



Pembuatan dan Karakterisasi Kokristal Kurkumin dengan Asam Askorbat sebagai Koformer

Nisa Laila Isnaeni¹, Winda Trisna Wulandari^{1*}, Ilham Alifiar²

¹Departemen Farmakokimia, Program Studi Farmasi, STIKes BTH, Tasikmalaya, Indonesia

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, STIKes BTH, Tasikmalaya, Indonesia

*Corresponding author: windatrisna@stikes-bth.ac.id

Abstract

Background: Curcumin is one of the main compounds of the turmeric plant (*Curcuma Long L.*). Curcumin has activity as antidiabetic, anti-inflammatory, antioxidant and antibacterial. However, the clinical use of curcumin is still limited due to its low solubility in water. **Objective:** This study aims to increase the solubility of curcumin by modifying it into a co-crystal form with ascorbic acid co-formers. **Methods:** The co-crystal of curcumin was made in a ratio of 0.6:0.4 using methanol as a solvent. Then the characterization was carried out using FTIR, PXRD, HSM and DSC analysis. **Results:** The results showed that in the FTIR characterization there was a shift in the co-crystal group, the PXRD characterization showed a new peak indicating the formation of crystallins, the HSM characterization showed a higher co-crystal melting point and in the DSC characterization a decrease in intensity in the diffraction pattern indicated the occurrence of new crystallins. **Conclusion:** Curcumin co-crystals have been successfully synthesized with ascorbic acid as a conformer

Keywords: ascorbic acid, co-crystal, curcumin

Abstrak

Pendahuluan: Kurkumin merupakan salah satu senyawa utama dari tanaman kunyit (*Curcuma Long L.*). Kurkumin memiliki aktivitas sebagai antidiabetes, antiinflamasi, antioksidan dan antibakteri. Namun penggunaan secara klinis kurkumin masih terbatas karena memiliki kelarutan yang rendah di dalam air. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan kurkumin dengan memodifikasinya menjadi bentuk kokristal dengan koformer asam askorbat kemudian dikarakterisasi. **Metode:** Kokristal kurkumin dibuat perbandingan 0,6:0,4 menggunakan pelarut methanol. Kemudian dilakukan karakterisasi menggunakan analisis FTIR, PXRD, HSM dan DSC. **Hasil:** Hasil dari penelitian ini menunjukkan pada karakterisasi FTIR terjadinya pergeseran pada gugus kokristal, pada karakterisasi PXRD menunjukkan adanya puncak baru menandakan terbentuknya kristalin, karakterisasi HSM menunjukkan titik leleh kokristal lebih tinggi dan pada karakterisasi DSC adanya penurunan intensitas pada pola difraksi mengindikasikan terjadinya kristalin baru. **Kesimpulan:** Kokristal kurkumin telah berhasil disintesis dengan asam askorbat sebagai koformer

Kata kunci: asam askorbat, kokristal, kurkumin

PENDAHULUAN

Curcuma longa Linn atau sering disebut kurkumin adalah tanaman asli Asia, terutama India, Indonesia dan cina. Kunyit telah lama digunakan sebagai rempah atau makanan tambahan dan dalam sistem pengobatan tradisional di Asia. Studi tentang fitokimia kunyit telah mengungkapkan mengandung

kurkuminoid dan minyak atsiri sebagai komponen utama. Senyawa kunyit mengandung karbohidrat 69,4%, protein 6,3%, lemak 5,1%, mineral 3,5% dan kelembaban 13,1%. (Abdurrahman, 2019).

Kurkumin adalah senyawa yang terdapat pada tumbuhan kunyit (*curcuma longa* linn) atau tumbuhan temu lawak. Kurkumin memiliki aktivitas farmakologi yang baik seperti anti inflamasi, anti oksidan, anti virus dan antimalarial (Yuan Shan and Iskandar, 2018). Namun kurkumin sedikit diserap di saluran pencernaan karena kelarutan yang rendah dalam air (11µg/mL ada pH 5.0) hal ini menyebabkan bioavailabilitas kurkumin yang digunakan secara oral sangat rendah (hanya 1% pada tikus). Oleh karena itu dibutuhkan suatu modifikasi dari bahan aktif farmasi agar pengobatan menjadi lebih efisien (Permatasari, Ramadhani and Sopyan, 2016).

