

## Mikroenkapsulasi atenolol dengan penyalut hidrokispropil metilselulosa (HPMC) menggunakan metode emulsifikasi penguapan pelarut

Elfia Neswita<sup>1</sup>, Razoki<sup>1\*</sup>, Fahrul Azmi Tanjung<sup>1</sup>, Cut Elvira Novita<sup>1</sup>, Ade Putra Fratama Sinaga<sup>1</sup>, Buter Samin<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Ilmu Kesehatan Universitas Prima Indonesia

### ABSTRAK

Tujuan utama dari penelitian ini adalah memformulasi mikroenkapsulasi atenolol dengan penyalut HPMC menggunakan metode emulsifikasi penguapan pelarut. Dalam metode ini, HPMC dilarutkan dalam pelarut campuran metanol-diklorometana. Sedangkan atenolol dilarutkan ke dalam larutan HPMC. Dalam gelas lain dimasukkan paraffin cair. Hasil penelitian menunjukkan rasio atenolol dan HPMC adalah 1:0,5; 1:1; dan 1:1,5 berturut-turut untuk masing-masing Formula (Formula I, II, III dan IV). Mikroenkapsulasi yang dihasilkan dievaluasi berdasarkan distribusi ukuran partikel dan senyawa aktif yang dilepaskan. Mikro kapsul memiliki distribusi ukuran partikel antara 212-2000  $\mu\text{m}$ . Spektrofotometer UV dalam metanol yang digunakan untuk mengukur konsentrasi senyawa aktif diperoleh  $56,963 \pm 17,589$ ;  $60,41 \pm 1,0045$ ; 60 dan  $173 \pm 1,0160$  % untuk masing-masing Formula (Formula I, II, dan III). Dapat disimpulkan bahwa mikro kapsul dengan perbandingan atenolol dan HPMC 1:1,5 memiliki pelepasan zat aktif yang lebih baik. Kinetika atenolol yang dilepaskan dari mikro kapsul mengikuti persamaan Higuchi.

Kata kunci: atenolol, HPMC, emulsifikasi penguapan pelarut

### ABSTRACT

*The main objective of this research is to formulate atenolol microencapsulation with HPMC coating using solvent evaporation emulsification method. In this method, HPMC is dissolved in a mixed solvent of methanol-dichloromethane. Meanwhile, atenolol was dissolved in HPMC solution. In another glass put liquid paraffin. The results showed the ratio of atenolol and HPMC was 1:0.5; 1:1; and 1:1.5 for each Formula (Formula I, II, III and IV, respectively). The resulting microencapsulation was evaluated based on the particle size distribution and the active compound released. Microcapsules have a particle size distribution between 212-2000 m. UV spectrophotometer in methanol which was used to measure the concentration of the active compound obtained  $56.963 \pm 17.589$ ;  $60.41 \pm 1.0045$ ; 60 and  $173 \pm 1.0160\%$  for each Formula (Formula I, II, and III). It can be concluded that the microcapsules with a ratio of atenolol and HPMC 1:1.5 had a better release of the active substance. The kinetics of atenolol released from the microcapsules followed the Higuchi equation.*

*Keywords: atenolol, HPMC, solvent evaporation emulsification*

\*Alamat korespondensi: [razoki@unprimdn.ac.id](mailto:razoki@unprimdn.ac.id)

DOI: 10.34012/jpms.v4i1.2261

## PENDAHULUAN

Atenolol mempunyai sifat agak sukar larut dalam air, larut etanol mutlak, sehingga absorpsinya pada saluran cerna tidak maksimal.<sup>1</sup> Resorpsinya di usus hanya 50% dan  $C_{\text{max}}$  2-4 jam setelah pemberian dosis oral.<sup>2</sup> Obat ini tidak dimetabolisme di hati dan dieksresikan lewat kemih praktis utuh, serta mempunyai waktu paruh 6 jam.<sup>3</sup> Salah satu alasan atenolol dibuat dalam sediaan lepas lambat adalah keterkaitannya sebagai obat antihipertensi untuk penyakit kronis dengan dosis sehari pakai 50, 100 dan 200 mg.<sup>4</sup> Pasien dengan penyakit kronis cenderung menggunakan obat secara teratur dengan frekuensi pemberian lebih dari dua kali sehari dan dalam jangka waktu yang lama.<sup>5</sup> Rejimen obat yang sering menyebabkan ketidakpatuhan pasien dalam terapi sehingga angka kekambuhan serangan meningkat. Penggunaan sediaan atenolol dosis tinggi juga perlu hati-hati karena dapat meningkatkan efek samping

pada kardiovaskuler bahkan dapat meningkatkan resiko kematian.<sup>6</sup> Demi meningkatkan kenyamanan pasien dalam mengkonsumsi obat sehingga tercapai kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat maka atenolol dibuat dalam sediaan lepas lambat.<sup>7</sup>

