

Formulasi Mikrokapsul Ranitidin HCl Menggunakan Rancangan Faktorial dengan Penyalut Etil Selulosa

Formulation of Ranitidine HCl Microcapsules with Ethyl Cellulose Using a Factorial Design

Lili Fitriani, Ulfi Rahmi, Elfi Sahlan Ben

Keywords:
microcapsules,
ranitidine HCl,
entrapment
efficiency,
microcapsule
release.

Kata kunci:
mikrokapsul,
ranitidin HCl,
efisiensi
penjerapan,
pelepasan
mikrokapsul.

ABSTRACT: *Ranitidine HCl is a histamine H₂-antagonist which is used in the treatment of benign gastric and duodenal ulceration. In order to improve its bioavailability and half life time, microcapsule is prepared to extend the dose regiment. The aim of this study was to formulate and optimize ranitidine HCl containing microcapsule to prepare a suitable sustained release delivery system using factorial design. Microspheres were prepared using ethylcellulose by solvent evaporation method. The effect of different formulation variables, including stabilizer concentration (1-2 %) and drug/polymer ratio (2:2-1:2) on appearance, and entrapment efficiency was investigated. Data analysis showed that microspheres with optimum entrapment efficiency could be prepared using 2 % span 80, and 1:2 drug/polymer ratio. The results showed spherical shaped microcapsules, and porous, with releasing time up to 10,55 hours.*

ABSTRAK: Ranitidin HCl adalah H₂-antagonis histamin yang digunakan dalam pengobatan ulkus lambung dan duodenum. Formulasi mikrokapsul ranitidin HCl ditujukan untuk memperpanjang regimen dosis untuk meningkatkan bioavailabilitas dan waktu paruh. Tujuan dari penelitian untuk merumuskan dan mengoptimalkan mikrokapsul ranitidin HCl untuk menyiapkan sistem pelepasan yang sesuai dengan desain faktorial. Mikrokapsul disusun menggunakan etil selulosa dengan teknik penguapan pelarut. Variasi konsentrasi penstabil Span 80 (1-2%) dan rasio obat/polimer (2: 2-1: 2) dilakukan untuk mengamati efek efisiensi penjerapan. Analisis data menunjukkan bahwa mikrokapsul dengan efisiensi penjerapan optimal didapatkan pada formula yang mengandung 2% span 80, dan 1:2 rasio obat/polimer. Hasil penelitian menunjukkan mikrokapsul berbentuk sferis, dan berpori, dengan waktu pelepasan hingga 10,55 jam.

Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang

Korespondensi:

Lili Fitriani

(lilifitriani@ffarmasi.unand.ac.id)

PENDAHULUAN

Sistem penghantaran obat mengalami perkembangan yang sangat pesat, dimana teknologi berkembang ke arah pengkoplingan senyawa obat dengan partikel pembawa seperti mikrokapsul, nanopartikel, liposom dan lain sebagainya (1). Mikroenkapsulasi merupakan proses penggunaan penyalut yang relatif tipis pada partikel-partikel kecil zat padat atau tetesan cairan dan dispersi zat cair, dimana ukuran partikel berkisar antara 1-5000 μm . Teknik mikroenkapsulasi biasa digunakan untuk meningkatkan stabilitas, mengurangi efek samping dan efek toksik obat, dan memperpanjang pelepasan obat (2).

Ranitidin HCl merupakan antagonis reseptor histamin H₂ yang digunakan sebagai penghambat sekresi asam lambung saat gastritis dan ulcer duodenum. Ranitidin diabsorpsi pada saluran cerna dan kadar puncak darah dicapai dalam waktu dua jam (3). Bioavailabilitas ranitidin HCl dengan pemberian oral adalah $55 \pm 25\%$, dengan waktu paruh eliminasinya ($t_{1/2}$) $2 \pm 0,4$ jam (4). Penggunaan ranitidin HCl dalam terapi gastritis ringan diberikan dalam dosis 75 mg 2 kali sehari, sementara untuk gejala yang berulang digunakan dosis 150 mg, 2 kali sehari (5). Oleh karena itu penelitian mikroenkapsulasi ranitidin HCl dilakukan, sehingga regimen dosis dapat diperpanjang.

