

PENGGUNAAN SIKLODEKSTRIN DALAM BIDANG FARMASI

CYCLODEXTRINS IN PHARMACEUTICAL FIELD

Angi Nadya Bestari
Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

Obat dengan rasa yang tidak enak dan kelarutan yang rendah menjadi permasalahan dalam bidang farmasi. Pembentukan kompleks obat dengan siklodekstrin, dikenal sebagai kompleks inklusi, diketahui dapat meningkatkan kelarutan, laju disolusi, bioavailabilitas, stabilitas, dan menutupi rasa tidak enak dari obat. Artikel ini membahas tentang siklodekstrin ditinjau dari penggolongannya serta cara pembentukan, metode pembuatan, karakterisasi, dan hasil studi terhadap kompleks inklusi yang terbentuk. Siklodekstrin telah digunakan secara luas dalam bidang farmasi dan mempunyai potensi besar pada masa mendatang.

Kata kunci : siklodekstrin, kompleks inklusi, kelarutan

ABSTRACT

Drugs which have bad taste and low solubility become a problem in the pharmaceutical field. The complexes formation of drug and cyclodextrin, known as inclusion complexes, can improve the solubility, dissolution rate, bioavailability, stability, and taste mask the drug. This article discusses about classification and formation way of cyclodextrin, methods of manufacture the inclusion complex, complexes characterization, and result of study the inclusion complex. Cyclodextrins have been used extensively in the pharmaceutical field and have great potential in the future.

Keywords : cyclodextrin, inclusion complex, solubility

PENDAHULUAN

Berbagai cara telah banyak diterapkan untuk menutupi rasa tidak enak suatu obat, salah satunya dengan pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin (Ayenew dkk., 2008). Proses pembentukan kompleks inklusi terutama dipengaruhi oleh sifat hidrofob senyawa obat (*guest*) yang berinteraksi dengan bagian dalam rongga siklodekstrin. Selain itu interaksi juga dipengaruhi oleh bentuk dan ukuran senyawa obat. Sifat fisikokimia senyawa obat dapat berubah karena terbentuk kompleks inklusi yang dapat meningkatkan kelarutan, laju disolusi, bioavailabilitas, dan stabilitas obat (Bekers dkk., 1991).

Siklodekstrin merupakan molekul yang pertama ditemukan pada tahun 1891 oleh Viller. Keistimewaan siklodekstrin terletak pada struktur cincinnya dan kemampuan untuk melingkupi molekul *guest* ke dalam rongga siklodekstrin. Hal tersebut dapat diaplikasikan dalam beberapa hal di antaranya untuk memodifikasi sifat fisika kimia molekul (misal: stabilitas, kelarutan, dan bioavailabilitas), preparasi konjugat, dan *linking* beberapa polimer. Siklodekstrin digunakan di

berbagai industri makanan, kosmetik, farmasi, dan kimia (Duchene, 2011).

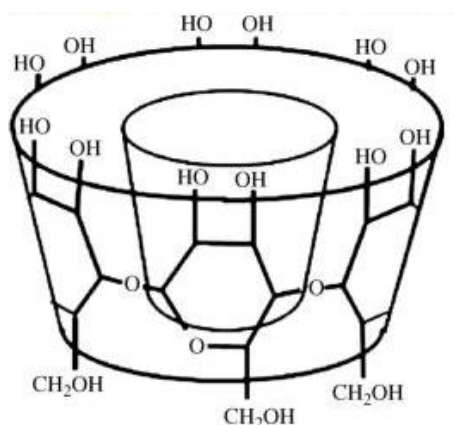
Siklodekstrin murni dihasilkan dari degradasi *starch* oleh *cycloglycosyl transferase amylases* (CGTases) yang diproduksi oleh variasi bacili, di antaranya *Bacillus macerans* dan *Bacillus circulans*. Kondisi reaksi yang sesuai akan menghasilkan 3 kelompok utama siklodekstrin yaitu: α -, β -, dan γ -siklodekstrin yang terdiri atas 6, 7, dan 8 unit $\alpha(1,4)$ -linked D(+)-*glucopyranose*. Karakteristik khas masing-masing siklodekstrin ditunjukkan pada tabel I.

