

**FORMULASI *PATCH BUCCAL MUCOADHESIVE* NIFEDIPIN  
MENGUNAKAN KOMBINASI Matriks CARBOPOL  
940P<sup>®</sup> DAN HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA  
(HPMC) K15M**

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Sebagian Prasyarat Mencapai Derajat Sarjana S-1**

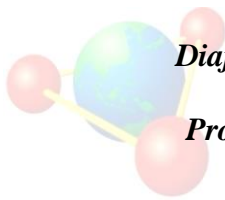


**Diajukan Oleh:  
Sandi Mahesa Yudhantara  
17113296 A**

**Kepada  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2017**

**FORMULASI *PATCH BUCCAL MUCOADHESIVE* NIFEDIPIN  
MENGUNAKAN KOMBINASI MATRIKS CARBOPOL  
940P<sup>®</sup> DAN HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA  
(HPMC) K15M**

***SKRIPSI***



*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
Derajat sarjana farmasi (S. Farm)  
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi*

**Oleh:**

**Sandi Mahesa Yudhantara  
17113296 A**

**Kepada  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2017**

**PENGESAHAN SKRIPSI**

Dengan Judul :

**FORMULASI *PATCH BUCCAL MUCOADHESIVE* NIFEDIPIN  
MENGUNAKAN KOMBINASI MATRIKS CARBOPOL  
940P DAN HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA  
(HPMC) K15M**

Oleh :

**Sandi Mahesa Yudhantara  
17113296 A**

Dipertahankan dihadapan panitia penguji skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 4 April 2017

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi  
Dekan



Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Pembimbing Utama


Ilham Kuncahyo, S.Si., Apt, M.Sc.

Pembimbing Pendamping

Nur Aini Dewi Purnamasari, M.Sc., Apt.

Penguji :

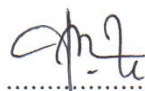
1. Siti Aisyah, M.Sc., Apt.

1.  .....

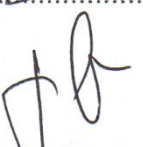
2. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.

2.  .....

3. Opstaria Saptarini, M.Si., Apt.

3.  .....

4. Ilham Kuncahyo, S.Si., Apt, M.Sc.

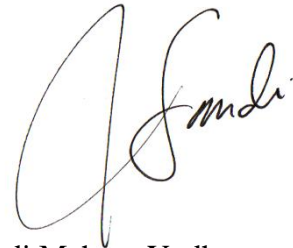
4.  .....

## **PERNYATAAN**

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar sarjana di suatu Perguruan Tinggi manapun, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah orang lain.

Surakarta, 4 April 2017

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Sandi Mahesa Yudhantara', written in a cursive style.

Sandi Mahesa Yudhantara

## **MOTTO**

“Pendidikan merupakan senjata paling ampuh yang bisa kamu gunakan untuk merubah dunia” (Nelson Mandela)

## **PERSEMBAHAN**

1. Kedua orang tuaku yang selalu memberikan dukungan, motivasi, dan semangat yang luar biasa, sehingga penulis bisa menyelesaikan karya ini. Terima kasih atas doa dan semua support yang diberikan.
2. Teman-teman Wapala Exess yang telah memberikan pengalaman yang luar biasa.
3. Teman-teman FS-TOA 2014, terima kasih atas kekompakan selama masa studi menuju gelar S-1 Farmasi.

## KATA PENGANTAR

*Alhamdulillah* segala puji atas nikmat iman, Islam, kesempatan serta kekuatan yang telah diberikan Allah SWT sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “FORMULASI *PATCH BUCCAL MUCOADHESIVE* NIFEDIPIN MENGGUNAKAN KOMBINASI MATRIKS CARBOPOL 940P<sup>®</sup> DAN HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA (HPMC) K15M” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh derajat sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi. Shalawat beriringi salam untuk tuntunan dan suri tauladan Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabat beliau yang senantiasa menjunjung tinggi nilai-nilai Islam yang sampai saat ini dapat diteladani oleh seluruh manusia di penjuru dunia.

Penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini dengan bangga penulis menyampaikan terimakasih kepada yang terhormat:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.sc., Apt. Selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis dalam pelaksanaan penulisan skripsi ini.
3. Bapak Ilham Kuncahyo, S.Si., Apt, M.Sc., selaku pembimbing utama yang senantiasa memberikan bimbingan, pengarahan, petunjuk, dan nasihat dalam proses pembuatan skripsi ini dengan tegas dan bijaksana.

4. Ibu Nur Aini Dewi Purnamasari, M.Sc., Apt., selaku pembimbing pendamping yang senantiasa membimbing dan mengarahkan dalam proses pembuatan skripsi.
5. Siti Aisyah, M.Sc., Apt., Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc., dan Opstaria Saptarini, M.Si., Apt., selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu dan menyempurnakan skripsi penulis.
6. Segenap dosen, asisten, staf Perpustakaan dan staf Laboratorium Universitas Setia Budi yang telah memberikan petunjuk selama praktek skripsi.
7. Semua pihak yang tidak disebutkan satu persatu yang selalu memberikan masukan dan memberikan support selama menyelesaikan skripsi.

Dengan segala keterbatasan dan kekurangan, penulis yakin bahwa karya ini jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk penulis, mudah-mudahan dapat bermanfaat khususnya bagi penulis, umunya bagi kita semua.

Surakarta, 4 April 2017

Penulis

## DAFTAR ISI

|  | Halaman |
|--|---------|
| HALAMAN JUDUL.....   | i       |
| PENGESAHAN SKRIPSI .....                                   | ii      |
| PERNYATAAN.....  | iii     |
| MOTTO.....   | iv      |
| PERSEMBAHAN .....  | iv      |
| KATA PENGANTAR .....                                       | v       |
| DAFTAR ISI .....   | vii     |
| DAFTAR GAMBAR .....  | x       |
| DAFTAR TABEL .....   | xi      |
| DAFTAR LAMPIRAN .....                                      | xii     |
| INTISARI.....  | xiii    |
| <i>ABSTRACT</i> .....                                      | xiv     |
| BAB I PENDAHULUAN .....                                    | 1       |
| A. Latar Belakang .....                                    | 1       |
| B. Perumusan Masalah .....                                 | 3       |
| C. Tujuan Penelitian .....                                 | 3       |
| D. Kegunaan Penelitian.....                                | 4       |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....                              | 5       |
| A. Sistem Penghantaran Obat <i>Buccal</i> .....            | 5       |
| B. Membran Mukosa Mulut dan <i>Buccal</i> .....            | 8       |
| 1. Mukus .....   | 9       |
| 2. Saliva .....  | 10      |
| C. Mekanisme <i>Mucoadhesive</i> .....                     | 10      |
| 1. Sistem bioadhesi .....                                  | 10      |
| 2. <i>Mucoadhesive</i> .....                               | 12      |
| D. Metode Pembuatan <i>Patch Buccal Mucoadhesive</i> ..... | 14      |
| 1. <i>Solvent casting</i> .....                            | 14      |
| 2. <i>Direct milling</i> .....                             | 14      |
| E. Evaluasi <i>Patch Buccal Mucoadhesive</i> .....         | 15      |
| 1. Keseragaman sediaan .....                               | 15      |
| 2. Keseragaman ukuran .....                                | 15      |
| 3. <i>Folding endurance</i> .....                          | 15      |
| 4. <i>Surface pH study</i> .....                           | 15      |
| 5. <i>Swelling index</i> .....                             | 16      |
| 6. Uji waktu mukoadhesi .....                              | 16      |
| 7. Uji disolusi.....                                       | 16      |



|  |           |
|--|-----------|
| F. Studi Preformulasi.....   | 17        |
| 1. Nifedipin.....  | 17        |
| 1.1. Sifat fisikokimia.....  | 17        |
| 1.2. Farmakologi.....  | 17        |
| 1.3. Efek samping.....   | 18        |
| 1.4. Sifat farmakokinetik.....   | 18        |
| 2. Carbopol 940P®.....   | 18        |
| 3. HPMC K15M.....  | 19        |
| 4. Propilenglikol.....   | 20        |
| 5. Etilselulosa.....   | 20        |
| G. Kinetika Pelepasan Obat.....  | 21        |
| 1. Orde nol.....   | 21        |
| 2. Orde satu.....  | 22        |
| 3. Model Higuchi.....  | 22        |
| H. Landasan Teori.....   | 22        |
| I. Hipotesis.....  | 24        |
| <b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>  | <b>25</b> |
| A. Populasi dan Sampel.....  | 25        |
| B. Variabel Penelitian.....  | 25        |
| 1. Identifikasi variabel utama.....  | 25        |
| 2. Klasifikasi variabel utama.....   | 25        |
| 3. Definisi operasional variabel utama.....  | 26        |
| C. Alat dan Bahan.....   | 27        |
| 1. Alat.....   | 27        |
| 2. Bahan.....  | 27        |
| D. Jalannya Penelitian.....  | 27        |
| 1. Rancangan formula <i>patch buccal mucoadhesive</i> nifedipin.....                               | 27        |
| 2. Pembuatan <i>patch buccal mucoadhesive</i> dengan metode <i>solvent casting</i> .....           | 28        |
| 3. Pembuatan <i>buffer</i> fosfat pH 6,8.....  | 28        |
| 3.1. Pembuatan larutan KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 0,2 M.....                                  | 28        |
| 3.2. Membuat larutan NaOH 0,2 N.....   | 28        |
| 3.3. Pembuatan <i>buffer</i> fosfat pH 6,8.....  | 28        |
| 4. Pembuatan kurva kalibrasi dan validasi metode analisis.....                                     | 29        |
| 4.1. Pembuatan larutan induk.....  | 29        |
| 4.2. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum nifedipin dalam <i>buffer</i> fosfat pH 6,8..... | 29        |
| 4.3. Penentuan <i>operating time</i> .....   | 29        |
| 4.4. Pembuatan kurva baku nifedipin.....   | 29        |
| 4.5. Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ).....                               | 30        |
| 4.6. Penentuan perolehan kembali ( <i>recovery</i> ).....  | 30        |
| 5. Pemeriksaan sifat fisik <i>patch buccal mucoadhesive</i> .....                                  | 30        |
| 5.1. Keseragaman bobot.....  | 30        |
| 5.2. Keseragaman ukuran.....   | 30        |

|   |           |
|---|-----------|
| 5.3. <i>Folding endurance</i> .....                                     | 31        |
| 5.4. <i>Surface pH study</i> .....                                      | 31        |
| 5.5. <i>Swelling index</i> .....  | 31        |
| 5.6. Uji waktu mukoadhesi .....   | 31        |
| 5.7. Keseragaman kandungan .....  | 32        |
| 5.8. Penetapan kadar .....  | 32        |
| 5.9. Uji disolusi .....   | 32        |
| 6. Analisis Data .....  | 33        |
| 6.1. Pendekatan teoritis .....  | 33        |
| 6.2. Secara statistik.....  | 33        |
| <b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b> .....                     | <b>34</b> |
| A. Penentuan Kurva Kalibrasi dan Metode Analisis .....                  | 34        |
| 1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum.....                    | 34        |
| 2. Penentuan <i>operating time</i> .....                                | 34        |
| 3. Kurva kalibrasi .....  | 35        |
| 4. Validasi metode analisis.....  | 36        |
| B. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik <i>Patch Buccal Mucoadhesive</i> ..... | 37        |
| 1. Keseragaman sediaan .....  | 37        |
| 2. Keseragaman ukuran .....   | 38        |
| 3. <i>Folding endurance</i> .....                                       | 39        |
| 4. <i>Surface pH study</i> .....  | 40        |
| 5. <i>Swelling index</i> .....  | 41        |
| 6. Uji waktu mukoadhesi .....   | 42        |
| C. Uji Disolusi .....   | 43        |
| D. Kinetika Pelepasan Obat .....  | 45        |
| E. Mekanisme Pelepasan Obat .....                                       | 46        |
| <b>BAB V PENUTUP</b> .....  | <b>48</b> |
| A. Kesimpulan.....  | 48        |
| B. Saran.....   | 48        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....   | <b>49</b> |
| <b>LAMPIRAN</b> .....   | <b>53</b> |

## DAFTAR GAMBAR

|  | Halaman |
|--|---------|
| 1. Skema absorpsi kinetik pada penghantaran obat <i>buccal</i> .....   | 6       |
| 2. Struktur membran mukosa mulut .....   | 9       |
| 3. Struktur nifedipin.....   | 17      |
| 4. Struktur carbopol .....   | 19      |
| 5. Struktur HPMC.....  | 20      |
| 6. Struktur propilenglikol .....   | 20      |
| 7. Struktur etilselulosa .....   | 21      |
| 8. <i>Operating time</i> nifedipin dalam <i>buffer</i> fosfat pH 6,8 .....                                   | 35      |
| 9. Kurva kalibrasi nifedipin dalam medium <i>buffer</i> fosfat pH 6,8.....                                   | 35      |
| 10. Bentuk sediaan <i>patch buccal mucoadhesive</i> nifedipin .....  | 37      |
| 11. Profil disolusi <i>patch buccal mucoadhesive</i> nifedipin dalam medium <i>buffer</i> fosfat pH 6,8..... | 43      |

## DAFTAR TABEL

|  | Halaman |
|--|---------|
| 1. Formula <i>patch buccal mucoadhesive</i> nifedipin menggunakan variasi konsentrasi Carbopol 940P <sup>®</sup> dan HPMC K15M yang berbeda..... | 27      |
| 2. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi nifedipin .....  | 36      |
| 3. Hasil uji keseragaman sediaan <i>patch buccal mucoadhesive</i> nifedipin.....   | 37      |
| 4. Hasil uji keseragaman kandungan <i>patch buccal mucoadhesive</i> nifedipin.....   | 38      |
| 5. Hasil uji keseragaman ukuran <i>patch buccal mucoadhesive</i> nifedipin.....  | 39      |
| 6. Hasil uji <i>folding endurance</i> <i>patch buccal mucoadhesive</i> nifedipin.  | 40      |
| 7. Hasil uji <i>surface pH study</i> <i>patch buccal mucoadhesive</i> nifedipin...   | 40      |
| 8. Hasil uji <i>swelling index</i> <i>patch buccal mucoadhesive</i> nifedipin.....   | 42      |
| 9. Hasil uji waktu mukoadhesi <i>patch buccal mucoadhesive</i> nifedipin   | 42      |
| 10. Nilai Q <sub>120</sub> , DE <sub>120</sub> , Q <sub>360</sub> , dan DE <sub>360</sub> <i>patch buccal mucoadhesive</i> nifedipin.....        | 45      |
| 11. Analisa model pelepasan orde nol, orde satu, Higuchi, dan Korsmeyyer-peppas .....  | 46      |

## DAFTAR LAMPIRAN

|  | Halaman |
|--|---------|
| 1. Skema jalannya penelitian .....                             | 54      |
| 2. Pembuatan kurva kalibrasi dan validasi metode analisis..... | 55      |
| 3. Pemeriksaan sifat fisik <i>patch</i> .....                  | 60      |
| 4. Uji disolusi.....   | 72      |
| 5. <i>Sertificate of analysis</i> nifedipin .....              | 86      |

## INTISARI

**YUDHANTARA, SM., 2017, FORMULASI PATCH BUCCAL MUCOADHESIVE NIFEDIPIN MENGGUNAKAN KOMBINASI MATRIKS CARBOPOL<sup>®</sup> 940P DAN HIDROKSI PROPIL METIL SELULOSA (HPMC) K15M, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.**

Nifedipin merupakan kelompok dari antagonis kalsium (*Calcium Entry Blockers*) yang digunakan untuk terapi hipertensi yang mempunyai  $t_{1/2}$  2-6 jam. Nifedipin mengalami *first pass metabolism* pada pemakaian oral, oleh karena itu dibuat penghantaran obat *buccal* dengan menggunakan sistem *mucoadhesive* yang dapat meningkatkan bioavailabilitas dan efektifitas nifedipin. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh konsentrasi Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M terhadap sifat fisik *patch*, daya lekat dan pelepasan *patch buccal mucoadhesive* nifedipin.

Penelitian dilakukan menggunakan lima formula dengan variasi konsentrasi Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M. Pengujian dilakukan terhadap sifat fisik *patch*, kekuatan *mucoadhesive* dan pelepasan obat. Analisis terhadap pelepasan obat ditetapkan dengan *apparatus* II USP model *padlle* dengan menggunakan 500 mL medium *buffer* fosfat pH 6,8 pada kecepatan pengadukan 50 rpm, suhu  $37\pm 0,5^{\circ}$  C selama 6 jam.

Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa variasi konsentrasi Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M berpengaruh terhadap *swelling index*, kekuatan daya lekat dan profil pelepasan *patch buccal mucoadhesive* nifedipin. Peningkatan proporsi HPMC K15M akan meningkatkan presentase *swelling index*, tetapi menurunkan jumlah obat yang dilepaskan. Peningkatan proporsi Carbopol<sup>®</sup> 940P akan meningkatkan durasi daya lekat *patch*. Proporsi kombinasi Carbopol<sup>®</sup> 940P 30 mg dan HPMC K15M 40 mg menghasilkan durasi daya lekat *patch* terlama.

---

Kata kunci : *mucoadhesive*, nifedipin, carbopol<sup>®</sup> 940P, HPMC K15M

## ABSTRACT

**YUDHANTARA, SM., 2017, THE FORMULATION OF PATCH BUCCAL MUCOADHESIVE NIFEDIPIN USING COMBINATION CARBOPOL<sup>®</sup> 940P AND HIDROXY PROPIL METHYL CELLULOSE (HPMC) K15M AS MATRIX, THESIS, PHARMACY FACULTY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.**

Nifedipine is calcium antagonist (Calcium Entry Blockers) that used for hypertensive therapy with 2-6 hours of  $t_{1/2}$ . Nifedipine experiences first pass metabolism in oral use, therefore buccal medicine delivery was made using mucoadhesive system that can improve bioavailability and effectiveness of nifedipine. This research is aimed to find the effect of Carbopol<sup>®</sup> 940P and HPMC K15M concentrations on patch buccal mucoadhesive physical properties, adhesiveness and removal of nifedipine on patch buccal mucoadhesive.

The research used five formulas with varying concentrations of Carbopol<sup>®</sup> 940P and HPMC K15M. The test was conducted on patch's physical property, mucoadhesive strength and medicine removal. The analysis on medicine removal was conducted using paddle model of apparatus II USP with 500 mL medium buffer phosphate at  $pH$  6,8 as medium, stirring rate of 50 rpm, the temperature at  $37\pm 0,5^{\circ}C$  for 6 hours.

The result of research showed that varying concentrations of Carbopol<sup>®</sup> 940P and HPMC K15M affected swelling index, adhesiveness and profile of nifedipine removal on patch buccal mucoadhesive. The increased proportion of HPMC K15M improved the percentage of swelling index, but reduced the amount of medicine removed. The increased proportion of Carbopol<sup>®</sup> 940P improved the duration of mucoadhesive patch strength. The proportion of Carbopol 940P 30 mg and HPMC K15M 40 mg produced the longest duration of mucoadhesive patch strength.

---

Keywords : mucoadhesive, nifedipin, carbopol<sup>®</sup> 940P, HPMC K15M

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Nifedipin termasuk derivat dihidropiridin yang merupakan kelompok dari antagonis kalsium (*Calcium Entry Blockers*) dan berkhasiat dalam pencegahan angina pectoris dan pengobatan hipertensi. Nifedipin bekerja dengan menghambat masuknya kalsium ke dalam sel-sel otot jantung dan sel-sel otot polos dinding arteri. Nifedipin mengalami metabolisme lintas pertama di hati dan dinding usus pada pemakaian secara oral dengan ketersediaan hayati antara 43-77% (Sheeba 2009). Obat yang mengalami metabolisme lintas pertama di hati sesuai diberikan dalam bentuk sediaan *buccal* (Nurwaini 2009).

Penghantaran obat melalui rute *buccal* adalah salah satu alternatif dari beragam rute penghantaran obat untuk mencapai sirkulasi sistemik (Patel *et al.* 2012). Sistem penghantaran obat melalui *buccal* adalah penghantaran obat melalui mukosa yang terletak di sepanjang pipi (*buccal*) (Mathiowitz 1999). Durasi maksimal dari retensi dan absorpsi obat *buccal* biasanya 4-6 jam karena makanan dan cairan dapat memindahkan sediaan yang digunakan (Mitra *et al.* 2007).

Sediaan *patch buccal mucoadhesive* dapat meningkatkan kerja obat sehingga mengurangi frekuensi pemberian dan menghindari *first pass metabolism*. Pemakaian secara *buccal* lebih disukai daripada sublingual karena mukosa *buccal* kurang permeabel sehingga tidak menghasilkan *onset of absorption* terlalu cepat (Nurwaini *et al.* 2009). Mukosa *buccal* memiliki otot-otot yang lembut, memiliki *immobile* mukosa yang cukup banyak, dan tidak sering terkena air ludah seperti



area sublingual (Shojaei 1998), sehingga merupakan area yang lebih sesuai untuk penghantaran obat secara transmukosa melalui mulut (Nurwaini *et al.* 2009).

Formulasi sistem bioadhesi menggunakan polimer sebagai komponen perekat yang mampu menghasilkan interaksi lekat dengan lapisan mukus pada membran mukosa. Polimer yang digunakan sebagai bahan matriks *mucoadhesive* terutama merupakan polimer hidrofilik anionik dengan sejumlah gugus pembentuk ikatan hidrogen, memiliki permukaan yang cocok untuk pembasahan oleh mukus dan cukup fleksibel untuk memasuki jaringan mukus atau celah jaringan (Wani *et al.* 2007). Polimer yang biasanya digunakan dalam formulasi *mucoadhesive* adalah carbopol, karboksimetilselulosa, polikarbofil, tragakan, natrium alginat, hidrosietilselulosa, hidroksipropilmetilselulosa, gum karaya, guar gum, polivinilpirolidon, polietilenglikol, dan hidroksipropilselulosa (Dharmendra *et al.* 2012). Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M.

Carbopol dan HPMC dipilih sebagai polimer *mucoadhesive* karena memiliki sifat *mucoadhesive* yang sangat kuat (Yadav *et al.* 2010). Penambahan carbopol dalam sediaan *mucoadhesive* dapat meningkatkan kekuatan bioadhesif (Varshosaz & Dehghan 2002). Carbopol sebagai polimer *mucoadhesive* memiliki sifat bioadhesif yang baik (Siregar & Wikarsa 2010), sedangkan HPMC memiliki kapasitas penyerapan air yang lebih terkontrol dibandingkan carbopol sehingga kombinasi carbopol dengan HPMC dapat bekerja secara sinergis untuk meningkatkan kekuatan *mucoadhesive* formulasi (Majithiya *et al.* 2008).

Berdasarkan latar belakang di atas perlu dilakukan penelitian formulasi *patch buccal mucoadhesive* nifedipin menggunakan polimer Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M.

### **B. Perumusan Masalah**

Pertama, bagaimana pengaruh Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M sebagai matriks terhadap sifat fisik *patch buccal mucoadhesive* nifedipin?

Kedua, bagaimana pengaruh matriks Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M terhadap pelepasan nifedipin dari *patch buccal mucoadhesive*?

Ketiga, berapa perbandingan Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M sebagai matriks untuk menghasilkan kekuatan daya lekat yang paling lama pada sediaan *patch buccal mucoadhesive* nifedipin?

### **C. Tujuan Penelitian**

Pertama, untuk mengetahui pengaruh Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M sebagai matriks terhadap sifat fisik *patch buccal mucoadhesive*.

Kedua, untuk mengetahui pengaruh matriks Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M sebagai matriks terhadap pelepasan nifedipin dari *patch buccal mucoadhesive*.

Ketiga, untuk mengetahui perbandingan Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M sebagai matriks untuk menghasilkan kekuatan daya lekat yang paling lama pada sediaan *patch buccal mucoadhesive* nifedipin.

#### **D. Kegunaan Penelitian**

Sebagai sumbangan ilmu pengetahuan bagi perkembangan industri farmasi modern khususnya dalam bidang formulasi sediaan *patch buccal mucoadhesive* sehingga nantinya dapat bermanfaat untuk masyarakat.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Sistem Penghantaran Obat *Buccal***

Penghantaran obat melalui rute *buccal* adalah salah satu alternatif di antara beragam rute penghantaran obat. Penghantaran obat melalui rute *buccal* memiliki keuntungan khususnya bagi obat-obat yang mengalami metabolisme lintas pertama dan degradasi enzimatis dalam saluran cerna. Sistem penghantaran obat melalui *buccal* adalah penghantaran obat melalui mukosa yang terletak di sepanjang pipi (*buccal*), untuk mencapai sirkulasi sistemik. Sifat mukosa *buccal* yang kurang permeabel jika dibandingkan dengan mukosa sublingual menyebabkan kurang bisa mencapai absorpsi obat dalam waktu cepat ataupun mencapai bioavailabilitas yang bagus, namun lebih permeabel jika dibandingkan dengan kulit ataupun sistem penghantaran lainnya. Membran lipid pada mukosa mulut menahan masuknya makromolekul sehingga molekul-molekul kecil yang tidak terionisasi dapat melintasi membran ini dengan mudah (Mathiowitz 1999).

