



LAPORAN PENELITIAN  
DIPA PNBP UNIVERSITAS AIRLANGGA  
TAHUN ANGGARAN 2006

## **PENENTUAN SHELEF-LIFE SEDIAAN KAPSUL RACIKAN DARI TABLET KARBAMAZEPIN**

Peneliti:

**I Nyoman Wijaya, S.Si.,Sp.FRS.,Apt.  
Gusti Noorizka V.A.,S.Si.,Apt.  
Anila Impian, S.Si.,Apt.**

**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT  
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Dibiayai oleh DIPA Penerimaan Negara Bukan Pajak  
Universitas Airlangga Tahun 2006  
SK Rektor Universitas Airlangga Nomor 4017/J03/PP/2006  
Tanggal 2 Juni 2006  
Nomor Urut 32

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**Nopember, 2006**

- TABLETING
- CARBAMAZEPINE



LAPORAN PENELITIAN  
DIPA PNBP UNIVERSITAS AIRLANGGA  
TAHUN ANGGARAN 2006

## **PENENTUAN SHELEF-LIFE SEDIAAN KAPSUL RACIKAN DARI TABLET KARBAMAZEPIN**

Peneliti:

I Nyoman Wijaya, S.Si.,Sp.FRS.,Apt.  
Gusti Noorizka V.A.,S.Si.,Apt.  
Anila Impian, S.Si.,Apt.

KKB  
KK 2  
LP 68/08  
Wij  
P

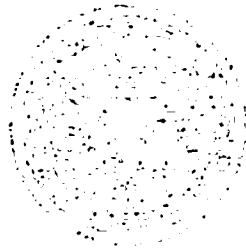
**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT  
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Dibiayai oleh DIPA Penerimaan Negara Bukan Pajak  
Universitas Airlangga Tahun 2006  
SK Rektor Universitas Airlangga Nomor 4017/J03/PP/2006  
Tanggal 2 Juni 2006  
Nomor Urut 32

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

Nopember, 2006

**MILIK  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA**



REPUBLIC OF INDONESIA  
DEPARTMENT OF THE ARMY  
HEADQUARTERS

MEMORANDUM FOR THE RECORD  
SUBJECT: [Illegible]

1. [Illegible]

2. [Illegible]

3. [Illegible]

4. [Illegible]

REPUBLIC OF INDONESIA  
DEPARTMENT OF THE ARMY  
HEADQUARTERS  
SURYADAYA



**DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
LEMBAGA PENELITIAN DAN  
PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT**

Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo Surabaya 60115 Telp. (031) 5995246, 5995248, 5995247 Fax. (031) 5962066  
E-mail : infolemlit@unair.ac.id - http : //lppm.unair.ac.id

**IDENTITAS DAN PENGESAHAN  
LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN**

Judul Penelitian	: Penentuan Shelf-Life Sediaan Kapsul Racikan Dari Tablet Karbamazepin
a. Macam Penelitian	: ( ) Fundamental, (V) Terapan, ( ) Pengembangan, ( ) Institusional
b. Katagori Penelitian	: ( ) I (V) II ( ) III ( ) IV
Kepala Proyek Penelitian	
Nama Lengkap dan Gelar	: I Nyoman Wijaya, S.Si.,SpFRS.,Apt.
Jenis Kelamin	: Laki-Laki
Pangkat/Golongan dan NIP	: Penata (Gol. III/c) 132205404
Jabatan Sekarang	: Lektor
Fakultas/Puslit/Jurusan	: Fakultas Farmasi
Univ./Inst./Akademi	: Universitas Airlangga
Bidang Ilmu Yang Diteliti	: Ilmu Community Pharmacy
Jumlah Tim Peneliti	: 2 (tiga) orang
Lokasi Penelitian	: Lab. Preskripsi-Formulasi
Kerjasama dengan Instansi Lain	
a. Nama Instansi	: -
b. Alamat	: -
Jangka Waktu Penelitian	: 5 (lima) bulan
Biaya Yang Diperlukan	: 7.500.000.00
Seminar Hasil Penelitian	
Dilaksanakan Tanggal	:
Hasil Penelitian	: ( ) Baik Sekali (V) Baik ( ) Sedang ( ) Kurang

Surabaya, September 2006

Mengetahui/Mengesahkan :  
a.n. Rektor

Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat



Prof. Dr. H. Sarmanu, MS.  
NIP. 130 701 125

## KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karuniaNya kami dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul “Penentuan *Shelf-Life* Sediaan Kapsul Racikan dari Tablet Karbamazepin”.

Pada kesempatan ini kami sampaikan terima kasih kepada :

1. Rektor Universitas Airlangga.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
3. Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Airlangga.
4. Kepala Bagian Farmasi Praktis Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
5. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik.

Semoga Tuhan Yang Maha Pengasih membalas atas segala kebaikan dan bantuan yang telah diberikan. Kami berharap semoga penelitian ini memberikan informasi yang bermanfaat bagi kemanusiaan.

Surabaya. November 2006

Penulis

## ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian untuk menentukan *shelf life* kapsul racikan 100 mg dari tablet karbamazepin. Penentuan *shelf life* dilakukan melalui penentuan hasil uji disolusi kapsul karbamazepin setelah disimpan selama  $\pm 3$  minggu pada suhu kamar dengan kelembaban  $\pm 72\%$ . Masing-masing sampel diukur kadarnya dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 224 nm. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *shelf-life* kapsul racikan dari tablet karbamazepin adalah  $\pm 3$  minggu.

**Kata-kata kunci :** karbamazepin, *shelf-life*, uji disolusi, spektrofotometer UV

- 
- \*) Dibiayai oleh DIPA Universitas Airlangga, Nomor S.K Rektor : 4017/JO3/PP/2006, 2 Juni 2006.  
\*\*) Bagian Farmasi Praktis Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

## ABSTRACT

Shelf-life determination of extemporaneous carbamazepine capsule 100 mg dosage form had been studied by dissolution test. The carbamazepine capsules were stored approximately three weeks in ambient temperature and 72 percent humidity. The dissolution test of each sample was assayed by UV spectrophotometry at maximum  $\lambda$  equals 224 nm. The result showed that the shelf life of extemporaneous carbamazepine capsule dosage form is approximately three weeks.

**Key words:** carbamazepine, *shelf-life*, dissolution test, UV spectrophotometry

---

\*) Dibiayai oleh DIPA Universitas Airlangga, Nomor S.K Rektor : 4017/JO3/PP/2006, 2 Juni 2006.

\*\*\*) Bagian Farmasi Praktis Fakultas Farmasi Universitas Airlanngga

## RINGKASAN

### PENENTUAN *SHELF-LIFE* SEDIAAN KAPSUL RACIKAN DARI TABLET KARBAMAZEPIN

(I Nyoman Wijaya, Gusti Noorizka V.A., Anila Impian S.)

Karbamazepin merupakan derivat dibenzazepin dengan khasiat anti epilepsi dan psikotropik, yang digunakan dalam pengobatan epilepsi dengan mekanisme kerja menghambat *sustained highly repetitive firing (SHRF)* dari neuron dengan jalan menghambat transpor  $\text{Na}^+$  melalui *voltage sensitive sodium channel (VSCC)*, tanpa mempengaruhi potensial membran istirahat dan sering digunakan dibandingkan obat epilepsi lainnya, karena karbamazepin merupakan obat dengan harga yang sangat terjangkau, selektif dan mempunyai efek samping kecil (Dipiro, 2002).

Karbamazepin merupakan bahan obat yang mempunyai sifat praktis tidak larut dalam cairan berair (*aqueous media*) dan sulit terbasahi serta menunjukkan laju disolusi dan bioavailabilitas yang rendah jika diberikan secara oral dalam bentuk sediaan padat (tablet atau kapsul) sehingga memerlukan uji disolusi. Disamping itu, karbamazepin tablet atau kapsul hasil racikan dari tablet akan kehilangan sepertiga dari efektivitasnya bila disimpan pada tempat dengan kelembaban 97% pada temperatur kamar selama dua minggu. Hal ini disebabkan oleh terbentuknya formasi dihidrat dari karbamazepin yang menyebabkan tablet atau kapsul racikan menjadi sangat keras dan menyebabkan laju disolusinya menjadi lambat sehingga efeknya berkurang (Mc Evoy, 2002; Reynold, 1993).

