

# Kajian Pengaruh Pembentukan Kompleks Inklusi Siklodekstrin terhadap Stabilitas Fisika dan Kimia Senyawa Organik yang Berkhasiat sebagai Obat

Diah Rohaeni, Budi Prabowo Soewondo & Fitrianti Darusman

*Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia*

*email: diahrohaeni9@gmail.com, b.soewondo@unisba.ac.id, efit.bien@gmail.com*

**ABSTRACT:** cyclodextrins are pharmaceutical excipients that can enhance physical and chemical stability of drugs through formation of inclusion complexes. The cyclodextrin lipophilic cavity is able to interact with various kinds of hydrophobic drugs, thus changing the physicochemical properties of the drugs without affecting their intrinsic ability to permeate biological membranes. The purpose of a literature review is to discuss the effect of the inclusion complex formation of cyclodextrin on the physical and chemical stability on the organic compounds of isolation natural materials are potential as drugs. The method used is secondary data related to the physical and chemical stability of the cyclodextrin inclusion complex formation. Numerous studies shown that formation of inclusion complexes can hamper hydrolysis, oxidation, photodegradation, heat stability and decrease volatility. However, inclusion complexes of curcumin with 2-hidroksipropil- -cyclodextrin (HP- -CD) Preparation methods pH shift can increase degradation of curcumin. These analyzes provided evidence that stability of bioactive natural products affected by the methods of preparation of inclusion complexes.

**Keywords:** inclusion complexes, cyclodextrin, stability, organic compounds

**ABSTRAK:** siklodekstrin merupakan eksipien dalam sediaan farmasi yang dapat meningkatkan stabilitas fisika dan kimia obat melalui pembentukan kompleks inklusi. Rongga lipofilik siklodekstrin mampu berinteraksi dengan berbagai macam obat yang bersifat hidrofobik sehingga dapat mengubah sifat fisikokimia obat tanpa mempengaruhi kemampuan intrinsiknya untuk menembus membran biologis. Studi pustaka ini bertujuan untuk membahas pengaruh pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin terhadap stabilitas fisika dan kimia senyawa organik hasil isolasi bahan alam yang berkhasiat sebagai obat. Metode yang digunakan yaitu sumber data sekunder yang berkaitan dengan stabilitas fisika dan kimia pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin dapat menghambat hidrolisis, oksidasi, fotodegradasi, melindungi terhadap panas, dan mengurangi volatilitas. Namun, kompleks inklusi kurkumin dengan 2-hidroksipropil- -siklodekstrin (HP- -CD) menggunakan metode pH shift dapat meningkatkan degradasi kurkumin. Hal ini membuktikan bahwa stabilitas senyawa organik juga dipengaruhi oleh metode pembentukan kompleks inklusi.

**Kata kunci:** kompleks inklusi, siklodekstrin, stabilitas, senyawa organik

## 1 PENDAHULUAN

Siklodekstrin merupakan eksipien dalam sediaan farmasi yang dapat meningkatkan stabilitas fisika dan kimia obat melalui pembentukan kompleks inklusi. Pembentukan kompleks inklusi terjadi karena siklodekstrin dapat membentuk rongga molekular dimana

molekul tamu dapat masuk ke dalam rongga siklodekstrin untuk membentuk kompleks inklusi. Kompleks inklusi disebut sebagai kompleks guest (tamu) dan host (tuan rumah) dimana molekul tamu adalah obat dan tuan rumah adalah siklodekstrin (Popielec dan Loftsson, 2017).

Selama pembentukan inklusi, tidak ada ikatan kovalen yang terbentuk atau putus, hanya molekul

nonpolar yang berukuran pas yang dapat ditahan di dalam rongga lipofilik siklodekstrin (Wadhwa *et al.*, 2017). Rongga lipofilik siklodekstrin dapat berinteraksi dengan berbagai macam obat yang bersifat hidrofobik, ketika molekul obat digabungkan dengan siklodekstrin dan membentuk kompleks inklusi, obat tersebut dapat terlindung dari oksidasi, penguraian cahaya dan panas, dan mengurangi volatilitas (Marques, 2010; Ho *et al.*, 2017).

Banyak senyawa organik hasil isolasi bahan alam yang memiliki aktivitas farmakologi namun terbatas pada stabilitas fisika kimianya yang rendah sehingga banyak penelitian yang melakukan penggabungan senyawa organik tersebut dengan siklodekstrin melalui pembentukan kompleks inklusi untuk meningkatkan stabilitasnya.

