

# MIKROENKAPSULASI PROPANOLOL HIDROKLORIDA DENGAN PENYALUT ETIL SELULOSA MENGGUNAKAN METODA PENGUAPAN PELARUT

Sutriyo, Joshita Djajadisastra, Adilla Novitasari  
*Departemen Farmasi, FMIPA Universitas Indonesia*

## ABSTRACT

*Propranolol hydrochloride is antihypertension agent that has a short biological half life of 2-6 hours. Microcapsules of propranolol hydrochloride are prepared by solvent evaporation method using ethylcellulose as a wall material with the drug-polymer ratio 1:1, 1:2, and 1:3 for sustained release oral delivery. The microcapsules were then evaluated by particle size distribution analysis, shape and morphology (SEM), drug content, and dissolution studies. In vitro dissolution was studied using the dissolution apparatus II (paddle) with chloride buffer (pH 1,2) dan phosphate buffer (pH 6,8) medium. The drug-polymer ratio have an important influence on drug release from microcapsules where the increase of polymer cause the higher drug release inhibition.*

*Key words : propranolol hydrochloride, ethylcellulose, microencapsulation, solvent evaporation method.*

## 1. PENDAHULUAN

Propranolol hidroklorida merupakan obat anti hipertensi yang bekerja terhadap reseptor  $\beta$  non selektif, dengan menghambat respon stimulasi adrenergik. Propranolol hidroklorida diabsorpsi dengan baik (> 90%) dari saluran cerna, tetapi bioavailabilitasnya rendah (tidak lebih dari 50%) serta mempunyai waktu paruh eliminasi yang pendek yakni berkisar antara 2-6 jam. Metabolit aktif dari propranolol adalah 4-hidroksipopropranolol, yang mempunyai aktifitas sebagai  $\beta$ -bloker.

Dengan waktu paruh eliminasi cepat, diperlukan pemberian secara berulang. Untuk menunjang keberhasilan pengobatan pada penyakit kronis seperti hipertensi, diperlukan kadar terapi efektif yang konstan sepanjang waktu serta kepatuhan pasien.

Bentuk sediaan dengan sistem pelepasan terkendali merupakan alternatif yang dapat digunakan untuk menjaga kadar terapi obat yang terus-menerus dan meningkatkan kepatuhan pasien. Mikroenkapsulasi merupakan salah satu upaya yang dapat digunakan untuk mengendalikan pelepasan obat. Teknik penguap-

an pelarut merupakan salah satu teknik yang dapat diterapkan dalam pembuatan mikrokapsul.

Etil selulosa merupakan polimer yang tidak larut dalam air yang secara luas telah digunakan dalam pembuatan bentuk sediaan sustained release dari obat yang larut dalam air. Dalam penelitian ini, etil selulosa digunakan sebagai pembentuk dinding mikrokapsul (*wall former*) yang dapat menghambat pelepasan propranolol hidroklorida. Efek penghambatan pelepasan propranolol hidroklorida dari mikrokapsul diinvestigasi melalui uji dissolusi *in vitro*, dibandingkan dengan bentuk murni propranolol hidroklorida.

Penelitian ini bertujuan untuk membuat mikrokapsul propranolol hidroklorida dengan etil selulosa sebagai pembentuk dinding menggunakan metode penguapan pelarut menjadi sediaan lepas lambat.

## 2. BAHAN DAN METODA

### 2.1. Bahan

Propranolol hidroklorida (Andenex- chemie), etil selulosa (Hercules), tween 80 (Carechemicals), aceton, paraffin liquidum, N-heksan, aquadest, dan bahan lain yang digunakan dalam analisa.

### 2.2. Alat

Alat yang digunakan adalah homogenizer (Edmund Buhler D7400 Tubingen), neraca analitik (O-Haus 160D), pengaduk ultrasonik (Branson

3200), spektrofotometer uv-vis (Shimadzu uv-1601), kertas saring, oven (WTC-Binder), alat uji disolusi (Erweka DT4), pH meter (Jenway 3010), *scanning electron microscopy* (Jeol JSM-5310 LV), *fine coater* (Jeol JFC-1200), sieve analyzer (Retsch), dan alat-alat gelas yang umum digunakan dilaboratorium.

