

Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Mucoadhesive Nifedipin dengan Carbopol 940 dan HPMC K15M Sebagai Matriks secara *Simplex Lattice Design*

Optimization of Sustained Release Mucoadhesive Nifedipine Tablet with Carbopol 940 and HPMC K15M as Matrix Using Simplex Lattice Design

OCTAVIA KRISMA O¹, T. N. SAIFULLAH SULAIMAN², ILHAM KUNCAHYO*¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi
Jln. Letjen Sutoyo-Mojosongo Surakarta-57127 Telp. 0271-852518

²Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada
Jln. Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia 55281 Telp 0274-6492662

* Korespondensi: ilhamninda@gmail.com

(Diterima 15 Oktober 2014, disetujui 10 Desember 2015)

ABSTRAK

Nifedipin merupakan golongan *calcium channel blocker* digunakan untuk terapi hipertensi. Nifedipin memiliki waktu paruh yang pendek (2-4 jam) dan diabsorpsi baik di lambung, sehingga nifedipin menjadi kandidat yang baik untuk dibuat sediaan *mucoadhesive*. Penelitian ini bertujuan mengoptimasi dan mengetahui pengaruh proporsi Carbopol 940 dan HPMC K15M terhadap sifat fisik tablet dan pola pelepasan zat aktif. Pembuatan tablet dilakukan secara metode granulasi kering dengan menggunakan konsentrasi HPMC K15M (A) dan Carbopol 940 (B) yang berbeda untuk tiap formula yaitu 0% A : 100% B, 25% A : 75% B, 50% A : 50% B, 75% A : 25% B, dan 100% A : 0% B. Bobot tiap tablet 250 mg dengan kandungan nifedipin 20 mg untuk setiap tablet. Kekuatan melekat tablet ditentukan dengan menggunakan lambung kelinci dan uji pelepasan obat menggunakan media dapar NaCl ditambah 0,5% natrium lauril sulfat pH 1,2 selama 6 jam. Formula optimum dianalisa dengan menggunakan *simplex lattice design*. Hasil menunjukkan bahwa peningkatan proporsi Carbopol 940 meningkatkan kekerasan tablet *mucoadhesive* dan daya *mucoadhesive* sedangkan peningkatan proporsi HPMC K15M akan memperlambat pelepasan zat aktif. Formula optimum diperoleh pada proporsi HPMC K15M 30,610 mg dan Carbopol 940 19,390 mg.

Kata kunci : Nifedipin, *mucoadhesive*, HPMC K15M, Carbopol 940.

ABSTRACT

Nifedipin is a calcium channel blocker has been used for hypertension treatment. Nifedipin has a short half-life (2-4 hours), and perfectly absorb in stomach. These characteristics indicate a good candidate for mucoadhesive formulation. This research aimed to optimize and determine the influence of the Carbopol 940 and HPMC K15M proportion on the physical properties of the tablet and the drug release. Tablets preparation using dry granulation method was carried out using difference proportion of HPMC K15M (A) and Carbopol 940 (B) for each formula i.e. 0% A: 100% B 940, 25% A: 75% B, 50% A: 50% B, 75% A: 25% B and 100% A: 0% B. The weighting of each tablet 250 mg with nifedipin 20 mg per tablet. Mucoadhesive strength was determined using rabbit gastric and the drug release using buffer chloride addition by 0.5% sodium lauryl sulfate pH 1.2 for 6 hours. Optimum formula was analyzed using simplex lattice design method. The results showed that increasing proportion of Carbopol 940 increased the tablet hardness and mucoadhesive strength and increasing the proportion of HPMC K15M reduced the drug release. Optimum formula was obtained at proportion of HPMC K15M 30,610 mg and Carbopol 940 mg 19,390 mg

Keywords : Nifedipin, mucoadhesive, HPMC K15M, Carbopol 940.

PENDAHULUAN

Nifedipin adalah golongan *calcium channell blocker* yang digunakan dalam pengobatan hipertensi. Nifedipin memiliki waktu paruh yang cukup singkat yaitu 2-4 jam (Reddy *et al.* 2012). Waktu paruh yang singkat menyebabkan nifedipin harus diberikan berulang kali, pemberian yang berulang mengakibatkan konsentrasi zat aktif mengalami fluktuasi yang signifikan (Siregar & Wikarsa 2008). Karakteristik yang dimiliki nifedipin memungkinkan obat ini dibuat dalam bentuk sediaan *sustained release*.

