

# OPTIMASI FORMULASI TABLET *SUSTAINED-RELEASE* NIFEDIPIN KOMBINASI NATRIUM ALGINAT DAN HPMC K15M SEBAGAI MATRIKS MUKOADHESIF SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN*

## OPTIMIZATION OF FORMULATION TABLET NIFEDIPINE *SUSTAINED-RELEASE* COMBINATION SODIUM ALGINATE AND HPMC K15M AS MUCOADHESIVE POLYMERS WITH *SIMPLEX LATTICE DESIGN*

Rizqi Fitria Yanuar <sup>1\*</sup>, T.N. Saifullah. S<sup>2</sup>, Ilham kuncahyo <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta,

<sup>2</sup>Fakultas farmasi, Universitas Gadjah Mada

\*Korespondensi : [rizqifitriyanuar@yahoo.co.id](mailto:rizqifitriyanuar@yahoo.co.id) / ilham [kuncahyo@yahoo.com](mailto:kuncahyo@yahoo.com)

---

### ABSTRAK

Nifedipin digunakan untuk obat angina dan hipertensi dengan waktu paruh yang singkat (2-4 jam) dan terabsorpsi baik di lambung sehingga cocok dibuat sediaan tertahan di lambung dengan sistem mukoadhesif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dan interaksi Na alginat dan HPMC K15 M terhadap sifat fisik dan pelepasan obat serta menentukan proporsi optimum kombinasi Na alginat dan HPMC K15M sebagai polimer bioadhesif. Pembuatan tablet menggunakan metode granulasi kering dengan perbandingan berbagai perbandingan Na alginat (A) dan HPMC K15M (B) dengan model *simplex lattice design*. F1 (100% A), F2 (75% A : 25% B), F3 (50% A : 50% B), F4 (25% A : 75% B), dan F5 (100% B). Setiap tablet mengandung 20 mg nifedipin dengan bobot total 250 mg dan dilakukan uji sifat fisik granul dan tablet serta uji disolusi. Waktu alir, kekerasan, daya mukoadhesif, dan DE<sub>360</sub> sebagai parameter formula optimum yang diolah dengan *software Design Expert* versi 8.0. Hasil penelitian untuk waktu alir dari interaksi antara Na alginat dan HPMC K15M dapat meningkatkan waktu alir, menurunkan kekerasan, meningkatkan daya mukoadhesif, dan peningkatan pelepasan obat. Proporsi formula optimum diperoleh pada Na alginate 10,00 – 33,75 mg dan HPMC K15M 36,25 – 60,00 mg. Hasil disolusi menunjukkan bahwa kombinasi dari Na alginat dan HPMC K15M dapat meningkatkan obat terlepas. kinetika pelepasan obat mengikuti orde nol dengan model pelepasan higuchi. Verifikasi formula optimum didapat pada daerah 21 mg Na alginat dan 49 mg HPMC K15M menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara data prediksi dengan percobaan pada parameter optimum yang digunakan.

**Kata kunci:** Nifedipin, HPMC K15M, Na alginat, Mukoadhesif.

### ABSTRACT

*Nifedipine used for angina and hypertension drug with a short half-life (2-4 hours) and good absorbed at the hull making it suitable was made dosage retained at the hull with a mucoadhesive system. This study aims to know the effect of and interaction of Na alginate and HPMC K15 M on the physical properties and drug release as well as determining optimum combination of the proportion of Na alginate and HPMC K15M as bioadhesive polymer. The manufacture tablets use a dry granulation method with a comparison of the various ratio Na alginate (A) and HPMC K15M (B) with a model simplex lattice design. F1 (100% A), F2 (75% A: 25% B), F3 (50% A: 50% B), F4 (25% A: 75% B), and F5 (100% B). Each tablet contains 20 mg nifedipine with a total*

weight of 250 mg and tested physical properties of granules and tablets as well as the dissolution test. The flow time, hardness, power of mucoadhesive, and DE360 as a parameter of optimum formula are processed with Design Expert software version 8.0. The results of the research to the time flow of interactions between Na alginate and HPMC K15M can improve the flow time, reduce the hardness, increase the mucoadhesive, and improved of drug release. The proportion of the optimum formula Na alginate obtained at 10.00 to 33.75 mg and HPMC K15M 36.25 to 60.00 mg. Dissolution of results showed that combination from Na alginate and HPMC K15M can be improve drug release. The kinetics of drug release followed zero order release Higuchi model. Verification of the optimum formula obtained on the 21 mg of Na alginate and HPMC K15M 49 mg showed no significant differences between the data predicted by the experiments on the optimum parameters are used.

**Key word:** Nifedipine, HPMC K15M, and alginat, Mukoadhesive.

## PENDAHULUAN

Nifedipin digunakan untuk obat angina dan hipertensi pada golongan *calcium channel blocker*. Nifedipin memiliki waktu paruh 2-4 jam, dosis yang biasa diberikan sebanyak 10-30 mg. Nifedipin terabsorpsi baik di lambung (Sweetman 2002) sehingga nifedipin dapat dibuat tablet *sustained release*. (*Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Microspheres of nifedipin*, Radha *et al.*).

