

**STUDI LITERATUR
PENGARUH BENTUK KOMPLEKS INKLUSI TERHADAP
BIOAVAILABILITAS ZAT AKTIF**

SKRIPSI

**INTAN ALIF ALAWIYAH
A161063**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2020**

**STUDI LITERATUR
PENGARUH BENTUK KOMPLEKS INKLUSI TERHADAP
BIOAVAILABILITAS ZAT AKTIF**

SKRIPSI

“Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi”

**INTAN ALIF ALAWIYAH
A161063**



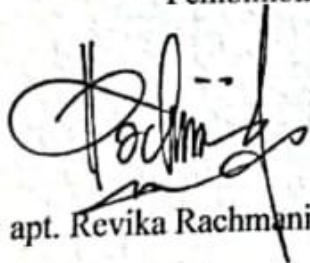
**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2020**

**STUDI LITERATUR
PENGARUH BENTUK KOMPLEKS INKLUSI TERHADAP
BIOAVAILABILITAS ZAT AKTIF**

**INTAN ALIF ALAWIYAH
A161063**

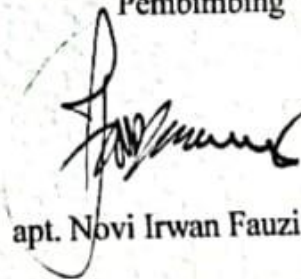
November 2020
Disetujui Oleh :

Pembimbing



apt. Revika Rachmaniar, M.Farm

Pembimbing



apt. Novi Irwan Fauzi, M.Si

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Skripsi ini kupersembahkan untuk kedua orang tua (Habib Yusuf Usmani dan Rasminah), kedua adiku (Fadhel Abbas dan Nauval Yusuf), keluarga besarku dan rekan-rekan seperjuangan Reguler Pagi B 2016. Terimakasih karena telah mendoakan, membimbing, dan menyemangatiku sampai aku dapat memperoleh gelar sarjana.

ABSTRAK

Sekitar 70% zat aktif farmasi menunjukkan kelarutan rendah dalam air menyebabkan obat terdistribusi dengan baik di dalam tubuh sehingga penggunaannya terbatas. Salah satu upaya untuk meningkatkan kelarutan adalah dengan membentuk kompleks inklusi dengan pengompleks β -siklodekstrin dan hidroksipropil- β -siklodekstrin. Untuk mengetahui apakah kompleks inklusi berhasil meningkatkan kelarutan dan terdistribusi dengan baik dalam tubuh, telaah terhadap bioavailabilitas hasil kompleks inklusi perlu dilakukan. Tujuan *review* jurnal ini untuk mengkaji metode dan pengompleks yang cocok untuk meningkatkan bioavailabilitas zat aktif farmasi kurang larut air dengan membentuk kompleks inklusi. Kompleks inklusi zat aktif farmasi kurang larut air berhasil dibentuk dengan menggunakan pengompleks β -siklodekstrin dan hidroksipropil- β -siklodekstrin. Metode pembentukan kompleks inklusi yang digunakan di antaranya adalah *kneading*, *freeze drying*, dan *solvent evaporation*. Uji disolusi *in vitro* dilakukan untuk mengkonfirmasi bahwa kompleks inklusi meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas. Kompleks inklusi berhasil meningkatkan C_{maks} zat aktif kurang larut air 1,1 – 78,32 kali dan meningkatkan AUC zat aktif kurang larut air 1,62 – 5 kali. Berdasarkan kajian, ini dapat disimpulkan bahwa zat aktif kurang larut air dapat dibentuk kompleks inklusi menggunakan pengompleks β -siklodekstrin dan hidroksipropil- β -siklodekstrin dan metode *kneading*, *freeze drying*, dan *solvent evaporation*. Kompleks inklusi yang terbentuk juga berhasil meningkatkan kelarutan, laju disolusi, dan bioavailabilitas.

Kata Kunci: Bioavailabilitas, Kompleks inklusi, β -Siklodekstrin, dan hidroksipropil β -siklodekstrin.

