

PERBANDINGAN PELEPASAN PROPRANOLOL HIDROKLORIDA DARI MATRIKS KITOSAN, ETIL SELULOSA (EC) DAN HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA (HPMC)

Sutriyo, Joshita D., Rosari Indah

Departemen Farmasi, FMIPA-UI, Kampus UI Depok 16424

ABSTRACT

Chitosan is a polycationic biopolymer that can form gel in acidic environment so that can be used as a hydrophilic matrix in controlled release drug delivery system. In this research, propranolol hydrochloride controlled release granule was made in chitosan matrix. Granules were made by wet granulation method with variety of matrices, i.e. chitosan, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and ethyl cellulose (EC). HPMC and EC were used as a comparing matrix. The release rates of propranolol HCl from matrix were determined by using dissolution apparatus type I with 50 rpm stirring rotation in acidic media of pH 1,2 and base media of pH 7,5 for 8 hours. Sample was taken at certain time and the samples were analyzed by spectrophotometer. The result showed that the release of propranolol hydrochloride from chitosan matrix was the slowest compared to the other matrices.

Key words: chitosan; matrix; propranolol HCl; controlled release granule.

PENDAHULUAN

Kitosan merupakan aminopolisakarida hasil deasetilasi kitin, yaitu suatu polisakarida alam terbesar kedua setelah selulosa. Kitin terdapat pada cangkang crustacea seperti udang, lobster dan kepiting. Kitosan tersusun atas (1-4)-2-amino-2-deoksi-D-glukosa yang saling berikatan β . Struktur kitosan hampir sama dengan selulosa, perbedaannya yaitu pada gugus rantai C-2, gugus hidroksil pada selulosa disubstitusi oleh gugus amin (Patil, SB. 2003).

Kitosan menunjukkan sifat-sifat polimer biomedis seperti nontoksik, biocompatible dan biodegradable. Kitosan juga bersifat polikationik sehingga dapat membentuk gel dalam suasana asam, seperti dalam lambung. Dengan struktur yang mirip dengan selulosa, dan kemampuannya membentuk gel dalam suasana asam diduga kitosan juga memiliki sifat-sifat sebagai matriks dalam sistem penghantaran obat (Gurny R 1998).

Dalam penghantaran obat, sistem matriks dapat mengendalikan laju

Corresponding author : E-mail : sutriyo@yahoo.com

pelepasan zat aktif, sehingga dapat digunakan dalam sistem penghantaran obat dengan pelepasan yang dimodifikasi (*modified release dosage forms*). Sediaan lepas terkendali semakin disukai karena beberapa faktor, antara lain dapat menghasilkan efek terapeutik dalam jangka panjang, penggunaan obat yang lebih efisien, memperkecil efek samping akibat fluktuasi kadar obat dalam plasma serta mengurangi frekuensi pemberian obat. Faktor-faktor itu akan memberikan keuntungan yang lebih banyak pada pasien dibandingkan dengan sediaan konvensional (Chien 1992, Krowczynski, L. 1987). Polimer turunan selulosa seperti hidroksi propil metil selulosa (HPMC) dan etil selulosa (EC) telah banyak digunakan dalam sediaan lepas terkendali baik dalam bentuk matriks maupun mikrokapsul. (Wade 1994)

Propranolol hidroklorida dipilih sebagai model bahan aktif dalam pembuatan sediaan granul lepas terkendali. Propranolol hidroklorida merupakan senyawa pemblok reseptor β non selektif yang digunakan sebagai antihipertensi dan antiaritmia. Obat ini memiliki waktu paruh eliminasi yang pendek yaitu sekitar 3 - 6 jam sehingga harus sering diberikan untuk mempertahankan kadar terapi dalam plasma (Anonim 1979).

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan pola pelepasan propranolol hidroklorida dari matriks kitosan dengan matriks HPMC dan etil selulosa dalam sediaan granul.