Berbagai strategi saat ini terus dikembangkan untuk mendapatkan sifat obat yang lebih baik dari segi kelarutannya bahkan kestabilannya seperti pengaturan pH, polimorfisme, ukuran partikel. Cara untuk meningkatkan sifat kelarutan, dan stabilitas suatu senyawa adalah memodifikasi dalam bentuk garam, akan tetapi, ternyata pembentukan garam ini menjadi kurang efektif karena aplikasi ini hanya berlaku pada zat-zat aktif tertentu. Kokristal merupakan alternatif dari garam ketika zat aktif tidak memiliki sifat fasa solid yang sesuai atau tidak bisa dibentuk menjadi garamnya karena tidak adanya sisi yang dapat diionisasi (Permatasari, Ramadhani and Sopyan, 2016). Kokristal dapat didefinisikan sebagai kompleks kristal yang terdiri dari dua atau lebih konstituen molekul yang terikat bersama-sama dalam kisi Kristal melalui interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen. Pembentukan kokristal melibatkan penggabungan zat aktif obat dengan molekul lain yang dapat diterima secara ilmiah (Sarini, 2012)

Pembentukan kokristal memberikan potensi yang baik terhadap peningkatan sifat-sifat fisika pada suatu senyawa. Pembentukan kokristalin diharapkan dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan keuntungan dari bahan aktif farmasi secara signifikan (Permatasari,

Ramadhani and Sopyan, 2016). Metode kokristal dilakukan dengan cara menambahkan kofomer kedalam zat aktif farmasi sehingga akan terjadi perubahan dalam Kristal yakni terjadi perubahan susunan molekul seperti modifikasi bentuk Kristal dengan hasil akhir yang diharapkan adalah terbentuknya ikatan hidrogen, ikatan ionik interaksi van-der Waals dalam kisi Kristal yang dapat meningkatkan kelarutan dari suatu senyawa (Putri Raraswati, 2019).

Salah satu senyawa yang dapat dijadikan sebagai kofomer adalah asam askorbat. Hasil penelitian (Putri Raraswati, 2019) kokristal glibenklamin menggunakan kofomer asam askorbat dapat meningkatkan kelarutan dalam air dan laju disolusi dari glibenklamid karena kofomer asam askorbat mengandung ikatan hidrogen dan pada penelitian (Nicolov *et al.*, 2019) asam betulinat yang dibentuk kokristal dengan asam askorbat dapat meningkatkan kelarutannya dalam air sehingga bioavailabilitas nya pun meningkat. Tujuan penelitian ini adalah pembuatan dan karakterisasi kokristal kurkumin dengan asam askorbat sebagai kofomer.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Kurkumin (Sigma Aldrich®), asam askorbat (Bratachem®), aquadest (Bratachem®), methanol (Bratachem®)

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian terdiri dari *Fourier Transform Infra Red* (FT/IR-4300), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *Powder X-Ray Diffactometer* (PXRD), *Hot stage microscope* (HSM), Spektroskopi uv-vis

Metode

Pembuatan kokristal kurkumin

Kokristal kurkumin dan asam askorbat di buat perbandingan (0,6:0,4) dalam methanol kemudian gerus selama 10 menit, setelah itu ditambahkan etnahlol sebanyak 10 ml



kemudian dibiarkan menguap perlahan pada suhu ruangan sampai diperoleh kristal yang terbentuk lalu dikarakterisasi.

Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)

Penentuan spectrum infra merah dari kokristal kurkumin-asam askorbat menggunakan pelarut methanol. Spektrum inframerah dari sampel-sampel tersebut direkam dengan menggunakan spektrofotometer inframerah menggunakan pelet KBr. Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 4000-400 cm^{-1} .

Powder X Ray Diffractometer (PXRD)

Sampel diletakkan pada sampel holder (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. Analisis dilakukan pada rentang sudut difraksi theta 5-45° menggunakan radiasi logam Cu, filter $\text{K}\alpha$, voltase 40 kV, arus 40 mA.

Hot Stage Microscope (HSM)

Uji karakterisasi ini dilakukan di bawah mikroskop polarisasi yang dilengkapi meja pemanas elektrik (*Hot Stage*). Kokristal dalam jumlah tertentu diletakkan pada kaca objek dan ditutup, kemudian dipanaskan sampai lebur, biarkan mengkristal kembali. Amati terjadinya pertumbuhan kristal pada kontak tersebut

Differential Scanning Calorimetry (DSC).

Sampel diletakkan pada pan aluminium yang tertutup. Alat DSC diprogram pada rentang temperatur 25 sampai 200°C dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit.

