

Review Artikel : Evaluasi Hasil Pembentukan Senyawa Kompleks Inklusi Siklodekstrin Untuk Meningkatkan Kelarutan Di Dalam Air

Review Article : Evaluation Of Cyclodextrin Inclusion Complex To Optimize Aqueous Solubility

Rusi Rismawanti^{1*}, Garnadi Jafar¹, R. Herni Kusriani¹

¹Fakultas Magister Ilmu Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No. 754, Cipadung Kidul, Ke. Panyileukan, Kota Bandung, Jawa Barat. 40614

*E-mail: rusirisma19@gmail.com

ABSTRAK

Siklodekstrin merupakan salah satu senyawa yang dapat meningkatkan kelarutan suatu senyawa didalam air dengan membentuk kompleks inklusi. Kandidat obat baru yang ditemukan baru-baru ini hampir sebanyak 70% merupakan senyawa yang memiliki kelarutan yang buruk didalam air, sehingga banyak peneliti yang melakukan penelitian menggunakan siklodekstrin sebagai salah satu pengembangan peningkatan senyawa dalam penemuan obat baru. Namun hasil dari pembentukan kompleks ini masih harus dikaji kembali oleh peneliti, apakah kompleks inklusi yang terbentuk sudah berhasil merubah suatu senyawa menjadi larut air, serta stabil selama pengaplikasiannya. Ulasan artikel ini merangkum penjelasan evaluasi hasil pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin dengan beberapa senyawa yang tidak larut dalam air dengan penelusuran jurnal ilmiah yang telah dipublikasi secara nasional maupun internasional pada 10 (sepuluh) tahun terakhir dari tahun 2013-2023 melalui database *google scholar*, *Pubchem*, dan *Science Direct*. Evaluasi hasil pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin dapat dilakukan dengan beberapa metode baik secara komputasi maupun pengujian laboratorium.

Kata Kunci : Siklodekstrin, Kompleks Inklusi, Evaluasi Metode

ABSTRACT

Cyclodextrin is one of the compounds that can increase the solubility of a compound in water by forming inclusion complexes. Almost 70% of new drug candidates discovered recently are compounds that have poor solubility in water, so many researchers are conducting research using cyclodextrin as one of the developments in improving compounds in new drug discovery. However, the results of this complex formation must still be reviewed by researchers, whether the

Corresponding Author: Rusi Rismawanti

Address: Fakultas Magister Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No. 754, Cipadung Kidul, Ke. Panyileukan, Kota Bandung, Jawa Barat. 40614

Email: rusirisma19@gmail.com

inclusion complex formed has succeeded in changing a compound into water soluble, and stable during its application. This article review summarizes the explanation of the evaluation of the results of the formation of cyclodextrin inclusion complexes with several water-insoluble compounds by searching scientific journals that have been published nationally and internationally in the last 10 (ten) years from 2013-2023 through the google scholar database, Pubchem, and Science Direct. Evaluation of the results of cyclodextrin inclusion complex formation can be done by several methods both computationally and laboratory testing.

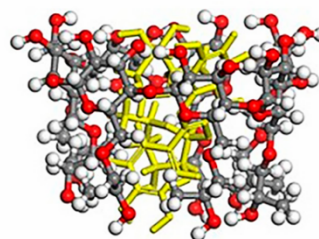
Keywords: Cyclodextrin, Inclusion Complex, Method Evaluation

PENDAHULUAN

Sejarah penemuan siklodekstrin (CD) dimulai pada tahun-tahun terakhir abad k-19 ketika Antoine Villiers mempelajari aksi enzimatis pada karbohidrat yang berbeda, khususnya fermentasi butirat *Bacillus amylobacter* (*Clostridium butyricum*) pada pati kentang (Crini, 2014). Pada tahun 1891 Villiers tidak menduga penemuan senyawa siklodekstrin banyak diaplikasikan, bahkan sampai 100 tahun ke depan (Matencio et al., 2020).

Siklodekstrin merupakan oligosakarida siklik sebagai padatan kristal yang berbentuk cincin yang memiliki sifat polar dibagian luar dan non-polar dibagian dalamnya. Bentuk molekulnya memungkinkan untuk membentuk suatu kompleks inklusi dengan berbagai macam senyawa

yang masuk ke dalam rongga hidrofobiknya secara menyeluruh ataupun sebagian (Christaki et al., 2023). Karena itu siklodekstrin sering digunakan bersama dengan senyawa yang sukar larut untuk membentuk kompleks inklusi yang mudah larut dalam air (Saokham & Loftsson, 2017).



