

**PENGARUH SISTEM NANOKOMPOSIT NA-MONTMORILLONIT
TERPILAR KITOSAN BOBOT MOLEKUL SEDANG TERHADAP
FOTOSTABILITAS NIFEDIPIN**



oleh :

Mohammad U'um Zulmi

19133851 A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

**PENGARUH SISTEM NANOKOMPOSIT NA-MONTMORILLONIT
TERPILAR KITOSAN BOBOT MOLEKUL SEDANG TERHADAP
FOTOSTABILITAS NIFEDIPIN**

SKRIPSI



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

Oleh:

Mohammad U'um Zulmi

19133851 A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

HALAMAN PENGESAHAN

Berjudul

PENGARUH SISTEM NANOKOMPOSIT NA-MONTMORILLONIT TERPILAR KITOSAN BOBOT MOLEKUL SEDANG TERHADAP FOTOSTABILITAS NIFEDIPIN

Oleh

**Mohammad U'um Zulmi
19133851 A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada Tanggal : 13 Juni 2017

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dr. R.A. Oetari, SU., MM., MSc., Apt.

Pembimbing Utama,

Iswandi, S.Si., M.Pharm., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Siti Aisiyah, S.Farm., M.Sc., Apt.

Penguji :

1. M. Dzakwan, M. Si., Apt.

1.

2. Anita Nilawati, S.Farm., M.Farm., Apt.

2.

3. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.3.

.....

4. Iswandi, S.Si., M.Farm., Apt.

4.

PERSEMBAHAN

Kesuksesan selalu disertai dengan kegagalan.

Sukses bukanlah sebuah akhir dan Kegagalan bukanlah sebuah awal.

*Untuk mendapatkan kesuksesan, Keberanianmu harus
lebih besar daripada Ketakutanmu.*

*Sukses tidak diukur menggunakan Kekayaan, sukses adalah sebuah
pencapaian yang kita inginkan.*

*Lakukan apapun yang kamu sukai, jadilah konsisten, dan sukses akan datang dengan
sendirinya.*

“Think big, and act now!!!”

*Jangan takut melangkah, karena jarak 1000 km dimulai dari satu langkah. Sebuah tindakan
adalah dasar dari sebuah kesuksesan.*

Kupersembahkan Skripsi ini untuk :

- ♥ *Allah SWT. Terima Kasih Ya Allah, telah beri hamba kesehatan dan ridho-Nya untuk menyelesaikan kuliah dengan ditutup karya skripsi ini.*
- ♥ *My beloved family tercinta yang senantiasa mendidik, memberikan dorongan materi, doa, perhatian serta kasih sayangnya yang tiada tara hingga anakmu ini bisa lulus.*
- ♥ *Dosen pembimbingku. Terima kasih sudah membimbing dan meluangkan waktu untuk membagikan ilmunya.*
- ♥ *Spesial thanks my wife(N.W.N.R) yang telah banyak membantu dan memberikan semangat dan motivasinya.*
- ♥ *Agama, Bangsa dan Negara ku Indonesia.*

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka. Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 13 Juni 2017



Mohammad U'um Zulmi

KATA PENGANTAR

Assalammu'alaikum Wr.Wb

Puji syukur kehadirat Allah SWT, karena atas segala rahmat dan hidayahNya, Penulis dapat menyelesaikan Skripsi guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Alhamdulillahirobbil'alamin, akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“PENGARUH SISTEM NANOKOMPOSIT NAMONTMORILLONIT TERPILAR KITOSAN BOBOT MOLEKUL SEDANG TERHADAP FOTOSTABILITAS NIFEDIPIN”** diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi ilmu pengetahuan dalam bidang teknologi farmasi.

Penyusunan Skripsi ini tidak bisa lepas dari bantuan banyak pihak baik secara langsung maupun tidak langsung, oleh karena itu Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan anugerah, nikmat serta petunjuk disetiap langkah hidupku.
2. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Vivin Nopiyanti, M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan ilmu, masukan, pengarahan dan bimbingan selama penyusunan Skripsi ini.

5. Ismi Rahmawati, M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan ilmu, masukan, pengarahan dan bimbingan selama penyusunan Skripsi ini.
6. Fransiska Leviana, M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan masukan untuk Skripsi ini.
7. Dr. Ana Indrayati, M.Si. selaku Dosen Penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan masukan untuk Skripsi ini.
8. Segenap dosen, instruktur laboratorium yang banyak memberikan bantuan dan kerjasama selama penyusunan penelitian Skripsi ini.
9. B2P2TOOT yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada penulis untuk memperoleh tanaman Kulit kayu manis dan Sereh yang berguna untuk penelitian Skripsi ini.
10. Orang tuaku (Abdul.amik&Jamilah) tercinta, adikku, semua saudara dan teman yang telah membantu, mendukung, dan memberi semangat serta doa.

Tak ada gading yang tak retak, begitu pula dengan penyusunan Skripsi ini. Penulis menyadari banyak kekurangan dan masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu Penulis mengharap segala saran dan kritik dari pembaca untuk menyempurnakan Skripsi ini. Semoga Skripsi ini bisa berguna bagi siapa saja yang membacanya.

Wallaikumsalam Wr.Wb

Surakarta, 13 Juni 2017

Mohammad U'um Zulmi

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
INTISARI	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Kegunaan Penelitian	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	 5
A. Nifedipin	5
B. Degradasi Obat	8
C. Sistem Nanokomposit	11
D. Montmorillonit.....	12
E. Kinetika Orde Reaksi.....	14
1. Tetapan laju reaksi	15
2. Reaksi orde nol.....	16
3. Reaksi orde kesatu.....	17
4. Reaksi orde kedua	19
5. Waktu paruh	20
a. Waktu paruh reaksi orde kesatu	21

b. Waktu paruh reaksi orde nol	21
F. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT).....	21
G. Landasan Teori	23
H. Hipotesis	24
 BAB III METODE PENELITIAN	25
A. Populasi dan Sampel	25
B. Variabel Penelitian.....	25
1. Identifikasi variable utama.....	25
2. Klasifikasi variable utama	25
3. Definisi operasional variable utama	26
C. Alat dan Bahan	27
1. Alat	27
2. Bahan	27
D. Jalannya Penelitian	27
1. Kondisi analisis KCKT.....	27
2. Pembuatan larutan induk	27
3. Sistem kesesuaian nifedipin.....	28
4. Pembuatan kurva kalibrasi.....	28
5. Pengujian fotostabilitas nifedipin	29
6. Analisa cuplikan sampel	29
E. Analisis Data.....	29
1. Penentuan kinetika dan orde reaksi nifedipin dan degradan... 29	
2. Analisis data statistik.....	30
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	31
A. Skrining degradasi nifedipin	31
1. Spektrofotometri IR	31
2. Kromatografi lapis tipis.....	33
B. Uji kesesuaian nifedipin menggunakan HPLC.....	34

C. Kurva kalibrasi nifedipin.....	35
D. Hasil uji stabilitas nifedipin	35
E. Kinetika dan orde reaksi nifedipin	37
1. Orde nol.....	38
2. Orde satu	40
3. Orde dua	42
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	44
A. Kesimpulan	44
B. Saran.....	45
 DAFTAR PUSTAKA	46
 LAMPIRAN.....	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Struktur nifedipin	5
2. Degradasi nifedipin	6
3. Struktur nifedipin, dehidronifedipin, analog nitroso dari dehidronifedipin	7
4. Struktur montmorillonit.....	13
5. Grafik reaksi orde nol.....	17
6. Grafik dengan fitting kinetika orde satu hubungan antara waktu dan logaritma jumlah obat sisa	19
7. Aluran $1/[A]$ terhadap waktu untuk reaksi orde kedua	20
8. Spektra degradan nifedipin (A) dan nifedipin murni (B)	32
9. Hasil KLT nifedipin (A), paparan sinar matahari selama 15 menit (B) dan paparan sinar matahari selama 2 hari (C).	33
10. Grafik hubungan antara waktu dan jumlah nifedipin dengan paparan sinar UV 254 nm nifedipin, nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit/kitosan 2%, 3%, 4%	36
11. Plot kinetika orde nol antara waktu pemaparan vs jumlah nifedipin sisa ...	38
12. Plot kinetika orde satu antara waktu pemaparan vs $\ln (\%)$ nifedipin..... ..	40
13. Plot kinetika orde dua antara $1/\text{waktu}$ dan $1/\% \text{nifedipin}$	42

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Uji kesesuaian nifedipin.....	28
Tabel 2. Hasil uji kekesuaian sistem nifedipin dengan metode KCKT	34
Tabel 3. Parameter goodness of fit dari model kinetika degradasi nifedipin, NSNN/kit 2%, NSNN/Kit 3%, dan NSNN/Kit 4%	39
Tabel 4. $T_{1/2}$ dan t_{90} nifedipin dan nifedipin sistem nanokomposit orde satu ..	41
Tabel 5. $T_{1/2}$ dan t_{90} nifedipin dan nifedipin sistem nanokomposit orde dua ...	43

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema jalannya penelitian	49
Lampiran 2. COA Nifedipin	51
Lampiran 3. Nifedipin	52
Lampiran 4. Nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang	53
Lampiran 5. Fase gerak (Metanol, Acetonitril, Aquabidest)	54
Lampiran 6. Alat HPLC	55
Lampiran 7. Spektrofotometri IR	56
Lampiran 8. Alat preparasi sampel	57
Lampiran 9. Data uji kesesuaian sistem nifedipin	58
Lampiran 10. Kromatogram uji kesesuaian sistem	59
Lampiran 11. Data kurva kalibrasi	61
Lampiran 12. Hasil uji statistik kurva kalibrasi	62
Lampiran 13. Kromatogram data kurva kalibrasi	64
Lampiran 14. Data analisis nifedipin pemaparan sinar UV menggunakan HPLC	67
Lampiran 15. Kromatogram nifedipin pemaparan sinar uv 254nm	68
Lampiran 16. Data analisis nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit / kitosan 2% pemaparan sinar UV	70
Lampiran 17. Kromatogram NSNN/Kit 2% pemaparan sinar uv 254nm	71
Lampiran 18. Data analisis nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit / kitosan 3% pemaparan sinar UV	74
Lampiran 19. Kromatogram NSNN/Kit 3% paparan sinar uv 254nm	75
Lampiran 20. Data analisis nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit / kitosan 4% pemaparan sinar UV	78
Lampiran 21. Kromatogram NSNN/Kit 4% pemaparan sinar uv 254nm	79
Lampiran 22. Data orde nol	82
Lampiran 23. Hasil analisis godness of fit dan Least square analisis orde nol...	84
Lampiran 24. Data orde satu	85

Lampiran 25. Data $t_{1/2}$ dan t_{90} orde satu	87
Lampiran 26. Hasil analisis goodness of fit dan Least square analisis orde satu..	88
Lampiran 27. Data orde dua.....	89
Lampiran 28. $T_{1/2}$ dan t_{90} orde dua.....	91
Lampiran 29. Hasil analisis goodness of fit dan Least square analisis orde dua ..	92
Lampiran 30. Hasil analisis statistik orde dua	93

INTISARI

ZULMI, M.U., 2017, PENGARUH SISTEM NANOKOMPOSIT NA-MONTMORILLONIT TERPILAR KITOSAN BOBOT MOLEKUL SEDANG TERHADAP FOTOSTABILITAS NIFEDIPIN, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Nifedipin mudah terdegradasi ketika terpapar oleh sinar ultraviolet (uv) menjadi derivat nitrosofenilpiridin dan nitrofenilpiridin. Sistem nanokomposit Na-montmorillonit (Na-MMT) terpilat kitosan bobot molekul sedang merupakan sistem nano enkapsulasi nifedipin dalam basal spacing Na-MMT. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh interkalasi kitosan terhadap sistem Na-montmorillonit terpilat kitosan bobot molekul sedang terhadap kinetika fotostabilitas nifedipin.

Nifedipin, nanokomposit Na-montmorillonit dengan variasi interkalasi kitosan 2%, 3%, dan 4%, dipaparkan pada sinar uv pada 254 nm. Setiap interval waktu tertentu sampel diambil dan dianalisa secara kromatografi cair kinerja tinggi. Penentuan kinetika degradasi menggunakan grafik model orde nol, orde satu, orde dua, dan berdasarkan nilai *koefisien determinasi* (R^2) dan *root mean square error* (RMSE). Hasil dibandingkan secara statistik dengan uji ANOVA menggunakan taraf kepercayaan 95%.

Sistem nanokomposit meningkatkan fotostabilitas nifedipin. Degradasi nifedipin sebesar 40%, nifedipin sistem nanokomposit 15-30%. Nifedipin memiliki kinetika orde satu, nilai R^2 0,974 dan RMSE 1,079. Nifedipin sistem nanokomposit kinetika orde dua, nilai R^2 0,961 dan RMSE 0,057. Sistem nanokomposit merubah kinetika orde reaksi nifedipin.

Kata kunci : Nifedipin, Sistem nanokomposit, Kinetika dan orde reaksi, Fotostabilitas.

ABSTRACT

ZULMI, M.U., 2017, THE INFLUENCE OF NANOCOMPOSITE NA-MONTMORILLONITE SEPARATED MOLECULAR WEIGHT SYSTEMS LOOKS ON PHOTOSTABILITY NIFEDIPIN, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSIT, SURAKARTA.

Nifedipine is easily degraded when exposed to ultraviolet (uv) rays into nitrophenylpyridine and nitrophenylpyridine derivatives. The nanocomposite of nifedipine in a medium molecular weight chitosan intercalated Na-montmorillonite (Nif-MMWC-Na-MMT) system is a nifedipine nano-encapsulation system in the basal spacing of Na-MMT. The objective of this research was to determine the effect of chitosan concentration in the nanocomposite of Nif-MMWC-Na-MMT system on nifedipine photo-stability kinetics.

Nifedipine and nanocomposites of Nif-MMWC-Na-MMT with chitosan variation of 2%, 3%, and 4%, respectively, exposed to uv rays at 254 nm. Each time interval of a sample was withdrawn during 2 hours and analyzed by a high performance liquid chromatography. The determination of degradation kinetics using a fitting model of zero order, first order, and second order model it was depended on the goodness of fit i.e. coefficient of determination and root mean square error. Results were compared statistically with ANOVA using 95% confidence level.

The nanocomposite system successfully enhanced the nifedipine photo-stability. Nifedipine lost 40% of its concentration mean while nanocomposite systems degraded 15-30% of nifedipine during the exposure. Nifedipine followed the first-order kinetics, although nanocomposite systems followed the second-order kinetics. The nanocomposite system altered a kinetics order on the nifedipine degradation.

Keywords: Nifedipine, Nanocomposite System, Kinetics and reaction order, Photo-stability.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang masalah

Nifedipin (1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridin asam dikarboksilat dimetil ester) adalah penghambat kanal kalsium yang telah banyak digunakan untuk manajemen hipertensi, angina dan infark miokard. Nifedipin memiliki bioavailabilitas yang sangat rendah dan tidak stabil terhadap cahaya (Monika *et al.* 2015). Degradasi nifedipin melalui rute fotodegradasi dehidrogenasi dari obat nifedipin (Yoshioka & Stella 2002). Produk degradasi nifedipin telah dilaporkan tidak memiliki aktivitas farmakologis, sensitifitas cahaya dan kelarutan dalam air sangat rendah (Grundy *et al.* 1994). Nifedipin sangat sensitif terhadap oksidasi kimia yang tergantung pada sumber penyinaran. Degradasi nifedipin lebih cepat di bawah sinar matahari normal dari pada di bawah paparan bola lampu, masing-masing menghasilkan nitrofenilpiridin dan nitrosofenilpiridin sebagai produk (Thoma & Klimek 1991). Nifedipin langsung terurai menjadi turunan nitrosofenilpiridin oleh cahaya biasa dan cahaya buatan pada panjang gelombang tertentu. Cahaya ultraviolet sangat berpengaruh dalam pembentukan turunan nitrofenilpiridin (DepKes 2014).

Stabilitas nifedipin dapat ditingkatkan dengan metode diantaranya sistem penghantaran nanopartikulat (Dai *et al.* 2008), sistem monolaurin matriks padat dan larutan misel (Gambhire *et al.* 2012; Sapino *et al.* 2013), lapisan film (Bechard *et al.* 1992), kompleksasi obat dengan siklodekstrin (Bayomi *et al.* 2002), modifikasi permukaan mikrokristal obat menggunakan nanopartikel titanium dioksida (Li *et al.* 2006) dan kompleksasi lemah resin kationik-exchange (Shende & Markandeywar 2010).

Polimer komposit dibuat dengan memadukan dua material yang berbeda untuk meningkatkan sifat mekanik dari material tersebut. Rekayasa material dapat dibuat dalam ukuran berskala nano. Penelitian menyebutkan bahwa pembuatan komposit dengan filler ukuran nano dapat meningkatkan properties dari material

nanokomposit. Satu atau beberapa rantai polimer disisipkan diantara lapisan silikat maka akan terbentuk struktur interkelasi (Pethrick *et al.* 2009). Desain nanosistem mampu menghantarkan obat ke tempat yang tepat, pada waktu yang tepat dan pada dosis yang tepat. Sistem penghantaran nanopartikel memiliki potensi untuk meningkatkan stabilitas obat, meningkatkan durasi efek terapi dan mencegah atau menurunkan degradasi obat. Nanopartikel terdiri dari polimer sintetik biodegradable, biopolimer alami, lipid dan polisakarida telah dikembangkan dan diuji selama beberapa dekade terakhir. Ide menggunakan nanopartikel terbuat dari polimer biodegradable alami untuk pemberian obat telah menimbulkan minat yang besar, diantaranya kitosan. Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Li *et al.* (2008) menunjukkan bahwa nanokapsul kitosan dapat meningkatkan fotostabilitas nifedipin, karena lapisan polimer bertindak sebagai filter pelindung obat dari cahaya yang merusak. Formulasi mampu memberikan perlindungan terhadap cahaya ketika dibandingkan dengan nifedipin yang padat (Li *et al.* 2008).

Montmorillonit terdiri dari lapisan berukuran besar yang tidak larut dan kation-kation yang terikat lemah pada ruang antar lapisnya. Montmorillonit memiliki tiga sifat yaitu kemampuan mengembang, pertukaran kation/anion dan interkalasi. Montmorillonit memiliki ukuran pori rata-rata (nanoporous) sekitar 15 Å (1.5nm) yang disebut jarak basal (Ainurofiq *et al.* 2010). Montmorillonit alam dan pilarisasi dari montmorillonit dengan berbagai berat molekul kitosan (kecil, menengah, dan tinggi) bisa melepaskan obat secara perlahan dari bentuk sediaan menggunakan obat yang sukar larut (Ainurofiq *et al.* 2010).

Kitosan, biodegradable dan tidak beracun dalam penghantaran obat peroral dan bersifat polielektrolitik. Penambahan kitosan tidak hanya dapat memberikan permukaan positif nanopartikel, tetapi juga memperpanjang waktu kontak bahan aktif dengan epitel dan meningkatkan penyerapan melalui jalur transport para-sel yang kuat. Kitosan dapat dengan mudah berinteraksi dengan zat organik seperti protein. Kitosan tidak larut dalam air, pelarut-pelarut organik, dengan adanya

sejumlah asam, maka dapat larut dalam air-metanol, air-etanol, air-aseton, dan campuran lainnya (Szymanska & Winnicka 2015).

Nifedipin memiliki permasalahan yaitu tidak tahan terhadap suatu cahaya yang akan menyebabkan terjadi degradasi, sehingga fotostabilitasnya dapat ditingkatkan dengan nanokomposit Na-montmorillonit terpillar kitosan dan perlu diketahui kinetika degradasi nifedipin dalam sistem tersebut. Nanokomposit antara nifedipin kedalam Na-montmorillonit terpillar kitosan bobot molekul telah dilakukan oleh Ainurofiq & Choiri (2016), sistem tersebut mampu menunjukkan pelepasan obat secara terkontrol yang tergantung dari kekuatan ion dari polimer yang ditambahkan (Ainurofiq & Choiri 2016). Berdasarkan uraian tersebut perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh sistem nanokomposit na-mountmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang terhadap fotostabilitas nifedipin.

B. Perumusan masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, dapat dirumuskan masalah yaitu :

1. Apakah sistem Na-montmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang dapat meningkatkan fotostabilitas nifedipin?
2. Bagaimana kinetika dan reaksi degradasi dari nifedipin dalam sistem nanokomposit Na-montmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang?

C. Tujuan penelitian

Tujuan dari penelitian ini antara lain :

1. Untuk mengetahui apakah sistem nanokomposit Na-monmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang dapat meningkatkan fotostabilitas nifedipin.
2. Untuk mengetahui bagaimana kinetika dan reaksi degradasi dari nifedipin dalam sistem nanokomposit Na-monmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang.

D. Kegunaan penelitian

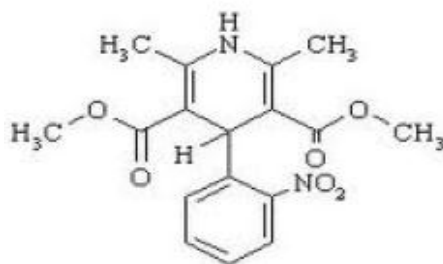
1. Untuk mengurangi peruraian nifedipin dengan dibuat sediaan dalam sistem nanokomposit na-mountmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang.
2. Untuk mengetahui analisis yang tepat dari nifedipin yang terurai dengan KCKT.
3. Untuk meningkatkan mutu dan kualitas dari sediaan nifedipin yang akan digunakan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Nifedipin

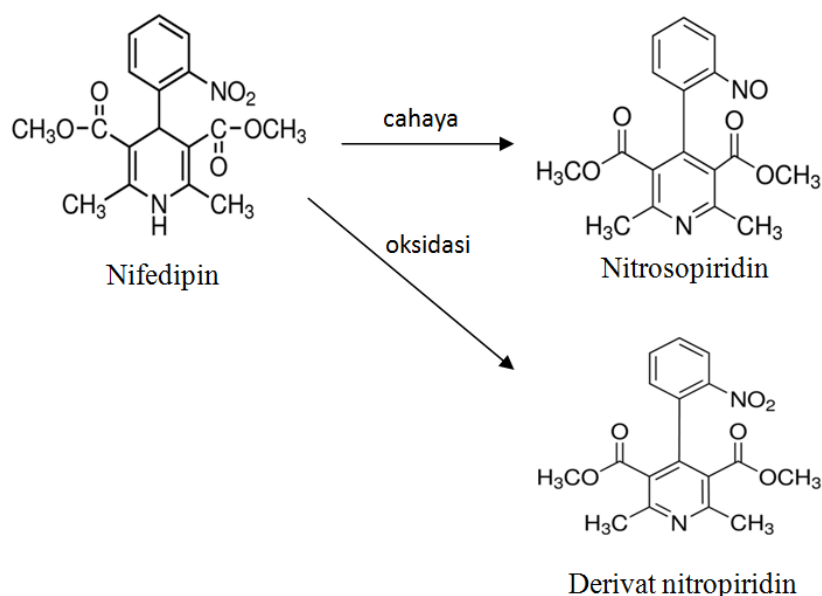
Nifedipin merupakan obat golongan *calcium channel blockers* (CCB) yang bekerja dengan menurunkan *influks ion kalsium* ke dalam *sel miokard*, sel-sel dalam sistem konduksi jantung, dan sel-sel otot polos pembuluh darah. Efek ini akan menurunkan kontraktilitas jantung, menekan pembentukan dan *propagasi impuls elektrik* dalam jantung dan memacu aktivitas vasodilatasi, interferensi dengan konstiksi otot polos pembuluh darah. Kalsium dihidropiridin-*channel blockers* (seperti nifedipin) yang bekerja pada saluran *L-type channels* yang lebih sering digunakan sebagai antiaritmia, anti-angina, dan antihipertensi (Sweetman 2009).



BM 346,33
Gambar 1. Struktur Nifedipin (DepKes 2014)

Nifedipin (1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrophenyl)-3,5-piridin asam dikarboksilat dimetil ester) merupakan serbuk berwarna kuning. Nifedipin praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam aseton (1 : 10) (DepKes 2014). Nifedipin mudah larut dalam metilen klorida (160 g/l), kloroform (140 g/l) pada suhu 20°C. Nifedipin larut dalam etil asetat (50 g/l), sedikit larut dalam metanol (26 g/l) dan praktis tidak larut dalam air pada suhu 20° C. Nifedipin memiliki waktu paruh 2-4 jam, dosis yang biasa diberikan sebanyak 10-30 mg dan terabsorpsi baik di lambung (Ali 1989).

Nifedipin menghasilkan dua produk degradasi jika terpapar cahaya, suhu tinggi dan adanya oksidator.



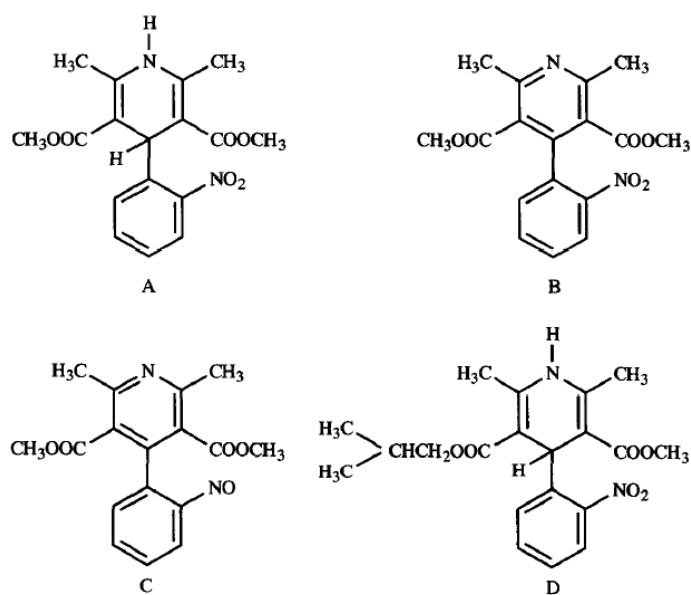
Gambar 2. Degradasi nifedipin (Ali 1989)

Nifedipin ketika terkena sinar matahari atau panjang gelombang tertentu dari cahaya buatan, akan dikonversi menjadi derivat nitrosofenilpiridin, sementara paparan sinar ultraviolet menyebabkan pembentukan turunan nitrofenilpiridin (DepKes 2014). Penelitian Monika *et al.* (2015) menyebutkan, nifedipin lebih cepat terdegradasi di bawah sinar matahari normal dari pada di bawah paparan bola lampu, menghasilkan nitrofenilpiridin dan nitrosofenilpiridin sebagai produk. Sinar ultraviolet dan sinar tampak berpengaruh terhadap nifedipin dalam larutan menjadi senyawa nitrosofenilpiridin. Nifedipin dalam plat TLC sebagian diubah menjadi produk nitroso dalam waktu lima hingga tiga puluh menit ketika disinari cahaya tampak, sinar UV 254 nm dan 366 nm. Nitrosofenilpiridin tidak dideteksi setelah 5 jam ketika disinari cahaya tampak, sinar UV 254 nm dan 366 nm (Latosinska 2012).