Sebagai pure gas digunakan gas nitrogen dengan kecepatan alir 20 mL/menit.

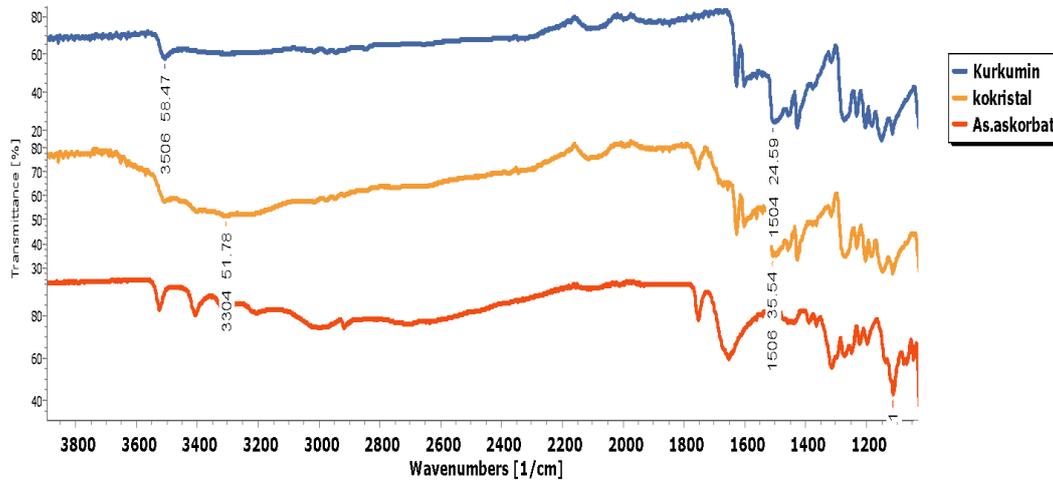
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan kokristal kurkumin dengan asam askorbat sebagai koformer

Pembuatan kokristal ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan kurkumin. Hal ini disebabkan karena kurkumin memiliki kelarutan yang kurang baik didalam air hanya sebesar 3,12 mg/L yang menyebabkan sulit mengaplikasikan kurkumin secara merata (Sathisaran, Devidas Bhatia and Vishvanath Dalvi, 2020). Kokristal kurkumin dengan koformer asam askorbat ini dibuat dengan perbandingan 0,6:0,4 mol dengan tujuan untuk mendapatkan kombinasi yang dapat menunjukkan laju pelarutan tinggi. Pemilihan perbandingan ini berdasarkan penelitian sebelumnya pembentukan kokristal pada rentang tersebut. Adapun pelarut yang digunakan yaitu methanol, yang harus melarutkan minimal salah satu komponen dari kokristal (Pantwalawalkar *et al.*, 2021).

Karakterisasi kokristal kurkumin

Karakterisasi kokristal kurkumin dilakukan untuk mengamati ada tidaknya perubahan secara fisik dan struktur dari kurkumin ataupun kemungkinan adanya interaksi atau reaksi kimia yang terjadi selama proses pembuatan kokristal, Sehingga dilakukan pemeriksaan dengan karakterisasi di antaranya yaitu menggunakan FTIR (*Fourier Transform Infrared*), PXRD (*Power X-Ray Diffraction*), HSM (*Hot Stage Microscope*) dan DSC (*Differential Scanning Calorimetry*).



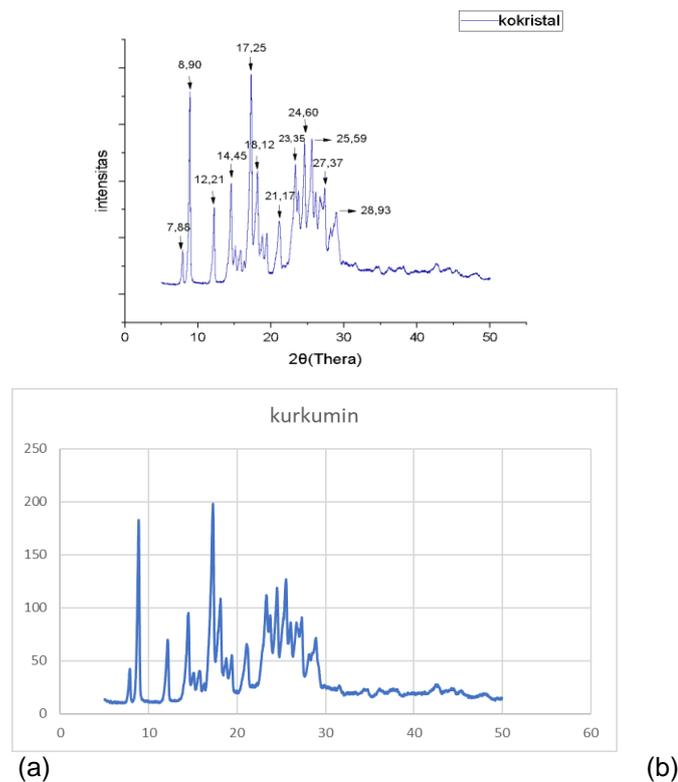
Gambar 1. Hasil FTIR kurkumin, kokristal dan asam askorbat

