

MIKROENKAPSULASI KAPTOPRIL DENGAN PENYALUT ETIL SELULOSA MENGUNAKAN METODA PENGUAPAN PELARUT

Ade Arinia Rasyad*, Deni Noviza, Muslim

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi Palembang, Sumatera Selatan

*e-mail: adearinia@yahoo.co.id

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian untuk membuat suatu sediaan lepas lambat dengan cara mikroenkapsulasi menggunakan metoda penguapan pelarut. Bahan polimer yang digunakan untuk membentuk dinding mikrokapsul adalah etil selulosa dengan berbagai perbandingan (1:1; 1:1,25; 1:1,5). Sediaan mikrokapsul yang terbentuk dievaluasi dengan distribusi ukuran partikel, foto mikroskopis dan uji disolusi. Formula 3 mikrokapsul kaptopril dengan perbandingan 1:1,5 memberikan hasil yang baik. Uji disolusi mikrokapsul menggunakan metode II (metode dayung) dengan medium dapar posfat pH 6,8 memenuhi persyaratan untuk sediaan lepas lambat, yaitu dalam waktu 6 jam persentase obat terdisolusi sebesar 55,76 %.

Kata kunci: kaptopril, etilselulosa, mikroenkapsulasi, penguapan pelarut

ABSTRACT

The study of microencapsulation of captopril using evaporation solvent method with the variation comparison of ethyl cellulose as coating agent has been investigated. Polymer material used for forming microcapsule membrane is ethyl cellulose with comparisons (1:1; 1:1.25; 1:1.5). The formed microcapsule is evaluated by particle size distribution, microscopic photograph and dissolution test. The formula of microcapsule which captopril- ethyl cellulose in comparison 1:1,5 gives good results. Microcapsule dissolution test using method II (padding method) with medium of phosphat buffer pH 6.8 complies with slowly released medication whereby in 6 hours the medication will dissolve as much as 55.76 %.

Keywords: captopril, ethyl cellulose, microencapsulation, evaporation solvent

PENDAHULUAN

Kaptopril merupakan obat anti hipertensi yang bekerja sebagai ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) inhibitor yaitu sebagai penghambat enzim pengkonversi angiotensin sehingga cara mengurangi pembentukan angiotensin II. Bioavailabilitas dari kaptopril hidroklorida 60 - 65 % secara oral, serta mempunyai waktu paruh eliminasi yang pendek yakni sekitar 2,2 jam. Dengan waktu paruh eliminasi yang cepat maka 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 dalam darah dan meningkatkan kepatuhan pasien

(Ansel, 1999). Mikroenkapsulasi merupakan salah satu upaya yang dapat digunakan untuk mengendalikan pelepasan obat. Teknik penguapan pelarut merupakan salah satu teknik yang dapat diterapkan dalam pembuatan mikrokapsul (Benita, 1996).

Etil selulosa merupakan polimer yang tidak larut dalam air yang secara luas telah digunakan dalam bentuk sediaan lepas lambat dari obat yang larut dalam air (Wade dan Weller, 1994). Dalam penelitian ini etil selulosa digunakan sebagai pembentuk dinding mikrokapsul yang dapat menghambat pelepasan kaptopril. Etil selulosa bisa digunakan untuk sediaan oral, topikal dan pada makanan. Polimer ini bersifat tidak toksik, tidak mengiritasi dan tidak menyebabkan reaksi alergi (Wade, 1994). Efek penghambatan pelepasan kaptopril dari mikrokapsul di investigasi melalui uji dissolusi *in vitro*, dibandingkan dengan bentuk murni kaptopril.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini telah dilaksanakan pada bulan Agustus sampai September 2008 di Laboratorium Farmasetika STIFI Bhakti Pertiwi, Laboratorium Formulasi Tablet dan Laboratorium Farmasi Fisika Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang, dan Laboratorium Kesehatan Daerah Palembang.

