



Compatibility Study of Curcumin with Effervescent Base Excipients

Rival Ferdiansyah, Siti Aisyah Mega Juliati, Yeyet Cahyati, Wiwin Winingsih, Revika Rachmaniar*

Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, Jl. Soekarno-Hatta No.354, Batununggal, Kec. Bandung Kidul, Kota Bandung, Jawa Barat 40266, Indonesia

*Corresponding author: Revika Rachmaniar (revikarachmaniar@stfi.ac.id)

ARTICLE HISTORY

Received: 10 June 2025

Revised: 17 June 2025

Accepted: 9 July 2025

Abstract

Curcumin is an active compound with various pharmacological benefits; however, its limited water solubility poses challenges in pharmaceutical formulation development, particularly when using effervescent bases. This study aimed to evaluate potential incompatibilities between curcumin and several effervescent excipients, namely citric acid, tartaric acid, and sodium bicarbonate. The research methods included homogeneity testing, organoleptic evaluation, microscopic examination, moisture content analysis (LOD), crystallinity assessment, and thermal characterization. Mixtures were prepared in a 1:1 ratio using a mixer for 10 minutes at 60 rpm. Results demonstrated variations in homogeneity, physical changes, moisture content, and thermal characteristics among different combinations. Overall, curcumin mixtures with tartaric acid and sodium bicarbonate exhibited relatively good stability compared to mixtures containing citric acid, which showed several changes during storage. The study concluded that tartaric acid represents the most compatible effervescent base for curcumin formulations, while citric acid demonstrated potential incompatibility.

Keywords: compatibility, curcumin, effervescent base, excipients, incompatibility

Studi Kompatibilitas Kurkumin terhadap Eksipien Basis *Effervescent*

Abstrak

Kurkumin merupakan senyawa aktif yang memiliki berbagai manfaat farmakologis, namun keterbatasan kelarutannya dalam air menjadi pertimbangan dalam pengembangan sediaan, salah satunya dengan menggunakan basis *effervescent*. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi inkompatibilitas antara kurkumin dan beberapa eksipien *effervescent*, yaitu asam sitrat, asam tartrat, dan natrium bikarbonat. Metode penelitian meliputi uji homogenitas, organoleptik, mikroskopik, kadar air (LOD), kristalinitas, dan sifat termal. Campuran dibuat dengan perbandingan 1:1 menggunakan mixer selama 10 menit dengan kecepatan 60 rpm. Hasil menunjukkan adanya variasi dalam homogenitas, perubahan fisik, kadar air, dan karakteristik termal pada masing-masing campuran. Secara umum, campuran kurkumin dengan asam tartrat dan natrium bikarbonat menunjukkan kestabilan yang relatif baik dibandingkan dengan campuran yang mengandung asam sitrat, yang menunjukkan beberapa perubahan selama penyimpanan. Kesimpulan penelitian menunjukkan bahwa asam

tartrat merupakan basis *effervescent* yang paling kompatibel untuk formulasi sediaan kurkumin, sedangkan asam sitrat menunjukkan potensi inkompatibilitas.

Kata kunci: basis *effervescent*, eksipien, inkompatibilitas, kompatibilitas, kurkumin

Pendahuluan

Kurkumin merupakan senyawa bioaktif utama dari rimpang *Curcuma longa* L. yang memiliki berbagai aktivitas farmakologis seperti anti-inflamasi, antioksidan, antikanker, dan antimikroba.¹ Meskipun memiliki potensi terapeutik yang menjanjikan, kurkumin menghadapi tantangan dalam pengembangan sediaan farmasi karena kelarutan yang sangat rendah dalam air (11 ng/mL) dan bioavailabilitas oral yang buruk.² Keterbatasan ini mengharuskan pengembangan strategi formulasi yang dapat meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas kurkumin.

Sistem *effervescent* merupakan salah satu pendekatan menarik untuk mengatasi masalah kelarutan kurkumin. Sediaan *effervescent* bekerja melalui reaksi asam-basa yang menghasilkan gas CO₂ ketika berkontak dengan air, sehingga meningkatkan luas permukaan kontak dan mempercepat disolusi zat aktif.³ Komponen utama formulasi *effervescent* meliputi sumber asam (asam sitrat, asam tartrat) dan sumber basa (natrium bikarbonat), namun pemilihan eksipien yang tepat sangat penting karena dapat mempengaruhi stabilitas produk.⁴

Inkompatibilitas obat-eksipien merupakan interaksi yang tidak diinginkan antara zat aktif dengan eksipien yang dapat mengakibatkan perubahan sifat fisik, kimia, atau farmakologis produk.⁵ Studi kompatibilitas kurkumin dengan eksipien *effervescent* masih sangat terbatas, padahal evaluasi ini penting untuk memastikan kualitas dan stabilitas produk. Penelitian sebelumnya lebih fokus pada sistem penghantaran obat lainnya seperti nanopartikel dan liposom,⁶ sehingga diperlukan penelitian komprehensif tentang interaksi kurkumin dengan komponen *effervescent*.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kompatibilitas kurkumin dengan tiga eksipien *effervescent* utama (asam sitrat, asam tartrat, dan natrium bikarbonat) menggunakan pendekatan multi-analitik meliputi uji homogenitas, analisis termal (DSC), difraksi sinar-X (XRD), dan karakterisasi fisik. Dihipotesiskan bahwa tingkat kompatibilitas akan berbeda antar eksipien berdasarkan sifat higroskopisitas dan reaktivitasnya. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan rekomendasi eksipien yang tepat untuk pengembangan formulasi *effervescent* kurkumin yang stabil dan berkualitas.

Metode

Alat

Differential Scanning Calorimetry (Shimadzu® DSC-60 Plus, Jepang), *X-Ray Diffraction* (PANalytical® X'Pert PRO PW3040/x0, England), *Fourier Transform Infrared* (Thermo Scientific® Nicolet Is10 ATR Smart iTR, USA), spektrofotometer UV-Vis (Thermo Scientific® Genesys-150, USA), timbangan analitik (OHAUS® PAJ1003CN Carat Series, USA), *moisture analyzer* (Precisa® XM 60, Swiss), mikroskop binokuler (Yazumi BN 107, China), mikropipet (DLAB®, China), sonikator (Elma® Elmasonic S 30 H, Germany), *vacuum pump* (Gast® Manufacturing, China), dan alat-alat gelas (Iwaki®) sebagai pendukung penelitian.

Bahan

Kurkumin kemurnian >70% (Lembaga KI dan Hilirisasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia), asam sitrat (*Shandong Ensign Industry CO., LTD*), asam tartrat (*Justus Kimiaraya*), natrium bikarbonat (*Inner Mongolia Ihjuchem Industrial CO., LTD*), metanol pro analisis (*Merck*), dan akuades (Brataco®).

Prosedur

Preparasi

Sampel yang diuji berupa campuran kurkumin dengan tiga jenis basis *effervescent*, yaitu natrium bikarbonat, asam sitrat, dan asam tartrat dengan perbandingan 1:1 (b/b). Masing-masing bahan ditimbang secara akurat, kemudian dimasukkan ke dalam vial kaca. Campuran sampel selanjutnya dihomogenkan menggunakan mixer selama 10 menit dengan kecepatan 60 rpm.

