

SIKLODEKSTRIN SOLUSI PENGEMBANGAN OBAT BARU**Diah Permata Sari, Marline Abdassah, Nasrul Wathoni**

Program Studi Pascasarjana Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Bandung

Jl. Raya Bandung, Sumedang Km 21 Jatinangor 45363

Phone : (022) 779 6200

Email : De.permatasr@gmail.com

Diserahkan 25/01/2020, diterima 10/08/2020

ABSTRAK

Pengembangan suatu senyawa untuk mendapatkan obat baru sangat diperlukan. Banyaknya senyawa obat yang memiliki keterbatasan sehingga memerlukan suatu pengembangan, salah satunya adalah keterbatasan dalam tingkat kelarutan. Untuk mengatasi kekurangan ini sehingga membutuhkan solusi yang tepat. Siklodekstrin merupakan salah satu eksipien yang dapat digunakan dalam metode kompleksasi. Siklodekstrin memiliki struktur yang berongga sehingga dapat mengikat senyawa aktif yang memiliki keterbatasan dalam kelarutan dengan cara kompleksasi. Siklodekstrin memiliki permukaan yang hidrofilik dan rongga yang hidrofobik, bagian rongga yang hidrofobik berperan dalam memasukan senyawa obat yang bersifat hidrofobik.

Kata Kunci : Siklodekstrin, Kompleksasi dan Kelarutan.

ABSTRACT

The development of a compound to obtain as a new drug is very necessary. The number of drug compounds that have limitations that require development, one of them are limitations in the level of solubility. To overcome this deficiency so that it requires the correct solution. Cyclodextrin is one of the excipients that can be used in complexation methods. Cyclodextrins have a cavity structure that can bind active compounds that have limitations in solubility through complexation. The cyclodextrins have a hydrophilic surface and a hydrophobic cavity, the hydrophobic part of the cavity have a main role in the hydrophobic drug compounds.

Keywords: Cyclodextrin, Complexation and Solubility.

PENDAHULUAN

Kelarutan obat sangat penting dalam peningkatan bioavailabilitas dalam kondisi fisiologis, dan dalam meningkatkan kelarutan suatu obat memiliki banyak solusi salah satunya dengan memanfaatkan eksipien yang memiliki banyak keuntungan dan memiliki karakteristik seperti rongga yang mampu untuk membungkus senyawa aktif. Kompleksasi adalah metode yang paling banyak digunakan dalam sistem peningkatan kelarutan obat (Rungrim et al., 2015).

Siklodekstrin bukan suatu hal baru dalam eksipien, tetapi kemampuan siklodekstrin selalu menjadi solusi dalam peningkatan kelarutan. Siklodekstrin memiliki banyak bentuk natural seperti α -siklodekstrin, β -siklodekstrin dan γ -siklodekstrin. Sedangkan bentuk natural β -siklodekstrin memiliki turunan seperti 2-HP- β -CyD (Ma et al., 2012).

Siklodekstrin maupun turunannya 2-HP- β -CyD sangat memiliki potensi dalam meningkatkan kelarutan dengan sistem termodinamika yang sangat mendasari interaksi dari antar molekul yang memiliki rumah “rongga” dan tamu “zat aktif” (Szetjli, 1998).

METODE

Metode penulisan review yang digunakan yaitu studi pustaka dengan teknik menganalisis isi dari pustaka yang berkaitan dengan 2-HP- β -CyD sebagai peningkatan kelarutan pada zat aktif obat. Pencarian fakta yang mendukung data yang ditulis dan bahan untuk referensi penyusun mengambil bahan dari berbagai jurnal.

PEMBAHASAN

Dalam peningkatan kelarutan dengan metode kompleksasi yang artinya memasukan zat aktif kedalam rongga 2-HP- β -CyD, yang bertujuan untuk menangani kekurangan yang dialami oleh zat aktif tersebut. Metode ini akan memperlihatkan perubahan pada sifat fisiko kimia senyawa aktif. Beberapa keuntungan jika interaksi antara 2-HP- β -CyD dan zat aktif adalah peningkatan kelarutan, laju disolusi, bioavailabilitas dan stabilitas obat (Szetjli, 1998).