*Sustained release* dirancang agar melepaskan zat aktif secara perlahan-lahan dengan waktu diperpanjang. Mukoadhesif adalah sistem obat dapat menempel dan melekat pada mukosa lambung menggunakan polimer larut air sehingga terjadi basorpsi (Bahaudin *et al.* 2010). *Sustained release* yang digunakan dalam pembuatan tablet nifedipin mukoadhesif adalah *sustained release* dengan pendekatan *gastroretentive drug delivery system* yaitu pelepasan zat aktif di lambung berbasis polimer bioadhesif.

### Floating System

Sistem *floating* mempunyai *bulk density* yang rendah dari cairan lambung sehingga obat dapat mengapung di permukaan cairan lambung tanpa dipengaruhi oleh laju pengosongan lambung pada jangka waktu yang lama sehingga tablet dapat mengapung pada permukaan cairan lambung secara perlahan dalam jangka waktu yang lebih lama (Moes 2003). *Floating system* dikelompokkan menjadi dua sistem: *Effervescent* dan *Non effervescent*.

### Effervescent

Sistem *effervescent* menggunakan polimer yang dapat mengapung dan bersifat *swellable* (Garg and Sharman 2003). Matriks dapat membentuk suatu gel saat kontak dengan cairan lambung dan adanya gas yang dihasilkan dari sistem *effervescent*. Gas terperangkap di dalam gel mengakibatkan tablet dapat mengapung dan meningkatkan pergerakan sehingga tablet dapat dipertahankan daya mengapungnya (Sulaiman *et al.* 2007).

### Non effervescent

*Non effervescent* sediaan dibuat dengan mencampurkan obat dengan gel yang bersifat hidrokoloid diharapkan sediaan akan mengembang

saat kontak dengan cairan lambung (Garg and Gupta 2003).

### Mukoadhesif

Mukoadhesif digunakan untuk menghantarkan obat pada targetnya dengan meningkatkan penyerapan obat di mukosa lambung dengan cara menempel atau melekat menggunakan polimer yang dapat melekat dengan memperpanjang waktu tinggal obat didalam lambung. Sistem mukoadhesif menggunakan polimer larut air untuk menunjukkan sifat dari adhesifnya saat terjadi hidrasi yang kemudian akan menghantarkan obat ke tempat sasaran yang diinginkan dengan waktu melekat yang lebih lama (Bansal *et al.* 2003).

### Swelling System

Swelling suatu sistem terjadinya tablet yang membengkak jika kontak dengan cairan lambung. Polimer yang digunakan adalah polimer yang dapat mempertahankan sediaan untuk tetap di lambung dengan jangka waktu yang lama dan melepaskan obat secara perlahan tanpa mempengaruhi sediaan (Bansal *et al.*, 2003).

## METODELOGI

### Bahan

Nifedipin *Micronized* ( Dextra Medica), PVP, HPMC K15M (Colorcon), Avicel PH 101, Natrium lauryl sulfat, Na alginat, Mg stearat, PVP, aquadestila(CV. Agung jaya) dan metanol (CV. Agung jaya).

### Alat

Spektrometri UV-Vis (Hitachi 2000), timbangan listrik (Ohaus 2000), pH meter (Hana Instrument), *friabilator*(Erweka Gmb-Htype TA), mesin tablet (single punch), *hardness tester*(stokes skala 1-15 kg), mortir dan stamper, ayakan mesh 18 dan 30, *dissolution tester*.

### Pembuatan Tablet Lepas Lambat Mukoadhesive

Nifedipin dicampur dengan kombinasi matriks natrium alginat dan HPMC K15M yang sesuai pada masing-masing proporsi yang telah

Tabel I. Formula Tablet Mukoadhesif Nifedipin

Bahan	F1(100:0)	F2 (75:25)	F3 (50:50)	F4 (25:75)	F5 (0:100)
Nifedipin	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Na alginat	25,00	33,75	27,50	18,75	10,00
HPMC K 15	45,00	36,25	42,50	51,25	60,00
Avicel PH 101	145,00	145,00	145,00	145,00	145,00
PVP	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50
Mg stearat	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Bobot tablet	250,00	250,00	250,00	250,00	250,00

ditentukan ditambahkan dengan avicel PH 101 hingga homogen dengan menggunakan *tumbler* dengan putaran 25 rpm selama 16 menit. Campuran serbuk dipadatkan menjadi massa yang jumlahnya besar (*slug*) setelah itu dihancurkan hingga membentuk granul berukuran kecil. Hasil penghancuran diayak dengan ayakan pada mesh no.18 kemudian hasil ayakan granul ditambahkan magnesium stearat selanjutnya granul dikempa dengan kekerasan 12-14 kg .