Optimasi formula mikrokapsul ranitidin HCl dibuat dalam bentuk rancangan faktorial yang digunakan untuk menyelidiki secara bersamaan efek beberapa faktor berlainan. Beberapa faktor dikombinasikan atau disilangkan dengan level tiap faktor lainnya yang ada dalam eksperimen. Akan didapatkan efek dari tiap faktor dan efek

kombinasi dari beberapa faktor. Rancangan faktorial dimanfaatkan dalam merumuskan model matematika untuk menentukan formulasi yang optimal (1).

Penelitian ini ditujukan untuk merancang formula sediaan lepas lambat mikrokapsul ranitidin HCl sebagai sistem yang memiliki kelarutan yang tinggi dalam air, dengan etil selulosa sebagai penyalut, dengan metode penguapan pelarut. Untuk mengevaluasi efek dari masing-masing variabel dan interaksi antar variabel digunakan 22 rancangan faktorial.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan yaitu homogenizer (IKA® RW Digital), *Scanning Electrone Microscope* (Jeol JSM 6360 LA), spektrofotometer UV-Vis (UV-1700 PharmaSpec), timbangan analitik (Shimadzu AUX 220), alat uji disolusi (*Hanson Research*), fotomikroskop, mikroskop okuler, lumpang dan stamper, spatel, kertas saring, oven, alat-alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium.

Bahan-bahan yang digunakan yaitu ranitidin HCl (Kimia Farma), etil selulosa (Hercules), parafin cair (Brataco), Span 80 (Merck), n-heksan, diklorometan, metanol, air suling.

Cara kerja

Pembuatan mikrokapsul ranitidin HCl

Etilselulosa dan ranitidin HCl dilarutkan dengan campuran diklorometan dan metanol di dalam gelas piala (M1). Di dalam gelas piala lain dimasukkan parafin cair dan Span 80 (M2). Larutan M1 ditambahkan tetes per

Tabel 1. Formulasi mikrokapsul Ranitidin HCl

| Bahan | Formula | | | |
|-------------------|---------|----|----|----|
| | F1 | F2 | F3 | F4 |
| Ranitidin HCl (g) | 2 | 2 | 1 | 1 |
| Etil Selulosa (g) | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Diklorometan (ml) | 15 | 15 | 15 | 15 |
| Metanol (ml) | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Parafin (ml) | 80 | 80 | 80 | 80 |
| Span 80 (%) | 1 | 2 | 1 | 2 |

tetes ke dalam M2 sambil diaduk dengan homogenizer dengan kecepatan 700 rpm selama 4 jam sampai pelarut menguap dan mikrokapsul terbentuk. Mikrokapsul dikumpulkan dengan cara enap tuang kemudian dicuci dengan n-heksan dan dikeringkan dalam oven pada suhu 40 oC selama 1 jam (6). Formulasi mikrokapsul ranitidin HCL dapat dilihat di Tabel 1.

Evaluasi Morfologi Mikrokapsul

Morfologi mikrokapsul ranitidin HCl diperiksa dengan *Scanning Electrone Microscope* (SEM)

Distribusi Ukuran Partikel

Mirokapsul ditentukan distribusi ukuran partikelnya menggunakan mikroskop yang dilengkapi dengan mikrometer yang telah dikalibrasi (7). Mikrokapsul disuspensikan dalam parafin cair, kemudian ditetaskan pada kaca objek dan diamati di bawah mikroskop sebanyak 300 partikel. Partikel ini dikelompokkan pada ukuran tertentu lalu ditentukan distribusi ukuran partikelnya.

Efisiensi penyerapan mikrokapsul ranitidin HCl

Mikrokapsul sebanyak 80 mg ditimbang dan digerus, kemudian dimasukkan ke labu ukur 100 ml dan dilarutkan dengan air suling, kemudian larutan dikocok hingga mikrokapsul melarut sempurna, dan disaring dengan kertas saring Whatman. 50 ml larutan yang telah jernih diencerkan dengan air suling hingga 100 ml, dipipet sebanyak 5 mL dan ditambahkan air suling hingga 50 mL. Serapan diukur pada panjang gelombang maksimum ranitidin HCl dengan spektrofotometer UV. Perhitungan efisiensi penyerapan dihitung berdasarkan persamaan berikut:

Efisiensi penyalutan =

$$\frac{\text{jumlah obat dalam mikrokapsul}}{\text{jumlah obat seharusnya}} \times 100$$

Profil disolusi mikrokapsul Ranitidin HCl

Mikrokapsul ranitidin HCl didisolusi dengan metode keranjang pada kecepatan

50 rpm menggunakan air suling sebagai medium disolusi sesuai dengan United States Pharmacopoeia Convention, 2007 (8). Labu diisi dengan medium disolusi sebanyak 900 mL. Mikrokapsul yang setara dengan 100 mg ranitidin HCl dimasukkan kedalam medium disolusi. Uji disolusi dilakukan pada menit ke 10, 20, 30, 45, 60, 120, 240, 360. Absorban diukur dengan menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum ranitidin HCl.

