

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi termasuk salah satu kelainan neurologis paling umum di dunia, dengan angka kejadian tahunan sekitar 50,4–81,7 kasus per 100.000 populasi. Setiap tahun diperkirakan terdapat lebih dari 4,9 juta kasus baru yang terdiagnosis sehingga jumlah penyandang epilepsi di dunia mencapai lebih dari 70 juta orang. Penyakit ini merupakan salah satu gangguan saraf kronis yang ditandai dengan pelepasan muatan listrik abnormal pada neuron sehingga berakibat pada gangguan fungsi otak yang berulang dan muncul secara tiba-tiba (Li et al., 2025). Terapi yang umum digunakan untuk mencegah maupun mengontrol epilepsi yaitu penggunaan Obat Anti-Epilepsi (OAE). OAE bekerja dengan memodulasi aktivitas neurotransmitter tertentu di otak yang berperan dalam timbul dan menyebarnya impuls kejang (Costa & Vale, 2023). Meski demikian, obat ini tidak bersifat menyembuhkan secara permanen, melainkan membantu mengendalikan gejala dan mengurangi risiko kematian dini (Jiang et al., 2024).

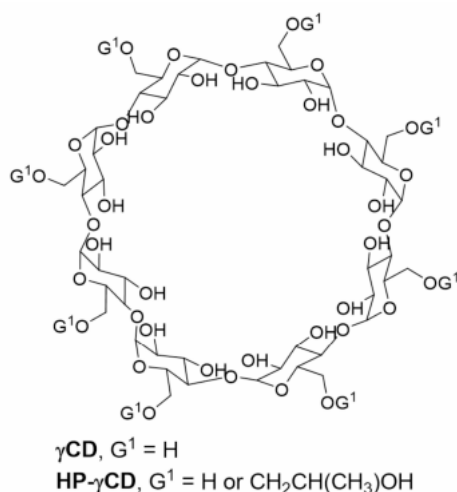
Perkembangan OAE yang telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) menunjukkan kemajuan signifikan hingga saat ini telah mencapai generasi ketiga (Dipiro et al., 2023). Berdasarkan mekanisme kerjanya, OAE diklasifikasikan ke dalam enam kelompok utama, meliputi modulasi kanal ion (natrium, kalium, dan kalsium), peningkatan transmisi inhibitorik GABA, penghambatan transmisi eksitatori glutamat, modulasi pelepasan neurotransmitter presinaptik, serta agen baru yang menargetkan jalur metabolik atau sinyal seluler, termasuk terapi multi-target seperti gen dan kanabidiol (Li et al., 2025).

Di antara berbagai OAE, Lamotrigin (LTG) menjadi salah satu yang paling banyak digunakan karena efektivitasnya yang tinggi dan risiko teratogenik yang rendah. LTG bekerja dengan menghambat saluran natrium-kalsium tipe-N dan L, serta menekan pelepasan neurotransmitter eksitatori seperti glutamat dan aspartat (Irelli et al., 2023). Obat ini juga telah tercantum dalam Formularium Nasional (Fornas) dalam bentuk tablet 25 mg dan 50 mg karena terbukti aman, efektif, dan sesuai dengan kebutuhan terapi jangka panjang (Kemenkes RI, 2023). Selain itu, pedoman *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) merekomendasikan LTG sebagai terapi lini pertama bagi perempuan usia subur dengan epilepsi umum (Incecayir & Demir, 2023).

LTG diklasifikasi ke dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II yang ditandai dengan permeabilitas tinggi dan bioavailabilitas mendekati 98%, namun kelarutannya yang rendah dalam air sehingga dapat menyebabkan variasi efek terapi antarindividu (Incecayir & Demir, 2023). Oleh karena itu, diperlukan strategi peningkatan kelarutan LTG guna mendukung pengembangan sediaan inovatif, seperti larutan oral, parenteral, maupun *oral dissolving film* yang

mampu meningkatkan laju disolusi dan efektivitas terapinya (Hamza, 2017).