Uji Homogenitas dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis

Penetapan panjang gelombang kurkumin dilakukan dengan mengukur larutan baku kurkumin konsentrasi 3 ppm pada rentang panjang gelombang 200–800 nm dan dilakukan proses *scanning*. Panjang gelombang maksimum kurkumin yang diperoleh digunakan sebagai dasar pembuatan kurva baku. Larutan baku dibuat dalam seri pengenceran dengan konsentrasi 2, 3, 4, 5, 6, dan 7 ppm, kemudian diukur absorbansi masing-masing larutan pada panjang gelombang maksimum yang telah diperoleh.⁷

Analisis sampel dilakukan dengan menimbang masing-masing sebanyak 10 mg dari bagian atas, tengah, dan bawah vial. Campuran kurkumin dan eksipien kemudian dilarutkan dengan metanol pro analisis sebanyak 25 mL sehingga diperoleh konsentrasi teoritis kurkumin 200 ppm. Setiap larutan diukur absorbansinya pada panjang gelombang 420 nm. Pengujian dilakukan secara tripikat dan dihitung nilai rata-ratanya. Kadar kurkumin dihitung menggunakan persamaan regresi linier dari kurva baku.⁸

Pengamatan secara Organoleptik

Pengamatan organoleptik dilakukan selama 8 minggu dengan interval pengamatan setiap minggu. Parameter yang diamati meliputi perubahan warna, aroma, dan bentuk fisik campuran selama periode penyimpanan. Sampel disimpan pada suhu ruang dalam kondisi terlindung dari cahaya, dan setiap perubahan yang terjadi didokumentasikan secara sistematis.⁹

Pengamatan secara Mikroskopik

Pengamatan mikroskopik dilakukan selama 8 minggu menggunakan mikroskop binokuler pada perbesaran 40×. Parameter yang diamati meliputi morfologi dan karakteristik fisik dari eksipien tunggal, kurkumin tunggal, dan campuran kurkumin-eksipien. Pengamatan dilakukan setiap minggu untuk mengidentifikasi perubahan struktur partikel dan interaksi fisik yang terjadi selama periode penyimpanan.¹⁰

Uji LOD (*Loss On Drying*)

Pengujian dilakukan menggunakan metode gravimetri dengan alat *Moisture Analyzer* pada suhu 105°C dan bobot sampel 3 g. Sampel dipanaskan hingga mencapai bobot konstan, dan persentase kehilangan bobot dihitung sebagai nilai LOD.¹¹

Analisis Kristalinitas dengan menggunakan XRD

Setiap sampel tunggal (kurkumin, asam sitrat, asam tartrat, dan natrium bikarbonat) ditimbang sebanyak 1000 mg sebagai kontrol, kemudian sampel campuran

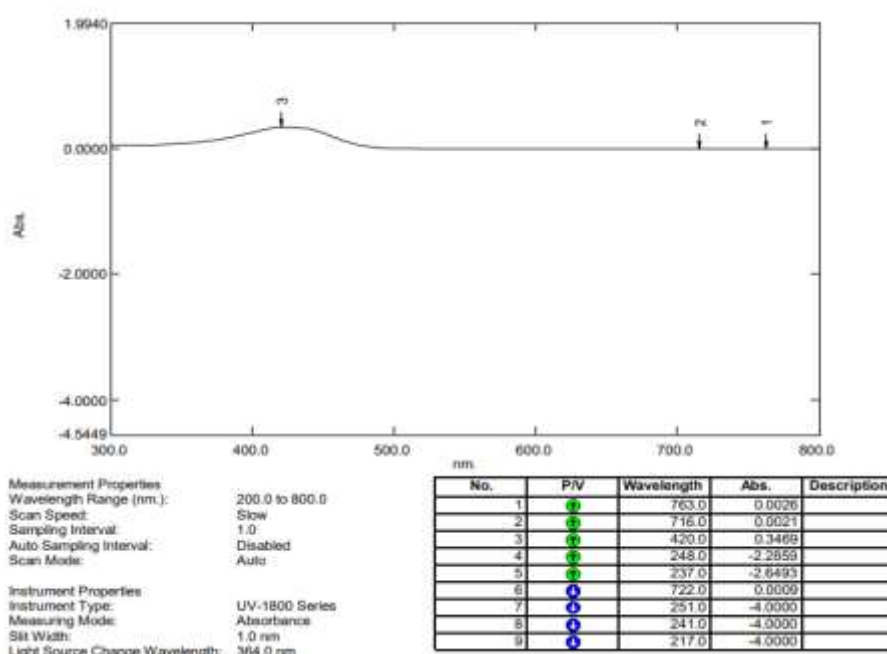
(kurkumin+eksipien) yang telah dihomogenkan juga ditimbang sebanyak 1000 mg untuk setiap formula. Analisis difraksi sinar-X dilakukan menggunakan difraktometer dengan rentang sudut difraksi 2θ sebesar $10-60^\circ$, tegangan 40 kV, arus 30 mA, dan sumber radiasi $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). Difraktogram yang diperoleh dari sampel campuran dibandingkan dengan difraktogram senyawa tunggal untuk mengidentifikasi perubahan pola kristalinitas dan kemungkinan terbentuknya fase kristal baru setelah pencampuran.¹²

Analisis Termal dengan menggunakan DSC

Setiap sampel tunggal (kurkumin, asam sitrat, asam tartrat, dan natrium bikarbonat) ditimbang sebanyak 50 mg sebagai kontrol, kemudian sampel campuran (kurkumin+eksipien) yang telah dihomogenkan juga ditimbang sebanyak 50 mg untuk setiap formulasi. Analisis termal dilakukan menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) pada rentang suhu $25-400^\circ\text{C}$ dengan laju pemanasan $10^\circ\text{C}/\text{menit}$ dalam atmosfer nitrogen. Termogram yang diperoleh dari sampel campuran dibandingkan dengan termogram senyawa tunggal untuk mengidentifikasi perubahan titik leleh, transisi fase, dan kemungkinan interaksi termal antara kurkumin dengan eksipien setelah pencampuran.¹⁰

Hasil

Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimum pada Kurkumin

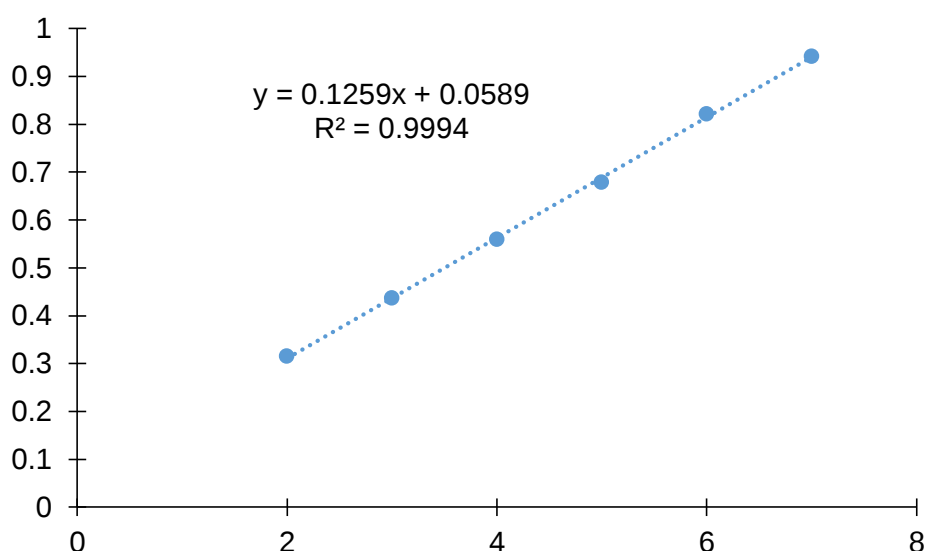


Gambar 1. Hasil penentuan panjang gelombang kurkumin

Hasil Pembuatan Kurva Baku Kurkumin

Tabel 1. Konsentrasi dan Hasil Absorbansi Pembuatan Kurva Baku Kurkumin

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
2	0,315 ± 0,001
3	0,437 ± 0,004
4	0,559 ± 0,001
5	0,679 ± 0,006
6	0,821 ± 0,007
7	0,942 ± 0,001



