

Formulasi *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) Hasil Pembentukan Kompleks Inklusi Nifedipin- β -siklodekstrin dengan Metode *Kneading*

Formulation of *Orally Disintegrating Tablet* from Nifedipin- β -siklodekstrin Inclusion Complex using *Kneading* Method

Nur Aini Dewi Purnamasari*, Pratama Anggi Saputra

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Corresponding author: Nur Aini Dewi Purnamasari; Email: aini_farmasi2008@yahoo.com

ABSTRAK

Nifedipin banyak digunakan untuk terapi hipertensi. Dalam pengembangan formula untuk sediaan oral, nifedipin memiliki permasalahan yaitu kelarutan yang rendah dan rasa yang pahit. Tujuan pengembangan bentuk sediaan *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) dengan pembentukan kompleks inklusi Nifedipin- β -siklodekstrin yaitu untuk meningkatkan kelarutan nifedipin dan menutupi rasa pahit obat. Target khusus penelitian ini yaitu penggunaan kombinasi *superdisintegrant* untuk meningkatkan kelarutan nifedipin dan menutupi rasa pahit. Metode yang digunakan dalam pembentukan kompleks inklusi Nifedipin dengan β -siklodekstrin yaitu metode *kneading*. Pembuatan ODT dilakukan dengan metode kempa langsung. Karakterisasi kompleks inklusi nifedipin- β -siklodekstrin dianalisis dengan FTIR dan DSC. ODT diuji sifat fisik tablet dan disolusinya. Hasil uji sifat fisik ODT dianalisis dan dibandingkan dengan literatur. Data hasil uji disolusi yang diperoleh dihitung konsentrasi zat aktif yang larut pada waktu 20 menit (Q_{20}). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pembentukan kompleks inklusi Nifedipin- β -siklodekstrin dapat meningkatkan kelarutan dan menutup rasa pahit. Kombinasi *superdisintegrant* Ac-Di-Sol-Crosspovidon akan mempercepat waktu disintegrasi dan disolusi, serta memperbaiki rasa ODT Nifedipin.

Kata kunci: Nifedipin, *Oral Disintegrating Tablet* (ODT), kompleks inklusi, *superdisintegrant*

ABSTRACT

Nifedipine is widely used for managing hypertension. The challenges of developing nifedipine oral preparation are its low solubility and unpleasant taste. The purpose of developing the Oral Disintegrating Tablet (ODT) dosage form from the Nifedipine- β -cyclodextrin inclusion complex is to increase the solubility of nifedipine and mask the unpleasant taste of the drug. Specific target: use of a superdisintegrant combination to increase the solubility of nifedipine and mask the bitter taste. The method used in the formation of Nifedipine inclusion complex with β -cyclodextrin was kneading method. Making ODT was done by direct pressing method. Characterization of nifedipine- β -cyclodextrin inclusion complex was analyzed by FTIR and DSC. ODT was tested for the physical properties of the tablet and its solution. Test results for ODT physical properties were analyzed and compared with the literature. Data obtained from the dissolution test results calculated the concentration of the active substance dissolved at 20 minutes (Q_{20}). The results showed that the formation of the Nifedipine- β -cyclodextrin inclusion complex increased solubility and masked the bitter taste. The combination of superdisintegrant Ac-Di-Sol-Crosspovidon accelerated the disintegration and dissolution time and improve the taste of Nifedipine ODT.

Keyword: Nifedipine, *Orally Disintegrating Tablet* (ODT), inclusion complex, *superdisintegrant*

PENDAHULUAN

Nifedipin merupakan salah satu obat antihipertensi yang merupakan kelompok antagonis kalsium (Croom *dkk.*, 2006) Nifedipin bekerja dengan mengeblok kanal Ca^{2+} . Nifedipin termasuk golongan BCS tipe II dan mengalami *first pass* metabolisme di hati dan di usus (Hiroyuki *dkk.*, 2009). Nifedipin secara luas digunakan dalam pengobatan angina pectoris, asma, dan hipertensi, yang memerlukan respon segera dalam mengelola penyakit. Besarnya angka kejadian di Indonesia, mendorong peneliti untuk memformulasikan obat antihipertensi.

