MEDIC NUTRICIA

Jurnal Ilmu Kesehatan

ISSN : 3025-8855

2025 Vol. 20, No. 4 Tahun 2025

Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644

REVIEW JURNAL: PENGEMBANGAN DAN OPTIMASI KAPSUL MIKROSFER EKSTRAK LICORICE SEBAGAI BENTUK SEDIAAN ORAL EXTENDED RELEASE KANKER PAYUDARA

Luthfi Nadila[1], Fanny Dwy Agustia[2], Fizilla Lilqur'an[3], Indah Permata Hati[4], Inggrid Monica[5], Izzatul Isra Adinda[6], Egy Diya Dwi Saputri[7]

Program Studi S1 Farmasi, Universitas Fort De Kock, Bukittinggi, Indonesia

Email: luthfinadila97@gmail.com

ABSTRAK

Kanker payudara adalah kanker dengan angka kejadian tertinggi pada wanita di dunia berdasarkan data GLOBOCAN 2020. Protein yang terlibat dalam proses metastasis pada kanker adalah high mobility group box 1 (HMGB1). Licorice (Glycyrrhiza glabra) dilaporkan memiliki efek farmakologi antikanker dan ekstrak etanol roastedlicorice dapat mengurangi viabilitas metastasis sel kanker. Sistem penghantaran mikrosfer merupakan serbuk padat terdiri dari polimer, crosslinker, dan bahan aktif yang dapat memberikan efek terapeutik diperpanjang. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi kemampuan licorice menghambat protein HMGB1 melalui molecular docking study dan mengetahui konsentrasi crosslinker natrium tripolifosfat yang paling optimal dalam formula kapsul mikrosfer ekstrak licorice. Metode penelitian dilakukan dengan uji in silico berupa molecular docking dan uji ADMET, formulasi kapsul mikrosfer ekstrak licorice dengan variasi konsentrasi natrium tripolifosfat 3%, 6%, dan 9%, dan uji evaluasi mutu sediaan meliputi morfologi dan ukuran, sifat alir, penetapan kandungan, organoleptik, kadar air, waktu hancur, dan keseragaman bobot. Data hasil uji evaluasi dianalisis secara statistik menggunakan uji Kruskal Wallis melalui IBM SPSS 28.0. Hasil yang diperoleh yakni senyawa glycyrrhetic acid, liquiritin apioside, dan liquiritin berpotensi menghambat protein HMGB1, glycyrrhetic acid dan licochalcone A merupakan substrat CYP450 3A4, dan delapan senyawa merupakan substrat P-gp dengan kelas toksisitas rendah. Kemudian tidak ada perbedaan yang signifikan pada hasil uji ketiga formula namun konsentrasi crosslinkernatrium tripolifosfat yang paling optimum dapat terlihat melalui uji evaluasi mutu sediaan. Kesimpulan penelitian ini adalah senyawa glycyrrhetic acid, liquiritin apioside, dan liquiritin dalam licorice berpotensi menghambat HMGB1 dan formula mikrosfer yang memenuhi uji evaluasi paling baik adalah formula dengan konsentrasi natrium tripolifosfat 3%.

Kata Kunci: Kapsul Mikrosfer, Licorice, Kanker Payudara, HMGB1

ABSTRACT

Breast cancer is cancer with the highest incidence in womenglobally based on GLOBOCAN 2020 data. The protein involved in the metastatic process in cancer is high mobility group box 1 (HMGB1). Licorice (Glycyrrhiza glabra) is reported to have anticancer pharmacological effects and ethanol extract of roasted licorice can reduce the metastatic viability of cancer cells. The microsphere delivery system is a solid powder composed of a polymer, crosslinker, and an active ingredient which can provide an extended therapeutic effect. This study aims to predict the ability of licorice to inhibit HMGB1 protein through a molecular docking study and to determine the optimal concentration of crosslinker sodium tripolyphosphate in the microsphere capsule formula of licorice extract. The research method was carried out by in silico test in the form of molecular docking and ADMET test, microsphere capsule formulation of licorice extract with variations in sodium tripolyphosphate concentration of 3%, 6%, and 9%, and evaluation of the quality of the preparation including morphology and size, flow

Received: Agustus 2025
Reviewed: Agustus 2025
Published: Agustus 2025

Plagirism Checker No 234
Prefix DOI : Prefix DOI : 10.8734/Nutricia.v1i2.365
Copyright : Author
Publish by : Nutricia

