

OPTIMASI NATRIUM BIKARBONAT DAN ASAM SITRAT SEBAGAI KOMPONEN EFFERVESCENT PADA TABLET FLOATING NIFEDIPIN

OPTIMIZATION OF SODIUM BICARBONATE AND CITRIC ACID AS EFFERVESCENT COMPONENT ON FLOATING TABLETS NIFEDIPINE

Naning Harningsih¹, T. N. Saifullah Sulaiman², Endang Diyah Ikasari¹

¹Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi "YAYASAN PHARMASI" Semarang

²Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, UGM, Yogyakarta

ABSTRAK

Nifedipin merupakan *Calcium Channel Blocker* (CCB) untuk terapi hipertensi dengan waktu paruh sekitar 2 jam, dan memiliki kelarutan tinggi dalam suasana asam, sehingga perlu dikembangkan dalam bentuk sediaan *sustained release* yang ditahan di lambung. Formula tablet *floating* nifedipin dibuat menggunakan sistem *effervescent*. *Factorial design* digunakan untuk optimasi formula sediaan tablet *floating* nifedipin. Optimasi dilakukan dengan membuat empat formula yaitu formula I (0% A- 5% B); formula II (25% A- 0% B); formula III (5% A-10% B); formula IV (25% A - 10% B). komponen A adalah natrium bikarbonat dan B adalah asam sitrat. Penentuan area formula optimum ditentukan berdasarkan *superimposed contour plot* berbagai parameter: kekerasan, kerapuhan, *floating lag time*, dan disolusi (C_{360}) dengan menggunakan program *Design Expert*. Berdasarkan *superimposed contour plot* diperoleh area formula optimum pada rentang natrium bikarbonat 21-25% dan asam sitrat pada rentang 0-5%.

Kata kunci : Nifedipin, tablet *floating*, Natrium bikarbonat, Asam sitrat, *Factorial design*.

ABSTRACT

Nifedipine is a Calcium Channel Blocker (CCB) for the treatment of hypertension with a half-life about 2 hours, high solubility in acid conditions, so that should be developed in a sustained release dosage form is retained in the stomach. Nifedipine floating tablet was formulation with effervescent system. Factorial design was applied to optimize the formula of nifedipine floating tablet. Optimization is done by making four formulas, namely the formula I (0% A- 5% B); formula II (25% A- 0% B); formula III (5% A-10% B); formula IV (25% A - 10% B). Component A is sodium bicarbonate and B is citric acid. Determination of the optimum formula area is determined based on the superimposed contour plots of various parameters: hardness, friability, floating lag time and dissolution (C_{360}) using Design Expert program. Based superimposed contour plots obtained optimum formula area in the range of 21-25% sodium bicarbonate and citric acid in the range of 0-5%.

Keyword: *Nifedipine, Floating Tablets, Sodium bicarbonate, Citric acid, Factorial design.*

PENDAHULUAN

Sediaan oral umumnya berada dalam lambung selama 1-3 jam, 3-5 jam dalam usus dan 4-11 jam dalam kolon. *gastroretentive drug delivery sistem* (GRDDS) adalah sediaan yang dapat dipertahankan di dalam lambung dalam jangka waktu yang panjang dan dapat digunakan untuk beberapa tujuan diantaranya efek lokal di lambung, obat-obat yang

absorpsinya baik di lambung, obat yang memiliki waktu paruh eliminasi pendek.

Nifedipin mempunyai waktu paruh sekitar 2 jam dan memiliki kelarutan yang tinggi dalam lingkungan asam, maka dengan dibuat sediaan *floating* akan memberikan manfaat yaitu dapat mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga kepatuhan pasien dapat ditingkatkan yang juga

Tabel 1. Formula Tablet *Floating* Nifedipin dengan Variasi Asam dan Basa

Bahan (mg)	Formula			
	I	II	III	IV
Nifedipin	40	40	40	40
<i>Carbopol</i> 934P	30	30	30	30
Natrium bikarbonat	10	50	10	50
Asam sitrat	-	-	20	20
PVP	10	10	10	10
Magnesium stearat	8	8	8	8
Laktosa	102	62	82	42

meningkatkan keefektifan pengobatan. Tablet nifedipin dengan sistem *floating* dapat mengapung di dalam lambung tanpa mempengaruhi kecepatan pengosongan lambung untuk waktu yang lama serta dapat menjaga konsentrasi obat dalam darah tetap dalam jendela terapi (Sreekanth *et al.*, 2010).

