

DAFTAR PUSTAKA

1. Mahdiyyah M, Puspitasari IM, Putriana NA, Syamsunarno MRA. Review: Formulasi dan Evaluasi Sediaan Oral Effervescent. *Maj Farmasetika*. 2020;5(4):191–203.
2. Bestari AN. Penggunaan Siklodekstrin dalam Bidang Farmasi. *Maj Farm*. 2014;10(1):197–201.
3. Kementerian Kesehatan RI. Farmakope Indonesia Edisi VI. Kemenkes RI. Jakarta; 2020.
4. Priyanta RBS, Arisanti CIS, Anton P, I.G.N J. Sifat Fisik Granul Amilum Jagung Yang Dimodifikasi Secara Enzimatis Dengan *Lactobacillus acidophilus* Pada Berbagai Waktu Fermentasi. *Sifat Fis Granul Amilum Jagung yang Dimodifikasi secara Enzimatis* (Rissang BSP, Sri A, Jemmy AP). 2012;67–74.
5. Sagala RJ. Review: Metode Peningkatan Kecepatan Disolusi Dikombinasi Dengan Penambahan Surfaktan. *J Farm Galen (Galenika J Pharmacy)*. 2019;5(1):84–92.
6. Willybrordus YPAP, Rini H. Teknik Peningkatan Kelarutan Obat. *Farmaka*. 2013;14(2):288–97.
7. Savjani KT, Gajjar AK, Savjani JK. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharm*. 2012;2012(100 mL):1–10.
8. Agustin R, Lestari FI, Halim A. Pembentukan Dan Karakterisasi Kompleks Inklusi Fenilbutazon dan β -Siklodekstrin Dengan Metoda Co-Grinding.

- Kartika J *Ilm Farm.* 2015;3(1):14–9.
9. Crini G, Fourmentinn S, Lichtfouse E. *Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis.* Lichtfouse E, Schwarzbauer J, Robert D, editors. Vol. 16, *Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis.* Springer; 2018. 262 p.
 10. Darusman F. Penentuan Parameter Termodinamika Pembentukan Kompleks Inklusi Ibuprofen-B-Siklodekstrin Dan Pengaruh Konsentrasi Betasiklodekstrin Terhadap Kelarutan Ibuprofen. *J Ilm Farm Farmasyifa.* 2020;3(2):64–73.
 11. Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, Fenton ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* USA: Pharmaceutical Press; 2012.
 12. Supriyatna N. Produksi dekstrin dari ubi jalar asal pontianak secara enzimatis. 2012;51–6.
 13. Mayzara R. *Kajian Penggunaan Dekstrin Sebagai Bahan Penyalut Dalam Pembuatan Gula Serbuk Berbahan Baku Nira Aren Murni Metode Spray Drying.* Universitas Padjajaran; 2012.
 14. Wathoni N. Pentingnya Siklodekstrin dalam Industri Makanan, Kosmetik, dan Farmasi. *Maj Farmasetika.* 2016;1(1):8.
 15. Duchene D. *Cyclodextrins And Their Inclusion Complexes.* 1st ed. Bilensoy E, editor. *Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications.* France: John Wiley & Sons, Inc.; 2011. 3–18 p.
 16. Jiang L, Yang J, Wang Q, Ren L, Zhou J. Physicochemical properties of

- catechin / β - cyclodextrin inclusion complex obtained via co- precipitation. *CyTA - J Food*. 2019;17(1):544–51.
17. Wadhwa G, Kumar S, Chhabra L, Mahant S. Essential oil – cyclodextrin complexes: an updated review. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*. 2017;0(0):0.
 18. Khan NA, Durakshan M. Cyclodextrin: An overview. *Int J Bioassays*. 2013;2:858–65.
 19. Haryani RD. Karakterisasi Kompleks Inklusi Ketoprofen – Hidroksipropil-B -Siklodekstrin (Dibuat dengan Metode Freeze Drying). Universitas Airlangga; 2015.
 20. Chaudhary VB, Patel JK. Cyclodextrin Inclusion Complex To Enhance Solubility Of Poorly Water Soluble Drugs: A Review. *Int J Pharm Sci Res* [Internet]. 2013;4(1):68–76. Available from: www.ijpsr.com
 21. Sari DP, Abdassah M, Wathoni N, Studi P, Fakultas P, Universitas F. Siklodekstrin solusi pengembangan obat baru. *Farmaka*. 2020;18:50–5.
 22. Rohaeni D, Soewondo BP, Darusman F. Kajian Pengaruh Pembentukan Kompleks Inklusi Siklodekstrin terhadap Stabilitas Fisika dan Kimia Senyawa Organik yang Berkhasiat sebagai Obat. *Pros Farm*. 2020;6(2):539–43.
 23. Kumar AR, Ashok K, Brahmaia B, Nama S, Baburao C. The Cyclodextrins : A Review. *Int J Pharm Res Bio-Science*. 2013;2(2):291–304.
 24. Sinila S. *Farmasi Fisik*. 1st ed. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pusat pendidikan sumber daya manusia kesehatan badan

