

MIKROENKAPSULASI METRONIDAZOL DENGAN POLIMER HPMC MENGUNAKAN METODA PENGUAPAN PELARUT

Auzal Halim¹, Reni Daniati² dan Rina Wahyuni²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Andalas (UNAND), Padang

²Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM), Padang

ABSTRACT

Microencapsulation of metronidazole using HPMC as a polymer by solvent evaporation method had been studied. Microcapsul had been made into 3 formulation with 3 ratio variation between Metronidazole and HPMC, 1:1; 1:1.5; 1:2. Microcapsules were analyzed by SEM, DTA, FT-IR, particle sized distribution and dissolution profile. Microcapsules were white to slightly yellow and almost perfectly spherical. Dissolution profiles of microcapsules showed that the greater amount of HPMC gave the slower release of Metronidazole. Dissolution kinetics of microcapsule allowed Higuchi equation, where the release of Metronidazole from microcapsules were controlled by diffusion process.

Keywords : Microencapsulation, Metronidazole and HPMC

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang mikroenkapsulasi Metronidazol dengan polimer HPMC menggunakan metoda penguapan pelarut. Mikro kapsul dibuat tiga formula dengan perbandingan Metronidazol dengan HPMC yaitu 1:1; 1:1.5; 1:2. Hasil mikro kapsul dievaluasi dengan SEM, DTA, FT-IR, distribusi ukuran partikel, dan profil disolusi. Mikro kapsul yang terbentuk berwarna putih agak kuning dan berbentuk bulat hampir sempurna. Profil disolusi mikro kapsul menunjukkan bahwa semakin besar jumlah polimernya maka pelepasan Metronidazol dalam mikro kapsul juga semakin lambat. Kinetik disolusi mikro kapsul mengikuti persamaan Higuchi dimana pelepasan mikro kapsul Metronidazol dari matriks dikontrol oleh proses difusi.

Kata kunci : Mikroenkapsulasi, Metronidazol, dan HPMC

PENDAHULUAN

Pemakaian obat secara oral dalam bentuk sediaan padat, bentuk kapsul dan tablet merupakan yang paling sering digunakan. Keduanya efektif, memberikan kenyamanan dan kemantapan dalam penanganan, pengenalan dan pemakaian oleh pasien. Dari sudut pandang farmasetika bentuk sediaan padat umumnya lebih stabil daripada bentuk cair, sehingga bentuk sediaan padat ini lebih cocok untuk obat-obat yang kurang stabil (Ansel, 1989).

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 penglepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat. Bentuk obat yang disebutkan terakhir umumnya dikenal dengan tablet atau kapsul yang kerjanya *sustained-release*. Proses untuk mendapatkan sediaan ini salah satunya dengan mikroenkapsulasi (Ansel, 1989).

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses enkapsulasi mikroskopik partikel-partikel obat dengan suatu bahan penyalut yang khusus, sehingga menghasilkan partikel-partikel obat yang mempunyai sifat fisika dan kimia yang lebih baik (Shargel & Yu, 2005). Mikroenkapsulasi bertujuan untuk menghasilkan bentuk sediaan lepas lambat, untuk menutupi rasa

pahit tablet kunyah, serbuk dan suspensi, tablet lapis tunggal yang mengandung bahan-bahan yang tidak tercampurkan secara kimia, dan konsep formulasi baru untuk krim, salep, aerosol, perban, plester, supositoria dan injeksi (Lachman, *et al.*, 1994).

Metronidazol adalah obat antimikroba dengan aktivitas yang sangat baik terhadap bakteri anaerob dan protozoa. Spektrum antiprotozoanya mencakup *Trikomonasi gardnerella vaginalis*, *Entamoeba histolytica* dan *Guardian lamblia*.

Aktivitas anti bakteri anaerobnya sangat bermanfaat seperti pada kasus bedah dan ginekologis terutama *Bacteroides fragilis* (Ganiswara, 1995; Tjay & Raharja, 2007). Metronidazol berupa serbuk hablur, putih atau kuning gading, bau lemah, rasa pahit dan agak asin (Depkes RI, 1979).

Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) merupakan salah satu polimer yang sering digunakan dalam bidang kefarmasian. HPMC merupakan matriks turunan selulosa yang bersifat hidrofilik, dan dapat mengendalikan pelepasan obat dari tablet dengan metode difusi dan erosi ke dalam suatu medium pelarut dan mengembang ke dalam air. HPMC biasa digunakan dalam sediaan oral dan topikal sebagai *emulgator*, *suspending agent* dan *stabilizing agent* (Wade & Waller, 1994).

