

**PENGEMBANGAN FORMULA SEDIAAN LEPAS LAMBAT  
NIFEDIPIN DENGAN SISTEM MUKOADHESIF**

**TESIS**

**Oleh :**

**ARI WIDAYANTI**

**08.212.13.006**



**PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG  
2011**

**PENGEMBANGAN FORMULA SEDIAAN LEPAS LAMBAT NIFEDIPIN  
DENGAN SISTEM MUKOADHESIF**

Oleh : Ari Widayanti

(di bawah bimbingan Prof.Dr. Auzal Halim, Apt dan Dr. Muslim Suardi,  
Apt.)

**RINGKASAN**

Uji daya lekat mukoadhesif dari polimer ekspiien sangat penting dalam pengembangan sediaan lepas lambat dengan sistem mukoadhesif untuk memperlama waktu tinggal obat dalam saluran cerna. Telah diteliti daya lekat mukoadhesif granul yang dibuat menggunakan kombinasi polimer gelatin (dengan kekuatan mukoadhesif sedang) dan carbopol 934 dengan kekuatan mikoadhesif kuat. Pengujian dilakukan dengan uji bioadhesif *in vitro* dan *wash off* pada lambung dan usus tikus.

Gelatin merupakan suatu zat yang diperoleh dari hidrolisa parsial kolagen dari kulit, jaringan ikat putih dan tulang hewan. Pada penelitian ini digunakan carbopol 934 karena dari penelitian sebelumnya dinyatakan bahwa daya lekat mukoadhesifnya sangat tinggi dan merupakan polimer sintetis.

Pada penelitian ini melihat pengaruh berbagai konsentrasi gelatin terhadap sifat mukoadhesif. Uji mukoadhesif dilakukan pada konsentrasi gelatin 2, 3, 4 dan 5% sebagai kontrol hanya menggunakan carbopol 934 saja. Penelitian diawali dengan evaluasi karakteristik fisik nifedipin meliputi X-Ray, DSC, SEM dan IR, kemudian dibuat granul mukosdhesif dengan kombinasi polimer. Dilanjutkan dengan evaluasi granul, uji bioadhesif, uji *wash off*, uji disolusi.

Hasil menunjukkan bahwa formula granul dengan konsentrasi 5% yang memberikan kemampuan daya mukoadhesif terbaik diantara formula yang lain dengan perolehan persen perlekatan pada mukosa lambung 94,67% dan pada mukosa usus 98%. Akan tetapi jika dibandingkan dengan formula kontrol masih lebih banyak granul yang menempel pada formula kontrol pada mukosa lambung yaitu 98,33% . Hasil uji disolusi menunjukkan nilai Efisiensi Disolusi 720 masing adalah F1 61,81%, F2 76,35%, F3 70,05%, F4 69,66 % dan F5 ( kontrol) 64,49%.

Model penglepasan pada sediaan mukoadhesif ini mengikuti persamaan Higuchi dimana penglepasannya sebanding dengan akar waktu.

**PENGEMBANGAN FORMULA SEDIAAN LEPAS LAMBAT  
NIFEDIPIN DENGAN SISTEM MUKOADHESIF**

**Oleh :**

**ARI WIDAYANTI**

**08.212.13.006**

**TESIS**

Sebagai salah satu syarat  
untuk memperoleh gelar Magister Farmasi  
Pada Program Pascasarjana Universitas Andalas

**PROGRAM PASCA SARJANA**

**UNIVERSITAS ANDALAS**

**PADANG**

**2011**

**HALAMAN PENGESAHAN**

Judul Penelitian : PENGEMBANGAN FORMULA SEDIAAN LEPAS  
LAMBAT NIFEDIPIN DENGAN SISTEM  
MUKOADHESIF

Nama Mahasiswa : ARI WIDAYANTI

Nomor Pokok : 08.212.13.006

Program Studi : FARMASI

Tesis ini telah diuji dan dipertahankan di depan sidang panitia ujian akhir  
Magister Farmasi pada Program Pasca Sarjana Universitas Andalas dan  
dinyatakan lulus pada tanggal 2 Februari 2011

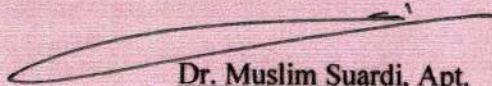
**Menyetujui,**

**1. Komisi pembimbing,**



Prof. Dr. Auzal Halim, Apt

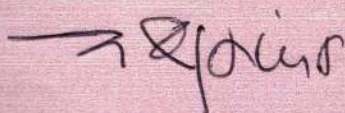
Ketua



Dr. Muslim Suardi, Apt.

Anggota

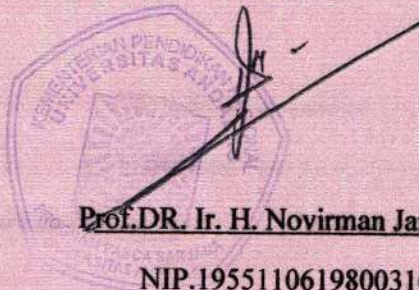
**2. Ketua Program Studi Farmasi**



Prof. DR. H. Akmal Djamaan, MS, Apt

NIP. 196402101989011001

**3. Direktur Program Pasca Sarjana**



Prof. DR. Ir. H. Novirman Jamarun, M.Sc

NIP.195511061980031001

*Kupersembahkan Tesis ini untuk  
Suamiku tercinta R. Iwan Rahmat L  
Kedua buah hatiku Rr. Rijnani Putri Rahmayanti dan R. Putro Prakoso Rahmat  
Kedua orang tuaku  
Terima kasih atas dukungannya*

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS**

Dengan ini saya menyatakan bahwa isi tesis ini yang saya tulis dengan judul :

*"PENGEMBANGAN FORMULA SEDIAAN LEPAS LAMBAT NIFEDIPIN  
DENGAN SISTEM MUKOADHESIF"*.

Adalah hasil kerja saya sendiri dan bukan merupakan jiplakan dari hasil kerja orang lain, kecuali kutipan yang sumbernya dicantumkan. Jika kemudian hari pernyataan tidak benar, maka status kelulusan dan gelar yang saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Jakarta, Januari 2011

Yang membuat pernyataan,



Ari Widayanti

## DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan pada tanggal 28 Januari 1976 di Banyubiru Ambarawa Jawa Tengah, sebagai anak kedua dari ayah Isriyanto dan ibu Sri Supartini. Penulis menamatkan SD pada tahun 1988, SMP 1991 dan SMF 1994. Penulis melanjutkan Studi Strata 1 pada tahun 1999 dan memperoleh gelar Sarjana Sain pada Jurusan Farmasi UHAMKA Jakarta. Selanjutnya penulis melanjutkan Studinya dengan mengambil Profesi Apoteker pada Universitas yang sama pada tahun 2003.

Sejak tahun 2003 sampai sekarang penulis merupakan salah satu staff pengajar di Jurusan Farmasi FMIPA UHAMKA Jakarta. Pada tahun 2008 memperoleh kesempatan meneruskan pendidikan pada Program Studi Farmasi Program Pasca Sarjana Universitas Andalas Padang.



## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis ini.

Dalam pembuatan tesis ini banyak sekali mengalami hambatan akan tetapi berkat dukungan, dorongan dan bimbingan berbagai pihak maka tesis ini dapat diselesaikan. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Ir. H. Novirman Jamarun. M.Sc. selaku Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Andalas Padang.
2. Prof. Dr. H. Akmal Djamaan.MS, Apt. Ketua Program Studi Farmasi Program Pasca Sarjana Universitas Andalas Padang yang telah memberikan arahan.
3. Prof. Dr. Auzal Halim, Apt. sebagai ketua komisi pembimbing yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam penulisan tesis ini.
4. Dr. Muslim Suardi, Apt. sebagai anggota komisi pembimbing yang telah memberikan pengarahan dalam penulisan tesis ini.
5. Prof Dr. Dachriyanus, Apt. atas bimbingan dan arahannya selama kuliah.
6. Semua Dosen Farmasi di Program Pasca Sarjana Universitas Andalas Padang, yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis.
7. Teman – teman seangkatan, terimakasih atas kebersamaannya selama ini.
8. Untuk Suamiku tercinta Iwan Rahmat Leksono P dan kedua buah hatiku Rinjani dan Putro, yang senantiasa memberikan semangat.

9. Terima kasih kepada seluruh Civitas Akademika Universitas Andalas Padang dan UHAMKA Jakarta atas bantuan yang diberikan kepada penulis.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penulisan Tesis ini, oleh karena itu masukan yang mendukung perbaikan Tesis ini sangat penulis harapkan. Semoga Tesis ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dalam bidang Farmasi dan bagi masyarakat umum yang membacanya

Jakarta, Januari 2011

Penulis

## Daftar Isi

ABSTRAK	
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL .....	v
DAFTAR GAMBAR .....	vi
DAFTAR LAMPIRAN .....	viii
<b>BAB I      PENDAHULUAN</b>	
1.1. Latar belakang .....	1
1.2. Perumusan masalah .....	3
1.3. Tujuan penelitian .....	3
1.4. Hipotesa .....	3
<b>BAB II      TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Nifedipin .....	4
2.2. Gelatin .....	5
2.3. Carbopol 934 .....	6
2.4. Avicell ph 102 .....	8
2.5. Sistem gastroretentif .....	8
2.6. Sistem penghantaran obat mukoadhesif .....	11
2.7. Mekanisme bioadhesif .....	12
2.8. Mekanisme pelepasan obat dari sediaan lepas lambat	13
2.9. Disolusi .....	15
2.10. Polimer mukoadhesif .....	17
<b>3. BAB III    METODE PENELITIAN</b>	
3.1. Waktu dan tempat penelitian .....	19
3.2. Alat dan bahan .....	19
3.3. Alur penelitian .....	20
3.4. Analisa data .....	25

BAB IV	HASIL	
4.1.	Hasil .....	26
4.2.	Pembahasan .....	28
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1.	Kesimpulan .....	37
5.2.	Saran .....	37

#### DAFTAR PUSTAKA

#### Lampiran

## DAFTAR TABEL

1	Hasil pemeriksaan baku nifedipin .....	41
2	Hasil Pemeriksaan bahan carbopol 934 .....	42
3	Hasil Pemeriksaan bahan gelatin .....	43
4	Data serapan nifedipin dalam medium dapar phospat pH 7,5 .....	45
5	Formula granul mukoadhesif nifedipin .....	50
6	Hasil penetapan kadar air dan kecepatan waktu alir .....	51
7	Hasil faktor perolehan kembali granul mukoadhesif .....	51
8	Data % rata – rata hasil uji bioadhesif pada mukosa lambung .....	55
9	Data % rata – rata hasil uji bioadhesif pada mukosa usus .....	56
10	Data % rata – rata hasil uji wash off pada mukosa lambung .....	57
11	Data % rata – rata hasil uji wash off pada mukosa usus .....	57
12	Profil disolusi granul mukoadhesif nifedipin .....	58
13	Efisiensi disolusi 720 ( ED 720) granul mukoadhesif nifedipin .....	58
14	Penetapan kadar granul mukoadhesif dengan Spektrofotometri UV Vis...	60

## DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1	Rumus molekul nifedipin .....	4
2	Rumus molekul gelatin .....	6
3	Rumus molekul carbopol 934 .....	8
4	Proses interpenetrasi oleh belitan – belitan polimer bioadhesif (A) ke dalam celah mucus.....	13
5	Skema alat uji bioadhesif .....	22
6	Spektrum nifedipin dalam larutan dapar fosfat pH 7,5 .....	44
7	Kurva kalibrasi nifedipin dalam larutan dapar fosfat pH 7,5 .....	45
8	Spektroskopi IR nifedipin .....	46
9	Spektroskopi IR nifedipin BM 1 .....	46
10	X-Ray nifedipin .....	47
11	X-Ray nifedipin BM 1 .....	47
12	DSC nifedipin .....	48
13	DSC nifedipin BM 1 .....	48
14	SEM nifedipin .....	49
15	SEM nifedipin BM 1 .....	49
16	Nifedipin dalam beberapa formula dilihat di bawah mikroskop optik ....	52
17	Diagram distribusi ukuran partikel granul mukoadhesif F1 dan F2 .....	53
18	Diagram distribusi ukuran partikel granul mukoadhesif F3 dan F4 .....	53
19	Diagram distribusi ukuran partikel granul mukoadhesif F1, F2, F3, F4 dan F5 .....	54
20	Profil disolusi granul mukoadhesif nifedipin .....	59
21	Model pelepasan Higuchi granul mukoadhesif nifedipin .....	61
22	Model pelepasan orde nol granul mukoadhesif nifedipin .....	62
23	Model pelepasan orde 1 granul mukoadhesif nifedipin .....	63

24	Hasil Uji <i>wash off</i> F1,F2,F3.F4 dan F5 pada larutan usus buatan .....	64
25	Hasil Uji <i>wash off</i> F1,F2,F3.F4 dan F5 pada larutan lambung buatan ....	64
26	Granul mukoadhesif pada mukosa lambung sebelum uji bioadhesif .....	65
27	Granul mukoadhesif pada mukosa lambung sesudah uji bioadhesif .....	65
28	Alat uji bioadhesif .....	66
29	Alat uji <i>wash off</i> ( <i>disintegration tester</i> ) .....	66

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1	Hasil pemeriksaan bahan baku nifedipin .....	41
2	Hasil pemeriksaan bahan baku carbopol 934 .....	42
3	Hasil pemeriksaan bahan baku gelatin .....	43
4	Spektrum nifedipin .....	44
5	Spektrum IR nifedipin .....	46
6	X Ray nifedipin.....	47
7	DSC Nifedipin .....	48
8	SEM nifedipin .....	49
9	Formula granul mukoadhsif .....	50
10	Evaluasi granul .....	51
11	Uji disolusi .....	58
12	Model penglepasan Higuchi granul mukoadhesif nifedipin .....	61
13	Model penglepasan orde nol granul mukoadhesif nifedipin .....	62
14	Model penglepasan orde 1 granul mukoadhesif nifedipin .....	63
15	Hasil uji <i>wash off</i> setelah 2 jam .....	64
16	Hasil uji bioadhesif .....	65
17	Gambar alat uji bioadhesif dan <i>wash off</i> .....	66
18	CoA nifedipin Ex. Kimia Farma .....	67
19	Analisa anova profil disolusi granul mukoadhesif .....	68
20	Analisa anava uji bioadhesif pada mukosa lambung .....	71
21	Analisa anava uji bioadhesif pada mukosa usus .....	74
22	Analisa Anova uji <i>wash off</i> pada mukosa usus .....	77
23	Analisa Anova ED 720 granul mukoadhesif .....	80





## I. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar belakang

Rute pemberian obat secara oral tetap menjadi pilihan utama karena relatif lebih murah, mudah dan nyaman penggunaannya bagi pasien. Namun penggunaan secara oral memiliki beberapa permasalahan yang berhubungan dengan bioavailabilitas obat dan tingkat kepatuhan serta kedisiplinan pasien. Bioavailabilitas obat dipengaruhi oleh faktor keterbatasan jendela absorpsi obat dan waktu tinggal obat pada daerah absorpsinya.

Ada beberapa hambatan pada rute pemberian oral untuk merancang sistem penghantaran obat yang diperlama, yaitu: saluran cerna yang terdiri dari beberapa segman yang memiliki sifat – sifat yang berbeda satu sama lain (pH, viskositas, gerakan, luas permukaan, absorpsi, aliran darah dll.), absorpsi yang cukup baik hanya dapat terjadi pada beberapa segmen saja (lambung dan usus halus), dalam kondisi normal waktu tinggal obat dalam tiap segmen terbatas. Hambatan – hambatan ini membatasi lama penglepasan obat yang diberikan serta sangat menyulitkan dihasilkan kecepatan absorpsi obat yang konstan (Desphande, 1996).

Untuk mengatasi hambatan yang terjadi, maka dikembangkanlah suatu sistem penghantaran obat melalui rute oral dengan memperpanjang waktu tinggal dalam saluran cerna terutama waktu tinggal dalam lambung (*gastric residence time*). Dengan sistem ini dimungkinkan untuk memberikan periode penglepasan dan absorpsi yang lebih lama (lebih dari 12 jam) dan konstan

(mendekati kinetika orde nol). Keuntungan lain adalah dapat meningkatkan ketersediaan hayati senyawa obat yang memiliki lokasi spesifik.

Salah satu usaha untuk memperlama waktu tinggal obat dalam saluran cerna adalah dengan sistem penghantaran mukoadhesif, sistem ini memanfaatkan sifat – sifat bioadesif dari berbagai polimer yang larut air, yang menunjukkan sifat melekat pada segmen saluran cerna yang dilapisi oleh mukus. Dengan demikian waktu tinggal sediaan obat dapat diperpanjang dalam saluran cerna yang memungkinkan obat diabsorpsi dalam jangka waktu lama dan konstan.