Spektrum *Fourier Transform Infrared* (FTIR)

Spektrum inframerah mikrokapsul ranitidin HCl dalam bentuk pellet KBr ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer *Fourier Transform Infrared* (FTIR).

Analisa Data

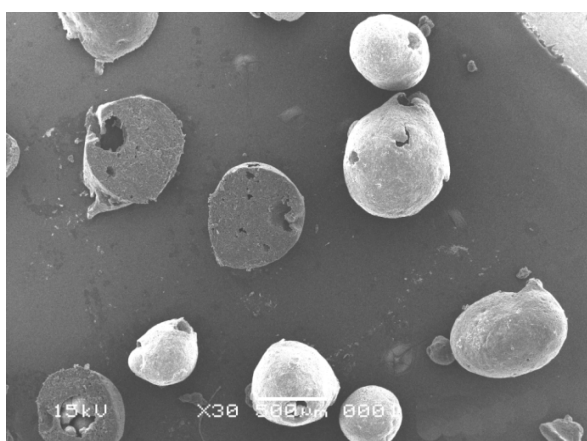
Data dianalisis dengan analisis variansi (ANOVA) dua arah menggunakan SPSS 17 dengan *post hoc* Turkey untuk menguji apakah masing-masing variabel

atau kombinasi variabel memberikan pengaruh yang signifikan terhadap efisiensi penyerapan. Penentuan model kinetika pelepasan bahan aktif dari mikrokapsul dapat ditentukan dari hasil disolusi yang diuji berdasarkan persamaan orde nol, orde satu, Higuchi, Korsmeyer-peppas dan persamaan Langenbucher.

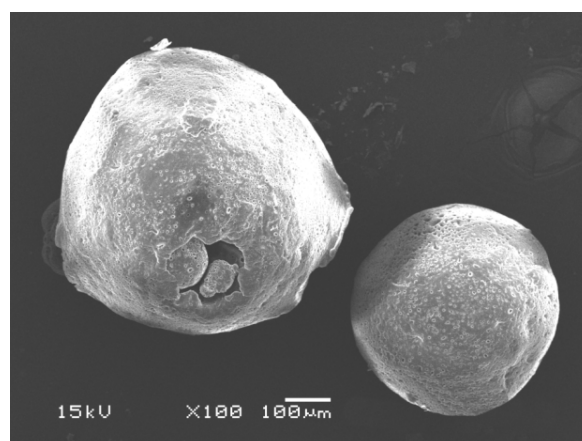
HASIL DAN DISKUSI

Morfologi Mikrokapsul Ranitidin HCl

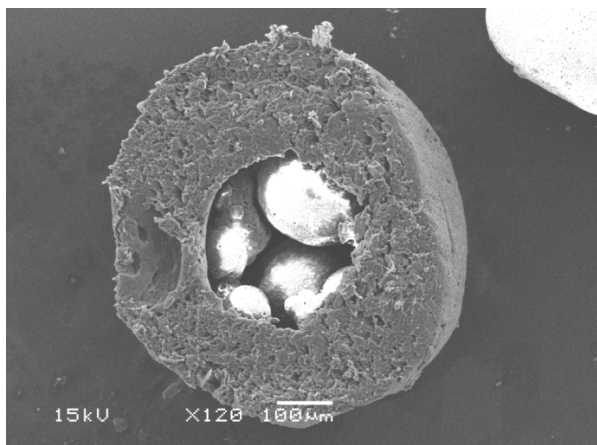
Morfologi mikrokapsul ranitidin HCl dapat dilihat pada Gambar 1-4 Hasil yang diperoleh memperlihatkan mikrokapsul berbentuk sferis, dan terdapat mikrokapsul yang tidak tersalut sempurna oleh polimer, dan pada pembesaran 1000 kali terlihat adanya pori-pori pada permukaan mikrokapsul. Hal ini kemungkinan terjadi akibat adanya kandungan air dalam pelarut yang digunakan yang menyebabkan terbentuknya pori (11).



