

# PEMBUATAN DAN KARAKTERISASI DISPERSI PADAT NIFEDIPIN DENGAN POLOXAMER 188 MENGGUNAKAN METODE PELEBURAN

Rina Wahyuni<sup>1\*</sup>, Auzal Halim<sup>1</sup>, Sri Oktavia<sup>1</sup>, Rahmi Purwaningsih<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang  
email: rinawahyuni.apt@gmail.com

## ABSTRACT

Nifedipin is a poorly water soluble calcium channel blocking agent. Solid dispersion is one of several pharmaceutical technologies that enhance the bioavailability of poorly water-soluble drugs. The objective of this study was to prepare and characterize nifedipin-poloxamer 188 solid dispersion by fusion method. Combination of nifedipin and poloxamer 188 for F1, F2 and F3 were 1:9, 2:8 and 3:7 respectively. The physical mixture and solid dispersions were characterized for particles size distribution, drug-carrier interaction, drug content and dissolution rate. The physicochemical characterization showed a specific characterized of solid dispersion. As indicated from X Ray Diffractograms, DTA thermograms and SEM photographs, nifedipin was in the amorphous form and entrapped in polymer matrix. FTIR results proved no chemical interaction between nifedipin and poloxamer 188. SEM images showed a new morphology of solid dispersions compare with pure drug and physical mixture. The dissolution rate was increased with increasing polymer concentrations. F1 showed the highest dissolution rate among all formulas. Statistic analysis showed a significant differences ( $P < 0.05$ ) of dissolution efficiency among all formulas.

**Keywords:** Nifedipin, Poloxamer 188, Solid Dispersion, Fusion Method.

## ABSTRAK

Nifedipin adalah senyawa pemblok saluran kalsium yang sukar larut dalam air. Sistem dispersi padat bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas senyawa yang sukar larut dalam air. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi dan mengkarakterisasi dispersi padat nifedipin-poloxamer 188 yang dibuat dengan metoda peleburan. Perbandingan nifedipin dan poloxamer 188 untuk F1, F2 dan F3 berturut turut adalah 1:9, 2:8 dan 3:7. Karakterisasi campuran fisik dan dispersi padat meliputi distribusi ukuran partikel, interaksi obat-pembawa, kadar obat dan laju disolusi. Karakterisasi fisikokimia menunjukkan karakteristik spesifik dispersi padat. Difraktogram sinar X, termogram DTA dan foto SEM mengindikasikan bahwa nifedipin sudah berbentuk amorf dan terperangkap dalam matriks polimer. Hasil FTIR membuktikan tidak terjadi interaksi nifedipin-poloxamer 188. Hasil SEM menunjukkan morfologi dispersi padat yang berbeda dibandingkan zat murni dan campuran fisik. Laju disolusi meningkat dengan meningkatnya konsentrasi polimer. Laju disolusi F1 paling tinggi dibandingkan formula lainnya. Analisa statistik efisiensi disolusi menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $P < 0,05$ ) antara semua formula.

**Kata Kunci:** Nifedipin, Poloxamer 188, Dispersi Padat, Metode Peleburan.

## PENDAHULUAN

Studi farmasetika memberikan fakta bahwa metooda fabrikasi dan formulasi dengan nyata akan mempengaruhi ketersediaan hayati suatu obat. Perbedaan ketersediaan hayati dari suatu produk sediaan obat yang terapeutiknya sama antara lain disebabkan oleh perbedaan rancangan bentuk sediaan (Ansel, 1989).

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat

dalam saluran cerna. Obat obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) seringkali menunjukkan ketersediaan hayati rendah, dan kecepatan disolusi merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada proses absorpsi (Shargel, *et al*, 1999). Semakin baik disolusi suatu obat maka akan semakin baik laju absorpsinya sehingga efek farmakologi obat dapat tercapai dengan cepat (Ansel, 1989).

Banyak bahan obat yang memiliki kelarutan yang kecil dalam air atau

dinayatakn sebagai praktis tidak larut, sehingga konsentrasi terapi tidak tercapai. Berbagai upaya telah dilakukan supaya kelarutan obat dapat ditingkatkan. Salah satunya dengan metode sistem dispersi padat (Voight, 1994). Metode dispersi padat memungkinkan modifikasi obat agar jauh lebih cepat larut dalam air daripada bentuk murninya (Nagarajan, *et al*, 2010).

Dispersi padat merupakan dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat. Dispersi padat diklasifikasikan dalam enam tipe, yaitu campuran eutektik sederhana, larutan padat, larutan dan suspensi gelas, pengendapan amorf dalam pembawa Kristal, pembentukan senyawa kompleks dan kombinasi dari kelima tipe diatas. Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan beberapa metode, yaitu metode peleburan (*melting method*), metode pelarutan (*solvent method*) dan metode gabungan (*melting-solvent method*) (Chiou & Riegelman, 1971).

Nifedipin merupakan vasodilator kuat yang digunakan untuk terapi hipertensi, yang mempunyai mekanisme kerja sebagai penghambat kanal kalsium. Nifedipin praktis tidak larut dalam air. Dalam sistem klasifikasi biofarmasetik, nifedipi termasuk BCS kelas II yaitu kelarutannya rendah sedangkan permeabelitasnya tinggi (Kataria & Bhandari, 2014).

Poloxamer 188 merupakan pembawa inert yang bersifat hidrofil. Poloxamer 188 merupakan suatu bentuk polimer yang terdiri dari etilen oksida dan propilen oksida yang bersifat hidrofilik, dapat menghambat inti hidrofobik, yang disusun dalam tiga blok sehingga menghasilkan struktur ampifilik (Rowe, *et al*, 2006). Struktur ampifilik dari poloxamer 188 ini akan menjembatani ikatan antara molekul zat

**Pemeriksaan Bahan Baku Poloxamer 188**

aktif yang sukar larut dalam air dengan molekul air, sehingga akan molekul zat aktif akan bersatu dengan molekul air.

Berdasarkan uraian diatas, maka pada penelitian ini akan diformulasi suatu sistem dispersi padat nifedipin-poloxamer 188 dengan menggunakan metode peleburan. Sebagai pembanding digunakan campuran fisika nifedipin-poloxamer 188.

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat**

Peralatan gelas standar laboratorium, timbangan digital analitik (*Ohaus Carat series*), mikroskop-optilab, difraktometer sinar-X (*Philips X'Pert Powder*), spektrofotometer *infra red* (*Thermo Scientific*), SEM (*Scanning Electron Microscopy*) (*Phenom world*), DTA (*Differential Termic Analysis*), alat uji disolusi, HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) (*Hitachi®*), desikator, ayakan dan alat-alat yang menunjang penelitian.

### **Bahan**

Nifedipin (PT. Kimia Farma), poloxamer 188 (PT.Merck), HCl pekat (PT.Merck), metanol (PT.Merck), asetonitril (PT.Merck), natrium klorida (PT.Merck), aqua bi dest (PT.Otsuka), aqua destilata.

### **Prosedur Penelitian**

#### **Pemeriksaan Bahan Baku Nifedipin**

Pemeriksaan bahan baku nifedipin dilakukan menurut metode yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi IV, meliputi pemerian, kelarutan, penetapan kadar, susut pengeringan, jarak lebur (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

Pemeriksaan poloxamer 188 dilakukan menurut metode yang tercantum dalam

*Handbook Of Pharmaceutical Excipients* edisi IV, meliputi: pemerian, kelarutan dan jarak lebur (Council of Europe Strasbourg, 2001).

### **Pembuatan Serbuk Sistem Dispersi Padat dan Campuran Fisik**

Serbuk dispersi padat dan campuran fisika nifedipin-poloxamer 188 dibuat dengan

berbagai perbandingan. Perbandingan formula serbuk dispersi padat dan campuran fisika dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Perbandingan formula serbuk dispersi padat dan campuran fisika

No	Bahan (g)	F1 (g)	F2 (g)	F3 (g)
1	Nifedipin	1	2	3
2	Poloxamer 188	9	8	7
Total		10 g	10 g	10 g

a. Pembuatan serbuk campuran fisik

Masing-masing formula ditimbang sesuai dengan komposisi. Nifedipin dan poloxamer 188 dicampur dan dihomogenkan kemudian diayak dengan ayakan mesh 70, disimpan dalam desikator.

b. Pembuatan serbuk dispersi padat

Masing-masing formula ditimbang sesuai dengan komposisi. Sistem dispersi padat nifedipin-poloxamer 188 dibuat dengan metode peleburan berdasarkan perbandingan komposisi formula diatas. Serbuk nifedipin dimasukan ke cawan penguap, lalu dipanaskan diatas hot plate sampai nifedipin melebur sempurna. Setelah itu turunkan suhu sampai 52° C kemudian ditambahkan serbuk poloxamer 188 ke dalam hasil peleburan nifedipin, biarkan sampai melebur sempurna. Lalu didinginkan sambil diaduk kuat dalam suasana temperatur rendah (dalam es). Padatan yang didapat lalu digerus kuat dan diayak. Masa padat dimasukan ke dalam desikator.