BAHAN DAN CARA KERJA

BAHAN

Kitosan (PT.Vital House Indonesia), propranolol hidroklorida (SIMS Trading s.r.l), hidroksipropil metil selulosa (Shin-Etsu), etil selulosa (Shin-Etsu), laktosa (Borculodomo Ingredients Holland), amilum jagung (Cerestar Deutsch GmbH), aquadest, larutan asam klorida, natrium klorida (Merck), kalium dihidrogen fosfat (Merck) dan natrium hidrok-sida (Merck).

ALAT

Neraca analitik (Ohaus 1600), *Scanning Electron Microscopy* (Jeol JSM-5310 LV), Sieve analyzer (Retsch), *bulk-tapped density* (pharmeq), *Flowmeter* (Erweka), *moisture balance* (Adam Equipment), alat uji disolusi (Electrolab TDT-08L), Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1601), pH meter (Istek), dan alat-alat gelas.

CARA KERJA

A. Pembuatan Matriks Granul

Granul propranolol HCl dibuat menggunakan metode granulasi basah. Propranolol HCl (12,6 g) dicampur homogen dengan bahan matriks (82,1 g). Bahan matriks yang digunakan adalah kitosan, HPMC dan etil selulosa serta laktosa sebagai pembanding non matriks. Pasta pati 10 % tambahkan sebagai pengikat ke dalam campuran obat-matriks sampai terbentuk massa lembab. Kemu-

dian massa tersebut diayak dengan ayakan mesh 14, dan dikeringkan dalam oven pada suhu 50 °C. Setelah kering granul diayak kembali dengan ayakan mesh 20.

B. Karakterisasi Matriks Granul

a. Indeks Kompresibilitas (25)

Sejumlah granul ditimbang (m) dan dimasukkan ke dalam gelas ukur, kemudian diukur volumenya (V1). BJ bulk = m/V1. Gelas ukur yang berisi sampel kemudian diketuk-ketukan sebanyak 300 kali dengan menggunakan *Bulk-Tapped Density Tester*. Diukur volume (V2). BJ mampat = m/V2.

Indeks kompresibilitas = [(bj mampat - bj bulk) / bj mampat] x 100 %.

b. Waktu alir (25)

Waktu dan laju alir ditentukan dengan menggunakan alat *flowmeter*. Sejumlah bahan ditimbang dan dimasukkan ke dalam corong, lalu diratakan. Alat dinyalakan dan waktu yang diperlukan untuk seluruh massa tablet untuk mengalir melalui corong dicatat. Laju alir dinyatakan dalam gram/detik.

c. Kadar Air

Kadar air ditentukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Atur parameter suhu dan mode pada alat. Letakkan wadah pemanas lalu di tara. Sejumlah granul dimasukkan ke dalam wadah dan ditentukan kadar airnya pada suhu 105 °C. Pemanasan akan berhenti jika telah tercapai tiga kali bobot konstan dan

layar pada alat akan menampilkan persentase kadar air dari sampel.

d. Uji Disolusi

Pelepasan propranolol HCl dari matriks ditetapkan dengan menggunakan alat disolusi tipe 1 atau metoda keranjang. Sejumlah granul yang ekuivalen dengan 24 mg propranolol HCl ditimbang dan dimasukkan ke dalam keranjang. Uji disolusi dilakukan dalam medium asam pH 1,2 selama 2 jam pada suhu 37 °C ± 0,5 °C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Pengambilan sampel dilakukan pada jam ke 0,25, 0,5, 1 dan 2 dengan volume 5 ml. Setelah 2 jam, uji disolusi dilanjutkan pada medium basa pH 7,5 selama 6 jam. Pengambilan sampel dilakukan pada jam ke 4, 6, dan 8. Setiap kali pengambilan sampel, volume medium diganti dengan larutan medium yang baru dengan volume dan suhu yang sama. Volume medium disolusi yang digunakan 900 ml. Masing-masing sampel (cuplikan) yang diperoleh ditentukan serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 290 nm.