- pengembangan dan pemberdayaan sumber daya manusia kesehatan; 2016. 143 p.
25. Parfati N, Rani KC. Buku Ajar Sediaan Tablet Orodispersibel. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Surabaya; 2018.
 26. Alegantina S, Isnawati A. Profil Disolusi Tablet Amlodipin dan Perbandingan Kadar Dua Produk Generik dengan Produk Inovator. *J Kefarmasian Indones*. 2015;5(1):11–8.
 27. Rachmawati H, Marbun EJ, Pamudji JS. Pengembangan formula tablet hancur cepat dari kompleks inklusi ketoprofen dalam beta siklodekstrin. *Maj Farm Indones*. 2011;22(3):229–37.
 28. Syukri Y, Fernenda L, Utami FR, Qiftayati I, Perdana A, Istikaharah R, et al. Preparation And Characterization Of β -Cyclodextrin Inclusion Complexes Oral Tablets Containing Poorly Water Soluble Glimipiride Using Freeze Drying. *Indonesia JPharm*. 2015;26(2):71–7.
 29. Sravya M, Deveswaran R, Bharath S, Basavaraj BV, Madhavan V. Development of Orodispersible Tablets of Candesartan Cilexetil- β -cyclodextrin Complex. 2013;2013.
 30. Purnamasari NAD, Saputra PA. Formulasi Orally Disintegrating Tablet (ODT) Hasil Pembentukan Kompleks Inklusi Nifedipin- β -siklodekstrin dengan Metode Kneading. *Maj Farm*. 2019;15(1):22–7.
 31. Makmur I, Halim A, Octavia MD, Anggreanie H. Kompleks Inklusi Amlodipin Besilat – β -siklodekstrin Dengan Metode Kneading. *J Farm Higea*. 2018;10(1):60–75.

32. Sari YN, Syofyan, Matagi Y. Karakterisasi Kompleks Inklusi Ketokonazol-B -Siklodekstrin Menggunakan Metode Co-Grinding Berdasarkan Variasi Mol. J Farm Higea. 2015;7(2):111–9.
33. Irawan W, Sulaiman TNS. Optimasi Formula Fast Disintegrating Tablet Natrium Diklofenak Terinklusi B -Siklodekstrin Dengan Superdisintegrant Crospovidone Dan Filler Binder Mikrokrystalin Selulosa Ph 102. Maj Farm. 2016;12(2):443–52.
34. Santos EH, Kamimura JA, Hill LE, Gomes CL. Characterization of carvacrol beta-cyclodextrin inclusion complexes as delivery systems for antibacterial and antioxidant applications. LWT - Food Sci Technol. 2014;1–10.
35. Hartesi B, Anggresani L, Sagita D, Sari AJ. Pembentukan Kompleks Inklusi Ibuprofen Kombinasi Polimer β -siklodekstrin dan Hydroxypropyl Metylcelulose (HPMC) Menggunakan Teknik Kneading Abstrak. Ris Inf Kesehat. 2018;7(1):99–106.
36. Danniswara FG, Restadianmawti. Hipertensi Terhadap Laju Aliran Saliva Dan Pembesaran Gingiva. Media Med Muda. 2015;4(4):713–22.
37. Dipiro J, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. AIAA Guidance, Navigation, and Control Conference. 2015. 4485 p.
38. Shino B, Peedikayil FC, Jaiprakash SR, Bijapur GA, Kottayi S, Jose D. Comparison of Antimicrobial Activity of Chlorhexidine , Coconut Oil , Probiotics , and Ketoconazole on Candida albicans Isolated in Children with Early Childhood Caries : An In Vitro Study. Hindawi Publ Corp Sci. 2016.

LAMPIRAN

BUKTI SUBMIT ARTIKEL *REVIEW*

The screenshot shows a web browser window displaying the submission management interface for 'Jurnal Sains dan Kesehatan'. The page title is 'Submissions' and the user is logged in as 'siti Nur'elah'. The interface includes a search bar, a 'New Submission' button, and a table of assigned submissions. The table contains one entry with ID 649, author 'Siti Nur'elah, Aji Najihudin, Nurul Auliasari', and the review title 'Review: Penggunaan Siklodekstrin Sebagai Eksiipien Dalam Sediaan Oral'. The submission status is 'Submission'. The page footer indicates the platform is provided by OJS/PKP.

My Assigned	Search	New Submission
649		
Siti Nur'elah, Aji Najihudin, Nurul Auliasari		Submission
Review: Penggunaan Siklodekstrin Sebagai Eksiipien Dalam Sediaan Oral		
1 of 1 submissions		



DAFTAR RIWAYAT HIDUP

DATA PRIBADI



Nama : Siti Nur'elah
 Tempat/Tanggal Lahir : Sumedang, 27 Maret 1998
 Agama : Islam
 Warga Negara : Indonesia
 Alamat : Dsn. Cipelah RT 27/RW 07 Ds. Mekarbakti
 Kec. Pamulihan Kab. Sumedang
 No.Telp : +6289656618402
 Email : sitinurelah353@gmail.com

RIWAYAT PENDIDIKAN

Jenjang Pendidikan	Nama Sekolah/ Perguruan Tinggi	Tahun
SD	SDN Mekarbakti	2004-2010
SMP	SMPN 1 Pamulihan	2010-2013
SMK	SMK Farmasi BHS Sumedang	2013-2016
S-1	Universitas Garut Prodi S1 Farmasi	2017-2021

Review: Penggunaan Siklodekstrin Sebagai Eksipien Dalam Sediaan Oral**Review: Use of Cyclodextrins As Excipients In Oral Preparations****Siti Nur'elah* , Aji Najihudin, Nurul Auliasari**

Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Garut

*Email korespondensi: sitinurelah353@gmail.com

Abstract

The route of oral drug administration is currently the most popular and widely used route of drug administration. Some of the problems with the oral route of administration are that the drug has low water solubility and the drug has a bitter taste. In oral preparations, excipients are needed which can be used to overcome solubility and unpleasant taste. Cyclodextrins are excipients in pharmaceutical preparations that have the ability to form inclusion complexes with various active substances. The purpose of this review is to discuss the methods and formulations used in the formation of inclusion complexes as well as dissolution tests and taste response tests on preparations so that information is obtained about the use of cyclodextrins as excipients in oral formulations. The method used in the review of this article is literature study using several search engines and the journals obtained are reputed national journals and international journals. The results of the literature study show that there are various methods and formulations used in the formation of inclusion complexes. The results of the dissolution test of ketoprofen tablets, glimepiride tablets, candesartan tablets, nifedipine tablets, amlodipine, and ketoconazole showed an increase in dissolution rates and taste response tests of ketoprofen tablets, nifedipine tablets and diclofenac sodium tablets produced better taste after compiling with cyclodextrins.