ABSTRACT

About 70% of active pharmaceutical substances show low solubility in water causing the drug to be well distributed in the body so that its use is limited. One of the efforts to increase solubility is to form inclusion complexes with β -cyclodextrin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin complexes. To determine whether the inclusion complex is successful in increasing solubility and well distributed in the body, It is necessary to study the bioavailability of the inclusion complex results. The aim of this review of this journal was to examine suitable methods and complexes to increase the bioavailability of poorly water-soluble active pharmaceutical ingredients by forming complexes inclusion. Complex inclusion of Poorly water-soluble active pharmaceutical ingredients were successfully formed using β -cyclodextrin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin complexes. Methods of forming the inclusion complexes include kneading, freeze drying, and solvent evaporation. In vitro dissolution test was performed to confirm that the complex inclusion increases the solubility and dissolution rate of the active pharmaceutical ingredients and thus increases the bioavailability. The complex inclusion succeeded in increasing the C_{max} of poorly water-soluble active pharmaceutical ingredients 1.1 - 78.32 folds and increasing the AUC of the poorly water-soluble active pharmaceutical ingredients 1.62 - 5 folds. Based on this study, it can be concluded that the poorly water-soluble active pharmaceutical ingredients can be formed with inclusion complexes using β -cyclodextrin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin complexes and the kneading, freeze-drying, and evaporation solvent methods. The inclusion complexes formed were also successful in increasing the solubility, dissolution rate, and bioavailability.

Keywords: *Bioavailability, inclusion complexes, β -cyclodextrins, and hydroxypropyl β -cyclodextrins.*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim.

Dengan mengucapkan *Alhamdulillah* segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan studi literatur dan skripsi yang berjudul “**Pengaruh Bentuk Kompleks Inklusi Terhadap Bioavailabilitas Zat Aktif**”.

Penelitian dan penulisan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi syarat guna memperoleh gelar sarjana (S.Farm) bagi mahasiswa program S-1 Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih khususnya kepada dosen pembimbing apt. Revika Rachmaniar, M.Farm., dan apt. Novi Irwan Fauzi, M.Si yang telah membimbing, memberikan nasihat, serta mendukung penulis dalam menyelesaikan penelitian dan skripsi ini. Pada kesempatan ini, tak luput penulis ucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. apt. Adang Firmasyah., M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. apt. Dewi Astriany, M.Si., selaku Wakil Ketua Satu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
3. apt. Revika Rachmaniar, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
4. Nur Asni Setiani, M.Si selaku Dosen Wali yang selalu memberikan motivasi,
5. Seluruh staf dosen, staf administrasi, asisten laboratorium serta seluruh karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
6. Serta teman-teman seperjuangan angkatan 2016 yang memberikan motivasi, dukungan, dan kenangan selama menempuh pembelajaran di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
7. Kepada semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini, terimakasih atas dukungan dan doanya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna dikarenakan terbatasnya pengalaman dan pengetahuan yang dimiliki penulis. Oleh karena itu, penulis mengharapkan segala bentuk saran serta masukan bahkan kritik yang membangun dari berbagai pihak. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca dan semua pihak khususnya dalam bidang Teknologi Farmasi.

Bandung, Oktober 2020

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	1
1.3 Kegunaan Penelitian	2
1.4 Luaran Penelitian	2
BAB II METODOLOGI	4
2.1 Metode Penelitian	4
2.1.1 Desain Penelitian	4
2.1.2 Populasi dan Sampel.....	4
2.1.3 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi.....	4
2.1.4 Variabel Penelitian	5
2.1.5 Metode Pengambilan Data	5
2.1.6 Metode Analisis Data	6
2.2 Publikasi	6
BAB III KAJIAN PUSTAKA	7
3.1 β -siklodekstrin	7
3.2 Hidroksipropil- β -siklodekstrin (HP- β -CD)	7
3.3 Kompleks Inklusi.....	8
3.3.1 Metode <i>kneading</i>	10
3.3.2 Metode campuran fisik	10

3.3.3 Metode <i>spray drying</i>	11
3.3.4 Metode <i>freeze drying</i>	11
3.3.5 Metode <i>Solvent Evaporation</i>	12
3.4 Bioavailabilitas.....	12
BAB IV PROSPEK DAN REKOMENDASI.....	14
4.1 Kelarutan.....	14
4.2 Disolusi.....	14
4.3 Bioavailabilitas.....	14
4.4 Kompleks Inklusi.....	14
4.5 Polimer.....	14
4.5.1 β -siklodekstrin.....	16
4.5.2 Hidroksipropil- β -siklodekstrin (HP- β -CD).....	16
4.6 Metode Pembuatan Kompleks Inklusi.....	17
4.6.1 <i>Kneading</i>	17
4.6.2 <i>Freeze drying</i>	17
4.6.3 Solven Evaporasi.....	18
4.7 Zat Aktif Farmasi.....	19
4.7.1 Bendamustine.....	19
4.7.2 Kurkumin.....	20
4.7.3 Morin.....	21
4.7.4 Kuersetin.....	22
4.7.5 Amiodarone hydrochloride.....	22
4.7.6 Amisulpride.....	23
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA	25
5.1 Simpulan.....	25
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya.....	25
DAFTAR PUSTAKA	26
LAMPIRAN	30

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Peningkatan Kelarutan, Disolusi, dan Parameter Bioavailabilitas	18