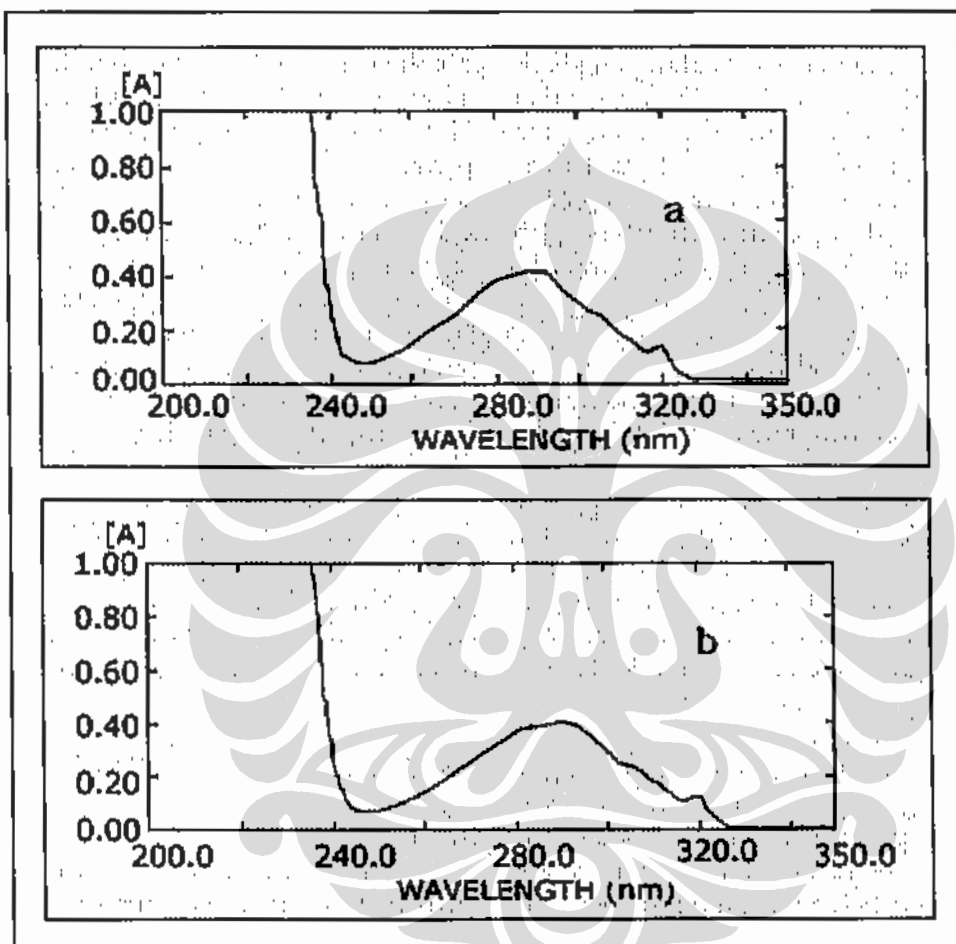
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