Produk karbamazepin tablet generik yang beredar mempunyai dosis 200 mg per tablet (Informatorium Obat Generik, 1989). Umumnya penggunaan karbamazepin untuk epilepsi dimulai dengan dosis kecil 100 mg dan biasanya dokter menuliskan resep untuk jangka waktu yang lama dua minggu sampai satu bulan. Sehingga penggunaan karbamazepin dosis lebih kecil dari 200 mg memerlukan penggerusan tablet menjadi serbuk yang kemudian dimasukkan ke dalam kapsul. Pada saat proses peracikan ini sediaan serbuk ini mudah sekali kontak dengan lembab udara yang mengakibatkan terbentuknya formasi karbamazepin dihidrat yang mengakibatkan sediaan kapsul hasil racikan tadi menjadi keras setelah disimpan 2 minggu sampai satu bulan sehingga laju disolusi menjadi lambat. Dengan lambatnya laju disolusi mengakibatkan efektivitas obat menjadi berkurang (Mc Evoy, 2002).

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan *shelf-life* sediaan kapsul yang diracik dari tablet karbamazepin berdasarkan batas persyaratan laju disolusinya untuk memberikan informasi secara obyektif kepada tenaga medis (dokter) dan masyarakat agar masyarakat menerima sediaan dengan mutu yang terjamin.

Penelitian ini dilakukan dengan mengambil sampel tablet karbamazepin 200 mg generik batch terbaru yang beredar kemudian diracik menjadi sediaan kapsul karbamazepin 100mg. Setelah itu disimpan pada suhu kamar dengan kelembaban  $\pm 72\%$ . Kapsul karbamazepin 100 mg yang disimpan dilakukan uji disolusi secara bertahap sampai kurang lebih 3 minggu (22 hari) sampai diperoleh batas *shelf-life* kapsul racikan karbamazepin.



Hasil penentuan laju disolusi kapsul karbamazepin 100 mg (prosen terlarut dalam satu jam, Q60) menunjukkan terjadi penurunan laju disolusi sekitar 25% setelah penyimpanan kurang lebih 21 hari ( $\pm$  3 minggu). Sehingga sediaan kapsul karbamazepin ini tidak memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia IV bila disimpan lebih dari 3 minggu. Farmakope Indonesia IV menyatakan bahwa toleransi dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75 % (Q)  $C_{15}H_{12}N_2O$ , dari jumlah yang tetera pada etiket.

(L.P. Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Kontrak No.615/JO3.2/PG/2006, 7 Juni 2006).

## DAFTAR ISI

LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
ABSTRAK.....	iv
RINGKASAN.....	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
LAMPIRAN.....	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	3
2.1 Karbamazepin.....	4
2.2 Kapsul.....	5
2.3 <i>Shelf-life</i> .....	6
2.4 Laju Disolusi.....	7
2.5 Metode Uji Disolusi.....	10
BAB III METODE PENELITIAN.....	12
3.1 Bahan-bahan Penelitian.....	12
3.2 Alat-alat.....	12
3.3 Tahapan Analisis.....	13
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	17
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	25
DAFTAR PUSTAKA.....	26

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kapasitas cangkang kapsul keras terhadap laktosa.....	6
Tabel 2. Kapasitas cangkang kapsul keras.....	6
Tabel 3. Persyaratan keseragaman bobot.....	14
Tabel 4. Tabel penerimaan.....	16
Tabel 5. Hasil pemeriksaan reaksi warna sampel karbamazepin.....	17
Tabel 6. Hasil pemeriksaan KLT karbamazepin .....	18
Tabel 7. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot karbamazepin kapsul .....	18
Tabel 8. Hasil pengamatan $\lambda$ maks karbamazepin.....	19
Tabel 9. Hasil pengamatan absorban larutan baku karbamazepin dalam media disolusi pada panjang gelombang 224,07 nm.....	20
Tabel 10. Berat kapsul karbamazepin untuk penetapan kadar.....	21
Tabel 11. Hasil pemeriksaan kadar kapsul karbamazepin.....	22
Tabel 12. Absorbansi karbamazepin terlarut setelah satu jam.....	22
Tabel 13. Kadar karbamazepin terlarut setelah satu jam.....	23

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kromatogram karbamazepin dengan fase gerak toluene dan metanol (95:5).....	17
Gambar 2. Hasil pengamatan $\lambda$ maks karbamazepin.....	19
Gambar 3. Kurva baku larutan karbamazepin dalam media disolusi.....	20
Gambar 4. Prosen kadar terlarut karbamazepin setelah disolusi satu jam vs waktu.....	23

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat analisis karbamazepin.....	28
---	----

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Karbamazepin merupakan derivat dibenzazepin dengan khasiat anti epilepsi dan psikotropik, yang digunakan dalam pengobatan epilepsi dengan mekanisme kerja menghambat *sustained highly repetitive firing (SHRF)* dari neuron dengan jalan menghambat transpor  $\text{Na}^+$  melalui *voltage sensitive sodium channel (VSCC)*, tanpa mempengaruhi potensial membran istirahat dan sering digunakan dibandingkan obat epilepsi lainnya, karena karbamazepin merupakan obat dengan harga yang sangat terjangkau, selektif dan mempunyai efek samping kecil (Dipiro, 2002).

Karbamazepin merupakan bahan obat yang mempunyai sifat praktis tidak larut dalam cairan berair (*aqueous media*) dan sulit terbasahi serta menunjukkan laju disolusi dan bioavailabilitas yang rendah jika diberikan secara oral dalam bentuk sediaan padat (tablet atau kapsul) sehingga memerlukan uji disolusi. Disamping itu, karbamazepin tablet atau kapsul hasil racikan dari tablet akan kehilangan sepertiga dari efektivitasnya bila disimpan pada tempat dengan kelembaban 97% pada temperatur kamar selama dua minggu, hal ini disebabkan oleh terbentuknya formasi dihidrat dari karbamazepin yang menyebabkan tablet atau kapsul racikan menjadi sangat keras dan menyebabkan laju disolusinya menjadi lambat sehingga efeknya berkurang (Mc Evoy, 2002; Reynold, 1993).

Suatu produk obat padat mengalami absorpsi sistemik melalui suatu rangkaian proses yang meliputi disintegrasi produk obat yang diikuti pelepasan obat, disolusi obat dalam media disolusi dan absorpsi melewati membran sel menuju sirkulasi sistemik. Obat yang masuk ke dalam tubuh melalui berbagai cara pemberian umumnya mengalami proses absorpsi, distribusi, dan pengikatan untuk sampai di tempat kerja dan menimbulkan efek. Kemudian, dengan atau tanpa biotransformasi, obat diekskresi dari dalam tubuh (Setiawati, 1995). Kecepatan obat mencapai sirkulasi sistemik ditentukan tahapan yang paling lambat dalam proses kinetika di atas, yang disebut *rate limiting step* atau tahap penentu kecepatan. Laju disolusi bahan obat yang kelarutannya rendah dalam air merupakan tahap paling lambat. Maka dari itu, laju disolusinya menjadi efek penentu terhadap bioavailabilitas obat (mutu obat) (Shargel, 1993).

MILIK  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

Pada pengobatan epilepsi, dosis karbamazepin harus disesuaikan secara individual sesuai dengan kebutuhan pasien untuk mendapatkan efek terapi yang optimal. Untuk mengurangi terjadinya efek samping, biasanya dosis awal karbamazepin dimulai dengan dosis kecil 100-200 mg sekali atau dua kali sehari. Secara bertahap ditingkatkan 100-200 mg setiap dua minggu sampai mencapai dosis pemeliharaan 0,8-1,2 g sehari dalam dosis terbagi. Untuk anak, dosis oral karbamazepin 10-20 mg/kg sehari dalam dosis terbagi. Anak sampai 1 tahun : 100-200 mg, 1-5 tahun : 200-400 mg, 5-10 tahun : 400-600 mg, 10-15 tahun : 0,6-1 g (Young, 1995; Riley, 2001).

Produk karbamazepin tablet generik yang beredar mempunyai dosis 200 mg per tablet (Informatorium Obat Generik, 1989). Umumnya penggunaan karbamazepin untuk epilepsi dimulai dengan dosis kecil 100 mg dan biasanya dokter menuliskan resep untuk jangka waktu yang lama dua minggu sampai satu bulan. Sehingga penggunaan karbamazepin dosis lebih kecil dari 200 mg memerlukan penggerusan tablet menjadi serbuk yang kemudian dimasukkan ke dalam kapsul. Pada saat proses peracikan ini sediaan serbuk ini mudah sekali kontak dengan lembab udara yang mengakibatkan terbentuknya formasi karbamazepin dihidrat yang mengakibatkan sediaan kapsul hasil racikan tadi menjadi keras setelah disimpan 2 minggu sampai satu bulan sehingga laju disolusi menjadi lambat. Dengan lambatnya laju disolusi mengakibatkan efektivitas obat menjadi berkurang (Mc Evoy, 2002).