Alat yang digunakan adalah homogenizer (Stuart Scientific), neraca analitik (Mettler PM 200), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1601), kertas saring, alat uji disolusi (Pharma Test), Mikroskop listrik (Meiji), dan alat-alat gelas lainnya.

Bahan yang digunakan adalah kaptopril (Kimia Farma), etil selulosa (Indo Farma), tween 80 (Bratachem), aseton (Bratachem), paraffin liquidum (Bratachem), n-heksana (Bratachem), aquadest (Bratachem), larutan dapar fosfat pH 6,8.

Pemeriksaan kemurnian kaptopril dan etil selulosa

Pemeriksaan bahan baku kaptopril dilakukan sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi IV, yaitu meliputi pemeriksaan organoleptis, pemerian, kelarutan, titik lebur, susut pengeringan, sisa pemijaran, dan identifikasi. Pemeriksaan etil selulosa dilakukan dengan cara yang sesuai dengan *European Pharmacopoeia* dan *Handbook of Pharmaceutical Exipient* meliputi pemeriksaan organoleptis dan kelarutan.

Pembuatan mikrokapsul

Etilselulosa dilarutkan menggunakan aseton di dalam *beaker glass*. Kaptopril dimasukkan ke dalam paraffin cair yang mengandung 2 % tween 80 kemudian diaduk menggunakan homogenizer dengan kecepatan 700 rpm. Lalu ditambahkan larutan etilselulosa sedikit demi sedikit. Setelah 15 menit dimasukkan n-heksan. Pengadukan dilakukan sampai seluruh aseton dan n-heksan menguap. Mikrokapsul yang terbentuk dikumpulkan melalui dekantansi dan ditambahkan n-heksan untuk menghilangkan paraffin cair yang melekat sebanyak 3 kali. Kemudian disaring dan dikeringkan pada suhu 50°C.

Tabel 1. Formula mikrokapsul kaptopril

No.	Komposisi	Formula (F)		
		F1	F2	F3
1.	Kaptopril (gram)	2	2	2
2.	Etil selulosa (gram)	2	2,5	3
3.	Aseton (ml)	20	20	20
4.	Paraffin liquidum (ml)	40	40	40
5.	Tween 80 (%)	0,8	0,8	0,8
6.	N-Heksan	13,3	13,3	13,3

Penentuan ukuran dan distribusi ukuran partikel mikrokapsul

Ukuran partikel ditentukan dengan menggunakan mikroskop yang telah dikalibrasi. Mikrokapsul diletakkan pada kaca objek dan diteteskan dengan paraffin cair kemudian ditutup dengan *coverglass*, dan diamati di bawah mikroskop pada ukuran tertentu sebanyak lebih kurang 500 partikel (Ansel, 1999; Voight, 1989).

Foto dengan mikroskop

Mikrokapsul diletakkan pada kaca objek dan diteteskan paraffin cair kemudian ditutup dengan *coverglass* dan diletakkan di bawah mikroskop kemudian diatur sedemikian rupa sehingga didapat bentuk yang jelas kemudian difoto (Moechtar, 1990).

Penentuan panjang gelombang maksimum kaptopril pada larutan dapar posfat pH 6,8

Kaptopril ditimbang sebanyak 100 mg dimasukkan dalam labu ukur 100 ml dan dilarutkan dalam dapar posfat pH 6,8 sampai 100 ml. Larutan dipipet sebanyak 2,2 ml dimasukkan labu ukur 100 ml dan diencerkan dengan dapar posfat pH 6,8 sampai tanda batas. Serapan diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200 - 400 nm sehingga didapat panjang gelombang maksimumnya.

Pembuatan kurva baku kaptopril dalam larutan dapar posfat pH 6,8

Kurva baku kaptopril dibuat menggunakan pelarut dapar posfat dengan konsentrasi 8, 11, 14, 17, 20 µg/ml. Kemudian masing-masing larutan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 201,4 nm. Berdasarkan nilai serapan yang didapat kemudian dibuat kurva baku antara serapan dan konsentrasi larutan kaptopril sehingga dari kurva tersebut didapatkan persamaan regresi dengan menggunakan program microsoft excel.