### **Evaluasi Serbuk Sistem Dispersi Padat dan Campuran Fisik**

#### **Analisis Distribusi Ukuran Partikel**

Mikroskop sebelum digunakan dikalibrasi terlebih dahulu dengan mikrometer pentas. Lalu sejumlah serbuk didispersikan dalam paraffin cair dan diteteskan pada gelas objek. Kemudian diletakkan di bawah mikroskop, amati ukuran partikel serbuk dan hitung jumlah partikelnya sebanyak 1000 partikel (Swarbrick & Boylan, 1991)

#### **Difraksi sinar-X**

Sampel berupa serbuk padatan kristalin diuji menggunakan alat difraktrometer pada skala sudut difraksi 2θ antara 5 sampai 50° dengan sumber CuKα. Sejumlah sampel dimampatkan pada wadah sampel berupa bak kecil berukuran kurang lebih 5x8 cm, selanjutnya diletakkan dalam sample chamber. Alat dioperasikan dengan kecepatan pengukuran 4° per menit. Sinar X tersebut menembak sampel padatan kristalin, kemudian mendispersikan ke segala arah. Bentuk keluaran difraktrometer dapat berupa data analog atau digital.

### **Analisa spektrofotometri FT-IR**

Spektrofotometri merupakan alat untuk mendeteksi gugus fungsional, mengidentifikasi senyawa dan menganalisa campuran dan hampir menyerupai alat untuk cahaya tampak dan ultraviolet dengan sinar ganda. Uji dilakukan terhadap sampel dispersi padat nifedipin-poloxamer 188. Sampel digerus sampai menjadi serbuk dengan KBr, lalu dipindahkan ke cetakan *die* dan sampel tersebut kemudian dikempa ke dalam suatu cakram pada kondisi hampa udara. Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  (Watson, 2010).

### **Analisa Scanning Electron Microscopy (SEM)**

Analisa SEM dilakukan terhadap senyawa nifedipin murni, campuran fisik dan sediaan dispersi padat nifedipin-poloxamer 188. Sampel dilapisi dengan lapisan tipis dari *palladium-emas* sebelum dianalisis. *Scanning electron microscopy* bekerja menggunakan kecepatan sinar 5kV (Whalley & Langway, 1979).

### **Differential Thermal Analysis (DTA)**

*Differential Thermal Analysis* (DTA) merupakan salah satu jenis metode analisa termal material yang berbasis pada pengukuran perbedaan suhu antara referensi inert dengan sampel ketika suhu lingkungan berubah dengan laju pemanasan konstan. Ketika struktur kristal atau ikatan kimia dari suatu material berubah, perubahan tersebut akan berimbas kepada perubahan penyerapan atau pelepasan panas yang mengakibatkan perubahan suhu material yang tidak linear dengan referensi inert. Dengan menganalisa data rekam perubahan tersebut, dapat diketahui suhu dimana suatu struktur Kristal atau ikatan kimia berubah, perhitungan kinetic energy, entalpi energi dan lain lain.

### **Penetapan kadar nifedipin dalam formula dispersi padat**

Masing masing formula dispersi padat ditimbang setara dengan 25 mg nifedipin, kemudian dilarutkan dengan 25 ml metanol dalam labu ukur 250 ml, setelah itu dicukupkan volume dengan fasa gerak hingga 250 ml (konsentrasi 100 ppm). Selanjutnya diukur kromatogram dengan HPLC sesuai kondisi analisis optimum, dicatat luas area larutan uji. Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan. Kadar nifedipin dihitung dengan membandingkan luas area sampel dengan luas area larutan standar nifedipin.

### **Laju Pelepasan Obat *In Vitro* (uji disolusi)**

Pembuatan medium disolusi

Medium disolusi yang digunakan menurut USP adalah cairan simulasi lambung yaitu HCL 0,1 N. Pipet sebanyak 8,33 ml HCL pekat 12 N pindahkan ke labu ukur 1 liter yang didalamnya sudah ada sedikit aquadest, kemudian cukupkan dengan aquadest sampai tanda batas 1000 ml.

- a. Pembuatan kurva kalibrasi nifedipin dalam cairan simulasi lambung.

Sebanyak 1 gram nifedipin ditimbang, dilarutkan dengan cairan simulasi lambung dalam labu ukur 1000 ml, kemudian dicukupkan sampai tanda batas hingga diperoleh konsentrasi 1000 ppm. Sebanyak 10 ml larutan tersebut dipipet, dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml, kemudian dicukupkan volume dengan cairan lambung sampai tanda batas (konsentrasi larutan 100 ppm). Dari larutan 100 ppm dibuat suatu seri larutan 2, 4, 6, 8, 10 ppm untuk pembuatan kurva kalibrasi. Kemudian diukur serapan masing masing seri konsentrasi pada panjang gelombang maksimum nifedipin, dengan

menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

b. Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan metode keranjang dengan kecepatan pengadukan 100 rpm. Labu diisi dengan medium cairan simulasi lambung sebanyak 900 ml dengan suhu diatur pada  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Setelah suhu tercapai, dimasukkan sejumlah sampel yang setara dengan 5 mg nifedipin ke dalam labu disolusi. Kemudian dipipet larutan dalam labu sebanyak 5 ml pada menit ke 5, 15, 30, 45 dan 60. Pada setiap pemipetan larutan disolusi diganti dengan medium disolusi dengan volume yang sama dan dilakukan pada suhu yang sama saat pemipetan. Kemudian dihitung kadar nifedipin yang terdisolusi pada setiap waktu pemipetan dengan menggunakan kurva kalibrasi.

### **Analisa Data**

Data yang diperoleh dianalisa secara statistik menggunakan SPSS 17 dengan ANOVA satu arah.

### **Hasil dan Pembahasan**

#### **Pemeriksaan Bahan Baku**

Bahan baku nifedipin telah diperiksa dan telah memenuhi persyaratan seperti yang tercantum dalam Farmakope Indonesia Edisi V 2014. Pengamatan yang diperoleh nifedipin berbentuk serbuk berwarna kuning, praktis tidak larut dalam air dan mudah larut dalam aseton. Identifikasi panjang gelombang maksimum nifedipin dengan spektrofotometer UV-Vis dalam pelarut metanol P dengan konsentrasi 14  $\mu\text{g/ml}$  diperoleh hasil pada 234,5 nm dengan

serapan 0,687. Penentuan waktu retensi puncak utama larutan uji sesuai larutan baku yang diperoleh pada penetapan kadar dengan fase gerak air:asetonitril:metanol (15:60:25). Persentase susut pengeringan diperoleh (0,27%) tidak lebih dari 0,5%. Kadar rata-rata nifedipin menggunakan KCKT diperoleh 98,5%. Pada pemeriksaan jarak lebur didapatkan jarak lebur  $172^{\circ}\text{C}$ - $175^{\circ}\text{C}$ .

Pada pengujian kelarutan, poloxamer 188 larut dalam air dan mudah larut dalam alkohol. Pada pemeriksaan jarak lebur didapatkan jarak lebur  $52$ - $56^{\circ}\text{C}$ .

