

MIKROENKAPSULASI KARBAMAZEPIN DENGAN POLIMER HPMC MENGUNAKAN METODA EMULSIFIKASI PENGUAPAN PELARUT

Rina Wahyuni²⁾, Auzal Halim¹, Yustina Susi Irawati²⁾

¹⁾Fakultas Farmasi, Universitas Andalas (UNAND), Padang

²⁾Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM), Padang

ABSTRACT

Microencapsulation of Carbamazepine using HPMC as a polymer by emulsification solvent evaporation method had been studied. Microcapsules had been made into 3 formulation with 3 ratio variation between Carbamazepine and HPMC, 1:1; 1:1.5; 1:2. Microcapsules were evaluated by SEM, DTA, FT-IR, particle sized distribution, drug content and dissolution profile. The evaluation result showed that HPMC as a polymer of sustained release was influence characteristic microcapsules of Carbamazepine. Microcapsules were white to slightly yellow and almost perfectly spherical. Disolution profiles of microcapsules showed that the formula containing the greatest amount of HPMC gave the slower release of Carbamazepine. Resistance release of biggest drug shown by formula 3 giving disolution during 6 hour counted 24.5296 %. Dissolution kinetics of microcapsules allowed Higuchi equation, where the realese of Carbamazepine from microcapsules were controlled by diffution process.

Keywords : *Microencapsulation, Carbamazepine and HPMC*

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang mikroenkapsulasi Karbamazepin dengan polimer HPMC menggunakan metoda emulsifikasi penguapan pelarut. Mikrokapsul dibuat dalam tiga formula dengan perbandingan Karbamazepin dengan HPMC yaitu 1:1; 1:1,5; 1:2. Hasil mikrokapsul dievaluasi dengan SEM, DTA, FT-IR, distribusi ukuran partikel, penentuan kadar dan profil disolusi. Hasil evaluasi memperlihatkan bahwa HPMC sebagai polimer sediaan lepas lambat mempengaruhi karakteristik mikrokapsul karbamazepin yang dihasilkan. Mikrokapsul yang terbentuk berwarna putih agak kuning dan berbentuk bulat hampir sempurna. Profil disolusi mikrokapsul menunjukkan bahwa semakin besar jumlah polimernya maka pelepasan Karbamazepin dalam mikrokapsul juga semakin lambat. Penghambatan pelepasan obat paling besar ditunjukkan pada formula 3 yang memberikan disolusi dalam waktu 6 jam sebanyak 24,5296 %. Kinetika disolusi mikrokapsul mengikuti persamaan Higuchi dimana pelepasan mikrokapsul Karbamazepin dari matriks dikontrol oleh proses difusi.

Kata Kunci : *Mikroenkapsulasi, Karbamazepin, dan HPMC*

PENDAHULUAN

Dalam tahun-tahun terakhir ini berbagai modifikasi produk obat telah dikembangkan untuk melepaskan obat aktif pada suatu laju yang terkendali. Berbagai produk pelepasan terkendali telah dirancang dengan tujuan terapeutik tertentu yang didasarkan atas sifat fisikokimia, farmakologi, dan farmakokinetika obat (Shargel & Yu, 2005). Beberapa bentuk sediaan padat dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh agar diserap

secara cepat seluruhnya, sebaliknya produk lain dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat (Ansel, 1989).

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses dimana partikel-partikel obat baik bahan padat, cair, atau pun gas dijadikan kapsul dengan ukuran partikel mikroskopik, dengan suatu bahan penyalut yang khusus yang membuat partikel-partikel dalam karakteristik fisika dan kimia yang lebih dikehendaki (Shargel &

Yu, 2005; Ansel, 1989). Mikroenkapsulasi bertujuan antara lain untuk meningkatkan stabilitas bahan aktif dalam sediaan selama penyimpanan, untuk membuat sediaan lepas lambat, melindungi zat aktif dari penguraian dalam cairan lambung, dan dapat digunakan untuk melindungi saluran pencernaan terutama lambung dari iritasi yang disebabkan bahan aktif obat (Benita, 2006).

Karbamazepin merupakan obat pilihan untuk *seizure* parsial, dan banyak digunakan sebagai pilihan pertama untuk *seizure* tonik klonik umum (Katzung, 2002). Karbamazepin adalah senyawa yang larut lemak yang diabsorpsi dengan lambat dan bervariasi dari saluran pencernaan. Karbamazepin diabsorpsi dengan lambat sehingga dapat menurunkan bioavailabilitas dan menghasilkan konsentrasi plasma terkendali dilaporkan dapat diabsorpsi dengan baik dan memiliki bioavailabilitas sebesar 89% untuk suspensi (winter, 2012).

Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) merupakan salah satu polimer yang sering digunakan dalam bidang kefarmasian. Organoleptisnya berupa serbuk putih atau putih kekuningan, tidak berbau dan tidak berasa, larut dalam air dingin, dan polietilen glikol, membentuk cairan yang kental, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol (95%) dan eter, namun larut dalam campuran metanol dan diklorometana, stabil pada pH 3-11. HPMC biasa digunakan dalam sediaan oral dan topikal sebagai *emulgator*, *suspending agent* dan *stabilizing agent* (Wade & Waller, 1994).

Dalam penelitian ini metode yang digunakan adalah metoda emulsifikasi penguapan pelarut. Prinsip dari metoda ini 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).

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah Timbangan analitik (*Ohaus Carat series*), Homogenizer (*Heidolph RZR-2000®*), Spektrofotometri UV – VIS (*Shimadzu UV Mini-1240*), alat uji disolusi (*Harrison Research*), *Scanning Electron Microscopy* atau SEM (*Phenom world*), *Differential Thermal Analysis* atau DTA (*Shimadzu TG 60, Simultaneous DTA-TG Aparatus*), Oven (*Memmert*), Spektrofotometer Infra Red (*Thermo Scientific*), Ayakan vibrasi, Desikator, Botol timbang dan alat-alat labor lain yang menunjang pelaksanaan penelitian.

Sedangkan bahan yang digunakan adalah Karbamazepin (Indofarma), Hidroksipropil Metilselulosa atau HPMC (Brataco), Tween 80, Aseton, Paraffin liquidum, N- heksan, Etanol 95% P, Natrium lauril sulfat (Brataco) dan Aquadest

Pembuatan mikrokapsul

HPMC didispersikan dalam aseton pada beker glass. Pada beker yang lain parafin liquidum ditambahkan tween-80 dan karbamazepin lalu diaduk dengan homogenizer, tambahkan larutan HPMC sedikit demi sedikit. Pengadukan pada suhu kamar sampai seluruh aseton menguap. Mikrokapsul dikumpulkan dan dicuci tiga kali dengan n-heksan. Lalu keringkan dalam lemari pengeringan selama 2 jam pada suhu 40-50°C. Mikrokapsul dibuat dengan perbandingan karbamazepin dan HPMC berturut-turut 1:1, 1:1,5 dan 1:2.