Keywords: cyclodextrin, cyclodextrin formulation, β -cyclodextrin oral formulation, cyclodextrin tablet formulation

Abstrak

Rute pemberian obat secara oral sampai saat ini menjadi rute pemberian obat yang paling populer dan paling banyak digunakan. Beberapa permasalahan sediaan rute pemberian oral yaitu obat memiliki kelarutan yang rendah dalam air serta obat memiliki rasa yang pahit. Pada sediaan oral diperlukan eksipien yang bisa digunakan untuk mengatasi kelarutan dan rasa tidak enak. Siklodekstrin merupakan eksipien dalam sediaan farmasi yang mempunyai kemampuan untuk membentuk kompleks inklusi dengan berbagai zat aktif. Tujuan *review* ini yaitu untuk membahas metode dan formulasi yang digunakan dalam pembentukan kompleks inklusi serta uji disolusi dan uji tanggap rasa pada sediaan sehingga didapatkan informasi mengenai penggunaan siklodekstrin sebagai eksipien dalam sediaan oral. Metode yang digunakan dalam *review* artikel ini yaitu dengan studi literatur

menggunakan beberapa mesin pencarian dan jurnal yang diperoleh merupakan jurnal nasional berISSN dan jurnal internasional yang bereputasi. Hasil studi literatur menunjukkan bahwa terdapat berbagai metode dan formulasi yang digunakan dalam pembentukan kompleks inklusi. Hasil dari uji disolusi tablet ketoprofen, tablet glimepirid, tablet candesartan, tablet nifedipin, amlodipin, dan ketokonazol menunjukkan peningkatan laju disolusi serta hasil uji tanggap rasa dari tablet ketoprofen, tablet nifedipin dan tablet natrium diklofenak menghasilkan rasa yang lebih baik setelah dilakukan pengomplekan dengan siklodekstrin.

Kata Kunci: siklodekstrin, formulasi siklodekstrin, formulasi oral β -siklodekstrin, Formulasi tablet β -siklodekstrin

1. Pendahuluan

Rute pemberian obat secara oral sampai saat ini menjadi rute pemberian obat yang sering digunakan dan paling populer, salah satunya adalah tablet [1]. Obat dengan rute pemberian oral mempunyai berbagai permasalahan diantaranya beberapa zat aktif obat memiliki kelarutan yang rendah dalam air serta memiliki rasa yang pahit [2]. Kelarutan dan disolusi merupakan faktor penting pada formulasi sediaan oral bahkan di dunia farmasi. Sifat zat aktif dengan kelarutan yang rendah dapat menyebabkan laju disolusinya rendah sehingga absorpsinya menjadi kurang sempurna dan mempunyai bioavailabilitas yang rendah sehingga untuk menghasilkan respon farmakologi yang efektif sulit tercapai [3, 4].

Berdasarkan kelarutan dan permeabilitasnya, semua zat aktif yang beredar telah dikategorikan kedalam kelas BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) dan terdapat 4 kelas yaitu kelas I, II, III dan IV. Ketoprofen, glimepirid, candesartan, nifedipine, amlodipine, ketokonazol dan natrium diklofenak merupakan senyawa obat yang termasuk kedalam golongan BCS kelas II, yaitu memiliki kelarutan yang rendah dalam air tetapi memiliki permeabilitas yang tinggi [5–11].

Pada sediaan oral diperlukan eksipien yang bisa digunakan untuk mengatasi kelarutan dan rasa tidak enak. Eksipien merupakan bahan selain zat aktif yang digunakan pada formulasi suatu sediaan farmasi [12]. Salah satu eksipien yang dapat digunakan yaitu siklodekstrin melalui pembentukan kompleks inklusi [13]. Siklodekstrin merupakan oligosakarida siklik yang terdiri dari beberapa unit glukosa dan dihubungkan dengan ikatan α -1,4 glikosida. Ikatan α -1,4 berasal dari degradasi enzimatis pati oleh bakteri seperti *Bacillus macerans*. Jenis siklodekstrin alami yang banyak digunakan yaitu α -, β - dan γ - siklodekstrin yang terdiri dari unit α -D-glukopiranososa enam, tujuh, dan delapan yang memiliki ukuran cincin dan kelarutan pada masing-masing jenis siklodekstrin. Pusat rongga siklodekstrin memiliki sifat hidrofobik sedangkan dinding pinggirannya bersifat hidrofilik. Beta-siklodekstrin (β -siklodekstrin) merupakan siklodekstrin yang paling banyak digunakan karena relatif murah, non toksik saat diberikan secara oral dan memiliki ukuran rongga yang sesuai untuk banyak obat [14].

Mekanisme pembentukan kompleks inklusi yaitu dengan penyisipan molekul non polar dari satu molekul (*guest*) ke dalam rongga molekul pengompleks (*host*) melalui berbagai metode pembentukan kompleks inklusi [15, 16]. Oleh karena itu dalam *review* ini akan dijabarkan beberapa penelitian mengenai metode dan formulasi pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin, serta uji disolusi dan uji tanggap rasa pada sediaan sehingga didapatkan informasi mengenai penggunaan siklodekstrin sebagai eksipien dalam sediaan oral.

2. Metodologi

Metode yang digunakan dalam melakukan *review* artikel ini yaitu dengan studi literatur. Pustaka yang digunakan merupakan jurnal penelitian dengan tema penggunaan siklodekstrin pada sediaan oral. Pencarian dan pengumpulan pustaka dilakukan dengan bantuan mesin pencarian berupa *google*, *google scholar*, *SpringerLink*, dan *ScienceDirect*. Adapun kata kunci atau *keyword* yang digunakan yaitu “Siklodekstrin”, “*Cyclodextrin Formulation*”, “*β-Cyclodextrin Oral Formulation*” serta “*Tablet Formulation Cyclodextrin*”.