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

MEDIC NUTRICIA
Jurnal Ilmu Kesehatan
ISSN : 3025-8855

2025 Vol. 20, No. 4 Tahun 2025
Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644

properties, determination of content, organoleptic, moisture content, disintegration time, and weight uniformity. The data from the evaluation test were analyzed statistically using the Kruskal Wallis test through IBM SPSS 28.0. The results obtained are that glycyrrhetic acid, liquiritin apioside, and liquiritin have the potential to inhibit HMGB1 protein, glycyrrhetic acid and licochalcone A, which are substrates for CYP450 3A4, and eight compounds are P-gp substrates with low toxicity class. Then there was no significant difference in the test results of the three formulas, but the most optimum crosslinker sodium tripolyphosphate concentration could be seen through the evaluation test for the quality of the preparation. The conclusion of this study is that glycyrrhetic acid, liquiritin apioside, and liquiritin compounds in licorice have the potential to inhibit HMGB1 and the microsphere formula that meets the best evaluation test is the formula with 3% sodium tripolyphosphate concentration.
***Keywords**: Microsphere Capsules, Licorice, Breast Cancer, HMGB1.*

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan jenis kanker dengan prevalensi tertinggi pada wanita di seluruh dunia dan masih menjadi penyebab utama kematian akibat kanker. Berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2020, tercatat sekitar 2,26 juta kasus kanker payudara dengan angka kematian mencapai lebih dari 684 ribu jiwa. Penyebab utama kanker umumnya berasal dari pembelahan sel yang tidak terkendali akibat kerusakan DNA, yang memicu mutasi pada gen pengendali siklus sel. Pada kanker payudara, proses proliferasi sel yang abnormal dimulai dari unit lobular duktus terminal bagian fungsional kelenjar payudara dan dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti riwayat genetik, mutasi gen perbaikan DNA, perubahan hormonal, gaya hidup tidak sehat, serta paparan lingkungan yang merugikan.

Salah satu target molekuler penting dalam patogenesis kanker adalah protein High Mobility Group Box 1 (HMGB1). Protein ini merupakan protein non-histon yang terlibat dalam berbagai proses seluler, seperti transkripsi, replikasi DNA, proliferasi sel, inflamasi, metastasis, dan angiogenesis. Di luar inti sel, HMGB1 dapat berinteraksi dengan beberapa reseptor seperti RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products) dan TLRs (Toll-Like Receptors), yang memperkuat proses tumorigenesis serta menghambat kerja antibodi antikanker. Oleh karena itu, penghambatan HMGB1 menjadi pendekatan yang menjanjikan dalam pengobatan kanker, termasuk kanker payudara.

Dalam pengembangan terapi berbasis bahan alam, tanaman *Licorice* (*Glycyrrhiza glabra*), yang dikenal sebagai akar manis, telah banyak dilaporkan memiliki aktivitas farmakologis antikanker. Kandungan senyawa aktif dalam licorice, seperti triterpenoid, flavonoid, dan saponin, memberikan efek antimutagenik, antikarsinogenik, dan menekan pertumbuhan tumor. Uji MTT terhadap sel kanker payudara MDA-MB-231 menunjukkan bahwa ekstrak etanol dari roasted licorice mampu menurunkan viabilitas sel kanker tersebut dengan nilai IC_{50} sebesar 8,9 mg/mL dalam waktu 24 jam. Hal ini memperkuat potensi licorice sebagai agen antikanker yang efektif.

Meskipun demikian, bentuk sediaan antikanker yang umum tersedia saat ini masih didominasi oleh bentuk injeksi intravena yang menimbulkan ketidaknyamanan pada pasien dan memerlukan tenaga medis profesional dalam penggunaannya. Sediaan oral memang lebih praktis, namun penggunaannya secara konvensional memerlukan dosis berulang karena fluktuasi kadar obat dalam darah, yang dapat menurunkan kepatuhan pasien. Untuk itu, dibutuhkan sistem penghantaran obat oral dengan profil pelepasan yang diperpanjang (extended release). Salah satu teknologi yang banyak digunakan dalam sistem pelepasan terkendali adalah mikrosfer. Mikrosfer merupakan partikel padat berukuran mikron (1–1000 µm), terdiri dari polimer atau protein dan bahan aktif, yang dirancang untuk memberikan efek terapeutik berkelanjutan, meningkatkan bioavailabilitas, mengurangi frekuensi dosis, dan menurunkan risiko efek samping.