Tabel I. Formula mikrokapsul

Bahan	F0	F1	F2	F3
Karbamazepin	5	5	5	5
HPMC	-	5	7,5	10
Tween 80 %	-	2	2	2
Aseton	-	50	50	50
Paraffin liq	-	100	100	100

Evaluasi mikrokapsul**1. Distribusi ukuran par tikel**

Mikrokapsul yang telah dibuat ditentukan distribusi ukuran partikelnya dengan menggunakan ayakan vibrasi. Ayakan disusun secara menurun dari ukuran lubang ayakan paling besar sampai yang paling kecil. Lima gram mikrokapsul ditempatkan dalam ayakan dan mesin pengayak dijalankan selama 10 menit. Masing-masing fraksi dalam ayakan ditimbang. Evaluasi ini dilakukan tiga kali tiap formula (Sutriyo, *et al.*, 2004 ; Halim, 2012).

2. Scanning Electron Microscopy (SEM)

Morfologi dari mikrokapsul ditentukan dengan *Scanning Electron Microscope (SEM)*. Tujuan dari penggunaan *Scanning Electron Microscope* adalah untuk memperoleh karakterisasi topografi farmasi melalui penggunaan mikroskop elektron. Sebelumnya tiap sampel dilapisi dengan emas untuk pemeriksaan mikroskopik menggunakan percikan ion. Sehingga bentuk dan morfologi dari permukaan dapat diamati dengan perbesaran tertentu (Sutriyo, *et al.*, 2004).

3. Differential Thermal Analysis (DTA)

Differential Thermal Analysis (DTA) adalah suatu teknik di mana suhu dari suatu sampel dibandingkan dengan

material inert. Sampel dimasukkan ke dalam wadah, sedangkan wadah lain diisi dengan zat standar. Kedua wadah diletakkan di atas sebuah pemanas yang dapat diatur dari sebuah komputer. Pemanas diatur dengan kecepatan tertentu 10⁰C/menit. Laju pemanasan pada masing-masing wadah harus sama. Komputer akan mengatur dan mencatat perbedaan panas antara kedua wadah dalam bentuk grafik dengan sumbu X sebagai temperatur, sedangkan sumbu Y sebagai aliran panas yang dihasilkan pada temperatur yang diberikan. Perbedaan temperatur antara sampel dan pembanding di plot terhadap waktu, dan panas endoterm atau eksoterm yang didapat digambarkan dengan puncak dalam termogram (Martin, *et al.*, 1990).

4. Spektroskopi IR

Uji dilakukan terhadap sampel mikrokapsul karbamazepin dengan HPMC. Sampel digerus sampai menjadi serbuk dengan KBr, sekitar 1-2 mg serbuk yang dihaluskan tadi dicampur dengan 200 mg KBr di dalam lumpang kemudian digerus hingga homogen lalu dipindahkan ke cetakan *die* dan sampel tersebut kemudian dikempa ke dalam suatu cakram pada kondisi hampa udara dengan tekanan 800 kPa. Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 400-4000 cm⁻¹ (Watson, 2009).

5. Penetapan kadar mikrokapsul karbamazepin

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum karbamazepin

Larutan induk karbamazepin dibuat dengan cara melarutkan 100 mg karbamazepin dengan etanol (95%) *P* dalam labu ukur 100 mL, kemudian dicukupkan volumenya sampai tanda batas dengan etanol (95%) *P*, sehingga diperoleh konsentrasi 1000 µg/mL. Lalu pipet 1 mL larutan induk ke dalam labu ukur 50 mL, kemudian tambahkan dengan etanol (95%) *P* sampai tanda batas. Kemudian dipipet lagi 5 mL masukkan ke dalam labu ukur 10 mL lalu tambahkan etanol (95%) *P* sampai tanda batas, sehingga diperoleh konsentrasi 10 µg/mL. Kemudian ukur serapan dengan panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV.

Pembuatan kurva kalibrasi karbamazepin

Dari larutan induk, dibuat seri larutan kerja dengan konsentrasi 6, 8, 10, 12, 14 dan 16 µg/mL, kemudian ukur serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum karbamazepin yang didapat dengan menggunakan spektrofotometer UV.

Penetapan kadar karbamazepin dalam mikrokapsul

Mikrokapsul karbamazepin dari masing-masing formula ditimbang setara dengan 100 mg karbamazepin, masukkan ke dalam labu ukur 100 mL, dan larutkan dengan 100 mL etanol (95%) *P*, kocok hingga mikrokapsul melarut sempurna. Kemudian larutan dipipet sebanyak 1 mL dan masukkan ke dalam labu ukur 25 mL, encerkan dengan etanol (95%) *P* sampai tanda batas. Kemudian dipipet lagi 2 mL, masukkan ke dalam labu ukur 10 mL, tambahkan etanol (95%) *P* sampai tanda batas. Ukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum karbamazepin dengan spektrofotometer UV. Konsentrasi zat aktif dapat ditentukan

dengan menggunakan kurva kalibrasi. Uji ini dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan (DepKes RI, 1995).

6. Uji Disolusi

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum karbamazepin

Larutan induk karbamazepin dibuat dengan cara melarutkan 100 mg karbamazepin dalam labu ukur 100 mL, kemudian tambahkan larutan aquades bebas CO₂ yang mengandung Natrium lauril sulfat 1% *P* sampai tanda batas lalu dikocok sampai larut. Diperoleh larutan induk dengan konsentrasi 1000 µg/mL. Lalu pipet 1 mL larutan induk ke dalam labu ukur 50 mL, kemudian tambahkan dengan larutan aquades bebas CO₂ yang mengandung Natrium lauril sulfat 1% *P* sampai tanda batas sehingga diperoleh konsentrasi 20 µg/mL. Kemudian dipipet lagi 5 mL masukkan ke dalam labu ukur 10 mL, tambahkan larutan aquades bebas CO₂ yang mengandung Natrium lauril sulfat 1% *P* diperoleh konsentrasi 10 µg/mL, ukur serapan dengan panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV.

Pembuatan kurva kalibrasi

Dari larutan induk, dibuat seri larutan kerja dengan konsentrasi 6, 8, 10, 12, 14 dan 16 µg/mL. Masing-masing larutan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum karbamazepin dalam medium aquades bebas CO₂ yang mengandung Natrium lauril sulfat 1% *P*.