Oleh karena itu peneliti ingin menentukan *shelf-life* sediaan kapsul yang diracik dari tablet karbamazepin berdasarkan batas persyaratan laju disolusinya untuk memberikan informasi secara obyektif kepada tenaga medis (dokter) dan masyarakat agar masyarakat menerima sediaan dengan mutu yang terjamin.

## 1.2 Rumusan Masalah

- Seberapa lama *shelf-life* sediaan karbamazepin kapsul hasil racikan dari tablet karbamazepin ditinjau dari persyaratan disolusinya?

## 1.3 Tujuan Penelitian

- Mengetahui *shelf-life* sediaan karbamazepin kapsul hasil racikan dari tablet karbamazepin ditinjau dari persyaratan disolusinya.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat :

- Memberikan informasi kepada dokter berkaitan dengan peresepan sediaan karbamazepin kapsul hasil racikan dari tablet karbamazepin sehingga jumlah obat yang diracik disesuaikan dengan *shelf-life* sediaan karbamazepin kapsul hasil racikan dari tablet karbamazepin .
- Memberikan informasi kepada apoteker di apotek agar memberikan sediaan karbamazepin kapsul hasil racikan sesuai dengan *shelf-life* nya dan menjelaskan kepada pasien tentang cara penyimpanan sediaan karbamazepin kapsul hasil racikan dari tablet karbamazepin yang mereka peroleh dari apotek berdasarkan persyaratan laju disolusi agar masyarakat mendapatkan sediaan dengan mutu yang terjamin.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Karbamazepin

Karbamazepin mempunyai rumus molekul  $C_{15}H_{12}N_2O$ , dengan bobot molekul 236,27 berupa serbuk putih sampai hampir putih, praktis tidak larut dalam air, larut dalam etanol dan dalam aseton dan dengan titik lebur  $189-193^{\circ}C$  (Farmakope Indonesia IV, 1995).

Karbamazepin merupakan salah satu obat yang digunakan dalam pengobatan epilepsi dengan mekanisme kerja dengan cara menghambat *sustained highly repetitive firing (SHRF)* dari neuron dengan jalan menghambat transpor  $Na^{+}$  melalui *voltage sensitive sodium channel (VSCC)*, tanpa mempengaruhi potensial membran istirahat. VSCC berada dalam 3 bentuk konformasi yaitu bentuk istirahat (*resting state*), terbuka (*open state*), dan inaktif (*nonactivable state*). Pada saat depolarisasi neuron, terjadi perubahan dari bentuk terbuka menjadi bentuk inaktif. Bila neuron mengalami repolarisasi, maka VSCC berubah menjadi bentuk istirahat. Banyaknya VSCC dalam bentuk terbuka tergantung pada derajat depolarisasi. Pada keadaan istirahat, maka semua VSCC dalam bentuk istirahat. Karbamazepin mempunyai afinitas yang sangat tinggi untuk mengadakan ikatan dengan VSCC dalam bentuk inaktif. Pada keadaan depolarisasi yang berkepanjangan (*sustained depolarization*), makin banyak fraksi VSCC dalam bentuk inaktif dan makin banyak pula fraksi VSCC (inaktif) yang berikatan dengan karbamazepin. Ikatan ini akan menghambat perubahan VSCC dari bentuk inaktif menjadi bentuk aktif (terbuka). Selanjutnya hal ini akan mencegah masuknya ion  $Na^{+}$  dan terjadinya excitatory post synaptic potential (EPSP). Sebagai akibatnya terjadi stabilisasi membran presinap dan hambatan pelepasan neurotransmitter eksitatori (glutamat dan aspartat). Oleh karena itu, karbamazepin tidak mempengaruhi potensial aksi dari neuron pada keadaan istirahat (Dipiro, 2002).

Dosis awal karbamazepin dimulai dengan dosis kecil 100-200 mg sekali atau dua kali sehari. Secara bertahap ditingkatkan 100-200 mg setiap dua minggu sampai mencapai dosis pemeliharaan 0,8-1,2 g sehari dalam dosis terbagi. Untuk anak, dosis oral karbamazepin 10-20 mg/kg sehari dalam dosis terbagi. Anak sampai 1 tahun : 100-

200 mg, 1-5 tahun : 200-400 mg, 5-10 tahun : 400-600 mg, 10-15 tahun : 0,6-1 g (Young, 1995; Riley, 2001).

Stabilitas karbamazepin tablet, extended release tablet, dan tablet kunyah harus disimpan dalam wadah kedap udara dan tidak tembus cahaya pada temperatur tidak lebih dari 30° C. Karbamazepin extended release kapsul harus disimpan dalam wadah kedap udara, tidak tembus cahaya pada suhu 15-25° C. Karena karakteristik disolusi dan bioavailabilitas oral karbamazepin tablet dapat dipengaruhi oleh kelembaban. Pasien harus diperingatkan untuk menyimpan tablet atau kapsul karbamazepin dalam wadah kedap udara dan di tempat yang kering jauh dari kelembaban. Karbamazepin tablet atau akan kehilangan sepertiga atau efektivitasnya bila disimpan pada tempat dengan kelembaban 97% pada temperatur kamar selama dua minggu, hal ini disebabkan oleh terbentuknya formasi dihidrat dari karbamazepin yang menyebabkan tablet atau kapsul racikan menjadi sangat keras dan menyebabkan laju disolusinya menjadi lambat (Mc Evoy, 2002; Reynold, 1993).

## 2.2 Kapsul

Kapsul berasal dari bahasa inggris "capsule" yang diambil dari bahasa latin "capsula" yang berarti kotak kecil atau wadah (Ridgway, 1987). Terdapat dua kelompok besar kapsul yaitu kapsul keras (hard capsule) dan kapsul lunak (soft capsule). Menurut United State Pharmacopoeia (USP, 1995), kapsul adalah bentuk sediaan padat dimana obat terbungkus dalam wadah keras atau lunak yang dapat larut. atau cangkang yang terbuat dari bentuk gelatin yang sesuai. Kapsul menurut Farmakope Indonesia edisi IV (FI IV, 1995) adalah sediaan yang terdiri dari obat dalam cangkang keras atau lunak yang dapat larut pada umumnya terbuat dari gelatin.

Berdasarkan komposisinya kapsul dari gelatin bisa lunak bisa juga keras. Gelatin bersifat stabil di udara bila dalam keadaan kering. akan tetapi mudah mengalami peruraian pada keadaan lembab atau bila disimpan dalam larutan berair. oleh karena itu kapsul harus disimpan dalam kelembaban rendah dan bisa juga dikemas dalam wadah yang mengandung zat pengering untuk mencegah kapsul mengabsorpsi uap air dari udara.

Kapsul gelatin keras terdiri atas dua bagian yaitu bagian tutup dan badan biasanya diisi dengan serbuk, butiran atau granul. Kapsul gelatin kosong dibuat dengan

berbagai macam ukuran. Mulai nomor paling besar (000) sampai nomor paling kecil (5) baik yang berwarna maupun yang tidak berwarna (FI IV,1995). Pemilihan ukuran kapsul tergantung dari kapasitas cangkang kapsul dan banyaknya bahan yang akan dimasukkan ke dalam kapsul. Tidak ada aturan ketat untuk menentukan ukuran kapsul yang harus digunakan karena tiap bahan mempunyai sifat kepadatan yang berbeda. Selain itu kondisi pasien juga mempengaruhi pemilihan ukuran kapsul yang digunakan. Kapasitas cangkang kapsul keras tergantung dari berat jenis bahan obat yang diisikan kedalamnya.

**Tabel 1. Kapasitas cangkang kapsul keras terhadap laktosa (Aulton,1990)**

No. kapsul	000	00	0	1	2	3	4	5
Isi (mg)	950	650	450	300	250	200	150	100

**Tabel 2. Kapasitas cangkang kapsul keras (Ansel H.C.,1992)**

Bahan Obat	No. Kapsul							
	000	00	0	1	2	3	4	5
Kuinin Sulfat (mg)	650	390	325	227	195	130	97	65
Na Bikarbonat (mg)	1430	975	715	510	390	325	260	130
Aspirin (mg)	1040	650	520	325	260	195	162	97

Peracikan sediaan kapsul meliputi tahapan mulai dari pengecilan ukuran partikel, pencampuran dan pembagian sediaan serbuk yang akan dimasukkan ke dalam cangkang kapsul (Ansel H.C.,1995). Sediaan kapsul banyak digunakan dalam masyarakat karena mempunyai keuntungan seperti mudah dalam pemakaian, mudah dibawa, dapat menutupi rasa dan bau tidak enak dari obat, bentuknya indah dan menarik, pelepasan obatnya lebih cepat daripada tablet atau pil, stabil dalam penyimpanan dan dosis obat dapat diatur secara individu sesuai dengan kebutuhan pasien (Lachman,L...1994)

### 2.3 Shelf-life

*Shelf life* adalah suatu periode tertentu dimana kualitas sediaan obat diharapkan tetap dalam batasan yang telah ditentukan berdasarkan persyaratan yang berlaku.