Formulasi mikrosfer untuk pengobatan kanker berpotensi besar, terutama jika dikembangkan dalam bentuk kapsul oral yang mampu melindungi bahan aktif dari degradasi biologis dan melepaskannya secara perlahan. Dalam proses formulasi, pemilihan dan pengoptimalan konsentrasi bahan pengikat silang (crosslinker) menjadi hal yang krusial karena berpengaruh langsung terhadap struktur mikrosfer dan profil pelepasannya. Salah satu crosslinker yang umum digunakan dan aman adalah natrium tripolifosfat (NaTPP), yang dapat berikatan ionik dengan polimer alami seperti kitosan.

MEDIC NUTRICIA

Jurnal Ilmu Kesehatan

ISSN : 3025-8855

2025 Vol. 20, No. 4 Tahun 2025

Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengeksplorasi potensi antikanker dari senyawa-senyawa aktif dalam licorice terhadap protein HMGB1 melalui pendekatan *in silico* menggunakan molecular docking dan uji ADMET, serta untuk mengembangkan dan mengoptimalkan formula kapsul mikrosfer ekstrak licorice dengan variasi konsentrasi natrium tripolifosfat. Diharapkan, hasil dari penelitian ini dapat memberikan kontribusi terhadap pengembangan bentuk sediaan oral antikanker berbahan alam yang lebih efektif dan nyaman digunakan oleh pasien.

METODE

Artikel ini dibuat dengan metode review jurnal yang terindeks nasional dengan situs web diantaranya Google Scholar, PubMed, NCBI, sinta, ScienceDirect, Onlinelibrary, ResearchGate dan Neliti dengan kata kunci meliputi, Kapsul Mikrosfer, Licorice, Kanker Payudara, HMGB1.

PEMBAHASAN

Parameter Evaluasi	Formula FI (3% NaTPP)	Formula FII (6% NaTPP)	Formula FIII (9% NaTPP)	Analisis dan Pembahasan
Ukuran Partikel (µm)	270,38 µm	266,43 µm	261,17 µm	Semakin tinggi konsentrasi crosslinker NaTPP, ukuran partikel cenderung mengecil. Hal ini disebabkan peningkatan ikatan silang antara kitosan dan NaTPP yang membuat jaringan polimer lebih padat dan mengerut. Ukuran FI yang lebih besar mencerminkan ikatan silang yang lebih renggang.
Morfologi Mikrosfer	Sferis	Kurang sferis	Kurang sferis	Mikrosfer FI memiliki bentuk paling sferis, yang menunjukkan kestabilan struktur dan pembentukan partikel yang optimal. FII dan FIII cenderung tidak sferis karena terlalu tinggi crosslinker membuat struktur menjadi rapuh atau tidak terbentuk sempurna.
Laju Alir Mikrosfer	0,16 detik/10g	0,22 detik/10g	0,42 detik/10g	Ketiga formula menunjukkan laju alir sangat cepat (di bawah 1 detik), artinya aliran granul sangat baik. Namun FI memiliki laju alir terbaik karena partikel tidak terlalu kecil dan tidak terlalu padat, sehingga tidak terjadi penempelan antar-partikel.
Sudut Diam (°)	13,11°	24,27°	23,26°	Semua formula memenuhi syarat sudut diam <30°, menandakan sifat alir baik. Sudut diam FI paling rendah, menunjukkan granul mudah mengalir dan tidak menggumpal. Peningkatan NaTPP sedikit meningkatkan kohesi antar-partikel pada FII dan FIII.
Kadar Air (%)	9,8%	15,3%	19,36%	Hanya FI yang memenuhi standar kadar air sediaan kapsul obat tradisional (≤10%). Kadar air yang tinggi pada FII dan FIII berisiko menyebabkan

MEDIC NUTRICIA
Jurnal Ilmu Kesehatan
ISSN : 3025-8855
2025 Vol. 20, No. 4 Tahun 2025
Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644

