

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman JUDUL	i
Halaman PENGESAHAN	ii
PANITIA PENGUJI	iii
DAFTAR ISI	iv
PRAKATA	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
INTISARI	xv
ABSTRACT	xvi
KATA MUTIARA	xvii
BAB I PENGANTAR	1
1.1 LATAR BELAKANG	1
1.2 RUMUSAN MASALAH	6
1.3 TUJUAN PENELITIAN	7
1.4 MANFAAT PENELITIAN	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 TINJAUAN TENTANG SIFAT FISIKOKIMIA	9
2.1.1 Tinjauan Tentang Kelarutan	10
2.1.1.1 Tinjauan Tentang <i>Prodrug</i>	15
2.1.2 Tinjauan Tentang Disolusi	19
2.1.2 Tinjauan Tentang Koefisien Partisi	22
2.2 TINJAUAN TENTANG BIOAVAILABILITAS	23
2.3 TINJAUAN TENTANG KARBAMAZEPIN	31
2.4 TINJAUAN TENTANG ASAM AMINO	38
2.5 TINJAUAN TENTANG PEMBENTUKAN <i>PRODRUG</i>	40

BAB III KONSEP ILMIAH DAN HIPOTESIS	42
3.1 KONSEP ILMIAH	42
3.2 HIPOTESIS PENELITIAN	44
BAB IV METODE PENELITIAN	47
4.1 JENIS DAN RANCANGAN PENELITIAN	47
4.2 PENELITIAN TAHAP I PEMBENTUKAN <i>PRODRUG</i>	47
4.2.1 Bahan Penelitian	47
4.2.2 Alat Penelitian	47
4.2.3 Lokasi Penelitian	48
4.2.4 Prosedur Kerja	49
4.3 PENELITIAN TAHAP II KARAKTERISASI SIFAT FISIKOKIMIA	50
4.3.1 Variabel Penelitian	50
4.3.2 Definisi Operasional	51
4.3.3 Bahan Penelitian	51
4.3.4 Alat Penelitian	51
4.3.5 Lokasi Penelitian	51
4.3.6 Prosedur	52
4.4 PENELITIAN TAHAP III UJI BIOAVAILABILITAS	53
4.4.1 Variabel Penelitian	53
4.4.2 Definisi Operasional	54
4.4.3 Bahan Penelitian	54
4.4.4 Alat Penelitian	54
4.4.5 Lokasi Penelitian	54
4.4.6 Prosedur	54
4.5 Analisis Data	57
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	59
5.1 PEMBENTUKAN SENYAWA <i>PRODRUG</i>	59
5.1.1 Identifikasi Karbamazepin Bahan Penelitian	59
5.1.2 Hasil Senyawa <i>Prodrug</i> Karbamazepin	61

5.1.3 Uji Kemurnian dengan KLT	65
5.1.4 Identifikasi Senyawa <i>Prodrug</i>	66
5.2 KARAKTERISASI SIFAT FISIKOKIMIA	69
5.2.1 Karakterisasi Senyawa <i>Prodrug</i> dengan DTA	69
5.2.2 Karakterisasi Senyawa <i>Prodrug</i> dengan PXRD	71
5.2.3 Karakterisasi Senyawa <i>Prodrug</i> dengan Mikroskop	73
5.2.4 Kelarutan	74
5.2.5 Disolusi	88
5.2.6 Koefisien Partisi	98
5.3 BIOAVAILABILITAS	100
5.4 HAL BARU DALAM PENELITIAN	119
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	120
DAFTAR PUSTAKA	122

PRAKATA

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala Kasih Karunia, Hikmat, Bimbingan dan PertolonganNya, sehingga disertasi dengan judul "**Pembentukan Prodrug Karamazepin-Asam Amino Sebagai Upaya Memperbaiki Sifat Fisikokimia dan Bioavailabilitas Karbamazepin**" dapat diselesaikan dengan baik. Sebagian hasil penelitian ini telah dipublikasikan pada *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutics Sciences* Vol 6 issue 1, 2014 dengan judul "*Solubility and Dissolution Study of Physical Mixture of Carbamazepine and Amino Acids*".