Penetapan kadar mikrokapsul karbamazepin yang terdisolusi

Mikrokapsul karbamazepin dari masing-masing formula didisolusi dengan metoda keranjang pada kecepatan 75 rpm. Labu diisi dengan medium disolusi aquadest bebas CO₂ yang mengandung Natrium lauril sulfat 1% *P* sebanyak 900 ml pada suhu 37°C ± 0,2°C. Setelah suhu tersebut tercapai, masukkan mikrokapsul

yang setara dengan 200 mg karbamazepin ke dalam keranjang dan masukkan ke dalam medium disolusi. Pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, dan 360 pipet larutan sebanyak 5 ml. Pada setiap pemipetan, larutan di dalam labu diganti dengan medium disolusi dengan volume dan suhu yang sama. Ukur absorbansi dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum karbamazepin. Kadar karbamazepin pada masing-masing waktu pemipetan dapat ditentukan dengan menggunakan bantuan kurva kalibrasi. Sebagai pembanding digunakan karbamazepin yang tidak dimikroenkapsulasi dalam medium dan perlakuan yang sama. Uji ini dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan (DepKes RI, 1995).

Analisis Data

Data yang diperoleh berupa hasil dari evaluasi mikrokapsul. Penentuan model kinetika pelepasan bahan aktif dari mikrokapsul dapat ditentukan dari hasil disolusi yang diuji berdasarkan persamaan orde nol, orde satu, Higuchi, dan Korsmeyer Peppas. Data diolah secara statistik menggunakan SPSS 17 dengan analisa varian satu arah (anova satu arah).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebelum melakukan penelitian, terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan bahan-bahan yang digunakan. Dalam pembuatan mikrokapsul ini digunakan aseton sebagai pelarut HPMC, karena HPMC sebagai bahan penyalut dapat larut dalam aseton. Bahan-bahan lain yaitu parafin cair, tween 80, dan n- heksan. Paraffin cair sebagai pembawa, tween 80 sebagai emulgator. Tween 80 ini selain sebagai emulgator juga berguna untuk membantu proses mikroenkapsulasi dengan cara menurunkan tegangan antar muka yaitu antara paraffin cair dengan

aseton. N-heksan digunakan untuk memadatkan mikrokapsul serta membersihkan sisa-sisa parafin yang masih melekat pada mikrokapsul (Sutriyo, *et al.*, 2004).

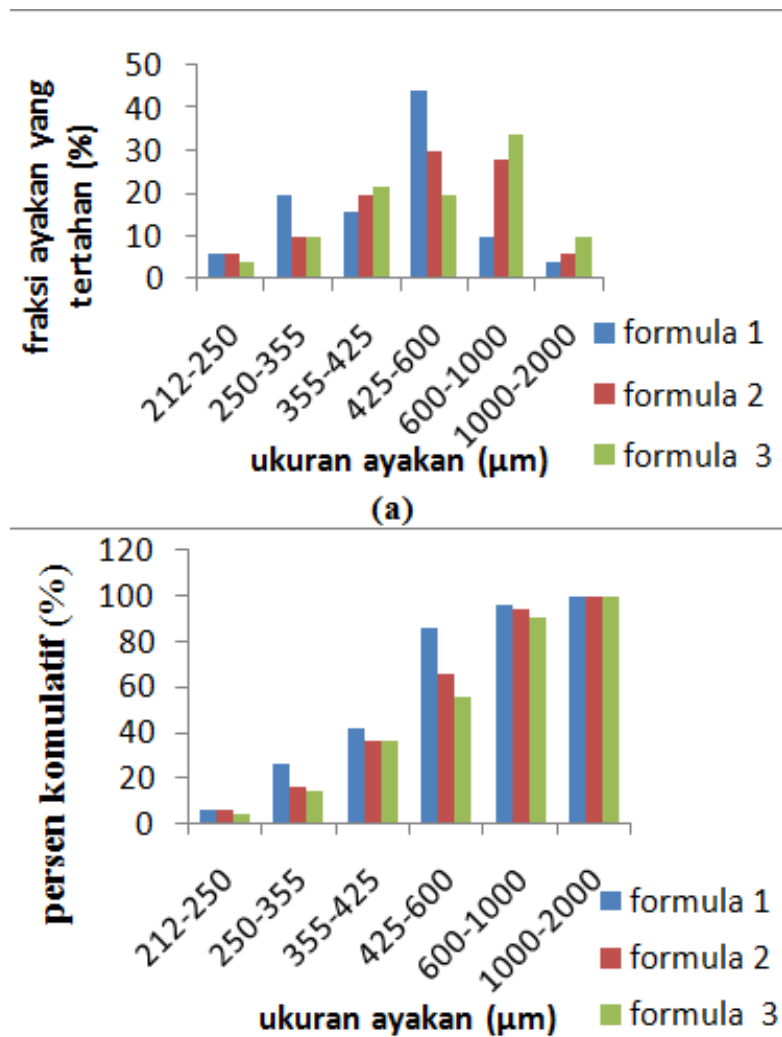
Metoda yang digunakan pada penelitian ini adalah metoda emulsifikasi penguapan pelarut. Metoda ini dipakai karena efisien dan mudah untuk dikerjakan. Dalam metode penguapan pelarut, proses terbentuknya mikrokapsul dimulai dengan memisahkannya emulsi tetesan fase terdispersi dalam fase pembawa membentuk droplet kecil. Apabila pengadukan dihentikan maka akan terlihat mikrokapsul yang terbentuk turun ke dasar wadah. Pada metoda ini kecepatan pengadukan akan mempengaruhi bentuk dan ukuran dari mikrokapsul yang akan dihasilkan. Pada kecepatan pengadukan yang lambat akan dihasilkan partikel dengan ukuran yang besar karena selama proses pengadukan terbentuk tetesan-tetesan dengan ukuran yang besar sehingga ukuran mikrokapsul yang dihasilkan juga besar. Sebaliknya pada kecepatan pengadukan yang lebih tinggi akan diperoleh ukuran partikel yang lebih kecil (Sutriyo, *et al.*, 2004).

Dari hasil penimbangan didapatkan formula 1 = 9,5448 gram, formula 2 = 11,0747 gram, dan formula 3 = 13,7798 gram. Persen perolehan kembali untuk formula 1 sebesar 95,448 %, formula 2 sebesar 88,5976 %, dan formula 3 sebesar 91,8653 %. Dari hasil tersebut dapat dilihat bahwa mikrokapsul yang dihasilkan tidak mencapai 100%. Hal ini disebabkan karena pada saat proses pembuatan mikrokapsul, ada penyalut dan zat aktif yang masih menempel pada beker dan juga yang hilang pada saat proses pencucian (Sutriyo, *et al.*, 2004).

Distribusi ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan ayakan vibrasi. Ayakan yang dipakai adalah ayakan dengan ukuran 212- 2000 mikron. Pada formula 1 fraksi terbesar terletak pada ukuran 425-600 mikron yaitu sebesar

45 %. Pada formula 2 fraksi terbesar juga terletak pada ukuran 425-600 mikron yaitu sebanyak 30 %. Pada formula 3 fraksi terbesar pada ukuran 600-1000 mikron yaitu sebesar 34 %. Pada metode

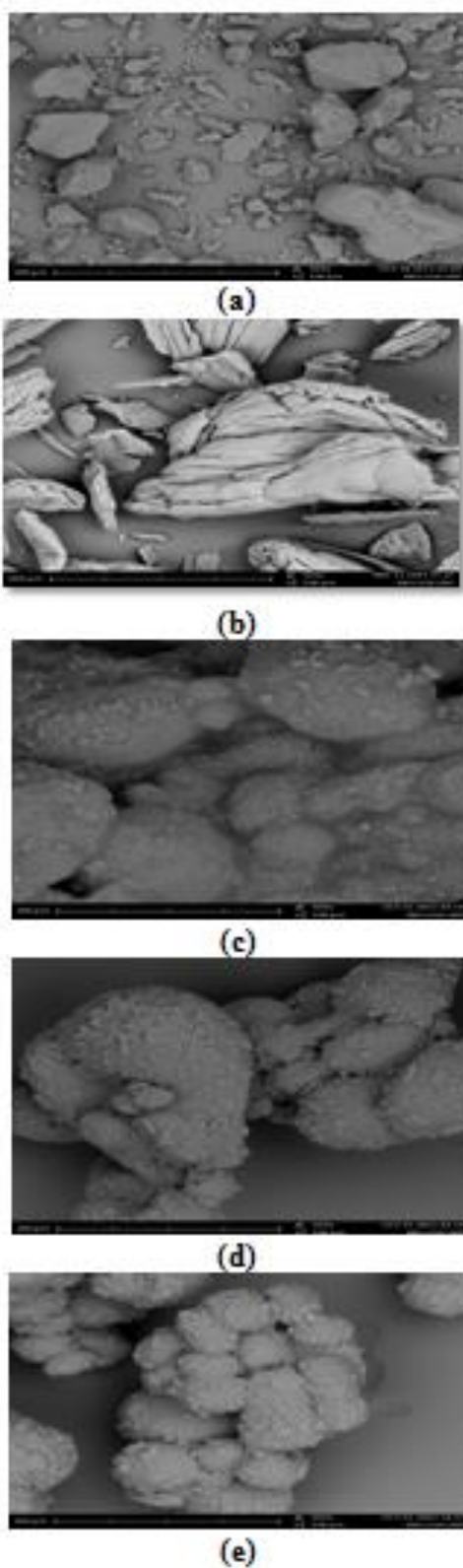
penguapan pelarut ukuran partikel yang dihasilkan berada pada rentang ukuran antara 5-5000 mikron (Sutriyo, *et al.*, 2004).



Gambar 1. (a). kurva persen mikrokapsul yang tertahan di fraksi ayakan. (b). kurva persen kumulatif ukuran partikel mikrokapsul

Analisis menggunakan SEM memperlihatkan karakteristik dari karbamazepin, HPMC, dan mikrokapsul yang terbentuk. Hasil SEM karbamazepin memperlihatkan bentuk yang tidak beraturan HPMC terlihat berbentuk seperti amorf yang tidak beraturan dan melipat-

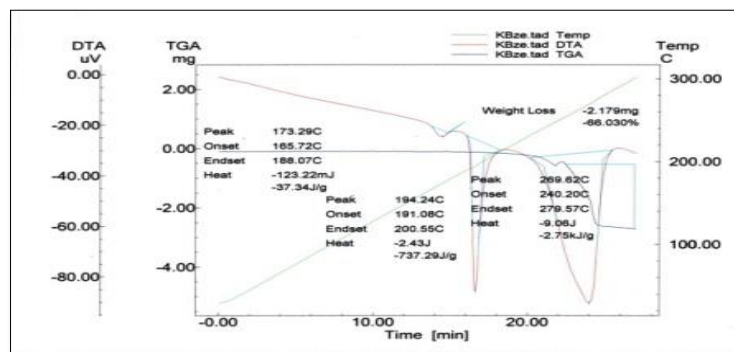
lipat. Hasil analisis mikrokapsul karbamazepin - HPMC terlihat mikrokapsul membentuk agregat, berbentuk bulat hampir sempurna dengan permukaan yang tidak rata ditutupi oleh zat aktif karbamazepin (Prihartiningsih, 2008).



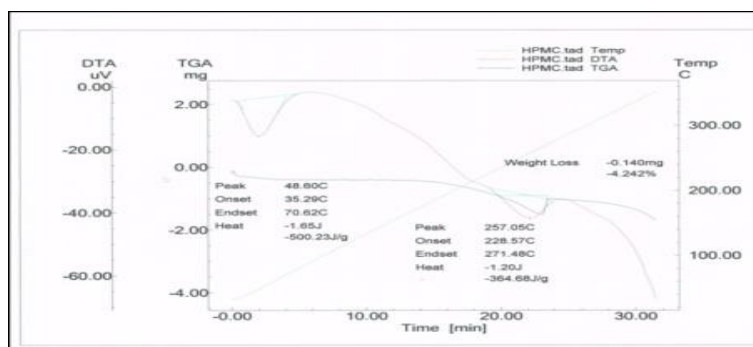
Gambar 2. (a). Hasil SEM karbamazepin murni perbesaran 500 x, (b). Hasil SEM HPMC murni perbesaran 500 x, (c). Hasil SEM formula 1 perbesaran 500 x, (d) Hasil SEM formula 2 perbesaran 500 x, (e). Hasil SEM formula 3 perbesaran 500.

DTA (*Differential Thermal Analysis*) digunakan untuk mengevaluasi perubahan sifat termodinamik yang terjadi pada saat sampel diberi energi panas, yang ditunjukkan oleh puncak endotermik atau eksotermik pada termogram DTA. Pada termogram DTA karbamazepin murni, mula-mula terbentuk puncak transisi gelas pada suhu $173,29^{\circ}\text{C}$, karbamazepin berubah dari bentuk kristal ke bentuk amorf, kemudian pada suhu $194,24^{\circ}\text{C}$ terjadi reaksi peleburan dan pada suhu $269,62^{\circ}\text{C}$ terjadi reaksi penguraian. Pada termogram DTA HPMC yang terjadi adalah puncak transisi gelas yaitu pada suhu $48,60^{\circ}\text{C}$ dan reaksi penguraian pada

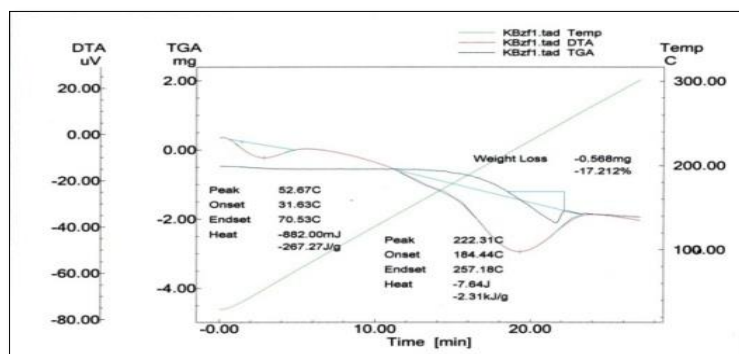
suhu $257,05^{\circ}\text{C}$ dan tidak terjadi reaksi peleburan. Pada termogram DTA formula 1 menunjukkan puncak endoterm sebesar $222,31^{\circ}\text{C}$, formula 2 menunjukkan puncak endoterm $222,17^{\circ}\text{C}$ dan formula 3 menunjukkan puncak endoterm $220,23^{\circ}\text{C}$. Jika termogram DTA karbamazepin murni dibandingkan dengan termogram mikrokapsul karbamazepin - HPMC yaitu pada formula 1, formula 2 dan formula 3 terlihat adanya pergeseran puncak endoterm. Pada termogram TGA juga terlihat adanya perubahan bobot molekul terlihat dari turunnya termogram TGA pada hasil. Data selengkapnya dapat dilihat pada gambar 3 (Martin, *et al.*, 1990).



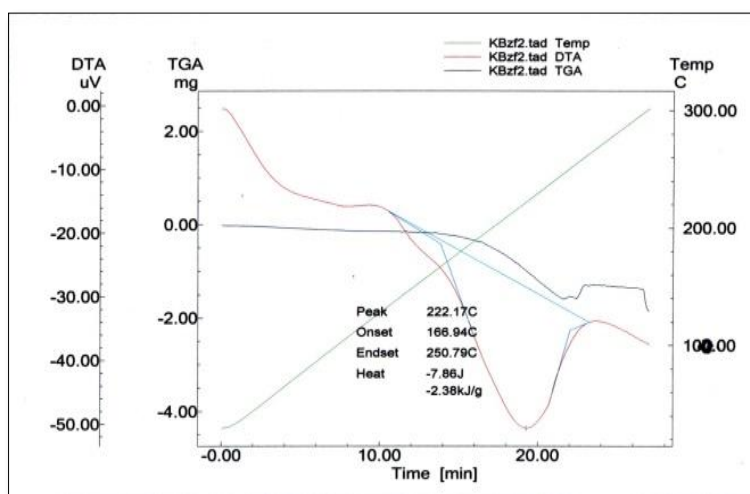
(a)



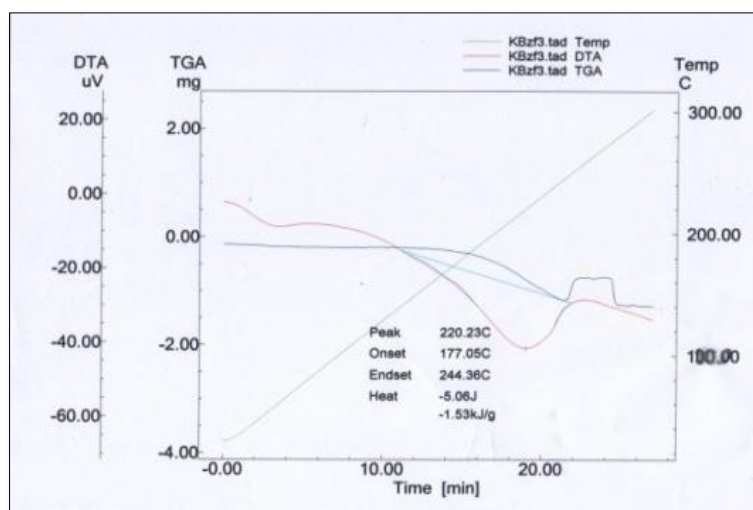
(b)



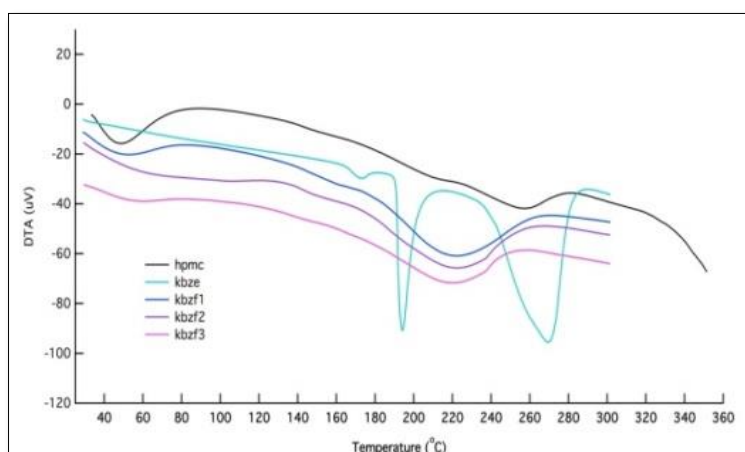
(c)



(d)



(e)

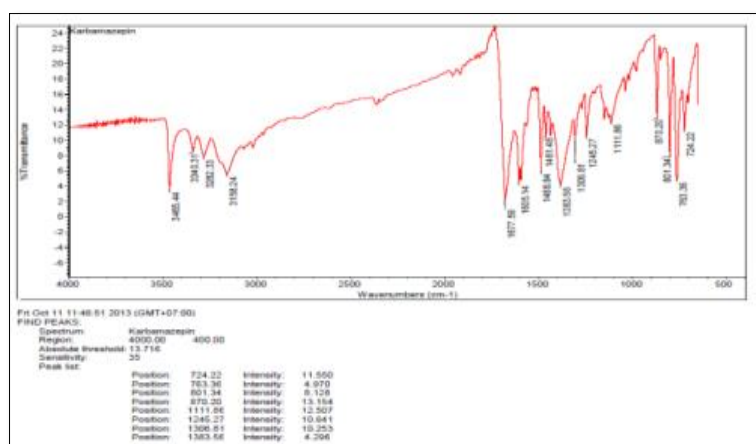


(f)

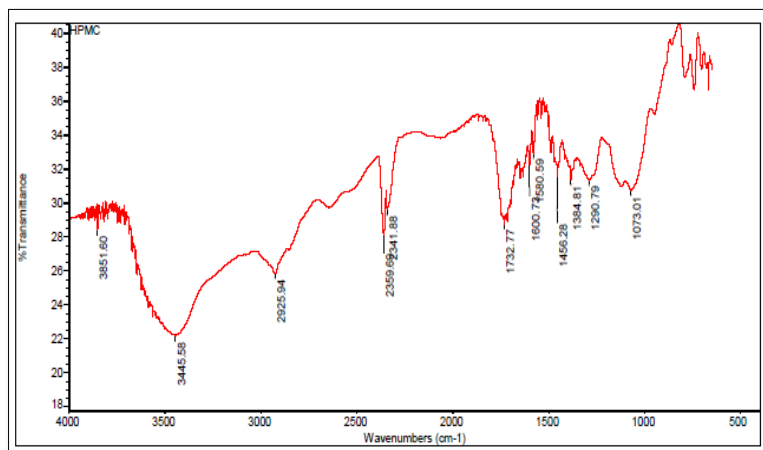
Gambar 3. (a). Hasil DTA karbamazepin murni, (b). Hasil DTA HPMC murni, (c). Hasil DTA formula 1, (d). Hasil DTA formula 2, (e). Hasil DTA formula 3, (f). Hasil DTA gabungan.