Gambar 2. Kurva baku kurkumin

Hasil Uji Homogenitas Sampel

Tabel 2. Hasil Uji Homogenitas Sampel

Sampel	Konsentrasi Terukur (mg) ± SD	RSD (%)	Recovery (%)
K+AS (A)	3,28 ± 0,05	1,42	65,57
K+AS (T)	5,57 ± 0,04	0,72	111,32
K+AS (B)	4,80 ± 0,04	0,83	95,91
Rata-rata	4,55 ± 1,01	0,99	90,93
K+AT (A)	4,78 ± 0,05	1,00	95,59
K+AT (T)	4,71 ± 0,02	0,51	94,22
K+AT (B)	4,69 ± 0,04	0,93	93,85
Rata-rata	4,73 ± 0,05	0,81	94,55
K+NB (A)	5,09 ± 0,02	0,48	101,79
K+NB (T)	5,14 ± 0,02	0,32	102,74
K+NB (B)	5,13 ± 0,03	0,54	102,58
Rata-rata	5,12 ± 0,03	0,45	102,37

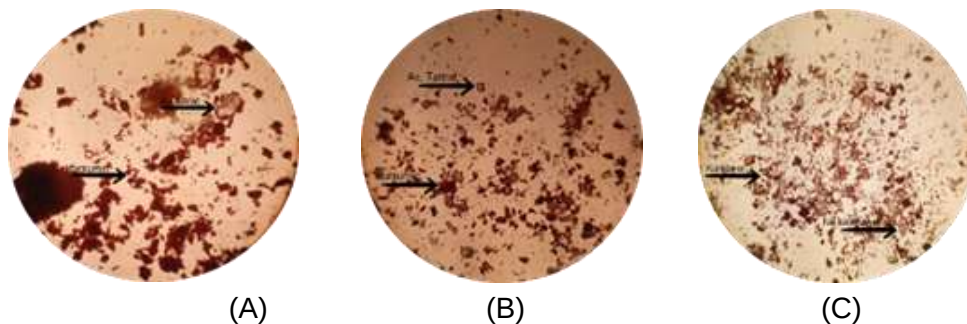
Keterangan : K = Kurkumin
AS = Asam sitrat
AT = Asam tartrat
NB = Natrium bikarbonat
A = titik katas
T = titik Tengah
B = titik bawah

Hasil Pengamatan Organoleptik

Tabel 3. Hasil Pengamatan Organoleptik Sampel Campuran Kurkumin dan Eksipien Basis *Effervescent*

Sampel	Pengamatan	Minggu Ke-								
		0	1	2	3	4	5	6	7	8
K+AS	Warna	+	+	++	++	++	++	++	++	++
	Aroma	√	√	-	-	-	-	-	-	-
	Bentuk	PB	M	M	M	M	M	M	PB	PB
K+AT	Warna	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Aroma	√	√	-	-	-	-	-	-	-
	Bentuk	S	S	S	S	S	S	S	S	S
K+NB	Warna	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	Aroma	√	√	-	-	-	-	-	-	-
	Bentuk	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Keterangan	: K	= Kurkumin				+++	= Jingga Gelap			
	AS	= Asam sitrat				√	= Bau Khas Kunyit			
	AT	= Asam tartrat				-	= Tidak Berbau			
	NB	= Natrium Bikarbonat				S	= Serbuk			
	+	= Jingga Terang				PB	= Partikel Besar			
	++	= Jingga Sedikit Gelap				M	= Menggumpal			

Hasil Pengamatan Mikroskopik



Gambar 3. Hasil pengamatan mikroskopik (A) K+AS ; (B) K+AT; (C) K+NB

Hasil Uji *Lost on Drying*

Tabel 4. Hasil Pengujian LOD Sampel Campuran Kurkumin dengan Masing-Masing Basis *Effervescent* Setelah Proses Pencampuran

Sampel	Rata-Rata LOD (%) ± SD
K	1,53 ± 0,00
AS	1,70 ± 0,06
AT	8,22 ± 0,07
NB	1,23 ± 0,09
K+AS	3,62 ± 0,27
K+AT	5,42 ± 0,23
K+NB	1,32 ± 0,16

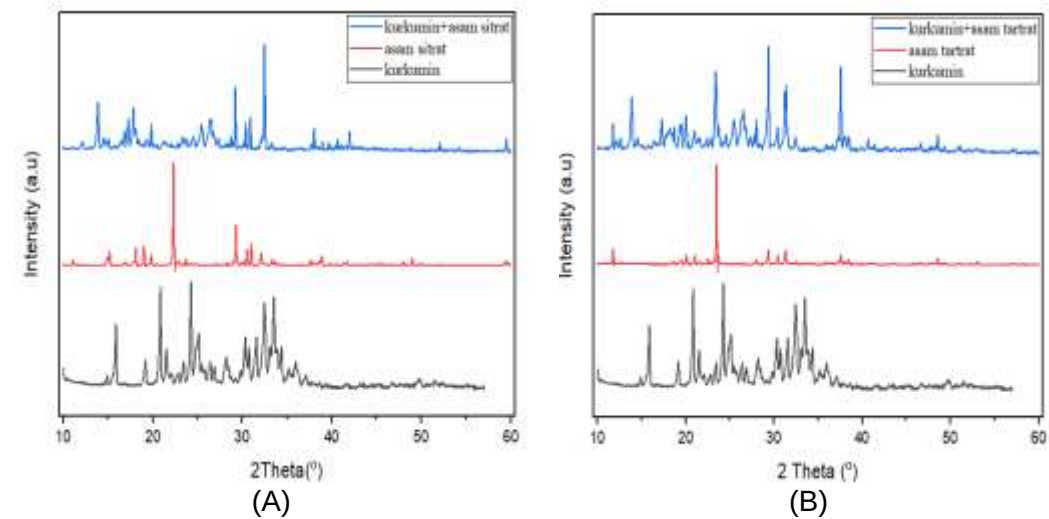
Keterangan : K = Kurkumin
AS = Asam sitrat
AT = Asam tartrat
NB = Natrium bikarbonat

