Pengaruh energi mekanik dan termik terhadap senyawa rifampisin

Influence of mechanical and thermal energy on rifampicin

Sundani N. Soewandhi ^{1*)}, Kosasih ²⁾, Rachmat Mauludin ¹⁾ dan Irvan Khaeruddin ¹⁾ ¹⁾ Kelompok Keilmuan Farmasetika, Sekolah Farmasi ITB

²⁾ PT. Indofarma Tbk.

Abstrak

Bahan baku obat yang sama berpeluang memiliki perbedaan sifat fisika jika berasal dari produsen yang berbeda. Oleh karena itu, dipilih model bahan baku rifampisin yang bersumber dari lima negara dan diperoleh melalui lima pemasok yang berbeda, masing-masing diberi kode A, B, C, D dan E. Setiap bahan baku diberi perlakuan mekanik dan termik. Perlakuan mekanik dilakukan menggunakan alat *grindingmill*, 100 putaran per menit (ppm) selama 30 menit. Pengaruh termik dilakukan menggunakan oven suhu 105 °C, 2 jam. Perubahan yang terjadi diidentifikasi melalui *differential scanning calorymetry (DSC)*, difraksi sinar-X serbuk dan laju disolusi. Uji laju disolusi dilakukan dalam 900 mL HCl 0,1N bebas oksigen, menggunakan metode keranjang. Konsentrasi rifampisin terdisolusi ditentukan melalui metode spektrofotometri ultraviolet pada $\lambda_{abs.maks.}$ 475 nm. Termogram produk tribomekanik menunjukkan kurva endotermik pada suhu 58°C, namun tanpa kurva leburan.

Produk termik tidak menunjukkan kurva endotermik tersebut kecuali saat melebur pada suhu 188–192°C. Indeks kristalinitas bahan baku menurun dari sampel C, E, B, A dan D. Produk tribomekanik merupakan campuran rifampisin II (2%) dan amorf (98%). Bahan baku A dan D merupakan campuran rifampisin II dan serbuk halus (amorf). Sedangkan sampel lainnya adalah rifampisin II. Seluruh sampel perdagangan menunjukkan perbedaan laju disolusi. Produk termik dan tribomekanik bahan baku B, C dan D menunjukkan kesamaan laju disolusi.

Kata kunci: Rifampisin II, rifampisin amorf, DSC, difraksi sinar-X serbuk, laju disolusi.

Abstract

The same raw material has opportunity to show different physical properties if it is produced by different industries. For such reason, rifampicin was chosen as a raw materials model, thats obtaining from five resource countries and were obtained from five different suppliers, each coded A, B, C, D and E. Each raw material was handled under tribomechanic and thermal treatment. Mechanical treatment was carried out by using grinding mill at 100 rpm for 30 minutes. Thermal treatment was carried out by oven at 105°C for 2 hours. Transformation occured, was identified by differential scanning calorymetry (DSC), X-ray powder diffraction and dissolution rate. The intrinsic dissolution rate was determined in 900 mL HCl 0,1N oxygen free, using basket and calculated through simultaneously determination method using uv spectrophotometry at $\lambda_{abs.maks.}$ 475 nm. Thermograms of five milled raw material showed endothermic curve at 58°C without obviously melting curve.

Thermogram of heated raw material did not show endothermic curve except its melting at 188° C – 192° C. Crystallinity indices of the raw materials decreased from C, E, B, A to D. The milled raw materials were mixture of rifampicin II (2%) and amorphous (98%). A and D were mixture of

rifampicin form II and fines (amorph). The other samples were only rifampicin form II. All of the raw materials showed different dissolution rates. Rifampicin B,C and D had sameness dissolution rate, whether milled or heated.

Key words: Rifampicin II, rifampicin amorphous, DSC, powder X-ray diffraction, dissolution rate

Pendahuluan

Rifampisin merupakan senyawa anti mikroba yang sampai saat ini masih menjadi pilihan sebagai obat anti TB (Tuberculosis). Dalam sediaan, rifampisin sering dikombinasikan dengan INH dan etambutol untuk mencapai efek farmakologi yang lebih baik. Bentuk sediaan yang banyak ditemukan diperdagangan umumnya tablet, kapsul atau kaplet, baik tunggal maupun kombinasi. Efek farmakologi rifampisin sebagai anti tuberkulotik berlangsung melalui mekanisme kerja penghambatan polimerase RNA yang bergantung pada bakteri. Spektrum kerjanya luas, DNA disamping terhadap mikobakteri, juga efektif terhadap sejumlah bakteri gram positif dan negatif (Mutschler, 1996).



