

Optimasi Suhu dan Lama Pemanasan dalam Pembentukan Kompleks Inklusi Ibuprofen dengan Agen Inklusi β -Siklodekstrin dengan Metode *Sealed Heating*

Optimization of Temperature and Heating Duration in the Formation of Ibuprofen Inclusion Complex with Inclusion Agent β -Cyclodextrin by Sealed Heating Method

Bagaskara Falah Amrullah¹, Agus Siswanto^{2*}, Suparman³

^{1,2,3}Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Jl. K.H. Ahmad Dahlan 53142, Indonesia

*Corresponding author: gus_ump@yahoo.com

ABSTRAK

DOI;
[10.30595/jrst.v8i1.20107](https://doi.org/10.30595/jrst.v8i1.20107)

Histori Artikel:

Diajukan:
19/12/2023

Diterima:
04/02/2024

Diterbitkan:
30/03/2024

Ibuprofen merupakan obat yang tergolong kedalam BCS kelas II dengan sifat kelarutan yang buruk. Salah satu metode untuk memperbaiki sifat kelarutan yaitu dengan pembentukan kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin. Suhu pemanasan dan waktu pemanasan yang tidak tepat dapat memutuskan ikatan kompleks inklusi. Metode factorial design digunakan untuk optimasi suhu dan waktu pemanasan dalam pembentukan kompleks inklusi ibuprofen- β -siklodekstrin sehingga diperoleh 9 run. Kondisi optimum ditentukan dengan parameter kelarutan dan disolusi. Hasil penelitian bahwa waktu pemanasan 10 menit dan suhu 90°C merupakan kondisi optimum dengan nilai desirability 0,619. Peningkatan kelarutan dan disolusi ibuprofen dalam kompleks inklusi terjadi dengan waktu pemanasan yang lebih singkat dan suhu pemanasan yang lebih tinggi.

Kata kunci: Kompleks Inklusi, Ibuprofen, Kelarutan, β -Siklodekstrin

ABSTRACT

Ibuprofen is a drug belonging to BCS class II with poor solubility properties. One method to improve solubility properties is forming an inclusion complex with β -cyclodextrin. Inappropriate heating temperature and heating time can break the inclusion of complex bonds. The factorial design method use to optimized the temperature and heating time of the ibuprofen- β -cyclodextrin inclusion complex formation to obtain nine runs. Optimum conditions are determined by solubility and dissolution parameters. The results show that a heating time of 10 minutes and a temperature of 90°C are optimum conditions with a desirability value of 0.619. Increased solubility and dissolution of ibuprofen in inclusion complexes occurred with short heating time and high heating temperature.

Keywords: Inclusion Complex, Ibuprofen, Solubility, β -Cyclodextrin

1. PENDAHULUAN

Kelarutan obat merupakan faktor penting untuk diperhatikan dalam membuat sediaan farmasi. Jumlah obat maksimal yang dapat larut dalam sebuah pelarut merupakan definisi dari kelarutan zat. Kelarutan mempengaruhi penundaan absorpsi atau dapat membatasi absorpsi obat (Darusman dkk., 2015). Salah satu contoh obat dengan kelarutan yang buruk yaitu

ibuprofen. Ibuprofen merupakan obat yang diklasifikasikan ke dalam BCS kelas II dengan sifat kelarutan yang buruk dan permeabilitas yang tinggi. Berdasarkan Biopharmaceutical Classification System (BCS) kelarutan yang buruk dan permeabilitas yang tinggi dapat mengakibatkan disolusi yang rendah dalam cairan gastrointestinal yang berdampak pada bioavailabilitas atau ketersediaan hayati obat di

dalam saluran sistemik akan menjadi rendah dikarenakan pelepasan obat yang kurang baik (Winokan & Sopyan, 2019).

Beberapa upaya untuk meningkatkan kelarutan obat dapat dilakukan pengembangan metode kompleks inklusi, modifikasi kristal, pembentukan prodrug, penambahan kosolven, dan penambahan surfaktan (Darusman dkk., 2015). Salah satu agen inklusi yang banyak digunakan adalah β -siklodekstrin. Menurut Scarpignato (2013) agen inklusi ini digunakan karena golongan siklodekstrin (β -siklodekstrin) memiliki diameter rongga 0,76 nm yang dapat mengakomodasi dengan tepat pembentukan kompleks inklusi dengan obat golongan NSAID. Kompleks inklusi terjadi akibat kandungan molekul ligan yang ada pada substrat (tamu) dan host yang saling berinteraksi karena adanya interaksi hidrofilik dan ukuran yang saling sesuai antara molekul host dan substratnya (Choudhury dkk., 2018). Agen yang biasa digunakan sebagai peninklusi yaitu siklodekstrin. Senyawa tersebut memiliki struktur rongga yang bersifat hidrofobik yang memungkinkan terbentuknya kompleks inklusi antara host dan tamu (Iacovino dkk., 2013).

Pembentukan kompleks inklusi dapat dilakukan dengan metode sealed heating. Metode ini dilakukan tanpa proses pelarutan. Dalam pembuatan kompleksasi inklusi perlu dilakukan optimasi suhu dan waktu pemanasan untuk mengetahui respon pelepasan kumulatif. Pada penelitian yang akan dilakukan digunakan perbandingan molar ibuprofen- β siklodekstrin yaitu 1:1 (Darusman & Loviana, 2021). Rasio perbandingan tersebut dipilih dikarenakan kompleks inklusi menjadi lebih stabil terhadap perubahan termodinamika (Heydari & kakhki, 2017).