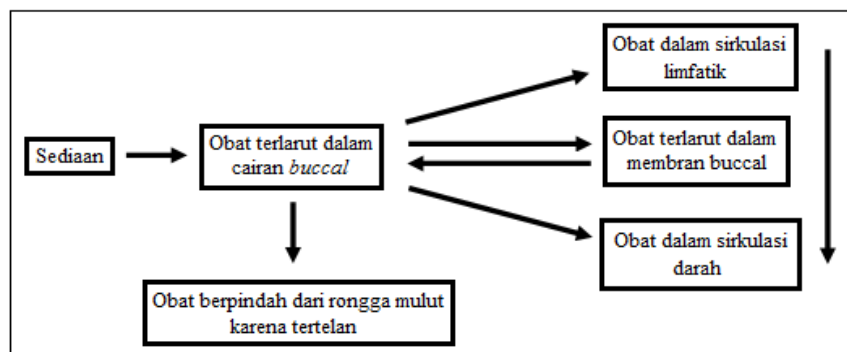
Mekanisme perlintasan obat melintasi membran lipid pada mukosa *buccal* adalah difusi pasif yang melibatkan perpindahan dari zat terlarut dari konsentrasi tinggi menuju ke konsentrasi rendah. Durasi maksimal dari retensi dan absorpsi obat *buccal* biasanya 4-6 jam karena makanan dan cairan dapat memindahkan sediaan yang digunakan (Mitra *et al.* 2007). Absorpsi obat dari rongga mulut tidak sama dengan masuknya obat secara langsung ke sirkulasi sistemik karena obat seperti di simpan dalam membran *buccal* atau lebih dikenal dengan efek *reservoir buccal* (Mc Elay & Hughes 2007).

Mekanisme perlintasan obat melalui membran mukosa *buccal* dapat dijelaskan dalam persamaan difusi Fick, yaitu :

$$J = \frac{D K_p}{h} \Delta C_e$$

Keterangan : J = laju obat  
 D = konstanta difusi  
 Kp = koefisien partisi  
 $\Delta C_e$  = gradien konsentrasi  
 H = panjang membran difusi

Persamaan difusi Fick di atas menjelaskan bahwa laju difusi obat melalui membran mukosa *buccal* dapat ditingkatkan dengan mengurangi resistensi difusi pada membran dengan membuat obat lebih cair, meningkatkan kelarutan obat dalam saliva yang berdekatan dengan epitelium atau meningkatkan lipofilisitas dengan modifikasi *prodrug* (Mc Elay & Hughes 2007).



Gambar 1. Skema absorpsi kinetik pada penghantaran obat *buccal* (Mc. Elay & Hughes 2007)

Beberapa hal yang mempengaruhi molekul obat melalui mukosa *buccal* adalah sebagai berikut ini : untuk senyawa hidrofilik hal-hal seperti berat molekul dan ukuran molekul yang meningkat, akan mengurangi permeabilitas obat. Molekul dengan berat yang kecil (BM < 100 kDa) dapat dengan mudah melewati mukosa *buccal*; untuk senyawa yang tidak terionisasi, seperti lipofilisitas yang meningkat, permeabilitas obat juga akan meningkat; untuk obat-obat yang

terionisasi, permeasi maksimal obat terjadi pada *pH* obat terionisasi paling sedikit, misalkan pada *pH* obat terbentuk tidak terion (Mitra *et al.* 2007).

Sistem penghantaran *buccal mucoadhesive* memiliki sifat antara lain : nyaman dan tidak menonjol terlalu jelas pada tempat aplikasi; tidak sesuai untuk obat yang berasa pahit; lebih baik untuk obat-obat yang dilepaskan secara perlahan; menggunakan eksipien yang tidak mengiritasi ataupun merusak mukosa mulut (Mitra *et al.* 2007).

Beberapa keuntungan dalam penghantaran obat secara *buccal* adalah sebagai berikut : mudah dalam pemberian dan pemberhentian terapi; memungkinkan terjadi lokasi obat pada rongga mulut untuk periode waktu yang panjang; dapat diberikan kepada pasien yang tidak sadar; merupakan rute yang cocok untuk obat-obat yang mengalami efek lintas pertama yang tinggi sehingga obat tersebut dapat mencapai bioavailabilitas yang lebih baik; dosis obat dapat diturunkan sehingga memperkecil terjadinya efek samping; obat yang tidak stabil pada *pH* asam lambung ataupun yang tidak stabil pada *pH* basa usus dapat diberikan melalui penghantaran *buccal*; obat dengan bioavailabilitas yang rendah dapat diberikan dengan mudah; adanya saliva yang menyediakan sejumlah air yang cukup untuk disolusi dibandingkan dengan pemberian rektal dan transdermal; alternatif pemberian obat-obat hormon, analgesik narkotik, enzim, steroid, obat jantung dan sebagainya (Mitra *et al.* 2007).

Sistem penghantaran obat melalui rute *buccal* memiliki beberapa kekurangan antara lain : obat yang dapat mengiritasi mukosa mulut, obat yang rasanya pahit dan berbau tidak dapat dihantar sistem *buccal*; obat yang tidak stabil

pada *pH buccal* tidak dapat dihantarkan dengan sistem ini; hanya untuk obat yang memiliki dosis rendah; obat dapat mengembang oleh saliva dan kehilangan efeknya dengan rute *buccal*; makan dan minum dapat membatasi penghantaran obat; dapat membentuk struktur permukaan yang licin dan integritas struktur formulasi dapat tergantung akibat pengembangan dan hidrasi polimer bioadesif (Mitra *et al.* 2007).

### **B. Membran Mukosa Mulut dan *Buccal***

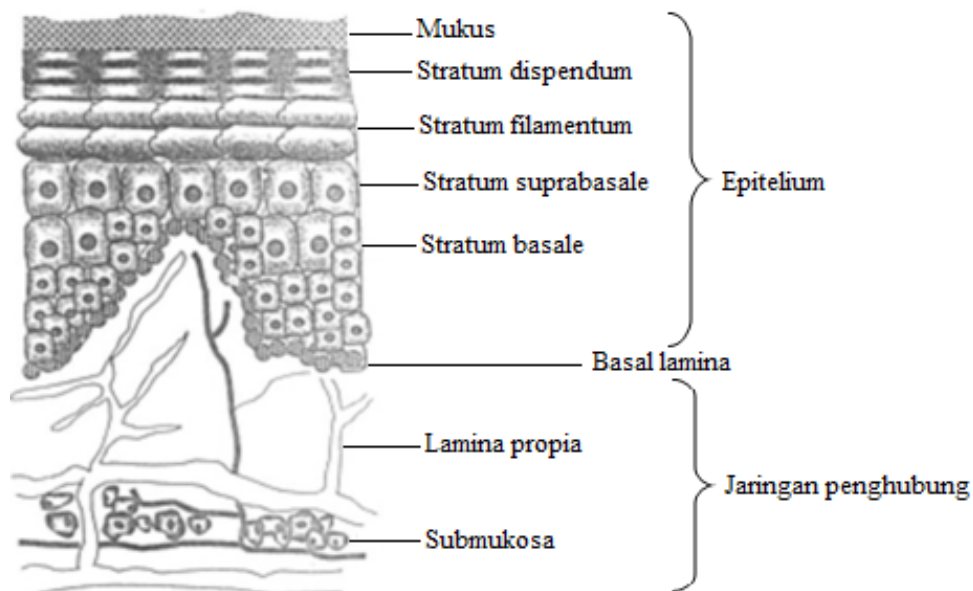
Membran mukosa mempunyai permukaan yang lembab yang terbentang pada dinding organ saluran pencernaan dan pernapasan, bagian dalam mata, nasal, rongga mulut, dan organ genital (Punitha & Girish 2010). Mukosa mulut terdiri dari beberapa bagian yaitu mukosa mastikatori, mukosa distratifikasi, mukosa khusus dan *lining*. *Lining* mukosa ditutupi oleh epitelium nonkeratinasi sehingga lebih *permeable*. Mukosa ini menutupi semua area kecuali permukaan dorsal lidah. Mukosa khusus yang berada di belakang lidah merupakan gabungan mukosa mastikatori dan *lining* mukosa yang terdiri dari sebagian mukosa berkeratin dan sebagian mukosa nonkeratin (Kellaway *et al.* 2003).

Mukosa *buccal* dikelompokkan ke dalam bagian mukosa *lining*. Tebal dari mukosa *buccal* sekitar 40-50 lapis sel yang menghasilkan tebal epitel antara 500-800  $\mu\text{m}$  dan memiliki tekstur yang kasar, yang cocok untuk sistem penghantaran obat yang bersifat retensif. Epitel melekat pada struktur dasar dengan lamina propia yang dipisahkan basal lamina. Lamina propia mengandung pembuluh darah yang memperdarahi lingual, wajah dan vena retromandibular, yang terbuka

ke vena jugular internal. Hal inilah yang menjadi keuntungan utama keuntungan penghantaran obat *buccal* dibandingkan dengan penghantaran oral biasa (Morales & Mc Conville 2010).

## 1. Mukus

Mukosa mulut terdiri dari epitelium yang ditutupi mukus dan terdiri dari stratum dispendum, stratum filamentosum, stratum suprabasale dan stratum basale (Mathiowitz 1999). Permukaan lembab pada jaringan mukosa adalah akibat adanya mukus yang berlendir, kental dan terdiri dari glikoprotein, lipid, garam inorganik, dan lebih dari 95% air (Punitha & Girish 2010).



Gambar 2. Struktur membran mukosa mulut (Mathiowitz 1999)

Mukus adalah jaringan glikoprotein musin yang membentuk lapisan kontinu yang menutupi saluran dalam tubuh. Total berat mukus yang disekresikan oleh sel goblet mengandung kurang dari 5% glikoprotein. Mukus menyediakan penghantaran obat yang efektif dan dipercaya berperan besar dalam adhesi sistem penghantaran obat *mucoadhesive*.



## 2. Saliva

Permukaan mukosa mempunyai lapisan saliva yang diperkirakan memiliki ketebalan sekitar 70  $\mu\text{m}$ . Lapisan ini berperan untuk menjaga hidrasi, menyediakan lubrikasi, memekatkan molekul protektif seperti sekret immunoglobulin dan membatasi pelekatan mikroorganisme. Saliva terdiri dari 99,5% air, glikoprotein, dan elektrolit. Kandungan yang terdapat di dalam saliva antara lain, kalium, bikarbonat, kalsium, fosfor, klorida, tiosianat, urea dan natrium. Saliva memiliki *pH* sekitar 6,5-7,5 dan berfungsi sebagai *buffer* untuk sistem bikarbonat dan mengurangi batas *buffer* fosfat dan *buffer* protein (Kaul *et al.* 2011).

Saliva dan mukus penting untuk membantu absorpsi obat, yaitu dengan alasan sebagai berikut : permeasi obat melewati membran bermukus terjadi lebih mudah dibandingkan dengan membran tanpa mukus; obat yang dihantarkan lewat *buccal* pada umumnya merupakan sediaan padat sehingga obat perlu didisolusikan di saliva terlebih dahulu sebelum diabsorpsi melewati mukosa mulut (Mc Elay & Hughes 2007).

### C. Mekanisme *Mucoadhesive*

#### 1. Sistem bioadhesi

Bioadhesi adalah suatu keadaan yang menggambarkan terjadinya adhesi antara permukaan biologis dan material alami atau sintetik. Peristiwa berikatannya material alami atau sintetik dengan lapisan mukosa atau lapisan mukus dikenal sebagai fenomena *mucoadhesive* (Carvalho *et al.* 2010). Formulasi sistem

bioadhesi menggunakan polimer sebagai komponen perekat. Suatu polimer alami atau sintetis yang mampu menghasilkan interaksi lekat dengan membran biologis disebut polimer bioadhesif, atau dengan lapisan mukus pada membran mukosa disebut polimer *mucoadhesive* (Siregar & Wikarsa 2010).

Polimer bioadhesif harus mempunyai sifat fisikokimia tertentu seperti hidrofilitas, gugus pembentuk ikatan hidrogen, fleksibilitas untuk interpenetrasi dengan mukus dan jaringan epitelium, dan mempunyai sifat viskoelastik. Karakteristik ideal polimer bioadhesif untuk penghantaran *buccal* diantaranya : polimer dan hasil degradasinya tidak toksik, tidak mengiritasi dan bebas dari pengotor yang dapat larut; mampu menyebar, terbasahi, mengembang, terlarut dan memiliki sifat biodegradasi; memiliki sifat biokompatible dan viskoelastik; memiliki sifat dapat melekat pada mukosa *buccal*; polimer yang mudah didapat dan harganya tidak terlalu mahal; mempunyai sifat bioadhesif dalam bentuk kering ataupun cair; mempunyai berat molekul yang optimum (Punitha & Girish 2010).

Faktor yang dapat mempengaruhi karakteristik sifat bioadhesif antara lain sebagai berikut : berat molekul dan konformasi polimer, densitas taut-silang polimer, muatan dan ionisasi polimer, konsentrasi polimer, *pH* medium, dan hidrasi polimer. Kekuatan pelekatan polimer meningkat dengan meningkatnya berat molekul polimer di atas 100.000 kDa. Molekul harus mempunyai lengan yang kuat sehingga memungkinkan penetrasi rantai polimer ke lapisan mukus. Kekuatan *mucoadhesive* menurun dengan meningkatnya tautan silang karena

difusi air ke dalam jaringan polimer terjadi pada laju lambat, sehingga laju interpenetrasi rantai polimer dan mukus menurun.

Polimer anionik lebih efisien daripada polimer yang tidak bermuatan untuk daya adhesi dan toksisitas. Polimer kationik dengan berat molekul besar memiliki sifat adhesi yang superior terhadap lapisan mukosa dalam medium netral atau sedikit basa. Konsentrasi polimer yang terlalu tinggi akan mengurangi sifat bioadhesif karena aksesibilitas pelarut ke dalam polimer menurun, dan penetrasi rantai polimer menurun drastis. Hidrasi diperlukan untuk pengembangan polimer dan menginduksi mobilitas rantai polimer sehingga dapat meningkatkan proses interpenetrasi antara polimer dan jaringan biologis. Aktivitas air yang tinggi menyebabkan hidrasi polimer *mucoadhesive* untuk membuka lokasi bioadhesif yang membentuk ikatan sekunder, dan memperluas gel sehingga membentuk ukuran inti yang cukup untuk dapat menggerakkan rantai polimer berpenetrasi. Derajat hidrasi yang terlalu besar dapat menurunkan kekuatan adhesif.

*pH* medium diperkirakan berkisar antara 6,5-7,5. *pH* medium dapat mempengaruhi keadaan ionisasi dan dapat mengubah sifat adhesi polimer. Jumlah muatan bervariasi tergantung *pH* yang dapat menyebabkan disosiasi pada asam amino dan gugus karbohidrat (Mitra *et al.* 2007).

## **2. *Mucoadhesive***

Mekanisme *mucoadhesive* dibagi menjadi dua langkah yaitu, tahap kontak dan tahap konsolidasi. Tahap kontak dapat diartikan sebagai tahapan yang terjadi antara polimer *mucoadhesive* dan membran mukosa, sedangkan tahap konsolidasi adalah pengaktifan polimer *mucoadhesive* dengan adanya kelembaban.

Kelembaban melenturkan sistem sehingga memudahkan molekul terbebas dan dapat berikatan secara *Van der Waals* dan ikatan hidrogen (Carvalho *et al.* 2010).

Mekanisme pelekatan polimer *mucoadhesive* dapat dijelaskan oleh enam teori adhesi bentuk sediaan dan substrat biologis. Teori tersebut antara lain : teori elektronik, teori adsorpsi, teori pembasahan, teori difusi, teori fraktur, dan teori mekanik.

Teori elektronik didasari anggapan bahwa bahan *mucoadhesive* dan mukus memiliki struktur elektronik yang saling berlawanan. Kontak antara polimer *mucoadhesive* dan mukus mengakibatkan perpindahan elektron yang menyebabkan terbentuknya lapisan ganda dari elektronik bermuatan pada antarmuka keduanya.

Teori absorpsi didasari oleh anggapan bahwa polimer *mucoadhesive* melekat pada mukus melalui interaksi sekunder yang terjadi, misalnya ikatan *Van der Waals*, ikatan hidrogen, gaya tarik elektrostatik atau interaksi hidrofobik.

Teori pembasahan biasanya berlaku pada sediaan cair yang mempunyai afinitas untuk dapat menyebar di permukaan mukus. Afinitas ini dapat dilihat melalui teknik pengukuran, misalkan melalui sudut kontak, dimana sudut kontak yang lebih kecil mengidentifikasi afinitas yang lebih besar.

Teori difusi menggambarkan bahwa interpenetrasi rantai polimer dan mukus menghasilkan ikatan adhesi semi permanen, sehingga peningkatan derajat penetrasi rantai polimer akan meningkatkan gaya adhesi. Laju penetrasi rantai polimer ini tergantung pada koefisien difusi, fleksibilitas dan sifat dasar rantai polimer *mucoadhesive*, waktu kontak dan mobilitas.

Teori fraktur menjelaskan tekanan pada polimer untuk melepaskan dari mukus untuk mendapatkan kekuatan ikatan adhesif. Teori ini biasanya berlaku pada rantai polimer yang tidak dapat melakukan penetrasi ke lapisan mukus.

Teori mekanik berdasarkan pada adhesi untuk mengisi permukaan yang tidak rata dengan cairan polimer *mucoadhesive*. Ketidakrataan dapat meningkatkan daerah antarmuka yang dapat berinteraksi (Carvalho *et al.* 2010; Punitha & Girish 2010).

#### **D. Metode Pembuatan *Patch Buccal Mucoadhesif***

##### **1. *Solvent casting***

Komposisi yang larut air dilarutkan untuk menghasilkan larutan viskos yang jernih, sedangkan komposisi yang tidak larut air dilarutkan dalam sejumlah kecil pelarutnya dan dikombinasikan menjadi larutan *bulk*. Tuang kedua larutan menjadi satu ke dalam cetakan (*liner release*) dan biarkan mengering. Laminasi *patch* yang telah mengering dalam cetakan dengan suatu bahan *backing protecting*, kemudian dipotong-potong menjadi ukuran yang diinginkan (Ilavarasan *et al.* 2011).

##### **2. *Direct milling***

Metode ini dibuat tanpa menggunakan pelarut, komposisi zat aktif dan eksipien dicampur secara mekanis menjadi satu. Campuran kemudian digulung pada cetakan (*linier release*) sampai mencapai ketebalan yang diinginkan. Laminasi *patch* dengan *backing protecting*, kemudian dipotong-potong menjadi ukuran yang diinginkan (Ilavarasan *et al.* 2011).

## **E. Evaluasi *Patch Buccal Mucoadhesive***

### **1. Keseragaman sediaan**

Uji keseragaman sediaan ditetapkan dengan metode keseragaman bobot dan keseragaman kandungan. Keseragaman bobot ditentukan berdasarkan pada banyaknya penyimpangan bobot terhadap rata-rata dari seluruh bobot yang diuji. Keseragaman kandungan dipenuhi jika jumlah zat aktif dari 10 satuan sediaan terletak antara 85% hingga 115% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6 % (DepKes 1995).

### **2. Keseragaman ukuran**

Keseragaman ukuran *patch* mempengaruhi kemudahan dalam penggunaan *patch*. Keseragaman ukuran *patch* sebaiknya berkisar antara 0,5-1 mm (Mathiowitz *et al* 1999), sedangkan diameternya berkisar antara 1-2 cm (Rahul *et al* 2013).

### **3. *Folding endurance***

*Folding endurance* merupakan uji yang digunakan untuk mengukur kemampuan *patch* terhadap pelipatan. Uji *folding endurance* dilakukan dengan melipat *patch* ke arah yang sama sampai rusak. Angka yang dihasilkan dari banyaknya lipatan ke arah yang sama tanpa merusak *patch* merupakan nilai *folding endurance* (Aswathy *et al.* 2014).

### **4. *Surface pH study***

Uji pH permukaan *patch* dilakukan untuk mengetahui pH dari *patch* yang dihasilkan. *Patch* yang dihasilkan harus mempunyai pH netral sehingga tidak mengiritasi apabila digunakan pada mukosa manusia. Kemampuan mengembang

polimer *mucoadhesive* juga dipengaruhi *pH patch* yang dihasilkan (Nurwaini *et al.* 2009).

### **5. Swelling index**

*Swelling index* merupakan parameter yang digunakan untuk pengukuran kemampuan mengembang suatu *patch*. Kemampuan mengembang suatu *patch* merupakan salah satu syarat dari sediaan *patch*. Proses mengembangnya *patch* berkaitan dengan kemampuan matriks dalam melepaskan obat dan keefektifan *patch* melekat pada mukosa (Nurwaini *et al.* 2009).

### **6. Uji waktu mukoadhesi**

Uji waktu mukoadhesi adalah pengukuran seberapa lama *patch* yang dihasilkan dapat menempel pada mukosa kambing atau kelinci (Parmar *et al.* 2010). Kelekatan waktu mukoadhesi dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain massa molekul dari polimer, waktu kontak antara polimer dan mukosa, rata-rata indeks pengembangan polimer dan membran biologi yang digunakan (Patel *et al.* 2007).

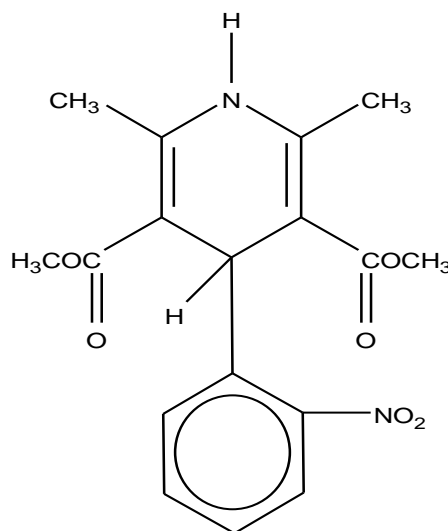
### **7. Uji disolusi**

Disolusi didefinisikan sebagai suatu proses melarutkan obat dari sediaan padat dalam medium tertentu. Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan zat aktif dari *patch*. Kemampuan melepaskan obat berkaitan dengan kemampuan *patch* dalam mengembang. Nilai *swelling index* yang semakin besar memungkinkan profil pelepasan obat akan menunjukkan profil yang bagus (Nurwaini *et al.* 2009)

## F. Studi Preformulasi

### 1. Nifedipin

**1.1. Sifat fisikokimia.** Nama kimia nifedipin adalah dimetil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridina dikarboksilat (21829-25-4) dengan rumus molekul  $C_{17}H_{18}N_2O_6$ . Pemerian nifedipin berupa serbuk kuning, terurai oleh cahaya langsung, memiliki berat molekul sebesar 346,3 Da dan titik lebur antara  $172^{\circ}C$ - $174^{\circ}C$ . Nifedipin praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam aseton dan kloroform, dan kurang larut dalam etanol. Nifedipin memiliki sifat yang tidak stabil di bawah pengaruh cahaya akan mengalami tata ulang fitokimia menjadi turunan 4-(2-nitrofenil-piridin) (Moffat *et al.* 2011).



Gambar 3. Struktur nifedipin (Moffat *et al.* 2011)

**1.2. Farmakologi.** Nifedipin termasuk derivat dihidropiridin, yang merupakan kelompok dari antagonis kalsium (*Calcium Entry Blockers*), berefek mengurangi konsumsi oksigen jantung, memperbaiki toleransi pada pasien angina pectoris, mengurangi kebutuhan nitrogliserin dan mengurangi perubahan iskemik jantung saat beristirahat dan beraktivitas.



Nipeditin cocok untuk terapi hipertensi ringan, sedang, sampai berat. Terapi dapat dikombinasikan dengan *betha-blocker*, diuretik, klonidin atau metildopa. Nipeditin juga cocok digunakan untuk pasien dengan klaudikasi atau sindrom *Raynaud* yang diperparah oleh *betha-bloker*.

**1.3. Efek samping.** Efek samping yang umumnya terjadi adalah edema pergelangan kaki (10%). Dosis awal yang terlalu tinggi dapat memprovokasi serangan angina akibat hipotensi kuat mendadak, sporadis, *ischemia* dan infark akibat refleks *tachycardia*, terutama pada lansia. Beberapa penelitian memberikan indikasi mengenai peningkatan resiko jantung dan kanker (Mycek *et al.* 2001).

Efek samping dapat dikurangi dengan menurunkan dosis atau kombinasi dengan *β-blocker*. Rasa sakit akibat timbulnya angina muncul kira-kira 30 menit setelah makan. Pemberian obat harus diturunkan dosisnya atau dihentikan apabila hal ini terjadi (Setiawati & Bustami 1995).