Gambar 1. Rumus Molekul Rifampisin, C₄₃H₅₈N₄O₁₂ (Florey, 1976)

Suhu lebur rifampisin adalah 183-188°C (dengan metode pipa kapiler). Analisis termal menggunakan DSC dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit, teramati adanya puncak kurva endotermik pada suhu 193°C. Suhu tersebut adalah suhu lebur rifampisin, yang segera diikuti dengan kurva eksotermik akibat rekristalisasi leburan, kemudian dekomposisi eksotermik pada suhu sekitar 240°C (Henwood, 2000). Dalam larutan basa rifampisin mudah teroksidasi dengan adanya oksigen atmosfer. Reaksi ini dapat dicegah dengan penambahan natrium askorbat sebagai anti oksidan. Disimpan dalam wadah tidak tembus cahaya, tertutup rapat terlindung dari panas berlebihan (Florey, 1976).

Adanya berbagai sumber bahan baku rifampisin di perdagangan menarik untuk diteliti kesamaan atau perbedaannya, khususnya dalam sifat fisika yang dimiliki. Oleh karena itu, riset ini ditujukan untuk menguji salah satu sifat fisika rifampisin, yaitu laju disolusinya baik dalam wujud aslinya yang berasal dari perdagangan maupun produk perlakuan termik dan mekaniknya.

Metodologi

Bahan

Bahan baku rifampisin diperoleh dari PT Indofarma Tbk dan masing- masing diberi kode sebagai berikut: rifampisin A, nomor *batch* RMP/FL/02/081 N; rifampisin B, nomor *batch* 200111046 C/30302B1208; rifampisin C, nomor *batch* 1842/d28200J1001; rifampisin D, nomor *batch* RMP/C-145/01; rifampisin E, nomor *batch* DB50900 / 07501F0104. Sedangkan rifampisin baku pembanding FI, dari Badan POM 2001 F=0.9851, diberi kode rifampisin F.

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Grindingmill (Reztech), lemari pemanas (WTB Binder), Differential Scanning Calorimeter (Shimadzu DSC 60), X-Ray Powder Diffractometer (MiniFlex 960129A26), Dissolution tester (Erweka DT6), Spektrofotometer UV-VIS (Beckman Du7500i), alat gelas yang umum digunakan di laboratorium

Jalan penelitian

Tribomekanik

Dilakukan dalam alat grindingmill untuk masing-masing 20 g rifampisin A, B, C, D dan E. Alat diputar secara otomatis dan disetel selama 30 menit untuk masing – masing bahan. Tekanan pada alat diatur pada skala nomor 4 (*Reztech grindingmill*, Germany). Setelah proses penghalusan selesai, masing – masing sampel segera dimasukkan kedalam vial terlindung cahaya dan diberi kode yang sesuai. Untuk bahan yang telah diberi perlakuan mekanik masing – masing diberi kode Ag, Bg, Cg, Dg dan Eg.

Termik

Masing-masing sebanyak 5 g rifampisin A, B, C, D dan E diletakkan di atas kaca arloji, kemudian

dipanaskan di dalam oven pada suhu 105°C selama 2 jam. Hasil perlakuan termik diberi kode Ap, Bp, Cp, Dp dan Ep.

Differential Scanning Calorymetry (DSC)

Semua bahan baku perdagangan sebelum dan sesudah diberi perlakuan diperiksa dengan metode *Differential Scanning Calorimetry, DSC*. Masing - masing sampel ditimbang sebanyak 5 mg dan dimasukkan dalam pinggan aluminium. Pinggan pembanding dibiarkan tetap kosong. Alat disetel dengan kenaikan suhu 10°C/menit mulai dari 30 hingga 300°C.

Difraksi sinar-X serbuk

Semua bahan baku perdagangan sebelum dan sesudah diberi perlakuan diperiksa dengan metode difraksi sinar-X. Pada skala sudut difraksi 2θ antara 5° sampai 45°. Sejumlah sampel ditempatkan pada media difraksi berupa bak kecil berukuran kurang lebih 5 x 8 cm. Sampel dalam media difraksi dimasukkan dalam *sample chamber*. Alat dijalankan pada rentang 20 5 sampai 40°.