Penentuan *shelf-life* suatu sediaan obat diperlukan sebagai sumber informasi sampai batas waktu berapa lama sediaan obat dapat digunakan.

Mutu sediaan obat pada kemasan aslinya mempunyai *shelf-life* yang pendekatannya diberikan oleh si pembuat (pabrik), dan dengan memberikan syarat penyimpanan sediaan obat. Akan tetapi, perubahan sediaan obat dari kemasan asli ke kemasan lain, khususnya jika suatu sediaan obat dimodifikasi atau diencerkan akan mengurangi *shelf-life* secara bermakna.

Meskipun banyak pasien yang sudah mengerti apa yang dimaksud dengan waktu kedaluarsa, disini lebih disukai tetap memberikan informasi lagi yang lebih sederhana dan se jelas mungkin kepada pasien (Collett, 1990).

## 2.4 Laju Disolusi

Pada awal dekade 1950, disintegrasi merupakan faktor penentu dalam formulasi sediaan obat padat. Namun dalam perkembangannya, beberapa penelitian menunjukkan bahwa hasil uji disintegrasi seringkali tidak mempunyai korelasi dengan bioavailabilitas obat. Hal ini terutama untuk obat yang mempunyai kelarutan rendah dalam air. Meskipun demikian, uji disintegrasi secara tidak langsung mendorong perkembangan penelitian mengenai availabilitas sediaan obat padat (Shargel, 1993).

Dalam perkembangannya diketahui bahwa bila proses pelarutan suatu obat merupakan tahap penentu bagi proses absorpsi, maka terdapat hubungan yang erat antara laju disolusi dan bioavailabilitasnya. Adanya uji disolusi yang dicantumkan pada NF 13 dan USP 18 merupakan bukti dari pernyataan tersebut dan uji disolusi terdapat pada tujuh monografi, yaitu : tablet Hidroklorotiazid, Meproamat, nitrofurantoin, Prednison, Prednisolon, Sulfisoksazol dan Tolbutamid. Dua kemudian penerapan uji disolusi untuk sediaan padat berkembang menjadi 481 uji pada USP 22 (Swarbrick, 1991).

Laju disolusi dapat dijelaskan dengan persamaan Noyes - Whitney (Shargel, 1993; Martin, 1990) :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{kDA}{Vh} (C_s - C_t)$$

di mana :

$dC/dt$  = laju disolusi

$k$  = tetapan proporsionalita (tetapan pelarutan)

$D$  = koefisien difusi

$A$  = luas permukaan partikel yang kontak dengan larutan

$V$  = volume media pelarutan

$h$  = tebal lapisan film

$C_s$  = bahan obat terlarut

$C_t$  = bahan obat terlarut pada waktu  $t$

Laju disolusi ( $dC/dt$ ) merupakan jumlah bahan obat yang terlarut per satuan luas per waktu. Dari persamaan tersebut terlihat bahwa kinetika pelarutan dapat dipengaruhi oleh sifat fisiko-kimia obat, formulasi dan pelarut.

Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi antara lain :

a. Sifat fisika-kimia bahan obat, terdiri dari :

**- Pengecilan ukuran partikel**

Berdasarkan persamaan Noyes-Whitney, bila luas permukaan partikel obat yang kontak dengan media disolusi yang aqueous meningkat, maka laju disolusi akan meningkat secara proporsional. Pengecilan ukuran partikel seringkali dilakukan untuk meningkatkan luas permukaan partikel obat. Ternyata hal ini menunjukkan peningkatan laju atau jumlah obat terabsorpsi secara efektif, bila disolusi merupakan tahap yang menentukan laju proses absorpsi. Keadaan demikian dijumpai pada obat-obat yang sukar larut dalam air, seperti griseofulvin, spironolakton, turunan sulfonamida dll.

Pengecilan ukuran partikel sampai dengan ukuran tertentu dapat meningkatkan kelarutan bahan obat sesuai dengan persamaan Kelvin (Martin, 1990) :

$$\log \frac{S}{S_0} = \frac{2 \gamma V}{2,303 rRT}$$

di mana :

$S$  = kelarutan partikel yang lebih kecil

$S_o$  = kelarutan partikel yang lebih besar

$\gamma$  = tegangan permukaan partikel

$V$  = volume molar

$R$  = konstanta gas

$T$  = temperatur absolut

$r$  = jari-jari partikel yang lebih halus

Tetapi tidak semua pengecilan partikel dapat meningkatkan kelarutan karena partikel yang sangat kecil dapat timbul gaya elektrostatis sehingga partikel tersebut dapat beragregasi/beraglomerasi dan menjadi sulit terbasahi (Lachman, 1976).

#### ***- Bentuk kristal suatu obat***

Bahan obat dapat berbentuk amorf atau kristal. Obat-obat yang mempunyai lebih dari satu bentuk kristal dinamakan polimorfisme. Bentuk polimorf suatu obat umumnya mempunyai sifat fisika-kimia yang berbeda dengan bentuk stabil obat. Polimorf yang kurang stabil biasanya mempunyai kelarutan tinggi dalam air sehingga laju disolusinya lebih cepat daripada obat berbentuk kristal yang lebih stabil (Abdou, 1989).

#### ***- Bentuk hidrat atau solvat***

Beberapa obat dapat mengikat molekul pelarut pada saat proses pengkristalan sehingga membentuk solvat. Bila air sebagai pelarutnya maka bentuk solvat tersebut dinamakan hidrat. Kelarutan dan laju disolusi suatu obat yang mempunyai bentuk solvat berbeda secara bermakna dengan bentuk non solvat. Pada umumnya bentuk anhidrat suatu obat mempunyai kelarutan yang lebih besar dalam air daripada bentuk hidratnya. Seperti bentuk anhidrat ampisilin mempunyai laju disolusi lebih besar dan bioavailabilitas yang lebih baik daripada bentuk hidratnya (Abdou, 1989).

#### ***- Bentuk garam***

Laju disolusi dan absorpsi garam-garam monovalen dari obat asam lemah biasanya lebih cepat daripada asam atau basa bebas. Misalnya pada Na-barbiturat, salisilat dan bentuk garam dari obat asam lemah lain.

## b. Formulasi

Bahan-bahan tambahan, proses formulasi dan cara pembuatan dari sediaan obat padat dapat mempengaruhi pelepasan obat dalam cairan pencernaan serta memberikan pengaruh terhadap laju dan atau jumlah obat terabsorpsi. Bahan-bahan tambahan tersebut antara lain pengisi, pengikat, pemecah, pewarna, pelincir dan penyalut (Abdou, 1989).

Bahan tambahan dalam produk obat juga dapat mempengaruhi kinetika pelarutan obat dengan mengubah media tempat obat melarut atau bereaksi dengan obat itu sendiri. Sebagai contoh bahan tambahan seperti bahan penyuspensi menaikkan viskositas pembawa obat dan oleh karena itu menurunkan laju pelarutan obat dan suspensi. Bahan pelincir tablet seperti magnesium stearat dapat menolak air, dan bila digunakan dalam jumlah besar menurunkan pelarutan. Surfaktan dapat mempengaruhi laju pelarutan obat dengan suatu cara yang tidak dapat diprakirakan. Surfaktan pada konsentrasi rendah menurunkan tegangan permukaan dan menaikkan laju pelarutan obat, sedangkan pada konsentrasi yang lebih tinggi surfaktan cenderung membentuk "micelles" dengan obat, sehingga menurunkan laju pelarutan (Shargel, 1993).

## 2.4. Metode Uji Disolusi

USP XXIII/NF XVIII memberi beberapa metode resmi untuk melaksanakan uji pelarutan tablet dan kapsul. Pemilihan suatu metode tertentu untuk suatu obat biasanya ditentukan dalam monografi untuk suatu produk tertentu.

### *Metode "Rotating Basket"*

Metode "rotating basket" terdiri atas keranjang silindrik yang ditahan oleh tangkai motor. Keranjang menahan cuplikan dan berputar dalam suatu labu bulat yang berisi media pelarutan. Keseluruhan labu tercelup dalam suatu bak yang bersuhu konstan 37° C. Kecepatan berputar dan posisi keranjang harus memenuhi rangkaian syarat khusus dalam USP yang terakhir beredar.

