

MIKROENKAPSULASI PIRAZINAMIDA MENGGUNAKAN MANITOL DENGAN METODE EMULSIFIKASI PENGUAPAN PELARUT

Henni Rosaini^{1*}, Auzal Halim¹, Resti Astuti¹

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang
*Email: rusdis4ja@gmail.com

Abstrak

Telah dilakukan penelitian tentang pembuatan mikroenkapsulasi pirazinamid yang merupakan obat terapi tuberkulosis dengan menggunakan penyalut manitol. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan waktu paruh dari pirazinamid. Mikroenkapsulasi dibuat dengan perbandingan pirazinamid : manitol yaitu 1:1, 1:2, dan 1:3 menggunakan metode emulsifikasi penguapan pelarut. Mikrokapsul yang terbentuk diuji karakteristik menggunakan *scanning electron microscopy (SEM)*, distribusi ukuran partikel, analisis difraksi sinar X, *differential scanning calorimetry (DSC)*, dan spektrum inframerah (FT-IR). Hasil uji SEM terlihat morfologi pirazinamid disalut oleh manitol. Hasil difraksi sinar X terjadi penurunan derajat kristalinitas. Hasil analisis DSC terjadi pergeseran titik lebur pada mikrokapsul pirazinamid-manitol yang menandakan terjadi interaksi fisika membentuk campuran eutektik sederhana. Hasil % terdisolusi selama 360 menit untuk pirazinamid murni, mikrokapsul formula 1, formula 2 dan formula 3 berturut-turut adalah adalah 99,36%, 90,278%, 80,758% dan 64,19%.

Kata kunci: Mikrokapsul; Pirazinamid; Manitol; Sediaan Lepas Lambat

Abstract

Has done research on microencapsulation pyrazinamide which is a drug for tuberculosis therapy by using a mannitol coating. This study aims to increase the half-life of pyrazinamide. Microencapsulation is made by the ratio of pyrazinamide: mannitol 1:1, 1:2, and 1:3 using the solvent evaporation emulsification method. The microcapsules formed tested the characteristics of using scanning electron microscopy (SEM), particle size distribution, X-ray diffraction (XRD), differential scanning calorimetry (DSC), and *Fourier Transform Infra Red* (FT-IR). The result of the SEM test shows that the morphology of pyrazinamide is coated by mannitol. X-ray diffraction results in decreased degrees of crystallinity and no new peaks appear. The result of DSC analysis occurs shifting the melting point on the pyrazinamid-mannitol microcapsule which signals the occurrence of physical interaction forming a simple eutectic mixture. The dissolution results for 360 minutes for pyrazinamide, formula 1, formula 2 and formula 3 were 99.36%, 90.27%, 80.758% and 64.19%.

Keywords : Microcapsul; Pyrazinamide; Mannitol; Sustained Release

PENDAHULUAN

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. Salah satu bentuk sediaan yang kerjanya lepas lambat adalah bentuk sediaan *sustained-release* (Ansel, 2008).

Sistem penghantaran obat lepas lambat dapat diperoleh dengan berbagai teknik. Salah satu caranya adalah dengan mikroenkapsulasi, yaitu suatu proses dimana partikel-partikel obat baik bahan padat, cair, atau pun gas dijadikan kapsul dengan ukuran partikel mikroskopik menggunakan suatu bahan penyalut khusus yang membuat partikel-partikel dalam karakteristik fisika dan kimia lebih dikehendaki (Shargel, et al., 2012; Ansel, 2008).

Pirazinamid memiliki efek bakterisida terhadap *Mycobacterium tuberculosis*, tetapi tidak memiliki aktivitas terhadap mikrobakteri lain atau mikroorganisme *in vitro* (Sweetman, 2009). Masa terapi penyakit TBC yang terlalu lama menyebabkan ketidakpatuhan pasien menjadi meningkat, sehingga terapi penyakit TBC sering mengalami kegagalan (Sabitha *et al.*, 2010). Untuk meningkatkan kepatuhan pasien maka diperlukan pengurangan frekuensi penggunaan obat dengan cara pembuatan sediaan *sustained release (SR)* atau pelepasan lambat.

Pirazinamid memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan waktu paruh biologis pirazinamid yang relatif pendek sehingga adanya bentuk sediaan lepas lambat akan jelas menguntungkan karena dapat memperpanjang waktu paruh obat (Sabitha *et al.*, 2010). Pembuatan mikroenkapsul pirazinamid ini diharapkan dapat menghasilkan mikrokapsul dari suatu bahan obat yang memiliki sifat stabilitas dan kelarutan lebih baik.

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan pembuatan sediaan lepas lambat mikrokapsul pirazinamid menggunakan polimer yang berbeda seperti: kitosan-kalsium alginat (Sabitha *et al.*, 2010). Oleh karena itu pada penelitian ini dicoba membuat mikrokapsul dengan menggunakan manitol sebagai pembawa. Manitol dipilih berdasarkan toksisitasnya yang rendah, kelarutan air yang tinggi dan fisiologis yang bagus. (Ford, 1986). Manitol biasa digunakan pada pembuatan sediaan tablet lepas lambat (Akbar *et al.*, 2012).

