

KARAKTERISASI SIFAT FISIKOKIMIA SISTEM DISPERSI PADAT NIMODIPIN DENGAN POLOXAMER 188 MENGGUNAKAN METODE PENGGILINGAN BERSAMA

Henni Rosaini*)¹, Yolla Erman Novita Sari¹, Indra Makmur¹, Auzal Halim¹, Wahyu Margi Sidoretno²

¹*Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang*
email : hauraarya@stifarm-padang.ac.id

²*D III Analis Farmasi dan Makanan, FKIK, Universitas Abdurrah*
email : wahyu.margi@univrab.ac.id

ABSTRACT

Nimodipine is a compound that is not soluble in water and belongs to the Class II Biopharmaceutical Classification System (BCS). A solid dispersion system is a homogeneous mixture of one or more active ingredients in an inert matrix with the aim of increasing the bioavailability of insoluble drug ingredients. This study aims to look at the effect of adding poloxamer 188 to the physicochemical properties and dissolution profile of nimodipine made by CO-grinding methods. The comparison of nimodipine and poloxamer 188 for F1, F2, F3 are 1:9, 2:8, and 3:7 (w/w), respectively. Characterization of physical mixture and solid dispersion includes particle size distribution, XRD, FT-IR, DSC, content determination and dissolution rate. The result showed that the physicochemical properties of each formula were amorphous and nimodipine dispersed into the polymer matrix. The dissolution rate of formulas increases compared to pure substances and physical mixtures. The highest dissolution rate was shown at F1, where at 60 minutes the percentage of the dissolution was 90,5920 %. Statistical analysis of dissolution efficiency showed a significant difference (sig <0,005) between all formula.

Keywords: Dispersion system, Nimodipin, Poloxamer 188, solubility, CO-grinding

ABSTRAK

Nimodipin merupakan salah satu senyawa yang tidak larut dalam air dan termasuk ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II. Sistem dispersi padat adalah campuran yang homogen dari satu atau lebih bahan aktif dalam matriks yang inert dengan tujuan meningkatkan bioavailabilitas dari bahan obat yang sukar larut. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh penambahan poloxamer 188 terhadap sifat fisikokimia dan profil disolusi dari nimodipin yang dibuat dengan metode penggilingan bersama. Perbandingan nimodipin dengan poloxamer 188 untuk F1, F2, F3 berturut – turut adalah 1:9, 2:8, dan 3:7 (b/b). Karakterisasi campuran fisik dan dispersi padat meliputi distribusi ukuran partikel, XRD, FT-IR, DSC, penetapan kadar dan laju disolusi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sifat fisikokimia dari setiap formula sudah berbentuk amorf dan nimodipin terdispersi ke dalam matriks polimer. Laju disolusi dari formula meningkat dibandingkan zat murni dan campuran fisik. Laju disolusi paling tinggi ditunjukkan pada F1, dimana pada waktu 60 menit persentase terdisolusinya sebesar 90,5920 %. Analisa statistik efisiensi disolusi menunjukkan perbedaan yang bermakna (sig<0,005) antara semua formula.

Kata kunci: Dispersi padat, Nimodipin, poloxamer 188, kelarutan, penggilingan bersama.

PENDAHULUAN

Absorpsi obat merupakan faktor yang sangat penting dalam memilih cara pemberian obat yang tepat dan merancang bentuk sediaan yang paling bagus, yang pada akhirnya menentukan keberhasilan terapi obat (Ansel, 2008). Proses absorpsi yang terjadi sangat ditentukan oleh sifat fisiko kimia, Salah satu sifat fisiko kimia senyawa obat adalah kelarutan, yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (*poorly soluble drugs*), laju disolusi sering kali merupakan tahap penentu pada proses absorpsi obat terhadap ketersediaan hayati obat (Shargel *et al.*, 2012).

Sistem dispersi padat merupakan suatu metode yang dapat meningkatkan kecepatan pelarutan zat aktif yang sangat sukar larut atau praktis tidak larut sehingga ketersediaan hayatinya juga meningkat. Sistem dispersi padat dapat dibuat dengan teknik pelarutan, peleburan dan gabungan antara pelarutan dan peleburan (Chiou & Riegelman, 1971). Dengan metode ini, kelarutan dapat ditingkatkan dengan cara mengurangi ukuran partikel, mengurangi aglomerasi, meningkatkan kemampuan keterbasahan dan kelarutan, atau obat dapat terdispersi secara molekuler dalam bentuk partikel amorf maupun partikel kristal, sehingga terjadi peningkatan laju disolusi dan absorpsi zat aktif obat terutama untuk obat yang memiliki kelarutan dalam air yang buruk (Craig, 2002).

