

## Kompleks Inklusi Amlodipin Besilat – $\beta$ -siklodekstrin Dengan Metode *Kneading*

Indra Makmur<sup>1\*</sup>, Auzal Halim<sup>1</sup>, Maria Dona Octavia<sup>1</sup>, Helvia Anggreanie<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFRM) Padang

\*Email: indramakmur@gmail.com

### Abstract

Preparation and characterization of inclusion complex of amlodipine besylat with  $\beta$  - cyclodextrin has been done. Preparation of the inclusion complex was carried kneading method. Formed inclusion complex was characterized by X-ray diffraction, FT - IR spectrophotometer, Scanning Electron Microscopy (SEM), and the dissolution test. Data from X-ray diffraction, FT - IR, SEM can be concluded that inclusion complexes with kneading method give the best results. The dissolution efficient results showed that the inclusion complex of amlodipine besylat -  $\beta$  - cyclodextrin with a kneading method increased significantly when compared with the active ingredient and the mixture of physics.

**Keywords :** *Amlodipine beylat, inclusion complex,  $\beta$ -cyclodextrin, disolution efficient*

---

### PENDAHULUAN

Dalam hubungan dengan masalah formulasi suatu obat menjadi suatu bentuk sediaan yang tepat. Respon biologis terhadap suatu obat merupakan hasil interaksi antara zat obat dengan molekul-molekul yang penting secara fungsional dalam sistem hidup. Pertimbangan biofarmasetika dalam formulasi sediaan obat tidak lepas dari ikatan hubungan sifat fisika kimia bahan obat dengan respon biologis tubuh. Salah satu sifat fisikokimia yang menjadi pertimbangan penting dalam formulasi obat adalah kelarutan. Suatu obat akan melewati serangkaian proses absorpsi meliputi disintegrasi yang diikuti pelepasan obat, pelarutan obat didalam saluran cerna dan absorpsi melewati membrane sel menuju sirkulasi sistemik sehingga tercapai respon biologis tubuh (Shargel & Yu, 2005).

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air, sering kali menunjukkan ketersediaan hayati rendah dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat (Leuner &

Dressman, 2000; Shargel & Yu, 2005). Kelarutan suatu obat biasanya ditentukan dengan metode kelarutan kesetimbangan, dengan mana kelebihan obat ditempatkan dalam suatu temperatur konstan selama periode waktu yang diperpanjang sampai kesetimbangan diperoleh. Analisa kimia dari isi obat dalam larutan ditampilkan untuk menentukan derajat kelarutan (Ansel, 2008).

Penurunan ukuran partikel dapat meningkatkan laju absorpsi bila pengecilan ukuran tersebut berpengaruh pada proses pelarutan. Pengukuran ukuran partikel berperan tidak hanya pada laju penyerapan tetapi juga pada kecilnya derajat kelarutan suatu senyawa. Tablet-tablet dapat berbeda dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, daya hancurnya dalam aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya (Ansel, 2008).

Dalam penelitian ini digunakan amlodipin besilat sebagai model obat yang memiliki kelarutan yang rendah. Amlodipin besilat secara luas digunakan untuk pengobatan antihipertensi. Senyawa ini agak sukar larut dalam air dimana dalam sistem BCS (*Biopharmaceutics Classification System*), senyawa ini tergolong senyawa kelas II, yang memiliki

kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (*low solubility and high intestinal permeability drugs*). Bioavailabilitas oral rendah (5%) dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi obat, oleh karena itu peningkatan kelarutan dan laju disolusi sangat penting untuk meningkatkan bioavailabilitas obat (Abdou, 1989).

Untuk meningkatkan kelarutan suatu obat yang sukar larut dalam air, salah satunya dikembangkan melalui kompleks inklusi padat yang akan lebih cepat larut dari pada obat itu sendiri sehingga dapat memperbaiki kecepatan disolusi, absorpsi, ketersediaan hayati dan stabilitas kimia obat. Pada kompleks inklusi molekul terperangkap di dalam rongga siklodekstrin yang bersifat hidrofobik. Bagian luar siklodekstrin bersifat hidrofilik sehingga mudah larut dalam media air (Loftsson & Brewster, 1996).

Kompleks inklusi dapat dibuat dengan metoda kopresipitasi, *kneading*, *freeze drying*, *dry mixing*, *solvent evaporation* dan *co-grinding* (Bekers, *et al.*, 1991). Pembentukan kompleks inklusi dengan eksipien turunan siklodekstrin telah banyak dilaporkan dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi zat aktif obat (Ghorab & Adeyeye, 2001).