Metode yang digunakan pada penelitian ini ialah metode emulsifikasi penguapan pelarut yang prinsipnya adalah melarutkan polimer di dalam pelarut yang mudah menguap, kemudian obat didispersikan atau dilarutkan dalam larutan polimer. Larutan polimer yang mengandung obat diemulsifikasi di dalam fase pendispersi, dan biarkan pelarut menguap kemudian mikrokapsul

dikumpulkan dengan proses pencucian, filtrasi, dan pengeringan (Benita, 2006).

Berdasarkan hal di atas, pada penelitian ini telah dilaksanakan pembuatan mikrokapsul pirazinamid yang diharapkan dapat memperlama waktu tinggal obat dalam tubuh sehingga menghasilkan sediaan lepas lambat.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan adalah: timbangan digital analitik (PrecisaXB 220A), Homogenizer (IKA® RW 20 digital), mikroskop-optilab (Optilab Viewer), difraktometer sinar-X (*Philips X'Pert Powder*), alat uji disolusi (Copley Scientific NE4-COPD), spektrofotometer *fourier transformation infra red* (Shimadzu), SEM (*Scanning Electron Microscopy*) (Hitachi S-3400N), spektrofotometer UV-Vis (Thermo Scientific), DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) (Setaram), Sonikator (Branson), *high performance liquid chromatography* (Hitachi®), dan alat-alat yang menunjang penelitian.

Bahan

Bahan yang digunakan: Pirazinamid (PT Kimia Farma), Manitol (PT Merck), Paraffin Cair (PT Bratachem), Magnesium Stearat (Bratachem), Aseton (PT Bratachem), n Heksan (PT Bratachem), Metanol grade HPLC (PT Merck), Asetonitril (PT Merck), Air suling berulang (PT Ikapharmindo Putramas), dan Air suling (PT Bratachem).

Cara Kerja

Pembuatan Mikroenkapsul

Mikrokapsul pirazinamid dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan manitol. Manitol dilarutkan dengan aseton lalu setelah homogen larutkan pirazinamid dalam larutan manitol tersebut. Kemudian campur fase pembawa (paraffin cair), Mg stearat dicampur dengan homogenizer dan diteteskan

larutan manitol-pirazinamid secara perlahan-lahan sampai membentuk emulsifikasi. Setelah 3 jam akan terbentuk bulatan-bulatan kecil pada dasar beaker gelas, aseton diuapkan perlahan-lahan dan akan terbentuk mikrokapsul. Kemudian mikrokapsul dicuci dengan *n*-hexan pada suhu kamar sebanyak 3 kali pengulangan dan dikeringkan dalam lemari pengeringan selama 24 jam.

Penentuan Waktu Retensi dan Fase Gerak

- Penyiapan larutan induk pirazinamid Timbang 50 mg pirazinamid secara seksama lalu dimasukkan ke dalam labu 50 mL, lalu dilarutkan dengan air suling bertingkat, sonikasi selama ± 20 menit, kemudian tambahkan air suling bertingkat hingga 50 mL, sehingga didapat konsentrasi 1000 µg/mL.
- Penentuan panjang gelombang serapan maksimum pirazinamid Buat larutan pirazinamid konsentrasi 8 µg/mL dari larutan induk. Ukur serapan maksimum pirazinamid menggunakan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 200 – 400 nm dan diperoleh panjang gelombang maksimum pirazinamid.
- Prosedur kerja Hidupkan alat KCKT, lalu lakukan pencucian terhadap kolom. Selanjutnya atur volume injeksi. Setelah itu, lakukan cek *baseline* terlebih dahulu dengan menggunakan fase gerak yang akan digunakan. Selanjutnya sampel dimasukkan ke dalam autosampel KCKT, diinjeksikan dan dipilih kombinasi fase gerak dan laju alir yang memberikan pemisahan terbaik, berdasarkan puncak yang simetris, tinggi puncak, luas area dan waktu retensi.
- Optimasi fase gerak Optimasi fase gerak dilakukan dengan mengukur larutan pirazinamid konsentrasi 8 µg/mL dengan cara menginjeksikan 10 µL kedalam HPLC dengan laju alir 1 mL/menit dan panjang gelombang 269 nm

menggunakan fase gerak asetonitril : metanol : air suling bertingkat dengan berbagai perbandingan. Pilih perbandingan yang menghasilkan puncak dan waktu retensi terbaik.