Analisis spektroskopi FT-IR dilakukan untuk mengidentifikasi apakah terjadi interaksi antara zat aktif karbamazepin dengan penyalut HPMC. Setiap serapan pada bilangan gelombang tertentu menggambarkan adanya suatu gugus fungsi spesifik. Hasil analisa berupa signal kromatogram hubungan intensitas IR terhadap bilangan gelombang. Pada analisis spektroskopi FT-IR mikrokapsul karbamazepin tidak terlihat adanya gugus fungsi baru yang terbentuk (dapat dilihat pada lampiran 1 gambar 19). Pada spektrum inframerah mikrokapsul

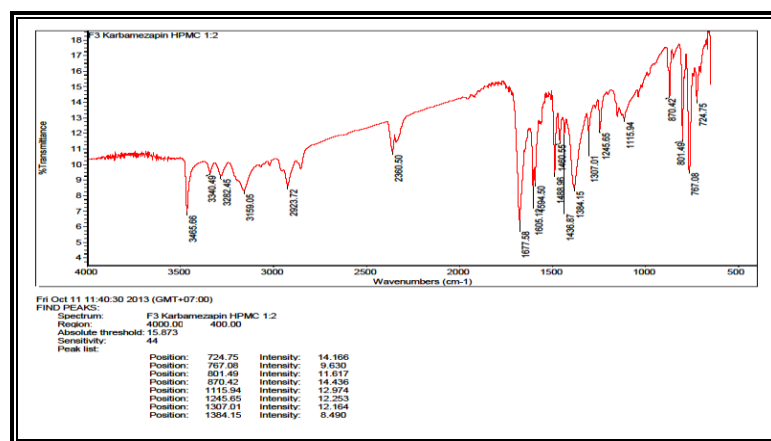
karbamazepin gugus fungsi NH_2 primer dapat dilihat pada bilangan gelombang $3465,66 \text{ cm}^{-1}$, gugus fungsi $\text{C}=\text{O}$ pada bilangan gelombang $1677,58 \text{ cm}^{-1}$, dan gugus fungsi $=\text{C}-\text{H}$ berada pada bilangan gelombang $767,08 \text{ cm}^{-1}$. Pada gambar 4 terlihat tidak adanya perbedaan gugus fungsi pada bilangan gelombang mikrokapsul karbamazepin dibandingkan dengan karbamazepin murni. Ini mengindikasikan bahwa tidak terjadi interaksi antara karbamazepin dengan HPMC (Watson, 2009).



(a)



(b)

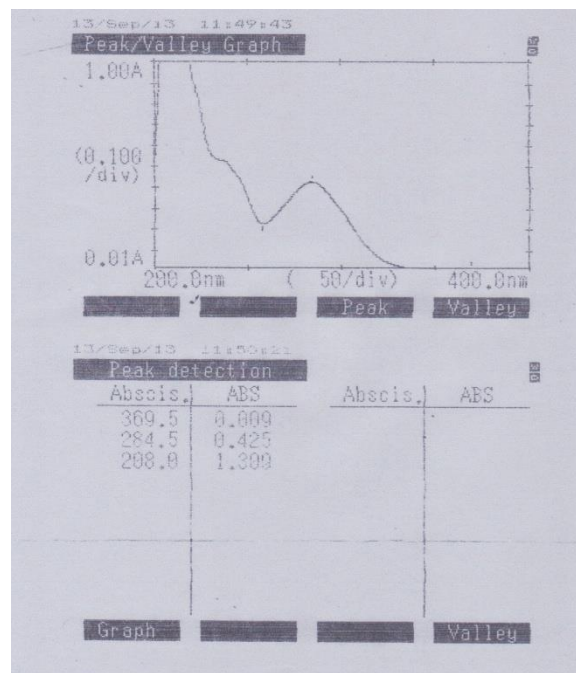


(c)

Gambar 4. (a). Spektro IR karbamazepin murni, (b). Spektro IR HPMC murni, (c). Spektro IR mikrokapsul karbamazepin- HPMC

Panjang gelombang serapan maksimum karbamazepin dengan menggunakan medium etanol 95% P adalah 284,5 nm. Pada penetapan kadar karbamazepin menggunakan medium larutan etanol 95% P didapatkan persamaan linear $y = a + bx$, dengan nilai $a = 0,0435$, nilai $b = 0,0453$ nilai $r = 0,999$, maka persamaan yang didapat adalah $y =$

$0,0435 + 0,0453x$. Hasil penetapan kadar zat aktif karbamazepin didapat kadar 101,269 %. Hasil ini memenuhi syarat jika dibandingkan dengan *Farmakope Indonesia* Edisi IV yaitu karbamazepin mengandung tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 102,0 %. (DepKes RI, 1995).



Gambar 5. Spektrum panjang gelombang Karbamazepin dalam medium Etanol (95%) *P*. konsentrasi 10 µg/mL (λ maks = 284,5 nm, absorban 0,425)

Tabel II. Penetapan Kadar Mikrokapsul Karbamazepin

Formula	Serapan	Kadar Karbamazepin (%)	Penetapan kadar (%) $\pm$ SD
Formula 1	0,399	98,096	98,279 $\pm$ 0,8426
	0,403	99,199	
	0,397	97,544	
Formula 2	0,396	97,268	97,911 $\pm$ 0,6940
	0,398	97,820	
	0,401	98,647	
Formula 3	0,403	99,199	98,922 $\pm$ 1,2633
	0,406	100,025	
	0,397	97,544	

Uji disolusi mikrokapsul karbamazepin dilakukan dengan menggunakan metoda keranjang dengan kecepatan 75 rpm dengan menggunakan medium aquadest yang mengandung Natrium lauril sulfat 1 % *P* sebanyak 900 mL. Dari hasil uji disolusi didapatkan panjang gelombang

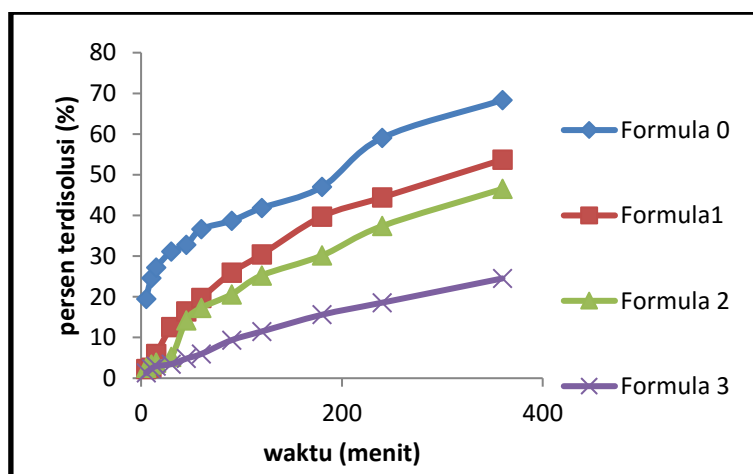
287,5 nm,. Persamaan garis $y = a + bx$ untuk membuat kurva kalibrasi adalah $y = 0,0139 + 0,0478 x$ dan nilai $r = 0,999$. Masing-masing formula didisolusi selama 360 menit. Data disolusi memperlihatkan adanya perlambatan pelepasan karbamazepin dalam mikrokapsul.