Paparan masuk dari cahaya matahari akan mengubah spektrum UV-VIS dengan cepat. Kondisi konstan degradasi nifedipin merupakan reaksi orde pertama dari jenis non-radikal dengan efisiensi kuantum dari $Q = 0,42$. Nifedipin

dipengaruhi cahaya dengan panjang gelombang dibawah 450 nm. Fotostabilitas dari senyawa yang mirip dengan gugus nitrofenilpiridin lebih baik dibandingkan dengan nifedipin (Thoma & Klimek 1985). Pengaruh cahaya sangat tinggi terhadap kecepatan dekomposisi nifedipin dalam larutan, sehingga pengerjaan pembuatan nifedipin tidak boleh terpapar sumber cahaya apapun. fotostabilitas nifedipin dipengaruhi oleh beberapa parameter seperti panjang gelombang, intensitas paparan cahaya, konsentrasi larutan, pelarut dan kualitas botol. Suhu, pH antara 2-12 dan kekuatan ionik tidak memiliki pengaruh pada stabilitas nifedipin (Ali 1989).

Nifedipin cepat dimetabolisme dengan mekanisme oksidatif menjadi dehidronifedipin, selanjutnya di metabolisme menjadi senyawa yang lebih polar yang memiliki sedikit atau tidak memiliki aktivitas farmakologi (Latosinska 2012). Matsuda *et al.* (1986) melaporkan bahwa nifedipin mengalami empat produk degradasi setelah terpapar sumber cahaya lampu dan uap merkuri, tiga (termasuk dehidronifedipin) diproduksi dalam jumlah kecil dan senyawa keempat yaitu analog nitroso dari dehidronifedipin, diidentifikasi sebagai produk utama fotodekomposisi (Grundy 1994).



Gambar 3. Struktur dari (A) nifedipin, (B) dehidronifedipin, (C) analog nitroso dari dehidronifedipin, (D) nisoldipin. (Grundy 1994)

Penelitian mengenai produk dari proses fotodekomposisi nifedipin, nitrosonifedipin [2,6-dimetil-4-(2-nitrosofenil)-3,5-piridin-asam dikarboksilat dimetilester] tidak memiliki aktivitas farmakologis (Grundy *et al.* 1994).

Produk degradasi nifedipin belum diketahui secara pasti apakah memberikan efek beracun. Sifat terapeutik nifedipin yang hilang karena fotodegradasi dan efek racun dari penggunaan fotodegradasi nifedipin. Nitrosonifedipin ditemukan memiliki kemampuan sebagai pelindung. Nitrosonifedipin terakumulasi dalam membran dan secara bertahap diubah menjadi radikal nitrosonifedipin yang lebih ampuh mengikat spesies oksigen reaktif dari *Trolox C*. *Pre-treatment* dengan nitrosonifedipin dapat memulihkan secara signifikan kerusakan *sel tumor necrosis factor alpha* pada tingkat yang sama seperti *Trolox-C*. Nitrosonifedipin dianggap sebagai calon kelas baru obat antioksidan yang mampu melindungi sel terhadap keadaan dimana tingkat *oksigen reactive intermediate* melebihi pertahanan antioksidan endogen (Latosinska 2012).

B. Degradasi Obat

Degradasi obat adalah suatu reaksi perubahan kimia atau peruraian suatu senyawa atau molekul menjadi senyawa atau molekul yang lebih sederhana. Zat obat rentan terhadap degradasi kimia dalam berbagai kondisi karena kerapuhan struktur molekulnya. Zat obat lainnya mengalami perubahan degradasi fisik sehingga menyebabkan berbagai perubahan keadaan fisik. Degradasi kimia dan degradasi fisik zat obat dapat mengubah efek farmakologis sehingga merubah keberhasilan terapi maupun toksikologi. Obat yang digunakan untuk terapi berdasarkan kemanjuran dan keamanan penggunaan, sehingga obat harus stabil untuk mempertahankan kualitas sampai waktu pemakaian atau sampai batas tanggal kadaluarsa (Yoshioka & Stella 2002).

Zat obat yang dipakai sebagai obat-obatan memiliki struktur molekul yang beragam dan oleh karena itu rentan terhadap banyak variabel jalur degradasi. Jalur

degradasi secara umum yaitu dekomposisi kimiawi, dekomposisi fisika dan kontaminasi mikrobial (Connors *et al.*1986).

Dekomposisi fisika yaitu pembentukan polimorfi dan hidrat seperti ampicilin anhidrat mempunyai kelarutan yang lebih besar dari pada bentuk hidrat. Hilangnya *uniformitas* (sublimasi, adsorpsi) seperti nitrogliserin dapat menguap, dalam tablet kadar dapat berkurang, karbon aktif dapat mengadsorpsi racun, hilangnya estetika seperti wadah luntur, sobek dan pecah (Connors *et al.*1986).

Kontaminasi mikrobial, obat-obat harus bebas dari mikroba hidup yaitu obat-obat injeksi, obat mata, hidung, telinga, produk kosmetika dan alat bedah (Connors *et al.* 1986). Dehidrasi adalah disebabkan karena keluarnya air dari struktur molekul (Connors *et al.*1986). Hidrasi disebabkan karena adanya air (Connors *et al.*1986).

Dekarboksilasi disebabkan karena hilangnya gugus karboksilat (Connors *et al.*1986). Pirolisis adalah kerusakan yang disebabkan karena adanya panas (Connors *et al.*1986). Hidrolisis adalah salah satu reaksi degradasi kimia paling umum yang terjadi dalam berbagai range pH. Hidrolisis adalah suatu proses kimia yang menyebabkan dekomposisi senyawa kimia karena bereaksi dengan air (Blessy M *et al.* 2013).

Oksidasi merupakan peristiwa penggabungan suatu zat dengan oksigen atau peristiwa naik dan bertambahnya bilangan oksidasi suatu unsur (Connors *et al.*1986). Fotodegradasi bahan aktif obat didefinisikan sebagai respon dari obat atau produk obat dari paparan sinar matahari, UV, dan cahaya tampak baik dalam bentuk padat, semipadat dan cair yang menyebabkan perubahan fisik atau kimia. Fotodegradasi (fotolisis) merupakan respon obat terhadap penyerapan cahaya dan eksitasinya. Reaksi melalui pembentukan radikal bebas atau reaksi fotosensitasi melalui transfer energi antar molekul. Reaksi ini melibatkan reaksi primer (fotokimia) dan reaksi sekunder (kimia) yang memberikan produk akhir (Ahmad *et al.* 2016).

Jalur degradasi obat dapat terjadi dalam berbagai mekanisme, berbagai efek samping yang dapat terjadi dari hasil degradasi obat, antara lain: Obat menjadi lebih toksik. Obat yang hilang dan uraian obat hasil degradasi penting ditentukan seberapa banyak. Toksisitas uraian obat misalnya uraian dari tetrasiklin adalah epianhydrotetracycline, diketahui menyebabkan gangguan pada tubulus renalis di mana zat tersebut yang biasanya diserap ke dalam aliran darah oleh ginjal justru dilepaskan ke dalam urin. Intermediet reaktif yang terbentuk diketahui atau diduga menjadi racun. Penisilin diatur ulang dalam kondisi pH asam untuk asam penicillenic, yang diduga berkontribusi pada alergenitas penisilin (Yoshioka & Stella 2002).

Degradasi obat dapat membuat estetika produk tidak dapat diterima. Produk diduga akan tercemar jika terjadi perubahan signifikan, misalnya memiliki warna atau bau berubah dalam kurun waktu tertentu. Epinephrine dioksidasi menjadi adrenochrome, sangat berwarna merah. Produk epinephrine terjadi perubahan signifikan menjadi berwarna sedikit merah muda, menunjukkan produk sudah tercemar. Degradasi obat yang menghasilkan bau tidak dapat diterima karena dimaksudkan pemberian obat melalui semprotan hidung (Yoshioka & Stella 2002).

Obat dapat distabilkan dalam formulasi, formulator harus menunjukkan bahwa obat ini juga stabil di bawah kondisi pH saluran gastrointestinal, jika obat dimaksudkan untuk penggunaan oral. Zat obat yang cukup stabil pada pH netral, nilai degradasi di usus kecil (mengabaikan degradasi enzimatis), tetapi tidak dapat stabil pada nilai pH di lambung. Contoh obat yang sangat tidak stabil asam yaitu penisilin, eritromisin dan beberapa analognya, dan 2,3'-dideoxypurine nucleoside anti AIDS memiliki nilai stabilitas pH 1-2 pada suhu 37°C, penting dalam mendesain sediaan obat untuk zat yang sangat tidak stabil dalam asam (Yoshioka & Stella 2002).

Aktifitas tidak ada. Hilangnya aktifitas obat merupakan salah satu efek samping dari degradasi yang terjadi pada obat. Kerugian dari hilangnya potensi

produk merupakan hal penting untuk diketahui karena produk apapun yang mengandung kurang dari 90% dari ketentuan label obat dianggap memiliki kualitas yang tidak dapat diterima (Carstensen & Rhodes 2000).

Bioavailabilitas dan bioekivalensi produk obat adalah subjek penting berhubungan dengan kualitas produk obat. Tingkat atau banyaknya absorpsi merupakan karakterisasi perubahan produk dalam penyimpanan, maka kestabilan memiliki masalah. Data uji disolusi apabila secara khusus menunjukkan perubahan yang signifikan dalam kurun waktu tertentu, terdapat kekhawatiran modifikasi klinis yang relevan dari bioavailabilitas atau bioekivalensi. Kasus pengerasan dari permukaan tablet atau terbentuknya lapisan tipis dengan kapsul keras gelatin dapat menimbulkan suatu masalah. Disolusi dimasukkan (atau test pelepasan lainnya) dalam evaluasi stabilitas produk farmasi (Carstensen & Rhodes 2000). Kadar keseragaman hilang, suspensi adalah sistem penghantaran obat yang paling mungkin hilangnya kadar keseragaman dalam kurun waktu tertentu (Carstensen & Rhodes 2000).

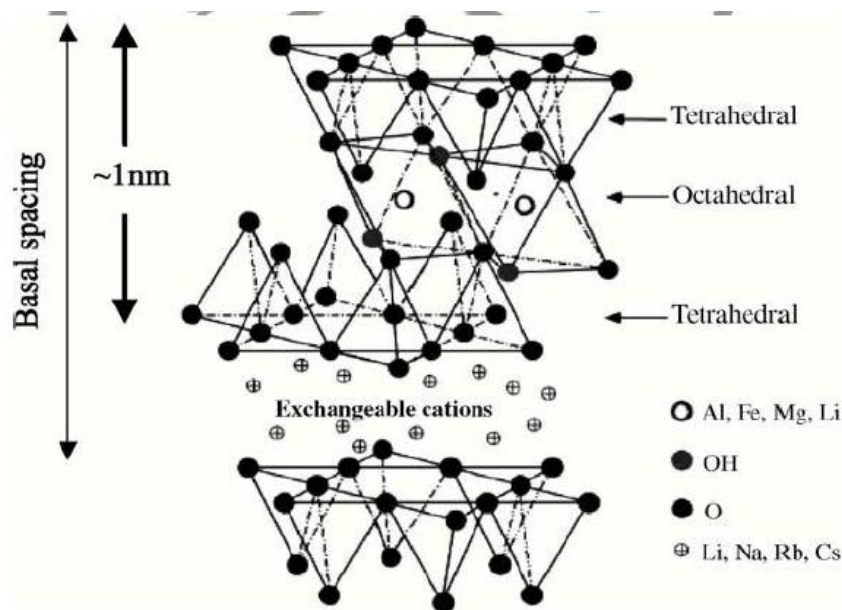
C. Sistem Nanokomposit

Nanokomposit adalah komposit kelas baru, partikel-pengisi polimer setidaknya satu dimensi dari partikel yang tersebar dalam rentang nanometer. Polimer nanokomposit (atau material polimer berstruktur nano) merupakan alternatif konvensional untuk polimer pengisi atau campuran polimer. Dispersi seragam dari partikel pengisi berukuran *nanoscopically* (atau material berukuran nano) menghasilkan luas antarmuka ultra besar per volume antara material berukuran nano dan polimer bahan awal. Luas antarmuka internal yang besar dan dimensi nanoscopic antara material fundamental berukuran nano. Polimer nanokomposit dibuat dengan memasukkan sejumlah kecil inklusi nano kedalam matriks polimer sehingga akan terjadi perubahan drastis dalam sifat termomekanis polimer murni. Sifat dari pengisi nano, fraksi volume kecil dapat mengakibatkan perubahan signifikan. Efek meningkat adalah peran yang sangat signifikan

interfase dalam sistem nanokomposit. Besar rasio volume permukaan untuk nanopartikel, fraksi volume interfase dapat mengecil dari inklusi itu sendiri. Pengisi nano menghasilkan perilaku fisik seperti peningkatan modulus, penghalang gas, peningkatan kekuatan dan mengurangi koefisien ekspansi termal, dapat diamati dengan hanya beberapa persen penambahan nanofiller. Polimer nanokomposit dapat diperoleh dengan berbagai ukuran nanopartikel, sifat dan bentuk seperti nanokomposit polimer tanah liat dan nanokomposit polimer logam (Pethrick *et al.* 2009).

D. Montmorillonit

Montmorillonit merupakan suatu mineral yang dikandung oleh lempung bentonit atau clay. Montmorillonit mempunyai rumus kimia $M_x [Si_{3,93}Al_{0,07}][Al_{1,42}Fe_{0,15}Mg_{0,43}] O_{10}(OH)_2$. $M=Na^+, K^+, Ca^{2+}$ dan Mg^{2+} . Montmorillonit terdiri dari tiga unit lapisan, yaitu dua unit lapisan tetrahedral (mengandung ion silika) mengapit satu lapisan oktahedral (mengandung ion besi dan magnesium). Struktur utama montmorillonit selalu bermuatan negatif walaupun pada lapisan oktahedral ada kelebihan muatan positif yang akan dikompensasi oleh kekurangan muatan positif pada lapisan tetrahedral. Hal ini terjadi karena terjadinya substitusi isomorfik ion-ion, yaitu pada lapisan tetrahedral terjadi substitusi ion Si^{4+} oleh Al^{3+} , sedangkan pada lapisan oktahedral terjadi substitusi ion Al^{3+} oleh Mg^{2+} dan Fe^{2+} . Montmorillonite merupakan mineral aluminosilikat (Al-silikat) dengan ketebalan setiap lapisan sekitar 0,96 nm, tiap dimensi permukaan pada umumnya 300-600 nm, sedangkan d-spacing 1,2 – 1,5 nm (Barleany *et al.* 2011).



Gambar 4. Struktur montmorillonit

Montmorillonit memiliki kemampuan untuk mengembang serta kemampuan untuk diinterkalasi dengan senyawa organik. Lempung terpillar didefinisikan sebagai turunan montmorillonit yang kation-kationnya telah ditukar dengan kation-kation berukuran besar dan kation tersebut berperan sebagai pilar atau tiang diantara lapisannya. Metode interkalasi dan dengan memilih agen pemilar yang sesuai maka akan didapatkan sesuatu lempung terpillar yang memiliki tinggi pilar tertentu. Interkalasi merupakan suatu proses penyisipan atom-atom atau molekul-molekul ke dalam antar lapis material berlapis dengan tidak merusak struktur lapisan tersebut. Pemiliran berfungsi meningkatkan basal spacing dan memperluas pori dari montmorillonit (Susanti 2011).

Metode pertukaran kation, kation-kation didalam ruang antarlapis dapat digantikan oleh kation lain. Kation-kation dalam ruang antarlapis dapat digantikan oleh kitosan yang telah terprotonasi, sehingga kitosan dapat menginterkalasi montmorillonit dengan membentuk dua lapis. Kitosan yang digunakan semakin encer untuk interkalasi berarti karakter kitosan sebagai agregat (bulk) semakin kecil sehingga akan lebih mudah untuk membuka lapisan montmorillonit dan keberadaannya diruang antarlapis tidak sebagai gumpalan tetapi akan terdispersi

merata seperti film tipis. Berat molekul semakin rendah berarti kitosan tersebut lebih mudah larut dan karakter sebagai agregatnya (bulk) rendah sehingga dengan semakin rendah berat molekulnya maka lebih muda terdispersi merata (Susanti 2011).

E. Kinetika Orde Reaksi

Laju suatu reaksi kimia atau proses kimia diartikan sebagai kecepatan terjadinya suatu reaksi kimia. Perhatikan reaksi kimia berikut:



Bila jumlah obat A berkurang dengan bertambahnya waktu (reaksi berjalan searah dengan tanda panah), maka laju reaksi dapat dinyatakan sebagai :

$$-\frac{dA}{dt} \quad (1)$$

Jumlah obat B bertambah dengan waktu, maka laju reaksi dapat pula dinyatakan sebagai :

$$+\frac{dB}{dt} \quad (2)$$

Obat induk (obat yang aktif farmakologis) pada umumnya yang ditentukan dalam percobaan. Metabolit obat atau hasil penguraian obat tidak dapat atau sangat sukar ditentukan secara kuantitatif. Laju reaksi ditentukan melalui percobaan dengan cara mengukur obat A dalam jarak waktu yang ditetapkan (Shargel *et al.* 2005).

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju reaksi : sifat dan keadaan zat. Reaksi kimia terjadi pemutusan dan pembentukan ikatan, dimana jenis ikatan yang dimiliki oleh reaktan dapat mempengaruhi laju reaksi. Luas permukaan zat-zat yang bereaksi sangat berpengaruh terhadap laju reaksi, sehingga suatu zat

dalam bentuk serbuk dan bongkahan atau kepingan akan memiliki laju reaksi yang berbeda.

Konsentrasi zat reaktan semakin besar berarti besar kemungkinan terjadinya tumbukan yang efektif, sehingga laju reaksinya akan semakin cepat. Tumbukan yang efektif adalah tumbukan antar molekul yang menghasilkan reaksi, dan hanya dapat terjadi jika molekul yang bertumbukan tersebut memiliki energi aktivasi yang cukup. Energi aktivasi adalah energi minimum yang harus dimiliki molekul agar tumbukannya menghasilkan reaksi.

Temperatur naik berarti menambahkan energi, sehingga energi kinetik molekul-molekul akan meningkat. Molekul yang bereaksi menjadi lebih aktif mengadakan tumbukan. Suhu naik menyebabkan gerakan molekul makin cepat sehingga kemungkinan tumbukan yang efektif makin banyak terjadi.

Katalisator adalah zat yang mempercepat reaksi, tetapi tidak ikut bereaksi. Katalis akan menurunkan energi aktivasi (E_a) dari suatu reaksi, sehingga lebih mudah dilampaui oleh molekul-molekul reaktan akibatnya reaksi menjadi lebih cepat (Sunarya 2013).

1. Tetapan Laju Reaksi

Orde reaksi menunjukkan cara bagaimana konsentrasi obat atau pereaksi mempengaruhi laju suatu reaksi kimia. Orde reaksi adalah jumlah pangkat konsentrasi-konsentrasi yang menghasilkan suatu garis lurus (Shargel *et al.* 2005).

Persamaan umum kinetika:

$$\frac{dA}{dt} = -k[A]^n \quad (3)$$

$$\frac{dA}{dt} = \text{laju reaksi A}$$

$$k = \text{konstanta laju reaksi A}$$

$$[A] = \text{konsentrasi A}$$

n. = orde reaksi

Orde Reaksi dapat ditentukan dengan metode substitusi, metode grafik dan metode waktu paro. Metode substitusi dimana data yang terkumpul dari hasil pengamatan jalannya suatu reaksi disubstitusikan ke dalam bentuk integral dari berbagai orde reaksi. Jika menghasilkan k yang konstan, maka reaksi dianggap berjalan sesuai orde tersebut. Hitung k pada setiap t, kemudian masukkan ke dalam persamaan :

$$\text{Orde nol : } k = \frac{C_0 - C}{t} \quad (4)$$

$$\text{Orde satu : } k = \frac{2,303}{t} \log \frac{a}{a-x} \quad (5)$$

$$\text{Orde dua : } k = \frac{2,303}{(a-b)t} \log \frac{b(a-x)}{a(b-x)} \quad (6)$$

Metode grafik yaitu dengan menplotkan hubungan antara konsentrasi obat dengan waktu sehingga akan didapat suatu garis yang linear. Persamaan metode grafik yaitu orde nol C vs t, orde satu log C vs t dan orde dua 1/C vs t.

Metode waktu paruh ($t_{1/2}$) menggunakan persamaan

$$\text{Orde nol } t_{1/2} = D_0 / 2k \quad (7)$$

$$\text{Orde satu } t_{1/2} = 0.693 / k \quad (8)$$

$$\text{Orde dua } t_{1/2} = 1/D_0.k \quad (9)$$

2. Reaksi Orde Nol

Jumlah obat A berkurang dalam suatu jarak waktu yang tetap, t, maka laju hilangnya obat A dinyatakan sebagai:

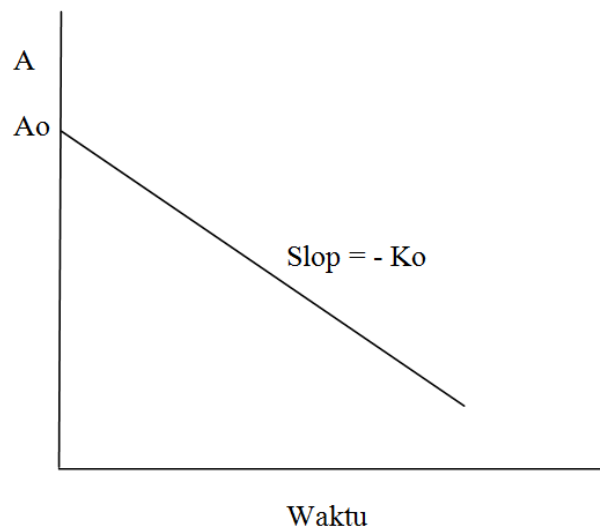
$$\frac{dA}{dt} = -k_0 \quad (10)$$

k_0 adalah tetapan laju reaksi orde nol dan dinyatakan dalam satuan massa/waktu (misal: mg/menit). Integrasi persamaan diatas menghasilkan persamaan berikut:

$$A = -k_0 t + A_0 \quad (11)$$

A_0 adalah jumlah obat A pada $t = 0$. Berdasarkan persamaan diatas dapat dibuat suatu grafik hubungan antara A terhadap t yang menghasilkan suatu garis lurus. Intersep y adalah sama dengan A_0 , dan slop garis arah sama dengan k_0 .

Persamaan dapat dinyatakan dalam konsentrasi obat dapat diukur secara langsung.



Gambar 5. Grafik reaksi orde nol

$$C = -k_0 t + C_0 \quad (12)$$

C_0 adalah konsentrasi obat pada waktu 0, C adalah konsentrasi obat pada waktu t , dan k_0 adalah tetapan penguraian orde nol (Shargel *et al.* 2005).

3. Reaksi Orde Kesatu

Jumlah obat A berkurang dengan laju yang sebanding dengan jumlah obat A tersisa, maka laju hilangnya obat A dinyatakan sebagai:

$$\frac{dA}{dt} = -kA \quad (13)$$

K adalah tetapan laju reaksi orde kesatu dan dinyatakan dalam satuan waktu⁻¹ (misal: jam⁻¹). Integrasi persamaan 13 menghasilkan persamaan berikut:

$$\ln A = -kt + \ln A_0 \quad (14)$$

Persamaan 14 dapat pula dinyatakan sebagai:

$$A = A_0 e^{-kt} \quad (15)$$

Karena $\ln = 2,3 \log$, persamaan 14 menjadi,

$$\log A = \frac{-kt}{2,3} + \log A_0 \quad (16)$$

Obat terurai melibatkan suatu larutan dengan konsentrasi awal C_0 , sering lebih mudah untuk menyatakan laju perubahan dalam peruraian obat, dC/dt , dalam istilah konsentrasi obat C dari pada jumlah karena konsentrasi obat ditetapkan . oleh karena itu,

$$\frac{dC}{dt} = -kC \quad (17)$$

$$\ln C = -kt + \ln C_0 \quad (18)$$

Persamaan 18 dapat dinyatakan sebagai,

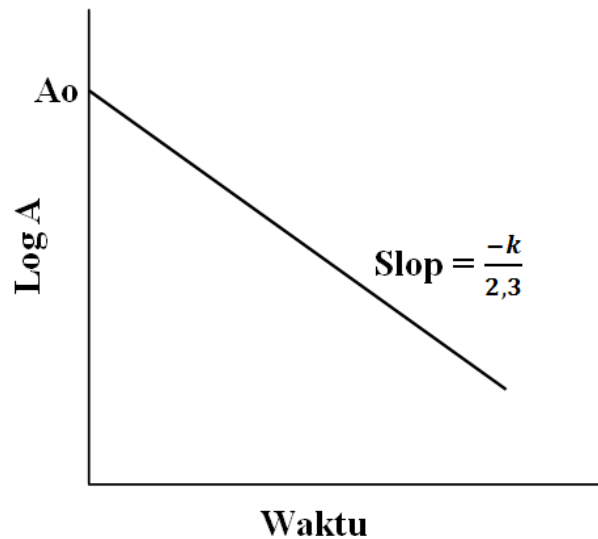
$$C = C_0 e^{-kt} \quad (19)$$

Oleh karena $\ln = 2,3 \log$, persamaan 18 diatas menjadi

$$\log C = \frac{-kt}{2,3} + \log C_0 \quad (20)$$

Menurut persamaan 16, suatu grafik $\log A$ versus t akan menghasilkan suatu garis lurus, intersep y adalah $\log A_0$ dan slop garis adalah $-k/2,3$. Grafik $\log C$ versus t akan menghasilkan suatu garis lurus sesuai persamaan 20. Intersep y adalah $\log C_0$, dan slop garis adalah $-k/2,3$. Untuk memudahkan C versus t dapat

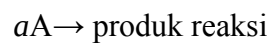
digambar pada kertas semilog tanpa perlu mengkonversi C ke $\log C$ (Shargel *et al.* 2005).