Validasi Metode Analisis

- Penyiapan larutan induk pirazinamid Timbang 50 mg pirazinamid secara seksama lalu dimasukkan ke dalam labu 50 mL, lalu dilarutkan dengan air suling bertingkat, sonikasi selama ± 20 menit, kemudian ditambahkan air suling bertingkat hingga 50 mL, sehingga didapat konsentrasi 1000 µg/mL.
- Penyiapan kurva kalibrasi pirazinamid Buat pengenceran larutan pirazinamid dengan konsentrasi bertingkat, pada konsentrasi 4 µg/mL; 6 µg/mL; 8 µg/mL; 10 µg/mL; 12 µg/mL. Ukur kadarnya dengan cara menginjeksikan 10 µL ke dalam HPLC dengan laju alir 1 mL/menit dan panjang gelombang 269 nm, catat kromatogram yang dihasilkan. Tentukan persamaan regresi linier $y = a + bx$.
- Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantitasi (LOQ), (Gandjar & Rohman, 2007) Deteksi dan kuantitasi dapat dihitung dengan menggunakan garis regresi linear yang diperoleh dari kurva kalibrasi dengan menggunakan rumus:

$$SB = \sqrt{\frac{(Y - Y_i)^2}{n-2}}$$

$$LOD = \frac{3 \times SB}{\text{Slope}}$$

$$LOQ = \frac{10 \times SB}{\text{Slope}}$$

Keterangan:

SB = Simpangan Baku

LOD = *Limit of Detection* (batas deteksi)

LOQ = *Limit of Quantitation* (batas kuantitasi)

n = Banyaknya pasangan data

Y = Nilai yang dibaca

Y_i = Nilai yang diperoleh dari rumus

- Penentuan keterulangan metode analisis (presisi) (Harmita, 2004)

Larutan pirazinamid dibuat dengan konsentrasi 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dari larutan induk 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Kemudian diinjeksikan 3 kali secara simultan, catat luas area kromatogram yang dihasilkan. Selanjutnya dihitung konsentrasiya berdasarkan kurva kalibrasi yang diperoleh. Kemudian dihitung simpangan baku dan koefisien variasi dari konsentrasi yang dihasilkan. Uji presisi (keseksamaan) ditentukan dengan parameter RSD (*Relative Standard Deviasi*) dengan rumus:

$$\text{RSD} = \frac{\frac{\text{SD}}{\bar{x}}}{\bar{x}} \times 100\%$$

Keterangan:

- RSD = Relative Standard Deviasi
- SD = Standard Deviasi
- X = Kadar Rata-rata

Penetapan Kadar Pirazinamid dalam mikrokapsul

Penetapan kadar pirazinamid dilakukan terhadap pirazinamid murni, dan mikrokapsul ditimbang setara dengan 50 mg, kemudian dilarutkan dengan air suling bertingkat ke dalam labu ukur 50 mL, dicukupkan volume sampai tanda batas (konsentrasi 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Buat pengenceran dengan konsentrasi 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Ukur kromatogram dengan HPLC sesuai kondisi analisis optimum, dicatat luas area larutan uji. Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan. Kadar pirazinamid dihitung dengan menggunakan persamaan regresi.

Penetapan Profil Disolusi

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum pirazinamid

Buat larutan induk dengan cara ditimbang sebanyak 100 mg pirazinamid, kemudian dimasukkan kedalam labu ukur 100 mL, dilarutkan dengan air suling dan dicukupkan volume sampai tanda batas (konsentrasi 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Buat larutan konsentrasi 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dari larutan induk. Diukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200-400 nm dan diperoleh

panjang gelombang serapan maksimum pirazinamid.

Pembuatan kurva kalibrasi pirazinamid

Buat larutan pirazinamid dalam air suling dengan konsentrasi 4; 6; 8; 10; 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dari larutan induk. Kemudian diukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang maksimum pirazinamid.

Uji disolusi

Penentuan profil disolusi pirazinamid berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi V menggunakan alat disolusi tipe II dengan metode dayung dengan medium larutan air suling sebanyak 900 mL dan suhu diatur 37 $^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ $^{\circ}\text{C}$. Kemudian serbuk mikrokapsul setara dengan 100 mg dimasukkan kedalam wadah keranjang dan diputar dengan kecepatan 50 rpm. Larutan disolusi dipipet 5 mL pada menit ke 10, 15, 30, 45, 60, 120, 180 dan 360. Pada setiap pemipetan diganti dengan medium disolusi. Serapan larutan yang telah dipipet dari medium disolusi diukur pada panjang gelombang serapan maksimum. Kadar pirazinamid yang terdisolusi pada setiap waktu dapat dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

Parameter Pengamatan

Pemeriksaan Bahan Baku Pirazinamid

Pemeriksaan bahan baku pirazinamid dilakukan menurut metode yang tercantum dalam Farmakope Indonesia Edisi V, meliputi: pemerian, kelarutan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014), identifikasi (The Department of Health, *et al.*, 2009) dan penetapan kadar (Prasantha, *et al.*, 2015).

Pemeriksaan Bahan Penyalut Manitol dan Bahan Tambahan Lainnya

Pemeriksaan manitol dilakukan menurut metode yang tercantum dalam *Handbook of Pharmaceutical Excipient* meliputi: pemerian, kelarutan dan identifikasi.

Distribusi Ukuran Partikel

Distribusi ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan alat mikroskop optilab. Mikroskop dikalibrasi terlebih dahulu, lalu sejumlah serbuk didispersikan dalam paraffin cair dan diteteskan pada kaca objek. Kemudian diletakkan di bawah mikroskop, amati ukuran partikel serbuk dan hitung jumlah partikelnya sebanyak 1000 partikel (Martin *et al.*, 1990).