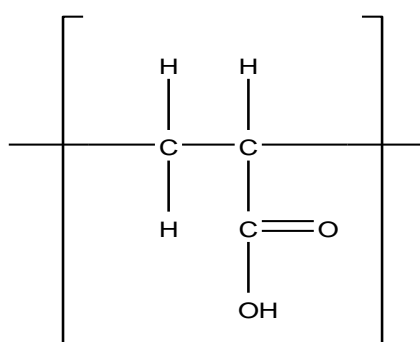
**1.4. Sifat farmakokinetik.** Dosis angina dan sindrom *Raynaud*, sediaan konvensional, dosis awal 10 mg (usia lanjut dan gangguan hati 5 mg) 3 kali sehari dengan atau setelah makan, untuk dosis pemeliharaan 5-20 mg 3 kali sehari. Sediaan lepas lambat 30 mg sekali sehari, bila perlu tingkatkan maksimum 90 mg sekali sehari, atau 20 mg 2 kali sehari dengan atau setelah makan (awalnya 10 mg 2 kali sehari, dosis pemeliharaan umumnya 10-40 mg 2 kali sehari) (Tjay & Rahardja 2002).

## **2. Carbopol® 940P**

Carbopol digunakan sebagai bahan bioadhesif, *controlled-release*, pengemulsi, penstabil emulsi, pengisi, pensuspensi, bahan pengikat. Carbopol

memiliki pemerian berupa serbuk putih halus, bersifat asam dan higroskopis dengan sedikit bau yang khas, mempunyai sifat adhesi yang baik. Carbopol dapat mengembang dalam air dan gliserin (Rowe *et al.* 2009).

Carbopol dalam formulasi sediaan *patch buccal mucoadhesive* digunakan sebagai polimer bioadhesif karena sifatnya yang memiliki kekuatan *mucoadhesive* yang baik.

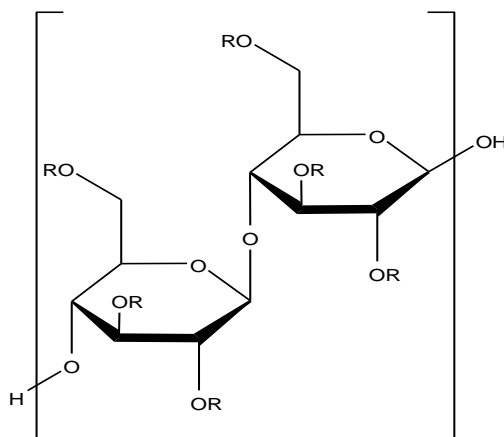


Gambar 4. Struktur Carbopol (Rowe *et al.* 2009)

### 3. HPMC K15M

HPMC sering digunakan sebagai bahan pengikat tablet, bahan penyalut, dan matrik tablet lepas lambat dalam sediaan oral. Pemerian HPMC berupa serbuk putih, tidak berbau dan tidak berasa. Industri farmasi menggunakan HPMC sebagai agen pendispersi, agen pengemulsi, *stabilizer* emulsi, agen lepas lambat, bantuan granulasi, agen pelarut, pengikat tablet, agen peningkat viskositas. HPMC larut dalam air dingin, praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol (95%), dan eter, tetapi larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran metanol dan diklorometana, dan campuran air dan alkohol (Rowe *et al.* 2009).

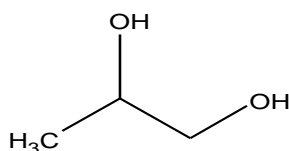
HPMC berperan sebagai barrier pelepasan zat aktif pada formulasi sediaan *patch buccal mucoadhesive*, akibatnya zat aktif menjadi terhambat dan durasi obat menjadi diperpanjang.



Gambar 5. Struktur HPMC (Rowe *et al.* 2009)

#### 4. Propilenglikol

Propilenglikol dalam sediaan farmasi berfungsi sebagai basis salep, *plasticizer*, pelarut, basis suppositoria, tablet dan cangkang kapsul. Berupa cairan kental jernih, tidak berwarna, mempunyai bau khas, rasa manis dan sedikit asam menyerupai gliserin. Propilenglikol larut dalam aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, dan air, dapat larut dengan perbandingan 1 : 6 dalam eter, tidak larut dengan minyak mineral (Rowe *et al.* 2009). Propilenglikol dalam formulasi sediaan *patch buccal mucoadhesive* digunakan sebagai *plasticizer* untuk mencapai kelembutan dan fleksibilitas dari campuran polimer.

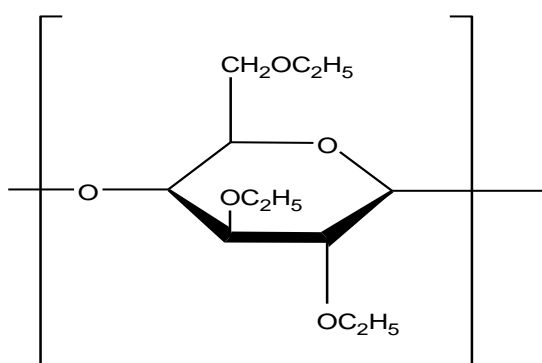


Gambar 6. Stuktur propilenglikol (Rowe *et al.* 2009)

#### 5. Etilselulosa

Etilselulosa digunakan secara luas dalam sediaan oral dan topikal, penggunaan utama etilselulosa dalam sediaan oral adalah sebagai pelapisan hidrofobik dan untuk memodifikasi pelepasan obat. Etilselulosa yang dilarutkan dalam pelarut organik atau pelarut campuran bisa digunakan untuk memproduksi

film tidak larut dalam air. Angka viskositas yang tinggi dari etilselulosa cenderung membentuk lapisan film yang kuat dan tahan lama. Etilselulosa praktis tidak larut dalam gliserin, propilenglikol, dan air. Etilselulosa yang berisi kurang dari 46,5% dari kelompok ethoxyl larut dalam kloroform, metil asetat, dan tetrahidrofur, dan campuran hidrokarbon aromatik dengan etanol (95%) (Rowe et al. 2009). Peranan etilselulosa dalam formulasi sediaan *patch buccal* adalah sebagai *backing membrane*.



Gambar 7. Struktur etilselulosa (Rowe et al. 2009)

## G. Kinetika Pelepasan Obat

### 1. Orde nol

Persamaan orde nol merupakan persamaan garis antara waktu dengan jumlah obat yang terdisolusi. Persamaan orde nol diperoleh dari % kumulatif obat yang terdisolusi sebagai fungsi waktu. Persamaan kinetika pelepasan obat orde nol digambarkan sebagai berikut :

$$Q_t = Q_0 + K_0.t \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan :  $Q_t$  = jumlah obat terlarut dalam waktu  $t$   
 $Q_0$  = jumlah awal obat dalam larutan  
 $K_0$  = pelepasan orde nol secara konstan

## 2. Orde satu

Model ini digunakan untuk menggambarkan penyerapan dan atau eliminasi sediaan obat, meskipun sulit untuk memahami mekanisme ini secara teoritis. Persamaan kinetika orde satu adalah ln % kumulatif obat yang tersisa terhadap waktu. Persamaan kinetika orde satu digambarkan sebagai berikut :

$$\ln Q_t = \ln Q_0 - K_1.t \dots \dots \dots (2)$$

Keterangan :  $Q_t$  = jumlah obat terlarut dalam waktu t  
 $Q_0$  = jumlah awal obat dalam larutan  
 $K_1$  = tetapan kecepatan pelepasan kinetik orde satu

## 3. Model Higuchi

Model Higuchi mengembangkan model teoritis untuk mempelajari beberapa pelepasan obat yang larut dalam air dan yang mempunyai kelarutan rendah dalam air, tergabung dalam bentuk sediaan semi padat dan atau padat. Hubungan ini dapat digunakan untuk menggambarkan pelepasan obat dari beberapa jenis bentuk pelepasan dimodifikasi sediaan farmasi. Model Higuchi adalah % kumulatif pelepasan obat berbanding lurus dengan akar pangkat dua dari waktu. Persamaan model Higuchi digambarkan sebagai berikut :

$$Q_t = K_H.t^{1/2} \dots \dots \dots (3)$$

Keterangan :  $Q_t$  = jumlah obat yang dilepaskan dalam waktu t  
 $K_H$  = tetapan kecepatan pelepasan model Higuchi

## H. Landasan Teori

Nifedipin termasuk derivat dihidropiridin yang merupakan kelompok dari antagonis kalsium (*Calcium Entry Blockers*) dan berkhasiat dalam pencegahan

angina pectoris dan pengobatan hipertensi. Nifedipin mengalami metabolisme lintas pertama di hati dan dinding usus pada pemakaian secara oral dengan ketersediaan hayati antara 43-77% (Sheeba 2009). Obat yang mengalami metabolisme lintas pertama di hati cocok diberikan dalam bentuk sediaan *buccal* (Nurwaini 2009).

Penghantaran obat secara *buccal* merupakan sistem penghantaran melalui mukosa *buccal*, yaitu berada pada epitel yang terbentang dari pipi, langit-langit dan termasuk bibir atas dan bibir bawah (Hoogstraate *et al.* 2001). Kelebihan rute *buccal* yaitu dapat digunakan untuk penghantaran obat sistemik karena jaringannya tervascularisasi baik dan mukosanya relatif *permeable*, dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena obat tidak terdegradasi dalam saluran cerna dan mengalami metabolisme lintas pertama, onset cepat, mudah diakses, serta dapat diterapkan pada pasien yang tidak kooperatif saat terapi dibutuhkan (Repka *et al.* 2011).

Carbopol mudah menyerap air dan mengembang sehingga banyak digunakan sebagai polimer dalam sediaan lepas terkendali, agen peningkat viskositas dan pensuspensi, serta sebagai polimer bioadhesif. Carbopol menunjukkan ikatan yang kuat dengan mukus sehingga menghasilkan bioadhesi yang kuat. Carbopol memiliki gugus karboksilat dalam presentase tinggi yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan residu gula pada rantai oligosakarida membran mukus dan menghasilkan pembentukan jaringan yang lebih kuat antara polimer dan membran mukus (Majithiya *et al.* 2008).

Carbopol dipilih sebagai polimer *mucoadhesive* karena memiliki sifat bioadhesif yang baik (Siregar & Wikarsa 2010), sedangkan HPMC memiliki kapasitas penyerapan air yang lebih terkontrol dibandingkan carbopol (Majithiya *et al.* 2008). HPMC secara luas digunakan sebagai polimer non ionik dalam formulasi sediaan obat lepas terkendali. HPMC dapat mengembang membentuk lapisan gel sehingga sulit mengalami erosi dan obat berdifusi keluar dengan lambat (Anroop 2010).

### **I. Hipotesis**

1. Peningkatan konsentrasi matriks Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M berpengaruh terhadap sifat fisik *patch buccal* nifedipin yang meliputi *swelling index* dan kekuatan daya lekat.
2. Peningkatan konsentrasi matriks Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M pada *patch buccal* nifedipin dapat melepaskan obat secara terkendali.
3. Peningkatan konsentrasi matriks Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M berpengaruh terhadap durasi kekuatan daya lekat *patch buccal* nifedipin.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Populasi dan Sampel**

Populasi adalah sekumpulan individu yang mempunyai karakteristik yang sama. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah *patch buccal mucoadhesive* nifedipin.

Sampel adalah sebagian dari populasi yang akan diteliti, yang ciri-ciri dan keberadaannya diharapkan mampu mewakili atau menggambarkan ciri-ciri dan keberadaan populasi yang sebenarnya. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *patch buccal mucoadhesive* nifedipin dengan menggunakan variasi konsentrasi kombinasi polimer Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M.

#### **B. Variabel Penelitian**

##### **1. Identifikasi variabel utama**

Variabel utama yang digunakan dalam penelitian ini diklasifikasikan ke dalam tiga macam variabel yaitu variabel bebas, variabel tergantung, dan variabel terkontrol.

##### **2. Klasifikasi variabel utama**

Variabel bebas yang dimaksud adalah variabel yang direncanakan untuk diteliti dan menyebabkan pengaruh terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variasi konsentrasi kombinasi polimer Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M terhadap *patch buccal mucoadhesive* nifedipin.



Variabel tergantung yang dimaksud adalah titik pusat persoalan yang menjadi kriteria penelitian ini. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah sifat fisik *patch* diantaranya keseragaman sediaan dan ukuran, *folding endurance*, *surface pH study*, *swelling index*, uji waktu mukoadhesi, dan uji disolusi.

Variabel terkendali yang dimaksud adalah variabel yang dapat dikendalikan sehingga mempengaruhi variabel tergantung. Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah proses pembuatan *patch buccal mucoadhesive*, peralatan yang digunakan, lingkungan, dan peneliti.

### **3. Definisi operasional variabel utama**

*Patch buccal mucoadhesive* nifedipin merupakan *patch* nifedipin yang penggunaannya ditempelkan pada mukosa pipi (*buccal*) menggunakan variasi konsentrasi kombinasi matriks Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M.

Keseragaman *patch* adalah keseragaman bobot, keseragaman kandungan dan keseragaman ukuran *patch buccal mucoadhesive* nifedipin.

*Folding endurance* adalah uji ketahanan *patch* terhadap pelipatan dengan melipat *patch* ke arah yang sama sampai rusak.

*Surface pH study* adalah pH permukaan *patch* yang telah mengembang dan dapat diukur menggunakan universal pH.

*Swelling index* adalah kemampuan mengembang *patch mucoadhesive* nifedipin yang dapat ditentukan dengan mengukur perubahan berat *patch* selama selang waktu tertentu.

Waktu mukoadhesi adalah waktu yang diperlukan *patch* untuk melepaskan diri dari *buccal* mukosa kelinci.

Laju disolusi adalah jumlah zat aktif yang terlarut dalam medium pelarut persatuan waktu dibawah kondisi yang dibakukan dari antar permukaan cairan/*solid*, suhu, dan komposisi pelarut.

### C. Alat dan Bahan

#### 1. Alat

Spektrofotometer UV-Vis (*Genesys 10S*), *dissolution tester* (*Electrolab TD-08*), cetakan modifikasi yang dibuat oleh laboratorium teknologi farmasi Fakultas Farmasi UGM, *magnetic stirrer*, universal pH, neraca analitik.

#### 2. Bahan

Nifedipin, Carbopol<sup>®</sup> 940P derajat farmasi, HPMC K15M derajat farmasi, propilenglikol derajat farmasi, etilselulosa derajat farmasi, etanol 95%, metanol, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, NaOH, *aquadest*.

### D. Jalannya Penelitian

#### 1. Rancangan formula *patch buccal mucoadhesive nifedipin*

Rancangan formula dibuat dengan menggunakan proporsi perbandingan kadar matriks Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M yang berbeda.

**Tabel 1. Formula *patch buccal mucoadhesive nifedipin* menggunakan variasi konsentrasi Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M yang berbeda**

| Bahan                           | Komposisi |      |       |      |     |
|---------------------------------|-----------|------|-------|------|-----|
|                                 | F I       | F II | F III | F IV | F V |
| Nifedipin (mg)                  | 20        | 20   | 20    | 20   | 20  |
| HPMC K15M (mg)                  | 60        | 55   | 50    | 45   | 40  |
| Carbopol <sup>®</sup> 940P (mg) | 10        | 15   | 20    | 25   | 30  |
| Propilenglikol                  | 5%        | 5%   | 5%    | 5%   | 5%  |
| Etilselulosa (mg)               | 5         | 5    | 5     | 5    | 5   |

## **2. Pembuatan *patch buccal mucoadhesive* dengan metode *solvent casting***

Carbopol, HPMC, nifedipin masing-masing dilarutkan dengan campuran etanol 95% dan *aquadest*. Ketiganya dicampurkan dan ditambahkan propilenglikol, kemudian diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama satu jam sampai terbentuk larutan homogen yang jernih (Prasanth *et al.* 2012). Campuran didiamkan selama semalam pada suhu ruangan agar menghasilkan larutan yang jernih dan bebas gelembung. Larutan dituangkan ke dalam cetakan dan biarkan mengering pada suhu ruang dan terbentuk film yang fleksibel (Nurwaini 2009). Etilselulosa dilarutkan dalam etanol 95% dan dituangkan ke dalam cetakan sebagai *backing membrane*.

## **3. Pembuatan *buffer fosfat pH 6,8***

**3.1. Pembuatan larutan  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,2 M.** 1,36 gram  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  dimasukkan ke dalam labu takar 50 mL, kemudian dilarutkan dengan *aquadest* hingga mencapai volume 50 mL.

**3.2. Membuat larutan NaOH 0,2 N.** 0,4 gram NaOH dimasukkan ke dalam labu takar 50 mL, kemudian dilarutkan dengan *aquadest* hingga mencapai volume 50 mL.

**3.3. Pembuatan *buffer fosfat pH 6,8*.** 50 mL larutan  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,2 M dicampur dengan 22,4 mL larutan NaOH 0,2 N dalam beaker glass, selanjutnya diencerkan dengan *aquadest* sampai volume 200 mL. Mengukur *pH* larutan sampai tepat 6,8 (Depkes RI 1979).

#### **4. Pembuatan kurva kalibrasi dan validasi metode analisis**

**4.1. Pembuatan larutan induk.** Sebanyak 20 mg nifedipin dimasukkan dalam labu takar 100 mL dan dilarutkan dengan metanol, kemudian ditambahkan *buffer* fosfat pH 6,8. Dipipet sebanyak 10 mL larutan ke dalam labu takar 100 mL, selanjutnya diencerkan dengan *buffer* fosfat pH 6,8.

**4.2. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum nifedipin dalam *buffer* fosfat pH 6,8.** Dipipet 3 mL larutan induk diencerkan dalam *buffer* fosfat pH 6,8 dalam labu takar 10 mL. Absorbansi larutan dibaca pada kisaran panjang gelombang 230-350 nm dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis, sehingga didapatkan panjang gelombang serapan maksimum nifedipin.

**4.3. Penentuan *operating time*.** Pengujian dilakukan dengan mengambil 3 mL larutan induk dan diencerkan dengan *buffer* fosfat pH 6,8 dalam labu takar 10 mL. Baca serapan pada panjang gelombang maksimum nifedipin dari menit ke-0 sampai diperoleh hasil serapan yang stabil.

**4.4. Pembuatan kurva baku nifedipin.** Larutan induk diambil 2,0; 3,0; 4,0; 5,0 dan 6,0 mL, kemudian masing-masing diencerkan dengan *buffer* fosfat pH 6,8 sampai volume 10 mL. Seri larutan tersebut dibaca absorbansinya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum nifedipin. Dibuat kurva regresi linier antara kadar nifedipin dengan serapannya sehingga didapat persamaan regresi linier yang selanjutnya digunakan untuk menentukan kadar nifedipin dalam uji disolusi.

#### 4.5. Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ).

Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) dapat ditentukan dari hasil perhitungan persamaan kurva kalibrasi dengan menggunakan persamaan 4 dan 5 (Gandjar & Rohman 2012).

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{Sx/y}{b} \dots\dots\dots(4)$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{Sx/y}{b} \dots\dots\dots(5)$$

**4.6. Penentuan perolehan kembali (*recovery*).** Semua bahan tambahan formula tablet ditambah dengan 3 kadar nifedipin yang berbeda yaitu 16 mg, 20 mg dan 24 mg. Masing-masing konsentrasi dimasukkan dalam labu takar 100 mL dan ditambahkan metanol sampai tanda batas. Larutan diambil sebanyak 2,5 mL dan diencerkan dalam labu takar 50 mL dengan *buffer* fosfat pH 6,8 sampai tanda batas. Larutan dibaca pada gelombang maksimum nifedipin, dan dilakukan perhitungan terhadap perolehan kembali (*recovery*).

### 5. Pemeriksaan sifat fisik *patch buccal mucoadhesive*

**5.1. Keseragaman bobot.** Uji keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang 20 *patch* dari masing-masing formula secara acak menggunakan neraca analitik (Patel *et al.* 2007), kemudian dihitung rata-rata dan standar deviasi masing-masing formula.

$$\text{CV} = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100\% \dots\dots\dots(6)$$

**5.2. Keseragaman ukuran.** Uji keseragaman ukuran dilakukan dengan cara mengambil 10 *patch* secara acak dari setiap formula (Prasanth *et al.* 2012), kemudian mengukur diameter masing-masing sampel serta ketebalannya dengan jangka sorong (Patel *et al.* 2007).

**5.3. Folding endurance.** Uji *folding endurance* dilakukan dengan mengambil 3 *patch* dari tiap formula. *Patch* dilipat ke arah yang sama sampai rusak. Angka yang dihasilkan dari banyaknya lipatan ke arah yang sama tanpa merusak *patch* merupakan nilai *folding endurance* (Aswathy *et al.* 2014).

**5.4. Surface pH study.** Uji *pH* permukaan dilakukan dengan merendam *patch* terlebih dahulu di dalam larutan *buffer* fosfat *pH* 6,8 selama 2 jam pada suhu ruangan. Pengukuran *pH* dilakukan dengan menempel universal *pH* pada permukaan *patch* selama 1 menit, kemudian *pH* dicatat (Patel *et al.* 2007).

**5.5. Swelling index.** Uji *Swelling* dilakukan dengan mengambil *patch* dari tiap formula dan ditimbang. Letakkan pada cawan petri lalu dituangi larutan *buffer* fosfat *pH* 6,8 dan diinkubasi pada suhu  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Setelah diinkubasi antara 1 jam sampai dengan 3 jam, larutan *buffer* fosfat *pH* 6,8 dihilangkan dengan kertas saring. *Patch* yang telah mengembang kemudian dilakukan penimbangan lagi dan dihitung indeks pengembangannya. Percobaan tersebut kemudian direplikasi tiga kali dan dilaporkan rata-ratanya (Patel *et al.* 2007).

$$\% \text{ swelling index} = \frac{\text{berat akhir}-\text{berat awal}}{\text{berat awal}} \times 100\% \dots\dots\dots(7)$$

**5.6. Uji waktu mukoadhesi.** Uji waktu mukoadhesi dilakukan dengan mengaplikasikan *buccal patch* pada mukosa *buccal* kelinci segar (Parmar 2010). *Patch* dilembabkan dengan *buffer* fosfat *pH* 6,8 dan ditempelkan ke mukosa *buccal* kelinci yang direkatkan pada kaca arloji dengan pemberian gaya tekanan selama 20 detik. Kaca arloji digantung dan dicelupkan ke dalam 200 mL *buffer* fosfat *pH* 6,8 (suhu  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) dengan kecepatan pengadukan 50 rpm untuk memstimulasi lingkungan rongga *buccal* (Lala *et al.* 2011).

**5.7. Keseragaman kandungan.** Uji keseragaman kandungan dilakukan dengan mengambil sebanyak 10 *patch* secara acak kemudian tiap *patch* dipotong kecil-kecil. Pengukuran kadar dilakukan dengan mengambil setara 20 mg nifedipin kemudian dilarutkan dalam 100 mL metanol. Larutan diambil sebanyak 2,5 mL dan diencerkan dalam labu takar 50 mL dengan *buffer* fosfat pH 6,8 sampai tanda batas. Larutan dibaca pada gelombang maksimum nifedipin.

**5.8. Penetapan kadar.** Uji penetapan kadar dilakukan dengan mengambil 20 *patch* secara acak kemudian dipotong kecil-kecil. Pengukuran kadar dilakukan dengan mengambil setara 20 mg nifedipin kemudian dilarutkan dalam 100 mL metanol. Larutan diambil sebanyak 2,5 mL dan diencerkan dalam labu takar 50 mL dengan *buffer* fosfat pH 6,8 sampai tanda batas. Larutan dibaca pada gelombang maksimum nifedipin (Jacob *et al.* 2014).

## **6. Uji disolusi**

Uji disolusi menggunakan *dissolution tester* (Electrolab TD-08) dengan menggunakan medium larutan *buffer* fosfat pH 6,8 sebanyak 500 mL, kecepatan pengadukan 50 rpm pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  (Ramani *et al.* 2013). Sampel diambil sebanyak 10 mL pada menit ke-5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360. Sejumlah volume yang sama dari *buffer* fosfat pH 6,8 dimasukkan ke dalam tabung disolusi sebagai pengganti sampel yang diambil. Pembacaan absorbansi dilakukan dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum nifedipin.

## **E. Analisis Data**

### **1. Pendekatan teoritis.**

Data hasil evaluasi *patch* yang meliputi uji keseragaman bobot dan kandungan, uji keseragaman ukuran, *folding endurance*, *swelling index*, *surface pH study*, uji waktu mukoadhesi, dan uji disolusi yang didapatkan kemudian dibandingkan dengan literatur.

### **2. Secara statistik.**

Analisis statistik dilakukan dengan metode *ANOVA one way* dengan taraf kepercayaan 95% menggunakan program SPSS, apabila terdapat perbedaan yang bermakna maka dilanjutkan dengan uji LSD.