Tabel III. Persen terdisolusi mikrokapsul karbamazepin.

Waktu (menit)	Rata-rata persen terdisolusi $\pm$ SD			
	Formula 0	Formula 1	Formula 2	Formula 3
5	19,4583 $\pm$ 6,519	2,2387 $\pm$ 0,2311	2,2387 $\pm$ 0,2311	1,3327 $\pm$ 0,5131
10	24,5880 $\pm$ 8,0997	2,5646 $\pm$ 0,0772	3,3343 $\pm$ 0,7269	2,3371 $\pm$ 0,1451
15	27,1990 $\pm$ 7,3658	5,9434 $\pm$ 2,3228	3,7791 $\pm$ 0,8335	2,9450 $\pm$ 0,4342
30	31,1138 $\pm$ 5,7831	12,5362 $\pm$ 6,2449	5,1987 $\pm$ 0,7851	3,4601 $\pm$ 0,2592
45	32,7861 $\pm$ 6,1309	16,4312 $\pm$ 7,4905	14,2100 $\pm$ 5,8651	4,8146 $\pm$ 0,9942
60	36,6362 $\pm$ 3,7848	19,7260 $\pm$ 7,7079	17,2988 $\pm$ 6,5044	5,9631 $\pm$ 1,4148
90	38,6882 $\pm$ 2,9074	25,9100 $\pm$ 12,1821	20,5974 $\pm$ 5,7017	9,3422 $\pm$ 1,3731
120	41,8329 $\pm$ 5,0796	30,3914 $\pm$ 9,2393	25,2537 $\pm$ 5,0639	11,4786 $\pm$ 3,1361
180	46,9772 $\pm$ 3,0232	39,7109 $\pm$ 8,4384	30,1351 $\pm$ 2,8932	15,5914 $\pm$ 4,5060
240	59,0572 $\pm$ 7,2111	44,4181 $\pm$ 8,8331	37,3734 $\pm$ 7,1786	18,5598 $\pm$ 4,4904
360	68,3629 $\pm$ 16,0205	53,7068 $\pm$ 4,7715	46,5230 $\pm$ 11,1431	24,5296 $\pm$ 6,8455

Persentase hasil disolusi yang didapat pada menit ke 360 untuk formula 1 sebesar 53,7068 %, formula 2 sebesar 46,5230 % dan formula 3 sebesar 24,5296 %. Persentase hasil disolusi untuk formula 1 dan 2 sudah sesuai jika dibandingkan dengan USP 30 yang menyebutkan bahwa *Extendex Release Tablets* dalam waktu 6 jam harus larut antara 35- 65 % (Q) $C_{15}H_{12}N_2O$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Namun untuk formula 3 belum sesuai. Hal ini mungkin disebabkan karena pada formula 3 polimer yang membungkus

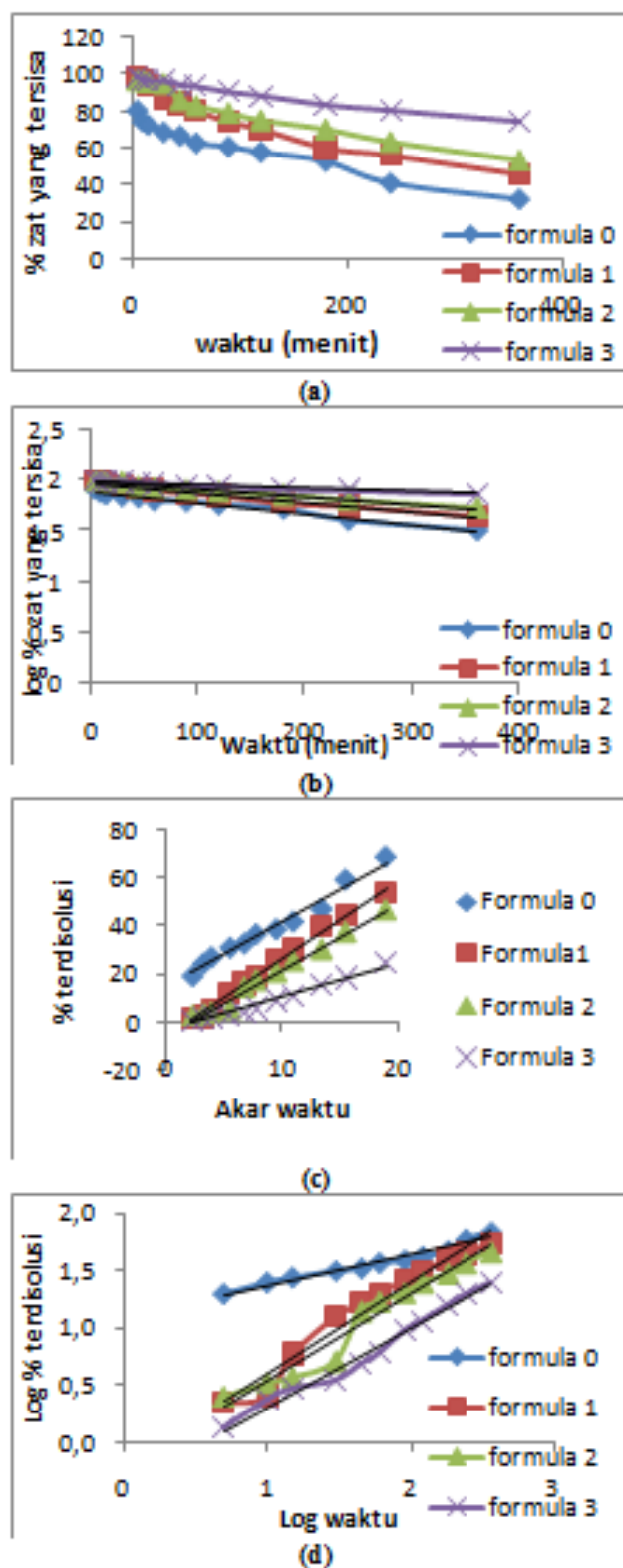
karbamazepin lebih banyak dibandingkan dengan formula 1 dan 2. Dari hasil disolusi terlihat bahwa pelepasan yang paling lambat dalam waktu 360 menit adalah pada formula 3 yaitu sebesar 24,527 %. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar jumlah polimernya maka pelepasan karbamazepin dalam mikrokapsul juga akan diperlambat karena semakin tebalnya dinding mikrokapsul. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel III dan gambar 6 (Sutriyo, *et al.*, 2004; United States Pharmacopoeial Convention, 2007)



Gambar 6. Kurva persen terdisolusi mikrokapsul karbamazepin.