Kriteria inklusi studi pustaka ini yaitu jurnal nasional yang memiliki ISSN, e-ISSN ataupun yang telah terindeks SINTA serta jurnal internasional yang diterbitkan secara online, tahun publikasi 10 tahun terakhir (2011-2020) dengan tema penggunaan siklodekstrin dalam sediaan oral, zat aktif yang dikompleks termasuk kedalam BCS kelas II, serta terdapat formulasi pembentukan kompleks dan evaluasi mengenai penggunaan siklodekstrin untuk meningkatkan kelarutan dan menutupi rasa pahit meliputi uji disolusi ataupun uji tanggap rasa.

Kriteria eksklusi studi pustaka ini yaitu artikel yang tidak terdapat formulasi perbandingan rasio pembentukan kompleks serta tidak membahas mengenai penggunaan siklodekstrin dalam formulasi oral.

3. Hasil dan Pembahasan

Formulasi dan metode pembentukan kompleks inklusi

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka diperoleh beberapa data terkait dengan formulasi dan metode pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin.

Tabel 1. Formulasi dan Metode Pembentukan Kompleks Inklusi Siklodekstrin

Zat aktif	Formulasi (obat:β-Siklodekstrin)	Metode	Referensi
Ketoprofen	2:3	Ko-presipitasi	[5]
Glimepirid	1:1	Freeze drying	[6]
Candesartan cilexetil	1:5	Freeze drying	[7]
Nifedipin	1:1	Kneading	[8]
Amlodipine besilat	1:1	Kneading	[9]

Ketokonazol	1:3	Co-grinding	[10]
Natrium diklofenak	1:1	Spray drying	[11]

Perbandingan molar pada formulasi pembentukan kompleks yang digunakan pada tiap-tiap zat akan berbeda, tergantung pada ukuran masing-masing zat aktif sehingga hasil pembentukan kompleks inklusi antara tamu dan *host* juga akan berbeda. Satu molekul tamu bisa berinteraksi dengan satu atau dua bahkan lebih molekul siklodekstrin atau sebaliknya satu atau dua molekul tamu bisa berinteraksi dengan satu atau dua molekul siklodekstrin [17]. Sama halnya dengan metode yang digunakan dalam pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin, terdapat berbagai metode yang digunakan yang bergantung pada sifat zat yang akan dimasukkan [18].

Pada pembentukan kompleks inklusi ketoprofen dengan beta siklodekstrin menggunakan perbandingan molar 2:3, candesartan: β -Siklodekstrin 1:5, ketokonazol: β -Siklodekstrin 1:3 dan glimepirid: β -Siklodekstrin, nifedipine: β -Siklodekstrin, amlodipine: β -Siklodekstrin, serta natrium diklofenak: β -siklodekstrin masing-masing menggunakan perbandingan molar 1:1.

a. Ko-presipitasi

Prinsip dari metode ko-presipitasi yaitu berdasarkan adanya perbedaan kelarutan dari kedua jenis pelarut menyebabkan terjadinya endapan ketika dicampurkan, sehingga menyebabkan zat aktif terinklusi masuk kedalam β -siklodekstrin secara spontan [10, 11]. Pada penelitian yang dilakukan oleh Rachmawati dkk [5], ketoprofen dilarutkan dalam etanol dan β -siklodekstrin dilarutkan dalam air kemudian diaduk dengan pengaduk konstan dengan kecepatan 500 rpm selama 15 menit. Kemudian campuran didiamkan pada suhu kamar sampai didapatkan endapan. Setelah didapatkan endapan, kompleks disaring pada kondisi vakum dengan corong buchner dan dikeringkan pada suhu 60°C dengan oven. Selanjutnya dilakukan pengayakan dengan ayakan nomor 20.

b. Freeze Drying

Freeze drying atau liofilisasi merupakan metode yang dibuat dengan cara mempersiapkan obat serta siklodekstrin yang dilarutkan dengan pelarut yang cocok, kemudian larutan diaduk sampai mencapai kesetimbangan, setelah itu pelarut dihilangkan dengan pengeringan beku (*freeze dryer*) [6, 17].

Pada pembentukan kompleks glimepirid yang dilakukan oleh Syukri dkk [6]: proses pengadukan dilakukan selama 48 jam pada suhu 25°C, kemudian larutan dibekukan pada suhu -20°C dan dibekukan dipengering beku pada suhu -50°C. Selanjutnya hasil sampel disimpan dalam wadah tertutup di dalam desikator [6, 19]. Sama halnya dengan penelitian Sravya dkk, pada Candesartan cilexetil dan β -CD dalam jumlah molar 1: 5, kedua zat dicampurkan dengan pengaduk magnetik. Kemudian campuran dibekukan dalam freezer pada suhu -20°C selama 12 jam. Campuran

beku kemudian dibekukan di pengering beku selama 8 jam pada -50°C dibawah vakum. Produk yang dihasilkan disimpan dalam desikator [7].

c. Kneading

Prinsip dari metode kneading yaitu kedua zat (zat aktif dengan obat) dibuat sampai berbentuk seperti pasta yang dapat membentuk massa yang bisa dikeringkan dan diuapkan sehingga didapatkan serbuk atau granul yang kering. Pada metode ini bias menggunakan air, etanol ataupun metanol sebagai pelarut yang berfungsi sebagai pembentuk pasta [20].