Fakta yang ditemui bahwa pada sediaan oral absorpsi obat dibatasi oleh waktu tinggal sediaan di gastrointestinal, untuk mengatasi hal ini dikembangkan suatu sistem penghantaran obat yang baru yakni bentuk sediaan yang dapat dipertahankan di lambung dengan mengontrol waktu tinggal dalam lambung, hal ini dapat dicapai dengan penghantaran obat secara *mucoadhesive*. Sistem *mucoadhesive* sangat cocok digunakan untuk obat yang terabsorpsi baik dilambung, nifedipin merupakan zat aktif yang terabsorpsi baik di lambung. Untuk menghasilkan perlekatan dan pelepasan yang terkontrol diperlukan eksipien yang dapat mewujudkan hal tersebut. Carbopol 940 dan HPMC K15M digunakan sebagai matriks *mucoadhesive* karena sifat Carbopol 940 yang memiliki kekuatan *mucoadhesive* yang tinggi sehingga dapat memberikan perlekatan yang kuat dengan mukosa lambung, sedangkan HPMC K15M

dipilih karena sifat *gelling agent* yang dimiliki sehingga diharapkan bisa mengontrol pelepasan zat aktif.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah nifedipin, HPMC K15M, Carbopol 940, Mg Stearat, PVP, avicel ph 101, CaHPO₄.

Alat

Timbangan listrik, mortir, stamfer, ayakan no.18, mess 30, *stopwatch*, mesin tablet *Single Punch* (Korsch), *dissolution* USP tipe *padlle*, Spektrofotometer UV-Vis (Hitachi U-2900), *Friabilator* (Erweka Gmb-H tipe), *hardness tester*.

Pembuatan Tablet *Mucoadhesive*

Tablet dibuat dalam lima formula, komposisi seperti tersaji pada Tabel 1. Pembuatan tablet mula-mula dilakukan dengan mencampur semua bahan pada masing-masing formula, kecuali Mg stearate, kemudian campuran tersebut dipadatkan menggunakan mesin tablet *single punch*. Massa padat tersebut kemudian dihancurkan dan diayak dengan ayakan no. 18 dan mess 30 sehingga terbentuk granul. Granul yang terbentuk ditambah Mg stearat dan dilakukan pentabletan dengan mesin tablet *single punch* dengan bobot 250 mg tiap tablet. Pada granul dan tablet yang terbentuk dilakukan uji sifat fisik granul dan tablet pada masing-masing formula.

Tabel 1. Formula tablet lepas lambat *mucoadhesive* nifedipin

Komposisi	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
Nifedipin	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
HPMC K15M	25,0	28,75	32,5	36,25	40,0
Carbopol 940	25,0	21,25	17,5	13,75	10,0
PVP	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Mg Stearat	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Avicel 101	82,5	82,5	82,5	82,5	82,5
CaHPO ₄	82,5	82,5	82,5	82,5	82,5
Bobot tablet	250,0	250,0	250,0	250,0	250,0

Uji Sifat Fisik Granul *Mucoadhesive*

Uji waktu alir

Seberat 100 g granul dimasukkan dalam corong yang ditutup lubang keluarnya, waktu yang diperlukan untuk keluarnya granul dari corong dicatat sebagai waktu alir dan sudut yang terbentuk dihitung sebagai sudut diam.

Uji kelembaban

Sejumlah granul diletakkan dalam wadah dan diukur kandungan lembabnya menggunakan alat *moisture balance*, angka yang muncul pada alat tersebut dinyatakan sebagai kandungan lembab granul

Uji Sifat Fisik Tablet *Mucoadhesive*

Uji daya mengembang

Uji daya mengembang dilakukan dengan meletakkan kelima formula dalam petri yang sudah berisi media disolusi, selama 4 jam ukur pertambahan diameter dan tinggi dari masing-masing tablet. Daya mengembang dihitung dengan rumus:

$$\text{Daya mengembang} = \frac{V_t - V_o}{V_o} \dots(1)$$

Daya *mucoadhesive*

Uji daya *mucoadhesive* dilakukan dengan memodifikasi timbangan yang diberi beban. Lambung kelinci dipotong dan ditempelkan pada objek glass yang dijepit, tablet diletakkan di atas lambung dan ditutup dengan objek glass biarkan berkontak sampai tablet menempel. Beban dilepaskan, waktu yang dibutuhkan sampai lambung terlepas dari tablet dicatat sebagai daya *mucoadhesive*.