Kompleks Inklusi Senyawa Aktif Myricetin dan 2-HP- β -CyD

Myricetin merupakan flavonoid alami yang biasa ditemukan dalam the, buah-buahan bahkan sayuran. Myricetin memiliki kemampuan dalam farmakologisnya yaitu memiliki efek anti oksidan (Ong et al., 1997), anti-karsinogenik (Phillips et al., 2011), pencegahan agregasi platelet (Liu et al., 2007), dan efek cytoprotective (Dajas et al., 2003) sehingga myricetin juga memiliki kemampuan dalam pengobatan kardiovaskular (Li et al., 2012).

Dalam pembuatan metode inklusi kompleks terdapat berbagai jenis metode, dengan melihat sifat-sifat dari zat aktif tersebut. Dalam prosedur kompleks inklusi yang dilakukan oleh Yao, et al 2014 pertama dengan melarutkan myricetin kedalam etanol kemudian dicampurkan kedalam 2-HP- β -CyD yang telah dilarutkan kedalam sejumlah air. Campuran yang dihasilkan disimpan dalam penangas air dengan suhu 40°C dan di shaker selama 24 jam. Kemudian di saring

yang bertujuan untuk memisahkan zat yang tidak terlarut, kemudian residu dikeringkan dengan menggunakan evaporator dan hasil yang padat di kumpulkan dan massa yang kering dikeringkan dibawah vakum tinggi.

Dari prosedur yang dilakukan, metode diatas berhasil merubah bentuk Kristal myricetin menjadi bentuk yang amorf, yang dibuktikan dengan pengujian PXRD. Proses terjadinya inklusi kompleks dimana menunjukkan bahwa B-ring dan C-ring myricetin dienkapsulasi kedalam rongga 2-HP- β -CyD melalui ikatan non-kovalen. Kelarutan myricetin sangat meningkat secara signifikan dibandingkan dengan myricetin baku. Dengan peningkatan kelarutan dari myricetin sehingga bioavailabilitas myricetin secara oral sangat meningkat pada tikus dan kemampuan antioksidan myricetin.

Efek Obat Kompleks Inklusi dengan 2-HP- β -CyD

Curcumin merupakan salah satu komponen polifenol alami yang terdapat dalam rimpang *Curcumin Longa* Linn. Curcumin telah sangat dikenal dalam pemanfaatannya dalam pengobatan karena memiliki efek farmakologis seperti antiinflamasi, antimikroba, antioksidan, dan antikanker (Lao, Ruffin et al., 2006; Mehanny et al., 2016).

Pembuatan kompleks inklusi pada curcumin bukan tanpa sebab, hal ini karena curcumin memiliki keterbatasan dalam kelarutan sehingga untuk mencapai pemanfaatan yang lebih maksimal sehingga diperlukan metode kompleks

inklusi untuk meningkatkan kelarutan curcumin. Kompleks inklusi disiapkan dengan melarutkan curcumin dan 2-HP- β -CyD kedalam etanol. Larutan yang dihasilkan dicampurkan selama 1 jam pada suhu 70°C untuk menguapkan etanol. Setelah itu 1 ml *double destiled water* (DDW) dimasukan kedalam campuran dan diuapkan dengan pengadukan. Kemudian menambahkan DDW sebanyak 2 ml dan disentrifugasi 10.000 rpm selama 15 menit, supernatant yang dihasilkan di *freeze drying* pada suhu -60°C selama 24 jam 0.01 atm, dan massa kering yang diperoleh disimpan pada suhu 4°C.