### 2.3. Metoda

#### 2.3.1. Pembuatan mikrokapsul

Etil selulosa (1,8 g) dilarutkan 30ml aceton dalam beaker glass. Propranolol hidroklorida (1,8 g) didispersikan ke dalam larutan etil selulosa dan diemulsikan dalam 120 ml paraffin liquidum yang mengandung 2% Tween 80. Emulsi diaduk dalam homogeneser dengan kecepatan 3000 rpm pada temperatur ruang sampai seluruh aceton menguap. Mikrokapsul dikumpulkan melalui dekantasi dan dicuci dua kali dengan n-heksan untuk menghilangkan paraffin liquidum yang melekat. Setelah itu disaring dan dikeringkan dalam oven pada suhu 40°C selama 2 jam. Mikrokapsul propranolol hidroklorida dibuat dalam 3 formulasi dengan perbandingan inti dan polimer yaitu 1:1, 1:2, dan 1:3.

#### 2.3.2. Scanning electron microscopy

Bentuk dan morfologi permukaan mikrokapsul diamati dengan *scanning electron microscopy*. Mikrokapsul di coating dengan logam emas menggunakan *fine coater* (Jeol JFC-1200), di bawah vakum dan sample

diuji dengan *scanning electron microscopy* (Jeol JSM-5310 LV),

### 2.3.3. Sieve analysis

Distribusi ukuran partikel dievaluasi menggunakan *sieve shaker* (*Sieving Machine, Retsch, Germany*). Suatu seri dari lima ayakan standar *analyzer* dengan no ayakan 17,25,35 dan 40 yang disusun secara menurun dari ukuran lubang ayakan yang paling besar. 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.

### 2.3.3. Penentuan kandungan obat

Mikrokapsul digerus dan dilarutkan dalam air dalam labu takar. melarutkan propranolol HCl, sisa dinding mikrokapsul yang tidak larut dipisahkan dengan penyaringan. Filtrat yang diperoleh diukur serapannya dengan spektrofotometer uv dan kandungan propranolol HCl dalam mikrokapsul dapat ditentukan dengan menggunakan persamaan dari kurva kalibrasi propranolol HCl dalam air.

### 2.3.3. Uji disolusi secara in vitro

Pada evaluasi ini ditentukan profil disolusi dari serbuk propranolol hidroklorida maupun mikrokapsul propranolol hidroklorida dengan menggunakan alat disolusi tipe 2 (dayung) dalam medium dapar asam klorida pH 1,2 dan dapar fosfat

pH 6,8; volume medium 900 ml pada suhu  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , dengan kecepatan putaran pengaduk adalah 50 rpm. Pengambilan alikot dilakukan pada 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 4; 6; dan 8 jam. Sampel dianalisa menggunakan metode spektrofotometri UV

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini diawali dengan penentuan kondisi optimum proses mikroenkapsulasi propranolol hidroklorida yang mencakup penentuan kecepatan pengadukan, konsentrasi emulgator, perbandingan pelarut dengan fase pembawa dan lama proses pengadukan. Faktor-faktor tersebut mempengaruhi keberhasilan pembentukan mikrokapsul dan hasil mikrokapsul yang diperoleh. Kecepatan pengadukan akan mempengaruhi bentuk dan ukuran dari mikrokapsul yang dihasilkan, pada pengadukan yang lambat akan dihasilkan mikrokapsul dengan ukuran partikel yang lebih besar karena selama proses pengadukan terbentuk tetesan-tetesan dengan ukuran yang besar sehingga ukuran mikrokapsul juga berukuran besar. Sebaliknya pada pengadukan yang terlalu tinggi dapat menyebabkan terbentuknya mikrokapsul dengan ukuran yang lebih kecil. Kesempurnaan penyulutan pada mikrokapsul juga dipengaruhi oleh lamanya pengadukan. Kondisi optimum yang digunakan pada penelitian ini adalah dengan menggunakan kecepatan pengaduk-