### *Metode "Paddle"*

Metode "paddle" atau alat ke-2 terdiri atas suatu dayung yang dilapis khusus, yang berfungsi memperkecil turbulensi yang disebabkan oleh pengadukan. Dayung diikat secara vertikal ke suatu motor yang berputar dengan suatu kecepatan yang

terkendali. Tablet atau kapsul diletakkan dalam labu pelarutan yang beralas bulat yang juga berfungsi untuk memperkecil turbulensi dari media pelarutan. Alat ditempatkan dalam suatu bak air yang bersuhu konstan, seperti pada metode "rotating basket" dipertahankan pada 37° C. Posisi dan kesejajaran dayung ditetapkan dalam USP (Shargel, 1993).



### BAB III

#### METODE PENELITIAN

##### 3.1 Bahan-bahan Penelitian :

- Tablet Karbamazepin 200 mg            Generik
- Baku pembanding Karbamazepin    PT. Indofarma
- Cangkang kapsul no. 3                Bratako
- Metanol                                    p.a (E. Merck)
- Aseton                                      p.a (E. Merck)
- Natrium lauryl sulfat                  p.a (E. Merck)
- Kalium bikromat                        p.a (E. Merck)
- Kloroform                                p.a (E. Merck)
- Toluena                                    p.a (E. Merck)
- Asam sulfat                                p.a (E. Merck)
- Asam nitrat                                p.a (E. Merck)
- Etanol                                      p.a (E. Merck)
- Lempeng Silika gel G                  p.a (E. Merck)
- Aquadest                                  p.a (E. Merck)

##### 3.2 Alat-alat yang digunakan :

- Cary 50 Conc UV-Vis Spectrophotometer
- Erweka DT 700 Dissolution Tester
- Chyo Electronic Balance JP 160
- Millipore membran filter tipe HA ( diameter 13 mm ukuran pori 0.45 mikron )
- Chamber KLT
- Alat-alat gelas (labu ukur, pipet volume, beker gelas, gelas ukur dll.)
- Mortir dan stamper



### **3.3 Tahapan analisis :**

#### **3.3.1 Pengambilan sampel**

Sampel yang digunakan adalah produk tablet karbamazepin 200 mg generik batch terbaru yang beredar. Sampel yang diperoleh digerus sebanyak 100 tablet sampai halus, timbang satu per satu setara dengan 100 mg karbamazepin kemudian langsung dimasukkan kedalam cangkang kapsul nomor 3 (diperoleh 200 kapsul karbamazepin 100 mg). Sediaan kapsul karbamazepin 100 mg tersebut dimasukkan kemasan klip/kantong plastik dan disimpan pada suhu kamar pada kelembaban  $\pm 72\%$  selama satu bulan. Dari sediaan kapsul karbamazepin 100 mg tersebut dilakukan uji disolusi dan penetapan kadar pada hari-hari tertentu sesuai kebutuhan.

#### **3.3.2 Pemeriksaan kualitatif karbamazepin dalam tablet**

##### **3.3.2.1 Reaksi warna**

Pemeriksaan kualitatif karbamazepin dilakukan dengan mengamati hasil reaksi warna dari tablet karbamazepin.

Diambil sejumlah tablet karbamazepin yang beratnya setara dengan 200 mg karbamazepin, gerus sampai halus kemudian didihkan dengan 15 ml aseton saring selagi panas, cuci penyaring 2 kali, tiap kali dengan 5 ml aseton panas. Uapkan kumpulan filtrat hingga 5 ml, dinginkan hingga suhu  $0^{\circ}\text{C}$ . Cuci hablur dengan aseton keringkan dalam hampa udara pada suhu  $70^{\circ}\text{C}$  selama 30 menit, suhu lebur hablur  $\pm 191^{\circ}\text{C}$ . Kemudian panaskan hablur sebanyak 100 mg dengan 2 ml Asam Nitrat diatas penangas air selama 3 menit, akan terjadi merah jingga.

##### **3.3.2.2 Kromatografi lapis tipis**

Tablet karbamazepin yang telah digerus diambil sejumlah serbuk yang setara dengan 200 mg karbamazepin dan dikocok 3 kali, tiap kali dengan 10 ml kloroform. Saring sari kloroform. Uapkan kumpulan filtrat hingga kering, larutkan sisa dengan 10 ml kloroform. Lakukan KLT dengan KLT Silika gel G dan fasa gerak digunakan campuran 95 bagian volume toluene dan 5 bagian volume metanol. Angkat lempeng keringkan selama 15 menit, semprot dengan larutan Kalium bikromat 0,5 % b/v dalam campuran 1 bagian Asam sulfat dan 4 bagian volume air.

### 3.3.3 Pemeriksaan keseragaman bobot

Pemeriksaan keseragaman bobot dilakukan dengan cara menimbang 20 kapsul, dihitung bobot rata-rata tiap kapsul. Jika ditimbang satu per satu, tidak boleh lebih dari dua kapsul yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 10% dan tidak satu kapsul pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 20% (Farmakope Indonesia IV, 1995).

*Syarat* : Tidak lebih dari 2 kapsul mempunyai penyimpangan yang lebih besar dari angka presentase pada kolom A dan tidak boleh ada satu kapsul pun yang mempunyai penyimpangan lebih besar dari angka presentase pada kolom B.

**Tabel 3. Persyaratan keseragaman bobot (FI IV,1995)**

Bobot rata - rata	Penyimpangan terhadap bobot rata – rata	
	A	B
25 mg atau kurang	15 %	30 %
26 mg sampai 150 mg	10 %	20 %
151 mg sampai 300 mg	7,5 %	15 %
Lebih dari 300 mg	5 %	10 %

### 3.3.4 Pemeriksaan kadar karbamazepin dalam kapsul

#### *Pembuatan larutan baku induk karbamazepin*

Larutan baku induk karbamazepin dibuat 20,0 mg/L. Cara pembuatan : Ditimbang dengan teliti 100,0 mg karbamazepin, dilarutkan dengan metanol dan dipindahkan secara kuantitatif ke dalam labu ukur 100,0 ml. Metanol ditambahkan ke labu ukur sampai garis tanda. Kemudian larutan tersebut dipipet 5,0 ml dan dimasukkan labu ukur 250,0 ml. lalu ditambahkan larutan natrium lauryl sulfat 1% sampai garis tanda.

#### *Pembuatan larutan baku kerja karbamazepin*

Larutan baku kerja karbamazepin dibuat dengan cara mengencerkan larutan baku induk karbamazepin dalam larutan natrium lauryl sulfat 1% sehingga diperoleh larutan baku kerja dengan kadar 1,0 ; 2,0 ; 2,5; 3,0 ; 5,0 ; 6,0 ; 8,0 dan 10.0 mg/L.

#### *Penentuan panjang gelombang maksimum karbamazepin*

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan menggunakan larutan baku kerja 1,0 mg/L, lalu diamati dengan Cary 50 Conc UV-Vis Spectrophotometer pada

panjang gelombang 200 sampai 400 nm pada masing-masing konsentrasi dilakukan pengamatan nilai absorbansi terhadap panjang gelombang, sehingga panjang gelombang maksimum dapat diketahui.

#### ***Pembuatan kurva baku***

Pembuatan kurva baku dilakukan dengan menggunakan larutan baku kerja karbamazepin yang diamati absorbannya pada  $\lambda$  maksimum. Data yang diperoleh dibuat kurva absorbansi terhadap kadar. Untuk mengetahui adanya korelasi linier antara kadar dengan absorbansi karbamazepin dilakukan uji linieritas yang didapatkan dari perhitungan persamaan garis regresi. Bila  $r$  hitung lebih besar dari  $r$  tabel, maka ada korelasi linier antara kadar dengan absorbansi.

#### ***Penetapan kadar karbamazepin dalam kapsul***

Timbang berat kapsul karbamazepin sebanyak 10 kapsul kemudian hitung berat rata-rata, dikeluarkan isinya digerus sampai halus dan homogen. Timbang cangkang kapsul kosongnya dihitung berat rata-rata. Berat kapsul rata-rata dikurangi berat cangkang kapsul kosong rata-rata diperoleh berat bersih karbamazepin dalam kapsul yang setara dengan 100 mg karbamazepin. Timbang serbuk setara dengan 100 mg karbamazepin untuk dilarutkan dalam etanol sampai 100,0 ml, kemudian ambil 0.5 ml tambahkan larutan natrium lauryl sulfat 1% sampai 100,0 ml lalu diukur serapannya. (Farmakope Indonesia III, 1979).