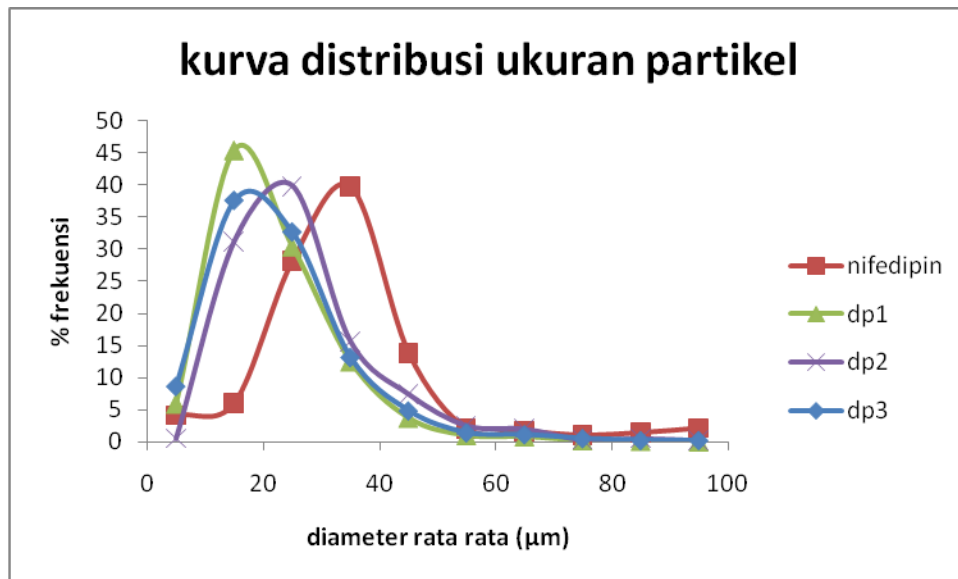
### **Evaluasi Serbuk Sistem Dispersi Padat dan Campuran Fisik**

#### **Analisa Distribusi Ukuran Partikel**

Pemeriksaan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan menghitung partikel sebanyak 1000 buah (Tabel 2). Pada kurva % frekuensi distribusi ukuran partikel nifedipin dan dispersi padat terlihat bahwa serbuk dispersi padat nifedipin-poloxamer 188 terdistribusi kurang merata, dimana kurva yang terbentuk tidak simetris sedangkan serbuk nifedipin murni ukuran partikelnya lebih menyebar, dapat dilihat dari kurvanya lebih luas dibanding kurva distribusi dispersi padat (Gambar 1). Secara keseluruhan ukuran partikel serbuk dispersi padat lebih kecil dibandingkan dengan nifedipin murni, hal ini disebabkan karena dalam pembuatan serbuk dispersi padat kedua komponen terhomogenkan secara sempurna sehingga mengalami penggabungan dan berubah menjadi bentuk molekuler dengan ukuran partikel yang lebih kecil setelah melalui proses peleburan dan penggerusan.

**Tabel 2.** Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel

Diameter rata-rata ( $\mu\text{m}$ )	persentase frekuensi distribusi ukuran partikel			
	Nifedipin (%)	DP 1 (%)	DP 2 (%)	DP 3 (%)
5	4,1	5,9	0,5	8,6
15	6	45,4	31,2	37,5
25	28,2	30,4	39,8	32,6
35	39,8	12,5	15,6	13,1
45	13,8	3,7	7,4	4,8
55	2	1	2,5	1,4
65	1,6	0,8	2	1,1
75	1	0,2	0,3	0,5
85	1,4	0,1	0,5	0,2
95	2,1	0	0,2	0,2



**Gambar 1.** Kurva Distribusi Ukuran Partikel

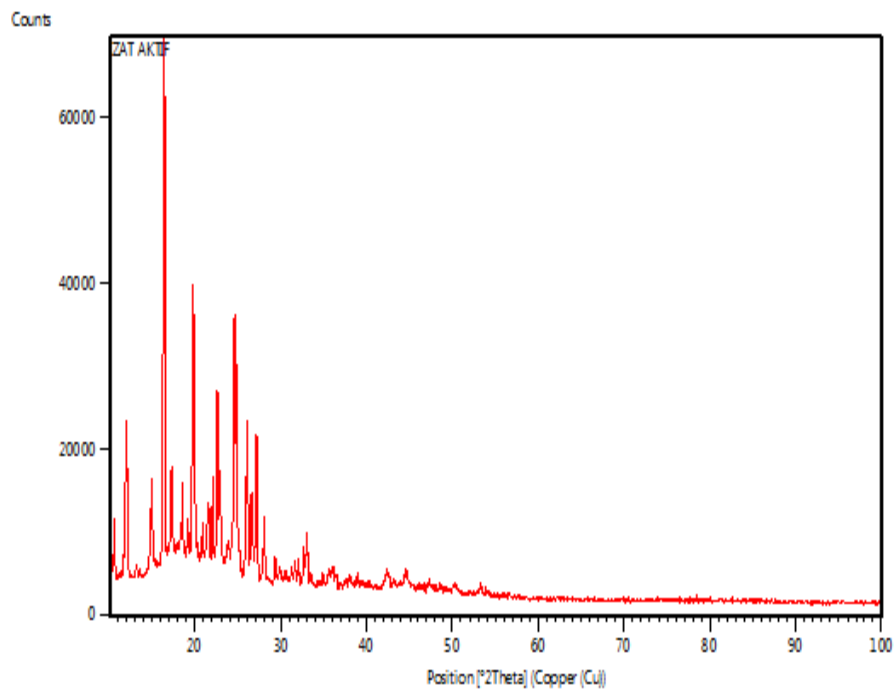
### Analisa Difraksi Sinar X

Dari hasil analisis difraksi sinar-X dapat diketahui bahwa baik nifedipin maupun poloxamer 188 berbentuk padatan kristal dimana terlihat puncak-puncak yang tajam pada difraktogram. Senyawa nifedipin murni

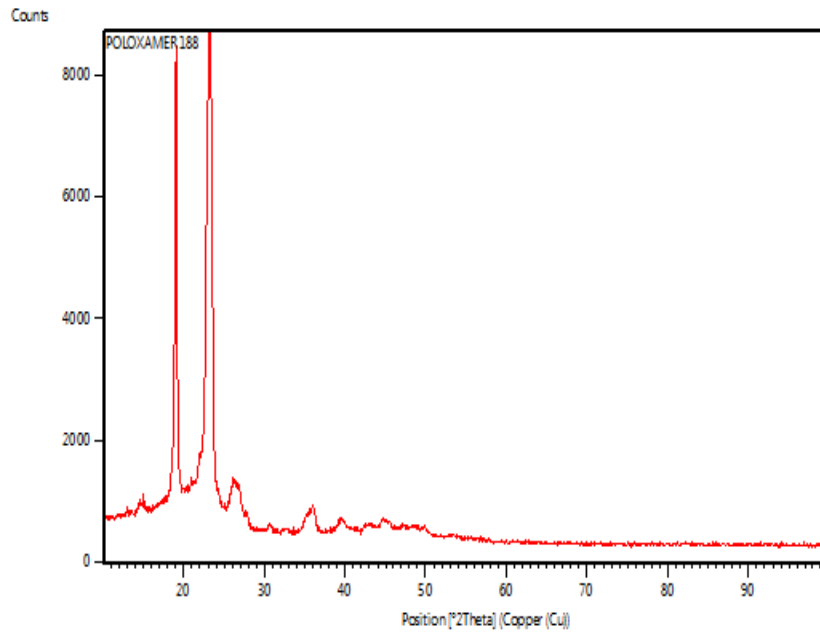
menunjukkan puncak interferensi yang khas dan tajam pada sudut  $2\theta$ : ( $12,03^\circ$ ;  $16,41^\circ$ ;  $19,78^\circ$ ;  $22,62^\circ$ ; dan  $24,59^\circ$ ). Difraktogram Poloxamer 188 juga menunjukkan karakteristik kristalin yang terlihat pada sudut  $2\theta$ : ( $19,06^\circ$  dan  $23,34^\circ$ ). Difraktogram campuran fisika dengan perbandingan

nifedipin-poloxamer 188 dapat dilihat pola kristalin poloxamer 188 bercampur dengan nifedipin pada sudut  $2\theta$ : ( $11,93^\circ$ ;  $16,35^\circ$ ;  $19,19^\circ$ ;  $23,31^\circ$  dan  $26,04^\circ$ ). Hal ini memperlihatkan bahwa nifedipin dan poloxamer 188 belum terdispersi secara homogen, hasil difraktogram ini merupakan superimposisi antara kedua komponen pembentuknya yaitu nifedipin-poloxamer 188. Jika dibandingkan antara formula dispersi padat dapat dilihat pengaruh penambahan polimer dalam serbuk dispersi

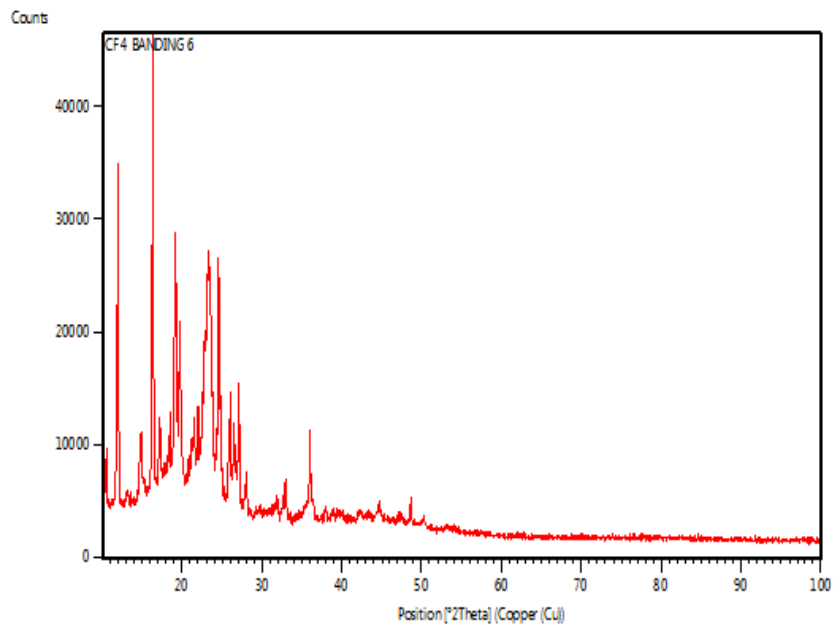
padat, yaitu semakin banyak poloxamer 188 maka derajat kristalisasi dari sistem dispersi padat nifedipin-poloxamer 188 akan semakin menurun. Dari semua difraktogram serbuk dispersi padat menunjukkan munculnya puncak interferensi dari masing-masing komponen dengan penurunan intensitas relatif puncak, hal ini dapat disebabkan karena pembentukan cacat pada kristal (*crystal defect*) yang juga berkontribusi terhadap peningkatan laju disolusi dispersi padat.



