

**REVIEW JURNAL : PENINGKATAN KELARUTAN
OBAT ANTIINFLAMASI MENGGUNAKAN TEKNIK
KOMPLEKS INKLUSI**

SKRIPSI

**ZILLA AULIA RACHMA SUTANDI
A161043**



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

**REVIEW JURNAL : PENINGKATAN KELARUTAN
OBAT ANTIINFLAMASI MENGGUNAKAN TEKNIK
KOMPLEKS INKLUSI**

SKRIPSI

“Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi”

**ZILLA AULIA RACHMA SUTANDI
A161043**



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

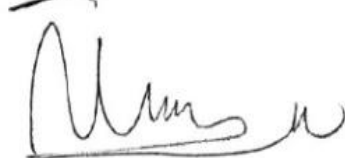
**REVIEW JURNAL : PENINGKATAN KELARUTAN
OBAT ANTIINFLAMASI MENGGUNAKAN TEKNIK
KOMPLEKS INKLUSI**

**ZILLA AULIA RACHMA SUTANDI
A161043**

September, 2020

Disetujui Oleh:

Pembimbing,



(apt. Sohadi Warya, Drs., M.Si.)

Pembimbing



(apt. Revika Rachmaniar, M.Farm.)

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 (Kania Nurmaida dan Nedi Sutandi), keempat adik ku (Mufki, Nisrina, Fatih dan Ammar), keluarga besarku dan rekan-rekan seperjuangan Reguler Pagi B 2016. Terimakasih karena telah mendoakan, membimbing, dan menyemangatiku sampai aku menyelesaikan pendidikan strata 1.

ABSTRAK

Inflamasi membutuhkan penanganan yang cepat sehingga obat antiinflamasi harus bekerja dengan cepat. Obat dapat bekerja dengan cepat apabila larut di dalam cairan gastrointestinal. Obat yang tidak larut di dalam air menggambarkan ketidaklarutannya dalam cairan gastrointestinal sehingga kelarutannya perlu diperbaiki menggunakan kompleks inklusi. Tujuan review jurnal ini untuk mengetahui metode dan polimer yang cocok untuk meningkatkan kelarutan obat antiinflamasi menggunakan kompleks inklusi. Kompleks inklusi terbentuk antara molekul senyawa obat yang bersifat hidrofobik terjerap ke dalam rongga suatu hidrofil polimer. Kompleks inklusi terdiri dari beberapa metode diantaranya kneading, spray drying, freeze drying, dan solvent evaporation. Polimer yang dapat digunakan dalam pembentukan kompleks inklusi diantaranya siklodekstrin, skimmed milk dan karagenan. Peningkatan kelarutan obat antiinflamasi terjadi setelah dibentuk kompleks inklusi menggunakan metode spray drying sebesar 378,2 kali, solvent evaporation sebesar 318,6 kali, freeze drying sebesar 142,2 kali, dan kneading sebesar 41 kali. Peningkatan kelarutan obat antiinflamasi juga terjadi setelah dibentuk kompleks inklusi menggunakan polimer HP- β -Siklodekstrin sebesar 378,2 kali, β -Siklodekstrin sebesar 140,5 kali, HP- γ -Siklodekstrin sebesar 132,92 kali, Metil- β -Siklodekstrin sebesar 101 kali, karagenan sebesar 41 kali, dan skimmed milk sebesar 2,5 kali. Berdasarkan telaah tersebut, dapat disimpulkan bahwa metode spray drying dengan polimer HP- β -Siklodekstrin dapat meningkatkan kelarutan obat antiinflamasi tertinggi dibandingkan menggunakan metode dan polimer lain.

Kata kunci : antiinflamasi, kelarutan, kompleks inklusi, polimer.

