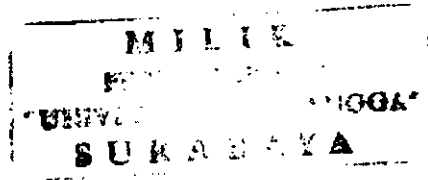


DRUGS

SKRIPSI



KKS
KK
FF 772/95
Tan
L

WINY TANUDJOJO

**LAJU DISOLUSI NIFEDIPIN
DALAM SISTEM DISPERSI SOLIDA
Pembawa PVP K-30 dan PVP K-90**



**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
1995**

**LAJU DISOLUSI NIFEDIPIN DALAM SISTEM DISPERSI SOLIDA
Pembawa PVP K-30 dan PVP K-90**

SKRIPSI

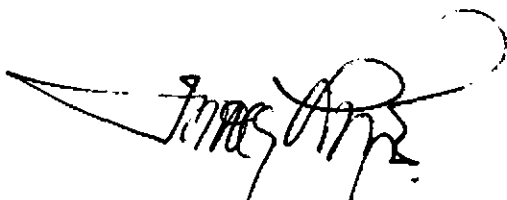
**Diajukan sebagai Salah Satu Syarat Untuk
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi**

Oleh :

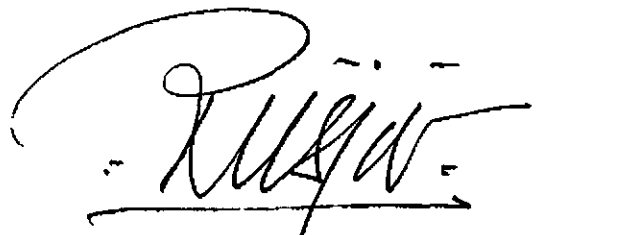
WINY TANUDJOJO

059011164

DISETUJUI OLEH :



Drs. Moeghardjo, Apt.
Pembimbing Utama



Drs. Roesjdi Gawai, Apt., SU
Pembimbing Serta

KATA PENGANTAR

Akhir-akhir ini dalam dunia kefarmasian dikembangkan berbagai metode untuk meningkatkan laju disolusi bahan obat yang praktis tidak larut dalam air, dengan tujuan meningkatkan bioavailabilitasnya. Salah satu metode yang digunakan adalah membentuk sistem dispersi solida dengan menggunakan pembawa yang mudah larut air.

Berdasarkan hal tersebut diatas, dalam tugas akhir ini ingin diteliti pengaruh penggunaan pembawa yang mudah larut air (PVP K-30 dan PVP K-90) terhadap peningkatan laju disolusi bahan obat yang praktis tidak larut dalam air (nifedipin) dengan membentuk suatu sistem dispersi solida sekaligus membandingkan peningkatan laju disolusi antara kedua pembawa tersebut.

Puji syukur kehadiran Allah Yang Mahakuasa atas segala rahmatNya sehingga tugas akhir ini dapat terselesaikan.

Pada kesempatan ini kami ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Drs. Moegihardjo, Apt. dan Bapak Drs. Roesjdi Gawai, Apt., SU yang telah sudi meluangkan waktu dan tenaga untuk membimbing, memberikan petunjuk dan pengarahan serta dorongan selama penelitian dan penyusunan tugas akhir ini.
2. Bapak Kepala Laboratorium Preskripsi-Formulasi, Bapak

Kepala Laboratorium Dasar Bersama dan Bapak Kepala Laboratorium Kimia Medisinal yang telah memberikan bantuan dan fasilitas laboratorium untuk penelitian ini.

3. Para karyawan Laboratorium Preskripsi-Formulasi yang telah membantu selama penelitian ini.
4. Para dosen penguji yang telah bersedia memberikan kritik dan saran demi kesempurnaan tugas akhir ini.
5. Keluarga tercinta yang senantiasa memberikan dorongan semangat dan doa sehingga tugas akhir ini dapat terselesaikan.
6. Rekan-rekan : Indrawati, Ester dan Arif yang telah membantu dan memberikan dorongan semangat agar tugas akhir ini dapat terselesaikan.

Semoga berbagai pihak tersebut diatas mendapat imbalan dari Allah Yang Mahakuasa dan besar harapan kami tugas akhir ini bermanfaat bagi perkembangan ilmu kefarmasian dimasa mendatang.

Surabaya, Januari 1995

Penyusun

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I : PENDAHULUAN.....	1
1. Latar Belakang Masalah.....	1
2. Permasalahan.....	4
3. Tujuan Penelitian.....	4
4. Harapan.....	4
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA.....	6
1. Aspek Laju Disolusi.....	6
2. Ukuran Partikel.....	8
3. Sistem Dispersi Solida.....	9
3.1. Definisi.....	10
3.2. Klasifikasi sistem dispersi solida....	11
3.3. Metode pembuatan sistem dispersi solida.....	12
3.3.1. Metode peleburan.....	12
3.3.2. Metode pelarutan.....	13
3.3.3. Metode peleburan-pelarutan.....	13
3.4. Mekanisme peningkatan laju disolusi...	14
3.5. Pemilihan pembawa.....	14
4. Nifedipin.....	15

5. Polivinil pirolidon.....	18
BAB III : BAHAN, ALAT DAN METODE KERJA.....	20
1. Bahan-bahan Penelitian.....	20
2. Alat-alat.....	20
3. Metode Kerja.....	21
3.1. Identifikasi bahan penelitian.....	21
3.1.1. Pemeriksaan kualitatif nifedipin....	21
3.1.2. Pemeriksaan kualitatif PVP.....	21
3.1.3. Membedakan PVP K-30 dan PVP K-90....	22
3.2. Pembuatan dispersi solida nifedipin- PVP.....	22
3.2.1. Pembuatan dispersi solida nifedi- pin-PVP K-30 dan nifedipin-PVP K-90.	22
3.2.2. Pembuatan campuran fisis nifedipin- PVP.....	23
3.3. Dispersi solida nifedipin-PVP.....	24
3.3.1. Pemeriksaan dengan <i>kromatografi</i> <i>lapis tipis (KLT)</i>	24
3.3.2. Pemeriksaan profil suhu lebur de- ngan <i>Differential Scanning Calo-</i> <i>rimetry (DSC)</i>	24
3.4. Penentuan laju disolusi.....	25
3.4.1. Pembuatan larutan baku induk.....	25
3.4.2. Penentuan panjang gelombang maksi- mum nifedipin.....	25
3.4.3. Pemeriksaan kestabilan absorban	

larutan nifedipin dalam media di-	
solusi.....	25
3.4.4. Penentuan panjang gelombang maksimum	
PVP.....	26
3.4.5. Pemeriksaan nilai absorban larutan	
PVP 266,7 $\mu\text{g/ml}$ pada panjang gelom-	
bang maksimum larutan nifedipin.....	26
3.4.6. Pembuatan kurva baku	26
3.4.7. Pemeriksaan homogenitas nifedipin	
dalam campuran fisis dan dispersi	
solida	26
3.4.8. Media disolusi	27
3.4.9. Prosedur penentuan laju disolusi....	27
4. Analisis Data	28
BAB IV : HASIL PENELITIAN	31
1. Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian.	31
1.1. Pemeriksaan kualitatif nifedipin.....	31
1.2. Pemeriksaan kualitatif PVP.....	34
1.3. Membedakan PVP K-30 dan PVP K-90.....	34
2. Pemeriksaan Dispersi Solida Nifedipin-	
PVP	35
2.1. Pemeriksaan dengan <i>KLT</i>	35
2.2. Pemeriksaan profil suhu lebur dengan	
<i>DSC</i>	37
3. Penentuan Laju Disolusi.....	55
3.1. Penentuan panjang gelombang maksimum	

nifedipin.....	55
3.2. Pemeriksaan kestabilan absorban larutan nifedipin dalam media disolusi.....	56
3.3. Penentuan panjang gelombang maksimum PVP.....	58
3.4. Pemeriksaan nilai absorban larutan PVP 266,7 $\mu\text{g/ml}$ pada panjang gelombang 238,0 nm.....	58
3.5. Pembuatan kurva baku.....	59
3.6. Pemeriksaan homogenitas nifedipin dalam campuran fisis dan dispersi solid.....	61
3.7. Penentuan laju disolusi nifedipin.....	62
4. Analisis Data.....	72
BAB V : PEMBAHASAN.....	78
BAB VI : KESIMPULAN DAN SARAN.....	89
RINGKASAN.....	90
DAFTAR PUSTAKA.....	92
LAMPIRAN.....	94

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Studi disolusi griseofulvin.....	10
2. Komposisi campuran nifedipin-PVP.....	23
3. Penentuan laju disolusi.....	28
4. ANAVA Rancang Acak Lengkap (CRD).....	29
5. ANAVA Rancang Acak Lengkap (CRD) Faktorial.....	30
6. Hasil pemeriksaan kualitatif nifedipin dengan reaksi warna.....	31
7. Hasil pemeriksaan suhu lebur nifedipin.....	31
8. Puncak-puncak spesifik nifedipin pada spektra inframerah.....	32
9. Hasil pemeriksaan kualitatif PVP dengan reaksi warna.....	34
10. Hasil pemeriksaan viskositas larutan PVP 10% (b/v)	34
11. Hasil perhitungan harga Rf noda hasil KLT dengan fase gerak kloroform : etil asetat : sikloheksan = 95 : 50 : 5.....	37
12. Nilai absorban larutan nifedipin 5,0 µg/ml pada panjang gelombang 200-400 nm.....	55
13. Nilai absorban larutan nifedipin 10,0 µg/ml pada panjang gelombang 200-400 nm.....	55
14. Nilai absorban larutan PVP K-30 266,7 µg/ml pada panjang gelombang maksimum.....	58
15. Nilai absorban larutan PVP K-90 266,7 µg/ml pada panjang gelombang maksimum.....	58
16. Nilai absorban larutan PVP 266,7 µg/ml pada $\lambda = 238,0$ nm.....	58
17. Hasil pengamatan kurva baku nifedipin pada panjang gelombang 238,0 nm.....	59
18. Hasil pemeriksaan kadar nifedipin dalam campuran fisis dan dispersi solida dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 dari berbagai komposisi.....	62
19. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu	

tertentu dari nifedipin substansi.....	63
20. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari campuran fisis nifedipin-PVP K-30 (1=2).....	63
21. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari campuran fisis nifedipin-PVP K-30 (1=25).....	64
22. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=2).....	64
23. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=5).....	65
24. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=10).....	65
25. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=15).....	66
26. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=20).....	66
27. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=25).....	67
28. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari campuran fisis nifedipin-PVP K-90 (1=2).....	67
29. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari campuran fisis nifedipin-PVP K-90 (1=25).....	68
30. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=2).....	68
31. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=5).....	69
32. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=10).....	69

33. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=15).....	70
34. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=20).....	70
35. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=25).....	71
36. Harga AUC nifedipin dari berbagai perlakuan.....	73
37. Ringkasan perhitungan statistik dengan metode ANAVA Rancang Acak Lengkap (CRD) dari harga AUC.....	74
38. Selisih harga AUC nifedipin dari berbagai perlakuan.....	75
39. Uji ANAVA Rancang Acak Lengkap (CRD) Faktorial....	76
40. Ringkasan perhitungan statistik dengan metode ANAVA Rancang Acak Lengkap (CRD) Faktorial dari harga AUC.....	77
41. Selisih harga AUC nifedipin dari berbagai komposisi nifedipin-PVP.....	77
42. Selisih harga AUC nifedipin dari sistem dispersi solida ND-PVP K-30 dan ND-PVP K-90 dengan berbagai komposisi.....	78

DAFTAR GAMBAR

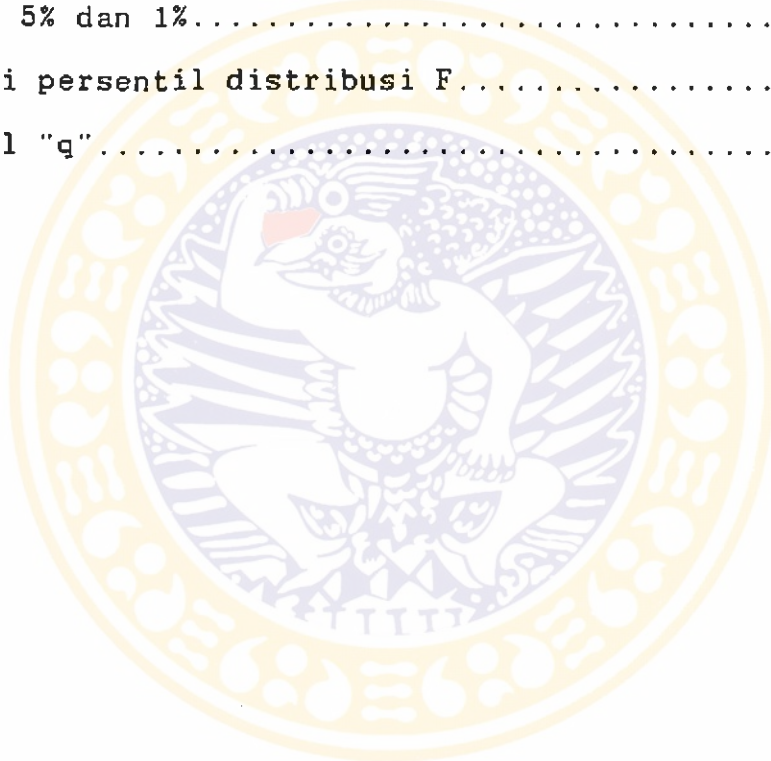
Gambar

1. Hubungan proses disolusi dan proses absorpsi se- diaan obat padat.....	6
2. Spektrogram inframerah nifedipin substansi.....	33
3. Spektrogram inframerah nifedipin (pustaka (13)).	33
4. Kromatogram hasil pemeriksaan <i>KLT</i> dispersi so- lida nifedipin-PVP K-30 dengan fase gerak kloro- form : etil asetat : sikloheksan = 95 : 50 : 5..	35
5. Kromatogram hasil pemeriksaan <i>KLT</i> dispersi so- lida nifedipin-PVP K-90 dengan fase gerak kloro- form : etil asetat : sikloheksan = 95 : 50 : 5..	36
6. Termogram <i>DSC</i> nifedipin substansi.....	38
7. Termogram <i>DSC</i> CF ND-PVP K-30 (1=2).....	39
8. Termogram <i>DSC</i> CF ND-PVP K-30 (1=25).....	40
9. Termogram <i>DSC</i> DS ND-PVP K-30 (1=2).....	41
10. Termogram <i>DSC</i> DS ND-PVP K-30 (1=5).....	42
11. Termogram <i>DSC</i> DS ND-PVP K-30 (1=10).....	43
12. Termogram <i>DSC</i> DS ND-PVP K-30 (1=15).....	44
13. Termogram <i>DSC</i> DS ND-PVP K-30 (1=20).....	45
14. Termogram <i>DSC</i> DS ND-PVP K-30 (1=25).....	46
15. Termogram <i>DSC</i> CF ND-PVP K-90 (1=2).....	47
16. Termogram <i>DSC</i> CF ND-PVP K-90 (1=25).....	48
17. Termogram <i>DSC</i> DS ND-PVP K-90 (1=2).....	49
18. Termogram <i>DSC</i> DS ND-PVP K-90 (1=5).....	50
19. Termogram <i>DSC</i> DS ND-PVP K-90 (1=10).....	51
20. Termogram <i>DSC</i> DS ND-PVP K-90 (1=15).....	52
21. Termogram <i>DSC</i> DS ND-PVP K-90 (1=20).....	53
22. Termogram <i>DSC</i> DS ND-PVP K-90 (1=25).....	54

23.	Kurva nilai absorban larutan nifedipin 10,0 $\mu\text{g/ml}$ pada panjang gelombang 200-400 nm.....	56
24.	Hasil pemeriksaan kestabilan larutan nifedipin-media disolusi 5,0 $\mu\text{g/ml}$ terhadap sinar ultra-violet pada panjang gelombang 238,0 nm selama 15 menit.....	57
25.	Hasil pemeriksaan kestabilan larutan nifedipin-media disolusi 10,0 $\mu\text{g/ml}$ terhadap sinar ultra-violet pada panjang gelombang 238,0 nm selama 15 menit.....	57
26.	Kurva absorban terhadap kadar larutan nifedipin dalam media disolusi.....	60
27.	Profil laju disolusi nifedipin-PVP K-30 dari berbagai perlakuan.....	71
28.	Profil laju disolusi nifedipin-PVP K-90 dari berbagai perlakuan.....	72

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Sertifikat analisis nifedipin.....	94
2. Termogram <i>DSC</i> Indium.....	95
3. Termogram <i>DSC</i> PVP K-30.....	96
4. Termogram <i>DSC</i> PVP K-90.....	97
5. Tabel hasil pemeriksaan kadar nifedipin dalam campuran fisis dan dispersi solida dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 dari berbagai komposisi.....	98
6. Harga koefisien korelasi (r) pada derajat kepercayaan 5% dan 1%.....	99
7. Nilai persentil distribusi F.....	100
8. Tabel "q".....	101



BAB I

PENDAHULUAN

1. Latar Belakang Masalah

Pada umumnya sediaan obat peroral berbentuk padat yang ditujukan untuk sistemik akan melalui suatu rangkaian proses yang terdiri dari disintegrasi, pelepasan dan pelarutan obat dalam media berair (*aqueous*) dan absorpsi melewati membran sel. Kecepatan obat mencapai sirkulasi sistemik pada ketiga proses di atas ditentukan oleh tahap yang paling lambat di antara semua proses tersebut (1). Proses absorpsi bahan obat yang kelarutannya kecil atau praktis tidak larut dalam air umumnya ditentukan oleh laju disolusi bahan obat tersebut (2). Contoh bahan obat yang praktis tidak larut dalam air dan banyak digunakan dalam klinis adalah nifedipin (3).