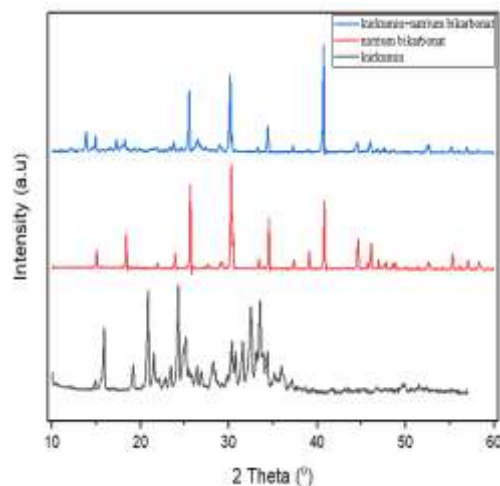
Hasil Analisis Kadar menggunakan Spektrofotometer UV-Vis

Tabel 5. Hasil Penetapan Kadar Sampel Campuran Kurkumin dengan Basis Sediaan *Effervescent*

Sampel	Rata-Rata Konsentrasi Terukur (mg) ± SD	RSD (%)	Recovery (%)
K+AS	6,43 ± 0,01	0,17	128,30
K+AT	4,91 ± 0,02	0,34	98,16
K+NB	4,91 ± 0,01	0,15	98,11

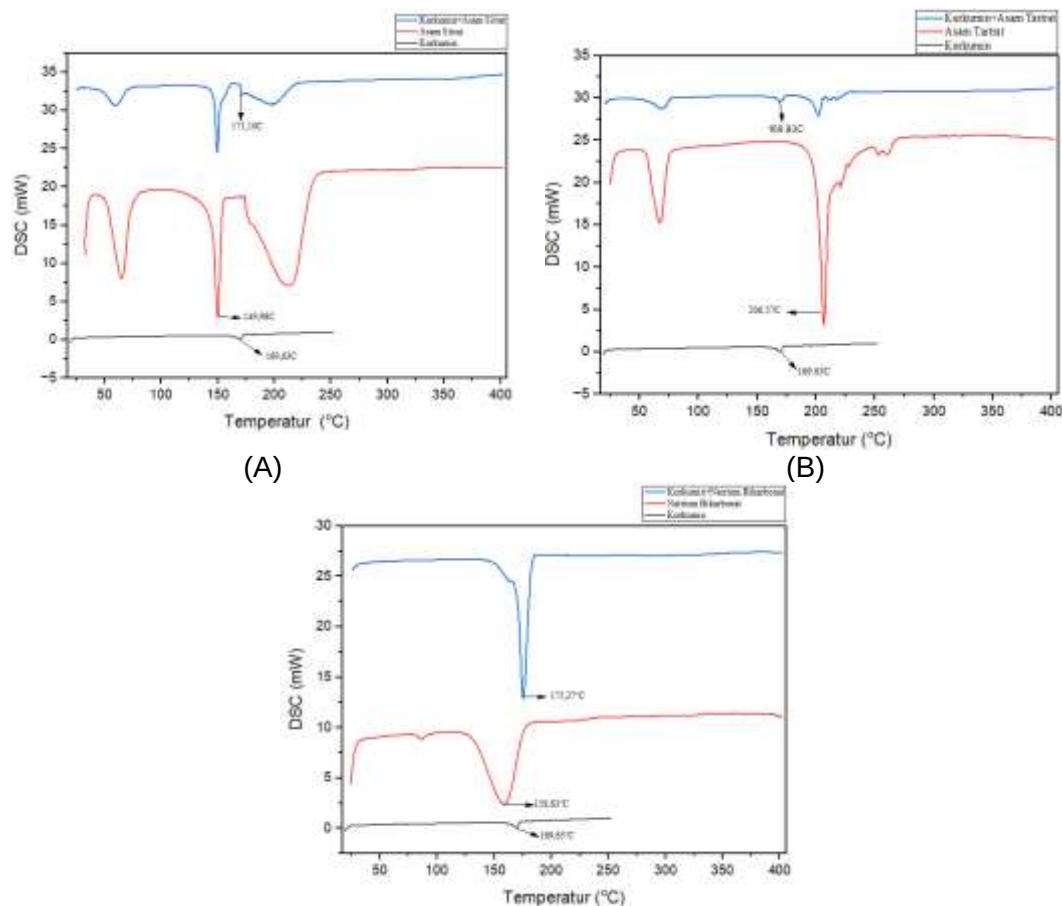
Hasil Analisis Kristalinitas menggunakan XRD





Gambar 4. Difraktogram hasil analisis kristalinitas sampel kurkumin dengan basis *effervescent* (A) K, AS, dan K+AS; (B) K, AT, dan K+AT; dan (C) K, NB, dan K+NB

Hasil Analisis Termal menggunakan DSC



Gambar 5. Termogram hasil analisis termal sampel kurkumin dengan basis *effervescent* (A) K+AS, AS dan K; (B) K,+AT, AT dan K; dan (C) K+NB, NB dan K

Pembahasan

Karakterisasi Spektrofotometri dan Validasi Metode Analitik

Penetapan panjang gelombang maksimum kurkumin pada 420 nm yang ditampilkan dalam Gambar 1 memberikan dasar yang kuat untuk analisis kuantitatif dalam penelitian ini. Hasil ini menunjukkan konsistensi dengan literatur yang ada, dimana Priyadarsini¹³ melaporkan absorpsi maksimum kurkumin pada rentang 420-430 nm dalam pelarut polar. Secara struktural, kemampuan absorpsi kurkumin pada daerah sinar tampak disebabkan oleh transisi elektronik $\pi \rightarrow \pi^*$ yang difasilitasi oleh adanya gugus kromofor (sistem ikatan rangkap terkonjugasi) dan gugus auksokrom (metoksi dan hidroksil) yang memperpanjang konjugasi dan menggeser absorpsi ke panjang gelombang yang lebih tinggi.¹⁴

Data kurva baku yang disajikan dalam Tabel 1 dan Gambar 2 menunjukkan linearitas yang sangat baik dengan koefisien korelasi (r^2) = 0,9994, yang memenuhi kriteria minimum untuk validasi metode analitik farmasi ($r^2 \geq 0,999$) menurut pedoman ICH Q2(R1).¹⁵ Persamaan regresi $y = 0,1259x + 0,0589$ menunjukkan sensitivitas yang memadai dengan nilai slope yang konsisten, mengindikasikan tidak adanya interferensi spektral yang signifikan dari eksipien pada panjang gelombang kerja. Validitas metode ini menjadi prasyarat untuk evaluasi homogenitas dan stabilitas yang akurat dalam studi kompatibilitas.¹⁶

Evaluasi Homogenitas dan Distribusi Kurkumin dalam Campuran

Analisis homogenitas menggunakan parameter RSD dan *recovery* yang ditampilkan dalam Tabel 2 mengungkapkan perbedaan fundamental dalam perilaku pencampuran kurkumin dengan berbagai eksipien *effervescent*. Hasil ini memberikan wawasan penting tentang interaksi fisik awal yang terjadi selama proses pencampuran, yang dapat menjadi indikator awal kompatibilitas jangka panjang.¹⁷

Sampel K+AT menunjukkan homogenitas yang sangat baik dengan nilai RSD rata-rata 0,81% dan *recovery* yang seragam (94,22-95,59%), memenuhi kriteria ketat untuk campuran farmasi homogen (RSD $\leq 2\%$ dan *recovery* 95-105%) sebagaimana ditetapkan oleh Nugraha *et al.*⁷. Konsistensi nilai *recovery* di tiga titik sampling yang berbeda mengindikasikan distribusi kurkumin yang seragam dalam matriks asam tartrat, menunjukkan kompatibilitas fisik yang baik antara kedua komponen.¹⁸

Demikian pula, sampel K+NB menunjukkan karakteristik homogenitas yang sangat baik dengan RSD rata-rata 0,45% dan *recovery* yang konsisten tinggi (101,79-102,74%). Sedikit peningkatan *recovery* di atas 100% masih dalam batas dapat diterima dan mungkin disebabkan oleh efek matriks yang minimal atau variasi analitik yang wajar.