Karakterisasi dengan *Fourier Transform Infra Red* (FTIR)

Karakterisasi spektroskopi inframerah digunakan untuk mengetahui adanya interaksi antara zat aktif dengan koformer pada pembentukan kokristal. Dengan spektroskopi inframerah adanya pembentukan kokristal dapat dideteksi yaitu dengan terbentuknya ikatan hidrogen zat aktif dengan koformer. Karakterisasi spektroskopi FTIR ini dilakukan pada kurkumin murni, asam askorbat dan hasil kokristal dengan perbandingan 0,6:0,4 mol. Pada pembuatan kokristal kurkumin dengan asam askorbat menyebabkan terjadinya intraksi antar kedua zat. Hasil karakterisasi FTIR dapat dilihat pada gambar 1.

Berdasarkan hasil spektrum serapan inframerah pada gambar 1 terlihat pada kokristal mengalami pergeseran pada gugus O-H hidroksil dari 3306 cm⁻¹ menjadi 3304 cm⁻¹ sehingga adanya ikatan hidrogen OH asam askorbat dengan C=O karbonil pada kurkumin yang memperpanjang ikatan C=O.

Akibatnya kekuatan C=O kurkumin berkurang sehingga vibrasi akan muncul pada frekuensi yang lebih rendah. Dan pada puncak gugus C=C aromatic dari 1504 cm⁻¹ menjadi 1506 cm⁻¹. Dapat dilihat dari hasil penelitian tersebut ikatan hidrogen akan menyebabkan puncak melebar dan terjadi pergeseran yang dikarenakan bilangan gelombang lebih pendek (Gozali, C, putra and I, 2014). Terjadinya pergeseran puncak diduga karena terbentuknya ikatan hidrogen antar molekul kedua zat tersebut yang ditandai dengan berkurangnya ikatan gugus tersebut dan pita vibrasinya muncul pada frekuensi yang lebih rendah. Pada penelitian sebelumnya (Sholikhah and Prabawati, 2021) menyebutkan bahwa terbentuknya kokristal karena terjadinya pergeseran pada gugus fungsi yang menyebabkan puncak melebar sehingga terjadinya gelombang yang lebih pendek. Jadi adanya ikatan hidrogen yang terbentuk menunjukan kokristal kurkumin dengan koformer asam askorbat telah terbentuk.



Gambar 2. Hasil karakterisasi kurkumin (a) kokristal kurkumin (b)

Karakterisasi dengan Powder X Ray Diffractometer (PXRD)

Karakterisasi *powder x-ray diffractometer* bertujuan untuk mengetahui interaksi padat antara dua komponen padat, apakah akan terbentuk fasa Kristal baru atau tidak. Jika pola difraksi sinar-X menunjukkan pola difraksi yang berbeda dari komponen pembentuknya seperti membandingkan letak dan intensitas garis pada difraktogram, maka dapat disimpulkan bahwa fase padat baru atau kokristal telah terbentuk (Sanphui *et al.*, 2011). Proses pembuatan kokristal menyebabkan perubahan pola XRD yang akan memperlihatkan beberapa puncak baru dan peak yang mengidentifikasi terbentuk formasi kokristal. Adapun hasil PXRD dapat dilihat pada Gambar 2.