Keseragaman kandungan

Sebanyak 10 tablet dihaluskan dan diambil 200 mg, dilarutkan dengan 20 ml metanol dan ditambah media disolusi sampai 100 ml kemudian dipipet 0,625 ml dan ditambah media disolusi sampai 10 ml. Absorbansi dibaca pada panjang gelombang maksimum.

Penetapan kadar

Sebanyak 20 tablet ditimbang dan dirata-rata, digerus dan ditimbang sesuai rata-rata. Serbuk dimasukkan dalam labu takar 50 ml, dilarutkan 25 ml metanol dan ditambah media disolusi sampai 100 ml, dipipet 1,3 ml ditambah media disolusi sampai 50 ml. Absorbansi dibaca pada panjang gelombang maksimum.

Uji Disolusi

Media dapar natrium lauril sulfat dengan pH 1,2 dimasukkan dalam labu disolusi, pengaduk dayung diatur dengan kecepatan 100 rpm dengan jarak pengaduk dayung dari dasar adalah 2,5 cm. Tablet ditimbang dan dimasukkan dalam labu disolusi. Suhu percobaan dipertahankan berada dalam kisaran $37,5^{\circ} \pm 0,5$. Sampel diambil pada menit ke 5, 10, 15, 30, 60, 120, 240, 300, dan 360 dengan volume pengambilan 10 ml, setiap pengambilan sampel media disolusi diganti yang baru. Sampel diukur serapannya pada spektrofotometer panjang gelombang maksimum nifedipin 238,4 nm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan Tabel 1, granul *mucoadhesive* nifedipin dengan komposisi Carbopol 940 dan HPMC K15M sebagai matriks yang berbeda mempunyai sifat fisik mutu granul yang berbeda pula. Hal demikian juga terjadi pada tablet yang dihasilkan (Tabel 2)

Waktu Alir

Berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* terhadap waktu alir diperoleh persamaan :

$$Y = 6,87 (A) + 8,05 (B)$$

Keterangan :

Y = sifat alir massa tablet (detik, untuk 100 g massa tablet)

A = jumlah HPMC K15M (bagian)

B = jumlah Carbopol 940 (bagian)

Berdasarkan nilai koefisien regresi maka Carbopol 940 (8,05) berpengaruh lebih dominan dalam meningkatkan waktu alir dibanding HPMC K15M

(6,87), hal ini dikarenakan sifat Carbopol 940 yang higroskopis menyebabkan granul menjadi lembab. Granul yang lembab menyebabkan gaya kohesifitas meningkat sehingga waktu alir akan meningkat.

Kekerasan

Berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* terhadap kekerasan tablet diperoleh persamaan berikut:

$$Y = 11,88(A) + 12,48(B) + 1,14(A)(B) - 2,67(A)(B)(A-B)$$

Keterangan :

Y = respon kekerasan tablet (kg)

A = jumlah HPMC K15M (bagian)

B = jumlah Carbopol 940 (bagian)

Kerapuhan

Berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* terhadap kerapuhan diperoleh persamaan :

$$Y = 0,40 (A) + 0,10 (B)$$

Keterangan :

Y = respon waktu alir granul (detik, untuk 100 g massa tablet)

A = jumlah HPMC K15M (bagian)

B = jumlah Carbopol 940 (bagian)