Penentuan uji disolusi secara in vitro

Uji disolusi dilakukan berdasarkan persyaratan Farmakope Indonesia edisi IV. Penentuan disolusi dilakukan dengan metoda dayung, wadah diisi dengan air dan diatur suhunya $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Kemudian labu diisi dengan medium disolusi dapar posfat pH 6,8 sebanyak 900 ml. Mikrokapsul sebanyak 300 mg ditimbang dan dimasukkan kedalam labu disolusi dan dibiarkan tenggelam ke dasar labu. Pendayung diputar pada kecepatan 50 rpm. Larutan dalam labu dipipet sebanyak 5 ml pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 120, 240, dan 360. Kemudian dimasukan dalam labu ukur 25

ml dan dicukupkan volumenya dengan medium yang sama. Setiap pemipetan larutan dalam labu diganti dengan medium disolusi dengan volume yang sama pada saat pemipetan. Larutan yang telah dipipet diukur serapannya pada panjang gelombang 201,4 nm dengan spektrofotometer UV.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan bahan baku menunjukkan serbuk kaptopril yang digunakan memenuhi syarat Farmakope Indonesia edisi IV seperti terlihat pada Tabel 2, sedangkan etil selulosa yang digunakan memenuhi syarat *Handbook of Pharmaceutical Excipient* seperti terlihat pada Tabel 3.

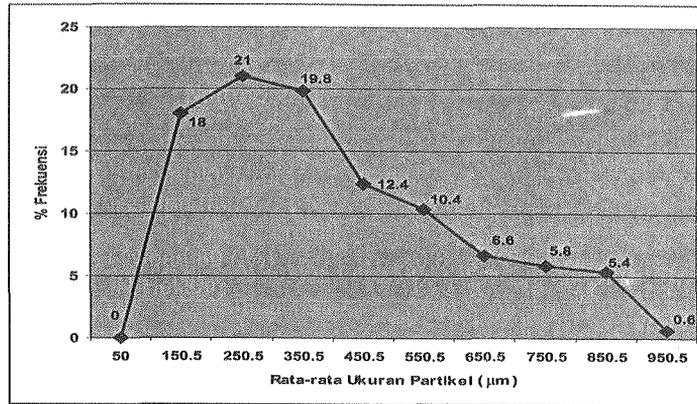
Tabel 2. Pemeriksaan serbuk kaptopril

No	Pemeriksaan	Persyaratan FI edisi IV	Pengamatan
1.	Pemerian	Serbuk hablur putih atau hampir putih, berbau khas seperti sulfida	Serbuk kristal, warna hampir putih bau khas (seperti sulfida)
2.	Identifikasi	Spektrum inframerah sesuai standar	Sesuai
3.	Kelarutan	Mudah larut dalam air, dalam metanol, dalam etanol dan dalam kloroform	Sesuai
4.	Jarak Lebur	Antara 104 ⁰ dan 110 ⁰ C	104,8 ⁰ – 107,3 ⁰ C
5.	Rotasi Jenis	Antara (-) 125 ⁰ dan (-) 134 ⁰	(-) 128,37 ⁰
6.	Susut Pengeringan	Tidak lebih dari 1,0 %	0,06 %
7.	Sisa Pemijaran	Tidak lebih dari 0,2 %	0,08 %
8.	Logam Berat	Tidak lebih dari 30 bpj	Sesuai
9.	Kadar	97,5 % - 102,0 %, terhadap berat kering	100,64 %