Berdasarkan gambar 2 dapat dilihat bahwa pada difraktogram kurkumin murni mempunyai puncak yang khas yaitu pada sudut 2Θ $9,8^\circ$, $10,24^\circ$, $15,8^\circ$, $18,23^\circ$, $19,22^\circ$,

$20,13^\circ$, $29,04^\circ$. dan gambar 4.4 dapat dilihat bahwa pada difratogram kokristal menunjukkan adanya puncak baru yang tidak dimiliki oleh kurkumin pada sudut 2Θ yaitu $7,89^\circ$, $8,90^\circ$, $12,21^\circ$, $14,45^\circ$, $17,25^\circ$, $18,12^\circ$, $21,17^\circ$, $23,35^\circ$, $24,60^\circ$, $25,59^\circ$, $27,37^\circ$, $28,93^\circ$. Pembentukan kokristal dapat menyebabkan perubahan difraktogram yang memperlihatkan beberapa puncak baru, pada gambar 4.4 dapat dilihat terbentuk puncak baru $2\Theta = 24,60^\circ$ yang diperkirakan muncul karena terbentuknya kokristal. Pada penelitian sebelumnya (Sanphui *et al.*, 2011) kokristal kurkumin memberikan puncak baru pada $2\Theta = 24,69^\circ$.

Karakterisasi dengan Hot Stage Microscope (HSM)

Karakterisasi *hot stage microscope* ini bertujuan untuk melihat bentuk Kristal dari kurkumin, asam askorbat dan kokristal kurkumin, juga untuk menentukan titik leleh dari kokristal kurkumin. Karakteristik

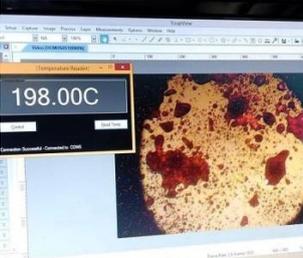
menggunakan *hot stage microscope* (HSM) didapatkan hasil bahwa titik leleh kokristal kurkumin lebih tinggi dari titik leleh kurkumin murni menandakan terjadinya pembentukan Kristal baru karena terjadi hilangnya transparansi sepenuhnya menunjukkan selesainya proses desolvasi, dapat dilihat dari tabel 1 kokristal memiliki nilai titik leleh sebesar 228°C dan kurkumin murni memiliki nilai titik leleh sebesar 198°C.

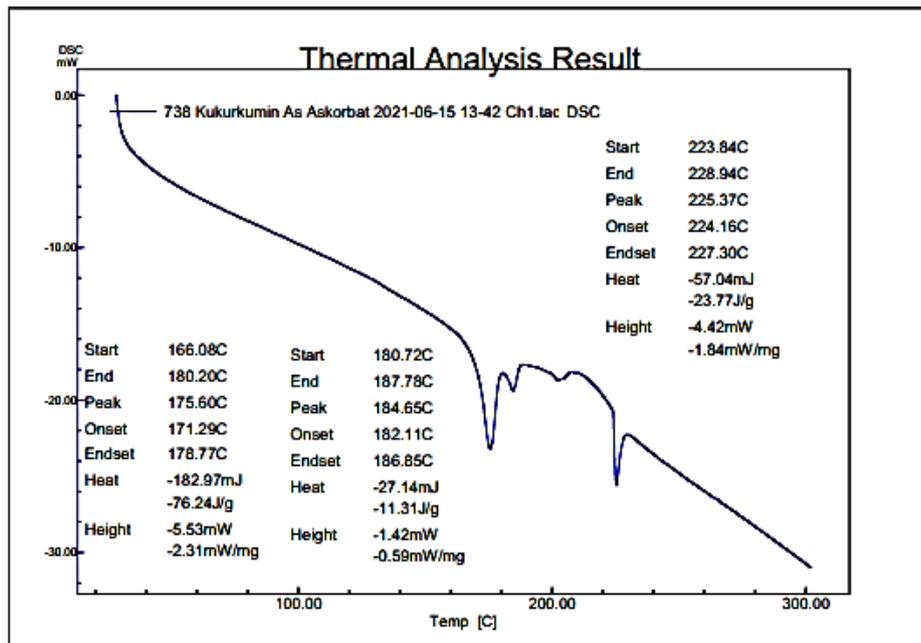
Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Karakterisasi ini dilakukan untuk menentukan pembentukan kokristal berupa sifat peleburan serta polimorfisme. Kurkumin menunjukkan

puncak endotermik yang tajam pada suhu 186°C (Ahmadi Auzal, Oktarina, Kiki, 2019). Dapat dilihat pada gambar 3. Termogram dari kokristal menunjukkan puncak endotermik pada suhu 225°C dan 184°C. hal ini menandakan terjadinya puncak endotermik kokristal kurkumin terdapat pada suhu 184°C, penurunan puncak ini menunjukkan adanya interaksi antara kurkumin dengan asam askorbat sehingga terbentuk kokristal. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa titik lebur kokristal harus lebih rendah dibandingkan dengan zat aktif dan koformer (Sarini, 2012).

