

**PENGARUH KONSENTRASI AGEN PENGIKAT SILANG  
TERHADAP KARAKTERISTIK PIRASINAMID TERENKAPSULASI**

**THE EFFECT OF VARIED CONCENTRATION CROSSLINK AGENT  
ON CHARACTERISTIC OF PYRAZINAMIDE ENCAPSULATED**

**Muhammad Ubaidillah Syaikhul Abror\* dan Sari Edi Cahyaningrum**

*Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences  
State University of Surabaya*

Jl. Ketintang Surabaya (60231), Telp. 031-8298761

Corresponding author: \*e-mail: [ubedbeud@gmail.com](mailto:ubedbeud@gmail.com)

**Abstrak.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  terhadap efisiensi enkapsulasi dan karakteristik fisika dan kimia dari pirasinamid terenkapsulasi kitosan-alginat. Metode enkapsulasi pirasinamid yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu metode gelasi ionotropik dengan  $\text{Ca}^{2+}$  sebagai agen pengikat silang. Enkapsulasi pirasinamid dilakukan dengan menggunakan polimer alginat dan kitosan dengan memvariasi  $\text{CaCl}_2$  sebagai agen pengikat silang. Konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  yang digunakan adalah 0,05 M; 0,10 M; 0,15 M; 0,20 M; dan 0,25 M. Pirasinamid terenkapsulasi kitosan-alginat diukur efisiensi enkapsulasinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis, hasil enkapsulasi tertinggi sebesar 94,344% yakni pada konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  0,15 M. Hasil uji disolusi menunjukkan pada medium usus mikroenkapsulasi larut pada jam ke-22 sedangkan pada medium lambung belum menunjukkan tanda-tanda akan larut hingga hari ke-8. Hasil analisis menggunakan PSA menunjukkan bahwa ukuran partikel optimum terbentuk pada konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  0,15 M dengan distribusi ukuran pada rentang 72,95-410,1 nm.

**Kata Kunci:** Enkapsulasi, Pirasinamid, Kitosan, Alginat,  $\text{CaCl}_2$ .

**Abstract.** This study aimed to determine the effect of  $\text{CaCl}_2$  concentration on encapsulation efficiency and characteristic physics and chemical of the pyrazinamid encapsulated on chitosan alginate. Pyrazinamide encapsulation method used in this study, namely gelation method ionotropic with  $\text{Ca}^{2+}$  as a crosslink agent. Encapsulation pyrazinamide performed using alginate and chitosan polymers with varying  $\text{CaCl}_2$  as a crosslink agent.  $\text{CaCl}_2$  concentration used were 0.05 M; 0.10 M; 0.15 M; 0.20 M; and 0.25 M. The efficiency of Pirasinamid encapsulated on chitosan-alginate was measured using UV-Vis spectrophotometer, the encapsulation yields was 94.344% which is at a concentration of 0.15 M  $\text{CaCl}_2$ . The dissolution test results in intestinal medium microencapsulation late on the 22<sup>nd</sup> hours, while in the medium of the stomach has not shown signs will dissolve until the 8<sup>th</sup> day. The results of the analysis using PSA showed that the optimum particle size formed at a concentration of 0.15 M  $\text{CaCl}_2$  with a size distribution in the range of 72.95 to 410.1 nm.

