

**MIKROENKAPSULASI KARBAMAZEPIN DENGAN
PENYALUT ETIL SELULOSA MENGGUNAKAN
METODA EMULSIFIKASI PENGUAPAN PELARUT**

SKRIPSI SARJANA FARMASI

Oleh :

SYUKRAN HAMDENI
07131019



**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2011**

ABSTRAK

Penelitian tentang mikroenkapsulasi karbamazepin telah dilakukan dengan penyalut etil selulosa menggunakan metode emulsifikasi penguapan pelarut. Perbandingan karbamazepin dan etil selulosa untuk formula 1, 2 dan 3 adalah 1:0,75; 1:1 dan 1:1,5. Mikrokapsul yang dihasilkan dievaluasi meliputi spektroskopi IR, mikroskopis, distribusi ukuran partikel, kandungan karbamazepin dalam mikrokapsul, penentuan loading obat, efisiensi enkapsulasi dan hasil mikrokapsul serta uji disolusi dalam medium aquadest serta kinetika pelepasannya. Spektrum IR menunjukkan tidak adanya interaksi kimia karbamazepin dan etil selulosa dalam pembuatan mikrokapsul. Hasil foto menggunakan mikroskop elektron menunjukkan mikrokapsul yang dihasilkan berbentuk sferis. Mikrokapsul karbamazepin mempunyai distribusi ukuran partikel 0,1-798 μm yang dipengaruhi oleh konsentrasi etil selulosa yang digunakan. Persentase kandungan karbamazepin dalam mikrokapsul (% loading) untuk formula 1, 2 dan 3 berturut yaitu $40,07 \pm 0,52$; $39,25 \pm 0,04$ dan $26,47 \pm 0,38$ %. Persen efisiensi disolusi (ED) pada formula 1, 2, 3 dan karbamazepin berturut adalah $40,9441 \pm 0,3424$; $34,4629 \pm 1,7745$; $26,2730 \pm 0,8850$ dan $35,6691 \pm 9,2135$ %. Pengujian statistik hasil efisiensi disolusi tersebut menunjukkan terdapat perbedaan signifikan dengan ($P < 0,05$) yang berarti peningkatan konsentrasi penyalut etil selulosa dapat meningkatkan penghambatan pelepasan karbamazepin dari mikrokapsul. Model kinetika pelepasan karbamazepin dari mikrokapsul mengikuti persamaan Langenbucher dimana terjadi proses difusi dan erosi mikrokapsul kemudian terjadi akumulasi dalam fraksi larutan yang mana memiliki nilai $b < 1$ yang menunjukkan bahwa kurva berbentuk parabola dengan kemiringan (*slope*) awal yang tinggi dan setelah itu konsisten terhadap eksponensial. Ini berarti tidak ada *lag time* atau pelepasan di awal yang lambat ($b < 1$).

I. PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan salah satu penyakit saraf kronik kejang berulang; muncul tanpa diprovokasi (Purba, 2008). Sekitar 1 % penduduk dunia mengidap epilepsi yang merupakan penyakit *neurologic* umum kedua setelah stroke (Katzung, 2003). Resiko seseorang menderita epilepsi seumur hidup adalah antara 3 dan 5%; neonatus, anak – anak, dan lansia memiliki resiko tertinggi (Reynolds, 2009). Tujuan terapi menggunakan antikonvulsan adalah untuk mengurangi frekuensi kejang dan memaksimalkan kualitas hidup dengan efek samping obat yang minimum (Bauer, 2008). Toksisitas dan kurangnya kepatuhan dalam menggunakan obat antiepilepsi adalah dua faktor penyebab pasien sulit untuk bebas dari serangan kejang (Pedley et al., 1995).

Karbamazepin adalah turunan iminostilbene yang mirip dengan antidepresan trisiklik yang digunakan dalam pengobatan tonik klonik, kejang parsial atau umum (Bauer, 2008). Karbamazepin juga digunakan sebagai obat pilihan utama untuk mengatur mania akut (Petit, 1991).

Karbamazepin termasuk kelas II dalam sistem klasifikasi biofarmasetika. Senyawa yang termasuk kedalam kategori ini memiliki permeabilitas tinggi terhadap saluran pencernaan dan solubilitas rendah dalam air (Barakat dan Radwan, 2006). Laju penyerapan oral dari karbamazepin seringkali di atur oleh laju disolusinya di dalam saluran pencernaan (Uzunovic et al., 2010). Beberapa laporan tentang polimorfisme dari karbamazepin berpengaruh kepada solubilitas dan biavailabilitas (Meyer et al., 1992).