#### Uji Waktu Alir

Granul sebanyak 100 gram, dituang kedalam corong pengukur bagian bawahnya ditutup. Penutup corong dibuka dibiarkan semua granul didalam corong keluar semua catat waktu dari semua garnul yang diperlukan untuk keluar dari corong dengan menggunakan stopwatch.

#### Uji Kelembaban

Sebanyak 2gram, granul dimasukkan ke alat moisture balance sampai alat selesai beroperasi hingga menunjukkan % angka konstan. Persentase angka yang muncul adalah nilai kandungan lembab dari granul.

#### Uji Kekerasan

Tablet diletakkan dengan posisi tegak lurus pada alat hardness tester pengaturan skala kekerasannya dimulai dengan posisi nol. Tekan pengukit hingga retak atau tablet hancur kemudian catat skala kekerasannya (kg).

#### Uji Kerapuhan

Sebanyak 20 tablet dibebaskan dari debu dan ditimbang dengan neraca analitik secara seksama. Tablet dimasukkan kedalam friabilator selama 4 meni. Tablet dikeluarkan dibebaskan dari debu kemudian ditimbang kembali.

#### Uji Mukoadhesif

Pengujian dilakukan dengan memodifikasi timbangan. Potong lambung kelinci dan tempatkan di beaker glass berisi larutan isotonis. Lambung kelinci dipotong  $\pm 5$ cm dan dijepit pada peyangga

bawah sedangkan tablet ditahan pada peyangga atas. Kemudian letakkan anak timbang dari mulai 5 g, 10 g, 15 g, kemudian 20g pada papan kanan untuk mengukur besar beban yang dibutuhkan agar tablet lepas dari mukosa. Menurunkam secara perlahan peyangga tablet hingga menyentuh mukosa dan biarkan kontak selama 15 menit diikuti dengan memberikan beban hingga tablet lepas pada mukosa lambung.

#### Uji Disolusi

Tablet dimasukkan kedalam chamber disolusi tester dengan menggunakan media larutan natrium lauril sulfat 0,5% pada pH 1,2 sebanyak 900 mL dengan kecepatan pengadukan 100 rpm pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Pengujian dilakukan selama 8 jam dengan mengambil sampel sebanyak 10 mL pada interval waktu menit ke 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 360 dan 480. Pembacaan absorbansi sampel menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 238,4 nm. Hasil dari absorbansi yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan kurva baku.

#### Simplex Lattice Design

Penentuan formula optimum tablet lepas lambat nifedipin dengan memperhatikan sifat fisik serbuk dan tablet yang dihasilkan. Sifat-sifat tersebut digunakan sebagai parameter pada penentuan formula optimum. Pengujian waktu alir granul, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan kecepatan disolusi dimasukkan dalam persamaan *simplex lattice design*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

#### Hasil Uji Waktu Alir

Waktu alir adalah waktu yang dibutuhkan sejumlah granul untuk mengalir melewati sebuah corong. Waktu alir yang baik kurang dari 10 detik untuk 100 gram granul (Siregar dan Wikarsa 2010).

Hasil pemeriksaan waktu alir dapat dilihat pada Tabel 1 penambahan Na alginat pada proporsi tertentu dapat mempengaruhi sifat alir granul menjadi lebih lama karena sifat dari Na alginat yang

Tabel I. Hasil Uji Sifat Fisik Granul Tablet Mukoadhesif Nifedipin

Pemeriksaan	Formula				
	F1	F2	F3	F4	F5
Waktu alir (gram/detik)	9,33±0,00	9,44±0,00	11,26±0,00	10,67±0,00	8,17±0,00
Kelembaban (%)	5,33±1,05	4,67±0,29	5,30±1,08	5,17±1,15	5,53±0,45

keterangan:

F1: 100% Na alginat: 0% HPMC K15M

F2: 75% Na alginat: 25% HPMC K15M

F3: 50% Na alginat: 50% HPMC K15M

F4: 25% Na alginat: 75% HPMC K15M

F5: 0% Na alginat: 100% HPMC K15M

higroskopis sehingga ada granul yang menempel pada dinding corong, waktu alir yang dibutuhkan oleh granul untuk keluar dari dalam corong membutuhkan waktu yang lama.

#### Hasil Uji Kelembaban

Kelembaban pada granul dapat mempengaruhi waktu alir granul, kelembaban yang tinggi dapat mempengaruhi kemampuan dikempa karena menyebabkan masa granul dapat menempel pada *die* atau *punch* saat dilakukan pengempaan.

Hasil pemeriksaan kandungan lembab granul dapat terlihat pada Tabel 1. Hasil pemeriksaan menunjukkan kandungan lembab granul ke lima formula proporsi HPMC K15M yang banyak dapat mempengaruhi persen kelembaban karena sifat HPMC K15M yang dapat menyerap kelembaban dari udara (Rowe *et al.* 2009).

#### Hasil Uji Kekerasan

Uji kekerasan dilakukan untuk mengetahui gambaran tentang ketahanan tablet untuk dapat bertahan dari berbagai guncangan mekanik saat pembuatan, pengepakan, dan pendistribusian, semakin besar nilai kekerasannya semakin besar kemampuan untuk bertahan.