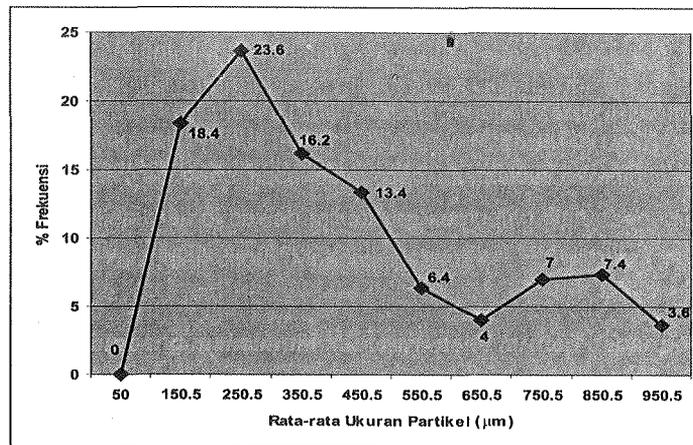
Tabel 3. Pemeriksaan serbuk etil selulosa

Pemeriksaan	Persyaratan	Pengamatan
1. Pemerian		
a. Bentuk	Serbuk atau Butiran	Butiran
b. Warna	Putih kekuningan	Putih kekuningan
c. Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
2. Kelarutan		
a. Air	Tidak larut	Tidak larut
b. Etanol	Larut	Larut
c. Metanol	Larut	Larut

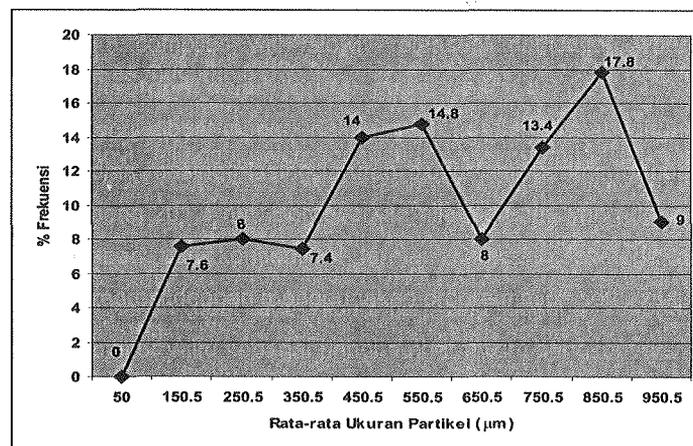
Pemeriksaan ukuran dan distribusi ukuran partikel mikrokapsul kaptopril memperlihatkan bahwa ukuran partikel mikrokapsul yang diperoleh terletak antara 150,5 – 950,5 μm , dimana ukuran partikel rata-rata F1, F2, dan F3 masing-masing adalah 400,3 μm , 414,9 μm , dan 591,5 μm .