**Keywords:** Encapsulation, Pyrazinamide, Chitosan, Alginate,  $\text{CaCl}_2$ .

## PENDAHULUAN

Pirasinamid mempunyai waktu paruh yang relatif pendek, yakni 9 sampai 10 jam [1], sehingga mengharuskan penderita tereinfeksi tuberkuloosis mengkonsumsinya setiap hari selama waktu pengobatan. Pengobatan biasanya diberikan dalam dua tahap, yaitu tahap intensif (1-2 bulan) dan tahap lanjutan (4-6 bulan). Dua tahap tersebut berjalan selama 6-9 bulan, lamanya waktu pengobatan dapat meningkatkan efek samping dari penggunaan pirasinamid yakni gangguan hati (hepatomegali), gangguan darah (anemia) dan efek samping lainnya (mual, muntah, demam, hiperurisemia/asam urat dan disuria) [1]. Frekuensi pemberian obat yang tinggi dapat menimbulkan ketidakpatuhan penderita dalam menggunakan obat. Ketidakpatuhan pasien dalam menggunakan obat ini akan menurunkan efektifitas obat sehingga tujuan pengobatan tidak tercapai [2]. Untuk itulah perlu dilakukan enkapsulasi pirasinamid.

Dengan sistem ini, obat akan ditahan untuk waktu yang lebih lama dalam saluran pencernaan, dan diharapkan proses absorpsinya berjalan perlahan sehingga obat dapat bekerja lebih optimal [3]. Alginat mendapatkan perhatian besar sebagai matriks obat sistem pelepasan terkontrol [4], karena sifatnya yang tidak beracun, tidak menyebabkan alergi, serta dapat terurai secara biologi [5]. Alginat merupakan polisakarida linier yang disusun oleh residu asam  $\beta$ -D-manuronat dan  $\alpha$ -L-guluronat yang dihubungkan melalui ikatan 1,4 [6].

Kitosan-alginat dengan  $\text{CaCl}_2$  sebagai *crosslinking agent* yang telah diuji cobakan untuk sistem pengantar obat ketoprofen baik melalui kajian disolusi secara *in vitro* maupun difusi memberikan hasil yang sangat positif karena kapsul tersebut dapat bertahan pada medium asam (pH 1,2) dan hancur pada menit ke-180 menit, sedangkan pada medium basa (pH 7,4) kapsul kitosan-alginat dapat bertahan hingga menit ke-360 [7].

Konsentrasi kitosan dan konsentrasi alginat yang digunakan dapat mempengaruhi

ukuran mikrokapsul. Pada konsentrasi kitosan 0.25% dan konsentrasi alginat 3% dapat membentuk mikrokapsul dengan ukuran rata-rata 1.501  $\mu\text{m}$  dan dapat mengikat obat hingga 98.5% [8].

Atmaram P. (2007) melaporkan bahwa penggunaan  $\text{CaCl}_2$  dengan konsentrasi 1% sebagai *crosslinking agent* dapat memerangkap obat dalam matriks lebih banyak [9]. Ion  $\text{Zn}^{2+}$  dijadikan sebagai *crosslinking agent* pada enkapsulasi obat pentoksifilin oleh Utami (2012), dengan memvariasi lama waktu perendaman pada perendaman zink asetat dihidrat (taut silang) dan pada perendaman 30 menit menghasilkan efisiensi enkapsulasi tertinggi [10].

Tujuan penelitian ini yaitu untuk membuat pirasinamid terenkapsulasi kitosan-alginat dengan  $\text{CaCl}_2$  sebagai agen ikat silang, dengan berbagai variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  serta dilakukan pengukuran efisiensi enkapsulasi serta uji disolusi secara *in vitro*. Serta uji fisikokimia yang dilakukan dengan FT-IR dan *Particle Sizer Analyze* (PSA).

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan alat-alat gelas dan instrumen, berikut merupakan alat-alat gelas yang digunakan dalam penelitian ini meliputi pipet tetes, pH meter, neraca analitik, *magnetic stirrer*. Instrumen yang digunakan meliputi *particle Sizer Analyzer* (PSA), spektrofotometer FT-IR merk Perkin Elmer, spektrofotometer UV-Vis merk Zhimidzu 1700. Bahan-bahan yang digunakan semuanya berkualitas p.a yaitu: HCl, KCl, NaOH, kitosan, alginat, asam asetat 1%,  $\text{AgNO}_3$  0,1 M,  $\text{CaCl}_2$ , pirasinamid,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ .

## PROSEDUR KERJA

### Enkapsulasi Pirazinamid pada Alginat-Kitosan

Sebanyak 6 gram pirasinamid dilarutkan dengan alginat 2% (w/v) dengan perbandingan 1:1,5 (b/b). Selanjutnya larutan ditetaskan ke dalam larutan  $\text{CaCl}_2$  dengan konsentrasi

bervariasi 0.05 M; 0.10 M; 0.15 M; 0.20 M; dan 0.25 M. Butiran yang dihasilkan disaring dan dicuci dengan akuades hingga bebas dari  $\text{Cl}^-$ . Butiran didiamkan selama 10 menit, kemudian direndam dalam larutan kitosan 0,1% (b/v) selama 10 menit. Butiran disaring dan dikeringkan pada suhu ruang.

### Uji Efisiensi Enkapsulasi

Pirasinamid yang sudah terenkapsulasi dilarutkan pada larutan buffer fosfat pH 7,4. Larutan tersebut diaduk menggunakan *magnetic stirrer* homogen. Larutan dianalisis spektrofotometer UV pada panjang gelombang 268,50 nm. Jumlah pirasinamid terenkapsulasi dihitung dengan persamaan [1].

$$EE = \frac{\text{massa obat yang terenkapsulasi}}{\text{massa obat total sebelum terenkapsulasi}} \times 100$$

EE= Efisiensi Enkapsulasi (%)

### Karakterisasi Enkapsulasi Pirasinamid Terbaik

Pirasinamid terenkapsulasi alginat-kitosan selanjutnya dikarakterisasi menggunakan PSA untuk mengetahui ukuran partikel, menggunakan UV-Vis untuk mengetahui hasil uji disolusi dan FT-IR untuk mengetahui gugus fungsional.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Enkapsulasi Pirasinamid

Pada penelitian ini digunakan  $\text{CaCl}_2$  sebagai agen pengikat silang. Alginat yang sebelumnya berupa garam natrium alginat, ion natrium sebagai pengikat silang monomer utama pada alginat yakni antara asam manuronat dan asam guluronat. Ketika natrium alginat dilarutkan dalam akuades, ikatan antara ion natrium dengan monomer-monomer utamanya terputus. Pada saat penetesan ke dalam larutan  $\text{CaCl}_2$  terjadi repolimerisasi asam manuronat dan asam guluronat dengan agen pengikat silang ion kalsium, ditandai dengan terbentuknya butiran-butiran putih [11].

Butiran dicuci dan disaring menggunakan akuades untuk menghilangkan ion  $\text{Cl}^-$ . Untuk memastikan ion  $\text{Cl}^-$  telah benar-benar hilang, air bilasan diuji dengan  $\text{AgNO}_3$  0,1 M. Apabila terbentuk endapan putih ( $\text{AgCl}$ ) maka butiran tersebut masih

mengandung ion  $\text{Cl}^-$ , maka butiran tersebut harus dicuci kembali menggunakan akuades sampai tidak ada endapan putih. Butiran direndam dalam kitosan 0,1% (b/v) selama 10 menit, kemudian butiran disaring dan dikeringkan pada suhu ruang.

### 2. Uji Efisiensi Enkapsulasi

Uji efisiensi enkapsulasi dilakukan untuk mengetahui jumlah pirasinamid yang terjatuh dalam matriks alginat-kitosan. Hasil uji efisiensi enkapsulasi dapat dilihat pada Grafik1.



Grafik 1. Hasil Uji Efisiensi Enkapsulasi.