Siklodekstrin merupakan molekul cincin yang kehilangan rotasi bebas pada ikatan antara unit-unit *glucopyranose*. Hal tersebut menyebabkan bentuk siklodekstrin tidak silinder, tetapi toroidal atau bentuk kerucut. Gugus-gugus hidroksil primer terletak pada bagian yang sempit, sedangkan gugus hidroksil sekunder terletak pada area yang lebar. Ilustrasi α -siklodekstrin ditunjukkan melalui gambar 1.

Karena faktor sterik dan ketegangan cincin, siklodekstrin dengan unit glukopiranosa kurang dari 6 tidak dapat bertahan lama. Kelarutan siklodekstrin lebih rendah dibandingkan asiklik sakarida yang mirip dengan siklodekstrin. Ini merupakan

Tabel I. Karakteristik Siklodekstrin (Duchene, 2011)

Siklodekstrin	α	β	γ
Unit glukopiranososa	6	7	8
Bobot molekul (Da)	972	1135	1297
Diameter rongga (Å)	5,3/4,7	6,5/6,0	8,3/7,5
Kelarutan dalam air (suhu 25°C, g/100 mL)	14,5	1,85	23,2



Gambar 1. Skema Struktur A-Siklodekstrin (Duchene, 2011)

konsekuensi dari ikatan yang kuat pada molekul siklodekstrin di dalam kisi kristal. Selanjutnya, pada β -siklodekstrin dengan 7 unit glukopiranososa, ikatan hidrogen intramolekular tampak di antara gugus-gugus hidroksil, mencegah formasi ikatan hidrogen dengan molekul air di sekelilingnya dan menjadikan kelarutan dalam air rendah.

Rongga pusat siklodekstrin yang tersusun dari residu-residu glukosa bersifat hidrofobik, sedangkan bagian luar bersifat hidrofilik karena hadirnya gugus-gugus hidroksil. Dalam larutan, molekul air di dalam rongga siklodekstrin dengan mudah tergantikan molekul non-polar atau bagian non-polar dari molekul *guest* (obat) dan melakukan pergerakan bolak-balik menuju kompleks inklusi *host-guest*. Molekul obat dalam bentuk kompleks berada dalam kesetimbangan yang cepat dengan molekul dalam bentuk bebas dalam larutan (Loftsson dkk., 2005).

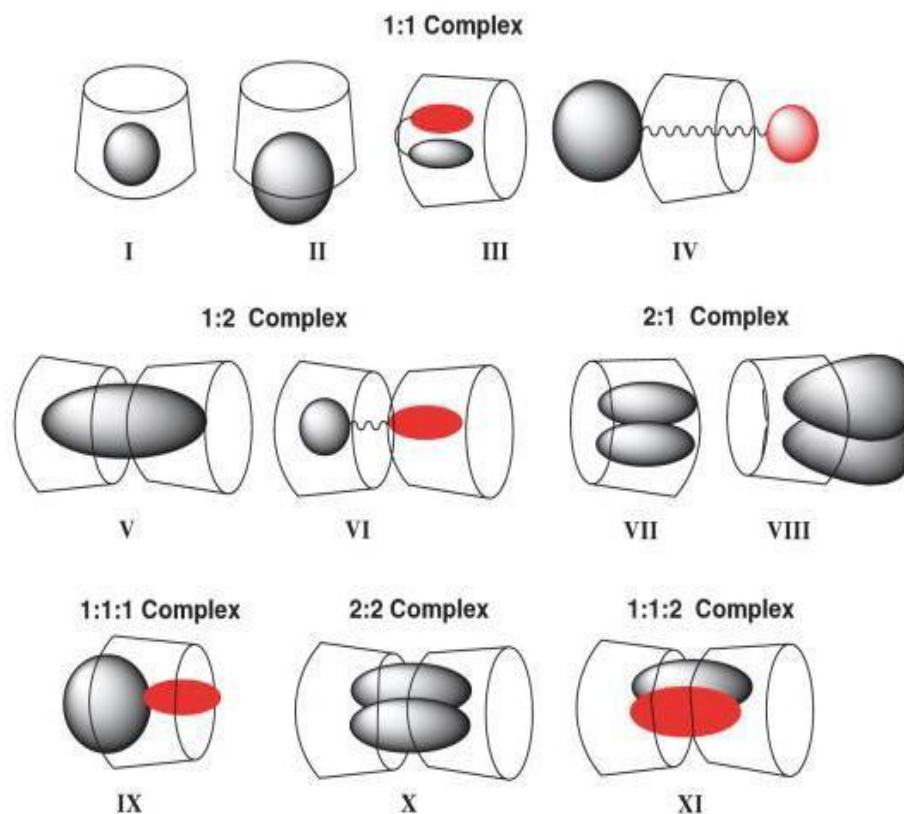
Dibandingkan dengan bentuk molekul bebas, molekul *guest* (misal: molekul obat) yang terkompleks siklodekstrin memiliki sifat fisika kimia yang baru, salah satunya yaitu kelarutannya di dalam air meningkat. Peningkatan kelarutan dalam air tergantung pada kelarutan siklodekstrin di dalam air, tetapi parameter ini dapat diatasi dengan oligosakarida sejenis. Kompleks inklusi antara molekul *guest* dan siklodekstrin, di mana molekul *guest* berada dalam rongga siklodekstrin, dapat mengikuti perbandingan antara keduanya adalah 1:1,