Scanning Electron Microscopy (SEM)

Analisa SEM dilakukan terhadap senyawa pirazinamid murni, manitol dan sediaan mikrokapsul pirazinamid-manitol. Siapkan sampel sebanyak 1 sendok spatula. Letakkan sampel di atas dudukan yang berukuran 1 cm yang telah dilapisi carbon tab. Ratakan spesimen di atas carbon tab, lalu semprot agar spesimen yang tidak menempel pada carbon tab terlepas supaya tidak tersedot saat proses vakum. Ukur tinggi spesimen yang telah diletakkan pada dudukan. Atur kondisi tenakan yang digunakan, atur jenis vakum yang digunakan dan atur voltase (10 kV). Lalu vakumkan dan amati morfologi sampel tersebut dengan berbagai pembesaran .

Difraksi Sinar X / X-Ray Diffraction (XRD)

Pola-pola XRD bubuk diselusuri menggunakan difraksi sinar-x untuk sampel-sampel, menggunakan radiasi Ni-disaring Cu-K, voltase 40 kV, arus 30mA radiasi disebar dalam wilayah kristal sampel, yang diukur dengan goniometer vertikal. Pola-pola diperoleh dengan menggunakan lebar tahapan 0,04 °C dengan resolusi detector pada 2α (sudut difraksi) antara 10 °C dan 80 °C pada temperatur ruangan.

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Uji dilakukan terhadap zat murni pirazinamid, manitol dan mikrokapsul. Sampel ditimbang secara akurat sebanyak 5 mg pada krusibel pant kemudian ditutup. Lalu alat diprogram pada rentang suhu 30

°C sampai 250 °C dengan kecepatan pemanasan 10 °C per menit yang dialiri oleh gas nitrogen dengan 20 ml per menit.

Fourier Transform Infra Red (FT-IR)

Uji dilakukan terhadap zat murni pirazinamid, manitol dan mikrokapsul. Sampel diambil sedikit saja setelah itu program alat FT-IR. Lalu putar letak sampel searah dengan jarum jam, masukkan sampel pada tempat sampel yang sudah bersih dan kering kemudian lakukan analisis sampel sambil diputar, tunggu sampai sampel teranalisis dan hasil spektrum akan keluar.

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 20 dengan analisa varian satu arah (anova satu arah).

Hasil dan Pembahasan

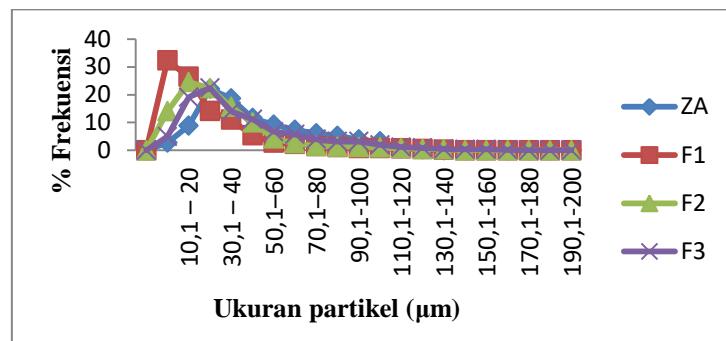
Pembuatan mikrokapsul dibuat dengan 3 perbandingan formula yaitu, 1:1, 1:2, dan 1:3. Ketiga formula dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan alat homogenizer. Larutan pirazinamid-manitol dicampurkan ke dalam paraffin cair yang telah dilarutkan Mg stearat melalui tepi dinding wadah dan biarkan alat berputar sampai terbentuk mikrokapsul. Mikrokapsul akan terbentuk secara perlahan dalam waktu ± 3 jam, mikrokapsul yang terbentuk akan turun ke dasar wadah, lalu pisahkan mikrokapsul yang terbentuk dari cairan pembawa dan bilas menggunakan n-heksan. Kemudian keringkan selama ± 24 jam.

Hasil dari masing-masing formula yang terbentuk dilakukan evaluasi untuk melihat sifat atau karakter dari mikrokapsul yang dihasilkan dan dibandingkan dengan zat aktif pirazinamid. Evaluasi yang dilakukan

meliputi distribusi ukuran partikel, SEM, analisis difraksi sinar X, spektroskopi FT-IR, dan DSC. Selanjutnya dilakukan uji penetapan kadar dan profil disolusi dari masing-masing formula.