Berdasarkan Gambar1 terlihat bahwa persentase efisiensi enkapsulasi meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi  $\text{CaCl}_2$ . Namun, mulai konsentrasi 0,2 M terjadi penurunan. Hal ini disebabkan ikatan yang terbentuk pada konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  tersebut melemah akibat kelebihan ion  $\text{Ca}^{2+}$ . Efisiensi enkapsulasi optimum pada penelitian ini adalah pada konsentrasi 0,15 M, pada konsentrasi tersebut dapat mengenkapsulasi pirasinamid hingga mencapai 94,338%. Hasil efisiensi enkapsulasi ini berbeda dengan hasil yang diperoleh pada penelitian Atmaram (2008) yang rata-rata 97,9% [9]. Hal tersebut karena Atmaram (2008) menggunakan dua agen pengikat silang yakni  $\text{CaCl}_2$  sebagai agen pengikat silang dalam dan  $\text{CaCO}_3$  sebagai agen pengikat silang luar. Hal tersebut yang menjadikan efisiensi enkapsulasinya lebih tinggi karena ikatan yang terbentuk lebih kuat sehingga obat yang berhasil terenkapsulasi relatif stabil saat pencucian.

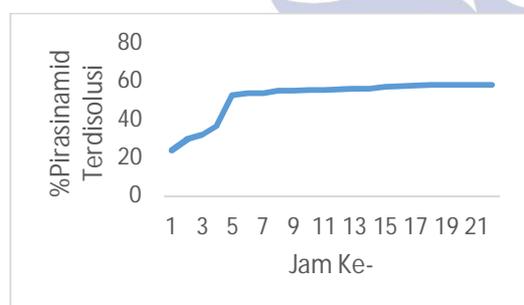
### 3. Karakterisasi

Karakterisasi hanya dilakukan pada pirasinamid yang terenkapsulasi optimum. Karakterisasi yang dilakukan adalah:

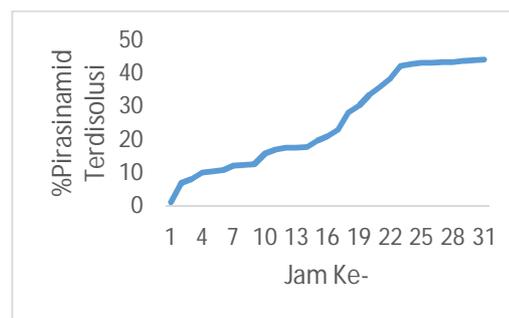
#### A. Uji Disolusi

Proses disolusi dilakukan untuk mengetahui laju pelepasan pirasinamid. Pada penelitian ini dilakukan secara *in vitro* pada pH lambung (pH 1,2) dan pH usus (pH 7,4). Uji disolusi dilakukan pada mikrokasul pirasinamid terenkapsulasi kitosan-alginat terbaik, yakni pada konsentrasi alginat 2% (b/v), konsentrasi kitosan 0,1% (b/v), perbandingan pirasinamid-alginat 2:3 (b/b), dan 0,15 M  $\text{CaCl}_2$  sebagai agen pengikat silang. Nata et al. (2007) menyatakan bahwa mekanisme difusi ketoprofen tersalut kitosan-guar diawali dengan proses pembengkakan saat membran bersentuhan dengan cairan [12]. Selanjutnya pembentukan dan pembukaan pori membran melepaskan obat dari matriks. Semakin tebal lapisan gel yang harus dilewati ketoprofen, semakin besar penghalang bagi ketoprofen untuk berdifusi keluar [2].

Keberadaan pengenkapsulasi kitosan-alginat memperkuat jejaring matriks mikrokasul sehingga pelepasan pirasinamid dalam asam menjadi terkendali dan waktu paruhnya menjadi lebih panjang, diharapkan dapat menurunkan frekuensi pemberian obat terhadap penderita dan dapat menurunkan efek sampingnya.