#### Hasil Uji Kerapuhan

Kerapuhan merupakan parameter yang baik untuk mengetahui ketahanan tablet selama proses pengemasan dan distribusi kerapuhan di uji untuk mengetahui tablet yang dibuat memiliki kerapuhan kurang dari 1% (Lachman *et al.* 1994). Kerapuhan yang kecil menunjukkan tablet tidak mudah rapuh karena tablet yang rapuh akan terkikis atau menyerpih bahkan bisa mengalami pengikisan saat pengemasan dan guncangan saat distribusi. Hasil uji kerapuhan yang telah dilakukan diperoleh Tabel ... Peningkatan proporsi HPMC K15M dapat meningkatkan kepadatan massa sehingga kerapuhannya kecil karena HPMC K15M memiliki *density bulk* yang besar dari Na alginat (Rowe *et al.*, 2009). Hasil dari Tabel 5 menunjukkan untuk kelima formula memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 1%.

#### Hasil Uji Mukoadhesif

Daya mukoadhesif dilakukan untuk mengetahui bahwa tablet yang dibuat memiliki sifat menempel yang baik pada mukosa lambung, pengujian dilakukan dengan memberikan beban berat sebesar 20 gram. Hasil dari uji daya mukoadhesif yang dilakukan dapat dilihat Tabel..HPMC K15M yang semakin banyak digunakan maka kekuatan daya mukoadhesif semakin menurun sedangkan semakin banyak Na alginat maka menunjukkan kekuatan mukoadhesif yang besar. Hasil menggunakan pendekatan *simplex lattice design* untuk mendapatkan daya mukoadhesif pada formula optimum.

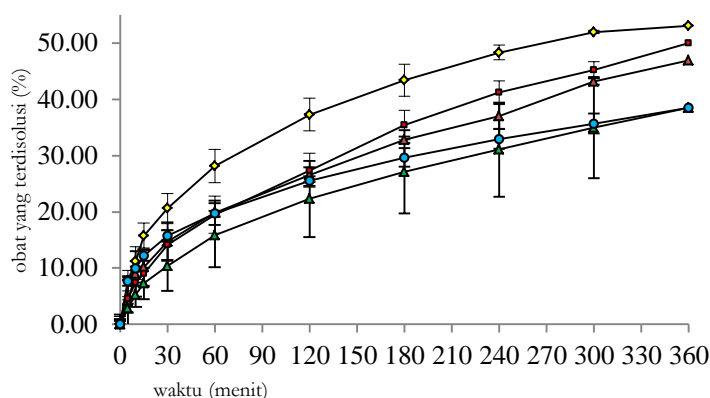
#### Hasil Uji Disolusi

Pelepasan tablet untuk ke lima formula memiliki pola pelepasan yang sama. Peningkatan HPMC K15 dapat menurunkan jumlah pelepasan obat yang dilepaskan. Salah satu metode yang digunakan untuk membandingkan hasil uji disolusi adalah *disolusi efficiency*(DE), nilai DE sebanding dengan jumlah obat yang dilepaskan.

Profil disolusi dapat di gambarkan pada DE<sub>360</sub>. Nilai DE<sub>360</sub> yang rendah menunjukkan profil pelepasan yang lambat. DE<sub>360</sub> dengan mengplotkan perbandingan antara daerah di bawah kurva disolusi/AUC (*Area Under Curve*) dengan luas total persentase dari jumlah obat total yang terdisolusi hingga 360 menit. Penggunaan metode DE<sub>360</sub> untuk mewakili profil disolusi dari semua titik-titik secara keseluruhan. Hasil DE<sub>360</sub> menggunakan pendekatan *simplex lattice design* untuk DE<sub>360</sub> pada formula optimum. Profil pelepasan DE<sub>360</sub> untuk mewakili % obat yang terdisolusi dapat dilihat pada Gambar 1. Profil disolusi adalah Gambaran pelepasan zat aktif dari sediaan obat. Profil disolusi pada sediaan tablet mukoadhesif nifedipin dengan memplotkan kurva antara waktu dengan jumlah obat yang terdisolusi (%).

#### Hasil Uji Kinetika Pelepasan

Mekanisme pelepasan ditentukan menggunakan nilai eksponensial (*n*) dari persamaan *Korsmeyer-Peppas* untuk kinetika orde nol nya



Gambar 1. Profil Disolusi Tablet Mukoadhesif Nifedipin ( F1 ▲, F2 ■, F3 ▲, F4 ◆, dan F5 ● )

Tabel II. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet Mukoadhesif Nifedipin