Sebaliknya, sampel K+AS menunjukkan ketidakhomogenan yang signifikan dengan variasi *recovery* yang ekstrem dari 65,57% pada bagian atas hingga 111,32% pada bagian tengah vial. Fenomena ini dapat dijelaskan melalui prinsip-prinsip fisikokimia pencampuran serbuk yang dikemukakan oleh Bridgwater.¹⁹ Perbedaan signifikan dalam ukuran partikel, densitas, dan sifat permukaan antara kurkumin dan asam sitrat dapat menyebabkan segregasi gravitasi selama dan setelah proses pencampuran.

Lebih lanjut, sifat higroskopik asam sitrat yang tinggi²⁰ dapat menyebabkan pembentukan agregat lokal melalui jembatan cair yang terbentuk dari absorpsi kelembapan udara. Mekanisme ini menghasilkan distribusi yang tidak homogen dimana konsentrasi kurkumin bervariasi secara signifikan dalam volume campuran yang sama, sebagaimana terlihat dari perbedaan *recovery* yang drastis antar titik sampling.²¹

Perubahan Karakteristik Organoleptik sebagai Indikator Degradasi

Pengamatan organoleptik selama 8 minggu penyimpanan yang didokumentasikan dalam Tabel 3 memberikan informasi berharga tentang stabilitas fisik dan kimia campuran dalam kondisi penyimpanan normal. Data ini menunjukkan pola degradasi yang berbeda-beda, mengindikasikan tingkat kompatibilitas yang bervariasi antar formulasi.²²

Hilangnya aroma khas kunyit yang terjadi pada semua sampel setelah minggu ke-2 dapat dikaitkan dengan volatilisasi komponen aromatik minor dalam ekstrak kurkumin. Sharma *et al.*²³ mengidentifikasi bahwa ekstrak kurkumin mengandung senyawa volatil seperti α -turmerone, β -turmerone, dan ar-turmerone yang memberikan aroma karakteristik namun mudah menguap pada kondisi penyimpanan normal. Fenomena ini konsisten dengan studi Anand *et al.*² yang melaporkan bahwa komponen volatil kurkumin memiliki stabilitas yang terbatas dalam kondisi penyimpanan konvensional.

Perubahan warna yang diamati menunjukkan pola yang lebih diskriminatif antar formulasi. Sampel K+AS mengalami perubahan warna progresif dari jingga terang menjadi jingga gelap mulai minggu ke-2, yang mengindikasikan degradasi oksidatif kurkumin. Menurut Tonnesen *et al.*,²⁴ kurkumin rentan terhadap degradasi oksidatif yang dipercepat oleh kondisi asam, menghasilkan produk degradasi seperti vanillin, ferulic acid, dan feruloyl methane yang memiliki warna lebih gelap.

Sampel K+NB juga menunjukkan perubahan warna menjadi jingga gelap, namun tanpa disertai perubahan bentuk fisik yang signifikan. Ini dapat dikaitkan dengan degradasi alkaline kurkumin, dimana kondisi basa yang diciptakan oleh natrium bikarbonat dapat mengkatalisis autooksidasi kurkumin melalui mekanisme yang berbeda dari degradasi asam.²⁵ Nasser²⁶ melaporkan bahwa kurkumin dalam kondisi basa dapat mengalami dekomposisi melalui jalur hidrolisis yang menghasilkan produk degradasi dengan profil warna yang berbeda.

Sebaliknya, sampel K+AT menunjukkan stabilitas warna yang superior, mempertahankan warna jingga terang selama periode pengamatan. Stabilitas ini mengindikasikan bahwa asam tartrat tidak mengkatalisis degradasi oksidatif kurkumin secara signifikan, kemungkinan karena keasaman yang lebih moderat dan tidak adanya efek katalitik spesifik.²⁷

Perubahan bentuk fisik yang paling signifikan terjadi pada sampel K+AS, dimana terbentuk partikel besar dan penggumpalan mulai minggu ke-1 yang berkembang menjadi agregat yang signifikan pada minggu-minggu berikutnya. Fenomena ini berkorelasi kuat dengan data homogenitas dan dapat dijelaskan melalui mekanisme yang kompleks melibatkan absorpsi kelembapan, pembentukan jembatan cair, dan rekristalisasi.²⁸

Bukti Mikroskopik Interaksi Fisik Antar Komponen

Pengamatan mikroskopik yang ditampilkan dalam Gambar 3 memberikan bukti visual langsung tentang interaksi fisik yang terjadi antara kurkumin dan eksipien *effervescent*. Analisis mikroskopik merupakan alat diagnostik yang powerful dalam studi kompatibilitas karena dapat mengungkapkan perubahan morfologi yang tidak terdeteksi oleh metode analitik lainnya.²⁹

Gambar 3A menunjukkan pembentukan agregat yang signifikan pada sampel K+AS, dimana partikel-partikel individual bergabung membentuk struktur yang lebih besar dan kompak. Fenomena ini sejalan dengan temuan Chen & Subirade²¹ yang melaporkan bahwa interaksi elektrostatis antara senyawa organik dengan asam dapat menyebabkan agregasi partikel melalui mekanisme *bridging* dan *charge neutralization*.

Dalam konteks sistem K+AS, pembentukan agregat dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme simultan. Pertama, perbedaan muatan permukaan antara kurkumin (yang bersifat amfoterik) dan asam sitrat (bermuatan negatif) dalam kondisi

lembab dapat menciptakan gaya tarik elektrostatik.³⁰ Kedua, kemampuan asam sitrat untuk membentuk jembatan hidrogen dengan gugus hidroksil dan karbonil kurkumin dapat memfasilitasi agregasi.³¹ Ketiga, sifat higroskopik asam sitrat menyebabkan absorpsi kelembapan yang menciptakan mikrolingkungan basah yang memfasilitasi interaksi molekuler.³²

Sebaliknya, Gambar 3B dan 3C menunjukkan stabilitas mikroskopik yang sangat baik untuk sampel K+AT dan K+NB. Partikel-partikel individual tetap mempertahankan morfologi aslinya tanpa agregasi yang signifikan selama periode pengamatan. Stabilitas ini mengindikasikan kompatibilitas fisik yang baik dan tidak adanya interaksi merugikan yang dapat menyebabkan perubahan struktur fisik.³³

Stabilitas mikroskopik K+AT dapat dikaitkan dengan sifat fisikokimia asam tartrat yang lebih kompatibel dengan kurkumin. Asam tartrat memiliki higroskopisitas yang lebih rendah dibandingkan asam sitrat dan struktur molekuler yang memberikan interaksi yang lebih lemah dengan kurkumin, sehingga tidak memicu agregasi partikel. Xie *et al.*³⁴ melaporkan bahwa interaksi yang lemah antara kurkumin dengan eksipien tertentu dapat mempertahankan stabilitas morfologi partikel dalam jangka panjang.