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Bukti <i>Submit</i>	30

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, W., Wahyudi, F., dan Suryanto, I. 2015. "Penggunaan Model Mind Map dalam Peningkatan Hasil Belajar Teknologi." *Jurnal Kalam Cendikia* 4 (11): 19.
- Aleem, O.M., Patil, A. L., Y.V and Kuchekar, B. S. 2008. "Effect of β -cyclodextrin and hydroxypropyl. β -cyclodextrin complexation on physicochemical properties and antimicrobial activity of cefdinir." *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 47(3): 535-540.
- Barus, R. 2009. "Amidasi Etil P-Metoksisinamat yang Diisolasi dari Kencur (Kaempferia galanga, Linn)." *Tesis*. Medan: Universitas Sumatera Utara. Hal. 23.
- Bavishi, C., Goel, S., and Messerli, F.H. 2016. "Isolated Systolic Hypertension: An Update After SPRINT." *Am. J. Med*, 12(9): 1251-1258.
- Bazegar-Jalali, M., Valizadeh, H., and Adibkia, K. 2007. "Enhancing Dissolution Rate of Carbamazepine via Cogrounding with crosspovidone and Hydroxypropyl methyl cellulose." *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 6(3): 159-165
- Bestari, A.N. 2014. *Penggunaan siklodekstrin dalam bidang farmasi*. Majalah Farmaseuti. Hal. 197-201.
- Cevallos, B.A dan L. Cineros. 2004. "Stability of anthocyanin-based aqueous extracts of Andean purple corn and red-fleshed sweet potato compared to synthetic and natural colorants." *Food Chemistry*. 86: 69-77.
- Chandrakant, D. S., Danki, L. S., Sayeed, A., and Kinagi, M. B., 2011. "Preparation and Evaluation of Inclusion Complexes of Water Insoluble Drug." *Internasional Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science*. 11 (3): 2229-3701.
- Challa R, Ahuja A, Ali J, and Khar RK. 2005. "Cyclodextrins in Drug Delivery: An Updated." *AAPS Pharmaceutical Science Technology*, 6(2): 329-506.
- Cohen, L.J., Dahl, P., Danzi, S., and Klein, I. 2010. "Effects of amiodarone therapy on thyroid function." *Nature Reviews Endocrinology* 6(1): 34-41.
- Dai W, Pollock-Dove C, Dong LC, and Li S. 2008. "Advanced screening assays to rapidly identify solubility-enhancing formulations: high-throughput, miniaturization and automation." *Adv Drug*. 6(2): 657-67.

- Dairam A., Fogel R.S., Daya., and Limson J.L 2008. "Antioxidant and iron-binding properties of curcumin, capsaicin, and S-allylcysteine reduce oxidative stress in rat brain homogenate." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56(9): 3350–3356.
- Firmansyah, R. 2018. "Desain Pembelajaran Kimia Bermuatan Nilai Pada Subtopik Pembentukan Ikatan Ion dan Ikatan Kovalen." *Laporan Penelitian*. Bandung: Universitas Pendidikan Indonesia
- Hakim, L. 2002. *Farmakokinetika*. Bursa Ilmu: Yogyakarta. Hal. 121-129.
- Jagtap, S., K. Meganathan, V. Wagh, J. Winkler, J. Hescheler, and A. Sachinidis. 2009. *Chemoprotective mechanism of the natural compounds, epigallocatechin-3-Ogallate, quercetin and curcumin against cancer and cardiovascular diseases*. *Current Medicinal Chemistry* 16:1451–62. Nomor Paten 092986709787909578.
- Kath R., Blumenstengel K., Fricke H.J., and Hoffken K. 2011. "Bendamustine mono therapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia." *J Cancer Res Clin*. P. 127: 48–54.
- Kumar, S., P. Kumar, P. Chander, and S. K. Singh. 2010. "Evaluation of some novel techniques for dissolution enhancement of poorly water soluble drug nimodipine." *International Journal of PharmTech Research* 2 (1): 950–59.
- Kuo, M.L., Huang, T.S., and Lin, J.K. 1996. "Curcumin, an antioxidant and anti-tumor promoter, induces apoptosis in human leukemia cells," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA): Molecular Basis of Disease*, 1317(2):95–100.
- Laina, A., Karlis, G., and Liakos, A. 2016. "Amiodarone and cardiac arrest: systematic review and meta-analysis." *International Journal of Cardiology* 22(1): 780–788.
- Li, H.W., Zou, T.B., Jia, Q., Xia, E.Q., Cao, W.J., Liu, W., He, T.P., Wang, Q., 2016. "Anticancer effects of morin-7-sulphate sodium, a flavonoid derivative, in mouse melanoma cells." *Biomed Pharmacother* 84: 909–916.
- Loftsson, T., Jarho, P., Masson, M., and Jarvinen, T. 2005. *Cyclodextrin in Drug Delivery*. Expert Opinion Drug Delivery. Vol.2, P. 335-351.
- Manca, M.I., Zaru, M., Ennas, G., Valenti, D., Sinico, C., Loy, G., and Fadda, A.M. 2005. "Diclofenan-beta-cyclodextrin Binary System: Physicochemical Characterization and In vitro Dissolution and Diffusion Studies." *AAPS Pharma Sci Tech* 6(3): 463-464.
- Masturoh, I., dan Anggita, N. 2018. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. Hal. 45.