Salah satu faktor penting dalam pembentukan kompleks inklusi menurut Choudhury (2018) yaitu waktu dan suhu pemanasan, hal ini karena dapat berpengaruh terhadap pembentukan kompleks inklusi. Reaksi inklusi dapat berjalan dengan maksimum apabila dalam pembentukannya memiliki waktu yang tepat. Ketika reaksi terlalu lama dapat mengakibatkan ikatan inklusi justru akan terputus, sedangkan semakin tinggi suhu akan mengakibatkan kompleks inklusi mengalami dekomposisi oksidatif (Wang dkk., 2014) sehingga diperlukan optimasi waktu dan suhu pemanasan dalam pembentukan kompleks inklusi.

2. METODE PENELITIAN

Metode Penelitian menguraikan cara yang digunakan untuk menyelesaikan masalah.

Meliputi alat, bahan dan metode yang digunakan dalam pemecahan masalah.

2.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan yaitu mixer *(Overhead Stirrer IKA RW 20), alat alat kaca, desikator, ayakan mesh 20, Differential Scanning Colorimetry (DSC) *(204 F1 NEVIO), Fourier Transform Infrared spectroscopy (FTIR) *(Shimadzu), Mortir, stemper, dissolution tester(LABOAO), vortex. Bahan yang digunakan yaitu ibuprofen(Pharmaceutical grade IOL Chemicals and Pharmaceutical Limited), β -siklodekstrin *(Pharmaceutical grade Zibo Qianhui Biological Technology Co), NaOH, KH₂PO₄ *(Teknis grade PT Tjiwi Kimia), akuades, dan metanol*(Teknis grade PT. Multi Kimia Raya Nusantara)..

2.2. Pembuatan Senyawa Kompleks Inklusi Ibuprofen- β -Siklodekstrin

Optimasi dilakukan dengan metode factorial design dengan 2 variabel yaitu waktu dan suhu pemanasan. Nilai yang dimasukkan berupa waktu pemanasan yaitu batas bawah (low level) 10 menit batas atas (high level) 90 menit. Sedangkan suhu pemanasan batas bawah (low level) 75°C dan batas atas (high level) 90°C (Barus dkk., 2016) sehingga diperoleh 9 run kondisi sebagaimana tabel 1.

Tabel 1. Kondisi Optimasi Pembuatan Kompleks Inklusi

Run	A: Waktu Pemanasan (menit)	B: Suhu Pemanasan (°C)
1	10	90
2	10	90
3	90	75
4	90	75
5	10	75
6	90	90
7	10	75
8	90	90
9	10	75

Senyawa kompleks inklusi dibuat dengan melalui perbandingan mol 1:1 sesuai dengan bobot molekul dari kedua zat (Heydari & kakhki, 2017). Kompleks inklusi dibuat dengan cara sebagai berikut: 1,5202 gram ibuprofen dicampur dengan 8,3629 gram β -siklodekstrin. Kemudian akuades ditambahkan sebanyak 0,619 gram dan dilakukan pengadukan hingga homogen. Campuran dimasukkan ke dalam oven dengan suhu dan waktu pemanasan sesuai kondisi pada tabel 1 (Darusman & Loviana, 2021).

2.3. Uji Kelarutan

2.3.1. Verifikasi metode penetapan kadar ibuprofen dalam kompleks inklusi

Kadar ibuprofen dalam kompleks inklusi pada uji kelarutan, uji disolusi dan uji drug loading ditetapkan dengan metode spektrofotometri. Verifikasi ini diawali dengan scan spektrum ibuprofen dalam dapar fosfat dan pembuatan kurva baku ibuprofen dalam kompleks inklusi. Kurva baku dibuat dengan medium dapar phosfat pH 7,2. Larutan seri kompleks inklusi dibuat seri konsentrasi 2, 5, 8, 12, 16, dan 20 ppm. Sampel diukur serapannya menggunakan panjang gelombang maksimum.

2.3.2. Uji Kelarutan

Kompleks inklusi ibuprofen β -siklodekstrin sebanyak 5 mg dimasukkan ke dalam vial dan ditambahkan 10 ml dapar fosfat pH 7,2. Kemudian diaduk dengan magnetic stirrer selama 10 menit. Larutan disaring menggunakan kertas whatman dan filtrat yang diperoleh diukur serapannya menggunakan spektrofotometer Uv-Vis (Barus dkk., 2016).

2.4. Uji Disolusi

Kompleks inklusi ibuprofen - β -siklodekstrin sebanyak 200 mg dimasukkan ke dalam kapsul gelatin. Uji disolusi dilakukan menggunakan alat uji disolusi USP tipe 2. Medium disolusi dapar fosfat pH 7,2 0,1 M sebanyak 900 ml dimasukkan dalam labu disolusi, suhu diatur $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, dan kecepatan pengadukan 50 rpm. Kapsul yang berisi kompleks inklusi ibuprofen - β -siklodekstrin dimasukkan dalam labu disolusi. Cairan sampel disolusi diambil 5 ml pada menit ke-5, 15, 30, 45, dan 60. Serapan sampel diukur dengan spektrofotometer pada Panjang gelombang maksimal. Nilai Q60 dihitung dengan kriteria keberterimaan tidak kurang dari 80 (Depkes RI, 2020).

2.5. Penentuan Kondisi Optimum

Kondisi optimum pembuatan kompleks inklusi ditentukan menggunakan metode numerik dengan software Design Expert yang menunjukkan nilai desirability tertinggi. Parameter optimasi yang digunakan adalah kelarutan dan disolusi.