Nimodipin merupakan obat yang termasuk golongan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II dengan kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi. Nimodipin adalah sebuah dihidropiridin *calcium channel blocker* dengan selektivitas untuk pembuluh darah serebral dan indikasi terapeutik utama. Nimodipin digunakan untuk pencegahan dan pengobatan iskemik yang tertunda, gangguan neurologis dan gangguan serebrovaskular lainnya, seperti stroke yang diindikasikan memiliki ritme biologis (Sun *et al.*, 2008).

Poloxamer 188 merupakan kopolimer nonionik polioksietilen-polioksi propilen digunakan terutama dalam formulasi farmasi sebagai pengemulsi atau bahan pelarut. Poloxamer 188 juga dapat digunakan sebagai zat pembasah dalam salep, basis suppositoria, gel dan sebagai bahan pengikat tablet. Poloxamer 188 juga telah digunakan sebagai pengganti darah buatan dan persiapan dalam sistem dispersi padat (Wade & Weller, 1994).

Penggilingan bersama (Co-grinding) sering digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat, pengurangan ukuran partikel dan juga dapat mempengaruhi tingkat laju disolusi obat (Garg & Singh, 2009). Penggilingan bersama senyawa obat yang sukar larut dalam air dengan berbagai polimer hidrofilik akan meningkatkan efek solubilisasi dan ketersediaan hayati, karena terjadi modifikasi sifat padatan senyawa obat. Pada saat penggilingan padatan kristalin akan mengalami transformasi menjadi fase amorf dalam rantai-rantai polimer (Friedrich *et al.*, 2005; Zaini *et al.*, 2014).

Berdasarkan hal di atas, maka dalam penelitian ini akan memformulasi nimodipin yang praktis tidak larut dalam air dalam bentuk dispersi padat dengan poloxamer 188 sebagai polimer menggunakan metode penggilingan bersama. Formulasi ini diharapkan dapat meningkatkan laju disolusi nimodipin dalam sediaan dispersi padat.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah peralatan gelas standar laboratorium, timbangan digital analitik (*Precisa & B 220A*), *Planetary Ball Mill PM 100* (Retsch), Mikroskop-Optilab (*Optilab Viewer*), Spektrofotometer *infra red* (*Perkin Elmer*), Difraktometer sinar-X (*PAN alytical X'Pert PRO*), *Differential Scanning Calorimetry* atau DSC (Setaram tipe EVO 131 Prancis), alat uji disolusi (*Copley, Scientific Type NE4-COPD*), Spektrofotometer UV-VIS

(Shimadzu UV Mini-1240), pH meter (Hanna Instrumen HI-2211), dan alat-alat yang menunjang penelitian.

Bahan baku yang digunakan adalah nimodipin (Lusochimica), poloxamer 188 (Merck), metanol P (PT Bratachem), air suling (PT Bratachem), KH_2PO_4 (Merck) dan etil asetat (PT Bratachem).

Metode

1. Pemeriksaan Bahan Baku Nimodipin

Pemeriksaan bahan baku nimodipin dilakukan menurut metode yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi V, meliputi pemerian, kelarutan, identifikasi, penetapan kadar (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

2. Pemeriksaan Bahan Baku Poloxamer 188

Pemeriksaan poloxamer 188 dilakukan menurut metode yang tercantum dalam *Handbook of Pharmaceutical Excipient second edition*, meliputi: pemerian, kelarutan jarak lebur.

3. Pembuatan Serbuk Sistem Dispersi Padat dan Campuran Fisik Nimodipin-Poloxamer 188

Serbuk dispersi padat (DP) dan campuran fisik (CF) dari Nimodipin-Poloxamer 188 dibuat dengan berbagai perbandingan.