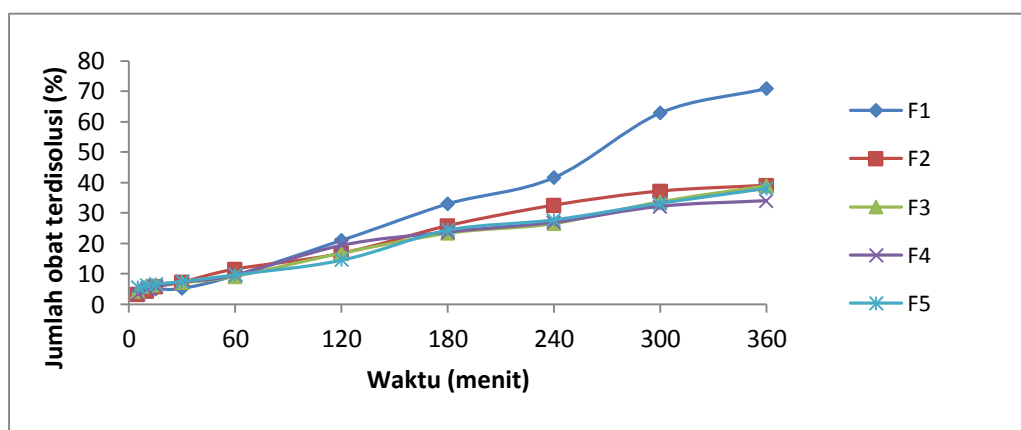
Berdasarkan nilai koefisien regresi maka HPMC K15M (0,40) berpengaruh lebih dominan dalam meningkatkan kerapuhan tablet dari pada Carbopol 940 (0,10), hal ini dikarenakan HPMC K15M mengalami deformasi elastis saat diberi tekanan dan menghasilkan *finer* lebih banyak sehingga menurunkan kompaktibilitas. Kompaktibilitas menurun menyebabkan kerapuhan meningkat.

Tabel 1. Hasil uji sifat fisik granul *mucoadhesive* nifedipin dengan Carbopol 940 dan HPMC K15M sebagai matriks.

Sifat fisik granul	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
Waktu alir (%)	7,963 ± 0,18	7,851 ± 0,35	7,588 ± 0,25	6,991 ± 0,31	6,916 ± 0,21
Sudut diam (°)	34,84 ± 1,68	36,27 ± 1,23	34,04 ± 1,08	34,98 ± 1,99	32,85 ± 1,06
Kandungan lembab (%)	7,33 ± 0,29	6,13 ± 0,32	6,00 ± 0,44	5,30 ± 0,52	4,83 ± 0,29

Tabel 2. Hasil uji sifat fisik tablet *mucoadhesive* nifedipin dengan Carbopol 940 dan HPMC K15M sebagai matriks.

Sifat fisik tablet	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
Kekerasan (kg)	12,50 ± 0,50	12,73 ± 1,53	12,57 ± 0,25	11,97 ± 1,00	11,97 ± 0,21
Kerapuhan (%)	0,143 ± 0,02	0,131 ± 0,02	0,251 ± 0,02	0,304 ± 0,08	0,423 ± 0,04
<i>Mucoadhesive</i> (detik)	26,75 ± 0,52	15,13 ± 0,10	11,12 ± 0,07	6,14 ± 0,05	4,46 ± 0,27
<i>Sweeling</i> (cm ³)	4,80 ± 0,40	4,14 ± 0,19	4,89 ± 0,59	6,26 ± 0,24	6,69 ± 1,08
Disolusi (%)	70,84 ± 4,84	39,21 ± 0,97	38,81 ± 0,44	34,01 ± 0,46	38,11 ± 0,69
Kadar (%)	90,77 ± 2,76	95,74 ± 1,03	92,046 ± 0,34	98,829 ± 2,48	103,96 ± 2,92
Kandungan (%)	109,70 ± 2,67	98,06 ± 1,34	107,42 ± 4,10	88,92 ± 3,59	105,92 ± 3,44



Gambar 1. Profil disolusi tablet lepas lambat *mucoadhesive* nifedipin dengan Carbopol 940 dan HPMC K15M sebagai matriks.

Tabel 3. Kinetika dan mekanisme pelepasan nifedipin pada tablet lepas lambat *mucoadhesive* Carbopol 940 dan HPMC K15M sebagai matriks.