Sifat Fisik Tablet	Formula				
	F1	F2	F3	F4	F5
Kekerasan (kg)	13,50±0,00	13,40±0,06	13,30±0,29	12,20±0,00	12,67±0,21
Kerapuhan (%)	0,14±0,02	0,14±0,02	0,16±0,01	0,14±0,04	0,15±0,03
Kandungan (%)	99,25±2,53	97,71±1,63	100,94±2,17	98,52±2,66	99,83±3,35
Penetapan kadar (%)	92,42±0,17	97,01±1,07	94,14±1,59	92,53±0,19	91,76±0,16
DE <sub>360</sub> (%)	30,74±1,56	32,77±2,46	25,40±6,28	37,56±2,29	27,87±0,77
Mukoadhesif (detik)	12,31±0,04	15,25±0,05	20,24±0,10	10,14±0,07	8,17±0,12

menggunakan nilai koefisien korelasi ( $r$ ) yaitu fungsi dari waktu dengan jumlah obat yang terlarut sedangkan untuk model higuchi menggunakan persamaan antara akar waktu dengan jumlah obat yang terlarut untuk nilai ( $r$ ) atau koefisien korelasi dipilih nilai yang mendekati 1. Hasil pengamatan untuk tablet mukoadhesif nifedipin dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3 menunjukkan kinetika dan pelepasan tablet mukoadhesif nifedipin yang dominan mengikuti model higuchi dengan nilai koefisien korelasi ( $r$ ) yang paling tinggi. Model pelepasan Higuchi menjelaskan pelepasan obat melalui matrik yang berpori, yang diatur oleh proses difusi fickian mekanisme pelepasan obat dijelaskan dengan persamaan kosmeyer peppas berdasarkan nilai eksponensial difusi  $n$  ditunjukkan oleh Tabel 5 nilai eksponensial antara 0,45-0,89 sehingga mekanisme pelepasan dikontrol oleh kombinasi difusi dan erosi. Nifedipin merupakan obat yang sukar larut mekanisme pelepasan dengan erosi lebih dominan dibandingkan difusi.

#### Hasil Uji Swelling Index

*Swelling index* dilakukan untuk melihat sediaan tablet mukoadhesif nifedipin dengan

kombinasi Na alginat dan HPMC K15M dapat memberikan respon peningkatan terhadap tablet saat mengembang. Hasil dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4 menunjukkan adanya peningkatan untuk ke lima formula dengan waktu pengukuran 30 menit selama 2 jam dapat disimpulkan untuk uji *swelling index* tablet mukoadhesif nifedipin kombinasi Na alginat dan HPMC K15M bahwa semakin banyak HPMC K15M yang digunakan maka daya mengembangnya semakin besar. HPMC K15M akan mengembang dengan membentuk lapisan gel yang kental ketika kontak langsung dengan media dikarenakan adanya hidrasi dan peregangannya rantai (Bahaudi *et al.*, 2010).

#### Hasil Simplex Lattice Design Waktu alir

Hasil persamaan pada Tabel 5 menunjukkan adanya peningkatan waktu alir oleh dua komponen kombinasi matriks tersebut. Peningkatan waktu alir terjadi karena sifat Na alginat yang higroskopis oleh udara (Bahaudin *et al.* 2010) sedangkan HPMC K15M memiliki tingkatan higroskopis yang rendah sehingga dengan penambahan HPMC K15M dapat memperbaiki waktu alir granul. Profil waktu alir dapat dilihat pada Gambar 2.

Tabel III. Kinetika dan Pelepasan Tablet Mukoadhesif Nifedipin

Formula	Orde nol	Orde satu	<i>Higuchi</i>	<i>Korsmeyer-Peppas</i>	<i>n</i>	Kinetika pelepasan dominan	Mekanisme pelepasan dominan
	R	R	R	R			
F1	0,979	0,974	0,998	0,990	0,512	( <i>Higuchi</i> )	Difusi dan erosi
F2	0,981	0,895	0,999	0,999	0,5464	( <i>Higuchi</i> )	Difusi dan erosi
F3	0,976	0,873	0,999	0,995	0,575	( <i>Higuchi</i> )	Difusi dan erosi
F4	0,966	0,875	0,997	0,996	0,493	( <i>Higuchi</i> )	Difusi dan erosi
F5	0,970	0,885	0,998	0,973	0,481	( <i>Higuchi</i> )	Difusi dan erosi

Tabel IV. *Swelling Index* untuk Ke Lima Formula dalam Waktu 30 Menit Selama 2 Jam

Waktu (menit)	Formula				
	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)
30	84,64±2,90	75,09±8,87	80,55±6,27	86,39±12,50	89,82±7,43
60	85,92±0,00	83,20±14,76	83,11±14,75	92,03±11,77	91,92±17,73
90	86,63±4,99	87,13±3,17	87,03±3,17	94,26±13,24	96,30±10,91
120	88,13±11,16	87,90±10,95	87,81±10,81	101,78±12,34	99,98±16,28

Tabel V. Hasil Optimasi Formula Waktu Alir untuk Tablet Mukoadhesif Nifedipin

Pemeriksaan	<i>Fit-summary</i>		Persamaan <i>simplex lattice design</i>
	<i>r-squared</i>	Model	
waktu alir	0,9691	<i>Quartic</i>	$y=8,17(A)+9,42(B)+9,16(AB)-5,89AB(A-B)-15,54AB(A-B)^2$

keterangan :

A : Na alginate (bagian)

B : HPMC K15M (bagian)

### Kekerasan

Hasil dari kelima formula dapat dilihat pada Tabel 6 menunjukkan HPMC K15M dengan konsentrasi yang tinggi dapat meningkatkan kekerasan yang diinginkan untuk tablet mukoadhesif nifedipin kekerasan yang dihasilkan akan mempengaruhi pelepasan obat semakin tinggi kekerasannya maka akan menurunkan jumlah obat yang dilepaskan. Profil kekerasan dapat dilihat pada Gambar 3.