Gambar 6. Grafik dengan fitting kinetika orde satu hubungan antara waktu dan logaritma jumlah obat sisa

4. Reaksi orde dua

Reaksi yang melibatkan pereaksi tunggal, secara umum dapat ditulis dalam bentuk persamaan berikut.



a merupakan koefisien reaksi A. Reaksi orde kedua terhadap A, hukum laju diferensialnya dapat ditulis dalam bentuk.

$$\text{Laju} = \frac{\Delta[A]}{\Delta t} = k[A] \quad (21)$$

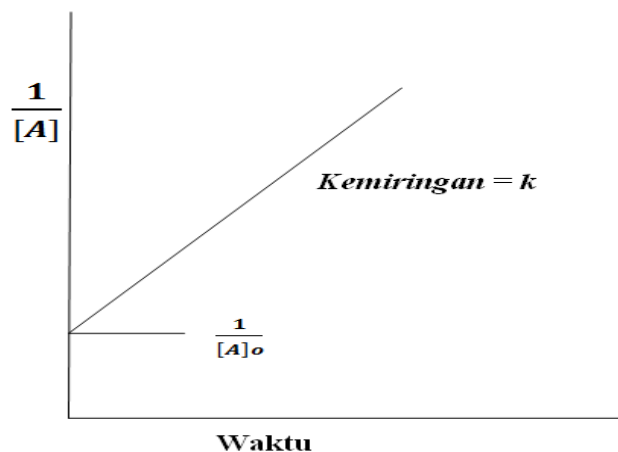
Hukum laju integral orde kedua mempunyai bentuk:

$$\frac{dA}{dt} = kA^2 \text{ atau } -\frac{dA}{A^2} = k dt \quad (22)$$

Integrasi antara waktu, $t = 0$ sampai $t=t$, menghasilkan:

$$\int_{A_0}^{A_1} \frac{dA}{A^2} = k \int_0^t dt$$

$$\left\{ \frac{1}{At} - \frac{1}{A_0} \right\} = kt \quad \text{atau} \quad \frac{1}{[A]} = kt \frac{1}{[A]_0} \quad (23)$$



Gambar 7. Aluran $1/[A]$ terhadap waktu untuk reaksi orde kedua

Persamaan tersebut memiliki karakteristik sebagai berikut. Aluran grafik $1/[A]$ terhadap t akan menghasilkan garis lurus dengan kemiringan k . Persamaan menunjukkan: $[A]$ bergantung pada waktu dan dapat dipakai untuk menghitung $[A]$ pada setiap waktu t , asalkan k dan $[A]_0$ diketahui.

Waktu paruh pertama direaksi orde kedua dilampaui, persamaanya menjadi:

$$\frac{1}{[A]} = k t_{1/2} \quad \text{atau} \quad t_{1/2} = \frac{1}{k[A]_0} \quad (24)$$

Reaksi orde kedua, $t_{1/2}$ bergantung pada k dan $[A]_0$. Waktu paruh kedua tidak lebih lama dari waktu paruh pertama. Pola ini merupakan karakterisasi reaksi orde kedua. Faktanya, untuk reaksi orde kedua, setiap urutan waktu paruh merupakan dua kali dari sebelumnya (Sunarya 2013).

5. Waktu Paruh

Waktu paruh ($t_{1/2}$) menyatakan waktu yang diperlukan oleh sejumlah obat atau konsentrasi obat untuk berkurang menjadi separuhnya.

5.1. Waktu Paruh Reaksi Orde Kesatu. Harga $t_{1/2}$ untuk reaksi orde kesatu dapat diperoleh dari persamaan berikut:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k} \quad (25)$$

Persamaan itu tampak bahwa untuk reaksi orde kesatu, $t_{1/2}$ adalah konstan. Jumlah atau konsentrasi obat pada keadaan awal, maka waktu yang diperlukan untuk berkurang menjadi separuhnya adalah konstan (Shargel *et al.* 2005).

5.2. Waktu Paruh Reaksi Orde Nol. $t_{1/2}$ reaksi orde kesatu, $t_{1/2}$ reaksi orde nol berjalan tidak tetap. Harga $t_{1/2}$ reaksi orde nol adalah sebanding dengan jumlah atau konsentrasi awal obat atau berbanding terbalik dengan laju reaksi orde nol, k_0 :

$$t_{1/2} = \frac{0,5 A_0}{k_0} \quad (26)$$

$t_{1/2}$ berubah secara berkala dengan berkurangnya konsentrasi obat, maka $t_{1/2}$ untuk reaksi orde nol ini sedikit kegunaanya (Shargel *et al.* 2005).

F. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)

Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) merupakan suatu metode kromatografi yang menggunakan suatu padatan, cairan, resin penukar ion (*ionexchange resin*) atau polimer berpori (*porous polymer*) pada kolom sebagai fase diamnya, sedangkan fase geraknya berupa suatu cairan yang melewati kolom pada tekanan tinggi. KCKT merupakan bentuk kromatografi cair modern yang menggunakan kolom dengan partikel kecil melalui fase gerak yang dipompa pada tekanan tinggi (Hendayana 2006).

Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dapat dibagi menjadi beberapa metode, yakni kromatografi fase normal (*normal phase chromatography*), kromatografi fase balik (*reversed-phase chromatography*), kromatografi penukar

ion (ion-exchange chromatography) dan kromatografi eksklusi ukuran (size-exclusion chromatography). Kromatografi fase balik merupakan kebalikan dari kromatografi fase normal. Kromatografi fase terbalik menggunakan fase diam yang bersifat hidrofobik, dan fase geraknya yang relatif lebih polar dari pada fase diam (Hendayana 2006).

KCKT digunakan untuk pemisahan sejumlah senyawa organik, anorganik, maupun senyawa biologis, analisis ketidakmurnian (*impurities*), analisis senyawa-senyawa yang tidak mudah menguap (non-volatil), penentuan molekul-molekul netral, ionik, maupun zwitter ion, isolasi dan pemurnian senyawa, pemisahan senyawa-senyawa yang strukturnya hampir sama; pemisahan senyawa-senyawa dalam jumlah sekelumit (*trace elements*), dalam jumlah banyak, dan dalam skala proses industri (hendayana 2006)

Pemisahan analit dalam kolom kromatografi berdasarkan pada aliran fase gerak yang membawa campuran analit melalui fase diam dan perbedaan interaksi analit dengan permukaan fase diam sehingga terjadi perbedaan waktu perpindahan setiap komponen dalam campuran. Instrumen KCKT terdiri atas 6 bagian, yakni wadah fase gerak (*reservoir*), pompa(*pump*), tempat injeksi sampel (*injector*), kolom (*column*), detektor (*detector*) dan perekam (*recorder*) (Hendayana 2006).

Parameter kromatografi yang digunakan secara umum,yaitu: Waktu Tambat / Waktu Retensi (Jarak antara puncak maksimal dari titik injeksi yang dinyatakan dalam unit waktu), Resolusi (perbandingan jarak antara dua puncak, dibagi dengan rata-rata lebar puncak), Height Equivalent of a Theoretical Plate (HETP) (efisiensi yang diberikan kolom tiap unit panjang kolom) (Hendayana 2006).

G. Landasan Teori

Degradasi obat adalah suatu reaksi perubahan kimia atau peruraian suatu senyawa atau molekul menjadi senyawa atau molekul yang lebih sederhana. Degradasi dapat terjadi melalui jalur dekomposisi fisika, degradasi mikrobial, dehidrasi, hidrasi, dekarboksilasi, pirolisis, hidrolisis, oksidasi, fotodegradasi. Degradasi dapat mengubah efek farmakologis, sehingga dapat mengubah efektifitas terapeutik atau dapat menyebabkan ketoksikan karena timbulnya produk degradasi yang memiliki ketoksikan yang lebih tinggi dan dapat membuat estetika produk tidak dapat diterima.

Nifedipin merupakan obat golongan *calcium channel blockers* (CCB) yang bekerja dengan menurunkan influks ion kalsium ke dalam sel miokard, sel-sel dalam sistem konduksi jantung, dan sel-sel otot polos pembuluh darah. Waktu paruh 2-4 jam, dosis yang biasa diberikan sebanyak 10-30 mg. Nifedipin mudah terdegradasi ketika terkena sinar matahari atau panjang gelombang tertentu menjadi derivat nitrosofenilpiridin, paparan sinar ultraviolet menyebabkan pembentukan turunan nitrofenilpiridin. Pengaruh cahaya sangat tinggi terhadap kecepatan dekomposisi nifedipin dalam larutan, sehingga proses manufaktur dan penyimpanan nifedipin tidak boleh terpapar oleh sumber cahaya. Nifedipin akan mengalami empat produk degradasi setelah terpapar sumber cahaya lampu dan uap merkuri, tiga (termasuk dehidronifedipin) diproduksi dalam jumlah kecil dan senyawa keempat yaitu analog nitroso dari dehidronifedipin. Kondisi konstan degradasi nifedipin merupakan reaksi orde pertama dari jenis non-radikal dengan efisiensi kuantum dari $Q = 0,42$. Nifedipin dipengaruhi cahaya dengan panjang gelombang dibawah 450 nm (Thoma & Klimek 1985).

Peningkatan stabilitas dapat diupayakan dengan modifikasi ataupun menggunakan pembawa yang dapat melindungi dari paparan cahaya, seperti sistem nanokomposit. Nanokomposit adalah partikel-pengisi polimer satu dimensi dari partikel yang tersebar dalam rentang nanometer. Alternatif konvensional untuk polimer pengisi atau campuran polimer. Polimer nanokomposit dibuat

dengan memasukkan sejumlah kecil inklusi nano kedalam matriks polimer sehingga akan terjadi perubahan drastis dalam sifat termomekanis polimer murni. Contoh sistem nanokomposit dilakukan dengan menginkorporasikan nifedipin pada rongga nano yang dimiliki oleh Na-montmorillonit terinterkalasi kitosan bobot molekul sedang. Inkorporasi ini melindungi nifedipin dari paparan cahaya dan pengaruh degradasi lainnya. Sistem ini dapat meningkatkan stabilitas nifedipin dengan sistem pembawa.

H. Hipotesis

1. Sistem nanokomposit Na-monmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang dapat meningkatkan fotostabilitas nifedipin.
2. Diketahui kinetika reaksi orde pertama dari degradasi nifedipin dalam sistem nanokomposit Na-monmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah nifedipin dalam sistem nanokomposit Na-montmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang dan waktu radiasi.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah nifedipin, sistem nanokomposit nifedipin dalam Na-mountmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang dengan 3 variasi bahan dan variasi waktu (0, 10, 30, 60, 90, 120 menit) radiasi sinar uv dengan panjang gelombang 254nm.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama yang pertama dalam penelitian ini adalah 3 variasi bahan Na-mountmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang untuk nanokomposit nifedipin, variasi waktu (0, 10, 30, 60, 90, 120 menit) radiasi sinar uv dengan panjang gelombang 254nm.

Variabel utama yang kedua dalam penelitian ini adalah kinetika degradasi nifedipin dan jumlah hasil degradasi nifedipin, *Residual Mean Square Error (RMSE)*, koefisien determinasi (R^2).

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama dalam penelitian ini diklasifikasikan menjadi beberapa variabel, antara lain: variabel bebas, variabel tergantung, dan variabel kendali.

Variabel bebas yang dimaksudkan adalah variabel yang dirancang sedemikian rupa untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah 3 variasi bahan Na-montmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang untuk sistem

nanokomposit nifedipin, variasi waktu (0, 10, 30, 60, 90, 120 menit) radiasi sinar UV panjang gelombang 254nm.

Variabel tergantung yang dimaksudkan adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah jumlah kadar, kinetika reaksi dan orde reaksi nifedipin dan nifedipin dalam sistem nanokomposit Na-montmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang.

Variabel kendali yang dimaksudkan adalah variabel yang dapat dikendalikan yang mempengaruhi variabel tergantung selain variabel bebas. Variabel kendali dari penelitian ini adalah paparan cahaya, panjang gelombang radiasi sinar UV, waktu radiasi, kondisi analisa HPLC (suhu injeksi, panjang gelombang pembacaan, volume injeksi, kondisi preparasi, dan analisis)

3. Definisi operasional variabel utama

Nifedipin merupakan obat golongan *calcium channel blockers (CCB)* yang bekerja dengan menurunkan influks ion kalsium ke dalam sel miokard, sel-sel dalam sistem konduksi jantung, dan sel-sel otot polos pembuluh darah. Nifedipin sangat sensitif terhadap fotooksidasi, terdegradasi menjadi dehidronifedipin dan nitrosoanalog dari dehidronifedipin. Fotodegradasi produk nifedipin memiliki sedikit atau tidak ada aktivitas farmakologis.

Maka dibutuhkan suatu metode untuk meningkatkan stabilitas dengan modifikasi ataupun menggunakan pembawa yang dapat melindungi dari paparan cahaya yaitu sistem nanokomposit dengan menginkorporasikan nifedipin pada rongga nano yang dimiliki oleh Na-montmorillonit terinterkalasi kitosan bobot molekul sedang. Agar diperoleh hasil kinetika degradasi dan orde reaksi, sampel yang diperoleh di analisa menggunakan metode KCKT sesuai kondisi analisa. metode grafik dan regresi linear dengan parameter *godness of fit* dan *Least square analisis* menggunakan *Residual Mean Square Error (RMSE)* dan *koefisien determinasi (R²)*. maka dapat ditentukan kinetika degradasi. Orde reaksi ditentukan fitting persamaan antara konsentrasi nifedipin terhadap waktu radiasi.

C. Alat dan Bahan

1. Alat

HPLC Shimadzu dengan detector UV-VIS SPD 20A, pemisahan kromatografi adalah dilakukan dengan menggunakan kolom Shimadzu C18 kolom VD-ODS dengan ukuran 250 x 4,6mm.

2. Bahan

Material nifedipin (NoLot.400196067) merupakan pemberian Dexamedica (Palembang, Indonesia), nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang yang diperoleh dari hasil penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Ainurofiq dan Choiri (2015). Metanol dan asetonitril (Merck; Darmstadt, Germany) dan air digunakan sebagai fase gerak dan berderajat kromatografi (*for chromatography*).

D. Jalannya penelitian

1. Kondisi Analisa KCKT

Kondisi KCKT yang digunakan adalah sebagai berikut :

Fase gerak : air : asetonitril : metanol (50:25:25)

Laju alir : 1,0 ml/min

Panjang gelombang : 235 nm

Volume injeksi : 20 μ l

Suhu : Ruang

2. Pembuatan larutan Induk

Nifedipin 10 mg ditimbang dan dimasukkan dalam labu ukur 10 mL. Metanol ditambahkan hingga tanda batas, kocok hingga larut. Ambil 1 mL dari larutan tersebut menggunakan pipet volume masukkan dalam labu ukur 10mL tambahkan campuran fase gerak hingga tanda batas, kocok. Ambil 1 mL dari larutan tersebut menggunakan pipet volume masukkan dalam labu ukur 10mL tambahkan campuran fase gerak hingga tanda batas, kocok.

3. Sistem kesesuaian Nifedipin

Larutan induk nifedipin 20 µl disuntikkan pada KCKT. Replikasi sebanyak 6 kali. Hasil analisa harus memenuhi ketentuan uji kesesuaian sistem efisiensi kolom sebagai berikut :

Tabel 1. Uji kesesuaian sistem nifedipin (DepKes 2014).

	Lempeng teoritis (N)	Resolusi antara nifedipin dan nitrosonifedipin (Rs)	Factor ikutan (tf)	Simpangan baku relatif (RSD)
Nilai	Tidak kurang dari 4000	Lebih dari 2	Tidak lebih dari 1,5	Tidak lebih dari 1,0%
Rumus	$N = 16(t_R/W_b)^2$	$Rs = 2(t_{R2} - t_{R1})/(W_1 + W_2)$	$tf = a/b$	$RSD = 100(SD/\bar{x})$
Keterangan	t_R = waktu retensi solut	t_R = waktu retensi	a =lebar peak sebelah kanan	SD = standart deviasi serangkaian data
	W_b = lebar puncak	W = lebar puncak	b =lebar peak sebelah kiri	$\bar{x}$ = rata-rata data

4. Pembuatan kurva kalibrasi

Larutan induk nifedipin dibuat seri konsentrasi 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 16, 32 dan 64 ppm. Larutan dengan berbagai konsentrasi tersebut diuji sesuai kondisi

analisa KCKT. Hasil yang diperoleh dibuat hubungan antara konsentrasi nifedipin dengan luas area dalam satu kurva dan persamaan regresi linier.

5. Pengujian fotostabilitas Nifedipin

Analisa kadar nifedipin setelah dilakukan radiasi sinar UV pada panjang gelombang 254 nm dan suhu ruang pada rentang waktu yang ditentukan. Nifedipin, nanokomposit nifedipin dalam Na-mountmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang dengan 3 variasi bahan, diambil sampel 10 mg dari masing-masing pada menit ke 0, 10, 30, 60, 90, dan 120. Sampel yang diperoleh di analisa menggunakan metode KCKT sesuai kondisi analisa.

6. Analisa Cuplikan Sampel

Sampel nifedipin murni, nifedipin dalam sistem nanokomosit Na-montmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang dengan 3 variasi bahan yang telah dipaparkan pada sinar UV 254 nm ditimbang 10 mg. Sampel dimasukkan labu ukur 10 mL, tambahkan fase gerak 5mL kocok dengan ultrasound bath selama 5 menit pada suhu ruang. Fase gerak ditambahkan sampai tanda batas. Pipet 1 mL masukkan labu ukur 10 mL, tambahkan fase gerak sampai tanda batas. Pipet 1 mL masukkan labu ukur 10 mL, tambahkan fase gerak sampai tanda batas. Injek 20 μ L dalam KCKT sesuai kondisi analisa.

E. Analisis Data

1. Penentuan kinetika dan orde reaksi nifedipin

Kinetika degradasi nifedipin dan nifedipin dalam sistem nanokomposit Na-montmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang dengan 3 variasi bahan ditentukan dengan metode grafik dan regresi linear dengan parameter *godness of fit* dan *Least square analisis* menggunakan *Residual Mean Square Error (RMSE)* dan *koefisien determinasi (R^2)*.

Orde reaksi ditentukan fitting persamaan berikut :

T vs % nifedipin (orde nol).

T vs Ln % nifedipin (orde satu).

$$\frac{1}{T} \text{ vs } \frac{1}{\% \text{ nifedipin}} \text{ (orde dua).}$$

2. Analisis data statistik

Persamaan regresi linear antara konsentrasi nifedipin terhadap waktu dengan taraf kepercayaan 95%.

Kecepatan degradasi nifedipin dan nifedipin dalam sistem nanokomposit Na-montmorillonit terpillar kitosan dengan variasi bobot dianalisa dengan uji anova (dengan asumsi data terdistribusi normal dan homogen) menggunakan taraf kepercayaan 95%.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Skrining Degradasi Nifedipin

Nifedipin merupakan obat golongan *calcium channel blockers* (CCB). Nifedipin menghasilkan dua produk degradasi jika terpapar cahaya, suhu tinggi dan adanya oksidator. Degradasi adalah suatu reaksi perubahan kimia atau peruraian suatu senyawa atau molekul menjadi senyawa atau molekul yang lebih sederhana. Degradasi dapat mengubah efek farmakologis, sehingga dapat menurunkan efektifitas terapi (Grundy *et al.* 1994). Nifedipin ketika terkena sinar matahari atau panjang gelombang tertentu akan terdegradasi menjadi derivat nitrosofenilpiridin (Thoma&Klimek 1991), sementara paparan sinar ultraviolet menyebabkan pembentukan turunan nitrofenilpiridin (DepKes 2014). Tahap *screening* secara kualitatif degradasi nifedipin menggunakan parameter perubahan warna, metode spektrofotometri Fouriertransform infrared (FTIR) dan kromatografi lapis tipis (KLT).

1. Perubahan warna

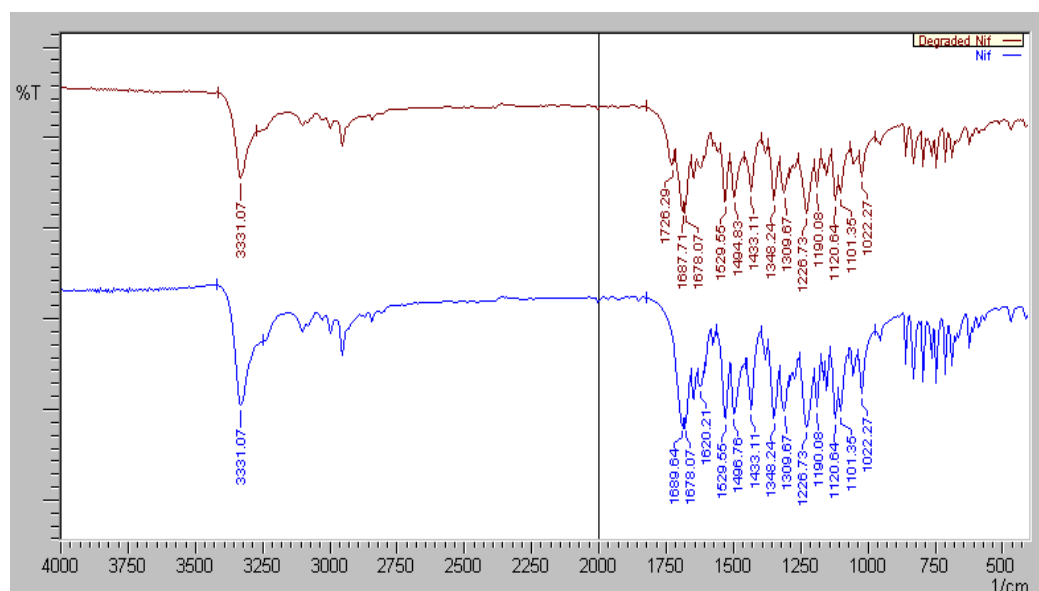
Degradasi nifedipin murni dilakukan dibawah paparan cahaya matahari selama 2 hari. Perubahan warna nifedipin murni merupakan parameter terbentuknya degradasi. Nifedipin murni berwarna kuning terang ditunjukkan Gambar 7a, degradasi nifedipin selama 2 hari akan berubah warna menjadi kuning coklat ditunjukkan pada Gambar 7b.



Gambar 7. Nifedipin murni (a) dan nifedipin terpapar sinar matahari selama 2 hari (b)

2. Spektrofotometri FTIR

Analisis spektrofotometri FT digunakan untuk mengetahui gugus yang terbentuk dari analit yang dihasilkan. Analisis didasarkan dari bilangan gelombang puncak-puncak karakteristik dari suatu sampel. Puncak-puncak pada bilangan gelombang tertentu menunjukkan adanya gugus fungsi tertentu yang ada pada sampel, karena masing-masing gugus fungsi memiliki puncak karakteristik yang spesifik untuk gugus fungsi tertentu (Budi & Citra 2013). Hasil uji spektrofotometri FTIR nifedipin dan degradannifedipin disajikan pada Gambar 8.



Gambar 8. Spektra degradan nifedipin (A) dan nifedipin murni (B)

Spektrum FTIR nifedipin yang dominan yaitu gugus N-H amin, C=O, NO₂, C-N, CO ester (Omprakash *et al.* 2015). Hasil karakterisasi pada spektrum IR nifedipin Gambar 8b. terlihat ada gugus fungsional N-H amin pada bilangan gelombang 3331,07 cm⁻¹ intensitas sedang ; gugus fungsional C=O amida (CONH₂) pada bilangan gelombang 1689,64 cm⁻¹ karena adanya N-H ditunjukkan oleh puncak dengan intensitas sedang dan berupa puncak ganda pada bilangan gelombang 1620,21 cm⁻¹ ; gugus fungsional NO₂ ditunjukkan 2 puncak yang kuat pada bilangan gelombang 1529,55cm⁻¹ dan 1348,24cm⁻¹ ; gugus fungsional C-N pada bilangan gelombang 1309,67cm⁻¹, dan gugus fungsional CO ester pada bilangan gelombang 1226,64cm⁻¹ dengan intensitas kuat. Degradasi nifedipin

dilakukan selama 2 hari dibawah paparan sinar matahari. Spektra degradan nifedipin memiliki perbedaan dengan nifedipin yaitu degradan nifedipin memiliki puncak baru pada bilangan gelombang $1726,29\text{ cm}^{-1}$ dengan intensitas sedang merupakan gugus fungsional dari imina dan oksim ($\text{C}=\text{N}$) ditunjukkan pada gambar 8a. Perbedaan antara spektra FTIR sebelum dan setelah dipaparkan menunjukkan bahwa nifedipin terdegradasi dengan paparan sinar matahari.

3. Kromatografi lapis tipis

Kromatografi lapis tipis (KLT) merupakan salah satu analisis kualitatif dari suatu sampel yang ingin dideteksi dengan memisahkan komponen-komponen sampel berdasarkan perbedaan kepolaran. Prinsip kerjanya adalah adsorpsi dan partisi yaitu sampel akan terpisah berdasarkan perbedaan kepolaran antara sampel dan pelarut yang digunakan. Semakin dekat kepolaran antara sampel dengan eluen maka sampel akan semakin terbawah oleh fase gerak tersebut (Sudjadi 2010). Hasil uji KLT nifedipin dan degradannya disajikan pada Gambar 9.



Gambar 9. Hasil KLT nifedipin (A), paparan sinar matahari selama 15 menit (B), dan paparan sinar matahari selama 2 hari (C)

Parameter yang digunakan pada KLT untuk identifikasi yaitu faktor retensi / *retardationfactor* (R_f). Dua senyawa dikatakan identik jika mempunyai nilai R_f yang sama, jika diukur pada kondisi KLT yang sama (Sudjadi 2010). Harga R_f yang baik terletak antara 0,2-0,8 hal ini digunakan untuk memaksimalkan pemisahan (Kealey & Haines 2002). Hasil KLT nifedipin diperoleh 1 *spot* yang mempunyai nilai R_f yang baik yaitu 0,58cm, pada

pemaparan selama 15 menit menunjukkan adanya 2 bercak yaitu bercak pertama 0,53 cm, bercak kedua 0,68 cm. Hal tersebut menunjukkan bahwa paparan selama 15 menit menyebabkan nifedipin terdegradasi. Pada pemaparan selama 2 hari terdapat 2 bercak utama yang diikuti dengan *tailing* yang menunjukkan adanya produk degradasi yang tidak terpisah secara sempurna (bercak pertama 0,53cm dan bercak kedua 0,70 cm). Hasil uji KLT menunjukkan bahwa nifedipin sangat rentan terhadap proses degradasi terutama jika terkena paparan sinar matahari secara langsung dengan menghasilkan beberapa produk degradan.

B. Uji Kesesuaian Sistem Nifedipin Menggunakan HLPC

Analisa menggunakan KCKT harus dipastikan bahwa sistem telah sesuai karena pada KCKT terbangun atas beberapa komponen yang terpisah. Uji kesesuaian sistem dilakukan untuk memastikan bahwa sistem dan prosedur yang digunakan harus mampu memberikan data yang dapat diterima. Serangkaian uji untuk menjamin bahwa metode tersebut menghasilkan akurasi dan presisi yang dapat diterima (Sudjadi 2010). Parameter uji kesesuaian sistem nifedipin menggunakan KCKT memiliki nilai lempeng teoritis (N) tidak kurang dari 4000, resolusi antara nifedipin dan nitrosonifedipin lebih dari 2, faktor ikutan (tf) tidak lebih dari 1,5 dan simpangan baku relatif (RSD) nifedipin tidak lebih dari 2% (DepKes 2014). Hasil uji kesesuaian sistem nifedipin disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji kesesuaian sistem nifedipin dengan metode KCKT

	Luas Puncak	N	Rt	Tf
Rata-rata	752826	29087,2	11,32	1,35
SD	10851,2	435,84	0,10	0,24
RSD(%)	1,44	1,49	0,85	17,59

Rt : waktu retensi, SD : standar deviasi hasil penetapan, N : nilai lempeng teoritis, Tf : faktor ikutan, RSD : simpangan baku relatif

Standar deviasi relatif (RSD) merupakan ukuran ketepatan relatif dan umumnya dinyatakan dalam persentase. Semakin kecil nilai RSD dari serangkaian pengukuran maka metode yang digunakan semakin konsisten (Hendayana 2006). Hasil simpangan baku relatif menunjukkan bahwa uji kesesuaian sistem nifedipin yang digunakan memiliki konsistensi pompa yang tinggi untuk waktu retensi yaitu

kurang dari 1% (hasil 0,85%), tetapi untuk t_f dan N kemampuan kolom dan sistem fase geraknya kurang baik (hasil diatas 1%) (DepKes 2014).

