



REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SERTIFIKAT PATEN

Menteri Hukum dan Hak Asasi Manusia atas nama Negara Republik Indonesia berdasarkan Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten, memberikan hak atas Paten kepada:

Nama dan Alamat Pemegang Paten : UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA (UKWMS)
Jl. Dinoyo 42-44
Surabaya 60265

Untuk Inovasi dengan Judul : TABLET KURKUMIN SILIKA MESOPORI NANOPARTIKEL
UNTUK MENINGKATKAN KETERSEDIAAN HAYATI DALAM
DARAH DAN METODA PEMBUATANNYA

Inventor : Dr. Lannie Hadisoewignyo, M.Si., Apt.
Sandy Budi Hartono, Ph.D.
Sanky Indrajaya, S.Farm., Apt.

Tanggal Penerimaan : 03 Oktober 2018

Nomor Paten : IDP000070320

Tanggal Pemberian : 05 Agustus 2020

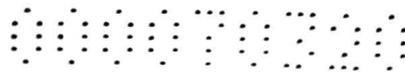
Perlindungan Paten untuk inovasi tersebut diberikan untuk selama 20 tahun terhitung sejak Tanggal Penerimaan (Pasal 22 Undang-Undang Nomor 13 Tahun 2016 tentang Paten).

Sertifikat Paten ini dilampiri dengan deskripsi, klaim, abstrak dan gambar (jika ada) dari inovasi yang tidak terpisahkan dari sertifikat ini.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.
NIP. 196611181994031001



(12) PATEN INDONESIA

(11) IDP000070320 B

(19) DIREKTORAT JENDERAL
KEKAYAAN INTELEKTUAL

(45) 05 Agustus 2020

(51) Klasifikasi IPC⁸ : A 61K 36/906(2006.01), A 61K 9/20(2006.01), A 61K 9/14(2006.01)

(21) No. Permohonan Paten : P00201807844

(22) Tanggal Penerimaan: 03 Oktober 2018

(30) Data Prioritas :
(31) Nomor (32) Tanggal (33) Negara

(3) Tanggal Pengumuman: 05 April 2019

Dokumen Pembanding:
CN107296802A; LI JIANLIN; UNIV NANJING; 2017-10-27#;
CN106924215A; LYU YONGJIU; UNIV CHONGQING MEDICAL;
Curcumin-loaded glycyrrhetic acid modified mesoporous silica nanoparticles and preparation method thereof; 2017-07-07#
Prasanna Lakshmi Abbaraju, Floating tablets from mesoporous silica nanoparticles; Journal of Materials Chemistry B, DOI: 10.1039/c4tb01337a, www.rsc.org/MaterialsB, 26 September 2014#.
Sandy Budi Hartono, dkk, Amine functionalized cubic mesoporous silica nanoparticles as an oral delivery system for curcumin bioavailability enhancement, Jurnal IOP, Nanotechnology 27 (2016), 22 November 2016.

(71) Nama dan Alamat yang Mengajukan Permohonan Paten :
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA
SURABAYA (UKWMS)
Jl. Dinoyo 42-44
Surabaya 60265

(72) Nama Inventor :
Dr. Lannie Hadisoewignyo, M.Si., Apt., ID
Sandy Budi Hartono, Ph.D., ID
Sanky Indrajaya, S.Farm., Apt., ID

(74) Nama dan Alamat Konsultan Paten :

Pemeriksa Paten : Hanim Mafulah, S.Farm.

Jumlah Klaim : 4

Judul Invensi : TABLET KURKUMIN SILIKA MESOPORI NANOPARTIKEL UNTUK MENINGKATKAN KETERSEDIAAN HAYATI DALAM DARAH DAN METODA PEMBUATANNYA

Abstrak :

Abstrak ini berhubungan dengan pembuatan Tablet kurkumin-silika mesopori nanopartikel. Ekstrak kurkumin kemurnian tinggi (>90%), dikombinasikan dengan silika mesopori dengan bentuk partikel seperti bola, struktur pori kubik, ukuran pori yang besar yaitu 10 nm dengan nanopartikel 100 nm atau MSN. Kurkumin dari kurkumin-MSN memiliki kelarutan lebih tinggi dibandingkan dengan kurkumin dari kurkumin (10 kali lebih besar). Kurkumin dalam kurkumin-MSN meningkatkan ketersediaan hayati dari Kurkumin, dimana pada uji farmakodinamik hayati dari ekstrak kurkumin menunjukkan konsentrasi yang sangat kecil sulit terdeteksi sedangkan kurkumin dalam MSN menunjukkan peningkatan sangat signifikan dengan konsentrasi mencapai 0.0291 µg/ml. Campuran kurkumin-MSN, kalsium dibasik fosfat, polidimetil silikat, dan polidimetil silikat (SSG) diformulasikan dalam bentuk Tablet dengan bobot 650 mg menggunakan metoda Granulasi Basah. Pengikat polyvinylpyrrolidone K-30 (PVP K-30) digunakan untuk membentuk granul. Granul diayak, dikeringkan dan dilapisi dengan stearat. Tablet kurkumin-MSN yang diperoleh telah memenuhi persyaratan berdasar kualitas mutu fisik. Secara farmakodinamik dapat disimpulkan bahwa tablet kurkumin-MSN dapat dibentuk dengan metoda granulasi basah. Mutu fisik tablet ekstrak kurkumin dan kurkumin-MSN memiliki kemiripan. Pada akhirnya diharapkan pembuatan tablet kurkumin-MSN dapat meningkatkan ketersediaan hayati dan pemanfaatan kurkumin. Hal ini tentu menguntungkan bagi Indonesia yang memiliki potensi besar untuk mengembangkan budidaya kunyit sebagai sumber kurkumin.