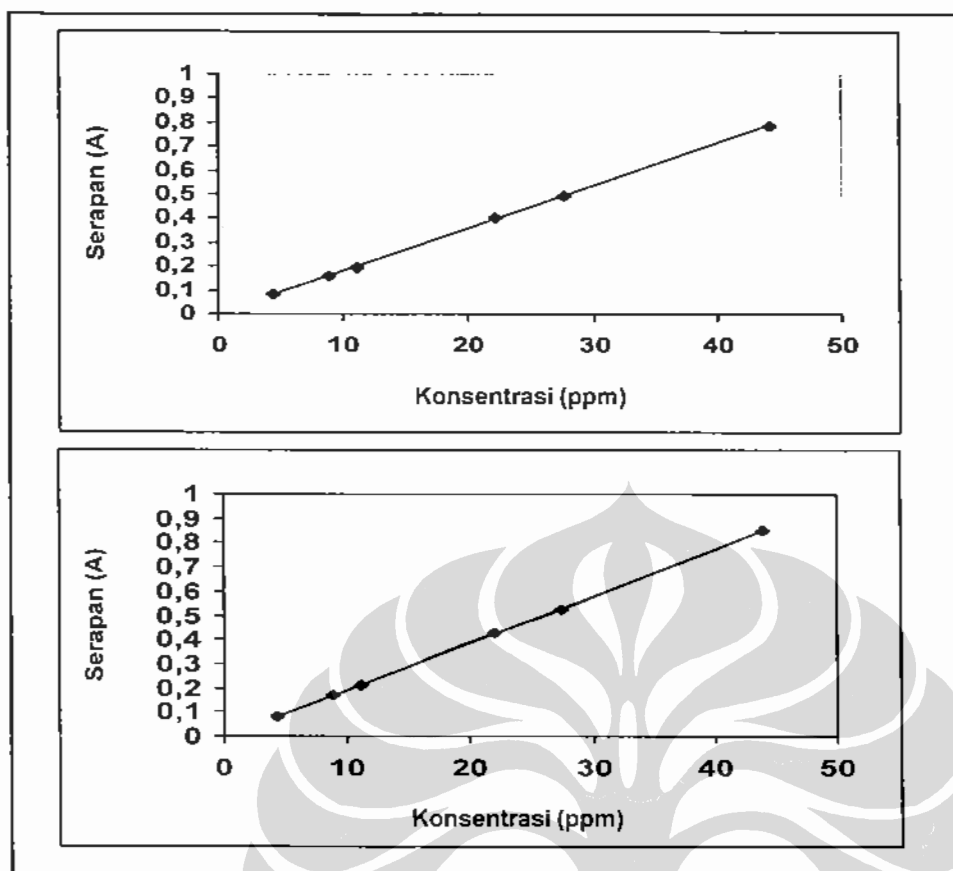
Granul dengan bahan matriks kitosan berwarna kuning pucat, granul dengan bahan matriks HPMC berwarna putih kekuningan, sedangkan granul dengan bahan matriks etil selulosa dan laktosa berwarna putih.

Tabel 1. Karakteristik Granul Propranolol HCl dengan berbagai bahan matriks

Karakteristik Granul	Kitosan	HPMC	EC	Laktosa
Indeks Kompresibilitas (%)	23,32	7,14	12,01	13,90
Laju Alir (g/dtk)	1,83	4,54	2,94	5,55
Kadar Air (%)	5,83	4,24	3,15	3,02



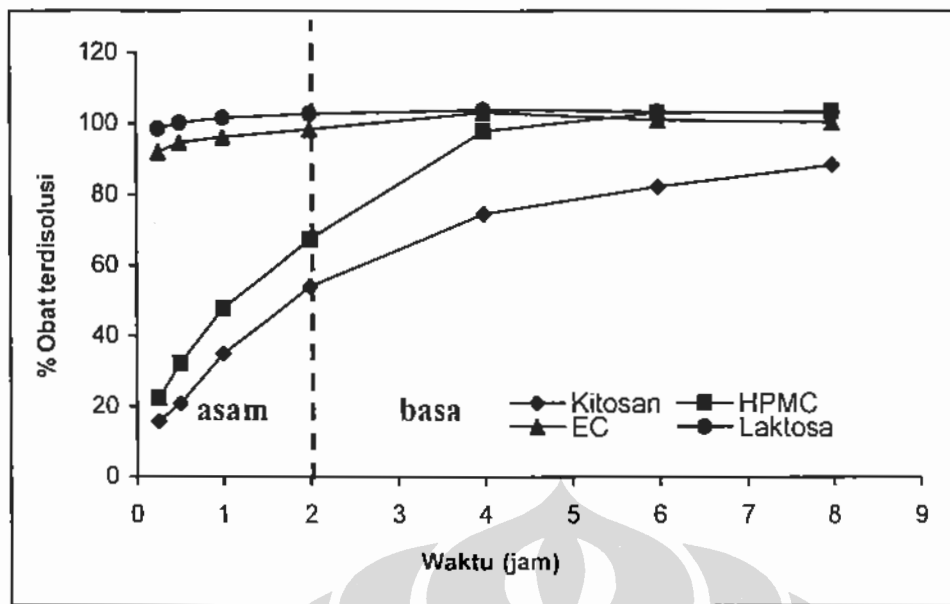
Gambar 1. Kurva serapan propranolol HCl dalam medium asam pH 1,2 dengan λ maksimum = 290 nm, A maksimum = 0,404 (a) dan dalam medium basa pH 7,5 dengan λ maksimum = 290 nm, A maksimum = 0,412 (b)