Metode emulsifikasi penguapan pelarut adalah salah satu dari beberapa metode yang digunakan untuk memproduksi mikrokapsul. Walaupun cara ini bukan metode utama, tetapi metode ini paling sederhana yang bias dilakukan.<sup>8</sup> Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) adalah suatu polimer turunan selulosa yang dapat mengembang dan membentuk gel jika berinteraksi dengan air sehingga dapat menghalangi lepasnya obat dari sediaan. HPMC dapat digunakan secara luas untuk oral, optalmik dan topical. HPMC dengan konsentrasi 2-20% digunakan untuk membentuk film atau coating.<sup>9</sup>

Mikroenkapsulasi memiliki keunggulan dari bentuk sediaan lain yaitu menghasilkan suatu tingkat mantap kadar obat dalam darah atau jaringan yang merata, efektif secara terapeutik dan tidak toksik untuk suatu periode waktu yang panjang, sehingga tidak perlu mengulangi pemberian unit dosis, biasanya 8-12 jam. Metode yang biasa dilakukan adalah mikroenkapsulasi. Mikroenkapsulasi dapat meningkatkan penyerapan obat dan mengurangi efek samping seperti iritasi mukosa gastrointestinal. Proses mikroenkapsulasi akan menghasilkan mikrokapsul dari suatu bahan obat yang memiliki sifat stabilitas dan kelarutan lebih baik.<sup>10</sup> Penelitian ini bertujuan untuk membuat mikrokapsul atenolol dengan penyalut hidroksipropil metilselulosa (HPMC) sehingga sediaan dapat dilepaskan secara lambat.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif di mana metode yang digunakan pada pembuatan mikrokapsul atenolol adalah metoda emulsifikasi penguapan pelarut dengan penambahan larutan yang mana materi penyalut tidak larut di dalamnya. Ada pun rancangan kegiatannya yaitu penyiapan alat dan bahan kemudian dilakukan pemeriksaan pendahuluan terhadap zat aktif (atenolol), HPMC dan bahan tambahan lainnya. Selanjutnya dibuat mikrokapsul atenolol dan dilakukan evaluasi terhadap mikrokapsul. Setelah itu baru dilakukan analisa data. Bahan yang digunakan adalah: Atenolol (Kimia Farma), HPMC (Pharmacoat 2910 Shin-Etsu), diklorometana, methanol, cairan paraffin, Span-80, HCl 12 N dan air destilasi.<sup>3</sup> Pembuatan mikrokapsul: Mikrokapsul atenolol dibuat dengan 3 formula dan dengan perbandingan atenolol dan HPMC 1:0,5; 1:1; dan 1:1,5.

Tabel 1. Formula mikrokapsul

Bahan	Formula		
	F1	F2	F3
Atenolol (g)	1	1	1
Hydroxypropyl methylcellulose (g)	0.5	1	1.5
Methanol (mL)	10	10	10
Dichloromethane (mL)	10	10	10
Liquid paraffin (mL)	50	50	50

HPMC dilarutkan dengan pelarut campuran etanol-diklorometana dalam gelas kimia. Atenolol dilarutkan ke dalam larutan HPMC (M1). Pada gelas kimia yang lain dimasukkan paraffin cair dan Span-80 (M2). M1 ditambahkan tetes demi tetes dan diemulsikan dalam homogenizer pada kecepatan 700 rpm, suhu kamar selama 5 jam. Mikrokapsul dikumpul

kan dengan cara menuangkan campuran kemudian dicuci dengan n-heksana kemudian dikeringkan dalam oven vakum pada suhu 40°C selama 2 jam.<sup>8</sup>

Grafik Standar Atenolol: 10 mg atenolol dilarutkan dalam 10 mL asam klorida 0,1N. Dari larutan stok ini, pengenceran yang berbeda dibuat dalam kisaran 5, 10, 15, 20 dan 25 g/mL. Absorbansi diambil pada sinar ganda UV Spektrofotometer menggunakan panjang gelombang maksimum 274 nm. Nilai absorbansi diplot terhadap konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ ) untuk mendapatkan kurva kalibrasi standar dimana koefisien korelasi adalah 0,9999.<sup>11</sup>