Nifedipin dalam bentuk sediaan ODT untuk memudahkan pasien dalam menelan tablet yang cepat larut dengan bantuan saliva (Jain & Naruka, 2009). *Biopharmaceutics Classification System* memasukkan Nifedipin pada kelas 2 yaitu kelarutannya rendah dan permeabilitas baik. Solusi untuk mengatasi permasalahan tersebut salah satunya adalah dengan pembentukan kompleks inklusi (Ayenew *dkk.*, 2008). Nifedipin dengan β -siklodekstrin sehingga kelarutan dapat ditingkatkan dan rasa pahit dapat ditutupi.

Kneading merupakan metode kompleksasi yang digunakan dalam penelitian ini. ODT Nifedipin yang dihasilkan harus mempunyai waktu disintegrasi yang cepat, salah satunya dengan menggunakan kombinasi *superdisintegrant*. *Superdisintegrant* adalah bahan penghancur yang telah dimodifikasi agar menghasilkan suatu bahan yang mampu terdisintegrasi secara cepat (Mangal *dkk.*, 2012). *Superdisintegrant* yang digunakan adalah Ac-Di-Sol® dan Crosspovidon. Pembentukan kompleks Nifedipin dan penggabungan mekanisme dari Ac-Di-Sol® dan Crosspovidon diharapkan dapat

memperbaiki kelarutan, penutupan rasa, waktu disintegrasi, dan disolusi ODT.

METODOLOGI

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Nifedipin, β -siklodekstrin, Ac-Di-Sol®, Crosspovidon, Avicel PH 102, Aspartam, Magnesium stearat, Talkum, *Fruit Flavor*, *buffer* fosfat pH 6,8, zat warna *methilen blue*, akuades, metanol p.a., dan etanol 96%. Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah mesin cetak tablet (*Single Punch* Korsch), *hardness tester* (Stokes Mosanto), spektrofotometer UV/*Visible* (Hitachi U-2810), neraca analitik (Mettler Toledo), *disintegration tester* (Erweka), *friabilator abrasive tester* (Erweka tipe T.A.P., Jerman) alat uji disolusi (USP tipe II), oven, spektrofotometri FTIR, dan alat DSC.

Jalannya Penelitian :

Pembuatan kompleks inklusi Nifedipin- β -siklodekstrin dengan metode *kneading*.

Ditimbang sejumlah Nifedipin dan β -siklodekstrin dengan perbandingan mol 1:1. β -siklodekstrin dilarutkan dalam akuades pada suhu 20-25°C, kemudian diaduk hingga homogen di dalam *beaker glass*. Nifedipin yang sudah terbasahi metanol kemudian dimasukkan ke larutan β -siklodekstrin sambil diaduk hingga terbentuk massa yang elastis. Massa yang elastis kemudian diayak hingga diperoleh granul kemudian di oven maka di dapatkan granul yang kering.

Karakterisasi hasil kompleks inklusi dengan FTIR dan DSC :

Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy

Sampel sebanyak 2-3 mg dicampur dengan 400 mg KBr kering kemudian

Tabel I. Formula Tablet

| Komposisi | F 1 | F 2 | F 3 |
|----------------|--------|--------|--------|
| Hasil Kompleks | 42,91 | 42,91 | 42,91 |
| Ac-Di-Sol | 3 | 6 | 7,5 |
| Crosspovidon | 12 | 9 | 7,5 |
| Avicel pH 102 | 87,58 | 87,58 | 87,58 |
| Aspartam | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| Orange Flavor | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| Mg stearat | 0,15 | 0,15 | 0,15 |
| Talk | 1,35 | 1,35 | 1,35 |
| Total (mg) | 150 mg | 150 mg | 150 mg |

Tabel II. Hasil Uji Organoleptis Serbuk Nifedipin dan Hasil Kompleksasi Nifedipin- β -Siklodekstrin

| Parameter Organoleptis | Nifedipin | Hasil Kompleksasi Nifedipin- β -Siklodekstrin |
|------------------------|------------|---|
| Warna | Kuning tua | Kuning muda |
| Rasa | Pahit | Tidak berasa-manis |

ditekan dalam *transparent disk* di bawah tekanan 10000-15000 psi. Spektra IR direkam dalam rentang bilangan gelombang 500-4000 cm^{-1} dengan resolusi 4 cm^{-1} .

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Sampel sebanyak 5 mg dilapiskan pada alas panci aluminium dan dipanaskan di dalam instrumen DSC di dalam ruangan nitrogen. Kecepatan pemanasan diatur 5°C/menit dalam rentang temperatur 25-500°C. Thermogram yang dihasilkan kemudian direkam.