Uji disolusi intrinsik

Semua bahan baku perdagangan sebelum dan sesudah diberi perlakuan diuji karakteristik disolusi intrinsiknya dalam medium yang mengandung antioksidan natrium askorbat 0.05% dengan menggunakan metode Farmakope Indonesia edisi IV (DitJen POM, 1995). Uji disolusi dilakukan di dalam medium 900 mL HCl 0.1 N bebas oksigen dengan metode keranjang. Serbuk bahan ditimbang sesuai dosis tunggal 450 mg, dimasukkan kedalam keranjang disolusi. Putaran keranjang diatur 100 ppm dan suhu medium dijaga agar tetap 37°C. Bahan terdisolusi ditentukan tiap waktu 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, dan 60 menit dengan pengambilan sampel terdisolusi masing - masing sebanyak 10 mL dan segera digantikan sejumlah volume dan kondisi medium yang sama. Pengukuran bahan yang terdisolusi dilakukan dengan metode spektrofotometri uv-visibel pada λ_{abs.maks.} 475 nm.

Hasil Dan Pembahasan

Data Fisika dan Kadar Rifampisin A, B, C, D dan E

Beberapa sifat kimia fisika masingmasing bahan baku A, B, C, D dan E seperti harga pH, susut pengeringan dan kadar diperiksa menurut ketentuan yang berlaku (DitJen POM,1995). Parameter fisika lain yang

Tabel I. Data data Fisika dan Kadar Rifampisin A, B, C, D dan E

	Jenis Pengujian						
Rifam pisin	Pemerian	Identi- fikasi	pН	Susut Pengeri ngan (%)	Kadar (%)	Bulk Density (g/mL)	<i>Tap</i> <i>Density</i> (g/mL)
Pem banding	Serbuk kristal /hablur, warna coklat kemerahan, tak berbau	Positif	4.5-6.5	Maks.2	95-103	0.45–0.65	0.60-0.80
А	Serbuk kristalin seperti jarum, warna merah terang, tak berbau	Positif	5.5	0.62	99.44	0.51	0.69
В	Serbuk kristal sedikit ka- sar, warna merah agak coklat, tak berbau, terdapat partikel- partikel lebih besar dari sampel lain	Positif	5.31	0.22	99.02	0.56	0.71
С	Serbuk kristal warna merah agak coklat, tak berbau	Positif	5.49	0.21	100.69	0.58	0.74
D	Serbuk hablur agak halus, warna merah muda coklat, tak berbau	Positif	5.85	0.36	95.10	0.51	0.68
Е	Serbuk kristal kemerahan, tak berbau	Positif	5.3	0	99.74	0.58	0.64

Kode Sampel	Endo 1 Suhu	Endo 2 Suhu	Endo 3 Suhu	Endo 4 Suhu	Ekso 1 Suhu	Ekso 2 Suhu
	(entalpi)	(entalpi)	(entalpi)	(entalpi)	(entalpi)	(entalpi)
А	35,9 °С	100,7 °C	-	187,8 °C	-	n.a.
	(2,79 J/g)	(5,73 J/g)		(2,79 J/g)		
В	-	92,0 °C	-	192,2 °C	-	255,0 °C
				(7,09 J/g)		(- 95,4 J/g)
С	32,0 °C	90,0 °C	-	191,5 °C	-	253,7 °C
				(14,9 J/g)		(- 96,1 J/g)
D	-	75,0 °C	156,6 °C	191,8 °C	-	254,5 °C
			(3,95 J/g)	(27,7 J/g)		(- 102,0 J/g)
E	-	92,0 °C	-	192,4 °C	-	254,4 °C
				(27,8 J/g)		(- 81,2 J/g)

Tabel II. Data termogram rifampisin perdagangan

n.a. : *not available*







Gambar 3. Termogram Rifampisin D

ditentukan adalah bulk- dan tap-density (Tabel I).

Seluruh persyaratan FI ed.IV, 1995 dipenuhi. Hanya kadar D yang berada pada batas bawah, yaitu 95%.