				pertumbuhan mikroba dan menurunkan kestabilan fisik dan kimia produk.
Penetapan Kandungan Ekstrak (%)	1,29%	0,104%	0,249%	Formula FI memiliki kandungan ekstrak tertinggi, menunjukkan efisiensi enkapsulasi terbaik. Konsentrasi crosslinker yang tinggi pada FII dan FIII dapat menyebabkan kehilangan senyawa aktif karena terlalu rapatnya ikatan dan pengendapan.
Waktu Hancur Kapsul (menit)	8,06 menit	7,22 menit	6,00 menit	Ketiga formula memenuhi syarat waktu hancur sediaan kapsul oral (<30 menit). Waktu hancur FIII paling cepat karena struktur lebih rapuh akibat ikatan silang berlebih, sedangkan FI lebih lambat namun masih dalam batas optimal.
Keseragaman Bobot	Sesuai standar (semua kapsul dalam rentang toleransi ±10%)	Sesuai standar (kurang dari 2 kapsul menyimpang >10%)	Tidak sesuai (lebih dari 2 kapsul menyimpang >10%)	FI dan FII menunjukkan keseragaman bobot yang baik dan memenuhi persyaratan Farmakope. FIII gagal memenuhi karena sifat alir dan pembentukan mikrosfer kurang seragam. Ketidakteraturan bobot berpotensi menyebabkan ketidaktepatan dosis.
Organoleptik	Warna cokelat muda, bau khas licorice, hambar manis	Warna cokelat, bau khas licorice, hambar manis	Warna cokelat tua, bau khas licorice, hambar manis	Warna makin pekat seiring meningkatnya konsentrasi NaTPP. Namun tidak memengaruhi bau dan rasa secara signifikan. Organoleptik tetap sesuai dengan karakteristik licorice.
Stabilitas Mikrosfer	Baik	Cukup	Kurang stabil	Mikrosfer FI paling stabil karena keseimbangan antara crosslinker dan polimer. FIII memiliki struktur terlalu rapuh akibat ikatan silang berlebih yang menyebabkan fragmentasi dan penurunan keseragaman.

Evaluasi terhadap tiga formula mikrosfer ekstrak *licorice* dengan variasi konsentrasi crosslinker natrium tripolifosfat (NaTPP) menunjukkan bahwa Formula I (FI) dengan konsentrasi 3% memberikan hasil paling optimal. Ukuran partikel FI adalah 270,38 µm dengan morfologi yang sferis sempurna, menunjukkan struktur mikrosfer yang stabil. Sebaliknya, pada Formula II (FII) dan Formula III (FIII) yang memiliki konsentrasi crosslinker lebih tinggi (6% dan 9%), ukuran partikel cenderung mengecil menjadi masing-masing 266,43 µm dan 261,17 µm serta bentuk partikel menjadi kurang sferis. Fenomena ini terjadi karena peningkatan konsentrasi crosslinker menghasilkan ikatan silang yang lebih padat dan kaku, sehingga menyulitkan pembentukan mikrosfer yang sempurna. FI juga menunjukkan laju alir terbaik yaitu 0,16 detik per 10 gram dengan sudut diam 13,11°, menandakan sifat alir granul yang sangat baik dan mendukung proses pencetakan serta pengisian kapsul yang homogen. Sebaliknya, FII dan FIII memiliki laju alir yang lebih lambat dan sudut diam yang lebih tinggi (masih dalam batas wajar), yang menunjukkan peningkatan kohesi partikel akibat struktur yang terlalu rapat.

MEDIC NUTRICIA
Jurnal Ilmu Kesehatan
ISSN : 3025-8855

2025 Vol. 20, No. 4 Tahun 2025
Prefix DOI 10.5455/mnj.v1i2.644

Dalam uji kadar air, FI adalah satu-satunya formula yang memenuhi syarat kadar air ≤10% untuk sediaan obat tradisional, dengan nilai 9,8%. Sementara itu, FII dan FIII menunjukkan kadar air yang tinggi, masing-masing 15,3% dan 19,36%, yang dapat menurunkan stabilitas produk dan meningkatkan risiko pertumbuhan mikroorganisme. Pada uji penetapan kandungan, FI memiliki kandungan senyawa aktif tertinggi yaitu 1,29%, jauh melebihi FII (0,104%) dan FIII (0,249%). Ini menunjukkan bahwa konsentrasi crosslinker yang terlalu tinggi justru menyebabkan penurunan efisiensi enkapsulasi, kemungkinan karena struktur terlalu padat sehingga menghalangi pengikatan sempurna antara polimer dan bahan aktif. Seluruh formula memenuhi syarat waktu hancur sediaan kapsul oral (≤30 menit), dengan waktu hancur tercepat ditemukan pada FIII yaitu 6 menit, diikuti oleh FII 7,22 menit, dan FI 8,06 menit. Meski waktu hancur FIII tercepat, namun stabilitas dan keseragaman isinya kurang baik.