Hasil analisis distribusi ukuran partikel dapat dilihat pada gambar 1. Pirazinamid murni memiliki ukuran

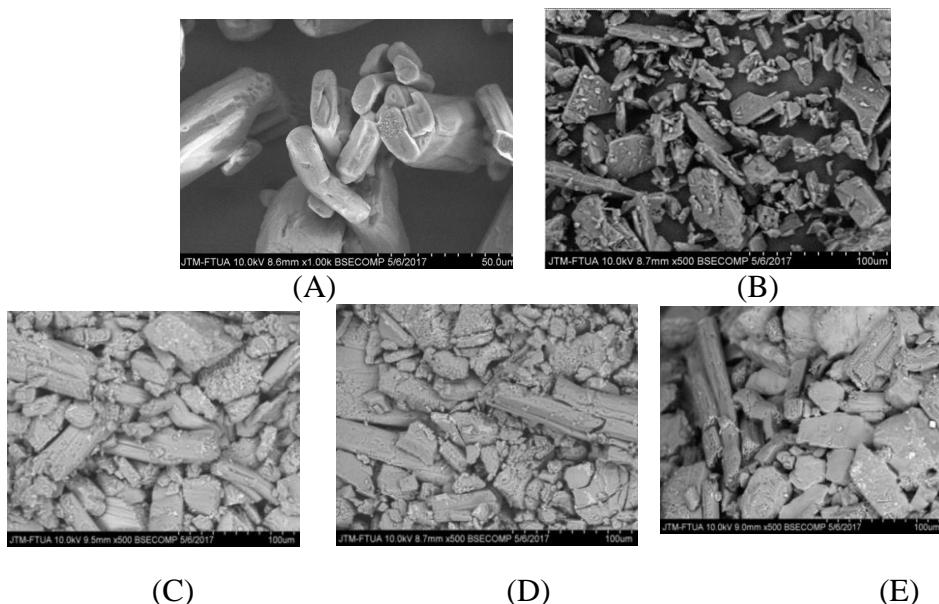
partikel yang kecil dan merata, sedangkan pada mikrokapsul ukuran partikelnya relatif lebih besar dan tidak merata. Hal ini dikarenakan pada mikrokapsul, partikel pirazinamid akan ditutupi oleh manitol sehingga menyebabkan ukuran partikel akan lebih besar.



Gambar 1. Kurva % frekuensi distribusi ukuran partikel pirazinamid, mikrokapsul formula 1, formula 2 dan formula 3

Analisis morfologi permukaan partikel dengan SEM dapat dilihat pada Gambar 2. Pada hasil SEM dengan perbesaran 1000 kali pirazinamid berbentuk balok tidak beraturan. Morfologi manitol terlihat seperti bongkahan besar dengan tekstur permukaan tidak berarutan. Hasil analisis mikrokapsul pirazinamid–manitol terlihat bahwa pada formula 1 dan formula 2

masih terlihat dengan jelas morfologi dari pirazinamid dan manitol terdistribusi secara homogen, sedangkan pada formula 3 morfologi dari pirazinamid sudah hampir tidak terlihat lagi pada permukaan mikrokapsul karena telah ditutupi oleh manitol. Bentuk morfologi mikrokapsul pirazinamid ini mengikuti bentuk tipe matriks (Ghosh, 2006).

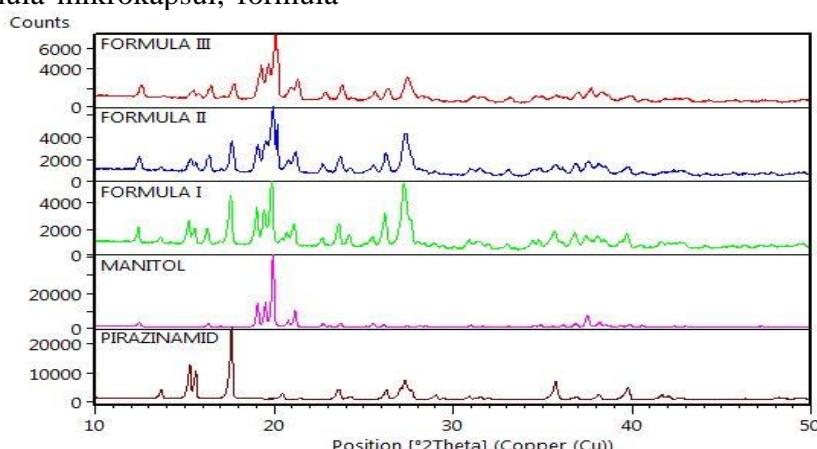


Gambar 2.Morfologi permukaan partikel menggunakan SEM (A) pirazinamid, (B) manitol, (C) formula 1 (F1), (D) formula 2 (F2) dan (E) formula 3 (F3)

Hasil analisis gabungan difraksi sinar X dapat dilihat pada gambar 3. Senyawa pirazinamid murni menunjukkan puncak interferensi yang khas pada sudut 2θ (17,62; 15,24; dan 27,29). Manitol menunjukkan puncak interferensi yang khas pada sudut 2θ (19,94).