Dari hasil pengujian ^1H NMR dapat diamati bahwa kompleks inklusi menunjukkan semua puncak yang dimiliki oleh 2-HP- β -CyD tetapi puncak proton bergeser pada gelombang yang lebih rendah. Ikatan hydrogen yang terdapat dalam 2-HP- β -CyD tidak melindungi molekul curcumin sehingga ini dapat menjelaskan penurunan densitas elektronik disekitar hydrogen 2-HP- β -CyD, mungkin dikarenakan gaya van der waals yang menghubungkan ikatan curcumin dan molekul 2-HP- β -CyD (Masson, Loftsson et al., 1998; Ventura, Puglisi et al., 1998).

Kompleks Inklusi Eptilon A dengan Siklodekstrin

Eptilon merupakan senyawa makrolida lakton yang memiliki aktivitas farmakologi sebagai anti kanker. Eptilon diambil dari sungai di Afrika Selatan yang diisolasi dari

Myxobacterium Sorangium Cellulosum Strain 90. Epiteilon juga dikenal memiliki efek samping yang minimal sehingga sangat dikembangkan dengan memanfaatkan aktivitas farmakologinya.

Kompleks inklusi dilakukan dengan metode yang sedikit berbeda dibandingkan dengan jurnal yang telah dibahas sebelumnya. Dimana siklodextrin (β -siklodextrin, 2-HP- β -Siklodextrin dan γ -Siklodextrin) dilarutkan kedalam air dan epiteilon dilarutkan kedalam etanol, kemudian di strirrer selama tiga hari dan setelah itu di evaporasi untuk mendapatkan serbuk kompleks inklusi.

Pengujian sitotoksisitas dengan menggunakan pengujian MTT Assay dengan menggunakan sel A549 dan MCF-7 (Carmichael, DeGraff et al., 1987). Presentasi nilai hambat dengan menggunakan konsentrasi 0.06 μ Mol/mL. Tingkat penghambatan dari Epiteilon A dan Epiteilon A/Siklodextrin masing-masing adalah 85.0% dan 86.6% untuk sel A549 dan untuk sel MCF-7 presentasi nilai hambat masing-masing adalah 77.1% dan 77.9%. Kompleks inklusi menunjukkan penghambatan yang lebih besar dibandingkan dengan Epiteilon A bebas, walaupun hambat terhadap anti kanker tidak terlihat lebih signifikan, ini dikarenakan keterbatasan dari Epiteilon A. Tetapi secara keseluruhan dapat disimpulkan dengan peningkatan kelarutan dan aktivitas dari Epiteilon A/Siklodextrin maka ini menjadi awal yang baru untuk merancang formula Epiteilon A untuk memanfaatkan aktivitas anti kanker.

Kompleks Inklusi Atorvastatin dengan Siklodekstrin

Atorvastatin merupakan salah satu obat anti kolesterol yang tergolong dalam BCS II, dimana obat dengan kategori BCS II merupakan obat dengan permeabilitas tinggi tetapi kelarutan rendah. Atorvastatin merupakan golongan inhibitor HMG-CoA yaitu senyawa yang dapat menghambat konversi enzim (Nielsen, 2014). Masalah kelarutan yang dialami oleh atorvastatin dapat menyebabkan *first fast effect* sehingga pemberian atorvastatin menjadi kurang efektif.

Sifat kelarutan atorvastatin dapat di tingkatkan dengan melakukan metode kompleks inklusi dengan siklodekstrin (β -CD) (Loftsson et al., 2007). Pembuatan kompleks inklusi dilakukan dengan menggunakan metode *kneading method* yaitu dengan membuat campuran fisik atorvastatin dan β -CD dengan melarutkan kedalam sejumlah air dan etanol hingga terbentuk masa seperti pasta dan kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 45°C selanjutnya diayak dengan nomor 60 (Ajmeera et al., 2012).

Peningkatan kelarutan atorvastatin dengan metode kompleks inklusi dibuktikan dengan pengujian disolusi obat. Hasil uji disolusi menunjukkan peningkatan kelarutan dari atorvastatin setelah dikompelksasi yaitu dengan masing masing perbandingan molar 1:1 yaitu 5,76%, molar 1:2 yaitu 8,90% dan perbandingan molar 1:3 yaitu 7.73% (Dilal, 2016).