Profil Disolusi: Atenolol sebanyak 25 mg ditimbang, dimasukkan ke dalam labu ukur 25 ml, dilarutkan dalam methanol, kemudian dikocok homogeny hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 500 g/ml (larutan induk I). Dari larutan tersebut dipipet 5 ml, dimasukkan ke dalam labu ukur 50 ml,

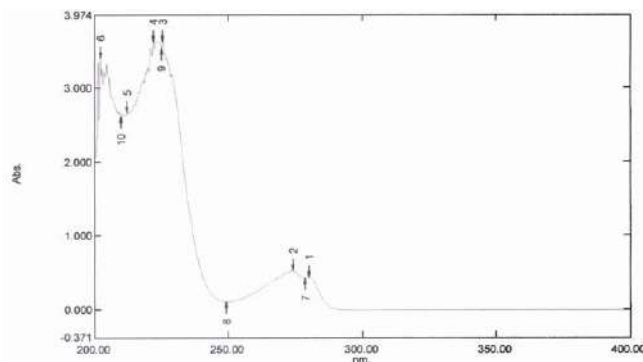
encerkan dengan HCl 0,1N sampai tanda batas sehingga diperoleh konsentrasi 50 g/ml (larutan induk II). Larutan induk II dipipet 5 ml ke dalam labu ukur 25 ml, kemudian ditambahkan methanol sampai tanda batas sehingga diperoleh konsentrasi 10 g/ml. Kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV. Dari larutan induk dibuat larutan dengan konsentrasi 6, 8, 10, 12, 14 dan 16 g/ml. Absorban masing-masing larutan diukur pada panjang gelombang maksimum atenolol dalam medium HCl 0,1N.<sup>12</sup>

Efisiensi Mikroenkapsulasi: 20 mg mikrokapsul diaduk dalam larutan ekstraksi yang sesuai, natrium sitrat (1% b/v) menggunakan magnetic stirrer selama 30 menit sampai terbentuk disolusi yang sempurna. 1 ml methanol ditambahkan ke dalam larutan natrium sitrat untuk melarutkan atenolol. Kemudian larutan ini disaring dengan membrane filter 5 µm. Filtrat diencerkan dengan HCl 0,1N dan panjang gelombang 274 nm. Grafik standar digunakan untuk menentukan jumlah obat dalam mikroenkapsulasi.<sup>13</sup>

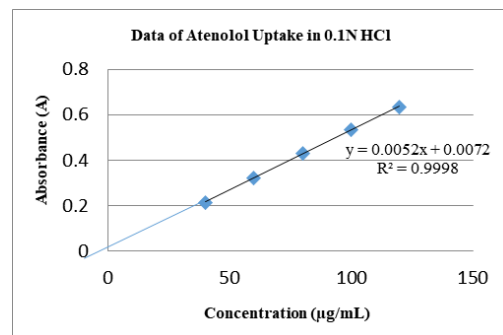
Distribusi Ukuran Partikel: Mikroskop sebelum digunakan dikalibrasi terlebih dahulu dengan menggunakan mikrometer pentas. Lalu sejumlah mikrokapsul didispersikan dalam parafin cair dan ditetaskan pada kaca objek. Kemudian letakkan di bawah mikroskop, amati ukuran partikel serbuk dan hitung jumlah partikelnya (300 partikel).<sup>14</sup>

## HASIL

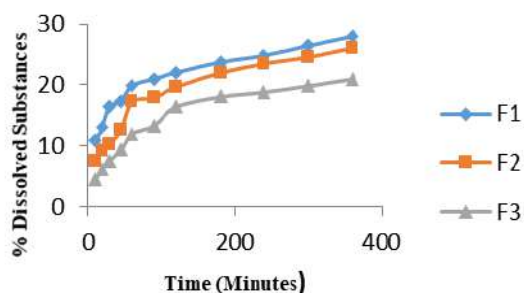
Panjang gelombang serapan maksimum atenolol dalam HCl 0,1N adalah 274 nm. Kurva kalibrasi menghasilkan persamaan  $y = 0,0052x + 0,0072$  dan  $R^2 = 0,998$ .