Siklodekstrin merupakan oligosakarida siklik yang terdiri dari molekul-molekul glukosa, mempunyai kemampuan membentuk kompleks inklusi dengan berbagai molekul. Kemampuan siklodekstrin untuk membentuk kompleks inklusi dengan senyawa *guest* dipengaruhi oleh dua faktor yaitu ukuran relatif rongga siklodekstrin terhadap ukuran molekul *guest*, siklodekstrin dan pelarut. Kompleks inklusi yang terbentuk dapat memperbaiki kelarutan, disolusi, stabilitas dan bioavailabilitas molekul *guest*, serta dapat mengurangi penguapan dan lokal pada saluran cerna dan mata (Setyawan & Isadiartuti, 2009).

Pada penelitian ini akan dibuat kompleks inklusi amlodipin besilat -  $\beta$ -

silodekstrin menggunakan metode *Kneading*. Dengan pembentukan kompleks inklusi amlodipin besilat -  $\beta$ -silodekstrin ini diharapkan dapat meningkatkan kelarutan dari amlodipin besilat.

Kompleks inklusi yang terbentuk dikarakterisasi dengan menggunakan pola difraksi sinar-X, analisis spektroskopi *fourier transform infra red*, analisis *scanning electron microscopy*, distribusi ukuran partikel, penetapan kadar dan penentuan profil disolusi.

## METODE PENELITIAN

### Alat

Peralatan gelas standar laboratorium, timbangan digital analitik (*Precisa & B 220A*), penggiling bola/*ball milling apparatus (Pascall L9FS)*, Difraktometer sinar-X (*Philips X'Pert Powder*), Alat uji disolusi (*Copley, Scientific Type NE4-COPD*), spektrofotometer UV- VIS (*Shimadzu UV Mini-1240*), *Scanning Electron Microscopy* atau SEM (*Phenom world*), spektrofotometer Infra Red (*Perkinelmer*), desikator, ayakan dan alat-alat yang menunjang penelitian.

### Bahan

Amlodipin besilat (PT Kimia Farma),  $\beta$ -siklodekstrin (PT Signa Husada), Metanol *P* (Merck), Hidrogen klorida (Merck), dan Aquabidest (PT Ikapharmindo).

### Pembuatan Campuran Fisika Amlodipin besilat – $\beta$ -siklodekstrin

Campuran fisika amlodipin besilat  $\beta$ -siklodekstrin dibuat dengan perbandingan mol 1:1 bahan dihaluskan dengan digerus secara terpisah terlebih dahulu, lalu dicampur dan dihomogenkan selama 30 menit dalam mortir dan spatula. Campuran fisik yang terbentuk disimpan dalam desikator sebelum digunakan.

### Pembuatan Kompleks Inklusi Amlodipin besilat – $\beta$ -siklodekstrin

Masing - masing formula ditimbang sesuai dengan komposisi. Kompleks

inklusi amlodipin besilat - $\beta$ - siklodekstrin dibuat dengan metode *kneading*. Serbuk  $\beta$ -siklodekstrin dan amlodipin besilat dimasukkan ke dalam mortir, dihomogenkan dan diresapi dengan sejumlah kecil air lalu diaduk dengan stamfer hingga menjadi masa setengah kering ( $\pm$  40 menit), kemudian masa dikeringkan dan melewati ayakan mesh 70. Masa kompleks inklusi yang sudah jadi disimpan dalam desikator. Dalam skala laboratorium adonan dibuat menggunakan mortir dan stamfer (Birhade, *et al.*, 2010).

### **Karakterisasi Kompleks Inklusi Amlodipin besilat – $\beta$ -siklodekstrin**

#### **Analisis Distribusi Ukuran Partikel**

Mikroskop sebelum digunakan dikalibrasi terlebih dahulu dengan mikrometer pentas. Lalu sejumlah serbuk didispersikan dalam parafin cair dan ditetaskan pada gelas objek. Kemudian diletakkan di bawah mikroskop, amati ukuran partikel serbuk dan hitung jumlah partikelnya sebanyak 1000 partikel (Swarbrick & Boylan, 1991).

#### **Analisis difraksi sinar-X**

Analisis difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan alat tipe difraktometer. Kondisi pengukuran sebagai berikut : target logam Cu, filter  $K\alpha$ , voltase 40 kV, arus 30 mA, analisis pengukuran pada rentang 2 theta 5 – 35°. Sampel diletakan pada sampel holder (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. Analisis ini akan memperlihatkan pola difraksi dari campuran fisik, senyawa tunggal amlodipin,  $\beta$ -siklodekstrin dan kompleks inklusi yang terbentuk.