DAFTAR PUSTAKA

- Rungnim, Chompoonut P., Sarunya K., Manaschai N., Supawadee R., Kanin R., Thanyada R., Uracha (2015) : Co-solvation effect on the binding mode of the α -mangostin/ β -cyclodextrin inclusion complex, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **11**, 2306–2317.
- Ma, S.X., Chen, W., Yang, X.D., Zhang, N., Wang, S.J., Liu, L., et al. (2012) : Alpinetin/hydroxypropyl- β -cyclodextrin host-guest system : preparation, characterization, inclusion mode, solubilization and stability. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **67-68**, 193-200.
- Szejtli, J., (1998) : Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry, *Chemical Reviews*, **98(5)**, 1743–1754.
- Ong, K.C., & Khoo, H.E. (1997). Biological Effects of Myricetin. *General Pharmacology*, **29**, 121-126.
- Phillips, P.A., Sangwan, V., Borja-Cacho, D., Dudeja, V., Vickers, S.M., & Saluja, A.K. (2011). 660 Myricetin induces pancreatic cancer cell death via the induction of apoptosis and inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signaling pathway. *Cancer Letters*, **308**, 181-188.
- Liu, I.M., Tzeng, T.F., Liou, S.S., & Lan, T.W. (2007). Myricetin, a naturally occurring flavonol, ameliorates insulin resistance induced by a high-fructose diet in rats. *Life Sciences*, **81**, 1479-1488.
- Dajas, F., Rivera, F., Blasina, F., Arredondo, F., Echeverry, C., Lafon, L., et al. (2003). Cell culture protection and in vivo neuroprotective capacity of flavonoids. *Neurotoxicity Research*, **5**, 425-432.
- Li, Y., & Ding, Y. (2012). Minireview: Therapeutic potential of myricetin in diabetes mellitus. *Food Science and Human Wellness*, **1**, 19-25.
- Yao Y, Xie Y, et al, (2014). Development of a myricetin/hydroxypropyl cyclodextrin inclusion complex: preparation, characterization, and evaluation. *Carbohydrate Polymer*, **49**.
- Lao, C.D., Ruffin, M.T., Normolle, D., Heath, D.D., Murray, S.I., Bailey, J.M., Boggs, M.E., Crowell, J., Rock, C.L., Brenner, D.E., 2006. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC. Complement Altern. Med.*, **6**, 10.
- Masson, M., Loftsson, T., Jonsdottir, S., Fridriksdottir, H., Petersen, D.S., 1998. Stabilisation of ionic drugs through complexation with non-ionic and ionic cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics*, **164**, 45-55.
- Carmichael, J., DeGraff, W. G., Gazdar, A. F., Minna, J. D., & Mitchell, J. B. (1987). Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay: Assessment of radiosensitivity. *Cancer Research*, **47(4)**, 943–946.
- Loftsson, T., Masson, M., and Brewster, M.E., 2005, Self-Association of Cyclodextrin and Cyclodextrin Complexes, *J. Pharm. Sci.*, **93** (9): 1091.
- Ajmera, A., Deshpande, S., Patel, P., Patel, K., Solanki, S., Rathod, K., 2012, Reverse phase high performance liquid chromatographic method for simultaneous determination of atorvastatin, ezetimibe and fenofibrate in commercial tablets, *Int. J. of Pharm. and Pharmaceutical Sci.*, **4**: 206-209.

Dilal, Rusdiana T, Muchtaridi, 2016. Pengaruh Kompleksasi Inklusi Atorvastatin Dengan β -Siklodekstrin Terhadap Formulasi Dan Evaluasi Fast Disintegrating Tablets (FDT) Atorvastatin. *Media Farmasi* Vol. 13 No.2: 155-172