Salah satu upaya yang banyak digunakan untuk mengatasi keterbatasan kelarutan tersebut adalah melalui pembentukan kompleks inklusi dengan siklodekstrin (CD). CD telah lama dimanfaatkan dalam formulasi farmasi karena kemampuannya membentuk kompleks dengan obat sehingga dapat meningkatkan kelarutan senyawa yang sukar larut serta melindunginya dari pengaruh lingkungan seperti cahaya, kelembaban, dan panas. Selain itu, CD juga dapat menutupi rasa atau bau tidak diinginkan yang, terutama pada sediaan pediatrik (Mazurek *et al.*, 2021). Siklodekstrin (CD) merupakan oligosakarida siklik yang tersusun atas unit glukopiranosida dengan ikatan α -1,4 glikosidik. Tiga bentuk alami CD adalah α , β , dan γ , masing-masing terdiri atas enam, tujuh, dan delapan unit glukopiranosida. Di antara ketiganya, γ -CD memiliki rongga paling luas serta kelarutan yang lebih tinggi dibanding α dan β sehingga lebih unggul dalam mengenkapsulasi molekul obat berukuran besar dan meningkatkan kelarutannya (Suvarna *et al.*, 2022).



Gambar 1. Struktur molekul γ -CD dan HP- γ -CD (Kasprzak *et al.*, 2024)

CD alami memiliki keterbatasan kelarutan, sehingga modifikasi seperti hidroksipropilasi sering digunakan untuk memperbaiki sifat solubilitas dan stabilitas kompleks obat. Penelitian Alsadun *et al.*, (2023) menunjukkan bahwa HP- γ -CD terbukti memiliki struktur yang lebih fleksibel, serta mampu membentuk kompleks inklusi yang lebih stabil dengan molekul hidrofobik seperti Lamotrigine. Studi ini diawali dengan pendekatan *in silico* menggunakan *molecular docking* dan *molecular dynamics simulation* yang memperlihatkan interaksi non-kovalen kuat antara molekul hidrofobik dan rongga HP- γ -CD. Selanjutnya, dilakukan pembentukan kompleks inklusi dengan metode *co-precipitation* dan dikarakterisasi melalui analisis fisikokimia. Meskipun demikian, penelitian ini masih terbatas pada satu metode pembentukan kompleks. Oleh karena itu, diperlukan studi lebih lanjut menggunakan pendekatan formulasi dan teknik karakterisasi yang lebih beragam untuk mengonfirmasi potensi HP- γ -CD dalam meningkatkan kelarutan (Alsadun *et al.*, 2023).

Terdapat beberapa metode yang umum digunakan untuk membentuk kompleks inklusi dengan siklodekstrin antara lain adalah *kneading*, ko-presipitasi, *freeze drying*, *spray drying*, dan metode *solvent evaporation* menggunakan pelarut hidroalkohol (Ding et al., 2023). Metode *kneading* relatif sederhana dan tidak membutuhkan peralatan mahal, namun kompleks yang dihasilkan biasanya memiliki derajat inklusi rendah. Ko-presipitasi banyak dipakai di laboratorium dan efisien, tetapi kompleks yang dihasilkan kurang homogen. *Freeze drying* menghasilkan bubuk kompleks dengan kemurnian tinggi dan cocok untuk senyawa sensitif panas, namun prosesnya mahal dan memerlukan waktu lama. Sebaliknya, *spray drying* lebih efisien dan dapat menghasilkan partikel halus seragam dalam waktu singkat, namun tidak sesuai untuk senyawa yang termolabil. Sementara itu, metode *solvent evaporation* lebih unggul karena sederhana, ekonomis, serta mampu menghasilkan kompleks dengan tingkat homogenitas yang lebih baik dibandingkan beberapa metode lainnya (Karande & Desmukh, 2023). Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa penggunaan pelarut hidroalkohol mampu melarutkan baik molekul obat maupun siklodekstrin dibanding pelarut lainnya, oleh karena itu interaksi *host-guest* dapat terjadi lebih optimal (Jantarat et al., 2014).

Metode konvensional pembentukan kompleks inklusi, umumnya memerlukan beberapa tahapan terpisah serta peralatan khusus yang kurang efisien. Sebagai alternatif, *one-pot synthesis* menawarkan metode yang lebih praktis, efisien, serta tingginya rendemen yang dihasilkan. Dalam metode ini, obat dan siklodekstrin dapat dicampurkan langsung dalam medium yang homogen dan diproses dalam satu tahap, tanpa memerlukan penambahan pelarut secara bertahap maupun pengeringan lanjutan. Metode ini terbukti mampu menghasilkan kompleks dengan homogenitas baik dan rendemen tinggi, oleh karena itu mampu memberikan kontrol rasio komponen lebih presisi dan menghasilkan formulasi yang stabil dan efisien (Noritomi et al., 2022).

Hingga kini, penelitian mengenai pembentukan dan karakterisasi kompleks inklusi Lamotrigin dengan HP- γ -CD melalui metode *solvent evaporation* menggunakan pelarut hidroalkohol masih terbatas. Penelitian ini penting karena berpotensi mengatasi hambatan utama Lamotrigin yang memiliki kelarutan rendah. Penerapan pendekatan ini diharapkan mampu meningkatkan efektivitas terapi Lamotrigin, sekaligus memberikan kontribusi ilmiah terhadap pengembangan sistem penghantaran obat antiepilepsi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijabarkan, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana pembentukan kompleks inklusi Lamotrigin dengan γ -CD dan HP- γ -CD melalui metode *solvent evaporation* berbasis pelarut hidroalkohol dapat mempengaruhi sifat fisikokimia serta meningkatkan kelarutan dan disolusinya?”.

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh pembentukan kompleks inklusi Lamotrigin dengan γ -CD dan HP- γ -CD melalui metode *solvent evaporation* berbasis pelarut hidroalkohol terhadap karakteristik fisikokimia, kelarutan, dan disolusinya.

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Tempat dan Waktu

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental di Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin pada bulan September 2025 - Januari 2026.

2.2 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Spektrofotometri UV/Visible (Shimadzu UV-1780[®]), *magnetic stirrer* (Cimarec[®]), orbital *shaker* (Optima[®]), timbangan analitik (Ohaus tipe PA214[®]), oven (Mettler[®]), pH meter (Hanna[®]), *moisture content analyzer* (Moisture Analyzer Mettler Toledo HE53[®]), *Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (ATR-FTIR) (PerkinElmer Spectrum Two[®]), *Proton Nuclear Magnetic Resonance* (¹H-NMR) (Ultrashield™ Plus Magnet), *Scanning Electron Microscope* (SEM) (Hitachi TM3030[®] Benchtop SEM), *Raman Spectroscopy* (RM5[®] Raman Microscope), aparatus disolusi tipe 2 (Electrolab[®]), sonikator (GT Sonic[®]), vortex (B-one[®]), mikropipet (Dragon OneMed[®]), dan peralatan gelas lainnya.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu LTG, LTG (BPFI), γ -CD (Ashland[®] Cavasol W8), HP- γ -CD (Ashland[®] Cavitron W8), HCl 0,1 N (Merck[®]), etanol 50% (OneMed[®]), metanol 50% (OneMed[®]), metanol *pro analysis* (pa), tablet PBS (SigmaAldrich[®]), dan air murni (OneMed[®]).

2.3 Metode Penelitian

2.3.1 Pembuatan larutan stok LTG

Sebanyak 10 mg LTG ditimbang menggunakan timbangan analitik, kemudian dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 mL dan diencerkan dengan metanol pa hingga tanda batas, didapat larutan stok dengan konsentrasi 1000 $\mu\text{g/mL}$.

2.3.2 Penentuan panjang gelombang (λ_{max}) LTG

Larutan stok LTG sebanyak 500 μL dipipet ke dalam labu tentukur 5 mL, kemudian diencerkan dengan masing-masing media air murni, PBS pH 7,4, dan HCl 0,1 N hingga tanda batas untuk menghasilkan konsentrasi akhir 100 $\mu\text{g/mL}$. Serapan larutan diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada rentang panjang gelombang 200–800 nm. Panjang gelombang maksimum ditetapkan berdasarkan puncak serapan tertinggi.

2.3.3 Pembuatan kurva baku LTG

Larutan stok LTG 1000 $\mu\text{g/mL}$ dipipet sebanyak 1 mL ke dalam labu tentukur 10 mL, kemudian diencerkan dengan masing-masing media air murni, PBS pH 7,4, dan HCl 0,1 N hingga tanda batas dalam labu ukur 10 mL untuk memperoleh larutan 100 $\mu\text{g/mL}$. Dari larutan tersebut dilakukan pengenceran bertingkat untuk menghasilkan

6 seri konsentrasi. Absorbansi masing-masing larutan diukur pada panjang gelombang maksimum LTG menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Data absorbansi kemudian diplotkan terhadap konsentrasi dan hubungan linier dievaluasi menggunakan regresi linear.