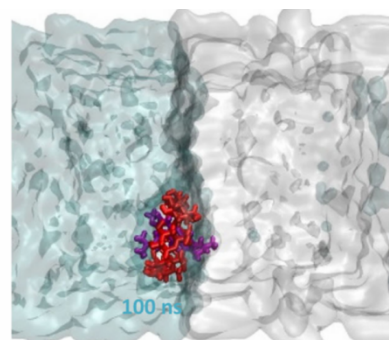
Gambar 1. Kompleks inklusi siklodekstrin dengan ligan (Chang et al., 2023) .

Dalam penemuan senyawa baru untuk dijadikan obat, hampir sebanyak 70% kandidat obat baru memiliki kelarutan yang buruk di dalam air. Padahal kelarutan obat merupakan suatu ukuran kesetimbangan dan juga laju

disolusi pada obat yang sangat penting. Kelarutan dalam air dan permeabilitas obat merupakan parameter penting yang dikaitkan dengan ketersediaan oral (Khadka et al., 2014). Obat dengan kelarutan rendah menghasilkan penyerapan parsial dari saluran pencernaan (Thapa et al., 2017).

Untuk memenuhi tantangan farmasi ini, berbagai teknologi pelarutan telah dikembangkan termasuk dispersi padat, kristal nano, kompleks siklodekstrin dan formulasi lipid (Huang & Dai, 2014). Penelitian-penelitian tersebut diantaranya adalah dengan melakukan penelitian pembentukan kompleks cyclodextrin-efavirenz untuk meningkatkan kelarutan dari efavirenz (Braga et al., 2021), selanjutnya penelitian terkait cyclodextrin adalah tentang pengujian sifat fisikokimia dan molekular modeling pada kompleks siklodekstrin dan cefixime (Jadhav et al., 2013), studi secara insilico dilakukan dengan metode molekular dinamik untuk pembentukan kompleks naringenin dengan siklodekstrin (Papaioannou et al.,

2020). Kemudian Adapun penelitian menggunakan siklodekstrin untuk membentuk kompleks dengan *Salvia officinalis* sebagai senyawa bioaktif dengan aktifitas antibakteri (Christaki et al., 2023), penelitian preparasi, karakterisasi, dan molekular dinamik terhadap kompleks inklusi rutin-cyclodekstrin (Chang et al., 2023), penelitian preparasi dan karakterisasi menggunakan siklodekstrin untuk membentuk kompleks inklusi dengan flavonoid sebagai antioksidan (Yang et al., 2019), penelitian melakukan investigasi secara sistematis dan menggunakan metode molekular modeling pada senyawa flavonoid dan derivate siklodekstrin yaitu HP- β -siklodekstrin (Pérez-Abril et al., 2017).



Gambar 2. Hasil pengujian kompleks inklusi siklodekstrin dengan ligan menggunakan simulasi molekular dinamik (Muchtaridi et al., 2023).

Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, siklodekstrin memiliki peran penting dalam membantu proses peningkatan kelarutan. Oleh karena itu diperlukan suatu ulasan yang mendukung untuk mengumpulkan informasi mengenai evaluasi hasil penelitian kompleks siklodekstrin sehingga dapat membantu dalam menentukan keberhasilan pembentukan kompleks siklodekstrin sebagai peningkat kelarutan.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan cara mencari artikel menggunakan database *google scholar*, *Pubchem*, dan *Science Direct* pada 10 tahun terakhir tahun 2013-2023 bertaraf nasional dan internasional dengan kata kunci : *cyclodextrin*, *molecular docking*, *molecular dynamic*, *solubility*, dan evaluasi. Dari semua database diperoleh total literatur sebanyak 50 (Lima Puluh) artikel. Artikel tersebut disaring berdasarkan judul, abstrak, dan kata kunci yang digunakan untuk menyesuaikan hubungannya dengan topik pada artikel ini. Artikel yang digunakan

untuk literature review dari beberapa artikel yang diperoleh adalah sebanyak 4 (Empat) artikel yang kemudian dilakukan analisis data atau informasi secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel I. Hasil Ulasan Artikel