Pada penelitian ini digunakan nifedipin sebagai model zat aktif yang berkhasiat antihipertensi yang termasuk golongan antagonis kalsium yang berdaya menghambat masuknya ion kalsium eksternal. Nifedipin diabsorpsi dengan cepat dan hampir sempurna (90%) dalam lambung,  $\pm 95\%$  terikat protein plasma akan tetapi ketersediaan hayatinya lebih rendah (sekitar 45 - 75%). Kadar dalam darah tertinggi obat dicapai dalam 20 - 45 menit,  $T_{1/2}$  nya  $\pm 2,5$  jam dengan masa kerja  $\pm 8 - 12$  jam. Sehingga sangat tepat dibuat dalam bentuk sediaan mukoadhesif sehingga dapat meningkatkan ketersediaan hayatinya. Terlebih dahulu zat aktif dibuat kecil ukuran partikelnya dengan *ball mill* untuk melihat kecepatan melarutnya. Kemudian sediaan mukoadhesif dibuat dalam bentuk granul dengan menggunakan kombinasi polimer larutan gelatin dan carbopol 934. Beberapa penelitian menunjukkan gahwa gelatin dan carbopol dapat digunakan sebagai polimer dalam sediaan mukoadhesif. Gelatin mempunyai sifat adhesif yang cukup baik sehingga dapat digunakan dalam sistem penghantaran mukoadhesif. Gelatin dapat digunakan sebagai

polimer bioadhesif dengan kekuatan sedang (*fair*). Oleh karena itu dalam penelitian ini akan dilakukan formulasi dengan menggunakan kombinasi dari kedua polimer tersebut untuk membuat sediaan granul yang mempunyai sifat mukoadesif yang baik dan mampu mengendalikan penglepasan zat aktif dengan menggunakan nifedipin sebagai model zat aktif.

### **1.2. Perumusan Masalah**

Dari latarbelakang di atas maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut : “Apakah peningkatan konsentrasi kombinasi polimer akan meningkatkan daya mukoadhesif sediaan lepas lambat nifedipin yang telah diperkecil ukuran partikelnya?”

### **1.3. Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah mengembangkan formula granul mukoadhesif dengan sistem bioadhesif yang baik dan dapat memperpanjang waktu tinggal obat dalam tubuh (saluran cerna) sehingga diperoleh ketersediaan hayati yang lebih baik serta dapat mengontrol penglepasan obat dari matriks polimer.

### **1.4. Hipotesa**

Hipotesa dari penelitian ini adalah peningkatan konsentrasi polimer dapat meningkatkan daya mukoadhesif sediaan lepas lambat nifedipin .

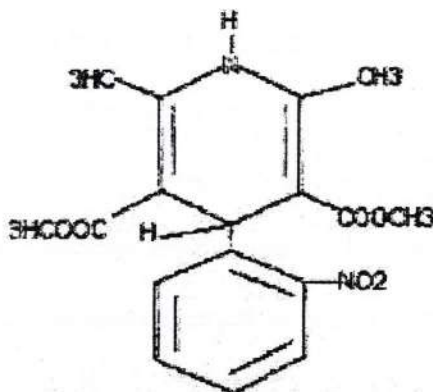


## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Nifedipin

#### 2.1.1. Monografi

Nifedipin adalah senyawa sintetik dengan nama kimia dimethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl) pyridine-3,5-dicarboxylate



Gambar 1. Struktur Nifedipin

Nifedipin merupakan serbuk kristal kuning kurang berasa dan kurang berwarna (pucat) terurai oleh cahaya langsung. Praktis tidak larut dalam air, agak sukar larut dalam alkohol, larut dalam aseton dan kloroform. Nifedipin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, dihitung terhadap zat yang dikeringkan.

#### 2.1.2. Mekanisme Kerja

Nifedipin merupakan zat pemblok saluran kalsium yang menghambat proses kontraktilitas jantung dan otot polos vaskuler,

sehingga terjadi dilatasi vena jantung dan sistem arteri. Antagonis kalsium membran dapat menimbulkan efek oleh interaksinya dengan reseptor khas. Kerja utamanya adalah menghambat pemasukan ion kalsium luar sel melalui saluran membran ke dalam sel, karena ion kalsium mempunyai peran penting dalam memelihara fungsi jantung dan jaringan otot polos vaskuler. Pengurangan kadar kalsium dalam sel jantung dan otot polos vaskuler koroner akan menyebabkan vasodilatasi jaringan tersebut. Akibatnya terjadi penurunan kecepatan denyut jantung, penurunan kontraksi miokardial dan melambatnya konduksi atrioventrikular.

Nifedipin diabsorpsi dengan cepat dan hampir sempurna (90%) dalam lambung, 80% diabsorpsi di usus,  $\pm$  95% terikat oleh protein plasma akan tetapi ketersediaan hayatinya lebih rendah (sekitar 45 - 75%). Kadar dalam darah tertinggi obat dicapai dalam 20 -45 menit,  $T_{1/2}$  nya  $\pm$  2,5 jam dengan masa kerja  $\pm$  8 - 12 jam.

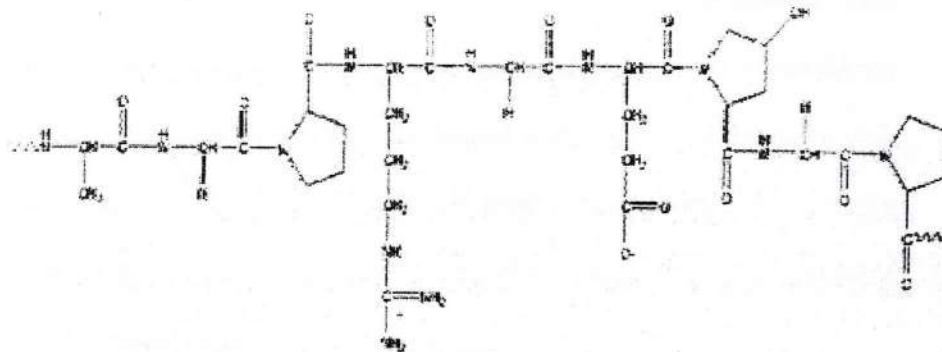
Dosis Nifedipin pada terapi hipertensi 3 x sehari 10-20 mg atau 2 x sehari 20 - 40 mg retard. Angina oral 3-4 x sehari 10 mg tablet (ditelan utuh) berangsur - angsur dinaikkan sampai maksimal 6 x sehari 20 mg atau sebagai dosis tunggal 30 mg. Dan persediaan yang umum digunakan adalah 30 - 60 mg perhari. Efek samping yang ditimbulkan adalah antara lain : takikardia atau bradikardi, sakit kepala, lesu, lelah , mual, pusing, hipotensi, kram kaki, gangguan lambung dan reaksi dermatologis.

## 2.2. Gelatin

Gelatin berasal dari bahasa latin "gelatus" yang berarti pembekuan. Gelatin adalah protein yang diperoleh dari hidrolisis parsial kolagen dari

kulit, jaringan ikat putih dan tulang dari hewan. Gelatin menyerap air 5 -10 kali beratnya. Gelatin larut dalam air panas dan jika didinginkan akan membentuk gel (FI ed IV,1995). Sifat yang dimiliki gelatin bergantung pada asam amino penyusunnya. Gelatin merupakan polipeptida dengan bobot molekul tinggi yaitu antara 20.000 – 25.000. Gelatin tersusun dari 18 asam amino diantaranya adalah prolin, glisin, hidroksiprolin.

Senyawa Gelatin merupakan suatu polimer linier yang tersusun oleh satuan terulang asam amino glisin-prolin-prolin dan glisin- prolin-hidroksiprolin yang bergabung membentuk rangkaian polipeptida .



Gambar 2. Struktur Gelatin

### 2.3. Carbopol 934

Carbopol merupakan polimer sintetik asam akrilat yang berikatan silang dengan alilsukrosa atau alil eter pentaeritritol yang berbobot molekul tinggi. Carbopol mengandung antara 56-68% gugus asam karboksilat (COOH), yang dihitung terhadap berat kering. Presentase gugus karboksil yang tinggi menyebabkan polimer mengembang dalam air. Sifat pengembangan dan pembentukan gel meningkat dengan

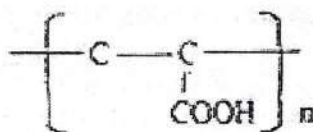


peningkatan pH lingkungan. Carbopol 934 berbentuk serbuk halus, putih, bau agak khas, bersifat asam dan higroskopis.

Carbopol larut dalam air, etanol (95%) dan gliserin. Kandungan air normal adalah di atas 2% b/b, karena carbopol merupakan serbuk yang bersifat higroskopis dan kesetimbangan kandungan air pada suhu 25°C dan kelembaban relative 50% adalah 10% b/b. Kandungan lembab tidak mempengaruhi efisiensi sifat pengental, tetapi peningkatan kandungan lembab menyebabkan carbopol lebih sulit ditangani karena sifat dispersibel menurun.

Carbopol telah digunakan dalam sistem penghantaran obat mukoadhesif karena mempunyai sifat – sifat mukoadhesif yang baik dalam bentuk tunggal maupun kombinasi dengan polimer lain terutama turunan selulosa seperti etil selulosa, hidroksi propil metilselulosa. Mekanisme adhesi carbopol sebagai polimer mukoadhesif adalah melalui interaksi gugus karboksil dengan gugus fungsi mukus.

Carbopol digunakan terutama dalam sediaan farmasi cair atau semi padat sebagai pensuspensi atau pengental. Carbopol dengan kandungan sisa benzena yang rendah seperti carbopol 934 atau 974 dapat digunakan untuk sediaan oral, seperti suspensi, tablet atau formulasi tablet lepas lambat. Dalam formulasi tablet digunakan sebagai pengikat, baik dengan metode granulasi basah ataupun cetak langsung. Pada metode granulasi basah digunakan air sebagai cairan penggranul (Kibbe, 2000)



Gambar 3. Rumus molekul carbopol 934

#### 2.4. Avicell PH 102

Microcrystallin Cellulose atau biasa disebut avicell yang memiliki rumus empiris  $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$  dengan berat molekul 36.000. Merupakan bubuk kristal yang terdiri dari sebagian depolarisasi cellulose, berwarna putih atau hampir putih, tidak berbau, tidak berasa dan dibuat dari hidrolisis pada pemurnian kayu cellulose. Kelarutan avicell yaitu sedikit larut dalam 5% w/v NaOH, praktis tidak larut dalam air, cairan asam dan kebanyakan pelarut organik.

Avicell secara luas digunakan di farmasi sebagai pengisi (*diluent*) dalam formulasi tablet dan kapsul. Digunakan dalam granulasi basah dan cetak langsung pada pembuatan tablet. Avicell juga dapat berfungsi sebagai pelincir (*lubricant*) dan penghancur (*desintegrant*) yang berguna dalam pembuatan tablet. Selain itu juga digunakan dalam produk kosmetik dan makanan. Fungsi avicell dalam farmasi antara lain *adsorbent* (20%-90%), *antiadheren* (5-20%), *capsul/tablet diluent* (20-90%) dan tablet *desintegrant* (5-15%)

#### 2.5. Sistem gastroretentif

Salah satu mekanisme penglepasan obat yang termasuk yang termasuk dalam sistem penghantaran terkendali secara oral adalah melalui

sistem gastroretentif yaitu sistem penghantaran obat dengan memperpanjang waktu tinggal obat dalam saluran gastrointestinal bagian atas. Sistem ini memungkinkan untuk memberikan waktu pelepasan dan absorpsi yang lebih lama dan konstan serta meningkatkan ketersediaan hayati obat. Secara umum sistem penghantaran obat ini dibagi menjadi tiga tipe, yaitu sistem mengembang (*swelling sistem*), sistem mengapung (*floating sistem*) dan sistem bioadhesif (*bioadhesive sistem*) (Klausener, 2003).

#### 2.5.1. Sistem mengembang

Salah satu cara untuk mempertahankan obat berada dalam lambung yaitu dengan meningkatkan dan mempertahankan ukuran sediaan lebih besar dari pylorus sehingga obat dapat tertahan lebih lama di lambung. Kendalanya adalah sulit untuk menelan sediaan yang berukuran besar sehingga pembesaran ukuran tersebut sebaiknya terjadi setelah sediaan berada dalam lambung dalam waktu yang cukup cepat dan sediaan tidak akan terbawa bersama gerakan lambung melewati pylorus. Meskipun demikian besarnya ukuran sediaan tidak boleh menutupi pylorus dan harus cukup kuat menahan gerakan lambung. Untuk mendapatkan kesesuaian yang dimaksud diperlukan polimer yang berfungsi sebagai bahan pengembang, kemudian polimer akan tererosi dengan adanya cairan lambung dan dalam waktu tertentu ukuran sediaan yang mengembang akan menjadi lebih kecil (Deshpande, 1997; Agoes, 2001).

### 2.5.2. Sistem mengapung

Sediaan dengan sistem mengapung dalam lambung biasanya digunakan untuk obat yang bekerja lokal disekitar saluran cerna. Sistem ini berguna pula untuk obat dengan kelarutan buruk atau tidak stabil dalam cairan intestinal. Sifat mengapung dipermukaan isi lambung akan menahan sediaan berada untuk waktu yang cukup lama dalam lambung. Selama pengapungan bahan aktif akan dilepas ke dalam sistem dan sesudah penganlepasan bahan berkhasiat, sediaan akan dikeluarkan dari lambung melalui mekanisme pengosongan lambung yang umum. Persyaratan utama agar sediaan dapat mengapung adalah bobot jenis sediaan harus lebih kecil dari bobot jenis kandungan lambung (Deshpande,1997, Agoes,2001).

### 2.5.3. Sistem bioadhesif

Sediaan yang diberikan oral akan melewati berbagai segmen tempat yang tidak terjadi proses absorpsi. Pada sediaan mukoadhesif sediaan tersebut teradhesi pada segmen tertentu pada saluran cerna dan akan tinggal dalam waktu yang lebih lama sampai proses adhesi selesai sehingga sediaan dapat tertahan selama beberapa jam (lebih dari 7 -8 jam) berada pada segmen saluran cerna. Dengan demikian proses absorpsi dapat berlangsung dalam waktu yang lebih lama (Ahuja, 1997).

Bioadhesi adalah kemampuan suatu bahan hasil sintesis atau produksi biologi teradhesi pada suatu jaringan biologi untuk

periode yang lebih lama. Bioadhesi dapat juga didefinisikan sebagai keadaan dimana dua bahan, salah satunya bersifat biologis yang saling melekat untuk waktu yang lebih lama karena *forsa interfacial* (Agoes, 2001).

Untuk tujuan penghantaran obat terminologi bioadhesi bermakna terikatnya sistem pembawa obat pada lokasi spesifik biologi. Permukaan tersebut dapat berupa jaringan epitel atau dapat berupa lapisan penutup mukus yang terdapat pada permukaan suatu jaringan. Jika keterikatan tersebut pada permukaan mukus, fenomena ini dikenal dengan mukoadhesif. Mukoadhesif dapat berupa interaksi antara suatu permukaan musin dengan suatu polimer sintetik atau polimer alam. Sediaan mukoadhesif ini memanfaatkan sifat bioadhesi dari berbagai polimer larut air, yang akan menuju sifat adhesi pada waktu terjadi hidrasi, kemudian akan menghantarkan obat mencapai sasaran tertentu untuk waktu yang lebih lama dibandingkan sediaan konvensional (Agoes, 2001).

#### **2.6. Sistem penghantaran obat mukoadhesif**

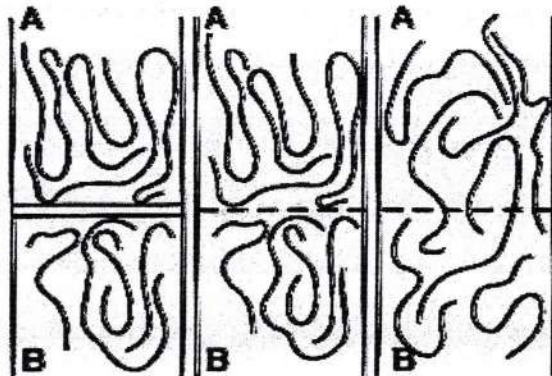
Mukoadhesif adalah polimer sintetik atau alam yang berinteraksi dengan lapisan mucus yang menutupi permukaan epitelial-permukaan dan molekul musin yang merupakan konstituen utama dari mukus. Konsep inilah yang mendasari untuk diteliti kemungkinan pemanfaatan polimer dalam mengatasi halangan fisiologi pada sistem penghantaran obat jangka panjang. Seringkali pengabsorpsian jumlah obat yang dibatasi oleh waktu tinggal obat pada lokasi absorpsi.

Kemampuan memperlama waktu kontak suatu sistem penghantaran obat di bagian depan bagian mata akan meningkatkan ketersediaan hayati obat. Pada sistem penghantaran obat oral, absorpsi obat dibatasi oleh waktu transit sediaan di saluran cerna (GI).

Prinsip mukoadhesif adalah memperpanjang waktu tinggal obat pada jaringan biologis yang mempunyai lapisan mukus serta terjadinya kontak yang erat antara bentuk sediaan dan jaringan yang mengabsorpsi sehingga kadar obat yang diabsorpsi lebih tinggi dan meningkat aliran obat melewati jaringan yang mengabsorpsi (Kamath, 1992).