Faktor ikutan profil puncak yang baik yaitu simetri, tetapi dapat berubah menjadi asimetris yang terdiri dari puncak yang berekor (*tailing*) dan adanya puncak pendahulu (*fronting*) (Sudjadi 2010). *Tailing* dan *fronting* tidak dikehendaki karena dapat menyebabkan pemisahan kurang baik dan data retensi kurang reproduibel (Hendayana 2006). Faktor ikutan nifedipin reproduibel karena kurang dari 1,5 (hasil 1,35) (DepKes 2014) sehingga memenuhi parameter uji kesesuaian sistem.

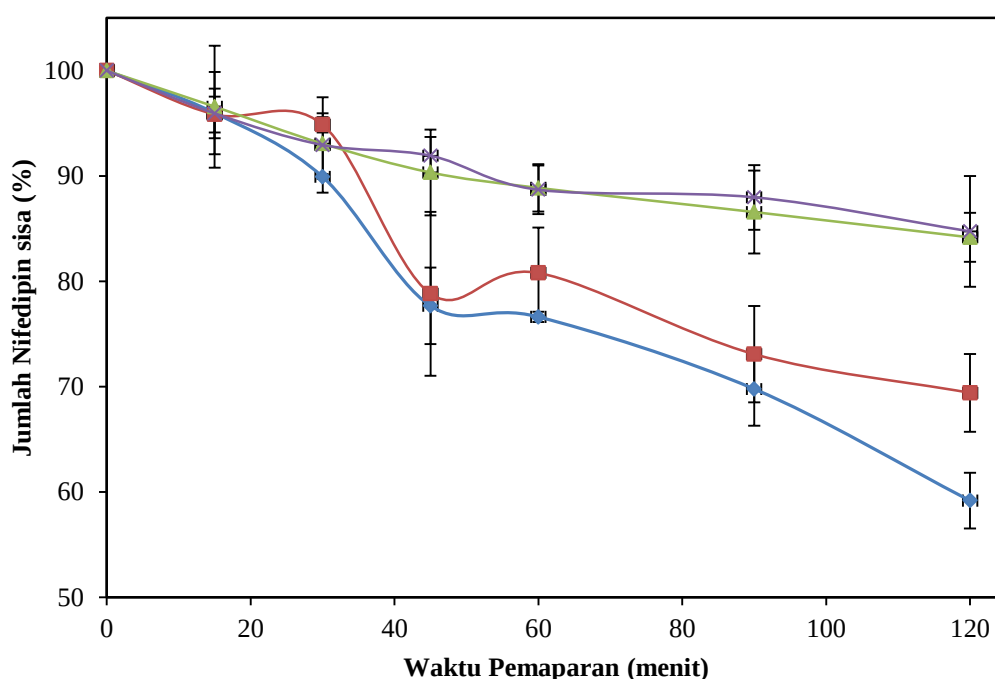
Kolom yang memberikan jumlah lempeng (N) yang besar dan nilai HETP yang kecil akan mampu memisahkan komponen campuran yang lebih baik berarti bahwa efisiensi kolom adalah besar (Sudjadi 2010). Kolom yang digunakan mampu memisahkan nifedipin dengan baik karena jumlah lempeng yang dihasilkan lebih besar dari 4.000 (hasil 29.087,2) (DepKes 2014).

C. Kurva Kalibrasi Nifedipin

Model persamaan kurva kalibrasi dapat digunakan untuk memprediksi kadar dari luas puncak yang diperoleh. Model persamaan regresi merupakan model yang bermakna ($p < 0.05$) dengan intersep yang tidak bermakna ($p > 0.05$). Regresi merupakan kurva yang menyatakan hubungan antara konsentrasi dengan puncak area. Hubungan kedua besaran tersebut ditentukan dengan analisis regresi ($y = bx + a$) dengan variabel x (variabel bebas) yaitu konsentrasi nifedipin (ppm) dan y merupakan puncak area (Supranto 2009). Kuat tidaknya hubungan x dan y diukur dengan suatu nilai yang disebut *koefisien korelasi* (R) dan besarnya kontribusi x terhadap variasi (naik/turun) y disebut *koefisien determinasi* (R^2) (Sujarweni 2015). Besar pengaruh konsentrasi nifedipin (ppm) terhadap puncak area yaitu sebesar 73296 sehingga persamaan regresinya adalah $y = 82200 + 73296x$. Konsentrasi nifedipin dipengaruhi oleh puncak area sebesar 99,7% dan 0,3% dipengaruhi faktor lainnya (Supranto 2009).

D. Hasil Uji Stabilitas Nifedipin

Nifedipin mudah terdegradasi ketika terkena sinar matahari atau panjang gelombang tertentu menjadi derivat nitrosofenilpiridin dan turunan nitrofenilpiridin (DepKes 2014). Pengaruh cahaya sangat tinggi terhadap kecepatan degradasi nifedipin (Thoma & Klimek 1985). Hasil uji fotostabilitas nifedipin paparan dibawah sinar ultraviolet disajikan dalam Gambar 10.



Gambar10. Grafik hubungan antara waktu dan jumlah nifedipin dengan paparan sinar UV 254 nm. Nifedipin (♦), nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit/kitosan 2% (NSNN/kit 2%) (■), Nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit/kitosan 3% (NSNN/kit 3%) (▲), Nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit/kitosan 4% (NSNN/kit 4%)(x)

Stabilitas nifedipin dapat ditingkatkan dengan metode diantaranya yaitu dengan modifikasi ataupun menggunakan pembawa yang dapat melindungi dari paparan cahaya seperti sistem nanokomposit. Sistem nanokomposit dilakukan dengan menginkorporasikan nifedipin pada rongga nano yang dimiliki oleh Na-montmorillonit terinterkalasi kitosan bobot molekul sedang (Ainurofiq & Choiri 2016). Montmorillonit salah satu kemampuannya dapat diinterkalasi yaitu suatu proses penyisipan atom-atom atau molekul-molekul ke dalam antar lapis material

berlapis dengan tidak merusak struktur lapisan tersebut (Susanti 2011). Kation didalam ruang antarlapis dapat digantikan oleh kitosan yang telah terprotonasi, sehingga kitosan dapat menginterkalasi montmorillonit dengan membentuk dua lapis. Kemampuan sistem nanokomposit yang tinggi menandakan bahwa nifedipin mampu masuk secara optimal kedalam pori-pori Na-montmorillonit. Montmorillonit memiliki *basal spacing* sehingga nifedipin mampu masuk kedalam pori-pori nano dan terbentuk nanokomposit obat. Nifedipin yang masuk kedalam pori-pori Na-montmorillonit akan dapat melindungi dari pengaruh luar (sinar UV). Jumlah nifedipin yang terdegradasi setelah paparan dengan sinar UV 254 nm selama 2 jam yaitu 40%, sedangkan dalam sistem nano komposit NSSN 2%,3%, dan 4% masing-masing adalah 30%, 15%, dan 15%. Inkorporasi ini melindungi nifedipin dari paparan cahaya dan pengaruh degradasi lainnya. Sistem ini dapat meningkatkan stabilitas nifedipin dengan sistem pembawa karena dibuat dengan memasukkan sejumlah kecil inklusi nano kedalam Na-montmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang.

E. Kinetika dan Orde Reaksi Nifedipin

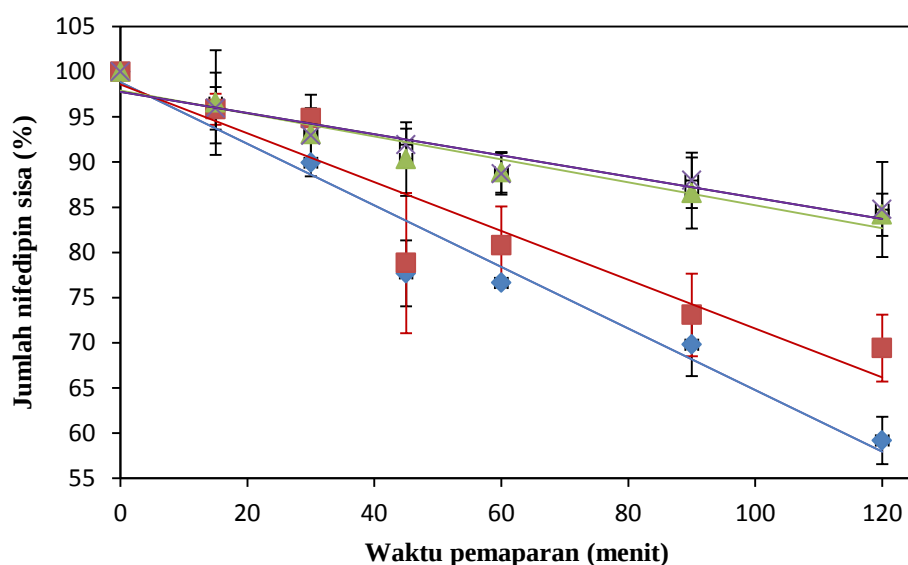
Laju suatu reaksi kimia diartikan sebagai kecepatan terjadinya suatu reaksi kimia atau jumlah produk reaksi yang dihasilkan dalam suatu reaksi persatuan waktu. Laju reaksi bergantung pada konsentrasi pereaksi tertentu. Orde reaksi menunjukkan konsentrasi obat atau pereaksi mempengaruhi laju suatu reaksi kimia. Orde reaksi adalah jumlah pangkat konsentrasi-konsentrasi yang menghasilkan suatu garis lurus (Shargel *et al.* 2005).

Penentuan orde reaksi dapat menggunakan metode substitusi, metode grafik, dan metode waktu paruh. Metode substitusi merupakan hasil pengamatan jalannya suatu reaksi disubstitusikan ke dalam bentuk integral dari berbagai orde reaksi, jika menghasilkan k yang konstan, maka reaksi dianggap berjalan sesuai orde tersebut. Metode waktu paruh menggunakan persamaan untuk orde nol $Do/2k$, orde satu $0.693/k$ dan orde dua $1/Do.k$. Penentuan kinetika degradasi nifedipin dan nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit terpillar kitosan

berat molekul sedang menggunakan grafik model orde nol (waktu vs jumlah nifedipin sisa), orde satu (waktu vs $\ln$ jumlah nifedipin sisa) dan orde dua ($\frac{1}{\text{waktu}} \text{ vs } \frac{1}{\text{jumlah nifedipin sisa}}$) (Sunarya 2013) dan berdasarkan parameter *goodness of fit* yaitu nilai koefisien determinasi (R^2) yang paling tinggi dan nilai *Root Mean Square Error* (RMSE) yang paling rendah, sehingga model yang dipilih memiliki perbedaan yang kecil antara data prediksi dengan data observasi (percobaan) (Supranto 2009).

1. Orde nol

Reaksi orde nol tidak tergantung konsentrasi awal, dan kecepatan reaksi tidak dipengaruhi konsentrasi obat. Jumlah obat berkurang dalam suatu jarak waktu yang tetap, maka laju hilangnya obat berdasarkan Persamaan 12 dapat dibuat suatu grafik hubungan antara jumlah nifedipin sisa terhadap waktu yang menghasilkan suatu garis lurus dan fungsi dinyatakan dalam x merupakan waktu pemaparan nifedipin dan y jumlah nifedipin tersisa, plot kinetika orde nol dapat dilihat dalam Gambar 11.



Gambar 11. Plot kinetika orde nol antara waktu pemaparan vs jumlah nifedipin sisa. nifedipin (♦), NSNN/kit 2% (■), NSNN/kit 3%(▲), dan NSNN/kit 4%(×)

Nifedipin dan NSNN/kit 2% ; 3% ; 4% diplotkan ke orde nol secara visual tidak ada yang mengikuti garis model linear dan berdasarkan parameter nilai *koefisien determinasi* dan *root mean square error* dapat dilihat pada Tabel 3.

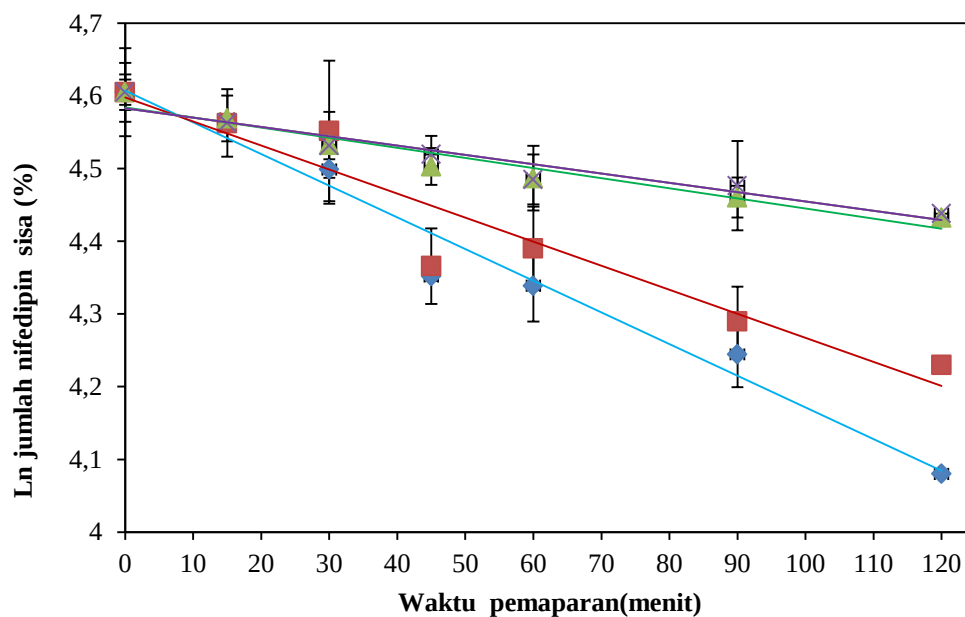
Tabel 3. Parameter goodness of fit dari model kinetika degradasi nifedipin, NSNN/kit 2%, NSNN/Kit 3%, dan NSNN/Kit 4%

Model	Parameter Statistik	Nifedipin	NSNN/kit 2%	NSNN/kit 3%	NSNN/kit 4%
orde nol	R^2	0,962	0,892	0,928	0,92
	RMSE	3,143	4,364	1,643	1,603
orde satu	R^2	0,974	0,914	0,94	0,932
	RMSE	1,079	1,114	1,016	1,038
Orde Dua	R^2	0,923	0,942	0,957	0,961
	RMSE	2,637	0,229	0,057	0,057

Parameter nilai *koefisien determinasi* yang paling tinggi dan nilai *Root Mean Square Error* yang paling rendah, sehingga model yang dipilih memiliki perbedaan yang kecil antara data prediksi dengan data observasi (percobaan) (Supranto 2009). *Koefisien determinasi* merupakan nilai untuk mengukur besarnya kontribusi waktu pemaparan sinar uv 254nm terhadap turunya jumlah nifedipin. Kinetika yang paling dominan digunakan untuk menggambarkan model degradasi dari nifedipin murni dan NSNN/Kit 2%, 3% dan 4%. Berdasarkan Tabel 3. nilai *Koefisien determinasi* dan *Root Mean Square Error* nifedipin dan nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang bukan mengikuti model linear orde nol karena nilai *Koefisien determinasi* yang rendah dan nilai *Root Mean Square Error* yang tinggi.

2. Orde satu

Orde pertama dapat ditunjukkan dengan metode integral melalui hubungan antara konsentrasi degradasi nifedipin dan waktu pemaparan. Hukum laju orde pertama seperti Persamaan 18. Fungsi persamaan yaitu x merupakan waktu pemaparan dan y merupakan integral jumlah nifedipin sisa. Plot kinetika orde satu dapat dilihat pada Gambar 12.



Gambar 12. Plot kinetika orde satu antara waktu pemaparan (menit) vs Ln (%) jumlah nifedipin sisa. Nifedipin (♦), NSNN/Kit 2% (■), NSNN/Kit 3% (▲), NSNN/Kit 4% (×)

Ln konsentrasi pada waktu selalu menghasilkan garis lurus. Orde satu jumlah nifedipin berkurang dengan laju yang sebanding dengan jumlah nifedipin yang tersisa dan konsentrasi nifedipin bergantung waktu (Shargelet *al.* 2005). Degradan nifedipin akan semakin besar dengan bertambahnya waktu pemaparan. Dapat ditunjukkan pada Gambar 12. Konsentrasi nifedipin dan laju reaksi akan menurun secara eksponensial dengan bertambahnya waktu. Konsentrasi nifedipin menjadi nol tercapai dalam waktu yang tak terhingga (Tahir 2013). Nifedipin diplotkan ke orde satu secara visual mengikuti garis model linear orde satu, tetapi nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang tidak mengikuti garis linear. Berdasarkan nilai R^2 dan Nilai RMSE pada Tabel 3. menunjukkan nifedipin merupakan orde satu dibuktikan dengan nilai R^2 yang tinggi dan nilai RMSE yang rendah. Nifedipin pada orde satu memiliki model perbedaan yang kecil antara data prediksi dengan data observasi (percobaan).

$t_{1/2}$ menyatakan waktu yang diperlukan oleh sejumlah obat atau konsentrasi obat untuk berkurang menjadi separuhnya. Waktu konsentrasi

nifedipin mencapai 0,90 dari konsentrasi awal atau 10 % dari nifedipin mengalami degradasi (t_{90}). $t_{1/2}$ dan t_{90} nifedipin dan NSNN/Kit orde satu disajikan dalam Tabel 4.

Tabel 4. Waktu paruh dan t_{90} nifedipin dan nifedipin sistem nanokomposit orde satu

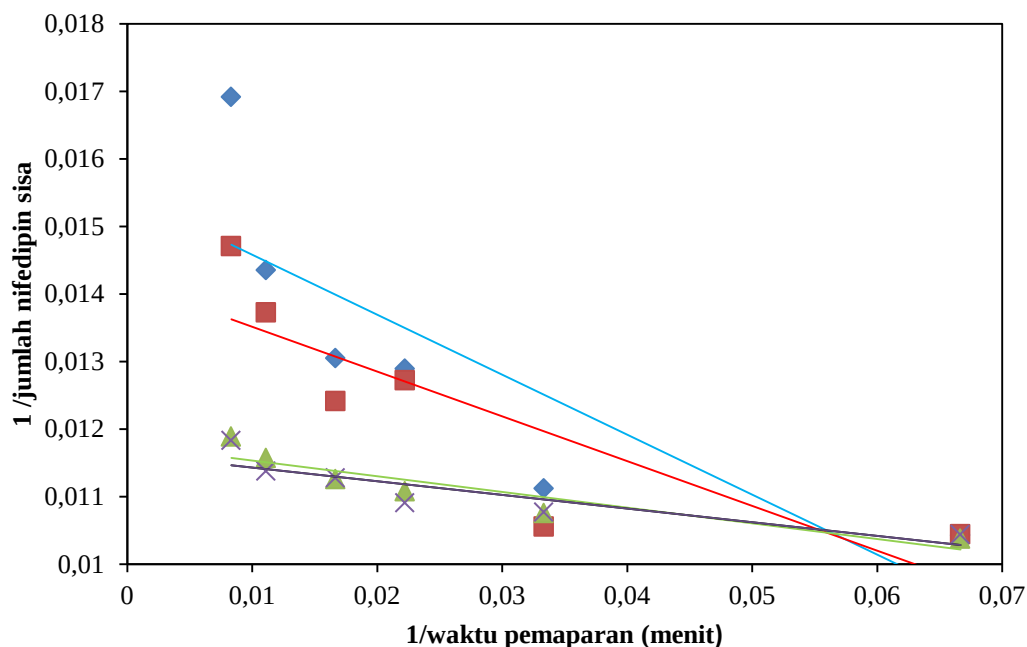
Sistem	$t_{1/2}$	t_{90}
Nifedipin	160±0,16	24,26±0,25
NSNN/Kit2%	300±0,58	45±0,88
NSNN/Kit3%	590,64±0,96	89±0,14
NSNN/Kit4%	685±2,53	104±0,38

Nilai $t_{1/2}$ orde satu adalah konstan. Tiga replikasi $t_{1/2}$ setiap sampel menunjukkan terbentuknya degradasi nifedipin adalah konstan (Sunarya 2013), Waktu terlalu terjadinya degradasi nifedipin akibat paparan sinar uv yaitu sistem nanokomposit Na-montmorillonit/kitosan 4%. hal ini digunakan untuk mengetahui waktu dimana obat masih dapat dijual (Sunarya 2013). Peningkatan kadar kitosan dalam sistem nanokomposit memberikan pengaruh yang bermakna terhadap stabilitas dari nifedipin dalam sistem ($p<0.05$). Nifedipin menunjukkan nilai t_{90} dan $t_{1/2}$ yang paling rendah hal ini karena nifedipin tanpa enkapsulasi dapat dilihat pada Tabel 4. Nifedipin dan NSNN/Kit 2% memiliki perbedaan yang signifikan ($p<0,05$). NSNN/Kit 3% dan NSNN/Kit 4% memiliki $t_{1/2}$ tertinggi dan mempunyai perbedaan yang signifikan ($p<0,05$) dibandingkan dengan nifedipin dan NSNN/Kit 2%. Kecepatan $t_{1/2}$ NSNN/Kit 3% dan NSNN/Kit 4% tidak memiliki perbedaan yang signifikan ($p>0,05$). Nilai t_{90} paling lama yaitu NSNN/Kit 3% dan NSNN/Kit 4% memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan nifedipin dan NSNN/Kit 2% ($p<0,05$).

3. Orde dua

Orde dua, konsentrasi bergantung pada waktu. Laju perubahan konsentrasi pereaksi 2 kali menyebabkan laju reaksi lebih cepat 4 kali. Reaksi di mana terdapat dua reaktan yang berpengaruh dalam reaksi (Sudjadi 2013). Fungsi orde

dua dinyatakan dalam x yaitu 1/waktu pemaparan dan y 1/jumlah nifedipin sisa. plot kinetika orde dua dapat dilihat dalam Gambar 13



Gambar 13. Plot kinetika orde dua antara 1/waktu pemaparan dan 1/jumlah nifedipin sisa

Nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit/kitosan 2%; 3%; 4% setelah diplotkan ke orde dua secara visual mengikuti garis model linear orde dua. Berdasarkan parameter nilai R^2 dan RMSE nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit terpelar kitosan bobot molekul sedang mempunyai kinetika reaksi orde dua. Dilihat dari perbedaan yang kecil antara data prediksi dengan data observasi (percobaan) nilai R^2 dan nilai RMSE dapat dilihat pada Tabel 3. Dibuat sistem nanokomposit nifedipin akan mengalami perubahan kinetika dimana nifedipin murni merupakan orde satu tetapi setelah dibuat sistem nanokomposit akan menjadi orde dua. Konstanta degradasi dari NSNN/Kit 3% dan NSNN/Kit 4% tidak memiliki perbedaan bermakna ($p > 0,05$). Konstanta degradasi NSNN/Kit 2% memiliki perbedaan yang signifikan terhadap NSNN/Kit 3% dan NSNN/Kit 4% ($p < 0,05$).

Tabel 5. Hasil waktu paruh dan t_{90} nifedipin dan nifedipin sistem nanokomposit orde dua

Keterangan	$t_{1/2}$	t_{90}
Nifedipin	0,217±0,032	0,327±0,268
NSNN/Kit2%	0,416±0,089	0,272±0,052
NSNN/Kit3%	1,421±1,15	0,385±0,29
NSNN/Kit4%	2,074±5,83	0,228±1,74

Reaksi orde kedua, $t_{1/2}$ bergantung pada k dan konsentrasi obat awal. Waktu paruh kedua tidak lebih lama dari waktu paruh pertama. Pola ini merupakan karakterisasi reaksi orde kedua. Faktanya, untuk reaksi orde kedua, setiap urutan waktu paruh merupakan dua kali dari sebelumnya (Sunarya 2013). Nilai $t_{1/2}$ paling cepat terjadi berturut-turut yaitu nifedipin, NSNN/Kit 2%, NSNN/Kit 3%, dan NSNN 4% dapat dilihat pada Tabel 6. Nilai $t_{1/2}$ NSNN/Kit 3%, dan NSNN 4% tidak memiliki perbedaan yang signifikan ($p>0,05$), dan nilai $t_{1/2}$ nifedipin, NSNN/Kit 2% dibandingkan dengan NSNN/Kit 3%, dan NSNN 4% memiliki perbedaan yang bermakna ($p<0,05$). Nilai t_{90} nifedipin, NSNN/Kit 2%, NSNN/Kit 3%, dan NSNN 4% tidak memiliki perbedaan yang bermakna ($p>0,05$).

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Pertama, Sistem nanokomposit Na-monmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang dapat meningkatkan fotostabilitas nifedipin . Peningkatan kitosan untuk menginterkalasi sistem nanokomposit meningkatkan fotostabilitas nifedipin terhadap paparan sinar UV pada panjang gelombang 254 nm.

Kedua, nifedipin memiliki kinetika reaksi orde satu ditunjukkan dengan nilai R^2 paling besar dibandingkan dengan nilai R^2 orde nol dan R^2 orde dua dan ilai RMSE orde satu lebih kecil dibandingkan orde nol dan orde dua. Nifedipin sistem nanokomposit memiliki kinetika reaksi orde dua, nilai R^2 lebih besar dibandingkan orde nol dan orde satu, nilai RMSE orde dua lebih kecil dibandingkan orde nol dan orde satu.

B. Saran

1. Perlu dilakukan studi degradasi nifedipin dan kinetika terbentuknya degradan ataupun stoikiometrik produk intermediate dari nifedipin pada sistem nanokomposit

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad I, Ahmed S, Anwar Z, Sheraz MA, Sikorski M. 2016. Photostability and photostabilization of drugs and drug products. *Hindawi Publishing Corporation Int J of Photoenergy* 8135608.
- Ainurofiq A, Choiri S. 2014. Application of montmorillonite, zeolite and hydrotalcite nanocomposite clays-drug as drug carrier of sustained release tablet dosage form. *Indonesian J Pharm* 25:125-131.
- Ali SL. 1989. *Analytical Profiles Of Drug Substances*. Volume ke-18. Academic Press Inc.
- Barleany DR, Hartono R, Santoso. 2011. Pengaruh komposisi montmorillonite pada pembuatan polipropilen nanokomposit terhadap kekuatan tarik dan kekerasannya. *ISSN* 1693–4393.
- Bayomi M, Abanumay K, Al-Angary A. 2002. Effect of inclusion complexation with cyclodextrins on photostability of nifedipine in solid state. *Int J Pharm* 243:107-117.
- Bechard SR, Quraishi O, Kwong E. 1992. Film coating effect of titanium dioxide concentration and film thickness on the photostability of nifedipine. *Int J Pharm* 87:133-139.
- Blessy M. 2014. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs A review. *J of Pharmaceutical Analysis* 4:159–165.
- Carstensen JT, Rhodes CT, editor. 2000. *Drug Stability Principles and Practices*. Ed ke-3. North Carolina: AAI Inc.
- Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. 1986. *Chemical Stability of Pharmaceutical*. 2nd Edition. New York.
- Dai YN, Li P, Zhang JP, Wang AQ. 2008. Swelling Characteristics and Drug Delivery Properties of Nifedipine Loaded pH Sensitive Alginate-Chitosan Hydrogel Beads. *J Biomed Mater Res B Appl* 9:143-146.
- [Departemen Kesehatan RI]. 2014. *Farmakope Indonesia edisi V*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia. hlm 924.
- Gambhire MS, Bhalekar MR, Shrivastava B. 2012. Investigations in photostability of dithranol incorporated in solid lipid nanoparticles. *J Pharm Chem* 46:256-261.
- Grundy JS, Kherani R, Foster R. 1994. Photostability determination of commercially available nifedipine oral dosage formulations. *J of Pharmaceutical & Biomedical Analysis* 12:1529-1535.