#### **Analisis spektrofotometer FT-IR**

Uji dilakukan terhadap campuran fisik, senyawa tunggal amlodipin,  $\beta$  siklodekstrin dan serbuk kompleks inklusi. Gerus homogen sebanyak 1mg – 2 mg sampel dengan 300 mg – 400 mg kalium

bromida IR P atau kalium klorida IR P yang kering dan halus. Kemudian masukkan ke dalam cakram berdiameter 13 mm. Isi cakram dengan rata dan kompresikan dalam hampa udara pada tekanan  $\pm 7,5 \times 10^{-3}$  mmHg. Tempatkan cakram yang dihasilkan dalam alat pemegang yang sesuai di dalam spektrofotometer. Rekam spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 4000 – 500  $\text{cm}^{-1}$  (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

#### **Analisis scanning electron microscopy (SEM)**

Sampel serbuk diletakan pada sampel holder alumunium dan dilapisi dengan emas dengan ketebalan 10 nm. Sampel kemudian diamati berbagai perbesaran alat SEM (Jeol, Japan). Voltase diatur pada 20 kV arus 12 mA. Analisis ini akan memperlihatkan morfologi bentuk partikel dari campuran fisik, senyawa tunggal amlodipin,  $\beta$ -siklodekstrin dan kompleks inklusi yang terbentuk (Whalley & Langway, 1979)

#### **Penetapan Kadar Amlodipin besilat, campuran fisika dan kompleks inklusi**

Pada serbuk campuran fisik dan kompleks inklusi ditimbang setara dengan 50 mg amlodipin besilat. Serbuk dimasukan kedalam labu ukur dilarutkan dengan 50 mL metanol cukupkan volume sampai tanda batas (konsentrasi 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Kemudian dari larutan tersebut diambil 1 mL, masukkan kedalam labu ukur 10 mL dan cukupkan volume sampai tanda batas (konsentrasi 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Ukur serapan larutan tersebut pada panjang gelombang maksimum (237,20 nm). Kadar amlodipin besilat dalam serbuk campuran fisik dan kompleks inklusi ditentukan menggunakan kurva kalibrasi dan ditentukan persen perolehan kembalinya (Patil, *et al.*, 2009).

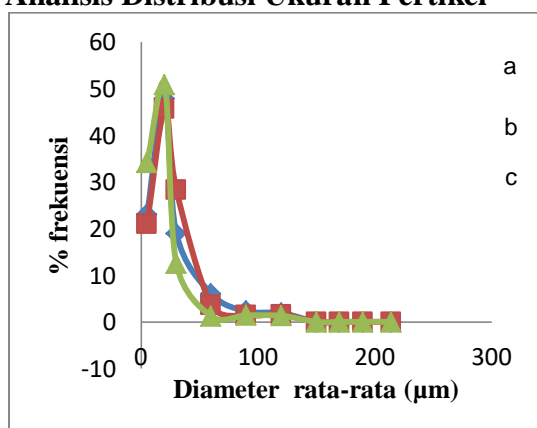
#### **Uji Disolusi**

Penentuan profil disolusi dari kompleks inklusi siprofloksasin -  $\beta$ -siklodekstrin

dengan menggunakan alat disolusi tipe II dengan medium larutan HCl 0,01 N dan suhu diatur  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ . Kemudian kompleks inklusi setara dengan 150 mg dimasukkan ke dalam wadah silinder, dayung diputar dengan kecepatan 75 rpm. Larutan disolusi dipipet 5 mL pada menit ke 5; 10; 15; 30; 45 dan 60. Pada setiap pipetan diganti dengan medium disolusi (volume dan suhu yang sama saat pipetan). Serapan larutan yang telah dipipet dari medium disolusi diukur pada panjang gelombang maksimum (238,80 nm). Kadar Amlodipin besilat yang terdisolusi pada setiap waktu dapat dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Analisis Distribusi Ukuran Partikel