Maka dicoba untuk memformulasikan mikrokapsul Metronidazol dengan penyalut HPMC dengan metoda penguapan pelarut dan mengetahui kemampuan HPMC sebagai penyalut mikroenkapsulasi.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah peralatan gelas yang biasa digunakan di laboratorium, timbangan analitik (Shimadzu AUX 220), Spektrofotometer

UV-VIS (Shidmadzu 1700), alat uji disolusi (Harrison Research), *Differential Thermal Analysis* atau DTA (Shimadzu TG 60, Simultaneous DTA-TG Aparatus), SEM (Seol, Japan), FT-IR (Perkinelmer 160), Homogenizer (Heidolph RZR-2000®), oven, kertas saring Whatman dan alat-alat lainnya yang menunjang pelaksanaan penelitian.

Bahan baku Metronidazol (PT. Kalbe Farma), HPMC, n-heksan, Tween 80, Aseton, HCl 0,1 N, Paraffin liquidum, KBr, Alkohol, dan Aquadest.

Pembuatan Mikrokapsul

HPMC didispersikan dalam aseton pada beker glass. Pada beker yang lain parafin liquidum ditambahkan tween-80, diaduk lalu tambahkan Metronidazol diaduk dengan homogenizer dengan kecepatan 700 rpm, 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 oven selama 2 jam pada suhu 40-50°C. Mikrokapsul dibuat dengan perbandingan Metronidazol dan HPMC berturut-turut 1:1, 1:1,5 dan 1:2.

Evaluasi Mikrokapsul

Distribusi ukuran partikel (Sutriyo, *et al.*, 2004)

Mikrokapsul yang telah dibuat ditentukan distribusi ukuran partikel, 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, dan dilakukan tiga kali tiap formula.

Penetapan kadar

1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum Metronidazol.

Larutan induk Metronidazol dibuat dengan cara melarutkan 100 mg Metronidazol dalam 100 mL HCl 0,1 N, lalu pipet 10 mL larutan induk ke dalam labu ukur 100 mL kemudian tambahkan HCl 0,1 N sampai tanda batas (konsentrasi 100 ppm). Pipet 1 mL ke dalam labu ukur 10 mL kemudian tambahkan HCl 0,1 N sampai tanda batas (Konsentrasi 10 ppm). Lakukan pengukuran panjang gelombang serapan maksimum dengan menggunakan Spektrofotometer UV, pada panjang gelombang 230-350 nm.

2. Pembuatan kurva kalibrasi

Dari larutan induk konsentrasi 100 ppm, dibuat seri larutan kerja dengan konsentrasi 7; 10; 13; 16; 19 ppm, ke dalam labu ukur 10 mL. Kemudian diukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum Metronidazol 276,4 nm. Selanjutnya dibuat hubungan antara konsentrasi zat dengan absorban sehingga diperoleh persamaan linear.

3. Penetapan kadar zat aktif dalam mikrokapsul

Mikrokapsul Metronidazol ditimbang setara 50 mg Metronidazol, kemudian masukkan ke dalam labu ukur 50 mL, dan larutkan dalam HCl 0,1 N sampai tanda batas, kocok beberapa menit. Kemudian pipet 0,1 mL ke dalam labu ukur 10 mL tambahkan HCl 0,1 N sampai tanda batas. Ukur serapannya pada panjang gelombang 276,4 nm dengan spektrofotometer UV. Konsentrasi zat aktif dalam mikrokapsul dapat ditentukan dengan menggunakan kurva kalibrasi.

Profil disolusi (Depkes RI, 1995: USP,2007)

1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum Metronidazol dalam medium disolusi HCl 0,1 N dengan spektrofotometer UV.

Larutan induk Metronidazol dibuat dengan cara melarutkan 100 mg Metronidazol dalam 100 mL HCl 0,1 N, lalu pipet 10 mL larutan induk ke dalam labu ukur 100 mL kemudian tambahkan HCl 0,1 N sampai tanda batas (konsentrasi 100 ppm). Pipet 1 mL ke dalam labu ukur 10 mL kemudian tambahkan HCl 0,1 N sampai tanda batas (Konsentrasi 10 ppm). Lakukan pengukuran panjang gelombang serapan maksimum dengan menggunakan Spektrofotometer UV, pada panjang gelombang 230-350 nm.

2. Pembuatan kurva kalibrasi Metronidazol dalam HCl 0,1 N.

Dari larutan induk konsentrasi 100 ppm, dibuat seri larutan kerja dengan konsentrasi 7; 10; 13; 16; 19 ppm, ke dalam labu ukur 10 mL. Kemudian diukur serapan pada panjang gelombang serapan maksimum Metronidazol 276,4 nm. Selanjutnya dibuat hubungan antara konsentrasi zat dengan absorban sehingga diperoleh persamaan linear.