Uji keseragaman bobot menunjukkan bahwa hanya FI dan FII yang memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia, yaitu tidak lebih dari dua kapsul menyimpang lebih dari ±10% dari bobot rata-rata, dan tidak ada satu pun menyimpang lebih dari ±25%. FIII gagal memenuhi uji ini karena lebih dari dua kapsul memiliki bobot isi yang tidak seragam. Ketidakseimbangan bobot ini mengindikasikan adanya masalah dalam aliran dan distribusi serbuk mikrosfer saat proses pengisian kapsul, yang erat kaitannya dengan sifat alir dan bentuk partikel. Dalam aspek organoleptik, ketiga formula memiliki ciri khas yang serupa: rasa hambar-manis khas licorice, bau khas tanaman tersebut, dan warna cokelat yang semakin pekat sesuai dengan peningkatan konsentrasi NaTPP. Warna cokelat tua pada FIII merupakan indikasi dari proses crosslinking yang lebih intens, namun tidak serta-merta menunjukkan kestabilan sediaan.

Secara keseluruhan, dapat disimpulkan bahwa Formula I (FI) merupakan formula terbaik dari ketiga formulasi yang diuji. FI unggul dalam berbagai parameter penting seperti ukuran partikel yang ideal dan sferis, sifat alir sangat baik, kadar air sesuai standar, kandungan bahan aktif tertinggi, serta waktu hancur yang masih berada dalam batas yang ditentukan. Meski FIII memiliki keunggulan dalam kecepatan hancur, namun penurunan mutu fisik seperti kadar air tinggi, keseragaman bobot yang tidak memenuhi syarat, dan morfologi yang kurang baik menjadikan formulasi tersebut kurang ideal. Oleh karena itu, FI direkomendasikan untuk pengembangan lebih lanjut sebagai bentuk sediaan oral *extended release* untuk terapi kanker payudara berbasis bahan alam licorice yang aman dan efektif.

KESIMPULAN

Penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak *licorice* (*Glycyrrhiza glabra*) memiliki potensi sebagai agen antikanker payudara melalui kemampuan senyawa aktifnya, seperti glycyrrhetic acid, liquiritin apioside, dan liquiritin, dalam menghambat protein HMGB1 berdasarkan hasil *molecular docking* dan uji ADMET secara in silico. Dalam formulasi sediaan kapsul mikrosfer sebagai sistem penghantaran oral *extended release*, Formula I (FI) dengan konsentrasi natrium tripolifosfat (NaTPP) sebesar 3% memberikan hasil evaluasi paling optimal dibandingkan Formula II (6% NaTPP) dan Formula III (9% NaTPP). FI menunjukkan sifat fisik terbaik meliputi ukuran partikel yang ideal dan sferis, kadar air dalam batas aman, kandungan ekstrak tertinggi, laju alir dan sudut diam yang sangat baik, waktu hancur sesuai standar, serta keseragaman bobot yang memenuhi persyaratan Farmakope. Dengan demikian, FI direkomendasikan sebagai formula terbaik untuk dikembangkan lebih lanjut menjadi sediaan antikanker berbasis bahan alam yang efektif, aman, dan nyaman digunakan oleh pasien.

DAFTAR PUSTAKA

Almiahsari A, Danimayostu AA, Permatasari D. Pengaruh rasio kitosan dan atenolol terhadap karakteritik fisik dan profil pelepasan pada mikrosfer atenolol. Pharmaceutical Journal of Indonesia. 2019 Jan 24;4(1):1-9.

Ardiana R, Khasanah DU, Permatasari D, Adianingsih OR. Molecular Docking Study of Active Compounds in Amaranthus tricolor Leaves as High Mobility Group Box 1 (HMGB1) Inhibitor in Breast Cancer. JSMARTech: Journal of Smart Bioprospecting and Technology. 2020 Nov 30;2(1):028-34.

Farida S, Mana TA, Dewi TF. Karakteristik Mutu Kapsul Ramuan Kebugaran untuk Saintifikasi Jamu. Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia. 2019 Aug 30;12(1):25-32.

Farmasita Nabilla Cahyani , Rachmawati Ardiana , Dewi Uswatun Khasanah , Adinda Sukma Dewi, Oktavia Rahayu Adianingsih. (2021). *"Pengembangan dan Optimasi Kapsul Mikrosfer Ekstrak Licorice sebagai Bentuk Sediaan Oral Extended Release Kanker Payudara"*. Departemen Farmasi, Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia