

RINGKASAN

UPAYA PENINGKATAN KELARUTAN KARBAMAZEPIN DENGAN PEMBENTUKAN KOMPLEKS INKLUSI KARBAMAZEPIN-HIDROKSIPROPIL- β -SIKLODEKSTRIN

Indri Widyastuti

Karbamazepin dikenal sebagai obat anti epilepsi. Karbamazepin memiliki kelarutan yang sangat kecil di dalam air ($<200\mu\text{g/mL}$). Salah satu syarat untuk membuat formulasi sediaan injeksi intra vena karbamazepin adalah obat harus benar-benar larut di dalam pelarutnya. Salah satu usaha untuk meningkatkan kelarutan karbamazepin yaitu dengan membentuk kompleks inklusi karbamazepin dengan Hidroksipropil- β -Siklodekstrin (HP β CD). HP β CD dipilih karena secara struktur merupakan bentukan kerucut yang terpotong. Bagian dalam bersifat hidrofobik dan bagian luar bersifat hidrofilik yang mudah larut dalam air. Kesesuaian ukuran rongga HP β CD dengan molekul karbamazepin memungkinkan bagian dalam dari HP β CD berikatan dengan gugus benzil dari karbamazepin yang bersifat hidrofobik sehingga terbentuk kompleks inklusi. Keadaan demikian dapat meningkatkan kelarutan karbamazepin. Selain itu, HP β CD memiliki kelarutan yang sangat tinggi dalam air dan relatif tidak memberikan toksisitas untuk pemakaian parenteral.

Pembentukan kompleks karbamazepin dipengaruhi oleh dua faktor utama yaitu ukuran molekul HP β CD dan *guest* serta termodinamik. Ukuran molekul berkaitan erat dengan kemampuan sebuah molekul *guest* untuk memasuki rongga dari HP β CD. Sedangkan termodinamik berkaitan dengan stabilitas pembentukan kompleks. Kompleks yang terbentuk akan distabilkan oleh ikatan ikatan seperti *Van der Waals* dan ikatan hidrogen, interaksi hidrofob, dan pelepasan energi tinggi.

Peningkatan kelarutan karbamazepin dengan cara kompleksasi dengan HP β CD pada penelitian ini ditentukan dengan melakukan uji kelarutan pada berbagai kadar HP β CD (0 , $2,5 \cdot 10^{-3}$, $5,0 \cdot 10^{-3}$, $7,5 \cdot 10^{-3}$, dan $10,0 \cdot 10^{-3}$ M) dan berbagai suhu (32 , 37 dan $42 \pm 0,5$ °C). Pelarut yang digunakan yaitu larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,5$. Kelarutan karbamazepin ditentukan dalam waktu kelarutan jenuhnya yaitu 90 menit dengan kecepatan pada skala 6,5. Kadar karbamazepin yang terlarut diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum karbamazepin yaitu 285,05 nm.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelarutan karbamazepin meningkat dengan meningkatnya konsentrasi HP β CD. Peningkatan suhu, menyebabkan penurunan harga tetapan stabilitas pembentukan kompleks. Harga tetapan stabilitas kompleks pada suhu 32 , 37 dan $42 \pm 0,5$ °C berturut-turut $809,5753$; $730,5786$; dan $610,0888$ M $^{-1}$. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada pembentukan kompleks inklusi karbamazepin- HP β CD memberikan harga ΔH negatif menunjukkan bahwa proses pembentukan kompleks merupakan reaksi eksoterm, harga ΔG negatif menunjukkan reaksi berjalan spontan dan harga ΔS

negatif menunjukkan derajat ketidakteraturan sistem rendah. Harga ΔS negatif bisa dikaitkan dengan ikatan atau tahanan struktur antara karbamazepin- HP β CD.

ABSTRACT

INCREASING SOLUBILITY OF CARBAMAZEPINE BY FORMATION INCLUSION COMPLEX CARBAMAZEPIN- HYDROXYPROPYL- β -CYCLODEXTRIN

Indri Widyastuti

Carbamazepin is an antiepileptic drug. Carbamazepine has very low water solubility, therefore no parenteral drugs of carbamazepine are available in market. The aqueous solubility of carbamazepin can be improved by using hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD). HP β CD is a cyclodextrin derivative having a relatively high water solubility and low toxicity for parenteral use.

The ability of HP β CD to form an inclusion complex with a guest molecule is a function of two factors. The first is steric and depends on the relative size of HP β CD cavity to the size of the guest molecule. The second is the thermodynamic interaction between the different component of the system.

Formation of an inclusion complex in the solution (phosphate buffer pH 7,4 containing various concentrations of HP β CD (0; $2.5 \cdot 10^{-3}$; $5.0 \cdot 10^{-3}$; $7.5 \cdot 10^{-3}$; and $10.0 \cdot 10^{-3}$ M) and various temperatures (32, 37, and $42 \pm 0,5$ °C) could be determined by solubility method.

Results showed that solubility of carbamazepine increased as the increasing of HP β CD concentration. The increasing of temperature made the complex stability constant decrease. The free energy change (ΔG), the enthalpy change (ΔH), and the entropy change (ΔS), can be obtained from the temperature dependence of the complex stability constant. Result showed that formation complex inclusion between carbamazepine and HP β CD had negative ΔH , negative ΔG , and negative ΔS .

Key words : carbamazepine, inclusion complexes, hydroxypropyl- β -cyclodextrin, solubility enhancement, and thermodynamic.