3. Uji disolusi

Pengujian disolusi dari mikrokapsul Metronidazol dilakukan dengan alat disolusi tipe 1 (metoda keranjang), menggunakan medium HCl 0,1 N sebanyak 900 mL, pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ kecepatan putaran 100 rpm. Setelah suhu tersebut tercapai, masukkan sejumlah mikrokapsul yang setara dengan 250 mg dalam labu disolusi, setelah itu larutan dalam labu dipipet sebanyak 5 mL, pada menit 10, 20, 30, 45, 60, 120, 240, dan 360. Pada setiap pemipetan larutan dalam labu diganti dengan medium disolusi dengan

volume dan suhu yang sama. Serapan diukur pada panjang gelombang 276,4 nm dengan spektrofotometer UV, kadar Metronidazol pada setiap pipetasi dapat ditentukan dengan bantuan kurva kalibrasi.

Scanning Electron Microscope (Gennaro, 1985)

Tujuan dari penggunaan *Scanning Electron Microscopy* adalah untuk memperoleh karakterisasi topografi farmasi melalui penggunaan mikroskop elektron. Wadah aluminium yang digunakan untuk SEM pertama kali dilapisi dengan cat logam, kemudian dibilas dengan etanol dan dilapisi dengan selapis tipis logam atau emas.

Spektrofotometer FT-IR

Uji dilakukan terhadap sampel mikrokapsula Metronidazol dengan HPMC. Sampel digerus sampai menjadi serbuk dengan KBr, lalu dipindahkan

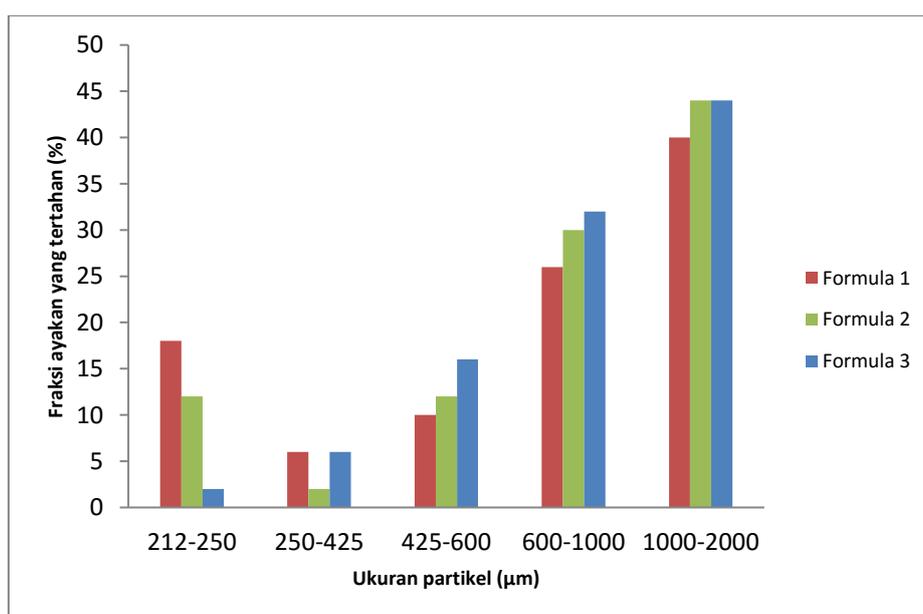
kecetakan *die* dan sampel tersebut kemudian dikempa ke dalam suatu cakram pada kondisi hampa udara. Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1} (Watson, 2009).

Uji Differential Thermal Analysis (DTA)

Analisis dilakukan menggunakan alat DTA. Suhu pemanasan dimulai dari 20⁰C sampai 300⁰C dengan kecepatan pemanasan 10⁰C per menit. Analisis diferensial termal berdasarkan pada perubahan kandungan panas akibat perubahan temperatur dan titrasi termometrik. Dalam DTA (*Differential Thermal Analysis*), panas diserap atau diemisikan oleh sistem kimia bahan yang dilakukan yang dilakukan dengan pembandingan yang inert (Alumina, Silikon, Karbit atau manik kaca) dan suhu keduanya ditambahkan dengan laju yang konstan (Gennaro, 1985).

