

Tinjauan Pustaka

Strategi Peningkatan Bioavailabilitas Oral Kurkumin Menggunakan *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS) : *Narrative Review*

Ni Luh Putu Anggi Asmarani Suwantari^{1*}

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
putuanggiasmarani@gmail.com

* Penulis Korespondensi

Abstrak– Kurkumin adalah senyawa polifenol yang terdapat dalam tanaman kunyit (*Curcuma longa* L.) serta dapat berperan sebagai anti-inflamasi, antibakteri, antioksidan dan antikanker. Kurkumin memiliki kelarutan kurang larut dalam air dan eter tapi larut dalam pelarut organik seperti etanol dan asam asetat glasial. Keterbatasan kelarutan pada senyawa kurkumin dikhawatirkan dapat menghambat senyawa aktif kurkumin mencapai target aksi dan mengurangi bioavailabilitas suatu obat. *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS) merupakan metode yang dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas suatu zat aktif. Studi literatur ini bertujuan untuk mengetahui dan memberikan informasi kepada pembaca mengenai potensi sistem penghantaran SMEDDS dalam meningkatkan bioavailabilitas oral kurkumin. Penggalan informasi dilakukan melalui berbagai jurnal nasional dan internasional yang relevan dan terindeks dengan rentang tahun publikasi 2018-2024. Artikel sesuai dengan kriteria akan dianalisis dan dikaji secara menyeluruh dan disajikan dalam bentuk *literature review*. Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa sistem penghantaran SMEDDS berpotensi memperbaiki bioavailabilitas oral serta kelarutan senyawa kurkumin dalam air dibandingkan dengan ekstrak, fraksi maupun zat aktif tanpa disertai dengan sistem penghantaran, sehingga dapat meningkatkan aktivitas farmakologi senyawa kurkumin.

Kata Kunci– Bioavailabilitas, Kelarutan, Kurkumin, *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS)

1. PENDAHULUAN

Indonesia memiliki sumber daya alam yang sangat melimpah. Sejak zaman dahulu masyarakat Indonesia menggunakan bahan alam sebagai obat herbal. Salah satu tanaman herbal yang sering dimanfaatkan yaitu kunyit. Kurkumin merupakan komponen aktif berupa senyawa polifenol yang terkandung dalam tanaman kunyit yang memiliki berbagai aktivitas ebagai anti inflamasi, anti bakteri, anti tumor, anti inflamasi, anti HIV, anti bakteri dan anti virus. Namun kurkumin memiliki kelemahan yakni memiliki bioavailabilitas oral yang sangat rendah karena kelarutan yang buruk di dalam air serta ekskresi yang cepat. Distribusi oral kurkumin dihambat oleh tiga penghalang fisiologis, yaitu pertama, penghalang fisik seperti lendir bagian atas dan epitel usus yang dapat membatasi transportasi obat. Selanjutnya, ada penghalang kimia seperti asam lambung, empedu, dan berbagai enzim pencernaan yang menyebabkan degradasi kurkumin. Terakhir, penghalang biokimia seperti enzim metabolik dan efluks p-glikoprotein sel epitel yang menonaktifkan kurkumin dan mengembalikannya ke lumen gastrointestinal. Hal tersebut pada akhirnya dapat menimbulkan efek *first-pass* hati yang dapat menghambat penyerapan oral kurkumin (Ma *et al.*, 2019). Apabila penyerapan kurkumin secara oral rendah,

maka dikhawatirkan aktivitas farmakologi obat yang mengandung kurkumin dalam tubuh tidak maksimal karena penurunan pengiriman senyawa aktif ke saluran pencernaan yang akan berdampak pada berkurangnya penghantaran senyawa ke reseptor (Kesarwani & Gupta, 2013; Zick *et al.*, 2008).

Berbagai strategi telah dikembangkan untuk mengembangkan formulasi dan meningkatkan bioavailabilitas oral dari obat yang sukar larut dalam air, antara lain : pengaturan garam, perubahan pH, kompleks β -siklodekstrin, mikroemulsi, dan sebagainya. *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS) merupakan metode terbaik dan paling digemari untuk meningkatkan bioavailabilitas oral. SMEDDS merupakan campuran yang terdiri dari minyak, surfaktan dan ko-surfaktan membentuk emulsi saat dicampur dengan air yang mampu membentuk emulsi mikro dalam air (o/w) halus setelah pengadukan ringan yang diikuti dengan pengenceran. SMEDDS memiliki ukuran tetesan yang berkisar antara 300 hingga 500 nm, sementara SMEDDS membentuk emulsi mikro transparan dengan ukuran tetesan kurang dari 500 nm. SMEDDS memiliki beberapa keunggulan, antara lain: meminimalisir adanya gangguan saat berkontak dengan gastrointestinal dan dinding usus, menghasilkan pelepasan obat yang berkelanjutan ketika polimer dikonsolidasi. Selain itu, sintesis SMEDDS tergolong aman dan sederhana, profil pengobatan yang lebih mudah diprediksi asimilasi, serta menghasilkan peptida yang cenderung bersifat enzimatis hidrolisis di gastrointestinal. Dibalik keunggulannya, SMEDDS juga memiliki beberapa keterbatasan, seperti memicu presipitasi obat saat pengenceran, enkapsulasi dalam kapsul gelatin lunak, masalah penyimpanan, stabilitas dan penanganan, penargetan terbatas pada limfatik, serta oksidasi dan polimorfisme lipid (Bahadur *et al.*, 2020).