2.3.4 Pembuatan kompleks inklusi LTG-CD

LTG dicampurkan dengan γ -CD atau HP- γ -CD dalam masing-masing 100 mL etanol 50% dan metanol 50% di dalam gelas *beaker*. Campuran kemudian disonikasi selama 15 menit hingga larut sempurna. Larutan yang terbentuk dipanaskan di atas *magnetic stirrer* pada suhu 80°C sambil diaduk dengan pengaduk magnet selama 8 jam hingga sebagian besar pelarut menguap. Selanjutnya, campuran diuapkan lebih lanjut dalam oven pada suhu 50°C selama 24 jam sampai diperoleh massa kering. Setelah penguapan selesai, padatan yang terbentuk diambil dari *beaker*, digerus dan diayak hingga menjadi serbuk halus. Kemudian, masing-masing serbuk halus dikumpulkan sebagai kompleks inklusi. Empat jenis kompleks inklusi yang berbeda dibuat dengan perbandingan molar 1:1 antara LTG dan CD. Formula lengkap dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Formula Inklusi Kompleks LTG-CD

Kompleks	LTG	γ -CD	HP- γ -CD
LTG/ γ -CD (etanol 50%)	256,09 mg	1297,1 mg	-
LTG/ γ -CD (metanol 50%)	256,09 mg	1297,1 mg	-
LTG/HP- γ -CD (etanol 50%)	256,09 mg	-	1574 mg
LTG/HP- γ -CD (metanol 50%)	256,09 mg	-	1574 mg

Adapun serbuk *physical mixture* (campuran fisik) LTG dan γ -CD atau HP- γ -CD ratio 1:1 dibuat dengan menggerus masing-masing bahan formula pada mortar. Kemudian, dicampur lalu digerus kembali hingga homogen.

2.3.5 Pengujian *moisture content* serbuk kompleks inklusi

Uji *moisture content* serbuk kompleks inklusi dilakukan untuk mengevaluasi tingkat kekeringan dari kompleks inklusi yang dihasilkan. Pengujian ini dilakukan menggunakan alat *moisture content analyzer* selama ± 10 menit.

2.3.6 Pengujian *saturation solubility*

Uji kelarutan jenuh dilakukan untuk menentukan kompleks inklusi yang paling optimal di antara 4 formulasi yang telah dijelaskan sebelumnya. Proses ini dilakukan dengan menambahkan LTG dalam jumlah berlebih beserta kompleks inklusi ke dalam masing-masing 5 mL air murni, HCl 0,1N, dan PBS pH 7,4 di dalam vial kaca. Vial tersebut diaduk menggunakan *orbital shaker* dengan suhu 37°C (150 rpm) selama 24 jam. Setelah itu, diambil sampel sebanyak 1 mL, kemudian disaring menggunakan membran filter berukuran 0,45 μm . Filtrat yang diperoleh diencerkan sesuai kebutuhan dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada λ_{max} LTG. Setiap pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali ulangan.

2.3.7 Karakterisasi fisikokimia kompleks inklusi

2.3.7.1 *Scanning Electron Microscopy (SEM)*

Sampel LTG murni, HP- γ -CD, *physical mixture* LTG/HP- γ -CD, serta kompleks inklusi LTG/HP- γ -CD terlebih dahulu di-coating dengan *gold spray* menggunakan sputter coater selama sekitar 30 menit untuk meningkatkan konduktivitas permukaan. Sampel yang telah dilapisi kemudian ditempatkan pada SEM stub berlapis karbon dan dimasukkan ke ruang vakum instrumen. Pengamatan dilakukan menggunakan detektor elektron sekunder pada tegangan percepatan 10 kV, dan citra topografi direkam pada pembesaran 500 $\times$ untuk mengevaluasi morfologi permukaan sampel (Ding et al., 2021).

2.3.7.2 *Ultraviolet-Visible (UV-Vis) spectroscopy study*

Analisis dilakukan terhadap LTG murni, kompleks inklusi LTG/HP- γ -CD, *physical mixture* LTG/HP- γ -CD, dan HP- γ -CD murni menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Larutan kerja LTG serta masing-masing kompleks inklusi disiapkan dalam PBS pH 7,4 dengan konsentrasi 50 μ g/mL. Selanjutnya, spektra sampel direkam pada panjang gelombang 200–800 nm dengan PBS berfungsi sebagai larutan blanko.