Nama Penulis	Judul Artikel	Metode Penelitian
(Jadhav et al., 2013)	<i>Physicochemical and molecular modeling studies of cefixime-L-arginine-cyclodextrin ternary inclusion compounds</i>	1.In Silico 2.Uji kelarutan fasa dan interaksi 3.Analisis struktur menggunakan FTIR 4.Difraksi Laser 5.X-ray diffraction 6.Differential Scanning Calorimetry 7.Pengukuran bahan menggunakan

Nama Penulis	Judul Artikel	Metode Penelitian
		an <i>Scanning Electron Microscopy</i> 8. Pemeriksaan kadar menggunakan Spektrofotometri UV 9. Disolusi Tester
(Mohan dross et al., 2019)	<i>Enhanced Solubility of Guanosine by Inclusion Complexes With Cyclodextrin Derivates; Preparation, Characterization, and Evaluation.</i>	1. Spektrofotometri UV-Vis 2. Spektrofotometri struktur menggunakan FTIR 4. <i>X-ray diffraction</i> 5. Thermal Analysis 6. Morfologi bahan menggunakan

Nama Penulis	Judul Artikel	Metode Penelitian
		kan FESEM
(Braga et al., 2021)	<i>Cyclodextrin-Efavirenz Complexes Investigated by Solid State and Solubility Studies</i>	1. Spektrofotometri UV-Vis 2. Analisis struktur menggunakan FTIR 3. <i>Differential Scanning Calorimetry</i> 4. <i>X-Ray Diffraction</i>
(Chang et al., 2023)	<i>Preparation Characterization and Molecular Dynamic Simulation of Rutin-Cyclodextrin Inclusion Complexes</i>	1. Simulasi Molekular Docking 2. Simulasi molecular dinamik 3. Analisis struktur menggunakan FTIR 4. <i>X-Ray Diffraction</i>

Nama Penulis	Judul Artikel	Metode Penelitian
		5. <i>Differential Scanning Calorimetry (DSC)</i> 6. Spektrofotometri UV-Vis

Berdasarkan artikel yang telah dikaji, terdapat beberapa kemiripan penggunaan metode hasil evaluasi yang digunakan. Metode simulasi molekular dinamika dan docking digunakan untuk memprediksi keberhasilan secara komputasi, dimana metode ini dapat meminimalisir kerugian sebelum dilakukannya penelitian secara langsung formulasi pembentukan kompleks siklodekstrin dengan ligan uji (Mbatchou et al., 2021). Simulasi *docking* senyawa uji dilakukan untuk mengetahui konformasi interaksi senyawa uji dengan reseptor yang memiliki afinitas terbaik dengan nilai energi bebas dan konstanta inhibisi. Sedangkan proses simulasi dinamika molekul dilakukan dengan tujuan

untuk mengamati kestabilan interaksi antara ligan dengan reseptor (Muttaqin et al., 2017).

Pada penelitian (Jadhav et al., 2013), uji simulasi molekular dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak VlifeMDS kompleks 4.1 untuk menganalisis struktur geometri 3D dari kompleks Cefixime dengan β CD secara terpisah dan dalam bentuk kompleks. Struktur di optimasi menggunakan program MMFF. Struktur molekular diambil dari database Pubchem. Studi molekular dilakukan menggunakan struktur cefixime, cyclodextrin, dan arginine dan didapatkan hasil optimasi stoikiometri (CEF: β CD) dengan perbandingan 1:1 sebesar 2051 kkal/mol, 1:2 sebesar 5798 kkal/mol, dan dengan perbandingan 2:1 sebesar 3538 kkal/mol. Senyawa “2-nitro 4-thiazolyl out TAIL” merupakan senyawa yang paling stabil ($\Delta H = -634.088$ kkal/mol). Kemudian, pada artikel (Chang et al., 2023), uji simulasi dilakukan dengan dua metoda yaitu simulasi molekular docking dan molekular dinamik, Molekular docking digunakan untuk

mengetahui apakah senyawa ligan dapat berikatan dengan siklodekstrin membentuk senyawa kompleks inklusi dan uji simulasi molecular dinamik digunakan untuk mengetahui keberhasilan hasil simulasi docking yang dilakukan, gambar hasil simulasi *docking* kompleks inklusi rutin yang dilampirkan penulis menunjukkan bahwa dua (HP β CD dan 2.6 dimethyl beta CD) dari tiga pembentukan kompleks memiliki efek inklusi yang lebih baik karena dapat merangkum seluruh bagian senyawa rutin. Konsentrasi ikatan hidrogen dari ketiga sistem siklodekstrin berada dalam urutan yang berlawanan dengan parameter kelarutan dan energi pengikatan. Kompleks inklusi DM β CD merupakan sistem pembentukan kompleks yang paling stabil.