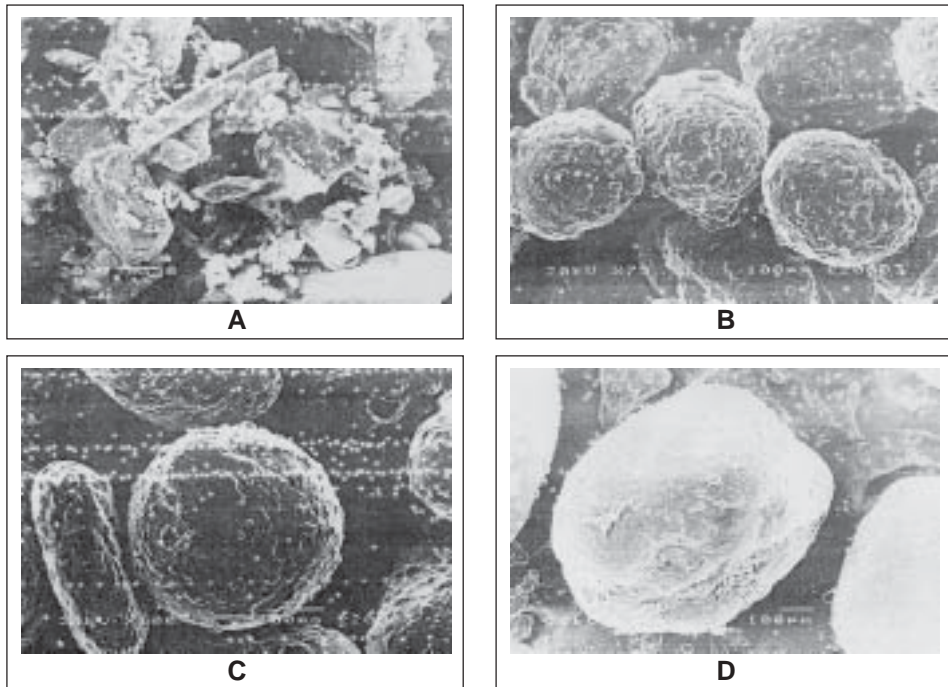
an 3000 rpm, emulgator sebanyak 2%, lama pengadukan 3 jam dan perbandingan fase dalam dan fase pembawa 1:4. Selanjutnya kondisi optimum yang telah diperoleh tersebut kemudian digunakan pada proses pembuatan mikrokapsul propranolol hidroklorida yang dibuat dalam 3 formula dengan perbandingan inti terhadap penyalut yaitu 1:1, 1:2, dan 1:3 (Tabel 1).

Dalam metode penguapan pelarut, proses terbentuknya mikrokapsul dimulai dengan memisahkan emulsi tetesan fase terdispersi dalam fase pembawa membentuk droplet kecil. Apabila pengadukan dihenti-

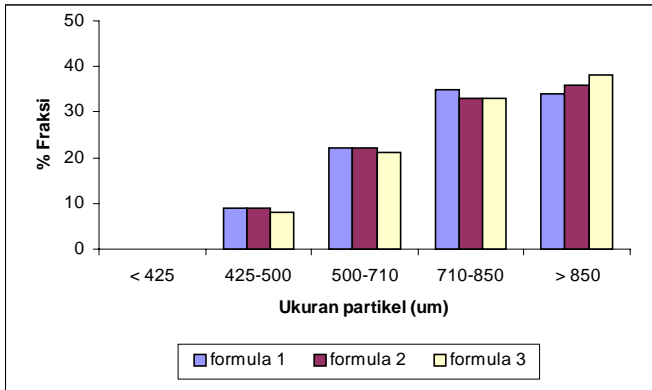
kan maka akan terlihat mikrokapsul yang terbentuk turun ke dasar wadah.

Dalam pembuatan mikrokapsul dengan metoda penguapan pelarut ini, digunakan tween 80 yang berguna untuk membantu proses mikroenkapsulasi dengan menurunkan tegangan antar muka. Jumlah tween 80 yang digunakan dapat divariasikan, tetapi dari hasil optimasi pada percobaan pendahuluan didapatkan konsentrasi optimum sebesar 2%.