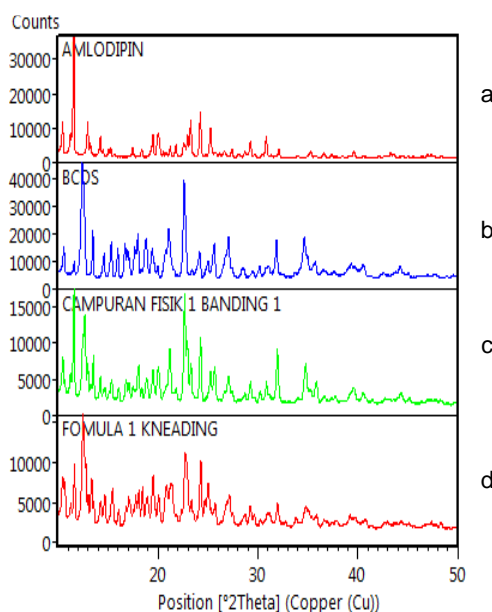


**Gambar 1.** Hasil % Frekuensi (a) amlodipin besilat, (b) campuran fisika, (c) kompleks inklusi.

Hasil pengukuran distribusi ukuran partikel dapat dilihat sedangkan hasil evaluasi % frekuensi distribusi ukuran partikel amlodipin besilat dan kompleks inklusi. Terlihat bahwa serbuk amlodipin besilat murni mempunyai partikel yang terdistribusi dengan ukuran partikel antara 5 - 200 µm. Selanjutnya dapat dilihat kurva % frekuensi distribusi ukuran partikel amlodipin besilat dan terlihat bahwa serbuk kompleks inklusi terdistribusi merata, dimana kurva yang

terbentuk simetris sedangkan serbuk amlodipin besilat murni ukuran partikelnya lebih menyebar, dapat dilihat dari kurvanya lebih luas dibanding kurva distribusi kompleks inklusi. Kurva % frekuensi kumulatif distribusi ukuran partikel dapat disimpulkan dari kemiringan kurva bahwa serbuk kompleks inklusi mempunyai ukuran partikel yang paling halus dimana kurvanya lebih tegak ke arah sumbu y. Secara keseluruhan ukuran partikel serbuk kompleks inklusi lebih kecil dibandingkan dengan amlodipin besilat murni, hal ini disebabkan karena dalam pembuatan serbuk kompleks inklusi kedua komponen terhomogen secara sempurna sehingga mengalami penggabungan dan berubah menjadi bentuk molekuler dengan ukuran partikel yang lebih kecil setelah melalui proses peleburan dan penggerusan. Dengan mengurangi ukuran partikel, semakin luas permukaan sehingga daya keterbasahan zat aktif akan meningkat saat berkontak dengan medium disolusi dan akan berpengaruh terhadap laju disolusi serta bioavailabilitas dari sediaan tersebut.

### Analisis difraksi sinar-X (X-RD)



**Gambar 2.** Difraktogram Sinar -X (a) Amlodipin besilat, (b) β-siklodekstrin, (c) campuran fisika, (d) kompleks inklusi

Analisis difraksi sinar-X dilakukan untuk melihat pola difraksi dari senyawa amlodipin besilat tunggal dan kompleks inklusi dengan beberapa perbandingan. Hasil difraktogram amlodipin besilat difraksi sinar-X serbuk digunakan untuk mengevaluasi pengaruh perubahan derajat kristalisasi senyawa padat amlodipin besilat dalam kompleks inklusi.

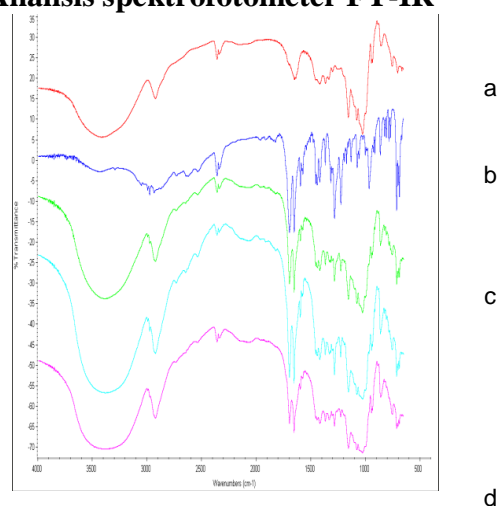
Hasil difraktogram amlodipin besilat murni. hasil difraktogram amlodipin besilat murni menunjukkan padatan kristalin difraktogram menunjukkan puncak interferensi yang khas dan tajam pada sudut  $2\theta$  ( $10^\circ$ ;  $11^\circ$ ;  $13^\circ$ ;  $14^\circ$ ) Difraktogram  $\beta$ -siklodekstrin juga menunjukkan karakteristik kristalin yang terlihat jelas pada  $2\theta$  ( $12^\circ$ ;  $22^\circ$ ;  $29^\circ$  dan  $32^\circ$ ) karena bahan baku  $\beta$ -siklodekstrin yang digunakan dalam bentuk Kristal.