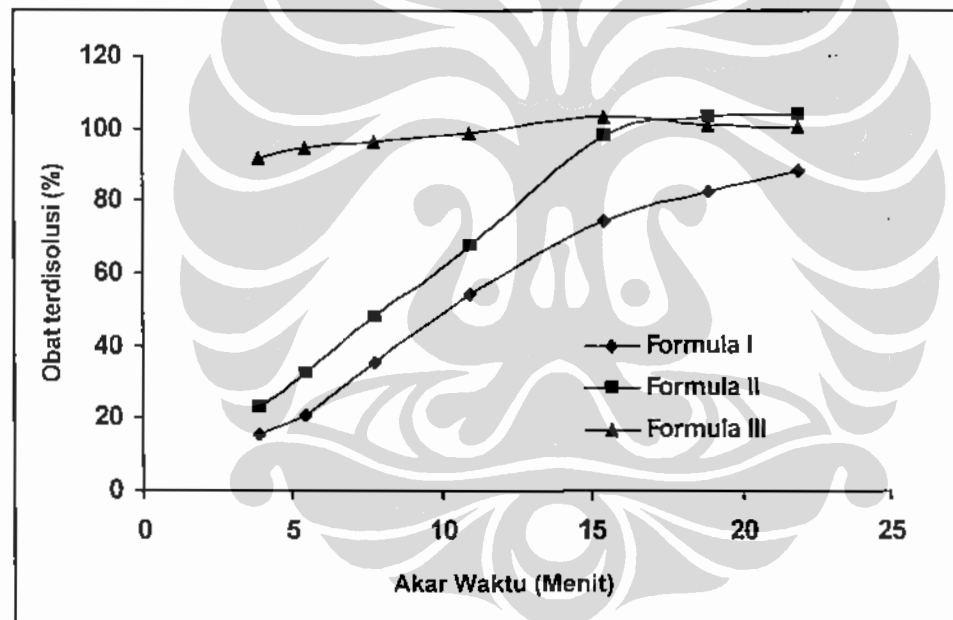
Gambar 2. Kurva kalibrasi propranolol HCl dalam medium asam pH 1,2 dengan persamaan garis $y = - 0,0023 + 0,0193 x$ (a) dan dalam medium basa pH 7,5 dengan persamaan garis $y = 0,0023 + 0,0178 x$ (b)

Tabel 2. Hasil Uji disolusi Granul Propanolol HCl dengan berbagai bahan matriks

Waktu (jam)	% Obat Terdisolusi			
	Kitosan	HPMC	EC	Laktosa
0.25	15.78	22.38	91.93	98.67
0.5	20.90	32.32	94.68	100.29
1	34.95	47.82	96.23	101.62
2	54.08	67.51	98.40	102.75
4	74.57	97.86	103.13	103.82
6	82.31	103.10	101.01	103.39
8	88.38	103.39	100.39	103.10



Gambar 3. Grafik pelepasan propranolol hidroklorida dari berbagai bahan matriks



Gambar 4. Grafik pelepasan propranolol HCl sebagai fungsi akar waktu dari berbagai matriks (kitosan = formula I, HPMC = formula II dan EC = formula III)

Pelepasan propranolol HCl pada akhir jam ke-8 dari matriks kitosan adalah sebesar 88,38 % sedangkan dari matriks HPMC, etil selulosa dan laktosa adalah sebesar 103,39 %, 100,39 % dan 103,10 %

Pembahasan

Sediaan matriks granul propranolol HCl dibuat dalam empat formula dengan variasi bahan matriks yang digunakan yaitu kitosan, HPMC dan etil selulosa. Formula ke empat (laktosa) merupakan formula kontrol untuk membandingkan pelepasan obat dari sistem matriks dengan sediaan non matriks. Granul dengan bahan matriks HPMC dan etil selulosa digunakan sebagai formula pembanding karena HPMC dan etil selulosa telah banyak digunakan pada sediaan lepas terkendali. HPMC memiliki kemampuan yang sama dengan kitosan yaitu dapat membentuk gel sedangkan etil selulosa memiliki sifat yang sama dengan kitosan dalam hal kelarutan yaitu tidak larut dalam air.