### Mukoadhesif

Hasil dari persamaan pada Tabel 6 menunjukkan interaksi kedua campuran antara keduanya dapat meningkatkan mukoadhesif Na alginate dengan konsentrasi yang tinggi dapat meningkatkan kekuatan mukoadhesifnya sehingga penempelan dilambungkan semakin lama dibandingkan dengan HPMC K15M yang lebih banyak memiliki daya mukoadhesif yang sedikit. Na alginate memiliki sifat yang lebih dominan sebagai matriks untuk

menempel karena sifat dari Na alginate yang memiliki tegangan permukaan (31,5 mN/m) yang lebih rendah dari musin (38 mN/m) sehingga dapat menyebar dan melekat dengan baik. Profil mukoadhesif dapat dilihat pada Gambar 4.

### Disolusi Efficacy

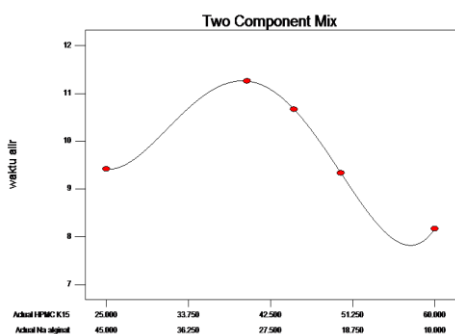
Hasil dari persamaan pada Tabel 6 menunjukkan adanya peningkatan pada  $DE_{360}$ . Interaksi kedua campuran antara keduanya dapat mengontrol pelepasan dikarenakan adanya peningkatan oleh HPMC K15M.

HPMC K15M yang semakin banyak maka jumlah obat yang terlepas semakin sedikit, peningkatan proporsi Na alginate meningkatkan jumlah obat yang dilepaskan interaksi keduanya dapat meningkatkan jumlah obat yang terlepas. Bentuk profil disolusi tablet mukoadhesif nifedipin pada Gambar 5.

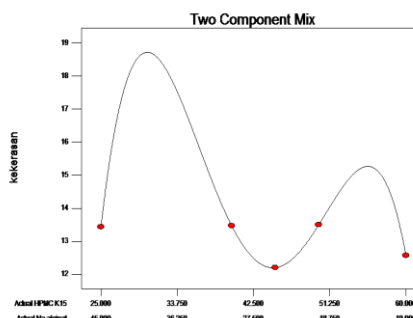
Tabel VI. Persamaan Simplex Lattice Design Tablet Mukoadhesif Nifedipin

Pemeriksaan	Fit- summary		Persamaan <i>simplex lattice design</i>
	r-squared	Model	
Kekerasan (kg)	0,9691	Quartic	$y = 12,57(A)+13,43(B)-2,06(AB)-16,33AB+67,62AB(A-B)^2$
Mukoadhesif (%)	0,9994	Quartic	$y = 8,17(A)+15,25(B)+7,75(AB)-129,89AB(A-B)+317,38AB(A-B)^2$
DE <sub>360</sub> (%)	0,6027	Quartic	$y = 27,87(A)+32,86(B)+14,58(A)(B)+186,35AB(A-B)-474,84AB(A-B)^2$

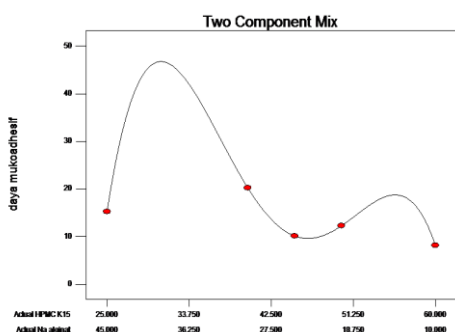
keterangan :  
 A :Na alginat (bagian)  
 B : HPMC K15M (bagian)