Pada difraktogram campuran fisik menunjukkan terjadinya penurunan intensitas yang tajam dari puncak amlodipin besilat. Penurunan intensitas puncak menunjukkan perubahan derajat kristalinitas. Namun, puncak-puncak kristalin amlodipin besilat masih terlihat. Hasil difraktogram ini menunjukkan terjadinya tumpang tindih (superposisi) selama difraktogram amlodipin besilat – $\beta$ -siklodekstrin. Difraktogram substansi amorf ditunjukkan oleh pola yang melebar atau pola yang menyebar (amorf), karena substansi amorf merupakan substansi dengan susunan yang tidak teratur dan tersusun tanpa arah. Keadaan ini berbeda dengan substansi Kristal yang tersusun dari struktur yang teratur, sehingga jarak antara bidang-bidang parallel dapat diukur dan pada difraktogram terlihat sebagai puncak-puncak yang intens.

Pada difraktogram hasil kompleks inklusi amlodipin besilat –  $\beta$ -siklodekstrin menunjukkan terjadinya penuruna intensitas yang sangat tajam dari puncak amlodipin besilat sampai mendekati profil difraktogram  $\beta$ -siklodekstrin. Hal ini menunjukkan bahwa molekul amlodipin besilat telah masuk kedalam struktur

rongga dari  $\beta$ -siklodekstrin. Sehingga pola difraktogramnya mendekati pola difraktogram  $\beta$ -siklodekstrin. Penurunan intensitas puncak menunjukkan terjadinya perubahan derajat kristalinitas terutama pada  $2\theta$  ( $10^\circ$ ;  $11^\circ$ ;  $13^\circ$  dan  $14^\circ$ ). Dengan dilakukannya pencampuran beberapa perbandingan antara amlodipin besilat dan  $\beta$ -siklodekstrin, sehingga obat akan masuk ke dalam rongga  $\beta$ -siklodekstrin. Dengan kata lain, substituent / gugus fungsi molekul tamu (*guest*) berinteraksi dengan gugus pada sisi atau bagian  $\beta$ -siklodekstrin dan terjadi pembentukan ikatan hydrogen antara molekul tamu dengan  $\beta$ -siklodekstrin. ( Bekers *et al.*,1991).

### Analisis spektrofotometer FT-IR

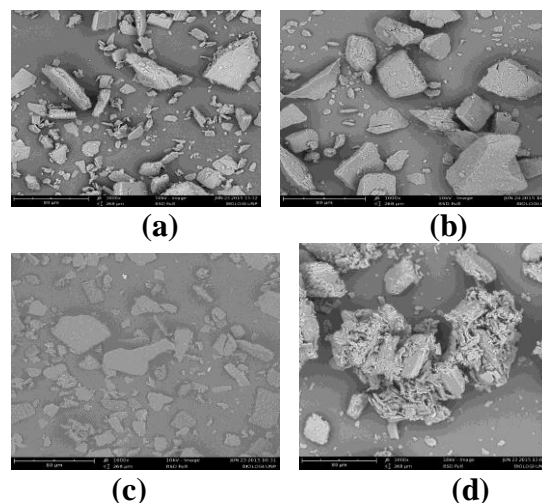


**Gambar 3.** Difraktogram Sinar -X (a) Amlodipin besilat, (b)  $\beta$ -siklodekstrin, (c) campuran fisika, (d) kompleks inklusi.

Analisis spektroskopi inframerah dilakukan untuk mengidentifikasi gugus fungsi pada suatu senyawa. Setiap serapan pada panjang gelombang tertentu menggambarkan adanya suatu gugus fungsi spesifik. Hasil analisis berupa signal kromatogram hubungan intensitas IR terhadap panjang gelombang. Pada spektrum inframerah serbuk amlodipin besilat terlihat adanya gugus fungsi O–H

pada bilangan gelombang  $3442,67\text{cm}^{-1}$ , gugus fungsi C-H pada bilangan gelombang  $2948,36\text{ cm}^{-1}$ . Gugus fungsi C=O pada bilangan gelombang  $1697,94\text{cm}^{-1}$ , spektra FT-IR  $\beta$ -siklodekstrin menunjukkan puncak yang lebar pada bilangan gelombang  $3421,52\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan adanya gugus fungsi O-H pada molekul kompleks seperti selulosa, sakarida dan molekul lain yang mempunyai gugus yang mengabsorpsi sangat kuat. Puncak lain pada panjang gelombang  $1264,89\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus fungsi C-O, pada bilangan gelombang  $1674,84\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus fungsi C=C. Pada serbuk campuran fisik tampak pada bilangan gelombang  $3157,86\text{ cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus fungsi O-H dan terbentuk daerah sidik jari pada bilangan gelombang  $2981,51\text{ cm}^{-1}$  Menunjukkan adanya gugus fungsi C-H. Sedangkan pada kompleks inklusi terbentuk daerah sidik jari pada bilangan gelombang  $3327,92\text{ cm}^{-1}$  Menunjukkan adanya gugus fungsi O-H, pada bilangan gelombang  $2926,23\text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus fungsi C-H, dan pada bilangan gelombang  $1697,31\text{ cm}^{-1}$  adanya gugus fungsi C=O. Dari analisis FT-IR ini dapat diambil kesimpulan Hilangnya sebagian besar puncak amlodipin besilat menunjukkan adanya interaksi antara amlodipin besilat dengan  $\beta$ -siklodekstrin yang berarti telah terjadi pembentukan kompleks inklusi antara amlodipin besilat dengan  $\beta$ -siklodekstrin yang dibuat dengan metoda *kneading*.