Tujuan dari studi pustaka ini adalah mengetahui pengaruh pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin terhadap stabilitas fisika dan kimia senyawa organik hasil isolasi bahan alam yang berkhasiat sebagai obat.

## 2 LANDASAN TEORI

Siklodekstrin merupakan oligosakarida siklik nontoksik yang dihasilkan oleh hidrolisis pati dari reaksi transglukosilasi intramolekul oleh enzim siklodekstrin glukotransferase. Siklodekstrin yang paling umum adalah  $\alpha$ , dan siklodekstrin yang mengandung 6,7,8 unit glukopiranososa yang dihubungkan dengan (-1,4) -D-glukopiranososa (Jiang *et al.*, 2019).

Molekul siklik siklodekstrin seperti kerucut terpotong dengan gugus hidroksi sekunder di bagian luar dan gugus hidroksi primer di sisi yang lebih sempit. Rongga siklodekstrin bersifat hidrofobik dan permukaan luarnya bersifat hidrofilik. Kelebihan dari siklodekstrin ini dapat berinteraksi dengan berbagai macam obat yang bersifat hidrofobik dan demikian dapat mengubah sifat fisikokimia dari obat (Popielec and Loftsson, 2017; Wadhwa *et al.*, 2017).

Kompleks inklusi disebut sebagai kompleks guest (tamu) dan host (tuan rumah) dimana molekul tamu adalah obat dan tuan rumah adalah siklodekstrin. Selama pembentukan inklusi, tidak ada ikatan kovalen yang terbentuk atau putus dan interaksi yang bertanggung jawab dalam pembentukan kompleks adalah interaksi non

kovalen yang relatif lemah seperti gaya *van der Waals*, interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen (Marques, 2010; Popielec and Loftsson, 2017).

Stabilitas merupakan kemampuan formulasi tertentu dalam wadah tertentu atau sistem tertutup untuk tetap dalam spesifikasi fisika, kimia, mikrobiologi, terapeutik dan toksikologi selama waktu yang telah ditetapkan. Pengujian stabilitas digunakan untuk mengevaluasi pengaruh faktor lingkungan terhadap kualitas zat aktif atau formulasi produk yang digunakan untuk memprediksikan usia simpan, menentukan petunjuk penyimpanan dan pemberian label (Bhagyashree *et al.*, 2015).

Senyawa organik adalah senyawa hidrokarbon dan turunannya yang dapat dihasilkan dari metabolisme tumbuhan, hewan, serangga, organisme laut dan mikroorganisme. Senyawa ini dapat dihasilkan dari jalur metabolisme primer dan sekunder (Xu, Ye and Zhao, 2011; Chintoju *et al.*, 2015).

Senyawa metabolit sekunder umum yang terdapat pada tanaman adalah: alkaloid, flavanoid, steroid, saponin, terpenoid dan tannin (nuryanti dan pursitasari, 2014).

## METODOLOGI PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam studi pustaka ini yaitu menggunakan sumber data sekunder berupa hasil penelitian yang berkaitan dengan stabilitas fisika dan kimia pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin.

Kriteria inklusi studi pustaka ini adalah jurnal ilmiah nasional terindex sinta dan jurnal internasional terindex scopus yang dipublikasikan 10 tahun terakhir (tahun 2010–2020) yang memuat tema mengenai stabilitas fisika dan kimia kompleks inklusi siklodekstrin dengan senyawa organik hasil isolasi bahan alam yang berkhasiat sebagai obat.

Kriteria eksklusi studi pustaka ini adalah artikel dan jurnal yang tidak membahas secara detail mengenai tema stabilitas fisika dan kimia kompleks inklusi siklodekstrin dengan senyawa organik hasil isolasi bahan alam yang berkhasiat sebagai obat.

## 3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Stabilitas merupakan faktor yang sangat penting karena dapat berpengaruh terhadap keamanan, kualitas dan efikasi obat. Obat yang tidak stabil terhadap faktor lingkungan dapat mengalami perubahan fisika dan kimia. Perubahan kimia dapat mengarah pada pembentukan produk degradasi, kehilangan potensi zat aktif, dan hilangnya fungsi eksipien (Bajaj, Singla dan Sakhujia, 2012; Bhagyashree *et al.*, 2015).

