.31	86.00	25.75	27.61	29.54	27.64
180	87.57	83.66	87.57	30.05	28.41	30.08	29.51

**Tabel 2. Data Disolusi DP 3**

Menit	R1	R2	R3	R1	R2	R3	Rata-rata %D
	C (µg/ml)	C (µg/ml)	C (µg/ml)	%D	%D	%D	
0	0	0	0	0	0	0	0
5	79.75	78.19	76.62	27.12	26.78	26.24	26.71
10	84.44	93.82	89.13	28.72	32.13	30.52	30.46
20	103.21	93.82	98.51	35.10	32.13	33.73	33.66
30	131.35	139.17	140.73	44.67	47.66	48.19	46.84
45	146.99	148.55	153.24	49.99	50.88	52.47	51.11
60	161.06	159.50	172.01	54.78	54.63	58.90	56.10
90	176.70	167.32	190.77	60.10	57.30	65.32	60.91
120	186.08	189.21	198.59	63.29	64.80	68.00	65.36
150	195.47	192.34	190.77	66.48	65.87	65.32	65.89
180	195.47	200.16	204.85	66.48	68.55	70.14	68.39

**Lampiran 12. Parameter Uji Disolusi**

- a. Perhitungan *Area Under Curve* (AUC) didapatkan dengan metode trapezoid
- b. Perhitungan nilai *Dissolution Efficiency* (DE) menggunakan rumus sebagai berikut :

$$DE_t = \int_0^t \left( \frac{Y_{dt}}{Y_{100t}} \right) \times 100\%$$

DE<sub>t</sub> : *Dissolution efficiency* pada saat *t*

Y<sub>dt</sub> : Luas di bawah kuva zat aktif terlarut pada *t*

Y<sub>100</sub> : Luas segi empat 100% zat aktif larut dalam medium untuk waktu *t*

**Tabel 1. Hasil Perhitungan AUC dan DE CF 3**

Menit	R1	R2	R3	R1	R2	R3	Rata-rata DE (%)
	AUC	AUC	AUC	DE (%)	DE (%)	DE (%)	
0	0	0	0	0	0	0	0
5	26.83	20.58	25.52	5.37	4.12	5.10	4.86
10	65.05	51.77	61.10	9.19	7.23	8.66	8.36
20	170.35	157.97	157.12	13.11	11.52	12.19	12.27
30	190.46	187.18	185.32	15.09	13.92	14.30	14.44
45	305.82	304.66	324.31	16.86	16.05	16.74	16.55
60	331.97	348.47	348.49	18.17	17.84	18.36	18.13
90	696.13	756.67	717.12	19.85	20.30	20.21	20.12
120	780.64	796.49	789.63	21.39	21.86	21.74	21.67
150	812.83	816.41	862.15	22.53	22.93	23.14	22.87
180	836.97	840.30	894.38	23.43	23.78	24.25	23.82

**Tabel 2. Hasil Perhitungan AUC dan DE DP 3**

Menit	R1	R2	R3	R1	R2	R3	Rata-rata DE (%)
	AUC	AUC	AUC	DE (%)	DE (%)	DE (%)	
0	0	0	0	0	0	0	0
5	67.81	66.94	65.59	13.56	66.94	13.12	11.12
10	139.61	147.28	141.89	20.74	147.28	20.75	20.97
20	319.10	321.33	321.27	26.33	321.33	26.44	26.51
30	398.88	398.99	409.62	30.85	398.99	31.28	31.09
45	710.00	739.07	754.98	36.34	739.07	37.63	37.05
60	785.79	791.28	835.30	40.35	791.28	42.14	41.19
90	1723.15	1678.97	1863.36	46.05	1678.97	48.80	46.96

120	1850.80	1831.60	1999.90	49.96	1831.60	53.27	51.01
150	1946.53	1960.13	1999.90	52.94	1960.13	55.95	53.93
180	1994.39	2016.37	2032.03	55.20	2016.37	57.91	56.13