Nifedipin adalah suatu penghambat saluran kalsium (*Calcium channel blocking agent*) yang digunakan dalam pencegahan dan pengobatan *angina pectoris*, pengobatan *hipertensi* dan *sindroma Raynaud* (3). Nifedipin merupakan penghambat saluran kalsium paling aman untuk penderita gagal jantung karena praktis tidak mempunyai efek *inotropik* negatif *in vivo* (4).

Mustofa dkk. (5) meneliti bioekivalensi tiga produk sediaan tablet nifedipin yang ada di pasaran Indonesia dan melaporkan bahwa pada ketiga produk tersebut jum-

lah nifedipin yang terdisolusi setelah 45 menit bervariasi antara 31,2%-77,7%. Ini menunjukkan availabilitas sistemik nifedipin ditentukan oleh formulasinya .

Dari persamaan Noyes-Whitney dapat disimpulkan bahwa laju disolusi dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat, formulasi dan pelarut (1).

Sifat fisikokimia bahan obat padat yang dimaksud adalah ukuran partikel. Dengan memperkecil ukuran partikel, luas permukaan efektif obat menjadi lebih besar. Karena pelarutan terjadi pada permukaan solut, maka makin besar luas permukaan, makin cepat laju disolusi (1). Cara-cara memperkecil ukuran partikel antara lain penggerusan konvensional, penggunaan *ball mill*, *fluid energy micronization*, pengendapan terkontrol dengan perubahan pelarut atau suhu, penggunaan gelombang ultrasonik dan *spray drying* (6). Namun jika pengecilan ukuran partikel bahan obat tidak dikontrol dengan seksama, peningkatan bioavailabilitas tidak dapat dicapai. Hal ini terjadi karena adanya agregasi dan aglomerasi atau adsorpsi udara. Akibatnya, terjadi pengurangan luas permukaan efektif yang kontak langsung dengan pelarut (2).

Faktor formulasi yang mempengaruhi kelarutan bahan obat adalah penambahan bahan pembawa. Pembawa yang mudah larut air akan meningkatkan laju disolusi, sedangkan pembawa yang sukar atau tidak larut air akan menurunkan laju disolusi (6). Untuk bahan obat yang sukar larut air, laju

disolusi dapat ditingkatkan dengan cara mendispersikan bahan obat tersebut dalam pembawa yang mudah larut air. Dengan meningkatkan laju disolusi diharapkan bioavailabilitas bahan obat akan meningkat pula (7).

Konsep dispersi solida diperkenalkan oleh Sekiguchi dan Obi pada tahun 1961 dengan membentuk campuran eutektik bahan obat yang sukar larut air (sulfatiazol) dan pembawa larut air yang inert secara fisiologis (urea). Sistem dispersi solida ini menghasilkan absorpsi lebih tinggi pada pemakaian oral dibandingkan sulfatiazol sendiri (2,6).

Dalam penelitian ini digunakan PVP (polivinil piroolidon) K-30 dan K-90 sebagai pembawa. PVP banyak digunakan dalam sediaan farmasi untuk mendispersikan bahan aktif dalam matriks polimer sehingga menjadi bentuk amorf dan mencegah pembentukan kristal. Dengan demikian diharapkan laju disolusi bahan obat dapat ditingkatkan (8). Dispersi solida yang menggunakan PVP sebagai pembawa antara lain griseofulvin-PVP, sulfatiazol-PVP dan klorotiazid-PVP (2). Dispersi bahan obat-PVP tersebut menunjukkan laju disolusi yang lebih baik daripada laju disolusi bahan obat sendiri.

Jumlah PVP yang digunakan dalam sistem dispersi solida memegang peranan penting. Jika konsentrasi PVP cukup tinggi (untuk mencegah kristalisasi obat), dispersi bahan obat terjadi tanpa kristalisasi. Dalam dispersi ini diha-

silkan bahan obat bentuk amorf. Jika konsentrasi PVP terlalu rendah, kristalisasi tidak dapat dicegah dan dispersi akan mengandung bahan obat dalam bentuk kristal (2).

2. Permasalahan

1. Apakah pembuatan sistem dispersi solida dalam pembawa PVP dapat meningkatkan laju disolusi nifedipin ?
2. Berapakah komposisi sistem dispersi solida nifedipin-PVP K-30 dan nifedipin-PVP K-90 agar didapat laju disolusi optimum ?
3. Manakah dari dua jenis PVP (PVP K-30 dan PVP K-90) yang dapat meningkatkan laju disolusi nifedipin dalam sistem dispersi solida secara optimum ?

3. Tujuan Penelitian

1. Meningkatkan laju disolusi nifedipin dengan membuat sistem dispersi solida nifedipin-PVP K-30 dan nifedipin-PVP K-90.
2. Membandingkan peningkatan laju disolusi nifedipin-PVP K-30 dan nifedipin-PVP K-90.
3. Mencari perbandingan nifedipin-PVP yang dapat meningkatkan laju disolusi secara optimum.

4. Harapan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan

yang berarti bagi usaha-usaha peningkatan laju disolusi bahan obat yang praktis tidak larut dalam air.

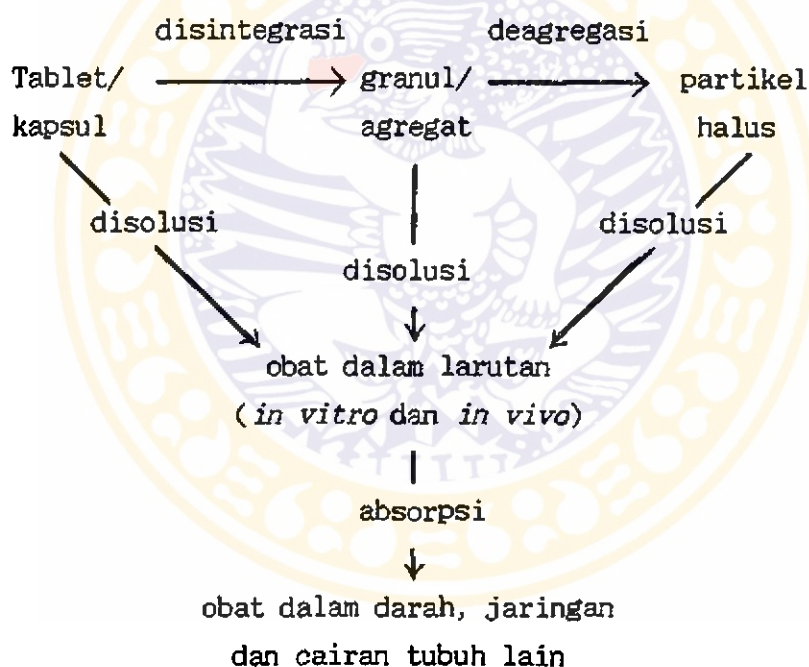


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1. Aspek Laju Disolusi

Laju disolusi diartikan kecepatan melarutnya bahan obat dari sediaan farmasi atau kecepatan melarutnya granula dan partikel hasil pecahan sediaan obat akibat kontakannya sediaan obat tersebut dengan cairan pelarut. Secara skematis hubungan proses disolusi dan proses absorpsi sediaan obat padat dapat digambarkan sebagai berikut (9):



Gambar 1. Hubungan proses disolusi dan proses absorpsi sediaan obat padat.

Dari gambar diatas dapat dijelaskan bahwa sebelum diabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik, obat bentuk padat harus melarut terlebih dahulu.

Tahap paling lambat dalam suatu rangkaian proses kinetik merupakan tahap penentu kecepatan. Untuk obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air, laju disolusi merupakan tahap paling lambat dan tahap penentu kecepatan absorpsi dan bioavailabilitas obat. Tetapi sebaliknya, untuk obat yang mempunyai kelarutan besar dalam air, laju disolusinya cepat sedangkan laju lintas atau tembus obat lewat membran merupakan tahap paling lambat (1).

Keseluruhan laju disolusi obat digambarkan oleh persamaan Noyes-Whitney (10):

$$\frac{dC}{dt} = K \times (C_s - C_t) \dots (1)$$

$$\frac{dC}{dt} = \text{laju disolusi obat}$$

K = tetapan disolusi

C_s = konsentrasi larutan obat jenuh

C_t = konsentrasi larutan obat pada waktu t

Brunner dan Tolloczko pada tahun 1900, memasukkan luas permukaan (S) dalam persamaan Noyes-Whitney (11):

$$\frac{dC}{dt} = k_1 \times S \times (C_s - C_t) \dots (2)$$

k_1 = tetapan disolusi

S = luas permukaan

Pada kondisi percobaan, umumnya konsentrasi larutan obat pada waktu t (C_t) sangat kecil, sehingga dapat diabaikan terhadap C_s . maka persamaan (2) menjadi :

$$\frac{dC}{dt} = k_1 \times S \times C_s \dots\dots (3)$$

Dari persamaan (3) terlihat hanya ada 2 parameter yang mempengaruhi laju disolusi yaitu luas permukaan partikel yang kontak dengan pelarut (S) dan konsentrasi larutan obat jenuh (C_s). Laju disolusi dapat ditingkatkan dengan meningkatkan luas permukaan efektif, yaitu luas permukaan solut yang kontak langsung dengan medium pelarut (11).

2. Ukuran Partikel

Berdasarkan persamaan Noyes-Whitney, laju disolusi dapat ditingkatkan dengan meningkatkan luas permukaan partikel. Cara yang ditempuh adalah memperkecil ukuran partikel. Pengecilan ukuran partikel dapat dilakukan dengan cara :

- a. penggerusan konvensional
- b. penggunaan *ball mill*
- c. *fluid energy micronization*
- d. pengendapan terkontrol dengan cara perubahan pelarut atau suhu atau dengan menggunakan gelombang ultrasonik dan *spray drying*.
- e. sistem dispersi solida

Meskipun pengecilan ukuran partikel dapat dilakukan dengan mudah (cara a-d), partikel-partikel halus yang

terbentuk tidak meningkatkan laju disolusi dan absorpsi. Ini terutama disebabkan terjadinya agregasi dan aglomerasi partikel-partikel halus akibat meningkatnya energi permukaan dan gaya Van der Waals antara molekul-molekul non polar. Lin et.al. membuktikan bahwa laju disolusi *in vitro* griseofulvin dan glutetimid ukuran mikron menurun dibandingkan dengan griseofulvin dan glutetimid partikel kasar. Kerugian lain dari serbuk murni halus ini adalah sifat pembasahan dalam air yang buruk. Padahal pembasahan serbuk merupakan tahap awal untuk melarut. Bahan obat dengan sifat plastis sulit diperkecil ukurannya dengan metode a-c karena mempunyai kecenderungan melekat. Secara teoritis metode e ideal, namun jarang digunakan dalam perdagangan komersial karena beberapa alasan seperti kesulitan pemilihan pelarut non toksik, pembatasan pada obat dosis rendah dan biaya produksi mahal (6).

3. Sistem Dispersi Solida

Pada tahun 1961 Sekiguchi dan Obi memperkenalkan metode pembuatan dispersi solida untuk memperkecil ukuran partikel bahan obat dan meningkatkan laju disolusi dan absorpsinya. Pada pemaparan ke air, bahan aktif akan dilepaskan sebagai partikel-partikel berukuran halus. Ini menyebabkan terjadinya peningkatan laju disolusi bahan obat. Pada tahun 1966 Mayersohn dan Gibaldi melaporkan a-

danya peningkatan laju disolusi griseofulvin yang didispersikan dalam pembawa PVP (6,12) (tabel 1).

Tabel 1. Studi disolusi griseofulvin

Sampel	Laju Disolusi Relatif	
	1 menit	4 menit
<i>Micronized griseofulvin</i>	1,0	1,0
Griseofulvin-kloroform <i>solvate</i>	0,5	0,4
Griseofulvin-PVP (1:5)	6,1	5,1
Griseofulvin-PVP (1:10)	7,2	6,1
Griseofulvin-PVP (1:20)	11,0	7,3

3.1. Definisi

Dispersi solida didefinisikan dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat, dibuat dengan peleburan (*fusi*), pelarutan atau peleburan-pelarutan.

Laju disolusi suatu komponen dipengaruhi oleh pembawa. Karena itu, pemilihan pembawa mempengaruhi karakteristik disolusi obat terdispersi. Jika digunakan pembawa larut air, pelepasan obat dari matriks berlangsung cepat. Sebaliknya, penggunaan pembawa dengan kelarutan jelek atau tidak larut menyebabkan pelepasan obat dari matriks menjadi lebih lambat.

Untuk mendapatkan pelepasan obat yang lebih cepat,

maka obat aktif sebaiknya merupakan komponen minor dalam sistem dispersi (dalam persen berat, bukan dalam molar) (6).

3.2. Klasifikasi sistem dispersi solida

Sistem dispersi solida dapat diklasifikasikan berdasarkan interaksi antara bahan obat dan pembawa sebagai berikut (7):

1. Campuran eutektik sederhana (*simple eutectic mixture*).

Campuran eutektik sederhana biasanya dibuat dengan cara pemadatan cepat leburan dua komponen yang dapat campur sempurna dan kelarutan solid-solid diabaikan.

2. Larutan padat (*solid solution*).

Larutan padat terbentuk dari solut padat yang dilarutkan dalam pelarut padat. Disebut juga campuran kristal, karena dua komponen mengkristal bersama dalam suatu sistem satu fasa homogen.

3. Larutan gelas dan suspensi gelas (*Glass solution and glass suspension*).

Larutan *glassy* (bersifat gelas) adalah suatu sistem homogen yang menyerupai gelas, transparan, dimana bahan obat terlarut dalam pembawa yang bersifat gelas. Suspensi *glassy* adalah campuran dimana partikel-partikel yang mengendap disuspen-

sikan dalam pelarut yang bersifat gelas.

4. Endapan amorf dalam pembawa kristalin.

Suatu campuran eutektik sederhana yang dibuat dengan cara kristalisasi secara bersama-sama bahan obat dan pembawa dengan metode peleburan atau metode pelarutan di mana bahan obat dalam bentuk amorf berada dalam pembawa kristalin.

5. Pembentukan senyawa atau kompleks antara bahan obat dengan pembawa.

6. Kombinasi.

3.3. Metode pembuatan sistem dispersi solida

3.3.1. Metode peleburan

Metode ini pertama-tama diusulkan oleh Sekiguchi dan Obi untuk membuat sediaan dispersi solida pelepasan cepat. Cara pembuatan : campuran fisik obat dan pembawa yang larut air dipanaskan sampai melebur kemudian leburan dicampur, didinginkan dan dipadatkan dengan cepat pada penangas aseton-es kering (*dry-ice*) sambil terus diaduk. Padatan yang diperoleh kemudian disimpan dalam eksikator selama satu hari atau lebih untuk mengeringkan dan memudahkan penyerbukkan. Massa padat akhir kemudian digerus, diserbukkan dan diayak untuk mendapatkan ukuran partikel seragam. Syarat metode ini adalah bahan obat dan pembawa harus saling campur pada keadaan melebur dan stabil pada

suhu tinggi. Keuntungan metode ini adalah pengerjaannya sederhana dan ekonomis. Sedangkan kerugian metode ini adalah terjadinya peruraian atau penguapan bahan aktif maupun pembawa selama proses fusi pada suhu tinggi (2,6).

3.3.2. Metode pelarutan

Metode pelarutan telah lama digunakan dalam pembuatan larutan padat atau campuran kristal senyawa organik atau anorganik. Cara pembuatan: campuran fisik dua komponen padat dilarutkan dalam suatu pelarut umum diikuti penguapan pelarut pada tekanan rendah pada suhu bervariasi. Keuntungan utama metode ini adalah penguraian termal dari bahan obat atau pembawa dapat dicegah karena digunakan suhu rendah untuk menguapkan pelarut organik. Sedang kerugiannya adalah kesulitan memilih pelarut yang sesuai, kesulitan dalam menghilangkan pelarut secara sempurna, kemungkinan terjadinya efek samping dari pelarut berlebihan dan memerlukan biaya cukup mahal (2,6).