- Hendayana S. 2006. *Kimia Pemisahan Metode Kromatografi dan Elektroforesis Modern*. Bandung : PT Remaja Rosdakarya.
- Latosinska JN, Latosinska M, Seliger J. 2012. An innovative method for the non-destructive identification of photodegradation products in solid state: ^1H – ^{14}N NMR–NQR and DFT/QTAIM study of photodegradation of nifedipine (anti-hypertensive) to nitrosonifedipine (potential anti-oxidative). *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 47:97–107.
- Li N *et al.* 2006. Nanoparticle multilayers surface modification of photosensitive drug microparticles for increased stability and in vitro bioavailability. *J Nanosci Nanotechno* 6:3252-3260.
- Li P *et al.* 2008. Chitosan-alginate nanoparticles as a novel drug delivery system for nifedipine. *Int J Biomed Sci* 4:221-228.
- Matsuda YI, Teraoka R, Sugimoto I. 1987. Comparative evaluation of photostability of solid state nifedipine under ordinary and intensive light irradiation conditions. *Infernafionoi Journal of Pharmaceutics* 54: 21 I-221.
- Monika PT *et al.* 2015. Development of oral nifedipine-loaded polymeric nanocapsul: physicochemical charaterisation, Photostability studies, in vitro and in vivo evaluation. *Quim Nova* 38:781-786.
- Pethrick RA, Zaikov GE, Pielichowski J, editor. 2009. *Monomers, Oligomers, Polymers, Composites and Nanocomposites Research: Synthesis, Properties and Applications*. New york: Nova Science Publishers Inc.
- Sapino S *et al.* 2013. Photochemical and antioxidant properties of gamma oryzanol in beta-cyclodextrin-based nanosponges. *J Incl Phenom Macro* 75:69-76.
- Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC. 2012. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Ed ke-5. Surabaya: Airlangga University Press.
- Shende MA, Markandeywar T. 2010. Photostability studies and development of fast release nifedipine tablets. *Int J Pharm Bio Sci* 1:1-14.
- Sunarya Y. 2012. *Kimia Dasar 2*. Bandung: CV Yrama Widya.
- Susanti FK. 2011. Pengaruh penggunaan matriks Na-montmorillonit terpolimer kitosan berat molekul medium terhadap sifat fisis dan profil disolusi tablet lepas lambat teofilin. Surakarta: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret.
- Sweetman SC, editor. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference*. Ed ke-36. London: Pharmaceutical Press.

- Szymanska E, Winnicka K. 2015. Stability of Chitosan A Challenge for Pharmaceutical and Biomedical Applications. *Marine Drugs* 13:1819-1846.
- Thoma K, Klimek R. 1991. Photostabilization of drugs in dosage forms without protection from packaging materials. *Int J Pharm* 67:169-175.
- Yoshioka S, Stella VJ. 2002. *Stability of Drugs and Dosage Forms*. New York: Kluwer Academic Publishers.

L

A

M

P

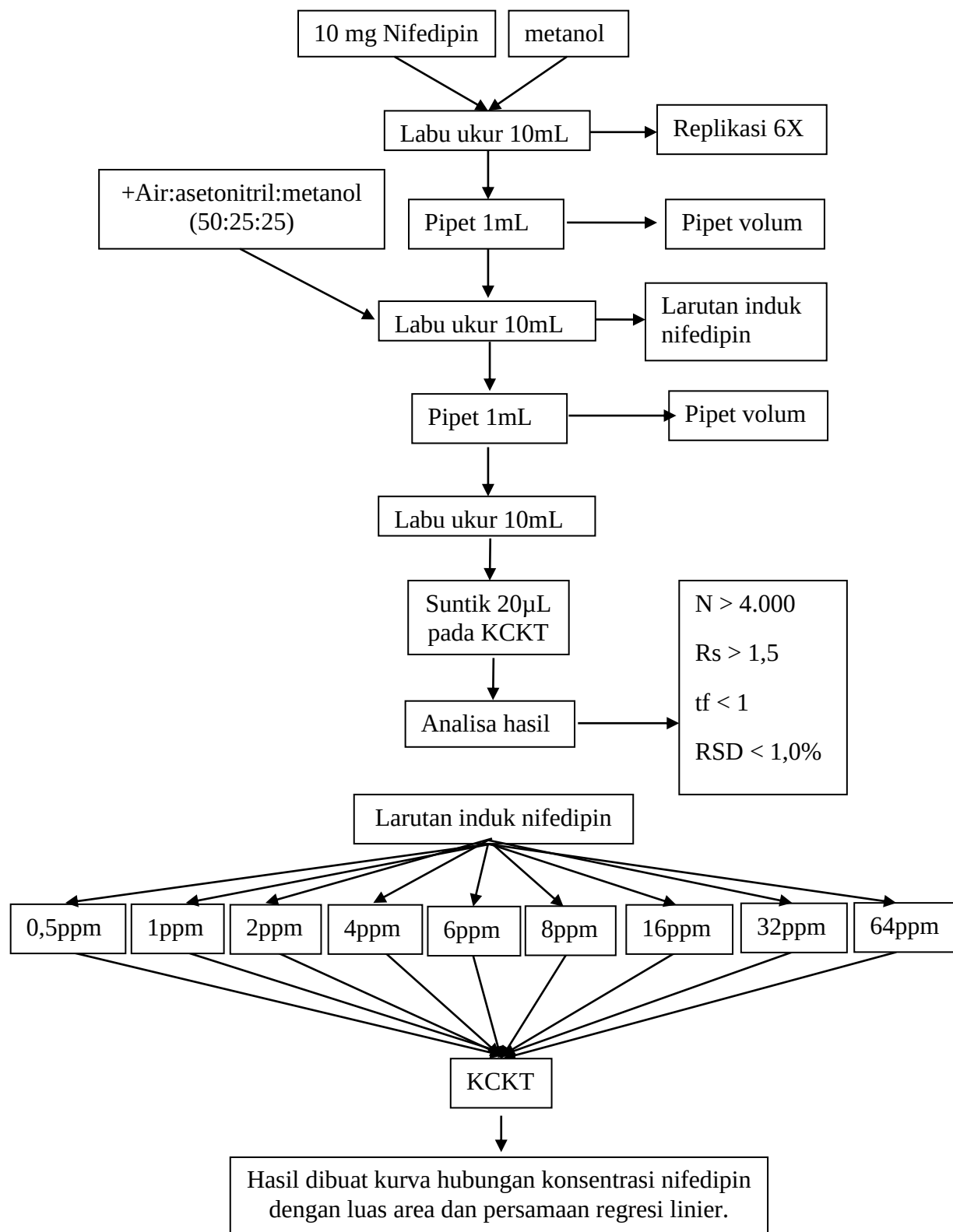
I

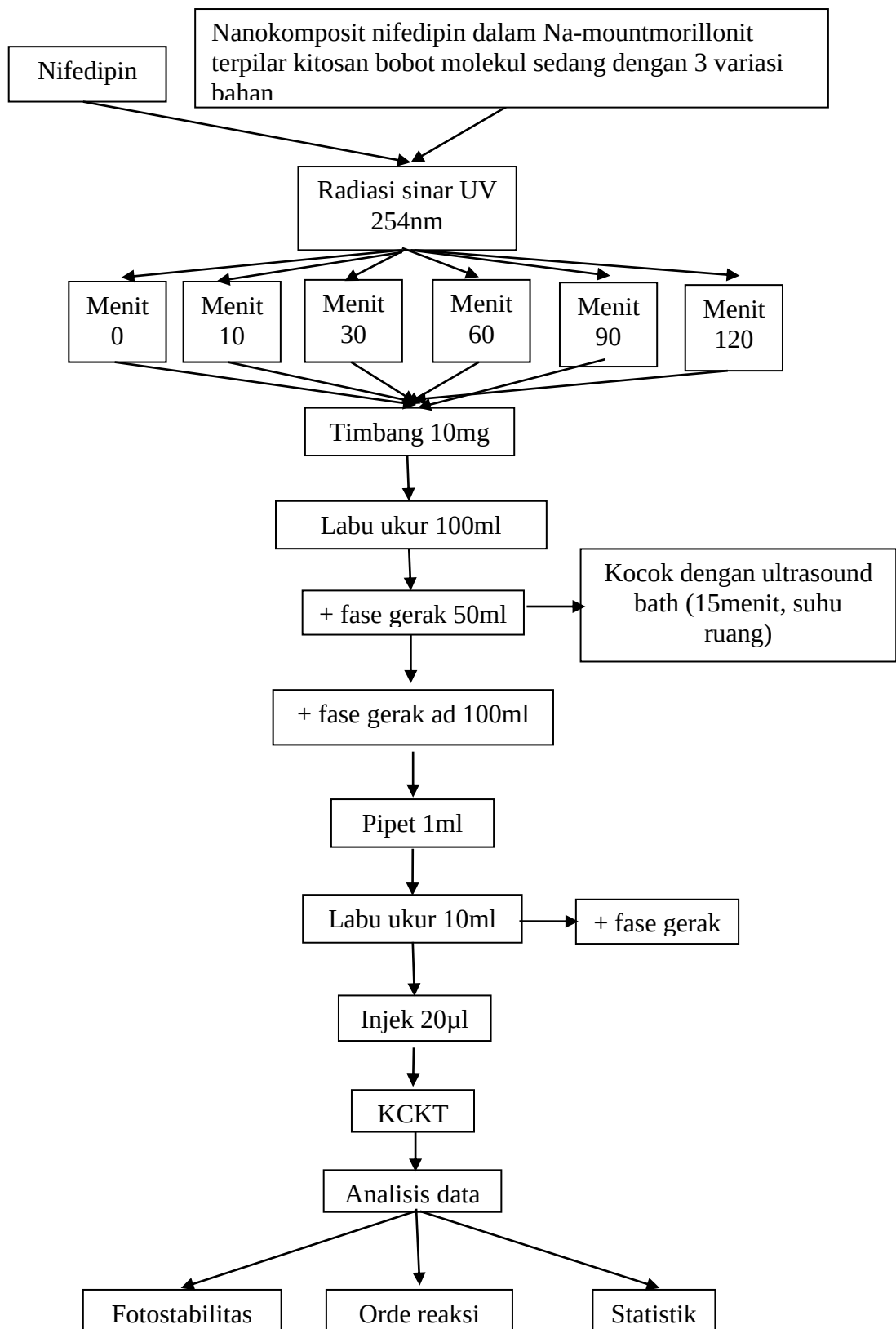
R

A

N

Lampiran 1. Skema jalannya penelitian





Lampiran 2. COA Nifedipin

Certificate of Analysis

Item Number	: C-30079-00	Manufacturing Date	: 27-AUG-13
Description	: NIFEDIPINE MICRONIZED	Expired Date	: 26-AUG-18
Batch No.	: 400196067		

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	Yellow powder and it is affected by Exposure to light (as information)	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water, freely soluble in acetone	Conform		Accept
30	Infrared absorption	Positive	Positive		Accept
31	Spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
40	UV absorption	Positive	Positive		Accept
40	Loss on drying	$\leq 0.5\%$	0.0	%	Accept
50	Heavy metals	≤ 10 ppm (Method II)	< 10	ppm	Accept
60	Sulphated ash	$\leq 0.1\%$	0.0	%	Accept
70	Melting range	171 deg C – 175 deg C	174	deg C	Accept
80	Limit of chloride	$\leq 0.02\%$	< 0.02	%	Accept
90	Limit of sulfate	$\leq 0.05\%$	< 0.05	%	Accept
100	Related Substances	Conform	Conform		Accept
110	Perchloric acid titration	≤ 0.12 mL	0.08	mL	Accept
120	Assay	98.0 % - 102.0 % (Calculated on the dried basis)	101.0	%	Accept
130	Particle Size < 10 micron	(75 % - 95 %)	Conform		Accept
140	particle Size < 30 Micron	(98%)	Conform		Accept

13 August 2014

 **Dargilid/COA**
 Effendi, S.Si, Apt
 Quality Manager

Lampiran 3. Nifedipin

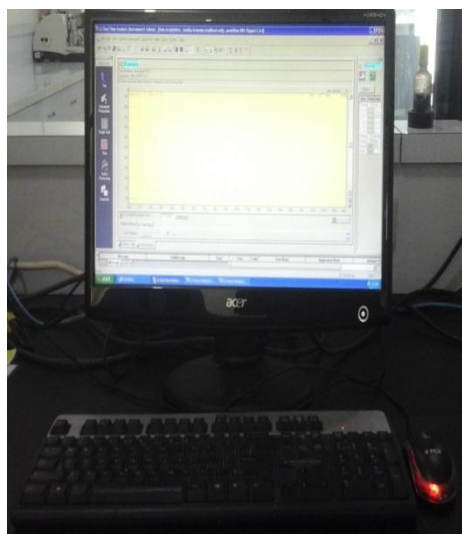
Lampiran 4. Nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit terpillar kitosan bobot molekul sedang.



- A. Nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit/kitosan 40
- B. Nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit/kitosan 30
- C. Nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit/kitosan 20

Lampiran 5. Fase gerak (Metanol, Acetonitril, Aquabidest)

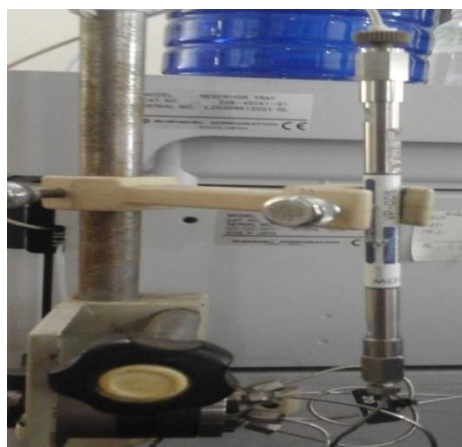
Lampiran 6. Alat HPLC



a. Proyektor HPLC



b. Alat HPLC



c. Kolom HPLC

Lampiran 7. Spektrofotometri IR



Lampiran 8. Alat preparasi sampel



a. Ultrasound stirrer



b. Injektor HPLC



c. Timbangan analitik



d. Kertas saring wathman 0,45u



e. Alat kaca



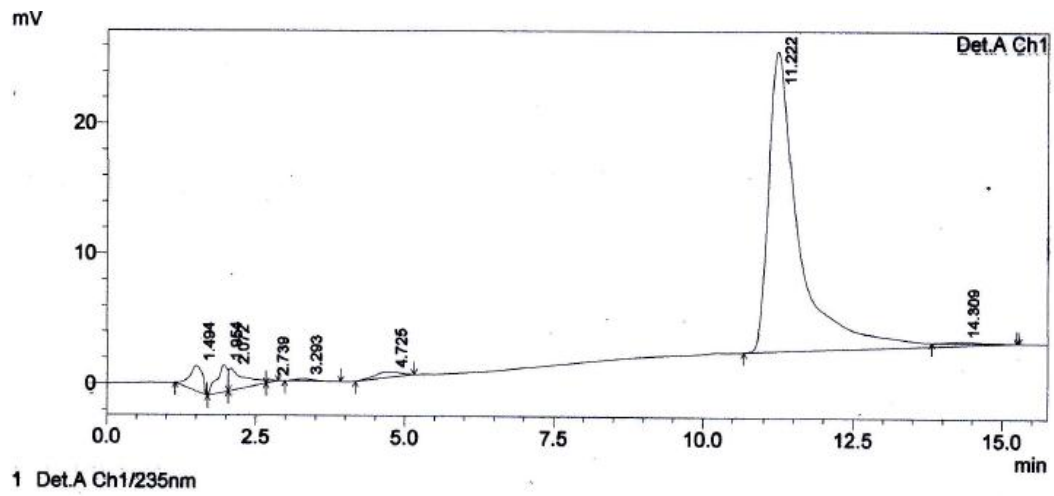
f. Alat UV-VIS

Lampiran 9. Data uji kesesuaian sistem nifedipin

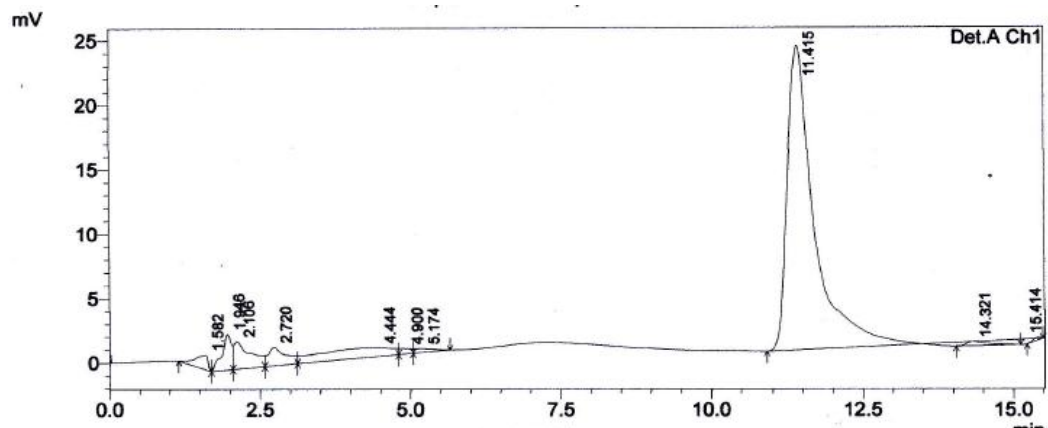
Injek No.	Area	N	Rt	tf
1	760457	28512.915	11.425	1.198
2	760044	29588.085	11.375	1.161
3	759310	29032.365	11.415	1.195
4	756381	28790.508	11.228	1.281
5	747934	28993.314	11.246	1.525
6	732831	29606.073	11.222	1.756
Rata-rata	752826.1667	29087.21	11.3185	1.35266667
SD	10851.20873	435.8361699	0.096545844	0.23791987
RSD	1.441396329	1.498377362	0.85299151	17.5889508

\

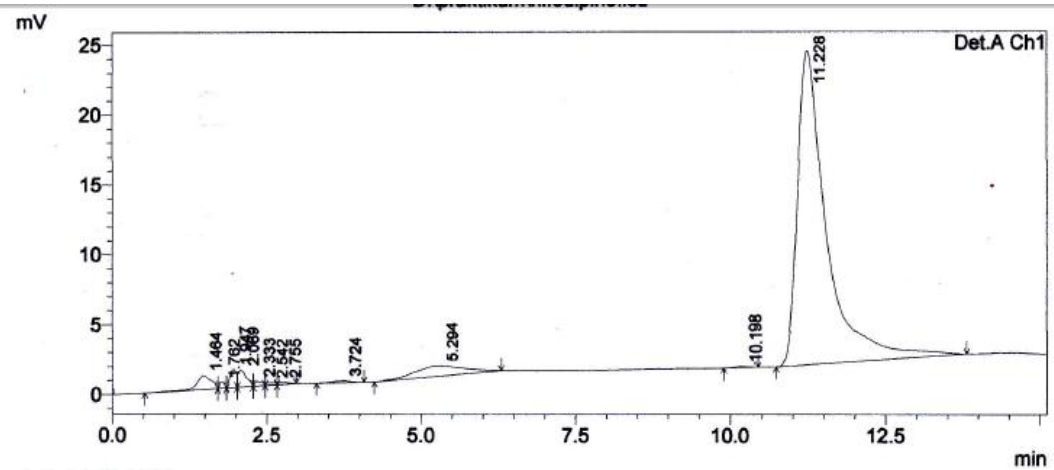
Lampiran 10. Kromatogram uji kesesuaian sistem



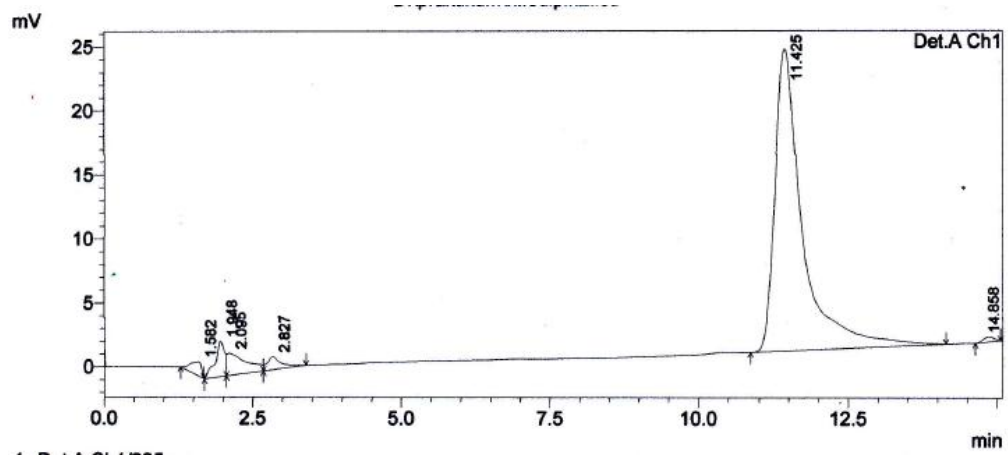
a. Injek ke-1



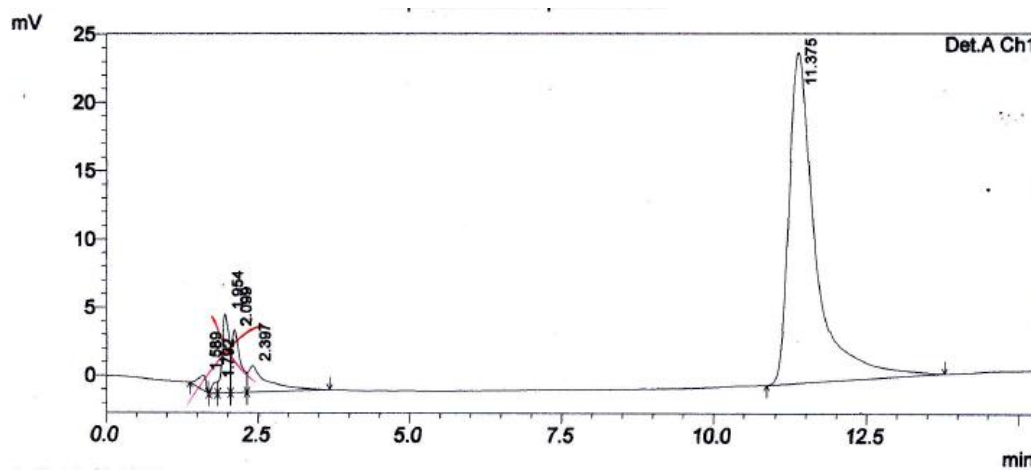
b. Injek ke-2



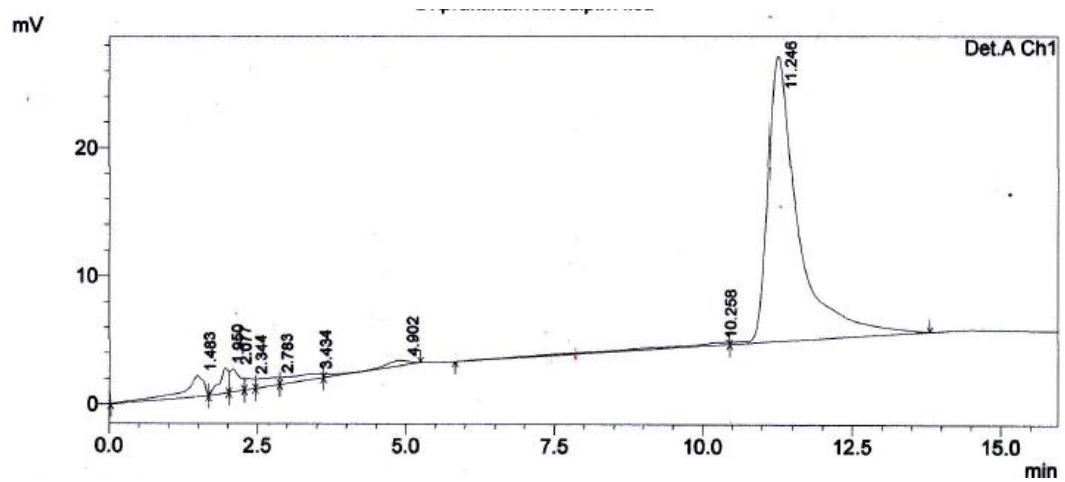
c. Injek ke-3



d. Injek ke-4



e. Injek ke-5



f. Injek ke-6

Lampiran 11. Data kurva kalibrasi

Konsentrasi (PPM)	Area			Tf			N			Rt		
	I	II	Rata2	I	II	rata2	I	II	rata2	I	II	rata2
0.5	45891	44771	45331	2.01	1.9	1.956	21249	23112	22180.627	13.426	13.395	13.4105
1	87157	104190	95673	1.99	2.00	1.997	21957	22333	22145.61	13.383	13.382	13.3825
2	183381	173340	178360	2.11	2.1	2.105	22846	22472	22659.472	13.304	13.332	13.318
4	355613	339587	347600	2.09	2.06	2.072	21923	23980	22951.7385	13.337	13.35	13.3435
6	562718	549024	555871	2.12	2.08	2.101	22538	22366	22452.5585	13.38	13.396	13.388
8	790719	825474	808096	2.45	2.34	2.397	21091	21156	21123.7725	13.43	13.453	13.4415
16	1301033	1251707	1276370	2.45	2.73	2.592	21351	21905	21628.4475	13.495	11.276	12.3855
32	3191347	2531533	2861440	2.75	2.71	2.731	22479	22356	22418.3435	11.178	11.271	11.2245
64	5105772	4705271	4905521	2.76	2.69	2.723	23842	23412	23627.649	11.219	11.202	11.2105