### 2.7. Mekanisme bioadhesif

Mekanisme bioadhesif terjadi melalui dua tahap. Tahap pertama terjadi karena adanya kontak yang intensif antara bahan bioadhesi dengan jaringan reseptor akibat terjadinya pembasahan permukaan atau pengembangan bahan bioadhesi akan berpenetrasi ke dalam celah permukaan jaringan atau berinterpenetrasi rantai bahan bioadhesif ke dalam celah mukus jaringan tersebut. Ikatan ini dipererat oleh adanya ikatan kimia yang lemah.



Gambar 4 . Proses interpenetrasi oleh belitan –belitan rantai polimer bioadhesif (A) ke dalam celah mukus (B) (Indrawati, 2005)

Proses terjadinya bioadhesi dapat dijelaskan oleh salah satu atau gabungan dari lima macam teori yaitu : teori elektronik, adsorpsi, pembasahan, difusi dan teori fraktur. Menurut teori elektronik, pada saat terjadi kontak antara polimer adhesif dan jaringan glikoprotein mukus terjadi transfer elektron akibat adanya perbedaan struktur elektronik. Adhesi terjadi karena adanya gaya tarik menarik di daerah lapisan rangkap (Agoes, 2001).

Menurut teori adsorpsi, setelah terjadi kontak awal antara dua permukaan, material berikatan karena adanya gaya yang bekerja diantara atom - atom pada kedua permukaan. Sistem bioadhesif dilihat dari teori pembasahan dapat digunakan pada sistem bioadhesif cair. Teori ini menganalisis sifat adhesif dan kemampuan kontak suatu cairan atau pasta untuk menyebar di atas sistem biologis. Sedangkan teori difusi rantai polimer dan mukus bergabung dalam suatu ukuran yang sesuai membentuk suatu ikatan adhesi yang permanen (Agoes, 2001)

## **2.8. Mekanisme penglepasan obat dari sediaan lepas lambat**

Ada beberapa mekanisme penglepasan obat dari bentuk sediaan lepas lambat , antara lain :

### **1) Penglepasan dengan disolusi terkendali**

Prinsip dasar dari penglepasan disolusi terkendali adalah bahwa proses dikendalikan oleh difusi. Kecepatan difusi dari permukaan padat melalui suatu lapisan tipis (film) cairan yang tidak bergerak ke

dalam larutan ruah dibatasi oleh kecepatan. Pengelepasan terkendali dibagi dua golongan, yaitu disolusi terkendali enkapsulasi dan disolusi terkendali matriks.

Pada sistem enkapsulasi, partikel atau granul obat disalut dengan suatu polimer tidak larut dan waktu yang diperlukan untuk disolusi salut merupakan fungsi dari ketebalan salut dan kelarutan salut. Sedangkan pada sistem matriks, kecepatan penglepasan obat dikendalikan oleh kecepatan penetrasi cairan disolusi ke dalam matriks.

2) Pengelepasan difusi terkendali

Sistem penglepasan ini dibagi menjadi dua jenis, yaitu sistem *reservoir* dan sistem matriks. Pada sistem *reservoir*, bahan polimer yang tidak larut air menyalut suatu inti obat. Obat akan berpartisipasi ke dalam membran dan digantikan dengan cairan di sekeliling partikel atau tablet. Sedangkan pada sistem matriks, obat padat didispersikan ke dalam matriks tidak larut. Kecepatan penglepasan tergantung pada kecepatan disolusi obat.

3) Sistem disolusi dan difusi terkendali

Pada sistem ini, inti obat di salut dengan suatu membran yang sebagian larut air. Disolusi dari sebagian membran memperbolehkan difusi obat melalui pori-pori dalam suatu polimer. Fraksi dari polimer yang larut dalam salut merupakan faktor dominan yang mengendalikan penglepasan obat.

4) Sistem resin penukaran ion



Sistem resin penukar ion umumnya menggunakan suatu resin yang tidak larut yang mampu bereaksi dengan suatu obat anionik atau kationik. Saat berada dalam saluran pencernaan, kation-kation dalam usus seperti natrium dan kalium dapat mendesak obat dari resin hingga obat tersebut bebas dan dapat diabsorpsi.

5) Pellet-sistem pelepasan osmotik terkendali

Pada sistem ini, pelepasan obat dikendalikan secara tepat dengan menggunakan suatu alat yang dikendalikan secara osmotik yang memompa sejumlah air yang tetap melalui sistem, melarutkan dan melepaskan jumlah obat yang tetap per satuan waktu.

6) Sistem dengan perubahan bobot jenis formulasi

Salah satu contoh sediaan adalah bioadhesif yaitu pelekatan polimer-polimer pada musin atau di permukaan epitel dari saluran pencernaan. Bentuk lainnya dengan menggunakan pellet dengan bobot jenis yang besar dan kecil.

## 2.9. Disolusi

Disolusi dapat didefinisikan sebagai proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan larutan. Atau secara singkat dapat diartikan sebagai proses melarutnya suatu solid. Sedangkan laju disolusi adalah jumlah zat aktif yang larut per satuan luas permukaan waktu (misal  $\text{gr/cm}^2 \cdot \text{menit}$ ). Noyes and Whitney meneliti tentang disolusi (1897), berdasarkan hukum difusi Fick kedua, mereka menetapkan persamaan fundamental untuk disolusi. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh dikenal sebagai stagnan layer, berdifusi ke dalam pelarut dari daerah konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah.

Keseluruhan laju disolusi obat digambarkan oleh persamaan Noyes-Whitney

(Banakar, 1992) sebagai berikut:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DAK}{h} \times (C_s - C) \dots\dots\dots(1)$$

Dimana :

- dc/dt = laju disolusi
- D = tetapan laju difusi
- A = luas permukaan partikel
- C<sub>s</sub> = kadar obat dalam stagnat layer
- C = konsentrasi obat dalam bagian terbesar pelarut
- K = koefisien partisi minyak
- h = tebal stagnat layer

Khan dan Rhodes menyarankan parameter lain yang sesuai untuk evaluasi disolusi secara *in vitro* yaitu dengan menggunakan efisiensi disolusi (ED) . ED didefinisikan sebagai luas daerah dibawah kurva disolusi sampai waktu tertentu (t) yang dinyatakan sebagai presentase terhadap luas daerah segi empat yang digambarkan dengan seratus persen pada waktu yang sama. Efisiensi disolusi ini dapat dirumuskan sebagai berikut (Banakar, 1992):

$$ED = \frac{\int_0^t y dt}{y_{100}t} \times 100 \dots\dots\dots(2)$$

$$ED = \frac{\text{luas area gelap}}{\text{Luas area segi empat}} \times 100 \dots\dots\dots(3)$$

## 2.10. Polimer Mukoadhesif

Polimer mukoadhesif didefinisikan sebagai makromolekul alami ataupun sintetik yang mampu melakukan pelekatan pada mukus. Polimer mukoadhesif menentukan kekuatan mukoadhesif dan pola pelepasan obat (Andrews, 2008). Beberapa sifat fisikokimia polimer yang berpotensi memberikan sifat adhesif diantaranya adalah sebagai berikut (Berner, 2006) :

1. Berat molekul besar (misalnya  $> 100.000$  Da) diperlukan untuk menghasilkan interpenetrasi dan pembelitan dengan rantai musin
2. Molekul hidrofilik yang mengandung sejumlah besar gugus fungsional sehingga dapat membentuk ikatan hydrogen dengan musin.
3. Polielektrolit anionik dengan densitas muatan hidroksil dan karboksil yang tinggi.
4. Polimer yang sangat fleksibel dengan mobilitas rantai polimer yang tinggi untuk emfasilitasi interpenetrasi dan interdifusi.
5. Sifat permukaan yang mirip dengan substrat biologi agar dapat memberikan energi bebas antarmuka yang rendah antara bahan adhesif dengan substrat.

Berdasarkan jenis muatan , polimer mukoadhesif dapat digolongkan dalam 3 kelas berikut :

1. Kelompok anionik  
Carbomer, poliakrilat, Na CMC dan Natrium hialuronat.
2. Kelompok kationik  
Kitosan dan turunannya
3. Kelompok nonionik

HEC, HPC, HPMC , metilselulosa dan PVP



### III. METODA PENELITIAN

#### 3.1. Waktu dan tempat penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan September 2009 – Desember 2010. Tempat penelitian Jurusan Farmasi UHAMKA Jakarta, LIPI Serpong .

#### 3.2. Alat dan bahan

##### 3.2.1. Alat

Timbangan analitik, pompa peristaltik, oven vakum, pengaduk magnetik, alat uji kecepatan alir, ayakan bertingkat, alat penetapan kadar air, *ball mill*, alat uji bioadhesif in vitro, spektrofotometri UV-Vis, alat uji disolusi, alat uji wash off (*Disintegration Tester*), pH meter, spektrofotometri IR, X Ray difraktometer, DSC (*Differential Scanning Calorimetry*), SEM (*Scanning Electron Microscopy*), alat bedah serta alat alat gelas.

##### 3.2.2. Bahan

Nifedipin (Kimia Farma), nifedipin BPF (BPOM), carbopol 934, gelatin komersial, kalium dihidrogen fosfat, NaOH, avicell PH 102, lem sianokrilat, HCl P, larutan usus buatan, larutan lambung buatan, gliserin

##### 3.2.3. Hewan Percobaan

Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus putih galur Wistar dengan bobot antara 200 – 300 g.

### **3.3. Alur penelitian**

#### **3.3.1. Pemeriksaan Bahan baku dan excipien**

Pemeriksaan bahan baku nifedipin dilakukan sesuai dengan persyaratan di dalam Farmakope Indonesia Ed. IV. Sedangkan untuk pemeriksaan excipien yaitu carbopol 934, gelatin dan avicell PH 102 dilakukan sesuai dengan Handbook of Pharmaceutical Excipient 4<sup>nd</sup> edition.

#### **3.3.2. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum**

Dari larutan baku induk dipipet sebanyak 1,0 ml, dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml, lalu dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,5 tambah volume sampai tanda batas dan diperoleh larutan baku dengan konsentrasi 10 µg/ml. Ukur serapan larutan baku kerja dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm, akan didapat panjang gelombang serapan maksimum nifedipin.

#### **3.3.3. Penetapan kurva kalibrasi Larutan baku**

Dari penentuan panjang gelombang maksimum yang diperoleh, nilai absorban (A) digunakan untuk menentukan batas konsentrasi tertinggi dan konsentrasi terendah.

#### **3.3.4. Memperkecil ukuran partikel nifedipin dengan *ball mill***

Sejumlah zat dimasukkan ke dalam alat *ball mill* dengan waktu 1 jam untuk memperkecil ukuran partikelnya. Hal ini dimaksudkan untuk meningkatkan kecepatan melarut dari nifedipin yang sangat sukar larut dalam air, karena salah satu cara untuk meningkatkan kecepatan melarut adalah dengan memperkecil ukuran partikel dari zat aktif.

### **3.3.5. Analisis Spektroskopi Inframerah**

Pembuatan spektrum inframerah nifedipin yang telah diperkecil ukuran partikelnya selama 1 jam dilakukan dengan mendispersikan sampel pada pellet KBr yang dikempa dengan tekanan tinggi. Kemudian diukur persen transmittan dari bilangan gelombang 400 - 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

### **3.3.7. Penetapan pola difraksi sinar X**

Penetapan pola difraksi sinar X serbuk halus nifedipin dilakukan dengan menggunakan X-Ray difraktometer.

### **3.3.7. Analisis thermal DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)**

Analisis dilakukan menggunakan alat *Differential Scanning Calorimetry*. Suhu pemanasan mulai 25 - 250°C, dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit.

### **3.3.8. Analisis SEM (*Scanning Electron Microscopy*)**

Prinsip kerja dari SEM adalah sebagai berikut: Sebuah pistol elektron memproduksi sinar elektron dan dipercepat dengan anoda. Lensa magnetik memfokuskan elektron menuju ke sampel. Sinar elektron



yang terfokus memindai (scan) keseluruhan sampel dengan diarahkan oleh koil pemindai. Ketika elektron mengenai sampel maka sampel akan mengeluarkan elektron baru yang akan diterima oleh detektor dan dikirim ke monitor (CRT).

### **3.3.9. Pembuatan larutan gelatin**

Gelatin dibuat gel dengan perbandingan 1 : 10 dengan air panas dan dihidrasi selama 1 – 3 jam. Kemudian dilarutkan pada suhu 60°C selama 15 menit dan didiamkan selama 16 -18 jam (Sulistiawati, 2009).

### **3.3.10. Pembuatan sediaan granul mukoadhesif nifedipin**

Granul mukoadhesif dibuat dengan menggunakan serbuk halus nifedipin dan kombinasi polimer larutan gelatin dan carbopol 934 serta avicell PH 102 secara granulasi basah dengan pembasah air. Bahan – bahan dicampur dan digerus dalam mortir. Massa granul dilewatkan pada ayakan mesh 16, kemudian dikeringkan pada suhu 50°C selama 5 jam.

### **3.3.11. Evaluasi granul mukoadhesif**

Evaluasi granul meliputi penentuan kadar air, kecepatan alir granul, kompresibilitas, pengukuran distribusi ukuran partikel.

### **3.3.12. Penetapan kadar nifedipin menggunakan Spektrofotometri UV Vis**

Sejumlah masa granul yang setara dengan 20 tablet ditimbang, kemudian dihaluskan dan diaduk homogen. Setelah homogen, sejumlah serbuk yang setara dengan bobot rata- rata 1 tablet nifedipin

ditimbang dan dimasukkan dalam labu ukur 100 ml kemudian dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,5 hingga volume 100,0 ml. Kadar nifedipin dalam larutan dapar fosfat pH 7,5 diukur dengan menggunakan alat spektrofotometri UV Vis pada panjang gelombang 237 nm.

### **3.3.13. Aklimatisasi hewan uji**

Hewan uji (tikus putih) yang akan dipakai sebelumnya dirawat terlebih dahulu dengan cara diberi makan dan minum sampai berat mencukupi serta diletakkan di dalam kandang yang selalu dibersihkan. Sebelum digunakan terlebih dahulu tikus dipuaskan sehari.

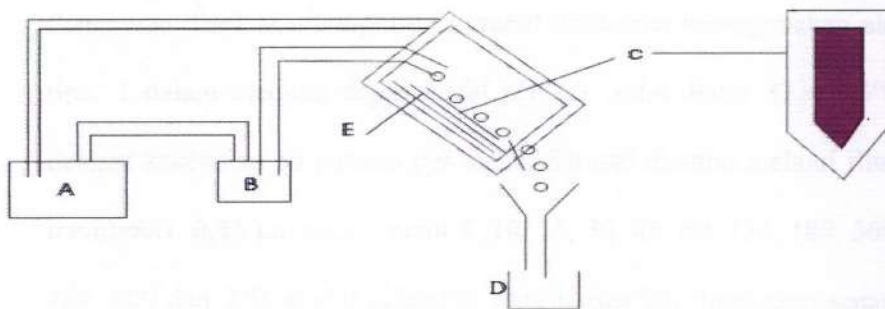
### **3.3.14. Penyiapan membran mukosa lambung dan usus halus tikus segar**

Tikus yang akan diambil membran mukosa lambung dan usus halusnya dipuaskan terlebih dahulu satu hari sebelum dilakukan penelitian. Setelah dipuaskan tikus dimatikan dengan cara dimasukkan dalam wadah yang tertutup yang berisi eter. Setelah tikus mati diletakkan di atas wadah yang telah disiapkan dengan posisi tubuh terlentang. Dibedah mulai dari bagian perut bagian bawah kemudian diambil bagian lambung dan usus halusnya (*duodenum*) bagian atas yang berada didekat lambung.

### **3.3.15. Uji Bioadhesif secara *in vitro***

Uji ini menggunakan jaringan mukosa lambung dan usus yang diisolasi dari tikus putih yang telah dicuci dengan larutan NaCl fisiologis. Jaringan lambung dibuka sepanjang lengkungan kecil dan

dicuci dalam 10 ml cairan lambung buatan. Usus halus dipotong secara lateral dan dicuci dalam 10 ml cairan usus buatan. Jaringan lambung kira kira 1 x 1 cm atau jaringan usus halus sepanjang 4 cm dilekatkan pada penyokong teflon kemudian ditempatkan pada sel silindris. Sejumlah 100 granul ditempatkan merata di atas mukosa lambung dan usus, granul dibiarkan berkontak dengan mukus selama 20 menit. Kemudian sel silindris diatur pada posisi kemiringan 45 °C. Jaringan mukosa lambung dan usus masing – masing dielusi dengan cairan lambung dan usus buatan selama 5 menit dengan kecepatan alir 22 ml/menit. Dan hitung jumlah granul yang masih melekat pada jaringan (Erizal, 2002).



Gambar 5. Skema alat uji Bioadhesif

- Keterangan:
- A = Thermostat
  - B = Pompa peristaltik
  - C = Jaringan mukosa
  - D = Penampungan granul yang terlepas
  - E = Sel silindris

### 3.3.16. Uji pembersihan (*wash off*)

Alat yang digunakan adalah alat uji disintegrasi. Jaringan lambung atau usus ditempelkan pada kaca objek dengan lem sianokrilat dan ujung jaringan dikunci dengan parafilm. 50 buah granul ditempelkan merata pada mukosa lambung dan usus tikus. Kaca digantungkan pada alat dan diatur gerakan naik turun secara lambat dalam medium cairan lambung dan usus buatan suhu 37°C selama 2 jam. Pada selang waktu tertentu granul yang masih menempel pada jaringan dihitung (Erizal, 2002).

### 3.3.17. Penetapan profil disolusi nifedipin dari granul

Penentuan disolusi nifedipin dari granul dilakukan menggunakan alat tipe 1 dalam medium dapar fosfat pH 7,5. Suhu diatur  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  dengan kecepatan 50 putaran per menit. Sampel diambil melalui filter membrans 0,45  $\mu\text{m}$  pada menit 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120, 180, 360, 480, 600 dan 720. Kadar nifedipin yang terdisolusi ditetapkan secara metode Spektrofotometri UV-Vis.

## 3.4. Analisa data

Data yang dianalisa adalah hasil data uji disolusi granul nifedipin dianalisa dengan menggunakan analisa varian dua arah, karena yang digunakan 2 variabel yaitu perbedaan konsentrasi polimer pada formula dan waktu pengambilan sampel.



## IV. HASIL

### 4.1. Hasil

#### 4.1.1 Pemeriksaan bahan baku dan eksipien

Hasil pemeriksaan bahan aktif nifedipin dan bahan pembantu dapat dilihat pada Lampiran 1.

#### 4.1.2. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum

Panjang gelombang serapan maksimum nifedipin dalam larutan dapar fosfat pH 7,5 adalah pada 237 nm.

#### 4.1.3. Penetapan kurva kalibrasi larutan baku

Pada pembuatan kurva kalibrasi nifedipin pada larutan dapar fosfat pH 7,5 diperoleh hasil persamaan garis  $Y = - 0,1652 + 0,02188 x$

#### 4.1.4. Analisis Spektroskopi Inframerah

Hasil analisis spektroskopi infra merah pada nifedipin sebelum dan sesudah diperkecil ukuran partikelnya menunjukkan ada sedikit pergeseran bilangan gelombang, tetapi tidak merubah gugus fungsi dari nifedipin tersebut. Hasil terlihat pada Gambar 8 dan 9.

#### 4.1.5. Penetapan pola difraksi sinar X

Analisis sinar X (X Ray) nifedipin sebelum dan sesudah di *ball mill* selama 1 jam diperoleh hasil bahwa intensitas dari nifedipin mengalami penurunan, tetapi tidak signifikan yang artinya telah terjadi

perubahan bentuk kristal pada nifedipin setelah proses memperkecil ukuran partikel dengan *ball mill*. Hasil dapat dilihat pada Gambar 10 dan 11.

#### **4.1.6. Analisis thermal DSC (*Differential Scanning Calorimetry*)**

Hasil analisis thermal DSC pada nifedipin sebelum di *ball mill* selama 1 jam menunjukkan adanya puncak endotermik pada 175,14°C dan setelah di *ball mill* menghasilkan puncak endotermik 174°C dan puncak eksotermik pada 274,84°C. Hasil gambar dapat dilihat pada Gambar 12 dan 13.

#### **4.1.7 Analisis pengukuran partikel**

Hasil analisis pengukuran partikel diperoleh perbedaan dimana pada nifedipin setelah di *ball mill* 1 jam terjadi agregasi antar partikel sehingga semakin luas permukaan spesifik dari nifedipin tersebut. Hasil gambar dapat dilihat pada Gambar 14 dan 15.

#### **4.1.8. Evaluasi granul mukoadhesif**

Hasil evaluasi granul meliputi penentuan kadar air, kecepatan waktu alir, faktor perolehan kembali, distribusi ukuran partikel dapat dilihat pada Tabel 6 dan 7.

#### **4.1.9. Uji bioadhesif secara *in vitro***

Pada uji bioadhesif pada mukosa lambung diperoleh hasil semakin tinggi konsentrasi gelatin semakin banyak pula granul yang melekat

pada mukosa lambung, demikian juga dengan formula kontrol (polimer carbopol 934 saja). Pada mukosa usus juga demikian semakin tinggi konsentrasi gelatin yang digunakan semakin banyak pula granul yang menempel pada mukosa usus. Hasil dapat dilihat pada Tabel 8 dan 9.

#### **4.1.10. Uji pembersihan (*wash off*)**

Hasil uji *wash off* granul mukoadhesif pada mukosa lambung dan usus selama 2 jam diperoleh data bahwa semakin tinggi konsentrasi gelatin semakin sedikit granul yang menempel pada mukosa keduanya. Dapat dilihat pada Tabel 10 dan 11.

#### **4.1.11. Penetapan profil disolusi nifedipin dari granul**

Hasil penetapan profil disolusi granul mukoadhesif nifedipin dalam dapar fosfat pH 7,5 selama 12 jam diperoleh data dimana persen terdisolusi paling besar terjadi pada formula 2 sebesar 95,54%. Hasil dapat dilihat pada Tabel 12.

#### **4.1.12. Penetapan kadar nifedipin menggunakan spektrofotometri UV Vis**

Penetapan kadar granul nifedipin dengan menggunakan spektrofotometri UV Vis pada panjang gelombang 237 nm diperoleh hasil F1 85,80%, F2 95,4%, F3 99,46%, F4 116,17% dan F5 89,71%. Hasil dapat dilihat pada Tabel 14.

### **4.2. Pembahasan**

Pada tahap awal penelitian ini nifedipin sebagai bahan aktif dari sediaan granul mukoadhesif ini diperkecil ukuran partikelnya dengan *ball*



*mill* selama 1 jam. Tujuan memperkecil ukuran partikel nifedipin untuk meningkatkan kecepatan melarut dari nifedipin. Karena nifedipin ini sangat sukar larut dalam air sehingga dibuatlah suatu usaha yang dapat meningkatkan kecepatan melarut dari zat aktif nifedipin yaitu dengan memperkecil ukuran partikelnya.

Data pola difraksi sinar x serbuk nifedipin menunjukkan sifat kristalinitas karena adanya puncak – puncak yang khas pada difraktogram. Sedangkan pada pola difraktogram nifedipin *ball mill* menunjukkan penurunan puncak pada difraktogram, hal ini diduga disebabkan oleh perubahan kristalinitas yang disebabkan oleh proses memperkecil ukuran partikelya dengan *ball mill*.

Hasil spektrum infra merah serbuk nifedipin dengan nifedipin BM 1 menunjukkan adanya perbedaan intensitas , pada nifedipin sebelum di *Ball mill* cenderung lebih sempit dibandingkan pada nifedipin yang sudah di *Ball mill* cenderung melebar .

Hasil analisis thermal DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) menunjukkan nifedipin mempunyai puncak endotermis pada 175,14°C (titik leleh). Pada nifedipin yang diperkecil ukuran partikelnya terjadi perubahan yaitu puncak endotermis pada 174°C dan muncul puncak exotermis pada 274,84°C .

Tahap selanjutnya yaitu pembuatan sediaan granul mukoadhesif secara granulasi basah. Pemberian sediaan mukoadesif oral untuk saluran cerna dalam bentuk granul memberikan beberapa keuntungan, karena dapat

menyebarkan rata pada saluran cerna yang luas sehingga menghindari pemaparan pada mukosa terhadap konsentrasi yang tinggi yang dapat mengakibatkan dose dumping lebih kecil. Partikel – partikel kecil memberikan antar aksi yang lebih baik dengan berbagai lipatan dan celah pada mukosa saluran cerna. Pada sediaan, disamping sifat mucoadhesif juga sangat diperlukan pengendalian pelepasan zat aktif dari sistem. Granul mukoadesif dibuat dengan metode granulasi basah menggunakan air sebagai cairan pengikat. Pada penelitian ini tidak digunakan bahan pengikat seperti PVP (polivinilpirolidon), untuk menghindari pengaruh bahan pengikat terhadap kekuatan mukoadesif granul pada mukosa (Susilawati, 2005). Pada pembuatan granul kemudian dikeringkan pada suhu 40 -50°C , selama 5 jam. Granul yang digunakan untuk pengamatan selanjutnya adalah granul yang berukuran mesh 16. Hal ini bertujuan untuk mempermudah pengamatan evaluasi pada uji *wash off* dan uji bioadesif. Granul dibuat dengan kombinasi polimer gelatin dan carbopol 934, dimana carbopol 934 dan gelatin merupakan polimer bioadhesif. Disamping itu kombinasi kedua polimer ini dapat mengembang (*swelling*) dengan baik yang merupakan salah satu cara untuk dapat terjadinya adhesi antara granul dengan mukosa saluran cerna.

Kadar air pada granul sangat mempengaruhi kecepatan aliran granul dimana semakin tinggi kadar air granul maka kecepatan alir (gram/detik) juga semakin kecil karena kadar lembab dapat meningkatkan daya kohesif antar granul, sehingga granul susah mengalir. Untuk mengatasi masalah aliran granul ini dapat ditambahkan *flow enhancer (glidan)*. Nilai

pemeriksaan kadar air dapat dilihat pada Tabel 6. Pemeriksaan kadar air dilakukan untuk mengetahui jumlah kandungan air yang terdapat pada granul dan juga untuk memperkirakan derajat kemudahan granul ditembus air. Syarat kadar air yang baik antara 3-5%. Kadar air yang terlalu tinggi dapat mempermudah pencemaran mikroba dan dapat menyebabkan ketidakstabilan fisik maupun kimia dari suatu sediaan farmasi. Kadar air dipengaruhi oleh higroskopisitas bahan dan lamanya waktu pengeringan. Semakin lama granul dikeringkan dalam oven, semakin turun kadar airnya. Keseluruhan formula memiliki kadar air antara 4,23 – 5,60%.

Perhitungan faktor perolehan kembali dapat dilihat pada Tabel 7. Granul formula 1 mempunyai faktor perolehan kembali yang lebih yang lebih baik yaitu 98,78%, dibandingkan formula lain (F2, F3, F4 dan F kontrol). Granul kontrol dimana hanya menggunakan polimer carbopol 934 saja memiliki nilai faktor perolehan kembali paling kecil, hal ini diduga disebabkan karena sifat carbopol 934 yang ringan dan higroskopis. Bentuk sediaan carbopol 934 yang berupa *fines* dengan ukuran 0,2  $\mu\text{m}$  menyebabkan banyak massa beterbangan saat proses pembuatan. Dan juga higroskopisitas carbopol 934 yang sangat tinggi juga menyebabkan banyaknya massa yang menempel pada wadah saat proses pembuatan.

Hasil uji waktu alir dapat dilihat pada Tabel 6. uji waktu alir diperlukan untuk mengetahui sifat alir granul yang kemudian dijadikan sebagai bahan pertimbangan dalam pengemasan dan menjamin keseragaman bobot sediaan. Hasil uji waktu alir secara keseluruhan berkisar antara 2,42–3,58 g/det. Berdasarkan data tersebut, dapat diketahui

bahwa formula dengan kandungan carbopol saja memiliki hasil waktu alir yang cukup lama dibandingkan formula yang lain. Higroskopisitas yang tinggi menyebabkan formula yang mengandung carbopol 934 memiliki kadar air yang tinggi sehingga kohesi antar partikel semakin meningkat dan mengakibatkan rendahnya waktu alir. Laju alir dapat diperbaiki dengan mengurangi partikel-partikel berukuran kecil (*fines*) untuk menghilangkan pengaruh negatif dari gaya adhesif dan muatan elektrik.

Hasil penetapan kadar granul mukoadhesif nifedipin berkisar antara 85,80 sampai dengan 116,17%. Jika dibandingkan dengan persyaratan dari FI ed IV dimana kadar nifedipin adalah antara 98,0 - 102,0% dari kelima formula yang memenuhi syarat adalah formula 3 (F3) dimana kadar yang diperoleh adalah 99,46%.

Uji bioadhesif dimaksudkan untuk melihat seberapa cepat kemampuan suatu granul mukoadhesif untuk melekat pada mukosa lambung dan usus tikus dalam waktu 5 menit. Pada uji bioadesif memberikan hasil secara *in vitro* lebih dari 90% granul tetap melekat pada jaringan mukosa lambung dan usus tikus setelah dielusi dengan cairan lambung dan usus buatan. Semakin tinggi kadar gelatin semakin besar persentase granul yang melekat pada mukosa baik lambung maupun usus. Akan tetapi pada granul kontrol menunjukkan jumlah granul yang melekat pada mukosa lambung lebih besar dibandingkan granul formula (F1-F4) yaitu sekitar 98% tetapi pada mukosa usus jumlah granul yang melekat paling kecil yaitu sekitar 94%. Hasil dapat dilihat pada Tabel 8 dan 9.

Dari evaluasi bioadesif dapat dijelaskan bahwa mekanisme pelekatan granul mukoadesif disebabkan oleh cepatnya pengembangan (*swelling*) dari granul dan terjadinya penetrasi polimer bioadhesif ke dalam celah permukaan jaringan serta interpenetrasi rantai bioadhesif dengan mukus. Polimer mukoadesif carbopol 934 dapat berinteraksi dengan glikoprotein mukus (*musin*) melalui pembelitan rantai secara fisika yang diikuti pembentukan ikatan hidrogen dengan residu karbohidrat (seperti asam sialat, gugus sulfat) pada rantai oligosakarida yang menghasilkan pembentukan jaringan gel yang kuat. Dengan demikian granul dapat bertahan dalam saluran cerna untuk periode waktu yang lama. Dari hasil penelitian kemampuan mukoadhesif gelatin pada mukosa usus terlihat lebih kuat dibandingkan dengan kemampuan mukoadhesif gelatin pada mukosa lambung. Kemungkinan kemampuan mukoadhesif gelatin ini terjadi melalui interpenetrasi belitan rantai polimer ke dalam permukaan mukus ataupun melalui ikatan lemah lainnya seperti ikatan hidrogen. Hal ini juga disebabkan karena pada pH di atas 2,8 protein mukus menjadi bersifat polielektrolit anionik atau berada dalam bentuk muatan negatif sehingga memberikan kemampuan interaksi yang baik dengan residu asam amino polimer gelatin, melalui ikatan ionik antara anion mukus dengan kation polimer gelatin (Indrawati, 2005).

Uji *wash off* dilakukan pada seluruh formula untuk mengetahui durasi pelekatan pada mukosa lambung dan usus pada kondisi ekstrim. Hasil uji *wash off* dapat dilihat pada Tabel 10 dan 11. Proses adhesi polimer tergantung pada disosiasi polimer tersebut dalam pH lingkungannya

. Pada kondisi pH lingkungan yang lebih besar dari pka polimer, gugus ionik akan berada dalam bentuk ion, sedangkan dalam kondisi pH lingkungan yang lebih kecil dari pka polimer gugus ionil polimer akan berada dalam bentuk molekul. Carbopol merupakan turunan polimer sintetik yang bersifat anionik. Carbopol dapat mengembang sangat cepat ketika kontak dengan membran mukus yang terhidrasi. Penyerapan air menurunkan temperatur *glass transition* dan carbopol 934 berubah bentuk dari *glassy* menjadi *rubbery* secara cepat karena rantai polimer menjadi tidak menggulung (*uncoiling*) dan meningkatkan mobilitas rantai polimer. Perubahan bentuk *glassy* menjadi *rubbery* menyebabkan carbopol menghasilkan permukaan adhesif yang luas untuk kontak yang maksimum dengan glikoprotein dan fleksibilitas rantai polimer untuk melakukan interpenetrasi pada glikoprotein. Carbopol 934 merupakan polimer yang memiliki pka  $6 \pm 0,5$  sehingga mengalami ionisasi pada kondisi pH usus. Ionisasi semakin meningkatkan kemampuan carbopol 934 untuk menyerap air, sehingga air dari mukus juga ikut terserap. Dehidrasi mukus memperkuat ikatan adhesif antara carbopol 934 dengan mukus (Smart, JD, 1993). Hal tersebut menyebabkan carbopol 934 lebih lama melekat pada mukosa usus dari pada mukosa lambung.

*Uji wash off* yang juga menggunakan jaringan mukosa lambung dan usus tikus memberikan hasil granul kontrol melekat lebih kuat dibandingkan granul formula atau dapat dikatakan bahwa daya tahan granul mukoadesif kontrol (polimer carbopol saja) lebih baik dibandingkan granul formula dalam hal melekat pada mukosa saluran cerna. Pengujian ini

dilakukan sampai waktu 2 jam, karena jika lebih dari 2 jam keutuhan jaringan mukosa sudah tidak layak lagi untuk pengujian.

Hasil uji disolusi granul selama 12 jam menunjukkan terjadinya penurunan pelepasan zat aktif pada F1 dibandingkan dengan F5 (kontrol). Hal ini membuktikan bahwa selain bersifat sebagai mukoadhesif, kombinasi polimer yang digunakan juga dapat mengendalikan pelepasan zat aktif. Kombinasi polimer carbopol dan gelatin setelah berkontak dengan medium akan mengalami pengembangan (*swelling*) dan membentuk lapisan difusi gel yang menjadi sawar untuk pelepasan zat aktif. Semakin besar % gelatin semakin meningkat pelepasan zat aktifnya.