Gambar 2 grafik uji disolusi pada medium usus (pH 7,4)



Gambar 3 grafik uji disolusi pada medium lambung (pH 1,2)

Gambar 2 dan 3 memperlihatkan kurva pengaruh waktu terhadap pelepasan pirasinamid pada medium lambung dan usus. Pada 1 jam pertama, jumlah pirasinamid yang terlepas dari matriks pada medium lambung dan usus berturut-turut sebesar 1,28%, dan 23,74%. Selanjutnya, laju pelepasan pirasinamid setelah 1 jam pertama terlepas sedikit demi sedikit, perlahan dan terkendali. Pada jam ke-4 sampai jam ke-5 pada medium usus mikrokasul terkikis secara semua karena bentuk mikrokasul tidak lagi berbentuk butiran. Selanjutnya pirasinamid larut secara perlahan dalam medium pH 7,4 pada jam ke-19 pada jam ke-22 persen pirasinamid terdisolusi sempurna ditandai dengan pelepasannya yang konstan. Pada medium lambung sampai hari ke-8 mikrokasul tetap mempertahankan bentuk butirannya, persen pirasinamid yang terdisolusi pada medium lambung sampai hari ke-8 sebesar 44,14%. Kalsium alginat pada pH 1,2 menjadi asam alginat yang bersifat hidrofob sehingga menjadi sukar larut [13].



Gambar 4 uji disolusi pada medium usus jam ke-22 (a), uji disolusi medium lambung jam hari ke-8 (b)

Metformin tersalut kitosan-alginat dengan pengikat silang STTP (*sodium*

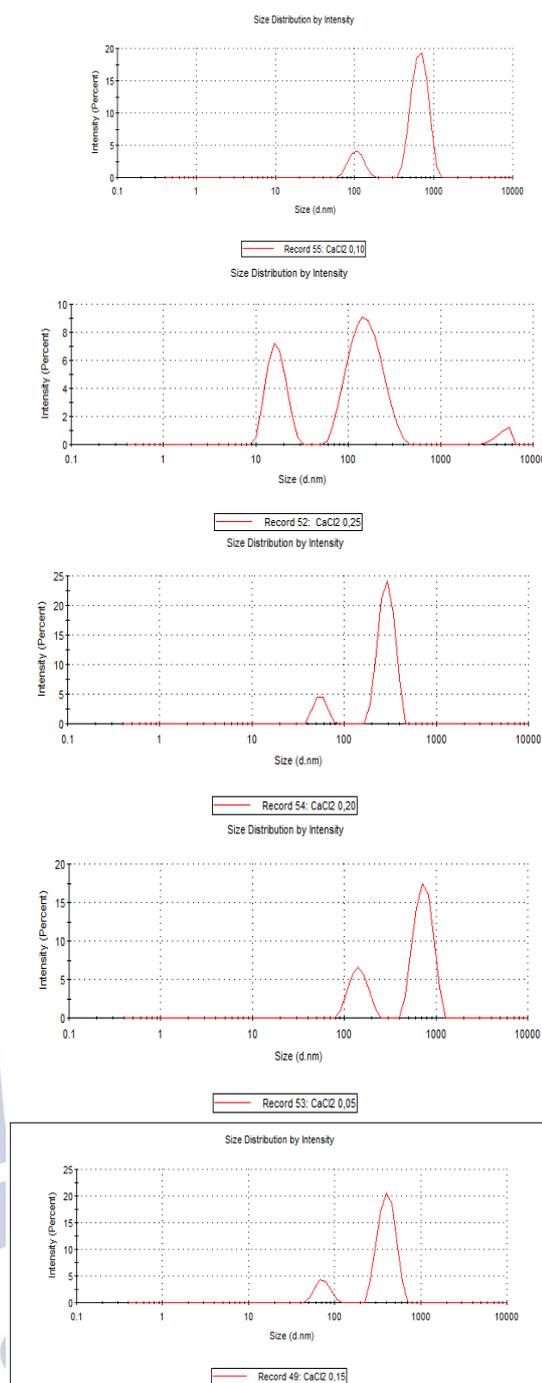
*tripolyphosphate*) terdisolusi pada medium usus dengan sempurna pada jam ke-3 sampai jam ke-4 [14]. Ketoprofen tersalut gel kitosan-alginat dengan agen pengikat silang glutaraldehid, jumlah pelepasan ketoprofen pada menit ke-15 dari medium lambung dan usus berturut-turut sebesar 55,0%, dan 51,4% dan pada medium lambung setelah menit ke 30 mikrokapsul hancur, sehingga lepasnya ketoprofen tidak terkendali, sementara pada medium usus ketoprofen lepas sedikit demi sedikit, perlahan dan terkendali [7]. Rendahnya pelepasan pirasinamid tersalut kitosan-alginat dengan pengikat silang  $\text{Ca}^{2+}$  jika dibandingkan dengan ketoprofen tersalut kitosan-alginat dengan pengikat silang glutaraldehid, hal tersebut dikarenakan ukuran pori yang dimiliki kitosan-alginat dengan pengikat silang glutaraldehid lebih besar sehingga obat yang terenkapsulasi lebih mudah terdisolusi [7].