Tabel 1. Perbandingan formula serbuk dispersi padat dan campuran fisik (satuan dalam gram)

Bahan	Jumlah yang di timbang			
	CF	F1	F2	F3
Nimodipin	5	1	2	3
Poloxamer 188	5	9	8	7
Jumlah	10	10	10	10

Keterangan: -CF: Campuran Fisik, - F: Formula (Riekes *et al.*, 2014)

4. Pembuatan Campuran Fisik Nimodipin dan Poloxamer 188

Masing-masing formula ditimbang sesuai dengan komposisi dengan perbandingan 1:1. Nimodipin dan Poloxamer 188 dicampurkan didalam mortir dan diaduk perlahan tanpa tekanan hingga homogen, kemudian sampel dituang ke atas perkamen besar dan campuran dibagi menjadi 5 bagian diaduk hingga homogen lakukan perlakuan yang sama sebanyak 3 kali, campuran fisika yang sudah dibuat disimpan dalam desikator sebelum digunakan.

5. Pembuatan serbuk dispersi padat

Nimodipin dan Poloxamer 188 dicampur dengan perbandingan masing-masing formula, campuran ini kemudian digiling menggunakan alat *Planetary Ball Mill* dengan 43 bola besar dan 43 bola kecil jenis zirkonium dengan kecepatan 300 rpm selama 60 menit. Kemudian zat yang menempel pada dinding alat penggiling bola dan bola-bola penggiling dibersihkan. Sehingga didapat dispersi padat nimodipin. Dispersi padat yang terbentuk disimpan dalam desikator sebelum digunakan.

6. Evaluasi Serbuk Sistem Dispersi Padat dan Campuran Fisika Nimodipin-Poloxamer 188

a. Analisis Distribusi Ukuran Partikel

Distribusi ukuran partikel ditentukan dengan mikroskop yang dihubungkan dengan perangkat digital Optilab dan laptop. Optilab sebelum digunakan dikalibrasi terlebih dahulu. Selanjutnya sejumlah kecil nimodipin, campuran fisik, dispersi padat formula 1, formula 2, dan formula 3 disuspensikan dalam paraffin cair, kemudian diteteskan pada objek glass, ditutup dengan cover glass dan diamati dibawah mikroskop sebanyak 1000 partikel. Partikel

dikelompokkan pada ukuran-ukuran tertentu, kemudian masing-masing kelompok ditentukan jumlahnya.

b. Analisis *Fourier Transformation Infra Red* (FT-IR)

Uji dilakukan terhadap sampel nimodipin, poloxamer 188, dispersi padat dan campuran fisik untuk melihat gugus fungsional dari senyawa. Sekitar 1-2 mg serbuk sampel yang sudah didesikator atau sampel kering dimasukkan kedalam cetakan die dan sampel tersebut kemudian dikempa ke dalam suatu cakram pada kondisi hampa udara dengan tekanan 800 kPa. Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1} , Ambil spektrum serapan IR sampel. Analisis ini akan memperlihatkan spektra yang menggambarkan gugus fungsional dari senyawa tunggal Nimodipin, Poloxamer 188, campuran fisik dan dispersi padat yang terbentuk.

c. Difraksi Sinar-X (*X-Ray Diffraction/XRD*)

Analisis difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan difraktometer X-Ray (*X'pert PRO PANalytical, Netherlands*). Kondisi pengukuran sebagai berikut : target logam Cu, filter $K\alpha$, voltase 45 kV, arus 40 mA, analisis pengukuran dengan tingkat pemindaian 1° per menit pada rentang 2θ berkisar dari $5 - 50^\circ$. Sampel diletakan pada sampel holder (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. Analisis ini akan memperlihatkan pola difraksi dari senyawa tunggal Nimodipin, Poloxamer 188, campuran fisik, dan dispersi padat yang terbentuk.

d. Analisa *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisis dilakukan menggunakan alat DSC. Sampel sejumlah 3 mg dimasukan ke krusibel pan, kemudian ditutup dengan cover langsung dikempa masukan kealat. Tingkat pemindaian adalah 10°C per menit, dengan rentang suhu pemindaian 30° dan 300°C .