Lampiran 12. Hasil uji statistik kurva kalibrasi

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	,999 ^a	,997	,997	87203,719	,997	2484,674	1	7	,000

a. Predictors: (Constant), konsentrasi ppm

b. Dependent Variable: puncak area

ANOVA^a

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	1889467239560 1,625	1	1889467239560 1,625	2484,674	,000 ^b
1 Residual	53231420338,3 72	7	7604488619,76 7		
Total	1894790381593 9,996	8			

a. Dependent Variable: puncak area

b. Predictors: (Constant), konsentrasi ppm

Coefficients^a

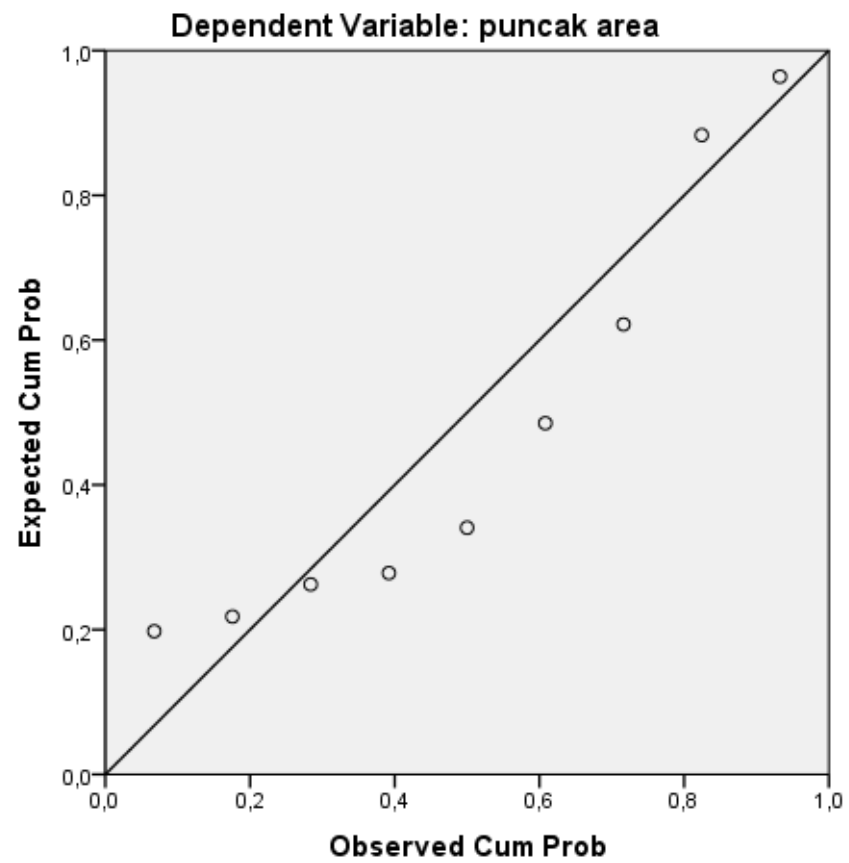
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	82200,927	36341,288		2,262	,058
	konsentrasi ppm	73296,544	1470,445	,999	49,847	,000

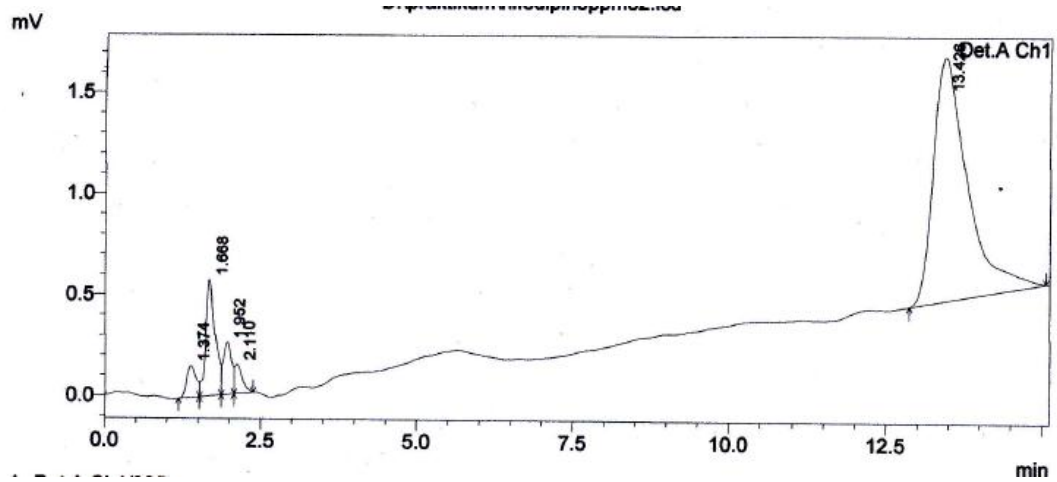
a. Dependent Variable: puncak area

Residuals Statistics^a

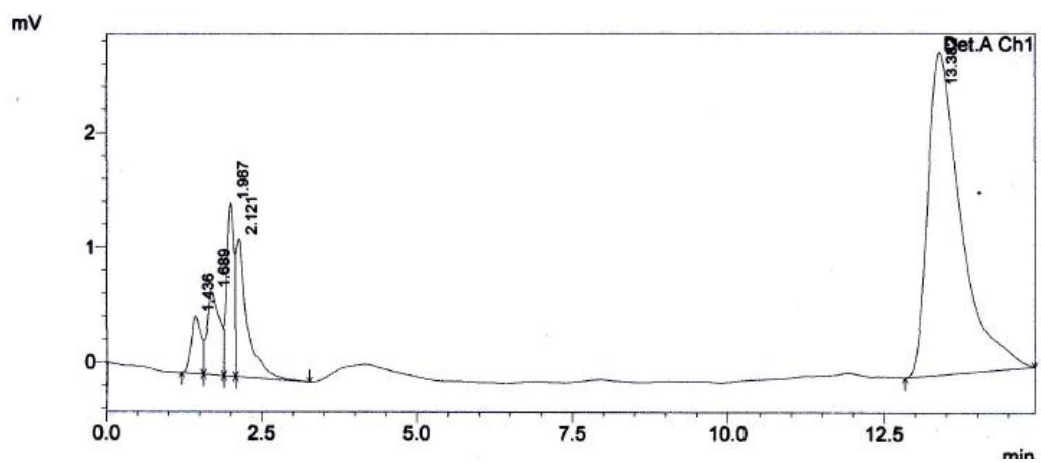
	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	118849,20	4773180,00	1169433,00	1536825,966	9
Residual	-74078,203	156900,719	,000	81571,610	9
Std. Predicted Value	-,684	2,345	,000	1,000	9
Std. Residual	-,849	1,799	,000	,935	9

a. Dependent Variable: puncak area

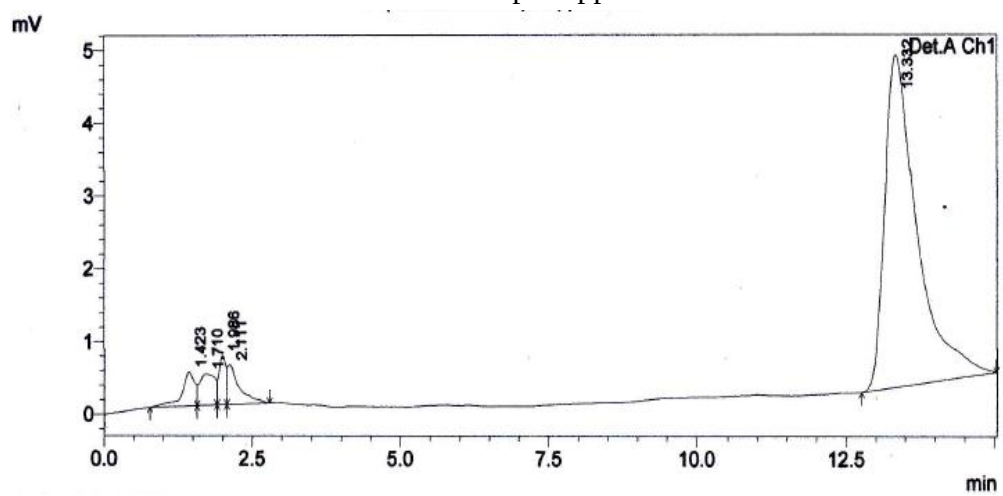
Normal P-P Plot of Regression Standardized Residual

Lampiran 13. Kromatogram data kurva kaliberasi

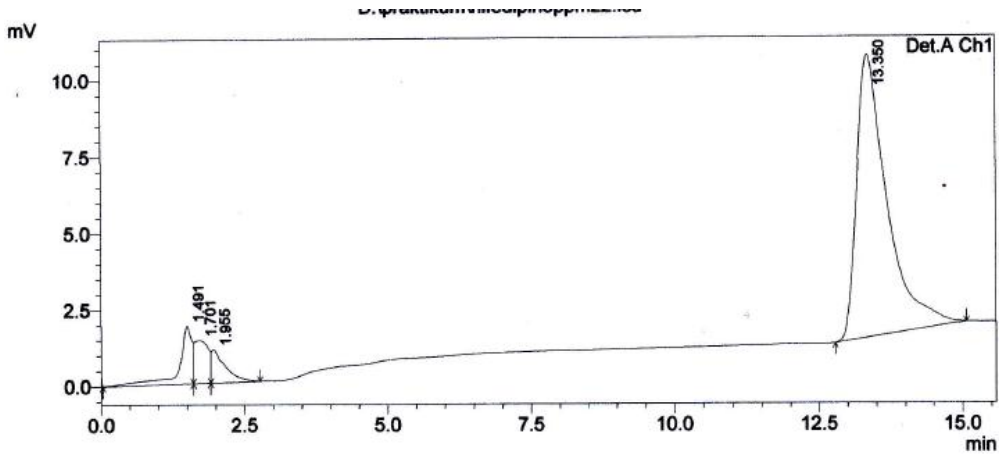
a. Nifedipin 0,5ppm



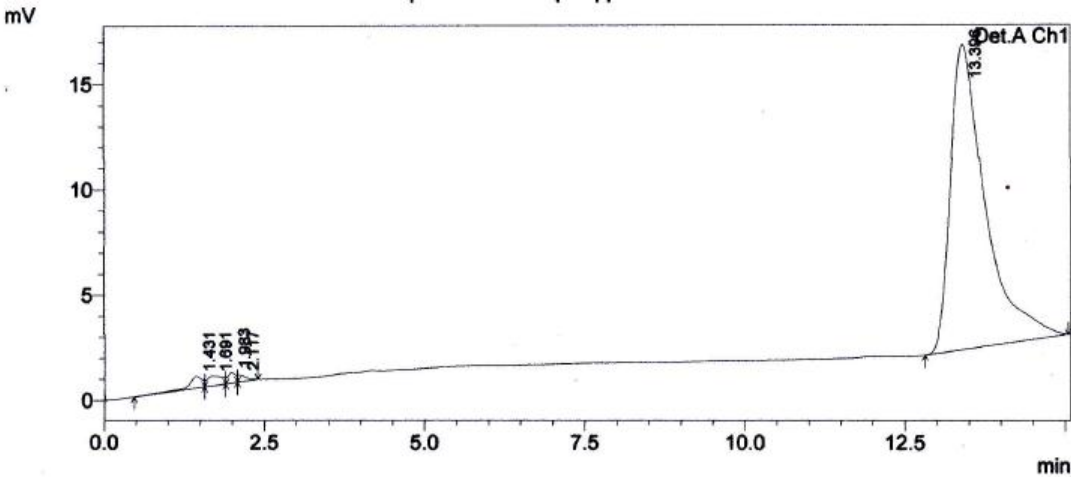
b. Nifedipin 1ppm



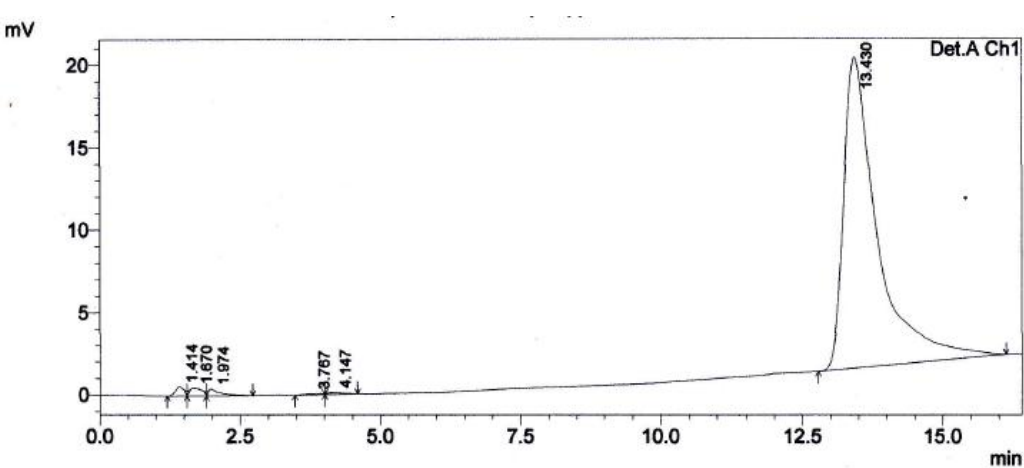
c. Nifedipin 2ppm



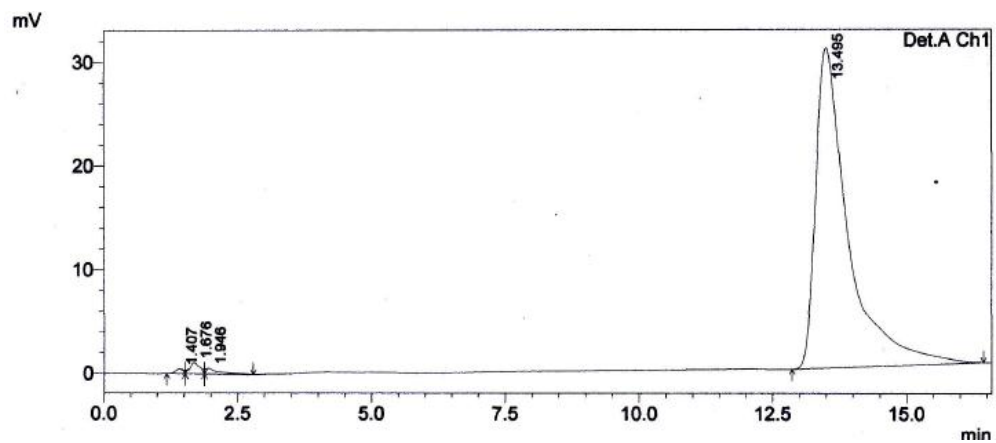
d. Nifedipin 4ppm



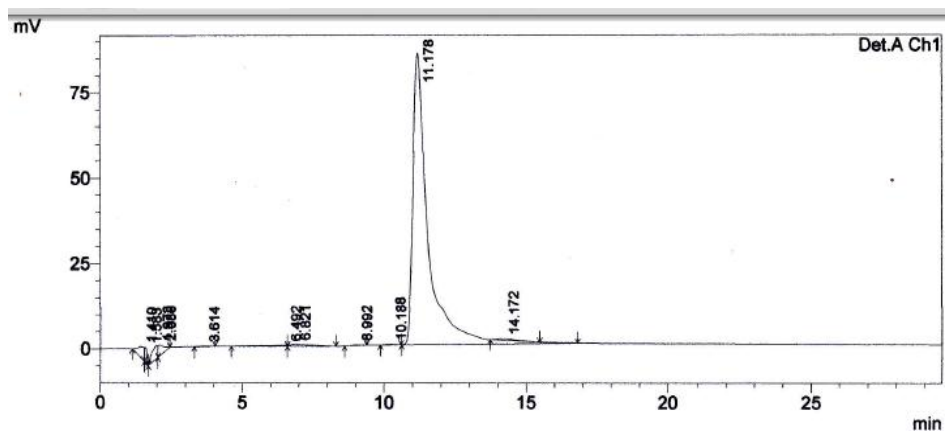
e. Nifedipin 6ppm



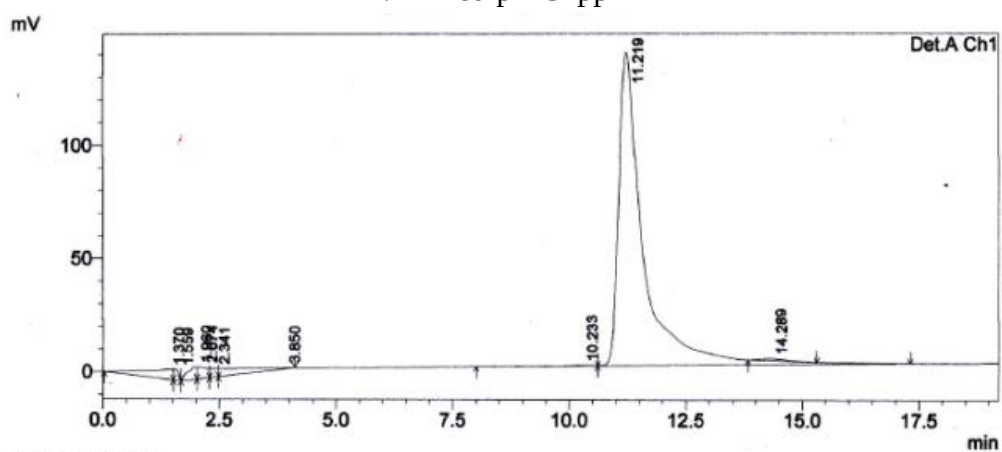
f. Nifedipin 8ppm



g. Nifedipin 16ppm



h. Nifedipin 32ppm



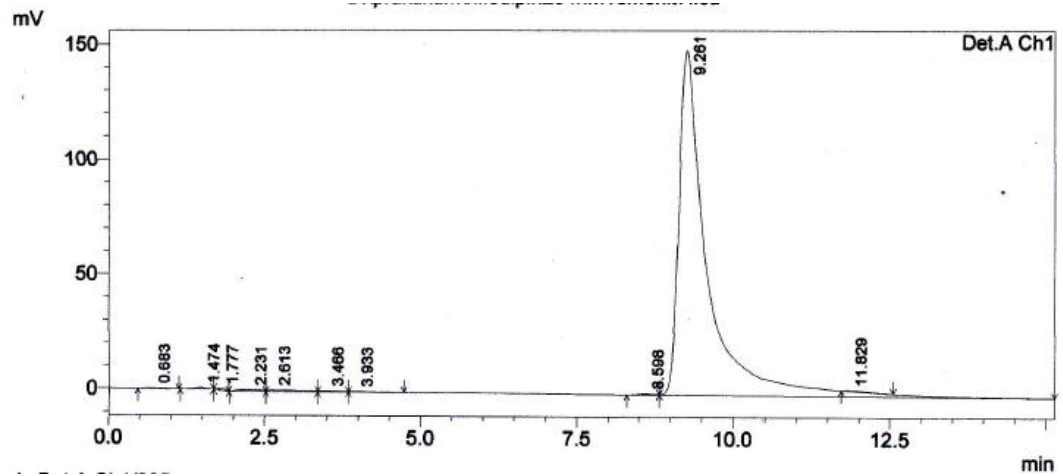
i. Nifedipin 64ppm

Lampiran 14. Data analisis nifedipin pemaparan sinar UV menggunakan HPLC

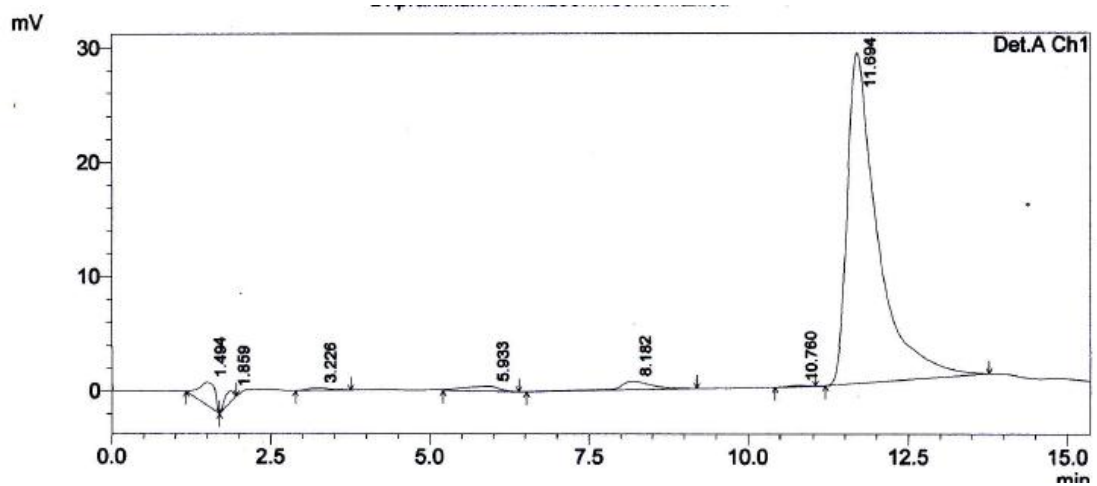
Waktu pemaparan (menit)	Puncak Area			Rata-rata Puncak Area	Tf			Rata-rata Tf	Rt			Rata-rata Rt	N			Rata-rata N
	I	II	III		I	II	III		I	II	III		I	II	III	
15	5002289	4762163	4623117	4795856	2.949	2.77	2.79	2.84	9.35	9.26	9.32	9.31	24120	23445	24411	23992.31
30	963519	965498	967156	965391	2.288	2.29	2.22	2.26	11.69	11.69	11.69	11.69	25273	25051	25167	25164.12
45	854592	805516	875172	845093	2.505	2.29	2.3	2.37	11.78	11.97	11.84	11.86	24662	26082	25441	25395.53
60	834844	839573	830014	834810	2.267	2.31	2.21	2.26	11.43	11.49	11.46	11.46	23598	23954	23854	23802.46
90	753729	806559	742468	767585	2.313	2.49	2.25	2.36	12.13	12.16	12.14	12.14	26519	26506	26505	26510.51
120	673306	683071	634137	663504	2.274	2.32	2.25	2.28	12.23	12.14	12.2	12.19	27993	27551	278971	111505.57

Waktu (menit)	Bobot penimbangan	Rata2 puncak area	Faktor pembuatan	Faktor pengenceran	Kadar	Jumlah	Prosentase
15	10	4795856	10	100	65.10843451	13.0216869	97.17676792
30	10	965391	10	100	12.1992624	12.1992624	91.03927164
45	10	845093	10	100	10.53762357	10.53762357	78.63898184
60	10	834810	10	100	10.39558729	10.39558729	77.57900965
90	10	767585	10	100	9.467026718	9.467026718	70.64945312
120	10	663504	10	100	8.029388879	8.029388879	59.92081253

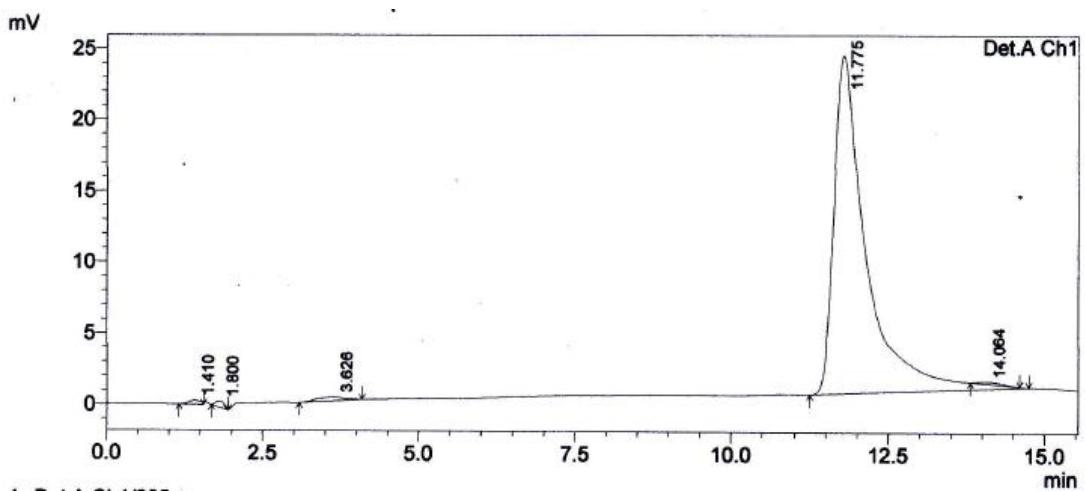
Lampiran 15. Kromatogram nifedipin pemaparan sinar uv 254nm



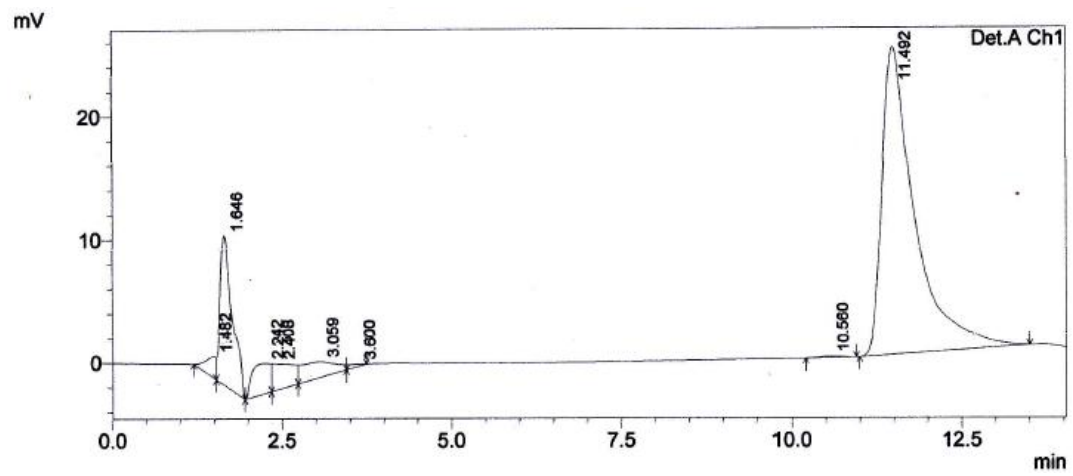
a. 15 menit



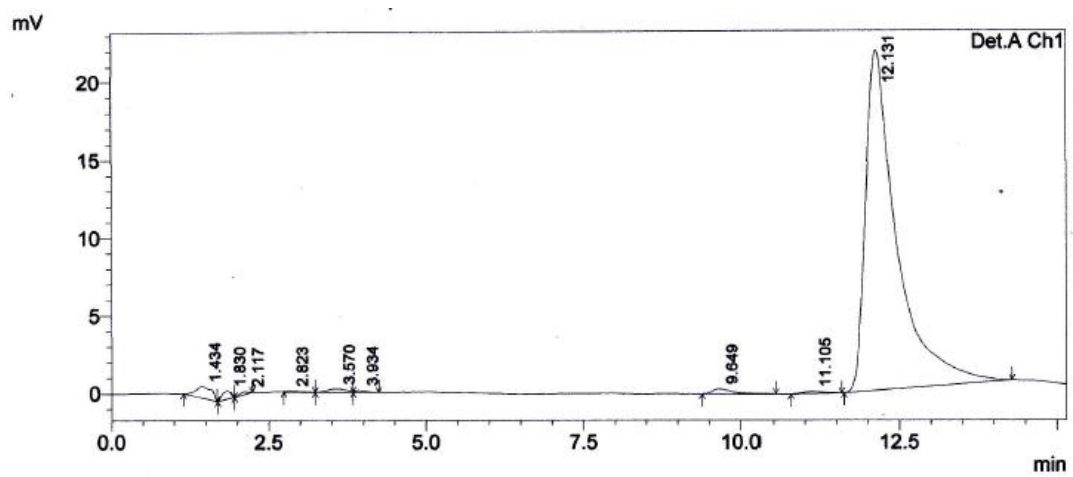
b. 30 menit



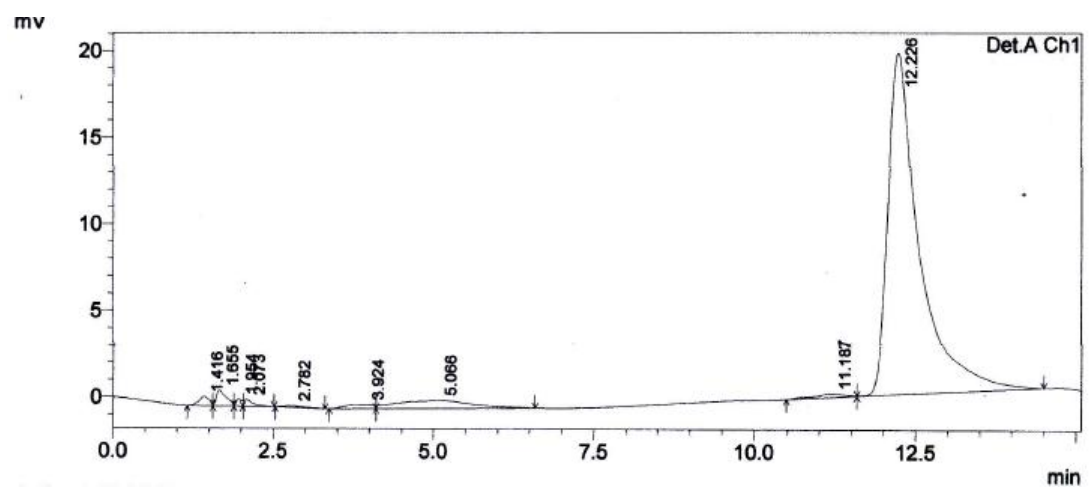
c. 45 menit



d. 60 menit



e. 90 menit



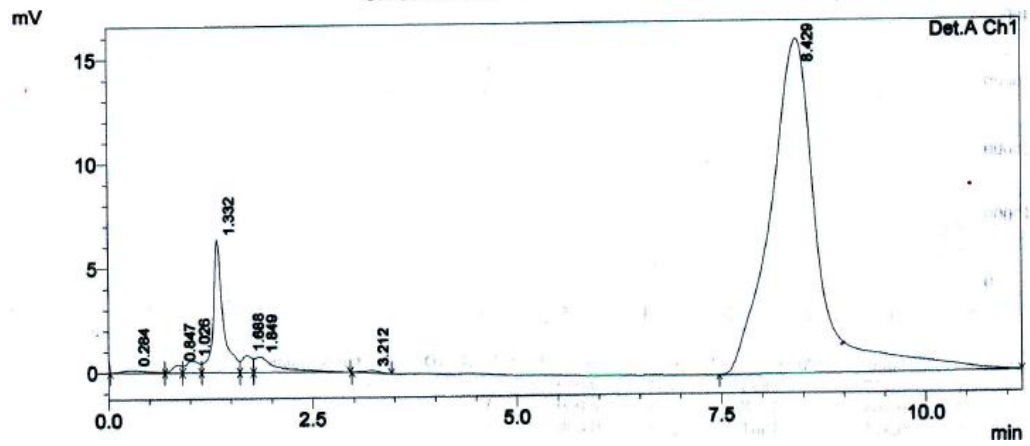
f. 120 menit

Lampiran 16. Data analisis nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit / kitosan 2% pemaparan sinar UV