Hasil SEM menunjukkan perbedaan bentuk dan morfologi permukaan propranolol hidroklorida yang berupa kristal tidak beraturan de-



**Gambar 1.** Scanning electron mikrograf ; a. propranolol HCl  
b. mikrokapsul formula 1 ; c. mikrokapsul formula 2 ; d mikrokapsul formula 3.



**Gambar 2.** Distribusi ukuran partikel mikrokapsul.

ngan mikrokapsul propranolol yang mendekati bulat (sferis). Distribusi ukuran partikel dari ketiga formula berada dalam kisaran 425 sampai lebih besar dari 850 mikron, dengan fraksi terbesar berada pada ukuran 710 – 850 mikron untuk formula 1 dan lebih besar dari 850 mikron untuk formula 2 dan 3.

Perbedaan distribusi ukuran partikel ini dipengaruhi oleh jumlah etil

selulosa yang digunakan sebagai pembentuk dinding mikrokapsul.

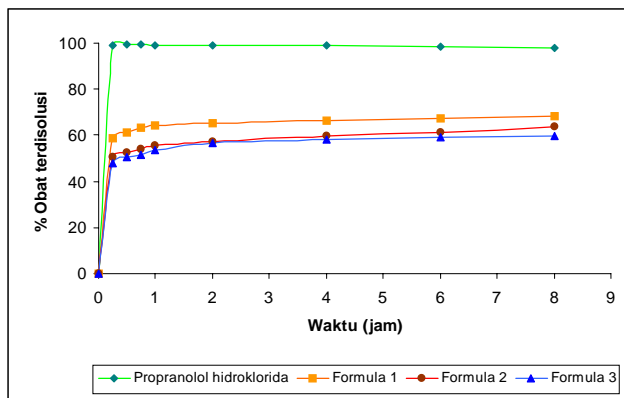
Dari hasil penentuan kandungan obat dalam mikrokapsul dan didapatkan efisiensi enkapsulasi propranolol hidroklorida pada penelitian ini masih cukup rendah yaitu berki-

sar antara 69 – 77 % dengan rincian, formula 1;  $69,54 \pm 0,98$  %; formula 2 ;  $70,61 \pm 0,49$  %; dan formula 3 ;  $77,25 \pm 1,06$  %.

Hasil uji disolusi *in vitro* menunjukkan perlambatan pelepasan propranolol hidroklorida dari mikrokapsul pada formula 1, 2, dan 3 dibandingkan serbuk propranolol hidrokorida, baik pada medium asam maupun basa.

**Tabel 1.** Hasil uji disolusi mikrokapsul dalam medium dapar klorida pH 1,2.

Waktu (jam)	% obat terdisolusi			
	F1	F2	F3	Propranolol HCl
0	0	0	0	0
0,25	56,13	47,88	44,31	99,48
0,5	59,29	51,09	46,46	99,96
0,75	59,95	52,46	47,95	99,42
1	60,85	53,17	48,83	99,16
2	63,10	55,28	51,63	97,71
4	71,26	65,64	59,06	97,63
6	72,74	67,02	60,33	96,25
8	76,13	69,38	63,29	96,05



**Gambar 3.** Kurva profil disolusi mikrokapsul propranolol hidroklorida dalam medium dapar klorida pH 1,2.

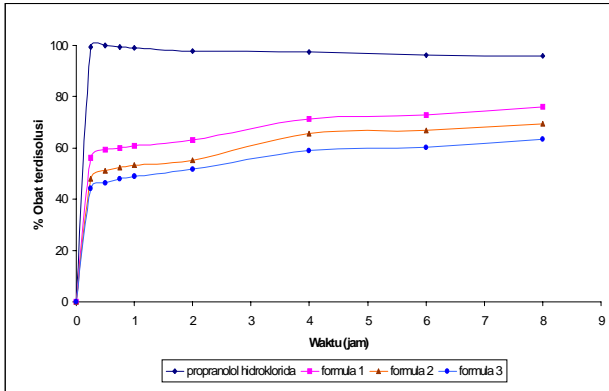
Pada mikrokapsul formula 3 terlihat bahwa pelepasan obat dari mikrokapsul paling rendah dibanding formula 1 dan formula 2. Hal tersebut menunjukkan bahwa adanya penambahan jumlah etil selulosa sebagai pembentuk dinding mikrokapsul akan menurunkan kecepatan pelepasan obat, akibat semakin tebalnya dinding mikrokapsul. Selain