3.3.3. Metode peleburan-pelarutan

Metode ini merupakan kombinasi metode peleburan dan metode pelarutan. Cara pembuatan: obat dilarutkan dalam pelarut yang sesuai kemudian dicampur dengan leburan pembawa. Metode ini kurang menguntungkan karena hanya terbatas untuk obat dosis terapi rendah, misalnya dibawah 50 mg (2,6).

3.4. Mekanisme peningkatan laju disolusi

Peningkatan laju disolusi dan kelarutan bahan obat yang sukar larut dalam sistem dispersi solida dapat dilakukan melalui beberapa mekanisme (2), yaitu:

1. pengecilan ukuran partikel.
2. efek solubilisasi oleh pembawa.
3. hilangnya sifat agregasi dan aglomerasi bahan obat hidrofob.
4. kemampuan terbasahi dan terdispersi yang tinggi dari bahan obat dengan adanya pembawa yang mudah larut.
5. terjadinya bentuk metastabil bahan obat.

3.5. Pemilihan pembawa

Dalam sistem dispersi solida, bahan pembawa yang digunakan untuk meningkatkan laju disolusi obat harus memiliki sifat-sifat (2):

1. mudah larut dalam air dan memiliki laju disolusi tinggi.
2. tidak toksik.
3. stabil pada suhu tinggi (bila digunakan proses peleburan).
4. larut dalam pelarut organik (bila digunakan proses pelarutan).
5. dapat tercampur dengan bahan obat dan bila dalam keadaan padat, bahan pembawa ini tidak membentuk

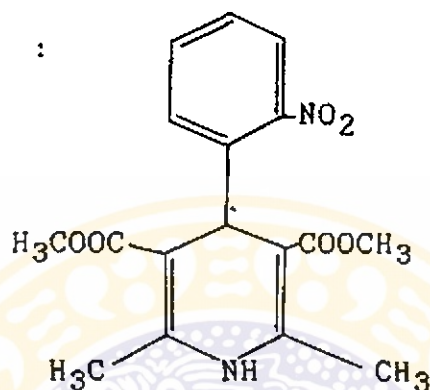
ikatan kompleks yang kuat dengan bahan obat.

6. inert secara farmakologis.

4. Nifedipin

Uraian monografi nifedipin sebagai berikut (3) :

Rumus struktur :



Nama kimia : 1. 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil) piridin 3,5-asam dikarboksilat dimetil ester.

2. Dimetil-1,4-dihidro-2,6 dimetil-4 (o-nitrofenil) 3,5-piridin dikarboksilat (13).

Rumus molekul : $C_{17}H_{18}N_2O_6$

Berat molekul : 346,3

Pemerian : serbuk kuning, tidak berbau, tidak berasa, tidak higroskopis.

Kelarutan : praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam aseton (pada $20^{\circ}C$: 250 g/l), metilen klorida (160 g/l), dalam kloroform (140 g/l), larut dalam etil

asetat (50 g/l), sedikit larut dalam metanol (26 g/l) dan etanol (17 g/l).

Titik lebur : 171-175° C

Penyimpanan : dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya.

Stabilitas :

Pada pemaparan terhadap cahaya matahari dan sinar buatan dengan panjang gelombang tertentu, struktur nifedipin berubah menjadi struktur turunan nitroso fenil piridin. Sedangkan pada pemaparan terhadap sinar ultraviolet, struktur nifedipin berubah menjadi struktur turunan nitro fenil piridin (14). Karenanya semua percobaan dengan larutan nifedipin harus dilakukan di bawah cahaya merah, cahaya kuning atau lampu natrium, karena cahaya kuning atau merah tidak diabsorpsi oleh nifedipin dan tidak menyebabkan peruraian (13).

Absorpsi dan Nasib :

Nifedipin diabsorpsi secara cepat dan lengkap dari saluran cerna. Bioavailabilitas setelah pemberian peroral antara 45-75%. Pada pemberian peroral, konsentrasi puncak dalam darah dicapai sesudah 30-120 menit dengan waktu paruh 2-5 jam. Dalam plasma, 92-98 % nifedipin terikat dalam protein dan secara luas dimetabolisme dalam hati. 70-80 % nifedipin diekskresi dalam urin terutama sebagai metabolit inaktif.

Pemberian dan Penggunaan :

Nifedipin merupakan penghambat saluran kalsium (*Calcium channel blocking agent*) yang sedikit atau tidak mempengaruhi SA atau AV Node dan efek *inotropik* negatif jarang dijumpai pada dosis terapi. Nifedipin menyebabkan vasodilatasi dengan pengurangan tahanan perifer, tekanan darah dan peningkatan aliran darah koroner dan digunakan untuk pencegahan dan pengobatan *angina pectoris*, pengobatan *hipertensi* serta *sindroma Raynaud*.

Dosis lazim oral adalah 10 mg sehari 3 kali selama atau sesudah makan, bila perlu sampai 20 mg sehari tiga kali. Dosis maksimum adalah 180 mg. Dosis awal yang dianjurkan untuk pasien lanjut usia adalah 5 mg sehari 3 kali. Dapat diberikan secara sublingual maupun bukal (dengan cara menggigit kapsul) untuk mendapatkan efek lebih cepat. Juga dapat diberikan sebagai tablet lepas lambat (*sustained release*) dengan dosis 10-40 mg sehari 2 kali untuk pengobatan *hipertensi*.

Nifedipin adalah penghambat saluran kalsium paling aman untuk penderita gagal jantung, karena *in vivo* tidak mempunyai efek *inotropik* negatif.

Efek Samping dan Kontra Indikasi :

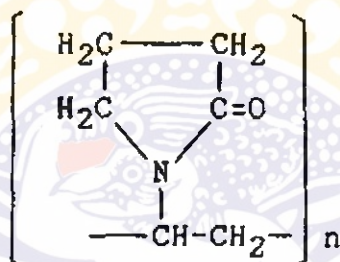
Efek samping yang umum adalah efek vasodilatasi yang menyebabkan pusing, pemerahan kulit, sakit kepala, penurunan tekanan darah yang tidak diinginkan dan oedema perifer.

Nifedipin harus digunakan secara hati-hati pada penderita hipotensi dan dikontraindikasikan pada kehamilan karena terbukti embriotoksik dan teratogenik pada hewan (3,13,15).

5. Polivinil Pirolidon

Uraian monografi polivinil pirolidon (16,17,18) :

Rumus struktur :



merupakan hasil polimerisasi dari 1-vinilpirolid-2-on.

Rumus empiris : $(C_6H_9NO)_n$

Berat molekul : $(111,1) \times n$

Pemerian : serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, higroskopis.

Kelarutan : mudah larut dalam air, etanol, kloroform, praktis tidak larut dalam eter. Semakin meningkat berat molekul maka kelarutannya semakin berkurang dan viskositasnya makin meningkat.

Nilai K : Ada bermacam-macam PVP, dimana perbe-

daan tersebut terletak pada berat molekulnya yang dinyatakan dengan nilai K mulai dari 12-90.

- Penggunaan : 1. pembawa bahan obat
2. pendispersi
 3. pensuspensi atau pembentuk viskositas
 4. pengikat dan pengencer tablet, pembungkus tablet (coating) dan pembentuk granul.
 5. pencegah pembentukan endapan kristal.

Secara kimia PVP bersifat inert dan non toksik, tidak menyebabkan iritasi kulit dan sensitisasi.

BAB III

BAHAN, ALAT DAN METODE KERJA

1. Bahan-bahan Penelitian

- Nifedipin (diperoleh dari Kimia Farma)
- PVP K-30 (BASF)
- PVP K-90 (BASF)
- KOH p.a. (Merck)
- Metanol p.a. (Merck)
- Asam sulfat p.a. (Riedel-de Häen)
- Asam klorida p.a. (Riedel-de Häen)
- Kalium bikromat p.a. (Merck)
- Dimetil amino benzaldehid p.a. (Merck)
- Iodine p.a. (Merck)
- Etanol absolut p.a. (Riedel-de Häen)
- Kloroform p.a. (Merck)
- Etil asetat p.a. (Merck)
- Sikloheksan p.a. (Merck)
- NaCl p.a. (Riedel-de Häen)
- Lempeng silika gel F-254, 0,2 mm
- Aquadest

2. Alat-alat

- Electrothermal Melting Point Apparatus
- Brookfield Digital Viscometer model DV-II
- Bekerglass 200 ml (Pyrex)

- Corning Hot Plate Stirrer tipe PC-351
- Pengayak 100/120 mesh (A.S.T.M. E-11)
- Chyo Electronic Balance JP-160
- Shimadzu Differential Scanning Calorimeter DT-30
- Shimadzu Double Beam Spectrophotometer UV-Vis 160 A
- Beckman $\bar{\text{E}}^{\text{TM}}$ 10 pH meter
- Hanson Research Dissolution Test Station SR-2
- Millipore (tipe HA, ukuran pori 0.45 μm)
- Whatman Membrane Filter (\varnothing 13 mm, ukuran pori 0,45 μm)
- Eksikator

3. Metode Kerja

3.1. Identifikasi bahan penelitian

3.1.1. Pemeriksaan kualitatif nifedipin

Pemeriksaan kualitatif nifedipin yang dilakukan meliputi :

- Identifikasi dengan reaksi warna (19):
 1. Nifedipin dengan KOH-metanol : jingga
 2. Nifedipin dengan H_2SO_4 : jingga
- Pemeriksaan suhu lebur berdasarkan USP XXII (14).
- Pemeriksaan dengan spektrofotometer inframerah berdasarkan USP XXII (14).

3.1.2. Pemeriksaan kualitatif PVP

Pemeriksaan kualitatif PVP yang dilakukan adalah

identifikasi dengan reaksi warna (BP 1993). Caranya :
Dibuat larutan A dengan melarutkan 2,5 g PVP dengan aquadest bebas CO₂ hingga 25 ml.

1. 0,4 ml larutan A ditambah 10 ml aquadest dan 5 ml HCl 2 M kemudian ditambah 2 ml larutan kalium bikromat 10,6 % (b/v) menghasilkan endapan kuning jingga.
2. 1 ml larutan A ditambah 0,2 ml larutan dimetil amino benzaldehid dan 0,1 ml H₂SO₄ menghasilkan warna merah muda.
3. 0,1 ml larutan A ditambah 5 ml aquadest dan 0,2 ml 0,05 M iodine menghasilkan warna merah.

3.1.3. Membedakan PVP K-30 dan PVP K-90

Membedakan PVP K-30 dan PVP K-90 dilakukan dengan cara sebagai berikut : dibuat larutan PVP 10 % (b/v), kemudian didiamkan selama 1 jam dan diukur viskositasnya dengan *Brookfield Digital Viscometer* model DV-II (8).

3.2. Pembuatan dispersi solida nifedipin-PVP

3.2.1. Pembuatan dispersi solida nifedipin-PVP K-30 dan nifedipin-PVP K-90

Dispersi solida nifedipin-PVP K-30 dan nifedipin-PVP K-90 dibuat dengan cara pelarutan sebagai berikut:

- sejumlah tertentu nifedipin (tabel 2), dilarutkan dalam etanol hangat di atas *Hot Plate Stirrer*.

- setelah nifedipin larut, sejumlah tertentu PVP (tabel 2) dilarutkan dalam larutan nifedipin-etanol di atas *Hot Plate Stirrer* sambil terus diaduk dengan pengaduk magnetik sampai didapatkan larutan pekat.
- kemudian larutan pekat tersebut dituang ke cawan petri sambil terus diaduk sampai etanol menguap habis dan diperoleh massa padat.
- massa padat yang diperoleh dimasukkan ke dalam eksikator selama 24 jam, kemudian digerus dan diayak dengan pengayak 100/120 mesh untuk mendapatkan ukuran seragam.

Tabel 2. Komposisi campuran nifedipin-PVP

Nifedipin:PVP K-30	Nifedipin:PVP K-90
1 = 2	1 = 2
1 = 5	1 = 5
1 = 10	1 = 10
1 = 15	1 = 15
1 = 20	1 = 20
1 = 25	1 = 25

3.2.2. Pembuatan campuran fisis nifedipin-PVP

Campuran fisis nifedipin-PVP dibuat dengan mencampurkan sejumlah tertentu nifedipin dan PVP dalam mortar agat. Campuran diayak dengan pengayak ukuran 100/120 mesh untuk mendapatkan ukuran seragam. Kemudian campuran dima-

sukkan ke dalam eksikator selama 24 jam. Komposisi campuran fisis yang dibuat adalah nifedipin : PVP = 1:2 dan 1:25.

3.3. Dispersi solida nifedipin-PVP

3.3.1. Pemeriksaan dengan *kromatografi lapis tipis (KLT)*

Analisis kualitatif dengan *kromatografi lapis tipis (KLT)* dilakukan di atas lempeng silika gel F-254 dengan tebal 0,2 mm. Sebagai fase gerak dipakai campuran kloroform : etil asetat : sikloheksan = 95 : 50 : 5 dengan penampak noda sinar ultraviolet (21).

3.3.2. Pemeriksaan profil suhu lebur dengan *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*

Dari setiap komposisi dispersi solida nifedipin-PVP yang dibuat masing-masing ditimbang 3-5 mg, dimasukkan ke dalam *sample pan* lalu ditutup. *Sample pan* dimasukkan ke dalam *sample holder* dan dibandingkan dengan *sample pan kosong*. Sebagai *sample pan* digunakan aluminium (suhu < 500°C). Detektor yang digunakan adalah CA, program pemanasan *up* dengan laju pemanasan 10°C/menit, dengan range *DSC* ±20 mJ/detik, dialiri gas N₂ dengan kecepatan konstan dan dengan kecepatan kertas 10 mm/menit. Pemeriksaan juga dilakukan terhadap campuran fisis nifedipin-PVP.

3.4. Penentuan laju disolusi

3.4.1. Pembuatan larutan baku induk

Larutan baku induk nifedipin dibuat 1000 $\mu\text{g/ml}$. Cara pembuatan : ditimbang dengan teliti 100 mg nifedipin, kemudian dilarutkan dalam metanol hingga 100 ml.

3.4.2. Penentuan panjang gelombang maksimum nifedipin

Penentuan panjang gelombang maksimum larutan nifedipin-metanol yang diencerkan dengan cairan lambung buatan dilakukan dengan menggunakan *double beam spectrofotometer* (Shimadzu UV-Vis 160 A) pada panjang gelombang 200-400 nm dengan menggunakan larutan nifedipin 5,0 $\mu\text{g/ml}$ dan 10,0 $\mu\text{g/ml}$. Pada masing-masing konsentrasi dilakukan pengamatan nilai absorban terhadap panjang gelombang, sehingga panjang gelombang maksimum dapat diketahui.

3.4.3. Pemeriksaan kestabilan absorban larutan nifedipin dalam media disolusi

Pemeriksaan kestabilan absorban larutan nifedipin dalam media disolusi terhadap sinar ultraviolet dilakukan dengan spektrofotometer ultraviolet dan menggunakan larutan nifedipin 5,0 $\mu\text{g/ml}$ dan 10,0 $\mu\text{g/ml}$ pada panjang gelombang maksimum nifedipin selama 15 menit.

3.4.4. Penentuan panjang gelombang maksimum PVP

Penentuan panjang gelombang maksimum PVP menggunakan larutan 266,7 $\mu\text{g/ml}$ PVP K-30 dan PVP K-90 dilakukan pada panjang gelombang 200-400 nm.

3.4.5. Pemeriksaan nilai absorban larutan PVP 266,7 $\mu\text{g/ml}$ pada panjang gelombang maksimum larutan nifedipin

Pemeriksaan nilai absorban larutan PVP 266,7 $\mu\text{g/ml}$ K-30 dan PVP K-90 dilakukan pada panjang gelombang maksimum larutan nifedipin.

3.4.6. Pembuatan kurva baku

Dari larutan baku induk nifedipin, dibuat larutan baku kerja dengan konsentrasi 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 dan 15 $\mu\text{g/ml}$ dengan cara mengencerkan larutan baku induk dengan media disolusi sampai volume tertentu.

Pembuatan kurva baku dilakukan dengan menggunakan larutan baku nifedipin yang diamati absorbannya pada panjang gelombang maksimum. Data yang diperoleh dibuat kurva absorban terhadap konsentrasi.

3.4.7. Pemeriksaan homogenitas nifedipin dalam campuran fisis dan dispersi solida

Pemeriksaan homogenitas dimaksudkan untuk mengetahui keseragaman kadar nifedipin dalam campuran fisis dan dis-

persi solida yang terbentuk. Cara pemeriksaan : ditimbang campuran fisis dan dispersi solida nifedipin-PVP setara dengan 10 mg nifedipin, kemudian dilarutkan dalam cairan lambung buatan tanpa pepsin sampai volume 100,0 ml. Kemudian dipipet 1,0 ml, ditambah dengan cairan lambung buatan tanpa pepsin sampai volume 10,0 ml. Larutan ditentukan kadarnya dengan spektrofotometer ultraviolet dengan blanko cairan lambung buatan tanpa pepsin dan PVP.

3.4.8. Media disolusi

Media disolusi yang digunakan dalam penelitian ini adalah cairan lambung buatan tanpa pepsin (14).