**Gambar 2.** Difraktogram Nifedipin

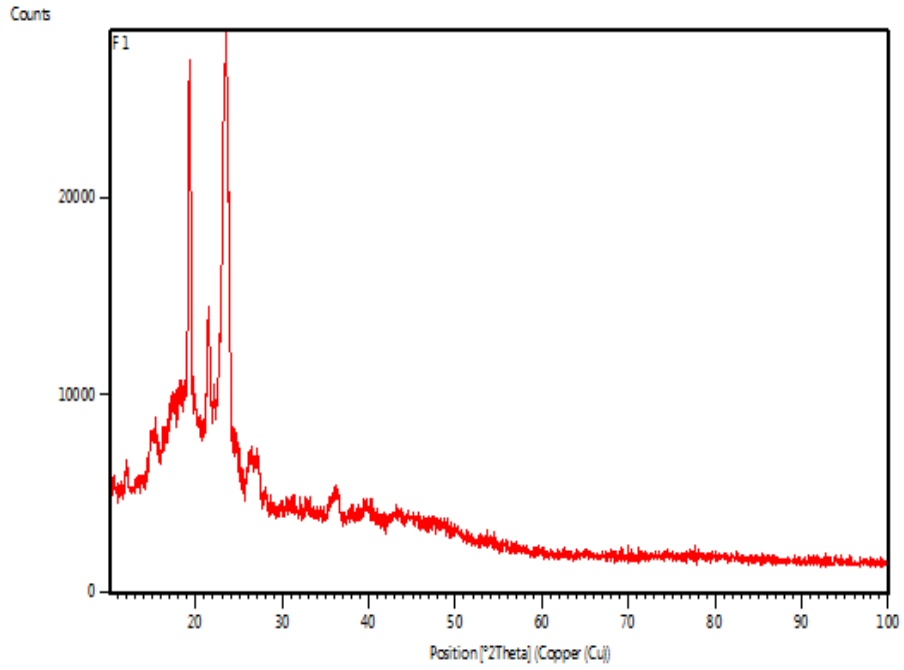


**Gambar 3.** Difraktogram Poloxamer 188

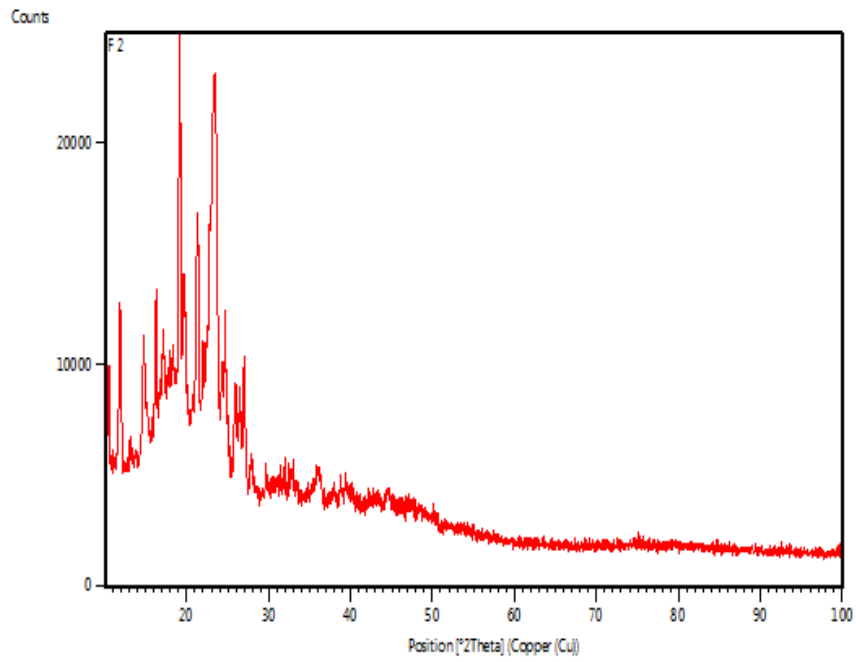


**Gambar 4.** Difraktogram Campuran Fisik

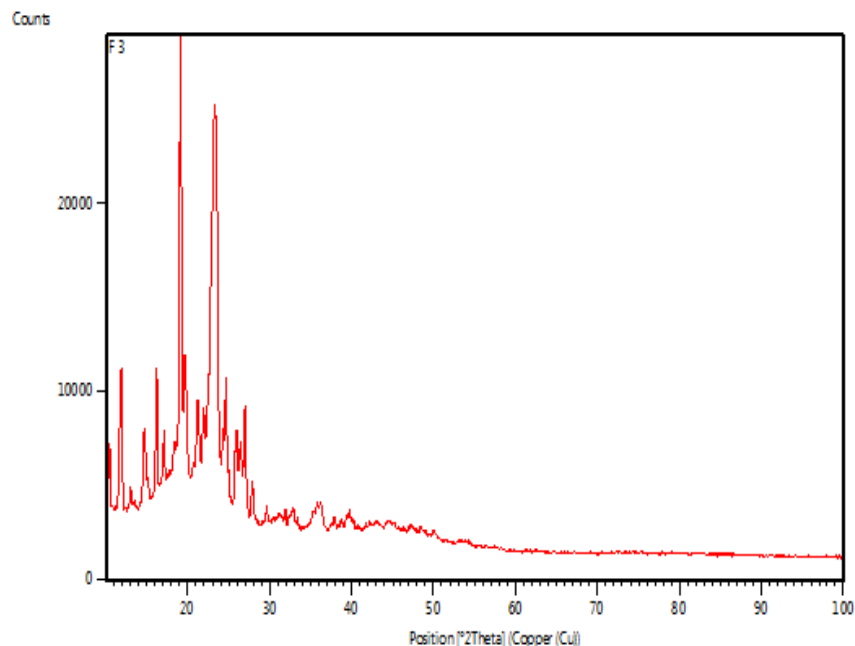




**Gambar 5.** Difraktogram DP1



**Gambar 6.** Difraktogram DP2

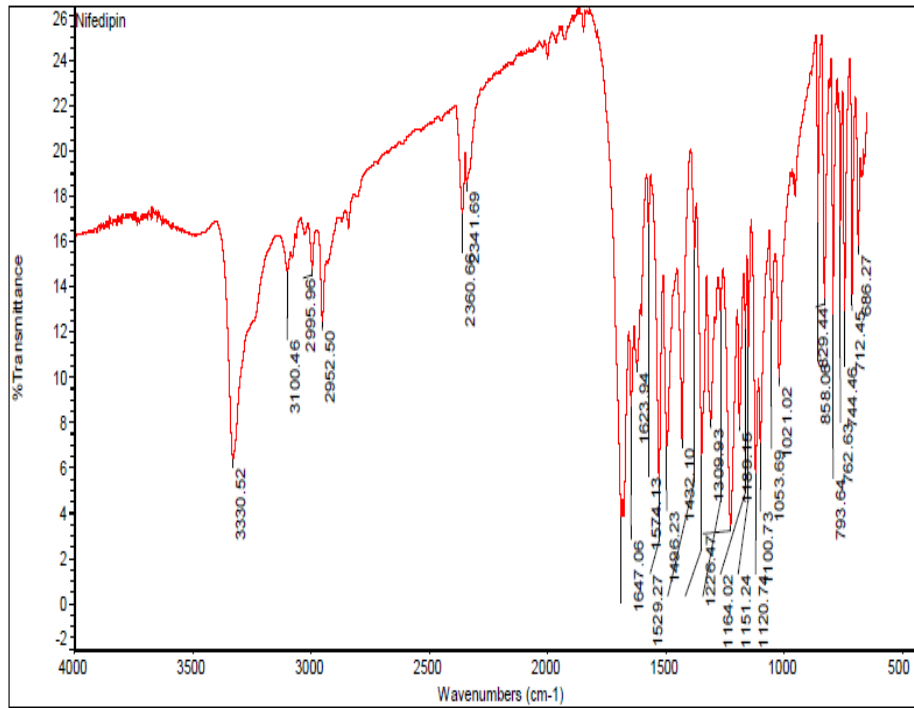


**Gambar 7.** Difraktogram DP3

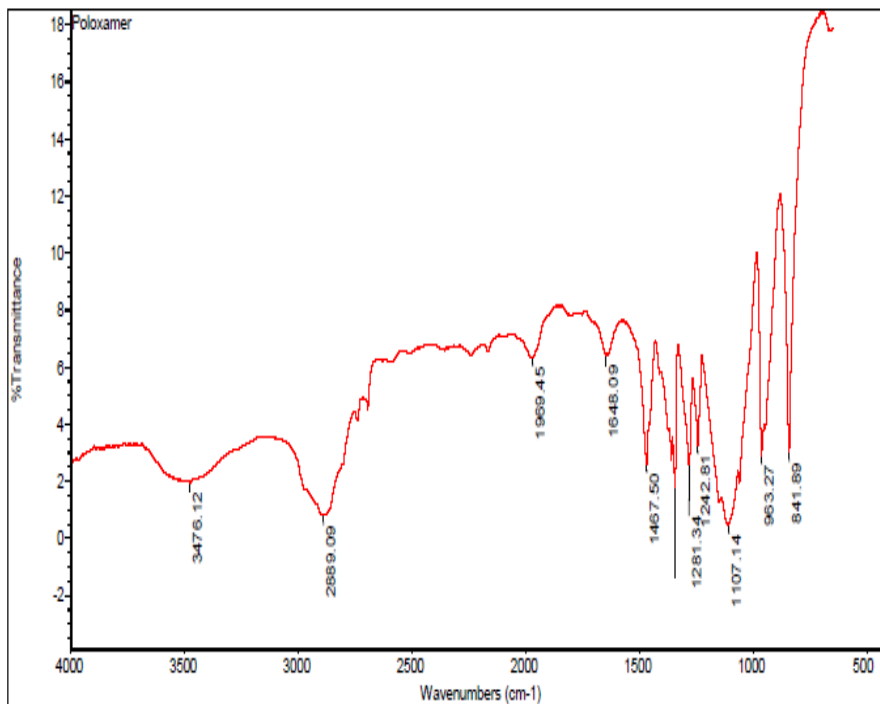
### **Analisa Spektrofotometri FT-IR**

Hasil karakterisasi pada spektrum FT-IR serbuk nifedipin terlihat ada regangan N-H pada bilangan gelombang  $3330,52\text{ cm}^{-1}$ ,  $3100,46\text{ cm}^{-1}$ , regang  $-\text{CH}_3$  pada bilangan gelombang:  $2995,96\text{ cm}^{-1}$ ;  $2952,50\text{ cm}^{-1}$ , regang C-N pada bilangan gelombang  $2360,66\text{ cm}^{-1}$ ;  $2341,69\text{ cm}^{-1}$ , regang C=O pada bilangan gelombang  $1689,32\text{ cm}^{-1}$ , regangan C=C aromatik pada bilangan gelombang;  $1529,27\text{ cm}^{-1}$ ;  $1574,13\text{ cm}^{-1}$ ;  $1623,94\text{ cm}^{-1}$ ;  $1647,06\text{ cm}^{-1}$ . Spektrum FT-IR Poloxamer 188 menunjukkan puncak yang lebar pada bilangan gelombang  $3476,12\text{ cm}^{-1}$  