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### E. Penentuan Kurva Kalibrasi dan Metode Analisis

##### 7. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

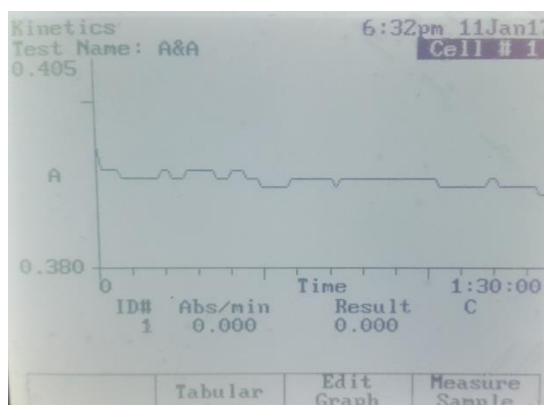
Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dilakukan dengan *scanning* larutan nifedipin dengan konsentrasi 6 µg/mL pada panjang gelombang 230-350 nm. Panjang gelombang maksimum merupakan panjang gelombang yang memiliki serapan maksimum.

Nifedipin memiliki nilai absorptivitas ( $A_{cm}^{1\%}$ ) pada suasana asam yaitu 595b (238 nm) dan 165b (338 nm) (Moffat *et al.* 2011). Nilai absorptivitas yang besar memungkinkan pengukuran dapat dilakukan dalam konsentrasi yang rendah, sehingga sensitivitas maksimum dari metode ini dapat tercapai.

Hasil penentuan panjang gelombang maksimum nifedipin menggunakan spektrofotometer UV-Vis adalah 238 nm dengan serapan sebesar 0,426.

##### 8. Penentuan *operating time*

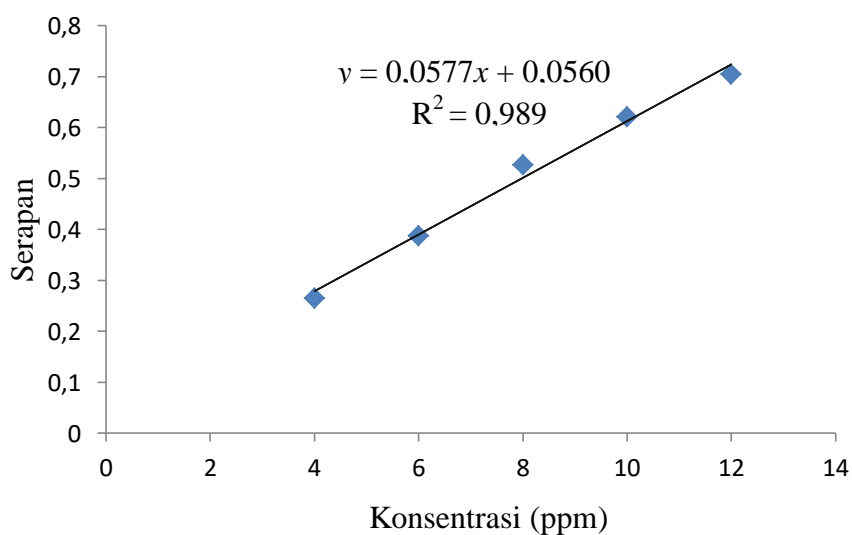
Penentuan *operating time* dilakukan untuk melihat kestabilan reaksi nifedipin. Senyawa yang stabil ditunjukkan dengan serapan yang tidak berubah dalam kurun waktu tertentu. Hasil *operating time* menunjukkan kestabilan serapan nifedipin dalam *buffer* fosfat pH 6,8.



Gambar 8. Operating time nifedipin dalam *buffer* fosfat pH 6,8

## 9. Kurva kalibrasi

Kurva kalibrasi nifedipin dalam medium *buffer* fosfat pH 6,8 dibuat dengan seri konsentrasi 4-12  $\mu\text{g/mL}$  dengan 5 variasi konsentrasi.



Gambar 9. Kurva kalibrasi nifedipin dalam medium *buffer* fosfat pH 6,8

Persamaan regresi linier antara konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ ) dan serapan diperoleh persamaan regresi  $y = 0,0557x + 0,0560$ ,  $x$  adalah konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ ) dan  $y$  adalah serapan dengan nilai koefisiensi determinasi sebesar 0,995.

## 10. Validasi metode analisis

Validasi metode analisis dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis bersifat akurat, spesifik, *reproducible*, dan tahan pada kisaran analit yang akan dianalisis (Gandjar & Rohman 2012).

**Tabel 2. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi nifedipin**

| Parameter                              | Hasil                |
|--|----------------------|
| R <sup>2</sup> (Koefisien determinasi) | 0,995                |
| Batas deteksi (LOD)                    | 1,060 µg/mL          |
| Batas bawah kuantifikasi (LLOQ)        | 3,710 µg/mL          |
| Batas atas kuantifikasi (ULOQ)         | 12 µg/mL             |
| Rentang                                | 3,710 µg/mL-12 µg/mL |
| Perolehan kembali ( <i>recovery</i> )  | 96,90±1,34           |
| Simpangan baku relatif (RSD)           | 1,38%                |

Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) merupakan batas analisa kuantitatif yang masih menunjukkan hubungan yang linier antara konsentrasi dengan serapan, sehingga analisa dilakukan pada rentang konsentrasi nifedipin antara 3,710-12 µg/mL, yaitu pada batas bawah kuantifikasi (LLOQ) sampai batas atas kuantifikasi (ULOQ).

Perolehan kembali (*recovery*) menunjukkan akurasi yang tinggi karena nilai *recovery*-nya antara 95-105%. Penentuan *recovery* dilakukan dengan pendekatan metode *spiking*, yaitu metode yang akan divalidasi untuk melakukan analisis pada suatu sampel yang mengandung level analit yang telah diketahui. Metode *spiking* dilakukan dengan cara membaca kadar terukur dari semua bahan tambahan formula *patch* yang dicampur dengan nifedipin pada konsentrasi 80%, 100%, dan 120%. Simpangan baku relatif (RSD) menunjukkan bahwa kurva kalibrasi yang digunakan memiliki presisi yang tinggi karena memiliki nilai kurang dari 5% (Gandjar & Rohman 2012).

## F. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik *Patch Buccal Mucoadhesive*

Hasil dari kelima formula *patch* dapat dilihat pada Gambar 10, sediaan *patch* yang dihasilkan berwarna kuning dan berbentuk bulat.



F1                      F2                      F3                      F4                      F5

**Gambar 10. Bentuk sediaan *patch buccal mucoadhesive* nifedipin**

Keterangan :

Formula 1 : 60 mg HPMC K15M dan 10 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 2 : 55 mg HPMC K15M dan 15 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 3 : 50 mg HPMC K15M dan 20 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 4 : 45 mg HPMC K15M dan 25 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 5 : 40 mg HPMC K15M dan 30 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

### 1. Keseragaman sediaan

Keseragaman sediaan dapat ditetapkan dengan salah satu dari dua metode yaitu keseragaman bobot dan keseragaman kandungan. Sediaan yang mengandung jumlah zat aktif lebih dari 50 mg dapat ditetapkan dengan metode keseragaman bobot, sedangkan untuk sediaan yang mengandung jumlah zat aktif lebih kecil dapat ditetapkan dengan keseragaman kandungan.

**Tabel 3. Hasil uji keseragaman sediaan *patch buccal mucoadhesive* nifedipin**

| Formula | Bobot<br>(mg) | Kandungan<br>(%) | Kadar<br>(mg) |
|---------|---------------|------------------|---------------|
| F1      | 100,85±3,73   | 99,31±3,52       | 19,22±0,63    |
| F2      | 101,6±4,12    | 101,16±2,98      | 18,80±0,49    |
| F3      | 101,8±4,5     | 99,98±3,81       | 18,92±1,07    |
| F4      | 102,05±3,38   | 101,94±3,32      | 18,76±0,81    |
| F5      | 101,8±3,52    | 101,22±2,66      | 19,02±0,66    |

Keterangan :

Formula 1 : 60 mg HPMC K15M dan 10 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 2 : 55 mg HPMC K15M dan 15 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 3 : 50 mg HPMC K15M dan 20 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 4 : 45 mg HPMC K15M dan 25 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 5 : 40 mg HPMC K15M dan 30 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Proses produksi yang baik akan menghasilkan produk yang relatif seragam dalam setiap satuan sediaan, sehingga diasumsikan bahwa bobot yang seragam mengandung jumlah zat aktif yang seragam (Sari *et al.* 2013). Hasil pengujian uji keseragaman bobot menunjukkan bobot *patch buccal mucoadhesive* nifedipin berkisar antara 94-109 mg dengan nilai *Coeffisien of Variation* (CV) kurang dari 6,0% (3,38-4,5%).

**Tabel 4. Hasil uji keseragaman kandungan *patch buccal mucoadhesive* nifedipin**

| Formula | Kandungan (mg) | Kandungan (%) | CV (%) |
|---------|----------------|---------------|--------|
| F1      | 19,09±0,68     | 99,31±3,52    | 3,54   |
| F2      | 19,02±0,56     | 101,16±2,98   | 2,94   |
| F3      | 18,92±0,72     | 99,98±3,81    | 3,81   |
| F4      | 19,12±0,62     | 101,94±3,32   | 3,26   |
| F5      | 19,25±0,51     | 101,22±2,66   | 2,63   |

Keterangan :

Formula 1 : 60 mg HPMC K15M dan 10 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 2 : 55 mg HPMC K15M dan 15 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 3 : 50 mg HPMC K15M dan 20 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 4 : 45 mg HPMC K15M dan 25 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 5 : 40 mg HPMC K15M dan 30 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Keseragaman kandungan dipenuhi jika jumlah zat aktif terletak antara 85,0-115,0% dengan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0% (DepKes 1995). Hasil pemeriksaan uji keseragaman kandungan menunjukkan bahwa kandungan zat aktif *patch buccal mucoadhesive* nifedipin telah memenuhi syarat.

## 2. Keseragaman ukuran

Uji keseragaman ukuran dijadikan parameter untuk mengevaluasi reproduibilitas hasil produksi sediaan. Ukuran ketebalan dan diameter *patch* yang sesuai dengan persyaratan yang ada akan memberikan kemudahan dan kenyamanan dalam penggunaan.

**Tabel 5. Hasil uji keseragaman ukuran *patch buccal mucoadhesive* nifedipin**

| Formula | Ketebalan<br>(mm) | Diameter<br>(cm) |
|---------|-------------------|------------------|
| F1      | 0,96±0,03         | 1,29±0,02        |
| F2      | 0,96±0,02         | 1,29±0,02        |
| F3      | 0,95±0,03         | 1,28±0,02        |
| F4      | 0,95±0,02         | 1,29±0,02        |
| F5      | 0,97±0,03         | 1,26±0,02        |

Keterangan :

Formula 1 : 60 mg HPMC K15M dan 10 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 2 : 55 mg HPMC K15M dan 15 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 3 : 50 mg HPMC K15M dan 20 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 4 : 45 mg HPMC K15M dan 25 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 5 : 40 mg HPMC K15M dan 30 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Ketebalan *buccal patch* sebaiknya berkisar antara 0,5-1 mm, apabila lebih kecil akan menyulitkan dalam pemakaiannya (Mathiowitz *et al.* 1999), sedangkan ukuran *patch* yang terlalu tebal akan menimbulkan rasa tidak nyaman pada saat pemakaian, khususnya pada saat melakukan kegiatan seperti makan dan berbicara. Hasil pengujian ukuran ketebalan *patch* berkisar antara 0,89-1,03 mm, ukuran ini sudah sesuai dengan persyaratan Mathiowitz.

Diameter *buccal patch* sebaiknya berkisar antara 1-2 cm dan memiliki bentuk oval atau bundar yang nantinya akan memberikan kenyamanan terhadap pemakai (Rahul *et al.* 2013). Hasil pengujian menunjukkan ukuran diameter *patch* berkisar antara 1,24-1,33 cm, hasil ini lebih kecil dibandingkan ukuran cetakan karena adanya penyusutan pada saat proses pengeringan.

### 3. *Folding Endurance*

*Folding endurance* dijadikan parameter yang menunjukkan fleksibilitas *patch*. Nilai *folding endurance* ditetapkan dengan melipat *patch* secara berulang-ulang ke arah yang sama sampai rusak atau dilipat sampai 300 kali, jumlah

pelipatan yang lebih dari 300 kali menandakan *patch* memiliki fleksibilitas yang baik (Patel *et al.* 2012).

**Tabel 6. Hasil uji *folding endurance patch buccal mucoadhesive nifedipin***

| Formula | F1   | F2   | F3   | F4   | F5   |
|---------|------|------|------|------|------|
| Lipatan | >300 | >300 | >300 | >300 | >300 |

Keterangan :

Formula 1 : 60 mg HPMC K15M dan 10 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 2 : 55 mg HPMC K15M dan 15 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 3 : 50 mg HPMC K15M dan 20 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 4 : 45 mg HPMC K15M dan 25 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 5 : 40 mg HPMC K15M dan 30 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Kelima formula memiliki fleksibilitas yang baik karena menunjukkan nilai *folding endurance* lebih besar dari 300. Penambahan propilenglikol sebagai *plasticizer* ke dalam formula mampu meningkatkan fleksibilitas dari sediaan (Aldi *et al.* 2014). *Plasticizer* merupakan bahan tambahan untuk meningkatkan fleksibilitas, karena dapat menurunkan gaya intermolekuler sepanjang rantai polimernya (Rodriguez *et al.* 2006). Fleksibilitas yang baik menjadikan sediaan *patch buccal* tidak akan mudah rusak pada saat mulut melakukan aktivitas lain seperti makan dan berbicara.

#### 4. *Surface pH study*

*Surface pH study* dijadikan parameter untuk mengevaluasi adanya kemungkinan efek samping pada mukosa *buccal* yang disebabkan oleh pH terlalu asam atau terlalu basa.

**Tabel 7. Hasil uji *surface pH study patch buccal mucoadhesive nifedipin***

| Formula   | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 |
|-----------|----|----|----|----|----|
| <i>pH</i> | 7  | 7  | 7  | 7  | 7  |

Keterangan :

Formula 1 : 60 mg HPMC K15M dan 10 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 2 : 55 mg HPMC K15M dan 15 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 3 : 50 mg HPMC K15M dan 20 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 4 : 45 mg HPMC K15M dan 25 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 5 : 40 mg HPMC K15M dan 30 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

*pH* netral pada permukaan *patch* tidak akan berbahaya apabila digunakan pada mukosa manusia, sehingga tidak akan menyebabkan iritasi pada rongga mulut (Nurwaini *et al.* 2009). Hasil penelitian menunjukkan bahwa variasi jumlah polimer carbopol, HPMC dan propilenglikol sebagai *plasticizer* tidak mempengaruhi parameter *pH*.

### **5. Swelling Index**

*Swelling index* dijadikan parameter untuk mengetahui presentase pengembangan *patch* dan meramalkan pelepasan zat aktif. Polimer hidrofilik yang digunakan akan menyerap air dan mengembang membentuk lapisan gel berpori yang nantinya akan menjadi *barrier* dalam pelepasan zat aktif.

Hasil pengujian menunjukkan presentase *swelling index* meningkat pada menit 180 seiring dengan bertambahnya proporsi HPMC, hal ini disebabkan karena carbopol memiliki daya hidrasi dan *swelling* yang cepat (Cruz *et al.* 2007), sedangkan HPMC memiliki daya hidrasi dan waktu *swelling* yang lebih terkontrol (Nokhodchi *et al.* 2012). Penurunan hasil *swelling index* pada F4 dan F5 terjadi karena polimer carbopol pada *patch* secara perlahan mengalami erosi di dalam medium.

Data *swelling index* dianalisa secara statistik menggunakan *ANOVA one way*. Nilai signifikan pada analisa *ANOVA one way* adalah 0,000 ( $p < 0,05$ ) yang berarti menunjukkan perbedaan nyata pada setiap formula, sehingga dapat disimpulkan bahwa perbedaan kombinasi proporsi carbopol dan HPMC memberikan pengaruh yang signifikan terhadap *swelling index patch* pada setiap formula.



**Tabel 8. Hasil uji swelling index patch buccal mucoadhesive nifedipin**

| Formula                                | F1          | F2      | F3          | F4          | F5          |
|--|-------------|---------|-------------|-------------|-------------|
| Swelling index<br>T <sub>180</sub> (%) | 220,27±1,07 | 226,9±3 | 238,09±4,43 | 216,46±4,16 | 219,59±1,64 |

Keterangan :

Swelling index T<sub>180</sub> (%) : Kemampuan mengembang patch pada menit ke-180

## 6. Uji waktu mukoadhesi

Uji waktu mukoadhesi dijadikan parameter untuk mengukur seberapa lama kemampuan *patch* melekat pada mukosa *buccal*. Pengujian dilakukan dengan mengaplikasikan *patch* pada mukosa *buccal* kelinci segar (Parmar 2010).

**Tabel 9. Hasil uji waktu mukoadhesi patch buccal mucoadhesive nifedipin**

| Formula            | F1     | F2     | F3     | F4     | F5     |
|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Daya lekat (menit) | 153±12 | 160±19 | 200±23 | 187±35 | 276±31 |

Keterangan :

Formula 1 : 60 mg HPMC K15M dan 10 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 2 : 55 mg HPMC K15M dan 15 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 3 : 50 mg HPMC K15M dan 20 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 4 : 45 mg HPMC K15M dan 25 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 5 : 40 mg HPMC K15M dan 30 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

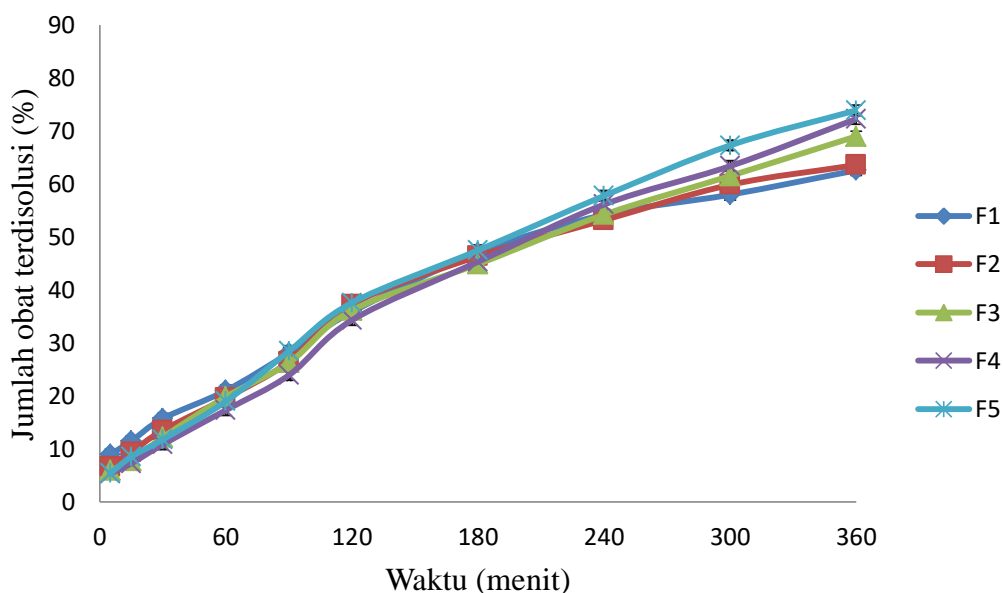
Durasi mukoadhesi meningkat seiring dengan bertambahnya proporsi carbopol, hal ini disebabkan karena carbopol memiliki gugus pembentuk ikatan hidrogen, sehingga akan menyebabkan gaya tarik antara *patch* dengan mukus (Carvalho *et al.* 2010). Penurunan durasi daya lekat pada F4 terjadi karena carbopol merupakan polimer sintetik yang rantai polimernya terhubung silang-menyalang (*crosslinked*), dimana susunan rantai tersebut mengakibatkan sediaan menjadi kaku, sehingga membatasi interpenetrasi polimer terhadap mukosa.

Data uji waktu mukoadhesi dianalisis menggunakan *ANOVA one way*. Nilai signifikan pada analisa *ANOVA one way* adalah 0,001 (<0,05) yang berarti menunjukkan perbedaan yang nyata pada setiap formula, sehingga dapat disimpulkan bahwa perbedaan kombinasi proporsi carbopol dan HPMC

memberikan pengaruh yang signifikan terhadap kekuatan mukoadhesi *patch* pada setiap formula.

### G. Uji Disolusi

Disolusi pada sediaan lepas lambat penting dilakukan untuk mengetahui pelepasan obat dan ketersediaan hayati. Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat ke dalam suatu medium tertentu (Sinko 2011). Profil disolusi *patch* nifedipin digambarkan dengan suatu grafik antara waktu (menit) dan jumlah obat terdisolusi (%) yang menggambarkan profil pelepasan obat secara *in vitro*. Profil disolusi dapat dilihat pada Gambar 11.



Keterangan :

Formula 1 : 60 mg HPMC K15M dan 10 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 2 : 55 mg HPMC K15M dan 15 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 3 : 50 mg HPMC K15M dan 20 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 4 : 45 mg HPMC K15M dan 25 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 5 : 40 mg HPMC K15M dan 30 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

**Gambar 11. Profil disolusi *patch buccal mucoadhesive* nifedipin dalam medium *buffer* fosfat pH 6,8**

HPMC merupakan polimer yang mampu mengontrol pelepasan obat secara perlahan. Formula dengan proporsi HPMC yang tinggi menunjukkan penurunan pelepasan obat di akhir, tetapi meningkatkan pelepasan obat di awal (*initial burst release*). Hal ini disebabkan oleh HPMC yang mempunyai kemampuan hidrasi secara terkontrol sehingga membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mengembang, sehingga diperlukan polimer yang mampu mengembang dan membentuk gel dengan cepat agar dapat mencegah terjadinya *initial burst release*.

Carbopol memiliki sifat menarik air (hidrasi) yang tinggi, sehingga dapat mengembang dan membentuk gel dengan cepat (Cruz *et al.* 2007). Formula dengan proporsi carbopol yang meningkat dapat menurunkan pelepasan obat di awal dan mencegah terjadinya *initial burst release*. Kombinasi carbopol dan HPMC dapat bekerja secara sinergis dalam mengontrol pelepasan obat di awal dan akhir.

Perbandingan profil disolusi dapat dilihat dari nilai DE (*dissolution efficiency*). Nilai DE yang lebih rendah menunjukkan profil pelepasan yang lebih lambat. DE adalah perbandingan antara daerah di bawah kurva (*area under curve*) dengan luas total presentase dari jumlah obat total yang terdisolusi sampai menit tertentu.

Nilai DE<sub>120</sub> dapat mewakili profil disolusi di titik awal pelepasan (Fudholi 2013), sedangkan nilai DE<sub>360</sub> dapat mewakili profil disolusi dari semua titik secara keseluruhan. Perbandingan nilai DE<sub>120</sub> dan DE<sub>360</sub> formula *patch buccal muchoadhesive* nifedipin dapat dilihat pada Tabel 10.

**Tabel 10. Nilai  $Q_{120}$ ,  $DE_{120}$ ,  $Q_{360}$ , dan  $DE_{360}$  patch buccal mucoadhesive nifedipin**

| Formula | $Q_{120}$<br>(%) | $DE_{120}$<br>(%) | $Q_{360}$<br>(%) | $DE_{360}$<br>(%) |
|---------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| F1      | 35,86±1,92       | 21,47±0,69        | 62,58±2,43       | 41,90±1,31        |
| F2      | 37,27±1,05       | 20,11±1,06        | 63,59±1,68       | 41,68±0,85        |
| F3      | 36,18±1,96       | 19,52±2,18        | 69,00±2,27       | 42,05±1,35        |
| F4      | 34,31±1,61       | 17,74±1,63        | 72,29±3,59       | 42,27±1,00        |
| F5      | 37,59±1,23       | 20,00±1,60        | 73,91±1,80       | 44,72±0,93        |

Keterangan :

Formula 1 : 60 mg HPMC K15M dan 10 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 2 : 55 mg HPMC K15M dan 15 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 3 : 50 mg HPMC K15M dan 20 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 4 : 45 mg HPMC K15M dan 25 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 5 : 40 mg HPMC K15M dan 30 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Nilai  $Q_{120}$  digunakan untuk membandingkan jumlah kumulatif pelepasan obat selama 120 menit. Hasil pemeriksaan  $Q_{120}$  pada *patch buccal mucoadhesive* nifedipin dengan proporsi Carbopol<sup>®</sup> 940P 25 mg dan HPMC K15M 45 mg menunjukkan penurunan pelepasan obat di awal.