Penetapan panjang gelombang menggunakan spektrofotometri telah dilaporkan digunakan untuk meningkatkan sensitivitas, presisi, dan akurasi untuk proses deteksi pada pengujian analisis senyawa kualitatif dan kuantitatif (L.C. Passos & M.F.S. Saraiva, 2019). Seluruh artikel yang

dikaji pada tabel menggunakan spektrofotometri UV-Vis sebagai metode Analisa baik secara kualitatif maupun kuantitatif. Penelitian (Jadhav et al., 2013), menggunakan spektrofotometri sebagai analisis kuantitatif campuran kompleks inklusi *cefixime* dengan siklodekstrin pada Panjang gelombang 288.4 nm, persentase kandungan obat untuk sistem CEF: β CD (b/v) sebesar $75 \pm 1.08\%$, CEF: β CD:ARG (b/b) sebesar $98 \pm 1.07\%$, CEF:HP β CD (b/b) $100 \pm 1.07\%$, CEF:HP β CD:ARG (w/w) sebesar $93 \pm 1.07\%$. Penelitian (Mohandoss et al., 2019), menggunakan metoda ini secara kualitatif, selisih absorbansi dan panjang gelombang yang dihasilkan dibandingkan dan diukur untuk mengetahui kestabilan kompleks inklusi Guanosine dengan siklodekstrin. Konsentrasi Guanosine meningkat dalam air dan stabil setelah dilakukan pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin yang diukur pada panjang gelombang 255 nm-257 nm.

Pengujian secara kuantitatif juga digunakan untuk mengetahui konsentrasi Efavirens dengan

berbagai jenis siklodekstrin yang berbeda di dalam air, hasil uji kelarutan ditunjukkan dengan grafik yang dibuat oleh penulis pada artikel yang menunjukkan bahwa pembentukan zat aktif dengan γ CD paling efektif dan linear dan sangat baik digunakan (Braga et al., 2021), konsentrasi kompleks Rutin dan siklodekstrin dengan hasil panjang gelombang CD dan turunannya yang digunakan tidak mengganggu proses pembacaan panjang gelombang maksimal rutin. Linearitas hasil pengukuran kompleks inklusi rutin dengan CD memiliki koefisien korelasi sebesar 0.9833 (Chang et al., 2023).

Spektroskopi FTIR merupakan teknik yang banyak digunakan yang memungkinkan pengukuran dalam waktu yang singkat dan akurat secara kualitatif untuk proses identifikasi (Magalhães et al., 2021). Puncak-puncak formasi yang diamati menjadi lebih halus dan tidak ada puncak baru yang teramati yang mengindikasikan interaksi non-kovalen pada kompleks inklusi dihasilkan pada analisis kompleks inklusi cefixime-L-arginine dan siklodekstrin dengan

rentang daerah panjang gelombang $4000 - 500 \text{ cm}^{-1}$ (Jadhav et al., 2013). Keberhasilan pembentukan kompleks inklusi juga ditunjukkan dari hasil pengukuran FTIR pada Guanosine bergeser atau hilang setelah pembentukan senyawa kompleks dengan siklodekstrin pada Panjang gelombang $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ pada suhu kamar. Pada penelitian pembentukan kompleks inklusi Efavirenz-Cyclodextrin berhasil dengan pita serapan FTIR dari zat aktif tidak bergeser pada produk kompleks inklusi CD. Ketinggian kompleks inklusi efavirenz pada spektrum menyerupai basic cyclodextrin yang digunakan (Braga et al., 2021), pun pada artikel terakhir yaitu penelitian pada kompleks inklusi siklodekstrin dengan senyawa rutin menggunakan daerah panjang gelombang $4000 - 500 \text{ cm}^{-1}$ menunjukkan kesamaan dengan spektrum yang dihasilkan siklodekstrin secara tunggal (Chang et al., 2023).