Secara keseluruhan terjadi penurunan derajat kristalinitas pirazinamid pada ketiga formula. Hal ini menandakan adanya pengaruh penambahan manitol terhadap perubahan derajat kristalinitas. Dari ketiga formula mikrokapsul, formula

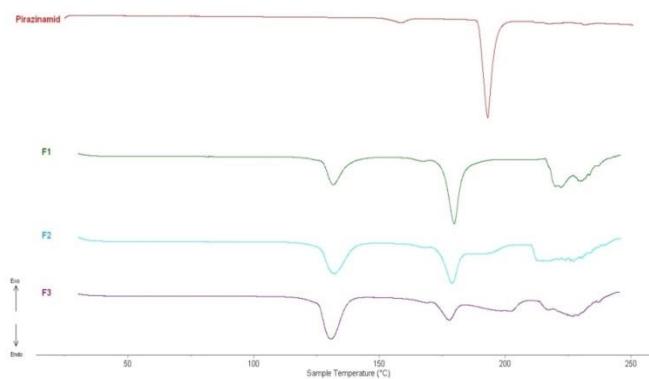
3 memiliki derajat kristalinitas yang paling rendah, hal ini terjadi karena pada formula 3 jumlah manitol lebih banyak dan dari data SEM serta distribusi ukuran partikel juga terlihat bahwa pirazinamid sudah hampir tersalut sempurna oleh manitol. Dari hasil difraksi sinar X juga tidak terlihat adanya puncak baru yang menandakan tidak terjadinya interaksi kimia. Untuk lebih memastikan hal ini, perlu dilakukan uji selanjutnya seperti uji DSC dan uji FTIR.



Gambar 3. Difraktogram sinar X gabungan manitol, pirazinamid, mikrokapsul formula 1, formula 2, dan formula 3

Hasil analisis *differential scanning calorimetry* (DSC) dapat dilihat pada gambar 4. Hasil termogram pirazinamid menunjukkan puncak endotermik yang tajam pada temperatur 193,052 °C yang merupakan peristiwa peleburan dari pirazinamid dengan entalpi sebesar 127,319 J/g. Pada mikrokapsul pirazinamid-manitol terjadi interaksi fisika yang ditandai dengan terjadinya pergeseran titik lebur.

Dari hasil termogram DSC dapat dilihat bahwa terjadi penurunan nilai entalpi pada masing-masing formula dan terjadi pergeseran titik lebur pada mikrokapsul pirazinamid-manitol yang menandakan terjadi interaksi fisika membentuk campuran eutektik sederhana dan tidak terbentuk puncak endotermik baru yang artinya tidak terjadi interaksi kimia.

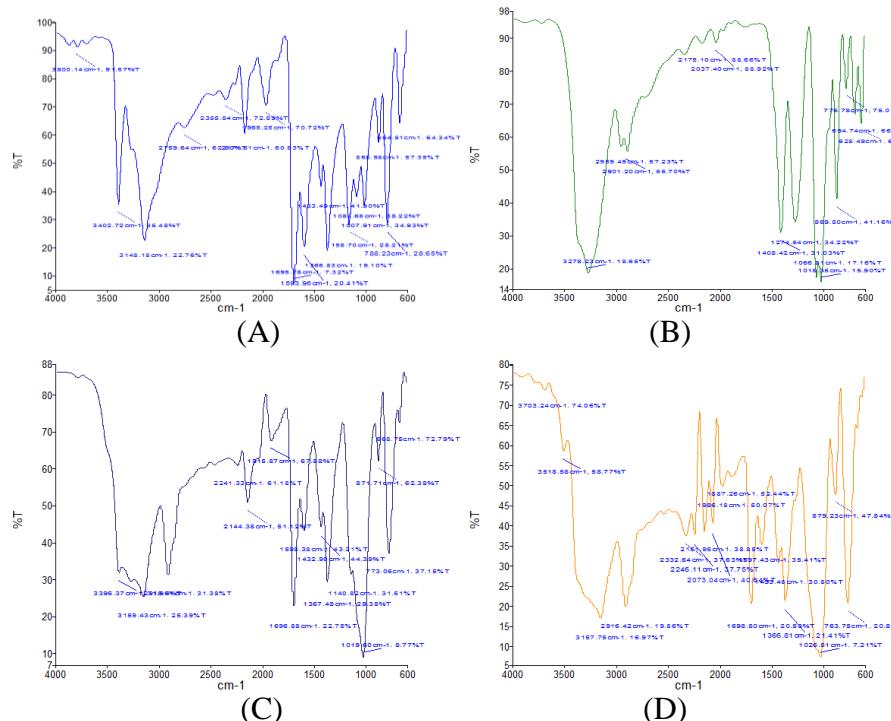


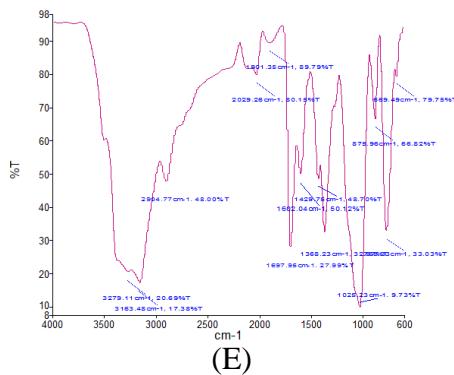
Gambar 4. Termogram DSC gabungan pirazinamid dan mikrokapsul formula 1, 2 dan 3