## H. Kinetika Pelepasan Obat

Kinetika pelepasan obat diamati dengan menggunakan parameter waktu dan jumlah obat yang terdisolusi. Nilai koefisien determinasi ( $R^2$ ) dari profil disolusi digunakan untuk mengetahui kinetika pelepasan obat. Kinetika pelepasan obat dapat ditentukan dengan beberapa model pelepasan yaitu orde nol, orde satu, dan model Higuchi. Kinetika pelepasan orde nol diperoleh dengan cara memplotkan persen kumulatif pelepasan obat terhadap waktu. Kinetika pelepasan orde satu diperoleh dengan cara memplotkan log persen kumulatif obat terhadap waktu. Kinetika pelepasan model Higuchi diperoleh dengan cara memplotkan persen kumulatif pelepasan obat terhadap akar waktu. Nilai koefisien determinasi dari ketiga model tersebut dapat dilihat pada Tabel 11.

**Tabel 11. Analisa model pelepasan orde nol, orde satu, Higuchi, dan Korsmeyyer-peppas**  
Kinetika Pelepasan

| Formula | orde nol<br>(R <sup>2</sup> ) | orde satu<br>(R <sup>2</sup> ) | Higuchi<br>(R <sup>2</sup> ) | Korsmeyyer-<br>Peppas (R <sup>2</sup> ) | Korsmeyyer-<br>Peppas (n) |
|---------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---|---------------------------|
| 1       | 0,958                         | 0,843                          | 0,986                        | 0,973                                   | 0,496                     |
| 2       | 0,957                         | 0,819                          | 0,987                        | 0,981                                   | 0,572                     |
| 3       | 0,977                         | 0,824                          | 0,989                        | 0,980                                   | 0,621                     |
| 4       | 0,986                         | 0,848                          | 0,979                        | 0,974                                   | 0,658                     |
| 5       | 0,980                         | 0,824                          | 0,986                        | 0,984                                   | 0,651                     |

Keterangan :

Formula 1 : 60 mg HPMC K15M dan 10 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 2 : 55 mg HPMC K15M dan 15 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 3 : 50 mg HPMC K15M dan 20 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 4 : 45 mg HPMC K15M dan 25 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Formula 5 : 40 mg HPMC K15M dan 30 mg Carbopol<sup>®</sup> 940P

Kinetika pelepasan orde nol menggambarkan profil pelepasan obat secara konstan dan tidak bergantung pada konsentrasi, sedangkan kinetika pelepasan orde satu bergantung pada konsentrasi, dimana kecepatan pada waktu tertentu sebanding dengan konsentrasi obat yang tersisa dalam sediaan pada saat itu (Purnama & Mita 2016). Model Higuchi merupakan kinetika pelepasan obat dengan nilai koefisien determinasi (R<sup>2</sup>) paling dominan. Kinetika pelepasan obat model Higuchi menjelaskan tentang pelepasan obat yang berdifusi secara pasif menurut hukum Ficks.

### I. Mekanisme Pelepasan Obat

Persamaan Korsmeyyer-Peppas menjelaskan mekanisme fisik kontrol pelepasan obat dari bentuk sediaan berdasarkan nilai eksponensial difusi (n). Regresi linier hubungan antara log waktu terhadap log obat terdisolusi akan menghasilkan nilai eksponensial difusi (n) yang merupakan fungsi *slope* dari persamaan regresi linier tersebut. Nilai eksponensial difusi (n) dapat dilihat di Tabel 11. Nilai eksponensial yang berada dalam range 0,45<n<0,89,

mengindikasikan mekanisme pelepasan obat *anomalous transport* (Costa & Lobo 2001).

Mekanisme *anomalous transport* merupakan proses pelepasan obat dari dalam matriks yang mengikuti difusi non Fickian, dimana laju difusi obat keluar dari medium dan erosi polimer berjalan dengan seimbang (Fudholi 2013).

## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **A. Kesimpulan**

Kesimpulan dari hasil penelitian ini adalah :

1. Variasi konsentrasi Carbopol<sup>®</sup> 940P dan HPMC K15M berpengaruh terhadap sifat fisik *patch* yang meliputi *swelling index* dan kekuatan daya lekat. Persentase *swelling index* meningkat seiring dengan bertambahnya proporsi HPMC K15M, sedangkan durasi kekuatan daya lekat meningkat seiring dengan bertambahnya proporsi Carbopol<sup>®</sup> 940P.
2. Peningkatan proporsi HPMC K15M dapat menurunkan jumlah total obat yang dilepaskan.
3. Proporsi kombinasi matriks Carbopol<sup>®</sup> 940P 40 mg dan HPMC K15M 30 mg menghasilkan durasi kekuatan daya lekat *patch* terlama.

#### **B. Saran**

1. Perlu dilakukan uji kestabilan untuk mengetahui stabilitas sifat fisik sediaan *patch buccal mucoadhesive* nifedipin.
2. Perlu dilakukan penelitian secara *in vivo* untuk mengetahui kekuatan daya lekat *patch buccal mucoadhesive* nifedipin.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aldi Y, Nofiandi D, Sari E. 2014. Proses Penyembuhan Luka Bakar pada Mencit Putih Jantan Menggunakan Membran Pembalut dari Pati Bengkuang (*Pachyrrhizus erosus* (L) Urban). *Scientia*, Vol. 4, No. 2. 55-59.
- Anroop BN, Hiral V, and Kumar A. 2010. *Controlled Release Matrix Uncoated Tablet of Enalapril Maleate Using HPMC alone. Jurnal of Basic and Clinical Pharmacy*. 71-76.
- Aswathy SN, Vidhya KM, Saranya TR, Sreelakshmy KR, Sreeja CN. 2014. *Mucoadhesive Buccal Patch of Cefixime Using Biodegradable Natural Polymer. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6. 366-371.
- Carvalho FC, Bruschi ML, Evangelista RC, and Gremião MPD. 2010. *Mucoadhesive drug delivery system. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 46. 1-17.
- Costa P, Lobo JMS. 2001. *Modeling and comparison of dissolution profiles : review. Eur. J. Pharm. Sci*. 13. 123-133.
- Cruz AP, Rodrigues PO, Cardoso TM, & Silva MAS. 2007. *Mechanical and Imaging Studies of Hydrophilic Matrices formed by Polymeric Blends of HPMC and Carbopol. Latin American Journal of Pharmacy*. 26 (2). 171-178.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta : Dirjen POM.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta : Dirjen POM.
- Dharmendra S, Surendra JK, Sujata M, Ashish P, Shweta S. 2012. *Mucoadhesive Drug Delivery System : A Review. International Journal of Pharmaceutical and Biological Archives*, 3(6). 1287-1291.
- Fudholi A. 2013. *Disolusi dan pelepasan obat in vitro*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. 142, 153-154.
- Gandjar IG, Rohman A. 2012. *Analisa Obat secara Kromatografi dan Spektroskopi*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. 466-497.
- Hoggstraate J, Benes L, Burgaud S, Homere F, and Seyler I. 2001. *Oral transmucosal drug delivery*. Dalam : Hillery AM, Lloyd AW, and Swarbrick J. (ed) *Drug Delivery and Targeting*. London & New York : Taylor & Francis. 168-188.



- Ilavarasan P, Ezhumalai K, & Rajalakshmi AN. 2011. *Buccal Patches as Emerging Trend. International Journal of Pharmacy & Technology* (3). 973-986.
- Jacob L, Sajeeth CI, Santhi K. 2012. *Design, Development and Evaluation of Mucoadhesive Patches of Nifedipine for Buccal Delivery. International Journal of Pharmacy & Technology*. 3883-3900.
- Kaul, Mahima, Surender V, Aruna R, & Sapna S. 2011. *An Overview on Buccal Drug Delivery System. International Journal of Pharmaceutical Science Research. Vol 2 (6)*. 1303-1321.
- Kellaway IW, Ponchel G, Duchêne D. 2003. *Oral mucosal drug delivery*. Dalam : Rathbone MJ, Hadgraft J, & Robert MS. *Modified release drug delivery technology*. New York & Basel : Marcel Dekker Inc. 349-369.
- Lala R, Thorat AA, Gargote CS, Awari NG. 2011. *Preparation of buccoadhesive polymeric film of ketoprofen and its evaluation. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6 (6). 267-274.
- Majithiya RJ, Raval AJ, Umrethia ML, Ghosh PK, Murthy RSR. 2008. *Enhancement of mucoadhesion by blending anionic, cationic and nonionic polymers. Drug Deliv. Technol*, 8 (2). 40-45.
- Mathiowitz E. 1999. *Controlled Drug Delivery (Vol. 1 & 2)*. New York : John Wiley & Sons, Inc.
- Mc Elay JC & Hughes CM. 2007. *Drug delivery : buccal route*. Dalam : Swarbrick J. (ed) *Encyclopedia of Pharmaceutical technology*. New York & London : Informa Healthcare. 1071-1081.
- Mitra AK, Alur KH, Johnston TP. 2007. *Peptides and protein : buccal absorption*. Dalam : Swarbrick J. (ed) *Encyclopedia of Pharmaceutical technology*. New York & London : Informa Healthcare. 2664-2677.
- Moffat AC, Osselton MD, Widdop B. 2011. *Clarke's Analysis of Drug and Poison 4<sup>th</sup> Ed. London : Pharmaceutical Press*. 1777-1778.
- Morales JO & Mc. Conville JT. 2011. *Manufacture and Characterization of Mucoadhesive Buccal Film. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (77). 187-199.
- Mycek MJ, Harvey RA, Champe CC. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar. Lippincott's illustrated reviews : Farmacology*. Penerjemah Azwar Agoes. Edisi Kedua. Jakarta : Penerbit Widya Medika. 189-190.
- Nokhodchi A, Raja S, Patel P, & Addo KA. 2012. *The Role of Oral Controlled Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. Bio Impact* 2 (4). 175-187.

- Nurwaini S, Wikantyasning EDR, Chandika FNM. 2009. Formulasi *Patch* Bukal Mukoadhesif Propanolol HCl. Surakarta : Jurnal Farmasi Indonesia Pharmacon. 46-49.
- Parmar HG, Jain JJ, Patel KT and Patel VM. 2010. *Buccal Patch: A Technical Note. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, Vol. 4, Issue 3.* 178-182.
- Patel N, Aparna L, Uma S, Swaraj P. 2012. *Design and Characterisation of Mucoadhesive Buccal Patch of Glimepride. International Journal of Research in Pharmacy and Science, 2.* 116-128.
- Patel VM, Prajapati BG, and Patel MM. 2007. *Design and characterization of chitosan-containing mucoadhesive buccal patches of propanolol hydrochloride. Acta Pharm, 57.* 61-72.
- Prasanth VV, Mamatha Y, Selvi A, Sam TM, Abin A. 2012. *Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Patches of Aceclofenac. Scholars Research Library.* 297-306.
- Punitha S and Girish Y. 2010. *Polymers in mucoadhesive buccal drug delivery system-a review. Int J Res Pharm Sci, Vol. 1, Issue 2.* 170-186.
- Purnama H & Mita SR. 2016. Review Artikel: Studi In-vitro Ketoprofen Melalui Rute Transdermal. Farmaka Vol 14 No: 1. 1-13
- Rahul S, Bushetti S, Subhangi W & Bhagwat S. 2013. *Development and Evaluation Rizaltriptan Patches for Buccal. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 2, Issue 6.* 5020-5045.
- Ramani K, Singh S, Deshmukh PK & Chatap V. 2013. Design and Development of Atorvastatin Calcium Buccoadhesive Bilayered Devices for Oral drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 1-6.
- Repka MA, Chen L, & Chan RS. 2011. *Buccal drug delivery.* Dalam : Clive G. Wilson and Patrick J. Crowley (Ed). *Controlled Release in Oral Drug Delivery.* New York : Springer Science Business Media. 329-359.
- Rodriguez MJ, Oses K, Ziani & Mate JI. 2006. *Combined effect of plasticizers and surfactants on the physical properties of starch based edible film. Food Res. Int. 39.* 840-846.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. 2009. *Handbook of Pharmaceuticals Exipient* 6<sup>th</sup> Ed. London. *Pharmaceutical Press.* 110-114, 262-267, 326-329, 517-522.
- Sari DP, Marfiana N, Rofifah YN, & Putri VN. 2013. Formulasi Patch Amoksisilin dengan Kombinasi Polimer HPMC (Hidroksi Propil Metil Selulosa) dan PVP (Polivinil Piroolidon) sebagai Pendekatan Penanganan

- Sariawan. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yokyakarta. 3-17.
- Setiawati A dan Bustami ZS. 1995. Antihipertensi. Dalam : Farmakologi dan Terapi. Editor Ganiswara SG. Edisi IV. Jakarta : UI-Press. Hal 329.
- Sheeba FR. 2009. *Formulation and Evaluation of Nifedipine sublingual tablets. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, Vol. 2, No: 3.* 44-48.
- Shojaei AH. 1998. *Buccal Mucosa As A Route For Systemic Drug Delivery: A Review. J Pharm Pharmaceut Sci, 1 (1).* 22.
- Sinko JP. 2011. *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Science: Physycal Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Science 6<sup>th</sup> Ed.* New York Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer. 300-305, 451.
- Siregar CJP, Wikarsa S. 2010. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis, Cetakan 2. Jakarta : EGC. 499.
- Tjay TH & Rahardja K. 2002. Obat-Obat Penting : Khasiat, Kegunaan, dan Efek-Efek Samping, Edisi 5. Jakarta : Elex Media Komputindo.
- Varshosaz J & Dehghan Z. 2002. *Development and characterization of buccoadhesive nifedipine tablets. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 135-141.
- Wani MS, Parakh SR, Dehghan MH, Polshettiwar SA, Chopade VV, Pandev VV. 2007. *Current Status in Buccal Drug Delivery System. Pharmainfo.net, 5 (2).*
- Yadav VK, et al. 2010. *Mucoadhesive polymers : means of improving the mucoadhesive properties of drug delivery system. J ChemPharmRes, Vol. 2, No. 5.* 418-432.

L

A

M

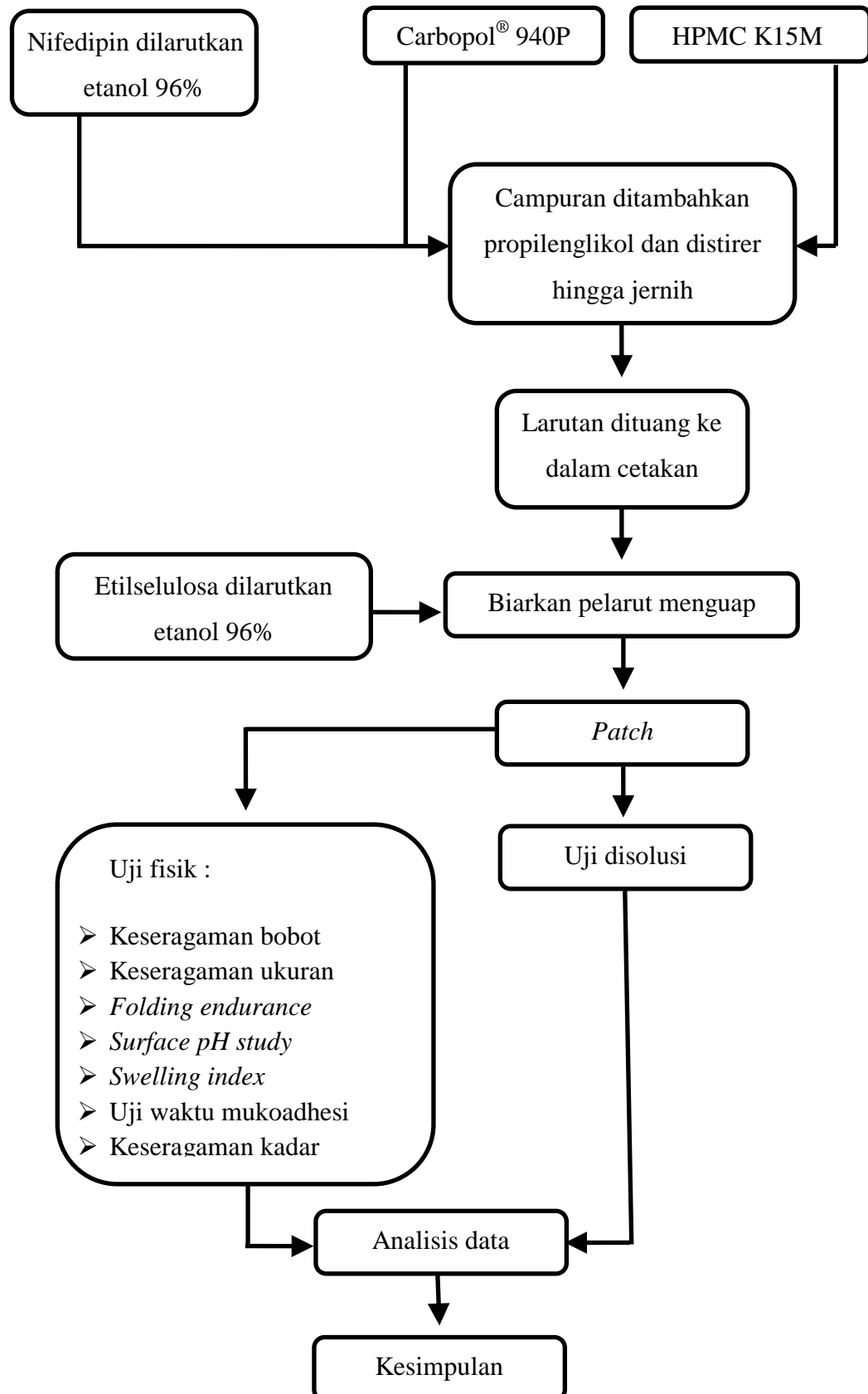
P

I

R

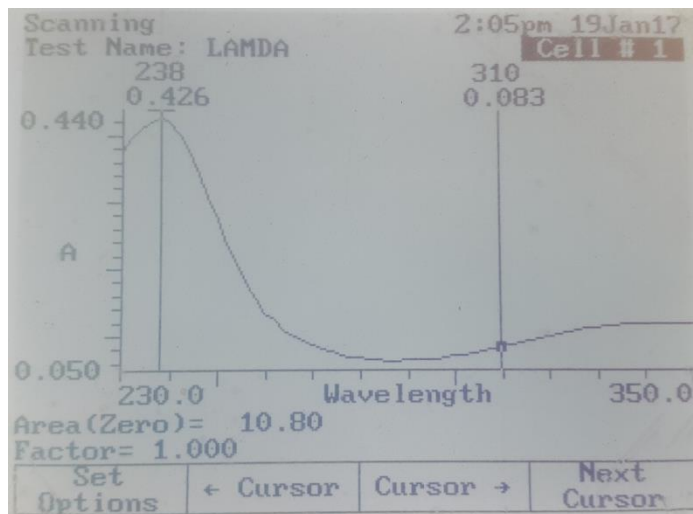
A

N

**Lampiran 1. Skema jalannya penelitian**

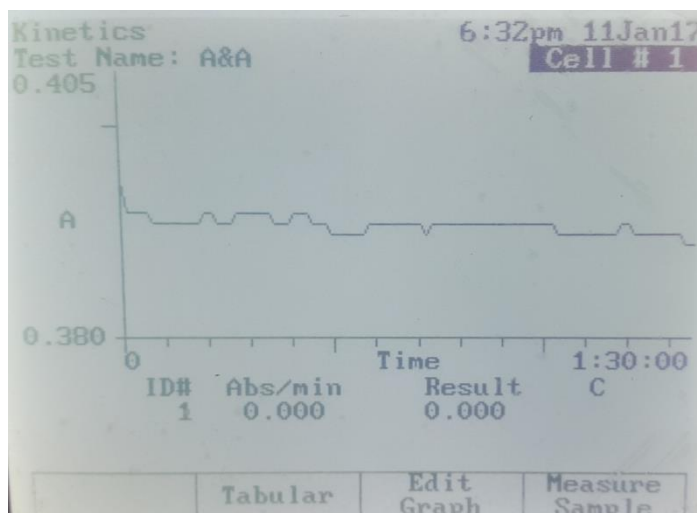
## Lampiran 2. Pembuatan kurva kalibrasi dan validasi metode analisis

### a. Penentuan panjang gelombang maksimum



Panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari scanning larutan nifedipin  $6 \mu\text{g/mL}$  diperoleh panjang gelombang maksimum sebesar 238 nm dengan serapan 0,426.

### b. Penentuan operating time



| Waktu<br>(menit) | Abs   | Waktu<br>(menit) | Abs   | Waktu<br>(menit) | Abs   |
|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|
| 0                | 0.395 | 1                | 0.392 | 2                | 0.392 |
| 3                | 0.392 | 4                | 0.392 | 5                | 0.391 |
| 6                | 0.391 | 7                | 0.391 | 8                | 0.391 |
| 9                | 0.391 | 10               | 0.391 | 11               | 0.391 |
| 12               | 0.391 | 13               | 0.392 | 14               | 0.392 |
| 15               | 0.391 | 16               | 0.391 | 17               | 0.391 |
| 18               | 0.392 | 19               | 0.392 | 20               | 0.392 |
| 21               | 0.392 | 22               | 0.392 | 23               | 0.392 |
| 24               | 0.391 | 25               | 0.391 | 26               | 0.391 |
| 27               | 0.392 | 28               | 0.392 | 29               | 0.392 |
| 30               | 0.391 | 31               | 0.391 | 32               | 0.391 |
| 33               | 0.390 | 34               | 0.390 | 35               | 0.390 |
| 36               | 0.390 | 37               | 0.390 | 38               | 0.390 |
| 39               | 0.391 | 40               | 0.391 | 41               | 0.391 |
| 42               | 0.391 | 43               | 0.391 | 44               | 0.391 |
| 45               | 0.391 | 46               | 0.391 | 47               | 0.391 |
| 48               | 0.390 | 49               | 0.391 | 50               | 0.391 |
| 51               | 0.391 | 52               | 0.391 | 53               | 0.391 |
| 54               | 0.391 | 55               | 0.391 | 56               | 0.391 |
| 57               | 0.391 | 58               | 0.391 | 59               | 0.391 |
| 60               | 0.391 | 61               | 0.391 | 62               | 0.391 |
| 63               | 0.391 | 64               | 0.391 | 65               | 0.391 |
| 66               | 0.391 | 67               | 0.391 | 68               | 0.391 |
| 69               | 0.390 | 70               | 0.390 | 71               | 0.390 |
| 72               | 0.390 | 73               | 0.390 | 74               | 0.390 |
| 75               | 0.390 | 76               | 0.390 | 77               | 0.390 |
| 78               | 0.390 | 79               | 0.391 | 80               | 0.391 |
| 81               | 0.390 | 82               | 0.390 | 83               | 0.390 |
| 84               | 0.390 | 85               | 0.390 | 86               | 0.390 |
| 87               | 0.390 | 88               | 0.390 | 89               | 0,389 |
| 90               | 0.389 |                  |       |                  |       |

Penentuan *operating time* selama 90 menit menunjukkan hasil serapan nifedipin yang stabil.

**c. Kurva kalibrasi**

| Konsentrasi<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Absorbansi |
|-------------------------------------|------------|
| 4                                   | 0,265      |
| 6                                   | 0,388      |
| 8                                   | 0,527      |
| 10                                  | 0,621      |
| 12                                  | 0,705      |

Persamaan regresi linier antara konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ ) terhadap absorbansi diperoleh nilai :

$$a = 0,0560$$

$$b = 0,0557$$

$$r = 0,9948$$

$$y = 0,0557x + 0,0560$$

Keterangan :

$x$  = konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ )

$y$  = absorbansi

**d. Penentuan LOD dan LOQ**

| Konsentrasi<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | Absorbansi<br>( $y$ ) | $y'$   | $ y-y' $ | $ y-y' ^2$ |
|-------------------------------------|-----------------------|--------|----------|------------|
| 4                                   | 0,265                 | 0,2788 | -0,0138  | 0,00019044 |
| 6                                   | 0,388                 | 0,3902 | -0,0022  | 0,00000484 |
| 8                                   | 0,527                 | 0,5016 | 0,0254   | 0,00064516 |
| 10                                  | 0,621                 | 0,6130 | 0,008    | 0,00006400 |
| 12                                  | 0,705                 | 0,7244 | -0,0194  | 0,00037636 |
| Jumlah total                        |                       |        |          | 0,0012808  |

Nilai  $y'$  diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan regresi linier  $y = 0,0557x + 0,0560$  dengan  $x$  adalah konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ ) dan  $y$  adalah absorbansi.