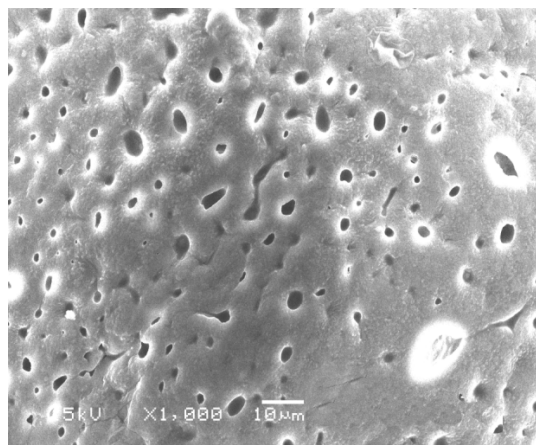
Gambar 1. Foto *Scanning Electron Microscope* (SEM) mikrokapsul formula 4 pada pembesaran 30 kali



Gambar 2. Foto *Scanning Electron Microscope* (SEM) Mikrokapsul formula 4 pada pembesaran 100 kali



Gambar 3. Foto *Scanning Electron Microscope* (SEM) mikrokapsul formula 4 pada pembesaran 120 kali

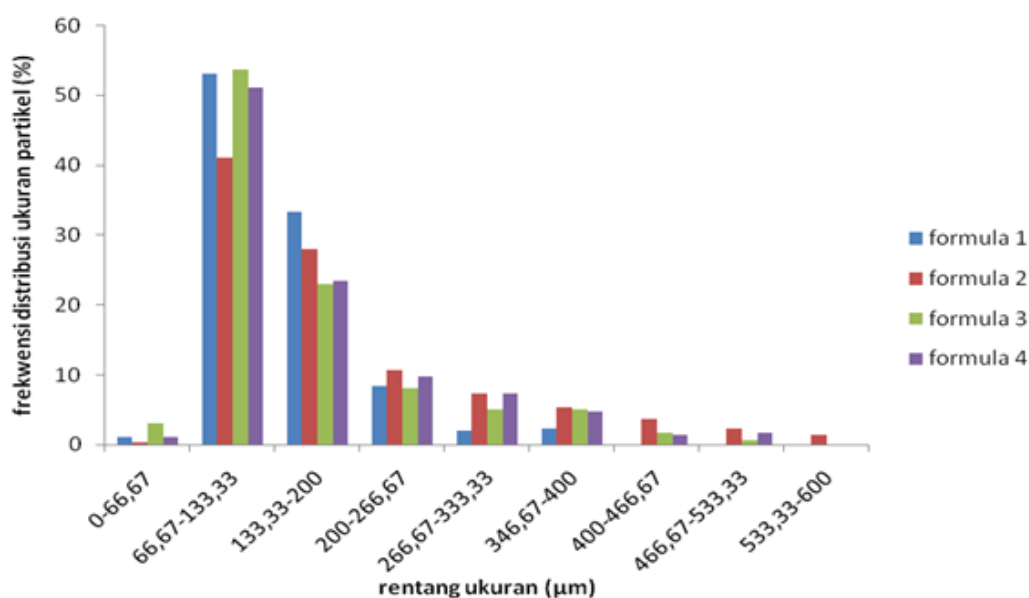


Gambar 4. Foto *Scanning Electron Microscope* (SEM) mikrokapsul formula 4 pada pembesaran 1000 kali

Distribusi ukuran mikrokapsul

Distribusi ukuran partikel mikrokapsul ranitidin HCl dapat dilihat pada Gambar 5. Hasil pemeriksaan distribusi ukuran partikel secara umum memperlihatkan bahwa ukuran partikel mikrokapsul terletak antara 66,7–600 μm . Distribusi ukuran partikel pada keempat formula hampir sama. Ukuran partikel mikrokapsul selain dipengaruhi oleh

kecepatan pengadukan juga dipengaruhi oleh konsentrasi polimer, karena polimer dengan konsentrasi tinggi mengakibatkan viskositas yang tinggi pula dan akan mengurangi penyusutan mikrokapsul pada saat penguapan (12). Sementara itu konsentrasi polimer pada seluruh formula adalah sama sehingga kemungkinan tidak terjadi perbedaan distribusi ukuran partikel.



