

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kelebihan besi dalam tubuh menyebabkan terjadinya penumpukan besi yang dapat merusak sel hingga jaringan bahkan organ dalam tubuh, kondisi ini dapat terjadi karena beberapa faktor, salah satunya adalah pada pasien talasemia. Talasemia adalah sebuah kondisi kelainan darah yang diturunkan secara genetik dan ditandai dengan produksi hemoglobin yang tidak normal. Talasemia terjadi ketika gen yang mengontrol produksi hemoglobin mengalami mutasi sehingga menyebabkan produksi hemoglobin yang tidak normal atau tidak mencukupi (Cappelini, *et.al.* 2018). Pengobatan yang umum digunakan pada pasien talasemia meliputi transfusi darah, penggunaan deferoksamin, deferiprone, dan deferasirox, dan terapi sel induk. Terapi transfusi darah pada pasien talasemia dapat memberikan manfaat yang signifikan dalam meningkatkan kualitas hidup pasien, namun juga dapat menimbulkan beberapa efek samping salah satunya adalah penumpukan zat besi dalam organ yang menyebabkan kerusakan pada organ tersebut (Taher *et. al.*, 2019). Penumpukan zat besi ini dapat menimbulkan efek samping yang serius seperti sirosis hati dan gagal jantung. Sehingga diperlukan terapi yang membantu mengeluarkan kelebihan zat besi tersebut salah satunya dengan obat pengkelat besi. Namun penggunaan obat kelator besi sintesis memiliki efek samping terutama pada pasien anak yaitu gangguan pendengaran, penglihatan hingga kerusakan ginjal (Desai, 2020).

Penggunaan senyawa aktif dari bahan alam, diharapkan mampu mengurangi efek samping buruk namun memiliki aktivitas yang sama bahkan lebih baik dibandingkan dengan obat sintesis. Pada penelitian yang telah dilakukan, brazilin dan kurkumin menunjukkan aktivitas yang baik dalam terapi kelasi besi yang diperlukan pada pasien talasemia (Smith & Ashar, 2019; Srichairatanakool *et al.*, 2007). Brazilin dan kurkumin memiliki gugus fungsional yang dapat berinteraksi dengan ion besi. Senyawa ini membentuk ikatan kimia dengan besi yang berlebihan dalam tubuh. Setelah terjadi pengikatan, brazilin dan kurkumin membentuk kompleks dengan ion besi yang terikat, membentuk kompleks kelasi besi yang stabil. Kompleks ini membantu mengurangi ketersediaan besi berlebihan dalam tubuh. Selain kemampuannya dalam kelasi besi, brazilin dan kurkumin juga memiliki aktivitas antioksidan yang dapat membantu melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas yang dihasilkan oleh kelebihan besi. Namun, masalah kelarutan yang buruk menjadi permasalahan dalam formulasi. Kurkumin diklasifikasikan ke dalam BCS kelas IV berdasarkan strukturnya yang memiliki kelarutan buruk dalam air (11 µg/ml dalam buffer berair pH 5) dan permeabilitas yang buruk melalui sel epitel usus (Jhon, *et al.*, 2013). Brazilin diklasifikasikan dalam BCS kelas IV dan memiliki kelarutan sedikit larut dalam air (25 µg/ml), mudah larut dalam air panas, alkohol, dan eter dan larut dalam larutan alkali hidroksi (Setiawan *et al.*, 2020; Safitri *et al.*, 2018). Kelarutan yang rendah pada brazilin dan kurkumin mengharuskan adanya upaya peningkatan kelarutan sebelum dilakukannya formulasi ke sediaan oral, sehingga

bioavailabilitas dalam cairan gastrointestinal dan usus dapat tercapai. Salah satu upaya yang dapat dilakukan adalah pembentukan amorf (Fajeriyati *et al.*, 2021).

Teknik pembentukan amorf atau amorfisasi merupakan teknik sederhana yang dapat digunakan sebagai upaya peningkatan kelarutan dan kecepatan disolusi obat (J. Gupta dan Devi, 2019). Amorf memiliki struktur yang tidak beraturan serta memiliki energi bebas yang lebih tinggi, sehingga dapat menyebabkan kelarutan yang lebih baik dibandingkan dalam bentuk kristal. Zat dalam bentuk amorf memiliki kekurangan mudah mengalami rekristalisasi setelah dilarutkan dalam medium air dan selama penyimpanan yang mengakibatkan penurunan konsentrasi dalam larutan (Baghel *et al.*, 2016).

Dispersi padat amorf merupakan salah satu metode yang digunakan dalam menstabilkan bentuk senyawa aktif dalam keadaan amorf, dimana bahan aktif didispersikan ke dalam matriks eksipien secara substansial dalam bentuk amorf (Bhujbal *et al.*, 2021). Dispersi padat amorf dapat dilakukan dengan beberapa metode seperti *solvent evaporation*, metode peleburan atau fusi, metode *spray drying* (Bhujbal *et al.*, 2021). Penggunaan metode dispersi padat amorf juga dibuktikan mampu meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas senyawa aktif tanaman (Bangun *et al.*, 2019).