Disertasi ini dapat diselesaikan berkat dukungan berbagai pihak, oleh karenanya pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Prof. Dr. Tutuk Budiati, Apt., M.S. selaku promotor yang telah berkenan meluangkan waktu untuk membimbing, mengarahkan, mendorong, memberikan nasihat dan semangat dalam menyelesaikan disertasi. Dari beliau, penulis belajar tentang ketelitian, kedisiplinan, keuletan dan berpikir kritis dalam menghadapi setiap persoalan.
2. Prof. Dr. Suwaldi Martodihardjo, Apt., M.Sc. selaku kopromotor, beliau juga pembimbing tesis penulis ketika menyelesaikan pendidikan S2 di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada yang telah berkenan memberikan bimbingan, arahan, dorongan dan nasehat yang tiada putusnya untuk senantiasa memperluas wawasan dan semangat dalam menyelesaikan disertasi. Dari beliau, penulis belajar tentang ketelitian, berpikir komprehensif, kerendahan hati dan kesabaran dalam menghadapi masalah.
3. Dr. Achmad Radjaram, Apt., Dra. Esti Hendradi, Apt., M.Si., Ph.D., Prof. Dr. Purwanto., Apt., Junaidi Khotib, S.Si., Apt., M.Kes., Ph.D., Dr. Alfinda Novi Kristanti, DEA, Dr. Fahimah Martak, M.Si., Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes., Prof. Dr. rer. nat. M. Yuwono, Apt., M.S., dan Dr. Dwi Setyawan, S.Si., Apt., M.Si. selaku penguji ujian kualifikasi, ujian proposal, ujian kelayakan dan ujian tertutup yang telah memberikan masukan, saran dan koreksi untuk perbaikan naskah disertasi ini.
4. Dirjen Pendidikan Tinggi Republik Indonesia yang telah memberikan bantuan beasiswa BPPS yang sangat bermanfaat dalam penyelesaian pendidikan Doktor ini dan bantuan dana Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi melalui BOPTN Universitas Airlangga Tahun Anggaran 2012-2014.
5. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. H. Fasich, Apt., Direktur Pascasarjana Universitas Airlangga, Prof. Dr. Hj. Sri Hajati, SH, M.S, Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga, Prof. Win Darmanto, Ph.D., Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Dr. Umi Athiyah, Apt., M.S., Ketua Program Studi S3 MIPA Prof. Dr. Ir. Suhariningsih yang kemudian digantikan oleh Prof. Dr. Bambang Irawan, M.Sc. yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas bagi penulis untuk menempuh pendidikan program Doktor.
6. Dra. Esti Hendradi, Apt., M.Si, Ph.D., selaku Ketua Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah mengizinkan, mendorong, mendukung dan memberi semangat penulis untuk mengikuti program S3.