Profil pelepasan nifedipin dari granul mukoadesif kombinasi carbopol 934 dan gelatin mendekati model difusi Higuchi, dimana pelepasannya sebanding dengan akar waktu, menghasilkan garis lurus dengan koefisien korelasi mendekati satu. Pada Gambar 21 terlihat semakin besar % gelatin dalam formula granul maka koefisien korelasi garis lurus semakin menurun menjauhi nilai satu.

Hasil perhitungan Efisiensi Disolusi (ED 720) granul mukoadhesif nifedipin adalah sebagai berikut F1 61,81, F2 76,35, F3 70,05, F4 69,66 dan F5 (F kontrol) 64,49%.

Hasil perhitungan statistik analisa varian dua arah terhadap % nifedipin yang terdisolusi pada jam 12 diantara granul F1, F2, F3, F4 dan F5 memberikan nilai sig 0,000. Sehingga dapat dikatakan bahwa peningkatan konsentrasi gelatin berpengaruh terhadap % terdisolusi.

Perbedaan waktu pengambilan sampel disolusi juga mempengaruhi % terdisolusi. Dengan demikian terjadi interaksi antara formula dengan waktu.





## V. KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1. Kesimpulan

1. Peningkatan konsentrasi gelatin dapat meningkatkan daya mukoadhesif granul nifedipin pada uji bioadhesif dengan hasil terbaik pada F4 yaitu 94,67% (pada lambung) dan 98% (pada usus)
2. Hasil uji disolusi pada granul mukoadhesif model penglepasannya adalah difusi pasif berdasarkan persamaan Higuchi dimana penglepasannya sebanding dengan akar waktu, menghasilkan garis lurus dengan koefisien korelasi mendekati nilai 1.

### 5.2. Saran

1. Disarankan untuk melanjutkan evaluasi bioadhesif *in vivo* dan uji ketersediaan hayati untuk membuktikan adanya perpanjangan waktu tinggal sediaan dalam saluran cerna.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, Goeswin, *Sistem Penghantaran Obat Mukoadhesif*. Desain Bentuk Sediaan Obat. Teknologi Farmasi Program Pasca Sarjana. ITB. 2001, 1- 22.
- Agoes, Goeswin, *Sistem Penghantaran Obat Pengelepasan Terkendali*. ITB. 2008., 231 – 245
- Ahuja, A.R.K .Khar and J Ali, *Mucoadhesive Drug Delivery Sistem*, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23 (5),1997.489 -515
- Andrews, GP. Lavery,T.P. & D.S Jones. *Mucoadhesive Polymeric Platform for Controlled Drug Delivery*. European Journal oh Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2008. 1-13
- Anonim 1995, *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Dirjen POM. Jakarta
- Anonim 2000, *USP 24/NF 19* , The United States Pharmacopeial Convention Inc. Twinbrook Park Away, MD : 2643 – 2645.
- Baker, R, *Controlled Release of Biologically Active Agents*, John Wiley and Sons Inc, New York, 1987, 4-12.
- Banakar, U.V., *Pharmaceutical Dislution Testing*. Marcel Dekker and Sons Inc New York, 1992, 139 – 177
- Banker, G.S. *Modern Pharmaceutics 2<sup>nd</sup> ed*, Marcel Dekker Inc. 1990.New York. Hal. 363 – 377
- Berner.B & H.A. Shojaei. *Gastric retentive Dosage Form*. Dalam Xiaoling Li & J Bhaskara (eds). *Design of controlle Release Drug Delivery Sistem*. The McGraw Hill Companies Inc. United States of America 2006. 173-174
- Chowdary.K.P.R. & Kamalakara, *Controlle Release of Nifedipin from mucoadhesive tablets of its inclusion complexes with beta-cyclodextrin*. Industrial Pharmacy Division. Andhra University,India. 2003
- Chowdary.K.P.R. & Kamalakara, *Sustained Release of Nifedipin from Mucoaadhesive tablets of its solid dispersion in HPMC an HPC*. 2002. Indian Drug Manufacture's Assosiation.
- Desphande, A.A., Rhodes, C.T., Shah, N.H, and Malick, A.W., *Controlle Release Drug Delivery Sistem for Prolonged Gastric Residence : An Overviews*, *Drug Dev. Ind. Pharm*, 22 (6), 1996.531 – 539
- Erizal, *Pengembangan Sediaan Lepas Lambat Glibenklamid dengan Sistem Mukoadhesif*. Tesis. ITB. Bandung. 2002

- Indrawati T, *Pengembangan sediaan mukoadhesive menggunakan Glibenklamida sebagai model zat aktif*. Disertasi Doktor, Jurusan farmasi, ITB. 2005
- Indrawati. T, Agoes. G, Yulianah. E, Cahyati. Y. *Uji Daya Lekat Beberapa Mukoadhesif In Vitro Beberapa Exipien Polimer Tunggal dan Kombinasinya Pada Lambung dan Usus Tikus*. 2005. Jurnal Matematika dan Sains. Vol 10 No. 2 , 45 - 51
- Kamath, K.R. and K. Park, *Mucosal adhesive Preparation*, In. Swarbick J and J.C Boylan ( Eds), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* Vol X, Marcel Dekker, 1992. New York.
- Kibbe, A.H., PhD, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 3<sup>th</sup> Edition, The Pharmaceutical Press. London
- Klausener.E.A, Lavy. E, Friedman.L, Hoffman. A. *Expandable Gastroretentive Dosage Form*. Abstract Journal of Controlled Release. Vol. 90
- Lachman. L, Lieberman .H.A, Kanig JL. *Pharmaceutical Dosage Forms*. Vol 3. Marcel Dekker. New York.
- Lenaerts, V and R. Gurny (Eds), *Bioadhesive Drugs Delivery Sistem*, CRC Press. Boca Raton . 1992, 1-29
- Martin. A; P. Bustamante; A.H.C.Chun. 1993. *Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles In The Pharmaceutical Science*. Ed. 4.
- Moegihardjo, Syahrani A. *Manipulasi struktur Kristal Nifedipin dalam matriks Dispersi Solida Nifedipin- Polivinil Pirolidon*, ITD Universitas Airlangga, 2010
- Semalty, Anjay. *Mucoadhesive Polymers – A. Review*. Latest review .Vol 4 issue 5, 2006
- Smart, J.D. & S.A Mortatazavi, 1993. *An Investigation into the Role of water Movement and mucus gel dehydration in mucoadhesion*. Journal of Controlled Released 25: 197 -203
- Sulistiawati. F, Suryani. N. *Kekuatan gelatin tipe B dalam formulasi granul terhadap kemampuan mukoadhesif*. Makara Kesehatan, Vol 13 No.1. Juni 2009; 1-4
- Swarbick,J. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Third Edition. Vol.1 Informa Healrcare USA.Inc.
- Varshosaz. J, Dehgahan. Z. *Development and characterization of buccoadhesive nifedipin tablets*. Abstract from European Journal of Pharmaceutics dan Biopharmaceutics. Vol.54 issue 2, September 2002.

Verma, Ajit Ram & ON Srivastara, *Cristallography for Solid State Physics*, Wiley Eastern India. 1982

Voigt. R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi farmasi*. Terjemahan: Soendani Noerono. Gadjah Mada University. Yogyakarta.

## Lampiran 1. Hasil pemeriksaan bahan baku nifedipin

Tabel 1. Hasil pemeriksaan bahan baku nifedipin

Pemeriksaan	Pustaka (FI ed IV)	Pengamatan
Pemerian	Serbuk kuning	Sesuai
Kelarutan	Praktis tidak larut dalam air Mudah larut dalam aseton	Sesuai
Susut pengeringan	Tidak lebih dari 0,5% pada suhu 105°C hingga bobot konstan	0,3 %
Sisa Pemijaran	Tidak lebih dari 0,1% pada suhu 600°C	0,08%
Identifikasi	- IR - 70 mg Nifedipin + kloroform encerkan dengan kloroform ad 50 ml. Pipet 1 ml encerkan dengan methanol ad 100 ml (ukur serapannya pada $\lambda$ 220 – 450 nm blanko methanol)	Sesuai

## Lampiran 2. Hasil pemeriksaan bahan baku carbopol 934

Tabel 2. Hasil pemeriksaan bahan baku carbopol 934

Pemeriksaan	Pustaka (Handbook of excipient)	Pengamatan
Pemerian	Serbuk halus putih, higroskopis bau khas	Sesuai
Kelarutan	Larut dalam etanol dan etanol	Sesuai
Identifikasi	Dibuat disperse 1 : 100 bagian air, atur pH 7,5 dengan NaOH 1N, terbentuk gel kental	Terbentuk gel
Susut Pengeringan	Tidak lebih dari 2%	1%

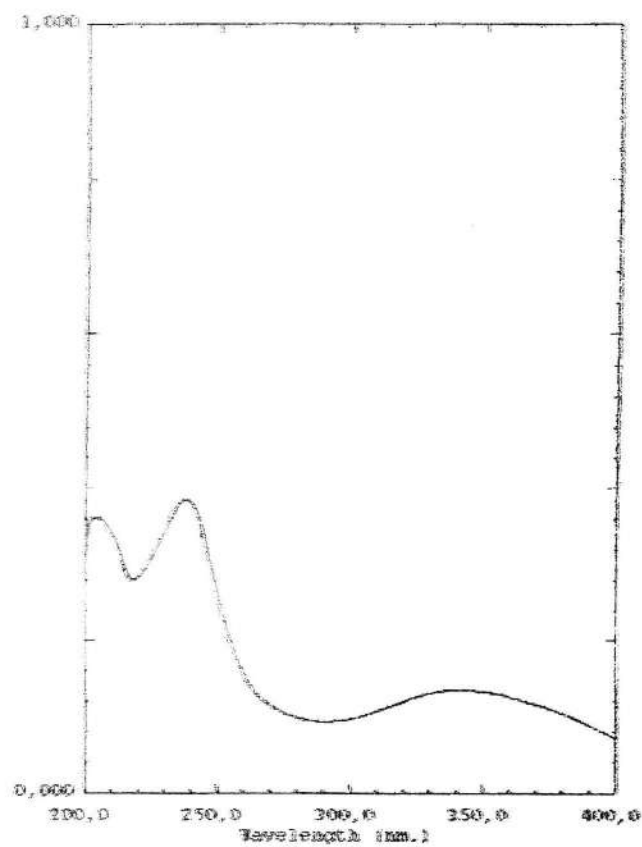
## Lampiran. 3. Hasil pemeriksaan bahan baku gelatin

Tabel 3. Hasil pemeriksaan bahan baku gelatin

Pemeriksaan	Pustaka (Handbook of excipient)	Pengamatan
Pemerian	Butiran serbuk putih tulang	Sesuai
Kelarutan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Larut dalam gliserin, asam dan basa</li> <li>- Dalam air mengembang</li> </ul>	Sesuai
Density	1,283 g/cm <sup>3</sup>	1,221 g/cm <sup>3</sup>
pH	5,0 – 7,4	6,1



## Lampiran 4. Spektrum nifedipin dalam larutan dapar fosfat pH 7,5



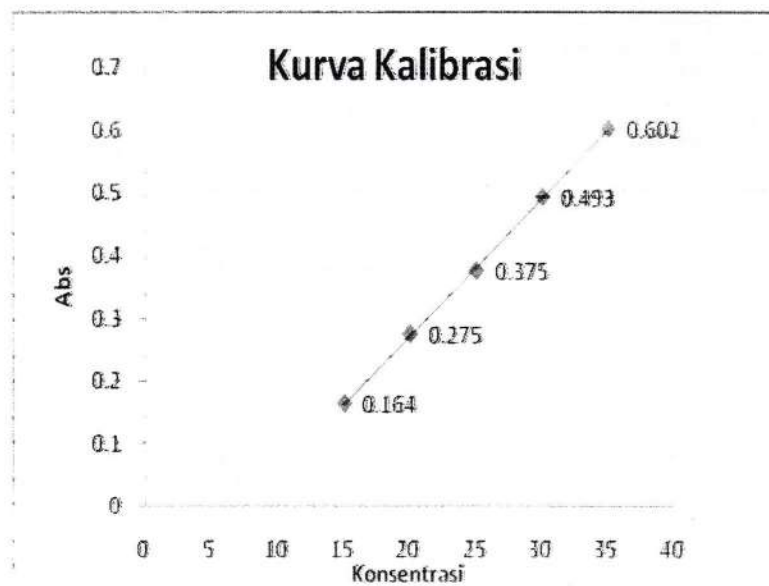
Gambar 6. Spektrum nifedipin dalam larutan dapar fosfat pH 7,5

Lampiran 4.

Tabel 4. Data serapan nifedipin dalam medium dapar fosfat pH 7,5

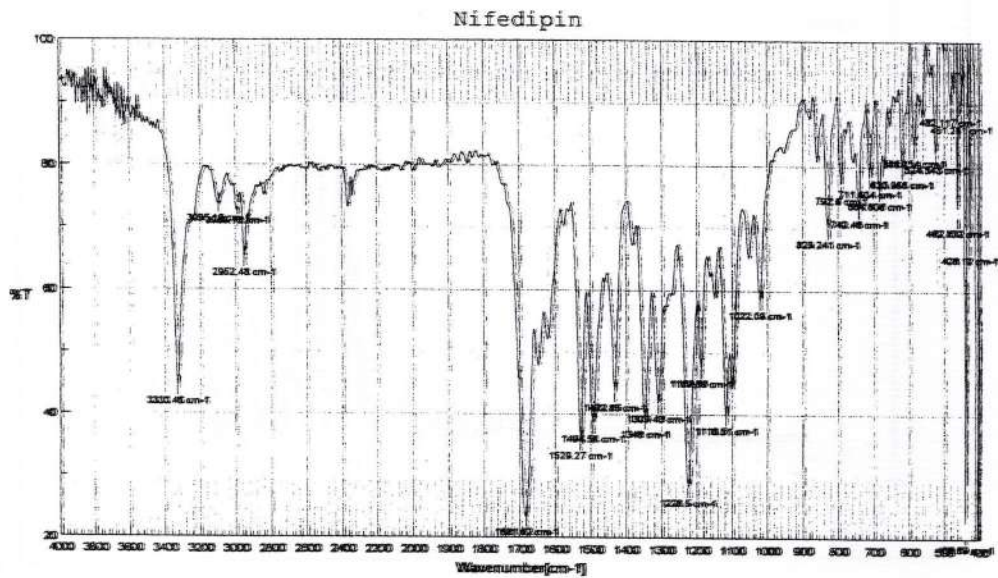
( larutan usus buatan tanpa enzim)

Kadar ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ )	Serapan
15	0.164
20	0.275
25	0.375
30	0.493
35	0.602