2.6. Verifikasi Kondisi Optimum

Hasil prediksi kondisi optimum pembuatan kompleks inklusi ibuprofen- β - siklodekstrin

dibuat. Kompleks inklusi diuji kelarutan dan uji disolusi sebagaimana prosedur sebelumnya juga dilakukan karakterisasi menggunakan FTIR dan DCS serta uji drug loading.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Sifat Organoleptis Kompleks Inklusi Ibuprofen- β -Siklodekstrin

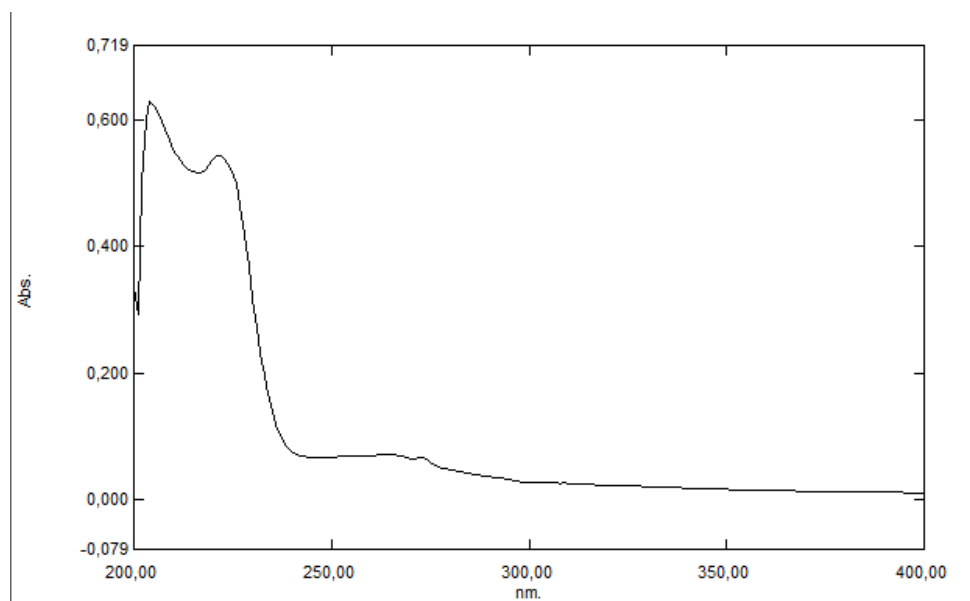
Hasil pengamatan organoleptis menunjukkan bahwa kompleks inklusi terbagi menjadi dua bentuk yaitu granul dan serbuk Tabel 2. Bentuk granul terjadi karena formula masih memiliki kandungan air. Kandungan air ini disebabkan karena suhu yang diberikan rendah dengan waktu yang singkat atau suhu yang tinggi namun dengan waktu yang singkat sehingga kompleks inklusi yang terbentuk memiliki tampilan berupa granul. Sedangkan formula yang berbentuk serbuk memiliki kandungan air yang lebih sedikit. Penampilan serbuk dikarenakan waktu dan suhu pemanasan yang diberikan lebih lama dan suhu yang tinggi sehingga kadar air yang terkandung sedikit (Rahardianti, 2010).

Tabel 2. Hasil Uji Organoleptis Kompleks Inklusi

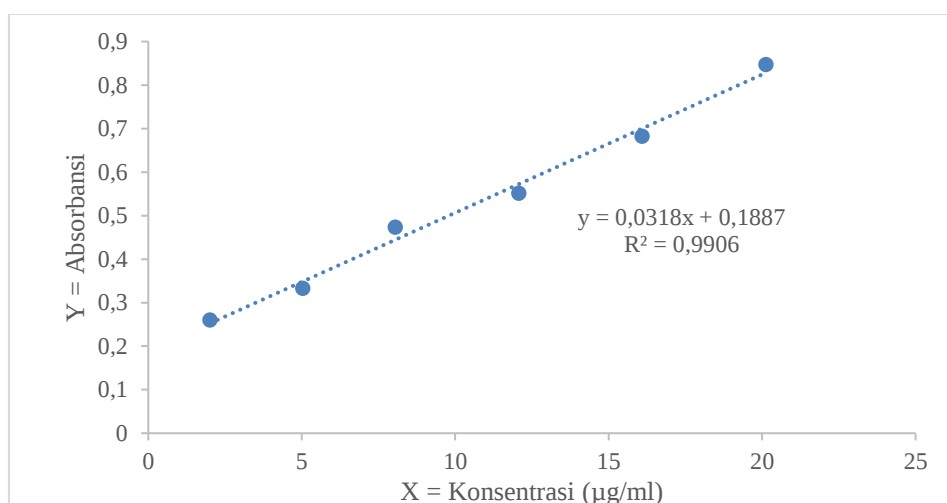
Run	Organoleptis
1	Granul, putih
2	Granul, putih
3	Serbuk, putih
4	Serbuk, putih
5	Granul, putih
6	Serbuk, putih
7	Granul, putih
8	Serbuk, putih
9	Granul, putih

3.2. Verifikasi Metode Spektrofotometri Untuk Penetapan Kadar Ibuprofen

Penetapan kadar ibuprofen pada uji kelarutan, uji disolusi, dan uji drug loading dilakukan menggunakan metode spektrofotometri. **Gambar 1.** menunjukkan bahwa panjang gelombang maksimum larutan ibuprofen pada medium dapar fosfat pH 7,2 adalah 221 nm. Sementara itu kurva baku kompleks inklusi ibuprofen- β -siklodekstrin pada rentang konsentrasi 2,01-20,12 $\mu\text{g/ml}$ menunjukkan linearitas yang baik dengan persamaan $y = 0,0318x + 0,1887$ ($r^2 = 0,9906$) yang ditunjukkan **Gambar 2.**



Gambar 1. Hasil Scanning Panjang Gelombang Maksimum Larutan Ibuprofen 10 µg/ml pada medium dapar fosfat pH 7,2



Gambar 2. Kurva Baku Kompleks Inklusi

3. Kelarutan

Uji kelarutan merupakan uji yang dilakukan untuk mengetahui kadar ibuprofen dalam kompleks inklusi yang dapat terlarut ke dalam pelarut tertentu. Medium yang digunakan sebagai pelarut yaitu medium dapar fosfat pH 7,2 (Depkes RI, 2020). Data pada tabel 3 menunjukkan bahwa semua formula memiliki % kelarutan > 80%.