7. Para staf pengajar program S3 MIPA Universitas Airlangga, Prof. Dr. I Gde Nyoman Astika, Apt., Prof. Dr. Ir. Suhariningsih, Prof. Dr. Muhammad Zainuddin, Apt., Dr. dr. Widodo J. Pudjirahardjo, M.S., MPH, Prof. Win Darmanto Ph.D., Prof. Dr. Ni Nyoman Tri Puspaningsih, M.Si., Prof. Dr. rer. nat Moch. Yuwono, Apt., M.S., Prof. Dr. Amiruddin Prawita, Apt., Prof. Dr. Sudjarwo, Apt., M.S., Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes, Dr. A. Radjaram, Apt., Prof. Dr. Suwaldi Martodihardjo, Apt., M.Sc, Prof. Dr. Siswandono, Apt., Dra. Esti Hendradi, Apt., M.Si., Ph.D, Junaidi Khotib, S.Si, Apt., M.Kes., Ph.D., Drs. Marcellino Rudyanto, Apt., M.Si., Ph.D., yang telah memberikan ilmu dan wawasan yang berharga kepada penulis dalam mengikuti pendidikan program Doktor.
8. Drs. Marcellino Rudyanto, Apt., M.Si, Ph.D., selaku Ketua Departemen Kimia Farmasi, Dr. Budi Suprapti, Apt., M.Si., selaku Ketua Departemen Farmasi Klinik, Prof. Dr. Sukardiman, M.S, Apt., selaku Ketua Departemen Farmakognosi dan Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas dukungan fasilitas dalam mengerjakan penelitian disertasi ini.
9. Sejawat Dra. Emy Cholida, Apt, M.H. dan PT Mersifarma Tirmaku Mercusana Indonesia yang telah membantu pengadaan bahan Karbamazepin.
10. Teman-teman S3 MIPA Universitas Airlangga angkatan 2009, Dr. Isnani Darti, Dr. Agus Abdul Gani, Dr. drh. Benjamin Christofel Tehupuring, Dr. Ir. Eny Zulaeka, Dr. A.A. Istri Ratnadewi, Dr. Lanny Hartanti, Dr. Choirul Imron, Dr. Ir. Poppy Hardjo, , Dr. Akas Yekti Pulihasih, M.Si, Dr. Noor Hidajat, M.Si, Ir. Achmad Djunaidi, M.P, Dra. Wahyu Hidayatiningsih, M.Si. dan teristimewa sejawat Dr. Aniek Setiya Budiatin, Apt., M.Si., atas kerjasama dan dukungan selama menempuh pendidikan program Doktor.
11. Sejawat di Departemen Farmasetika, Drs. Bambang Widjaja, Apt., M.S., Dr. Dwi Setyawan, S.Si, Apt., M.Si, Dr. A. Radjaram, Apt., Dra. Retno Sari, Apt., M.Sc, Drs. Sugiyartono, Apt., M.S., M. Agus Sjamsyur R., S.Si, Apt., M.Si, Dini Retnowati, S.Farm., Dr. rer. nat M.L Ardhani, S.Si., M. Pharm, Helmy Yusuf, S.Si., Apt., M.Sc, PhD., Abhimata Pramanandana, S.Farm., Apt. yang dengan senang hati telah mendukung penulis dan menjadi teman diskusi dalam penyelesaian disertasi.
12. Dr. Juni Ekowati, Apt., M.Si, Dr. Riesta Primaharinastiti, S.Si., Apt., M.Si., Dra. Suzana, Apt., M.Si, Melanny Ika S., Apt., M.PharmSc, Kholis Amalia N., S.Farm., Apt., dari Departemen Kimia Farmasi yang telah mendukung dan memberi semangat dalam mengerjakan penelitian ini. Drs. Didik Hasmono, Apt., M.S., dari Departemen Farmasi Klinis yang telah membantu penulis dalam mengolah data *in vivo*.
13. Sdr. Harmono, Sdri. Dyah Nawangwulan, dan Sdr. Suprijono, Laboran Departemen Farmasetika Sdr. Kusaeri, Sdr.Sunar, dan Sdr.Yanto, Laboran Departemen Kimia Farmasi, Sdr. Mursyid, Sdr.Vendra dan Sdr. Ari, Laboran Departemen Farmasi Klinis, Sdr. Eko dan Sdr. Lismo Laboran Farmakognosi dan Fitokimia serta mahasiswa penulis yang kekasih Veronika Gratia dan Hana Sofia yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian disertasi.

14. Kedua orangtua penulis, Bp. Ismoeljono B.A. dan Ibu Atikah B.Sc, yang telah membesarkan dengan penuh kasih sayang dan mendidik dalam pengenalan takut akan Tuhan serta selalu mendoakan penulis tanpa berkeputusan. Kedua mertua Bp. (alm) Soeparno dan Ibu (alm) Soenarihati, yang telah memberikan dukungan dan kasih sayang dalam menjalani kehidupan.
15. Terima kasih tak terhingga kepada suami terkasih Dr. Kris Nugroho, M.A., yang telah setia mendukung dengan segenap pengorbanan dan kasih sayang serta doa yang senantiasa dipanjatkan, anak-anak terkasih Andre Bayu Nugroho dan Eunike Mustika Nugroho atas segala pengertian, pengorbanan dan kasih sayang yang telah diberikan selama penulis menunaikan tugas belajar.
16. Saudara dan saudara ipar terkasih, keluarga Dr. Heri Suroto, dr., SPOT (K)/drg. Isdiah Primawati, keluarga dr. Pria Istjahja Utama, Sp. PD./Dr. Damayanti Tinduh, dr., Sp. KFR., keluarga Dipl. Inf. Jesaya Widhia Nugraha/dr. Kartika Ishartadiati, M.Kes. beserta segenap keponakan yang telah mendukung dalam doa dan perhatian yang tak pernah surut selama penulis menyelesaikan program Doktor.
17. Segenap pihak yang telah membantu penelitian disertasi yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu dengan tidak mengurangi rasa hormat, penulis sampaikan terima kasih.