3.4.8. Prosedur penentuan laju disolusi

Dari campuran fisis maupun dari dispersi solida nifedipin-PVP K-30 dan nifedipin-PVP K-90 dari berbagai komposisi ditimbang sejumlah setara dengan 10 mg nifedipin; kemudian hasil penimbangan tersebut dimasukkan ke dalam labu disolusi yang berisi 900 ml cairan lambung buatan. Pengadukan dilakukan dengan *paddle*, dengan kecepatan 50 rpm pada suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ C. Cuplikan diambil masing-masing sebanyak 5 ml pada menit ke 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 dan 120 menit, kemudian disaring melalui *millipore membrane filter* 0,45 mikron. Setiap kali setelah pengambilan cuplikan, media disolusi diganti dengan cairan lambung buatan sebanyak volume yang diambil. Kemudian

absorban masing-masing cuplikan diamati menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum nifedipin. Data konsentrasi nifedipin yang terlarut setiap interval waktu tertentu didapatkan dengan memasukkan data absorban dalam persamaan kurva baku (tabel 3).

Tabel 3. Penentuan laju disolusi

Waktu (menit)	Absorban	Konsentrasi
0		
5		
10		
15		
30		
45		
60		
90		
120		

4. Analisis Data

Parameter yang digunakan adalah area di bawah kurva (AUC), dimana AUC dari tiap-tiap laju disolusi dihitung dengan metode trapesoid.

Penentuan peningkatan laju disolusi nifedipin dari campuran fisis dan dispersi solida dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 dilakukan dengan menggunakan metode *ANAVA Rancangan Acak Lengkap (CRD)*, dilanjutkan dengan perbandingan berganda secara *HSD* menurut Tukey (tabel 4).

Penentuan jenis PVP dan komposisi sistem dispersi

solida yang menghasilkan laju disolusi nifedipin yang optimum dilakukan dengan uji *ANOVA Rancangan Acak Lengkap (CRD) Faktorial* dilanjutkan dengan perbandingan berganda secara *HSD* (tabel 5).

Tabel 4. *ANOVA Rancangan Acak Lengkap (CRD)*

Perlakuan	Perbandingan	Replikasi		
		1	2	3
Dispersi Solida ND-PVP K-30	1= 2 1= 5 1=10 1=15 1=20 1=25			
Dispersi Solida ND-PVP K-90	1= 2 1= 5 1=10 1=15 1=20 1=25			
Campuran Fisis ND-PVP K-30	1= 2 1=25			
Campuran Fisis ND-PVP K-90	1= 2 1=25			
ND				

Keterangan :

ND = nifedipin

Tabel 5. ANAVA Rancangan Acak Lengkap (CRD) Faktorial

R	PVP K-30						PVP K-90					
	1=2	1=5	1=10	1=15	1=20	1=25	1=2	1=5	1=10	1=15	1=20	1=25
1												
2												
3												

Keterangan :

R = Replikasi



BAB IV

HASIL PENELITIAN

1. Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian

1.1. Pemeriksaan kualitatif nifedipin

Pemeriksaan kualitatif nifedipin yang dilakukan meliputi :

- *Identifikasi dengan reaksi warna*

Pemeriksaan kualitatif nifedipin dengan menggunakan reaksi warna menunjukkan hasil seperti tampak pada tabel 6.

Tabel 6. Hasil pemeriksaan kualitatif nifedipin dengan reaksi warna

Pereaksi	Hasil	Pustaka (19)
1. KOH - metanol	warna jingga	warna jingga
2. H ₂ SO ₄	warna jingga	warna jingga

- *Pemeriksaan suhu lebur*

Hasil pemeriksaan suhu lebur nifedipin dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Hasil pemeriksaan suhu lebur nifedipin

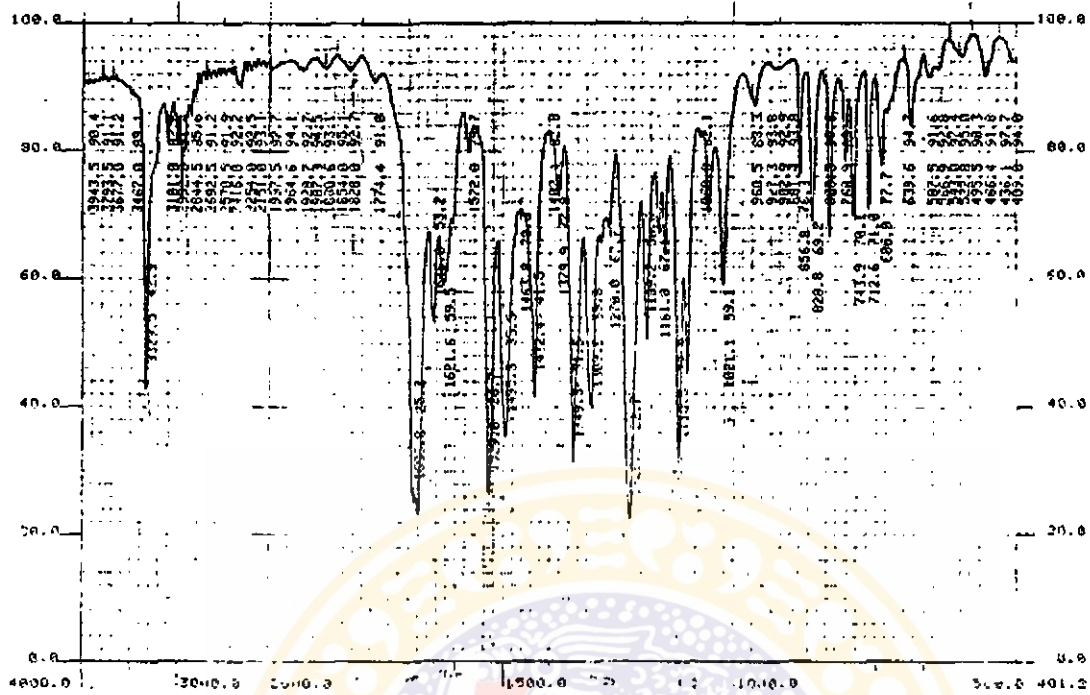
Bahan	Hasil pemeriksaan	USP XXII
nifedipin	171-173°C	171-175°C

- *Pemeriksaan dengan spektrofotometer inframerah*

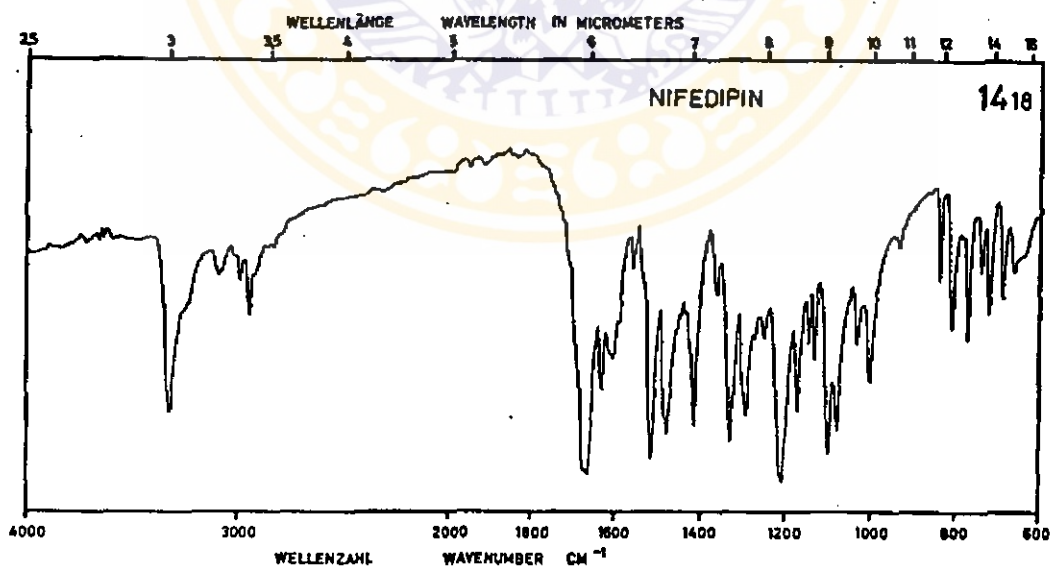
Hasil pemeriksaan spektrum absorpsi dengan teknik pellet KBr (1%) tampak pada gambar 2. Spektrum yang dihasilkan tersebut dibandingkan dengan spektrum absorpsi nifedipin pustaka dengan teknik pellet KBr (USP XXII) (gambar 3). Puncak-puncak spesifik untuk nifedipin terjadi pada bilangan gelombang seperti tercantum pada tabel 8.

Tabel 8. Puncak-puncak spesifik nifedipin pada spektra inframerah

gugus fungsi	bilangan gelombang	
	substansi	Pustaka(13)
-C-O-ester	1118,5	1121,0
	1226,8	1227,0
-C-CH ₃	1379,9	1380,0
NO ₂	1529,0	1527,0
-C=C-aromatik	1621,6	1625,0
C=O ester	1686,8	1690,0
CH alifatik	2844,5	2842,0
CH alifatik	2932,0	2931,0
CH aromatik	3101,0	3102,0
N-H	3329,5	3331,0



Gambar 2. Spektrogram inframerah nifedipin substansi.



Gambar 3. Spektrogram inframerah nifedipin (pustaka (13)).

1.2. Pemeriksaan kualitatif PVP

Pemeriksaan kualitatif PVP yang dilakukan adalah identifikasi dengan reaksi warna (BP 1993). Pemeriksaan PVP dengan menggunakan reaksi warna menunjukkan hasil seperti tampak pada tabel 9.

Tabel 9. Hasil pemeriksaan kualitatif PVP dengan reaksi warna

Pereaksi	Hasil	BP 1993
1. HCl + $K_2Cr_2O_7$	endapan kuning jingga	endapan kuning jingga
2. pDAB + H_2SO_4	warna merah muda	warna merah muda
3. iodine	warna merah	warna merah

1.3. Membedakan PVP K-30 dan PVP K-90

Hasil pemeriksaan viskositas larutan PVP 10 % (b/v) yang telah didiamkan selama 1 jam dengan menggunakan *Brookfield digital viscometer* menunjukkan hasil seperti tampak pada tabel 10.

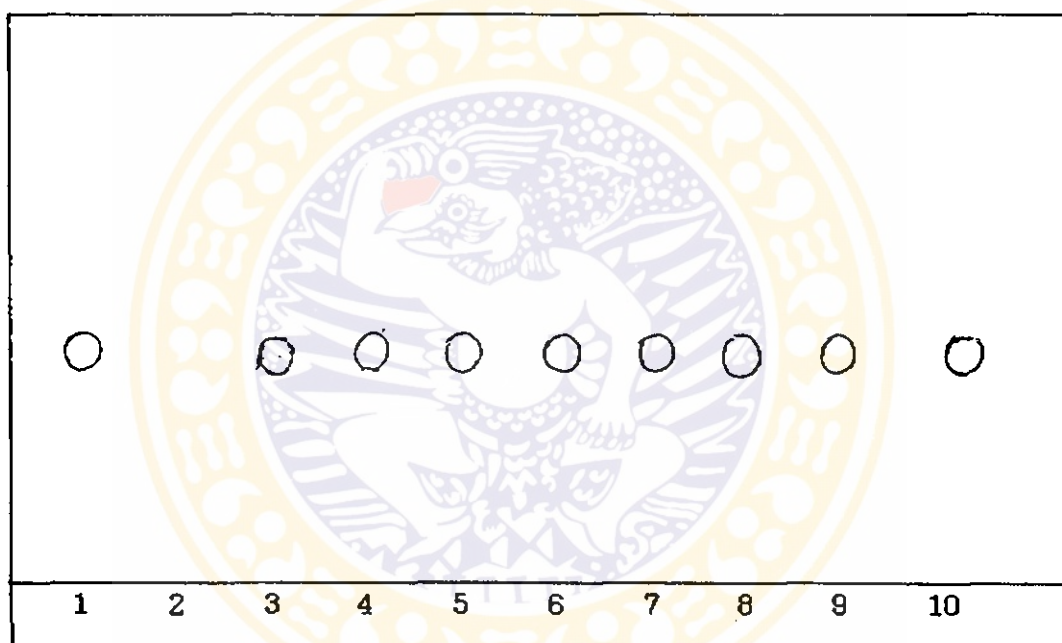
Tabel 10. Hasil pemeriksaan viskositas larutan PVP 10 % (b/v)

Jenis PVP	No. spindel	rpm	suhu	viskositas
K-30	1	60	26,7°C	4,71 cps
K-90	1	60	26,7°C	21,00 cps

2. Pemeriksaan Dispersi Solida Nifedipin-PVP

2.1. Pemeriksaan dengan *KLT*

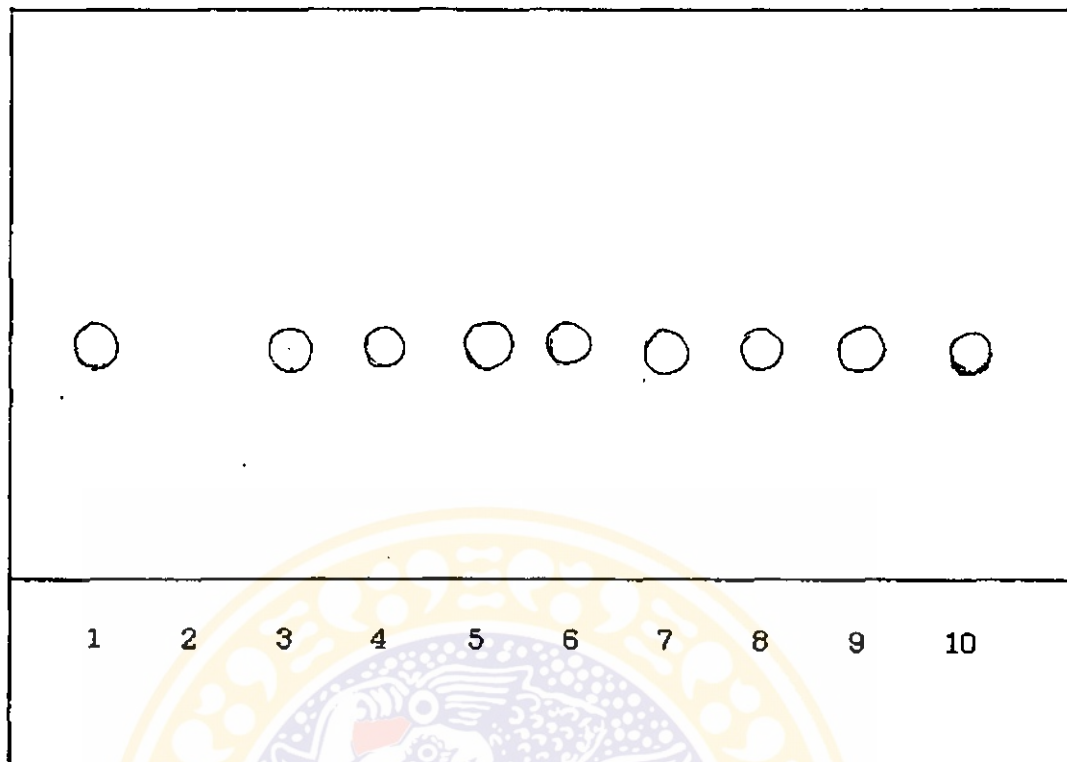
Hasil pemeriksaan *KLT* dispersi solida nifedipin-PVP K-30 dan nifedipin-PVP K-90 dengan fase gerak kloroform : etil asetat : sikloheksan = 95 : 50 : 5 dan penampak noda sinar ultraviolet menunjukkan hasil seperti tampak pada gambar 4 dan gambar 5. Hasil perhitungan harga R_f noda terlihat dalam tabel 11.



Gambar 4. Kromatogram hasil pemeriksaan *KLT* dispersi solida nifedipin-PVP K-30 dengan fase gerak kloroform : etil asetat : sikloheksan = 95: 50: 5.

Keterangan :

- 1 = nifedipin substansi
- 2 = PVP K-30
- 3 = campuran fisis nifedipin-PVP K-30 (1=2)
- 4 = dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=2)
- 5 = dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=5)
- 6 = dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=10)
- 7 = dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=15)
- 8 = dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=20)
- 9 = campuran fisis nifedipin-PVP K-30 (1=25)
- 10 = dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=25)



Gambar 5. Kromatogram hasil pemeriksaan *KLT* dispersi solida nifedipin-PVP K-90 dengan fase gerak kloroform : etil asetat : sikloheksan = 95: 50: 5.

Keterangan :

- 1 = nifedipin substansi
- 2 = PVP K-90
- 3 = campuran fisis nifedipin-PVP K-90 (1=2)
- 4 = dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=2)
- 5 = dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=5)
- 6 = dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=10)
- 7 = dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=15)
- 8 = dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=20)
- 9 = campuran fisis nifedipin-PVP K-90 (1=25)
- 10 = dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=25)

Tabel 11. Hasil perhitungan harga Rf noda hasil *KLT* dengan fase gerak kloroform : etil asetat : sikloheksan = 95 : 50 : 5.