e. Uji Disolusi

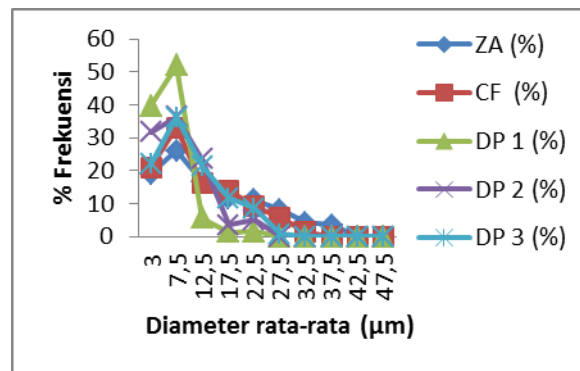
Uji disolusi nimodipin, campuran fisik dan dispersi padat nimodipin dilakukan dalam uji disolusi. Media untuk disolusi adalah dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 900 mL. Penguji disolusi diatur pada suhu $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ dan kecepatan 100 rpm. Sampel dipipet pada 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 menit. nimodipin terlarut dalam medium diukur secara spektrofotometri pada 235 nm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dispersi padat nimodipin-poloxamer 188 dibuat dengan 4 variasi perbandingan untuk mengetahui kemampuan poloxamer 188 dalam meningkatkan laju disolusi dari famotidin dalam sistem dispersi. Campuran fisika nimodipin-poloxamer 188 dibuat dengan 1 perbandingan, untuk mengetahui perbedaan pengaruh antara campuran fisika dengan sistem dispersi padat yang terbentuk terhadap laju disolusi.

Analisis ukuran partikel

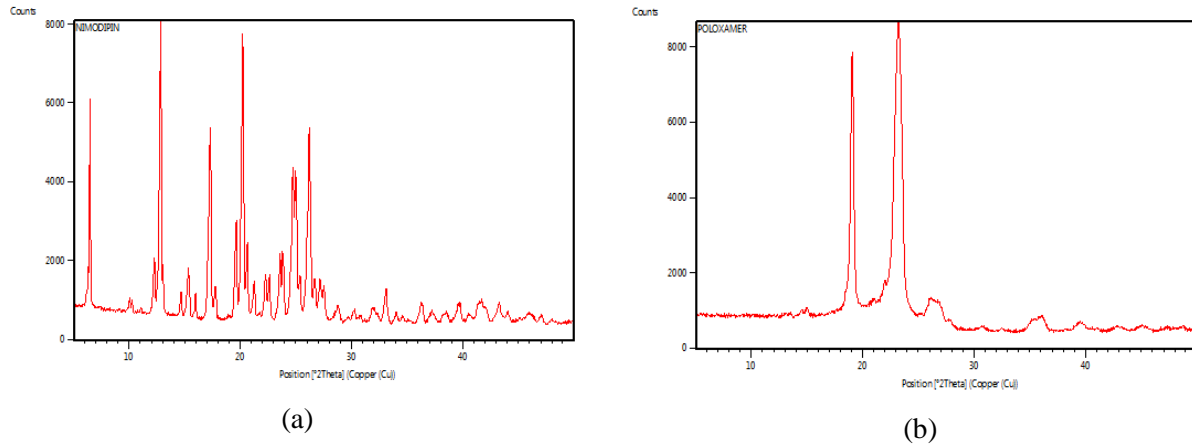
Gambar 1 memperlihatkan dengan jelas bahwa nimodipin memiliki ukuran partikel yang lebih besar dibandingkan dengan campuran fisik. Akan tetapi, nimodipin memiliki ukuran partikel yang beragam bila dibandingkan dengan dispersi padat. Hal ini disebabkan karena nimodipin dan poloxamer 188 dalam pembuatan dispersi padat terhomogen secara molekular kemudian mengalami penggabungan dan membentuk ukuran partikel yang lebih kecil dibandingkan dengan zat aktif.



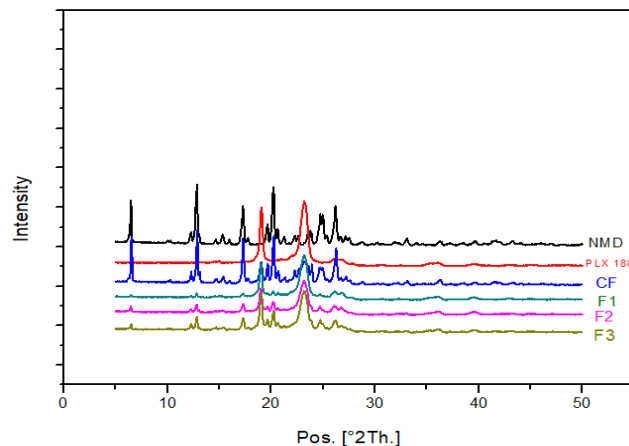
Gambar 1. Kurva % frekuensi distribusi ukuran partikel dari nimodipin, Campuran Fisik dan dispersi padat.