Salah satu eksipien yang digunakan untuk meningkatkan stabilitas fisika dan kimia obat adalah siklodekstrin. Menurut studi pustaka (Popielec dan Loftsson, 2017) siklodekstrin dalam larutan berair dapat meningkatkan stabilitas kimia dari obat kimia sintesis seperti menghambat hidrolisis, oksidasi, fotodegradasi dan isomerisasi melalui pembentukan kompleks inklusi.

Pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin juga dapat diaplikasikan pada beberapa senyawa organik hasil isolasi bahan alam (isolat) karena pada umumnya senyawa ini bersifat hidrofobik sehingga dapat masuk ke dalam rongga lipofilik siklodekstrin (Ma *et al.*, 2012).

Tabel 1. Studi pengaruh pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin terhadap stabilitas fisika dan kimia senyawa organik

No	Isolat	Jenis siklodekstrin	Metode pembuatan	Pengaruh	Sumber
1	Arbutin	HP- -CD	<i>freeze drying</i>	stabilitas suhu	(Li <i>et al.</i> , 2016)
2	Asam klorogenat	HP- -CD	kopresipitasi	aktivitas antioksidan	(Chao <i>et al.</i> , 2012)
3	Bomeol	-CD	sonikasi	stabilitas suhu dan cahaya, volatilitas	(Su <i>et al.</i> , 2012)
4	Katekin	-CD	kopresipitasi	aktivitas antioksidan	(Jiang <i>et al.</i> , 2019)
5	Kurkumin	HP- -CD	penguapan pelarut <i>freeze drying</i> <i>pH shift</i>	degradasi obat degradasi obat degradasi obat	(Jantarat <i>et al.</i> , 2014)

**Keterangan:** -CD ( -siklodekstrin); HP- -CD (2-hidroksipropil- -siklodekstrin).

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa stabilitas senyawa tersebut dapat ditingkatkan melalui pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin. Hal ini dikarenakan siklodekstrin dapat membentuk kompleks inklusi dengan cara mengambil bagian senyawa yang bersifat hidrofobik untuk masuk ke dalam rongga lipofilik siklodekstrin dan mengubah sifat fisika dan kimia senyawa tersebut tanpa mengubah sifat intrinsiknya untuk menembus membran biologis atau berinteraksi dengan reseptornya (Loftsson *et al.*, 2016).

Stereokimia dan kesesuaian geometris berkontribusi dalam pengikatan senyawa tersebut dengan siklodekstrin sehingga kompleksasi terjadi

secara stereospesifik. Pembentukan ikatan hidrogen juga berperan penting dalam menstabilkan senyawa dalam rongga siklodekstrin sehingga senyawa tersebut dapat terlindung dari faktor lingkungan yang dapat mempengaruhi stabilitasnya (Marques, 2010).

### Pengaruh kompleks inklusi siklodekstrin terhadap oksidasi

Menurut (Popielec dan Loftsson, 2017) Pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin dapat meningkatkan stabilitas zat aktif yang rentan mengalami oksidasi. Asam klorogenat dan katekin merupakan turunan polifenol yang memiliki aktivitas antioksidan namun keduanya rentan mengalami oksidasi.

Asam klorogenat rentan mengalami oksidasi karena terdapat orto-dihidroksifenol dalam struktur molekulnya dan jika teroksidasi dapat menghasilkan klorogenoquinon elektrofilik yang sangat reaktif. Studi menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan asam klorogenat meningkat melalui pembentukan kompleks inklusi dengan 2-hidroksipropil- -siklodekstrin (HP- -CD) dan tingkat pembersihan radikal bebas DPPH kompleks inklusi lebih cepat daripada asam klorogenat yang tidak terkompleks (Chao *et al.*, 2012).

Senyawa lain yang mudah teroksidasi adalah katekin. Katekin memiliki kekurangan yakni dapat terdegradasi dengan meningkatnya suhu dan mudah teroksidasi ketika terpapar udara. Studi menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan kompleks inklusi katekin dengan -siklodekstrin lebih tinggi daripada katekin dan campuran fisik katekin- -siklodekstrin (Jiang *et al.*, 2019).