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Distribusi ukuran partikel



Gambar 1. Kurva Distribusi Ukuran Partikel

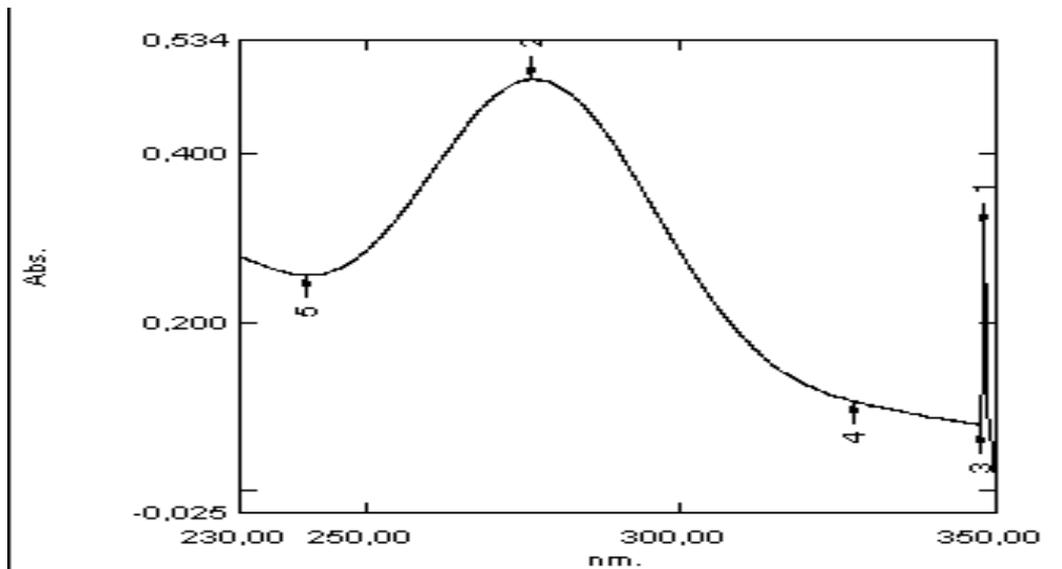
Untuk pemeriksaan distribusi ukuran partikel dengan menggunakan ayakan vibrasi. Dari hasil pemeriksaan distribusi ukuran partikel yang dilakukan, perbedaan distribusi ukuran partikel dipengaruhi oleh jumlah HPMC yang digunakan sebagai pembentuk dinding mikro kapsul (Sutriyo, *et al.*, 2004). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa mikro kapsul yang dihasilkan untuk tiap formula menghasilkan ukuran berbeda-beda. Semakin besar jumlah dari HPMC yang digunakan maka semakin tebal penyalut yang menyelubungi Metronidazol sehingga

mikro kapsul yang dihasilkan semakin besar (Lachman, 1994).

2. Penetapan kadar

a. Panjang gelombang

Pada penentuan panjang gelombang (λ)_{analisis} dalam HCl 0,1N diperoleh 276,4 nm, kurva kalibrasi yang dibuat dengan konsentrasi 7 $\mu\text{g/mL}$, 10 $\mu\text{g/mL}$, 13 $\mu\text{g/mL}$, 16 $\mu\text{g/mL}$ dan 19 $\mu\text{g/mL}$ diperoleh persamaan regresi $y = 0,024 + 0,038x$ dan $r = 0,999$. Dari data ini dapat ditentukan penetapan kadar dan profil disolusi.



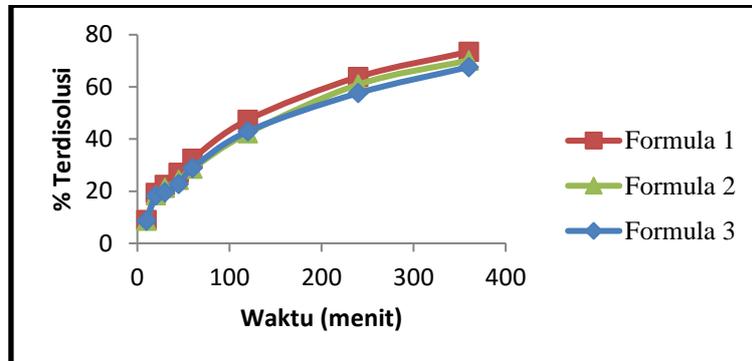
Gambar 2. Panjang Gelombang Metronidazol Dalam HCl 0,1 N Pada Konsentrasi 10 ppm ($\lambda = 276,4$)

b. Penetapan kadar zat aktif dalam mikro kapsul

Pada penetapan kadar zat aktif diperoleh kadar mikro kapsul antara 98,5067 % - 99,477 %. Dari persyaratan yang tertera

dalam Farmakope Indonesia edisi IV, Metronidazol tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0%. Artinya kadar zat aktif dalam mikro kapsul Metronidazol telah memenuhi persyaratan.