Pembuatan tablet ODT

Pembuatan tablet dilakukan dengan metode kempa langsung. Campuran bahan yang sudah homogen dikempa dengan mesin tablet *single punch* dan diatur ukuran *punch* atas dan bawahnya untuk mendapatkan tablet dengan bobot 150 mg dan kekerasannya 3-5 kg. Selanjutnya, dilakukan pencampuran kompleks inklusi Nifedipin- β -siklodekstrin (zat aktif), Ac-Di-Sol®, dan Crosspovidon (*superdisintegrant*), Avicel PH 102 (*filler binder*), Magnesium stearat-Talk (*lubricant*), dan orange flavor.

Massa yang homogen kemudian dikempa langsung hingga dihasilkan tablet ODT (Tabel I).

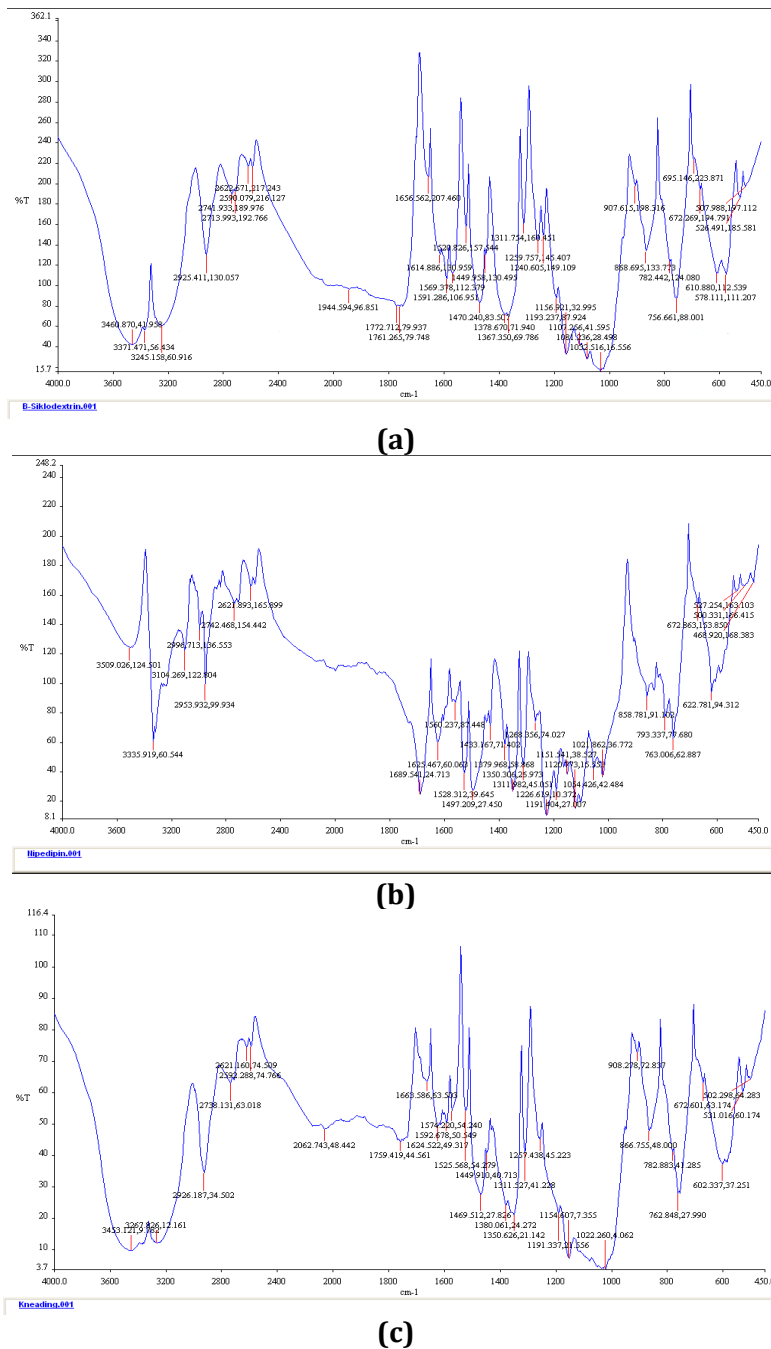
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pemeriksaan Organoleptis

Uji organoleptis dilakukan untuk mendiskripsikan warna dan rasa dari serbuk nifedipin murni dan hasil kompleksasi Nifedipin- β -siklodekstrin dengan metode *kneading*. Hasil uji organoleptis (Tabel II).