ABSTRACT

Inflammation requires rapid treatment so anti-inflammatory drugs should work rapidly. Drugs can work rapidly when dissolved in gastrointestinal fluid. A drug that is insoluble in water describes insolubility in gastrointestinal fluid so that solubility needs to be repaired using inclusion complex. This review aims to find out suitable methods and polymers to increase the solubility of anti-inflammatory drugs using the inclusion complex. Inclusion complexes are formed between hydrophobic drug compounds absorbed into the cavity of hydrophile polymer. The inclusion complex consists of several methods including kneading, spray drying, freeze drying, and solvent evaporation. Polymers that can be used in inclusion complexes include cyclodextrin, skimmed milk, and carrageenan. Increased solubility of anti-inflammatory drugs occurred after the formation of inclusion complex using spray drying 378.2 folds, solvent evaporation 318.6 folds, freeze drying 142.2 folds and kneading 41 folds. Increased solubility of anti-inflammatory drugs also occurred after the inclusion complex was formed using Hp- β -Cyclodextrin polymer 378.2 folds, β -Cyclodextrin 140.5 folds, HP- γ -Cyclodextrin 132.92 folds, Methyl- β -Cyclodextrin 101 folds, carrageenan 41 folds, and skimmed milk 2.5 folds. Based on this analysis, it can be concluded that spray drying method with HP- β -Cyclodextrin polymer can increase the solubility of anti-inflammatory drugs the highest compared other methods and polymers.

Key word : antiinflammatory, solubility, inclusion complex, polymer.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim.

Dengan mengucapkan *Alhamdulillah* atas segala rahmat dan hidayah-Nya penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan skripsi yang berjudul “**Peningkatan Kelarutan Obat Antiinflamasi Menggunakan Teknik Kompleks Inklusi**”.

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

Penulis mengucapkan terima kasih khususnya kepada dosen pembimbing apt. Sohadi Warya, Drs., M.Si., dan apt. Revika Rachmaniar, M.Farm., 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. 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 serta dosen wali yang selalu memberikan motivasi,
4. Seluruh staf dosen, staf administrasi, asisten laboratorium serta seluruh karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
5. Serta teman-teman seperjuangan angkatan 2016 yang memberikan motivasi, dukungan, dan kenangan selama menempuh pembelajaran di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna dikarenakan terbatasnya pengalaman dan pengetahuan yang dimiliki penulis. Oleh sebab 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, September 2020

Penulis

DAFTAR ISI

ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Kegunaan Penelitian	3
1.5 Luaran Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Antiinflamasi	4
2.2 Kelarutan	5
2.3 Kompleks Inklusi	6
BAB III TATA KERJA	8
3.1 Metode Penelitian	8
3.1.1 Desain Penelitian	8
3.1.2 Populasi dan Sampel	8
3.1.3 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	8
3.1.4 Variable Penelitian	8
3.1.5 Metode Pengambilan Data	9
3.1.6 Metode Analisis Data	9
3.2 Publikasi	9
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	11
4.1 Antiinflamasi	11
4.2 Kelarutan	11
4.3 Kompleks Inklusi.....	12
4.4 Pengompleks atau Polimer	12
4.4.1 Siklodekstin	12

4.4.2	Derivat Siklodekstin Hidrofilik	14
4.4.3	Derivat Metil Siklodekstin	16
4.4.4	<i>Skimmed Milk</i>	17
4.4.5	Karagenan.....	17
4.5	Metode Pembuatan Kompleks Inklusi.....	18
4.5.1	<i>Kneading</i>	18
4.5.2	<i>Freeze Drying</i> atau <i>Lyophilization</i>	18
4.5.3	<i>Spray Drying</i>	20
4.5.4	<i>Solvent Evaporation</i>	21
BAB V	SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA	23
5.1	Simpulan	23
5.2	Alur Penelitian Selanjutnya	23
	DAFTAR PUSTAKA	24
	LAMPIRAN	28

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 <i>Biopharmaceutical Classification System (BCS)</i>	5
4.1 Peningkatan Kelarutan Kompleks Inklusi Menggunakan Polimer β -Siklodekstrin.....	13
4.2 Peningkatan Kelarutan Kompleks Inklusi Menggunakan Polimer HP- β -Siklodekstrin.	15
4.3 Pembentukan Kompleks Inklusi Menggunakan Metode <i>Freeze Drying</i>	18
4.4 Pembentukan Kompleks Inklusi Menggunakan <i>Spray Drying</i>	20
4.4 Pembentukan Kompleks Inklusi Menggunakan <i>Solvent Evaporatio</i>	21