Gambar 5. Distribusi ukuran mikrokapsul Ranitidin HCl

Efisiensi penyerapan

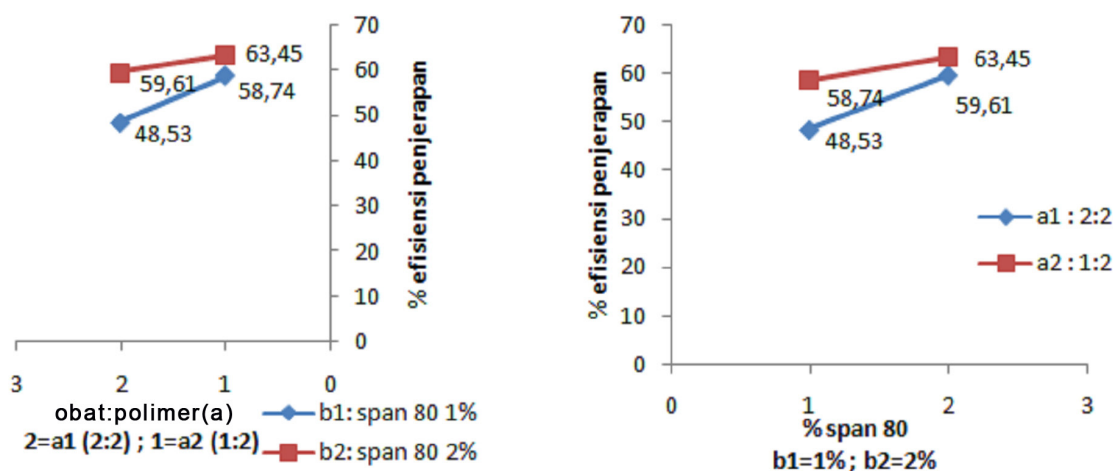
Efisiensi penyerapan tertinggi terdapat pada formula 4, dimana formula 4 tersusun atas dua variabel pada level tertinggi yaitu perbandingan obat/polimer 1:2 dan konsentrasi Span 80 sebanyak 2%. Respon terendah dihasilkan oleh formula 1 dengan kedua variabel terdapat pada tingkat rendah yaitu perbandingan obat/polimer 2:2 dan konsentrasi Span 80 sebanyak 1%. Jumlah polimer yang semakin besar kemungkinan mampu menyalut obat dengan lebih banyak, sementara itu penambahan emulgator membuat sistem terdispersi dengan baik dimana terbentuk mikrodoplet-mikrodoplet yang lebih kecil (13), sehingga memperbesar kemungkinan obat tersalut lebih banyak. Efek interaksi dapat diperlihatkan dalam rentang level rendah dan tinggi diplot pada satu level variabe dapat dilihat pada Gambar 6.

Uji statistik dilakukan menggunakan ANOVA terhadap pengaruh kedua variabel dan interaksi antar variabel dengan

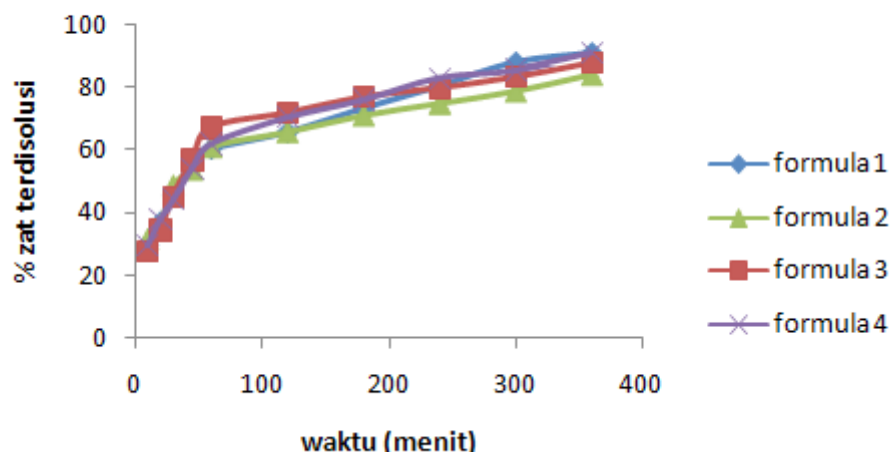
probabilitas 0,05. Perbandingan obat/polimer dan konsentrasi Span 80 menghasilkan signifikansi masing-masing 0,025 dan 0,015 (sig < 0,05) yang menunjukkan bahwa perbandingan obat/polimer dan konsentrasi Span 80 memberikan pengaruh yang signifikan pada probabilitas 5 % terhadap efisiensi penyerapan. Dari data tersebut dapat dilihat bahwa peningkatan konsentrasi Span 80 memberikan pengaruh yang lebih besar daripada faktor perbandingan obat/polimer terhadap efisiensi penyerapan. Sementara itu interaksi antara faktor perbandingan obat dan polimer dengan konsentrasi Span 80 memberikan signifikansi 0,248 (sig > 0,05). Hal ini berarti tidak terjadi interaksi yang signifikan antara kedua variabel.