Bahan	tinggi eluen (cm)	tinggi noda (cm)	Rf
1. ND substansi	7,5	3,0	0,4
2. PVP K-30	7,5	-	-
3. CF ND-PVP K-30 (1=2)	7,5	3,0	0,4
4. DS ND-PVP K-30 (1=2)	7,5	3,0	0,4
5. DS ND-PVP K-30 (1=5)	7,5	3,0	0,4
6. DS ND-PVP K-30 (1=10)	7,5	3,0	0,4
7. DS ND-PVP K-30 (1=15)	7,5	3,0	0,4
8. DS ND-PVP K-30 (1=20)	7,5	3,0	0,4
9. CF ND-PVP K-30 (1=25)	7,5	3,0	0,4
10. DS ND-PVP K-30 (1=25)	7,5	3,0	0,4
11. PVP K-90	7,5	-	-
12. CF ND-PVP K-90 (1=2)	7,5	3,0	0,4
13. DS ND-PVP K-90 (1=2)	7,5	3,0	0,4
14. DS ND-PVP K-90 (1=5)	7,5	3,0	0,4
15. DS ND-PVP K-90 (1=10)	7,5	3,0	0,4
16. DS ND-PVP K-90 (1=15)	7,5	3,0	0,4
17. DS ND-PVP K-90 (1=20)	7,5	3,0	0,4
18. CF ND-PVP K-90 (1=25)	7,5	3,0	0,4
19. DS ND-PVP K-90 (1=25)	7,5	3,0	0,4

Keterangan :

ND = nifedipin

CF = campuran fisis

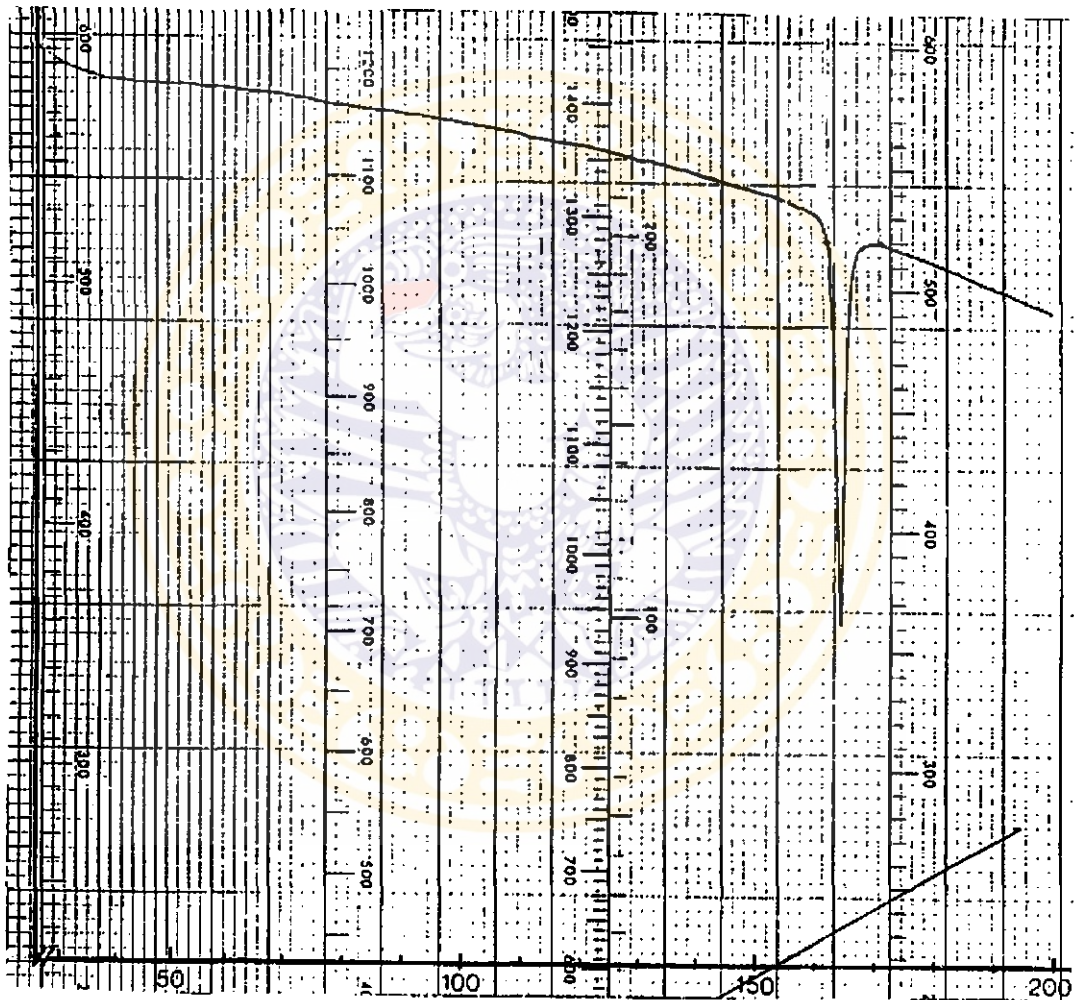
DS = dispersi solida

2.2. Pemeriksaan profil suhu lebur dengan *DSC*.

Hasil pemeriksaan profil suhu lebur nifedipin substansi, campuran fisis dan dispersi solida nifedipin dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 dengan *DSC* memberikan termogram yang dapat dilihat pada gambar 6-22.

$$\frac{dH}{dt}$$

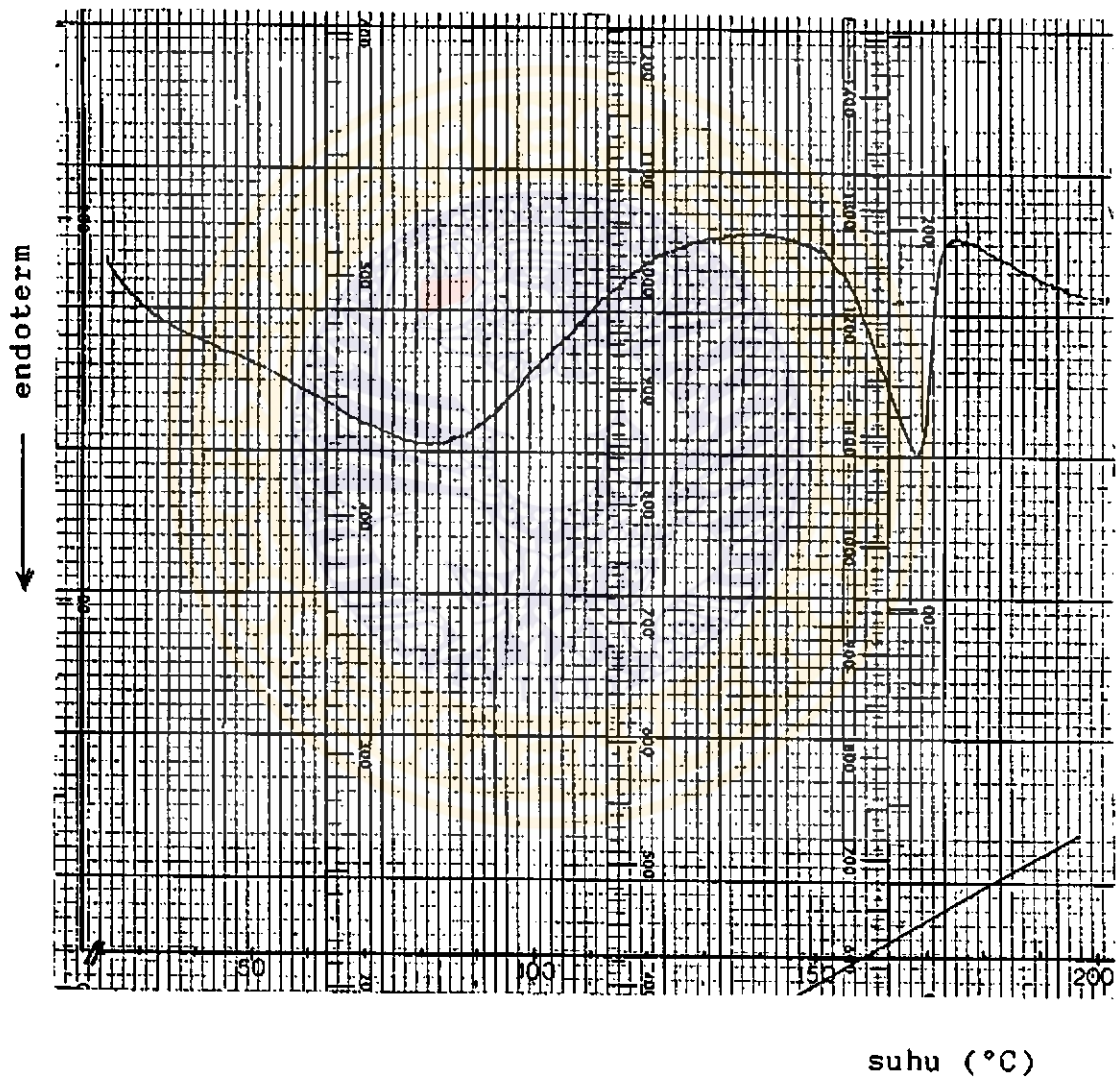
← endoterm



suhu ($^{\circ}C$)

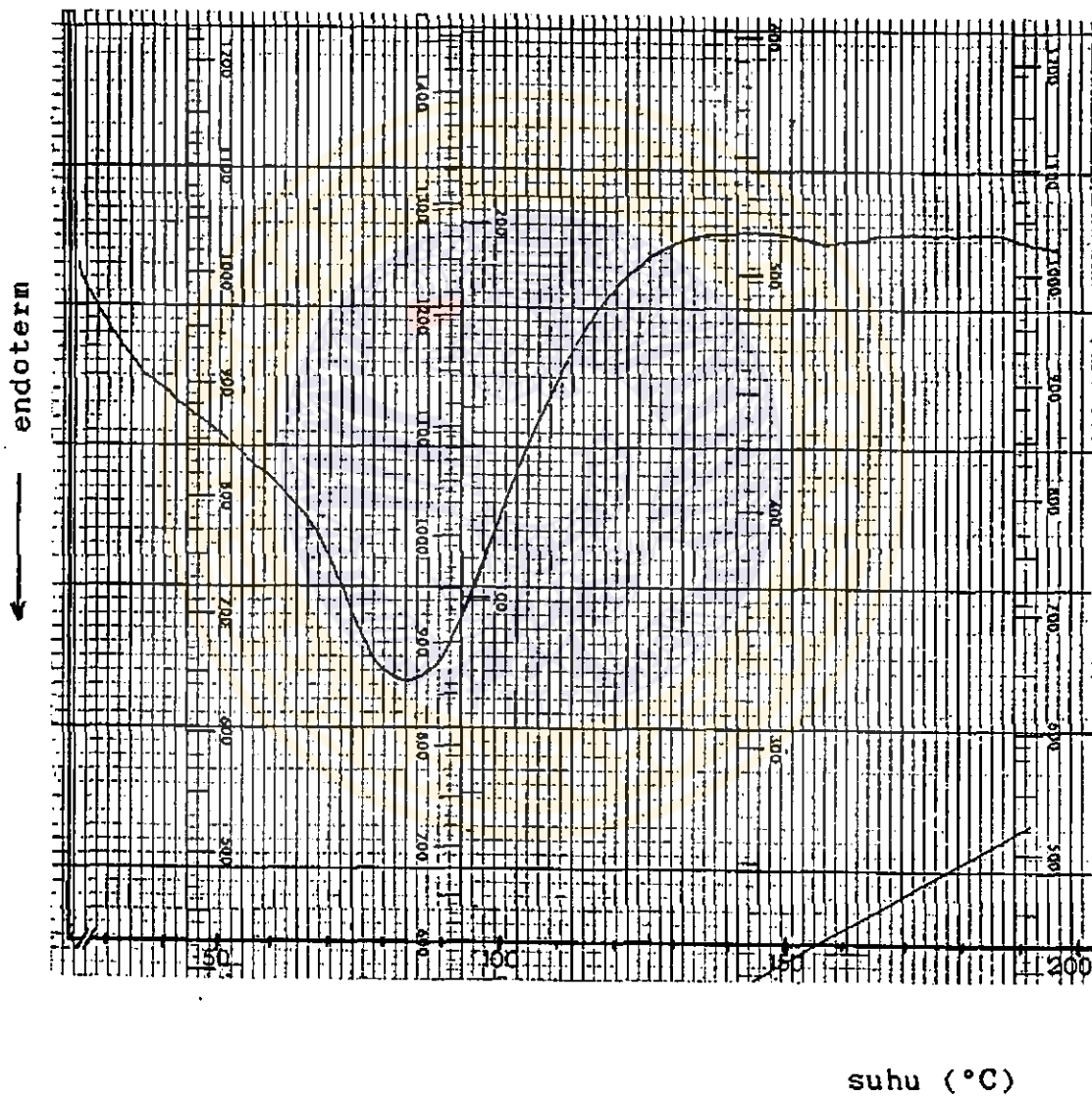
Gambar 6. Termogram *DSC* nifedipin substansi.

$$\frac{dH}{dt}$$

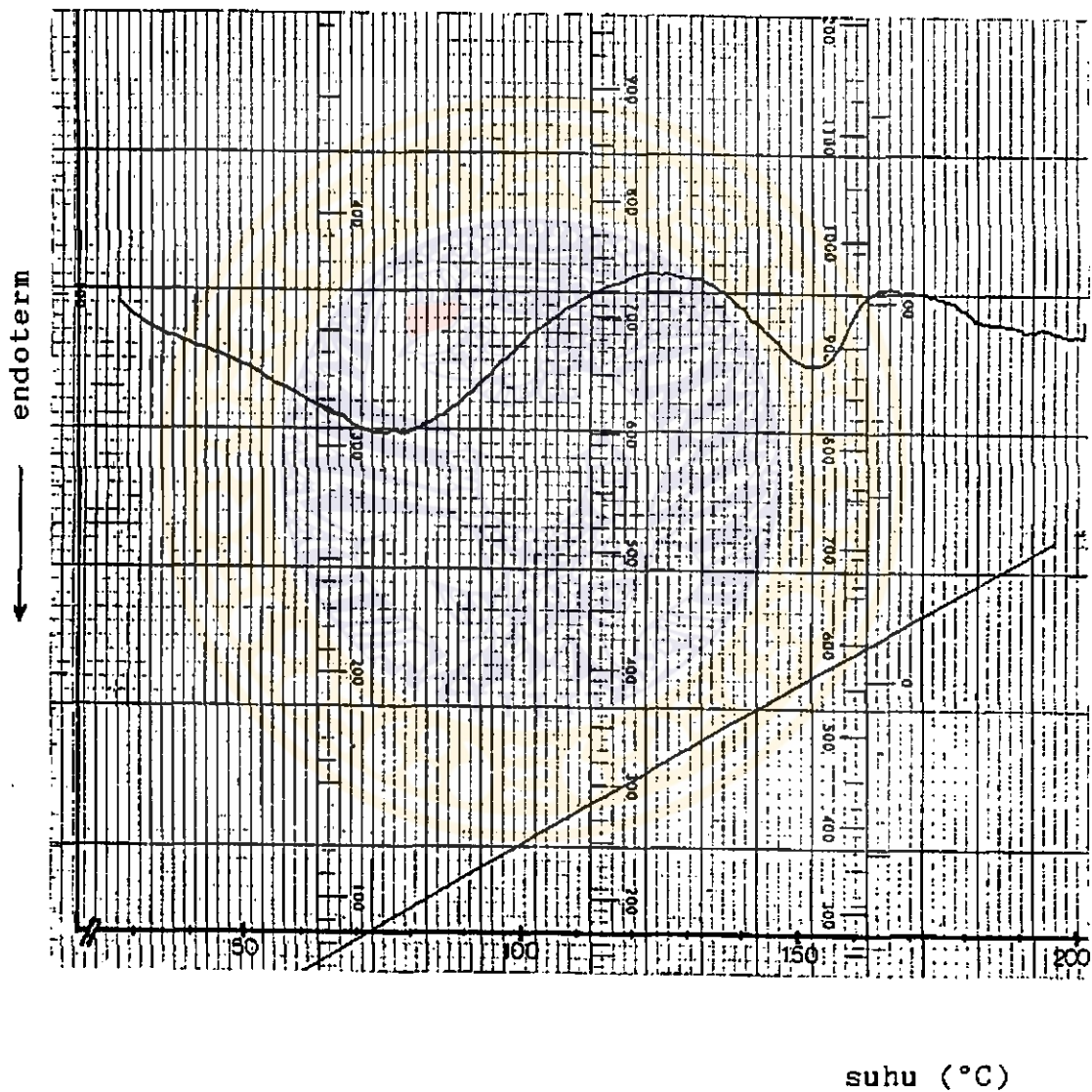


Gambar 7. Termogram DSC CF ND-PVP K-30 (1=2)