Sediaan tablet *floating* yang akan dibuat didesain dengan menggunakan sistem *effervescent* yang memiliki keuntungan lebih cepat *floating lag time* karena adanya tambahan komponen pembentuk gas CO₂ yang mendorong tablet untuk cepat mengapung. Komponen *effervescent* ini akan melepaskan gas CO₂, gas yang terbentuk akan terperangkap dalam gel hidrokoloid, akibatnya tablet akan mengapung, meningkatkan pergerakan sediaan, sehingga akan mempertahankan daya mengapungnya (Sulaiman, 2007; Sulaiman, 2011).

Natrium bikarbonat merupakan sumber utama penghasil karbondioksida dalam sistem *effervescent*. Natrium bikarbonat larut sempurna dalam air, nonhigroskopis dan harganya murah. Natrium bikarbonat sering juga digunakan sebagai soda kue atau baking soda (Lachman *et al.*, 1986). Asam sitrat adalah asam makanan yang paling umum digunakan. Asam sitrat mudah didapat, melimpah, relatif tidak mahal, sangat mudah larut, tersedia sebagai granul halus mengalir bebas, tersedia dalam bentuk anhidrat dan bentuk anhidrat berkualitas makanan (Allen, 2011). Penelitian Pratiwi and Hadisoewignyo (2010), menyatakan bahwa faktor asam tartrat sebagai komponen asam dapat menurunkan kekerasan tablet, meningkatkan kerapuhan tablet, mempercepat *floating lag time*, dan memperbesar konstanta laju disolusi. Menurut Khaled *et al.*, 2011 perbedaan konsentrasi natrium bikarbonat akan memberikan efek perbedaan *floating lag time*.

Penelitian ini menggunakan metode *factorial design* untuk menentukan komposisi yang tepat antara natrium bikarbonat dan asam sitrat. Kombinasi asam sitrat dan natrium bikarbonat dengan proporsi tertentu diharapkan dapat memenuhi karakteristik fisik tablet, *floating lag time*, *total floating time* dan kecepatan disolusi yang baik. Metode *factorial design* dapat digunakan pada kondisi percobaan dengan komponen baik yang dapat bercampur maupun tidak dapat bercampur secara fisik (Armstrong and James, 1996).

METODELOGI PENELITIAN

Bahan dan alat

Bahan yang digunakan nifedipin, natrium bikarbonat, asam sitrat, *carbopol* 934P, PVP, natrium lauril sulfat, magnesium stearat, laktosa (semua yang disebutkan berkualitas farmasetis), asam klorida derajat *pro analisa*.

Alat yang digunakan ayakan no *mesh* 18 dan 20, *moisture balance*, mesin pencetak tablet (Korch), *hardness tester*, *friability tester*, *spektrofotometer* UV-Vis mini 1240 (Shimadzu), *dissolution tester* tipe dayung (Electrolab TDT-08L).

Pembuatan tablet *floating* nifedipin

Formula tablet *floating* nifedipin dibuat berdasarkan metode optimasi *factorial design* dengan 2 variabel bebas, diperlukan 4 formula dengan berbagai proporsi natrium bikarbonat dan asam sitrat seperti tercantum pada tabel 1.

Nifedipin, *Carbopol* 934P, dan laktosa dicampur sampai homogen. Campuran serbuk ditambah dengan larutan pengikat dan diayak dengan pengayak *mesh* no 18 dan 20. Granul diuji kandungan lembab (MC). Granul ditambahkan natrium bikarbonat, asam sitrat, magnesium stearat, kemudian dicampur dalam *cube mixer* selama 15 menit. Campuran serbuk diuji sifat alir dan kadar lembab granul, kemudian dikempa menjadi tablet.