Berdasarkan penelitian Herdini (2010) pelepasan optimum pada medium usus,

kurkumin terenkapsulasi kitosan-alginat dengan agen pengikat silang glutaraldehid sebesar 30% dengan waktu 500 menit pada medium usus [15]. Hasil tersebut lebih tinggi jika dibandingkan dengan pirasinamid terenkapsulasi kitosan-alginat dengan agen pengikat silang ion  $\text{Ca}^{2+}$ , kemungkinan hal tersebut dikarenakan ukuran pori yang dihasilkan oleh kitosan-alginat-glutaraldehid terlalu kecil dengan ukuran kurkumin yang lebih besar sehingga kurkumin sukar terdisolusi.

#### a. Karakterisasi Fisika

Hasil uji penentuan ukuran partikel pada pirasinamid terenkapsulasi kitosan-alginat dengan variasi konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  menggunakan *Particle Size Analyzer* menghasilkan ukuran pada kisaran nano, semakin besar konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  menurunkan ukuran partikel pirasinamid. Data hasil pengukuran partikel dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5 Distribusi Ukuran Partikel

Berdasarkan gambar 5 terlihat bahwa ukuran partikel yang terbentuk dari konsentrasi agen pengikat silang  $\text{CaCl}_2$  0,15 M tidak terlalu kecil dan tidak terlalu besarnya sebesar 72,95-410,1 nm. Hal ini berpengaruh langsung dengan efisiensi enkapsulasi, terbukti pada konsentrasi agen pengikat silang tersebut menjadi efisiensi enkapsulasi tertinggi yakni 94,33856%. Pada konsentrasi agen pengikat silang  $\text{CaCl}_2$  0,05 M dan 0,10 M menghasilkan ukuran partikel yang terlalu

besar yakni berturut-turut sebesar 144,6-743,3 nm dan 107,1 dan 683,4 nm. Padakonsentrasi  $\text{CaCl}_2$  0,20 M dan 0,25 M menghasilkan ukuran partikel terlalu kecil yakni berturut-turut sebesar 55,72-290,3 nm dan 30,4-163,1 nm. Efisiensi enkapsulasi yang dihasilkan pada konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  0,20 M dan 0,25 M sangat kecil yakni 62,910% dan 52,566%. Hal ini kemungkinan dikarenakan ukuran partikelnya terlalu kecil sehingga pada proses pencucian butiran banyak yang ikut tercuci.

## PENUTUP

### KESIMPULAN

Konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  mempengaruhi efisiensi enkapsulasi yaitu semakin besar konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  maka semakin besar efisiensi enkapsulasi, namun efisiensi enkapsulasi tertinggi pada penggunaan  $\text{CaCl}_2$  sebesar 0,15 M yaitu sebesar 94,344% dan terendah pada penggunaan  $\text{CaCl}_2$  0,25 M yaitu 52,566%. Hasil uji disolusi menunjukkan pada medium usus mikroenkapsulasi larut pada jam ke-22 sedangkan pada medium lambung belum menunjukkan tanda-tanda akan larut hingga hari ke-8. Semakin besar konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  semakin kecil ukuran partikel pirasinamid karena semakin besar konsentrasi  $\text{CaCl}_2$  menurunkan porositas mikroenkapsul.