Hasil karakterisasi pada spektrum FT-IR dapat dilihat pada gambar 5. Pada pirazinamid murni terlihat adanya gugus N-H pada bilangan gelombang $3402,72\text{ cm}^{-1}$ dan $3148,18\text{ cm}^{-1}$, gugus fungsi C-H pada bilangan gelombang $2759,64\text{ cm}^{-1}$, gugus fungsi C=O pada bilangan gelombang $1695,78\text{ cm}^{-1}$ dan gugus fungsi C=N pada bilangan gelombang $1593,96\text{ cm}^{-1}$. Spektrum FT-IR manitol menunjukkan puncak pada bilangan gelombang $3278,23\text{ cm}^{-1}$ yang menandakan adanya gugus O-H, gugus C-

H ditemukan pada bilangan gelombang $2969,49\text{ cm}^{-1}$, dan $2901,20\text{ cm}^{-1}$.

Dari ketiga formula mikrokapsul memiliki karakteristik puncak spektrum inframerah yang hampir sama dengan spektrum yang terdapat pada pirazinamid murni dan manitol. Dari analisa FT-IR ini dapat diambil kesimpulan yang sama dengan hasil XRD dan DSC bahwa tidak terjadi interaksi kimia antara pirazinamid dan manitol setelah terbentuknya mikrokapsul karena adanya kemiripan pada daerah gugus fungsi pada bilangan gelombang $4000 - 600\text{ cm}^{-1}$.





Gambar 5.Spektrum inframerah (A) pirazinamid, (B) manitol, (C), formula 1 (F1), (D) formula 2 (F2) dan (E) formula 3 (F3)

Penetapan kadar pirazinamid dan mikrokapsul ditentukan menggunakan alat KCKT. Penetapan kadar diawali dengan penentuan panjang gelombang serapan maksimum menggunakan pelarut air suling bertingkat dengan konsentrasi 8 $\mu\text{g/mL}$ dan diperoleh panjang gelombang maksimum 268,80 nm dengan nilai absorban 0,604. Selanjutnya dilakukan optimasi fase gerak untuk mendapatkan perbandingan fase gerak yang optimum dan waktu retensi yang akan digunakan untuk penetapan kadar. Optimasi fase gerak dilakukan menggunakan larutan pirazinamid dengan konsentrasi 8 $\mu\text{g/mL}$ dan diperoleh pelarut terbaik untuk pirazinamid adalah asetonitril : air suling bertingkat : metanol dengan perbandingan 30 : 55 :15 dan waktu retensi 1,720 menit.

Selanjutnya dibuat kurva kalibrasi dengan konsentrasi 4 $\mu\text{g/mL}$, 6 $\mu\text{g/mL}$, 8 $\mu\text{g/mL}$, 10 $\mu\text{g/mL}$ dan 12 $\mu\text{g/mL}$. Dari area yang dihasilkan diperoleh persamaan regresi $y = 47232x - 21174$ dengan nilai $r = 0,9969$. Selanjutnya dilakukan validasi metode analisis dan diperoleh nilai SD 12397,9987, LOD = 1,7566 $\mu\text{g/mL}$ dan LOQ = 5,8553 $\mu\text{g/mL}$. Perhitungan presisi digunakan konsentrasi 6 $\mu\text{g/mL}$ dan diperoleh nilai presisi 1,3048. Perhitungan akurasi menggunakan konsentrasi 8 $\mu\text{g/mL}$ dan diperoleh nilai akurasi 98,0956; 100,5865; dan 100,1860.

Penetapan kadar ditentukan dengan menggunakan konsentrasi 8 $\mu\text{g/mL}$ dengan tiga kali pengulangan. Pada pirazinamid murni diperoleh kadar 99,62 % dan telah

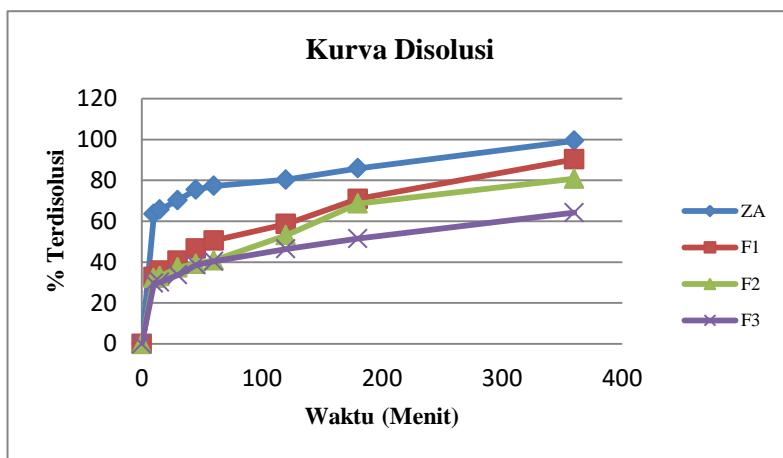
memenuhi persyaratan dalam farmakope indonesia yaitu 99 % – 101 %. Pada formula 1, formula 2 dan formula 3 diperoleh konsentrasi berturut-turut 94,972 %, 93,23075 % dan 96,55 %. Farmakope Indonesia mensyaratkan kadar pirazinamid tablet 93,0 % - 107,0 %, artinya kadar yang diperoleh dari mikrokapsul telah memenuhi persyaratan.