Pengujian aktivitas antioksidan asam klorogenat dan katekin menggunakan metode DPPH (2,2 difenil-1-pikrihidrazil) dan ABTS (2,2-Azinobis 3-ethyl benzothiazoline 6-sulfonic acid). Pengujian aktivitas antioksidan biasanya dilakukan pada isolat murni, kompleks inklusi dan campuran fisik isolat dengan siklodekstrin yang digunakan untuk melihat perbedaan aktivitas antioksidan diantara ketiganya.

Pengujian aktivitas antioksidan menggunakan metode ABTS pada kompleks inklusi katekin- -siklodekstrin dilakukan dengan pemanasan sampel pada variasi suhu yang berbeda dalam waktu tertentu dan dilakukan paparan udara selama 30 hari pada suhu ruangan di tempat yang gelap

(Jiang *et al.*, 2019).

### **Pengaruh kompleks inklusi siklodekstrin terhadap volatilitas**

Minyak atsiri dan senyawa volatil dapat dibentuk kompleks inklusi dengan siklodekstrin sehingga senyawa tersebut dapat terlindung dari oksidasi, fotodegradasi, degradasi terhadap panas selama pemrosesan dan penyimpanan serta untuk menstabilkan wewangian, rasa, dan minyak esensial terhadap perubahan yang tidak diinginkan (Marques, 2010).

Senyawa organik yang mudah menguap adalah borneol. Borneol merupakan monoterpenoid bisiklik bentuk alkohol yang digunakan untuk mengobati sakit perut, cedera, luka bakar, rematik, ulserasi pada mulut, telinga, mata, hidung, aromaterapi, peningkat penetrasi dan sebagai bahan tambahan dalam produk kosmetik (Su *et al.*, 2012).

Borneol tidak stabil dalam proses pembuatan dan penyimpanan karena mudah mengalami sublimasi. Setelah dibentuk kompleks inklusi stabilitas borneol terhadap suhu meningkat dan dapat menghambat borneol dari sublimasi selain itu dapat memberikan perlindungan borneol terhadap cahaya.

Pengujian stabilitas dilakukan dengan menguji profil pelepasan borneol dari kompleks inklusi menggunakan variasi suhu yang berbeda dan inkubator cahaya 3000 LX pada periode waktu yang tetap untuk melihat tingkat degradasi dan volatilitas kompleks inklusi (Su *et al.*, 2012).

### **Pengaruh kompleks inklusi siklodekstrin terhadap hidrolisis**

Menurut (Popielec and Loftsson, 2017) Pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin dapat menghambat hidrolisis zat aktif. Kurkumin merupakan senyawa kuning alami yang ditemukan pada kunyit (*Curcuma longa L.*). Pada pengujian *in vitro* memiliki aktivitas farmakologi seperti antioksidan, antiinflamasi, anti mikroba dan anti tumor. Kurkumin belum disetujui digunakan sebagai obat karena stabilitas ( $t_{1/2}$  dalam PBS (*Phospat buffer saline*) pH 7,2 < 10 menit dan dapat mengalami hidrolisis (Jantarat *et al.*, 2014).

Studi menunjukkan bahwa stabilitas kurkumin dapat ditingkatkan melalui pembentukan kompleks inklusi. Kandungan kurkumin dalam kompleks inklusi tidak mengalami penurunan selama waktu pengujian sedangkan kurkumin murni dan campuran fisiknya mengalami

penurunan kandungan tiap penambahan waktu.

Kompleks inklusi, kurkumin murni dan campuran fisiknya dilakukan pengujian stabilitas dipercepat pada suhu  $40 \pm 1^\circ\text{C}$  dan kelembaban  $75 \pm 5\%$  RH selama 3 bulan (Jantarat *et al.*, 2014).

### **Pengaruh metode pembentukan kompleks inklusi**

Terdapat beberapa metode dalam pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin tergantung pada sifat senyawa yang dimasukkan dan sifat siklodekstrin yang dipilih. metode pembentukan kompleks inklusi dapat memengaruhi stabilitas zat aktif. beberapa metode yang digunakan dalam pembentukan kompleks inklusi senyawa organik adalah kopresipitasi, penguapan pelarut, *freeze drying*, *ph shift*, sonikasi, dan kopresipitasi yang dimodifikasi sonikasi.