Formula	Orde nol	Orde satu	Model Higuchi	Korsmeyer-Peppas		Kinetika pelepasan dominan	Mekanisme pelepasan dominan
	r	r		n	r		
F1	0,993	0,969	0,958	0,744	0,969	Orde nol	<i>Anomalous transport</i>
F2	0,991	0,938	0,990	0,596	0,993	Orde nol	<i>Anomalous transport</i>
F3	0,998	0,964	0,982	0,516	0,976	Orde nol	<i>Anomalous transport</i>
F4	0,986	0,928	0,994	0,555	0,992	Higuchi	<i>Anomalous transport</i>
F5	0,996	0,975	0,977	0,476	0,961	Orde nol	<i>Anomalous transport</i>

Daya *Mucoadhesive*

Berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* terhadap daya *mucoadhesive* didapat persamaan:

$$Y = 2,01 (A) + 23,43 (B)$$

Keterangan :

Y = respon daya *mucoadhesive* tablet (detik, untuk 100 g massa tablet)

A = jumlah HPMC K15M (bagian)

B = jumlah Carbopol 940 (bagian)

Berdasarkan nilai koefisien regresi maka Carbopol 940 (23,43) berpengaruh lebih dominan untuk meningkatkan daya *mucoadhesive* dibanding HPMC K15M (2,01), hal ini dikarenakan dikarenakan Carbopol 940 memiliki daya *mucoadhesive* yang lebih tinggi yaitu

185 dibanding dengan HPMC K15M yang memiliki daya *mucoadhesive* sebesar 125 (Siregar & Wikarsa 2008).

Uji Disolusi

Pada Gambar 1 terlihat Formula 1 memberikan pelepasan yang konstan pada menit-menit pertama tetapi pada menit ke 240 terjadi *initial burst release*, hal ini dikarenakan penggunaan proporsi Carbopol 940 yang tinggi menyebabkan matriks akan tererosi hebat saat berkontak dengan media sehingga F1 memberikan konsentrasi pelepasan zat aktif yang paling tinggi sedangkan pada F2, F3, F4, F5 menunjukkan pelepasan yang hampir sama dan konstan, hal ini

dikarenakan penggunaan HPMC K15M yang membentuk gel saat berkontak dengan media sehingga akan mengontrol pelepasan zat aktif.

Salah satu metode yang digunakan untuk mengungkap hasil disolusi adalah dengan *dissolution efficiency* (DE). DE menunjukkan jumlah obat yang dilepaskan, perbandingan profil disolusi digambarkan dengan DE360.

Berdasarkan pendekatan *simplex lattice design* terhadap DE360 diperoleh persamaan:

$$Y = 21,78(A) + 34,00(B) - 25,21(A)(B)$$

Keterangan :

Y = respon DE360 (detik, untuk 100 g massa tablet)

A = jumlah HPMC K15M (bagian)

B = jumlah Carbopol 940 (bagian)

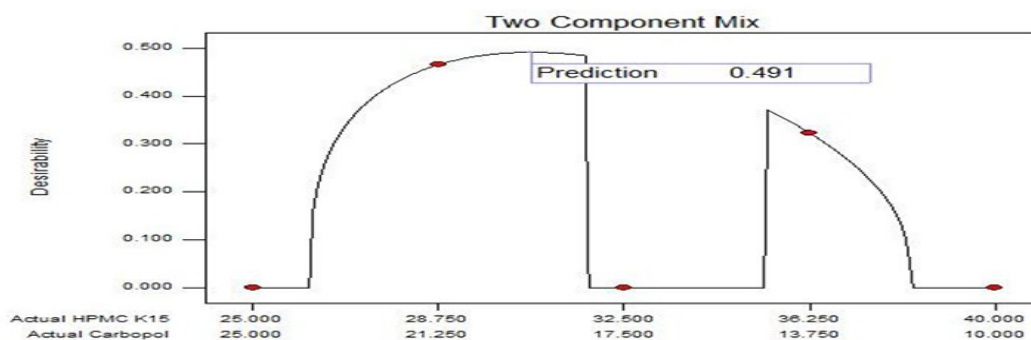
Berdasarkan nilai koefisien regresi maka Carbopol 940 (34,00) berpengaruh lebih dominan dalam meningkatkan nilai DE360 dibanding HPMC K15M (21,78), hal ini dikarenakan HPMC K15M merupakan matriks hidrofilik (Siregar & Wikarsa 2008) yang memiliki viskositas sangat tinggi, saat berkontak dengan

media matriks akan membentuk gel yang sangat kuat mengakibatkan pelepasan zat aktif dari tablet akan terhambat, sehingga akan didapat nilai DE360 yang semakin kecil.