2. METODE

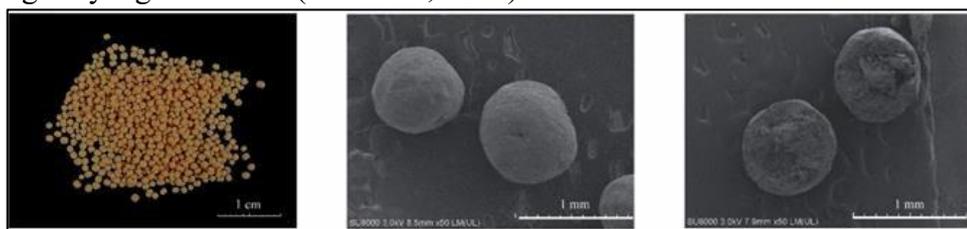
Metode yang digunakan dalam penyusunan *narrative review* ini melibatkan penelusuran informasi secara sistematis dari literatur ilmiah dengan memanfaatkan beberapa *search engine*. Beberapa situs penyedia artikel ilmiah lainnya juga digunakan sebagai referensi tambahan. Jurnal nasional maupun internasional yang dipilih berada dalam rentang waktu 6 tahun, yakni 2018-2024. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian jurnal ilmiah yang relevan dengan topik review meliputi kurkumin, bioavailabilitas, kelarutan, dan *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS). Penelusuran dilakukan dalam bahasa Indonesia dan Inggris untuk memudahkan pencarian jurnal terkait. Artikel yang sesuai dengan kriteria kemudian dianalisis secara mendalam dan disajikan dalam bentuk *literature review*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

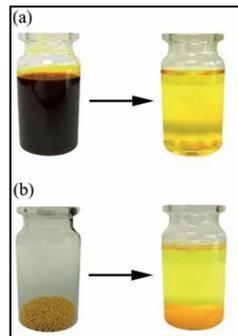
Telah banyak strategi peningkatan bioavailabilitas kurkumin yang diterapkan dalam dunia kefarmasian, seperti membentuk kurkumin ke dalam bentuk nanopartikel atau liposom, fosfolipid sintesis struktur analog, dispersi padat, menggabungkan kurkumin dan fosfolipid untuk membentuk kompleks kurkumin-fosfolipid. Namun, nyatanya terdapat kendala yang tak terhindarkan dari promosi teknologi tersebut, seperti kebocoran obat di saluran pencernaan karena ketidakstabilan lisosom, terdapat residu pelarut organik dalam sediaan dispersi padat serta proses yang rumit dari kompleksasi dan enkapsulasi dalam pembentukan kompleks kurkumin-fosfolipid [5]. Oleh karena itu, saat ini telah dikembangkan model baru yang disebut *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS) sebagai strategi peningkatan bioavailabilitas kurkumin. SMEDDS yang tersusun dari zat aktif obat, minyak, pengemulsi dan

ko-emulsifier secara spontan dapat membentuk mikroemulsi minyak dalam air di dalam kondisi cairan gastrointestinal serta secara signifikan meningkatkan bioavailabilitas oral obat yang sulit larut dalam air melalui mekanisme solubilisasi, peningkatan permeabilitas sel dan transportasi limfatik. Pengklasifikasian biofarmasetika mengelompokkan kelarutan obat dalam air menjadi empat kelas yaitu kelas I, II, III, dan IV. Obat-obat pada kelas II dan IV memiliki kelarutan yang lebih rendah dibandingkan obat pada kelas I dan III. SMEDDS berfungsi untuk meningkatkan solubilitas dan bioavailabilitas obat dalam air, khususnya pada obat-obat kelas II dan IV. Saat ini SMEDDS juga dikembangkan dengan menggabungkan SMEDDS ke dalam eksipien untuk menghasilkan bentuk sediaan padat seperti pelet (S-SMEDDS) (Bahadur *et al.*, 2020).

