

RINGKASAN

PENGARUH HIDROKSIPROPIL- β -SIKLODEKSTRIN SEBAGAI SENYAWA PEMBENTUK KOMPLEKS INKLUSI TERHADAP KELARUTAN KARBAMAZEPIN PADA BERBAGAI pH

Gladdyana Permita Dewi

Salah satu persyaratan penting dari sediaan injeksi intravena adalah bahan-bahan padat harus melarut secara sempurna dalam pembawa air. Karbamazepin merupakan antiepilepsi yang efektif untuk mengatasi bangkitan tipe *simple partial* dan tonik klonik. Sediaan injeksi intravena karbamazepin akan sangat diperlukan pada keadaan tertentu jika pasien mengalami kesulitan penggunaan secara per oral, terutama pada saat terjadi *status epilepticus*. Namun sampai saat ini belum ada sediaan injeksi intravena karbamazepin yang tersedia di pasaran. Kendala utamanya adalah karena sifat karbamazepin yang praktis tidak larut dalam air.

Kelarutan karbamazepin dapat ditingkatkan melalui pembentukan kompleks inklusi antara karbamazepin dengan hidroksipropil- β -siklodektrin (HP β CD). Kompleks inklusi terbentuk dengan cara masuknya gugus aromatik dari molekul karbamazepin ke dalam rongga HP β CD yang bersifat hidrofob. Bagian luar rongga HP β CD bersifat hidrofilik, sehingga dapat meningkatkan kelarutan karbamazepin. Pemilihan HP β CD sebagai senyawa pembentuk kompleks inklusi dengan karbamazepin ini didasarkan pada kelebihan-kelebihan yang dimilikinya, kesesuaian ukuran dengan molekul karbamazepin, dan terutama dapat digunakan untuk sediaan parenteral.

Kelarutan suatu senyawa dapat dipengaruhi oleh pH. Karbamazepin memiliki nilai pKa sebesar 7,0. Senyawa ini akan banyak berada dalam bentuk molekul tak terion bila dilarutkan dalam pH basa. Bentuk molekul yang tak terion lebih mudah masuk ke dalam rongga siklodektrin dan kompleks yang terbentuk lebih stabil daripada bentuk yang terion. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh HP β CD sebagai senyawa pembentuk kompleks inklusi terhadap kelarutan karbamazepin pada beberapa pH yang mendekati pH fisiologis tubuh, yaitu pada pH 5, 6, 7 dan 8.

Uji kelarutan dilakukan dengan menambahkan sejumlah berlebih karbamazepin ke dalam 10,0 ml larutan dapar pH 5,0; 6,0; 7,0 dan 8,0, diultrasonik selama 30 menit, kemudian dikocok dengan *waterbath shaker* suhu $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, kecepatan 130 kali per menit sampai tercapai waktu kelarutan jenuh yaitu selama 4 jam. Larutan diambil dan disaring dengan membran filter 0,2 μ . Kadar karbamazepin yang terlarut ditentukan dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis.

Jumlah karbamazepin yang terlarut dalam larutan dapar pH 5,0; 6,0; 7,0 dan 8,0 secara berurutan adalah sebesar $7,89 \times 10^{-4}M$; $7,74 \times 10^{-4}M$; $7,61 \times 10^{-4}M$; dan $7,21 \times 10^{-4}M$. Kelarutan karbamazepin menurun dengan semakin meningkatnya pH. Pada pH yang semakin basa, karbamazepin yang bersifat basa lemah (pKa 7,0) memiliki bentuk terion semakin sedikit sehingga kelarutannya semakin menurun. Dalam larutan dapar yang mengandung HP β CD 0,01 M, jumlah karbamazepin yang terlarut adalah sebesar $49,77 \times 10^{-4}M$ pada pH 5,0; $49,64 \times 10^{-4}M$ pada pH 6,0; $49,56 \times 10^{-4}M$ pada pH 7,0 dan $48,80 \times 10^{-4}M$ pada pH 8,0. Kelarutan karbamazepin meningkat signifikan dalam larutan HP β CD 0,01 M karena terbentuk kompleks inklusi antara karbamazepin dengan HP β CD. Dengan HP β CD 0,01 M, diperoleh peningkatan kelarutan sebesar 530 % pada pH 5,0; 541 % pada pH 6,0; 550% pada pH 7,0 dan 576 % pada pH 8,0. Semakin tinggi pH, jumlah molekul karbamazepin yang tak terion semakin besar. Molekul karbamazepin yang tidak terion lebih mudah masuk ke dalam rongga HP β CD dan kompleks yang terbentuk lebih stabil daripada bentuk yang terion, sehingga persentase peningkatan kelarutan karbamazepin meningkat. Dari hasil penelitian diperoleh pH 8,0 sebagai pH optimal yang memberikan persentase peningkatan kelarutan karbamazepin yang terbesar.