Analisis termal rifampisin

Profil termogram seluruh bahan baku, nyaris identik, kecuali D. Termogram secara umum menunjukkan adanya suhu transisi gelas, Tg (endo2, Tabel II), suhu lebur dan suhu terjadinya reaksi oksidasi. Tg berada pada posisi berbeda untuk setiap bahan baku. Sampel A-E masing-masing pada 100,7; 92; 90; 75 dan 92°C. Perbedaan Tg menunjukkan variasi kandungan air dalam sampel. Semakin banyak air terdapat di dalam sampel, Tg akan semakin rendah (Giron, 2001). D memiliki harga Tg terendah (75°C) dan A tertinggi (100,7 °C). Jadi, D kemungkinan mempunyai jumlah air terbanyak dan A minimum. Tabel II menunjukkan suhu lebur A paling rendah yaitu 187,8 °C dengan entalpi 2,79 J/g, tertinggi adalah E 192,4°C dan entalpi 27,8 J/g. Suhu lebur sampel B, C dan D berkisar antara 191,5 – 192,2°C (Endo4 Tabel II dan Gambar 2 dan 3).

Seluruh bahan baku menunjukkan suhu saat terjadinya reaksi oksidasi yang terekam dalam bentuk kurva eksotermik pada suhu antara 253-255°C.

Sampel D (Gambar 3) menunjukkan kurva endotermik khas pada suhu 156,6 °C dengan entalpi sebesar 3,95 J/g. Di atas suhu tersebut, sampel mengalami transformasi menjadi struktur yang lebih kristalin. Struktur ini melebur pada suhu 191,8°C. Harga entalpinya (27,7 J/g) setara sampel E (27,8 J/g). Sampel lainnya tidak memiliki karakter termal semacam itu.





Gambar 5. Termogram Rifampisin Bg

Kode Sampel	Endo 1	Endo 2	Endo 3	Ekso 1	Ekso 2	
	Suhu	Suhu	Suhu	Suhu	<u>Suhu</u>	
	(entalpi)	(entalpi)	(entalpi)	(entalpi)	(entalpi)	
Ag	65,0 °C	-	-	-	252,5 °C	
	(43,6 J/g)				(- 78,6 J/g)	
Bg	64,1 °C	-	-	182,3 °C	250,7 °C	
	(36,5 J/g)			(- 20,0 J/g)	(- 154,0 J/g)	
Cg	58,1 °C	-	-	193,5 °C	254,2 °C	
	(18,0 J/g)			(- 24,1 J/g)	(- 116,0 J/g)	
Dg	52,3 °C	-	-	-	252,1 °C	
	(17,0 J/g)				(- 71,2 J/g)	
Eg	58,0 °C	-	-	193,3 °С	252,2 °C	
	(19,5 J/g)			(- 22,3 J/g)	(- 94,5 J/g)	

Tabel III. Data termogram hasil perlakuan tribomekanik

Gambar 4. Termogram Rifampisin Ag dan Dg

Termogram produk tribomekanik tampak berbeda dengan bahan baku murni (Gambar 4-6). Dalam hal ini, Tg tidak lagi eksis. Diawali kurva endotermik pada suhu antara 52,3 – 64,1°C, entalpi 17,0 - 43,6 J/g, seluruh termogram tidak menunjukkan kurva endotermik berikutnya sebagai indikasi terjadinya peleburan. Artinya, seluruh sampel tetap dalam kondisi amorf sampai terjadinya proses kristalisasi pada suhu antara 182,3 – 193,5 °C. Zona ini diketahui merupakan rentang suhu lebur sampel perdagangan (Tabel II).

Kurva endotermik pada suhu 52,3– 64,1°C tidak ditunjukkan baik oleh sampel A,B,C,D dan E maupun Ap, Bp, Cp, Dp dan Ep.

Tidak ditunjukkannya kurva leburan produk tribomekanik mengindikasikan tingkat kerusakan sampel sangat tinggi (98% amorf). Akibatnya kecepatan pemanasan 10°C/menit tidak cukup memunculkan kurva endotermik. Jika sampel Bg, Cg dan Eg menunjukkan proses kristalisasi melalui kurva eksotermik tajam, maka tidak demikian halnya dengan Ag dan Dg (Gambar 4, 5; ekso1 Tabel III). Artinya, Ag dan Bg tidak mengalami rekristalisasi sempurna sebelum teroksidasi.

Termogram seluruh produk tribomekanik memiliki kurva eksotermik (ekso2 Tabel III) yang mengindikasikan terjadinya reaksi oksidasi (suhu sekitar 252°C, dengan panas yang dibebaskan – 71,2 sampai -154 J/g).