Perhitungan kadar karbamazepin dalam kapsul (mg), mempergunakan persamaan garis :  $Y = 0,0944 X$

di mana :

$X$  = Konsentrasi karbamazepin dalam larutan uji ( $\mu\text{g}$  per mL)

$Y$  = Absorbansi larutan uji

### **3.3.5 Pemeriksaan laju disolusi karbamazepin**

Media disolusi : 950 ml air mengandung natrium lauryl sulfat 1%.

Alat tipe 2 : 75 rpm

Waktu : 60 menit

#### **Prosedur :**

Lakukan penetapan jumlah karbamazepin  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ , yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji jika perlu diencerkan dengan media disolusi dan

serapan larutan baku karbamazepin dengan media yang sama pada panjang gelombang maksimum  $\pm 224$  nm. (Catatan : dapat digunakan sejumlah methanol tidak lebih dari 1% dari jumlah volume akhir larutan baku untuk melarutkan karbamazepin).

Toleransi dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75 % (Q)  $C_{15}H_{12}N_2O$ , dari jumlah yang seharusnya (Farmakope Indonesia IV, 1995).

#### *Data*

Berdasarkan hasil penentuan laju disolusi kapsul karbamazepin, ditentukan parameter Q 60 menit (jumlah karbamazepin terlarut dalam waktu 60 menit). Kemudian untuk mengetahui kesesuaian antara laju disolusi kapsul dengan persyaratan yang tercantum pada Farmakope Indonesia edisi IV dan USP 23, dilakukan sesuai persyaratan berikut :

**Tabel 4. Tabel Penerimaan (FI IV, 1995)**

Tahap	Jumlah Yang diuji	Kriteria Penerimaan
S1	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari Q + 5%
S2	6	Rata-rata dari 12 unit (S1+ S2 ) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q dan tidak satu unit sediaan yang lebih kecil dari Q - 15%
S3	12	Rata-rata dari 24 unit (S1 + S2 + S3) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q, tidak lebih besar dari 2 unit Sediaan yang lebih kecil dari Q - 15% dan tidak satu lebih kecil dari Q - 25%

Keterangan :

Q : Jumlah zat aktif yang terlarut

S : Tahap

**BAB IV**  
**HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

**4.1 Pemeriksaan kualitatif karbamazepin dalam tablet**

**4.1.1 Pemeriksaan dengan reaksi warna**

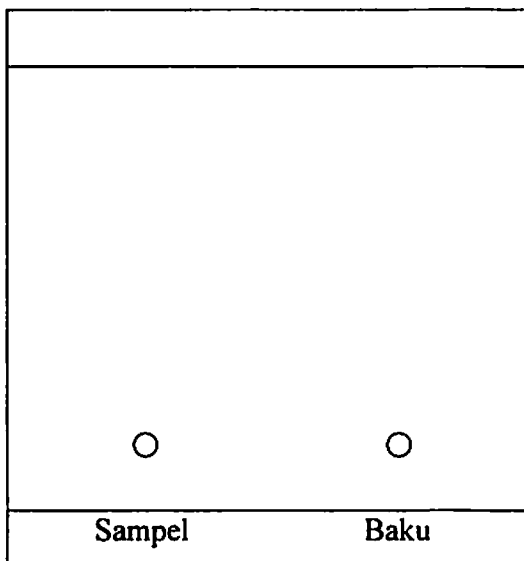
Hasil pemeriksaan kualitatif karbamazepin dengan pereaksi warna sebagai berikut :

**Tabel 5. Hasil pemeriksaan reaksi warna sampel karbamazepin**

	<b>Suhu lebur hablur</b>	<b>+ HNO<sub>3</sub> pekat</b>
<b>Sampel</b>	$\pm 191^{\circ} \text{C}$	<b>Merah Jingga</b>
<b>Baku</b>	$\pm 191^{\circ} \text{C}$	<b>Merah Jingga</b>
<b>Pustaka</b>	$\pm 191^{\circ} \text{C}$	<b>Merah Jingga</b>

Dari hasil pemeriksaan kualitatif dengan reaksi warna baik dengan HNO<sub>3</sub> pekat. semua produk diperoleh hasil warna merah jingga sesuai dengan standar karbamazepin yang digunakan.

**4.1.2 Pemeriksaan kromatografi lapisan tipis karbamazepin**



Gambar 1. Kromatogram karbamazepin dengan fase gerak toluene dan metanol (95:5)

**Tabel 6. Hasil pemeriksaan KLT karbamazepin**

Sediaan	Tinggi Noda	Rf	Larutan Kalium bikromat 0,5 % b/v
Sampel	1,3	0,16	Kuning kehijauan
Baku	1,3	0,16	Kuning kehijauan

Dari hasil pemeriksaan kualitatif dengan Kromatografi Lapis Tipis dengan fase diam silika gel 60 F 254 dan fase gerak toluene dan metanol (95:5), dengan penampakan noda sinar ultraviolet sampel menunjukkan warna ungu dengan Rf 0.16 sesuai dengan baku karbamazepin yang digunakan. Kemudian setelah lempeng dikeringkan selama 15 menit, disemprot dengan larutan Kalium bikromat 0,5 % b/v dalam campuran 1 bagian Asam sulfat dan 4 bagian volume air menghasilkan noda warna kuning kehijauan.

#### 4.2 Pemeriksaan keseragaman bobot

**Tabel 7. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot karbamazepin kapsul**

Replikasi	Bobot Kapsul (mg)	replikasi	Bobot Kapsul (mg)
1	207,5	11	207,6
2	205,2	12	206,3
3	207,1	13	204,5
4	207,5	14	208,2
5	208,8	15	207,3
6	206,7	16	204,4
7	206,5	17	206,9
8	205,9	18	204,7
9	208,1	19	208,4
10	205,7	20	205,8
Rata-rata = 206,66 mg			
SD = 1,29			

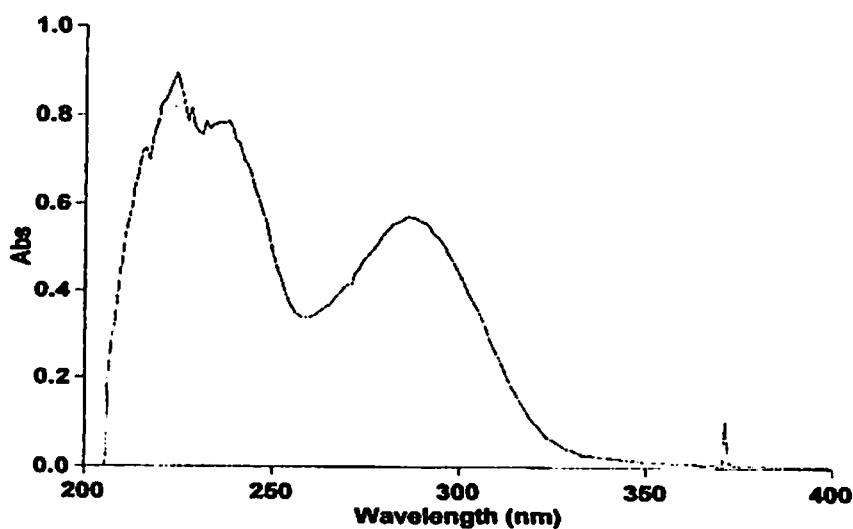
Dari hasil pemeriksaan keseragaman bobot seperti yang tertera pada tabel 7 semua kapsul telah memenuhi persyaratan yang tercantum dalam FI III dimana seluruh kapsul tidak menunjukkan penyimpangan dari batas A 7,5% dan B 15% dari persyaratan.