Pada pembentukan kompleks inklusi nifedipin yang dilakukan oleh purnamasari siklodekstrin dilarutkan dengan aquades pada suhu $20-25^{\circ}\text{C}$, kemudian nifedipin yang sudah terbasahi metanol dimasukkan ke larutan β -siklodekstrin sambil diaduk hingga terbentuk massa yang elastis. Sedangkan pada pembentukan kompleks amlodipin serbuk beta siklodekstrin dan amlodipin besilat langsung dimasukan kedalam mortar kemudian ditambahkan sedikit air dan diaduk sampai homogen selama ± 40 menit atau sampai terbentuk massa setengah kering. Selanjutnya masing-masing massa (Nifedipin: β -siklodekstrin dan amlodipin: β siklodekstrin) diayak sampai diperoleh granul dan dioven untuk mendapatkan granul yang kering [8, 9].

d. Co-Grinding

Pada metode *Co-grinding* ini kompleks inklusi disiapkan dengan penggilingan antara tamu dengan siklodekstrin menggunakan alat mekanik. Pada penelitian Sari dkk [10], alat yang digunakan yaitu *ball mill* dengan kecepatan 100 rpm per menit. *Ball mill* memiliki bola dengan ukuran yang bervariasi, zat yang menempel pada dinding *ball mill* dan bola-bola penggiling dibersihkan tiap 60 menit sehingga didapat kompleks inklusi ketokonazol-beta siklodekstrin. Metode ini lebih baik ketimbang metode-metode lainnya dari segi ekonomi maupun lingkungan karena tidak menggunakan pelarut organik yang beracun serta memiliki tingkat kerumitan yang rendah [21].

e. Spray Drying

Metode *Spray drying* hampir sama dengan metode *Freeze drying*, yaitu dilakukan dengan cara menyiapkan larutan obat dan siklodekstrin menggunakan *solvent* yang cocok. Larutan kemudian diaduk untuk mencapai kesetimbangan, pada metode *spray drying solvent* yang terkandung dalam larutan obat dan siklodekstrin akan dihilangkan menggunakan *spray dryer* sedangkan pada *freeze drying* akan dihilangkan dengan pengeringan beku [13, 21] Pada penelitian Irawan dkk [11], pelarut yang digunakan yaitu aquades. Setelah siklodekstrin dan natrium diklofenak masing-masing dilarutkan dalam aquadest selanjutnya kedua larutan tersebut dicampurkan dan ditambahkan aquadest ad 1500 mL, kemudian diaduk dengan

stirrer selama 30 menit dan di keringkan dengan *spray dryer* pada suhu 120°C sampai terbentuk massa padat.

Penggunaan Siklodekstrin

Tabel 2. Evaluasi Penggunaan Siklodekstrin dalam Sediaan Oral

Zat aktif	Uji disolusi		Uji rasa	Referensi
	Waktu	Disolusi (%)		
Ketoprofen	45 menit	77,37	√	[5]
Glimepirid	10 menit	80	-	[6]
Candesartan cilexetil	20 menit	101,14	-	[7]
Nifedipin	20 menit	>80	√	[8]
Amlodipin besilat	60 menit	99,2720	-	[9]
Ketokonazol	30 menit	87,3597	-	[10]
Natrium diklofenak	-	-	√	[11]

Kompleks inklusi ketoprofen dengan β - siklodekstrin

Ketoprofen merupakan analgesik non steroid yang biasa digunakan untuk terapi nyeri akibat inflamasi terkait dengan arthritis atau nyeri akibat sakit gigi yang parah yang menyebabkan inflamasi [5]. Ketoprofen mempunyai rasa yang pahit berupa serbuk hablur yang berwarna putih atau hampir putih serta tidak atau hampir tidak berbau. Ketoprofen mempunyai kelarutan yang buruk dalam air, mudah larut dalam etanol, kloroform dan eter dan mempunyai bobot molekul yaitu 254,3 [22].

Berdasarkan hasil uji disolusi tablet ketoprofen pada menit ke 45 diperoleh % terdisolusi sebanyak 77,371%. Berdasarkan persyaratan dalam farmakope tablet nifedipin harus larut tidak kurang dari 70% dalam waktu 45 menit. Adanya siklodekstrin dalam kompleks akan meningkatkan kecepatan disolusi ketoprofen melalui efek solubilisasi siklodekstrin serta peningkatan pembasahan ketoprofen. Selain berperan dalam peningkatan laju disolusi dan meningkatkan ketersediaan hayati [5], Penggunaan siklodekstrin dalam formula juga berfungsi untuk menutupi rasa pahit dari ketoprofen, hal ini dibuktikan dengan uji tanggap rasa yang dilakukan kepada 12 sukarelawan sehat yang memiliki indra pengecap normal. Uji rasa dilakukan pada zat murni ketoprofen, beta siklodekstrin, kompleks dengan perbandingan 1:1, 2:3 dan 1:2. Dari hasil uji tanggap rasa diperoleh zat murni ketoprofen menghasilkan rasa sangat pahit, beta siklodekstrin memiliki rasa manis, perbandingan 1:1 berasa pahit dan perbandingan 1:2 dan 2:3 menghasilkan rasa yang tidak berasa pahit. Formulasi yang paling baik dalam menutupi rasa pahit yaitu 2:3. Penutupan rasa pahit dapat terjadi karena kemampuan siklodekstrin untuk membentuk kompleks dan menjerat ketoprofen untuk masuk kedalam bagian hidrofobnya sehingga bisa mencegah interaksi langsung pada sensor rasa [5].

Kompleks inklusi glimepirid dengan β - siklodekstrin

Glimepirid merupakan obat antidiabetika oral golongan sulfonilurea generasi ketiga yang digunakan untuk mengendalikan diabetes tipe II [6]. Glimepirid mempunyai kelarutan yang agak sukar larut dalam metilen klorida, sukar larut dalam metanol dan etanol dan praktis tidak larut dalam air. Berdasarkan BCS glimepirid termasuk kedalam BCS kelas II dimana mempunyai permeabilitas yang tinggi tetapi kelarutannya rendah.