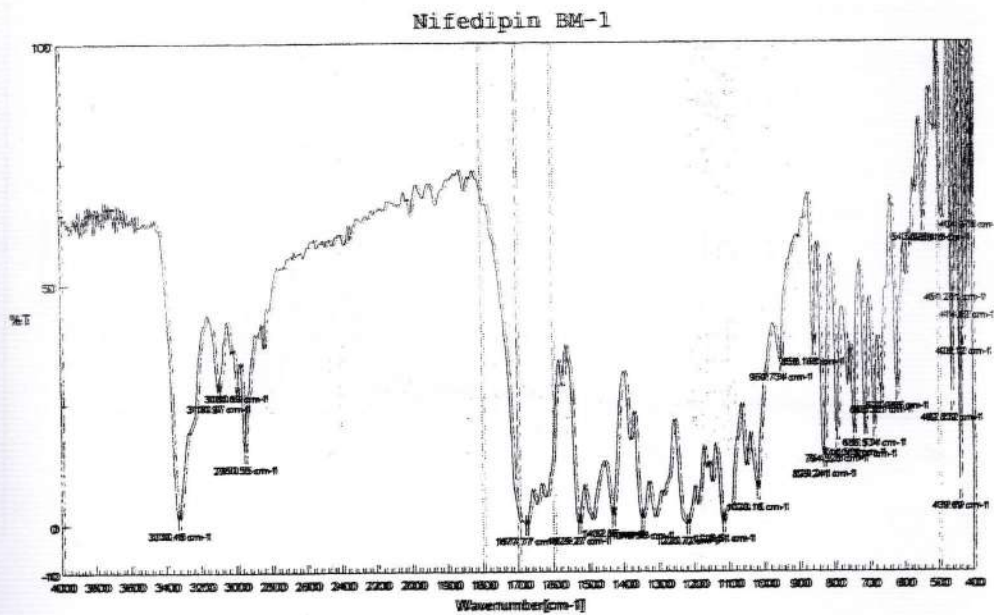


Gambar 7. Kurva kalibrasi nifedipin dalam larutan dapar fosfat pH 7,5

## Lampiran 5. Spektroskopi IR nifedipin

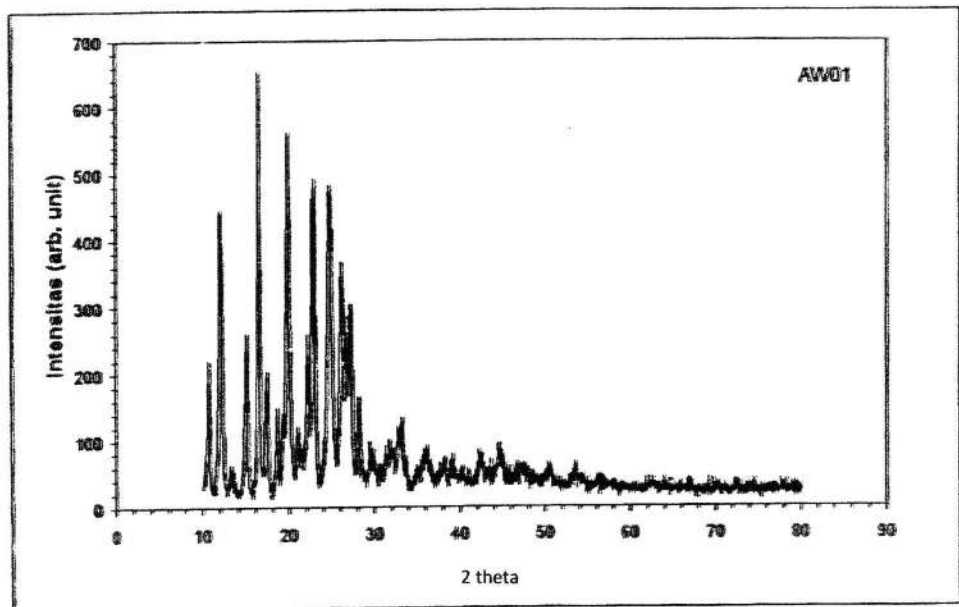


Gambar 8. Spektroskopi IR nifedipin

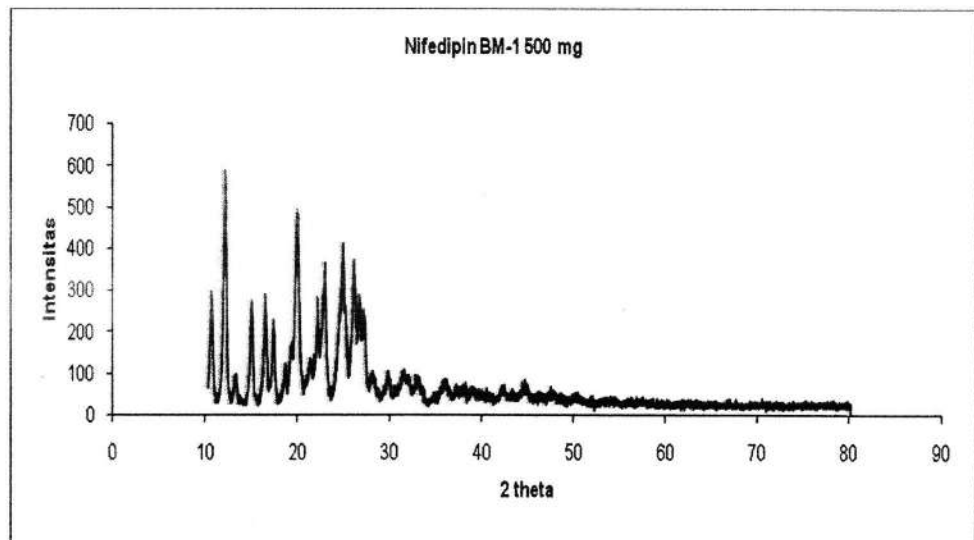


Gambar 9. Spektroskopi IR nifedipin BM1

## Lampiran 6. X-Ray nifedipin

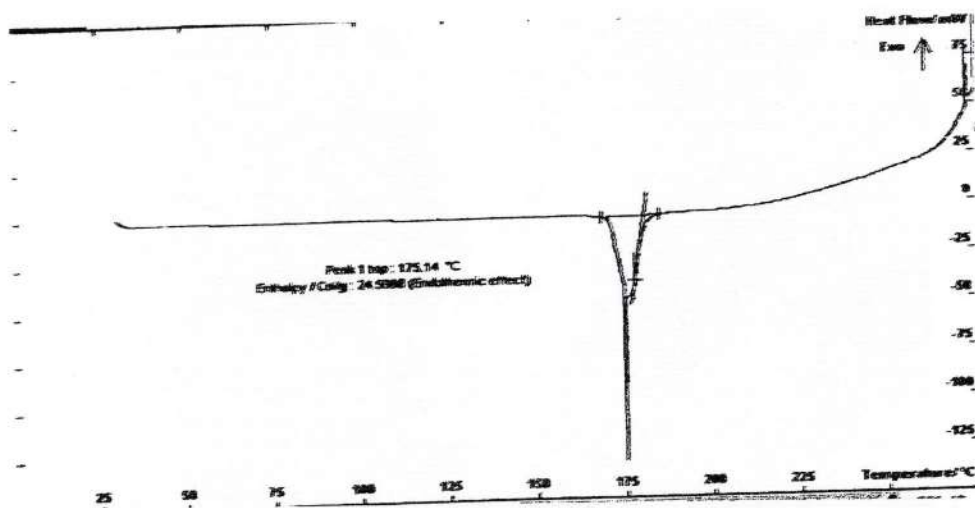


Gambar 10. X- Ray nifedipin

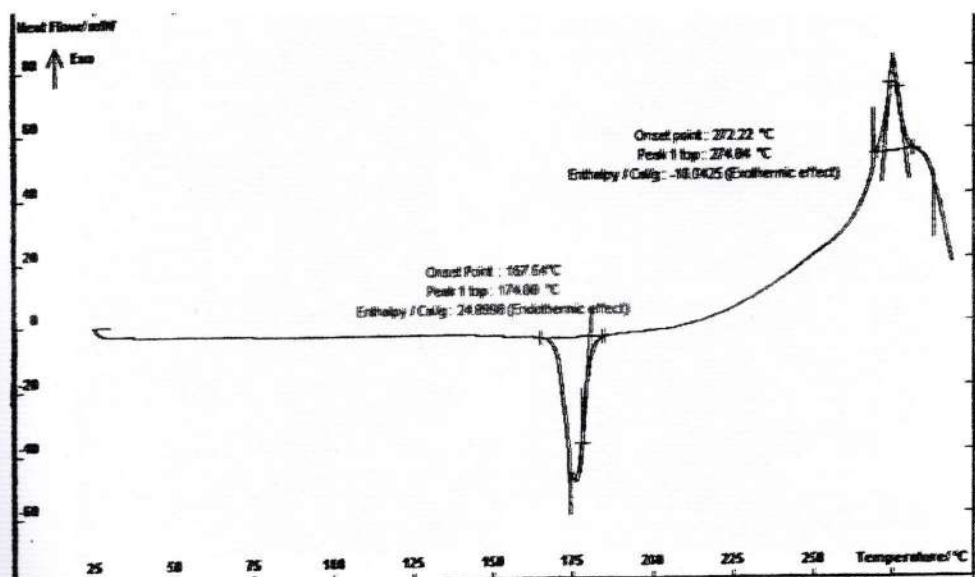


Gambar 11. X- Ray nifedipin BM-1

## Lampiran 7. DSC nifedipin



Gambar 12. DSC nifedipin

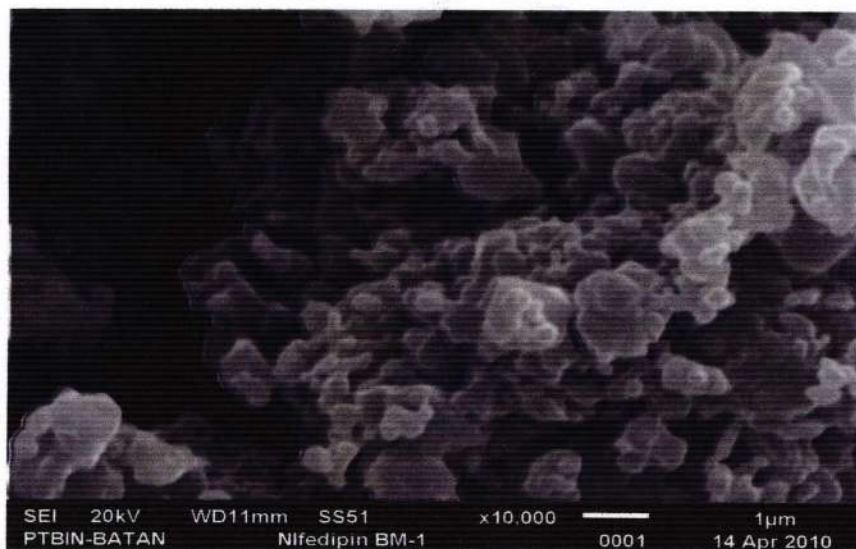


Gambar 13. DSC nifedipin BM-1

## Lampiran 8. SEM nifedipin



Gambar 14. SEM nifedipin dengan perbesaran 10.000 kalinya

Gambar 15. SEM nifedipin yang telah di *ball mill* 1 jam dengan perbesaran 10.000 kalinya

## Lampiran 9. Formula granul mukoadhesif

Tabel 5. Formula granul mukoadhesif

Bahan	Formula (%)				
	I	II	III	IV	Kontrol
<b>Nifedipin</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
Gelatin	2	3	4	5	-
Carbopol 934	5	5	5	5	5
Avicel PH102	78	77	76	75	80

## Lampiran 10. Evaluasi granul

Tabel 6. Hasil Penentuan kadar air dan kecepatan waktu alir

Formula	Kadar air (%)	Kecepatan alir (gram/detik)
I	5,16	3,01± 0,13
II	4,59	2,68 ± 0,15
III	4,34	2,88± 0,17
IV	4,23	2,42± 0,13
Kontrol	5,60	3,57± 0,16

Tabel 7. Hasil Faktor Perolehan kembali

Formula	Wm	Wo	Rp
I	98.78	100	98.78
II	94.47	100	94.47
III	94.67	100	94.67
IV	95.61	100	95.61
V (FK)	95.56	100	95.56

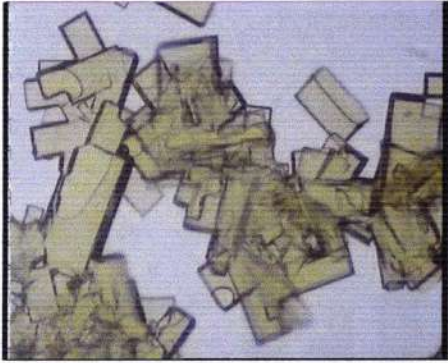
Keterangan :  $W_o$  = berat bahan granul (g)

$W_p$  = berat granul yang dihasilkan (g)

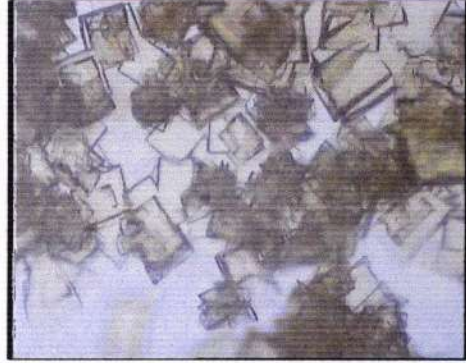
$R_p$  = faktor perolehan kembali proses (%)



Lanjutan lampiran 10



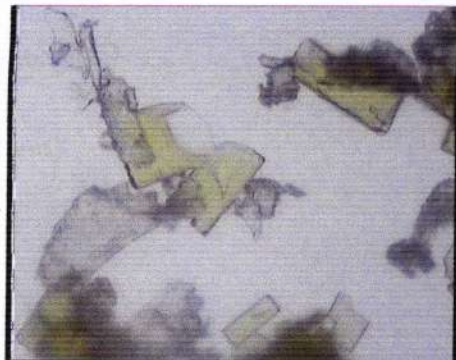
F1



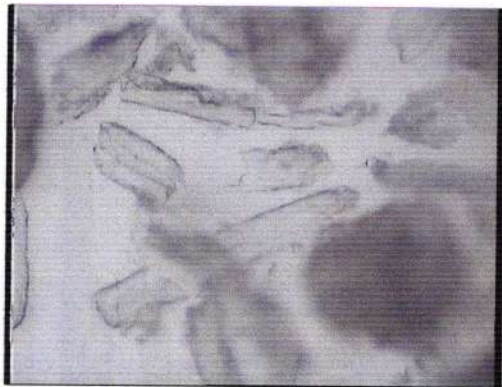
F2



F3



F4

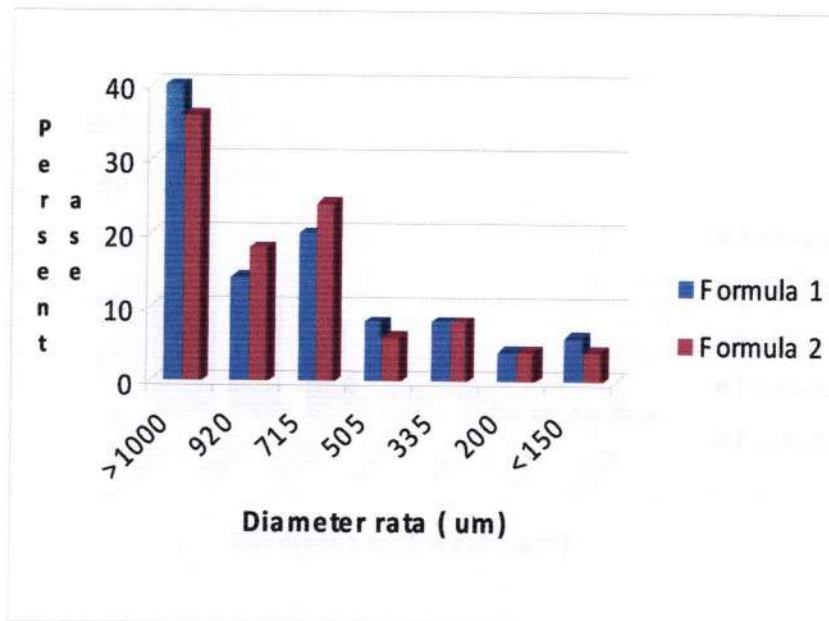


F5

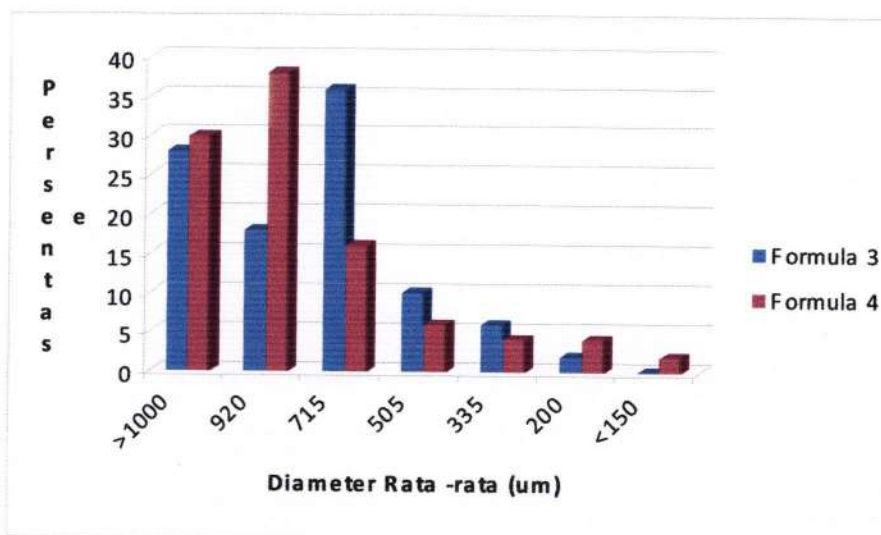
Gambar 16. Nifedipin dalam beberapa formula dilihat dengan mikroskop optik dengan perbesaran 400 kalinya

Lanjutan lampiran 10

Pengukuran distribusi ukuran partikel

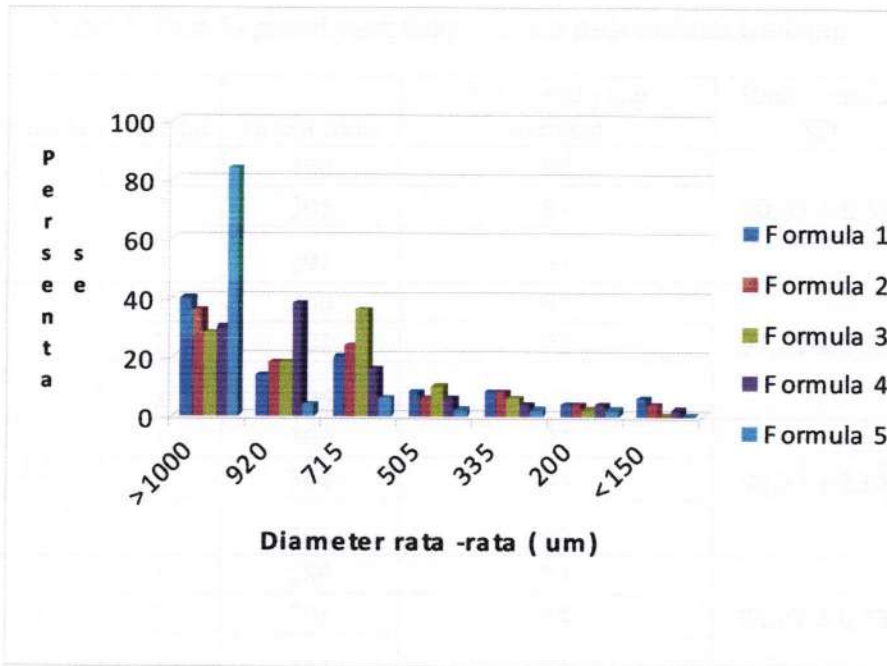


Gambar 17. Diagram distribusi ukuran partikel granul mukoadhesif F1 dan F2



Gambar 18. Diagram distribusi ukuran partikel granul mukoadhesif F3 dan F4

Lanjutan lampiran 10



Gambar 19. Hasil pengukuran distribusi ukuran partikel  
Formula 1, 2, 3, 4 dan F 5 (Kontrol)

Lanjutan lampiran 10.