Tabel 3. Hasil Uji Kelarutan Kompleks Inklusi

Run	Kelarutan (% , rata±SD)
1	92,23±0,70
2	91,42±0,34
3	90,41±0,87
4	90,40±0,48
5	90,40±0,36

Run	Kelarutan (% , rata±SD)
6	90,38±0,28
7	90,38±0,21
8	90,37±0,57
9	89,95±0,806

Pemodelan pengaruh suhu dan waktu pemanasan pada pembuatan kompleks inklusi ibuprofen- β siklodekstrin terhadap parameter kelarutan dengan software Design Expert menghasilkan persamaan (1). Model persamaan yang diperoleh dengan F-value 13,94 dan p-value 0,0073 signifikan untuk memprediksi pengaruh waktu dan suhu pemanasan terhadap kelarutan kompleks inklusi (Stat-Ease, 2023).

$$Y = 90,66 - 0,3036 (A) + 0,40743 (B) - 0,4217 (AB) \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan: Y = Kelarutan (%), A = waktu pemanasan (menit), B = suhu pemanasan ($^{\circ}\text{C}$)

Berdasarkan persamaan (1) menunjukkan bahwa nilai efek waktu pemanasan bernilai negatif dan suhu pemanasan bernilai positif. Nilai negatif pada waktu pemanasan berarti semakin tinggi waktu pemanasan akan semakin rendah nilai kelarutannya. Hal ini diduga berkaitan bahwa semakin lama waktu pemanasan dalam pembentukan kompleks inklusi akan memutuskan ikatan yang terbentuk sehingga menurunkan kelarutannya (Wang dkk., 2014). Sedangkan nilai positif pada suhu pemanasan memiliki arti bahwa semakin tinggi suhu pemanasan dalam pembentukan kompleks inklusi akan meningkatkan nilai kelarutannya. Hal ini dikarenakan pembentukan kompleks inklusi akan lebih mudah untuk masuk ke dalam rongga

karena bentuk kristal dari β -siklodekstrin telah meleleh (Ahmadi-Abhari dkk., 2014). Jika molekul obat masuk ke dalam rongga maka akan berikatan dengan -OH dari β -siklodekstrin (ikatan hidrofilik) membentuk kompleks inklusi sehingga dapat meningkatkan kelarutan ibuprofen (Darusman & Loviana, 2021).

3.3. Profil Disolusi

Uji disolusi merupakan metode uji yang dilakukan untuk melihat kualitas produk dari obat, menilai pengaruh formulasi terhadap pelepasan obat, serta dapat digunakan untuk melihat kinerja in vivo dari suatu produk (Susanti, 2019). Hasil uji disolusi semua run memenuhi persyaratan karena nilai $Q_{60} > 80\%$ (Depkes RI, 2020). Hal ini menunjukkan bahwa kompleks inklusi ibuprofen dengan β -siklodekstrin mampu meningkatkan pelepasan obat. **Tabel 4.** Merupakan hasil uji disolusi kompleks inklusi.

Tabel 4. Hasil Uji Disolusi Kompleks Inklusi

Run	Jumlah obat terdisolusi pada menit ke-					Keterangan*
	5	15	30	45	60	
1	20,82 $\pm$ 0,37	28,37 $\pm$ 0,37	49,63 $\pm$ 0,43	81,61 $\pm$ 0,70	93,77 $\pm$ 0,21	Memenuhi
2	11,19 $\pm$ 0,16	33,54 $\pm$ 0,68	49,94 $\pm$ 0,47	75,40 $\pm$ 0,34	93,51 $\pm$ 0,63	Memenuhi
3	28,12 $\pm$ 0,16	47,74 $\pm$ 0,00	62,58 $\pm$ 0,16	78,98 $\pm$ 0,16	92,84 $\pm$ 0,40	Memenuhi
4	9,91 $\pm$ 0,93	15,60 $\pm$ 0,63	39,22 $\pm$ 0,13	71,16 $\pm$ 0,79	90,57 $\pm$ 0,36	Memenuhi
5	14,90 $\pm$ 0,24	31,07 $\pm$ 0,61	45,74 $\pm$ 0,45	72,25 $\pm$ 0,73	88,37 $\pm$ 0,21	Memenuhi
6	19,55 $\pm$ 0,16	45,36 $\pm$ 0,16	62,33 $\pm$ 0,27	76,31 $\pm$ 0,56	88,35 $\pm$ 0,15	Memenuhi
7	6,72 $\pm$ 0,16	21,39 $\pm$ 0,40	31,24 $\pm$ 0,64	56,53 $\pm$ 0,45	88,10 $\pm$ 0,24	Memenuhi
8	20,09 $\pm$ 0,79	35,71 $\pm$ 0,23	60,84 $\pm$ 0,23	75,74 $\pm$ 0,35	87,01 $\pm$ 0,04	Memenuhi
9	26,08 $\pm$ 0,56	32,86 $\pm$ 0,32	55,86 $\pm$ 0,40	69,72 $\pm$ 0,37	86,67 $\pm$ 0,84	Memenuhi