**Lampiran 13. Statistika Kelarutan**

**1. Uji Normalitas Kelarutan**

**a. Uji Normalitas (*Shapiro-Wilk test*) Formula I**

Descriptive Statistics	Shapiro-Wilk Test	
	Group 1	Group 1
Mean	1,025541	W-stat 0,712371
Standard Error	0,201223	p-value 0,008324
Median	1,035966	alpha 0,05
Mode	#N/A	normal no
Standard Deviation	0,492893	
Sample Variance	0,242943	d'Agostino-Pearson
Kurtosis	-3,3144	
Skewness	-0,00489	DA-stat 3,625157
Range	0,930414	p-value 0,163233
Maximum	1,485536	alpha 0,05
Minimum	0,555121	normal yes
Sum	6,153245	
Count	6	
Geometric Mean	0,92134	
Harmonic Mean	0,827429	
AAD	0,44957	
MAD	0,445661	
IQR	0,89914	

**b. Uji Normalitas (Shapiro-Wilk test) Formula II**

Descriptive Statistics		Shapiro-Wilk Test	
	Group 1		Group 1
Mean	1,122	W-stat	0,708649
Standard Error	0,224534	p-value	0,007615
Median	1,110	alpha	0,05
Mode	1,641908	normal	no
Standard Deviation	0,549993		
Sample Variance	0,302493	d'Agostino-Pearson	
Kurtosis	-3,31632		
Skewness	0,004582	DA-stat	3,629367
Range	1,032056	p-value	0,162889
Maximum	1,642	alpha	0,05
Minimum	0,610	normal	yes
Sum	6,732		
Count	6		
Geometric Mean	1,003428		
Harmonic Mean	0,897413		
AAD	0,501694		
MAD	0,496482		
IQR	1,006646		

**c. Uji Normalitas (Shapiro-Wilk test) Formula III**

Descriptive Statistics		Shapiro-Wilk Test	
	Group 1		Group 1
Mean	1,792	W-stat	0,69282
Standard Error	0,37125	p-value	0,00519
Median	1,787	alpha	0,05
Mode	#N/A	normal	no
Standard Deviation	0,90937		
Sample Variance	0,82696	d'Agostino-Pearson	
Kurtosis	-3,3315		
Skewness	0,0004	DA-stat	3,66265
Range	1,681	p-value	0,1602
Maximum	2,635	alpha	0,05
Minimum	0,954	normal	yes
Sum	10,751		
Count	6		
Geometric Mean	1,58786		
Harmonic Mean	1,40716		
AAD	0,83008		
MAD	0,82877		
IQR	1,65754		

Berdasarkan uji normalitas formula menghasilkan data yang tidak normal sehingga dilanjutkan dengan Uji Signifikansi Mann Whitney.

2. Uji Signifikansi Kelarutan

a. Uji Signifikansi (*Mann Whitney test*) Formula I

Mann-Whitney Test for Two Independent Samples		
	cf 1	dp 1
count	3	3
median	0,563	1,478
rank sum	6,000	15,000
U	9,000	0,000
	one tail	two tail
alpha	0,05	
U	0,000	
mean	4,5	
std dev	2,291288	ties
z-score	1,963961	
effect r	0,801784	
U-crit	0,731167	0,009158
p-value	0,024767	0,049535
sig (norm)	yes	yes
U-crit	0	0
sig (table)	no	no
p-value	0,05	0,1
sig (exact)	no	no

b. Uji Signifikansi (*Mann Whitney test*) Formula II

Mann-Whitney Test for Two Independent Samples		
	cf 2	dp 2
count	3	3
median	0,618	1,642
rank sum	6	15
U	9	0
	one tail	two tail
alpha	0,05	
U	0	
mean	4,5	
std dev	2,258318	ties
z-score	1,992633	
effect r	0,813489	
U-crit	0,785398	0,073778
p-value	0,023151	0,046302
sig (norm)	yes	yes
U-crit	0	0
sig (table)	no	no
p-value	0,05	0,1
sig (exact)	no	no