3. Profil Disolusi

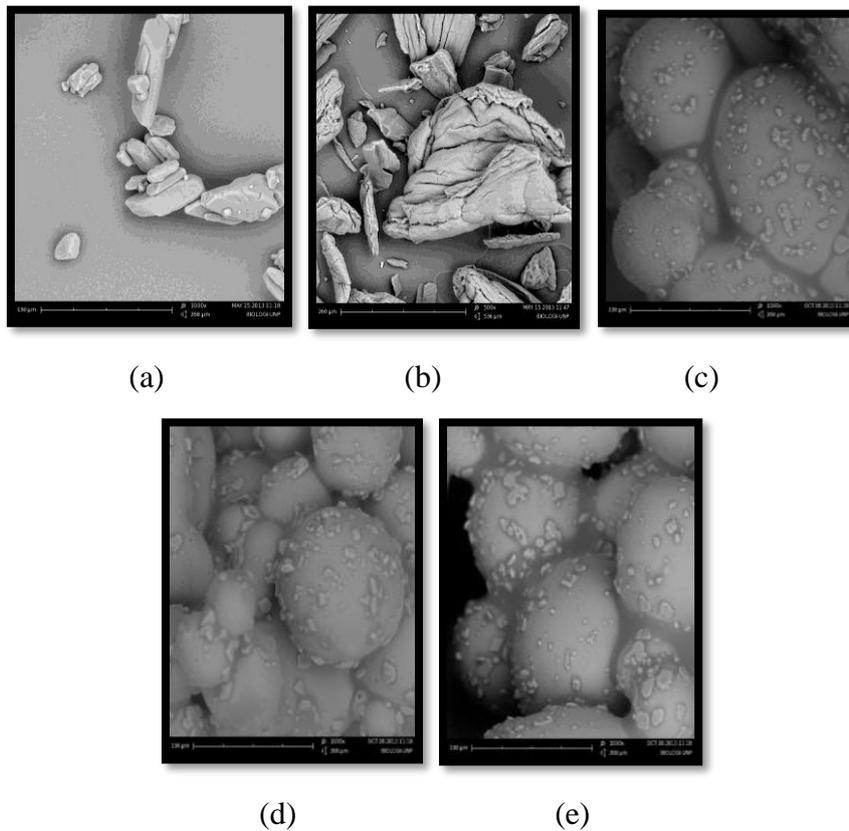


Gambar 3. Kurva Disolusi Mikro kapsul Dalam Medium HCl 0,1N

4. Scanning Electron Microscopy (SEM)

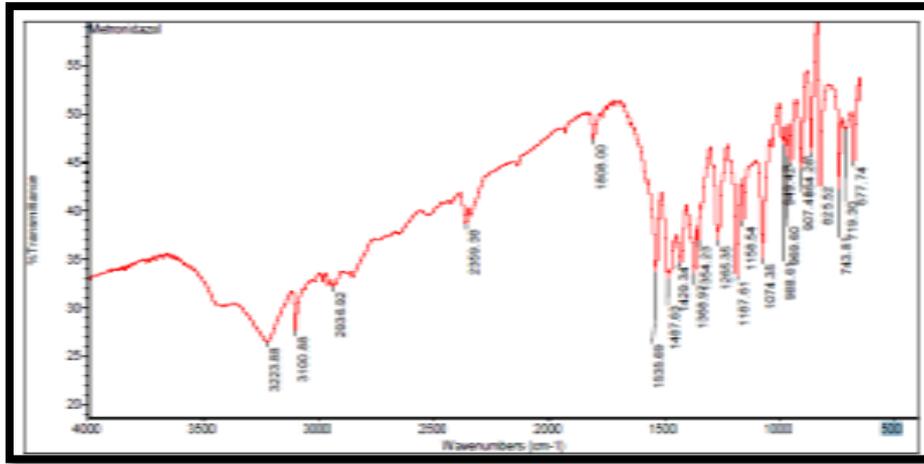
Pada hasil SEM, Metronidazol terlihat berbentuk batang yang poligonal dan

teratur. HPMC terlihat berbentuk seperti amorf yang tidak beraturan dan melipat-lipat. Pada mikro kapsul terlihat berbentuk bulat hampir sempurna