Tabel 8. Data % granul yang tetap melekat pada mukosa lambung

Formula	Replika	Bobot tikus	% Granul yang melekat	Rata – rata ± SD
I	1	300	90	90,67 ± 0,58
	2	305	91	
	3	291	91	
II	1	300	93	91,67 ± 1,52
	2	301	92	
	3	305	90	
III	1	309	93	92,33 ± 2,08
	2	304	94	
	3	301	90	
IV	1	289	95	94,67 ± 0,58
	2	295	94	
	3	301	95	
Kontrol	1	300	99	98,33 ± 0,58
	2	298	98	
	3	365	98	

n = 50 granul

Lanjutan lampiran 10

Tabel. 9. Data % granul yang tetap melekat pada mukosa Usus

Formula	Replika	Bobot tikus	% Granul yang melekat	Rata -rata±SD
I	1	300	94	95 ± 1
	2	305	96	
	3	291	95	
II	1	300	98	96,67 ± 1,15
	2	301	96	
	3	305	96	
III	1	309	99	96,67 ± 2,08
	2	304	95	
	3	301	96	
IV	1	289	99	98 ± 1
	2	295	98	
	3	301	97	
Kontrol	1	300	95	94 ± 1
	2	298	94	
	3	365	93	

n = 100 granul

Lanjutan lampiran 10.

UJI WASH OFF GRANUL

Tabel. 10. Data % rata – rata granul yang tetap melekat pada mukosa lambung

Formula	% rata -rata granul yang tetap melekat setelah menit ke :				
	0	30	60	90	120
I	100 ± 0,00	70,00 ± 3,26	12,00 ± 5,88	10,00 ± 4,32	4,00 ± 4,32
II	100 ± 0,00	21,33 ± 16,43	16,67 ± 12,47	15,33 ± 11,58	12,67 ± 9,84
III	100 ± 0,00	25,33 ± 4,10	15,33 ± 0,94	10,67 ± 3,39	7,33 ± 5,24
IV	100 ± 0,00	32,00 ± 3,26	19,33 ± 3,39	16,00 ± 2,82	8,67 ± 7,36
Kontrol	100 ± 0,00	41,00 ± 3,24	38,33 ± 2,46	37,10 ± 2,14	34,01 ± 7,36

Ket: % ± SD

Tabel 11. Data % rata – rata granul yang tetap melekat pada mukosa usus

Formula	% rata -rata granul yang tetap melekat setelah menit ke :				
	0	30	60	90	120
I	100 ± 0,00	98,67 ± 1,88	95,33 ± 0,94	92,00 ± 2,82	91,33 ± 3,39
II	100 ± 0,00	90,00 ± 2,82	88,00 ± 1,63	86,00 ± 1,63	86,00 ± 1,63
III	100 ± 0,00	90,67 ± 0,94	87,33 ± 2,94	83,33 ± 4,71	83,33 ± 4,71
IV	100 ± 0,00	72,00 ± 4,32	52,67 ± 3,77	50,67 ± 4,10	50,67 ± 4,10
Kontrol	100 ± 0,00	96,00 ± 25	94,52 ± 3,79	91,67 ± 2,10	90,47 ± 3,10

Ket: % ± SD

## Lampiran 11. Uji disolusi

Tabel 12. Profil disolusi granul mukoadhesif nifedipin

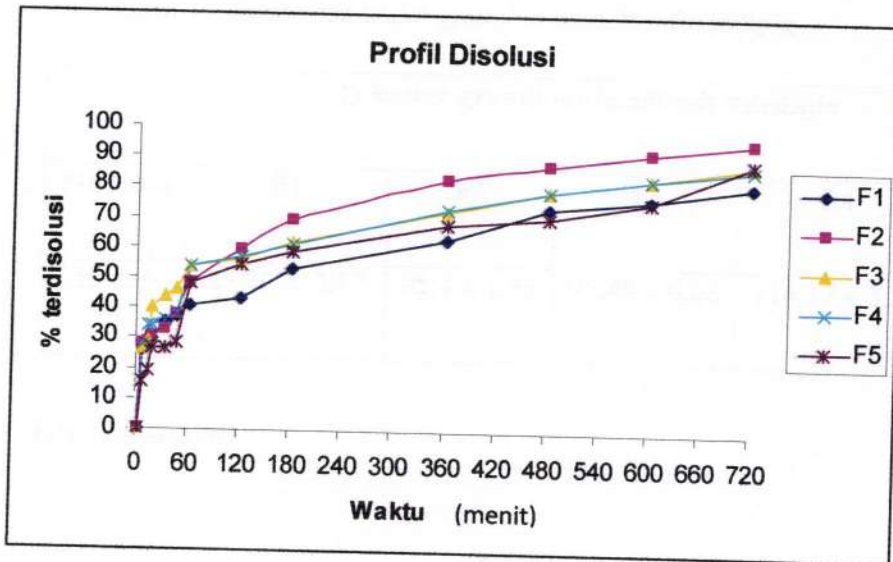
Waktu (mnt)	% Terdisolusi				
	Granul mukoadhesif nifedipin				
	F1	F2	F3	F4	F5
5	26,14 ± 0,39	27,79 ± 0,09	26,57 ± 0,20	27,77 ± 0,03	15,42 ± 0,17
10	27,95 ± 0,35	28,09 ± 0,20	29,04 ± 0,44	28,13 ± 0,93	19,36 ± 0,17
15	29,80 ± 0,35	30,33 ± 0,78	40,15 ± 1,44	33,65 ± 0,22	26,34 ± 0,02
30	35,33 ± 0,54	32,95 ± 0,62	43,82 ± 0,40	33,77 ± 0,15	26,76 ± 0,24
45	36,84 ± 1,06	37,49 ± 0,16	46,15 ± 1,90	36,06 ± 0,78	28,43 ± 0,11
60	40,64 ± 0,34	48,45 ± 0,65	53,91 ± 1,70	53,50 ± 1,32	38,30 ± 0,52
120	43,25 ± 1,21	59,17 ± 0,44	56,30 ± 0,76	56,67 ± 0,18	44,32 ± 0,39
180	53,12 ± 0,85	69,37 ± 1,54	61,81 ± 0,16	61,33 ± 0,59	58,80 ± 0,55
360	62,93 ± 0,69	82,46 ± 0,57	71,98 ± 1,90	72,97 ± 0,25	67,86 ± 3,37
480	73,66 ± 0,22	87,58 ± 1,10	79,15 ± 0,78	78,84 ± 0,68	70,49 ± 0,53
600	76,67 ± 1,98	91,93 ± 1,12	83,47 ± 1,24	83,23 ± 0,57	75,72 ± 0,45
720	81,31 ± 1,83	95,54 ± 0,18	88,03 ± 1,45	87,27 ± 1,87	88,63 ± 0,79

Ket : Kadar ± SD

Tabel 13. Efisiensi disolusi 720 menit (ED 720) granul mukoadhesif nifedipin

Replika	EFISIENSI DISOLUSI (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	61.79	75.95	68.97	69.35	64.96
2	61.81	76.32	70.36	69.82	64.74
3	61.82	76.78	70.83	69.81	63.76
ED 720 rata-rata	61.81	76.35	70.05	69.66	64.49

Lanjutan lampiran 11.



Gambar 20. Profil disolusi granul mukoadhesif nifedipin



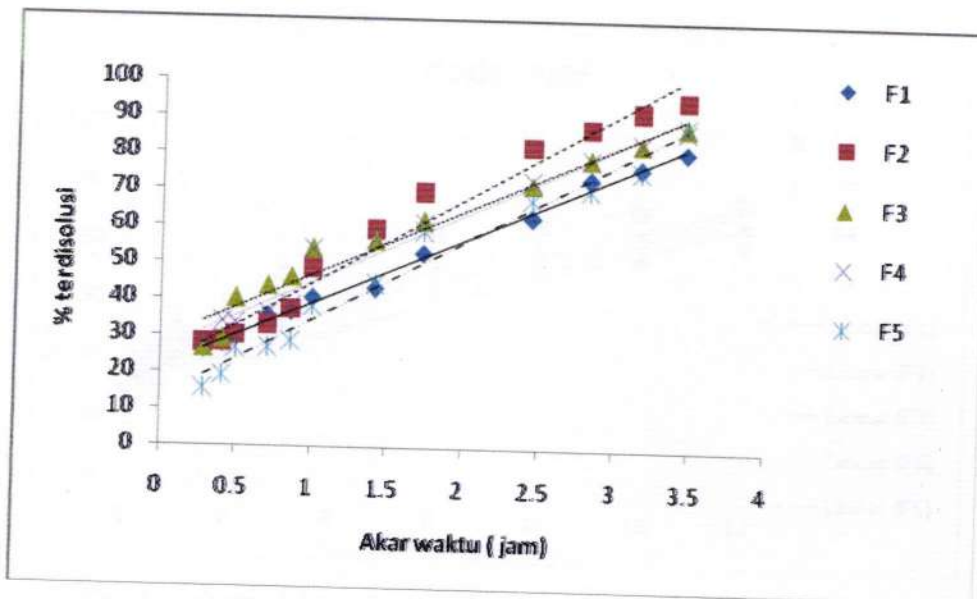
Lanjutan lampiran 11.

Tabel 14. Penetapan kadar granul mukoadhesif nifedipin

% kadar granul mukoadhesif nifedipin					
Formula	F1	F2	F3	F4	F5
Kadar	85,80 ± 3,17	95,4 ± 1,58	99,46 ± 0,68	116,17 ± 3,23	89,71 ± 2,51

Ket : kadar ± SD

## Lampiran 12. Model penglepasan granul mukoadhesif



Gambar 21. Model penglepasan Higuchi granul mukoadhesif nifedipin

Keterangan :

persamaan garis F1  $y = 17,53x + 21,47$   $R^2 = 0,994$

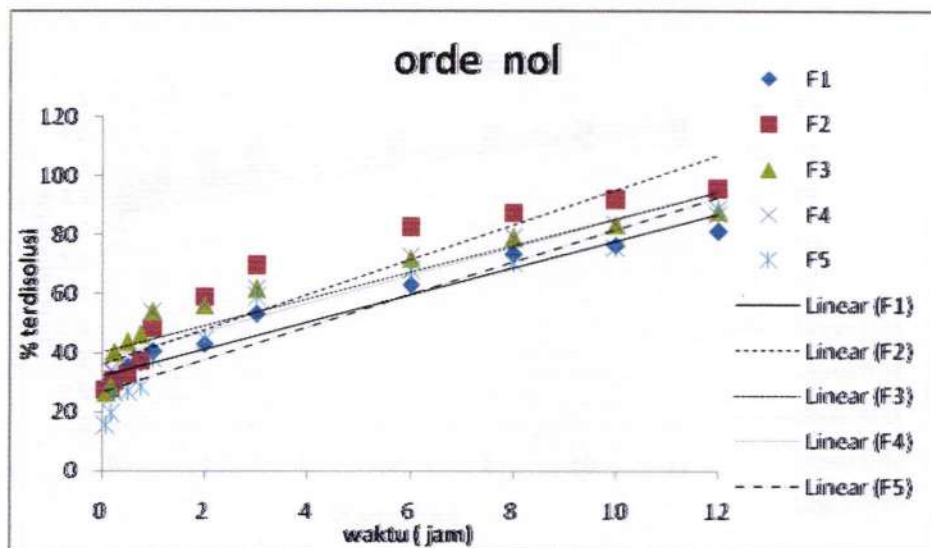
persamaan garis F2  $y = 23,19x + 21,22$   $R^2 = 0,972$

persamaan garis F3  $y = 17,78x + 28,80$   $R^2 = 0,959$

persamaan garis F4  $y = 18,55x + 26,16$   $R^2 = 0,967$

persamaan garis F5  $y = 21,42x + 13,09$   $R^2 = 0,974$

## Lampiran 13 . Model penglepasan granul mukoadhesif



Gambar 22. Model penglepasan orde nol granul mukoadhesif nifedipin

Keterangan :

$$\text{persamaan garis F1 } y = 4,578x + 32,28 \quad R^2 = 0,949$$

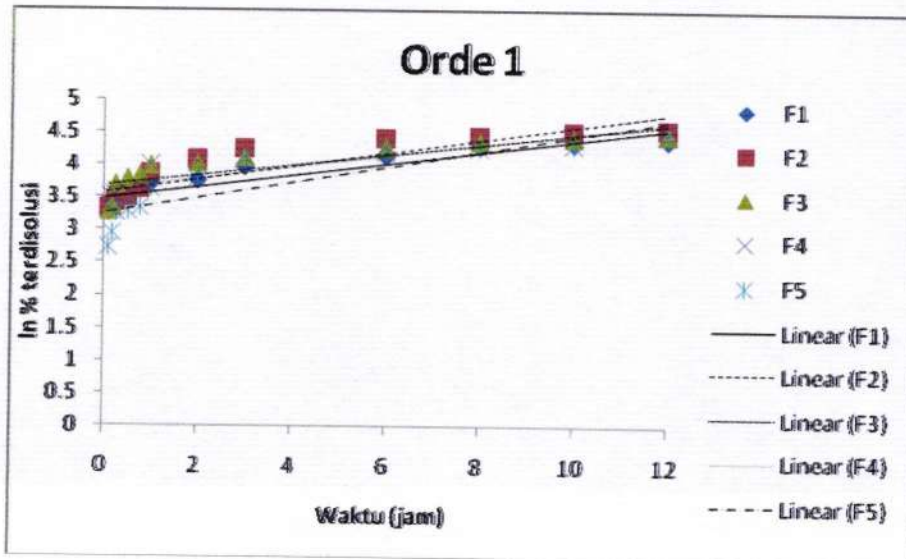
$$\text{persamaan garis F2 } y = 5,894x + 36,10 \quad R^2 = 0,879$$

$$\text{persamaan garis F3 } y = 4,518x + 40,22 \quad R^2 = 0,867$$

$$\text{persamaan garis F4 } y = 4,734x + 38,00 \quad R^2 = 0,882$$

$$\text{persamaan garis F5 } y = 5,505x + 26,63 \quad R^2 = 0,900$$

## Lampiran 14 . Model penglepasan orde satu granul mukoadhesif



Gambar 23. Model penglepasan Orde 1 granul mukoadhesif nifedipin

Keterangan :

$$\text{persamaan garis F1 } y = 0,089x + 3,489 \quad R^2 = 0,876$$

$$\text{persamaan garis F2 } y = 0,102x + 5,572 \quad R^2 = 0,786$$

$$\text{persamaan garis F3 } y = 0,079x + 3,680 \quad R^2 = 0,733$$

$$\text{persamaan garis F4 } y = 0,084x + 3,630 \quad R^2 = 0,787$$

$$\text{persamaan garis F5 } y = 0,118x + 3,266 \quad R^2 = 0,764$$

Lampiran 15. Hasil uji *wash off* setelah 2 jam



Gambar 24. Hasil uji *wash off* pada larutan usus buatan



Gambar 25. Hasil uji *wash off* pada larutan lambung buatan

## Lampiran 16. Hasil uji bioadhesif

## Uji Bioadhesif

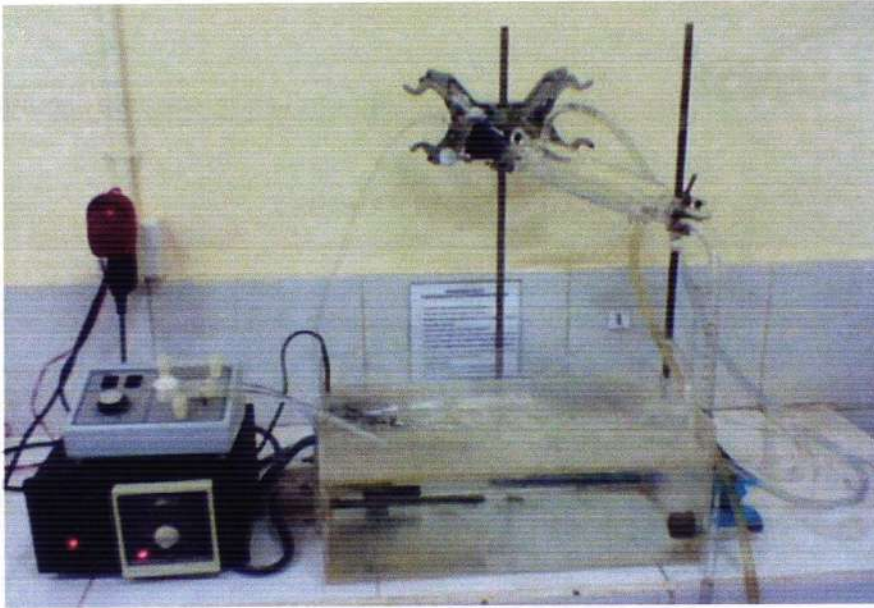


Gambar 26. Granul mukoadhesif F4 pada mukosa usus sebelum uji bioadhesif



Gambar 27. Granul mukoadhesif F4 pada mukosa usus setelah uji bioadhesif

Lampiran 16. Gambar alat uji bioadhesif dan *wash off*



Gambar 28. Alat uji bioadhesif



Gambar 29. Alat uji *wash off* (*desintegration tester*)