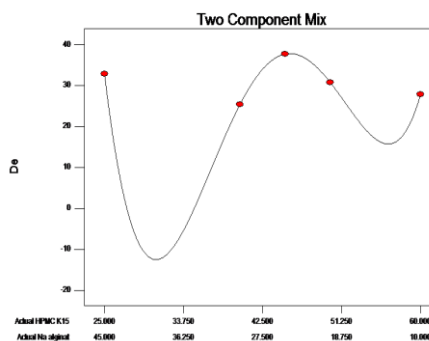
Gambar 2. Profil waktu alir oleh SLD



Gambar 3. Profil kekerasan oleh SLD



Gambar 4. Profil mukoadhesive oleh SLD



Gambar 5. Profil DE 360 oleh SLD

Tabel VII. Hasil One Sample T-Test Tablet Mukoadhesif Nifedipin

Parameter	Persyaratan	Hasil formula optimum	Hasil <i>one sampel t-test</i> (Asmy.sig-2tailed)
Waktu alir (detik)	9,49	9,47±0,06	0,556*
Kekerasan (Kg)	13,30	13,23±0,29	0,739*
Mukoadhesif (detik)	10,77	9,96±0,58	0,138*
DE 360 (%)	32,13	33,03±0,55	0,105*

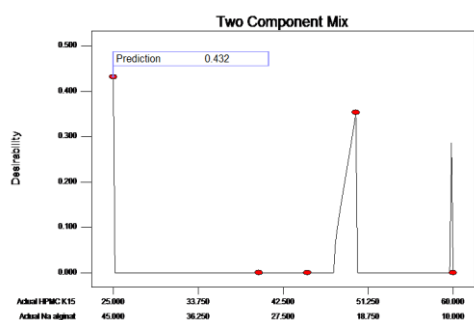
Keterangan :  
 \* : tidak berbeda bermakna antara data prediksi dan data hasil percobaan (sig > 0,05)

**Hasil Uji Verifikasi Formula**

Formula optimum yang dibuat dilakukan verifikasi formula dengan dibandingkan dengan prediksi pada hasil dari Design Expert versi 8.0. Hasil pemeriksaan sifat fisik granul dan tablet

formula optimum dapat dilihat pada Tabel 7. Data formula optimum yang sudah jadi diuji dengan ke empat parameter optimum yang telah dilakukan SPSS. Hasil dari pembacaan Kolmogorv-Smirnov untuk ke empat parameter dari formula optimum yang di





Gambar 6. Desirability Formula Optimum

uji menunjukkan data sig lebih dari 0,05 artinya data terdistribusi normal sehingga dapat dilanjutkan ke uji *one sample t-test*.

Data formula optimum yang sudah jadi diuji dengan ke empat parameter optimum yang telah dilakukan *SPSS*. Hasil dari pembacaan *Kolmogorv-Smirnov* untuk ke empat parameter dari formula optimum yang di uji menunjukkan data sig lebih dari 0,05 artinya data terdistribusi normal sehingga dapat dilanjutkan ke uji *one sample t-test*.

Hasil dari pembacaan uji *t-test* untuk waktu alir didapat sig 0,556; kekerasan 0,739; daya mukoadhesif 0,138; dan  $DE_{360}$  0,105 artinya dari ke empat data yang diperoleh sebagai parameter untuk formula optimum 49 mg HPMC K15M : 21 mg Na alginat tidak menunjukkan perbedaan makna dengan hasil prediksi *Design Expert versi 8.0* pada F2 36,25 mg HPMC K15M : 33,75 mg Na alginat.

## KESIMPULAN

Tablet lepas lambat nifedipin dengan sistem mukoadhesif dapat dibuat dengan menggunakan matriks Na alginat dan HPMC K15M. Profil pelepasan tablet mukoadhesif nifedipin berbentuk linier waktu dan akar waktu pada pelepasan kinetiknya dengan mengikuti orde nol untuk mekanisme pelepasan kombinasinya terjadi erosi dan difusi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm 611 dan 1000.
- Ahuja, A.; Khar, R. K.; Alli, J. 1997. *Mucoadhesive drug delivery systems*. Drug Dev. Ind. Pharm., Vol. 23, n. 5, Hlm 489-515.
- Ansel, H. C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi empat. Universitas Indonesia Press. Jakarta. Hlm 269-271.
- Anshory H., Syukri Y., dan Malasari Y., 2007. Formulasi tablet effervescent dari ekstrak ginseng jawa (*Tilinum paniculatum*) dengan Variasi Kadar Pemanis

Aspartam. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. Vol 4 No.1.