Tabel 1. Hasil *Hot Stage Microscope* kurkumin dan kokristal

	Sebelum	Sesudah
Kokristal		
Kurkumin		
Asam askorbat		



Gambar 3. Hasil DSC kokristal kurkumin

KESIMPULAN

Kokristal kurkumin dapat dibuat dengan asam askorbat sebagai koformer. Kokristal kurkumin menunjukkan perubahan pada hasil karakteristik FTIR yaitu adanya pergeseran pada gugus karboksil O-H dari 3306 cm⁻¹ menjadi 3304 cm⁻¹, dan pada puncak gugus C=C aromatic dari 1504 cm⁻¹ menjadi 1506 cm⁻¹, pada karakterisasi PXRD menunjukan puncak baru pada kokristal kurkumin 2 θ = 24,60°, dan pada hasil DSC menunjukkan titik lebur yang lebih rendah dibandingkan dengan kurkumin murni, dan pada hasil HSM menunjukkan terjadinya kokristalin ditandai dengan titik leleh kokristal yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdurrahman, N. (2019) 'Agromedicine [Volume 6|Nomor 2| Oktober', *J Agromedicine*, 6, p. 410.
- Ahmadi Auzal; Oktarina, Kiki, A. H. (2019) 'Mikroenkapsulasi Ekstrak Etanol Rimpang temu lawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dengan Penyalut Natrium Alginat Menggunakan Metode Penyemprotan Kering', *Jurnal Farmasi Higea*, 11(Vol 11, No 2 (2019): Jurnal Farmasi Higea Vol 11. No. 2 Tahun 2019), pp. 91–99.
- Gojali, D., C, putra, A. . and I, S. (2014) 'Pengaruh Modifikasi Kriatal Kalsium Atorvastatin terhadap laju disolusi', *Chemische Technik*, 16(2), pp. 670–674.
- Nicolov, M. *et al.* (2019) 'Cocrystal formation of betulinic acid and ascorbic acid: Synthesis, physico-chemical assessment, antioxidant, and antiproliferative activity', *Frontiers in Chemistry*, 7(FEB), pp. 1–11. doi: 10.3389/fchem.2019.00092.
- Pantwalawalkar, J. *et al.* (2021) 'Novel curcumin ascorbic acid cocrystal for improved solubility', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61(November). doi: 10.1016/j.jddst.2020.102233.
- Permatasari, D., Ramadhani, S. and Sopyan, I. (2016) 'Ko-Kristal: Teknik Pembuatan Ko-Kristal', *Farmaka*, 14(4), pp. 98–115. Available at: <http://jurnal.unpad.ac.id/farmaka/article/view/10461/5073>.



- Putri Raraswati, I. S. (2019) 'Virtual Screening Dan Kokristalisasi Glibenklamid Dalam Meningkatkan Sifat Kelarutan Dan Laju Disolusi', *Farmaka Volume 17 Nomor 2*, 17, pp. 472–483.
- Sanphui, P. *et al.* (2011) Fast dissolving curcumin cocrystal', *Cryst Growth*, pp. 4135–4145.
- Sarini, N. K. M. (2012) 'pengaruh metode pembentkan kokristal terhadap laju pelarutan karbamazepin menggunakan asam tartarat sebagai koformer', *Fmipa Ui (UNIVERSITAS INDONESIA)*, pp. 1–95.
- Sathisaran, I., Devidas Bhatia, D. and Vishvanath Dalvi, S. (2020) 'New curcumin-trimesic acid cocrystal and anti-invasion activity of curcumin multicomponent solids against 3D tumor models', *International Journal of Pharmaceutics*, 587, p. 119667. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119667.
- Sholikhah, A. H. and Prabawati, S. Y. (2021) 'Sintesis Senyawa Analog Kurkumin 2,5 bis (4-hidroksi-3-metoksibenzilidin) siklopentanon dengan Teknik Grinding sebagai Bahan Tabir Surya', *Indonesian Journal of Halal Science*, 1(2), pp. 36–44.
- Yuan Shan, C. and Iskandar, Y. (2018) 'Studi Kandungan Kimia Dan Aktivitas Farmakologi Tanaman Kunyit *Curcuma longa* L.)', *Farmaka*, 16, pp. 547–555.