Pemodelan pengaruh suhu dan waktu pemanasan pada pembuatan kompleks inklusi ibuprofen- β siklodekstrin terhadap parameter disolusi (Q_{60}) dengan software Design Expert menghasilkan persamaan (2). Model persamaan yang diperoleh dengan F-value 7,25 dan p-value 0,0287 signifikan untuk memprediksi pengaruh waktu dan suhu pemanasan terhadap disolusi ibuprofen (Stat-Ease, 2023).

$$Y = 90,34 - 0,6840 (A) + 0,8352 (B) - 2,29 (AB) \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan: Y = Disolusi (%), A = waktu pemanasan (menit), B = suhu pemanasan ($^{\circ}\text{C}$)

Berdasarkan persamaan (2) diketahui bahwa nilai koefisien persamaan untuk waktu pemanasan bernilai negatif yang berarti semakin lama waktu pemanasan akan mengakibatkan

penurunan nilai disolusinya. Hal ini dikarenakan dapat berdampak terputusnya ikatan hidrogen jika dipaparkan terlalu lama dalam pembentukan kompleks inklusi sehingga menurunkan nilai disolusinya (Wang dkk., 2014). Sedangkan pada suhu pemanasan bernilai positif yang berarti semakin tinggi suhu pembentukan kompleks inklusi maka akan semakin tinggi nilai disolusinya. Hal ini dikarenakan apabila semakin tinggi suhu pemanasan akan memudahkan molekul obat untuk berikatan dengan rongga β -siklodekstrin (Ahmadi-Abhari dkk., 2014). Ikatan yang terjadi merupakan ikatan hidrogen yang mampu meningkatkan kelarutan obat (Darusman & Loviana, 2021).

3.4. Verifikasi Kondisi Optimum

Kondisi optimum (waktu dan suhu pemanasan) pada pembentukan kompleks

inklusi ibuprofen dengan β -siklodekstrin ditentukan dengan metode numerik

menggunakan software Design Expert. Respon parameter disolusi dan kelarutan ditargetkan maximize dengan batas bawah 80% sesuai dengan persyaratan keberterimaan $Q_{60} > 80\%$ (Depkes RI, 2020). Semakin tinggi nilai uji disolusi dan kelarutannya maka akan semakin tinggi kadar yang akan dicapai (Setiawan dkk., 2013).

Kondisi no 1 pada tabel 5 dipilih sebagai kondisi optimum karena memiliki nilai desirability tertinggi (0,619). Nilai ini memiliki arti bahwa formula yang direkomendasikan akan dapat menghasilkan produk dengan karakteristik sesuai dengan target optimasi. Nilai target tersebut pada uji disolusi sebesar 93,639% dan uji kelarutan 91,830%. Berikut **Tabel 5**. Hasil prediksi kondisi optimum pembentukan kompleks inklusi.

Tabel 5. Prediksi Kondisi Optimum Pembentukan Kompleks Inklusi

No	Waktu pemanasan (menit)	Suhu pemanasan (°C)	Disolusi (Q_{60} , %)	Kelarutan (%)	Desirability	Kesimpulan
1	10	90	93,639	91,830	0,619	<i>Selected</i>
2	17,509	90	93,080	91,694	0,606	
3	22,630	90	92,699	91,601	0,607	
4	90	90	90,600	90,408	0,525	

Formula dengan waktu dan suhu yang optimum hasil prediksi design expert kemudian selanjutnya dilakukan uji verifikasi.

Hal ini bertujuan untuk memastikan bahwa prediksi hasil design expert sesuai dengan yang direkomendasikan software. Berdasarkan hasil analisis one sample t-test menunjukkan bahwa kedua parameter (Q_{60} dan kelarutan) kompleks inklusi tidak berbeda

bermakna antara nilai prediksi dan nilai percobaan ($t\text{-test} > 0,05$).

Hal ini menunjukkan bahwa model persamaan yang digunakan dapat memprediksi dengan baik pengaruh waktu dan suhu pemanasan dalam pembuatan kompleks inklusi terhadap parameter disolusi dan kelarutan ibuprofen. Berikut **Tabel 6**. merupakan hasil verifikasi kondisi optimum.

Tabel 6. Hasil Verifikasi Kondisi Optimum

Respon	Replikasi	Data Percobaan	SD	Data Prediksi	Test of Normality	T-test	Kesimpulan
Disolusi (Q_{60} , %)	1	94,88 %	1,13	93,63%	0,690	0,985	Tidak berbeda bermakna
	2	93,44 %					
	3	92,63 %					
Kelarutan (%)	1	90,76 %	0,94	91,83%	0,900	0,805	Tidak berbeda bermakna
	2	91,62 %					
	3	92,64 %					

3.5. Karakterisasi Kompleks Inklusi dengan FTIR & DSC

Hasil karakterisasi kompleks inklusi ibuprofen- β siklodekstrin dengan FTIR tersaji pada **Gambar 3 dan Tabel 7**. Spektrum dengan garis berwarna hijau merupakan spektrum ibuprofen. Terdapat ciri khas dari gugus ibuprofen yaitu memiliki gugus asam karboksilat. Gugus ini terlihat pada frekuensi 1725-1705 cm^{-1} (Nandiyanto dkk., 2019).