Difraksi Sinar-X

Difraktogram serbuk nimodipin dispersi padat dengan pembawa poloxamer 188 menunjukkan penurunan intensitas puncak-puncak interferensi fase kristalin nimodipin. Secara keseluruhan intensitas puncak menurun. Jika dibandingkan dengan nimodipin antara formula dispersi padat dengan pembawa poloxamer 188 dapat dilihat adanya pengaruh penambahan pembawa dalam formula dispersi padat, yaitu semakin banyak pembawa poloxamer 188 yang digunakan maka derajat kristalisasi dari dispersi padat nimodipin-poloxamer 188 akan semakin menurun, akibatnya dispersi padat lebih amorf dan laju disolusinya meningkat.



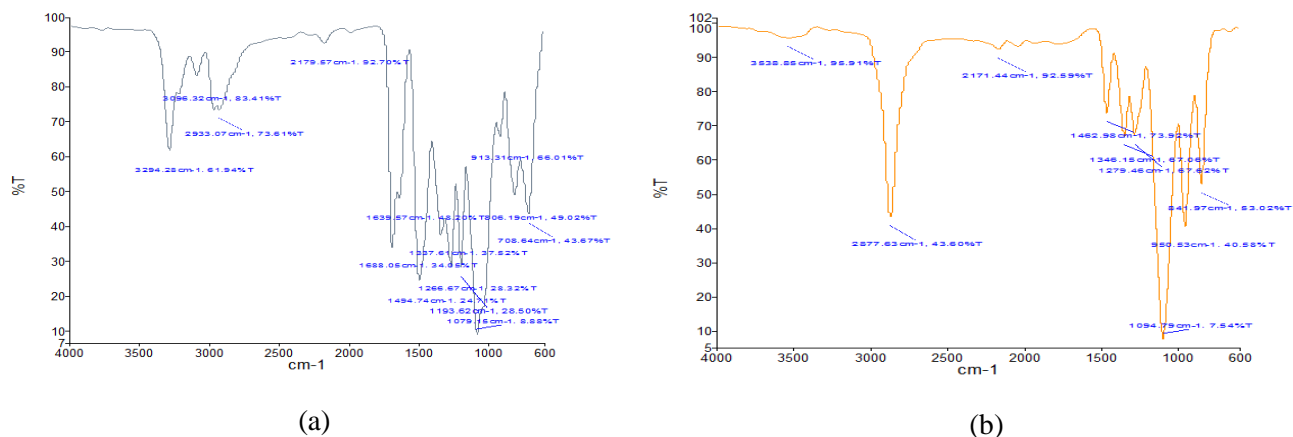
Gambar 2. (a).Difraktogram sinar X nimodipin; (b) Difraktogram sinar X Poloxamer 188



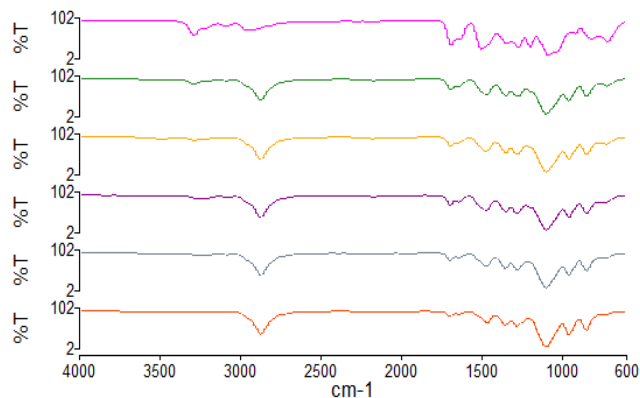
Gambar 3. Difraktogram sinar X gabungan: nimodipin, poloxamer 188, campuran fisik dispersi padat F1, F2 dan F3.