Profil disolusi mikrokapsul Ranitidin HCl

Uji disolusi seluruh formula memperlihatkan efek pelepasan segera ranitidin HCl pada jam pertama yang dapat dilihat dari kemiringan grafik lebih besar pada



Gambar 6. Kurva Interaksi faktor A dan B



Gambar 7. Profil disolusi mikrokapsul ranitidin HCl dalam

awal disolusi hingga menit ke 60. Setelah 1 jam kecepatan zat terdissolusi menjadi lebih lambat sampai menit ke 360 seperti yang terlihat pada Gambar 7.

Formula mikrokapsul ranitidin HCl telah disusun sedemikian rupa untuk memperlambat pelepasan ranitidin HCl. Pertama, etilselulosa sebagai penyalut yang hidrofobik akan menghalangi proses difusi air ke dalam mikrokapsul. Selain itu sistem yang dipilih adalah minyak dalam minyak, parafin cair digunakan sebagai fase pembawa. Sistem ini sangat cocok untuk zat larut air, karena minyak sebagai fase luar tidak memiliki kemampuan untuk menarik ranitidin HCl ke permukaan polimer sehingga dapat tertahan dalam penyalutan. Namun, hasil SEM mikrokapsul menunjukkan adanya pori-pori pada permukaan mikrokapsul dan terdapat mikrokapsul yang tidak tersalut sempurna sehingga menyebabkan pelepasan segera (burst effect) pada jam pertama uji disolusi. Selain itu selama proses penguapan pelarut, zat aktif dapat mengalami presipitasi pada permukaan mikrodoplet. Karena itu memungkinkan zat

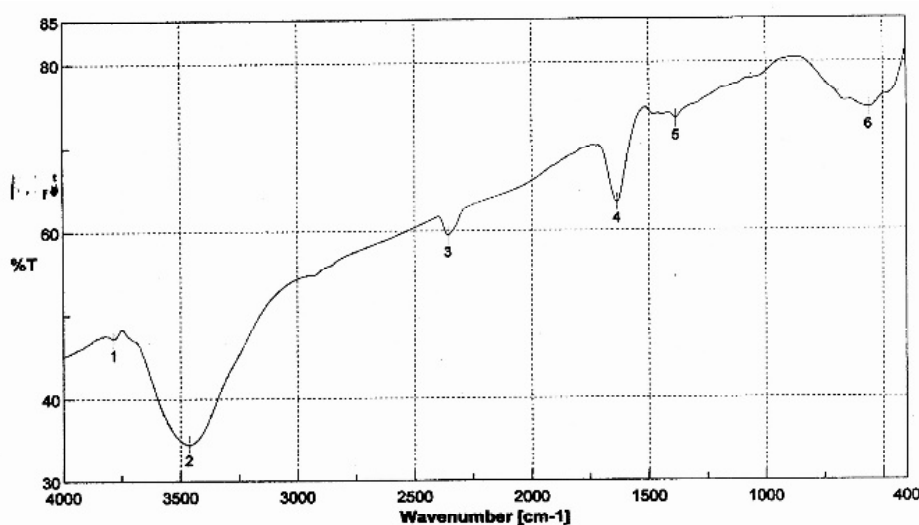
aktif tertempel dipermukaan polimer (12).

Metode statistik digunakan untuk menguji perbedaan rata-rata pelepasan obat dalam beberapa titik waktu pada uji disolusi dengan menggunakan ANOVA dua arah (Costa, et al, 2000) (14). Berdasarkan uji statistik ANOVA dua arah, perbedaan pelepasan hanya terjadi pada formula 2, dimana pelepasan ranitidin HCl lebih diperlama dibandingkan formula lainnya. Sementara kecepatan pelepasan pada formula 1, 3, dan 4 tidak memperlihatkan perbedaan yang nyata. Hal ini dapat dilihat dari distribusi ukuran partikel yang relatif hampir sama kecuali pada formula 2. Karena hanya formula 2 yang memperlihatkan kecepatan pelepasan yang berbeda sehingga dapat disimpulkan bahwa perbedaan formula yang telah dirancang tidak mempengaruhi kecepatan disolusi mikrokapsul ranitidin HCl.