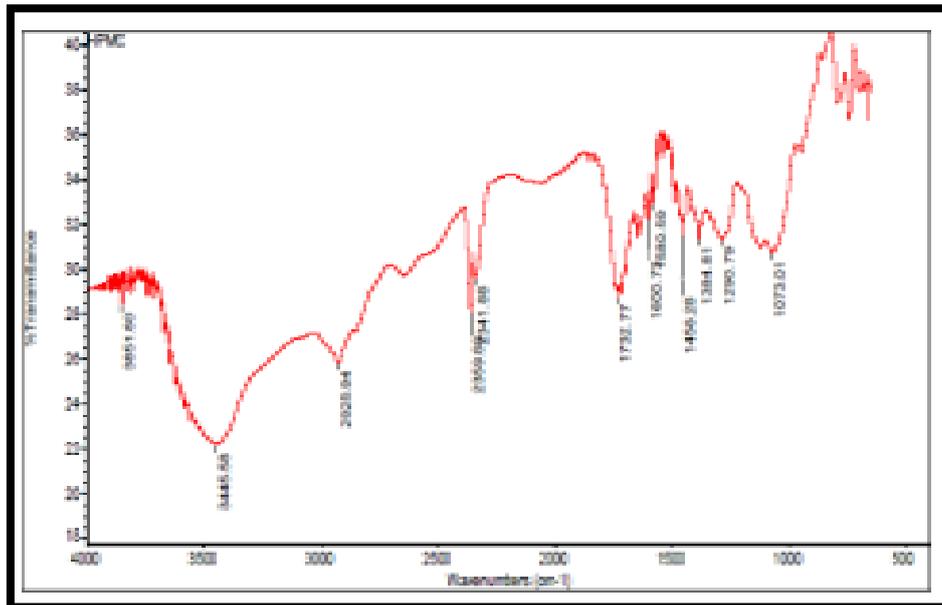


Gambar 4. (a) Metronidazol perbesaran 1000x (b) HPMC perbesaran 500x (c) Formula 1 perbesaran 1000x (d) Formula 2 perbesaran 1000x (e) Formula 3 perbesaran 1000x