Deskripsi

TABLET KURKUMIN SILIKA MESOPORI NANOPARTIKEL UNTUK MENINGKATKAN KETERSEDIAAN HAYATI DALAM DARAH DAN METODA PEMBUATANNYA

5

Bidang Teknik Invensi

Invensi ini berhubungan dengan pemanfaatan dari material silika mesopori dengan ukuran nanopartikel (MSN) dan dengan tujuan utama meningkatkan stabilitas dan ketersediaan hayati dari kurkumin sehingga dapat meningkatkan efektivitas terapi dari kurkumin pada berbagai pengobatan penyakit. MSN yang digunakan pada pembuatan tablet ini memiliki kekhususan dibanding jenis MSN lain yang digunakan untuk membuat komposit silika mesopori dan kurkumin. Kekhususan ini adalah memiliki bentuk partikel seperti bola, struktur pori kubik, ukuran pori yang besar yaitu 10 nm dan ukuran partikel 100 nm. Kurkumin diletakkan di dalam pori-pori- dari MSN sehingga dapat mencegah agregasi dan menurunkan kristalinitas dari kurkumin maka pada akhirnya dapat meningkatkan kelarutan kurkumin. Lebih khusus invensi ini bertujuan untuk memformulasikan tablet kurkumin silika mesopori nanopartikel sehingga dapat meningkatkan kestabilan dari serbuk kurkumin silika mesopori.

25 **Latar Belakang Invensi**

Kurkumin merupakan bahan aktif yang dapat ditemukan pada tanaman kunyit (*Curcuma longa*). Kurkumin memiliki berbagai kemampuan untuk dapat digunakan pada penyembuhan berbagai jenis penyakit, seperti: diabetes, kanker, alergi, arthritis dan juga penyakit Alzheimer (Anand P,



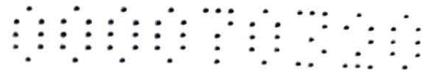
2007). Kemampuan yang luar biasa dari kurkumin ini tentunya mendatangkan keuntungan tersendiri bagi petani tanaman kunyit. Hal ini dapat menciptakan peluang untuk pertumbuhan penanaman kunyit dan tanaman sejenis yang mengandung kurkumin. Pada akhirnya diharapkan dapat meningkatkan perdagangan produk kurkumin dan bahkan untuk memenuhi kebutuhan ekspor. Hal ini mengingat bahwa tanaman kunyit mudah tumbuh dan dikembangkan di Indonesia.

10 Kelebihan pada kurkumin disebabkan oleh kemampuan khusus yang dimiliki kurkumin yaitu adanya fungsi sebagai anti oksidan, anti inflamasi dan anti viral (Anand P, 2007). Sifat-sifat kurkumin inilah yang membuat kurkumin banyak digunakan untuk berbagai macam jenis pengobatan.

15 Namun, terdapat hambatan utama untuk kita dapat mendapatkan manfaat optimum dari kurkumin. Hambatan tersebut adalah kelarutan dari kurkumin yang sangat rendah (Anand P, 2007, Sethi G, 2009, Mohanty C, 2010). Dengan kelarutan yang rendah tentunya ketersediaan hayati dari kurkumin sangat kecil sehingga pengaruh terapi dari kurkumin tidak bisa mencapai maksimal.

25 Berbagai metoda telah diteliti untuk digunakan dalam peningkatan kelarutan kurkumin, diantaranya adalah: pembuatan kurkumin nanopartikel dan formulasi nanopartikel dari kurkumin dengan menggabungkannya bersama liposom, micelle, kompleks phospholipid (Anand P, 2007). Terdapat beberapa keterbatasan dalam metoda yang disebutkan diatas khususnya pada stabilitas bahan-bahan organik.

30 Alternatif lain yang dapat diperhitungkan adalah dengan memanfaatkan material silika mesopori (2-10 nm)



dan berukuran nanopartikel (100-300 nm) atau disebut MSN. Sebelumnya MSN telah digunakan pada beberapa penelitian dan menunjukkan hasil yang cukup bagus untuk meningkatkan efektivitas terapi dari berbagai obat dan molekul genetik (Hao N, 2015, Xia T, 2009).

Penelitian terdahulu oleh Jambhrunkar 2014, menunjukkan bahwa penggunaan MSN dapat meningkatkan efektivitas terapi terhadap sel kanker. Demikian juga penelitian pada grup penelitian kami menunjukkan bahwa kurkumin-MSN menunjukkan ketersediaan hayati yang lebih besar dibanding dengan ekstrak kurkumin. Hal ini tentunya menunjukkan potensi dari kurkumin-MSN. Namun, untuk meningkatkan kestabilan dalam penyimpanan dari kurkumin-MSN dan memudahkan administrasi kurkumin-MSN secara oral, maka kurkumin-MSN perlu diformulasikan dalam bentuk tablet. Metode memformulasikan kurkumin-MSN dalam bentuk tablet masih belum banyak ditemukan.

Penelusuran yang dilakukan melalui <http://www.uspto.gov/patft/index.html> maupun <https://www.google.com/advanced patent search> belum menunjukkan adanya file paten terkait pembuatan tablet silika mesopori nanopartikel dan kurkumin. Hal ini menunjukkan bahwa metoda pembuatan tablet kurkumin-MSN adalah sesuatu yang *novel* (memiliki keterbaruan) dan membuka peluang unuk dapat dipatenkan. Adapun paten-paten yang terkait atau memiliki kemiripan dengan invensi yang diajukan saat ini diuraikan sebagai berikut:

Paten yang memiliki kemiripan dengan invensi yang saat ini diajukan diantaranya adalah paten yang diajukan oleh Victor S.Y. Lin yang memperoleh hak patennya pada tahun 2006 dengan nomor paten US 2006/0018966A1. Invensi



dengan judul *Antimicrobial Mesoporous Silica nanoparticles* ini menekankan kepada pembuatan silika mesopori jenis MCM-41 dan pemanfaatannya sebagai media penghantar bahan anti mikroba. Selain itu ditahun yang sama Vicor S.Y. Lin juga memperoleh paten dengan judul *capped mesoporous silicates* dengan nomor paten US 2006/0154069 A1. Invensi pada paten ini juga pada sintesa MCM-41 dengan disertai penutup pori yang dapat terlepas untuk menghantarkan bahan terapi, poli-nukleotida dan poli-peptida.