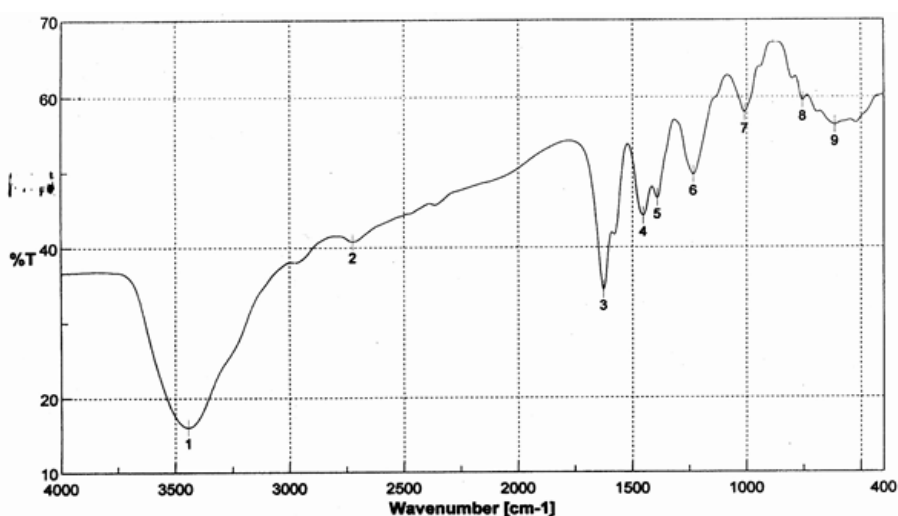
Penetapan model kinetika pelepasan ranitidin HCl dalam mikrokapsul telah dilakukan berdasarkan persamaan orde nol, orde satu, Higuchi, Korsmeyer-Peppas dan Langenbucher. Pelepasan obat mengikuti persamaan Langenbucher dimana nilai

koefisien determinasinya (R^2) berturut – turut adalah 0,977; 0,975; 0,965 dan 0,992 untuk formula 1, 2, 3 dan 4. Persamaan ini menggambarkan adanya fraksi yang terakumulasi (14). Pada polimer etil selulosa air akan berdifusi ke dalam mikrokapsul dan mengakibatkan pengembangan polimer (11). Untuk mempelajari proses disolusi dari suatu sistem matriks planar yang heterogen, dimana konsentrasi obat didalam matriks

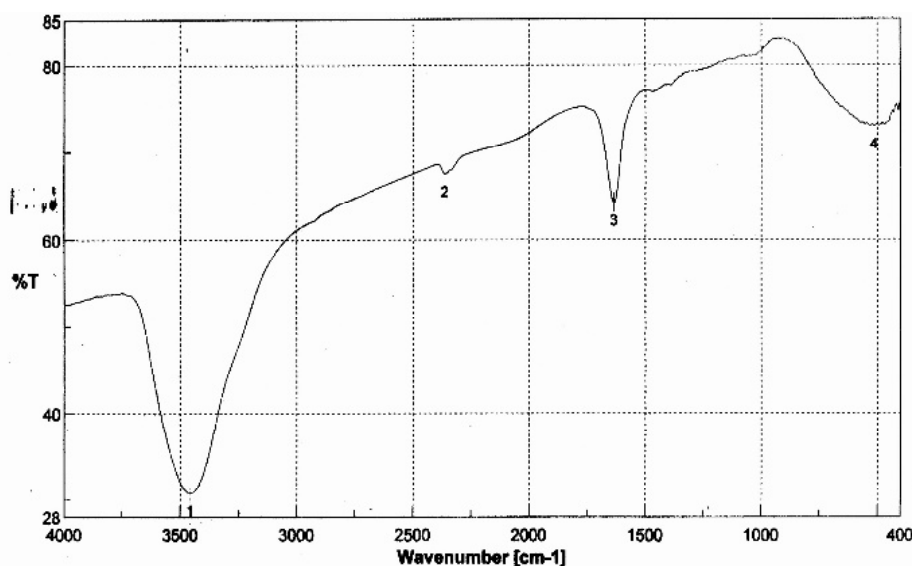
lebih rendah daripada kelarutannya dan pelepasan terjadi melalui pori pada matriks, peristiwa ini diwakili oleh persamaan Higuchi (14), karena itu harga R^2 untuk persamaan Higuchi relatif tinggi. Sementara itu harga R^2 untuk orde 0 dan orde 1 relatif rendah artinya kecepatan disolusi tidak tetap dan tidak hanya dipengaruhi oleh kelarutan obat di dalam medium disolusi.