FT-IR (Fourier Transformation Infra Red)

Analisa Spektrofotometri FT-IR dilakukan untuk mengidentifikasi gugus fungsi suatu senyawa. Dari pemeriksaan yang telah dilakukan tidak ada terjadi interaksi antara nimodipin dengan poloxamer 188 hal ini dapat dilihat dari tidak adanya terbentuk gugus baru pada campuran fisik dan dispersi padat. Hasil karakterisasi spektrum FT-IR pada nimodipin terlihat adanya gugus fungsi N-H pada bilangan gelombang ($3294,28\text{ cm}^{-1}$), gugus C-H pada bilangan gelombang ($2933,07\text{ cm}^{-1}$), C=C-H terlihat pada bilangan gelombang ($913,31\text{ cm}^{-1}$), serta pada bilangan gelombang ($1639,57\text{ cm}^{-1}$) yaitu gugus fungsi C=C. Pada poloxamer 188 juga dilihat adanya gugus-gugus fungsi pada bilangan gelombang ($3275,08\text{ cm}^{-1}$) yaitu gugus fungsi N-H, gugus fungsi C-H pada bilangan gelombang ($2877,97\text{ cm}^{-1}$), dan C=C-H pada bilangan gelombang ($950,70\text{ cm}^{-1}$). Sedangkan pada campuran fisika dan dispersi padat dapat dilihat gugus fungsi N-H pada bilangan gelombang secara berurutan campuran fisika, formula 1, formula 2 dan formula 3 ($3295,09$; $3273,25$; $3273,73$; $3292,44\text{ cm}^{-1}$), C-H pada bilangan gelombang ($2878,64$; $2878,18$; $2878,39$; $2878,77\text{ cm}^{-1}$), pada bilangan gelombang ($952,20$; $951,17$; $951,68$; $951,68\text{ cm}^{-1}$) gugus fungsi C=C-H, serta dilihat gugus fungsi C=C pada bilangan gelombang ($-$; $1638,93$; $1638,67$; $-\text{ cm}^{-1}$).



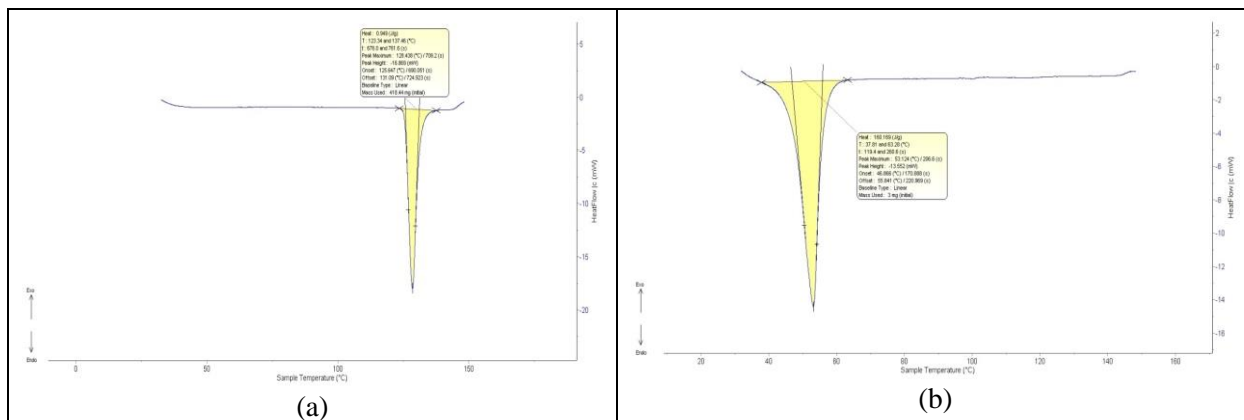
Gambar 4. Spektrum FT-IR (a) nimodipin, (b) poloxamer 18