Hasil penelitian Ramsay dkk (seperti dikutip dalam Barakat dan Radwan, 2006) karbamazepin memiliki $t_{1/2}$ ~24 jam, setelah pemakaian dosis tunggal, dimana pada pemakaian dosis kronis lebih rendah yaitu ~12 jam pada monoterapi atau ~8 jam pada pasien yang memakai *enzyme-inducing drugs*. Pada pasien setelah pengobatan kronis, waktu paruh eliminasi dari karbamazepin berkurang secara signifikan, hal ini dilaporkan oleh sukarelawan normal yang mendapat dosis tunggal (Gerardin et al., 1976).

Studi bioavailabilitas dari formulasi karbamazepin lepas lambat pada pasien epilepsi telah menunjukkan hasil yang komersial dan bioequivalen dengan formulasi lepas segera (Garnett et al., 1998). Formulasi lepas lambat memungkinkan untuk aksi diperlama serta pengurangan jumlah dosis yang dipakai, hal ini dipandang sebagai manfaat dari sudut pandangan pasien (Patel, 2006).

Mikroenkapsulasi merupakan proses penggunaan penyalut yang relatif tipis pada partikel-partikel kecil zat padat atau tetesan cairan dan dispersi zat cair dengan ukuran partikel berkisar antara 1-5000 mikrometer (Benita, 2006). Mikroenkapsulasi adalah proses menutupi padatan, cairan ataupun gas dalam bentuk partikel mikroskopis dengan dinding pelapis yang tipis disekeliling zat (Venkatesan et al., 2009) dan telah digunakan secara meluas di banyak industri, mencakup bidang farmasi, grafik, makanan dan pertanian (Benita, 2006). Penggunaannya dapat meliputi obat lepas lambat atau obat dengan kerja diperpanjang, penutupan rasa tablet kunyah, serbuk dan suspensi, tablet lapis tunggal yang mengandung bahan – bahan yang tidak tercampurkan secara kimia (Lachman, 1994).

Metoda emulsifikasi penguapan pelarut pada prinsipnya adalah melarutkan polimer di dalam pelarut yang mudah menguap, kemudian obat didispersikan atau dilarutkan dalam larutan polimer. Larutan polimer yang mengandung obat diemulsikan di dalam fase pendispersi, dan biarkan pelarut menguap kemudian mikrokapsul dikumpulkan dengan proses pencucian, filtrasi, dan pengeringan (Benita, 2006).

Etil selulosa adalah selulosa etil eter, merupakan polimer rantai panjang dari unit β - anhidro- glukosa yang bergabung melalui ikatan asetal. Etil selulosa adalah polimer yang bersifat hidrofobik dan larut dalam banyak pelarut organik (Rowe, 2006).

Oleh karena itu, dilakukan mikroenkapsulasi pada karbamazepin dengan etilselulosa sebagai penyalut menggunakan metoda emulsifikasi penguapan pelarut sehingga menghasilkan sediaan lepas lambat.

II. KESIMPULAN DAN SARAN

2.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa :

1. Etil selulosa dapat menyalut karbamazepin sehingga menghasilkan mikrokapsul karbamazepin yang dapat melepaskan karbamazepin secara lambat.
2. Peningkatan konsentrasi penyalut etil selulosa dapat meningkatkan penghambatan pelepasan karbamazepin dari mikrokapsul dan meningkatkan ukuran mikrokapsul karbamazepin.
3. Kinetika pelepasan karbamazepin yaitu dari mikrokapsul memenuhi persamaan Langenbucher.