Hasil pengukuran laju alir baik dengan metode indeks kompresibilitas maupun flowmeter menunjukkan granul kitosan memiliki sifat alir yang buruk, granul etil selulosa dan granul laktosa memiliki sifat alir yang baik, sedangkan granul HPMC memiliki sifat alir yang baik sekali.

Pada uji disolusi digunakan medium asam pH 1,2 yang mewakili cairan lambung dan medium basa pH 7,5 yang mewakili cairan usus. Untuk mengetahui kinetika pelepasan pro-

pranolol HCl dari matriks, persentase jumlah propranolol HCl yang terdisolusi diplot terhadap waktu (kinetika orde nol, $Q=k.t$) dan akar waktu (kinetika model Higuchi, $Q=k.t^{1/2}$)

Hasil regresi linier dari hubungan antara konsentrasi propranolol HCl dan serapan yaitu $y = -0,0023 + 0,0193 x$ ($r = 0,9999$) untuk pH 1,2 dan $y = 0,0023 + 0,0178 x$ ($r = 0,9999$) untuk pH 7,5. Kedua persamaan garis ini digunakan untuk menghitung kadar propranolol HCl yang terdisolusi.

Dari Gambar 3 didapatkan persamaan garis kurva pelepasan propranolol HCl sebagai fungsi waktu yaitu formula I : $y = 23,8495 + 0,1563 x$ ($r = 0,9428$); formula II : $y = 34,8597 + 0,1769 x$ ($r = 0,9186$); formula III : $y = 94,2178 + 0,0207 x$ ($r = 0,7708$); formula IV : $y = 100,3353 + 0,0086 x$ ($r = 0,7406$). Persamaan garis yang diperoleh dari kurva pelepasan propranolol HCl sebagai fungsi akar waktu yaitu, formula I : $y = 1,7780 + 4,2469 x$ ($r = 0,9860$); formula II : $y = 9,1772 + 4,8647 x$ ($r = 0,9724$); formula III : $y = 91,2786 + 0,5637 x$ ($r = 0,8650$).

Kurva kadar propranolol HCl terdisolusi sebagai fungsi akar waktu relatif lebih linear daripada kurva fungsi waktu. Hal ini dapat dilihat dari harga koefisien korelasi (r) antara jumlah kumulatif propranolol HCl terdisolusi sebagai fungsi akar waktu yang relatif lebih besar dari pada sebagai fungsi waktu. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pola pelepasan propranolol HCl dari

matriks mengikuti kinetika pelepasan model Higuchi.

Pelepasan propranolol HCl dari matriks dikontrol oleh proses difusi obat melalui matriks. Hal ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh Lapidus dan Lordi (1968) bahwa jika lapisan terhidrasi itu dapat dipertahankan selama waktu tertentu maka kecepatan pelepasan obat dikontrol oleh difusi dan pola pelepasannya akan linear dengan akar waktu. Sebaliknya jika lapisan terhidrasi itu tidak dapat dipertahankan maka kecepatan pelepasan obat dikontrol oleh proses erosi matriks dan pola pelepasannya linear terhadap waktu (Martodihardjo 1995).