adanya regang O-H, regangan  $-\text{CH}_3$  pada bilangan gelombang  $2889,09\text{ cm}^{-1}$  dan regang C-O terdapat pada bilangan gelombang:  $1107,14\text{ cm}^{-1}$ ;  $1242,81\text{ cm}^{-1}$ ;  $1281,34\text{ cm}^{-1}$ . Spektrum FTIR dari

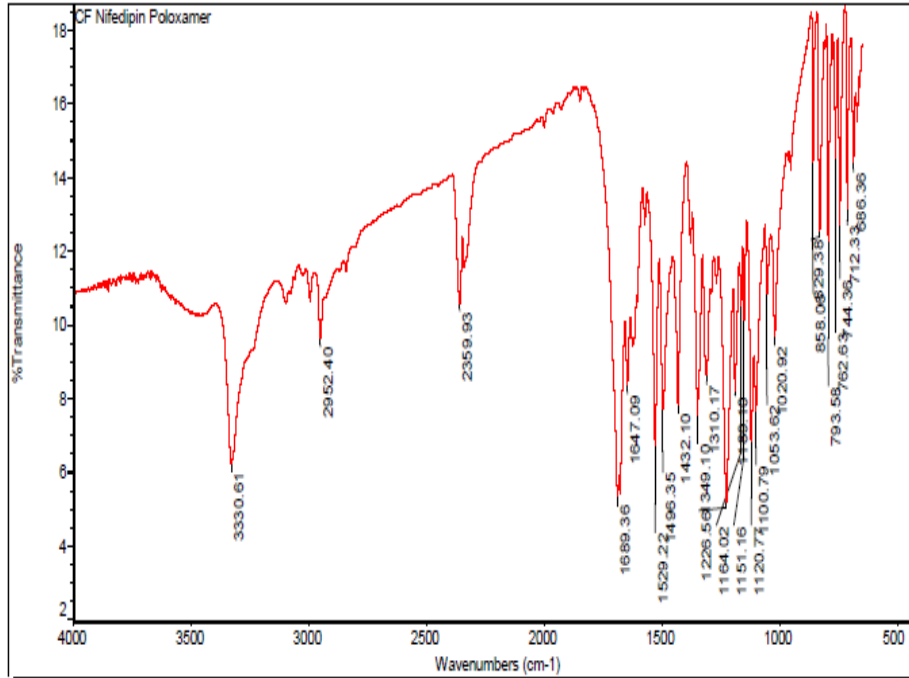
campuran fisika menunjukkan pita-pita absorpsi yang dominan pada nifedipin yaitu pada bilangan gelombang  $3330,61\text{ cm}^{-1}$ ;  $2952,40\text{ cm}^{-1}$ ;  $1689,36\text{ cm}^{-1}$ ;  $1647,09\text{ cm}^{-1}$  dan  $1529,22\text{ cm}^{-1}$ . Terdapat juga puncak yang menunjukkan adanya gugus fungsi dari poloxamer 188 pada bilangan gelombang  $1647,09\text{ cm}^{-1}$  dan  $1120,71\text{ cm}^{-1}$ . Munculnya puncak-puncak yang menunjukkan adanya gugus fungsi yang dimiliki nifedipin dan poloxamer 188 menunjukkan bahwa tidak terdapat interaksi antara nifedipin dengan poloxamer 188. Spektrum FTIR dispersi padat F1, F2, F3 menunjukkan adanya gugus fungsi dari nifedipin yang mengalami pergeseran dan ada yang hilang. Hilangnya sebagian puncak nifedipin dan pergeseran spektrum menyerupai poloxamer 188 diperkirakan karena sudah terbentuknya dispersi padat.