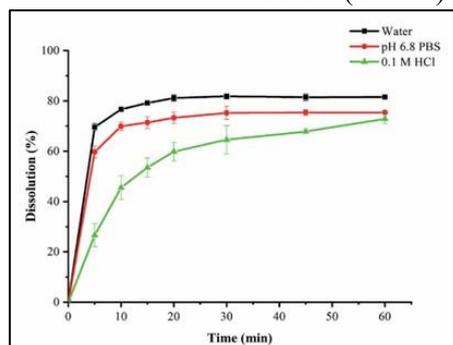
Menurut penelitian oleh Sha *et al.* (2021) optimasi formulasi SMEDDS kurkumin dilakukan dengan metode *simplex lattice design* dan diperoleh hasil formula optimal yaitu terdiri dari 10% etil oleat (fase minyak), 57,82% Cremophor RH40 (emulsifier) dan 32,18% Transcutol P (Ko-emulsifier). Parameter keberhasilan optimasi yaitu ukuran partikel aktual yang diukur, pemuatan obat, dan nilai yang diprediksi. Diketahui ukuran partikel terukur dan nilai muatan obat dari mikroemulsi yang dibentuk oleh formulasi SMEDDS kurkumin konsisten dengan nilai yang diprediksi melalui pra-penyaringan dan *simplex lattice design*. Selanjutnya, ditentukan formulasi pelet SMEDDS kurkumin diperoleh dengan penyaringan faktor tunggal dan proses persiapan pelet dioptimalkan dengan eksperimen ortogonal. Hasilnya menunjukkan bahwa pelet SMEDDS kurkumin berbentuk bola kuning keemasan dengan tampilan bulat dan ukuran partikel seragam dengan morfologi yang tampak halus. Sementara itu, untuk hasil studi redispersibilitas menunjukkan bahwa baik kurkumin atau pelet SMEDDS kurkumin dapat dengan cepat mengemulsi sendiri untuk membentuk mikroemulsi dan diketahui pelet SMEDDS kurkumin dapat melepaskan kurkumin dalam berbagai media secara tepat waktu dan efektif serta secara signifikan meningkatkan bioavailabilitas kurkumin pada kelinci. Dalam penelitian ini juga dijelaskan bahwa semakin tinggi pH, semakin cepat pelepasan obat mungkin disebabkan oleh gugus hidroksil dalam struktur kurkumin yang terprotonasi dalam kondisi asam sehingga menghasilkan penyerapan selulosa mikrokristalin bermuatan negatif yang lebih kuat (Sha *et al.*, 2021).



Gambar 1. Penampakan Struktur Pelet Kurkumin SMEDDS (Morfologi Permukaan, Struktur Internal dan Pelet Kurkumin SMEDDS Melalui SEM)

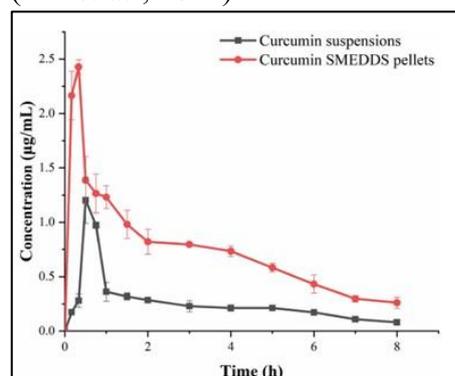


Gambar 2. Penampakan Mikroemulsi yang Terbentuk dari Kurkumin SMEDDS (Atas) dan Pelet Kurkumin SMEDDS (Bawah)



Gambar 3. Profil Pelepasan Pelet Kurkumin SMEDDS dalam Tabung Reaksi di Media yang Berbeda

Setelah diberikan pelet kurkumin SMEDDS secara oral didapatkan hasil perbandingan profil konsentrasi obat plasma-waktu rata-rata didapatkan hasil seperti pada Gambar 4 dan parameter farmakokinetik seperti pada Tabel 1. yang menunjukkan bahwa C_{max} dan AUC pelet kurkumin secara signifikan lebih tinggi dibandingkan suspensi kurkumin cair yang berarti bioavailabilitas kurkumin meningkat. Pelet SMEDDS kurkumin mampu terdispersi dengan cepat dan mengalami mikroemulsi sendiri dalam cairan gastrointestinal, sehingga mampu membentuk droplets < 50 nm yang menembus tempat penyerapan melalui transeluler. Selain itu, surfaktan nonionik mampu menurunkan tegangan permukaan antarmuka dan meningkatkan penetrasi obat melalui sel epitel (Sha *et al.*, 2021).