Akhirnya semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi kemajuan dan pengembangan ilmu farmasi, saran dan masukkan bagi kesempurnaan penelitian ini, penulis sambut dengan tangan terbuka. Kiranya Kasih Karunia Tuhan menyertai kita sekalian.

Maret 2015

Penulis

DAFTAR GAMBAR

		Hal
Gambar 1.1	Macam-macam NH asam	4
Gambar 2.1	Tahapan proses melarut	11
Gambar 2.2	Ilustrasi konsep prodrug	15
Gambar 2.3	Ilustrasi sederhana mewakili konsep prodrug	16
Gambar 2.4	Prodrug yang larut dalam cairan saluran cerna	18
Gambar 2.5	Skema disolusi dari permukaan partikel	20
Gambar 2.6	Proses absorpsi suatu obat	23
Gambar 2.7	Model membran plasma <i>fluid mosaic</i>	26
Gambar 2.8	Kurva kadar obat-waktu pemberian per oral	29
Gambar 2.9	Struktur molekul karbamazepin	32
Gambar 2.10	Morfologi kristal karbamazepin bentuk I, III, dan IV	35
Gambar 2.11	Gambar mikroskop cahaya morfologi KBZ III, I dan DH	35
Gambar 2.12	Struktur molekul glisin, alanin, dan lisin	39
Gambar 3.1	Kerangka konseptual penelitian	45
Gambar 4.1	Skema tahapan penelitian	48
Gambar 5.1	Struktur molekul senyawa awal dan senyawa <i>prodrug</i>	62
Gambar 5.2	Mekanisme Reaksi Tahap I	63
Gambar 5.3	Mekanisme Reaksi Tahap II	64
Gambar 5.4	Termogram DTA senyawa KBZ dan senyawa <i>prodrug</i>	70
Gambar 5.5	Difraktogram PXRD senyawa hasil sintesis	72
Gambar 5.6	Mikrofoto senyawa KBZ dan senyawa prodrug	74
Gambar 5.7	Histogram kelarutan senyawa KBZ, CF dan <i>prodrug</i>	76
Gambar 5.8	Spektra FTIR KBZ dan senyawa <i>prodrug</i>	78
Gambar 5.9	Ilustrasi jaringan ikatan Hidrogen karbamazepin dihidrat	82
Gambar 5.10	Termogram DTA karbamazepin dan campuran fisik	83
Gambar 5.11	Termogram DTA KBZ dan CF terpapar media air	83
Gambar 5.12	Spektra FTIR KBZ dan CF	85
Gambar 5.13	Spektra FTIR KBZ dan CF terpapar media air	85
Gambar 5.14	Mikrofoto KBZ dan CF terpapar media air	87

Gambar 5.15	Profil Disolusi KBZ, CF dan senyawa <i>prodrug</i>	90
Gambar 5.16	Profil disolusi KBZ dengan senyawa <i>prodrug</i>	91
Gambar 5.17	Profil disolusi KBZ dengan CF	91
Gambar 5.18	Histogram log P KBZ dan senyawa <i>prodrug</i>	98
Gambar 5.19	Profil bioavailabilitas KBZ, CF dan senyawa <i>prodrug</i>	104
Gambar 5.20	Profil bioavailabilitas KBZ dengan senyawa <i>prodrug</i>	106
Gambar 5.21	Profil bioavailabilitas KBZ dengan CF	106
Gambar 5.22	Skema model kompartemen obat dalam tubuh	108