Pada tahun 2011, S.C. Shen dkk memperoleh paten dengan nomor US 2011/0244002 A1 terkait invensi dengan judul *Mesoporous Material, excipients for Poorly Aqueous Soluble Ingredients*. Invensi ini memanfaatkan MSN untuk media penghantar bahan-bahan dengan kelarutan yang rendah dengan metoda *spray drying*.

Monica Vialpando, pada tahun 2013 memperoleh paten dengan nomor US 2013/0243833 A1 dan judul *Compressed Formulations of Ordered Mesoporous Silicas*. Monica Vialpando menekankan penggunaan metoda kompresi untuk mencampurkan berbagai bahan termasuk silika mesopori dan microcrystalline cellulose (MCC).

Di tahun 2016, paten dengan nomor US 20160263123 A1 diberikan kepada SIEGFRIED AG atas invensinya dengan judul *Mesoporous dosage forms for poorly soluble drugs*. Invensinya menekankan kepada pembuatan tablet silika mesopori dan bahan aktif rivaroxaban dengan metode hot melt extrusion atau hot melt granulation.

Qiuju, L. berhasil memperoleh paten dengan nomor paten: CN105030705B pada tahun 2018. Judul paten yang diajukan adalah: *Anticancer drugs erlotinib hydrochloride*

tablet and preparation method. Qiuju, L. dkk membuat tablet berisi silika mesopori dan obat anti kanker erlotinib hydrochloride dengan penambahan bahan polacrilin potassium dalam fluidized bed kemudian digranulasi.

Terdapat tiga karya penelitian yang secara khusus mengulas penggunaan bahan berbasis silika untuk menyerap kurkumin dan berperan sebagai pembawa obat atau carrier, dan pembuatan tablet silika-kurkumin yaitu pertama Paten nomor CN107296802A atas nama LI JIANLIN, kedua Paten nomor CN106924215A atas nama LYU YONGJIU dan juga artikel yang dipublikasikan pada jurnal internasional ternama yaitu Prasanna Lakshmi Abbaraju, Floating tablets from mesoporous silica nanoparticles; Journal of Materials Chemistry B.

Telah diinformasikan oleh Popat, 2011 bahwa karakteristik dari silika mesopori sebagai bahan utama sangat mempengaruhi performa dari gabungan silika mesopori dan molekul obat. Silika mesopori memiliki struktur, ukuran pori, ukuran partikel dan karakter kimia permukaan yang berbeda. Li Jianlin menggunakan bahan dasar yang berbeda secara umum dengan silika mesopori yaitu: silicon wafer. Hasil sintesanya adalah silika berpori dengan ukuran pori yang sangat besar 3- sampai 80 nm dan ukuran partikel yang juga sangat besar dalam kisaran micron (1 mikron = 1000 nm). Sedangkan Lyu Jongjiu dan Prasanna Lakshmi Abbaraju membuat silika mesopori dengan bahan dasar surfaktan yaitu CTAB: Cetyl Trimethyl Ammonium Bromide. Dimana penggunaan CTAB akan menghasilkan silika mesopori dengan struktur 2 dimensi (umumnya MCM-41) atau struktur hexagonal dan ukuran pori yang kecil maksimum 2.4 nm.



Jurnal of Material Chemistry B (2014) melaporkan karya Prasanna Lakshmi Abbaraju, dkk, pada tahun 2014 dalam pembuatan *floating tablet* dari MSN-Kurkumin. Perbedaan yang cukup signifikan antara jurnal ini dengan
5 invensi yang dimajukan saat ini adalah terletak pada jenis MSN, dimana Abbaraju, dkk menggunakan MCM-41. MCM-41 adalah jenis silika mesopori dengan struktur *channel like* atau dua dimensi atau struktur heksagonal yang memiliki kelemahan pada alir massa dari molekul yang terdapat di
10 dalam pori dibanding dengan silika mesopori dengan struktur 3-D (tiga dimensi) dengan pori yang saling terhubung (*interconnected pores*) seperti IBN-2 (*Institute of Bioengineering and Nanotechnology*, Han, 2005) dan FDU-12. MCM-41 memiliki ukuran pori yang kecil 1.7 - 2 nm.
15 Selain itu, bahan isian pada tablet yang digunakan juga berbeda, antara lain: micro-crystalline cellulose (MCC), kemudian penggunaan Zink Sterat untuk bahan pencampur. Tablet dibuat dengan menggunakan metode *direct compression*.

20 Invensi ini menghasilkan tablet kurkumin-MSN dengan menggunakan metoda granulasi basah. Secara khusus MSN yang digunakan adalah MSN dengan struktur kubik (Jenis IBN-2) (Han, 2005) memiliki bentuk partikel seperti bola, struktur pori kubik, ukuran pori yang besar yaitu 10 nm
25 dan ukuran partikel 100 nm. Sejauh ini silika mesopori yang digunakan menggunakan CTAB sebagai bahan pembentuk silika mesopori dimana silika mesopori yang dihasilkan memiliki struktur 2 dimensi dengan struktur heksagonal. MSN dengan struktur kubik (3 dimensi) memiliki banyak
30 keunggulan dibanding dengan struktur 2 dimensi yaitu efektivitas dalam pergerakan molekul dan tidak mudah terpengaruh dengan *pore blocking* (pembuntuan pori).