$$\frac{dH}{dt}$$

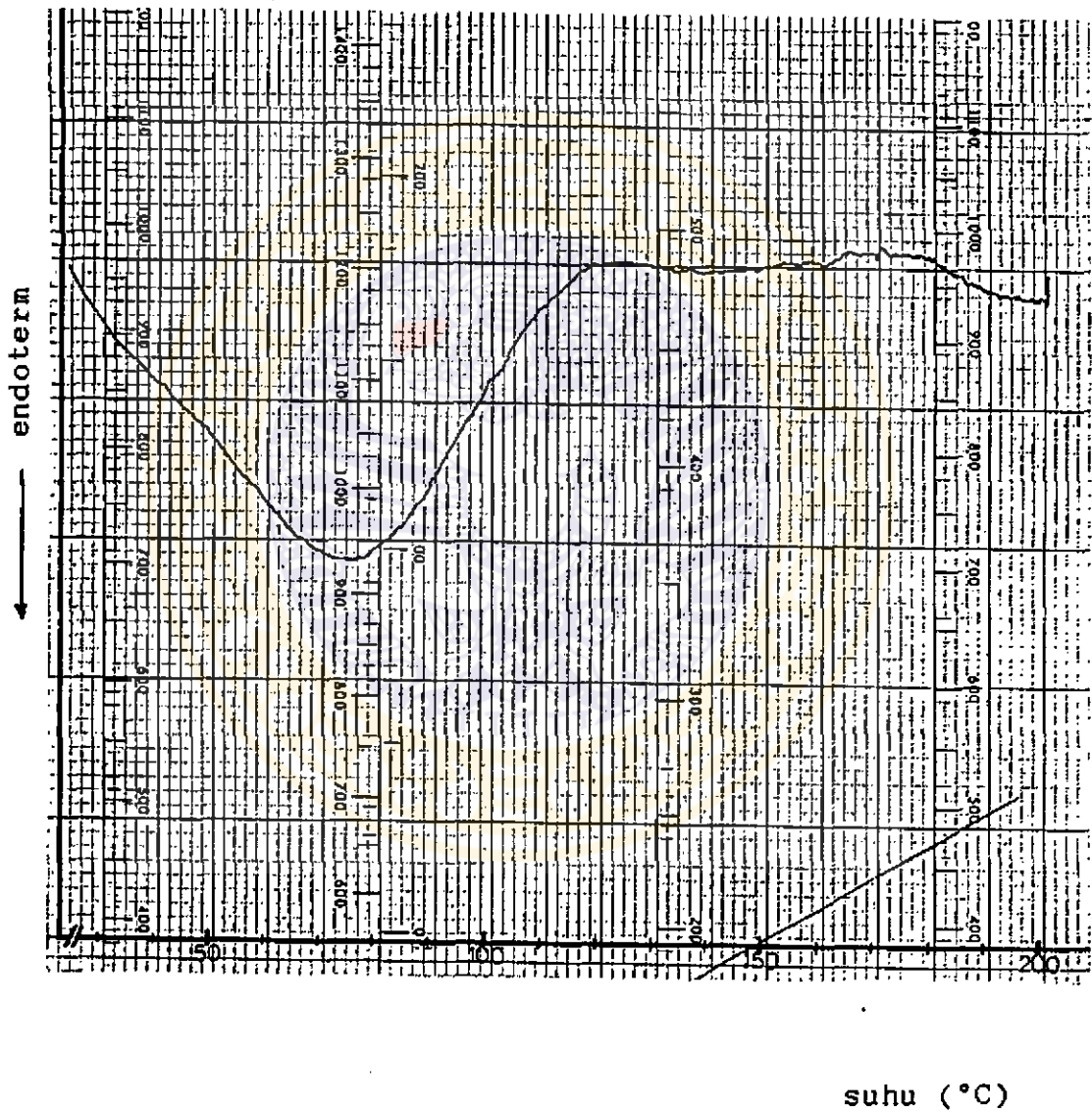


Gambar 8. Termogram DSC CF ND-PVP K-30 (1=25)

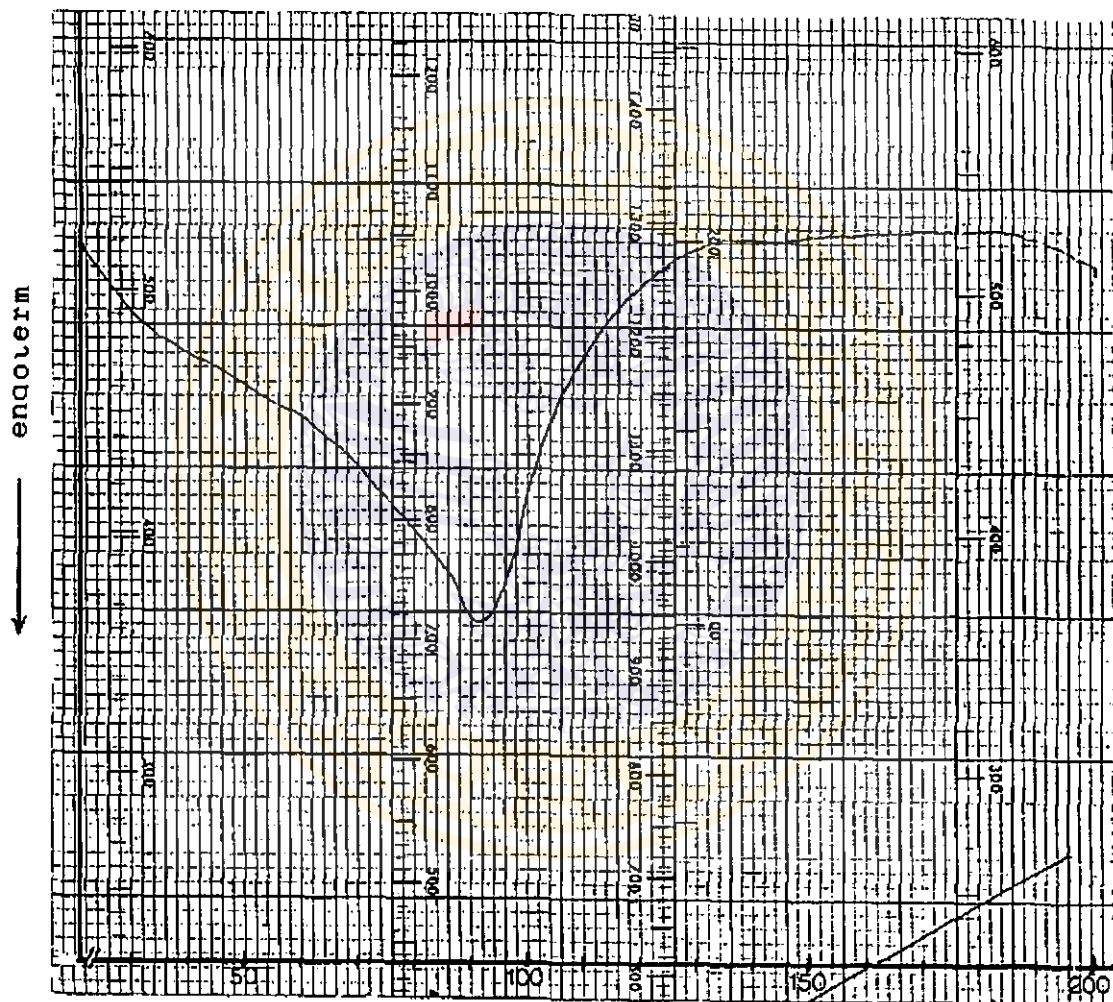
$$\frac{dH}{dt}$$


Gambar 9. Termogram DSC DS ND-PVP K-30 (1=2).

$$\frac{dH}{dt}$$



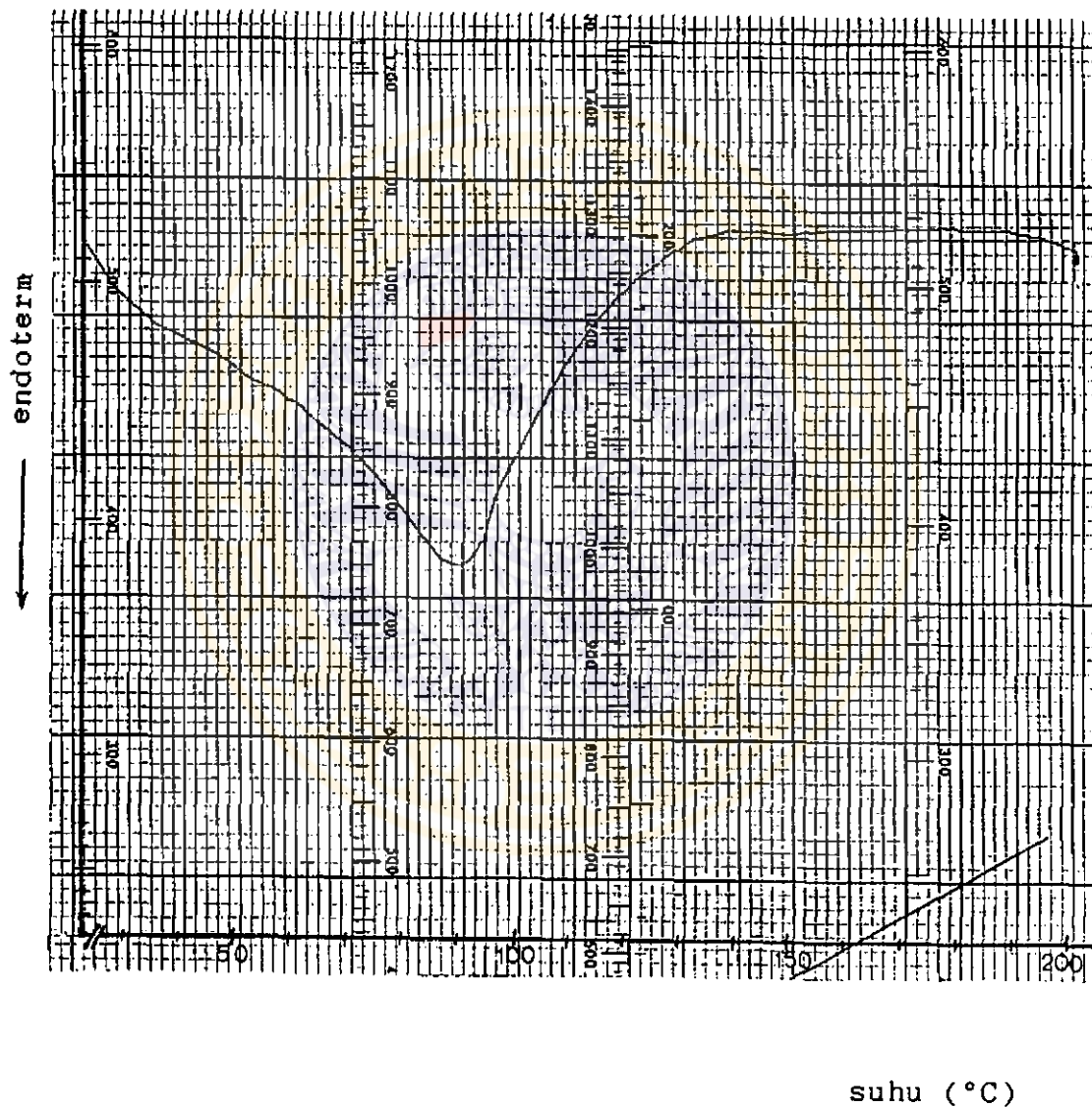
Gambar 10. Termogram DSC DS ND-PVP K-30 (1=5)...

$$\frac{dH}{dt}$$


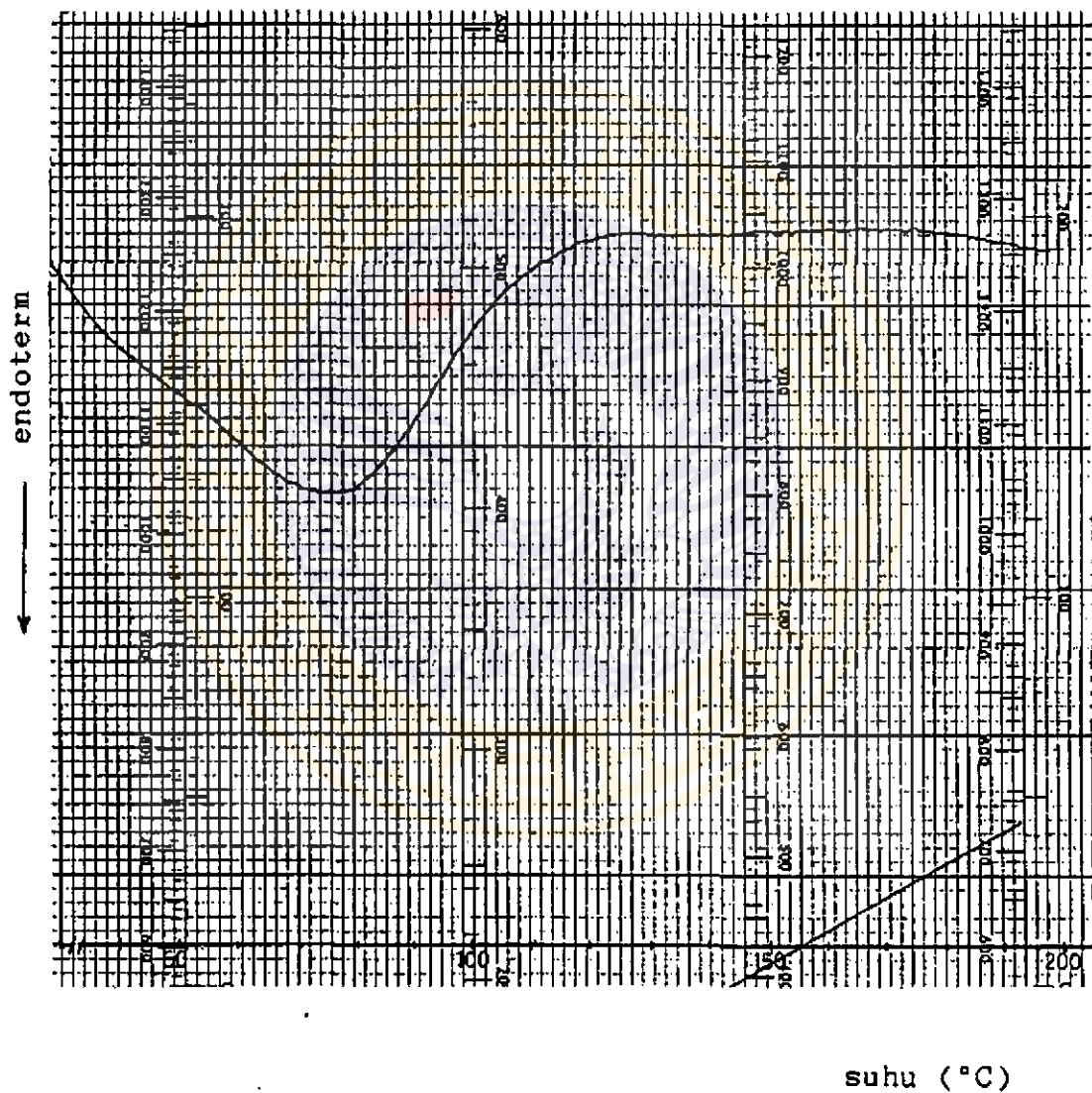
suhu (°C)

Gambar 11. Termogram DSC DS ND-PVP K-30 (1=10).