### SARAN

Sebaiknya, dilakukan penelitian menggunakan senyawa lain sebagai agen pengikat silang dan melakukan variasi waktu perendaman pada agen pengikat silang.

### DAFTAR PUSTAKA

- Nerdy. 2012. Pengembangan Metode Kromatografi Cair Kinerja Tinggi Spektrometri Massa untuk Penetapan Kadar Rifampisin, Isoniazid dan Pirazinamid dari Plasma Manusia dan Sediaan Tablet. *Skripsi*. Medan: Universitas Sumatra Utara.
- Indrawati, Teti. 2011. Sistem Pengantaran Obat Baru Peroral dengan Pelepasan Terkontrol. *Sainstech Farma*. Vol. 2 (1).
- Sutriyo, dkk.. 2008. Pengembangan Sediaan dengan Pelepasan Dimodifikasi Mengandung Furosemid sebagai Model Zat Aktif Menggunakan Sistem Mukoadhesif. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. Vol. 2 (1).
- Lely Sari Lubis. 2005. Pembuatan Cangkang Kapsul Alginat Mengandung Aspirin Yang Aman Pada Lambung: Pengujian In Vitro, In Vivo dan Pencegahan Efek Iritasi. *Skripsi*. Medan: Universitas Sumatra Utara.
- Hanum, T. Imaneli. 2007. Uji Pelepasan Kalsium dari Dinding Kalisum Alginat dan Pengaruh Penyimpanan serta Viskositas Natrium Alginat terhadap Disolusi Aspirin dari Kapsul. *Skripsi*. Medan: Universitas Sumatra Utara.
- Jamaran Kaban. 2006. Pembuatan Membran Kompleks Polielektrolit Alginat Kitosan. *Jurnal Sains Kimia*. Vol 10, No.1, 2006: 10–16.
- Sugita, Purwantiningsih, Napthaleni, Mersi Kurniati, dan Tuti Wukirsari. 2010. Diffusion Behavior Of Ketoprofen Through Chitosan-Alginate Membranes. *Indo J. Chem*. 14 (2), 269-275.
- Takka, Sevgi & Gürel, Aybige. 2010. Evaluation of Chitosan/Alginate Beads Using Experimental Design: Formulation and In Vitro Characterization. *AAPS PharmSciTech*. Vol. 11 (1).
- Atmaram P. Pawar. 2008. Effect of Core and Surface Cross-linking on The Entrapment of Metronidazole in Pectin Beads. *Acta Pharm*. 58 75–85 10.2478/v10007-007-0046-0.
- Adiningsih, Tri Utami. 2012. Preparasi dan Karakterisasi Beads Zink Pektinat Mengandung Pentoksifilin dengan Metode Gelasi Ionik. *Skripsi*. Depok: Universitas Indonesia.
- Wukirsari, Tuti. 2006. Enkapsulasi Ibuprofen dengan Penyalut Alginat-Kitosan. *Skripsi*. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Herdini. 2010. Disolusi Mikroenkapsulasi Kurkumin Tersalut Gel Kitosan-Alginat-Glutaraldehida. *Makara Sains*, Vol. 14, No. 1, April 2010: 57-62.
- Bangun, H. Tarigan, p., Simanjuntak M. T., (2005). Pembuatan Dan Karakterisasi Kapsul Alginat Yang tahan Terhadap Asam Lambung. *Media Farmasi* 13 (1). Halaman 70-79.
- Dhadang. 2012. Formulasi Dan Evaluasi Beads Metformin Hidroklorida

Menggunakan Matriks Tautan Silang Kitosan-Natrium Alginat. Prosiding Seminar Nasional. ISBN: 978 -979 -9204 -79 -0

15. Herdini. 2010. Disolusi Mikroenkapsulasi Kurkumin Tersalut Gel Kitosan-Alginat-Glutaraldehyda. *Makara Sains*, Vol. 14, No. 1, April 2010: 57-62.