c. Uji Signifikansi (Mann Whitney test) Formula III

Mann-Whitney Test for Two Independent Samples		
	cf 3	dp 3
count	3	3
median	0,962	2,627
rank sum	6	15
U	9	0
	one tail	two tail
alpha	0,05	
U	0	
mean	4,5	
std dev	2,29129	ties
z-score	1,96396	
effect r	0,80178	
U-crit	0,73117	0,00916
p-value	0,02477	0,04953
sig (norm)	yes	yes
U-crit	0	0
sig (table)	no	no
p-value	0,05	0,1
sig (exact)	no	no

3. Uji Normalitas Kelarutan Antar DP

Descriptive Statistics		Shapiro-Wilk Test	
	Group 1		Group 1
Mean	1,907	W-stat	0,712137
Standard f	0,180132	p-value	0,001967
Median	1,642	alpha	0,05
Mode	1,641908	normal	no
Standard l	0,540396	d'Agostino-Pearson	
Sample V:	0,292028	DA-stat	2,741287
Kurtosis	-1,71193	p-value	0,253943
Skewness	0,800311	alpha	0,05
Range	1,172791	normal	yes
Maximum	2,635		
Minimum	1,462		
Sum	17,162		
Count	9		
Geometri	1,844813		
Harmonic	1,790602		
AAD	0,476646		
MAD	0,164191		
IQR	1,118061		

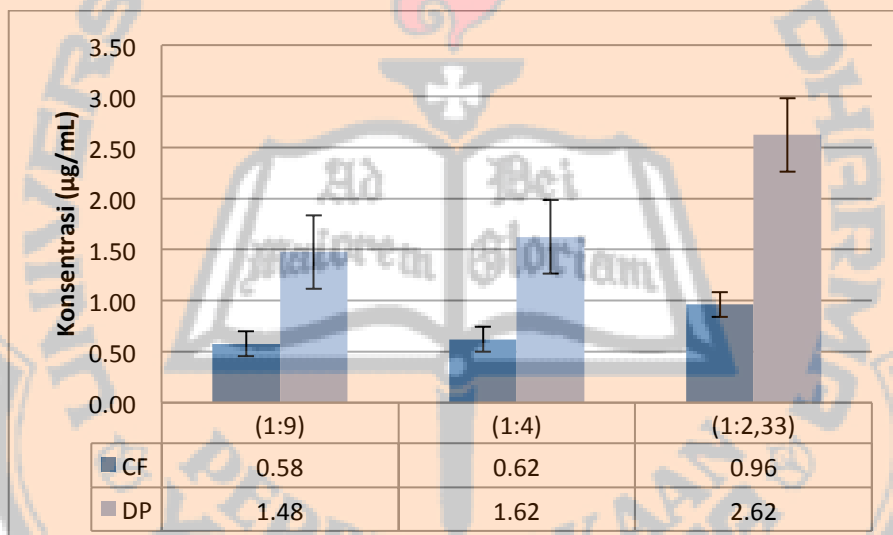
Berdasarkan uji normalitas formula menghasilkan data yang tidak normal sehingga dilanjutkan dengan Uji Kruskal Wallis.