Peningkatan kelarutan glimepirid dapat dilihat dari uji disolusi yang dilakukan pada tablet glimepiride, dimana pada glimepirid yang telah dilakukan pengompleksan oleh siklodekstrin hasil uji disolusinya menunjukkan sebanyak 80% obat dilepaskan sebelum 10 menit. Hal ini sesuai dengan persyaratan *Amerika Serikat Pharmacopeia* (USP) 32 bahwa tablet glimepirid harus terdisolusi tidak kurang dari 80% dalam waktu 45 menit.

Kompleks inklusi Candesartan cilexetil dengan β - siklodekstrin

Candesartan cilexetil merupakan antagonis reseptor angiotensin-II yang digunakan untuk pengobatan hipertensi. Candesartan mempunyai kelarutan yang praktis tidak larut dalam air dan agak sukar larut dalam metanol. Berdasarkan pembagian BCS, Candesartan termasuk kedalam BCS kelas II.

Peningkatan kelarutan pada candesartan dilihat dari uji disolusi yang dilakukan. Hasil uji disolusi dari tablet candesartan yaitu 100% dalam waktu 20 menit. hal ini disebabkan karena candesartan telah dikompleks oleh beta-siklodekstrin sehingga dapat disimpulkan bahwa β -siklodekstrin dapat digunakan sebagai agen yang solubilisasi untuk meningkatkan kelarutan obat yang memiliki kelarutan buruk dalam air serta dapat meningkatkan bioavailabilitas obat.

Kompleks inklusi nifedipin dengan β - siklodekstrin

Nifedipin merupakan salah satu antihipertensi yang sering digunakan. Nifedipin termasuk kedalam golongan *Calcium Channel Blocker* (CCB) [23]. Nifedipin mempunyai bobot molekul 346,33. Dalam pengembangan formula sediaan oral, nifedipin memiliki kekurangan yaitu kelarutan yang rendah dalam air dan memiliki rasa yang pahit [8]. Untuk itu dilakukanlah upaya peningkatan kelarutan dan laju disolusi oleh siklodekstrin. Peningkatan kelarutan nifedipin dapat dilihat dari hasil uji disolusi nifedipin.

Hasil uji disolusi dari tablet nifedipin diperoleh bahwa pada menit awal nifedipin terlarut 20%-30% dan pada menit ke 20 nifedipin yang terlarut lebih dari 80%. Berdasarkan persyaratan yang tercantum pada farmakope, tablet nifedipin yang terlarut dalam 1 jam harus larut tidak kurang dari 75%. Peningkatan laju disolusi ini selain karena penggunaan siklodekstrin sebagai agen pembentuk kompleks juga disebabkan karena adanya kombinasi superdisintegran yang digunakan dalam

formulasi tablet sehingga menjadikan tablet menjadi cepat hancur dan larut sehingga tablet nifedipin menjadi cepat terdisolusi [8].

Untuk menutupi rasa pahit pada ketoprofen dilakukan evaluasi organoleptis. Hasil uji organoleptis yang dilakukan pada serbuk nifedipin murni dan hasil kompleksasi nifedipin dengan β -Siklodekstrin menunjukkan bahwa serbuk nifedipin murni memiliki warna kuning tua serta rasa yang pahit sedangkan hasil kompleksasi Nifedipin- β -Siklodekstrin memiliki warna kuning yang lebih muda dan rasa yang agak manis, hal ini disebabkan karena nifedipin sudah terkompleks oleh siklodekstrin yang berwarna putih dan memiliki rasa yang manis

Kompleks inklusi Amlodipin besilat dengan β - siklodekstrin

Amlodipin merupakan antihipertensi golongan *Channel Calcium Blocker* (CCB) yang bekerja dengan cara relaksasi jantung dan otot polos dengan menghambat saluran kalsium sehingga mengurangi masuknya kalsium ekstraseluler ke dalam sel [24]. Serbuk amlodipin berwarna putih dengan kelarutannya yang sukar larut dalam air dan mempunyai bobot molekul 567,05 [22].

Hasil penentuan profil disolusi pada Amlodipin besilat yang dilakukan oleh Makmur dkk [9], dilakukan pada zat murni amlodipin besilat, campuran fisik dan kompleks inklusi. dengan hasil laju disolusi pada menit ke-60 berturut-turut yaitu 95,2583%, 96,9701% dan 99,2720%. Dari hasil tersebut dapat dilihat bahwa laju disolusi pada campuran fisik lebih besar dibandingkan dengan amlodipin besilat, tetapi jika dibandingkan dengan kompleks inklusi siklodekstrin-beta siklodekstrin maka kompleks inklusi mempunyai laju disolusi yang paling cepat diantara amlodipin besilat murni dan campuran fisik, hal ini dikarenakan amlodipin telah terkompleks oleh matrik siklodekstrin yang berbentuk rongga dimana siklodekstrin mempunyai rongga yang bersifat hidrofob pada bagian dalam dan hidrofilik pada bagian luar. Dengan adanya penambahan pengompleks β -siklodekstrin zat yang mempunyai masalah dalam kelarutan dan laju disolusi bisa diatasi sehingga dapat meningkatkan kecepatan absorpsi dan meningkatkan ketersediaan hayati [9].

Kompleks inklusi ketokonazol dengan β - siklodekstrin

Ketokonazol merupakan antifungi yang bekerja dengan cara menghambat proses sintesis ergosterol yang merupakan unsur utama pada membran sel jamur [25]. Berdasarkan pembagian BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) ketokonazol termasuk kedalam BCS kelas II dimana mempunyai permeabilitas yang tinggi tetapi kelarutannya rendah.