Kinetika pelepasan Formula I, Formula II, Formula III, dan Formula V mengikuti kinetika pelepasan orde nol, dilihat dari nilai koefisien korelasinya yang mendekati nol sedangkan Formula IV mengikuti kinetika pelepasan Higuchy. Mekanisme pelepasan dari kelima formula mengikuti kinetika pelepasan *anomalous transport* dimana terjadi proses erosi dan difusi.

Penentuan Formula Optimum

Formula optimum didapat dengan penggabungan parameter titik kritis yaitu waktu alir, daya *mucoadhesive*, kerapuhan, dan DE360. Dari hasil *simplex lattice design* didapat grafik pada Gambar 2. Formula optimum yang diperoleh adalah dengan proporsi Carbopol 940 sebesar 7,76% dan HPMC K15M sebesar 12,24%.



Gambar 2. Profil formula tablet lepas lambat *mucoadhesive* nifedipin paling optimum dengan Carbopol 940 dan HPMC K15M sebagai matriks.

KESIMPULAN

Peningkatan proporsi Carbopol 940 pada tablet lepas lambat *mucoadhesive* nifedipin menyebabkan kekerasan dan daya *mucoadhesive* semakin meningkat, sedangkan peningkatan proporsi HPMC K15M menyebabkan pelepasan zat aktif terkontrol terlihat dari formula dengan konsentrasi HPMC K15M yang paling tinggi memiliki pelepasan zat aktif yang paling kecil. Formula optimum tablet lepas lambat *mucoadhesive* nifedipin didapat dengan proporsi 12,24% HPMC K15M dan 7,76% Carbopol 940.

DAFTAR PUSTAKA

- Bonacucina G, Martelli S, Palmieri GF. 2004. Rheological, mucoadhesive and release properties of Carbopol gel in hydrophilic cosolvents. *International Journal of Pharmaceutics* 282:115-130.
- Carvalho FC, Bruschi ML, Evangelista FC, Gremiao MPD. 2010. Mucoadhesive drug delivery system. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 46
- Dharmesh S, Sandip MB, Agham SA, Aghera N. 2012. Gastro retentive drug delivery system based on natural mucoadhesive polymers. *Shree H. N. Shukla Institute of Pharmaceutical Education and Research* 1.
- Indrawati T, Agoes G, Yulinah E, Cahyati E. 2004. Pengaruh kombinasi Carbopol 934P dan 940P dengan Metolose 90SH-4000, 90SH-15000 dan 90SH-100000 terhadap daya lekat granul mukoadhesif di lambung dan usus. *Majalah Farmasi Indonesia* 15:104-109.
- Muthukumaran M, Dhachinamoorti D, Chandra KBS. 2012. Fabrication and evaluation of sustained release mucoadhesive bilayer tablets containing nifedipine. *Der Pharmacia Sinica* 3:367-376.
- Reddy BVV, Babu GD, Sekhar MC, Sagar KC. 2012. Design and evaluation of controlled release mucoadhesive buccal tablets of nifedipine. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*. 1(1): 58-61.
- Siregar CJP, Wikarsa S. 2008. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*. Jakarta: EGC.
- Siswanto A, Soebagyo S. 2006. Optimasi sediaan tablet lepas lambat teofilin dengan bahan matrik HPMC, Na CMC, dan xantan gum. *Majalah Farmasi Indonesia* 17:143-148.
- Sofiah S, Faizatun, Riyana Y. 2007. Formulasi tablet matriks mukoadhesif Diltiazem Hidroklorida menggunakan Hidroksi Propil Metil Selulosa dan Carbopol 940. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 5:53-58.
- Sulaiman TNS, Syukri Y, Utami R. 2007. Profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat dengan sistem floting menggunakan matriks methocel K15M. *Majalah Farmasi Indonesia* 18:48-55
- Siepmann S, Peppas NA. 2000. Hydrophilic matrices for controlled drug delivery: An improved mathematical model to predict the resulting drug release kinetics (the "sequential layer" model). *Pharmaceutical Research* 17(10): 1290-1298.