Kurkumin dari kunyit (*Curcuma Longa*) yang dihasilkan di Indonesia dipadukan dengan MSN jenis IBN-2 untuk kemudian diformulasikan dalam bentuk tablet dengan menambahkan pula *polyvinylpyrrolidone* K-30 (PVP K-30) sebagai pengikat, *sodium starch glycolate* (SSG) sebagai penghancur, dan magnesium stearate sebagai pelicin. MSN jenis IBN-2 memiliki struktur *interconnected pores* (3-D) sehingga memiliki keunggulan dalam perpindahan molekul yang terdapat di dalam pori dibandingkan dengan MSN jenis MCM-41. Penelitian kami sebelumnya yang telah dipublikasikan dalam jurnal *Nanotechnology*, menunjukkan manfaat IBN-2 dalam meningkatkan ketersediaan hayati dari kurkumin (Hartono, 2016).

Seperti telah diuraikan di atas bahwa sejauh ini belum diperoleh informasi mengenai paten terkait pembuatan tablet kurkumin-MSN, terlepas dari manfaat kurkumin yang begitu besar. Dengan adanya metoda yang inovatif untuk membuat tablet kurkumin-MSN akan meningkatkan efektivitas terapi dari kurkumin dan memperbesar manfaat pengobatan kurkumin untuk berbagai penyakit.

Tujuan invensi ini adalah menyediakan suatu formula untuk pembuatan tablet kurkumin dan silika mesopori yang dapat membantu meningkatkan ketersediaan hayati dari kurkumin dan pada akhirnya meningkatkan efek terapi dari kurkumin. Pada invensi sebelumnya yang menggunakan silika mesopori pada umumnya digunakan silika mesopori dengan jenis MCM-41 yang memiliki struktur *channel like* sehingga memiliki kemampuan perpindahan massa dalam pori yang terbatas dan mudah mengalami *pore blocking*. Untuk itu pada invensi kali ini digunakan IBN-2 dengan struktur *interconnected pores* untuk mengatasi kelemahan diatas.



Dan sejauh ini berdasar pada penelusuran paten belum ditemukan tablet kurkumin silika mesopori. Untuk itu Invensi ini dimunculkan untuk menjawab permasalahan pada keterbatasan ketersediaan hayati kurkumin dengan memanfaatkan silika mesopori. Serbuk kurkumin silika mesopori perlu ditingkatkan kestabilannya sehingga perlu diformulasikan dalam bentuk tablet.

Uraian Singkat Invensi

10 Sesuai invensi ini disediakan suatu tablet kurkumin silika mesopori untuk meningkatkan kelarutan kurkumin dan ketersediaan hayati kurkumin dalam darah dan metoda pembuatannya. Tablet kurkumin sesuai invensi ini pada awalnya berupa kurkumin yang ditempatkan pada pori-pori silika mesopori, kemudian untuk meningkatkan kestabilannya diformulasikan dalam tablet. Sesuai invensi ini tahapan-tahapan membuat tablet kurkumin silika mesopori adalah sebagai berikut: Menyiapkan silika mesopori dengan bentuk khusus yaitu jenis dengan bentuk partikel seperti bola, struktur pori kubik (IBN-2) (Han, 2005). Selanjutnya, menyiapkan campuran kurkumin-silika mesopori, menambahkan larutan pengikat *polyvinylpyrrolidone* K-30 (PVP K-30) sehingga terbentuk granul, mengayak granul basah dengan pengayak *mesh* 16, 20 mengeringkan granul pada suhu 50-60 °C selama 15 menit hingga mencapai kelembapan 3-5%, mengayak granul kering dengan pengayak *mesh* 18, menambahkan magnesium stearat sebagai fase luar.

30 Secara umum dapat disimpulkan bahwa tablet kurkumin-MSN dapat dibentuk dengan metoda granulasi basah. Kurkumin dari tablet kurkumin-MSN memiliki kelarutan

Dimana partikel yang dihasilkan adalah memiliki struktur 2 dimensi atau heksagonal struktur yang rentan terhadap *pore blocking* (pembuntuan Pori) dan perpindahan molekul yang kurang maksimal, karena pada umumnya ukuran pori lebih kecil antara 1.7-2 nm. Maka dari itu pada invensi kali ini digunakan silika mesopori yang memiliki efektivitas dan performa yang lebih baik yaitu silika mesopori dengan bentuk partikel seperti bola, struktur pori kubik (jenis IBN-2, Han 2005) dengan ukuran pori (antara 10 nm) dan ukuran partikel 100 nm. Kurkumin dimasukkan ke dalam pori-pori dari silika mesopori, hal ini tentunya dapat membatasi ukuran partikel kurkumin dan mencegah terjadinya agregasi sehingga dapat membantu peningkatan kelarutan kurkumin. Selain itu kurkumin yang tersebar di dalam pori-pori silika mesopori akan memiliki tingkat kristalinitas yang rendah, tentunya hal ini juga dapat membantu meningkatkan kelarutan dari kurkumin. Maka pencampuran kurkumin ke dalam silika mesopori merupakan inovasi untuk meningkatkan ketersediaan hayati dari kurkumin. Namun campuran kurkumin dan silika mesopori dalam bentuk serbuk tidak stabil, sehingga perlu diformulasikan dalam tablet. Untuk itu invensi ini bertujuan menemukan metoda dan komposisi yang tepat untuk membuat tablet kurkumin silika mesopori.

Bahan utama yang digunakan pada penelitian ini adalah kurkumin-MSN yang diperoleh dari penelitian terdahulu (Hartono et al., 2015) dengan bahan dasar kurkumin (*Curcuma longa* L.) diproduksi oleh PT. Javaplant. kurkumin yang digunakan pada penelitian Hartono et al. (2016) berasal dari rimpang tanaman kunyit segar yang telah ekstraksi dengan pelarut kombinasi air

dan etanol dan memiliki Sertifikat analisis (*Certification of Analysis*) setara *Nutraceutical grade*.