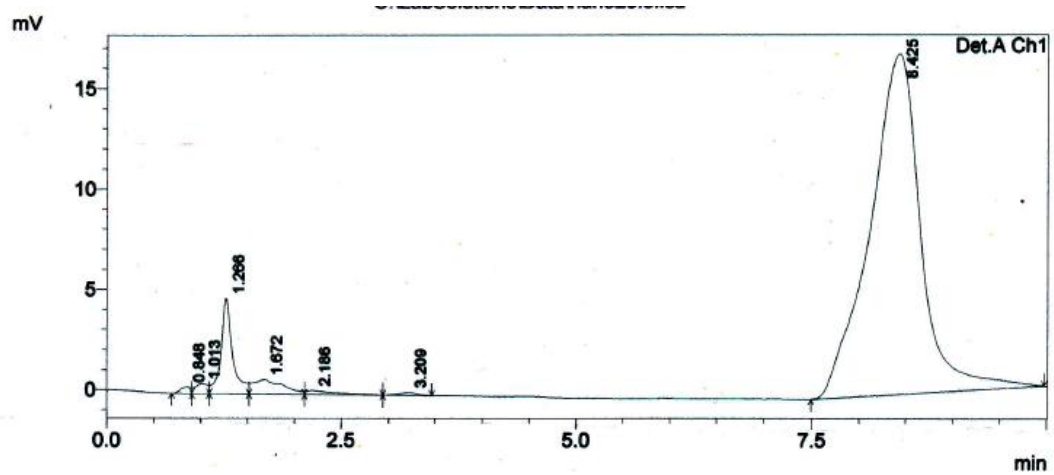
Waktu pemaparan (menit)	Puncak Area			Rata-rata Puncak Area	Tf			Rata-rata Tf	Rt			Rata-rata Rt	N			Rata-rata N
	I	II	III		I	II	III		I	II	III		I	II	III	
0	664436	643652	657188	655092	1.32	1.69	1.29	1.43	17.56	11.66	13.83	14.35	17717.18	9648.53	8534.48	11966.73
15	635740	632821	645129	637896	1.74	1.52	1.16	1.47	11.84	11.75	13.43	12.34	15034.71	15733.18	10595.57	13787.82
30	650797	625863	635214	637291	1.44	1.23	1.28	1.32	12.01	17.53	13.44	14.33	11227.9	17457.58	10349.87	13011.78
45	553189	485071	581784	540014	1.36	1.18	1.13	1.22	14.5	14.45	13.47	14.14	12921.57	12947.24	10027.49	11965.44
60	547223	576528	579539	567763	1.63	1.16	0.99	1.26	11.63	14.47	13.75	13.28	15625.39	13196.7	9390.62	12737.57
90	522235	494575	553956	523588	1.57	1.17	1.11	1.28	11.68	14.48	13.58	13.25	16138.49	13283.09	9971.24	13130.94
120	503899	512337	540198	518811	1.19	1.33	1.03	1.19	15.36	14.49	13.65	14.49	14367.51	12654.37	9672.29	12231.39

Waktu (menit)	Bobot penimbangan (mg)	Rata2 Puncak Area	Faktor Pembuatan	Faktor Pengenceran	kadar	Jumlah	Prosentase
0	10.1	655092	1	51	7.82	0,3986	100
15	10	637896	1	51	7.58	0,3867	97,97
30	10.1	637291	1	51	7.57	0,3862	96,89
45	9.9	540014	1	51	6.25	0,3185	81,53
60	10.2	567763	1	51	6.62	0,3379	83,93
90	9.9	523588	1	51	6.02	0,3071	78,6
120	9.9	518811	1	51	5.96	0,3038	77,75

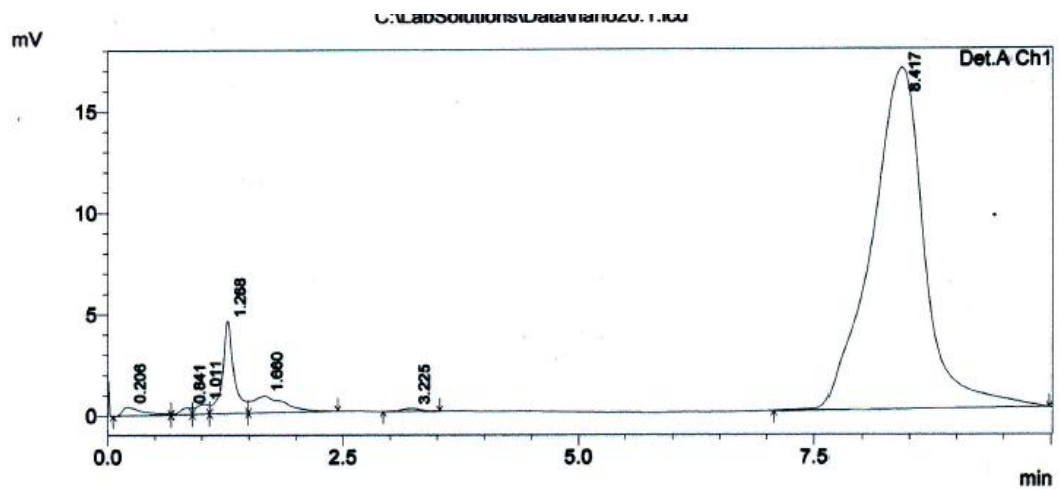
Lampiran 17. Kromatogram NSNN/Kit 2% pemaparan sinar uv 254nm



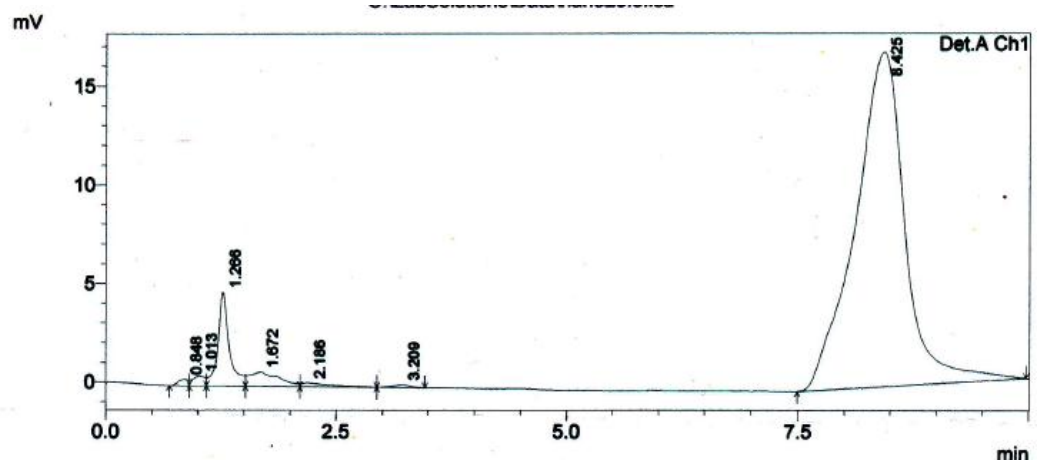
a. 0 menit



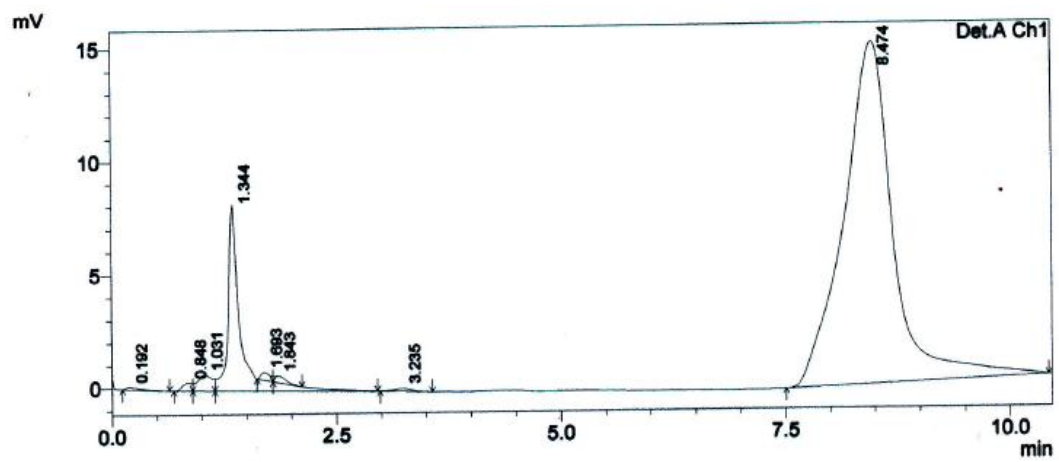
b. 15 menit



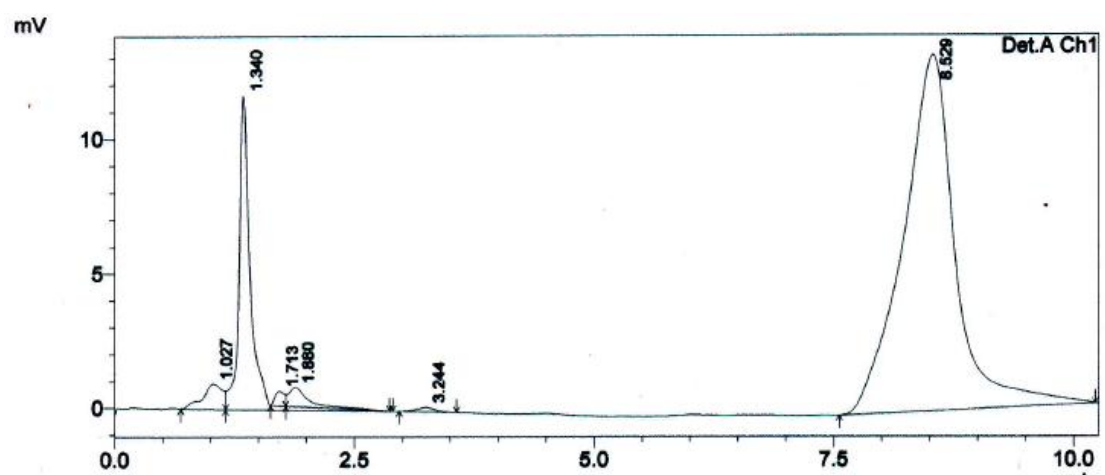
c. 30 menit



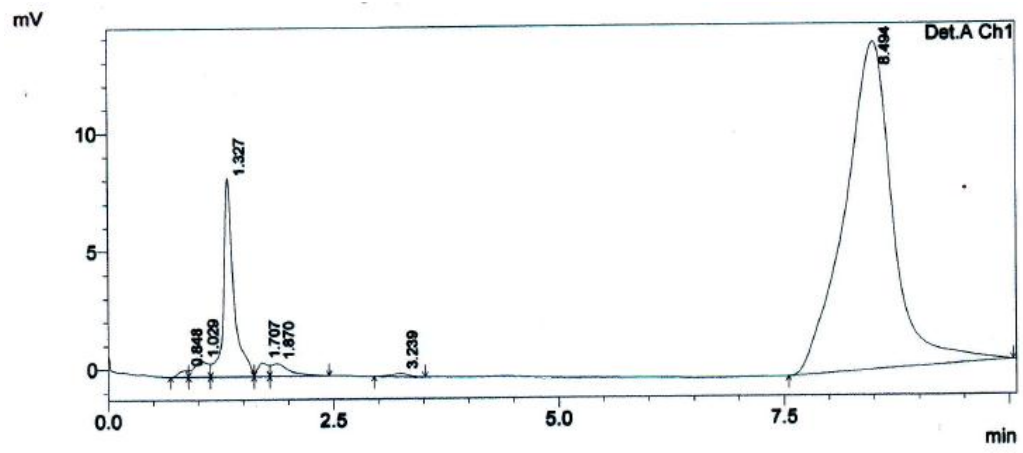
d. 45 menit



e. 60 menit



f. 90 menit



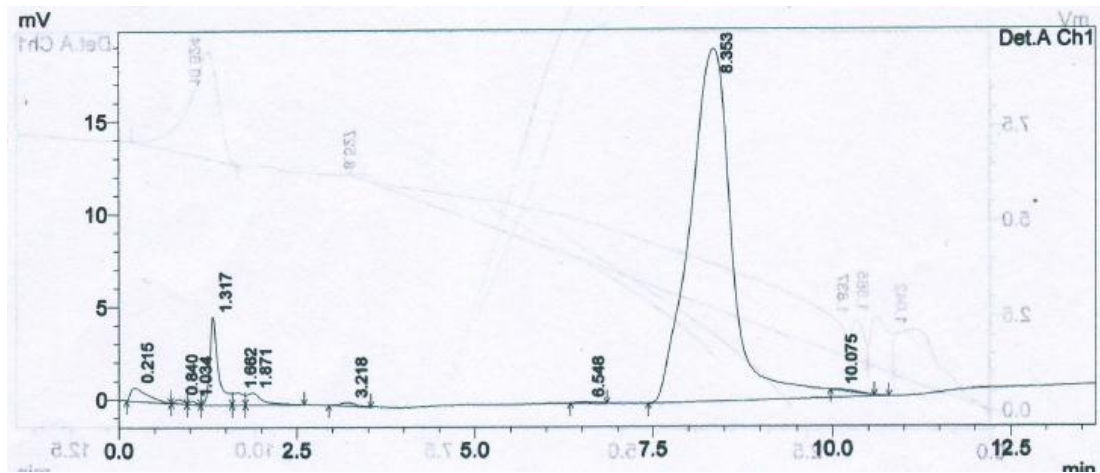
g. 120 menit

Lampiran 18. Data analisis nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit / kitosan 3% pemaparan sinar UV

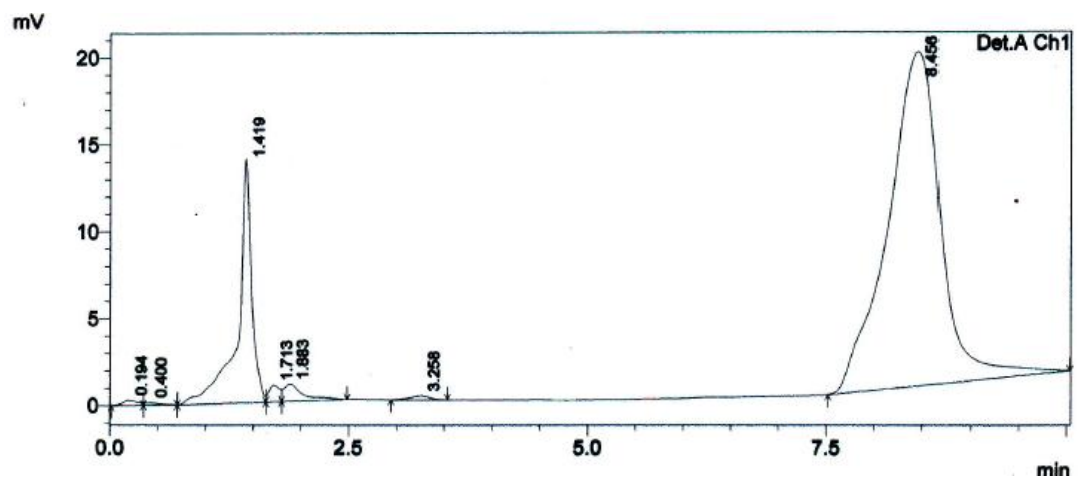
Waktu pemaparan (menit)	Puncak Area			Rata-rata Puncak Area	Tf			Rata-rata Tf	Rt			Rata-rata Rt	N			Rata-rata N
	I	II	III		I	II	III		I	II	III		I	II	III	
0	785461	751497	794044	768479	1.32	1.69	1.29	1.43	17.56	11.66	13.83	14.35	17717.18	9648.53	8534.48	11966.73
15	710318	749097	724151	729707	1.74	1.52	1.16	1.47	11.84	11.75	13.43	12.34	15034.71	15733.18	10595.57	13787.82
30	701187	705880	711923	703533	1.44	1.23	1.28	1.32	12.01	17.53	13.44	14.33	11227.9	17457.58	10349.87	13011.78
45	754913	686950	704766	720931	1.36	1.18	1.13	1.22	14.5	14.45	13.47	14.14	12921.57	12947.24	10027.49	11965.44
60	705540	688064	695019	696802	1.63	1.16	0.99	1.26	11.63	14.47	13.75	13.28	15625.39	13196.7	9390.62	12737.57
90	669664	689488	684475	679576	1.57	1.17	1.11	1.28	11.68	14.48	13.58	13.25	16138.49	13283.09	9971.25	13130.94
120	679751	636820	654622	658285	1.19	1.33	1.03	1.19	15.36	14.49	13.65	14.49	14367.51	12654.37	9672.29	12231.39

Waktu (menit)	Bobot penimbangan	Rata2 Puncak Area	Faktor Pembuatan (mg)	Faktor Pengenceran	Kadar	Jumlah	Prosentase
0	10	768479	1	51	9.3629	0.4775	100
15	9.9	729707	1	51	8.834	0.4505	95.3
30	9.9	703533	1	51	8.4769	0.4323	91.45
45	10.2	720931	1	51	8.7143	0.4444	91.25
60	9.9	696802	1	51	8.3851	0.4276	90.46
90	9.9	679576	1	51	8.1501	0.4157	87.92
120	9.8	658285	1	51	7.8595	0.4008	85.66

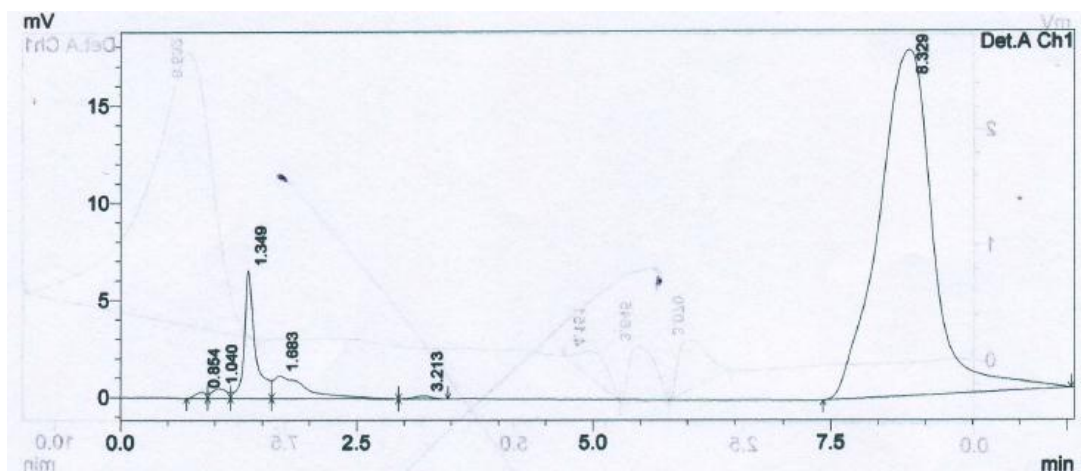
Lampiran 19. Kromatogram NSNN/Kit 3% paparan sinar uv 254nm



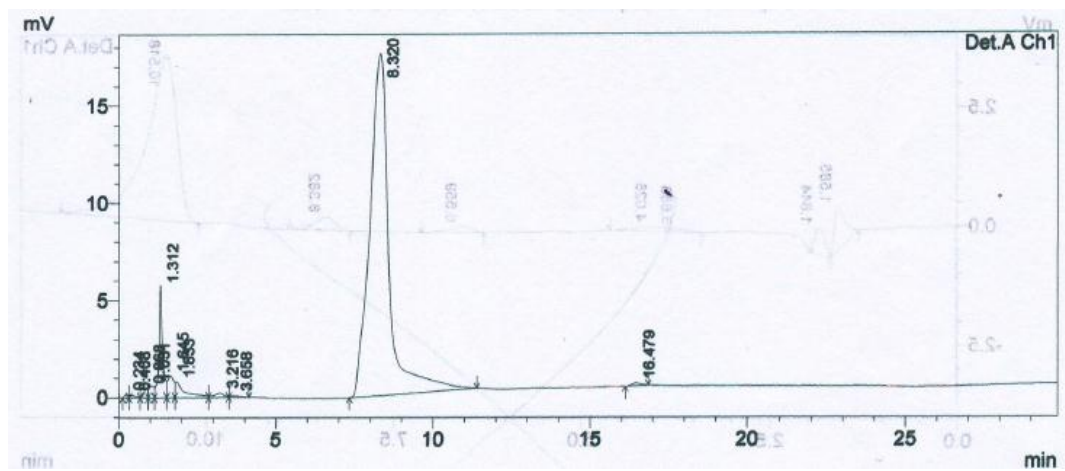
a. 0 menit



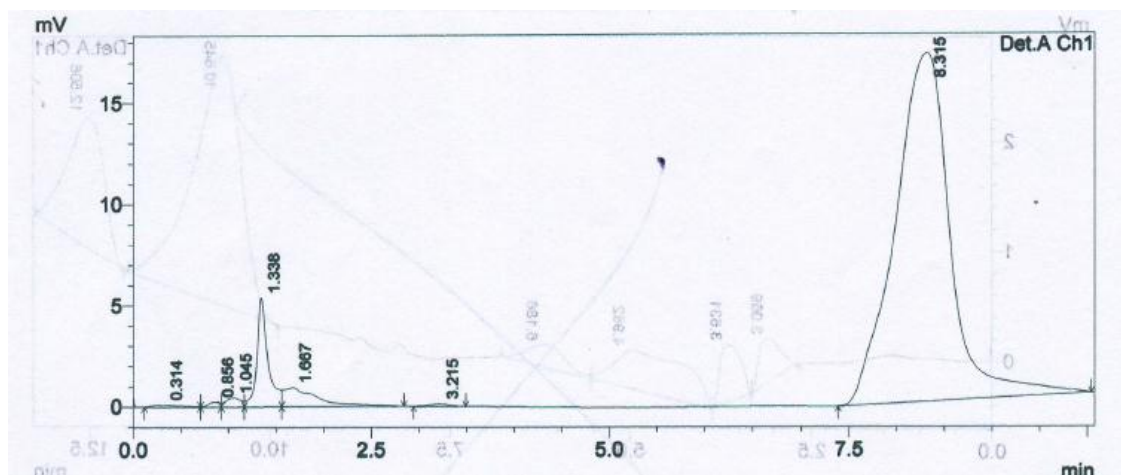
b. 15 menit



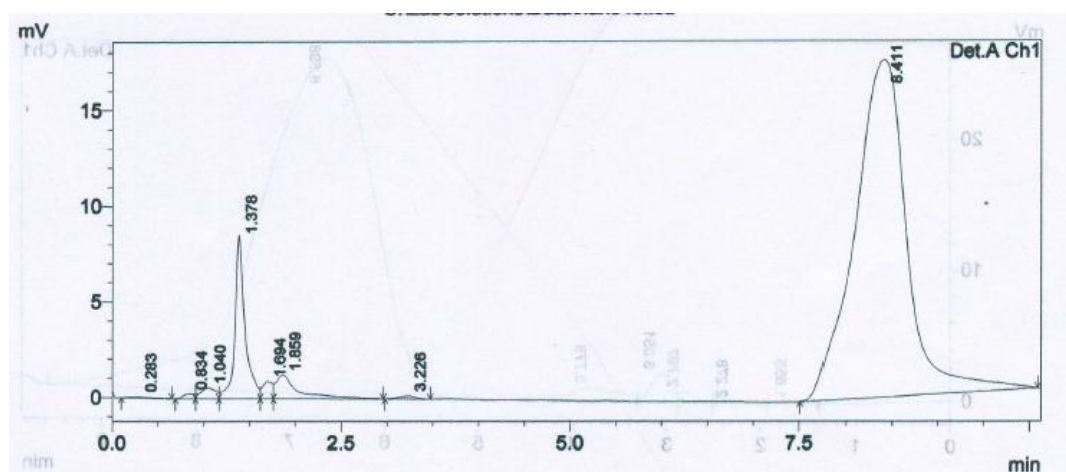
c. 30 menit



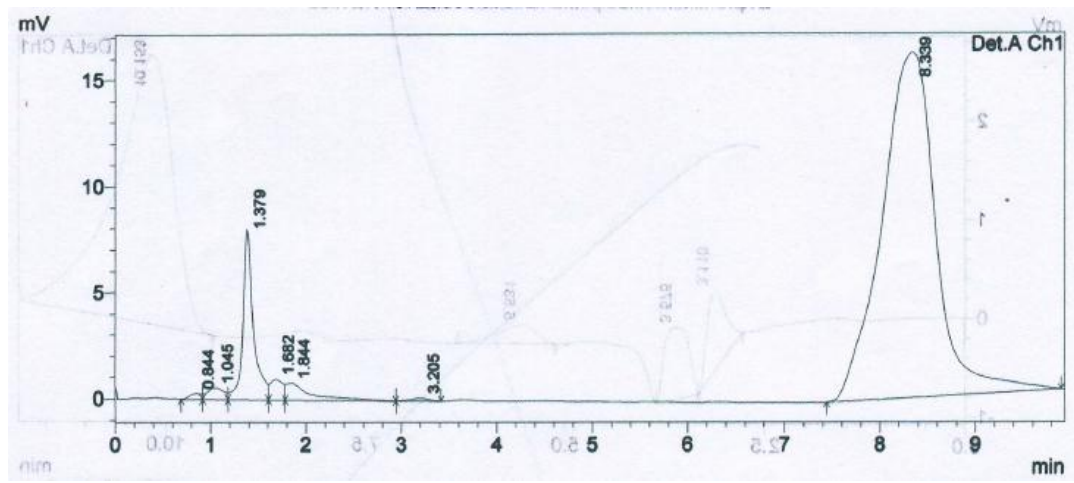
d. 45 menit



e. 60 menit



f. 90 menit



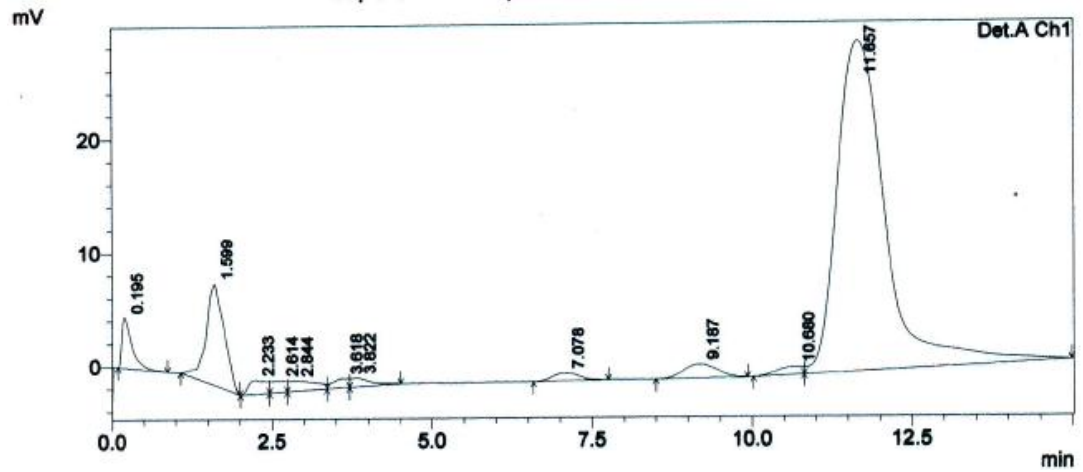
g. 120 menit

Lampiran 20. Data analisis nifedipin sistem nanokomposit Na-montmorillonit / kitosan 4% pemaparan sinar UV