#### 4. Uji Signifikansi Kelarutan Antar DP

Kruskal-Wallis Test				
	dp 1	dp 2	dp 3	
median	1,478	1,642	2,627	
rank sum	6	15	24	
count	3	3	3	9
r <sup>2</sup> /n	12	75	192	279
H-stat				7,2
H-ties				7,260504
df				2
p-value				0,02651
alpha				0,05
sig				yes

#### 5. Grafik Perbandingan Kelarutan DP dan CF



**Lampiran 14. Statistika DE menit ke 180 CF dan DP**

**1. Uji Normalitas DE 180 Formula I**

**a. Uji Normalitas DE 180 Formula I**

Descriptive Statistics		Shapiro-Wilk Test	
	Group 1		Group 1
Mean	19,86	W-stat	0,704162
Standard Error	3,615953	p-value	0,006837
Median	19,78	alpha	0,05
Mode	#N/A	normal	no
Standard Deviation	8,857239		
Sample Variance	78,45068	d'Agostino-Pearson	
Kurtosis	-3,32473		
Skewness	0,002425	DA-stat	3,647763
Range	16,70	p-value	0,161398
Maximum	28,35	alpha	0,05
Minimum	11,65	normal	yes
Sum	119,14		
Count	6		
Geometric Mean	18,13591		
Harmonic Mean	16,56482		
AAD	8,082596		
MAD	7,987992		
IQR	15,93636		

**b. Uji Normalitas DE 180 Formula II**

Descriptive Statistics		Shapiro-Wilk Test	
	Group 1		Group 1
Mean	21,38	W-stat	0,71426
Standard Error	4,238393	p-value	0,008707
Median	21,17	alpha	0,05
Mode	#N/A	normal	no
Standard Deviation	10,3819		
Sample Variance	107,7838	d'Agostino-Pearson	
Kurtosis	-3,31492		
Skewness	0,005208	DA-stat	3,626308
Range	19,74	p-value	0,163139
Maximum	31,46	alpha	0,05
Minimum	11,71	normal	yes
Sum	128,28		
Count	6		
Geometric Mean	19,16579		
Harmonic Mean	17,18141		
AAD	9,469812		
MAD	9,368127		
IQR	18,76347		

**c. Uji Normalitas DE 180 Formula III**

Descriptive Statistics		Shapiro-Wilk Test	
	Group 1		Group 1
Mean	27,61	W-stat	0,716429
Standard Error	6,760239	p-value	0,009167
Median	27,03	alpha	0,05
Mode	#N/A	normal	no
Standard Deviation	16,55914		
Sample Variance	274,205	d'Agostino-Pearson	
Kurtosis	-3,30487		
Skewness	0,009587	DA-stat	3,604435
Range	31,46	p-value	0,164933
Maximum	43,80	alpha	0,05
Minimum	12,34	normal	yes
Sum	165,68		
Count	6		
Geometric Mean	23,11495		
Harmonic Mean	19,35195		
AAD	15,0973		
MAD	14,64661		
IQR	30,08768		

Berdasarkan uji normalitas formula menghasilkan data yang tidak normal sehingga dilanjutkan dengan Uji Signifikansi Mann Whitney.

**2. Uji Signifikansi Disolusi**

**a. Uji Signifikansi DE 180 Formula I**

Mann-Whitney Test for Two Independent Samples

	CF 1	DP 1
count	3,00	3,00
median	11,80	27,77
rank sum	6,00	15,00
U	9,00	0,00
	<i>one tail</i>	<i>two tail</i>
alpha	0,05	
U	0,00	
mean	4,5	
std dev	2,291288	ties
z-score	1,963961	
effect r	0,801784	
U-crit	0,731167	0,009158341
p-value	0,024767	0,049534613
sig (norm)	yes	yes
U-crit	0	0
sig (table)	no	no
p-value	0,05	0,1
sig (exact)	no	no

**b. Uji Signifikansi DE 180 Formula II**

Mann-Whitney Test for Two Independent Samples		
	CF 2	DP 2
count	3,00	3,00
median	11,89	30,88
rank sum	6	15
U	9	0
	one tail	two tail
alpha	0,05	
U	0	
mean	4,5	
std dev	2,291288	ties
z-score	1,963961	
effect r	0,801784	
U-crit	0,731167	0,009158
p-value	0,024767	0,049535
sig (norm)	yes	yes
U-crit	0	0
sig (table)	no	no
p-value	0,05	0,1
sig (exact)	no	no