DAFTAR TABEL

		Hal
Tabel 2.1	Sifat-sifat fisikokimia senyawa obat	9
Tabel 2.2	Definisi kelarutan	10
Tabel 2.3	Sistem pembagian biofarmasetika obat	24
Tabel 2.4	Tatanama bentuk polimorf karbamazepin	34
Tabel 2.5	Profil farmakokinetika karbamazepin dalam keadaan puasa	37
Tabel 5.1	Identifikasi bahan penelitian karbamazepin	59
Tabel 5.2	Organoleptis senyawa <i>prodrug</i>	65
Tabel 5.3	Nilai Rf senyawa karbamazepin dan senyawa <i>prodrug</i>	65
Tabel 5.4	Karakteristik spektra UV, FTIR, NMR senyawa PD-KBZ-GLI	66
Tabel 5.5	Karakteristik spektra UV, FTIR, NMR senyawa PD-KBZ-ALA	67
Tabel 5.6	Karakteristik spektra UV, FTIR, NMR senyawa PDKBZ-LIS	68
Tabel 5.7	Titik lebur senyawa <i>prodrug</i> dan campuran fisik	69
Tabel 5.8	Karakteristik difraktogram karbamazepin dan senyawa <i>prodrug</i>	72
Tabel 5.9	Anova Kelarutan	77
Tabel 5.10	Perbandingan prediksi kelarutan dengan hasil penelitian	80
Tabel 5.11	Termogram DTA KBZ, CF dan CF terpapar media air.....	84
Tabel 5.12	Spektra FTIR KBZ, CF dan CF terpapar media air	86
Tabel 5.13	Anova Disolusi	94
Tabel 5.14	Harga k disolusi	96
Tabel 5.15	Persentase KBZ terlarut 30' dan AUC ₃₀	97
Tabel 5.16	Anova nilai log koefisien partisi	99
Tabel 5.17	Nilai k_a	111
Tabel 5.18	Nilai k_{el}	113
Tabel 5.19	Perhitungan k_a , k_{el} , dan t_{maks}	113
Tabel 5.20	Parameter farmakokinetika	114
Tabel 5.21	Uji Kruskal-Wallis C_{maks}	115
Tabel 5.22	Uji Kruskal-Wallis C_{2jam}	115
Tabel 5.23	Uji Mann-Whitney C_{2jam}	116

DAFTAR LAMPIRAN

		Hal
Lampiran 1	Sertifikat Analisis Karbamazepin	129
Lampiran 2	Identifikasi Senyawa Awal Karbamazepin	130
Lampiran 3	Termogram DTA Senyawa <i>Prodrug</i>	132
Lampiran 4	Spektra UV Senyawa <i>Prodrug</i>	133
Lampiran 5	Spektra FTIR Senyawa <i>Prodrug</i>	134
Lampiran 6	Spektra NMR Senyawa <i>Prodrug</i>	136
Lampiran 7	Difraktogram PXRD Senyawa <i>Prodrug</i>	142
Lampiran 8	Kurva Baku Senyawa Karbamazepin	144
Lampiran 9	Kurva Baku Senyawa <i>Prodrug</i>	145
Lampiran 10	Data Uji Kelarutan	148
Lampiran 11	Anova Uji Kelarutan	151
Lampiran 12	Data Uji Disolusi	153
Lampiran 13	Konstante Laju Disolusi	156
Lampiran 14	Anova Uji Disolusi	157
Lampiran 15	Data Uji Koefisien Partisi	159
Lampiran 16	Anova Uji Koefisien Partisi	162
Lampiran 17	Sertifikat Uji Etik	164
Lampiran 18	Validasi Metode HPLC	165
Lampiran 19	Data Uji Bioavailabilitas	171
Lampiran 20	Ui Kruskal-Wallis C_{maks} dan $C_{2 jam}$	175
Lampiran 21	Daftar Riwayat Hidup	177

DAFTAR SINGKATAN

AA	= asam amino
ALA	= alanin
AUC	= <i>area under curve</i>
BCS	= <i>biopharmaceutical classification system</i>
Boc	= t-butoksikarbonil
CF	= campuran fisik
DAD	= <i>diode array detector</i>
GLI	= glisin
DIC	= diisopropilkarbodiimida
DTA	= <i>differential thermal analysis</i>
DIU	= diisopropilurea
HPLC	= <i>high pressure liquid chromatography</i>
FTIR	= <i>fourier transform infra red</i>
k_{el}	= konstante laju eliminasi
k_a	= konstante laju absorpsi
k_{dis}	= konstante laju disolusi
KBZ-AA-1	= campuran fisik karbamazepin asam amino
KBZ-AA-2	= senyawa <i>prodrug</i> karbamazepin asam amino
KBZ-DH	= karbamazepin dihidrat
KLT	= kromatografi lapisan tipis
KV	= koefisien variasi
LIS	= lisin
LOD	= <i>limit of detection</i>
LOQ	= <i>limit of quantitation</i>
MMC	= <i>migrating motor complex</i>
P	= koefisien partisi
p	= nilai <i>significant</i>
PD	= <i>prodrug</i>
PXRD	= <i>powder X-ray diffraction</i>
r	= koefisien korelasi
Rf	= <i>retardation factor</i>
Rs	= resolusi
Rt	= <i>retention time</i>
SD	= <i>standard deviation</i>
SE	= <i>standard error</i>
SR	= <i>sustained-release</i>
UV	= <i>ultra violet</i>