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Bukti <i>Submit</i>	28

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. 2012. *Sediaan Farmasi Padat*. Bandung : Institut Teknologi Bandung. Hal. 10-12; 64.
- Alfaridz, F., dan Amalia, R. 2018. "Review Jurnal: Klasifikasi dan Aktifitas Farmakologi Senyawa Aktif Flavonoid." *Farmaka* 16(3): 1-9.
- Alshehri, S., Imam, S. S., Altamimi, M. A., Hussain, A., Shakeel, F., and Alshehri, A. 2020. "Stimulatory Effects of Soluplus® on Flufenamic Acid β -Cyclodextrin Supramolecular Complex: Physicochemical Characterization and Pre-clinical Anti-inflammatory Assessment." *American Association of Pharmaceutical Scientists* 21(145): 1-13.
- Auda, S. H. 2014. "Nimesulide/Methyl β -Cyclodextrin Inclusion Complexes: Physicochemical Characterization, Solubility, Dissolution, and Biological Studies." *Drug Development Research* 75(2): 68-75.
- Bestari, A. N. 2014. "Penggunaan Siklodekstrin Dalam Bidang Farmasi." *Majalah Farmaseutik* 10(1): 197-201.
- Bulani, V. D., Kothavadea, P. S., Kundaikarb, H. S., Gawalia, N. B., Chowdhury, A. A., Deganib, M. S., and Juvekara, A. R. 2016. "Inclusion Complex Of Ellagic Acid With B-Cyclodextrin: Characterization And In Vitro Anti-Inflammatory Evaluation." *Journal of Molecular Structure* 1105(37): 308-315.
- Carneiro, S. B., Duarte, F. Í. C., Heimfarth, L., Quintans, J. D. S. S., Quintans-Júnior, L. J., Júnior, V. F. D. V., and Lima, Á. A. N. d. 2018. "Cyclodextrin–Drug Inclusion Complexes: In Vivo and In Vitro Approaches: Riview." *International Journal of Molecul Science* 20(642): 1-23.
- Chaudhary, A., Nagaich, U., Gulati, N., Sharma, V. K., and Khosa, R. L. 2012. "Enhancement Of Solubilization and Bioavailability of Poorly Soluble Drugs by Physical and Chemical Modifications: A recent review." *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research* 2(1): 32-67.
- Chauhan, A., and Chauhan, P. 2014. "Powder XRD Technique and its Applications in Science and Technology." *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques* 5(5): 1-5.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., and Zhao, L. 2018. "Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases In Organ." *Oncotarget* 9(6),7204-7218.
- Cipta, A. 2012. "Peningkatan Kelarutan Ketokonazol Dengan Teknik Dispersi Padat Menggunakan Eudragit® E 100." *J. Trop. Pharm. Chem* 2(1): 1-20.

- Das, S. K., Rajabalaya, R., David, S., Gani, N., Khanam, J., and Nanda, A. 2013. "Cyclodextrins-The Molecular Container". *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Science* 4(2): 1694-1720.
- Duchene, D. 2011. *Cyclodextrins in Pharmaceutic, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Application*, 1st ed. United States: Jhon Wiley & Sons, Inc. P. 3.
- Food and Drug Administration. 2017. *Guidance For Industry : Waiver Of In Vivo Bioavailablity and Bioequivalance Studies For Immediate-Release Solid Oral Dossage Forms Based On a Biopharmaceutis Classification System*. Rockvile: US Departement Of Health and Human Services. P. 2-3.
- Kamal, S. S., Kaur, D., Singh, S., Sharma, A., Katual, M. K., Garg, A. K., and Kumar, R. 2016. " An Investigative and Explanatory Review on Use of Milk as a Broad-Spectrum Drug Carrier for Improvement of Bioavailability and Patient Compliance." *Journal of Young Pharmacists* 8(2): 72-75.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., and Trevor, A. J. 2012. *Basic & Clinical Pharmacology*, 12st ed. New York: MC Graw Hill Medical. P. 635.
- Lee, G. H., Shin, D. H., Suh, H. W., Lee, J. Y., Lim, S. S., and Kim, J. S. 2019. "Liposomal Formulation and Pharmacokinetic Study Of CPD409, A Novel Sodium Channel Blocker." *Journal of Pharmaceutical Investigation* 49(5): 565-573.
- Mahammad S, and Parmryd I. 2014. *Methods in Membrane Lipids, Methods in Molecular Biology* vol. 1232. New York: Springer Science+Business Media New York. P. 92-93.
- Masturoh, I., dan Anggita, N. 2018. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Mentri Kesehatan Republik Indonesia. Hal. 150-169; 182-201.
- Michalska, P., Wojnicz, A., Nuño, A. R., Abril, S., Buendia, I., and León, R. 2016. "Inclusion Complex Of ITH12674 With 2-Hydroxypropyl-B-Cyclodextrin: Preparation, Physical Characterization and Pharmacological Effect." *Carbohydrate Polymer* 157(12): 94-104.
- Miranda, J.C. D., Martins, T. E. A., Veiga, F., and Ferraz1, H. G., 2011. "Cyclodextrins and Ternary Complexes: Technology to Improve Solubility of Poorly Soluble Drugs." *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 47(4): 665-681.
- Patil J.S., Kadam D.V., Marapur S.C., and Kamalapur M.V. 2010. "Inclusion Complex System; A Novel Technique To Improve The Solubility And Bioavailability Of Poorly Soluble Drugs: A Review." *Acta Pharmaceutical* 2(2): 29-34.