Sejumlah studi menunjukkan bahwa arbutin yang dibuat dengan metode *freeze drying*, asam klorogenat dengan metode kopresipitasi, borneol dengan metode sonikasi, katekin dengan metode kopresipitasi, kurkumin dengan metode penguapan pelarut dan *freeze drying* dapat meningkatkan stabilitas senyawa tersebut. Akan tetapi pada kompleks inklusi kurkumin dengan metode *pH shift* dapat meningkatkan degradasi kurkumin.

Hal ini karena dalam proses pembuatannya melibatkan perubahan pH larutan dengan cepat sedangkan pada metode penguapan pelarut dan *freeze drying* tidak melibatkan perubahan pH larutan. Pada metode *pH shift* kurkumin harus cepat menyesuaikan dari pH larutan 9 (basa) ke pH 6 (asam) sehingga kurkumin tidak berada dalam pH stabilitas kurkumin ( $pK_a$  7,8; 8,5; dan 9) yang menyebabkan kurkumin terdegradasi (Jantarat *et al.*, 2014).

Fenomena ini juga mungkin berhubungan dengan ionisasi dari molekul kurkumin dalam larutan. Dimana ketika  $pH < pK_a$ , kurkumin mengalami ionisasi, jika molekul kurkumin terionisasi, molekul kurkumin menjadi lebih hidrofilik dan berkurang kemampuannya untuk memasuki rongga lipofilik siklodekstrin dan membuat molekul kurkumin tidak terlindung dari pengaruh suhu dan kelembapan pada saat pengujian stabilitas (Popielec and Loftsson, 2017).

### **Karakterisasi kompleks inklusi**

Karakterisasi kompleks inklusi digunakan untuk mengonfirmasi pembentukan kompleks

inklusi dan mengetahui interaksi yang terjadi antara molekul senyawa organik dengan siklodekstrin. Metode yang sering digunakan dalam karakterisasi kompleks seperti: *fourier transform infra red spectroscopy* (FTIR), *differential scanning calorimetry* (DSC), *X-ray diffraction analysis*, *scanning electron microscopy* (SEM), *nuclear magnetic resonance* (NMR) diantara metode tersebut, metode yang sering digunakan untuk melihat stabilitas dari kompleks adalah *Fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR) dan *differential scanning calorimetry* (DSC) (Wadhwa *et al.*, 2017).

*Fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR) digunakan untuk melihat keberadaan gugus fungsional dalam kompleks inklusi. Pembentukan ikatan hidrogen antara molekul senyawa organik dengan siklodekstrin dapat dikonfirmasi dengan teknik ini dimana pada spektrum kompleks inklusi tidak menunjukkan spektrum yang mirip dengan isolat. Pita serapan isolat akan menghilang atau dikaburkan oleh pita-pita serapan siklodekstrin. Namun pita serapan yang mirip akan bergeser ke frekuensi yang lebih rendah. Pergeseran pita serapan tersebut dapat dikaitkan dengan pembentukan ikatan hidrogen (Su *et al.*, 2012).

Analisis DSC (*differential scanning calorimetry*) digunakan untuk melihat sifat termal dari siklodekstrin dan kompleks inklusi (Li *et al.*, 2016). Ketika molekul senyawa organik dimasukkan ke dalam rongga siklodekstrin maka titik leleh, titik didih, atau sublimasi akan bergeser ke suhu yang berbeda atau menghilang (Wang *et al.*, 2011; Su *et al.*, 2012). Dalam analisis ini dapat dilihat puncak endotermik dan eksotermik. Pada kompleks inklusi arbutin dengan HP- $\beta$ -CD puncak endotermik arbutin menghilang hal ini menunjukkan bahwa arbutin terdispersi dalam HP- $\beta$ -CD selain itu stabilitas arbutin terhadap panas dapat ditingkatkan melalui pembentukan kompleks inklusi yang dapat dilihat dari suhu dekomposisi kompleks inklusi lebih tinggi daripada arbutin yang tidak terkompleks (Li *et al.*, 2016) selain itu, puncak eksotermik berhubungan dengan titik leleh dari senyawa tersebut, ketika tidak terbentuk puncak eksotermik dalam kompleks inklusi senyawa tersebut dapat terlindung dari pengaruh suhu dan oksidasi (Wang

#### 4 KESIMPULAN

Pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin dapat meningkatkan stabilitas fisika dan kimia senyawa organik hasil isolasi bahan alam yang berkhasiat sebagai obat. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin dapat menghambat hidrolisis, oksidasi, fotodegradasi, melindungi terhadap panas, dan mengurangi volatilitas. Namun, kompleks inklusi kurkumin dengan 2-hidroksiopropil- $\beta$ -siklodekstrin (HP- $\beta$ -CD) menggunakan metode pH *shift* dapat meningkatkan degradasi kurkumin. Hal ini membuktikan bahwa stabilitas senyawa organik juga dipengaruhi oleh metode pembentukan kompleks inklusi.