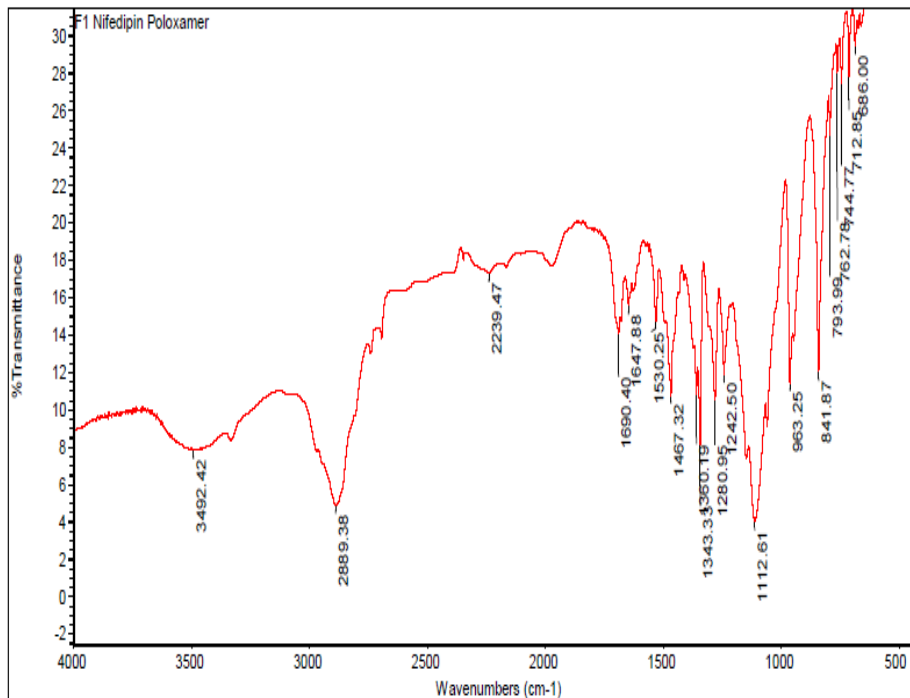
**Gambar 8.** Spektrum FTIR Nifedipin



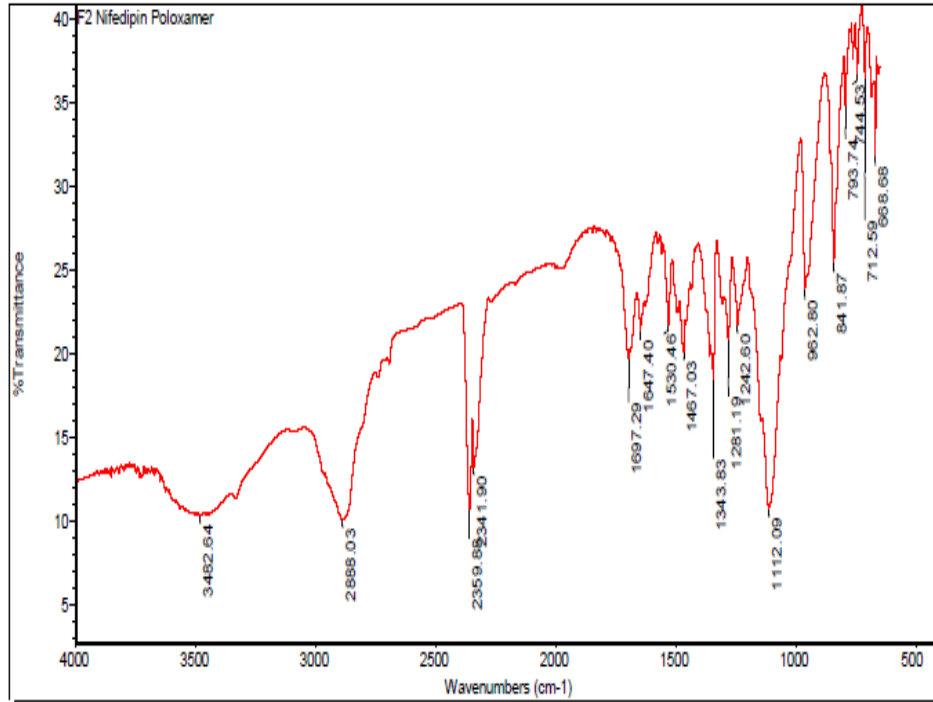
**Gambar 9.** Spektrum FTIR Poloxamer 188



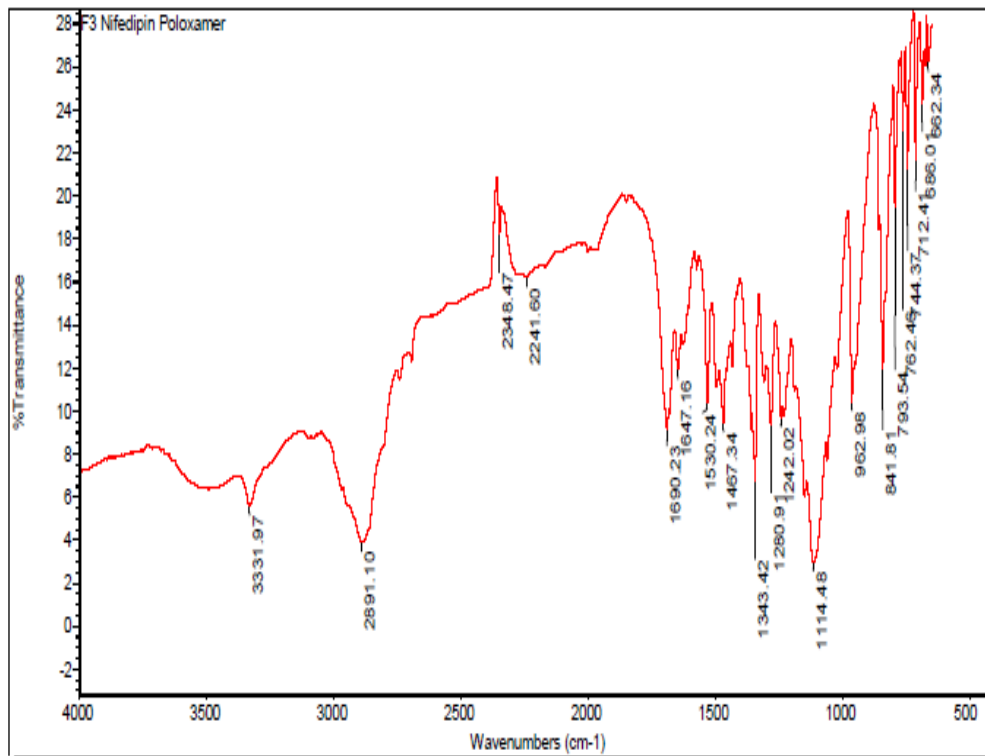
**Gambar 10.** Spektrum FTIR Campuran Fisik



**Gambar 11.** Spektrum FTIR DP1



Gambar 12. Spektrum FTIR DP2

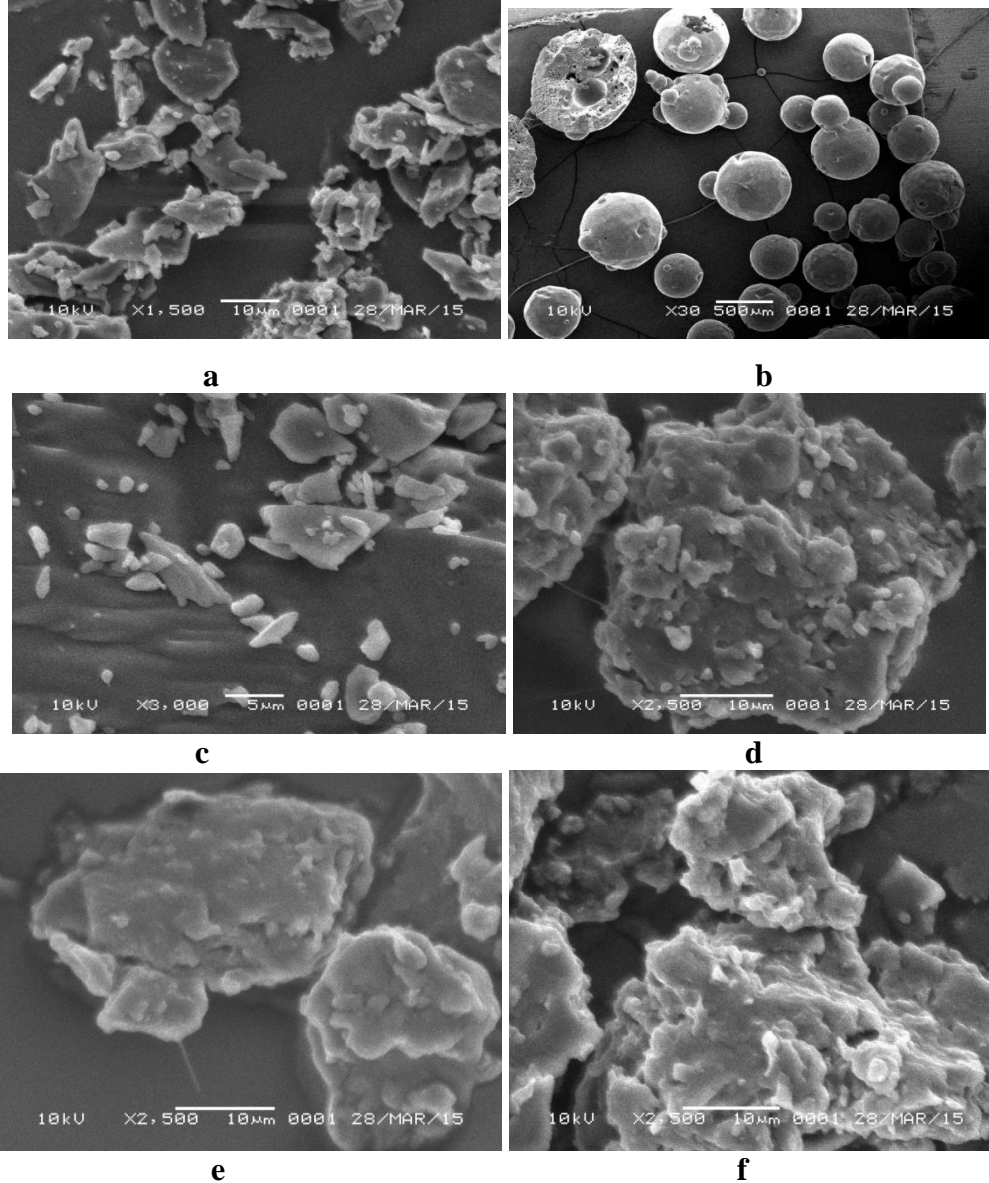


Gambar 13. Spektrum FTIR DP3

### Analisa SEM

Hasil SEM menunjukkan bentuk berupa padatan kristal dengan bentuk yang tidak beraturan. Poloxamer 188 berbentuk bulat dengan permukaan sedikit kurang rata. Pada campuran fisika nifedipin dan poloxamer 188 terlihat morfologi nifedipin masih menyerupai bentuk murni, belum terjadi interaksi dengan poloxamer 188. Sedangkan pada sistem dispersi padat terlihat