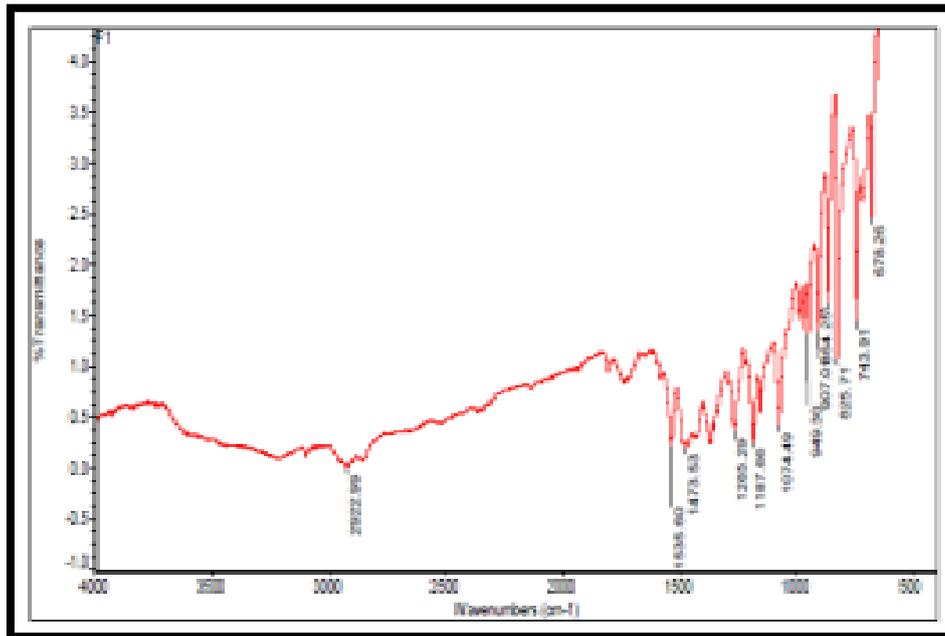
5. Spektrofotometer FT-IR



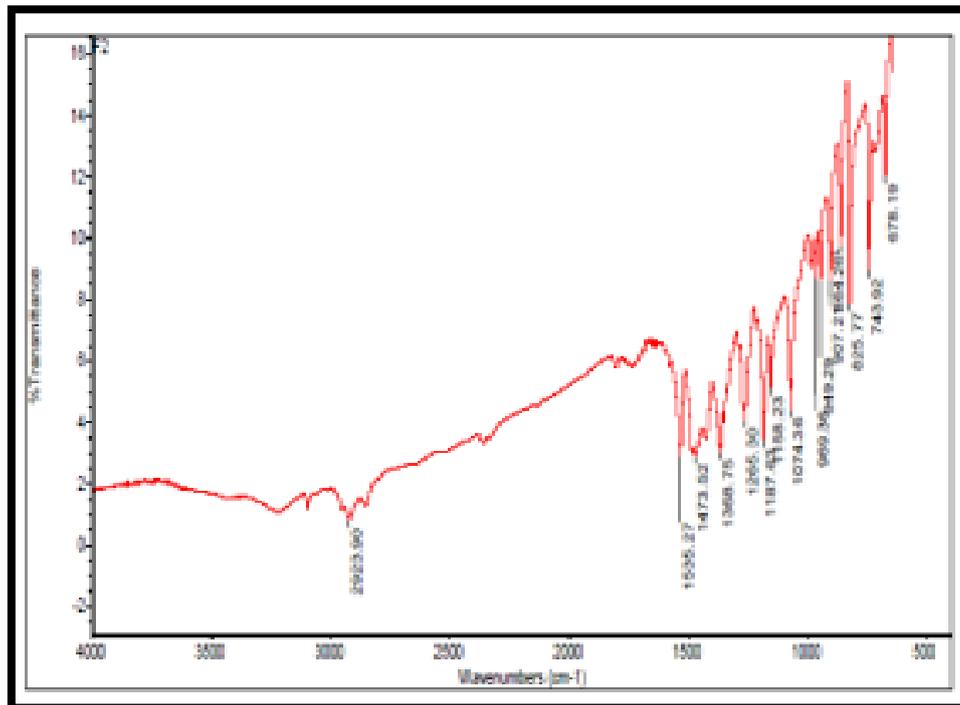
(a)



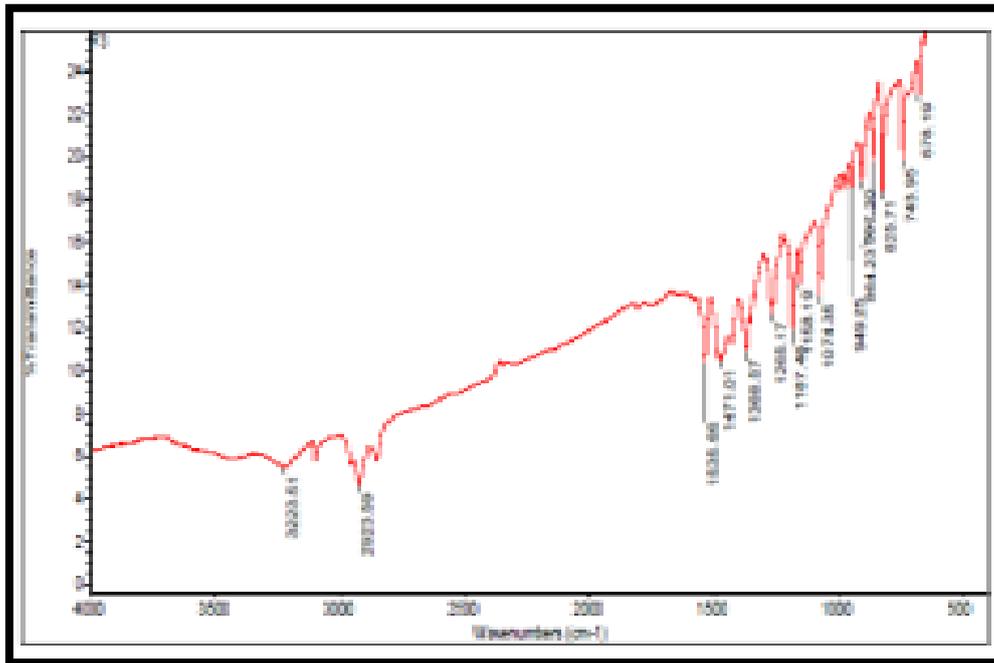
(b)



(c)



(d)