Uji sifat alir dan kadar lembab granul

Uji sifat alir dilakukan dengan menggunakan alat uji sifat alir metode corong. Kadar lembab granul diukur dengan alat *moisture analyzer*.

Uji sifat fisik tablet

Uji kekerasan tablet menggunakan alat *hardness tester*. Uji kerapuhan tablet dilakukan dengan memasukkan tablet ke dalam *friability tester* selama 4 menit atau 100 putaran. Uji *floating* dengan cara: tablet dimasukkan dalam Beaker 100 mL yang berisi larutan HCl pH 1,2. *Floating lag time* merupakan waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung pada permukaan medium. *Floating time* total dihitung dari dimulainya tablet mengapung sampai tidak mengapung kembali atau tenggelam (Sreekanth *et al.*, 2010)

Uji disolusi menggunakan media disolusi HCl pH 1,2 yang ditambahkan 0,5% natrium lauril sulfat sebanyak 900 mL. Alat disolusi yang digunakan adalah tipe *paddle* dengan *sinkers*. Suhu medium diatur 37^o C dengan kecepatan pengadukan 50 rpm, *sampling* dilakukan selama 6 jam. Sampel diambil sebanyak 10,0 mL dan diganti dengan medium yang baru setiap pada waktu tertentu dan diukur absorbansinya dengan spektrofotometer pada bilangan gelombang 238 nm. Blanko menggunakan larutan medium HCl pH 1,2 yang ditambah 0,5% natrium lauril sulfat.

Analisis Hasil

Data dari parameter fisik tablet dan diolusi dianalisis dengan *software Design-Expert*. Penentuan formula optimum ditentukan berdasarkan *superimposed contour plot* dari parameter kekerasan, kerapuhan, *floating lag time* dan disolusi C₍₃₆₀₎.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sifat Alir Dan Kadar Lembab Granul

Hasil uji kelembaban granul terlihat tabel 2, bahwa nilai kelembaban pada keempat formula memenuhi syarat kelembaban granul yang baik, yaitu antara 2% hingga 4% (Lachman *et al.*, 1986). Nilai kecepatan alir yang diperoleh juga memenuhi

syarat yaitu lebih dari 10 gram granul mengalir setiap detiknya (Sulaiman, 2007; Siregar, 2008).

Sifat Fisik Tablet Kekerasan

Persamaan *factorial design* untuk kekerasan, sebagai berikut: **Y = 4,53+ 0,75 Xa - 1,13 Xb - 0,23 XaXb**. Asam sitrat merupakan komponen yang paling dominan mempengaruhi kekerasan tablet dengan nilai koefisien -1,13. Semakin besar proporsi asam sitrat maka kekerasan tablet akan semakin menurun karena sifat higroskopisitas yang dimiliki oleh asam sitrat. Sifat asam sitrat yang higroskopis menyebabkan tablet menjadi lembab terutama pada ruangan yang kadar lembabnya tinggi, sehingga kekerasan tablet menjadi turun. *Contour plot* hasil uji kekerasan dan kerapuhan tercantum pada gambar 1.