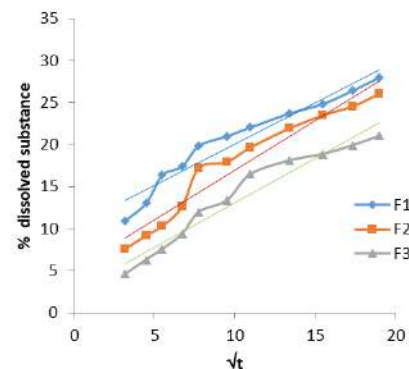
Gambar 1. Panjang gelombang serapan maksimum atenolol dalam HCl 0,1N (274 nm)



Gambar 2. Kurva Kalibrasi Atenolol dalam HCl 0,1N



Gambar 3. Profil Disolusi Mikrokapsul Atenolol dalam HCl 0,1N



Gambar 4. Profil Kinetika Pelepasan Zat Aktif dari Mikrokapsul Atenolol Berdasarkan Higuchi

Tabel 2. Data Disolusi Mikrokapsul Atenolol dalam HCl 0,1N

Time (Minutes)	Atenolol Dissolution (%)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
10	10.939 ± 1.326	7.587 ± 0.453	4.593 ± 1.080
20	13.033 ± 0.458	9.195 ± 0.095	6.294 ± 0.210
30	16.368 ± 0.949	10.330 ± 0.436	7.567 ± 0.208
45	17.403 ± 0.253	12.644 ± 0.163	8.581 ± 0.248
60	19.854 ± 0.378	17.218 ± 0.207	11.980 ± 0.435
90	20.994 ± 0.127	17.930 ± 0.624	13.340 ± 0.497
120	22.044 ± 0.046	19.664 ± 0.371	16.452 ± 0.371
180	23.725 ± 0.207	21.954 ± 0.171	18.090 ± 0.361
240	24.861 ± 0.208	23.505 ± 0.293	18.869 ± 0.163
300	26.443 ± 0.252	24.558 ± 0.3722	19.889 ± 0.390
360	27.981 ± 0.298	26.047 ± 0.290	21.021 ± 0.219

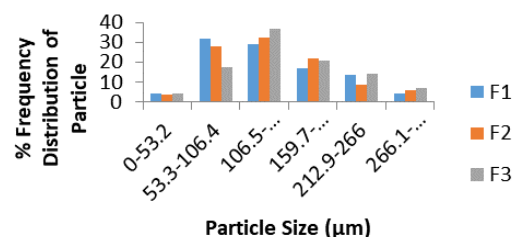
Tabel 3. Data Efisiensi Disolusi Mikrokapsul Atenolol dengan Penyalut HPMC

Repetition	Dissolution Efficiency (%)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
1	22.781	20.210	15.991
2	22.475	20.078	16.168
3	22.364	20.372	16.169
Average Dissolution Efficiency	22.540 ± 0.216	20.220 ± 0.147	16.098 ± 0.088

Hasil penentuan kandungan zat aktif dalam mikrokapsul atenolol dengan penyalut HPMC diperoleh persentase efisiensi mikrokapsul untuk formula 1, 2 dan 3 secara berturut-turut adalah sebesar 22,54%, 20,22% dan 16,09%.

Tabel 4. Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Atenolol dengan Penyalut HPMC

Ukuran Partikel Skala Ouler	Ukuran Partikel $\mu\text{m}$	Frekuensi Distribusi Partikel		
		Formula 1	Formula 2	Formula 3
0-4	0-53.2	4.33	3.33	4.00
4.01-8	53.3-106.4	32.00	28.00	17.33
8.01-12	106.5-159.6	29.00	32.33	21.00
12.01-16	159.7-212.8	17.00	21.67	37.00
16.01-20	212.9-266	13.67	8.67	14.00
20.01-24	266.1-319.2	4.00	6.00	6.67



Gambar 5. Profil Frekuensi Distribusi Partikel Atenolol dengan Penyalut HPMC

Distribusi ukuran partikel mikrokapsul atenolol dengan penyalut hidroksipropil metilselulosa dilakukan menggunakan mikroskop. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa ukuran mikrokapsul untuk setiap formula berbeda. Semakin besar konsentrasi penyalut HPMC yang digunakan maka semakin besar ukuran mikrokapsul atenolol yang dihasilkan. Semua formula memiliki ukuran partikel dalam kisaran 53,2 sampai 319,2  $\mu\text{m}$ . Formula 1, 2 dan 3 memiliki ukuran partikel terbesar berturut-turut 53,3-106,4; 106,5-159,6 dan 159,7-212,8  $\mu\text{m}$  sebanyak 32; 32,33 dan 37%.