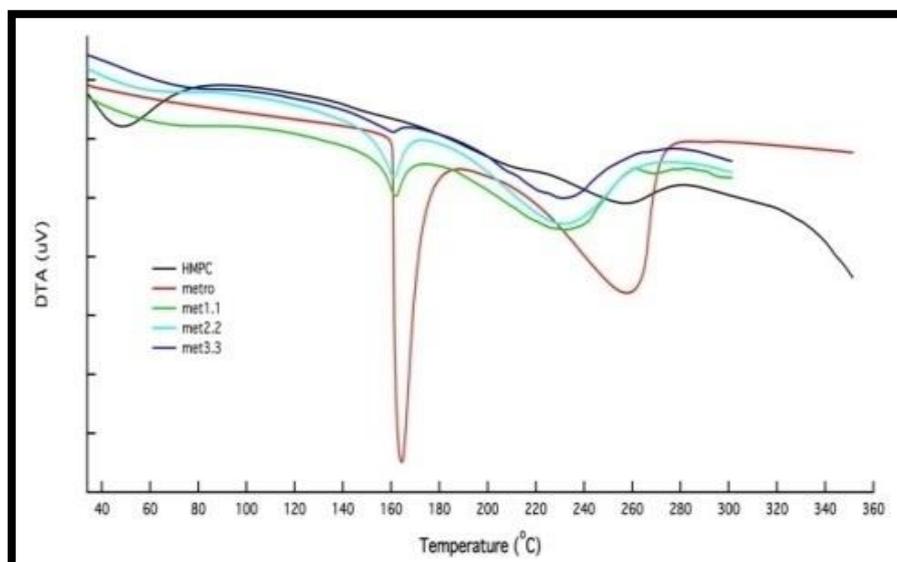


(e)

Pada mikrokapsul gugus fungsi nitro formula 1 pada bilangan gelombang $1535,60 \text{ cm}^{-1}$, formula 2 pada bilangan gelombang $1535,27 \text{ cm}^{-1}$, formula 3 pada bilangan gelombang $1535,66 \text{ cm}^{-1}$. Dari analisa FT-IR ini dapat diambil kesimpulan tidak terjadi reaksi kimia antara Metronidazol dan HPMC setelah pembentukan mikrokapsul karena tidak terbentuk gugus fungsi yang baru.

6. Uji *Differential Thermal Analysis* (DTA)

Analisis DTA digunakan untuk mengevaluasi perubahan sifat termodinamik yang terjadi pada saat sampel diberikan energi panas, yang ditunjukkan oleh puncak endotermik atau eksotermik pada termogram DTA.



Gambar 6. Termogram DTA Mikrokapsul Metronidazol

Perubahan termal mikrokapsul ditunjukkan pada formula 3. Dimana suhu peleburan terdapat antara kedua zat (Metronidazol dan HPMC). Energi panas yang dibutuhkan semakin besar dengan penambahan jumlah HPMC.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Mikrokapsul yang dihasilkan berwarna putih agak kuning dan berbentuk bulat hampir sempurna.
2. HPMC dapat digunakan sebagai penyalut untuk mikrokapsul Metronidazol dimana, kecepatan uji disolusi zat aktif tergantung pada jumlah penyalutnya, semakin besar jumlah polimernya maka pelepasan metronidazol dalam mikrokapsul juga diperlambat yaitu formula tiga memberikan disolusi dalam waktu 6 jam sebanyak 67,5972%.
3. Kinetika pelepasan mikrokapsul Metronidazol mengikuti persamaan Higuchi, yaitu pelepasan mikrokapsul Metronidazol dari matriks dikontrol oleh proses difusi obat melalui matriks.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H.M., 1989, *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*, Pennsylvania: Mark Publishing Company Easton.
- Ansel, H. C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (Edisi 4), Terjemahan: Farida Ibrahim, Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, *Farmakope Indonesia* (Edisi 4). Jakarta.
- Ganiswara, G & Sulistia, 1995, *Farmakologi dan Terapi* (Edisi 4) Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Gennaro, A.R., 1985, *Remington Pharmaceutical Sciences* (17th ed), Easton: Mack Publishing Company.
- Lachman, L., Lieberman, H.A & Kaning, J.L., 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri* (Edisi 2), Terjemahan: Siti Suyatmi, Jakarta: Universitas Indonesia Press..
- Shargel, L., & Yu, A.B.C., 2005, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan* (Edisi 2). Terjemahan: Fasich. Surabaya: Universitas Airlangga Press.
- Sutriyo., Djajadisastra, J., & Novitasari, A., 2004, Mikrokapsulasi Propanolol Hidroklorida dengan Penyalut Etil Selulosa Menggunakan Metoda Penguapan Pelarut, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 1(2): 93-101.
- The United States Pharmacopoeial Convention., 2007, *The United States of pharmacopoeia* (30th ed.), New York: United State Pharmacopoeial Convention Inc.
- Tjay, H. T. & Rahardja, K., 2007, *Obat-Obat Penting* (Edisi 6), Jakarta: PT. Elex Media Komputindo Gramedia.
- Wade, A., & Weller, P. J., 1994, *Handbook of Pharmaceutical*

Excipient (2nd ed), The
Pharmaceutical Press London.

Watson, D. G., 2009, *Analisis Farmasi*
(Edisi 2), Terjemahan: Winny R.
Syarief, Jakarta: Penerbit Buku
Kedokteran EGC.