Gambar 1. Distribusi ukuran partikel mikro kapsul F1

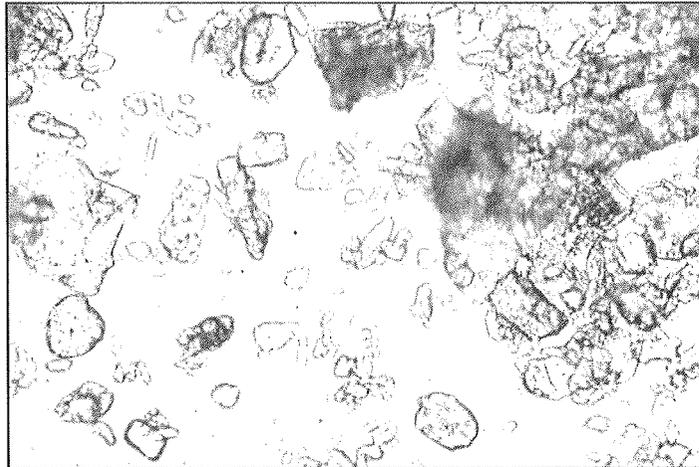


Gambar 2. Distribusi ukuran partikel mikro kapsul F2

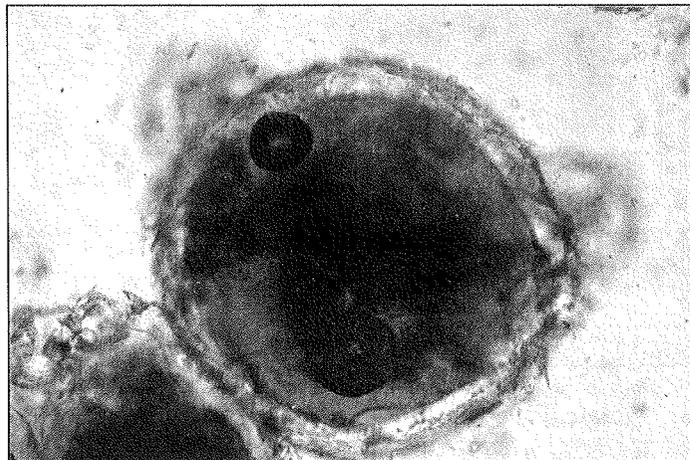


Gambar 3. Distribusi ukuran partikel mikro kapsul F2

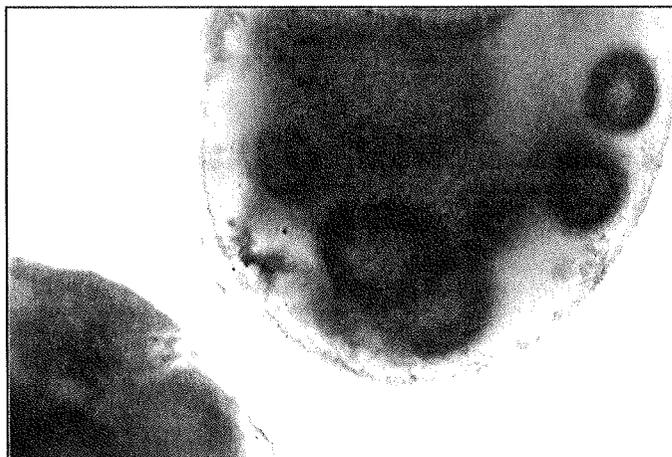
Pemeriksaan foto mikroskopis mikro kapsul memperlihatkan zat aktif kaptopril terbungkus oleh lapisan transparan penyalut dan di dalamnya terdapat zat aktif.