$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{\sum |y - \hat{y}|^2}{N-2}}$$

$S_{x/y}$  = simpangan baku residual

N = jumlah data

$\sum |y - \hat{y}|^2$  = jumlah kuadrat total residual

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,0012808}{5-2}} = 0,000426933$$

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$\text{LOD} = 10 \times \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{0,000426933}{0,0557}$$

$$\text{LOD} = 10 \times \frac{0,000426933}{0,0557}$$

$$= 1,22416 \mu\text{g/mL}$$

$$= 3,70958 \mu\text{g/mL}$$

Serapan LOD = 0,124

Serapan LOD = 0,263

#### e. Penentuan perolehan kembali (*recovery*)

| Penambahan<br>nifedipin<br>(mg) | Absorbansi  |             |             |           | Kadar<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Jumlah<br>terukur<br>(mg) | Recovery<br>(%) |
|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------------------------------|---------------------------|-----------------|
|                                 | Replikasi 1 | Replikasi 2 | Replikasi 3 | Rata-rata |                               |                           |                 |
| 16                              | 0,487       | 0,485       | 0,488       | 0,487     | 7,732                         | 15,464                    | 96,65           |
|                                 | 0,479       | 0,482       | 0,476       | 0,479     | 7,594                         | 15,189                    | 94,93           |
|                                 | 0,486       | 0,478       | 0,482       | 0,482     | 7,648                         | 15,296                    | 95,60           |
| 20                              | 0,590       | 0,610       | 0,590       | 0,597     | 9,707                         | 19,414                    | 97,07           |
|                                 | 0,603       | 0,591       | 0,585       | 0,593     | 9,641                         | 19,282                    | 96,41           |
|                                 | 0,594       | 0,589       | 0,593       | 0,592     | 9,623                         | 19,246                    | 96,23           |
| 24                              | 0,710       | 0,717       | 0,709       | 0,712     | 11,777                        | 23,555                    | 98,14           |
|                                 | 0,719       | 0,722       | 0,717       | 0,719     | 11,909                        | 23,818                    | 99,24           |
|                                 | 0,712       | 0,710       | 0,708       | 0,710     | 11,741                        | 23,483                    | 97,85           |
| Rata-rata (%)                   |             |             |             |           |                               |                           | 96,90           |
| Simpangan baku (SD)             |             |             |             |           |                               |                           | 1,34            |
| Simpangan baku Relatif (RSD)    |             |             |             |           |                               |                           | 1,38            |

Persamaan regresi linier kurva kalibrasi  $y = 0,0557x + 0,0560$

Kadar  $\mu\text{g/ml} = (\text{rata-rata absorbansi} - 0,0560) / 0,0557$

Jumlah terukur =  $\frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}$

$\% \text{ recovery} = \frac{\text{jumlah terukur (mg)}}{\text{penambahan nifedipin}} \times 100\%$

Volume pembuatan = 100 mL, faktor pengenceran = 20

Contoh : repitasi 1 penambahan nifedipin 16 mg

Kadar =  $(0,487 - 0,0560) / 0,0557 = 7,732 \mu\text{g/mL}$

Jumlah terukur =  $\frac{7,732}{1000} \times 100 \times 20 = 15,464 \text{ mg}$

Recovery (%) =  $\frac{15,464}{16} \times 100 \% = 96,65\%$

### Lampiran 3. Pemeriksaan sifat fisik *patch*

#### a. Penetapan kadar

Formula 1

| Replikasi | Absorbansi | Kadar<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Faktor<br>pengenceran | Terukur<br>(mg) |
|-----------|------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------|
| 1         | 0,591      | 9,61                          | 20                    | 19,21           |
| 2         | 0,609      | 9,93                          | 20                    | 19,86           |
| 3         | 0,574      | 9,30                          | 20                    | 18,60           |
| Rata-rata |            |                               |                       | 19,22           |
| SD        |            |                               |                       | 0,63            |

Formula 2

| Replikasi | Absorbansi | Kadar<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Faktor<br>pengenceran | Terukur<br>(mg) |
|-----------|------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------|
| 1         | 0,567      | 9,17                          | 20                    | 18,35           |
| 2         | 0,578      | 9,37                          | 20                    | 18,74           |
| 3         | 0,594      | 9,66                          | 20                    | 19,32           |
| Rata-rata |            |                               |                       | 18,80           |
| SD        |            |                               |                       | 0,49            |

Formula 3

| Replikasi | Absorbansi | Kadar<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Faktor<br>pengenceran | Terukur<br>(mg) |
|-----------|------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------|
| 1         | 0,551      | 8,89                          | 20                    | 17,77           |
| 2         | 0,610      | 9,95                          | 20                    | 19,89           |
| 3         | 0,588      | 9,55                          | 20                    | 19,10           |
| Rata-rata |            |                               |                       | 18,92           |
| SD        |            |                               |                       | 1,07            |

Formula 4

| Replikasi | Absorbansi | Kadar<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Faktor<br>pengenceran | Terukur<br>(mg) |
|-----------|------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------|
| 1         | 0,569      | 9,21                          | 20                    | 18,42           |
| 2         | 0,604      | 9,84                          | 20                    | 19,68           |
| 3         | 0,562      | 9,08                          | 20                    | 18,17           |
| Rata-rata |            |                               |                       | 18,76           |
| SD        |            |                               |                       | 0,81            |

Formula 5

| Replikasi | Absorbansi | Kadar<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Faktor<br>pengenceran | Terukur<br>(mg) |
|-----------|------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------|
| 1         | 0,604      | 9,84                          | 20                    | 19,68           |
| 2         | 0,567      | 9,17                          | 20                    | 18,35           |
| 3         | 0,586      | 9,52                          | 20                    | 19,03           |
| Rata-rata |            |                               |                       | 19,02           |
| SD        |            |                               |                       | 0,66            |

Persamaan regresi linier kurva kalibrasi  $y = 0,0557x + 0,0560$

Kadar  $\mu\text{g/mL} = (\text{absorbansi} - 0,0560) / 0,0557$

Jumlah terukur =  $\frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}$

Volume pembuatan = 100 mL, faktor pengenceran = 20

Contoh : replikasi 1 formula 5

Kadar =  $(0,604 - 0,0560) / 0,0557 = 9,84 \mu\text{g/mL}$

Terukur =  $\frac{9,84}{1000} \times 100 \times 20 = 19,68 \text{ mg}$

**b. Keseragaman sediaan**

1. Keseragaman bobot

| <i>Patch</i> | <i>Bobot patch</i> |        |        |        |       |
|--------------|--------------------|--------|--------|--------|-------|
|              | F1                 | F2     | F3     | F4     | F5    |
| 1            | 100                | 105    | 95     | 103    | 108   |
| 2            | 99                 | 104    | 107    | 99     | 102   |
| 3            | 106                | 100    | 105    | 97     | 105   |
| 4            | 95                 | 96     | 100    | 105    | 103   |
| 5            | 103                | 109    | 107    | 106    | 99    |
| 6            | 98                 | 107    | 101    | 95     | 103   |
| 7            | 101                | 99     | 105    | 104    | 96    |
| 8            | 102                | 100    | 97     | 103    | 102   |
| 9            | 108                | 104    | 96     | 97     | 105   |
| 10           | 99                 | 97     | 105    | 106    | 100   |
| 11           | 99                 | 101    | 104    | 103    | 103   |
| 12           | 103                | 94     | 101    | 104    | 97    |
| 13           | 97                 | 106    | 94     | 102    | 104   |
| 14           | 105                | 102    | 109    | 99     | 106   |
| 15           | 100                | 98     | 104    | 105    | 97    |
| 16           | 106                | 99     | 102    | 99     | 105   |
| 17           | 97                 | 103    | 106    | 105    | 97    |
| 18           | 105                | 105    | 98     | 103    | 105   |
| 19           | 96                 | 106    | 104    | 106    | 101   |
| 20           | 98                 | 97     | 96     | 100    | 98    |
| Rata-rata    | 100,85             | 101,60 | 101,80 | 102,05 | 101,8 |
| SD           | 3,73               | 4,12   | 4,50   | 3,38   | 3,52  |
| CV           | 3,70               | 4,06   | 4,42   | 3,31   | 3,46  |

## 2. Keseragaman kandungan

Formula 1

| Tablet    | Serapan | Kadar<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Jumlah<br>(mg) | Bobot<br>(mg) | Kandungan<br>(mg) | Kandungan<br>(%) |
|-----------|---------|-------------------------------|----------------|---------------|-------------------|------------------|
| 1         | 0,579   | 9,39                          | 18,78          | 98            | 18,40             | 95,75            |
| 2         | 0,589   | 9,57                          | 19,14          | 102           | 19,52             | 101,57           |
| 3         | 0,582   | 9,44                          | 18,89          | 106           | 20,02             | 104,16           |
| 4         | 0,584   | 9,48                          | 18,96          | 98            | 18,58             | 96,67            |
| 5         | 0,594   | 9,66                          | 19,32          | 101           | 19,51             | 101,51           |
| 6         | 0,573   | 9,28                          | 18,56          | 105           | 19,49             | 101,41           |
| 7         | 0,589   | 9,57                          | 19,14          | 103           | 19,71             | 102,56           |
| 8         | 0,583   | 9,46                          | 18,92          | 100           | 18,92             | 98,45            |
| 9         | 0,576   | 9,34                          | 18,67          | 101           | 18,86             | 98,12            |
| 10        | 0,574   | 9,30                          | 18,60          | 96            | 17,86             | 92,90            |
| Rata-rata |         |                               |                |               | 19,09             | 99,31            |
| SD        |         |                               |                |               | 0,68              | 3,52             |
| CV        |         |                               |                |               | 3,54              | 3,54             |

Formula 2

| Tablet    | Serapan | Kadar<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Jumlah<br>(mg) | Bobot<br>(mg) | Kandungan<br>(mg) | Kandungan<br>(%) |
|-----------|---------|-------------------------------|----------------|---------------|-------------------|------------------|
| 1         | 0,595   | 9,68                          | 19,35          | 101           | 19,55             | 103,97           |
| 2         | 0,577   | 9,35                          | 18,71          | 98            | 18,33             | 97,52            |
| 3         | 0,574   | 9,30                          | 18,60          | 104           | 19,34             | 102,89           |
| 4         | 0,585   | 9,50                          | 18,99          | 100           | 18,99             | 101,04           |
| 5         | 0,584   | 9,48                          | 18,96          | 102           | 19,34             | 102,86           |
| 6         | 0,576   | 9,34                          | 18,67          | 98            | 18,30             | 97,33            |
| 7         | 0,573   | 9,28                          | 18,56          | 102           | 18,94             | 100,72           |
| 8         | 0,582   | 9,44                          | 18,89          | 105           | 19,83             | 105,49           |
| 9         | 0,580   | 9,41                          | 18,82          | 97            | 18,25             | 97,08            |
| 10        | 0,578   | 9,37                          | 18,74          | 103           | 19,31             | 102,69           |
| Rata-rata |         |                               |                |               | 19,02             | 101,16           |
| SD        |         |                               |                |               | 0,56              | 2,98             |
| CV        |         |                               |                |               | 2,94              | 2,94             |

Formula 3

| Tablet    | Serapan | Kadar<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Jumlah<br>(mg) | Bobot<br>(mg) | Kandungan<br>(mg) | Kandungan<br>(%) |
|-----------|---------|-------------------------------|----------------|---------------|-------------------|------------------|
| 1         | 0,591   | 9,61                          | 19,21          | 103           | 19,79             | 104,58           |
| 2         | 0,571   | 9,25                          | 18,49          | 96            | 17,75             | 93,83            |
| 3         | 0,586   | 9,52                          | 19,03          | 98            | 18,65             | 98,57            |
| 4         | 0,577   | 9,35                          | 18,71          | 100           | 18,71             | 98,88            |
| 5         | 0,594   | 9,66                          | 19,32          | 104           | 20,09             | 106,19           |
| 6         | 0,571   | 9,25                          | 18,49          | 101           | 18,68             | 98,71            |
| 7         | 0,583   | 9,46                          | 18,92          | 103           | 19,49             | 103,02           |
| 8         | 0,578   | 9,37                          | 18,74          | 97            | 18,18             | 96,09            |
| 9         | 0,585   | 9,50                          | 18,99          | 101           | 19,18             | 101,40           |
| 10        | 0,591   | 9,61                          | 19,21          | 97            | 18,63             | 98,49            |
| Rata-rata |         |                               |                |               | 18,92             | 99,98            |
| SD        |         |                               |                |               | 0,72              | 3,81             |
| CV        |         |                               |                |               | 3,81              | 3,81             |

Formula 4

| Tablet    | Serapan | Kadar<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Jumlah<br>(mg) | Bobot<br>(mg) | Kandungan<br>(mg) | Kandungan<br>(%) |
|-----------|---------|-------------------------------|----------------|---------------|-------------------|------------------|
| 1         | 0,574   | 9,30                          | 18,60          | 102           | 18,97             | 101,13           |
| 2         | 0,582   | 9,44                          | 18,89          | 97            | 18,32             | 97,66            |
| 3         | 0,582   | 9,44                          | 18,89          | 104           | 19,64             | 104,70           |
| 4         | 0,587   | 9,53                          | 19,07          | 101           | 19,26             | 102,65           |
| 5         | 0,578   | 9,37                          | 18,74          | 103           | 19,31             | 102,91           |
| 6         | 0,573   | 9,28                          | 18,56          | 99            | 18,38             | 97,96            |
| 7         | 0,589   | 9,57                          | 19,14          | 102           | 19,52             | 104,06           |
| 8         | 0,591   | 9,61                          | 19,21          | 104           | 19,98             | 106,49           |
| 9         | 0,574   | 9,30                          | 18,60          | 98            | 18,23             | 97,16            |
| 10        | 0,592   | 9,62                          | 19,25          | 102           | 19,63             | 104,64           |
| Rata-rata |         |                               |                |               | 19,12             | 101,94           |
| SD        |         |                               |                |               | 0,62              | 3,32             |
| CV        |         |                               |                |               | 3,26              | 3,26             |

Formula 5

| Tablet    | Serapan | Kadar<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | Jumlah<br>(mg) | Bobot<br>(mg) | Kandungan<br>(mg) | Kandungan<br>(%) |
|-----------|---------|-------------------------------|----------------|---------------|-------------------|------------------|
| 1         | 0,581   | 9,43                          | 18,85          | 101           | 19,04             | 100,10           |
| 2         | 0,578   | 9,37                          | 18,74          | 104           | 19,49             | 102,49           |
| 3         | 0,575   | 9,32                          | 18,64          | 98            | 18,26             | 96,02            |
| 4         | 0,594   | 9,66                          | 19,32          | 102           | 19,70             | 103,60           |
| 5         | 0,589   | 9,57                          | 19,14          | 101           | 19,33             | 101,63           |
| 6         | 0,577   | 9,35                          | 18,71          | 103           | 19,27             | 101,31           |
| 7         | 0,592   | 9,62                          | 19,25          | 101           | 19,44             | 102,20           |
| 8         | 0,575   | 9,32                          | 18,64          | 106           | 19,75             | 103,86           |
| 9         | 0,594   | 9,66                          | 19,32          | 102           | 19,70             | 103,60           |
| 10        | 0,572   | 9,26                          | 18,53          | 100           | 18,53             | 97,41            |
| Rata-rata |         |                               |                |               | 19,25             | 101,22           |
| SD        |         |                               |                |               | 0,51              | 2,66             |
| CV        |         |                               |                |               | 2,63              | 2,63             |

Persamaan regresi linier kurva kalibrasi  $y = 0,0557x + 0,0560$

Kadar  $\mu\text{g/mL} = (\text{absorbansi} - 0,0560) / 0,0557$

Jumlah (mg) =  $\frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}$

Kandungan (mg) =  $\frac{\text{bobot patch uji}}{\text{bobot patch}} \times \text{jumlah}$

% Kandungan =  $\frac{\text{kandungan}}{\text{hasil penetapan kadar}} \times 100\%$

Volume pembuatan = 100 mL, faktor pengenceran = 20

Bobot *patch* = 100 mg

Contoh : tablet 1 formula 5

Kadar =  $(0,581 - 0,0560) / 0,0557 = 9,43 \mu\text{g/mL}$

Jumlah =  $\frac{9,43}{1000} \times 100 \times 20 = 18,85 \text{ mg}$

Kandungan =  $\frac{101}{100} \times 18,85 = 19,04 \text{ mg}$

% Kandungan =  $\frac{19,04}{19,02} \times 100\% = 100,10\%$



**c. Keseragaman ukuran**

1. Ketebalan

| <i>Patch</i> | Ketebalan (mm) |      |      |      |      |
|--------------|----------------|------|------|------|------|
|              | F1             | F2   | F3   | F4   | F5   |
| 1            | 0,96           | 0,96 | 0,98 | 0,93 | 1,03 |
| 2            | 1,01           | 0,93 | 0,97 | 0,98 | 0,97 |
| 3            | 0,97           | 0,95 | 0,95 | 0,95 | 0,97 |
| 4            | 0,9            | 0,99 | 0,94 | 0,98 | 0,95 |
| 5            | 0,97           | 0,94 | 0,97 | 0,91 | 0,97 |
| 6            | 0,94           | 0,96 | 0,89 | 0,97 | 0,94 |
| 7            | 0,95           | 0,97 | 0,96 | 0,97 | 0,96 |
| 8            | 0,98           | 0,95 | 0,94 | 0,95 | 0,93 |
| 9            | 0,95           | 0,97 | 0,92 | 0,96 | 0,96 |
| 10           | 0,96           | 0,99 | 0,93 | 0,94 | 0,97 |
| Rata-rata    | 0,96           | 0,96 | 0,95 | 0,95 | 0,97 |
| SD           | 0,03           | 0,02 | 0,03 | 0,02 | 0,03 |
| CV           | 2,97           | 2,05 | 2,88 | 2,38 | 2,77 |

2. Diameter

| <i>Patch</i> | Diameter (cm) |      |      |      |      |
|--------------|---------------|------|------|------|------|
|              | F1            | F2   | F3   | F4   | F5   |
| 1            | 1,27          | 1,29 | 1,3  | 1,29 | 1,28 |
| 2            | 1,3           | 1,31 | 1,28 | 1,27 | 1,24 |
| 3            | 1,29          | 1,26 | 1,26 | 1,31 | 1,25 |
| 4            | 1,3           | 1,3  | 1,29 | 1,26 | 1,29 |
| 5            | 1,26          | 1,29 | 1,26 | 1,3  | 1,31 |
| 6            | 1,33          | 1,29 | 1,3  | 1,27 | 1,25 |
| 7            | 1,29          | 1,26 | 1,29 | 1,29 | 1,26 |
| 8            | 1,27          | 1,29 | 1,32 | 1,29 | 1,27 |
| 9            | 1,3           | 1,32 | 1,27 | 1,26 | 1,24 |
| 10           | 1,29          | 1,27 | 1,24 | 1,31 | 1,25 |
| Rata-rata    | 1,29          | 1,29 | 1,28 | 1,29 | 1,26 |
| SD           | 0,02          | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| CV           | 1,55          | 1,54 | 1,86 | 1,48 | 1,83 |

**d. Folding endurance**

| Replikasi | Jumlah lipatan |      |      |      |      |
|-----------|----------------|------|------|------|------|
|           | F1             | F2   | F3   | F4   | F5   |
| 1         | >300           | >300 | >300 | >300 | >300 |
| 2         | >300           | >300 | >300 | >300 | >300 |
| 3         | >300           | >300 | >300 | >300 | >300 |

**e. Surface pH study**

| Replikasi | pH |    |    |    |    |
|-----------|----|----|----|----|----|
|           | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 |
| 1         | 7  | 7  | 7  | 7  | 7  |
| 2         | 7  | 7  | 7  | 7  | 7  |
| 3         | 7  | 7  | 7  | 7  | 7  |
| Rata-rata | 7  | 7  | 7  | 7  | 7  |

**f. Swelling index**

| Formula | Replikasi 1 |             | Replikasi 2 |             | Replikasi 3 |             | Rata-rata  |             | % Swelling index | SD   |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------------|------|
|         | Bobot Awal  | Bobot Akhir | Bobot Awal  | Bobot Akhir | Bobot Awal  | Bobot Akhir | Bobot Awal | Bobot Akhir |                  |      |
| F 1     | 101,67      | 326,33      | 103,33      | 329,67      | 102,67      | 329,33      | 102,56     | 328,44      | 220,27           | 1,07 |
| F 2     | 101         | 333,67      | 102         | 331,67      | 100,67      | 327,33      | 101,22     | 330,89      | 226,90           | 3    |
| F 3     | 100,33      | 344         | 102,67      | 343         | 100         | 337,33      | 101        | 341,44      | 238,09           | 4,43 |
| F 4     | 100         | 319,33      | 102,67      | 320         | 101,67      | 323,67      | 101,44     | 321         | 216,46           | 4,16 |
| F 5     | 100,33      | 322         | 101,33      | 322         | 101,33      | 324,33      | 101        | 322,78      | 219,59           | 1,64 |

$$\% \text{ Swelling index} = \frac{\text{berat akhir} - \text{berat awal}}{\text{berat awal}} \times 100\%$$

Contoh : formula 1

$$\% \text{ Swelling index} = \frac{328,44 - 102,57}{102,56} \times 100\% = 220,27\%$$

### Hasil uji statistik *swelling index*

| Descriptive Statistics |    |          |                |         |         |
|------------------------|----|----------|----------------|---------|---------|
|                        | N  | Mean     | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
| Swelling index         | 15 | 224,2600 | 8,41130        | 211,69  | 242,86  |

### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

|                                  |                | Swelling index |
|----------------------------------|----------------|----------------|
| N                                |                | 15             |
| Normal Parameters <sup>a,b</sup> | Mean           | 224,2600       |
|                                  | Std. Deviation | 8,41130        |
| Most Extreme Differences         | Absolute       | ,252           |
|                                  | Positive       | ,252           |
|                                  | Negative       | -,153          |
| Kolmogorov-Smirnov Z             |                | ,975           |
| Asymp. Sig. (2-tailed)           |                | ,298           |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

### Test of Homogeneity of Variances

Swelling index

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 2,170            | 4   | 10  | ,146 |

### ANOVA

Swelling index

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F      | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | 890,900        | 4  | 222,725     | 22,362 | ,000 |
| Within Groups  | 99,599         | 10 | 9,960       |        |      |
| Total          | 990,498        | 14 |             |        |      |

### Multiple Comparisons

Swelling index

LSD

| (I) Formula | (J) Formula | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|-------------|-------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|             |             |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| Formula 1   | Formula 2   | -6,63333*             | 2,57681    | ,028 | -12,3748                | -,8919      |
|             | Formula 3   | -17,83000*            | 2,57681    | ,000 | -23,5715                | -12,0885    |
|             | Formula 4   | 3,80333               | 2,57681    | ,171 | -1,9381                 | 9,5448      |
|             | Formula 5   | ,67667                | 2,57681    | ,798 | -5,0648                 | 6,4181      |
| Formula 2   | Formula 1   | 6,63333*              | 2,57681    | ,028 | ,8919                   | 12,3748     |
|             | Formula 3   | -11,19667*            | 2,57681    | ,001 | -16,9381                | -5,4552     |
|             | Formula 4   | 10,43667*             | 2,57681    | ,002 | 4,6952                  | 16,1781     |
|             | Formula 5   | 7,31000*              | 2,57681    | ,018 | 1,5685                  | 13,0515     |
| Formula 3   | Formula 1   | 17,83000*             | 2,57681    | ,000 | 12,0885                 | 23,5715     |
|             | Formula 2   | 11,19667*             | 2,57681    | ,001 | 5,4552                  | 16,9381     |
|             | Formula 4   | 21,63333*             | 2,57681    | ,000 | 15,8919                 | 27,3748     |
|             | Formula 5   | 18,50667*             | 2,57681    | ,000 | 12,7652                 | 24,2481     |
| Formula 4   | Formula 1   | -3,80333              | 2,57681    | ,171 | -9,5448                 | 1,9381      |
|             | Formula 2   | -10,43667*            | 2,57681    | ,002 | -16,1781                | -4,6952     |
|             | Formula 3   | -21,63333*            | 2,57681    | ,000 | -27,3748                | -15,8919    |
|             | Formula 5   | -3,12667              | 2,57681    | ,253 | -8,8681                 | 2,6148      |
| Formula 5   | Formula 1   | -,67667               | 2,57681    | ,798 | -6,4181                 | 5,0648      |
|             | Formula 2   | -7,31000*             | 2,57681    | ,018 | -13,0515                | -1,5685     |
|             | Formula 3   | -18,50667*            | 2,57681    | ,000 | -24,2481                | -12,7652    |
|             | Formula 4   | 3,12667               | 2,57681    | ,253 | -2,6148                 | 8,8681      |

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

**g. Uji waktu mukoadhesi**

| Replikasi | Waktu mukoadhesi (menit) |     |     |     |     |
|-----------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|
|           | F1                       | F2  | F3  | F4  | F5  |
| 1         | 141                      | 180 | 179 | 153 | 306 |
| 2         | 164                      | 159 | 198 | 222 | 277 |
| 3         | 153                      | 142 | 224 | 185 | 245 |
| Rata-rata | 153                      | 160 | 200 | 187 | 276 |
| SD        | 12                       | 19  | 23  | 35  | 31  |

**Hasil uji statistik uji waktu mukoadhesi****Descriptive Statistics**

|                  | N  | Mean     | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|------------------|----|----------|----------------|---------|---------|
| Waktu mukoadhesi | 15 | 195,2000 | 50,15291       | 141,00  | 306,00  |