Sampel K+NB menunjukkan stabilitas mikroskopik yang konsisten, dimana tidak terjadi perubahan morfologi yang signifikan meskipun terdapat interaksi elektrostatik antara ion natrium dan gugus polar kurkumin. Stabilitas ini mengindikasikan bahwa meskipun terjadi interaksi molekuler, interaksi tersebut tidak cukup kuat untuk menyebabkan agregasi partikel pada skala mikroskopik.³⁵

Analisis Kadar Air dan Implikasinya terhadap Stabilitas

Data kadar air yang disajikan dalam Tabel 4 mengungkapkan aspek kritis dari kompatibilitas yang sering terabaikan namun memiliki implikasi signifikan terhadap stabilitas jangka panjang. Kelembapan merupakan faktor kunci yang dapat mengaktifkan berbagai mekanisme degradasi dalam sistem solid-state, termasuk hidrolisis, oksidasi, dan rekristalisasi.³⁶

Peningkatan kadar air yang signifikan pada K+AS (3,62%) dan K+AT (5,42%) dibandingkan dengan kurkumin murni (1,53%) menunjukkan kontribusi signifikan sifat higroskopik eksipien terhadap sistem campuran. Menurut klasifikasi higroskopisitas Callahan *et al.*,²² bahan dengan kadar air >5% dianggap sangat higroskopik dan berisiko tinggi terhadap degradasi hidrolitik dan perubahan fisik selama penyimpanan.

Kasus K+AT menunjukkan fenomena yang menarik dimana meskipun kadar air mencapai 5,42%, tidak terjadi perubahan fisik yang signifikan seperti yang diamati pada K+AS. Hal ini mengindikasikan bahwa tidak semua kelembapan memiliki efek yang sama terhadap stabilitas sistem. Perbedaan ini dapat dijelaskan melalui konsep "*bound water*" versus "*free water*" yang dikemukakan oleh Ahlneck & Zografi.²⁵

Dalam sistem K+AT, kelembapan mungkin terserap dan terikat kuat pada struktur kristal asam tartrat melalui ikatan hidrogen intermolekuler, sehingga tidak tersedia untuk berpartisipasi dalam reaksi degradasi kurkumin.³⁷ Sebaliknya, dalam sistem K+AS, kelembapan mungkin lebih bebas bergerak dan dapat memfasilitasi mobilitas molekuler yang berujung pada agregasi dan degradasi.

Stabilitas kelembapan yang superior dari K+NB (1,32%) dapat dijelaskan oleh sifat natrium bikarbonat yang relatif tidak higroskopik pada kelembapan relatif rendah hingga sedang. Temuan ini konsisten dengan studi Patel & Patel³ yang melaporkan bahwa natrium bikarbonat menunjukkan stabilitas kelembapan yang baik dalam formulasi *effervescent*, menjadikannya pilihan yang menarik untuk formulasi yang sensitif terhadap kelembapan.

Korelasi yang kuat antara kadar air tinggi dengan pembentukan agregasi yang diamati secara mikroskopik (Gambar 3A) mendukung hipotesis bahwa kelembapan berperan sebagai mediator dalam proses agregasi. Penelitian Hancock & Zografi²⁷

menunjukkan bahwa kelembapan dapat bertindak sebagai plasticizer yang meningkatkan mobilitas molekuler dalam sistem amorf dan kristal, memfasilitasi proses rekristalisasi dan agregasi.

Lebih lanjut, interaksi antara kelembapan dan kurkumin dapat mempengaruhi stabilitas kimia melalui beberapa mekanisme. Pertama, molekul air dapat berpartisipasi dalam reaksi hidrolisis yang memecah ikatan ester atau eter dalam struktur kurkumin.³⁸ Kedua, kelembapan dapat meningkatkan mobilitas oksigen yang terlarut, mempercepat proses oksidasi.³⁹ Ketiga, kelembapan dapat mengubah konstanta dielektrik lingkungan mikro, mempengaruhi stabilitas termodinamika kurkumin dalam matriks eksipien.⁴⁰

Validasi Stabilitas Kadar melalui Analisis Spektrofotometri

Sampel K+AT dan K+NB menunjukkan stabilitas kadar yang sangat baik dengan *recovery* 98,16% dan 98,11% secara berturut-turut. Nilai *recovery* yang mendekati 100% mengindikasikan tidak adanya degradasi kurkumin yang signifikan selama periode pengamatan dan validitas metode analitik yang digunakan. Konsistensi dengan hasil homogenitas memperkuat kesimpulan bahwa kedua eksipien ini kompatibel dengan kurkumin.

Sebaliknya, sampel K+AS menunjukkan *recovery* yang tidak realistis (128,30%) yang mengindikasikan adanya interferensi analitik. *Recovery* >120% dalam analisis spektrofotometri umumnya mengindikasikan salah satu dari beberapa kemungkinan: interferensi spektral dari produk degradasi, perubahan koefisien ekstingsi akibat perubahan lingkungan kimia, atau kesalahan dalam preparasi sampel akibat ketidakhomogenan.

Dalam konteks sistem K+AS, penjelasan yang paling mungkin adalah kombinasi dari ketidakhomogenan sampel (sebagaimana ditunjukkan dalam Tabel 2) dan kemungkinan pembentukan produk degradasi yang memiliki absorpsi pada panjang gelombang pengukuran. Tonnesen *et al.*²⁵ melaporkan bahwa beberapa produk degradasi kurkumin memiliki absorpsi yang overlap dengan kurkumin, yang dapat menyebabkan kadar yang berlebih.⁴¹

Transformasi Solid-State dan Perubahan Kristalinitas

Analisis difraksi sinar-X yang ditampilkan dalam Gambar 4 mengungkapkan perubahan fundamental dalam struktur kristal yang terjadi akibat pencampuran kurkumin dengan eksipien *effervescent*. Data XRD memberikan informasi molekuler tentang interaksi solid-state yang tidak dapat diperoleh melalui metode analitik lainnya.⁴²

Kurkumin murni menunjukkan pola difraksi dengan kristalinitas relatif rendah (49,09%) dan FWHM tinggi (17,80), mengindikasikan struktur kristal yang tidak sempurna atau semi-amorf. Karakteristik ini sejalan dengan penelitian Sanphui *et al.*²⁹ yang melaporkan bahwa kurkumin komersial sering menunjukkan polimorfisme dan kristalinitas yang bervariasi tergantung pada kondisi preparasi dan penyimpanan.

Struktur kristal kurkumin yang tidak sempurna ini dapat dikaitkan dengan kompleksitas konformasi molekuler kurkumin yang memiliki fleksibilitas tinggi di sekitar ikatan C-C sentral, memungkinkan adopsi berbagai konformasi dalam struktur kristal. Menurut Xie *et al.*³⁴, kurkumin dapat mengkristalisasi dalam beberapa bentuk polimorf dengan stabilitas yang berbeda-beda.