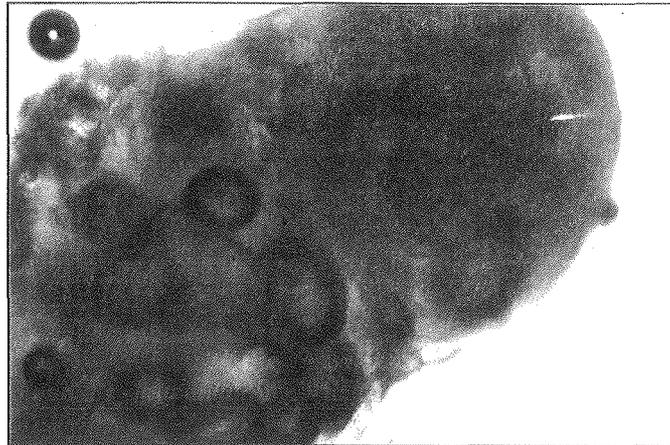
Gambar 4. Kristal serbuk kaptopril



Gambar 5. Bentuk mikrokapsul kaptopril F1 perbesaran 10x10



Gambar 6. Bentuk mikrokapsul kaptopril F2 perbesaran 10x10

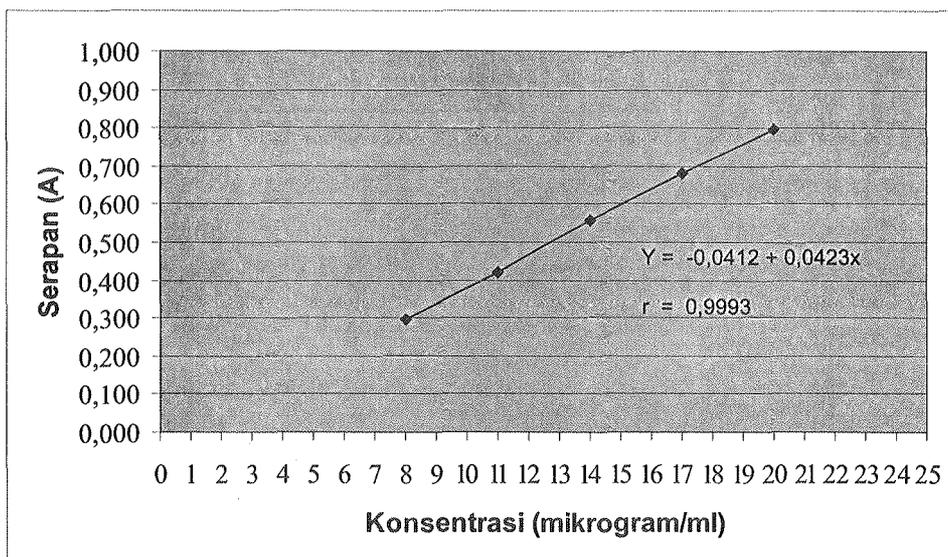


Gambar 7. Bentuk mikro kapsul kaptopril F3 perbesaran 10x10

Penentuan panjang gelombang maksimum kaptopril dalam pelarut dapar fosfat pH 6,8 diperoleh panjang gelombang maksimum 201,4 nm. Persamaan kurva baku kaptopril dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 diperoleh $y = 0,0423x - 0,0412$, dengan $r = 0,9993$.

Tabel 4. Data serapan kaptopril dalam pelarut dapar fosfat pH 6,8

No.	Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan
1.	8	0,296
2.	11	0,420
3.	14	0,557
4.	17	0,683
5.	20	0,798



Gambar 8. Kurva baku kaptopril dalam pelarut dapar fosfat pH 6,8

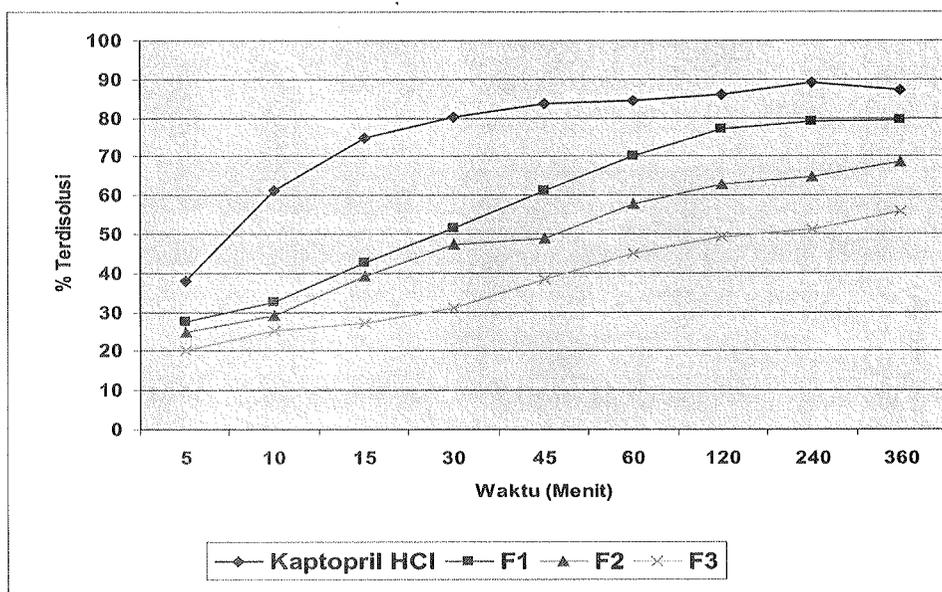
Berdasarkan uji disolusi yang dilakukan terhadap kaptopril murni dan mikro kapsul didapatkan bahwa antara mikro kapsul terdisolusi lebih lama dibandingkan kaptopril murni.