2.3.7.3 *Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared (ATR-FTIR) spectroscopy study*

Analisis dilakukan terhadap LTG murni, kompleks inklusi LTG/HP- γ -CD, *physical mixture* LTG/HP- γ -CD, dan HP- γ -CD murni menggunakan menggunakan ATR-FTIR *spectrometer*. Masing-masing sampel ditempatkan langsung pada permukaan *diamond head* dari unit ATR. Setelah sampel berada pada posisi yang tepat, sistem penekan instrumen digunakan untuk merekatkan sampel dan kristal. Perekaman spektrum dilakukan dalam wilayah inframerah 4000–750 cm^{-1} dengan resolusi 16 cm^{-3} . Hasil spektrum yang diperoleh selanjutnya melalui proses koreksi untuk mengurangi *background interference*, kemudian dinormalisasi sebelum digunakan dalam pembuatan profil spektrum.

2.3.7.4 *Raman spectroscopy study*

Analisis Raman dilakukan pada sampel LTG murni, γ -CD, HP- γ -CD, *physical mixture* LTG/HP- γ -CD, dan kompleks inklusi LTG/HP- γ -CD menggunakan mikroskop Raman konfokal 300 μ m dengan sampel yang ditempatkan pada *object glass*. Eksitasi spektrum dihasilkan dari *laser solid-state cobalt* dengan panjang gelombang laser 785 nm, *laser power* 50%, *grating* 300 gr/mm, slit 70 μ m, dan difokuskan ke sampel melalui lensa objektif $\times 100$. Data spektrum diperoleh dengan sepuluh kali akuisisi berdurasi 60 detik masing-masing pada bilangan gelombang *low frequency* yaitu 0–600 cm^{-1} (Rocha et al., 2018).

2.3.7.5 *Proton ^1H NMR (Nuclear Magnetic Resonance) spectroscopy study*

Spektrum ^1H NMR dari larutan γ -CD, HP- γ -CD, dan kompleks inklusinya dalam D_2O (air terdeuterasi), serta larutan LTG murni yang dilarutkan dalam DMSO-d_6

(sulfoksida terdeuterasi) direkam menggunakan NMR spektrometer. Perubahan pergeseran sinyal proton LTG setelah penambahan HP- γ -CD menunjukkan adanya interaksi *host-guest* yang menandakan pembentukan kompleks inklusi (Alsadun et al., 2023; Ding et al., 2023).

2.3.8 Uji disolusi *in vitro*

Uji disolusi LTG murni, campuran fisik, dan kompleks inklusinya dilakukan secara *in vitro* menggunakan aparatus disolusi tipe 2. Sampel dengan bobot ekuivalen 20 mg LTG murni ditempatkan dalam masing-masing vessel disolusi berisi 300 mL air murni dan media pelepasan (PBS pH 7,4 dan HCl 0,1 N) untuk menjaga kondisi *sink*, kemudian dioperasikan pada suhu 37°C dengan kecepatan 100 rpm. Sampel sebanyak 1 mL dicuplik pada rentang waktu tertentu (0; 5; 10; 15; 30; dan 60 jam) dengan volume yang diambil diganti menggunakan media segar. Konsentrasi LTG yang terlarut dianalisis menggunakan spektrofotometer UV–Vis pada $\lambda_{\max}$ LTG pada masing-masing media dan seluruh pengujian dilakukan dalam tiga kali replikasi (FI VI, 2020).

2.3.9 Analisis data, Pembahasan Hasil, dan Penarikan Kesimpulan

Pengolahan data dianalisis secara sistematis dengan bantuan perangkat lunak Microsoft Excel® untuk perhitungan dasar. Selanjutnya, visualisasi dan analisis statistik dilakukan menggunakan GraphPad Prism® dengan pemilihan uji statistik yang disesuaikan terhadap jenis data serta rancangan penelitian guna diperoleh memperoleh interpretasi yang lebih akurat. Bagian pembahasan hasil mencakup interpretasi data yang diperoleh dengan mengaitkannya pada literatur yang relevan, serta menelaah dampak dari hasil yang diperoleh. Selanjutnya, pada bagian kesimpulan dirangkum poin-poin utama penelitian sebagai dasar untuk menjawab tujuan dan permasalahan yang telah dirumuskan, serta memberikan rekomendasi untuk penelitian selanjutnya.