Diketahui bahwa spektrum dengan warna merah pada gambar 3 merupakan spektrum β -Siklodekstrin. Berdasarkan hasil FTIR tersebut, terdapat gugus OH pada bilangan gelombang 1350-1260 yaitu 1327,03 cm^{-1} . Kemudian terdapat gugus C-O pada bilangan gelombang ~ 1150 dan ~ 1050 yaitu 1149,57 dan 1026,13. Menurut Asih (2012) disebutkan bahwa

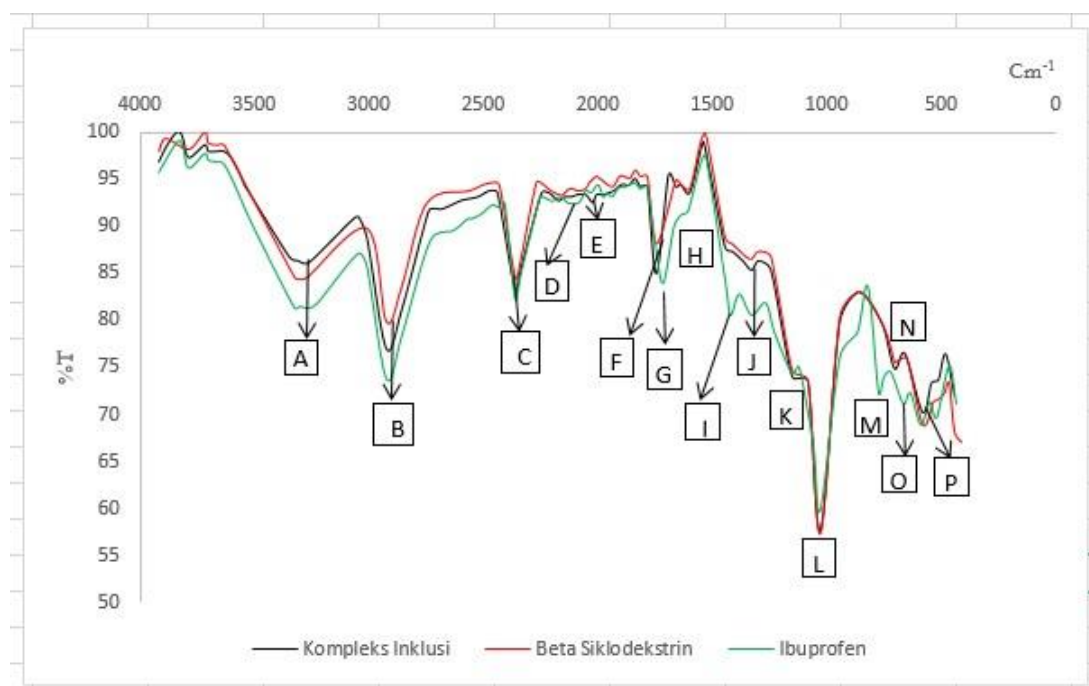
gugus fungsi utama dari β -Siklodekstin yaitu adanya gugus OH dan C-O. Spektrum dengan garis berwarna hitam merupakan spektrum dari kompleks inklusi yang telah terbentuk dari ibuprofen- β -Siklodekstrin. Terjadi pergeseran gugus fungsi dari ibuprofen yaitu asam karboksilat ($-\text{COOH}$) dari 1712,79 cm^{-1} menjadi 1597,06 cm^{-1} .

Pergeseran gugus fungsi ini ke arah kiri akibat adanya interaksi yang terjadi antara OH dari β -Siklodekstrin dengan $\text{C}=\text{O}$ dari ibuprofen pada bilangan gelombang 1743,65 cm^{-1} . Interaksi yang terjadi mengakibatkan ikatan tunggal yang berdampak elektron O beralih berpindah ke CN yang menjadi ikatannya lebih dekat. Hal ini yang menjadikan kebutuhan energi untuk memvibrasi menjadi lebih tinggi sehingga memiliki pergeseran peak kearah kiri. Sehingga

dari analisis tersebut diketahui bahwaterbentuk kompleksasi antara ibuprofen dengan β -Siklodekstrin (Asih, 2012).

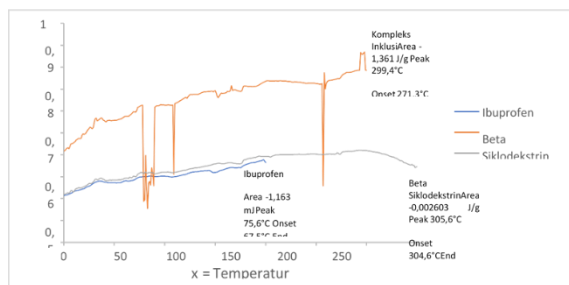
Tabel 7. Hasil Analisis Spektrum Overlay FTIR

Ket	Bilangan Gelombang (Cm ⁻¹)	Frekuensi	Jenis Vibrasi	Sampel	Referensi
A	3263,56	3400-3200	Polymeric OH stretch	Ibuprofen, β -Siklodekstrin, Kompleks Inklusi	(Coates, 2006)
B	2924,09	2935-2915	Methylene C-H stretch	Ibuprofen, β -Siklodekstrin, Kompleks Inklusi	(Coates, 2006)
C	2360,67	2000-2500	C-C	Ibuprofen, β -Siklodekstrin, Kompleks Inklusi	(Coates, 2006)
D	2083,12	2100-1800	Transition metal carbonyls	Ibuprofen	(Coates, 2006)
E	2021,4	1090-1020	CN Stretch	Kompleks Inklusi	(Coates, 2006)
F	1743,65	1750-1725	Ester	β -Siklodekstrin, Kompleks Inklusi	(Coates, 2006)
G	1712,79	1725-1705	Carboxylic acid, keton C=O	Ibuprofen	(Coates, 2006)
H	1597,06	1610-1550	Carboxylate	Kompleks Inklusi	(Coates, 2006)
I	1419,61	1420-1370	Organic sulfates	Ibuprofen	(Coates, 2006)
J	1327,03	1350-1260	Primary or secondary, OH in - plane bend	Ibuprofen, Kompleks Inklusi	(Coates, 2006)
K	1149,57	~1150	C-O Stretch	Ibuprofen, β -Siklodekstrin, Kompleks Inklusi	(Coates, 2006)
L	1026,13	~1050	C-O Stretch	Ibuprofen, β -Siklodekstrin, Kompleks Inklusi	(Coates, 2006)
M	771,53	800-700	C-Cl Stretch	Ibuprofen	(Coates, 2006)
N	717,52	800-700	C-Cl Stretch	Kompleks Inklusi, β -Siklodekstrin	(Coates, 2006)
O	663,51	700-600	C-Br Stretch	Ibuprofen	(Coates, 2006)
P	578,64	600-500	C-I Stretch	Ibuprofen, β -Siklodekstrin, kompleks inklusi	(Coates, 2006)