Pada penentuan profil disolusi pirazinamid dan mikrokapsul dilakukan sesuai dengan yang tertera pada Farmakope Indonesia Edisi V dengan menggunakan medium disolusi air suling. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum pirazinamid digunakan larutan dengan konsentrasi 10 $\mu\text{g/mL}$ pada panjang gelombang 200-400 nm, dan diperoleh panjang gelombang serapan maksimum 266,5 nm dengan nilai absorban 0,598. Selanjutnya dibuat kurva kalibrasi dengan konsentrasi 4 $\mu\text{g/mL}$, 6 $\mu\text{g/mL}$, 8 $\mu\text{g/mL}$, 10 $\mu\text{g/mL}$, dan 12 $\mu\text{g/mL}$, diperoleh persamaan garis $y = 0,069x + 0,005$ dengan nilai $r = 0,9985$

Pada penentuan profil disolusi pirazinamid dan mikrokapsul menunjukkan bahwa pada mikrokapsul pirazinamid-maniitol terjadi penurunan laju disolusi dari serbuk pirazinamid murni. Penurunan laju disolusi tersebut terjadi karena adanya penambahan polimer. Semakin banyak polimer yang ditambahkan semakin lama laju disolusi.

Hal ini membuktikan bahwa manitol memiliki kemampuan yang baik

untuk meningkatkan waktu paruh dari pirazinamid.



Gambar 6. Kurva profil disolusi pirazinamid, formula 1, formula 2 dan formula 3 dalam medium disolusi

KESIMPULAN

Penambahan manitol dapat mempengaruhi sifat fisiko kimia sediaan lepas lambat mikrokapsul pirazinamid-manitol seperti: distribusi ukuran partikel, analisa morfologi permukaan zat menggunakan SEM, analisa derajat kristalin menggunakan difraksi sinar X, analisa titik lebur menggunakan DSC dan analisa gugus fungsi menggunakan spektroskopi FT-IR. Hal ini menunjukkan telah terjadi pembentukan mikroenkapsulasi pirazinamid-manitol.

Penambahan manitol pada mikrokapsul pirazinamid-manitol dapat memperlambat disolusi pirazinamid dibandingkan dengan pirazinamid murni sehingga zat aktif dapat dilepaskan secara perlahan. Pelepasan zat aktif tergantung pada jumlah manitol dalam suatu formula. Dimana pada formula 1 (1:1), formula 2 (1:2) dan formula 3 (1:3) % terdisolusi pirazinamid pada menit ke-360 masing-masing adalah 90,2830 %, 80,7638 % dan 64,1964 %. Formula terbaik ditunjukkan pada formula ketiga dengan % terdisolusi 64,1964 % pada menit ke 360.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbar, H.F., Sugiyartono., & Setiawan, D. (2012). Pengaruh penambahan manitol terhadap pelepasan ranitidin HCl dari tablet floating dengan HPMC K100M sebagai matriks. *Pharma Scientia*, 1 (1), 30-45.
- Ansel, H. C. (2008). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. (Edisi 4). Penerjemah: F. Ibrahim. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Benita, S. (2006). *Microencapsulation Methods and Industrial Applications*. (Edisi 2). Boca Raton: CRC Press.
- Ford, J. L., (1986). The current status of solid dispersions. *Pharm. Acta. Helv.* 61, 69–88.
- Ghosh, S. (2006). Microencapsulation : A General Perspective. *Functional Coating by Polymer Microencapsulation*. (p 1-20). Weinheim: Willey-VCH Verlag GmbH dan Co. KgaA.
- Harmita. (2004). Petunjuk pelaksanaan validasi metode dan cara perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 1, (3), 117-134.

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia*. (Edisi 5). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Martin, A., Swarbrick, J., & Cammarata, A. (1990). *Physical Pharmacy* (2nd ed). Philadelyphia: Lea & Febiger.
- Prasanthi, B., Ratna, J. V., & Phani, R. S. Ch. (2015). Development and Validation of RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide in Human Plasma: *Journal of Analytical Chemistry*, 70, (8), 1015-1022.
- Sabitha,P., Ratna, J.V., dan Reddy, K.R. (2010). Design And Evaluation Of Controlled Release Chitosan-Calcium Alginate Microcapsules Of Anti Tubercular Drugs For Oral Use. *International Journal of ChemTech Research*, 2, (1), 88-98.
- Shargel, L., Wu-Pong, S, dan Yu, A.B.C. (2012). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. (Edisi 5). Penerjemah: Fasich dan B. Suprapti. Surabaya: Universitas Airlangga Press.
- Sweetman, S. C. (2009). *Martindale The Complete Drug Reference* (36th ed). London: Pharmaceutical Press.
- The Department of Health, Social Services and Public Safety. (2009). *British Pharmacopoeia*. London: the Stationery Office.