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

|                                  |                | Waktu mukoadhesi |
|----------------------------------|----------------|------------------|
| N                                |                | 15               |
| Normal Parameters <sup>a,b</sup> | Mean           | 195,2000         |
|                                  | Std. Deviation | 50,15291         |
| Most Extreme Differences         | Absolute       | ,181             |
|                                  | Positive       | ,181             |
|                                  | Negative       | -,140            |
| Kolmogorov-Smirnov Z             |                | ,699             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)           |                | ,712             |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

Waktu mukoadhesi

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| ,622             | 4   | 10  | ,658 |

## ANOVA

Waktu mukoadhesi

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F      | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | 28957,733      | 4  | 7239,433    | 11,571 | ,001 |
| Within Groups  | 6256,667       | 10 | 625,667     |        |      |
| Total          | 35214,400      | 14 |             |        |      |

## Multiple Comparisons

Swelling index

LSD

| (II) Formula | (J) Formula | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|--------------|-------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|              |             |                       |            |      | Lower Bound             | Upper Bound |
| Formula 1    | Formula 2   | -7,66667              | 20,42330   | ,715 | -53,1726                | 37,8393     |
|              | Formula 3   | -47,66667*            | 20,42330   | ,042 | -93,1726                | -2,1607     |
|              | Formula 4   | -34,00000             | 20,42330   | ,127 | -79,5059                | 11,5059     |
|              | Formula 5   | -123,33333*           | 20,42330   | ,000 | -168,8393               | -77,8274    |
| Formula 2    | Formula 1   | 7,66667               | 20,42330   | ,715 | -37,8393                | 53,1726     |
|              | Formula 3   | -40,00000             | 20,42330   | ,079 | -85,5059                | 5,5059      |
|              | Formula 4   | -26,33333             | 20,42330   | ,226 | -71,8393                | 19,1726     |
|              | Formula 5   | -115,66667*           | 20,42330   | ,000 | -161,1726               | -70,1607    |
| Formula 3    | Formula 1   | 47,66667*             | 20,42330   | ,042 | 2,1607                  | 93,1726     |
|              | Formula 2   | 40,00000              | 20,42330   | ,079 | -5,5059                 | 85,5059     |
|              | Formula 4   | 13,66667              | 20,42330   | ,519 | -31,8393                | 59,1726     |
|              | Formula 5   | -75,66667*            | 20,42330   | ,004 | -121,1726               | -30,1607    |
| Formula 4    | Formula 1   | 34,00000              | 20,42330   | ,127 | -11,5059                | 79,5059     |
|              | Formula 2   | 26,33333              | 20,42330   | ,226 | -19,1726                | 71,8393     |
|              | Formula 3   | -13,66667             | 20,42330   | ,519 | -59,1726                | 31,8393     |
|              | Formula 5   | -89,33333*            | 20,42330   | ,001 | -134,8393               | -43,8274    |
| Formula 5    | Formula 1   | 123,33333*            | 20,42330   | ,000 | 77,8274                 | 168,8393    |
|              | Formula 2   | 115,66667*            | 20,42330   | ,000 | 70,1607                 | 161,1726    |
|              | Formula 3   | 75,66667*             | 20,42330   | ,004 | 30,1607                 | 121,1726    |
|              | Formula 4   | 89,33333*             | 20,42330   | ,001 | 43,8274                 | 134,8393    |

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

#### Lampiran 4. Uji disolusi

##### Formula 1

Replikasi 1

Bobot *patch* 98 mg (mengandung nifedipin 18,84 mg)

| Menit | Absorbansi | FP | Kadar sampel (µg/mL) | Kadar (µg/mL) | Jumlah (mg) | Koreksi (mg) | Total koreksi (mg) | Jumlah terdisolusi (mg) | Disolusi (%) |
|-------|------------|----|----------------------|---------------|-------------|--------------|--------------------|-------------------------|--------------|
| 5     | 0,219      | 1  | 2,926                | 2,926         | 1,463       | 0,03         | 0,03               | 1,492                   | <b>7,92</b>  |
| 15    | 0,273      | 1  | 3,896                | 3,896         | 1,948       | 0,04         | 0,07               | 2,016                   | <b>10,70</b> |
| 30    | 0,350      | 1  | 5,278                | 5,278         | 2,639       | 0,05         | 0,09               | 2,731                   | <b>14,50</b> |
| 60    | 0,506      | 1  | 8,079                | 8,079         | 4,039       | 0,08         | 0,13               | 4,173                   | <b>22,15</b> |
| 90    | 0,653      | 1  | 10,718               | 10,718        | 5,359       | 0,11         | 0,19               | 5,547                   | <b>29,44</b> |
| 120   | 0,821      | 1  | 13,734               | 13,734        | 6,867       | 0,14         | 0,24               | 7,112                   | <b>37,75</b> |
| 180   | 0,557      | 2  | 8,995                | 17,989        | 8,995       | 0,18         | 0,32               | 9,312                   | <b>49,43</b> |
| 240   | 0,612      | 2  | 9,982                | 19,964        | 9,982       | 0,20         | 0,38               | 10,362                  | <b>55,00</b> |
| 300   | 0,635      | 2  | 10,395               | 20,790        | 10,395      | 0,21         | 0,41               | 10,803                  | <b>57,34</b> |
| 360   | 0,678      | 2  | 11,167               | 22,334        | 11,167      | 0,22         | 0,43               | 11,598                  | <b>61,56</b> |

Kecepatan pelepasan = 0,1576 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9646

Replikasi 2

Bobot *patch* 100 mg (mengandung nifedipin 19,22 mg)

| Menit | Absorbansi | FP | Kadar sampel (µg/mL) | Kadar (µg/mL) | Jumlah (mg) | Koreksi (mg) | Total koreksi (mg) | Jumlah terdisolusi (mg) | Disolusi (%) |
|-------|------------|----|----------------------|---------------|-------------|--------------|--------------------|-------------------------|--------------|
| 5     | 0,282      | 1  | 4,057                | 4,057         | 2,029       | 0,04         | 0,04               | 2,069                   | <b>10,77</b> |
| 15    | 0,326      | 1  | 4,847                | 4,847         | 2,424       | 0,05         | 0,09               | 2,513                   | <b>13,07</b> |
| 30    | 0,412      | 1  | 6,391                | 6,391         | 3,196       | 0,06         | 0,11               | 3,308                   | <b>17,21</b> |
| 60    | 0,471      | 1  | 7,451                | 7,451         | 3,725       | 0,07         | 0,14               | 3,864                   | <b>20,10</b> |
| 90    | 0,637      | 1  | 10,431               | 10,431        | 5,215       | 0,10         | 0,18               | 5,394                   | <b>28,07</b> |
| 120   | 0,799      | 1  | 13,339               | 13,339        | 6,670       | 0,13         | 0,24               | 6,907                   | <b>35,94</b> |
| 180   | 0,554      | 2  | 8,941                | 17,882        | 8,941       | 0,18         | 0,31               | 9,253                   | <b>48,14</b> |
| 240   | 0,622      | 2  | 10,162               | 20,323        | 10,162      | 0,20         | 0,38               | 10,544                  | <b>54,86</b> |
| 300   | 0,667      | 2  | 10,969               | 21,939        | 10,969      | 0,22         | 0,42               | 11,392                  | <b>59,27</b> |
| 360   | 0,730      | 2  | 12,101               | 24,201        | 12,101      | 0,24         | 0,46               | 12,562                  | <b>65,36</b> |

Kecepatan pelepasan = 0,1602 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9841

## Replikasi 3

Bobot *patch* 104 mg (mengandung nifedipin 19,99 mg)

| Menit | Absorbansi | FP | Kadar sampel ( $\mu\text{g/mL}$ ) | Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ ) | Jumlah (mg) | Koreksi (mg) | Total koreksi (mg) | Jumlah terdisolusi (mg) | Disolusi (%) |
|-------|------------|----|-----------------------------------|----------------------------|-------------|--------------|--------------------|-------------------------|--------------|
| 5     | 0,236      | 1  | 3,232                             | 3,232                      | 1,616       | 0,03         | 0,03               | 1,648                   | <b>8,24</b>  |
| 15    | 0,287      | 1  | 4,147                             | 4,147                      | 2,074       | 0,04         | 0,07               | 2,147                   | <b>10,74</b> |
| 30    | 0,391      | 1  | 6,014                             | 6,014                      | 3,007       | 0,06         | 0,10               | 3,109                   | <b>15,55</b> |
| 60    | 0,503      | 1  | 8,025                             | 8,025                      | 4,013       | 0,08         | 0,14               | 4,153                   | <b>20,78</b> |
| 90    | 0,632      | 1  | 10,341                            | 10,341                     | 5,171       | 0,10         | 0,18               | 5,354                   | <b>26,78</b> |
| 120   | 0,785      | 1  | 13,088                            | 13,088                     | 6,544       | 0,13         | 0,23               | 6,778                   | <b>33,91</b> |
| 180   | 0,523      | 2  | 8,384                             | 16,768                     | 8,384       | 0,17         | 0,30               | 8,683                   | <b>43,44</b> |
| 240   | 0,623      | 2  | 10,180                            | 20,359                     | 10,180      | 0,20         | 0,37               | 10,551                  | <b>52,78</b> |
| 300   | 0,671      | 2  | 11,041                            | 22,083                     | 11,041      | 0,22         | 0,42               | 11,466                  | <b>57,36</b> |
| 360   | 0,708      | 2  | 11,706                            | 23,411                     | 11,706      | 0,23         | 0,45               | 12,161                  | <b>60,83</b> |

Kecepatan pelepasan = 0,1543 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9830

**Formula 2**

## Replikasi 1

Bobot *patch* 103 mg (mengandung nifedipin 19,36 mg)

| Menit | Absorbansi | FP | Kadar sampel ( $\mu\text{g/mL}$ ) | Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ ) | Jumlah (mg) | Koreksi (mg) | Total koreksi (mg) | Jumlah terdisolusi (mg) | Disolusi (%) |
|-------|------------|----|-----------------------------------|----------------------------|-------------|--------------|--------------------|-------------------------|--------------|
| 5     | 0,168      | 1  | 2,011                             | 2,011                      | 1,005       | 0,02         | 0,02               | 1,025                   | <b>5,30</b>  |
| 15    | 0,253      | 1  | 3,537                             | 3,537                      | 1,768       | 0,04         | 0,06               | 1,824                   | <b>9,42</b>  |
| 30    | 0,336      | 1  | 5,027                             | 5,027                      | 2,513       | 0,05         | 0,09               | 2,599                   | <b>13,43</b> |
| 60    | 0,474      | 1  | 7,504                             | 7,504                      | 3,752       | 0,08         | 0,13               | 3,878                   | <b>20,03</b> |
| 90    | 0,621      | 1  | 10,144                            | 10,144                     | 5,072       | 0,10         | 0,18               | 5,248                   | <b>27,11</b> |
| 120   | 0,852      | 1  | 14,291                            | 14,291                     | 7,145       | 0,14         | 0,24               | 7,390                   | <b>38,17</b> |
| 180   | 0,518      | 2  | 8,294                             | 16,589                     | 8,294       | 0,17         | 0,31               | 8,603                   | <b>44,44</b> |
| 240   | 0,635      | 2  | 10,395                            | 20,790                     | 10,395      | 0,21         | 0,37               | 10,769                  | <b>55,62</b> |
| 300   | 0,701      | 2  | 11,580                            | 23,160                     | 11,580      | 0,23         | 0,44               | 12,019                  | <b>62,08</b> |
| 360   | 0,736      | 2  | 12,208                            | 24,417                     | 12,208      | 0,24         | 0,48               | 12,684                  | <b>65,52</b> |

Kecepatan pelepasan = 0,1746 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9803



## Replikasi 2

Bobot *patch* 102 mg (mengandung nifedipin 19,18 mg)

| Menit | Absorbansi | FP | Kadar sampel (µg/mL) | Kadar (µg/mL) | Jumlah (mg) | Koreksi (mg) | Total koreksi (mg) | Jumlah terdisolusi (mg) | Disolusi (%) |
|-------|------------|----|----------------------|---------------|-------------|--------------|--------------------|-------------------------|--------------|
| 5     | 0,227      | 1  | 3,070                | 3,070         | 1,535       | 0,03         | 0,03               | 1,566                   | <b>8,16</b>  |
| 15    | 0,273      | 1  | 3,896                | 3,896         | 1,948       | 0,04         | 0,07               | 2,018                   | <b>10,52</b> |
| 30    | 0,362      | 1  | 5,494                | 5,494         | 2,747       | 0,05         | 0,09               | 2,841                   | <b>14,81</b> |
| 60    | 0,481      | 1  | 7,630                | 7,630         | 3,815       | 0,08         | 0,13               | 3,946                   | <b>20,58</b> |
| 90    | 0,616      | 1  | 10,054               | 10,054        | 5,027       | 0,10         | 0,18               | 5,204                   | <b>27,13</b> |
| 120   | 0,831      | 1  | 13,914               | 13,914        | 6,957       | 0,14         | 0,24               | 7,197                   | <b>37,52</b> |
| 180   | 0,538      | 2  | 8,654                | 17,307        | 8,654       | 0,17         | 0,31               | 8,966                   | <b>46,75</b> |
| 240   | 0,596      | 2  | 9,695                | 19,390        | 9,695       | 0,19         | 0,37               | 10,062                  | <b>52,46</b> |
| 300   | 0,667      | 2  | 10,969               | 21,939        | 10,969      | 0,22         | 0,41               | 11,383                  | <b>59,35</b> |
| 360   | 0,702      | 2  | 11,598               | 23,196        | 11,598      | 0,23         | 0,45               | 12,049                  | <b>62,82</b> |

Kecepatan pelepasan = 0,1607 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9779

## Replikasi 3

Bobot *patch* 105 mg (mengandung nifedipin 19,74 mg)

| Menit | Absorbansi | FP | Kadar sampel (µg/mL) | Kadar (µg/mL) | Jumlah (mg) | Koreksi (mg) | Total koreksi (mg) | Jumlah terdisolusi (mg) | Disolusi (%) |
|-------|------------|----|----------------------|---------------|-------------|--------------|--------------------|-------------------------|--------------|
| 5     | 0,198      | 1  | 2,549                | 2,549         | 1,275       | 0,03         | 0,03               | 1,300                   | <b>6,59</b>  |
| 15    | 0,232      | 1  | 3,160                | 3,160         | 1,580       | 0,03         | 0,06               | 1,637                   | <b>8,29</b>  |
| 30    | 0,319      | 1  | 4,722                | 4,722         | 2,361       | 0,05         | 0,08               | 2,440                   | <b>12,36</b> |
| 60    | 0,443      | 1  | 6,948                | 6,948         | 3,474       | 0,07         | 0,12               | 3,591                   | <b>18,19</b> |
| 90    | 0,590      | 1  | 9,587                | 9,587         | 4,794       | 0,10         | 0,17               | 4,959                   | <b>25,12</b> |
| 120   | 0,824      | 1  | 13,788               | 13,788        | 6,894       | 0,14         | 0,23               | 7,128                   | <b>36,11</b> |
| 180   | 0,565      | 2  | 9,138                | 18,276        | 9,138       | 0,18         | 0,32               | 9,459                   | <b>47,92</b> |
| 240   | 0,601      | 2  | 9,785                | 19,569        | 9,785       | 0,20         | 0,38               | 10,163                  | <b>51,48</b> |
| 300   | 0,672      | 2  | 11,059               | 22,118        | 11,059      | 0,22         | 0,42               | 11,476                  | <b>58,14</b> |
| 360   | 0,717      | 2  | 11,867               | 23,734        | 11,867      | 0,24         | 0,46               | 12,326                  | <b>62,44</b> |

Kecepatan pelepasan = 0,1660 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9747

**Formula 3**

## Replikasi 1

Bobot *patch* 98 mg (mengandung nifedipin 18,54 mg)

| Menit | Absorbansi | FP | Kadar sampel (µg/mL) | Kadar (µg/mL) | Jumlah (mg) | Koreksi (mg) | Total koreksi (mg) | Jumlah terdissolusi (mg) | Disolusi (%) |
|-------|------------|----|----------------------|---------------|-------------|--------------|--------------------|--------------------------|--------------|
| 5     | 0,172      | 1  | 2,083                | 2,083         | 1,041       | 0,02         | 0,02               | 1,062                    | <b>5,73</b>  |
| 15    | 0,197      | 1  | 2,531                | 2,531         | 1,266       | 0,03         | 0,05               | 1,312                    | <b>7,08</b>  |
| 30    | 0,245      | 1  | 3,393                | 3,393         | 1,697       | 0,03         | 0,06               | 1,756                    | <b>9,47</b>  |
| 60    | 0,404      | 1  | 6,248                | 6,248         | 3,124       | 0,06         | 0,10               | 3,220                    | <b>17,37</b> |
| 90    | 0,560      | 1  | 9,048                | 9,048         | 4,524       | 0,09         | 0,15               | 4,677                    | <b>25,23</b> |
| 120   | 0,789      | 1  | 13,160               | 13,160        | 6,580       | 0,13         | 0,22               | 6,802                    | <b>36,69</b> |
| 180   | 0,498      | 2  | 7,935                | 15,871        | 7,935       | 0,16         | 0,29               | 8,226                    | <b>44,37</b> |
| 240   | 0,587      | 2  | 9,533                | 19,066        | 9,533       | 0,19         | 0,35               | 9,883                    | <b>53,30</b> |
| 300   | 0,649      | 2  | 10,646               | 21,293        | 10,646      | 0,21         | 0,40               | 11,050                   | <b>59,60</b> |
| 360   | 0,717      | 2  | 11,867               | 23,734        | 11,867      | 0,24         | 0,45               | 12,317                   | <b>66,44</b> |

Kecepatan pelepasan = 0,1787 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9834

## Replikasi 2

Bobot *patch* 102 mg (mengandung nifedipin 19,30 mg)

| Menit | Absorbansi | FP | Kadar sampel (µg/mL) | Kadar (µg/mL) | Jumlah (mg) | Koreksi (mg) | Total koreksi (mg) | Jumlah terdissolusi (mg) | Disolusi (%) |
|-------|------------|----|----------------------|---------------|-------------|--------------|--------------------|--------------------------|--------------|
| 5     | 0,163      | 1  | 1,921                | 1,921         | 0,961       | 0,02         | 0,02               | 0,980                    | <b>5,08</b>  |
| 15    | 0,210      | 1  | 2,765                | 2,765         | 1,382       | 0,03         | 0,05               | 1,429                    | <b>7,41</b>  |
| 30    | 0,277      | 1  | 3,968                | 3,968         | 1,984       | 0,04         | 0,07               | 2,051                    | <b>10,63</b> |
| 60    | 0,467      | 1  | 7,379                | 7,379         | 3,689       | 0,07         | 0,11               | 3,803                    | <b>19,70</b> |
| 90    | 0,568      | 1  | 9,192                | 9,192         | 4,596       | 0,09         | 0,17               | 4,762                    | <b>24,67</b> |
| 120   | 0,763      | 1  | 12,693               | 12,693        | 6,346       | 0,13         | 0,22               | 6,565                    | <b>34,02</b> |
| 180   | 0,517      | 2  | 8,276                | 16,553        | 8,276       | 0,17         | 0,29               | 8,569                    | <b>44,40</b> |
| 240   | 0,623      | 2  | 10,180               | 20,359        | 10,180      | 0,20         | 0,37               | 10,549                   | <b>54,66</b> |
| 300   | 0,703      | 2  | 11,616               | 23,232        | 11,616      | 0,23         | 0,44               | 12,052                   | <b>62,44</b> |
| 360   | 0,789      | 2  | 13,160               | 26,320        | 13,160      | 0,26         | 0,50               | 13,655                   | <b>70,75</b> |

Kecepatan pelepasan = 0,1883 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9925

## Replikasi 3

Bobot *patch* 102 mg (mengandung nifedipin 19,30 mg)

| Menit | Absorbansi | FP | Kadar sampel ( $\mu\text{g/mL}$ ) | Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ ) | Jumlah (mg) | Koreksi (mg) | Total koreksi (mg) | Jumlah terdisolusi (mg) | Disolusi (%) |
|-------|------------|----|-----------------------------------|----------------------------|-------------|--------------|--------------------|-------------------------|--------------|
| 5     | 0,206      | 1  | 2,693                             | 2,693                      | 1,346       | 0,03         | 0,03               | 1,373                   | <b>7,12</b>  |
| 15    | 0,237      | 1  | 3,250                             | 3,250                      | 1,625       | 0,03         | 0,06               | 1,684                   | <b>8,73</b>  |
| 30    | 0,401      | 1  | 6,194                             | 6,194                      | 3,097       | 0,06         | 0,09               | 3,191                   | <b>16,54</b> |
| 60    | 0,523      | 1  | 8,384                             | 8,384                      | 4,192       | 0,08         | 0,15               | 4,338                   | <b>22,48</b> |
| 90    | 0,657      | 1  | 10,790                            | 10,790                     | 5,395       | 0,11         | 0,19               | 5,587                   | <b>28,95</b> |
| 120   | 0,842      | 1  | 14,111                            | 14,111                     | 7,056       | 0,14         | 0,25               | 7,305                   | <b>37,85</b> |
| 180   | 0,532      | 2  | 8,546                             | 17,092                     | 8,546       | 0,17         | 0,31               | 8,858                   | <b>45,90</b> |
| 240   | 0,623      | 2  | 10,180                            | 20,359                     | 10,180      | 0,20         | 0,37               | 10,554                  | <b>54,68</b> |
| 300   | 0,704      | 2  | 11,634                            | 23,268                     | 11,634      | 0,23         | 0,44               | 12,070                  | <b>62,54</b> |
| 360   | 0,779      | 2  | 12,980                            | 25,961                     | 12,980      | 0,26         | 0,49               | 13,473                  | <b>69,81</b> |

Kecepatan pelepasan = 0,1760 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9866

**Formula 4**

## Replikasi 1

Bobot *patch* 104 mg (mengandung nifedipin 19,51 mg)

| Menit | Absorbansi | FP | Kadar sampel ( $\mu\text{g/mL}$ ) | Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ ) | Jumlah (mg) | Koreksi (mg) | Total koreksi (mg) | Jumlah terdisolusi (mg) | Disolusi (%) |
|-------|------------|----|-----------------------------------|----------------------------|-------------|--------------|--------------------|-------------------------|--------------|
| 5     | 0,164      | 1  | 1,939                             | 1,939                      | 0,969       | 0,02         | 0,02               | 0,989                   | <b>5,07</b>  |
| 15    | 0,196      | 1  | 2,513                             | 2,513                      | 1,257       | 0,03         | 0,04               | 1,301                   | <b>6,67</b>  |
| 30    | 0,272      | 1  | 3,878                             | 3,878                      | 1,939       | 0,04         | 0,06               | 2,003                   | <b>10,27</b> |
| 60    | 0,412      | 1  | 6,391                             | 6,391                      | 3,196       | 0,06         | 0,10               | 3,298                   | <b>16,91</b> |
| 90    | 0,524      | 1  | 8,402                             | 8,402                      | 4,201       | 0,08         | 0,15               | 4,349                   | <b>22,29</b> |
| 120   | 0,783      | 1  | 13,052                            | 13,052                     | 6,526       | 0,13         | 0,21               | 6,741                   | <b>34,55</b> |
| 180   | 0,512      | 2  | 8,187                             | 16,373                     | 8,187       | 0,16         | 0,29               | 8,481                   | <b>43,47</b> |
| 240   | 0,626      | 2  | 10,233                            | 20,467                     | 10,233      | 0,20         | 0,37               | 10,602                  | <b>54,34</b> |
| 300   | 0,728      | 2  | 12,065                            | 24,129                     | 12,065      | 0,24         | 0,45               | 12,511                  | <b>64,12</b> |
| 360   | 0,857      | 2  | 14,381                            | 28,761                     | 14,381      | 0,29         | 0,53               | 14,910                  | <b>76,42</b> |

Kecepatan pelepasan = 0,2019 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9964