PEMBENTUKAN *PRODRUG* KARBAMAZEPIN-ASAM AMINO SEBAGAI UPAYA PENINGKATAN SIFAT FISIKOKIMIA DAN BIOAVAILABILITAS KARBAMAZEPIN

Dewi Isadiartuti

INTISARI

Karbamazepin (KBZ) merupakan obat antiepilepsi lini pertama, termasuk BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II mempunyai permeabilitas melewati membran tinggi dan kelarutan dalam air rendah. Kelarutan KBZ dalam air rendah, sehingga disolusi merupakan tahap penentu kecepatan absorpsi dan bioavailabilitasnya tidak menentu ketika digunakan secara oral. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kelarutan KBZ melalui pembentukan senyawa *prodrug* dengan gugus *promoeity* asam amino glisin (GLI), alanin (ALA) dan lisin (LIS), sehingga dapat memperbaiki bioavailabilitasnya ketika digunakan secara oral. Pembentukan senyawa *prodrug* PD-KBZ-GLI, PD-KBZ-ALA, dan PDKBZ-LIS dilakukan dengan menambahkan diisopropilkarbodiimida (DIC) dan direaksikan pada suhu 0 °C.

Hasil identifikasi dengan DTA, FTIR, dan NMR menunjukkan senyawa *prodrug* PD-KBZ-GLI, PD-KBZ-ALA, dan PD-KBZ-LIS telah terbentuk. Karakterisasi fisikokimia senyawa *prodrug* dengan DTA, PXRD, dan mikroskop optik menunjukkan senyawa *prodrug* memiliki karakteristik yang berbeda dibandingkan senyawa awal KBZ. Titik lebur senyawa *prodrug* sebesar 179,6, - 188,8 °C lebih rendah daripada senyawa KBZ sebesar 192,6 °C. Kelarutan senyawa *prodrug* dalam media air suling (pH 6,8 ± 0,05 dan suhu 37 ± 0,5 °C) meningkat sebesar 533,44 - 748,38 µg/mL dari senyawa KBZ sebesar 278,62 µg/mL. Efisiensi disolusi dalam 30 menit (ED₃₀) KBZ meningkat dari 13,69 % untuk KBZ menjadi sebesar 37,90 - 64,27 %. Senyawa *prodrug* memiliki harga log koefisien partisi (log P) dalam pelarut oktanol/air (suhu 37 ± 0,5°C) sebesar 1,13 - 1,89, dan nilai tersebut lebih kecil dibandingkan log P senyawa KBZ sebesar 2,41. Uji bioavailabilitas terhadap kelinci jantan jenis *New Zealand* menunjukkan senyawa *prodrug* mampu mempersingkat t_{maks} dari senyawa KBZ sebesar 6,14 jam menjadi sebesar 1,63 - 2,77 jam, senyawa *prodrug* PD-KBZ-ALA dan PD-KBZ-LIS menunjukkan peningkatan kadar maksimal (C_{maks}) KBZ dalam plasma darah dari 2,56 µg/mL pada senyawa KBZ menjadi berturut-turut sebesar 4,38 dan 6,75 µg/mL serta senyawa *prodrug* PD-KBZ-ALA dan PD-KBZ-LIS juga menunjukkan peningkatan AUC₀₋₁₂ dari senyawa KBZ sebesar 20,59 µg jam/mL menjadi berturut-turut sebesar 21,99 dan 34,48 µg jam/mL.

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pembentukan senyawa *prodrug* karbamazepin-asam amino dengan gugus *promoeity* GLI, ALA atau LIS dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi KBZ, serta menurunkan nilai log koefisien partisinya. Pembentukan senyawa *prodrug* PD-KBZ-ALA dan PD-KBZ-LIS dapat memperbaiki bioavailabilitas KBZ. Senyawa PD-KBZ-LIS merupakan senyawa *prodrug* terpilih untuk dikembangkan sebagai bahan baku alternatif yang mampu memperbaiki kelarutan dan bioavailabilitas KBZ. Pemilihan gugus *promoeity* yang tepat dalam pembentukan senyawa *prodrug* karbamazepin-asam amino memberikan harapan dalam mengembangkan bentuk sediaan karbamazepin yang aman, efektif dan berkualitas.