Peningkatan kelarutan ketoconazole dapat dilihat dari uji disolusi yang dilakukan oleh Sari dkk [10] dengan membandingkan antara ketokonazol murni, campuran fisik, dan kompleks inklusi. Hasil dari uji disolusi ini yaitu pada menit ke-30 untuk ketokonazol murni terdisolusi 50,0608%, campuran fisik 45,9896% dan 87,3597% pada kompleks inklusi ketokonazol-siklodekstrin. Peningkatan kecepatan disolusi

kompleks inklusi ini disebabkan karena adanya siklodekstrin yang mengompleks ketokonazol yang sukar larut serta adanya perubahan bentuk dari bentuk kristal menjadi amorf sehingga terjadi penurunan kristalinitas kompleks yang menyebabkan meningkatnya kecepatan disolusi.

Kompleks inklusi natrium diklofenak dengan β - siklodekstrin

Natrium diklofenak merupakan obat golongan *Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug* (NSAID) yang mempunyai daya antiinflamasi besar dan efek samping yang kecil [11]. Natrium diklofenak mempunyai rasa yang pahit dengan bobot molekul 318,13 dan kelarutan yang mudah larut dalam metanol, larut dalam etanol, agak sukar larut dalam air serta praktis tidak larut dalam kloroform dan eter [22].

Pada penelitian Irawan dkk [11], dilakukan uji tanggap rasa pada tablet natrium diklofenak untuk mengetahui kemampuan siklodekstrin dalam menutupi rasa pahit atau tidak enak pada obat. Uji ini dilakukan untuk membandingkan rasa sebelum dan rasa yang timbul (*aftertaste*) antara tablet natrium diklofenak ter inklusi β -siklodekstrin dengan tablet natrium diklofenak tanpa inklusi β -siklodekstrin. Uji ini dilakukan pada 20 sukarelawan sehat usia 12-50 tahun. Rasa tablet dan *aftertaste* dinilai dengan skala 1-5 dimana nilai 1 = sangat pahit, 2= pahit, 3 = netral, 4= manis, dan 5 = sangat manis. Dari hasil uji diperoleh nilai untuk tablet tanpa inklusi 2,4 untuk rasa dan untuk *aftertaste* 1,85. Sedangkan pada tablet terinklusi diperoleh nilai 3,5 untuk rasa dan 2,95 untuk *aftertaste*. Berdasarkan hasil nilai rasa dan *aftertaste* tablet natrium diklofenak dengan tablet natrium diklofenak yang telah terkompleks memiliki perbedaan yang signifikan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pembentukan kompleks inklusi natrium diklofenak dengan beta siklodekstrin dapat memperbaiki rasa yang dihasilkan. Hal ini terjadi karena natrium diklofenak tertutup oleh beta siklodekstrin sehingga dapat mengurangi kontak antara natrium diklofenak yang memiliki rasa yang pahit dengan reseptor rasa pada lidah [11].

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil *review* dari beberapa jurnal menunjukkan bahwa terdapat berbagai metode dan formulasi yang digunakan untuk membentuk kompleks inklusi siklodekstrin yaitu metode *freeze drying*, *kneading*, *ko-presipitasi*, *co-grinding* dan *spray drying* dengan berbagai formulasi perbandingan molar yang bergantung pada sifat senyawa yang akan dimasukkan. Berdasarkan hasil uji disolusi pada tablet ketoprofen, tablet glimepirid, tablet candesartan, tablet nifedipin, amlodipin, dan ketokonazol menunjukkan dengan adanya siklodekstrin dalam sediaan dapat mempercepat dan memperbaiki laju disolusi yang rendah serta hasil uji rasa menunjukkan ketoprofen, nifedipin dan natrium diklofenak yang awalnya memiliki rasa yang pahit setelah dilakukan pengompleksan dengan siklodekstrin menghasilkan rasa yang lebih baik, sehingga penggunaan siklodekstrin sebagai eksipien dalam sediaan oral efektif digunakan untuk memperbaiki kelarutan yang rendah dan memperbaiki laju disolusi serta menutupi rasa pahit pada zat aktif.

Daftar Pustaka

- [1] M. Mahdiyyah, I. M. Puspitasari, N. A. Putriana, and M. R. A. . Syamsunarno, "Review: Formulasi dan Evaluasi Sediaan Oral Effervescent," *Maj. Farmasetika*, vol. 5, no. 4, pp. 191–203, 2020, doi: 10.24198/mfarmasetika.v5i4.27278.
- [2] A. N. Bestari, "Penggunaan Siklodekstrin dalam Bidang Farmasi," *Maj. Farm.*, vol. 10, no. 1, pp. 197–201, 2014.
- [3] R. J. Sagala, "Review: Metode Peningkatan Kecepatan Disolusi Dikombinasi Dengan Penambahan Surfaktan," *J. Farm. Galen. (Galenika J. Pharmacy)*, vol. 5, no. 1, pp. 84–92, 2019, doi: 10.22487/j24428744.2019.v5.i1.12360.
- [4] Y. P. A. P. Willybrordus and H. Rini, "Teknik Peningkatan Kelarutan Obat," *Farmaka*, vol. 14, no. 2, pp. 288–297, 2013.
- [5] H. Rachmawati, E. J. Marbun, and J. S. Pamudji, "Pengembangan formula tablet hancur cepat dari kompleks inklusi ketoprofen dalam beta siklodekstrin," *Maj. Farm. Indones.*, vol. 22, no. 3, pp. 229–237, 2011.
- [6] Y. Syukri *et al.*, "Prepar Ation And Characterization Of B -Cyclodextrin Inclusion Complexes Oral Tablets Containing Poorly Water Soluble Glimipiride Using Freeze Drying," *IIndonesia J.Pharm*, vol. 26, no. 2, pp. 71–77, 2015, doi: 10.14499/indonesianjpharm26iss2pp71.
- [7] M. Sravya, R. Deveswaran, S. Bharath, B. V. Basavaraj, and V. Madhavan, "Development of Orodispersible Tablets of Candesartan Cilexetil- β -cyclodextrin Complex", 2013.
- [8] N. A. D. Purnamasari and P. A. Saputra, "Formulasi Orally Disintegrating Tablet (ODT) Hasil Pembentukan Kompleks Inklusi Nifedipin- β -siklodekstrin dengan Metode Kneading," *Maj. Farm.*, vol. 15, no. 1, pp. 22–27, 2019.
- [9] I. Makmur, A. Halim, M. D. Octavia, and H. Anggreanie, "Kompleks Inklusi Amlodipin Besilat – β -siklodekstrin Dengan Metode Kneading," *J. Farm. Higea*, vol. 10, no. 1, pp. 60–75, 2018.
- [10] Y. N. Sari, Syofyan, and Y. Matagi, "Karakterisasi Kompleks Inklusi Ketokonazol- B -Siklodekstrin Menggunakan Metode Co-Grinding Berdasarkan Variasi Mol," *J. Farm. Higea*, Vol. 7, No. 2, Pp. 111–119, 2015.
- [11] W. Irawan And T. N. S. Sulaiman, "Optimasi Formula Fast Disintegrating Tablet Natrium Diklofenak Terinklusi B -Siklodekstrin Dengan Superdisintegrant Crospovidone Dan Filler Binder Mikrokristalin Selulosa PH 102" *Maj. Farm.*, Vol. 12, No. 2, Pp. 443–452, 2016.
- [12] R. B. S. Priyanta, C. I. S. Arisanti, And J. Anton P, I.G.N, "Sifat Fisik Granul Amilum Jagung Yang Dimodifikasi Secara Enzimatis Dengan Lactobacilus