Perubahan kristalinitas yang diamati setelah pencampuran—peningkatan pada K+AS (54,93%, Gambar 4A) dan K+NB (51,17%, Gambar 4C), penurunan pada K+AT (46,31%, Gambar 4B)—mengindikasikan terjadinya interaksi solid-state yang spesifik antara kurkumin dengan masing-masing eksipien.

Peningkatan kristalinitas pada K+AS dapat dijelaskan melalui mekanisme rekristalisasi yang dimediasi kelembapan. Rodriguez-Spong *et al.*²⁸ menjelaskan bahwa molekul air dapat bertindak sebagai plasticizer yang meningkatkan mobilitas molekuler

dalam sistem kristal, memfasilitasi reorganisasi menjadi struktur yang lebih teratur. Dalam sistem K+AS, kelembapan tinggi yang diserap oleh asam sitrat dapat menciptakan kondisi yang kondusif untuk rekristalisasi kurkumin.

Penurunan kristalinitas pada K+AT mungkin mengindikasikan pembentukan dispersi solid atau interaksi intermolekular yang mengganggu keteraturan kristal kurkumin. Fenomena ini dapat menguntungkan dari perspektif bioavailabilitas karena bentuk yang kurang kristalin umumnya memiliki kelarutan yang lebih tinggi.³¹

Peningkatan kristalinitas pada K+NB dapat dikaitkan dengan interaksi elektrostatik antara kurkumin dan natrium bikarbonat yang memfasilitasi pengaturan molekuler yang lebih teratur. Interaksi ion-dipol antara ion Na^+ dan gugus polar kurkumin dapat memberikan template untuk kristalisasi yang lebih teratur.³⁰

Karakterisasi Termodinamika melalui Analisis DSC

Data analisis termal yang ditampilkan dalam Gambar 5 memberikan informasi fundamental tentang interaksi termodinamika antara kurkumin dan eksipien *effervescent*. DSC merupakan teknik yang sangat sensitif untuk mendeteksi interaksi molekuler melalui perubahan dalam transisi termal, khususnya titik leleh, yang mencerminkan perubahan dalam energi bebas sistem.⁴³

Pergeseran titik leleh kurkumin dari baseline $169,63^{\circ}\text{C}$ menjadi nilai yang berbeda-beda dalam setiap formulasi memberikan bukti langsung tentang interaksi molekuler. Menurut prinsip termodinamika yang dikemukakan Craig³³, pergeseran titik leleh mengindikasikan perubahan dalam entalpi fusi yang dapat disebabkan oleh pembentukan kompleks, interaksi intermolekular, atau perubahan lingkungan kristal.

Sampel K+AS (Gambar 5A) menunjukkan pergeseran titik leleh menjadi $171,10^{\circ}\text{C}$, yang merupakan peningkatan $1,47^{\circ}\text{C}$ dari kurkumin murni. Pergeseran ini relatif kecil namun signifikan dan dapat mengindikasikan interaksi hidrogen antara gugus karboksil asam sitrat dengan gugus hidroksil atau karbonil kurkumin. Studi Bharate *et al.*⁵ menunjukkan bahwa interaksi hidrogen dapat menyebabkan stabilisasi termal yang rendah.

Yang menarik, sampel K+AT (Gambar 5B) menunjukkan stabilitas termal yang luar biasa dengan titik leleh $169,93^{\circ}\text{C}$, hampir identik dengan kurkumin murni. Pergeseran minimal ini ($0,30^{\circ}\text{C}$) mengindikasikan kompatibilitas termodinamika yang superior dan tidak adanya interaksi yang signifikan yang dapat mengubah stabilitas termal kurkumin. Menurut kriteria Knopp *et al.*³², perubahan titik leleh $<2^{\circ}\text{C}$ umumnya dianggap dapat diterima dalam evaluasi kompatibilitas obat-eksipien.

Sebaliknya, sampel K+NB (Gambar 5C) menunjukkan pergeseran yang paling signifikan dengan titik leleh $175,27^{\circ}\text{C}$, yang merupakan peningkatan $5,64^{\circ}\text{C}$. Pergeseran yang substansial ini mengindikasikan interaksi yang kuat antara kurkumin dan natrium bikarbonat, kemungkinan melalui mekanisme interaksi asam-basa.

Interaksi ini dapat dijelaskan melalui konsep *salt formation* atau *complex formation* antara gugus fenol kurkumin (yang bersifat asam lemah) dengan natrium bikarbonat (yang bersifat basa). Serajuddin³⁰ menjelaskan bahwa interaksi asam-basa dapat menyebabkan pembentukan garam atau kompleks yang memiliki karakteristik termal yang berbeda dari komponen individual.

Meskipun pergeseran pada K+NB signifikan, penting untuk dicatat bahwa tidak ada pembentukan puncak baru atau hilangnya puncak karakteristik, yang mengindikasikan bahwa interaksi terjadi tanpa pembentukan fase kimia yang sepenuhnya baru. Ini menunjukkan bahwa interaksi bersifat fisik daripada reaksi kimia yang sesungguhnya.⁴⁴

Kesimpulan

Analisis komprehensif dari semua parameter kompatibilitas menunjukkan bahwa asam tartrat menunjukkan profil kompatibilitas terbaik secara konsisten dengan homogenitas yang baik, stabilitas organoleptik dan mikroskopik, stabilitas kadar, perubahan kristalinitas minimal, dan stabilitas termal yang luar biasa, sesuai dengan temuan Gohel *et al.*⁴ dan Patel & Patel³ tentang reaktivitas rendah asam tartrat dalam formulasi *effervescent*. Natrium bikarbonat menunjukkan profil yang dapat diterima dengan stabilitas fisik baik pada sebagian besar parameter, namun pergeseran termal signifikan memerlukan evaluasi lebih lanjut untuk memastikan keamanan jangka panjang. Asam sitrat menunjukkan profil kompatibilitas paling problematis dengan ketidakhomogenan signifikan, peningkatan kadar air tinggi, agregasi mikroskopik, dan interferensi analitik yang mengindikasikan risiko tinggi terhadap stabilitas produk.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Lembaga Kekayaan Intelektual dan Hilirisasi (LKI) Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia atas dukungan fasilitas penelitian dan bahan baku kurkumin yang digunakan dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Sharifi-Rad J, Rayess Y El, Rizk AA, Sadaka C, Zgheib R, Zam W, et al. Turmeric and its major compound curcumin on health: bioactive effects and safety profiles for food, pharmaceutical, biotechnological and medicinal applications. *Front Pharmacol*. 2020;11:1–23.
2. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: Problems and promises. Vol. 4, *Molecular Pharmaceutics*. 2007. p. 807–18.
3. Patel SG, Siddaiah M. Journal of drug delivery and therapeutics formulation and evaluation of effervescent tablets : a review. *J Drug Deliv Ther*. 2018;8(6):296–303.
4. Gohel MC, Parikh RK, Brahmabhatt BK, Shah AR. Preparation and assessment of novel coprocessed superdisintegrant consisting of crospovidone and sodium starch glycolate: a technical note. *AAPS PharmSciTech*. 2007;8(1):E1–7.
5. Bharate SS, Bharate SB, Bajaj AN. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. Vol. 1, *Journal of Excipients and Food Chemicals*. 2010. p. 3–26.
6. Jamwal R. Bioavailable curcumin formulations: A review of pharmacokinetic studies in healthy volunteers. Vol. 16, *Journal of Integrative Medicine*. 2018. p. 367-374.
7. Nugraha F, Kurniawan H, Yastiara I. Penetapan kadar parasetamol dalam jamu di Kota Pontianak menggunakan instrumen spektrofotometri UV-Vis. *Indones J Pharm Educ*. 2023;3(1):77–87.
8. Sahara Y, Rahmat SD, Rahmawati SR, Firmansyah A, Sundalian M. Penentuan kelarutan kurkumin dalam delapan pelarut organik guna pengembangan sediaan farmasi berbahan dasar kurkumin menggunakan spektrofotometri visible dan gravimetri. *J Sains dan Teknol Farm Indones*. 2023;12(2):114–25.
9. Setiana IH, Satria A, Kusuma W. Review jurnal: Formulasi granul effervescent dari berbagai tumbuhan. *Farmaka Suplemen*. 2018;16(3):100–5.
10. Imanto T, Pertiwi HK, Wikantyasning ER. Pembentukan dan karakterisasi fisika kimia ko-kristal piroxicam-asam tartrat-sakarín dengan metode solvent drop grinding. *J Islam Pharm*. 2023;8(2):89–95.
11. Kumalasari ID, Larasati A. Karakteristik organoleptik dan fisikokimia minuman serbuk daun kersen (*Muntingia calabura*) dan daun binahong (*Anredera cordifolia*) dengan pemanis stevia. *J Agroindustri*. 2023;13(1):71–84.
12. Rachmaniar R, Warya S, Nurgeofani PP. Karakterisasi kokristal krud mangostin (*Garcinia mangostana*, L.) hasil metode liquid assisted grinding menggunakan