1:2, 2:1, 2:2, 1:1:1, dan 1:1:2, seperti diilustrasikan pada gambar 2.

PEMBENTUKAN KOMPLEKS INKLUSI

Pada larutan berair, siklodekstrin mampu membentuk kompleks dengan beberapa senyawa obat dengan cara memasukkan molekul obat ke dalam rongga tengah dari molekul siklodekstrin. Tidak ada ikatan kovalen yang rusak maupun yang terbentuk selama pembentukan kompleks. Beberapa interaksi molekuler yang mungkin terjadi saat pembentukan kompleks siklodekstrin antara lain interaksi hidrofobik, interaksi van der Waals, ikatan hidrogen, pelepasan “*high energy water*” dari rongga siklodekstrin selama proses inklusi, dan adanya kekuatan konformasi (Loftsson dkk., 2005; Tong, 2000).

Kemampuan siklodekstrin untuk membentuk kompleks inklusi dengan senyawa *guest* dipengaruhi oleh dua faktor yaitu: (1) ukuran relatif rongga siklodekstrin terhadap ukuran molekul *guest* dan (2) interaksi termodinamika yang terjadi antara molekul *guest*, siklodekstrin, dan pelarut (Uekama, 2002). Pembentukan kompleks dengan siklodekstrin merupakan bentuk unik kompleks kimia yang mana suatu molekul terkurung dalam model atau dalam struktur molekul lain. Molekul yang terkurung (*guest*) harus memiliki ukuran dan bentuk yang sesuai untuk masuk ke dalam rongga yang ada pada molekul tuan rumah (*host*). Stereokimia dan polaritas



Gambar 2. Tipe-Tipe Kompleks Inklusi dari Siklodekstrin. Molekul Siklodekstrin dapat Menempati Orientasi Yang Lain, Tergantung pada Molekul *Guest* (Park, 2006).

molekul *host* dan *guest* menentukan inklusi dapat terjadi atau tidak (Tong, 2000).

Mekanisme pembentukan kompleks diawali oleh molekul obat dan molekul siklodekstrin yang saling mendekat, kemudian terjadi pemecahan struktur air di dalam rongga siklodekstrin dilanjutkan dengan pengeluaran beberapa molekul dari rongga, juga pemecahan struktur air di sekitar molekul obat yang akan masuk ke dalam rongga siklodekstrin sehingga memindahkan molekul air ke dalam larutan. Proses ini dilanjutkan dengan terjadinya interaksi antara gugus fungsi molekul obat dengan gugus yang terletak dalam rongga siklodekstrin dan terjadi pembentukan ikatan hidrogen antara molekul obat dan siklodekstrin. Proses kemudian dilanjutkan dengan rekonstruksi struktur air di sekeliling molekul obat yang tidak tertutup siklodekstrin (Tong, 2000).