permukaan yang berongga. Bentuk murni nifedipin dan poloxamer 188 sudah tidak dapat dibedakan lagi. Permukaan yang tidak rata tersebut diperkirakan telah terjadinya interaksi antara zat aktif dengan poloxamer 188. Hal ini menunjukkan bahwa serbuk hasil dispersi padat menghasilkan senyawa yang lebih amorf karena derajat kristalinitasnya telah berkurang.

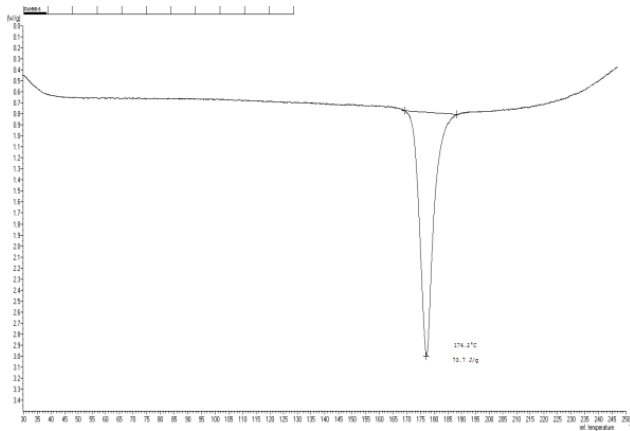


**Gambar 14.** (a) SEM nifedipin, (b) SEM poloxamer 188, (c) SEM campuran fisik, (d) SEM DP1, (e) SEM DP2, (f) SEM DP3

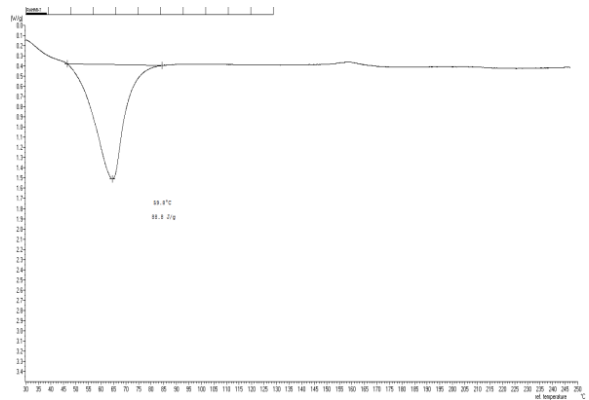
## Analisa DTA

Hasil termogram nifedipin menunjukkan puncak endotermik yang tajam pada temperatur 174,2<sup>0</sup>C yang merupakan peristiwa peleburan dari nifedipin dengan entalpi sebesar 73,7 J/g dan termogram poloxamer 188 menunjukkan puncak endotermik yang melebar pada temperatur 59,8<sup>0</sup>C dengan entalpi sebesar 88,8 J/g. Pada campuran fisika terdapat dua puncak endotermik yaitu pada suhu 55,5<sup>0</sup>C dengan entalpi sebesar 59,7 J/g dan yang kedua agak melebar pada suhu 171,5<sup>0</sup>C dengan entalpi sebesar 0,59 J/g. Sedangkan pada serbuk dispersi padat nifedipin – poloxamer 188 masing-masing formula terjadi interaksi fisika berupa pergeseran titik lebur. Pada serbuk dispersi padat formula 1 terlihat pula dua puncak endotermik yaitu pada suhu 39,6<sup>0</sup>C dengan entalpi sebesar 9,83 J/g, namun puncak ini bukan titik lebur bahan baku. Titik lebur dari formula 1 adalah

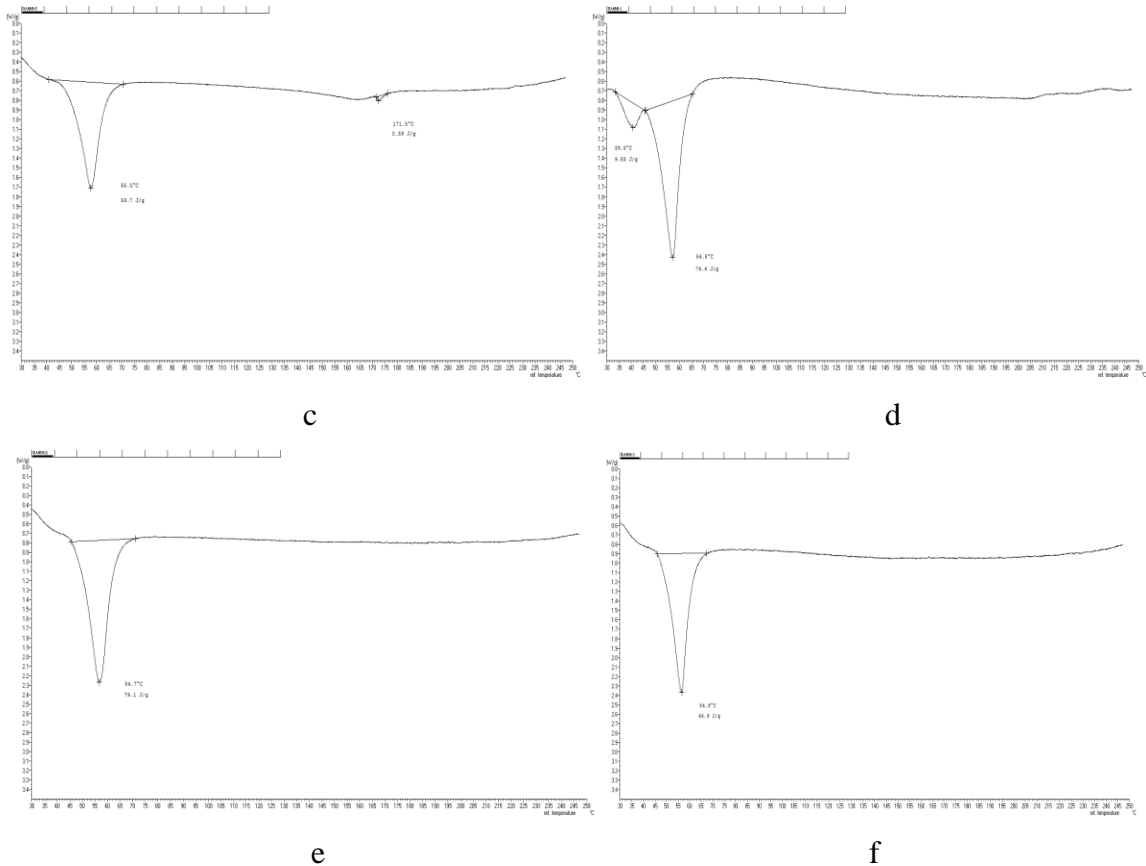
puncak kedua yaitu pada suhu 54,8 <sup>0</sup>C dengan entalpi 74,6 J/g. Selanjutnya pada serbuk dispersi padat formula 2, puncak endotermik bergeser pada suhu 54,7<sup>0</sup>C. Selanjutnya pada formula 3, puncak endotermik terlihat pada suhu 54,8<sup>0</sup>C dengan entalpi sebesar 66,9 J/g. Pada termogram serbuk dispersi padat formula 4 terdapat puncak endotermik pada suhu 54,3<sup>0</sup>C dengan entalpi sebesar 51,8 J/g. Dari termogram DTA menjelaskan terjadinya pengurangan intensitas dan pergeseran titik lebur pada serbuk dispersi padat, menunjukkan bahwa derajat kristalinitas telah berkurang. Secara umum hasil termogram DTA serbuk dispersi padat masing-masing formula menunjukkan pergeseran titik lebur ke titik lebur poloxamer 188. Hasil ini mendukung pernyataan bahwa sifat sifat dispersi padat mengikuti sifat pembawanya yaitu poloxamer 188.



a



b



**Gambar 15.** (a) termogram DTA nifedipin, (b) termogram DTA poloxamer 188, (c) termogram DTA campuran fisik, (d) termogram DTA DP1, (e) termogram DTA DP2, (f) termogram DTA DP3

### Penetapan Kadar Nifedipin dalam Dispersi Padat

Penetapan kadar nifedipin diperoleh 98,5102% sesuai rentang persyaratan yang tercantum dalam Farmakope Indonesia Edisi V 2014 yaitu kadar nifedipin tidak kurang 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%. Sedangkan hasil penetapan kadar nifedipin dalam serbuk campuran fisika dan dispersi padat diperoleh DP 1 = 98.663%, DP 2 = 99.8828%, DP 3 = 100.567%, CF = 100.197%. Dari semua hasil penetapan kadar yang didapat sesuai dengan persyaratan yang tertera pada Farmakope Indonesia Edisi V 2014 dimana, kadar nifedipin tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 102,0 %.