- B.A. Agus. Dkk. 2012. *Makalah Eksipien Dalam Sediaan Farmasi Polimer Mukoadhesif*. Fakultas Farmasi Universitas Indonesia. Depok. Hlm 1-62.
- Banker, G.S., and Rhodes, Ch.T. 1990. *Modern Pharmaceutics*. Second Edition. Revised and Expanded. Marcel Dekker, Inc. Hlm 635.
- Chien, Y.W. 1992. *Novel Drug Delivery System*. Second Edition. Revised and Expanded. Marcel Dekker. Hlm 1.
- Chien Y.W. *Novel Drug Delivery Systems*. Second edition. Revised and expanded. Marcel dekker Inc. 2006. 139-140.
- Carvalho Chiva Flavina, Bruschi.L.M, Evangelista.C.R, Germiao Daflon. M.P.2010. *Mucoadhesive drug delivery systems*. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol.46, n.1, Hlm 1-18.
- G.V.Radha., N. Lakshmi Sravanthi., P. Swetha., Y. Sravani., K. Praveen Kumar. 2012. *Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Microspheres of Nifedipine*. Gitam Institute of Pharmacy, Rushikonda, Visakhapatnam, India. hal 1. <http://www.ipsionline.com>. (diunduh 15 juni 2014)
- Garg R, Gupta GD. *Progress in control gastroretentive delivery systems*. Trop. J Pharm Res 2008; 7 (3) : 66-1055.
- Higuchi, T., 1963, *Mechanism of Sustained-Action Medication, Theoretical Analysis of Release of Solid Drugs Dispersed in solid Matrices*, *J.Pharm.Sci.*, Vol.52, No.12, 1145-1149.
- Kurniawan, D.W., Sulaiman, T.N.S. 2009. *Teknologi Sediaan Farmasi*. Edisi 1. Yogyakarta. Hlm 92.
- Kosmeyer R.W., Gurny R., Doelker E., Buri P., Peppas N.A. 1983. *Mechanism of Solute Release from Porous Hydrophilic Polymers*. *int. J.Pharm.* 15:25-35
- Lachman L., Lieberman H.A., Kaning J.L. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri* diterjemahkan oleh Suyatni S. Edisi II. UI Press. Jakarta. Hlm 934-935.
- L. Prabakaran and M. Vishalini. 2010. *Hydrophilic Polimers Matrix Systems of Nifedipine Sustained Release matrix tablets: Formulation optimization by Response Surface Method (Box-Behnken Technique)*. India. *Der Pharmacia Sinica* 1:147-165.
- Lee, J.W.; Park, J.H.; Robinson, J.R. 2000. *Bioadhesive-Based Dosage Forms: The second Generation of bioadhesives*. *J. Control. Release*, Vol.65, n. 1, Hlm 850-866.



- Lordi, N.G., 1970. *Sustained release dosage form* in: Lachman, (Ed.) *The Theory and Practice of industrial Pharmacy*, Lea and Febrieger. Philadelphia. Hlm 430-456.
- Martindale. 2002. *The complete drug reference*. Thirty third edition. Pharmaceutucal Press. lambeth high, London. Hlm 940-941
- Mathiowitz, E.; Chickering, D.E.; Lehr, C.M.(Eds.).1999. Bioadhesive drug delivery systems: fundamentals, novel approaches, and development. *Drug and the Pharmaceutical Science*. NewYork: Marcel Dekker. Hlm 696.
- M.A. Kalam., M. Humayun., N. Parez., S. Yadav., A. Garg., S. Amin., Y. Sultan dan A. Ali. 2007. Release kinetics of modified Pharmaceutical Dosage Forms: A reviwew. HamdardUniversity. Hal 1.
- Mulye N.V., Turco S.J. 1995. *A Simple Model Based on First Order Kinetics to Explain Release of Highly Water Soluble Drug from Porous dicalcium Phosphaste Dehydrate Matrices*. Drug Dev. Ind. Pharm. 21: 943-953.
- Moes A.J. 2003. *Gastric Retention Systems for oral Drug Delivery Systems*. Business Briefing pharmatech.157-159. <http://www.touchbrifiengs.com> (diakses 21 januari 2011).
- Peppas N.A. 1985. *Analysis of Fickianand Non Fickian Drug Release from Polymers*. Pharm Acta Helv . 60:110-111.
- Raymond C. Rowe., Paul J. Sheskey., Marian E. Quinn. 2009. *Pharmaceutical Excipient*. sixth edition. Pharmaceutical Press. hal
- Robinson, J.R., and Lee, V.H.L.1987. *Controlled Drug Delivery Fundamental, and Aplications*. Second edition. Revised and Expanded. Marcel Dekker, Hlm 5,7,259,296.
- Smart, J.D. 2005. The basics and underlying mechanism of mucoadhesion. *Adv. Drug Del.Rev.*, Vol.57,n. 11, Hlm 1556-1568.
- Shargel, L., Wu-Pong, and Yu, A.B.C. 2005. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, Edisi V, Mc-Graw-Hill, Hlm 528-530,548.
- Varles C.G., Dixon D.G., Steiner C. 1995. *Zero-Order Release from Biphasic Polymers Hydrogels*. J.Cont.Rel; 34:185-192.
- Viviane Nagggar.,Amal El-Kamel.,Magda Sokar., dan Saffa Al Gamal. 2002. *Chitosan and Sodium Al ginate-Based Bioadhesive Vaginal Tablets*. AAPS Pharm Sci; 4(4) article 44. <http://www.aapspharmsci.org>.(diakses 20 juni 2014)
- Voight, R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi kelima. Diterjemah oleh Soedani, N.S., dan Mathida, B.W. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. 337-339.
- Wagner J.G. 1976. *Interpretation of precent Dissolved – Time Plots Derived from In Vitro Testing Conventional Tablet and Capsules*. J.Pharm. Sci; 58: 123-1257.