Bahan baku rifampisin berada dalam bentuk II (Henwood, 2001, Pelizza, 1977). Pengaruh tribomekanik disamping menyebabkan amorfisasi, juga terbebasnya molekul air. Jika pada metode kristal tunggal rifampisin diketahui memiliki 5 molekul air (Florey, 1976), maka produk tribomekanik telah kehilangan 4 molekul air kristal. Oleh karena metode *Thermal Gravimetry Analysis* (TGA) (Afianti, 2004)



Gambar 6. Termogram Rifampisin Cg dan Eg



Gambar 7 . Termogram Rifampisin Ap, Bp, Cp, Dp dan Ep

Kode Sampel	Endo 1 Suhu	Endo 2 Suhu	Endo 3 Ekso 1 Suhu Suhu		Ekso 2 Suhu
	(entalpi)	(entalpi)	(entalpi)	(entalpi)	(entalpi)
Ар	-	-	192,9 °С	205,3 °C	256,6 °C
			(35,7 J/g)	(- 32,4 J/g)	(- 98,8 J/g)
Вр	-	-	190 ,2 °C	205,6 °C	257,9 °С
			(15,2 J/g)	(- 16,6 J/g)	(- 130,0 J/g)
Ср	-	-	191,3 °C	199,7 °C	256,3 °C
			(17,6 J/g)	(- 4,63 J/g)	(- 130,0 J/g)
Dp	-	-	188,4 °C	206,4 °C	253,5 °C
			(19,6 J/g)	(- 35,9 J/g)	(- 77,8 J/g)
Ep	-	-	193,9 °С	218,2 °C	255,1 °C
			(34,0 J/g)	(- 37,6 J/g)	(- 91,7 J/g)

Tabel IV. Data termogram hasil perlakuan termik

menunjukkan pembebasan 1 molekul air kristal dari produk tribomekanik.

Kurva endotermik pada suhu 52,3 – 64,1°C kemungkinan menyatakan peristiwa pembebasan molekul air sisa. Hal ini terjadi akibat tingginya kerusakan kisi sehingga air tidak lagi terikat kuat pada molekul rifampisin dan dibebaskan pada suhu kurang dari 100°C.

Termogram produk termik (Ap s/d Ep) tidak menunjukkan adanya endotermik pada suhu 52,3–64,1°C dan Tg. Yang terekam adalah suhu lebur, rekristalisasi dan oksidasi (Gambar 7 dan Tabel IV). Berbeda dengan D, Dp tidak menunjukkan kurva endotermik yang mengindikasikan adanya transformasi bentuk amorf menjadi bodi kristalin pada suhu 156,6 °C. Perlakuan termik diduga telah mengubah sebagian besar bodi amorf D menjadi kristalin Dp. Tg tidak eksis diduga disebabkan karena kandungan air kristal rifampisin telah dibebas-kan sehingga kondisi glassy berubah menjadi kristalin. Dengan demikian, perlakuan termik menyebabkan: 1) terjadinya proses transformasi dari semula hidrat (hidratomorf) menjadi anhidrat, 2) perubahan fines amorf ataupun kondisi glassy menjadi kristalin.

Di samping kurva endotermik (leburan), termogram seluruh produk termik menunjukkan kurva eksotermik pada rentang suhu 199,7 – 218,2 °C, setelah sampel melebur. Kurva tersebut mengindikasikan terjadinya proses tidak rekristalisasi dan dapat diidentifikasi karena posisinya sangat berdekatan dengan suhu oksidasi pada rentang 253,5 – 257,9°C. Proses rekristalisasi semacam itu tidak terjadi pada bahan murni tetapi dijumpai pada produk tribomekanik.

Analisis difraksi sinar-X

Difraktogram sampel A s/d E menunjukkan lima interferensi dengan intensitas tinggi, yakni pada 20 9,97; 11,22; 15,82; 19,97



Gambar 8.Difraktogram Rifampisin A, B, C, D dan E

dan 26,37° (Gambar 8). Perbedaan setiap difraktogram hanya terletak pada harga intensitas relatifnya. Pola difraktogram A, B, C, D dan E, praktis identik, yaitu bentuk II. Rendahnya intensitas sampel lebih banyak dikarenakan partikel dominan amorf. Sedangkan sampel kristalin umumnya memiliki intensitas tinggi.

Dari difraktogram yang diperoleh, ditentukan indeks kristalinitas sampel. Hasilnya menurun berturut–turut dari C, E, B, A dan D. Intensitas relatif interferensi C (40000 *count per second*, cps), jauh lebih tinggi dibandingkan sampel lainnya (15000–25000 cps). Jadi, indeks kristalinitas C adalah tertinggi dan sesuai dengan habit C berupa padatan kristalin (Afianti, 2004).