Penggunaan metode *X-ray diffraction* sering digunakan untuk mengkarakterisasi bahan tanpa merusak bentuk/tekstur dari bahan

tersebut, teknik ini memberikan informasi mengenai struktur, fase, orientasi kristal yang baik dan parameter structural lainnya seperti kristalinitas, regangan, dan cacat kristal (Bunaciu et al., 2015). Identifikasi spektrum pada kompleks yang terbentuk akan membentuk pola yang khas pada senyawa yang memiliki sifat amorfnya, hal ini dihasilkan pada senyawa kompleks cefixime-L-Arginine-cyclodextrin (Jadhav et al., 2013), Guanosine-cyclodextrin (Mohandoss et al., 2019), Efavirenz-cyclodextrin (Braga et al., 2021), dan Rutin-cyclodextrin (Chang et al., 2023).

Differential Scanning Colorimetry (DSC) merupakan teknis analisis termal yang paling umum digunakan untuk penelitian, sampel dipindai secara dinamis atau ditahan secara isothermal di dalam instrument kemudian aliran panas dari kedua sampel dan standar diamati sebagai fungsi waktu dan suhu (Zheng et al., 2019). Dari empat artikel yang digunakan, hanya senyawa kompleks Efavirenz-cyclodextrin saja yang tidak menunjukkan perbedaan yang

berarti dengan senyawa tunggalnya (Braga et al., 2021).

KESIMPULAN

Pembentukan kompleks siklodekstrin dengan senyawa yang sukar larut dalam air sudah banyak digunakan sebagai salah satu alternatif untuk meningkatkan suatu larutan yang bersifat hidrofobik. Keberhasilan pembentukan kompleks inklusi dapat dilakukan evaluasi dengan berbagai metoda, beberapa metoda yang sering digunakan yaitu metoda Simulasi komputasi, Spektrofotometri UV-Vis, Spektro-FTIR, *X-ray diffraction*, dan *Differential Scanning Colorimetry (DSC)*.

Penggunaan metode komputasi dalam aplikasi pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin dapat membantu penelitian untuk mengurangi risiko kerugian secara material dalam penelitian, sehingga dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya atau pengembangan metode baru dalam prediksi keberhasilan pembentukan kompleks siklodekstrin.

DAFTAR PUSTAKA

- Braga, S. S., Lysenko, K., El-Saleh, F., & Paz, F. A. A. (2021). *Cyclodextrin-Efavirenz Complexes Investigated by Solid State and Solubility Studies*. 15. <https://doi.org/10.3390/iecp2020-08690>
- Bunaciu, A. A., Udriștioiu, E. gabriela, & Aboul-Enein, H. Y. (2015). X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications. In *Critical Reviews in Analytical Chemistry* (Vol. 45, Issue 4, pp. 289–299). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/10408347.2014.949616>
- Chang, C., Song, M., Ma, M., Song, J., Cao, F., & Qin, Q. (2023). Preparation, Characterization and Molecular Dynamics Simulation of Rutin–Cyclodextrin Inclusion Complexes. *Molecules*, 28(3). <https://doi.org/10.3390/molecules28030955>
- Christaki, S., Kelesidou, R., Pargana, V., Tzimopoulou, E., Hatzikamari, M., & Mourtzinou, I. (2023). Inclusion Complexes of β -Cyclodextrin with *Salvia officinalis* Bioactive Compounds and Their Antibacterial Activities. *Plants*, 12(13). <https://doi.org/10.3390/plants12132518>
- Crini, G. (2014). Review: A history of cyclodextrins. In *Chemical Reviews* (Vol. 114, Issue 21, pp. 10940–10975). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/cr500081p>
- Huang, Y., & Dai, W.-G. (2014). Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4(1), 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>
- Jadhav, P., Petkar, B., Pore, Y., Kulkarni, A., & Burade, K. (2013a). Physicochemical and molecular modeling studies of cefixime-l-arginine-cyclodextrin ternary inclusion compounds. *Carbohydrate Polymers*, 98(2), 1317–1325.