Tabel 5. Data serapan uji disolusi mikrokapsul kaptopril

Menit- ke	Serapan Rata-Rata			
	Kaptopril	F I	F II	F III
5	0,227	0,171	0,138	0,102
10	0,388	0,208	0,169	0,137
15	0,483	0,283	0,242	0,152
30	0,522	0,351	0,299	0,194
45	0,545	0,427	0,312	0,232
60	0,551	0,493	0,376	0,277
120	0,563	0,547	0,412	0,308
240	0,584	0,561	0,425	0,322
360	0,571	0,564	0,454	0,354

Tabel 6. Persentase obat terdisolusi

Menit- ke	% Obat Terdisolusi			
	Kaptopril	F I	F II	F III
5	38,04	27,55	24,76	20,10
10	61,09	32,66	29,18	25,12
15	74,69	42,47	39,29	27,26
30	80,29	51,39	47,23	30,92
45	83,59	61,36	48,93	38,52
60	84,46	70,02	57,92	44,88
120	86,16	77,11	62,95	49,12
240	89,15	78,98	64,77	51,25
360	87,23	79,45	68,65	55,76



Gambar 9. Profil disolusi mikrokapsul kaptopril dalam dapar fosfat pH 6,8

Mikrokapsul kaptopril dibuat dalam tiga variasi formula (F1, F2 dan F3), yang dibedakan dari jumlah etil selulosa. Perbandingan antara kaptopril dengan etil selulosa pada F1 adalah 1:1,

pada F2 adalah 1:1,25, dan pada F3 adalah 1 : 1,5. Variasi etil selulosa bertujuan untuk melihat pengaruh penambahan etil selulosa terhadap mikrokapsul yang dihasilkan.

Mikrokapsul kaptopril dibuat dengan metode penguapan pelarut, metode ini merupakan metode mikroenkapsulasi yang paling sederhana, mudah dalam pelaksanaannya dan waktunya lebih cepat dibandingkan dengan metode yang lain.

Pada pemeriksaan ukuran partikel F1, F2 dan F3 didapatkan hasil ukuran partikel rata-rata F1 adalah 400,3 μm , F2 adalah 414,9 μm sedangkan F3 adalah 591,5 μm . Ukuran partikel ditentukan dengan mikroskop yang telah dikalibrasi. Mikrokapsul diletakkan pada kaca objek dan ditetaskan dengan paraffin cair kemudian ditutup dengan coverglass, dan diamati pada ukuran tertentu (sebanyak 500 partikel). Langkah selanjutnya kemudian dihitung rata-rata diameter panjangnya dengan menggunakan rumus :

$$\begin{aligned} \text{Rata-rata diameter panjang F1} &= \frac{\sum nd}{\sum n} = \frac{200150}{500} \\ &= 400,3 \mu\text{m} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Rata-rata diameter panjang F2} &= \frac{\sum nd}{\sum n} = \frac{207450}{500} \\ &= 414,9 \mu\text{m} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Rata-rata diameter panjang F3} &= \frac{\sum nd}{\sum n} = \frac{295750}{500} \\ &= 591,5 \mu\text{m} \end{aligned}$$

Keterangan: n = jumlah partikel
d = rata-rata ukuran partikel

Hasil tersebut menunjukkan semakin banyak jumlah etil selulosa yang digunakan semakin besar ukuran partikel rata-rata dari mikrokapsul, karena semakin tebal lapisan etil selulosa yang menyalut kaptopril.

Berdasarkan pemeriksaan ukuran partikel mikrokapsul kaptopril terlihat bahwa rentang ukurannya terletak antara 150,5 - 950,5 μm . Hal ini menjelaskan bahwa distribusi ukuran partikel mikrokapsul yang terbentuk masih dalam batas ukuran partikel mikrokapsul yang ditetapkan menurut literatur yaitu antara 1 - 5000 μm . Hasil pemeriksaan foto mikroskopis kristal kaptopril dan mikrokapsul sangat terlihat perbedaan bentuk kristal kaptopril murni dengan mikrokapsul. Dari foto mikrokapsul terlihat zat aktif kaptopril terbungkus oleh lapisan transparan penyalut yang di dalamnya terdapat zat aktif. Hal ini menunjukkan bahwa kaptopril membentuk mikrokapsul dengan penambahan etil selulosa.