Gambar 3. Hasil Spektrum FTIR Overlay

Hasil analisis kompleks inklusi ibuprofen- siklodekstrin tersaji pada gambar 3. Analisis panas atau thermal dapat menggunakan alat DSC (Differential Scanning Colorimetry) yang bertujuan untuk mengetahui sifat dari kompleks inklusi yang telah terbentuk dengan cara mengevaluasi perubahan yang terjadi dari sifat termodinamika yang diberikan kepada sampel berupa energy panas yang kemudian dapat diketahui dari puncak endotermik atau eksotermik (Gozali dkk., 2012). Berdasarkan **Gambar 4.** bahwa termogram ibuprofen menunjukkan satu puncak temperatur onset 67,5°C dengan puncak 75,6°C dimana titik ini merupakan titik lebur dari ibuprofen. Hal ini sesuai bahwa ibuprofen memiliki titik leleh 75°C (Ningtyas dkk., 2015).



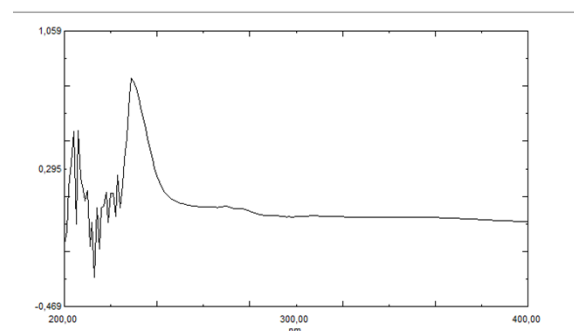
Gambar 4. Hasil Termogram Overlay DSC

Termogram β - siklodekstrin diketahui memiliki temperatur puncak onset 304,6°C dengan titik lebur yang ditandai dengan puncak 305,6°C. Hal ini sesuai bahwa hasil DSC tidak jauh berbeda dengan literatur bahwa nilai titik leleh dari β -Siklodekstrin 250-301°C (Musuc dkk., 2020). Termogram kompleks inklusi diketahui memiliki temperatur onset 271,3°C dengan temperatur puncak 299,4°C. Terjadi penurunan titik lebur β -Siklodekstrin dari 304,6°C menjadi 271,3°C. Hal ini terjadi akibat dehidrasi gugus OH siklodekstrin. Hal ini serupa dengan penelitian yang lainnya bahwa kompleks inklusi yang dicampurkan β -Siklodekstrin mengalami penurunan titik lebur (Asih, 2012). Luas area merupakan area dimana sampel mengalami proses pelelehan. Pada saat sampel mengalami pelelehan hal ini terjadi karena sampel menyerap energi yang telah dikeluarkan oleh mesin. Proses ini dinamakan proses endotermik. Pada ibuprofen diketahui nilai area 1,163 mJ, β -Siklodekstrin -0,02603 J/g, sedangkan pada kompleks inklusi 1,361 J/g. Berdasarkan nilai luas area dari termogram tersebut dibutuhkan energi yang lebih besar untuk melelehkan kompleks inklusi hal ini dikarenakan ikatan yang terjadi antara ibuprofen dan β -Siklodekstrin kuat sehingga dibutuhkan energi yang besar,

dibuktikan dengan semakin besar nilai luas areanya (Musuc dkk., 2020).

2.6. Drug Loading

Penetapan kadar ibuprofen pada uji drug loading dilakukan menggunakan metode spektrofotometri. **Gambar 5.** menunjukkan bahwa panjang gelombang maksimum larutan ibuprofen pada metanol adalah 229 nm (Depkes RI, 2020). Sementara itu kurva baku kompleks inklusi ibuprofen- siklodekstrin pada rentang konsentrasi 2,04-20,40 μ g/ml menunjukkan linearitas yang baik dengan persamaan $y = 0,0265x + 0,2328$ ($r^2 = 0,9936$).



Gambar 5. Hasil Scanning Panjang Gelombang Maksimum Larutan Ibuprofen 10 μ g/ml pada medium metanol

Tujuan uji drug loading adalah untuk mengetahui jumlah ibuprofen dalam kompleks inklusi atau mengetahui kadar yang ada didalamnya (Elizabeth, 2019). Berdasarkan data yang diperoleh diketahui bahwa kadar ibuprofen kompleks inklusi yaitu 91,11% (tabel 8). Hal ini sesuai dengan persyaratan Farmakope Indonesia edisi 6 yaitu 90-110% (Depkes RI, 2020).