- https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.07.070
- Jadhav, P., Petkar, B., Pore, Y., Kulkarni, A., & Burade, K. (2013b). Physicochemical and molecular modeling studies of cefixime-l-arginine-cyclodextrin ternary inclusion compounds. *Carbohydrate Polymers*, 98(2), 1317–1325. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.07.070
- Khadka, P., Ro, J., Kim, H., Kim, I., Kim, J. T., Kim, H., Cho, J. M., Yun, G., & Lee, J. (2014). Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. In *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 9, Issue 6, pp. 304–316). Shenyang Pharmaceutical University. https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.05.005
- L.C. Passos, M., & M.F.S. Saraiva, M. L. (2019). Detection in UV-visible spectrophotometry: Detectors, detection systems, and detection strategies. In *Measurement: Journal of the International Measurement Confederation* (Vol. 135, pp. 896–904). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.measurement.2018.12.045
- Magalhães, S., Goodfellow, B. J., & Nunes, A. (2021). FTIR spectroscopy in biomedical research: how to get the most out of its potential. In *Applied Spectroscopy Reviews* (Vol. 56, Issues 8–10, pp. 869–907). Taylor and Francis Ltd. https://doi.org/10.1080/05704928.2021.1946822
- Matencio, A., Navarro-Orcajada, S., García-Carmona, F., & López-Nicolás, J. M. (2020). Applications of cyclodextrins in food science. A review. In *Trends in Food Science and Technology* (Vol. 104, pp. 132–143). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.08.009
- Mbatchou, J., Barnard, L., Backman, J., Marcketta, A., Kosmicki, J. A., Ziyatdinov, A., Benner, C.,

- O'Dushlaine, C., Barber, M., Boutkov, B., Habegger, L., Ferreira, M., Baras, A., Reid, J., Abecasis, G., Maxwell, E., & Marchini, J. (2021). Computationally efficient whole-genome regression for quantitative and binary traits. *Nature Genetics*, 53(7), 1097–1103.
<https://doi.org/10.1038/s41588-021-00870-7>
- Mohandoss, S., Atchudan, R., Immanuel Edison, T. N. J., Mandal, T. K., Palanisamy, S., You, S. G., Napoleon, A. A., Shim, J. J., & Lee, Y. R. (2019). Enhanced solubility of guanosine by inclusion complexes with cyclodextrin derivatives: Preparation, characterization, and evaluation. *Carbohydrate Polymers*, 224.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115166>
- Muchtaridi, M., Triwahyuningtyas, D., Muhammad Fakhri, T., Megantara, S., & Choi, S. B. (2023). Mechanistic insight of α -mangostin encapsulation in 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin for solubility enhancement. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*.
<https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2214237>
- Muttaqin, F. Z., Fakhri, T. M., & Muhammad, H. N. (2017). Molecular docking, molecular dynamics, and in silico toxicity prediction studies of coumarin, N-Oxalylglycine, organoselenium, organosulfur, and pyridine derivatives as histone lysine demethylase inhibitors. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(12), 212–215.
<https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i12.19348>
- Papaioannou, A., Christoforides, E., & Bethanis, K. (2020). Inclusion complexes of naringenin in dimethylated and permethylated β -cyclodextrins: Crystal structures and molecular dynamics studies. *Crystals*, 10(1).
<https://doi.org/10.3390/cryst1001010>

- Pérez-Abril, M., Lucas-Abellán, C., Castillo-Sánchez, J., Pérez-Sánchez, H., Cerón-Carrasco, J. P., Fortea, I., Gabaldón, J. A., & Núñez-Delicado, E. (2017). Systematic investigation and molecular modelling of complexation between several groups of flavonoids and HP- β -cyclodextrins. *Journal of Functional Foods*, 36, 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.06.052>
- Saokham, P., & Loftsson, T. (2017). γ -Cyclodextrin. In *International Journal of Pharmaceutics* (Vol. 516, Issues 1–2, pp. 278–292). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.062>
- Thapa, R. K., Choi, H. G., Kim, J. O., & Yong, C. S. (2017). Analysis and optimization of drug solubility to improve pharmacokinetics. In *Journal of Pharmaceutical Investigation* (Vol. 47, Issue 2, pp. 95–110). Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/s40005-016-0299-z>
- Yang, S. L., Zhao, L. J., Chi, S. M., Du, J. J., Ruan, Q., Xiao, P. L., & Zhao, Y. (2019). Inclusion complexes of flavonoids with propylenediamine modified β -cyclodextrin: Preparation, characterization and antioxidant. *Journal of Molecular Structure*, 1183, 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.01.046>
- Zheng, Q., Zhang, Y., Montazerian, M., Gulbitten, O., Mauro, J. C., Zanolto, E. D., & Yue, Y. (2019). Understanding Glass through Differential Scanning Calorimetry. *Chemical Reviews*, 119(13), 7848–7939. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00510>