Berdasarkan (Tabel II) menunjukkan bahwa warna dan rasa Nifedipin dengan hasil kompleksasi Nifedipin- β -Siklodekstrin berbeda. Warna Nifedipin setelah di kompleks dengan β -siklodekstrin berwarna kuning muda disebabkan karena β -siklodekstrin yang berwarna putih sudah mengompleks.

Spektroskopi inframerah merupakan jenis spektroskopi yang bersifat spesifik terhadap suatu molekul yang akan memberikan informasi tentang gugus-gugus fungsional yang ada dalam molekul, dimana hasil kompleks inklusi mengalami penurunan intensitas puncak di bandingkan nifedipine murni. Puncak khas

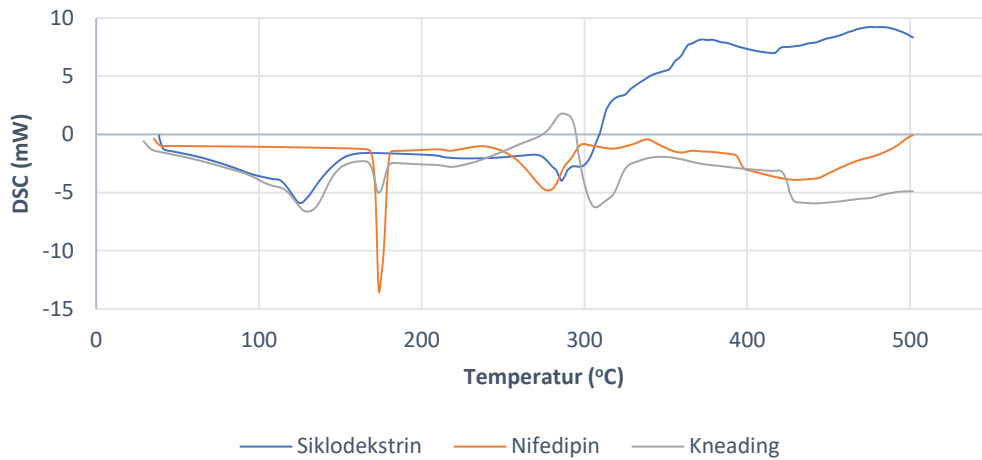


Gambar 1. Hasil Spektra IR (a) β-siklodekstrin (b) Nifedipin (c) Kompleks Inklusi Nifedipine- β-siklodekstrin

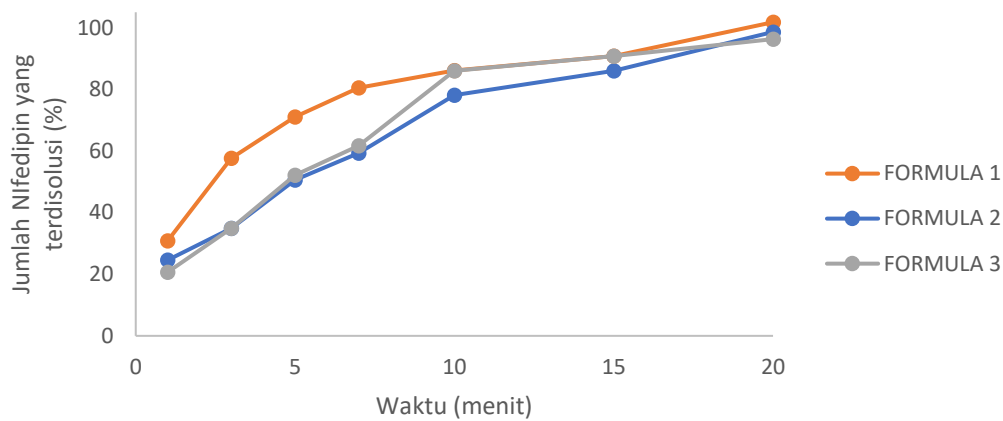
nifedipine pada 3335 dan 2953 cm⁻¹ sudah tidak terlihat lagi pada spektra hasil kompleks inklusi.