- Pereira, L. 2018. "Seaweeds as Source of Bioactive Substances and Skin Care Therapy-Cosmeceuticals, Algotherapy, and Thalassotherapy." *Cosmetics* 5(4): 1-41.
- Pramudita, W. Y. P. A., dan Hendriani, R. 2017. "Review : Teknik Peningkatan Kelarutan Obat." *Farmaka* 12(2): 288-297.
- Prasetyo, B. F., Wientarsih, I., Sajuthi, D., dan Juniantito, V. 2018. "Pembentukan Kompleks Inklusi Andrografolid- β -Siklodekstrin untuk Meningkatkan Kelarutan dan Laju Disolusi." *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 5(2): 49-54.
- Ramadhani, N., dan Sumiwi, S. A. 2016. "Aktivitas Antiinflamasi Berbagai Tanaman Diduga Berasal Dari Flavonoid." *Farmaka* 14(2):111-123.
- Rao, V. M., Sanghvi, R., and Zum, H. 2009. *Developing Oral Dossage Form*, 1th ed. New York: Elsevier. P. 4.
- Sanka, K., Munjulury, V. S., Mohd, A. B., and Diwan, P. V. 2014. "Enhancement of Solubility, Dissolution Release Profile and Reduction in Ulcerogenicity of Piroxicam by Inclusion Complex With Skimmed Milk." *Drug Delivery* 21(7): 561-569.
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., and Savjani, J.K., 2012. "Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques." *ISRN Pharmaceutics* 2012(195727): 1-10.
- Sherje, A. P., Kulkarni, V., Murahari, M., Nayak, U. Y., Bhat, P., Suvarna, V., and Dravyakar, B. 2017. "Inclusion Complexation of Etodolac with Hydroxypropyl-betacyclodextrin and Auxiliary Agents: Formulation Characterization and Molecular Modeling Studies." *Molecular Pharmaceutics* 14(4): 1664-1673.
- Sherje, A. P., Patel, F., Murahari, M., Suvarna, V., and Patel, K. 2018. "Study on Effect of L-Arginine on Solubility and Dissolution of Zaltoprofen: Preparation and Characterization of Binary and Ternary Cyclodextrin Inclusion Complexes." *Chemical Physics Letters* 694, 120-128.
- Stegemann, S., Leveiller, F., Franchi, D., De Jong, H., and Linden, H. 2007. "When Poor Solubility Becomes an Issue: From Early Stage to Proof of Concept." *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 31(2007): 249-261.
- Tarannum, N., Suhani., and Kumar, D. 2020. "Synthesis, Characterization And Applications Of Copolymer Of B – Cyclodextrin: A Review." *Journal of Polymer Research* 27(89): 1-30.
- Thi, T. D., Nauwelaerts, K., Froeyen, M., Baudemprez, L., Speybroeck, M. V., Augustijns, P., Annaert, P., Martens, J., Humbeeck, J.V., and Mooter, G. V.

D. 2010.” Comparison of the Complexation between Methylprednisolone and Different Cyclodextrins in Solution by ¹H-NMR and Molecular Modeling Studies.” *Journal Of Pharmaceutical Sciences* 99(9): 3863-3873.

Winingsih, W., Andina, A., and Firmansyah, A. 2019. “Preparation and Characterization of Water Soluble Curcuminoid Prepared by Complex Formation with κ-Carrageenan.” 26, 77-80.