Tabel 8. Hasil uji drug loading kompleks inklusi ibuprofen- β siklodekstrin

Sampel	Kadar ibuprofen (%)	Rata-rata $\pm$ SD
1	90,89	91,11 $\pm$ 0,26
2	91,39	
3	91,04	

4. KESIMPULAN

Peningkatan kelarutan dan disolusi ibuprofen dalam kompleks inklusi dengan siklodekstrin terjadi dengan waktu pemanasan yang lebih rendah dan suhu pemanasan yang lebih tinggi. Waktu pemanasan 10 menit dengan suhu pemanasan 90°C merupakan kondisi optimum dalam pembentukan kompleks inklusi Ibuprofen- β -Siklodekstrin.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmadi-Abhari, S., Woortman, A. J. J., Oudhuis, A. A. C. M., Hamer, R. J., & Loos, K. (2014). The effect of temperature and time on the formation of amylose-lysophosphatidylcholine inclusion complexes. *Starch/Staerke*, 66(3-4), 251-259.
<https://doi.org/10.1002/star.201300103>
- Asih, I. I. (2012). *Pembuatan Kompleks Inklusi Gliklazid-Beta Siklodekstrin dan Perbandingan Kecepatan Disolusi dari Sediaan Tablet*.
- Barus, A. apautri S., Ameliana, L., & Nurahmanto, D. (2016). Optimasi Suhu dan Lama Pemanasan dalam Pembentukan Kompleks Inklusi Glibenklamid- β -Siklodekstrin dengan Metode (Optimization Temperature and Heating Time Formation of Inclusion Complexes Glibenclamide- β -Cyclodextrin by Sealed- Heating Methods). *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 4(3), 471-478.
- Choudhury, H., Gorain, B., Madheswaran, T., Pandey, M., Kesharwani, P., & Tekade, R. K. (2018). Drug Complexation: Implications in Drug Solubilization and Oral Bioavailability Enhancement. Implications in Drug Solubilization and Oral Bioavailability Enhancement. Dalam *Dosage Form Design Considerations: Volume I*. Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814423-7.00014-9>
- Coates, J. (2006). Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach. *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, 1-23.
<https://doi.org/10.1002/9780470027318.a5606>
- Darusman, F., & Loviana, K. (t.t.). Perbandingan Profil Biofarmasetika Fast Disintegrating Oral Tablet Dari Kompleks Inklusi Glimepirid-Betasiklodekstrin Terhadap Glimepirid Murni. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 2(1), 1-8.
- Darusman, F., Nabila Tazkiyatunnisa, S., & Aryani, R. (t.t.). *PENGARUH PEMBENTUKAN KOMPLEKS INKLUSI*.
- Depkes RI. (1995). Farmakope Indonesia edisi IV. Dalam *Departemen Kesehatan Republik Indonesia*.
- Elizabeth, K. V. (2019). *Perbedaan Drug Load Dalam Sistem Dispersi Pada Ekstrak Kunyit-Inulin Terhadap Disolusi Kurkumin: Metode Penguapan Pelarut Menggunakan Spray Dryer*. 18.
- Gozali, D., Bahti, H. H., & Soewandhi, S. N. (2012). Jurnal Sains Materi Indonesia Dengan Isonikotinamid dan Karakterisasinya. *Sains Material Indonesia*, 15(4), 103-110.
- Heydari, S., & kakhki, R. M. (2017). Thermodynamic study of complex formation of β -cyclodextrin with ibuprofen by conductometric method and determination of ibuprofen in pharmaceutical drugs. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S1223-S1226.
<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.02.021>
- Iacovino, R., Rapuano, F., Caso, J. V., Russo, A., Lavorgna, M., Russo, C., Isidori, M., Russo, L., Malgieri, G., & Isernia, C. (2013). β -cyclodextrin inclusion complex to improve physicochemical properties of pipemidic acid: Characterization and bioactivity evaluation. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(7), 13022-13041.
<https://doi.org/10.3390/ijms140713022>
- Musuc, A. M., Anuta, V., Atkinson, I., Popa, V. T., Sarbu, I., Mircioiu, C., Abdalrb, G. A., Mitu, M. A., & Ozon, E. A. (2020). Development and characterization of orally disintegrating tablets containing a captopril-cyclodextrin complex. *Pharmaceutics*, 12(8), 1-18.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080744>
- Nandiyanto, A. B. D., Oktiani, R., & Ragadhita, R. (2019). How to read and interpret ftir spectroscopy of organic material. *Indonesian Journal of Science and Technology*, 4(1), 97-118.
<https://doi.org/10.17509/ijost.v4i1.15806>
- Ningtyas, K. W., Zulfikar, & Piluharto, B. (2015). Identifikasi Ibuprofen, Ketoprofen dan Diklofenak Menggunakan Test Strip Berbasis Reagen Spesifik yang Diimobilisasi pada Membran Nata De Coco. *Jurnal Ilmu Dasar*, 16(2), 49-54.
- Rahardianti, A. D. (2010). *Formulasi Sediaan Tablet Fast Disintegrating Antasida dengan Primojel sebagai Bahan*

Penghancur dan Starch 1500 sebagai Bahan Pengisi. 1–24.

Scarpignato, C. (2013). *Piroxicam- β -Cyclodextrin: A GI Safer Piroxicam*. 2415–2437.

Setiawan, A. F., Wijono, & Sunaryo. (2013). Sistem Cerdas Penghitung Sel Kulit Mati Manusia dengan Metode Improved Counting Morphology. *Jurnal EECCIS*, 7(1), 28–34.
<https://jurnaleeccis.ub.ac.id/index.php/eeccis/article/view/198>

Susanti, I. (2019). Pengaruh Medium Disolusi dan Upaya Peningkatan Metformin. *Farmaka*, 17(1), 97–106.

Wang, X., Luo, Z., & Xiao, Z. (2014). Preparation, characterization, and thermal stability of β -cyclodextrin/soybean lecithin inclusion complex. *Carbohydrate Polymers*, 101(1), 1027–1032.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.10.042>

Winokan, H. G., & Sopyan, I. (2019). Review: Karakteristik Disolusi Tablet Immediate Release Dengan Api Bcs Kelas Ii Sebagai Biowaiver Serta Pendekatan Untuk Meningkatkan Kelarutannya. *Farmaka*, 17(2), 442–454.