Gambar 4. Profil Rata-Rata Konsentrasi Plasma-Waktu Setelah Pemberian Oral Pelet SMEDDS Kurkumin dan Referensi Kurkumin pada Kelinci

Tabel 1. Parameter Farmakokinetik Kurkumin Setelah Pemberian Oral Pelet SMEDDS Kurkumin dan Suspensi Kurkumin pada Kelinci (rata-rata \pm SD, N¼43)

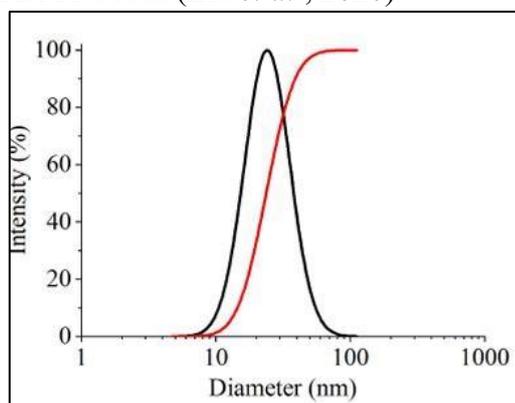
Parameter	Suspensi Kurkumin	Pelet Kurkumin SMEDDS
T _{1/2} (h)	2.51 \pm 1.86	2.96 \pm 0.37
T _{max} (h)	0,50	0.33
C _{max} (µg/mL)	1.20 \pm 0.08	2.43 \pm 0.07**
AUC _{0-t} (µg/mLh)	2.05 \pm 0.04	5.91 \pm 0.28**
AUC _{0-inf_obs} (µg/mLh)	2.43 \pm 0.43	7.03 \pm 0.49**
AUMC _{0-inf_obs} (lg/mLh ²)	10.91 \pm 6.22	30.82 \pm 4.86*
MRT _{0-inf_obs} (h)	4.30 \pm 1.71	4.37 \pm 0.45

**p<0.01 vs. Suspensi kurkumin; *p<0.05 vs. Suspensi kurkumin

Dikutip dari penelitian Vijayan *et al.* (2020) yang meneliti mengenai upaya peningkatan bioavailabilitas kurkumin dengan metode SMEDDS dibuat menggunakan curcuma oleoresin. SMEDDS menggunakan etil oleat, tween 80 dan transcitol P dengan rasio surfaktan dan kosurfaktan 2:1 berdasarkan kelarutan dan diagram fase pseudo-ternary. Formulasi SMEDDS yang terdiri dari fase oleofilik, surfaktan, ko-surfaktan dan kurkumin dioptimalkan dengan melakukan studi kelarutan yang menunjukkan bahwa kelarutan maksimum kurkumin ditemukan dalam etil oleat (3,46 \pm 0,32 mg/mL). Selanjutnya, surfaktan yang digunakan adalah surfaktan dengan nilai HLB 12-15 seperti tween 80 (HLB-15), Labrasol (HLB-12) dan Kolliphor HS 15 (HLB 14-16). Sementara itu, ko-surfaktan yang digunakan meliputi etanol, tween 80, dan transcitol P. Kandungan minyak, surfaktan, ko-surfaktan dan oleoresin dipilih dalam kisaran 10-40%, 40,0-53,3%, 20,0-26,60, dan 6,6-10,0%. Formulasi terdiri dari formulasi optimal (S-EO3) dan formulasi yang dimodifikasi menggunakan oleoresin bioaktif dari dua spesies *Curcuma* yaitu *Curcuma longa* (S-CL1) dan *Curcuma aromatica* (S-CA1). Kandungan kurkumin pada masing-masing formulasi yakni sebesar 69,6 \pm 0,23, 82,4 \pm 0,62 dan 88,8 \pm 0,64 mg/g. Hasilnya menunjukkan bahwa formulasi SMEDDS yang mengandung etil oleat dari 40 hingga 20% membentuk emulsi jernih secara spontan (grade A) dan emulsi modifikasi dengan *Curcuma* oleoresin stabil (6,6-10%) menghasilkan emulsi kelas A. Formulasi modifikasi fase oleofilik SMEDDS dengan *Curcuma* oleoresin meningkatkan kelarutan kurkumin di dalam air sekitar 88 kali lipat. Selain itu, juga dilakukan studi farmakokinetika pada tikus wistar jantan yang menunjukkan bahwa terjadi peningkatan bioavailabilitas relatif kurkumin dalam S-CL1 dan S-CA1 masing-masing 26 dan 29 kali lipat dibandingkan dengan suspensi kurkumin. Dengan penambahan oleoresin juga meningkatkan pemuatan obat *Cmax* dan AUC yang menandakan oleoresin mampu meningkatkan kinerja kurkumin secara *in vivo* (Vijayan *et al.*, 2020).