Pada penelitian ini dibuat tablet dengan bobot 650 mg/tablet dengan metode granulasi basah. Formula tablet seperti tercantum pada Tabel 1. Larutan pengikat *polyvinylpyrrolidone* K-30 (PVP K-30) ditambahkan hingga terbentuk granul, kemudian granul basah diayak dengan pengayak *mesh* 16 dan dikeringkan pada suhu 50-60 °C selama 15 menit hingga mencapai kelembapan 3-5%. Granul kering kemudian diayak dengan pengayak *mesh* 18, dan ditambahkan magnesium stearat sebagai fase luar.

Kalsium dibasik fosfat dihidrat digunakan sebagai pengisi pada formula tablet kurkumin-MSN untuk memperoleh granul yang dapat mengalir dengan baik karena terjadinya peningkatan densitas granul dengan menggunakan bahan pengisi yang memiliki densitas besar. Kalsium dibasik fosfat dihidrat memiliki densitas yang lebih besar (0,915 g/cm³) jika dibandingkan dengan beberapa macam bahan pengisi yang umum digunakan sebagai bahan pengisi sediaan tablet, seperti mikrokristalin selulose (0,337 g/cm³), laktosa monohidrat (0,5 - 0,6 g/cm³), dan *spray dry lactoce* (0,5 - 0,6 g/cm³).

Tabel 1. Formula tablet ekstrak kurkumin dan tablet kurkumin-MSN

BAHAN	JUMLAH (mg)	
	Tablet Ekstrak	Tablet
	Kurkumin	Kurkumin-MSN
Kurkumin-MSN	100	500



Kalsium dibasik fosfat dihidrat	498	98
Sodium starch glycolate (SSG)	26	26
Polyvinylpyrrolidone K-30 (PVP K-30)	19,5	19,5
Magnesium stearat	6,5	6,5
Bobot total	650	650

Analisa FT-IR Spektrofotometer

Profil spektrum *infra-red* diamati menggunakan FT-IR Spektrometer (Perkin Elmer) terhadap kurkumin pa, ekstrak kurkumin, kurkumin-MSN, dan MSN tunggal, kemudian diamati profil spektrum *infra-red* yang terekam pada bilangan gelombang 4000-400 nm^{-1} . Spektrum ekstrak kurkumin, mesoporous silica, dan kurkumin-MSN menunjukkan puncak-puncak yang khas yang mengindikasikan pada gugus fungsi tertentu, seperti pada Tabel 2.

Tabel 2. Puncak-Puncak Spektrum inframerah dari ekstrak kurkumin, mesoporous silica, dan Kurkumin-MSN

Bilangan Gelombang (cm^{-1})			
Ekstrak Kurkumin	Mesoporous Silica	Kurkumin-MSN	Keterangan
3501,94			OH
	1735,63		C=O
1626,87		1626,968	C-C dan C=O
	1060,15		C-O



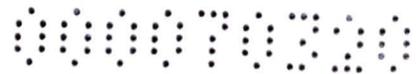
1602,20		C=C aromatik
1505,25	1507,79	C=O
1275,16		C-O
1026,47	1027,49	C-O-C

Pengamatan SEM untuk Kurkumin-MSN (Gambar 1) menunjukkan adanya campuran dua komponen, yaitu komponen dengan bentuk batang dan permukaan halus (*smooth surface*) dengan komponen yang berbentuk bola (*spheris*) yang tersusun dari partikel-partikel berukuran kecil yang teraglomerasi. Partikel berbentuk batang berasal dari kurkumin, sedangkan partikel berbentuk bola berasal dari *mesoporous silica*. Kedua analisa ini FTIR dan SEM memperkuat klaim bahwa Tablet kurkumin-MSN telah terbentuk dengan metoda Granulasi basah.

Gambar 1. Pengamatan partikel (a) ekstrak kurkumin; (b) *mesoporous silica*; dan (c) Kurkumin-MSN menggunakan *scanning electrone microscop*.

Penetapan pola difraksi Sinar-X

Penetapan pola difraksi sinar-X diperoleh dengan cara menimbang secara seksama 5 mg serbuk dari masing-masing sampel (ekstrak kurkumin, kurkumin-MSN), kemudian ditetapkan pada sudut 20θ dengan rentang interval 5-50°, disertai radiasi Cu-K α dengan panjang gelombang 1,5406 Å. Analisis XRD (Gambar 2) menunjukkan ekstrak kurkumin memiliki fase kristalin dengan karakteristik puncak yang tajam, hal ini sesuai untuk kelarutan kurkumin yang buruk dalam air, sedangkan *mesoporous silica* berada dalam bentuk amorf. Kurkumin-MSN menunjukkan karakteristik puncak yang sama dengan ekstrak kurkumin tetapi memiliki



kristalinitas yang lebih rendah daripada ekstrak kurkumin, sehingga akan lebih mudah larut dibandingkan dengan ekstrak kurkumin.

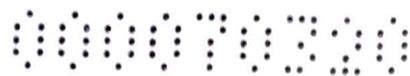
- 5 **Gambar 2.** Analisis XRD dari ekstrak kurkumin, *mesoporous silica*, dan Kurkumin-MSN. (Keterangan: Mesoporous Silica 1 dan 2 adalah silika mesopori material, K adalah kurkumin. Untuk M, MSN-1, MSN-2, MSN-3, MSN-4, MSN-5: adalah kurkumin-MSN)

10

Uji pelepasan obat secara *in-vitro*

Media disolusi yang digunakan adalah larutan dapar fosfat pH 6,8 dengan volume 900 mL dan adanya penambahan surfaktan. Alat disolusi yang digunakan adalah apparatus
15 USP tipe II. Jarak pengaduk dayung kurang lebih $2,5 \pm 0,2$ cm dari dasar bejana serta kecepatan putar dayung 100 rpm. Suhu media dalam bejana disolusi dipertahankan konstan pada suhu $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ dan volume media dijaga tetap 900 mL. Sampel obat yang terlepas ke dalam medium
20 diambil sebanyak 5 mL pada waktu 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360 dan diamati serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada λ_{maks} .