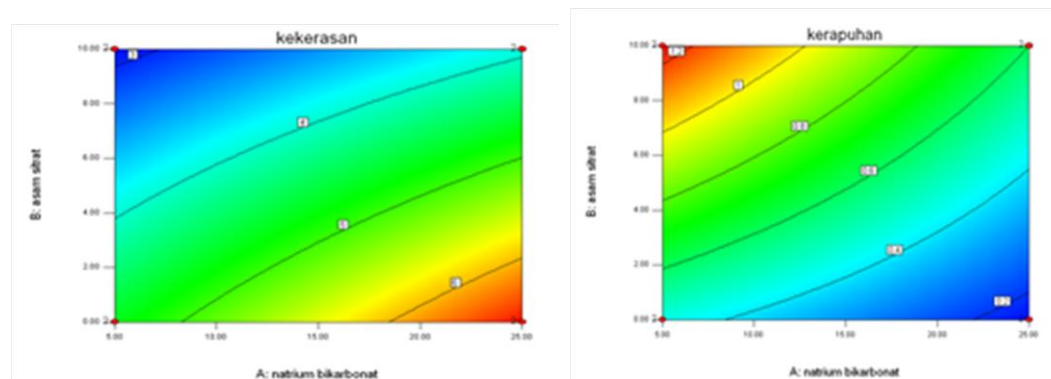
Dari *contour plot* kekerasan tablet terlihat bahwa semakin besar proporsi asam sitra maka semakin menurunkan kekerasan, sebaliknya semakin besar natrium karbonat semakin keras tablet tablet.

Kerapuhan

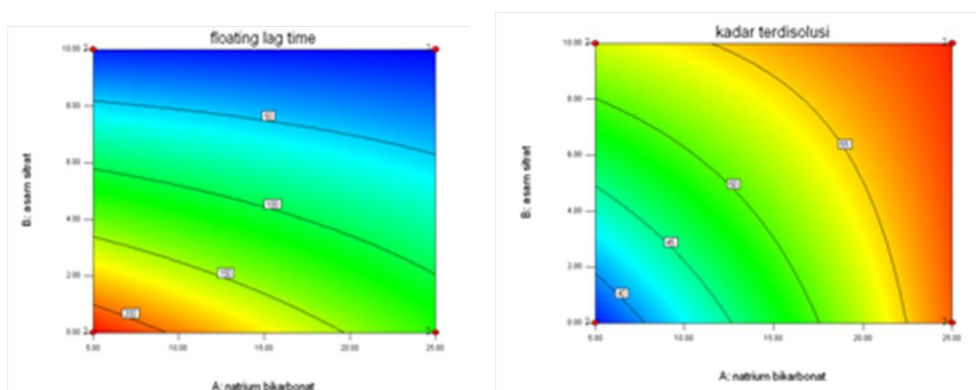
Besarnya efek yang ditimbulkan oleh natrium bikarbonat dan asam sitrat terhadap kerapuhan tablet mengikuti persamaan: **Y = 0,61- 0,24Xa +0,31Xb -0,090XaXb**. Kerapuhan tablet

Tabel 2. Hasil Pengujian Granul dan Tablet *Floating* Nifedipin

Jenis Uji	Formula			
	I	II	III	IV
Moisture Content (%)	2,88 ±0,096	3,20 ±0,160	2,93 ±0,096	3,30 ±0,08
Kecepatan alir (g/detik)	12,07±0,79	10,76±0,27	11,92±0,60	10,62±0,44
Bobot tablet (mg)	198,78±0,80	199,75±2,22	199,25±0,50	199,75±1,26
Kadar nifedipin (%)	100,33±0,6	102,55±2,57	101,80±1,05	102,22±0,15
Kekerasan (Kg)	4,68±0,06	6,64±0,11	2,88±0,09	3,91±0,09
Kerapuhan (%)	0,45±0,06	0,15±0,02	1,26±0,05	0,6±0,05
<i>Floating lag time</i> (menit)	3,68±0,06	2,07±0,09	0,204±0,01	0,1±0,01
<i>Total floating time</i> (jam)	> 24 jam	> 24jam	< 24 jam	> 24 jam
Disolusi C ₃₆₀ (%)	37,17±1,74	57,62±0.45	53,15±1.16	58,87±3.55