Seluruh difraktogram produk termik kehilangan interferensi pada 20 < 10°C, yaitu bidang jala dengan jarak kisi *d* besar (17,68-12,51). Ap bahkan kehilangan interferensi sampai pada 20 15°C. Artinya bahwa bidang jala kisi dengan *d* 17,68-7,90, komponen pembentuknya tidak eksis lagi. Diduga karena telah kehilangan molekul air kristalnya.

Kehilangan molekul air kristal juga berakibat pada turunnya indeks kristalinitas produk termik (Gambar 9). Ap, Bp, Dp menurun sebesar 90% dari intensitas semula, Cp 71,25% dan Ep 72,5%. Hal ini disebabkan munculnya rongga-rongga kosong di dalam molekulnya atau ketidakrataan pada permukaan partikel.

Produk tribomekanik menunjukkan penurunan intensitas relatif sangat drastis, lebih besar dari pada produk termik. Cg dari semula 40.000 menjadi 700 cps atau berkurang



Gambar 9.Difraktogram Rifampisin Produk Termik

sebanyak 98,25%. Keempat sampel lain penurunannya terjadi dari 15.000 – 25.000 cps menjadi 700-785 cps atau sebesar 94,8-7,2% (Gambar 10). Produk tribomekanik masih menunjukkan interferensi bentuk II. Meskipun demikian, secara keseluruhan produk tersebut didominasi struktur amorf.

Analisis uji disolusi

Lima baku bahan perdagangan memberikan laju disolusi yang berbeda. Perbedaan karakter tersebut disebabkan oleh pembentukan kristal rifampisin yang banyak dipengaruhi oleh faktor-faktor internal seperti kemungkinan ikatan hidrogen yang bervariasi, perubahan konformasi serta bentuk ionisasi dari rifampisin (Henwood, 2001). Profil setiap sampel dibedakan berdasarkan kemampuan terdisolusi dalam waktu dan kondisi yang sama. Bahan yang terdisolusi lebih cepat umumnya di kategorikan industri sebagai bahan baku yang baik. Hasil sudut pandang semacam itu memposisikan urutan terbaik adalah E, A, B, C, dan terakhir D (Gambar 11).

Perbedaan persen terdisolusi pada rentang waktu 1 sampai 20 menit disebabkan perbedaan kandungan air. Tg D paling rendah (75°C) dibandingkan A dan E (92 dan 100,7 °C). Dengan demikian, D vang mengandung air lebih banyak (hidrat) memiliki laju disolusi lebih rendah dari pada A dan E (Gambar 11). Perbedaan semacam itu, juga dapat disebabkan karena habit rifampisin E berupa kristal tidak beraturan sedangkan D serbuk sangat halus/amorf (fine) dan menutupi permukaan kristalin (Afianti, 2004). Fine dengan muatan elektrostatik akan membentuk agregat



Gambar 10. Difraktogram rifampisin hasil perlakuan tribomekanik



Gambar 11. Orofil disolusi rifampisin tanpa perlakuan

yang menghambat pelepasan molekul rifampisin ke dalam medium disolusi (Henwood, 2000).

Secara umum produk tribomekanik menunjukkan penurunan laju disolusinya dibandingkan sampel tanpa perlakuan (Gambar 12). Dalam hal ini, dominasi fase amorf (98%) dibandingkan bentuk II (2%) tidak memberikan laju disolusi lebih cepat, karena terjadinya aglomerasi partikel amorf atau *fine* di dalam medium disolusi.

Profil disolusi produk termik dapat dikatakan identik (Gambar 13). Akan tetapi jika dibandingkan dengan sampel tanpa perlakuan, laju disolusi produk termik lebih tinggi. Hal ini disebabkan karena terbentuknya partikel berongga dan bersifat anhidrat setelah proses pemanasan pada suhu 105°C selama 2 jam.

Profil disolusi Ap dan Ep menunjukkan ciri senyawa metastabil. Pada saat terjadi



Gambar 12. Profil disolusi rifampisin akibat tribomekanik



Gambar 13. Profil Disolusi Rifampisin Akibat Pemanasan

transformasi bentuk metastabil menjadi stabil, kurva disolusinya melengkung menurun, selanjutnya datar.