## PEMBAHASAN

Metode yang digunakan dalam pembuatan mikrokapsul adalah metode emulsifikasi penguapan pelarut. Metode ini dipilih karena efisien dan mudah untuk dikerjakan. Selain itu, HPMC sangat mudah larut dalam pelarut yang mudah menguap seperti diklorometana dan metanol. Dalam pembuatan digunakan pelarut campur diklorometana dan metanol sebagai media pelarutan HPMC, parafin cair sebagai pembawa, span 80 sebagai emulgator yang berguna untuk membantu emulsifikasi pada proses mikroenkapsulasi dengan menurunkan tegangan antar permukaan, dan n-heksana untuk pencucian mikrokapsul. Pembuatan formula diawali dengan penentuan kondisi optimum proses mikroenkapsulasi atenolol yang meliputi penentuan kecepatan pengadukan, konsentrasi emulgator dan perbandingan pelarut dengan fase pembawa. Faktor-faktor tersebut memengaruhi proses pembentukan mikrokapsul.<sup>15</sup>

Kecepatan pengadukan akan mempengaruhi bentuk dan ukuran mikrokapsul, pada pengadukan yang lambat akan menghasilkan mikrokapsul dengan ukuran partikel yang lebih besar karena selama proses pengadukan terbentuk tetesan-tetesan dengan ukuran yang besar sehingga ukuran mikrokapsul menjadi besar. Sebaliknya pada pengadukan yang lebih tinggi dapat menyebabkan terbentuknya mikrokapsul dengan ukuran yang lebih kecil.<sup>16</sup> Panjang gelombang maksimum yang diperoleh sedikit

berbeda dengan literatur lain yaitu 274 nm. Hal ini dikenal dengan pergeseran panjang gelombang yang dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti kondisi alat dan perbedaan alat yang digunakan.<sup>17</sup>

Hasil uji disolusi mikrokapsul atenolol dalam medium HCl 0,1N menunjukkan adanya perlambatan pelepasan zat aktif dari mikrokapsul atenolol. Semakin besar konsentrasi penyalut HPMC yang digunakan, semakin lambat zat aktif yang dilepaskan. Penurunan laju pelepasan atenolol dari mikrokapsul disebabkan hidroksipropil metilselulosa membutuhkan waktu untuk mengembang dalam air dan zat aktif akan mengalami difusi untuk keluar dari mikrokapsul setelah zat aktif terdisolusi dalam media disolusi.<sup>18</sup>

Data disolusi tersebut belum bisa mewakili pelepasan atenolol keseluruhan karena penggunaan medium disolusi belum mewakili keseluruhan saluran gastrointestinal yaitu lambung dan usus. Selain itu, seharusnya disolusi dilakukan selama 24 jam untuk melihat bagaimana profil pelepasan atenolol dari mikrokapsul. Jadi, disini hanya bisa dilihat bagaimana pengaruh peningkatan konsentrasi polimer terhadap laju pelepasan atenolol dari mikrokapsul.<sup>19</sup> Penentuan model kinetika pelepasan atenolol dalam mikrokapsul dilakukan berdasarkan persamaan dimana sediaan mikrokapsul atenolol dengan penyalut HPMC mengalami pelepasan zat aktif dari bentuk sediaan mikrokapsul, kemudian terjadi akumulasi fraksi obat dalam larutan.<sup>3</sup>

Data efisiensi mikrokapsul atenolol dengan penyalut HPMC menunjukkan bahwa atenolol yang dienkapsulasi tidak mencapai 100%. Hal ini dikarenakan adanya atenolol yang tidak tersalut sehingga pada proses penyalutan tebuang bersama paraffin cair. Selain itu, adanya atenolol yang menempel pada dinding mikrokapsul sehingga meningkatnya kehilangan zat aktif atenolol karena terbawa bersama N-Heksan dalam proses pencucian mikrokapsul. Perbedaan peningkatan ukuran partikel dapat dilihat dari data keseluruhan dimana peningkatan konsentrasi penyalut HPMC akan meningkatkan ukuran partikel mikrokapsul atenolol. Hasil keseluruhan ini sesuai dengan literatur yang menunjukkan persyaratan ukuran mikrokapsul adalah dalam rentang 1 hingga 5.000  $\mu\text{m}$ .<sup>6</sup>

## KESIMPULAN

Pada penelitian ini disimpulkan bahwa HPMC dapat menyalut atenolol dengan baik sehingga didapatkan mikrokapsul atenolol yang dapat melepaskan zat aktif secara perlahan-lahan.