Acidophilus Pada Berbagai Waktu Fermentasi,” *Sifat Fis. Granul Amilum Jagung yang Dimodifikasi secara Enzimatis (Rissang B.S.P., Sri A., Jemmy A.P.)*, pp. 67–74, 2012.

- [13] K. T. Savjani, A. K. Gajjar, and J. K. Savjani, “Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques,” *ISRN Pharm.*, vol. 2012, no. 100 mL, pp. 1–10, 2012, doi: 10.5402/2012/195727.
- [14] F. Darusman, “Penentuan Parameter Termodinamika Pembentukan Kompleks Inklusi Ibuprofen-B-Siklodekstrin Dan Pengaruh Konsentrasi Betasiklodekstrin Terhadap Kelarutan Ibuprofen,” *J. Ilm. Farm. Farmasyifa*, vol. 3, no. 2, pp. 64–73, 2020, doi: 10.29313/jiff.v3i2.5812.
- [15] I. Safitri, S. Sulistiyaningsih, and A. Y. Chaerunisaa, “Review : Superdisintegran dalam Sediaan Oral,” *Farmasetika.com (Online)*, vol. 4, no. 3, p. 56, 2019, doi: 10.24198/farmasetika.v4i3.22945.
- [16] R. Agustin, F. I. Lestari, and A. Halim, “Pembentukan Dan Karakterisasi Kompleks Inklusi Fenilbutazon Dan β -Siklodekstrin Dengan Metoda Co-Grinding,” *Kartika J. Ilm. Farm.*, vol. 3, no. 1, pp. 14–19, 2015, doi: 10.26874/kjif.v3i1.36.
- [17] D. Duchene, *Cyclodextrins And Their Inclusion Complexes*, 1st ed. France: John Wiley & Sons, Inc., 2011.
- [18] D. Rohaeni, B. P. Soewondo, and F. Darusman, “Kajian Pengaruh Pembentukan Kompleks Inklusi Siklodekstrin terhadap Stabilitas Fisika dan Kimia Senyawa Organik yang Berkhasiat sebagai Obat,” *Pros. Farm.*, vol. 6, no. 2, pp. 539–543, 2020, doi: 10.29313/.v6i2.23290.
- [19] E. H. Santos, J. A. Kamimura, L. E. Hill, and C. L. Gomes, “Characterization of carvacrol beta-cyclodextrin inclusion complexes as delivery systems for antibacterial and antioxidant applications,” *LWT - Food Sci. Technol.*, pp. 1–10, 2014, doi: 10.1016/j.lwt.2014.08.046.
- [20] B. Hartesi, L. Anggresani, D. Sagita, and A. J. Sari, “Pembentukan Kompleks Inklusi Ibuprofen Kombinasi Polimer β -siklodekstrin dan Hydroxypropyl Metylcelulose (HPMC) Menggunakan Teknik Kneading Abstrak,” *Ris. Inf. Kesehat.*, vol. 7, no. 1, pp. 99–106, 2018, doi: 10.30644/rik.v7i1.139 Pembentukan.
- [21] V. B. Chaudhary and J. K. Patel, “Cyclodextrin Inclusion Complex To Enhance Solubility Of Poorly Water Soluble Drugs: A Review,” *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, vol. 4, no. 1, pp. 68–76, 2013, [Online]. Available: www.ijpsr.com.
- [22] Kementerian Kesehatan RI, *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta, 2020.
- [23] F. G. Danniswara and Restadianmawti, “Hipertensi Terhadap Laju Aliran Saliva Dan Pembesaran Gingiva,” *Media Med. Muda*, vol. 4, no. 4, pp. 713–722, 2015.

- [24] Dipiro J, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, and Posey LM, *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. 2015.
- [25] B. Shino, F. C. Peedikayil, S. R. Jaiprakash, G. A. Bijapur, S. Kottayi, and D. Jose, "Comparison of Antimicrobial Activity of Chlorhexidine , Coconut Oil , Probiotics , and Ketoconazole on *Candida albicans* Isolated in Children with Early Childhood Caries : An In Vitro Study," *Hindawi Publ. Corp. Sci.*, 2016, doi: 10.1155/2016/7061587.