Jurnal penelitian lain oleh Liu *et al.* (2021) membahas mengenai peningkatan bioavailabilitas oral *bisdemethoxycurcumin* (BDMC) menggunakan *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS). Formulasi ditentukan menggunakan uji kelarutan dan kompatibilitas, diagram fase semu (*pseudo-ternary phase diagram*) serta konsep d-optimal. Formulasi optimal yang digunakan tersusun dari 645,3 mg Kolliphor (*emulsifier*), 147,2 mg PEG 400 (*Ko-emulsifier*), 207,5 mg etil oleat (fase minyak) dan 50 mg BDMC. Karakteristik BDMC-SMEDDS dioptimalkan dengan *Transmission electron microscopy* (TEM), *Droplet Size*, *Zeta Potensial*, *Entrapment Efficiency* (EE) dan laju *Drug loading*. Evaluasi BDMCSMEDDS dilakukan secara *in vitro* yang mencakup ukuran tetesan (DS) dan penentuan

efisiensi penjeratan (EE), morfologi, pelepasan obat dan pengujian stabilitas. Selain itu, dilakukan pengujian secara *in vivo* dengan pemberian BDMC-SMEDDS secara oral pada tikus. Hasilnya menunjukkan bahwa secara morfologi BDMC berbentuk bulat dan homogen tanpa tanda-tanda aglomerasi. BDMC-SMEDDS berpotensi meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati BDMC. Hal tersebut dapat terlihat dari BDMC-SMEDDS yang memiliki stabilitas yang memuaskan dengan ukuran rata-rata $21,25 \pm 3,23$ nm dan efisiensi penjeratan $98,31 \pm 0,32\%$. Sebanyak 70% BDMC-SMEDDS dilepaskan dalam waktu 84 jam dibandingkan dengan <20% BDMC bebas (Liu *et al.*, 2020).

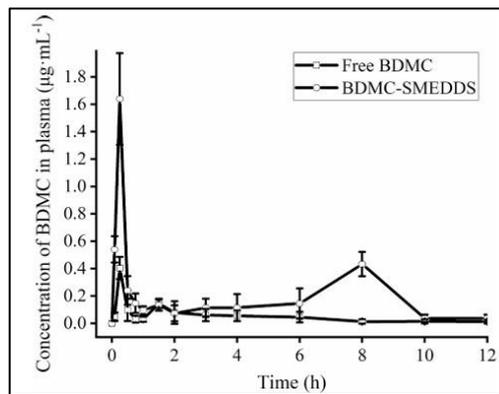


Gambar 5. Distribusi Ukuran *Droplets* dari BDMC-SMEDDS Setelah Diencerkan dengan Air Destilasi

Tabel 2. Stabilitas BDMC-SMEDDS pada Suhu $25 \pm 2^\circ\text{C}$, Kelembaban Relatif $40 \pm 5\%$ Selama 3 Bulan

Bulan	Penampilan Fisik	<i>Droplet size</i>	Zeta Potential	Drug Leakage Rate
0	Jernih, homogen	21.25 ± 3.23 nm	-8.28 ± 0.18 mV	0%
1	Jernih, homogen	20.81 ± 2.43 nm	-8.36 ± 0.19 mV	$0.29 \pm 0.54\%$
2	Jernih, homogen	19.65 ± 0.94 nm	-8.48 ± 0.06 mV	$0.41 \pm 0.30\%$
3	Jernih, homogen	21.25 ± 2.72 nm	-8.42 ± 0.14 m	$0.47 \pm 0.58\%$

Sementara itu, berdasarkan pengujian *in vivo* diketahui konsentrasi BDMC bebas dan BDMC-SMEDDS mencapai puncaknya pada 0,25 jam setelah pemberian oral. BDMCSMEDDS memiliki puncak penyerapan yang sangat tajam dan jelas pada jam ke-8, munculnya puncak ganda/ekstra dapat disebabkan karena peningkatan kelarutan, peningkatan penyerapan BDMC oleh SMEDDS dan resirkulasi enterohepatik (Liu *et al.*, 2020).



Gambar 6. Profil Konsentrasi Plasma-Waktu BDMC pada Tikus Setelah Pemberian Oral dengan Dosis 200mg/kg (n =5, rata”±SD).

Nilai masing-masing area di bawah kurva konsentrasi-waktu ($AUC_{0-12 \text{ jam}}$) dan C_{max} dari BDMC-SMEDDS sebesar $2.20 \pm 0,16 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ dan $1,64 \pm 0,33 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, secara signifikan lebih tinggi dari bahwa dari BDMC yang tidak diformulasikan ($0.59 \pm 0.25 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($p < 0.05$) dan $0,40 \pm 0,08 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($p < 0,05$). $AUC_{0-12 \text{ jam}}$ dari BDMC-SMEDDS adalah 3,72 kali lebih besar dari BDMC yang tidak diformulasikan, sedangkan C_{max} adalah meningkat secara signifikan. Hasil ini mengungkapkan bahwa BDMC- SMEDDS dapat meningkatkan ketersediaan hayati (bioavailabilitas) BDMC melalui peningkatannya penyerapannya (Liu *et al.*, 2020).