itu penurunan kecepatan pelepasan propranolol hidroklorida dari mikrokapsul disebabkan karena etil selulosa bersifat hidrofobik sehingga tidak larut dalam air dan sulit mengembang, akibatnya penetrasi cairan untuk berdifusi lebih lambat dan kecil. Oleh karena itu waktu yang dibutuhkan untuk melepaskan sejumlah obat menjadi le-

bih lama. Hal tersebut membuktikan bahwa obat larut air yang dimikroenkapsulasi dengan polimer tidak larut air, dapat dihambat pelepasannya dari mikrokapsul. Ketebalan, kekerasan dan struktur pada permukaan penyalut (berpori atau tidak berpori) serta ukuran mikrokapsul juga dapat mempengaruhi kecepatan pelepasan obat.

**Tabel 2.** Hasil uji disolusi mikrokapsul dalam medium dapar fosfat pH 6,8.

Waktu (jam)	% obat terdisolusi			
	F1	F2	F3	Propranolol HCl
0	0	0	0	0
0,25	58,92	50,55	47,95	99,16
0,5	61,11	52,76	50,36	99,59
0,75	63,35	53,84	51,41	99,35
1	64,39	55,65	53,73	98,96
2	65,21	57,27	56,63	98,95
4	66,13	59,48	58,11	98,73
6	67,52	61,29	59,03	98,53
8	68,21	64,02	59,82	98,21



**Gambar 4.** Kurva profil disolusi mikro kapsul propranolol hidroklorida dalam medium dapar fosfat pH 6,8.

#### 4. KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa mikro kapsul propranolol hidroklorida dengan penyulut etil selulosa yang dibuat dengan metode penguapan pelarut dapat menghambat pelepasan obat. Penghambatan pelepasan obat yang paling besar dicapai pada formula 3 (1:3) yaitu 63,29 % (dapar klorida pH 1,2) dan 59,82 % (dapar fosfat pH 6,8). Semakin besar jumlah polimer etil selulosa yang digunakan, cenderung menghasilkan mikro kapsul yang lebih besar. Mikro kapsul yang dihasilkan berwarna putih kekuningan dan berbentuk bulat hampir sempurna (sferis).

#### 5. DAFTAR ACUAN

1. Amperiadou A M Georgarakis. *Preparation and Characterization of Ethyl Cellulose Walled Theophylline*

*Microcapsules Using the Emulsion Solvent Evaporation Technique.* Drug. Dev. Ind. Pharm. 21(11), 1339-1346(1995).

2. Anonim, Departemen Kesehatan RI. *Farmakope Indonesia*, Edisi IV. Jakarta. 1995. 709-710

3. Ansel C.H. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi.* Terj. dari *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, oleh Farida Ibrahim. Jakarta : Universitas

Indonesia Press. 1989. 287-303.

4. Benita S. *Microencapsulation : Methods and Industrial Applications.* New York: Marcel Dekker Inc. 1996. 3-139.
5. Banakar, U.V. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing : Dissolution of Modified-Release Dosage Forms.* Vol. 49. Marcel Dekker, Inc. New York. 299-341.
6. Banker G.S, Christopher T.R. *Modern Pharmaceutics: Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, 2<sup>nd</sup> edition, vol. 40. New York: Marcel Dekker, Inc. 1990. 635-658.
7. Chowdary K.P.R, K.V.R.N.S Ramesh. *Controlled Nifedipine Release From Microcapsules of Its Dispersions in PVP-MCC and HPC-MCC.* Drug. Dev. Ind. Pharm. 21(10): 1183-1192(1995).
6. Deasy P.B. *Microencapsulation and Related Drug Processes.* New York: Marcel Dekker Inc. 1984. 1-60, 85, 119, 145, 161, 181.