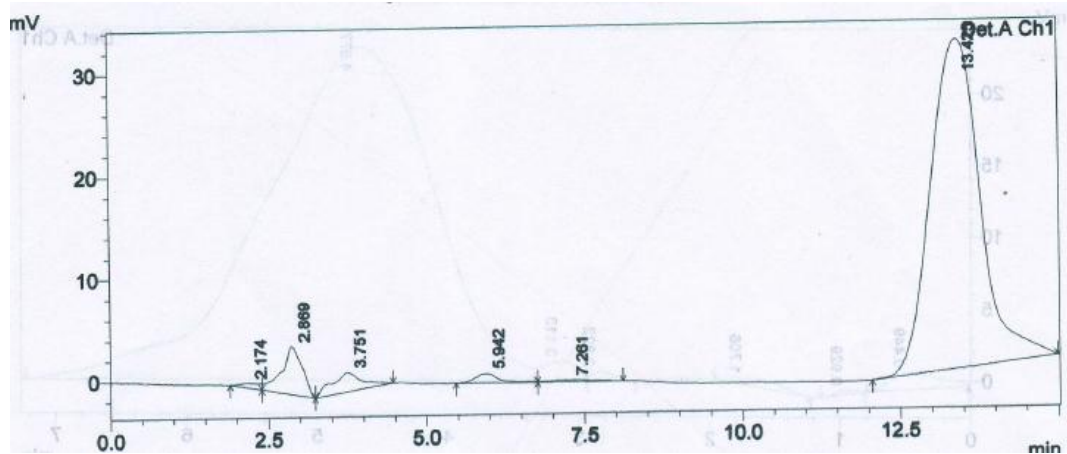
Waktu pemaparan (menit)	Puncak Area			Rata-rata Puncak Area	Tf			Rata-rata Tf	Rt			Rata-rata Rt	N			Rata-rata N
	I	II	III		I	II	III		I	II	III		I	II	III	
0	1557077	1528729	1862499	1542903	1.32	1.69	1.29	1.43	17.56	11.66	13.83	14.35	17717	9648	8534	11966
15	1531493	1478754	1749168	1505123	1.74	1.52	1.16	1.47	11.84	11.75	13.43	12.34	15034	15733	10595	13787
30	1412168	1438023	1842926	1425095	1.444	1.23	1.28	1.32	12.02	17.53	13.44	14.33	11227	17457	10349	13011
45	1481649	1404670	1734669	1443159	1.36	1.18	1.13	1.22	14.5	14.45	13.47	14.14	12921	12947	10027	11965
60	1366710	1362675	1711621	1364692	1.63	1.16	0.99	1.26	11.63	14.47	13.75	13.28	15625	13196	9390	12737
90	1323975	1369971	1677940	1346973	1.57	1.17	1.11	1.28	11.68	14.48	13.58	13.25	16138	13283	9971	13130
120	1243935	1533300	1624932	1388617	1.19	1.33	1.03	1.19	15.36	14.49	13.65	14.49	14367	12654	9672	12231

Waktu (menit)	Bobot penimbangan	Rata2 Puncak Area	Faktor Pembuatan (mg)	Faktor Pengenceran	kadar	Jumlah	Prosentase
0	10.2	1542903	1	51	19.9285	1.0164	100
15	10	1505123	1	51	19.4131	0.9901	97.41
30	9.9	1425095	1	51	18.3213	0.9344	91.93
45	10	1443159	1	51	18.5677	0.9469	93.17
60	10	1364692	1	51	17.4972	0.8924	87.79
90	9.9	1346973	1	51	17.2554	0.8801	86.59
120	9.9	1348617	1	51	17.2779	0.8812	86.69

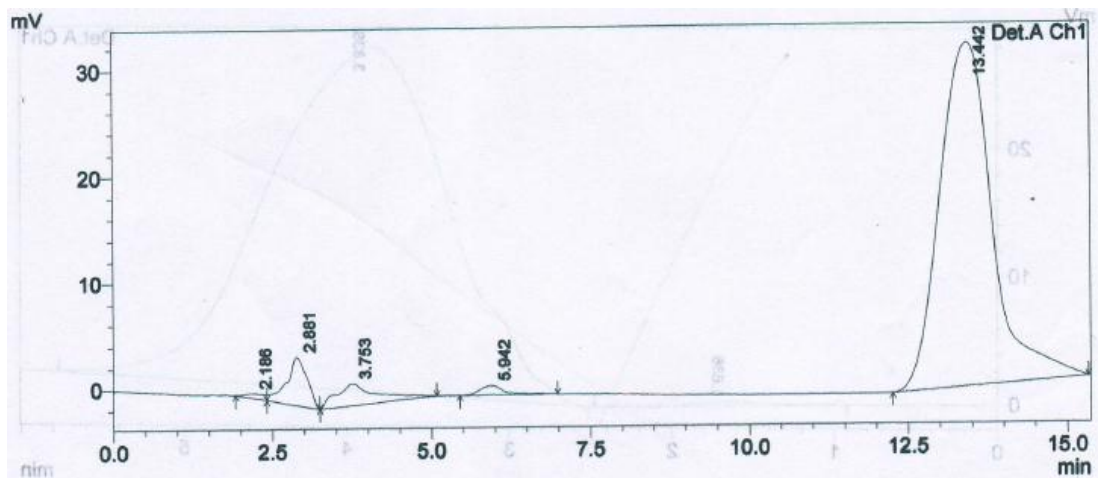
Lampiran 21. Kromatogram NSNN/Kit 4% pemaparan sinar uv 254nm



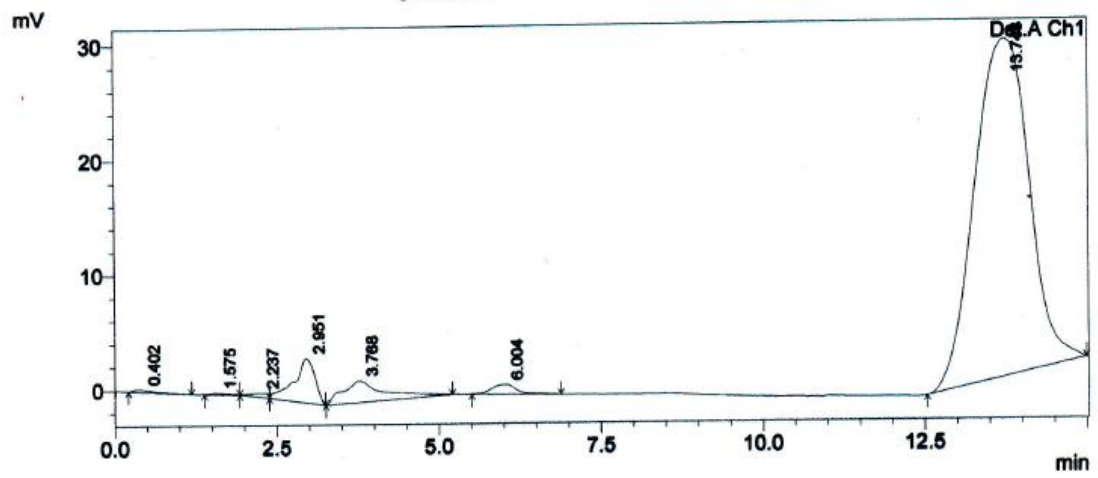
a. 0 menit



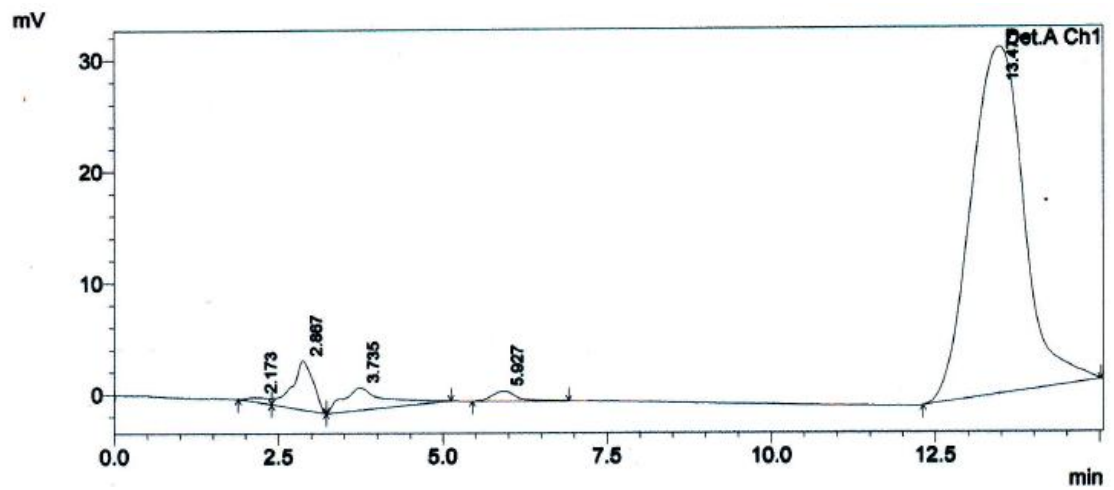
b. 15 menit



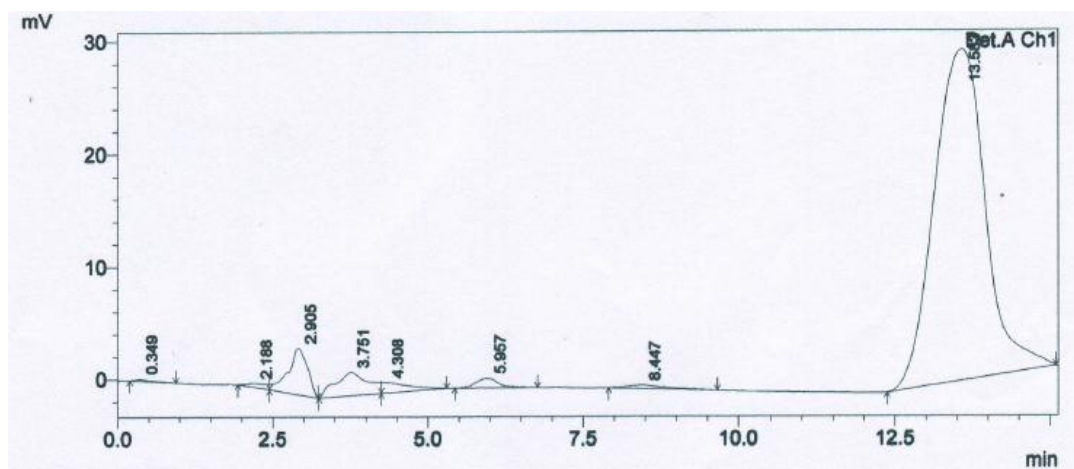
c. 30 menit



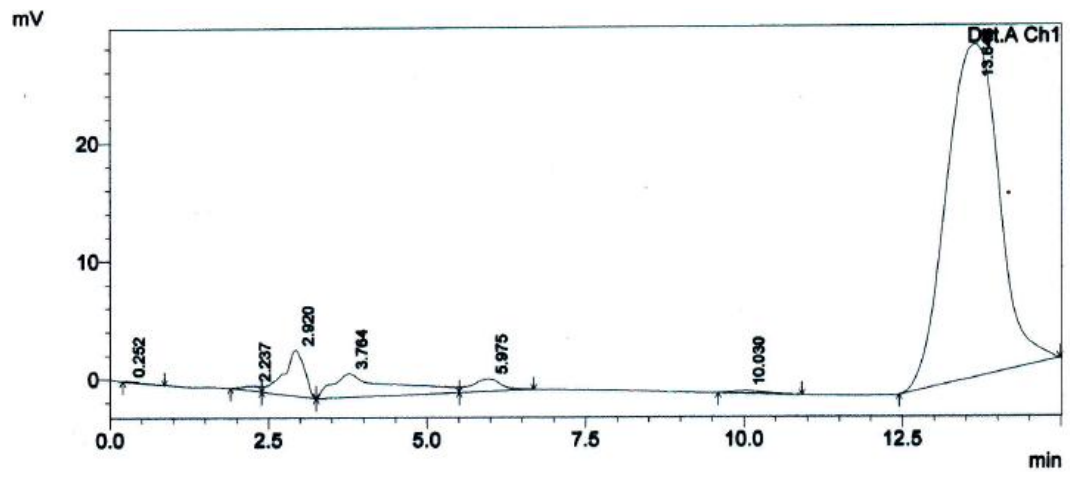
d. 45 menit



e. 60 menit



f. 90 menit



g. 120 menit

Lampiran 22. Data orde nol

Waktu	Prosentase nifedipin			Prosentase nifedipin sistem Na-MMT/kitosan 2%			Prosentase nifedipin sistem Na-MMT/kitosan 3%			Prosentase nifedipin sistem Na-MMT/kitosan 4%		
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
15	100,17	95,3	92,47	96,02	99,05	98,88	90,22	100,64	91,09	99,24	97,5	94,56
30	89,73	89,93	90,1	97,66	96,83	96,18	88,91	94,13	89,36	92,91	96,57	101,89
45	78,64	73,64	80,74	82,53	73,2	88,64	93,78	88,58	85,74	96,78	93,25	94,68
60	76,63	77,11	76,14	79,09	87,18	85,65	89,53	91,44	86,96	88,83	90,29	93,36
90	68,37	73,75	67,22	77,1	74,93	83,7	84,38	91,65	85,46	86,75	91,72	92,35
120	60,18	61,18	56,2	73,89	78,16	81,26	86,7	84,56	82,06	81,16	91,03	89,28
correl	-0,9745	-0,94	-0,9956	-0,9185	-0,7727	-0,948	-0,7484	-0,8645	-0,8585	-0,9547	-0,861	-0,8054
slope	-0,35396	-0,3087	-0,3597	-0,2371	-0,2142	-0,1715	-0,0903	-0,1191	-0,1173	-0,1582	-0,0754	-0,0834
intersept	100,167	97,436	98,91	98,81	98,07	99,43	95,15	99,13	94,69	100,38	98,2173	99,45

Waktu	Nifedipin		Nano Na-MMT 2%		Nano Na-MMT 3%		Nano Na-MMT 4%	
	Rata2 Prosentase	SD	Rata2 Prosentase	SD	Rata-rata Prosentase	SD	Rata2 Prosentase	SD
0	100	0	100	0	100	0	100	0
15	95,98	3,9059	95,85	1,7022	96,58	5,7861	95,94	2,3642
30	89,92	0,1854	94,86	0,7412	93,07	2,8922	92,94	4,5207
45	77,67	3,6436	78,82	7,7736	90,34	4,0758	91,93	1,7767
60	76,63	0,4863	80,8	4,3004	88,87	2,2474	88,69	2,3077
90	69,78	3,4839	73,09	4,5685	86,58	3,9241	87,98	3,0699
120	59,19	2,6367	69,41	3,7013	84,17	2,3261	84,75	5,2684

Lampiran 23. Hasil analisis *godness of fit* dan *Least square analisis orde nol*

Goodness of Fit				
Parameter	No.1	No.2	No.3	No.4
N_observed	7	7	7	7
DF	5	5	5	5
R_obs-pre	0.9808	0.9443	0.9631	0.9590
Rsqr	0.9619	0.8918	0.9276	0.9196
Rsqr_adj	0.9543	0.8701	0.9132	0.9035
MSE	9.8791	19.0430	2.7008	2.5684
MSE_root	3.1431	4.3638	1.6434	1.6026
Weighting	1	1	1	1
SS	49.3955	95.2151	13.5039	12.8419
WSS	49.3955	95.2151	13.5039	12.8419
AIC	31.2990	35.8930	22.2208	21.8690
MSC	2.6960	1.6522	2.0545	1.9494

Lampiran 24. Data orde satu

Waktu	Prosentase Nifedipin			Prosentase nifedipin sistem Na-MMT/kitosan 2%			Prosentase nifedipin sistem Na-MMT/kitosan 3%			Prosentase nifedipin sistem Na-MMT/kitosan 4%		
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3
0	4,61	4,66	4,61	4,61	4,61	4,61	4,61	4,61	4,61	4,61	4,61	4,61
15	4,61	4,56	4,53	4,56	4,59	4,59	4,5	4,61	4,51	4,59	4,58	4,55
30	4,49	4,49	4,5	4,58	4,57	4,57	4,49	4,54	4,49	4,53	4,57	4,62
45	4,36	4,29	4,39	4,41	4,29	4,48	4,54	4,48	4,45	4,57	4,54	4,55
60	4,34	4,34	4,33	4,37	4,47	4,45	4,49	4,52	4,47	4,49	4,5	4,54
90	4,22	4,3	4,21	4,34	4,32	4,42	4,44	4,51	4,45	4,46	4,52	4,53
120	4,09	4,11	4,03	4,3	4,36	4,39	4,46	4,44	4,41	4,39	4,51	4,49
correl	-0,9849	-0,9464	-0,9959	-0,9271	-0,7581	-0,9533	-0,7542	-0,8671	-0,8717	-0,9569	-0,8611	-0,8145
slope	-0,0045	-0,0038	-0,0047	-0,0027	-0,0024	-0,0019	-0,0009	-0,0012	-0,0013	-0,0017	-0,0007	-0,0009
intersept	4,6205	4,5882	4,6134	4,5963	4,5839	4,6013	4,5548	4,5969	4,5503	4,6117	4,5871	4,5999

Waktu	Nifedipin		Prosentase nifedipin sistem Na-MMT/kitosan 2%		Prosentase nifedipin sistem Na-MMT/kitosan 3%		Prosentase nifedipin sistem Na-MMT/kitosan 4%	
	Rata2	SD	Rata2	SD	Rata2	SD	Rata2	SD
0	4,61	0	4,61	0	4,61	0	4,61	0
15	4,56	0,04	4,56	0,01	4,57	0,06	4,56	0,02
30	4,49	0,01	4,55	0,01	4,53	0,03	4,53	0,05
45	4,35	0,05	4,37	0,09	4,5	0,05	4,52	0,02
60	4,34	0,01	4,39	0,05	4,49	0,02	4,49	0,03
90	4,24	0,05	4,29	0,06	4,46	0,04	4,48	0,03
120	4,08	0,05	4,23	0,05	4,43	0,03	4,44	0,06

Lampiran 25. Data $t_{1/2}$ dan t_{90} orde satu

Keterangan	Replikasi	$t_{1/2}$	t_{90}
Nifedipin	I	155	23
	II	178	27
	III	146	22
Sistem Nanokomposit Na-MMT/kitosan 2%	I		
	II		
	III		
Sistem Nanokomposit Na-MMT/kitosan 3%	I		
	II		
	III		
Sistem Nanokomposit Na-MMT/kitosan 4%	I		
	II		
	III		

Lampiran 26. Hasil analisis *godness of fit* dan *Least square analisis* orde satu

Goodness of Fit				
Parameter	No.1	No.2	No.3	No.4
N_observed	7	7	7	7
DF	5	5	5	5
R_obs-pre	0.9869	0.9561	0.9693	0.9651
Rsqr	0.9740	0.9140	0.9396	0.9315
Rsqr_adj	0.9688	0.8968	0.9275	0.9178
MSE	0.0011	0.0022	0.0003	0.0003
MSE_root	1.0786	1.1143	1.0158	1.0375
Weighting	1	1	1	1
SS	0.0054	0.0110	0.0013	0.0013
WSS	0.0054	0.0110	0.0013	0.0013
-				
AIC	32.4953	-27.5513	-42.3288	-42.5251
MSC	3.0783	1.8824	2.2347	2.1095

Lampiran 27. Data orde dua

Waktu	Prosentase Nifedipin			Prosentase nifedipin sistem Na-MMT/kitosan 2%			Prosentase nifedipin sistem Na-MMT/kitosan 3%			Prosentase nifedipin sistem Na-MMT/kitosan 4%		
	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3
0	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
0,0667	0,0099	0,0105	0,0108	0,0104	0,0101	0,0101	0,0111	0,0099	0,0109	0,0101	0,0103	0,0106
0,0333	0,0111	0,0111	0,0111	0,0102	0,0103	0,0104	0,0112	0,0106	0,0112	0,0108	0,0104	0,0098
0,0222	0,0127	0,0136	0,0124	0,0121	0,0137	0,0113	0,0107	0,0113	0,0117	0,0103	0,0107	0,0106
0,0167	0,0131	0,0129	0,0131	0,0126	0,0115	0,0117	0,0112	0,0109	0,0115	0,0113	0,0111	0,0107
0,0111	0,0146	0,0136	0,0149	0,0129	0,0133	0,0119	0,0119	0,0109	0,0117	0,0115	0,0109	0,0108
0,0083	0,0166	0,0163	0,0178	0,0135	0,0128	0,0123	0,0115	0,0118	0,0122	0,0123	0,0109	0,0112
Correl	-0,4769	-0,3977	-0,3869	-0,416	-0,3835	-0,4572	0,1337	-0,4324	-0,0493	-0,4129	-0,2936	-0,1231
Slope	-0,0529	-0,0398	-0,0474	-0,0274	-0,0275	-0,0193	0,0036	-0,0132	-0,0016	-0,0159	-0,0054	-0,0027
intersept	0,0138	0,0135	0,0139	0,0123	0,0123	0,0115	0,0109	0,0111	0,0114	0,0113	0,0107	0,0106

waktu	Prosentase Nifedipin		Prosentase nifedipin sistem Na-MMT/kitosan 4%		Prosentase nifedipin sistem Na-MMT/kitosan 4%		Prosentase nifedipin sistem Na-MMT/kitosan 4%	
	Rata2	SD	Rata2	SD	Rata2	SD	Rata2	SD
0	0.01	0	0.01	0	0.01	0	0.01	0
0,0667	0.0104	0.0004	0.0104	0.0002	0.0104	0.0006	0.0104	0.0003
0,0333	0.0111	0,0002	0.0105	0,0007	0.0107	0.0003	0.0107	0.0005
0,0222	0.0128	0.0006	0.0127	0.0012	0.0111	0.0005	0.0109	0.0002
0,0167	0.0131	0,0008	0.0124	0.0006	0.0112	0.0003	0.0112	0.0002
0,0111	0.0143	0.0007	0.0137	0.0007	0.0115	0.0005	0.0113	0.0003
0,0083	0.0169	0.0008	0.0147	0.0006	0.0118	0.0003	0.0118	0.0007

Lampiran 28. $T_{1/2}$ dan t_{90} orde dua

keterangan	Replikasi	$t_{1/2}$	t_{90}
nifedipin	I		
	II		
	III		
Sistem Nanokomposit Na-MMT/kitosan 2%	I	0.365	0.301
	II	0.363	0.303
	III	0.519	0.212
Sistem Nanokomposit Na-MMT/kitosan 3%	I	2.748	0.302
	II	0.757	0.145
	III	0.757	0.707
Sistem Nanokomposit Na-MMT/kitosan 4%	I	0.628	0.069
	II	1.83	0.201
	III	4	0.414

Lampiran 29. Hasil analisis *godness of fit* dan *Least square analisis* orde dua

Goodness of Fit				
Parameter	No.1	No.2	No.3	No.4
N_observed	7	7	7	7
DF	5	5	5	5
R_obs-pre	0.9867	0.9662	0.9750	0.9707
Rsqr	0.9255	0.9415	0.9566	0.9614
Rsqr_adj	0.9683	0.9202	0.9408	0.9307
MSE	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
MSE_root	2.6379	0.2286	0.0568	0.0565
Weighting	1	1	1	1
SS	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
WSS	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
AIC	-93.1240	-90.8916	-106.9893	-106.9472
MSC	3.0611	2.1388	2.4372	2.2809

Lampiran 30. Hasil analisis statistik orde dua

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
K	12	100,0%	0	0,0%	12	100,0%

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
K	12	100,0%	0	0,0%	12	100,0%

Test of Homogeneity of Variances

K

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,209	3	8	,887

ANOVA

K

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,003	3	,001	27,771	,000
Within Groups	,000	8	,000		
Total	,004	11			