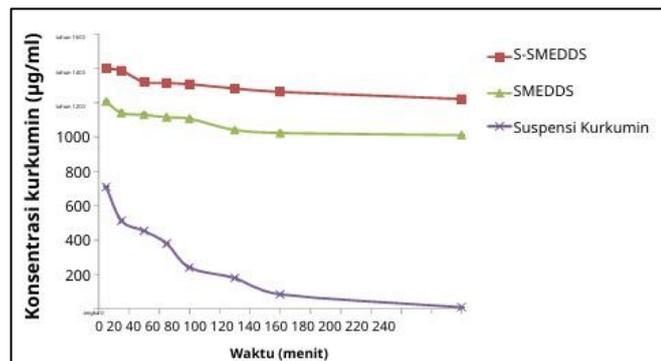
Tabel 3. Parameter Farmakokinetik BDMC-SMEDDS dan Suspensi BDMC Bebas Setelah Pemberian Oral pada Tikus SD dengan Dosis 200 mg/kg

Formulasi	AUC_{0-12h} ($\mu\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$)	MRT_{0-12h} (h)	C_{max} ($\mu\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$)	T_{max}	F(%)
BDMC Bebas	0.59 ± 0.25	3.50 ± 0.66	0.40 ± 0.08	0.250 ± 0.00	-
BDMC-SMEDDS	$2.20 \pm 0.16^*$	5.04 ± 0.39	$1.64 \pm 0.33^*$	0.250 ± 0.00	372.88

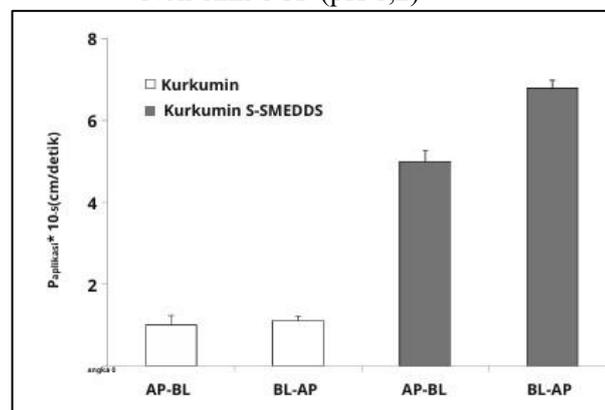
* $p < 0.05$, dibandingkan dengan BDMC bebas

Menurut penelitian Jaisamut *et al* (2018) yang membahas mengenai upaya meningkatkan bioavailabilitas oral kurkumin menggunakan Supersaturasi *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (S-SMEDDS) dengan menggabungkan polimer hidrofobik. Formulasi SSMEDDS yang dioptimalkan terdiri 55% surfaktan, 40% minyak, dan 5% Eudragit W PO dengan konsentrasi kurkumin 44,4 mg/g. Uji presipitasi menunjukkan bahwa S-SMEDDS kurkumin lebih efektif dalam menghambat presipitasi kurkumin dalam cairan lambung simulasi dibandingkan dengan menghambat presipitasi kurkumin dalam cairan lambung simulasi dibandingkan dengan SMEDDS biasa dan suspensi kurkumin dalam air. Hasilnya menunjukkan bahwa ukuran droplet rata-rata dari S-SMEDDS Kurkumin adalah sebesar $21,6 \pm 0,1 \text{ nm}$ lebih kecil dibandingkan SMEDDS biasa ($28 \pm 0,3 \text{ nm}$). S-SMEDDS kurkumin menunjukkan penurunan toksisitas sel CaCO-2 tiga kali lipat dibandingkan dengan SMEDDS kurkumin karena efek toksik surfaktan yang lebih rendah. Selain itu, permeabilitas absortif kurkumin dalam S-SMEDDS melintasi monolayer CaCO-2 secara signifikan lebih tinggi 5 kali lipat dibandingkan kurkumin yang tidak diformulasikan. Selanjutnya dilakukan juga studi *in vivo* pada tikus yang menunjukkan adanya peningkatan absorpsi kurkumin sebesar 1,22 kali

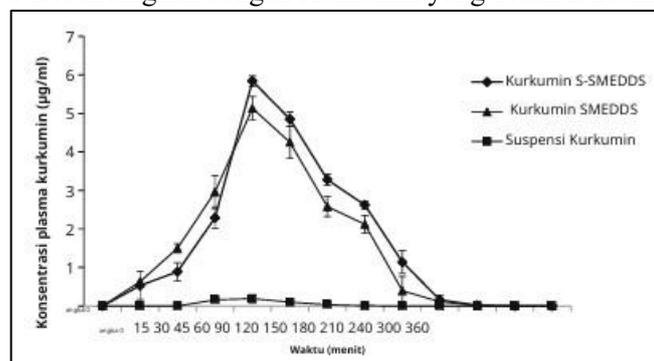
lipat dibandingkan dengan SMEDDS dan 53,14 kali lipat dibandingkan suspensi air (Jaisamut *et al.*, 2018).