## Replikasi 2

Bobot *patch* 100 mg (mengandung nifedipin 18,76 mg)

| Menit | Absorbansi | FP | Kadar sampel (µg/mL) | Kadar (µg/mL) | Jumlah (mg) | Koreksi (mg) | Total koreksi (mg) | Jumlah terdisolusi (mg) | Disolusi (%) |
|-------|------------|----|----------------------|---------------|-------------|--------------|--------------------|-------------------------|--------------|
| 5     | 0,158      | 1  | 1,831                | 1,831         | 0,916       | 0,02         | 0,02               | 0,934                   | <b>4,98</b>  |
| 15    | 0,182      | 1  | 2,262                | 2,262         | 1,131       | 0,02         | 0,04               | 1,172                   | <b>6,25</b>  |
| 30    | 0,273      | 1  | 3,896                | 3,896         | 1,948       | 0,04         | 0,06               | 2,010                   | <b>10,71</b> |
| 60    | 0,367      | 1  | 5,583                | 5,583         | 2,792       | 0,06         | 0,09               | 2,887                   | <b>15,39</b> |
| 90    | 0,514      | 1  | 8,223                | 8,223         | 4,111       | 0,08         | 0,14               | 4,249                   | <b>22,65</b> |
| 120   | 0,715      | 1  | 11,831               | 11,831        | 5,916       | 0,12         | 0,20               | 6,116                   | <b>32,60</b> |
| 180   | 0,497      | 2  | 7,917                | 15,835        | 7,917       | 0,16         | 0,28               | 8,194                   | <b>43,68</b> |
| 240   | 0,636      | 2  | 10,413               | 20,826        | 10,413      | 0,21         | 0,37               | 10,780                  | <b>57,46</b> |
| 300   | 0,692      | 2  | 11,418               | 22,837        | 11,418      | 0,23         | 0,44               | 11,855                  | <b>63,19</b> |
| 360   | 0,765      | 2  | 12,729               | 25,458        | 12,729      | 0,25         | 0,48               | 13,212                  | <b>70,43</b> |

Kecepatan pelepasan = 0,1949

Koefisien korelasi = 0,9918

## Replikasi 3

Bobot *patch* 101 mg (mengandung nifedipin 18,95 mg)

| Menit | Absorbansi | FP | Kadar sampel (µg/mL) | Kadar (µg/mL) | Jumlah (mg) | Koreksi (mg) | Total koreksi (mg) | Jumlah terdisolusi (mg) | Disolusi (%) |
|-------|------------|----|----------------------|---------------|-------------|--------------|--------------------|-------------------------|--------------|
| 5     | 0,182      | 1  | 2,262                | 2,262         | 1,131       | 0,02         | 0,02               | 1,154                   | <b>6,09</b>  |
| 15    | 0,237      | 1  | 3,250                | 3,250         | 1,625       | 0,03         | 0,06               | 1,680                   | <b>8,86</b>  |
| 30    | 0,293      | 1  | 4,255                | 4,255         | 2,127       | 0,04         | 0,08               | 2,203                   | <b>11,62</b> |
| 60    | 0,459      | 1  | 7,235                | 7,235         | 3,618       | 0,07         | 0,11               | 3,732                   | <b>19,70</b> |
| 90    | 0,604      | 1  | 9,838                | 9,838         | 4,919       | 0,10         | 0,17               | 5,090                   | <b>26,86</b> |
| 120   | 0,786      | 1  | 13,106               | 13,106        | 6,553       | 0,13         | 0,23               | 6,782                   | <b>35,79</b> |
| 180   | 0,554      | 2  | 8,941                | 17,882        | 8,941       | 0,18         | 0,31               | 9,251                   | <b>48,82</b> |
| 240   | 0,632      | 2  | 10,341               | 20,682        | 10,341      | 0,21         | 0,39               | 10,727                  | <b>56,61</b> |
| 300   | 0,695      | 2  | 11,472               | 22,944        | 11,472      | 0,23         | 0,44               | 11,908                  | <b>62,84</b> |
| 360   | 0,768      | 2  | 12,783               | 25,566        | 12,783      | 0,26         | 0,49               | 13,268                  | <b>70,02</b> |

Kecepatan pelepasan = 0,1862 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9859

**Formula 5**

## Replikasi 1

Bobot *patch* 102 mg (mengandung nifedipin 19,42 mg)

| Menit | Absorbansi | FP | Kadar sampel (µg/mL) | Kadar (µg/mL) | Jumlah (mg) | Koreksi (mg) | Total koreksi (mg) | Jumlah terdissolusi (mg) | Disolusi (%) |
|-------|------------|----|----------------------|---------------|-------------|--------------|--------------------|--------------------------|--------------|
| 5     | 0,168      | 1  | 2,011                | 2,011         | 1,005       | 0,02         | 0,02               | 1,025                    | <b>5,29</b>  |
| 15    | 0,243      | 1  | 3,357                | 3,357         | 1,679       | 0,03         | 0,05               | 1,732                    | <b>8,93</b>  |
| 30    | 0,309      | 1  | 4,542                | 4,542         | 2,271       | 0,05         | 0,08               | 2,350                    | <b>12,11</b> |
| 60    | 0,457      | 1  | 7,199                | 7,199         | 3,600       | 0,07         | 0,12               | 3,717                    | <b>19,16</b> |
| 90    | 0,671      | 1  | 11,041               | 11,041        | 5,521       | 0,11         | 0,18               | 5,703                    | <b>29,40</b> |
| 120   | 0,822      | 1  | 13,752               | 13,752        | 6,876       | 0,14         | 0,25               | 7,124                    | <b>36,72</b> |
| 180   | 0,505      | 2  | 8,061                | 16,122        | 8,061       | 0,16         | 0,30               | 8,360                    | <b>43,09</b> |
| 240   | 0,673      | 2  | 11,077               | 22,154        | 11,077      | 0,22         | 0,38               | 11,460                   | <b>59,07</b> |
| 300   | 0,748      | 2  | 12,424               | 24,847        | 12,424      | 0,25         | 0,47               | 12,894                   | <b>66,46</b> |
| 360   | 0,810      | 2  | 13,537               | 27,074        | 13,537      | 0,27         | 0,52               | 14,056                   | <b>72,45</b> |

Kecepatan pelepasan = 0,1939 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9893

## Replikasi 2

Bobot *patch* 99 mg (mengandung nifedipin 18,83 mg)

| Menit | Absorbansi | FP | Kadar sampel (µg/mL) | Kadar (µg/mL) | Jumlah (mg) | Koreksi (mg) | Total koreksi (mg) | Jumlah terdissolusi (mg) | Disolusi (%) |
|-------|------------|----|----------------------|---------------|-------------|--------------|--------------------|--------------------------|--------------|
| 5     | 0,179      | 1  | 2,208                | 2,208         | 1,104       | 0,02         | 0,02               | 1,126                    | <b>5,98</b>  |
| 15    | 0,205      | 1  | 2,675                | 2,675         | 1,338       | 0,03         | 0,05               | 1,386                    | <b>7,36</b>  |
| 30    | 0,277      | 1  | 3,968                | 3,968         | 1,984       | 0,04         | 0,07               | 2,050                    | <b>10,89</b> |
| 60    | 0,375      | 1  | 5,727                | 5,727         | 2,864       | 0,06         | 0,10               | 2,961                    | <b>15,72</b> |
| 90    | 0,568      | 1  | 9,192                | 9,192         | 4,596       | 0,09         | 0,15               | 4,745                    | <b>25,20</b> |
| 120   | 0,848      | 1  | 14,219               | 14,219        | 7,110       | 0,14         | 0,23               | 7,344                    | <b>39,00</b> |
| 180   | 0,562      | 2  | 9,084                | 18,169        | 9,084       | 0,18         | 0,32               | 9,408                    | <b>49,96</b> |
| 240   | 0,599      | 2  | 9,749                | 19,497        | 9,749       | 0,19         | 0,38               | 10,125                   | <b>53,77</b> |
| 300   | 0,754      | 2  | 12,531               | 25,063        | 12,531      | 0,25         | 0,45               | 12,977                   | <b>68,92</b> |
| 360   | 0,823      | 2  | 13,770               | 27,540        | 13,770      | 0,28         | 0,53               | 14,296                   | <b>75,92</b> |

Kecepatan pelepasan = 0,2051 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9876

## Replikasi 3

Bobot *patch* 103 mg (mengandung nifedipin 19,59 mg)

| Menit | Absorbansi | FP | Kadar sampel (µg/mL) | Kadar (µg/mL) | Jumlah (mg) | Koreksi (mg) | Total koreksi (mg) | Jumlah terdisolusi (mg) | Disolusi (%) |
|-------|------------|----|----------------------|---------------|-------------|--------------|--------------------|-------------------------|--------------|
| 5     | 0,163      | 1  | 1,921                | 1,921         | 0,961       | 0,02         | 0,02               | 0,980                   | <b>5,00</b>  |
| 15    | 0,254      | 1  | 3,555                | 3,555         | 1,777       | 0,04         | 0,05               | 1,832                   | <b>9,35</b>  |
| 30    | 0,317      | 1  | 4,686                | 4,686         | 2,343       | 0,05         | 0,08               | 2,425                   | <b>12,38</b> |
| 60    | 0,524      | 1  | 8,402                | 8,402         | 4,201       | 0,08         | 0,13               | 4,332                   | <b>22,11</b> |
| 90    | 0,705      | 1  | 11,652               | 11,652        | 5,826       | 0,12         | 0,20               | 6,026                   | <b>30,76</b> |
| 120   | 0,836      | 1  | 14,004               | 14,004        | 7,002       | 0,14         | 0,26               | 7,258                   | <b>37,05</b> |
| 180   | 0,577      | 2  | 9,354                | 18,707        | 9,354       | 0,19         | 0,33               | 9,681                   | <b>49,42</b> |
| 240   | 0,693      | 2  | 11,436               | 22,873        | 11,436      | 0,23         | 0,42               | 11,852                  | <b>60,50</b> |
| 300   | 0,755      | 2  | 12,549               | 25,099        | 12,549      | 0,25         | 0,48               | 13,029                  | <b>66,51</b> |
| 360   | 0,827      | 2  | 13,842               | 27,684        | 13,842      | 0,28         | 0,53               | 14,370                  | <b>73,35</b> |

Kecepatan pelepasan = 0,1956 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9852

## Keterangan :

- FP = faktor pengceran sampel  
 Kadar sampel (µg/mL) = kadar nifedipin dalam sampel  
 Kadar (µg/mL) = kadar nifedipin dalam larutan disolusi  
 Jumlah (mg) = banyaknya nifedipin dalam medium disolusi (500 mL)  
 Koreksi (mg) = jumlah nifedipin dalam cuplikan sampel  
 Total koreksi (mg) = jumlah kumulatif koreksi  
 Jumlah terdisolusi (mg) = jumlah nifedipin yang terlarut  
 Disolusi (%) = presentase jumlah nifedipin yang terlarut

**Perhitungan disolusi :**

Keterangan :

|                 |   |
|-----------------|---|
| X               | = Kadar nifedipin ( $\mu\text{g/mL}$ )                              |
| A               | = Absorbansi sampel   |
| FP              | = Faktor pengenceran  |
| W               | = Jumlah obat yang terdisolusi (mg)                                 |
| Medium disolusi | = 0,5 L <i>buffer</i> fosfat pH 6,4                                 |
| Volume sampling | = 10 ml   |
| K               | = Koreksi (mg)  |
| W n-1           | = Jumlah obat terdisolusi pada pengambilan sampling sebelumnya (mg) |
| TKW             | = Total koreksi (mg)  |
| TKW n-1         | = Total koreksi pada sampling sebelumnya (mg)                       |
| Q               | = Jumlah obat yang terdisolusi total (mg)                           |
| % W             | = Persen disolusi (%)   |

Persamaan regresi linear kurva kalibrasi  $y = 0,0557x + 0,0560$

Kandungan obat =  $\frac{\text{bobot patch}}{\text{bobot patch dalam formula}}$  x hasil penetapan kadar

$$\text{Kadar } (\mu\text{g/mL}) (X) = \frac{(A-0,0560)}{0,0557} \times \text{FP}$$

Jumlah obat yang terdisolusi (mg) (W) = X x volume medium disolusi

$$\text{Koreksi (K)} = \frac{\text{Volume sampling}}{\text{volume medium disolusi}} \times W_{n-1}$$

Total koreksi (TKW) = TKW n-1 + K

Jumlah obat yang terdisolusi total (mg) (Q) = W+TKW

$$\% \text{ dissolusi } (\% W) = \frac{W \text{ tot}}{\text{kandungan nifedipin}} \times 100\%$$

Contoh : replikasi 3 formula 5

Diketahui:

Bobot *patch* = 103 mg

Bobot *patch* dalam formula = 100 mg

Penetapan kadar = 19,02 mg

Volume medium = 0,5 L

Faktor pengenceran = 1 dan 2

Volume sampling = 10 mL

$$\text{Kandungan obat} = \frac{103}{100} \times 19,02 = 19,59 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} X_5 &= \frac{(0,163-0,0560)}{0,0557} \times 1 \\ &= 1,921 \text{ } \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} W_5 &= 1,921 \times 0,5 \\ &= 0,961 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} K_5 &= \frac{0,01}{0,5} \times 0,961 \\ &= 0,02 \end{aligned}$$

$$\text{TKW}_5 = 0,02$$

$$\begin{aligned} Q_5 &= 0,961 + 0,02 \\ &= 0,980 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% W_5 &= \frac{0,980}{19,59} \times 100\% \\ &= 5,00 \% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} X_{15} &= \frac{(0,254-0,0560)}{0,0557} \times 1 \\ &= 3,555 \text{ } \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} W_{15} &= 3,555 \times 0,5 \\ &= 1,777 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} K_{15} &= \frac{0,01}{0,5} \times 1,777 \\ &= 0,04 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{TKW}_{15} &= 0,02 + 0,04 \\ &= 0,05 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Q_{15} &= 1,777 + 0,05 \\ &= 1,832 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% W_{15} &= \frac{1,832}{19,59} \times 100\% \\ &= 9,35 \% \end{aligned}$$



$$X_{30} = \frac{(0,317-0,0560)}{0,0557} \times 1$$

$$= 4,686 \mu\text{g/mL}$$

$$W_{30} = 4,686 \times 0,5$$

$$= 2,343 \text{ mg}$$

$$K_{30} = \frac{0,01}{0,5} \times 2,343$$

$$= 0,05$$

$$\text{TKW}_{30} = 0,04 + 0,05$$

$$= 0,08$$

$$Q_{30} = 2,343 + 0,08$$

$$= 2,425 \text{ mg}$$

$$\% W_{30} = \frac{2,425}{19,59} \times 100\%$$

$$= 12,38 \%$$

$$X_{60} = \frac{(0,524-0,0560)}{0,0557} \times 1$$

$$= 8,402 \mu\text{g/mL}$$

$$W_{60} = 8,402 \times 0,5$$

$$= 4,201 \text{ mg}$$

$$K_{60} = \frac{0,01}{0,5} \times 4,201$$

$$= 0,08$$

$$\text{TKW}_{60} = 0,05 + 0,08$$

$$= 0,13$$

$$Q_{60} = 4,201 + 0,13$$

$$= 4,332 \text{ mg}$$

$$\% W_{60} = \frac{0,4332}{19,59} \times 100\%$$

$$= 22,11 \%$$

$$X_{90} = \frac{(0,705-0,0560)}{0,0557} \times 1$$

$$= 11,652 \mu\text{g/mL}$$

$$W_{90} = 11,652 \times 0,5$$

$$= 5,826 \text{ mg}$$

$$K_{90} = \frac{0,01}{0,5} \times 5,826$$

$$= 0,12$$

$$\text{TKW}_{90} = 0,08 + 0,12$$

$$= 0,20$$

$$Q_{90} = 5,826 + 0,20$$

$$= 6,026 \text{ mg}$$

$$\% W_{90} = \frac{6,026}{19,59} \times 100\%$$

$$= 30,76 \%$$

$$X_{120} = \frac{(0,836-0,0560)}{0,0557} \times 1$$

$$= 14,004 \mu\text{g/mL}$$

$$W_{120} = 14,004 \times 0,5$$

$$= 7,002 \text{ mg}$$

$$K_{120} = \frac{0,01}{0,5} \times 7,002$$

$$= 0,14$$

$$\text{TKW}_{120} = 0,12 + 0,14$$

$$= 0,26$$

$$Q_{120} = 7,002 + 0,26$$

$$= 7,258 \text{ mg}$$

$$\% W_{120} = \frac{7,258}{19,59} \times 100\%$$

$$= 37,05 \%$$

$$X_{180} = \frac{(0,577-0,0560)}{0,0557} \times 2$$

$$= 18,707 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$W_{180} = 18,707 \times 0,5$$

$$= 9,354 \text{ mg}$$

$$K_{180} = \frac{0,01}{0,5} \times 9,354$$

$$= 0,19$$

$$\text{TKW}_{180} = 0,14 + 0,19$$

$$= 0,33$$

$$Q_{180} = 9,354 + 0,33$$

$$= 9,681 \text{ mg}$$

$$\% W_{180} = \frac{9,681}{19,59} \times 100\%$$

$$= 49,42 \%$$

$$X_{240} = \frac{(0,693-0,0560)}{0,0557} \times 2$$

$$= 22,873 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$W_{240} = 22,873 \times 0,5$$

$$= 11,436 \text{ mg}$$

$$K_{240} = \frac{0,01}{0,5} \times 11,436$$

$$= 0,23$$

$$\text{TKW}_{240} = 0,19 + 0,23$$

$$= 0,42$$

$$Q_{240} = 11,436 + 0,42$$

$$= 11,852 \text{ mg}$$

$$\% W_{240} = \frac{11,852}{19,59} \times 100\%$$

$$= 60,50 \%$$

$$X_{300} = \frac{(0,755-0,0560)}{0,0557} \times 2$$

$$= 25,099 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$W_{300} = 25,099 \times 0,5$$

$$= 12,549 \text{ mg}$$

$$K_{300} = \frac{0,01}{0,5} \times 12,549$$

$$= 0,25$$

$$\text{TKW}_{300} = 0,23 + 0,25$$

$$= 0,48$$

$$Q_{300} = 12,549 + 0,48$$

$$= 13,029 \text{ mg}$$

$$\% W_{300} = \frac{13,029}{19,59} \times 100\%$$

$$= 66,51 \%$$

$$X_{360} = \frac{(0,827-0,0560)}{0,0557} \times 1$$

$$= 27,684 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$W_{360} = 27,684 \times 0,5$$

$$= 13,842 \text{ mg}$$

$$K_{360} = \frac{0,01}{0,5} \times 13,842$$

$$= 0,28$$

$$\text{TKW}_{360} = 0,25 + 0,28$$

$$= 0,53$$

$$Q_{360} = 13,842 + 0,53$$

$$= 14,370 \text{ mg}$$

$$\% W_{360} = \frac{14,370}{19,21} \times 100\%$$

$$= 73,35 \%$$

**Rata-rata disolusi**

| Waktu<br>(menit) | Rata-rata terdisolusi (%) |       |       |       |       |
|------------------|---------------------------|-------|-------|-------|-------|
|                  | F1                        | F2    | F3    | F4    | F5    |
| 5                | 8,98                      | 6,68  | 5,97  | 5,38  | 5,42  |
| 15               | 11,51                     | 9,41  | 7,74  | 7,26  | 8,55  |
| 30               | 15,75                     | 13,53 | 12,21 | 10,87 | 11,79 |
| 60               | 21,01                     | 19,60 | 19,85 | 17,33 | 19,00 |
| 90               | 28,10                     | 26,45 | 26,28 | 23,93 | 28,45 |
| 120              | 35,86                     | 37,27 | 36,18 | 34,31 | 37,59 |
| 180              | 47,00                     | 46,37 | 44,89 | 45,32 | 47,49 |
| 240              | 54,21                     | 53,19 | 54,21 | 56,14 | 57,78 |
| 300              | 57,99                     | 59,86 | 61,53 | 63,39 | 67,30 |
| 360              | 62,58                     | 63,59 | 69,00 | 72,29 | 73,91 |

**Simpangan baku disolusi**

| Waktu | Simpangan baku |      |      |      |      |
|-------|----------------|------|------|------|------|
|       | F1             | F2   | F3   | F4   | F5   |
| 5     | 1,56           | 1,44 | 1,04 | 0,62 | 0,50 |
| 15    | 1,36           | 1,11 | 0,87 | 1,41 | 1,05 |
| 30    | 1,37           | 1,23 | 3,79 | 0,69 | 0,80 |
| 60    | 1,04           | 1,25 | 2,56 | 2,19 | 3,20 |
| 90    | 1,33           | 1,15 | 2,32 | 2,54 | 2,90 |
| 120   | 1,92           | 1,05 | 1,96 | 1,61 | 1,23 |
| 180   | 3,15           | 1,77 | 0,87 | 3,03 | 3,82 |
| 240   | 1,24           | 2,16 | 0,79 | 1,61 | 3,54 |
| 300   | 1,11           | 2,02 | 1,67 | 0,66 | 1,40 |
| 360   | 2,43           | 1,68 | 2,27 | 3,59 | 1,80 |

**Rata-rata Q<sub>120</sub>**

| Replikasi | Q <sub>120</sub> (%) |       |       |       |       |
|-----------|----------------------|-------|-------|-------|-------|
|           | F1                   | F2    | F3    | F4    | F5    |
| 1         | 37,75                | 38,17 | 36,69 | 34,55 | 36,72 |
| 2         | 35,94                | 37,52 | 34,02 | 32,60 | 39,00 |
| 3         | 33,91                | 36,11 | 37,85 | 35,79 | 37,05 |
| Rata-rata | 35,86                | 37,27 | 36,18 | 34,31 | 37,59 |
| SD        | 1,92                 | 1,05  | 1,96  | 1,61  | 1,23  |

**Rata-rata Q<sub>360</sub>**

| Replikasi | Q <sub>360</sub> (%) |       |       |       |       |
|-----------|----------------------|-------|-------|-------|-------|
|           | F1                   | F2    | F3    | F4    | F5    |
| 1         | 61,56                | 65,52 | 66,44 | 76,42 | 72,45 |
| 2         | 65,36                | 62,82 | 70,75 | 70,43 | 75,92 |
| 3         | 60,83                | 62,44 | 69,81 | 70,02 | 73,35 |
| Rata-rata | 62,58                | 63,59 | 69,00 | 72,29 | 73,91 |
| SD        | 2,43                 | 1,68  | 2,27  | 3,59  | 1,80  |

**Rata-rata DE<sub>120</sub>**

| Replikasi | DE <sub>120</sub> (%) |       |       |       |       |
|-----------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|
|           | F1                    | F2    | F3    | F4    | F5    |
| 1         | 21,94                 | 20,39 | 18,11 | 17,05 | 20,26 |
| 2         | 21,80                 | 21,00 | 18,43 | 16,56 | 18,29 |
| 3         | 20,68                 | 18,93 | 22,04 | 19,60 | 21,46 |
| Rata-rata | 21,47                 | 20,11 | 19,52 | 17,74 | 20,00 |
| SD        | 0,69                  | 1,06  | 2,18  | 1,63  | 1,60  |


**Rata-rata DE<sub>360</sub>**

| Replikasi | DE <sub>360</sub> (%) |       |       |       |       |
|-----------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|
|           | F1                    | F2    | F3    | F4    | F5    |
| 1         | 42,55                 | 42,46 | 40,84 | 41,92 | 43,96 |
| 2         | 42,75                 | 41,79 | 41,79 | 41,49 | 44,45 |
| 3         | 40,38                 | 40,78 | 43,50 | 43,39 | 45,76 |
| Rata-rata | 41,90                 | 41,68 | 42,05 | 42,27 | 44,72 |
| SD        | 1,31                  | 0,85  | 1,35  | 1,00  | 0,93  |

## Lampiran 5. Sertificate of analysis nifedipin

| TESTS                     | RESULTS                                | LIMITS   |
|---------------------------|--|--|
| DISCRIPTION               | A Yellow Crystalline powder            | A yellow crystalline powder is affected by exposure to light.                            |
| SOLUBILITY                | Complies                               | Practically insoluble in water, freely soluble in acetone, sparingly soluble in ethanol. |
| IDENTIFICATION            | Complies A, B & C test                 | To comply the tests  |
| MELTING RANGE             | 172° TO 173° C                         | 171° -175° C.  |
| LOSS ON DRYING AT 105°C.  | 0.19%                                  | Not more than 0.5%   |
| RESIDUL ON IGNITION       | 0.045%                                 | Not more than 0.1%   |
| HEAVY METALS              | Within limit                           | Not more than 0.001%   |
| CHLORIDE                  | Within limit                           | Not more than 0.02%  |
| SULPHATE                  | Within limit                           | Not more than 0.05%  |
| PERCHLORIC ACID TITRATION | 0.05ML OF 0.1N Perchloric Acid per gm. | Not more than 0.12ML of 0.1N Perchloric Acid per gm.                                     |

..2/-



PT. Laksanawan Lestari



# dy-mach pharma

Phone : 0091-22-2683 3227  
0091-22-6570 2850  
Fax : 0091-22-2682 4225  
E-mail : dymach@vsnl.com

### Manufacturers of Bulk Drugs and Drug Intermediate

Office : B-12, Anand Sagar, Old Nagardas Road, Andheri (East), Mumbai - 400 069. INDIA  
Factory : C-1 / 2343 - 46, 111rd Phase, G.I.D.C., VAPI, Dist. VALSAD. (GUJARAT). INDIA

Ref. ORDER NO.20111212 / 12.12.2011

Date: 22.12.2011

### CERTIFICATE OF ANALYSIS

PRODUCT : NIFEDIPINE USP  
BATCH NO. : DM/11/NID-432/11  
ANALYSIS AS PER : USP

MFG.DT.: NOVEMBER 2011  
EXP.DT.: OCTOBER 2016