Kaptopril dalam pelarut dapar fosfat memiliki panjang gelombang maksimum sebesar 201,4 nm. Panjang gelombang maksimum merupakan panjang gelombang dimana zat akan terabsorpsi secara maksimum. Penetapan kadar mikrokapsul kaptopril dilakukan pada panjang gelombang maksimum tersebut.

Untuk menentukan konsentrasi zat yang terdisolusi digunakan kurva baku. Kurva baku dibuat dari suatu seri konsentrasi larutan kaptopril dalam dapar fosfat pH 6,8. Hasil dari kurva kalibrasi didapatkan persamaan garis lurus $y = 0,0423x - 0,0412$ dengan $r = 0,9993$. Uji disolusi

dilakukan terhadap kaptopril murni dan mikrokapsul kaptopril, disini digunakan metode dayung, dengan medium disolusi dapar fosfat pH 6,8.

Hasil uji disolusi menunjukkan pelepasan zat aktif kaptopril dari masing masing formula mikrokapsul lebih lambat dibandingkan dengan serbuk kaptopril murni. Pada menit ke-360 F1 terdisolusi 79,45 %, F2 terdisolusi 68,65 %, F3 terdisolusi 55,76 %, sedangkan serbuk kaptopril telah terdisolusi 87,23 %. Disolusi yang paling lambat dihasilkan oleh mikrokapsul F3, hal tersebut menunjukkan adanya penambahan jumlah etil selulosa sebagai dinding mikrokapsul yang terlihat dari ukuran partikel rata-ratanya, akan menurunkan kecepatan pelepasan obat, akibat semakin tebalnya dinding mikrokapsul yang dihasilkan. Oleh karena itu waktu yang dibutuhkan untuk melepaskan obat akan menjadi lebih lama. Hal ini membuktikan bahwa kaptopril dapat dihambat pelepasannya dengan etil selulosa sebagai penyalut sehingga kaptopril bisa dibuat menjadi sediaan lepas lambat. Menurut analisis statistik didapatkan bahwa konsentrasi kaptopril yang terdisolusi antara serbuk kaptopril murni dengan mikrokapsul kaptopril berbeda secara signifikan, dan antara F1, F2 dan F3 juga berbeda secara signifikan.

KESIMPULAN

Mikrokapsul kaptopril dengan penyalut etil selulosa yang dibuat dengan penguapan pelarut dapat menghambat pelepasan obat. Penghambatan pelepasan obat yang paling besar dicapai pada F3 (1:1,5) yaitu 55,76 % (dapar fosfat pH 6,8). Semakin besar jumlah polimer etil selulosa yang digunakan, cenderung menghasilkan mikrokapsul yang lebih besar. Mikrokapsul yang dihasilkan berwarna putih kekuningan dan berbentuk bulat hampir sempurna.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C., 1999, *Pharmaceutical Dosage Form and Delivery System*, Seventh edition, Lippincott William and Wilkins, Philadelphia
- Benita S., 1996, *Mikroenkapsulation: Methods and Industrial Applications*, Marcel Dekker Inc., New York
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Jakarta
- Moechtar, 1990, *Farmasi Fisika*, Gajah Mada University Press, Yogyakarta
- Nokhodchi, A., 2002, *Microencapsulation of Paracetamol by Various Emulsifying Technique using Cellulosa Acetate Phthalat*, available at <http://www.pharmatech.com>
- Voight, R., 1989, *Teknologi Farmasi*, edisi V, diterjemahkan oleh F. Ibrahim, Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, edisi keempat, Universitas Indonesia, Jakarta
- Wade, A. dan Weller, J. P., 1994, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, The Pharmaceutical London