Gambar 7. Studi Presipitasi Kurkumin S-SMEDDS dan Kurkumin SMEDDS dalam Kondisi Non-sink SGF (pH 1,2)



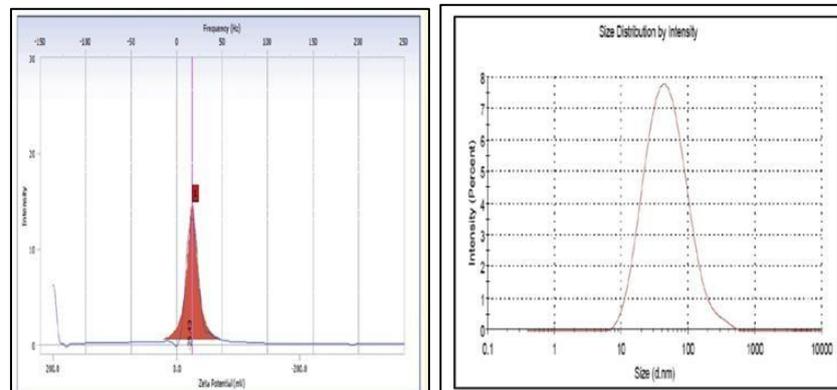
Gambar 6. Pengangkutan Dua Arah Melintasi Lapisan Tunggal Caco-2 dari Kurkumin SSMEDDS Dibandingkan dengan Kurkumin yang Tidak Diformulasikan.



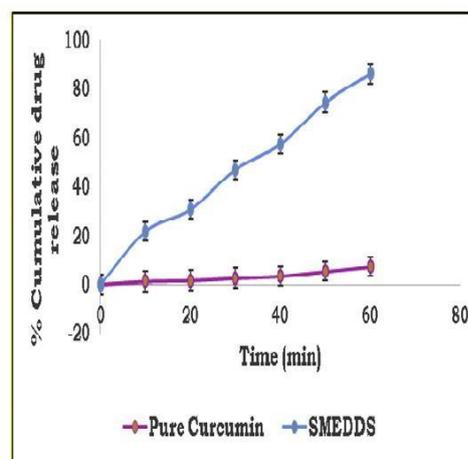
Gambar 7. Profil Konsentrasi Plasma-Waktu Kurkumin S-SMEDDS Dibandingkan dengan Kurkumin SMEDDS dan Suspensi Kurkumin setelah Pemberian Dosis Tunggal Oral Kurkumin 50 mg/kg.

Dikutip dari penelitian Aswar *et al.* (2020) yang membahas mengenai sistem SMEDDS kurkumin dalam mengurangi depresi pada tikus yang menjalani operasi bulbektomi olfaktorius. Formulasi dioptimalkan dengan uji kelarutan dan diagram fase pseudo ternary. Hewan uji diacak ke dalam 8 kelompok sebagai hewan normal, kontrol (zat pembawa 10 ml/kg, diberikan per oral), kurkumin murni (10, 20, 40 mg/kg, po), dan kurkumin SMEDDS (10, 20, 40 mg/kg, po). Setelah 14 hari pengobatan masing-masing, parameter perilaku seperti uji lapangan terbuka (OFT), hitungan ambulasi, dan respons penghindaran pasif (PAR) dievaluasi. Berdasarkan penelitian didapatkan hasil bahwa formulasi optimal yang digunakan terdiri dari

asam oleat (fase minyak), tween 80 (surfaktan) dan propilen glikol (ko-surfaktan) menghasilkan potensi zeta sebesar $-25,43 \pm 0,937$ mV dan memiliki ukuran globul sebesar $44,13 \pm 0,695$ nm (Aswar *et al.*, 2020).



Gambar 8. Zeta Potensial dan Analisis Ukuran Partikel Kurkumin SMEDDS



Gambar 9. Grafik Persentase Pelepasan Obat Kumulatif

Pergerakan hewan di area sentral frekuensi dan waktu yang dihabiskan di area sentral berkurang pada kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok normal. Perlakuan dengan kurkumin murni (10 dan 20 mg/kg) tidak meningkatkan hal yang sama secara signifikan; sedangkan peningkatan signifikan dalam frekuensi dan durasi dicatat dalam kelompok kurkumin SMEDDS (20 dan 40 mg/kg). Penurunan signifikan dalam frekuensi area perifer juga terlihat pada kelompok kurkumin SMEDDS (10,20,40 mg/kg). Hasil perhitungan ambulasi dengan aktofotometer menunjukkan terjadi peningkatan pergerakan hewan pada kelompok kurkumin murni dan kurkumin SMEDDS serta terjadi penurunan kadar kortisol yang signifikan pada kedua kelompok perlakuan. Oleh karena itu, dapat disimpulkan jika SMEDDS kurkumin mampu meningkatkan permeabilitas otak dan aktivitas biologis dibandingkan dengan kurkumin murni sehingga dapat meningkatkan penyerapan oral dan memperbaiki bioavailabilitas kurkumin (Aswar *et al.*, 2020).