### 4.3 Pemeriksaan kadar karbamazepin dalam kapsul

#### 4.3.1 Penentuan panjang gelombang maksimum karbamazepin

Tabel 8. Hasil pengamatan  $\lambda$  maks karbamazepin

Panjang gelombang (nm)	Absorbansi
285,95	0,5709
224,07	0,8955



Gambar 2. Hasil pengamatan  $\lambda$  maks karbamazepin

Penentuan panjang gelombang maksimum karbamazepin dilakukan dengan melakukan *scanning* larutan baku kerja karbamazepin dalam media disolusi dengan konsentrasi 1.005 ppm pada panjang gelombang 200-400 nm dan diperoleh absorbansi

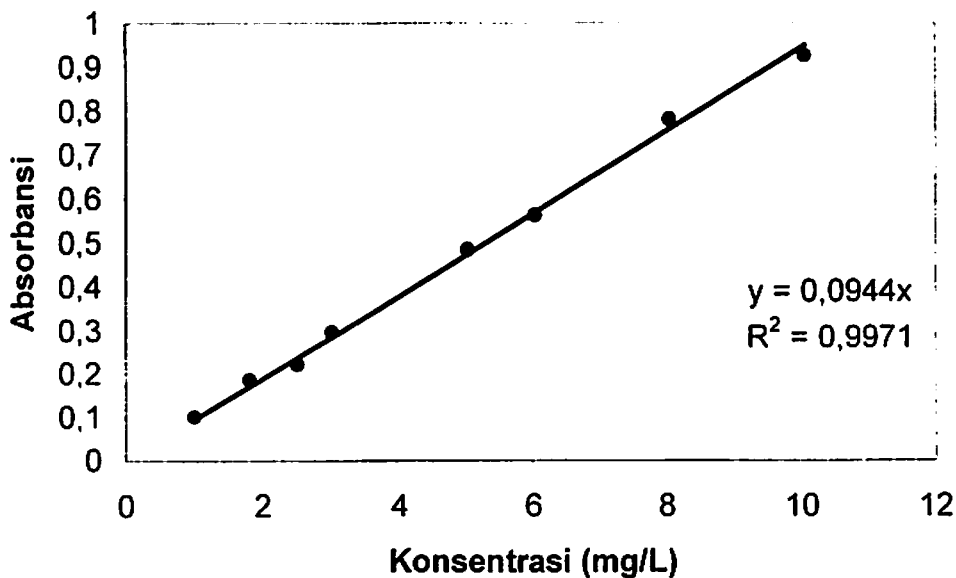


maksimum pada panjang gelombang 224,07 nm dan 285,95 (gambar 2). Untuk itu penentuan kadar karbamazepin dalam media disolusi digunakan panjang gelombang 224,07 nm karena pada puncak gelombang ini hanya terdapat satu titik saja, sehingga penetapan kadar pada panjang gelombang maksimum ini menjadi lebih akurat.

#### 4.3.2 Pembuatan Kurva Baku

Tabel 9. Hasil pengamatan absorban larutan baku karbamazepin dalam media disolusi pada panjang gelombang 224,07 nm.

Konsentrasi (mg/L)	Absorban
1,0050	0,1009
1,8090	0,1870
2,5125	0,2224
3,0150	0,2966
5,0250	0,4856
6,0300	0,5638
8,0400	0,7807
10,0500	0,9266



Gambar 3. Kurva baku larutan karbamazepin dalam media disolusi.

$$r \text{ hitung} = 0,9985$$

$$r \text{ tabel} = 0,834 \text{ pada } \alpha = 0,01 ; db = 6$$

$$\text{Persamaan garis : } y = 0,0944 x$$

Persamaan garis regresi yang dibuat menghasilkan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,9985 yang ternyata lebih besar dari harga  $r$  tabel (0,834) pada  $\alpha = 0,01$  ;  $db = 6$ . Dengan demikian persamaan garis regresi yang diperoleh dapat dinyatakan sebagai persamaan garis linier hubungan antara kadar karbamazepin dengan absorban. Hubungan yang linier ini dapat memenuhi hukum Beer-Lambert dan dapat digunakan sebagai kurva baku.

#### 4.3.3 Penetapan kadar karbamazepin dalam kapsul

Timbang berat kapsul karbamazepin sebanyak 10 kapsul kemudian hitung berat rata-rata, dikeluarkan isinya digerus sampai halus dan homogen.

**Tabel 10. Berat kapsul karbamazepin untuk penetapan kadar**

No	Berat kapsul (mg)	No	Berat kapsul (mg)
1	206,5	6	207,4
2	207,7	7	206,5
3	208,2	8	208,2
4	206,6	9	205,8
5	205,7	10	206,4
Rata-rata = 206,9 mg		SD = 0,92	

Berat 10 cangkang kapsul kosong = 513 mg, dengan rata-rata = 51,3 mg.

Berat bersih karbamazepin dalam kapsul yang setara dengan 100 mg karbamazepin adalah  $206,9 - 51,3 = 155,6$  mg. Timbang 155,6 mg sebanyak 2 kali masing-masing dilarutkan dalam etanol sampai 100,0 ml, kemudian ambil 0,5 ml tambahkan larutan natrium lauryl sulfat 1% sampai 100,0 ml lalu diukur serapannya.

**Tabel 11. Hasil pemeriksaan kadar kapsul karbamazepin**

Replikasi	Absorbansi	Kadar karbamazepin
I	0,4672	99,32 mg
II	0,4651	98,88 mg
Rata-rata = 99,10 mg SD = 0,31		

Dari hasil pemeriksaan kadar karbamazepin dalam kapsul karbamazepin dapat dilihat pada tabel 11, menunjukkan bahwa kadar karbamazepin 99,10 mg tiap kapsul telah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia, yaitu tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari kadar karbamazepin yang tertera pada etiket.

#### 4.3.4 Pemeriksaan laju disolusi kapsul karbamazepin

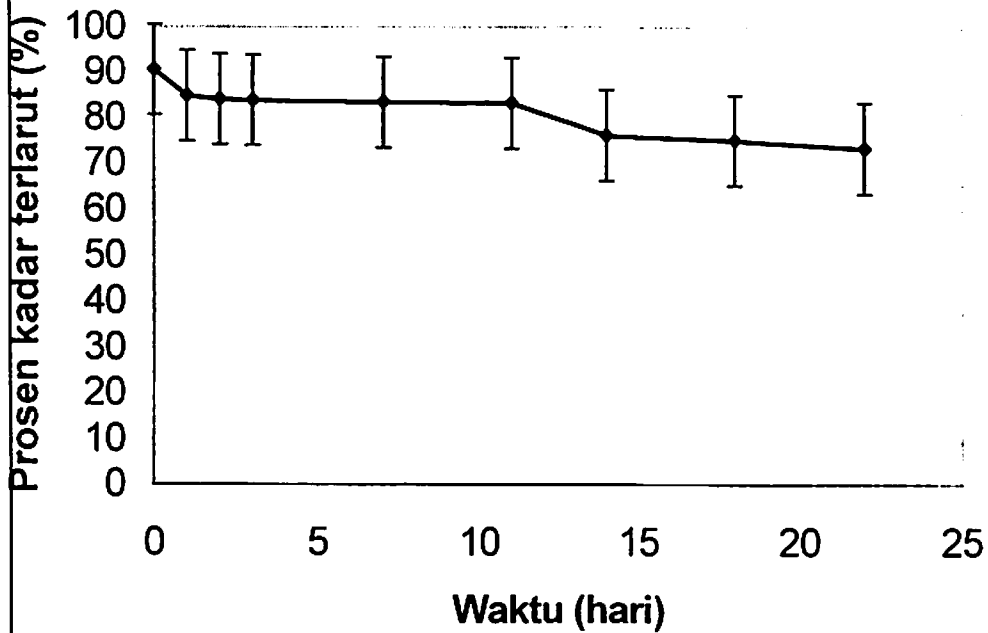
Dari hasil pemeriksaan laju disolusi setelah 60 menit (Q60) kapsul karbamazepin 100 mg hasil racikan diperoleh data sebagai berikut :

**Tabel 12. Absorbansi karbamazepin terlarut setelah satu jam**

Replikasi	Absorbansi hari ke								
	0	1	2	3	7	11	14	18	22
I	0,4379	0,4106	0,4010	0,4045	0,4040	0,3945	0,3738	0,3557	0,3586
II	0,4143	0,4136	0,3990	0,4025	0,4011	0,4024	0,3706	0,3660	0,3680
III	0,4223	0,4077	0,4071	0,3996	0,4033	0,4046	0,3717	0,3740	0,3576
IV	0,4446	0,4037	0,4051	0,4103	0,4014	0,4062	0,3675	0,3706	0,3588
V	0,4389	0,4075	0,4105	0,4064	0,4067	0,3975	0,3680	0,3670	0,3616
VI	0,4352	0,4067	0,4074	0,4010	0,3978	0,4032	0,3822	0,3726	0,3586
Faktor Koreksi (-0,057)	0,3762	0,3513	0,3480	0,3471	0,3454	0,3444	0,3153	0,3123	0,3035

Tabel 13. Kadar karbamazepin terlarut setelah satu jam

Replikasi	Kadar (mg) hari ke								
	0	1	2	3	7	11	14	18	22
I	91,19	84,65	82,35	83,19	83,07	80,80	75,84	71,51	72,20
II	85,54	85,37	81,87	82,71	82,38	82,69	75,07	73,97	74,45
III	87,45	83,96	83,81	82,02	82,90	83,21	75,34	75,89	71,96
IV	92,79	83,0	83,33	84,58	82,45	83,60	74,33	75,07	72,25
V	91,43	83,91	84,63	83,65	83,72	81,51	74,45	74,21	72,92
VI	90,54	83,72	83,88	82,35	81,59	82,88	77,85	75,55	72,20
Rata2	89,82	84,10	83,31	83,08	82,69	82,45	75,48	74,37	72,66
	± 2,75	± 0,82	± 1,03	± 0,94	± 0,72	± 1,07	± 1,29	± 1,58	± 0,93
%Kadar Terlarut	90,64	84,86	84,07	83,83	83,44	83,20	76,17	75,05	73,32



Gambar 4. Kurva prosen kadar terlarut karbamazepin setelah disolusi satu jam vs waktu.