**c. Uji Signifikansi DE 180 Formula III**

Mann-Whitney Test for Two Independent Samples		
	CF 3	DP 3
count	3	3
median	12,42937	34,555
rank sum	6	15,000
U	9	0
	one tail	two tail
alpha	0,05	
U	0	
mean	4,5	
std dev	2,291288	ties
z-score	1,963961	
effect r	0,801784	
U-crit	0,731167	0,01
p-value	0,024767	0,049535
sig (norm)	yes	yes
U-crit	0	0
sig (table)	no	no
p-value	0,05	0,1
sig (exact)	no	no

### 3. Uji Normalitas Disolusi Antar DP

Descriptive Statistics		Shapiro-Wilk Test	
	Group 1		Group 1
Mean	33,83	W-stat	0,788173
Standard Error	2,272111	p-value	0,014952
Median	30,88	alpha	0,05
Mode	#N/A	normal	no
Standard Deviation	6,816334		
Sample Variance	46,46241	d'Agostino-Pearson	
Kurtosis	-1,57934		
Skewness	0,751507	DA-stat	2,37
Range	16,11018	p-value	0,30555
Maximum	43,80	alpha	0,05
Minimum	27,69	normal	yes
Sum	304,49		
Count	9		
Geometric Mean	33,26003		
Harmonic Mean	32,73362		
AAD	5,918108		
MAD	3,103961		
IQR	12,93217		

Berdasarkan uji normalitas formula menghasilkan data yang tidak normal sehingga dilanjutkan dengan Uji Signifikansi Kruskal Wallis.

### 4. Uji Signifikansi Disolusi Antar DP

Kruskal-Wallis Test				
	DP 1	DP 2	DP 3	
median	27,774	30,878	43,045	
rank sum	6	15,00	24,00	
count	3	3	3	9
r <sup>2</sup> /n	12	75	192	279
H-stat				7,2
H-ties				7,2
df				2
p-value				0,027324
alpha				0,05
sig				yes

### 5. Uji Normalitas Disolusi Antar CF

Descriptive Statistics		Shapiro-Wilk Test	
	Group 1		Group 1
Mean	12,07	W-stat	0,915703
Standard Error	0,126683	p-value	0,357851
Median	11,89	alpha	0,05
Mode	#N/A	normal	yes
Standard Deviation	0,380048	d'Agostino-Pearson	
Sample Variance	0,144436	DA-stat	1,355505
Kurtosis	-0,28197	p-value	0,507757
Skewness	0,822341	alpha	0,05
Range	1,131273	normal	yes
Maximum	12,78		
Minimum	11,65		
Sum	108,60		
Count	9		
Geometric Mean	12,061		
Harmonic Mean	12,05582		
AAD	0,312498		
MAD	0,235136		
IQR	0,53948		

Berdasarkan uji normalitas formula menghasilkan data yang tidak normal sehingga dilanjutkan dengan Uji Signifikansi ANOVA: *Single Factor*

### 6. Uji Signifikansi Disolusi Antar CF

ANOVA: Single Factor									
DESCRIPTION					Alpha	0,05			
Group	Count	Sum	Mean	Variance	SS	Std Err	Lower	Upper	
CF 1	3	35,32	11,77	0,013409	0,026817	0,110621	11,50291	12,04427	
CF 2	3	35,73	11,91	0,042593	0,085186	0,110621	11,6392	12,18056	
CF 3	3	37,55	12,52	0,054131	0,108262	0,110621	12,24461	12,78597	
ANOVA									
Sources	SS	df	MS	F	P value	F crit	RMSSE	Omega Sq	
Between Gr	0,935226	2	0,467613	12,73772	0,006927	5,143253	2,06056	0,722868	
Within Gro	0,220265	6	0,036711						
Total	1,155491	8	0,144436						
sig	no								