Hasil uji disolusi tablet ekstrak kurkumin maupun tablet kurkumin-MSN menunjukkan adanya kenaikan persen
25 obat terlepas (Tabel 3). Pada tablet kurkumin-MSN persen obat yang terlepas pada menit 360 lebih besar dibanding tablet ekstrak kurkumin, hal ini disebabkan karena kelarutan kurkumin-MSN dalam air yang lebih baik dibanding ekstrak kurkumin sehingga menyebabkan
30 konsentrasi obat yang terlarut menjadi lebih tinggi, dengan konstanta laju disolusi $15,89 \pm 0,28/\text{menit}$.



Persen pelepasan yang tertinggi terjadi pada menit ke 180, dimana diketahui dari uji farmakokinetika bahwa kurkumin-MSN memiliki waktu untuk mencapai konsentrasi maksimal adalah 180 menit (Hartono *et al.*, 2015).

5

Tabel 3. Persen Obat Terlepas dari Tablet Ekstrak Kurkumin dan Kurkumin-MSN

Waktu (menit)	Tablet Ekstrak Kirkumin	Tablet Kirkumin-MSN
15	33,61 ± 1,23	30,72 ± 0,25
30	59,00 ± 5,88	58,63 ± 1,47
45	82,67 ± 0,82	81,19 ± 1,27
60	88,00 ± 0,57	90,66 ± 0,74
90	90,08 ± 0,82	93,39 ± 0,33
120	91,07 ± 0,82	94,54 ± 1,56
180	92,69 ± 0,17	96,45 ± 0,23
240	90,46 ± 0,53	94,78 ± 0,25
300	88,81 ± 0,25	92,92 ± 1,39
360	85,16 ± 1,15	92,08 ± 0,86

10 Kedua analisa ini XRD dan disolusi tablet memperkuat
 klaim bahwa Kurkumin dari tablet kurkumin-MSN memiliki
 kelarutan lebih tinggi dibandingkan dengan kurkumin dari
 tablet ekstrak kurkumin dan kurkumin pada tablet
 kurkumin-MSN memiliki persentase release yang lebih besar
 15 dibandingkan kurkumin dari tablet ekstrak kurkumin.

Evaluasi mutu fisik granul

Uji mutu fisik granul yang dilakukan meliputi uji
 kelembapan granul, *Carr's index*, dan *Hausner ratio*.
 20 Setelah granul memenuhi persyaratan uji, maka granul

dikempa menjadi tablet. Uji kelembaban granul dilakukan dengan alat moisture analyzer MB25, syarat kelembapan dalam granul adalah 3-5% (Ansel, 1989). *Carr's index* dan *Hausner-ratio* ditentukan dengan menggunakan persamaan (1) dan (2).

$$\left(\frac{\rho_{tapped} - \rho_{bulk}}{\rho_{tapped}} \right) \times 100\% \dots\dots (1)$$

$$HR = \frac{\rho_{tapped}}{\rho_{bulk}} \dots\dots (2)$$

Evaluasi mutu fisik tablet

10 Uji kekerasan dilakukan dengan bantuan alat *Schleuniger hardness tester*. Kekerasan tablet dikatakan baik jika memiliki angka kekerasan berkisar 4-8 kgf (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2016; Kementerian Kesehatan RI, 2014).

15 Kerapuhan tablet ditentukan dengan cara membebasdebutkan dua puluh tablet kemudian ditimbang (W_0), dimasukkan dalam *friabilation tester*, dan diputar selama empat menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Tablet dibebaskan lagi dan ditimbang (W) dan dihitung selisih beratnya dalam persen.

25 Waktu hancur tablet ditentukan dengan cara memasukkan enam tablet ke dalam masing-masing tabung pada alat *disintegration tester*. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian yang tertinggal di atas kasa (Departemen Kesehatan RI, 1979).

Hasil uji mutu fisik granul

Pengujian mutu fisik granul meliputi penetapan nilai *Carr's index* dan *Hausner ratio* yang dapat menggambarkan sifat alir granul, yang akan mempengaruhi aliran granul pada saat mengisi ruang kempa dan akan berpengaruh terhadap keseragaman sediaan, baik keragaman bobot maupun keseragaman kandungan. Selain itu, ditetapkan juga densitas ruahan (ρ_{bulk}) dan densitas mampat (ρ_{tapped}) (Tabel 4).

10

Tabel 4. Hasil uji mutu fisik granul kurkumin dan kurkumin-MSN

Mutu Fisik Granul	Granul Ekstrak Kurkumin	Granul Kurkumin - MSN
<i>Carr's index</i> (%)	19,865 ± 0,191	18,78 ± 0,566
<i>Hausner ratio</i>	1,248 ± 0,004	1,231 ± 0,009
Densitas ruahan (g/mL)	0,454 ± 0,005	0,296 ± 0,002
Densitas mampat (g/mL)	0,567 ± 0,007	0,364 ± 0,004

Berdasarkan nilai *Carr's index* dan *Hausner ratio*, diketahui bahwa granul ekstrak kurkumin maupun granul kurkumin-MSN dapat mengalir dengan baik, sehingga dapat mengisi ruang kempa tablet dengan baik. Berdasarkan nilai densitas ruahan dan densitas mampat, granul ekstrak kurkumin memiliki perbedaan nilai densitas ruahan dan densitas mampat yang lebih besar dibandingkan granul kurkumin-MSN, hal ini menunjukkan bahwa granul ekstrak kurkumin memiliki porositas yang lebih tinggi dari granul kurkumin-MSN. Porositas yang lebih tinggi memungkinkan jalan masuk air ke dalam tablet menjadi lebih mudah sehingga waktu hancur tablet akan menjadi lebih singkat.