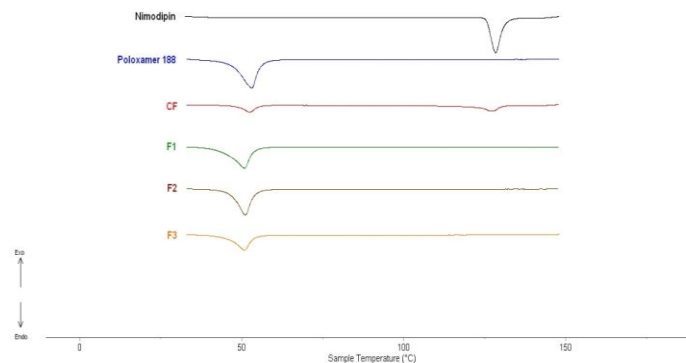
Gambar 5. Spektrum FT-IR nimodipin, Poloxamer 188, Campuran Fisik dan dispersi padat dari famotidin-poloxamer 188

DSC (Differential Scanning Calorimetry)

analisa Differential Scanning Calorimetry (DSC) digunakan untuk mengidentifikasi kapasitas panas dan entalpi dari suatu sampel. Dalam penelitian yang telah dilakukan pada thermogram nimodipin menunjukkan puncak endotermik yang tajam pada temperatur 123,34 & 137,46°C yang menunjukkan peristiwa peleburan dengan entalpi sebesar 0,949 J/g dan thermogram poloxamer 188 menunjukkan puncak endotermik yang melebur pada suhu 37,81 & 63,28°C dengan entalpi 160,169 J/g



Gambar 6. Thermogram (a) nimodipin, (b) Poloxamer 188



Gambar 7. Thermogram nimodipin, Poloxamer 188, Campuran Fisik dan dispersi padat dari nimodipin-poloxamer 188.

Uji Disolusi

Untuk uji disolusi digunakan medium dapar fosfat pH 6,8 dengan panjang gelombang serapan maksimum 235,40 nm dengan serapan 0,640, telah memenuhi persyaratan dalam literatur , yaitu pada panjang gelombang serapan maksimum ± 235 nm.

Pada penentuan profil disolusi dari nimodipin, campuran fisika dan serbuk dispersi padat dilakukan dengan menggunakan medium disolusi dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 900 mL.

Peningkatan laju disolusi tersebut dikarenakan pengaruh dari penambahan zat tambahan yaitu poloxamer 188. Persentase disolusi nimodipin pada menit ke-60 adalah 10,2964% sedangkan persen terdisolusi dari ketiga formula dispersi padat dan campuran fisik pada menit ke 60 rata-rata adalah sebagai berikut: DP F1: 90,5920 %, DP F2: 57,0185 %, DP F3: 27,5630 %, CF : 34,3204 %.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa sistem dispersi padat Nimodipin-Poloxamer 188 menggunakan metode *co-grinding* dapat meningkatkan laju disolusi dari nimodipin dan dapat memperbaiki sifat fisikokimia dengan beberapa evaluasi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada kedua orang tua, dosen, dan teman-teman yang sudah memberikan bantuannya dalam menyelesaikan artikel penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H. C. (2008). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. (Edisi IV). Penerjemah: Farida Ibrahim. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia (UI Press).
- British Pharmacopoeia Commission. (2009). *British Pharmacopoeia*, (Volume II). London: The Stationery Office.
- Chiou, W.L., & Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60(9), 1281-1302.

- Craig, D.Q.M., 2002, The Mechanisms of Drug Release From Solid Dispersion in Water-Soluble Polymers, *Int. J. Pharm.*, 231, 131-144.
- Friedrich, H., Nada, A., & Bodmeier, R. (2005). Solidstate and dissolution rate characterization of co-ground mixtures of nifedipine and hydrophilic carriers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31(8), 719-728.
- Garg, A., Singh, S., Rao, V. U., Bindu, K., & Balasubramaniam, J. (2009). Solid state interaction ofraloxifene HC with differenthdrophilic carriers during co-grinding and its effect on dissolution rate. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 35(4), 455-470.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia* (EdisiV). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Riekes, M. K., Kuminek, G., Rauber, G. S., Maduro de Campos, C. E., Bortoluzzi, A. J. & Stulzer H. K. (2014). HPMC as a potential enhancer of nimodipine biopharmaceutical properties vi ball-milled solid dispersions. *Carbohydrate Polymers Journal*, 99, 474-482.
- Shargel, L., Wu-Pong, S., & Yu, A. B. C.(2012). *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. (Edisi V). Penerjemah: Fasich & B. Suprapti. Surabaya: Airlangga University.
- Wade, A & Weller, P.J. (1994). *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 2nded, The Pharmaceutical Press London.