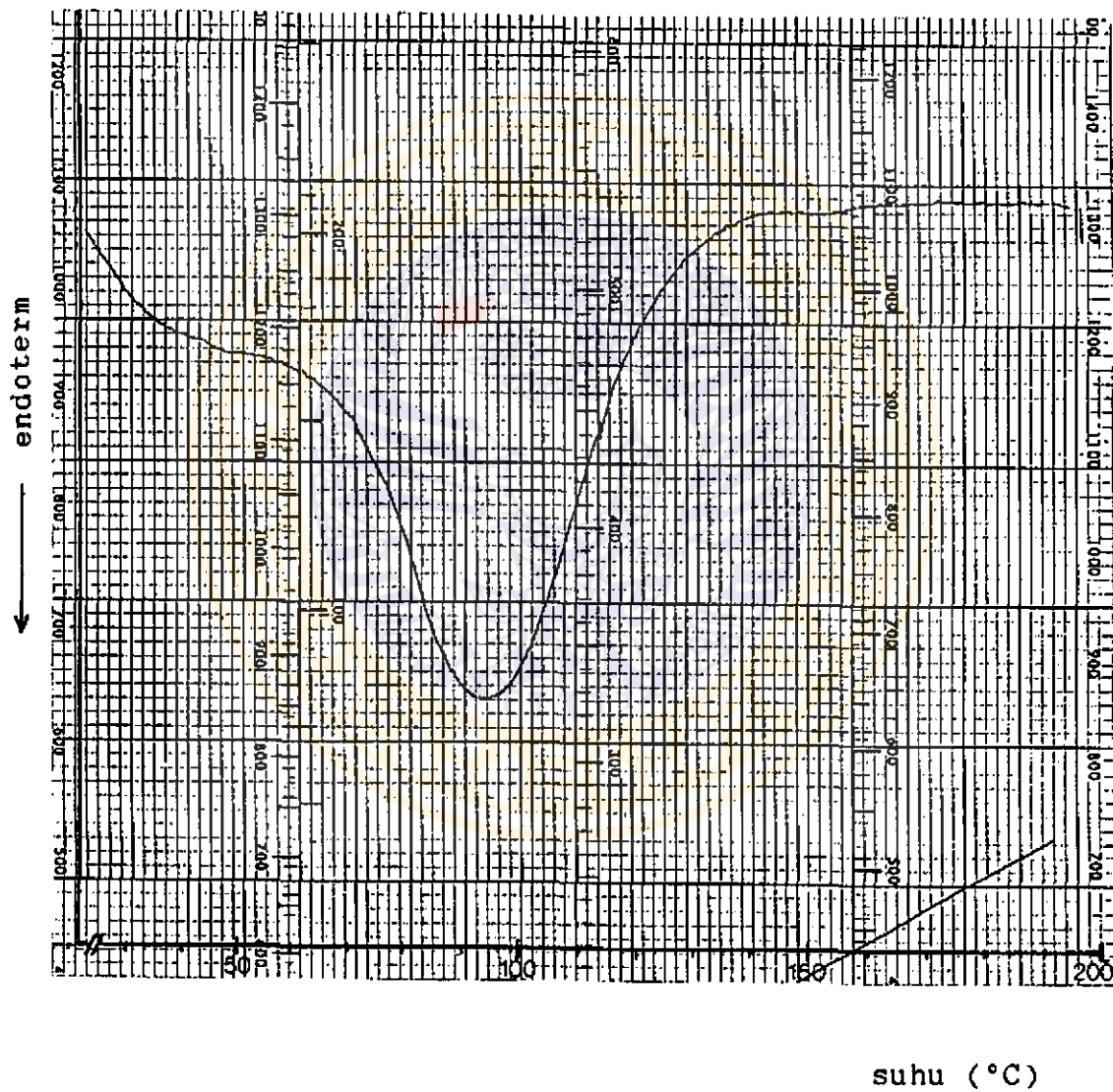
$$\frac{dH}{dt}$$



Gambar 12. Termogram DSC DS ND-PVP K-30 (1=15).

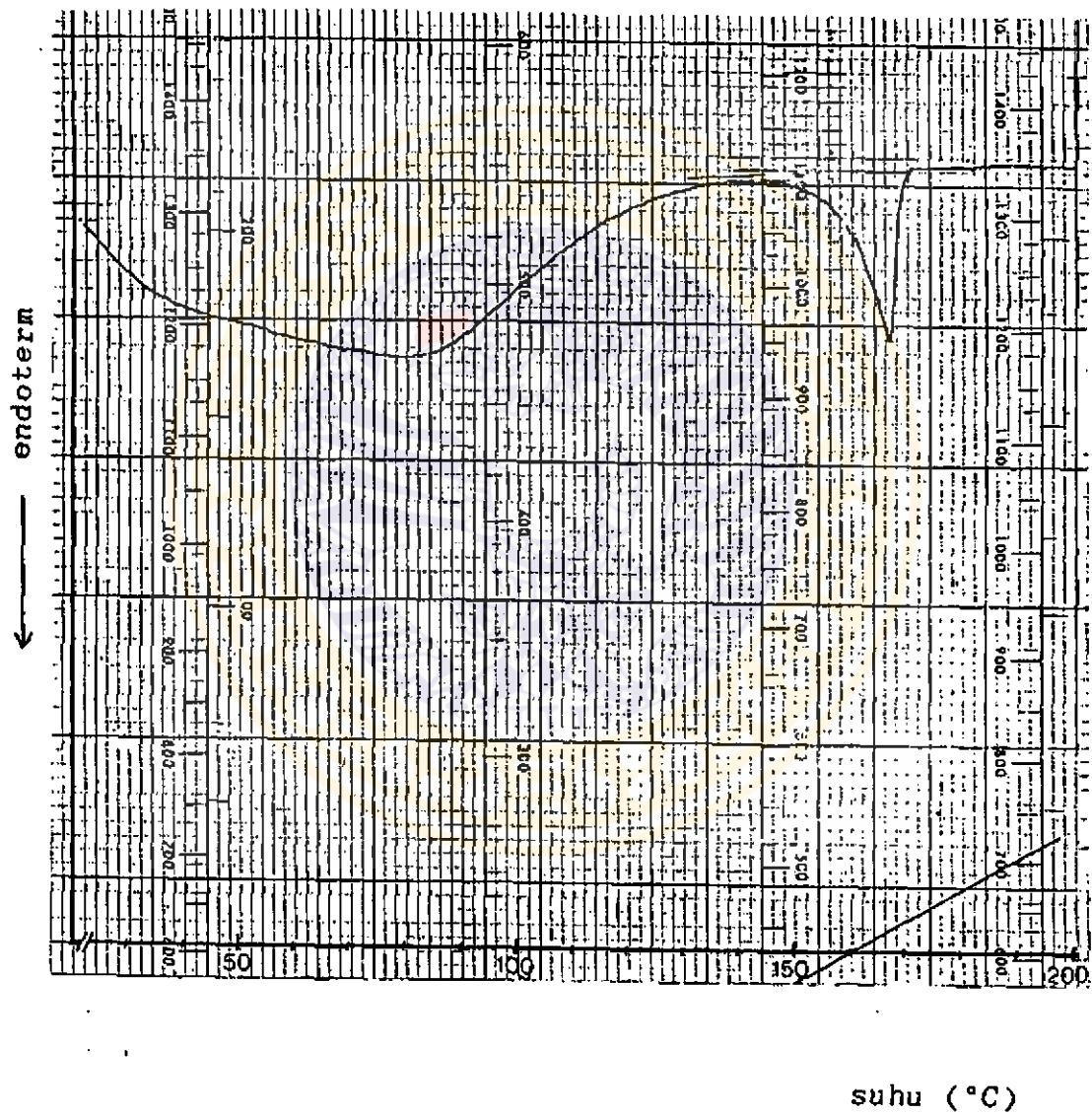
$$\frac{dH}{dt}$$


Gambar 13. Termogram DSC DS ND-PVP K-30 (1=20).

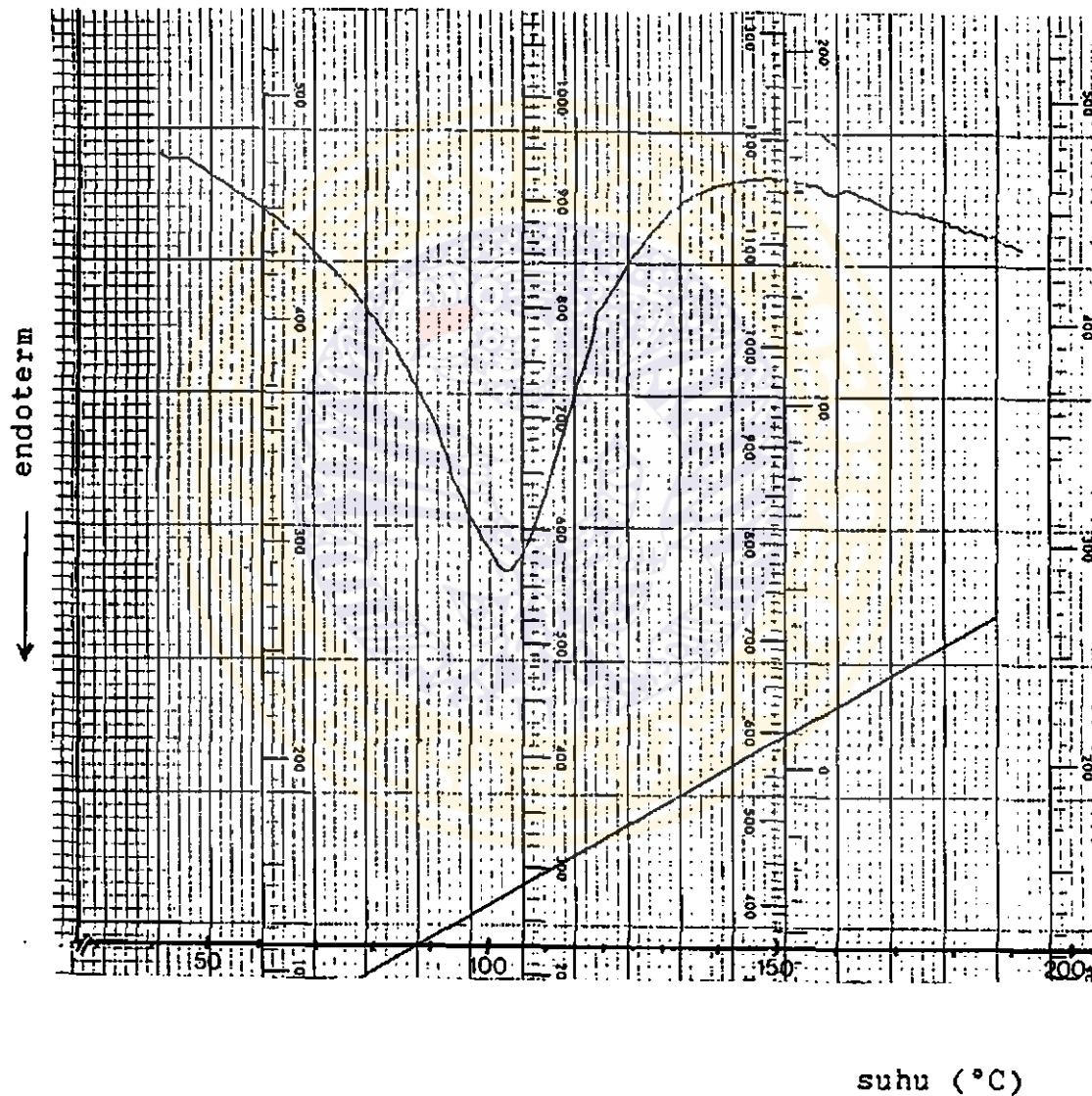
$$\frac{dH}{dt}$$


Gambar 14. Termogram DSC DS ND-PVP K-30 (1=25).

$$\frac{dH}{dt}$$

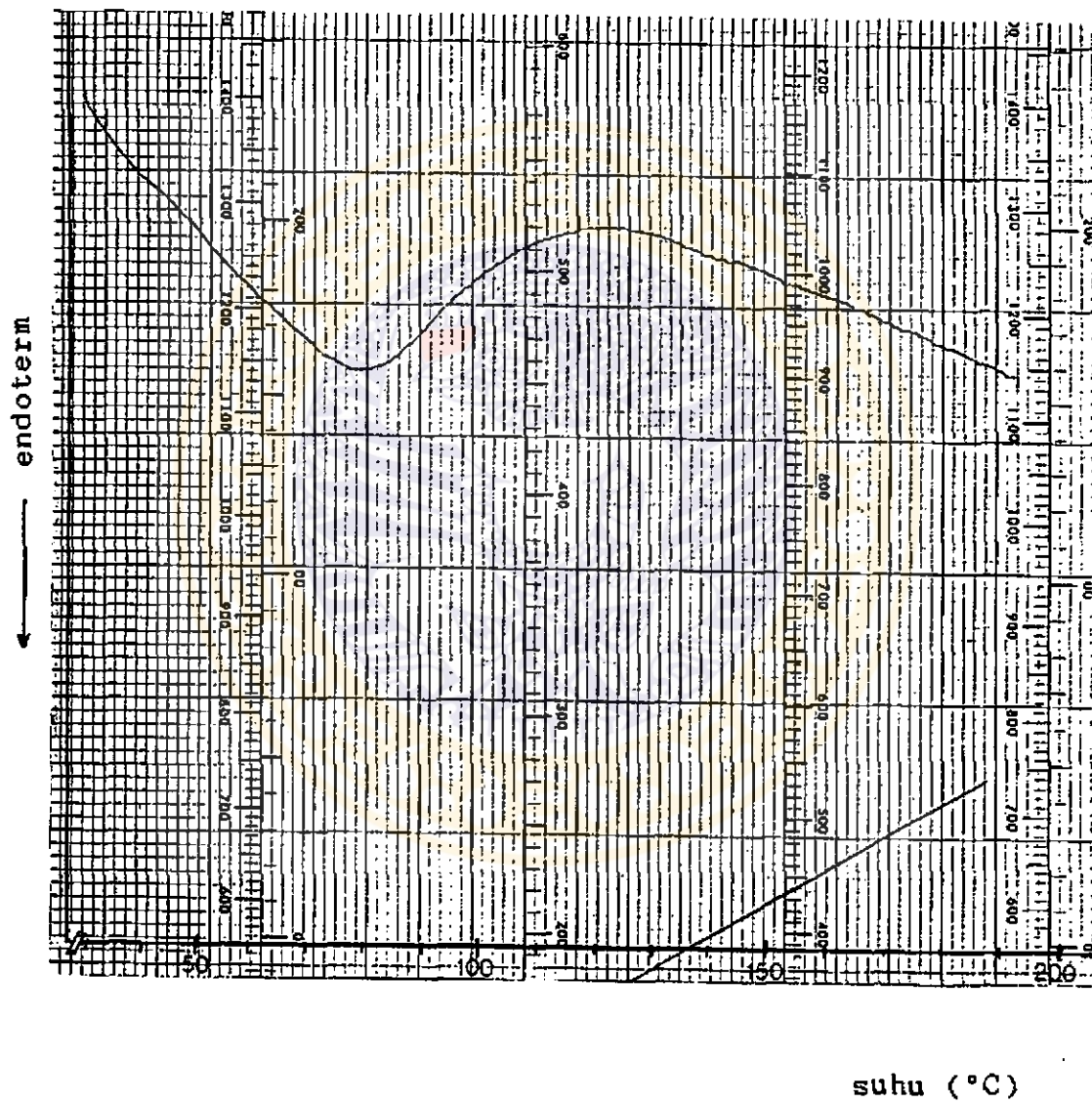


Gambar 15. Termogram DSC CF ND-PVP K-90 (1=2).

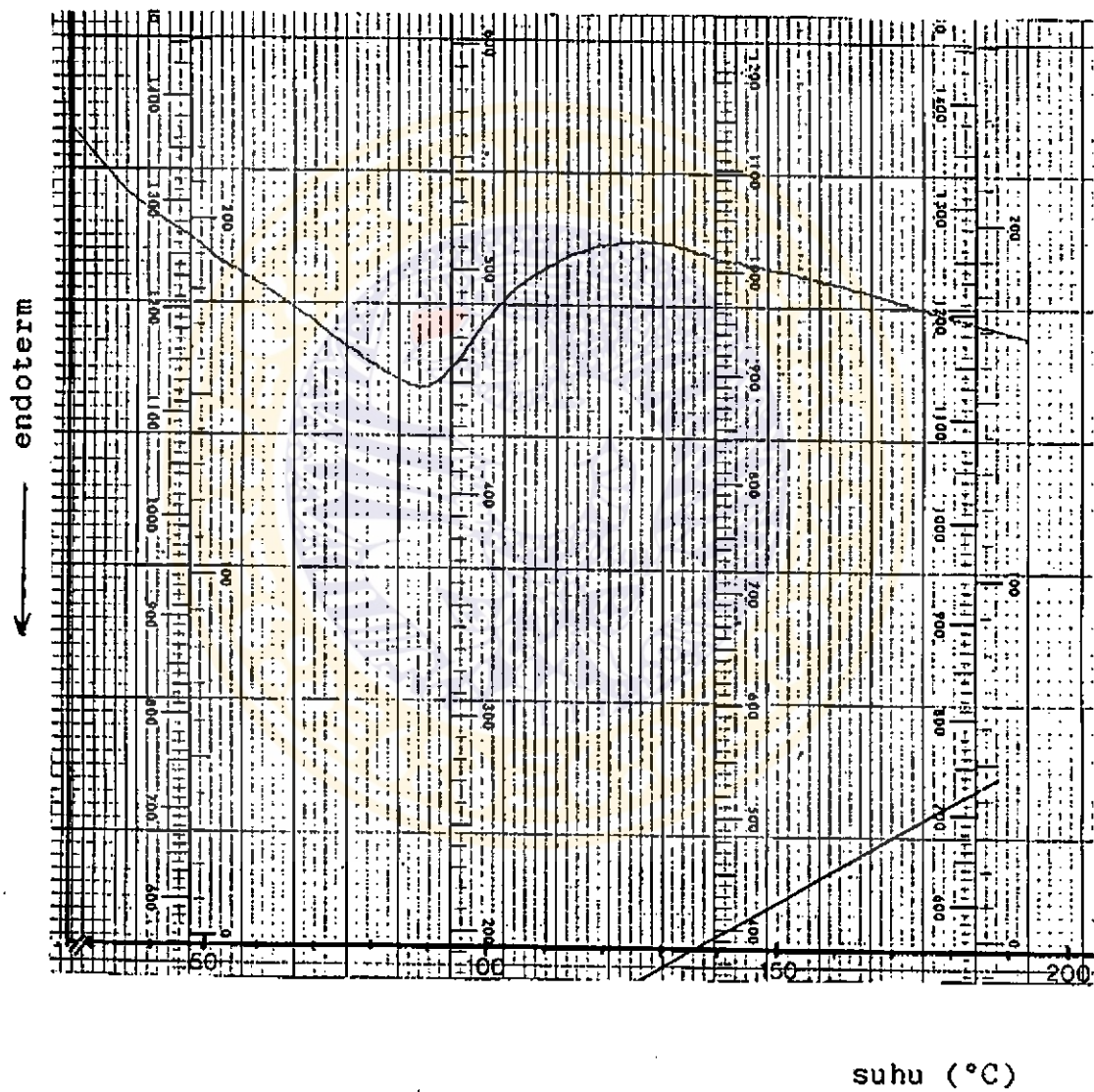
$$\frac{dH}{dt}$$


Gambar 16. Termogram DSC CF ND-PVP K-90 (1=25).