Gambar 8. Spektrum *Fourier Transform Infrared* (FTIR) etil selulosa



Gambar 9. Spektrum *Fourier Transform Infrared* (FTIR) ranitidin HCl



Gambar 10. Spektrum *Fourier Transform Infrared* (FTIR) mikrokapsul

Spektrum *Fourier Transform Infrared* (FTIR)

Dari hasil analisis spektroskopi inframerah mikrokapsul ranitidin HCl menunjukkan bahwa tidak terjadi interaksi secara kimia antara ranitidin HCl dengan etil selulosa. Hal ini dilihat dari tidak adanya perubahan yang bermakna dari daerah puncak dan bilangan gelombang mikrokapsul dengan spektrum IR ranitidin HCl.

KESIMPULAN

1. Terdapat pengaruh yang cukup signifikan dari variabel perbandingan obat/polimer, dan konsentrasi Span 80 terhadap efisiensi penyerapan mikrokapsul ranitidin HCl, dimana efisiensi penyerapan tertinggi terdapat pada formula 4.
2. Mikrokapsul yang dihasilkan berbentuk sferis, berpori, dan terdapat mikrokapsul yang tidak tersalut dengan sempurna.
3. Pembuatan mikrokapsul ranitidin HCl dapat memperlambat proses pelepasan ranitidin HCl selama lebih kurang 10,55 jam dengan mengikuti persamaan Langenbucher, dan pelepasan terbaik terdapat pada formula 2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dehghan, S., Aboofazeli, R., Avadi, M., Khaksar, R. 2010. Formulation Optimization of Nifedipin Containing Microspheres Using Factorial Design. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 4(6), 346-354
2. Benita, S. 2006. *Microencapsulation Methods and Industrial Application second edition*. New York: Marcel Dekker Inc
3. Sweetman.S.C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference* (Edisi 36). London: Pharmaceutical Press
4. Anderson, P.O., Knobens, J.E.,

- Troutman, W.G. 2002. *Handbook of Clinical Drug Data* (10thed). New York: McGraw-Hill
5. Wells.B.G.,DiPiro.J.T., Schwinghammer. T.L., Hamilton.C.W. 2006. *Pharmacotherapy Handbook* (6thed). Singapore: McGraw-Hill
 6. Punitha, K., Khadhir, S., Ravichandiran, V., Umadevi, S.K., Vijayanthi, V., Padmapriya, S., Suresh, K.S. 2010. Intra-gastric Floating Drug Delivery System of Ranitidine Hydrochloride: Formulation and Evaluation. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(4), 105-108.
 7. Voigth, R. (1994). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. (Edisi 5). Penerjemah: Soendani Noerono. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
 8. United States Pharmacopoeial Convention. 2007. *United states of pharmacopoeia* (30th ed.). New York: United States Pharmacopoeial Convention Inc.
 9. DepkesRI. 1995. *Farmakope Indonesia*. (Edisi 4). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
 10. British Pharmacopoeia Commision. *British Pharmacopoeia*. 2008. London: Pharmaceutical Press.
 11. Carstensen, J.T. 2001. *Advanced Pharmaceutical Solids*. New York: Marcel Dekker.
 12. Rosca, D.I., Watari, F., Uo, M., Akasaka, T., Tamura, K. Mechanism of Biodegradable Polymer Microparticle Formation by Emulsification Solvent Evaporation Method. *Hokkaido University*, 87-92.
 13. Roy, S., Panpalia, S.G., Nandy, B.C., Rai, V.K., Tyagi, L.K., Dey,S., Meena, K.C. 2009. Effect of Method of Preparation on Chitosan Microspheres of Mefenamic Acid. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 1(1), 36-42.
 14. Costa, P., Lobo, J.M.S. 2001. Modeling and Comparison of Dissolution Profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 123-133