Lampiran 18. CoA nifedipin



TANGGAL BERLAKU : 31 JULI 2003

## LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

Nama Bahan Baku : NIFEDIPINUM	No. Batch Exp. Date	:NFD/907024 :01-06-2014	Kode Tgl. Berlaku	: F-SS-BB-00157/1/0 : 31 Juli 2003
----------------------------------	------------------------	----------------------------	----------------------	---------------------------------------

Kode Bahan Origin No. LA No. SP	:3012109 :Calao-Italy :B90444 :P930218	Supplier Tgl. Sampling Tgl. Selesai	:PT. Satria Midasuara :04-09-2009 :09-09-2009	Jumlah Pemeriksa No. BTBS	:100 kg :Sofia :B90444
--	---	---	--	---------------------------------	------------------------------

No.	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1	Pemerian (R)	Serbuk kuning, terurai oleh cahaya langsung.	Serbuk, warna kuning, terurai oleh cahaya langsung.
2	Identifikasi (R)	Spektrum larutan uji menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama dengan larutan baku.	Sesuai
3	Kelarutan	Praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam aseton.	Sesuai
4	Logam berat	Tidak lebih dari 10 bpj	Sesuai
5	Titrasi asam perklorat	Tidak lebih dari 0,12 ml HClO <sub>4</sub> 0,1 N untuk tiap gram nifedipin	0,09 ml
6	Klorida	Tidak lebih dari 0,02 %	Sesuai
7	Sulfat	Tidak lebih dari 0,05 %	Sesuai
8	Jarak lebur	Antara 171° dan 175° C	173,9°C-175,7°C
9	Susut pengeringan (R)	Tidak lebih dari 0,5%	0,13 %
10	Sisa pemijaran	Tidak lebih dari 0,1 %	0,04 %
11	Kadar (R)	98,0 % - 102,0 % terhadap berat kering	99,92 %

Pustaka : FI IV, USP 25

Kesimpulan : Dapat dipakai

Penanggung Jawab :  
MPM

(Dra. Titin Supriamah)

Bandung, 10 September 2009

(Dra. E Mimin Amalia)



## Lampiran 19. Analisa anova dua arah uji profil disolusi granul mukoadhesif

**Tests of Between-Subjects Effects**

Dependent Variable:terdisolusi

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	80351.052 <sup>a</sup>	59	1361.882	1.705E3	.000	.999
Intercept	529335.093	1	529335.093	6.627E5	.000	1.000
Formula	1716.389	4	429.097	537.237	.000	.947
Waktu	76550.532	11	6959.139	8.713E3	.000	.999
Formula * Waktu	2084.132	44	47.367	59.304	.000	.956
Error	95.845	120	.799			
Total	609781.991	180				
Corrected Total	80446.898	179				

a. R Squared = .999 (Adjusted R Squared = .998)

Lanjutan lampiran 19

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: terdisolusi

	(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
LSD	F1	F2	-8.5529*	.21065	.000	-8.9700	-8.1358
		F3	-7.7575*	.21065	.000	-8.1746	-7.3404
		F4	-6.2397*	.21065	.000	-6.6568	-5.8227
		F Kontrol	-3.8558*	.21065	.000	-4.2729	-3.4388
F2	F1	F2	8.5529*	.21065	.000	8.1358	8.9700
		F3	.7954*	.21065	.000	.3783	1.2125
		F4	2.3132*	.21065	.000	1.8961	2.7302
		F Kontrol	4.6970*	.21065	.000	4.2800	5.1141
F3	F1	F2	7.7575*	.21065	.000	7.3404	8.1746
		F2	-.7954*	.21065	.000	-1.2125	-.3783
		F4	1.5178*	.21065	.000	1.1007	1.9348
		F Kontrol	3.9017*	.21065	.000	3.4846	4.3187
F4	F1	F2	6.2397*	.21065	.000	5.8227	6.6568
		F2	-2.3132*	.21065	.000	-2.7302	-1.8961
		F3	-1.5178*	.21065	.000	-1.9348	-1.1007
		F Kontrol	2.3839*	.21065	.000	1.9668	2.8010
F Kontrol	F1	F2	3.8558*	.21065	.000	3.4388	4.2729
		F2	-4.6970*	.21065	.000	-5.1141	-4.2800
		F3	-3.9017*	.21065	.000	-4.3187	-3.4846
		F4	-2.3839*	.21065	.000	-2.8010	-1.9668

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = .799.

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lanjutan lampiran 19 .

Analisa uji Duncan profil disolusi granul mukoadhesif nifedipin

terdisolusi

Formula	N	Subset				
		1	2	3	4	5
Duncan <sup>a</sup> F1	36	48.9475				
F Kontrol	36		52.8033			
F4	36			55.1872		
F3	36				56.7050	
F2	36					57.5004
Sig.		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = .799.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 36.000.

Lampiran 20. Analisa anova uji bioadhesif dalam mukosa lambung

### Test of Homogeneity of Variances

bioadesif

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.029	4	10	.071

Ketentuan : - Signifikasi  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

- Signifikasi  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

Kesimpulan :  $H_0$  diterima karena sig  $> 0,05$  maka data adalah Homogen

### ANOVA

bioadesif

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	118.400	4	29.600	19.304	.000
Within Groups	15.333	10	1.533		
Total	133.733	14			

Ketentuan : - sig  $< 0,05$  atau F hitung  $> F$  tabel maka  $H_0$  diterima

- sig  $> 0,05$  atau F hitung  $< F$  tabel maka  $H_0$  ditolak

Kesimpulan :  $0,000 < 0,05$  maka  $H_0$  diterimayang artinya ada perbedaan bermakna antar tiap formula

Lanjutan lampiran 20

## Post Hoc Tests

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: bioadesif

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
LSD F1	F2	-1.33333	1.01105	.217	-3.5861	.9194
	F3	-2.00000	1.01105	.076	-4.2528	.2528
	F4	-4.33333*	1.01105	.002	-6.5861	-2.0806
	F KONTROL	-8.00000*	1.01105	.000	-10.2528	-5.7472
F2	F1	1.33333	1.01105	.217	-.9194	3.5861
	F3	-.66667	1.01105	.525	-2.9194	1.5861
	F4	-3.00000*	1.01105	.014	-5.2528	-.7472
	F KONTROL	-6.66667*	1.01105	.000	-8.9194	-4.4139
F3	F1	2.00000	1.01105	.076	-.2528	4.2528
	F2	.66667	1.01105	.525	-1.5861	2.9194
	F4	-2.33333*	1.01105	.044	-4.5861	-.0806
	F KONTROL	-6.00000*	1.01105	.000	-8.2528	-3.7472
F4	F1	4.33333*	1.01105	.002	2.0806	6.5861
	F2	3.00000*	1.01105	.014	.7472	5.2528
	F3	2.33333*	1.01105	.044	.0806	4.5861
	F KONTROL	-3.66667*	1.01105	.005	-5.9194	-1.4139
F KONTROL	F1	8.00000*	1.01105	.000	5.7472	10.2528
	F2	6.66667*	1.01105	.000	4.4139	8.9194
	F3	6.00000*	1.01105	.000	3.7472	8.2528
	F4	3.66667*	1.01105	.005	1.4139	5.9194

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lanjutan lampiran 20.

Analisa uji Duncan dan Pearson uji bioadhesif pada mukosa lambung

**Homogeneous Subsets**

**bioadhesif**

Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Duncan <sup>a</sup> F1	3	90.3333		
F2	3	91.6667		
F3	3	92.3333		
F4	3		94.6667	
F	3			98.3333
KONTROL				
Sig.		.088	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

**Correlations**

	Formula	bioadhesif
Formula Pearson Correlation	1	.900**
Sig. (2-tailed)		.000
N	15	15
bioadhesif Pearson Correlation	.900**	1
Sig. (2-tailed)	.000	
N	15	15

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

## Lampiran 21. Analisa anova uji bioadhesif dalam mukosa usus

**Test of Homogeneity of Variances**

## BIOADESIF

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.200	4	10	.369

Ketentuan : - Signifikasi  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

- Signifikasi  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

Kesimpulan :  $H_0$  diterima karena sig  $> 0,05$  maka data adalah Homogen

**ANOVA**

## BIOADESIF

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	29.600	4	7.400	4.269	.029
Within Groups	17.333	10	1.733		
Total	46.933	14			

Ketentuan : - sig  $< 0,05$  atau F hitung  $> F$  tabel maka  $H_0$  diterima

- sig  $> 0,05$  atau F hitung  $< F$  tabel maka  $H_0$  ditolak

Kesimpulan :  $0,029 < 0,05$  maka  $H_0$  diterima yang artinya ada perbedaan bermakna antar tiap formula

Lanjutan lampiran 21.

## Post Hoc Tests

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: BIOADESIF

(I) FORM ULA	(J) FORM ULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
					Lower Bound	Upper Bound	
LSD	F1	F2	-1.66667	1.07497	.152	-4.0618	.7285
		F3	-1.66667	1.07497	.152	-4.0618	.7285
		F4	-3.00000*	1.07497	.019	-5.3952	-.6048
		F5	1.00000	1.07497	.374	-1.3952	3.3952
F2	F1	F1	1.66667	1.07497	.152	-.7285	4.0618
		F3	.00000	1.07497	1.000	-2.3952	2.3952
		F4	-1.33333	1.07497	.243	-3.7285	1.0618
		F5	2.66667*	1.07497	.033	.2715	5.0618
F3	F1	F1	1.66667	1.07497	.152	-.7285	4.0618
		F2	.00000	1.07497	1.000	-2.3952	2.3952
		F4	-1.33333	1.07497	.243	-3.7285	1.0618
		F5	2.66667*	1.07497	.033	.2715	5.0618
F4	F1	F1	3.00000*	1.07497	.019	.6048	5.3952
		F2	1.33333	1.07497	.243	-1.0618	3.7285
		F3	1.33333	1.07497	.243	-1.0618	3.7285
		F5	4.00000*	1.07497	.004	1.6048	6.3952
F5	F1	F1	-1.00000	1.07497	.374	-3.3952	1.3952
		F2	-2.66667*	1.07497	.033	-5.0618	-.2715
		F3	-2.66667*	1.07497	.033	-5.0618	-.2715
		F4	-4.00000*	1.07497	.004	-6.3952	-1.6048

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.



Lanjutan lampiran 21.

Analisa Duncan dan Pearson uji bioadhesif pada mukosa usus

### Homogeneous Subsets

#### BIOADESIF

FOR MUL A	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Duncan <sup>a</sup> F5	3	94.0000		
F1	3	95.0000	95.0000	
F2	3		96.6667	96.6667
F3	3		96.6667	96.6667
F4	3			98.0000
Sig.		.374	.169	.264

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

#### Correlations

	FORMUL A	BIOADESI F
FORMULA Pearson Correlation	1	-.053
Sig. (2-tailed)		.850
N	15	15
BIOADESI Pearson Correlation	-.053	1
F Sig. (2-tailed)	.850	
N	15	15

Lampiran 22. Analisa anova dua arah uji *wash off* dalam mukosa usus

**Tests of Between-Subjects Effects**

Dependent Variable:washoff

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	16076.667 <sup>a</sup>	24	669.861	69.874	.000	.971
Intercept	565068.000	1	565068.000	5.894E4	.000	.999
Formula	9231.467	4	2307.867	240.737	.000	.951
waktu	4060.133	4	1015.033	105.880	.000	.894
Formula * waktu	2785.067	16	174.067	18.157	.000	.853
Error	479.333	50	9.587			
Total	581624.000	75				
Corrected Total	16556.000	74				

a. R Squared = .971 (Adjusted R Squared = .957)

Lanjutan lampiran 22

## Multiple Comparisons

Dependent Variable:washoff

	(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
LSD	F1	F2	5.6000*	1.13058	.000	3.3292	7.8708
		F3	6.5333*	1.13058	.000	4.2625	8.8042
		F4	30.2667*	1.13058	.000	27.9958	32.5375
		F kontrol	.9333	1.13058	.413	-1.3375	3.2042
F2	F1	F2	-5.6000*	1.13058	.000	-7.8708	-3.3292
		F3	.9333	1.13058	.413	-1.3375	3.2042
		F4	24.6667*	1.13058	.000	22.3958	26.9375
		F kontrol	-4.6667*	1.13058	.000	-6.9375	-2.3958
F3	F1	F2	-6.5333*	1.13058	.000	-8.8042	-4.2625
		F3	-.9333	1.13058	.413	-3.2042	1.3375
		F4	23.7333*	1.13058	.000	21.4625	26.0042
		F kontrol	-5.6000*	1.13058	.000	-7.8708	-3.3292
F4	F1	F2	-30.2667*	1.13058	.000	-32.5375	-27.9958
		F3	-24.6667*	1.13058	.000	-26.9375	-22.3958
		F4	-23.7333*	1.13058	.000	-26.0042	-21.4625
		F kontrol	-29.3333*	1.13058	.000	-31.6042	-27.0625
F kontrol	F1	F2	-.9333	1.13058	.413	-3.2042	1.3375
		F3	4.6667*	1.13058	.000	2.3958	6.9375
		F4	5.6000*	1.13058	.000	3.3292	7.8708
		F kontrol	29.3333*	1.13058	.000	27.0625	31.6042

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = 9.587.

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lanjutan lampiran 22.

Analisa Duncan dan Pearson uji *wash off* pada mukosa usus

**washoff**

Formula	N	Subset		
		1	2	3
Duncan <sup>a</sup> F4	15	65.2000		
F3	15		88.9333	
F2	15		89.8667	
F kontrol	15			94.5333
F1	15			95.4667
Sig.		1.000	.413	.413

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = 9.587.

- a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 15.000.

## Lampiran 23. Analisis anova ED 720 granul mukoadhesif nifedipin

**Test of Homogeneity of Variances**

ED720

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4.156	4	10	.031

Ketentuan : - Signifikasi  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

- Signifikasi  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

Kesimpulan :  $H_0$  ditolak karena sig  $< 0,05$  maka data adalah Heterogen

**ANOVA**

ED720

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	378.853	4	94.713	298.066	.000
Within Groups	3.178	10	.318		
Total	382.031	14			

Ketentuan : - sig  $< 0,05$  atau F hitung  $> F$  tabel maka  $H_0$  diterima

- sig  $> 0,05$  atau F hitung  $< F$  tabel maka  $H_0$  ditolak

Kesimpulan :  $0,000 < 0,05$  maka  $H_0$  diterima yang artinya ada perbedaan bermakna antar tiap formula

Lanjutan lampiran 23

Post Hoc Tests

## Multiple Comparisons

Dependent Variable:ED720

(I) Formul a	(J) Formul a	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
					Lower Bound	Upper Bound	
LSD	F1	F2	-14.54333*	.46026	.000	-15.5689	-13.5178
		F3	-8.24667*	.46026	.000	-9.2722	-7.2211
		F4	-7.85333*	.46026	.000	-8.8789	-6.8278
		F5	-2.68000*	.46026	.000	-3.7055	-1.6545
F2	F1	F1	14.54333*	.46026	.000	13.5178	15.5689
		F3	6.29667*	.46026	.000	5.2711	7.3222
		F4	6.69000*	.46026	.000	5.6645	7.7155
		F5	11.86333*	.46026	.000	10.8378	12.8889
F3	F1	F1	8.24667*	.46026	.000	7.2211	9.2722
		F2	-6.29667*	.46026	.000	-7.3222	-5.2711
		F4	.39333	.46026	.413	-.6322	1.4189
		F5	5.56667*	.46026	.000	4.5411	6.5922
F4	F1	F1	7.85333*	.46026	.000	6.8278	8.8789
		F2	-6.69000*	.46026	.000	-7.7155	-5.6645
		F3	-.39333	.46026	.413	-1.4189	.6322
		F5	5.17333*	.46026	.000	4.1478	6.1989
F5	F1	F1	2.68000*	.46026	.000	1.6545	3.7055
		F2	-11.86333*	.46026	.000	-12.8889	-10.8378
		F3	-5.56667*	.46026	.000	-6.5922	-4.5411
		F4	-5.17333*	.46026	.000	-6.1989	-4.1478

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lanjutan lampiran 23.

Uji Duncan dan Pearson ED 720 granul mukoadhesif nifedipin

**Homogeneous Subsets**

**ED720**

Formu la	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
Duncan <sup>a</sup> F1	3	61.8067			
F5	3		64.4867		
F4	3			69.6600	
F3	3			70.0533	
F2	3				76.3500
Sig.		1.000	1.000	.413	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.