Analisa thermogram DSC hasil kompleks inklusi menunjukkan puncak endotermis dari β-siklodekstrin yang

melebar di 306,92°C dan 129,70°C. Perubahan luas puncak endotermik menunjukkan terjadinya perubahan entalpi pada β-siklodekstrin. Selain itu, muncul puncak di 173,54°C yang menunjukkan terjadinya penurunan puncak endotermis



Gambar 2. Profil Disolusi ODT



Gambar 3. Profil Disolusi ODT

Tabel III. Parameter Sifat Fisik ODT

| Formula | Keseragaman bobot (CV %) | Kekerasan (kg/cm ²)* | Kerapuhan (%)* | Waktu disintegrasi (detik)* | Waktu pembasahan (detik)* | Keseragaman kandungan (Rerata&CV %) |
|---------|--------------------------|----------------------------------|----------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| 1 | 1,39 | 3,67±0,17 | 0,86±0,03 | 2,74±0,06 | 1,80±0,07 | 98,83±2,13 |
| 2 | 1,39 | 3,95±0,19 | 0,57±0,02 | 5,18±0,16 | 2,38±0,11 | 97,39±3,53 |
| 3 | 1,30 | 4,04±0,18 | 0,50±0,02 | 7,41±0,29 | 3,53±0,16 | 99,96±3,62 |

Keterangan: *Nilai rata-rata ± SD tiap formula

nifedipin, yang berarti molekul obat telah masuk dalam rongga β-siklodekstrin.

Hasil uji keseragaman bobot semua formula menunjukkan bahwa nilai CV kurang dari 5% (Tabel III). Kekerasan ODT

yang dihasilkan memenuhi syarat dimana ODT yang baik memiliki kekerasan 3-5 kg. Hasil uji kerapuhan menunjukkan nilai kurang dari 1% sesuai persyaratan yang ada. Waktu disintegrasi formula 1

menunjukkan waktu disintegrasi yang paling cepat dan sejalan dengan waktu pembasahan dimana proporsi Crosspovidon yang paling tinggi akan membantu proses masuknya air pada tablet yang mudah mengembang tanpa pembentukan *gel* dan tablet cepat hancur. Keseragaman kandungan ketiga formula memiliki rentang antara 90-110%.

Profil disolusi dari ketiga formula ODT, dimana pada menit awal 1 menit nifedipin yang terlepas antara 20-30%. Hal ini terjadi karena adanya kombinasi *superdisintegrant* menyebabkan tablet cepat hancur dan melarut. Dari ketiga formula diatas bahwa pada menit ke-20, jumlah nifedipin yang terlarut lebih dari 80%. Pada formula 1, mengalami kelarutan yang tinggi di bandingkan formula yang lain.

Hasil uji tanggapan rasa responden menyatakan bahwa formula yang mempunyai rasa enak dan dapat diterima responden adalah formula 1, hal ini karena pada formula 1 memiliki waktu hancur yang cepat sehingga ketika berada pada indra pengecap hanya sebentar. Selain itu, dengan adanya pembentukan kompleks inklusi dengan metode *kneading* maka rasa pahit dari zat aktif dapat berkurang.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan maka dapat diambil kesimpulan, pembentukan kompleks inklusi Nifedipin- β -siklodekstrin dapat meningkatkan

kelarutan dan menutup rasa pahit dan kombinasi *superdisintegrant* Ac-Di-Sol-Crosspovidon akan mempercepat waktu disintegrasi dan disolusi, serta memperbaiki rasa ODT Nifedipin.

DAFTAR PUSTAKA

- Aynew, Z., Puri, V., Kumar, L. and Bansal, A.K., 2008, Trends in Pharmaceutical Taste Masking Technologies: A Patent Review, *Recent Patent on Drug Delivery and Formulation*, 3: 26-39.
- Croom, Katherine F, Wellington, Keri. Modified-release nifedipine: A review of the use of modified release formation in the treatment of hypertension and Angina pectoris. *Drugs*; 2006; 66 Suppl 4: 497-528.
- Hiroyuki, O., Atsuo, M., Takurou, K., Yuji, M., Yosunori, I., Takashi, S., Shigeru, I., 2009, Freeze-dried nifedipine-lipid nanoparticles with long-term nano-dispersion stability after reconstitution. *Int. J.Pharm.*, v.377, p.180-184.
- Jain, C.P. and Naruka, P.S., 2009, Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablets of Valsartan, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 1: 219-221.
- Mangal, M., Thakral, S., Goswani, M. and Ghai, P., 2012, Superdisintegrant: An Update Review, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 2 (2): 26-35.