

PENENTUAN SHELF-LIFE SEDIAAN KAPSUL RACIKAN
DARI TABLET KARBAMAZEPIN

*THE DETERMINATION OF THE SHELF LIFE OF EXTEMPORANEVS
CARBANAZEPINE CAAPSULE*

I Nyoman Wijaya⁽¹⁾, Gusti Noorrizka⁽¹⁾, Anila Impian Sukorini⁽¹⁾

ABSTRACT

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

Keywords: carbamazepine, shelf-life, dissolution test, UV spectrophotometry

⁽¹⁾ Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

PENDAHULUAN

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 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 (McEvoy, 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).

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 (McEvoy, 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.

METODE 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), Toluene 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)

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.

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 dididihkan 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°C. Cuci hablur dengan aseton keringkan dalam hampa udara pada suhu 70°C selama 30 menit, suhu lebur hablur $\pm 191^\circ\text{C}$. Kemudian panaskan hablur sebanyak 100 mg dengan 2 ml Asam Nitrat di atas penangas air selama 3 menit, akan terjadi merah jingga.

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.

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium untuk menentukan *shelf-life* sediaan kapsul hasil racikan dari tablet karbamazepin berdasarkan batas persyaratan laju disolusinya. Kapsul hasil racikan tersebut dimasukkan ke dalam kemasan klip/kantong plastik dan disimpan pada suhu kamar dengan kelembaban $\pm 72\%$ selama satu bulan. Kemudian dilakukan uji disolusi pada hari-hari tertentu dengan replikasi 6 kali setiap kali uji dan tiap sampel ditentukan kadarnya dengan spektrofotometer UV.

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.

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 $C_{15}H_{12}N_2O$, 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. 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).

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.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil pemeriksaan kualitatif dengan reaksi warna baik dengan HNO_3 pekat, semua produk diperoleh hasil warna merah jingga sesuai dengan standar karbamazepin yang digunakan. 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 penampak 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.

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 absorban maksimum pada panjang gelombang 224,07 nm dan 285,95. 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. Pembuatan kurva baku karbamazepin menunjukkan adanya korelasi linier antara kadar karbamazepin dengan absorban dalam rentang kadar 1,0 sampai dengan 10,0 (mg/L). Persamaan kurva baku $y = 0,0944 x$ dengan harga r hitung 0,9985.

Dari hasil pemeriksaan kadar karbamazepin dalam kapsul karbamazepin dapat 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.

Pemeriksaan laju disolusi kapsul karbamazepin

Dari hasil pemeriksaan laju disolusi setelah 60 menit (Q60) kapsul

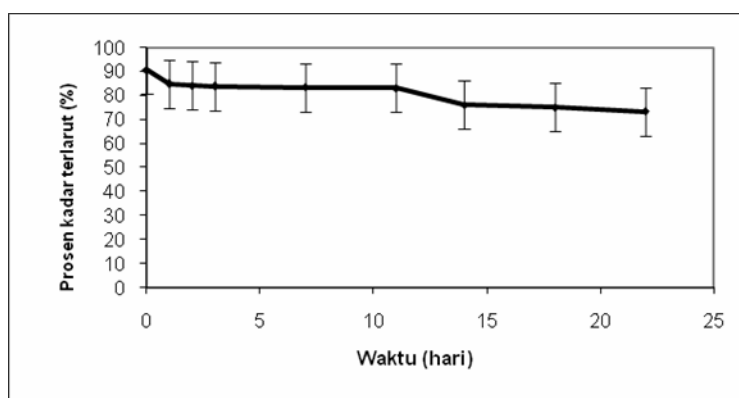
karbamazepin 100 mg hasil racikan diperoleh data sebagai berikut.

Tabel 1. 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 2. 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
%Kadar Terlarut	± 2,75	± 0,82	± 1,03	± 0,94	± 0,72	± 1,07	± 1,29	± 1,58	± 0,93



Gambar 1. 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 (± 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.

Simpulan

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 (± 21 hari).

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*, 5th 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*, 2th edition; Lea and Febiger, Phyladelphia
- Lloyd Yee Young, Koda Kimble, 1995. *Applied Therapeutics : AHFS The Clinical Use of Drug* 6th Edition, Applied Therapeutics, Inc., Vancouver, WA.
- Martin A., Swarbrick J., Cammarata A., 1990. *Physical Pharmacy*, 3rd 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*, 30th 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,

- 19th 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*, 3th 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*, 23rd revision, *The National Formulary*, 18th edition, Rockville, United States Pharmacopoeial Convention Inc.: iv-ivi, 1083-1084, 2053