Gambar 1. Profil *Contour Plot* Kekerasan dan Kerapuhan Tablet



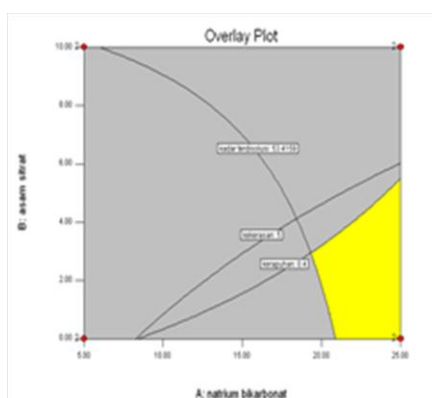
Gambar 2. Profil *Contour Plot Floating Lag Time* Kadar Terdissolusi

Tabel 3. Kinetika Pelepasan Nifedipin dari Tablet *Floating*

Model pelepasan	Parameter	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Orde nol	k	0,1122	0,1720	0,1629	0.1604
	R	0,9914	0,9948	0,9950	0.9851
Orde satu	k	0,0106	0,0063	0,0086	0,0050
	R	0,8300	0,9575	0,8734	0,9310
Higuchi	k	3,0359	4,6496	4,4382	4.4161
	R	0,9854	0,9878	0,9962	0.9962

Tabel 4. Parameter Optimasi Serta Pembobotan

Parameter optimasi	Nilai minimal	Nilai maksimal	Target	Bobot
Kekerasan (Kg)	5	9	Maksimal	4
Kerapuhan (%)	0,1	0,5	Miminal	3
<i>Floating lag time</i> (detik)	6	223,35	Minimal	5
Disolusi C ₃₆₀ (%)	55	60	57	5



Gambar 3. Grafik *Superimposed Contour Plot*

floating nifedipin akan semakin meningkat seiring dengan peningkatan proporsi asam sitrat karena pengaruh sifat higroskopisitas asam sitrat yang semakin besar. Hal tersebut akan menjadikan tablet lebih lembab dan mudah rusak oleh guncangan karena ikatan antar granul dalam tablet menjadi

semakin lemah sehingga tingkat kerapuhan tablet tinggi.

Floating Lag Time

Peningkatan natrium bikarbonat dan asam sitrat akan mempercepat pembentukan gas CO₂ sehingga *floating lag time* tablet akan semakin cepat,

sesuai persamaan untuk *floating lag time* yang diperoleh: $Y = 90,79 - 25,59 X_a - 81,60 X_b + 22,60 X_a X_b$. Konsentrasi asam sitrat memberikan pengaruh negatif dengan mempercepat *floating lag time* tablet karena asam sitrat berfungsi sebagai sumber asam yang mempengaruhi terbentuknya gas CO₂. Natrium bikarbonat juga meningkatkan *floating lag time* dikarenakan semakin banyak komponen natrium bikarbonat yang ada maka akan semakin besar kemampuan natrium bikarbonat untuk kontak dengan medium yang bersifat asam sehingga semakin cepat gas CO₂ terbentuk akibatnya akan meningkatkan *floating lag time*.

Disolusi

Peningkatan konsentrasi natrium bikarbonat dan asam sitrat akan meningkatkan konsentrasi obat yang terlepas. Natrium bikarbonat memberikan pengaruh yang lebih dominan dalam menentukan konsentrasi obat yang terlepas. Besarnya pengaruh natrium bikarbonat dan asam sitrat dapat dilihat dari persamaan yang diperoleh untuk parameter uji disolusi: $Y = 51,70 + 6,54 X_a + 4,31 X_b - 3,68 X_a X_b$.

Natrium bikarbonat memberikan pengaruh paling besar pada disolusi tablet nifedipin dengan sistem *floating* yang merupakan akibat peningkatan terbentuk dan terlepasnya gas CO₂. Keberadaan natrium bikarbonat sangat penting dalam pembentukan gas CO₂ dibandingkan dengan keberadaan asam sitrat dikarenakan natrium bikarbonat merupakan satu-satunya sumber basa.