## REFERENSI

1. Gupta S, Swain RP, Subudhi BB, Bhattacharjee A. Formulation and evaluation of biphasic gastro floating tablets of nateglinide and atenolol. *Biointerface Res Appl Chem*. 2020;11(3):10906–22.
2. Nayak B. Evaluation of various HPMC grades on Microencapsulation Efficiency of Glimepiride. 2018 Jun 9;
3. Neswita E, Ben ES, Nofita R. Mikroenkapsulasi Atenolol Dengan Penyalut Albumin Menggunakan Metode Penguapan Pelarut. *J Katalisator*. 2018;3(1):19.
4. Jyothi NVN, Prasanna PM, Sakarkar SN, Prabha KS, Ramaiah PS, Srawan GY. Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency. Vol. 27, *Journal of Microencapsulation*. 2010. p. 187–97.
5. Aduri PR, Shaik US, Moodu M, Gaddam S, Anga M. Development and evaluation of sustained release microparticles of atenolol of gastrointestinal delivery. *GSC Biol Pharm Sci*. 2018;3(2):001–5.
6. Ahad HA, Haranath C, D RR, Gowthami M, V NJ, Sravanthi P. Overview on Recent Optimization Techniques in Gastro Retentive Microcapsules by Factorial Design. *Int J Pharma Sci Res*. 2019;10(9):247–54.
7. Enayati-Fard R, Akbari J, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Morad H, Nokhodchi A. Preparation and characterization of atenolol microparticles developed by emulsification and solvent evaporation. *Lat Am J Pharm*. 2019;38(7):1342–9.
8. Upadhyay P, Upadhyay S. Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC. *J*

- Appl Pharm Sci. 2011;1(6):186–90.
9. Sikdar KYK, Ahamed A, Alam MM, Sarkar MR, Sajeed B. Formulation and In-vitro Evaluation of Bilayer Tablets of Atenolol and Amlodipine. *Bangladesh Pharm J.* 2019;22(2):153–69.
  10. Chinwala M. Recent Formulation Advances and Therapeutic Usefulness of Orally Disintegrating Tablets (ODTs). *Pharmacy.* 2020;8(4):186.
  11. Almadanti SA, Makmur I, Asra R, Umar S. Microencapsulation to Maintain The Activity and Stability of Drug Substances: A Review. *Asian J Pharm Res Dev [Internet].* 2020;8(6):73–6. Available from: <http://ajprd.com/index.php/journal/article/download/829/724>
  12. Zhang K, Zhuang Y, Zhang W, Guo Y, Liu X. Functionalized MoS<sub>2</sub>-nanoparticles for transdermal drug delivery of atenolol. *Drug Deliv.* 2020;27(1):909–16.
  13. Clara S. ( 12 ) Patent Application Publication ( 10 ) Pub . No . : US 2020/0197313 A1. 2020.
  14. Bonthagarala B. Formulation and Evaluation of Pulsatile Drug Delivery System of Atenolol,. *Am J Biol Aand Pharm Res.* 2014 Mar 1;volume 1:28–33.
  15. Manivannan R, Jayalakshmi R. Formulation and in-vitro evaluation of captopril microspheres using different polymers. *Int J Biol Pharm Res.* 2017;8(3):112–6.
  16. Tadwee I, Shahi S, Tribhuwan S, Gupta S, Vanamore S. Formulation Development & Evaluation of Spray Dried Nasal Mucodhesive Microspheres of Atenolol. *Int J Pharm Res Allied Sci.* 2011;1(1):34–40.
  17. Saeed A, Adnan S, Farooq M, Masood Z, Mahmood A, Ranjha NM, et al. Development and optimization of atenolol loaded polymeric microspheres: In vitro attributes. *Lat Am J Pharm.* 2020;39(4):707–16.
  18. Owayez AS, El-Ghany GMA, Hashim IIA. Potential use of polyvinyl acetate-polyvinylpyrrolidone mixture for the development of atenolol sustained release matrix tablets: Optimization of formulation through in Vitro-in Vivo assessment study. *Chem Pharm Bull.* 2017;65(6):545–57.
  19. Gunda RK, Kumar JNS, Brahma CK, Satyanarayana V, Prashant KN. Design, formulation and evaluation of atenolol gastro retentive floating tablets. *Asian J Pharm.* 2015;9(4):S34–42.