7. Florence A.T. *Material Used in Pharmaceutical Formulation*. London: Blackwell Scientific Publ. 1984. 3-34.
8. Gutcho M.H. *Microcapsules and Other capsules*. New York: Noyes Data Co. 1979. 76-83, 159-163.
9. Hosny E.A, G.M El-Mahrouk, A Al-Angary. *Preparation and Evaluation of Controlled Release Propranolol Hydrochloride Beads*. Drug. Dev. Ind. Pharm. 20(6): 1085-1091(1994).
10. Krowczynski L. *Extended-Release Dosage Forms*. Florida: CRC Press, Inc.1987. 1-49, 97-150, 174, 189-208.
11. Luzzi L.A. *Microencapsulation*. J. Pharm. Sci. 59(10): 1367-1375 (1970).
12. Martin A, J Swarbrick, A Cammarata. *Farmasi Fisika: Dasar-Dasar Kimia Fisik Dalam Ilmu Farmasetik*, Jilid 2, Edisi III. Terj. dari Physical Pharmacy, Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences, oleh Yoshita. Jakarta: UI Press. 1990. 1188-1314.
13. Mudhakhir D. *Formulasi sediaan Tablet Lepas Lambat Propranolol Hidroklorida dengan Matriks Hidrofilik*. 1995. Skripsi Program Sarjana, Farmasi ITB.
14. Palmieri G.F, R. Grifantini, P.D Martino, S. Martelli. *Emulsion/ Solvent Evaporation as an Alternative Technique in Pellet Preparation*. Drug. Dev. Ind. Pharm. 26(11), 1151-1158(2000).
15. Pongpaibul Y, C.W Whitworth. *Microencapsulation by emulsion Non-solvent Additon Method*. Drug. Dev. Ind. Pharm. 12(14): 2387-2402(1986).
16. Por Li S, Chane R.K, Kenneth M.F, Wayne M. *Recent Advances in Microencapsulation Technology and Equipment*. Drug. Dev. Ind. Pharm. 14 (2 & 3): 353-376 (1988).
17. Pao-Chu Wu, Yaw-Bin Huang, Jui-I.Chang, Ming-Jun Tsai, Yi-Huang Tsai. *Preparation and evaluation of sustained release microspheres of potassium chloride prepared with ethylcellulose*, Int. J. Pharm 260: 115-121 (2003).
18. Rhodes C. T, S. C Porter. *Coatings for Controlled-Release Drug Delivery Systems*. Drug. Dev. Ind. Pharm. 24 (12): 1199-1154 (1998).
19. Robinson J.R. *Controlled Drug Delivery Fundamentals and Application*, 2<sup>nd</sup> edition. New York : Marcel Dekker, Inc. 1984. 5-6, 215-219, 255-391.
20. Salsa T, F Veiga, M.E Pina. *Oral Contolled-Release Dosage Forms : Cellulosa Ether Polymers in Hydrophilic Matrices*. Drug. Dev. Ind. Pharm. 23(9): 929-938(1997).
21. Swarbrick J, James C.B. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. 9. New York: Marcel Dekker, Inc. 1994. 423-441.
22. Valkenburg J.W. *Microcapsule Processing and Technology*. New York: Marcel Dekker Inc.1979. 1-71.
23. Vandegaer J.E. *Microcapsulation Processes and Applications*. New York: Plenum Press. 1974. 1-71.



24. Voight R. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Gajah Mada university Press. 1994. 1-987.
25. Wade A. *Handbook of Pharmaceutical excipients*, 2<sup>nd</sup> edition. London: The Pharmaceutical Press. 1994.186-190, 375-382.
26. Welling P.G, Dobriska M.D. *Dosing Consideration And Bioavailability Assesment of Controlled Drug Delivery*, 2<sup>nd</sup> Edition. New York: Marcel Dekker Inc.1987. 632-690.