Hubungan antara jumlah obat lepas dan waktu adalah linier bila pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks. Hubungan antara jumlah obat lepas dan akar waktu linier bila pelepasan obat dikontrol oleh difusi obat melewati matriks (Lapidus dan Lordi, 1968). Pelepasan obat pada formula I dan formula II mengikuti persamaan orde. Pada formula III dan formula IV pelepasan obat mengikuti persamaan Higuchi yang mana banyaknya obat yang terlepas versus akar waktu linier dengan mekanisme pelepasan dikontrol oleh difusi matriks. Berdasarkan tabel 3 terlihat bahwa mekanisme pelepasan tablet *floating* nifedipin dengan sistem *effervescent* dan matriks *carbopol* 934P dikontrol oleh kedua mekanisme yaitu erosi dan difusi matriks.

Formula Optimum

Penentuan formula optimum ditentukan berdasarkan *superimposed contour plot* dari parameter kekerasan, kerapuhan, *floating lag time* dan disolusi C₍₃₆₀₎ menggunakan *software Design-Expert*. Nilai parameter yang dioptimasi seperti terlihat pada tabel 4. Area formula optimum yang diperoleh dapat dilihat dari *superimposed* hasil penggabungan *contour plot* masing-masing parameter yang digunakan untuk optimasi (Gambar 5). Grafik *superimposed* yang diperoleh menunjukkan daerah yang memberikan

respon yang optimum sesuai dengan *goal* yang diinginkan.

Area optimum dapat berubah tergantung pada *goal* dari sifat tablet yang diinginkan. Gambar 5 menunjukkan area optimum pada rentang perbandingan natrium bikarbonat: 21-25% dan asam sitrat: 0-5% (daerah berwarna kuning). Daerah tersebut bila dibuat akan menghasilkan tablet seperti kriteria yang diharapkan (sesuai dengan kriteria/*goal* yang ditetapkan seperti pada tabel 4).

KESIMPULAN

Natrium bikarbonat meningkatkan kekerasan tablet dan disolusi (C₃₆₀) serta mempercepat *floating lag time*. Asam sitrat meningkatkan kerapuhan dan mempercepat *floating lag time*. Interaksi antara natrium bikarbonat dan asam sitrat menurunkan kekerasan, menurunkan konsentrasi terdisolusi (C₃₆₀) meningkatkan *floating lag time*. Formula optimum tablet nifedipin dengan sistem *floating* adalah formula dengan komposisi natrium bikarbonat 21-25% dan asam sitrat 0-5%.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L.V., Popovich, N.G., and Ansel, H.C., 2011, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Ninth edition, lippincott Williams & Wilkins, New York.
- Armstrong, N.A., James, K.C. 1996., *Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation*. London: Taylor & Francis Ltd
- Khaled, A., Mahmoud, Y., Jozef, J., Ahmad, Y. 2011. Floating and Sustained-Release Characteristic of Effervescent Tablet Prepared with a Mixed Matrix of Eudragit E P., *J Chem Pharm Bull* 2011;59(2):155-60
- Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kanig, J.L. 1986. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Diterjemahkan oleh Siti, S., Universitas Indonesia Press, Jakarta
- Lapidus, H. and Lordi, N.G., 1968, Drug Release from Compressed-Hydrophylic Matrices, *J. Pharm Sci.*, **57** (8): 1292-1301
- Pratiwi, M., Hadisoewignyo, L., 2010. Optimasi formulasi tablet lepas lambat kaptopril menggunakan metode design faktorial. *Majalah Farmasi Indonesia*, 21(4), 285 – 295.
- Siregar, C. J .P. 2008. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta
- Sreekanth, S.K., Palanichamy, S., Sekharan Jakarta, T.R., and Thiruphati, A.T. 2010. Formulation and Evaluation Studies of Floating Matrix Tablets of Nifedipine, *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 1(2), 281-301
- Sulaiman, T. N. S. 2007, *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*, Pustaka Laboratorium

Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
Sulaiman, T. N. S., Fudholi, A., Nugroho, A. K.,
2011., Optimasi formula sediaan

gastroretentive ranitidin HCl dengan sistem
floating, *Majalah Farmasi Indonesia*, Vol. 22
(2), 106 – 114