25



3. Hasil uji mutu fisik tablet

Mutu fisik tablet ditetapkan berdasarkan parameter keseragaman sediaan, keseragaman ukuran tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet. Hasil uji mutu fisik tablet ekstrak kurkumin dan tablet kurkumin-MSN dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil uji mutu fisik tablet dan hasil penetapan kadar tablet ekstrak kurkumin dan tablet kurkumin-MSN

10

Parameter Uji	Tablet Kurkumin	Tablet Kurkumin - MSN
Keragaman bobot (mg)	652,40 ± 0,424	652,05 ± 1,061
Keseragaman ukuran (mm)	Tebal = 3,07 ± 0,01 Diameter = 13,14 ± 0,00	Tebal = 4,14 ± 0,04 Diameter = 13,30 ± 0,01
Kekerasan tablet (kp)	6,05 ± 0,41	6,01 ± 0,19
Kerapuhan tablet (%)	0,517 ± 0,004	0,503 ± 0,027
Waktu hancur tablet (menit)	15 ± 2,83	18 ± 2,28
Kadar kurkumin (%)	100,04 ± 0,09	99,99 ± 0,10

Berdasarkan hasil uji mutu fisik tablet, tampak mutu fisik tablet ekstrak kurkumin dan tablet kurkumin-MSN tidak terlalu berbeda, kecuali pada waktu hancur tablet, dimana tablet kurkumin-MSN memiliki waktu hancur tablet yang lebih lama disbanding tablet ekstrak kurkumin, hal ini terkait dengan porositas yang lebih kecil untuk tablet kurkumin-MSN, sehingga akan memperlambat penetrasi air ke dalam tablet.



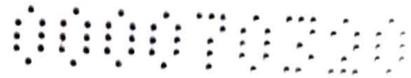
Berdasarkan analisis statistik antar formula menggunakan metode *independent sample t test* untuk keragaman bobot, menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antar formula dengan $t_{hitung} (0,817) < t_{tabel(38)(0,05)} (1,168)$. Pada uji statistik untuk diameter dan ketebalan tablet diperoleh $t_{hitung} (72,325) > t_{tabel(78)(0,05)} (1,990)$ untuk ketebalan tablet dan $t_{hitung} (28,390) > t_{tabel(78)(0,05)} (1,990)$ untuk diameter, menunjukkan adanya perbedaan kompresibilitas antar formula. Sedangkan untuk parameter kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet tidak menunjukkan perbedaan bermakna antar formula, dengan nilai $t_{hitung} (0,403) < t_{tabel(38)(0,05)} (1,686)$ untuk kekerasan tablet, $t_{hitung} (0,718) < t_{tabel(2)(0,05)} (2,292)$ untuk kerapuhan tablet, dan $t_{hitung} (-1,061) < t_{tabel(2)(0,05)} (2,292)$ untuk waktu hancur tablet.

Hasil uji statistik untuk penetapan kadar menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna antar formula, dengan $t_{hitung} (0,980) < t_{tabel(2)(0,05)} (2,920)$, berarti perbedaan pelepasan obat yang terjadi tidak dipengaruhi oleh perbedaan kadar zat aktif dalam tablet.

Analisa diatas memperkuat klaim bahwa berdasarkan hasil uji mutu fisik tablet, tampak mutu fisik tablet ekstrak kurkumin dan tablet kurkumin-MSN memiliki persamaan.

25 Penetapan Kadar Tablet Ekstrak Kurkumin dan Tablet Kurkumin-MSN Secara Spektrofotometer UV-Vis

Dilakukan penimbangan 50 mg Kurkumin, kemudian dilarutkan dengan pelarut metanol pa dalam labu takar 100 mL hingga mencapai konsentrasi 500 $\mu\text{g/mL}$ (Vishal et al., 2015). Larutan baku kerja dibuat dengan konsentrasi 1-10 $\mu\text{g/mL}$ dan diamati pada panjang gelombang serapan maksimum 421 nm.



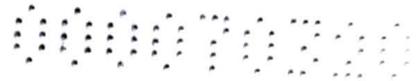
Ditimbang 10 tablet secara acak, kemudian digerus dan ditimbang sesuai bobot 1 tablet (650 mg). Hasil penimbangan dimasukkan dalam labu takar 50 mL dan ditambahkan metanol pa hingga batas tanda kemudian disaring dengan filtrat pertama dibuang. Hasil penyaringan dipipet 150 μ L dan ditambahkan metanol pa hingga 50 mL dan diamati absorbansinya pada λ_{maks} kemudian dihitung kadar kurkumin dalam tablet.

Pada pengujian kadar kurkumin yang terkandung dalam tablet ekstrak kurkumin dan tablet MSN-kurkumin (Tabel 6), tampak bahwa keduanya memenuhi persyaratan kadar kurkumin dalam tablet, yaitu tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110%.

Tabel 6. Hasil Penetapan Kadar Kurkumin dalam tablet ekstrak kurkumin dan tablet MSN-kurkumin

Tablet	Kadar Kurkumin (%)		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Rata-rata \pm SD
Ekstrak kurkumin	100,073 \pm 0,119	99,997 \pm 0,006	100,035 \pm 0,054
MSN-kurkumin	100,0 \pm 0,159	100,0 \pm 0,041	100,0 \pm 0,000

Hasil ini memperkuat dasar klaim Tablet kurkumin-MSN memiliki kandungan kurkumin yang tinggi yaitu > 90%.