#### SARAN

Dapat dilakukan studi pustaka lanjutan pada aspek kelarutan, farmakokinetik dan farmakodinamik dari kompleks inklusi siklodekstrin dengan senyawa organik.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Bajaj, S., Singla, D. and Sakhuja, N. (2012) 'Stability Testing of Pharmaceutical Products', 02(03), pp. 129–138.
- Bhagyashree, P. et al. (2015) 'Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences Recent Trends in Stability Testing of Pharmaceutical Products: A Review', 6(1557), pp. 1557–1569.
- Chao, J. et al. (2012) 'International Journal of Biological Macromolecules Investigation of the inclusion behavior of chlorogenic acid with', International Journal of Biological Macromolecules. Elsevier B.V., 50(1), pp. 277–282. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2011.11.008.
- Chintoju, N. et al. (2015) 'Importance of Natural Products in the Modern History', Research & Reviews: Journal of Hospital and Clinical Pharmacy, 1(1), pp. 5–10.
- Ho, S. et al. (2017) 'Inclusion complexation of catechin by  $\beta$ -cyclodextrins: Characterization and storage stability', Lwt.

- Elsevier Ltd, 86, pp. 555–565. doi: 10.1016/j.lwt.2017.08.041.
- Jantarat, C. et al. (2014) 'Curcumin-Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin Inclusion Complex Preparation Methods: Effect of Common Solvent Evaporation, Freeze Drying, and pH Shift on Solubility and Stability of Curcumin', 13(August), pp. 1215–1223.
- Jiang, L. et al. (2019) 'Physicochemical properties of catechin / β-cyclodextrin inclusion complex obtained via co-precipitation', *CyTA - Journal of Food*. Taylor & Francis, 17(1), pp. 544–551. doi: 10.1080/19476337.2019.1612948.
- Li, F. et al. (2016) 'Structural characterization of inclusion complex of arbutin and hydroxypropyl-β-cyclodextrin', 15(October), pp. 2227–2233.
- Loftsson, T. et al. (2016) 'Pharmacokinetics of cyclodextrins and drugs after oral and parenteral administration of drug / cyclodextrin complexes', 68, pp. 544–555. doi: 10.1111/jphp.12427.
- Ma, S. et al. (2012) 'Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Alpinetin / hydroxypropyl-β-cyclodextrin host – guest system: Preparation, characterization, inclusion mode, solubilization and stability', *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Elsevier B.V., 67–68, pp. 193–200. doi: 10.1016/j.jpba.2012.04.038.
- Marques, H. M. C. (2010) 'A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles', *Flavour and Fragrance Journal*, 25(5), pp. 313–326. doi: 10.1002/ffj.2019.
- Nuryanti, S. and Pursitasari, D. (2014) 'Uji Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder pada Daun Palado (*Agave angustifolia*) yang Diekstraksi dengan Pelarut Air dan Etanol', 3(August), pp. 165–172.
- Popielec, A. and Loftsson, T. (2017) 'Effects of cyclodextrins on the chemical stability of drugs', *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.06.009.
- Su, J. et al. (2012) 'Formation of β-Cyclodextrin Inclusion Enhances the Stability and Aqueous Solubility of Natural Borneol', 77(6), pp. 658–664. doi: 10.1111/j.1750-3841.2012.02713.x.
- Wadhwa, G. et al. (2017) 'Essential oil – cyclodextrin complexes: an updated review', *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. Springer Netherlands, 0(0), p. 0. doi: 10.1007/s10847-017-0744-2.
- Wang, J. et al. (2011) 'Physicochemical and release characterisation of garlic oil-β-cyclodextrin inclusion complexes', *Food Chemistry*. Elsevier Ltd, 127(4), pp. 1680–1685. doi: 10.1016/j.foodchem.2011.02.036.
- Xu, R., Ye, Y. and Zhao, W. (2011) *Introduction to Natural Products Chemistry*. 1st Editio. Boca Raton: CRC Press. doi: <https://doi.org/10.1201/b11017>.