Molekul siklodekstrin mampu membentuk sejumlah ikatan hidrogen dengan molekul air di sekelilingnya, tetapi kelarutannya dalam air terbatas, khususnya pada β -siklodekstrin. Hal tersebut diyakini terkait dengan ikatan yang relatif kuat dari molekul siklodekstrin dalam bentuk kristal. Substitusi acak dari gugus hidroksil dan formasi campuran amorf dari turunan isomer siklodekstrin dapat meningkatkan kelarutan siklodekstrin (Salustio dkk., 2009).

PENYIAPAN KOMPLEKS INKLUSI

Metode yang digunakan untuk menyiapkan kompleks inklusi antara siklodekstrin dan molekul *guest* sangat berpengaruh pada hasil akhir yaitu hasil yang diperoleh (produk), kelarutan, dan stabilitas kompleks. Apabila inklusi mengendap dengan segera, produk yang dihasilkan adalah campuran tiga komponen: kompleks inklusi, siklodekstrin kosong (tidak mengompleks), dan obat (*guest*) bebas. Proporsi komponen inklusi sejalan dengan konstanta afinitas dari kompleks inklusi yang diperoleh.

Beberapa tahun yang lalu ada usulan bahwa komponen inklusi disiapkan dengan pengendapan spontan kompleks dari larutan atau sebaran bahan obat yang terdispersi dalam larutan siklodekstrin. Produk akhir kemudian dicuci dengan solven organik untuk menghilangkan sisa obat yang tidak terkompleks. Keuntungan dari teknik ini adalah produk yang diperoleh merupakan murni kompleks inklusi, bukan campuran. Kelemahannya, untuk mendapatkan hasil yang diharapkan, biasanya membutuhkan kosolven obat, misal solven organik, yang seringkali berkompetisi dengan obat untuk terkompleks dalam rongga siklodekstrin. Pada kasus yang lain, hasil yang diperoleh juga sangat sedikit dan pelaksanaannya membutuhkan waktu relatif

lama. Industri tidak menggunakan cara ini (Duchene, 2011).

Seringkali karakteristik kompleks inklusi dibandingkan dengan campuran fisik antara obat dan siklodekstrin. Karakter hidrofilik siklodekstrin dapat meningkatkan kelarutan obat. Selanjutnya, tidak ada yang bisa menunjukkan formasi kompleks inklusi selama studi disolusi. Namun demikian, campuran fisik hanya sekedar campuran, bukan merupakan kompleks inklusi.

Beberapa metode penyiapan kompleks inklusi adalah sebagai berikut (Duchene, 2011).

1. *Co-Evaporation*
2. *Spray Drying* dan *Freeze Drying*
3. *Kneading*
4. *Sealed-Heating*
5. *Supercritical Carbon Dioxide*
6. *Microwave Treatment*

KARAKTERISASI KOMPLEKS

Karakterisasi kompleks dilakukan untuk mengetahui apakah yang terbentuk merupakan kompleks ataukah hanya campuran antara obat, siklodekstrin, dan komponen obat. Karakterisasi kompleks dapat dilakukan dengan beberapa alat / metode antara lain adalah sebagai berikut (Duchene, 2011).

1. *Scanning Electron Microscopy* (SEM)
2. *Ultraviolet Spectroscopy*
3. *Circular Dichroism*
4. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)
5. *X-Ray Diffraction* (XRD)
6. *Electrospray Mass Photometry*
7. *Proton Nuclear Magnetic Resonance*

HASIL STUDI

Sudah ada banyak studi tentang peningkatan bioavailabilitas obat-obat yang kelarutannya di air rendah dengan menggunakan siklodekstrin maupun turunannya, antara lain sebagai berikut menurut gugus-gugus farmakologi dari zat aktifnya (Ali, 2011).

1. Obat anti-inflamasi :

Fenbufen yang digunakan untuk pengobatan *rheumatoid arthritis* didesain melalui bentuk *prodrug*nya. Kompleks obat dengan α - dan γ -siklodekstrin meningkatkan absorpsi obat. Selanjutnya, kompleksasi tidak berefek pada metabolisme obat dan meningkatkan konsentrasi metabolit aktif yaitu 3-(4-biphenylhydroxymethyl) propionic acid dan 4-biphenylacetic acid. Kompleksasi fenbufen dengan α - dan γ -siklodekstrin dapat meningkatkan bioavailabilitas fenbufen dan 2 metabolitnya serta dapat menutupi rasa pahit obat.