Dari hasil uji disolusi (prosen terlarut dalam satu jam/Q60) kapsul karbamazepin 100 mg hasil racikan, diperoleh hasil seperti tercantum pada tabel 13 dan gambar 4 yang

menunjukkan bahwa terjadi penurunan disolusi sekitar 25% dari kadar awal setelah penyimpanan kurang lebih 21 hari ( $\pm$  3 minggu). Farmakope Indonesia IV menyatakan bahwa toleransi dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 75 % (Q)  $C_{15}H_{12}N_2O$ , dari jumlah yang tertera pada etiket, sehingga sediaan kapsul karbamazepin hasil racikan ini tidak memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia IV bila disimpan lebih dari 3 minggu.

Penurunan uji disolusi ini disebabkan oleh adanya faktor penggerusan tablet menjadi serbuk yang akan dimasukkan dalam kapsul, tingginya kelembaban udara kurang lebih 72%, dan lamanya waktu yang diperlukan pada saat peracikan sediaan kapsul kurang lebih 30 menit. Sehingga hal ini menyebabkan karbamazepin bereaksi dengan air yang ada di udara membentuk karbamazepin dihidrat yang menyebabkan kapsul racikan menjadi sangat keras dan menyebabkan laju disolusinya menjadi lambat sehingga efeknya menjadi berkurang.

Untuk menghindari terjadi formasi dihidrat karbamazepin yang sulit larut, perlu dilakukan upaya-upaya seperti meracik tablet karbamazepin menjadi kapsul pada tempat yang kelembabannya rendah dengan menggunakan *humidifier* pada tempat peracikan, meracik secepat mungkin untuk mengurangi kesempatan karbamazepin kontak dengan lembab udara dan menyimpan sediaan kapsul dengan pengering (serbuk silika gel). Di samping itu dapat juga disarankan kepada dokter penulis resep untuk meresepkan obatnya untuk kebutuhan maksimal tiga minggu (21 hari). Sehingga kita dapat memastikan bahwa pasien mendapatkan obatnya dengan mutu yang terjamin.

## BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 KESIMPULAN

Berdasarkan hasil uji disolusi sediaan kapsul karbamazepin 100 mg yang diracik pada suhu kamar dengan kelembaban  $\pm 72\%$  dan setelah disimpan selama 22 hari dapat disimpulkan bahwa *shelf-life* sediaan kapsul karbamazepin hasil racikan dari tablet karbamazepin ditinjau dari persyaratan disolusinya (%Q60) adalah kurang lebih 3 tiga minggu ( $\pm 21$  hari).

### 5.2. SARAN

1. Memberikan informasi kepada dokter untuk tidak meresepkan kapsul karbamazepin racikan terlalu banyak, cukup untuk maksimal tiga minggu.
2. Memberikan informasi kepada apoteker berkaitan dengan cara peracikan sediaan karbamazepin kapsul dari tablet karbamazepin
  - Jumlah obat yang diracik cukup untuk penggunaan tiga minggu, sisanya diberikan kopi resep.
  - Wadah sediaan kapsul karbamazepin diberikan pengering (silika gel).
  - Ruang peracikan dikurangi kelembabannya dengan diberikan *humidifier*.
  - Waktu peracikan sesingkat mungkin.
  - Konsultasikan ke dokter bila dosis obat setengah tablet cukup dibagi dengan tangan atau dengan gunting tidak perlu digerus.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, Hamed M., 1989 , *Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence*, mack publishing Company.
- Ansel, H.C.,1992. *Introduction to Pharmaceutical Dosage Form*, (terjemahan oleh Ibrahim, F), edisi keempat, Jakarta : Universitas Indonesia Press.
- Collett,D.M.,Aulton,M.E., 1990, *Pharmaceutical Practice*, First Edition, Churchill Livingstone Medical Division of Longman Group UK Ltd, Singapore.
- DEPKES RI, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Jakarta.
- DEPKES RI, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Jakarta.
- Dipiro, J.T,2002, *PHARMACOTHERAPY A Pathophysiologic Approach*, 5<sup>th</sup> Edition, McGraw-Hill Medical Publishing Division ,USA.
- DIRJEN POM DEPKES RI, 1989, *Informatorium Obat Generik*, Jakarta.
- Lachman, L., lieberman, H.A., Kanig, J.L., 1976, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2<sup>th</sup> edition ; Lea and Febiger, Phyladelphia.
- Lloyd Yee Young, Koda Kimble, 1995, *Applied Therapeutics : AHFS The Clinical Use of Drug 6<sup>th</sup> Edition*, Applied Therapeutics, Inc., Vancouver,WA.
- Martin A., Swarbrick J., Cammarata A., 1990, *Physical Pharmacy*, 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia, Lea & Febiger .
- McEvoy. GK.. . 2002, *AHFS Drug Information*. American Society of Health System Pharmacist,Inc., Bethesda.
- Reynold. J.E.F. ed. 1993, *Martindale the Extra Pharmacopoeia*, 30<sup>th</sup> edition : The Pharmaceutical press. London.
- Riley. M.R.. 2001 Edition, *Drug Facts and Comparisons*. J.B. Lippincott Company. USA. St. Louis, Missouri.
- Schott H. Ph D., 1995, *Colloidal Dispersions*, in : Remington : The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> edition, volume 1. Easton. Pennsylvania. Mack. publishing Company .
- Setiawati A., Zunilda SB dan F.D. Suyatna, 1995, *Pengantar Farmakologi*. ed. Farmakologi dan Terapi, edisi ke-4, Jakarta, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia : 2

Shargel L and B.C. Yu Andrew, 1993, *Applied Biopharmaceutic and pharmacokinetics*, 3<sup>th</sup> edition, Connecticut, Appleton & Lange Simon & Schuster Bussiness and Professional group.

Swarbrick James, Boylan James C, 1991, *Encyclopedia of pharmaceutical Technology*, Volume 4, New york. Basel. Hongkong, Marcel Dekker Inc.

United States Pharmacopoeial Convention, 1995, *The United States Pharmacopoeia*, 23<sup>rd</sup> revision, *The National Formulary*, 18<sup>th</sup> edition, Rockville, United States Pharmacopoeial Convention Inc. : lv-lvi, 1083-1084, 2053



## LAMPIRAN



## SERTIFIKAT ANALISIS

Nama bahan : Carbamazepin, *working standard*  
 No. kontrol : 06.067.B10  
 No. bets/lot bahan : JZ 05121332  
 Produsen : Zhejiang Jiuzhou - China  
 Daluwarsa : Juli 2007

Parameter Pengujian	Satuan	Hasil Pemeriksaan	Persyaratan
Pemerian	-	Sesuai	Serbuk putih sampai hampir putih
Identifikasi	-	Positif	Positif
Susut pengeringan	%	0	Maks 0.5
Sisa pemijaran	%	0	Maks 0.1
Keasaman	ml	Sesuai	Maks 1.0
Kebasaan	ml	Sesuai	Maks 1.0
Klorida	%	Sesuai	Maks 0.014
Logam berat	bpj	Sesuai	Maks 10
Kemurnian kromatografi			
- Cemaran tunggal	%	0.043	Maks 0.2
- Cemaran total	%	0.115	Maks 0.5
Kadar	%	100.34	98.0 - 102.0
<b>Kesimpulan Memenuhi syarat sebagai <i>working standard</i></b>			

Bekasi, 21 Juli 2006

**Dra. Hendrastuti**  
 Manajer Pemastian Mutu

**PT INDOFARMA, Tbk**

Commercial Office :

Jl. Tambak No 2, Manggiran, Jakarta 10320

Phone : (021) 85908349

Fax : (021) 8517223

Head Office / Factory :

Jl. Indofarma No 1, Cikarang Barat 17530, Jawa Barat, P.O. Box : 4111/JKT 10041, INDONESIA

Phone : (021) 88323971 (8 Lines), 88323975, Fax : 88323972/73

E-mail : general@indofarmagroup.com, http : WWW.indofarmagroup.com

*Pilihan rasional untuk sehat*

**SGS**  
**ISO 9001**  
 Certificate ID03-0102