**Lampiran 15. Dokumentasi Serbuk CF dan DP Ekstrak Kunyit – Poloxamer  
407 – Manitol**

**a. Dispersi Padat**



**Formula I**



**Formula II**



**Formula III**

**b. Campuran Fisik**



**Formula I**



**Formula II**



**Formula III**

**Lampiran 16. Perhitungan Drug Load**

**Data Drug Load DP 1**

Uji Drug Load Dispersi Padat Formula 1 (1:9)									
Penimbangan :					Jumlah ekstrak dalam DP =	1,1391 g			
					Bobot total DP =	3,797 g			
		Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3					
al. foil		0,09231 g	0,11486 g	0,09957 g	Kadar ekstrak kunyit=	97,56 %			
(+) isi		0,1023 g	0,12486 g	0,10957 g					
total isi		0,00999 g	0,01 g	0,01 g	Kurva Baku Metanol :				
isi (µg)		9990	10000	10000	y = 0.146x + 0.0193				
					Faktor pengenceran =	200 x			
					volume melarutkan sampel =	10 ml			
Replikasi	abs λ421	x	Drug Load	Drug Load Sebenarnya	% Recovery	rata-rata %Recovery	SD	CV	
1	0,224	1,402055	28,06916506	29,268	95,90393965	99,42831963	0,956714	3,287599	
2	0,238	1,497945	29,95890411	29,268	102,3606126				
3	0,233	1,463699	29,2739726	29,268	100,0204066				
			rata-rata DL						
			29,10068059						

*Drug Load* yang diperoleh

$$\frac{C \times fp \times \text{Vol. melarutkan sampel}}{\text{isi penimbangan}} \times 100\% = \frac{C \times fp \times \text{Vol. melarutkan sampel}}{\text{isi penimbangan}}$$

$$= \frac{C \times 200 \times 10}{9990}$$

$$= \frac{1,402055 \times 200 \times 10}{9990} \times 100\% = 28,069$$

*Drug Load* teoritis

$$\frac{\text{jumlah ekstrak dalam dispersi padat}}{\text{bobot total dispersi padat}} \times \text{kadar ekstrak kunyit} = \frac{1,1391}{3,797} \times 97,56$$

$$= 29,268 \%$$



## BIOGRAFI PENULIS



Penulis skripsi berjudul “ Pengaruh Perbedaan Rasio Poloxamer 407: Manitol Dalam Dispersi Padat Ekstrak Kunyit Terhadap Disolusi Kurkumin : Metode Penguapan Pelarut Menggunakan *Spray Dryer* memiliki nama lengkap Elsa Regita Sitompul yang lahir di Pematang Siantar, 25 Agustus 1997. Penulis merupakan anak pertama dari dua bersaudara dari pasangan Pardomuan Sitompul dan Gina Berdiana.

Penulis menyelesaikan pendidikan formal di TK YKPP (2002-2003), SD Negeri 1 Batam (2004-2009), SMP Negeri 1 Batam (2009-2012), SMA Negeri 4 Batam (2012-2013), SMA Negeri 5 Bintan (2013-2015), dan melanjutkan pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma Yogyakarta. Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah menjadi asisten Praktikum Biokimia 2017, Praktikum Kimia Analisis 2018, Praktikum Formulasi dan Teknologi Sediaan Farmasi, serta aktif dalam kegiatan kemahasiswaan seperti *Student Exchange Programme* 2015 dan 2016 sebagai sekretaris dan ketua, Komisi Pemilihan Umum 2017 sebagai sekretaris dan Kampanye Informasi Obat sebagai koordinator divisi hubungan masyarakat. Penulis juga pernah mengikuti lomba debat Pharmacious 2018. Selain itu, penulis juga aktif dalam organisasi DPMF periode 2016/2017 sebagai anggota komisi Advokasi dan aktif dalam organisasi BEMU periode 2017/2018 sebagai Menteri Advokasi dan Kesejahteraan Mahasiswa.