**Klaim**

1. Suatu tablet kurkumin silika mesopori nanopartikel dengan bentuk partikel seperti bola yang memiliki struktur pori kubik yang terdiri dari:
 - 5 a. mesopori nanopartikel dengan bentuk partikel seperti bola, struktur pori kubik yang memiliki ukuran pori besar 10 nm dan ukuran partikel 100 nm;
 - 10 b. kurkumin dengan rasio kurkumin terhadap silika mesopori sebesar 1 : 4;
 - c. larutan polivinil pirolidon K-30;
 - d. Magnesium stearate sebagai fase luar.
2. Tablet kurkumin silika mesopori nanopartikel dengan
15 struktur kubik menurut klaim 1, selanjutnya mengandung Kalsium dibasik fosfat dihidrat.
3. Tablet kurkumin silika mesopori nanopartikel dengan struktur kubik menurut klaim 1, selanjutnya mengandung *sodium starch glycolate*.
- 20 4. Proses pembuatan tablet kurkumin silika mesopori nanopartikel dengan struktur kubik menurut klaim 1 terdiri dari tahapan-tahapan sebagai berikut:
 - 25 a. Menyiapkan campuran yang terdiri dari kurkumin-silika mesopori, kalsium dibasik fosfat dihidrat, dan *sodium starch glycolate*;
 - b. Menambahkan larutan pengikat polivinil pirolidon K-30 sehingga terbentuk granul;

- c. Mengayak granul basah dengan pengayak *mesh* 16;
- d. Mengeringkan granul pada suhu 50-60 °C selama 15 menit hingga mencapai kelembapan 3-5%;
- e. Mengayak granul kering dengan pengayak *mesh* 18;
- 5 f. Menambahkan magnesium stearat sebagai fase luar.

10

15

20

25

30

Abstrak**TABLET KURKUMIN SILIKA MESOPORI NANOPARTIKEL UNTUK
MENINGKATKAN KETERSEDIAAN HAYATI DALAM DARAH DAN METODA
PEMBUATANNYA**

5

Invensi ini berhubungan dengan pembuatan Tablet kurkumin-silika mesopori nanopartikel. Ekstrak kurkumin kemurnian tinggi (>90%), digabungkan dengan silika mesopori dengan bentuk partikel seperti bola, struktur pori kubik, ukuran pori yang besar yaitu 10 nm dengan ukuran nanopartikel 100 nm atau MSN.

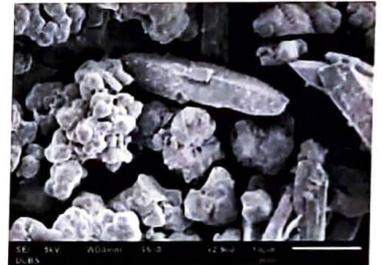
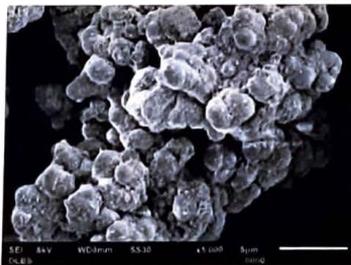
Kurkumin dari kurkumin-MSN memiliki kelarutan lebih tinggi dibandingkan dengan kurkumin dari ekstrak kurkumin (10 kali lebih besar). Kurkumin dalam kurkumin-MSN meningkatkan ketersediaan hayati dari Kurkumin, dimana pada uji ketersediaan hayati dari ekstrak kurkumin menunjukkan konsentrasi yang sangat kecil sulit terdeteksi sedangkan kurkumin dalam MSN menunjukkan peningkatan sangat signifikan dengan konsentrasi mencapai 0.0291 µg/ml.

Campuran kurkumin-MSN, kalsium dibasik fosfat dihidrat, dan *sodium starch glycolate* (SSG) diformulasikan dalam bentuk Tablet dengan bobot 650 mg menggunakan metoda Granulasi Basah. Larutan pengikat *polyvinylpyrrolidone* K-30 (PVP K-30) digunakan untuk membentuk granul. Granul diayak, dikeringkan dan ditambahkan magnesium stearat. Tablet kurkumin-MSN yang diperoleh telah memenuhi persyaratan berdasar kualitas mutu fisik. Secara umum dapat disimpulkan bahwa tablet

kurkumin-MSN dapat dibentuk dengan metoda granulasi basah. Mutu fisik tablet ekstrak kurkumin dan tablet kurkumin-MSN memiliki kemiripan. Pada akhirnya diharapkan pembuatan tablet kurkumin-MSN dapat meningkatkan komersialisasi/produksi dan pemanfaatan kurkumin. Hal ini tentu menguntungkan bagi Indonesia yang memiliki potensi besar untuk mengembangkan budidaya kunyit sebagai sumber kurkumin.

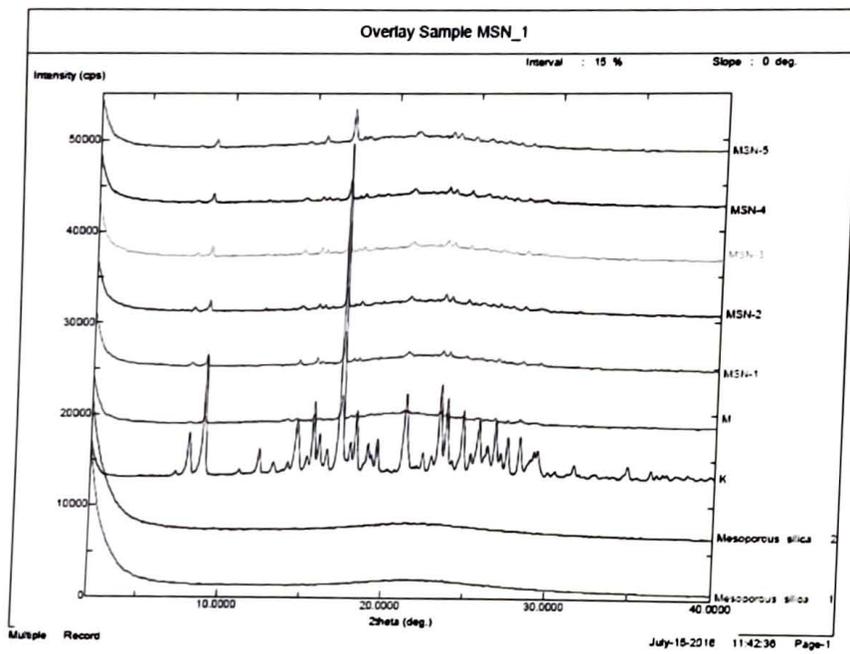


Gambar



Gambar 1.

Handwritten signature



Gambar 2.