### Analisis *scanning electron microscopy* (SEM)



**Gambar 3.** Analisis *scanning electron microscopy* (SEM) (a) amlodipin besilat perbesaran 1000x, (b)  $\beta$ -siklodekstrin perbesaran 1000x, (c) campuran fisika perbesaran 1000x (d) kompleks inklusi 1 jam perbesaran 1000x.

Tujuan dari penggunaan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) untuk melihat morfologi permukaan dari suatu sample secara mikroskopik dan memberikan informasi tentang tekstur permukaan sampel. Morfologi dari suatu sampel dapat dilihat dari tiga sisi, yaitu: permukaan atas, permukaan samping, dan permukaan ruang dalam (Whalley & Langway, 1980).

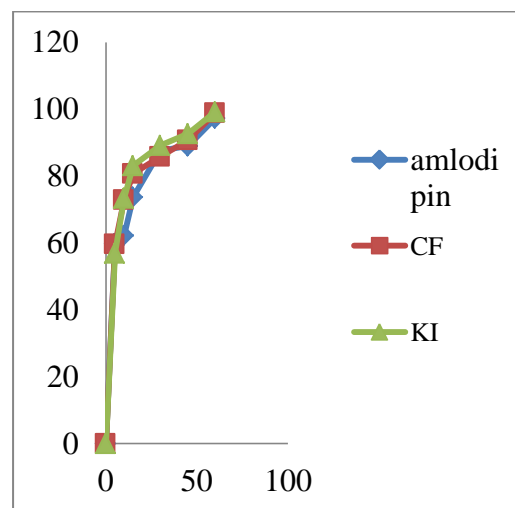
Berdasarkan analisis bentuk partikel dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dengan berbagai perbesaran memperlihatkan karakteristik dari amlodipin besilat,  $\beta$ -siklodekstrin, campuran fisik, dan kompleks inklusi. Pada hasil SEM perbesaran 1000 kali, amlodipin besilat terlihat berupa padatan Kristal dengan bentuk batang,  $\beta$ -siklodekstrin terlihat berbentuk bongkahan besar dengan tekstur yang kasar. Pada

campuran fisik pada perbesaran 1000 kali morfologi amlodipin besilat murni dan  $\beta$ -siklodekstrin murni masih dapat dibedakan. Pada kompleks inklusi amlodipin besilat  $\beta$ -siklodekstrin perbandingan 1:1 perbesaran 1000 kali masih terlihat sebagian kecil morfologi amlodipin besilat murni sedangkan morfologi  $\beta$ -siklodekstrin murni tidak terlihat lagi melainkan berubah menjadi bentuk yang tidak beraturan atau amorf membentuk aglomerat. Dimana terlihat permukaan tidak rata tersebut diperkirakan telah terjadi interaksi antara zat aktif dengan  $\beta$ -siklodekstrin. Hal ini menunjukkan bahwa serbuk hasil kompleks inklusi menghasilkan senyawa yang lebih amorf karena derajat kristalinitasnya telah berkurang. Bila dilihat dari morfologi partikel, terlihat adanya perbedaan yang signifikan antara kompleks inklusi perbandingan 1:1 dengan campuran fisik.

#### Penetapan kadar amlodipin besilat, campuran fisika dan kompleks inklusi

Penetapan kadar amlodipin besilat dalam kompleks inklusi dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum amlodipin besilat pelarut metanol dengan konsentrasi  $10\mu\text{g/mL}$  diperoleh  $237,20\text{nm}$  dengan absorban  $0,406$ . Hasil yang diperoleh tidak berbeda jauh dengan literature berarti hasil yang didapat dari penelitian sesuai dan memenuhi syarat. Kurva amlodipin besilat dalam metanol dibuat dengan konsentrasi  $6, 8, 10, 12, \text{ dan } 14 \mu\text{g/ml}$ . diperoleh persamaan garis  $y = 0,04729 x - 0,05857$  dengan nilai  $r = 0,99919$ . Dari penelitian yang telah dilakukan diperoleh hasil perolehan kembali amlodipin besilat dalam serbuk campuran fisik dan kompleks inklusi  $\text{CF} = 99,2309 \%$ ,  $\text{KI} = 100,155 \%$ . Dari semua hasil perolehan kembali yang didapat sesuai dengan persyaratan yang tertera pada *Farmakope Indonesia* Edisi V 2014 dimana, kadar amlodipin besilat tidak kurang dari  $97,0\%$  dan tidak lebih  $102,0\%$ .