- koformer asam sitrat. *J Sains dan Teknol Farm Indones*. 2023;12(1):15–29.
- 13.Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*. 2014;19(12):20091–112.
 - 14.Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: the Indian solid gold. Vol. 595, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2007. p. 1–75.
 - 15.ICH. ICH Topic Q2 (R1) validation of analytical procedures : text and methodology. Vol. 17, *International Conference on Harmonization*. Geneva; 2005.
 - 16.Rohmah SAA, Muadifah A, Martha RD. Validasi metode penetapan kadar pengawet natrium benzoat pada sari kedelai di beberapa kecamatan di Kabupaten Tulungagung menggunakan spektrofotometer UV-Vis. *J Sains dan Kesehat*. 2021;3(2):120–7.
 - 17.Fatmawati A, Emelda E, Elvana A. Optimasi formula pada granul paracetamol dengan variasi komposisi bahan pengisi laktosa dan avicel PH 101 serta evaluasi parameter kadar lembab moisture content dan loss on drying. *INPHARNMED J (Indonesian Pharm Nat Med Journal)*. 2021;4(1):25–32.
 - 18.Nuralisa RA, Zakiyah N. Review artikel: Studi kompatibilitas obat-ekspien dengan analisis termal. *J Farmaka*. 2022;20(2):17–25.
 - 19.Bridgwater J. Mixing of powders and granular materials by mechanical means - A perspective. Vol. 10, *Particuology*. 2012. p. 397–427.
 - 20.Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients 6th ed.(2009) - (Malestrom). 6th ed. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharmaceutical Press; 2009. 888 p.
 - 21.Chen L, Subirade M. Chitosan/ β -lactoglobulin core-shell nanoparticles as nutraceutical carriers. *Biomaterials*. 2005;26(30).
 - 22.Callahan JC, Cleary GW, Elefant M, Kaplan G, Kensler T, Nash RA. Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. *Drug Dev Ind Pharm*. 1982;8(3):355–69.
 - 23.Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: The story so far. *Eur J Cancer*. 2005;41(13):1955–68.
 - 24.Tønnesen HH, Másson M, Loftsson T. Studies of curcumin and curcuminoids. XXVII. Cyclodextrin complexation: Solubility, chemical and photochemical stability. *Int J Pharm*. 2002;244(1–2):127–135.
 - 25.Ahlneck C, Zografi G. The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state. Vol. 62, *International Journal of Pharmaceutics*. 1990. p. 87–95.
 - 26.Nasser GA. Kunyit sebagai agen anti inflamasi. *Wellness Heal Mag*. 2020;2(1):147–58.
 - 27.Hancock BC, Zografi G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *J Pharm Sci*. 1997;86(1):1–12.
 - 28.Rodriguez-Spong B, Price CP, Jayasankar A, Matzger AJ, Rodriguez-Hornedo N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism. a supramolecular perspective. *ChemInform*. 2004;35(37):241–74.
 - 29.Sanphui P, Goud NR, Khandavilli UBR, Bhanoth S, Nangia A. New polymorphs of curcumin. *Chem Commun*. 2011;47(17):5013–5015.
 - 30.Serajuddin ATM. Salt formation to improve drug solubility. Vol. 59, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007. p. 603–16.
 - 31.Hancock BC, Parks M. What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? *Pharm Res*. 2000;17(4):397–404.
 - 32.Knopp MM, Tajber L, Tian Y, Olesen NE, Jones DS, Kozyra A, et al. Comparative study of different methods for the prediction of drug-polymer solubility. *Mol Pharm*. 2015;12(9):3408–19.
 - 33.Craig DQM. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. Vol. 231, *International Journal of Pharmaceutics*. 2002. p. 131–44.

- 34.Xie H, Ma L, Li Y, Fu J, Li Z, Yu X, et al. Preparation and characterizations of curcumin protection and delivery system using linear dextrin. *Compounds*. 2022;2(4):353–66.
- 35.Patel HK, Chauhan P, Patel KN, Patel BA, Patel PA. Formulation and evaluation of effervescent tablet of paracetamol and ibuprofen. *Int J Pharm Res Sch*. 2012;1(2):311–315.
- 36.Morris KR, Griesser UJ, Eckhardt CJ, Stowell JG. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;48(1):91–114.
- 37.Byrn SR. Solid-state chemistry of drugs : 2nd edition. 2nd ed. Ssci Inc; 1999. 574 p.
- 38.Waterman KC, Adami RC. Accelerated aging: Prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *Int J Pharm*. 2005;293(1–2):101–125.
- 39.Pikal MJ, Dellerman KM. Stability testing of pharmaceuticals by high-sensitivity isothermal calorimetry at 25°C: cephalosporins in the solid and aqueous solution states. *Int J Pharm*. 1989;50(3):233–252.
- 40.Shalaev EY, Zografi G. How does residual water affect the solid-state degradation of drugs in the amorphous state? Vol. 85, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1996. p. 1137–41.
- 41.Wang YJ, Pan MH, Cheng AL, Lin LI, Ho YS, Hsieh CY, et al. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J Pharm Biomed Anal*. 1997;15(12):1867–1876.
- 42.Khankari RK, Grant DJW. Pharmaceutical hydrates. *Thermochim Acta*. 1995;248(C):61–79.
- 43.Ford JL, Timmins P. Pharmaceutical thermal analysis: techniques and applications (ellis horwood books in information technology). John Wiley & Sons; 1989. 313 p.
- 44.Zografi G, Crowley KJ. Cryogenic grinding of indomethacin polymorphs and solvates: Assessment of amorphous phase formation and amorphous phase physical stability. *J Pharm Sci*. 2002;91(2):492–507.