2.2 Saran

Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk dapat menguji mikrokapsul dengan menggunakan dua medium agar diperoleh profil pelepasan mikrokapsul karbamazepin sebagai sediaan lepas lambat (*sustained release*). Selain itu juga diharapkan penelitian ini dapat dilanjutkan dengan pembuatan sediaan jadi mikrokapsul yang telah siap untuk dikonsumsi secara oral.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H.M. (1989). *Dissolution, bioavailability and bioequivalence*. Pennsylvania: Mark Publishing Company Easton.
- Ansel, H. C. (1989). *Pengantar bentuk sediaan farmasi* (edisi IV). Penerjemah: Farida Ibrahim. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Banakar, U.V. 1991. *Pharmaceutical dissolution testing*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Barakat, N.S., & Radwan M.A. (2006). In vitro performance of carbamazepine loaded to various molecular weights of poly (d, l-lactide-co-glycolide). *Drug Delivery*, 13, 1–10.
- Bauer, L.A. (2008). *Applied Clinical Pharmacokinetics*. (Edisi 2). New York: McGraw-Hill Companies, Inc.
- Benita, S. (2006). *Microencapsulation: methods and industrial application*. (Edisi 2). Boca Raton: CRC Press.
- Costa, P. & Lobo, J.M.S. (2001). Modelling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 123-133.
- Deasy, P.B. 1984. *Microencapsulation and related drug processes*. New York: Marcel dekker Inc.
- Depkes RI. (1995). *Farmakope indonesia* (Edisi 4). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dibbern, W. (1978). *UV and IR spectra of some important drugs*. Pennsylvania: Oberschwabische Verkagsonstalt.
- Garnett, W.R., Levy, B., McLean, A.M., et al. (1998). Pharmacokinetic evaluation of twice-daily extended-release carbamazepine (CBZ) and four-times-daily immediate-release CBZ in patients with epilepsy. *Epilepsia* 39, 274–279.
- Gerardin, A.P., Abadie, F.V., Campestrini, J.A., & Theobald W. (1976). Pharmacokinetics of carbamazepine in normal humans after single and repeated oral doses. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 4.
- Katzung, B.G. (2003). *Basic & Clinical Pharmacology*. (Edisi 9). New York: Mcgraw hill.
- Krowczynski, L. (1987). *Extended-Release Dosage Form*. Florida: CRC Press.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. & Kanig, J.L. (1994). *Teori dan praktek farmasi industri II*. Penerjemah: Siti Suyatmi. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Lucida, H., Erizal, Rahmi, S. 2006. A comparative dissolution test between generic and branded name of furosemide tablets. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, 11 (2), 58-62.
- Meyer, M.C., Straughn, A.B., Jarivi, E.J., Woods, G.C., Pelsor, F.R., & Shah, V.P. (1992). The bioinequivalence of carbamazepine tablets with a history of clinical failures. *Pharmaceut. Res.*, 9, 1612–1616.
- Patel, F. (2006). The development and assessment of a generic Carbamazepine sustained release dosage form. (Tesis). Grahamstown : Rhodes University.

Pedley, T. A., Scheuer, M.L., & Walczak, T.S. (2000). Epilepsy. In Rowland L.P. (Eds.). *Merritt's textbook of neurology* (pp. 845–868). (Edisi 10). Baltimore: Williams & Wilkins.

Petit, P., et al. (1991). Carbamazepine and its 10,11-epoxide metabolite in acute mania : clinical and pharmacokinetic correlates. *EurJ Clin Pharmacol*, 41, 541-546.

Pratiwi, N.R. 2008. *Karakterisasi sediaan granul mengapung dengan sistem lepas terkendali menggunakan prigelatinisasi pati singkong propionat sebagai pembentuk matriks* (Skripsi). Jakarta : Universitas Indonesia.

Purba, J.S. (2008). Epilepsi: permasalahan di reseptor atau neurotransmitter. *Medicinus*, 21, 99-100.

Reynolds, J.E.F (Ed). (2009). *Martindale: The Complete Drug Reference*. (Edisi 36). London: Pharmaceutical Press.

Robinson, J.R., & Lee V.H.L. (1987). *Controlled drug delivery fundamentals and applications*. New York: Marcel Dekker.

Rowe, R.C., Sheskey, P.J., & Owen, S.C.(Ed). (2006). *Handbook Of Pharmaceutical Excipients*. (Edisi 5). London: Pharmaceutical Press.

Shargel, L., & Andrew B.C.Yu. (1988). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Surabaya: Airlangga University Press.

Silverstein, R.M., Bassler, G.C & Morrill. 1986. *Penyidikan spektrofotometrik senyawa organik* (Edisi 4). Penerjemah A.J. Hartono. Jakarta: Penerbit Erlangga.

United States Pharmacopoeial Convention. (2007). *United states of pharmacopoeia* (30th ed.). New York: United States Pharmacopoeial Convention Inc.

Uzunovic, A., Vranic, E., & Hadzidedic, S. (2010). Impairment of the in vitro release of carbamazepine from tablets. *Bosnian Journal Of Basic Medical Sciences 2010*, 10, 3, 234-238.

Venkatesan, P., Manavalan, R., & Valliappan, K. (2009). Microencapsulation: a vital technique in novel drug delivery system. *J. Pharm. Sci. & Res.*, 1, 26-35.

Voigt, R. (1994). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.