#### Uji disolusi



Gambar 5. Profil Disolusi

Pada penentuan profil disolusi dari amlodipin besilat, campuran fisika, dan kompleks inklusi dilakukan dengan menggunakan medium  $\text{HCl } 0,01\text{N}$  dengan kecepatan putaran  $75 \text{ rpm}$  pada temperatur  $37\pm 5^\circ\text{C}$  selama 60 menit, pengambilan cuplikan dilakukan pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60 (Sankula *et al.*, 2014).

Hasil profil disolusi amlodipin besilat murni secara berurutan pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60 adalah  $52,8501 \%$ ;  $57,2769 \%$ ;  $63,6458 \%$ ;  $74,5316 \%$ ;  $80,9289 \%$ ;  $95,2583 \%$ . Hasil profil disolusi campuran fisika amlodipin besilat  $\beta$ -siklodekstrin secara berurutan pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60 adalah  $58,6378 \%$ ;  $62,9183 \%$ ;  $70,7277 \%$ ;  $80,8588\%$ ;  $89,6881\%$ ;  $96,9701\%$ . Dari data ini dapat dilihat bahwa terjadi peningkatan disolusi pada campuran fisika dibandingkan dengan amlodipin besilat murni. Profil disolusi kompleks inklusi amlodipin besilat  $\beta$ -siklodekstrin secara berurutan pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60 adalah  $75,9967 \%$ ;  $80,4087 \%$ ;  $83,1428 \%$ ;  $89,1416 \%$ ;  $92,6127 \%$ ;  $99,2720 \%$ .

Dari hasil disolusi menunjukkan amlodipin besilat murni memiliki laju disolusi yang paling lambat dibandingkan dengan campuran fisika dan kompleks inklusi amlodipin besilat  $\beta$ -siklodekstrin.

Pada campuran fisika amlodipin besilat -  $\beta$ -siklodekstrin memiliki laju disolusi yang lebih cepat dibandingkan amlodipin besilat murni. Bila dibandingkan dengan serbuk kompleks inklusi laju disolusi campuran fisika lebih lambat dibandingkan dengan kompleks inklusi. Dari hasil yang diperoleh, persen terdisolusi kompleks inklusi yang paling bagus adalah serbuk kompleks inklusi dengan perbandingan KI 1:1, hal ini disebabkan dengan banyaknya jumlah polimer yang digunakan dalam pembuatan kompleks inklusi maka persen terdisolusi semakin meningkat. Dari hasil menunjukkan dengan pembentukan kompleks inklusi amlodipin besilat -  $\beta$ -siklodekstrin terjadi peningkatan laju disolusi amlodipin besilat dibandingkan dengan amlodipin besilat murni. Peningkatan laju disolusi tersebut disebabkan terkompleks dalam sat matriks yang berbentuk rongga dimana bagian dalam rongga bersifat hidrofobik dan bagian luar  $\beta$ -siklodekstrin bersifat hidrofilik. Dengan penambahan pengompleks  $\beta$ -siklodekstrin, zat yang memiliki masalah kelarutan dan laju disolusi obat tunggal sehingga dapat memperbaiki kecepatan absorpsi dan meningkatkan ketersediaan hayati obat (Loftsson & Brewster, 1996).

Dari hasil analisa kinetika pelepasan obat diketahui bahwa pelepasan serbuk amlodipin besilat murni mengikuti model orde 1 dengan nilai koefisien korelasi regresi ( $r$ ) 0,996 pada campuran fisika mengikuti model kinetika Higuchi dengan nilai koefisien korelasi regresi ( $r$ ) 0,997 dan pada kompleks inklusi mengikuti model kinetika Higuchi dengan koefisien korelasi regresi ( $r$ ) 0,994.