Secara umum sampel B dan D (Gambar 11, 12 dan 13) tidak menunjukkan perubahan laju disolusi yang berarti baik produk termik maupun tribomekaniknya. Sedangkan A, C dan E secara signifikan menunjukkan perbedaan disolusi. laju D secara teoritis dapat memberikan laju disolusi paling tinggi karena ukuran partikelnya paling halus (Afianti, 2004). Semakin halus partikel semakin luas permukaan sistem dan semakin tinggi disolusi. Disusul kemudian oleh A, E dengan ukuran partikel relatif lebih besar. Namun pada kenyataannya, laju disolusi D justru paling rendah. Sebagaimana telah dijelaskan sebelumnya, hal ini diakibatkan oleh tingginya kecenderungan partikel halus untuk beraglomerasi membentuk agregat pada saat kontak dengan medium disolusi. Laju disolusi bahan baku perdagangan, produk termik maupun tribomekanik memenuhi persyaratan uji disolusi kapsul rifampisin (Ditjen POM, 1995), yaitu tidak kurang dari 75% terdisolusi dalam waktu 45 menit.

Kesimpulan

- Rifampisin A, B, C, D dan E menunjukkan profil difraktogram yang identik berupa interferensi bentuk II. Meskipun demikian, D memberikan termogram berbeda dengan kemunculan kurva endotermik pada suhu 156,6°C.
- 2. Rifampisin Ag, Bg, Cg, Dg dan Eg menunjukkan adanya amorfisasi bentuk II dan hilangnya molekul air kristal. Kurva endotermik pada suhu 52,3-64,1°C mencirikan pembebasan molekul air kristal. Kurva tersebut tidak diperoleh baik dari bahan baku perdagangan maupun produk termik. Produk tribomekanik tidak

menunjukkan suhu lebur yang tegas, akibat rendahnya keteraturan atom di dalam kisi partikel.

- Rifampisin Ap, Bp, Cp, Dp dan Ep mengalami perubahan dari bentuk II hidrat menjadi II anhidrat pada pemanasan suhu 105°C selama 2 jam. Bentuk anhidrat paling sempurna dihasilkan rifampisin A. Perubahan semacam itu menyebabkan turunnya intensitas relatif interferensi dan meningkatnya laju disolusi.
- 4. Pengaruh tribomekanik dan/atau termik terhadap 5 sampel rifampisin yang berasal dari 5 produsen berbeda memberikan pengaruh nyata pada profil disolusi rifampisin A, C dan E. Sedangkan B dan D relatif lebih stabil. Meskipun demikian, kriteria uji disolusi kapsul rifampisin dalam Farmakope Indonesia edisi 4, 1995 tetap terpenuhi.

Daftar Pustaka

- Afianti S., 2004, Identifikasi perubahan fisika rifampisin akibat pemberian energi mekanik secara kristalografi, Departemen Farmasi FMIPA ITB.
- Ditjen POM, 1995, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Farmakope Indonesia, edisi IV, Indonesia, 744-746.
- Florey, K., 1976, Analytical Profiles of Drugs Substances, volume V, Academic Press, New York, San Francisco, London, 470 505.
- Giron, D., 2001, Investigations of polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 64, 37-60.
- Henwood, S.Q., M. M. De Villeiers, W. Liebenberg, A.P. Lötter, 2000, Solubility and dissolution properties of generic rifampicin raw material, Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol 26 No.4, 403-408.
- Henwood, S.Q., M. M. De Villeiers, W. Liebenberg, A.P. Lötter, & L.R. Tied, 2001, Characterization of the solubility and dissolution properties of several new Rifampicin polymorphs, solvates and hydrate, Drug Dev. and Ind. Pharm. Vol 27 No.10, 1017-1030.
- Irvan K., 2003, Teknik pemilihan bahan baku Rifampisin melalui metode kristalografi, Departemen Farmasi FMIPA ITB.
- Mutschler E., 1996, Arzneimittelwirkungen, 7 neu bearbeitete Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgeselschaft mbH Stuttgart, 702-703.
- Pelizza, G., Nebuloni, M., Ferrari, P., and Gallo, G.G., 1977, Polymorphism of Rifampicin, Il Farmaco Ed., 32, 471-481.

^{*} Korespondensi : Dr. rer.nat Sundani Nurono Soewandhi

Kelompok Keilmuan Farmasetika, Sekolah Farmasi ITB

Jl. Ganesha 10 Bandung

E-mail: daninov@colony.quasarmail.net