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil tinjauan literatur yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa baik formulasi *Self-Microemulsifying Drug Delivery System* (SMEDDS) dan S-SMEDDS efektif dalam meningkatkan bioavailabilitas oral dan kelarutan senyawa kurkumin. SMEDDS merupakan campuran yang tersusun dari minyak, surfaktan dan ko-surfaktan yang diaduk

perlahan dan diikuti pengenceran media berair dapat membentuk mikroemulsi minyak/air yang bening. Evaluasi sediaan SMEDDS kurkumin dilakukan dengan berbagai parameter seperti menilai ukuran partikel (droplet), efisiensi penjeratan, morfologi, pelepasan obat dan pengujian stabilitas, serta hasil uji *in vivo* dan *in vitro*.

SARAN

Saran yang dapat diberikan kepada peneliti lainnya yakni pentingnya mempelajari dan mempersiapkan komponen utama penyusun SMEDDS agar dapat membantu peneliti memilih eksipien yang paling tepat untuk penelitian mereka. Selain itu, komponen yang baik akan menghasilkan sediaan yang stabil secara fisik dan kimia serta stabil selama masa pakai dan penyimpanan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada teman, keluarga dan seluruh panitia penyelenggara WSNF 2024 yang menyediakan wadah untuk mempublikasikan *artikel narrative review* ini. Penulis berharap semoga artikel ini dapat memberikan manfaat bagi seluruh pembaca.

DAFTAR PUSTAKA

- Aswar, M., Bhalekar, M., Trimukhe, A., & Aswar, U. (2020). Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) of curcumin attenuates depression in olfactory bulbectomized rats. *Heliyon*, 6(8), e04482. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04482>
- Bahadur, S., Yadu, K., Baghel, P., Naurange, T., & Sahu, M. (2020). Review of formulation and evaluation of self-micro emulsifying drug delivery system (SMEDDS). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 0(4 (26)), 25–35. <https://doi.org/10.15587/25194852.2020.210825>
- Jaisamut, P., Wiwattanawongsa, K., Graidist, P., Sangsen, Y., & Wiwattanapattee, R. (2018). Enhanced Oral Bioavailability of Curcumin Using a Supersaturatable SelfMicroemulsifying System Incorporating a Hydrophilic Polymer; In Vitro and In Vivo Investigations. *AAPS PharmSciTech*, 19(2), 730–740. <https://doi.org/10.1208/s12249017-0857-3>
- Kesarwani, K., & Gupta, R. (2013). Bioavailability enhancers of herbal origin: An overview. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(4), 253–266. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60060-X](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60060-X)
- Liu, J., Wang, Q., Omari-Siaw, E., Adu-Frimpong, M., Liu, J., Xu, X., & Yu, J. (2020). Enhanced oral bioavailability of Bisdemethoxycurcumin-loaded self-microemulsifying drug delivery system: Formulation design, in vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 590, 119887. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119887>
- Ma, Y., Liu, Y., Zhang, Z., & Yang, G. (2019). Significance of complement system in ischemic stroke: A comprehensive review. *Aging and Disease*, Query date: 2024-09-27 15:49:46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6457046/>

- Sha, K., Ma, Q., Veroniaina, H., Qi, X., Qin, J., & Wu, Z. (2021). Formulation optimization of solid self-microemulsifying pellets for enhanced oral bioavailability of curcumin. *Pharmaceutical Development and Technology*, 26(5), 549–558. <https://doi.org/10.1080/10837450.2021.1899203>
- Vijayan, U. K., Varakumar, S., Sole, S., & Singhal, R. S. (2020). Enhancement of loading and oral bioavailability of curcumin loaded self-microemulsifying lipid carriers using *Curcuma* oleoresins. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(6), 889–898. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1762201>
- Zick, S. M., Djuric, Z., Ruffin, M. T., Litzinger, A. J., Normolle, D. P., Alrawi, S., Feng, M. R., & Brenner, D. E. (2008). Pharmacokinetics of 6-Gingerol, 8-Gingerol, 10-Gingerol, and 6-Shogaol and Conjugate Metabolites in Healthy Human Subjects. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 17(8), 1930–1936. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2934>