Selain itu, sudah dilakukan penelitian yang menyebutkan bahwa pembentukan kompleks inklusi meloksikam- β -siklodekstrin menghasilkan

kecepatan disolusi dan nilai DE (dissolution efficiency) yang lebih baik daripada meloksikam tanpa kompleksasi (Nagabhushanam, 2010).

2. Obat antidiabetik

Glipizide, antidiabetik golongan sulfonilurea, yang dikompleks dengan β -siklodekstrin menggunakan metode *kneading* juga meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitasnya bila dibandingkan dengan glipizide murni tanpa kompleksasi.

Gliquidone merupakan obat lain dari golongan sulfonilurea. Berdasarkan sifatnya yang sukar terbasahi, gliquidone mempunyai kelarutan yang rendah dan bioavailabilitasnya menunjukkan variasi. Gliquidone yang dikompleks dengan hidroksipropil β -siklodekstrin (turunan siklodekstrin) memberikan nilai *area under curve* (AUC) yang lebih baik daripada gliquidone tanpa kompleksasi.

3. Obat jantung

Digoxin merupakan obat yang menjadi perhatian tersendiri dalam formulasi dan bioavailabilitasnya karena indeks terapinya yang sempit. Kelarutan digoxin dalam air meningkat 2000 kali lebih besar melalui pembentukan kompleks dengan hidroksipropil β -siklodekstrin. Namun, larutan oral yang dipersiapkan dengan kompleks padat digoxin-hidroksipropil β -siklodekstrin bila dibandingkan dengan tablet komersial ternyata tidak ditemukan perbedaan bioavailabilitas dari keduanya.

Nitrendipin merupakan suatu *calcium channel blocker*. Pembentukan kompleks nitrendipin-hidroksipropil β -siklodekstrin dengan metode *solvent evaporation* dapat meningkatkan kecepatan disolusi dibandingkan nitrendipin tanpa kompleksasi.

PENUTUP

Siklodekstrin sudah dimanfaatkan secara luas, salah satunya dalam bidang farmasi. Potensi siklodekstrin sebagai agen peningkat kelarutan dan penutup rasa pahit obat sangat bermanfaat bagi pengembangan di bidang farmasi pada masa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, J., 2011, Cyclodextrins as Bioavailability Enhancers, dalam Bilensoy, E., 2011, *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine*, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, Canada.
- Ayenew, Z., Puri, V., Kumar, L., and Bansal, A. K., 2008, Trends in Pharmaceutical Taste Masking Technologies : A Patent Review, *Recent Patent on Drug Delivery and Formulation*, **3**: 26-39.
- Bekers, O., Uijtendaal, E.V., Beijnen, J.H., Bult, A., and Udenberg, W.J.M., 1991, Cyclodextrin

- in Pharmaceutical Field, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **17**(11), 1503-1549.
- Duchene, D., 2011, Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes, dalam Bilensoy, E., 2011, *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine*, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, Canada.
- Loftsson, T¹., D. Hreinsdottir, M. Masson, 2005, Evaluation of Cyclodextrin Solubilization of Drugs, **Int. Journal of Pharmaceutics**, No. 302, 18-28.
- Nagabhushanam, M. V., 2010, Formulation Studies on Cyclodextrin Complexes of Meloxicam, *International Journal of Pharmacy and Technology*, **2**: 89-102.
- Salustio, P. J., Feio, G., Figueirinhans, J. L., Pinto, J. F. and Marques, C. H. 2009, The Influence of The Preparation Method on The Inclusion of Model Drugs in a β -Cyclodextrin Cavity, *Europe Journal of Pharmacy and Biopharmaceutics*, **71**: 377-386
- Tong, W. Q., 2000, Applications of Complexation in Formulation of Insoluble Compound, in Water Insoluble Drug Formation, Liu R (Editor), Interpharm Press, Englewood, 111-135.
- Uekama, K., 2002, Recent Aspects of Pharmaceutical Application of Cyclodextrins, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*.