Dari hasil uji disolusi yang dilakukan, granul dengan bahan matriks kitosan dan HPMC melepaskan obat secara perlahan-lahan, tetapi pelepasan obat dari matriks kitosan lebih lambat daripada matriks HPMC. Jumlah obat yang dilepaskan dari matriks kitosan setelah mengalami disolusi selama 2 jam (medium asam) yaitu sebesar 54,08 %, sedangkan dari matriks HPMC sebesar 67,51 %. Kemudian setelah mengalami disolusi selama 6 jam dalam medium basa, 103,39 % obat telah dilepaskan dari matriks HPMC, sedangkan matriks kitosan hanya melepaskan 88,38 % obat. Hal ini berarti bahwa kitosan sebagai bahan matriks memiliki pelepasan yang lebih lambat daripada HPMC. Granul dengan matriks etil selulosa langsung melepaskan obat dalam

jumlah yang besar di awal waktu disolusi (menit ke 15) yaitu sebesar 91,93 %, tidak berbeda jauh dengan formula kontrol yaitu 98,67 %.

Pelepasan propranolol HCl dari matriks dimulai ketika matriks berkontak dengan medium disolusi, terjadi penetrasi cairan ke dalam matriks dan menyebabkan matriks mengembang dan membentuk gel. Lapisan gel berfungsi sebagai penghalang di sekeliling matriks yang mengontrol pelepasan obat dari dalam matriks. Semakin tebal lapisan gel yang harus dilewati propranolol HCl, semakin besar barieryang harus dilewati propranolol HCl dalam berdifusi keluar matriks (Colombo, P 2000).

Obat yang berada pada lapisan yang paling dekat dengan permukaan matriks adalah yang pertama kali berdifusi, setelah lapisan ini kosong maka obat yang berada pada lapisan berikutnya baru akan mengalami difusi. Karena batas antara matriks obat dengan matriks yang tidak mengandung obat makin mundur dengan bertambahnya waktu, tebal dari lapisan kosong dimana obat berdifusi juga meningkat dengan bertambahnya waktu.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian yang diperoleh, dapat diambil kesimpulan bahwa kitosan memiliki kemampuan sebagai matriks dalam sediaan granul lepas terkendali propranolol

hidroklorida. Kecepatan pelepasan propranolol HCl dari matriks kitosan lebih lambat dibandingkan dengan matriks HPMC dan etil selulosa. Jumlah propranolol HCl yang dilepaskan setelah uji disolusi 8 jam dari matriks kitosan, HPMC dan EC secara berturut-turut adalah sebesar 88,38 %, 103,39 % dan 100,39 %. Pelepasan propranolol HCl dari matriks kitosan mengikuti kinetika pelepasan model Higuchi.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memvariasikan konsentrasi kitosan yang digunakan sebagai bahan matriks ataupun meneliti pola pelepasan obat dari matriks kitosan dalam sediaan tablet.

DAFTAR ACUAN

- Chien, Y.W. 1992. *Novel Drug Delivery System*. Second edition. Vol.50. Marcel Dekker, Inc. New York.
- Colombo, P, Ruggero B, Patrizia S, and Nikolaos A.P. 2000. *Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanism and optimal performance*. PSTT Vol.3, No.6.198-203.
- Felt, O, Buri, P, Gurny, R. 1998. *Kitosan : A Unique Polysaccharide for Drug Delivery*. Drug Devel. Ind. Pharm. Vol.24. 979.
- Grass, E.M, Robinson, J.R. *Sustained and Controlled Release Drug Delivery System*. Dalam : G.S., Rhodes T., eds. *Modern Pharmaceutics*, 2nd edition. Marcell Dekker Inc, New York. 1990; 639-658
- Krowczycki, L. 1987. *Extended Release Dosage Forms*. CRC Press, Florida. 6-7.
- Martodihardjo, S. 1995. *Pelepasan Parasetamol Dari Matriks Etil Selulosa*. Majalah Farmasi Indonesia. Vol 6. No.3. 82-88.
- Modified-release preparations*. 2000. MeReC Bulletin. Volume 11. Number 4.
- Patil, S.B., Murthy, R.S.R. 2003. *Kitosan : Today's Pharmaceutical Excipient*. Pharma Times. Vol.35.
- Wade A. 1994. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 2nd edition. London : The Pharmaceutical Press. 186-190.