Dari hasil analisa kinetika pelepasan diketahui bahwa pelepasan mikrokapsul formula 1, formula 2, dan formula 3 tidak mengikuti kinetika orde 0, orde satu dan *Korsmeyer - Peppas*, tapi mengikuti persamaan *Higuchi*, karena kurva hubungan persen terdisolusi mikrokapsul dengan akar waktu relatif lebih linear dari pada persamaan yang lain. Dapat dilihat dari harga koefisien korelasi (r) yang mendekati 0,999. Persamaan garis yang diperoleh dari persamaan *Higuchi* yaitu untuk karbamazepin : $y = 2,704x + 14,81$

($r = 0,978$), formula 1: $y = 3,231x + 5,598$ ($r = 0,995$); formula 2 : $y = 2,748x + 5,621$ ($r = 0,986$) dan formula 3: $y = 1,398x + 3,274$ ($r = 0,979$). Hal ini berarti pelepasan mikrokapsul karbamazepin dari matriks dikontrol oleh proses difusi obat melalui matriks, bahwa jika lapisan terhidrasi itu dapat dipertahankan selama waktu tertentu maka pelepasannya akan linear dengan akar waktu. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada gambar 7 (Sutriyo, *et al.*, 2004).



Gambar 7. (a). kurva kinetika pelepasan obat menurut persamaan orde 0, (b). kurva kinetika pelepasan obat menurut orde 1, (c). kurva kinetika pelepasan obat menurut persamaan Higuchi, (d). kurva kinetika pelepasan obat menurut persamaan Korsmeyer –Peppas

Analisa data dilakukan dengan menggunakan SPSS 17,0. Analisa data menggunakan anova satu arah. Dari hasil analisa diketahui bahwa perbedaan jumlah HPMC yang digunakan pada masing-masing formula mempengaruhi persentase kadar karbamazepin yang terdisolusi. Dari hasil analisa data terlihat perbedaan

bermakna pada ketiga formula yang dipengaruhi oleh perbedaan jumlah polimer yang digunakan yaitu (0,000) pada level 0,05. Uji anova satu arah ini kemudian dilanjutkan dengan uji Duncan. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel V dan Tabel VI.

Tabel V. Uji Anova Satu Arah

ANOVA

Persen

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1159.418	3	386.473	26.317	.000
Within Groups	117.484	8	14.686		
Total	1276.902	11			

Tabel VI. Hasil Uji Lanjut Duncan

persen

Duncan^a

Efisiensi Disolusi	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Formula 3	3	10.796667		
Formula 2	3		22.076667	
Formula 1	3		27.120000	
Formula 0	3			38.136667
Sig.		1.000	.146	1.000

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. HPMC sebagai polimer sediaan lepas lambat mempengaruhi karakteristik mikrokapsul karbamazepin yang dihasilkan yaitu antara lain :
 - a. Pada distribusi ukuran partikel mikrokapsul karbamazepin, ukuran partikel rata-rata yang dihasilkan ketiga formula berkisar antara 212 μm sampai dengan 2000 μm .
 - b. Pada hasil *Scanning Electron Microscopy* (SEM) terlihat mikrokapsul membentuk agregat dan berbentuk bulat hampir sempurna mengikuti bentuk matriks.
 - c. Pada hasil *Differential Thermal Analisis* (DTA) mikrokapsul berubah dari bentuk kristal menjadi amorf.
2. Kecepatan uji disolusi zat aktif tergantung pada jumlah penyalutnya. Semakin besar jumlah penyalutnya maka pelepasan karbamazepin dalam mikrokapsul juga diperlambat. Penghambatan pelepasan obat paling besar ditunjukkan pada formula 3 yang memberikan disolusi dalam waktu 6 jam sebanyak 24,5296 %.
3. Kinetika pelepasan mikrokapsul karbamazepin mengikuti persamaan *Higuchi* yaitu pelepasan mikrokapsul karbamazepin dari matriks dikontrol oleh proses difusi obat melalui matrik.

DAFTAR PUSTAKA

Ansel, H. C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (Edisi IV). Penerjemah: Farida Ibrahim. Jakarta: Universitas Indonesia.

Benita, S. (2006). *Microencapsulation: Methods and Industrial*

Application. (Edisi 2). Boca Raton: CRC Press.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia*. (Edisi IV), Jakarta: Penerbit Departemen Kesehatan Republik Indonesia.

Halim, A. (2012). *Farmasi Fisika Pulva Engginering*. Padang: Andalas University Press.

Katzung, B. G. (2002). *Farmakologi Dasar dan Klinik*. (Edisi I). Penerjemah dan editor : Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Jakarta: Salemba Medika.

Martin, A., Swarbrick, J., & Cammarata, A. (1990). *Farmasi Fisik, Dasar-dasar farmasi fisik dalam ilmu farmasetik*. (Edisi III). Penerjemah: Yoshita; pendamping Iis Aisyah Baihaki. Jakarta: Universitas Indonesia Press.

Prihatiningsih, B. (2008). *Mikroenkapsulasi Ibuprofen dengan penyalut Poli (Asam Laktat)*. (Skripsi). Bogor : Institut Pertanian Bogor.

Shargel, L & Yu, Andrew, B.C. (2005). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. (Edisi II). Penerjemah: Dr. Fasich, Apt dan Dra. Siti Sjamsiah, Apt. Surabaya: Airlangga University Press

Sutriyo, Djajadisastra, J., & Novitasari, A. (2004). *Mikroenkapsulasi propanolol hidroklorida dengan penyalut etil selulosa menggunakan metoda penguapan pelarut*. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, I, (2), 93-101.

Wade, A, & Waller, P. J. (1994). *Handbook of Pharmaceutical Excipient* (2nded), The Pharmaceutical Press London.

Watson, D. G. (2009). *Analisis Farmasi*. (Edisi 2). Penerjemah: Winny R.

Syarief. Jakarta: Penerbit Buku
Kedokteran EGC.
Winter, M. E. (2012). *Farmakokinetika
Klinis Dasar*. (Edisi 5). Penerjemah

: Maria Caecilia Nanny Setiawati,
Mutiarawati, Sesilia Andriani
Keban. Jakarta : Penerbit Buku
Kedokteran EGC.