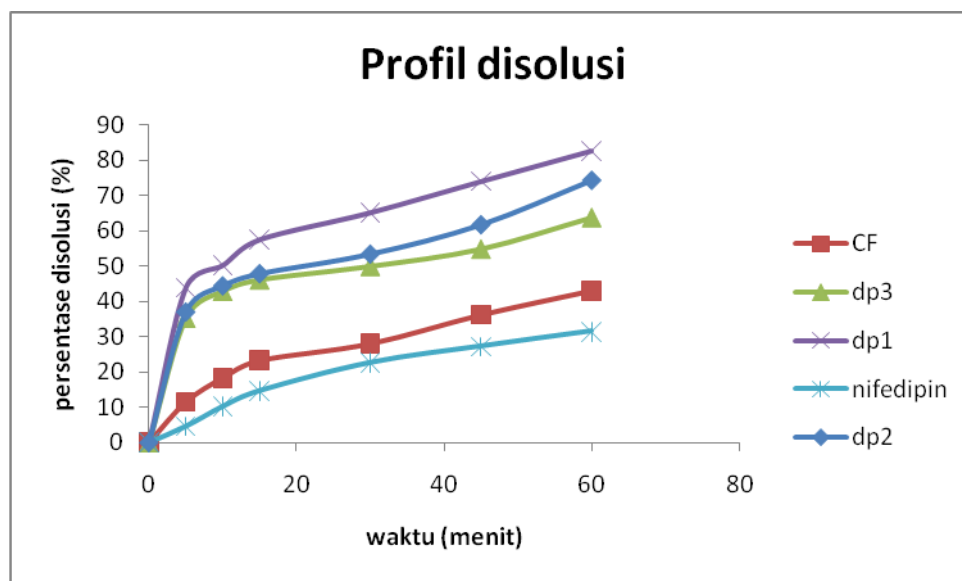
### Laju Pelepasan Obat in vitro (Uji Disolusi)

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan medium disolusi berupa cairan lambung buatan yang mengandung natrium lauril sulfat 0.5% pada panjang gelombang serapan maksimum nifedipin yaitu 234 nm. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa poloksamer dapat meningkatkan laju disolusi nifedipin. Hal ini diketahui dari konsentrasi obat yang terdisolusi pada serbuk dispersi padat setelah menit ke 60 lebih besar dibandingkan nifedipin murni, yaitu sebesar 31,51%; 42,93%; 82,54%; 74,27% dan 63,7% berturut turut untuk nifedipin murni, campuran fisika, DP1, DP2 dan DP3



**Tabel 3.** Hasil Uji Pelepasan Obat In Vitro (Uji Disolusi)

WAKTU (menit)	PERSENTASE DISOLUSI				
	NIFEDIPIN	CF	DP1	DP2	DP3
0	0	0	0	0	0
5	4.6	11.47	43.86	37	35.26
10	10.22	18.26	50.11	44.4	42.86
15	14.65	23.17	57.41	47.84	46.1
30	22.61	27.93	65.05	53.39	49.92
45	27.25	36.09	73.89	61.69	54.8
60	31.51	42.93	82.54	74.27	63.7



**Gambar 16.** Kurva disolusi nifedipin, campuran fisik dan dispersi padat

### Analisa Data

Hasil analisa data menggunakan program SPSS dengan anova satu arah menunjukkan adanya perbedaan efisiensi disolusi yang signifikan antara nifedipin murni, campuran fisik dan formula dispersi padat dengan nilai Sig. 0,000. Uji lanjut Duncan menunjukkan perbedaan efisiensi disolusi yang signifikan masing masing formula. Dari hasil analisa statistik dapat disimpulkan bahwa penggunaan poloxamer

188 sebagai pembawa dalam sistem dispersi padat mempengaruhi laju disolusi secara signifikan.

### KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa sudah terbentuk sistem dispersi padat Nifedipin - Poloxamer 188. Evaluasi sifat fisikokimia pada serbuk sistem dispersi padat dan campuran fisik meliputi: analisa distribusi partikel, analisa difraksi sinar X,

analisa spektroskopi FT-IR, morfologi permukaan zat dengan SEM dan analisa termal dengan DTA. Secara umum diperoleh bahwa serbuk sistem dispersi padat dapat memperbaiki sifat-sifat fisikokimia nifedipin. Penggunaan poloxamer 188 dapat meningkatkan laju disolusi nifedipin. Semakin besar konsentrasi poloxamer 188 yang digunakan, semakin besar laju disolusi nifedipin.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H. M. (1989). *Dissolutions Bioavailability and Bioequivalence*. Pennsylvania: Mack Publishing Co.
- Ansel, H. C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. (Edisi IV). Penerjemah: Farida Ibrahim. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Chiou, W. L., & Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System. *J. Pharm. Sci*, Vol 60, No 9, 1281-1302.
- Council of Europe Strasbourg. (2001). *European Pharmacopoeia Fourth Edition*. Council of Europe Strasbourg
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia*. (Edisi IV). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Fudholi, A. (2013). *Disolusi dan Pelepasan Obat In Vitro*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Hitesh, R., & Rakesh, P. (2009). Poloxamers a Pharmaceutical Excipients with Therapeutic Behaviors. *Journal of Pharmtech research*. 299-303.
- Kataria, M. K & Bhandari, A. (2014). Formulation and Evaluation of Solid dispersion for Dissolution Enhancement of Nifedipine. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. 223 – 226.
- Katzung, B. G. (2002). *Farmakologi Dasar dan Klinik* (Buku 2 Edisi 8). Penerjemah: Bagian farmakologi fakultas kedokteran Universitas Airlangga. Jakarta: Salemba Medika Glance.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L. (1994). *Teori dan praktek farmasi industri I* (Edisi II). Penerjemah: S. Suryatmi. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Martindale. (2009). *The Complete Drug Reference*. London: The Pharmaceutical Press.
- Mutschler, E. (2010). *Dinamika Obat Farmakologi dan Toksikologi* (Edisi V). Bandung: Penerbit ITB
- Nafrialdi. (2007). *Farmakologi dan Terapi* (Edisi V). Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Nagarajan. K., Gopal R. M., Dutta, S., Pavithra R., & Swetha, G. (2010). Formulation and Dissolution Studies of Solid Dispersions of Nifedipine. *Indian Journal of Novel Drug delivery*, 2(3): 96-98

- Rowe, R.C., Sheskey, P.J & Quinn, M.E. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, fifth edition. Washington: Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- Shargel, L., & Andrew, B.C.Yu. (1999). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. (Edisi II). Penerjemah: Dr. Fasich, Apt dan Dra. Siti Sjamsiah, Apt. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sukandar, E.Y., & Andrajati, R. (2009). *ISO Farmakoterapi*. Jakarta: Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia.
- Swarbrick, J., & Boylan, J.C. (1991). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. (Volume 5). New York and Bassel: Marcell Dekker Inc.
- Tjay, T.H., dan Rahardja, K. (2007). *Obat-obat Penting* (Edisi VI). Jakarta: Penerbit PT.Elek Media Komputindo.
- The United States Pharmacopeia Convention Inc. (2007). *The United States Pharmacopeia*. (Edisi XXX). New York: The United States Pharmacopeia Convention Inc.
- Voight, R. (1994). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. (Edisi V). Penerjemah: Soewandi Noerono. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Watson, D.G. (2010). *Analisis Farmasi*. (Edisi 2). Penerjemah: Winny R. Syarief. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Whalley, W.B., & Langway, C.C. (1979). A Scanning Electron Microscope Examination of Subglacial Quartz Grains from Camp Century Core. *Journal of Glaciology*, 25(91)