Efisiensi disolusi merupakan parameter yang cocok untuk evaluasi disolusi in-vitro. Nilai efisiensi disolusi merupakan nilai AUC (*Area Under Curve*) jumlah dari jumlah obat yang terdisolusi per satuan waktu (Abdou, 1989). Efisiensi disolusi adalah perbandingan antara luas daerah dibawah kurva disolusi pada waktu ( $t$ ) dengan luas persegi empat pada waktu

zat aktif terdisolusi mencapai 100%. Efisiensi disolusi digunakan untuk membandingkan jumlah amlodipin besilat yang terlarut di dalam media disolusi dari amlodipin besilat murni, campuran fisika dan kompleks inklusi pada waktu yang sama (menit ke-60). Nilai efisiensi disolusi amlodipin besilat murni diperoleh 78,59899 %; campuran fisika 82,21734%; kompleks inklusi 85,44686%. Data ini memperlihatkan bahwa kompleks inklusi mempunyai efisiensi paling besar.

## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap pembuatan kompleks inklusi Amlodipin besilat -  $\beta$ -siklodekstrin dengan metode *Kneading*, dapat diambil kesimpulan:

1. Berdasarkan hasil karakterisasi kompleks inklusi amlodipin besilat- $\beta$ -siklodekstrin menggunakan FT-IR menunjukkan tidak terjadi reaksi kimia antara amlodipin besilat dengan  $\beta$ -siklodekstrin. Sedangkan, karakterisasi SEM dan distribusi ukuran partikel menunjukkan telah terjadi pembentukan kompleks inklusi amlodipin besilat dengan  $\beta$ -siklodekstrin, difraksi sinar -X juga menunjukkan terjadinya penurunan derajat kristalinitas dari amlodipin besilat.
2. Pembentukan kompleks inklusi amlodipin besilat-  $\beta$ -siklodekstrin yang dibuat dengan metoda *Kneading* dapat meningkatkan efisiensi disolusi amlodipin besilat dibandingkan amlodipin besilat tunggal

## UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini perkenankan penulis mengucapkan penghargaan dan terima kasih yang setulusnya atas bantuan, bimbingan, do'a, dukungan, semangat, dan perhatian atas terwujudnya tulisan ini kepada bapak Prop. Dr.H. Auzal Halim,



Apt dan Ibu Maria Dona Octavia, M.Farm, Apt selaku pembimbing atas ilmu dan kesabarannya dalam membimbing penulis untuk menyelesaikan artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

Abdou, H. M. (1989). *Dissolutions Bioavailability and Bioequivalence*. Pennsylvania: Mack Publishing Co.

Ansel, H. C. (2008). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (edisi IV). Penerjemah: Farida Ibrahim. Jakarta : Universitass Indonesia press.

Bekers, O., Uitjtendaal, E. V., Beijnen, J. H., Bult, A., & Udenberg, W.J.M. (1991). Cyclodextrin in pharmaceutical field. *Drug Dev. Ind. Phar.*, 17 (11) : 1503-1549.

Birhade, S. T., Bankar, V. H., Gaikwad, P.D., & Pawar, S. P. (2010). Preparation and evaluation of cyclodextrin based binary systems for taste masking. *Int. J. Pharm. Sci. and Drug Research*. Vol. 2, No. 3, ISSN 0975-248X.

Departemen Farmasetika Fakultas Universitas Airlangga. *The Indonesia Pharmaceutical Journal*. 1(1) 1-9

Ghorab, M. K., dan Adeyeye, M., C. (2001). Enchanment of ibuprofen dissolution

Leuner, C and Dressman., J., (2000), Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 47-60.

Loftsson, T., dan Brewster, M. E. (1996). Pharmaceutical applications of  $\beta$ -siklodekstrin, drug solubilization and stabilization. *J Pharm Sci*, 85, (10), 1017-1024

Kementrian kesehatan Republik Indonesia (2014). *Farmakope Indonesia* (Edisi V). Jakarta: Kementrian kesehatan Republik Indonesia

Patil, R. P., Sachin U R, Pandurang N D, and Kishor B B. (2009). *Simultaneous Estimation of Ramipril and Amlodipine by UV Spectrophotometric Method*. *Research J. Pharm. and Tech.* 2 (2).0974-3618

Setyawan, D. & Isadiartuti D. (2009). Karakteristik kompleks inklusi asam mefenamat –  $\beta$ - siklodekstrin yang dibuat dengan metode *freeze drying*. *Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. The Indonesian Pharmaceutical Journal* 1 (1) : 1-9.

Shargel, L. dan Yu, A. B. C. (2005). *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan*. (Edisi 2). Penerjemah: Fasich. Surabaya : Universitas Airlangga Press.

Swarbrick, J., & Boylan, J.C. (1991). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. (Volume 5). New York and Bassel: Marcell Dekker Inc.

Whalley, W.B., & Langway, C.C. (1979). A Scanning Electron Microscope Examination of Subglacial Quartz Grains from Camp Century Core. *Journal of Galciology*, Vol 25, No.91