Senyawa dalam dispersi padat amorf menggunakan polimer diantaranya adalah hidroksi propil metil selulosa (HPMC) dan polivinil pirolidon K-30 (PVP K30 K-30) menghasilkan kelarutan yang jauh lebih tinggi karena keadaan amorf yang dapat memecahkan kisi kristal tanpa memerlukan energi, dan laju disolusi yang lebih besar karena peningkatan luas permukaan akibat terjadinya penurunan

ukuran partikel (Bangun *et al.*, 2019). Polimer secara kimiawi terdiri dari unit struktural berulang yang dikenal sebagai monomer yang dihubungkan satu sama lain membentuk kerangka struktural yang diperluas. Polimer memainkan peran kunci dalam membatasi mobilitas molekul obat amorf dan menstabilkannya dalam keadaan energi tinggi di Amorf Dispersi Padat (Iyer *et al.*, 2021). Polimer dan zat aktif yang terdispersi membentuk amorf melalui proses pendinginan cepat yang mencegah pembentukan struktur kristal yang teratur dalam sistem. Sifat amorf polimer dan penghalang fisik yang dibentuk oleh rantai polimer menghambat pembentukan kembali struktur kristal oleh zat aktif. Polimer bertindak sebagai pengatur pelepasan yang mengendalikan laju pelepasan zat aktif dari matriks (Mitchell , *et al.*, 2020).

Penelitian terkait preparasi dan karakterisasi dispersi padat amorf brazilin dan kurkumin dalam upaya peningkatan aktivitas kelasi besi belum dilakukan. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk melakukan preparasi dan karakterisasi dari dispersi padat amorf kombinasi brazilin dan kurkumin dengan metode *solvent evaporation* serta pengaruh kombinasi terhadap peningkatan aktivitas kelasi besi.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah metode *solvent evaporation* dapat membentuk dispersi padat amorf kombinasi brazilin dan kurkumin dengan karakterisasi yang memenuhi persyaratan?
- 1.2.2 Berapa perbandingan kombinasi brazilin dan kurkumin dengan polimer PVP K30 dalam dispersi padat amorf dengan metode *solvent evaporation* dengan hasil karakterisasi yang paling baik?

- 1.2.3 Bagaimana karakterisasi dispersi padat amorf kombinasi brazilin dan kurkumin yang dihasilkan berdasarkan analisa menggunakan Powder XRD, nilai *entrapment efficiency* dan nilai kelarutan?
- 1.2.4 Bagaimana profil disolusi brazilin dan kurkumin menggunakan polimer PVP K30 K-30 dalam dispersi padat amorf dengan metode *solvent evaporation*?
- 1.2.5 Bagaimana aktivitas kelasi besi dan antioksidan dispersi padat amorf kombinasi kurkumin dan brazilin secara in vitro yang dibandingkan dengan senyawa tunggal?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Memperoleh hasil karakterisasi terbaik dispersi padat amorf kombinasi brazilin dan kurkumin dengan PVP K30 yang dibuat dengan metode *solvent evaporation*
- 1.3.2 Mendapatkan perbandingan dengan karakterisasi terbaik dari dispersi padat amorf kombinasi brazilin dan kurkumin dengan polimer PVP K30 dalam dispersi padat amorf yang dibuat dengan metode *solvent evaporation*
- 1.3.3 Menganalisis hasil karakterisasi dispersi padat amorf kombinasi brazilin dan kurkumin yang dihasilkan berdasarkan analisis menggunakan Powder XRD, nilai *entrapment efficiency* dan nilai kelarutan.
- 1.3.4 Menganalisis profil disolusi brazilin dan kurkumin menggunakan polimer PVP K30 K-30 dan HPMC dalam dispersi padat amorf dengan metode *solvent evaporation*

1.3.5 Menganalisis hasil in vitro terkait pengaruh dispersi padat amorf kombinasi brazilin dan kurkumin terhadap aktivitas antioksidan dan kelasi besi dibandingkan dengan senyawa tunggal

1.4 Kegunaan Penelitian

1.4.1 Aspek Teoritis

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai kombinasi brazilin dan kurkumin dalam dispersi padat amorf yang dapat memperbaiki sifat farmasetika serta aktivitas antioksidan dan kelasi besi dari brazilin dan kurkumin.

1.4.2 Aspek Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan solusi dalam pengembangan formulasi ekstrak senyawa aktif yang berasal dari bahan alam dengan metode dispersi padat amorf sebagai obat terapi kelasi besi yang dapat diterapkan di industri farmasi.