- Mosher, G., and Thompson, D. O. 2002. *Encyclopedia of pharmaceutical Technology 2nd edition*. Newyork: Marcel Dekker. P. 1531-1558.
- Naso, L.G., Lezama, L., Rojo, T., Etcheverry, S.B., Valcarcel, M., Roura, M., Salado, C., Ferrer, E.G., and Williams, P.A.M., 2013. "Biological evaluation of morin its new oxovanadium (IV) complex as antioxidant and specific anti-cancer agents." *Chem. Biol. Interact* 206: 289–301.
- Pamudji, dkk. 2014."Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kepatuhan Pemilik Usaha Mikro., Kecil dan Menengah (UMKM) dalam Memenuhi kewajiban Perpajakan." *Jurnal Perpajakan (JEJAK)*. 6(2): 43-50
- Patil, M. P., and Gaikwad, N. J. 2009. "Preparation and Charazterization of Gliclazide-Polyetglene Glycol 4000 Solid Dispersions". *Acta Pharmaceutica*. 5(3): 57-65.
- Patil, J.S., Kadam, D.C., Marapur, S.V., and Kamalpur, M. 2010. "Inclusion Complex System : A Novel Techniques to Improve Solubility and Bioavailibility of Poorly Soluble Drugs: A Review." *International Journal of Pharmaceutical Sciences Reviews and Research*. 6(2): 29-32.
- Polderman, J. 1990. *Introduction to Pharmaceutical Production*. Amsterdam: Novib-The Hague. P. 94.
- Raguia, A.S., Iman, S.A., Rehab, N. 2009. "In vitro and in vivo evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets." *Journal Pharmaceutical Biopharmaceutical* 4(6): 401-415.
- Reddy, M.N, Rehana, T., Ramajrisha, S., Choedary, K.P.R., and Diwan, P.V., 2004. "β-Siklodekstrin Complexes of Celecoxib: Moleculer Modeling, Characterization, and Dissolution Studies." *Apps Pharm Sci* 6(1): 7.
- Setyawan, D. and Isadiartuti D. 2009. "Karakteristik kompleks inklusi asam mefenamat β- siklodekstrin yang dibuat dengan metode *freeze drying*." *The Indonesian Pharmaceutical Journal* 1(1): 1-9.
- Shargel L. Yu. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. (diterjemahkan oleh Fasich). Surabaya: Airlangga Universitas Press, Hal. 86-87.
- Sharma R.A., McLelland, H.R., and Hill, K.A. 2001. "Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer," *Clinical Cancer Research* 7(3):1894–1900.
- Sinha V,R., and Goel H,A. 2010. "In-vivo bioavailability and therapeutic assessment of host–guest inclusion phenomena for the hydrophobic moleculer. etodolac: pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation." *Sci Pharm*. 7(8): 103–15.

- Srikanth, M. V., Babu, M, G., Rao, N, S., Sunil, A., Balaji, S., and Ramanamurthy, K., 2010. "Dissolution Rate Enhancement Of Poorly Soluble Bacalutamide Using Cyclodextrin Inclusion Complex." *International Journal of Pharmacy and Phamrceutical Sciences* 4(2): 44-50.
- Sugiyono. 2015. *Metode Penelitian Kombinasi (Mix Methods)*. Bandung: Alfabeta. Hal. 201.
- Sweetman, S. C. 2007. *Martindle, The Complete Drug Reference, 35th Ed.* Phamaceutical Press. London: Chiacago P. 399-400.
- Tjay dan Rahardja. 2002. *Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan, dan Efek Sampingnya*, Edisi V. Jakarta: PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia. Hal. 165-179.
- Uekama, K., and Hirayama, F. 2004. "Cylodextrin-based Controlled Drug Release System." *Review Advanced Drug Delivery* 12(6): 234-345.
- Vogt, M., Kunath, K., and Dressman, J.B. 2008. "Cogrinding enhances the oral bioavailability of EMD 57033, a poorly water soluble drug in dogs." *Pharm Biopharm.* 6(8): 338-45.
- Waldon D.J. 2008. *Pharmacokinetics and Drug Metabolism*. Cambridge: Amgen-Inc., One Kendall Square, Building 1000. P. 4; 406-412.