$$\frac{dH}{dt}$$

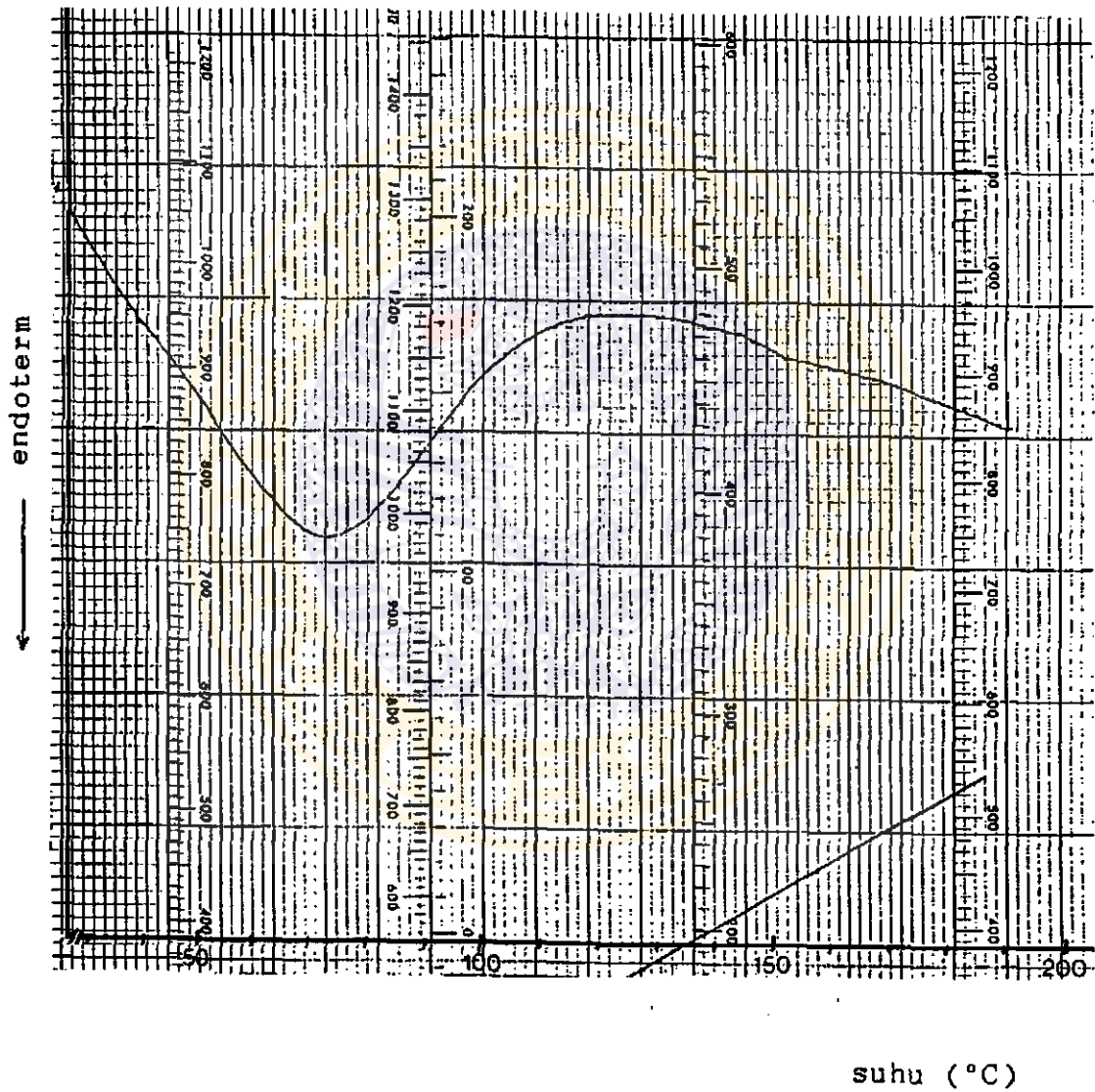


Gambar 17. Termogram DSC DS ND-PVP K-90 (1=2).

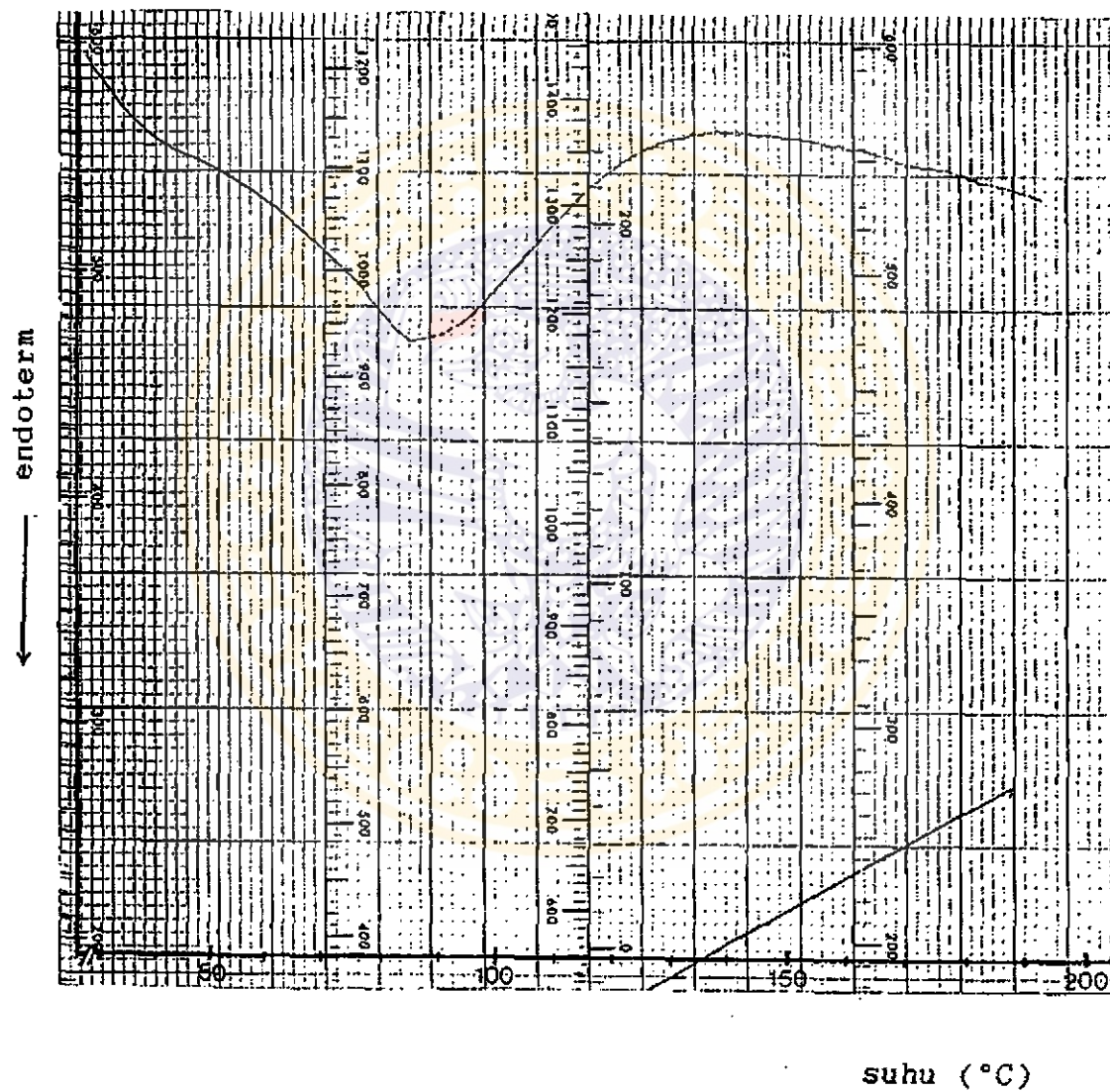
$$\frac{dH}{dt}$$


Gambar 18. Termogram DSC DS ND-PVP K-90 (1=5).

$$\frac{dH}{dt}$$

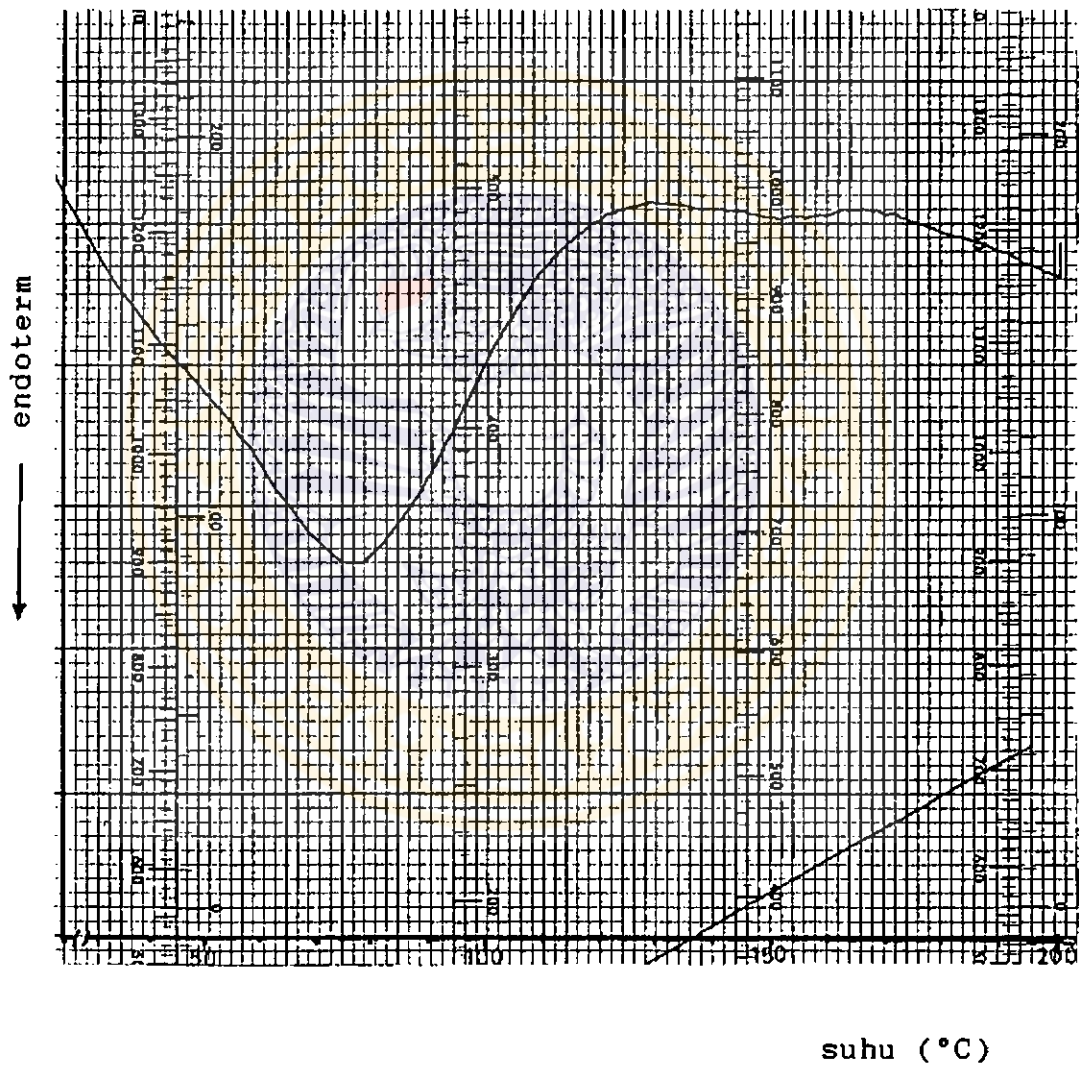


Gambar 19. Termogram DSC DS ND-PVP K-90 (1=10).

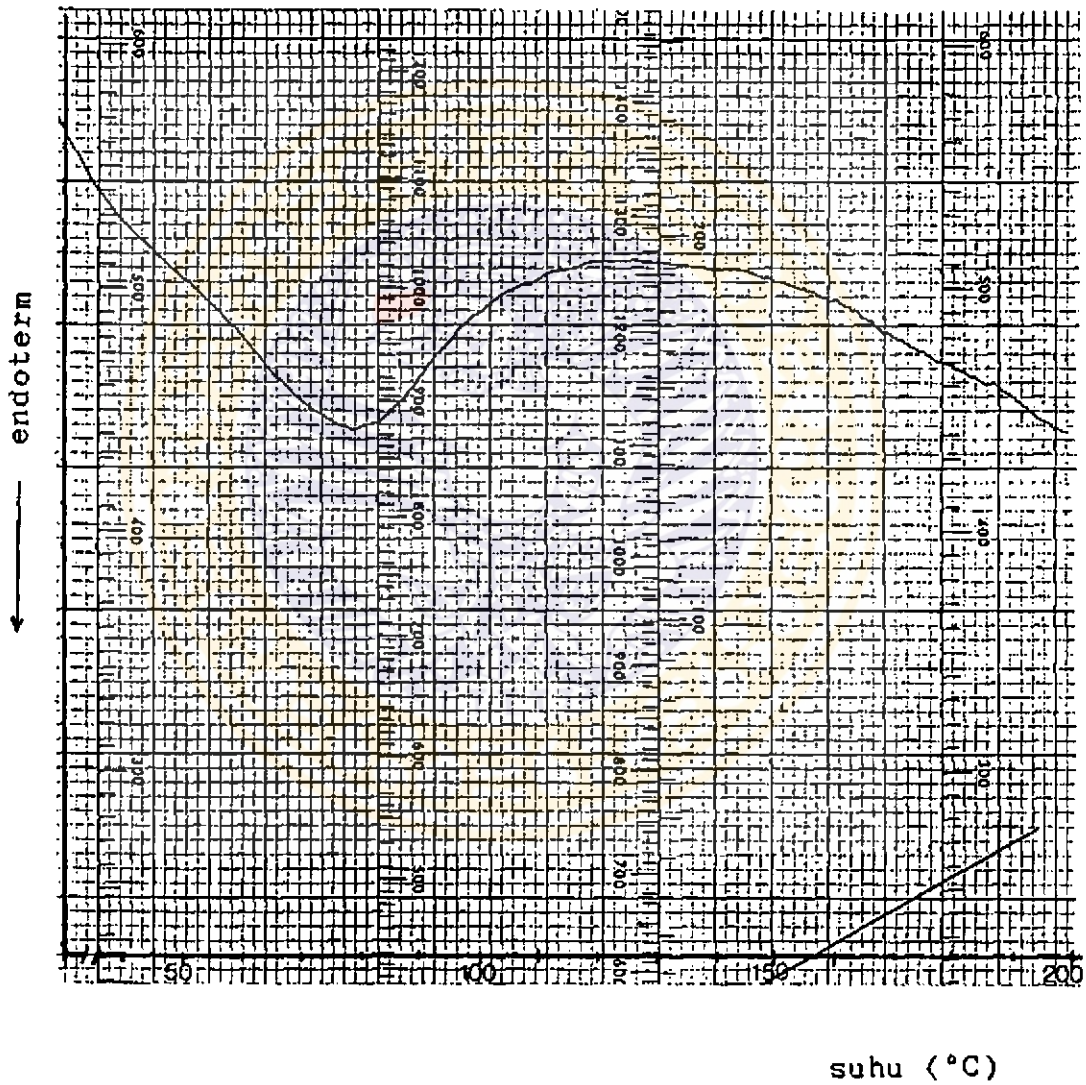
$$\frac{dH}{dt}$$


Gambar 20. Termogram DSC DS ND-PVP K-90 (1=15).

$$\frac{dH}{dt}$$



Gambar 21. Termogram DSC DS ND-PVP K-90 (1=20).

$$\frac{dH}{dt}$$


Gambar 22. Termogram DSC DS ND-PVP K-90 (1=25).

3. Penentuan Laju Disolusi

3.1. Penentuan panjang gelombang maksimum nifedipin

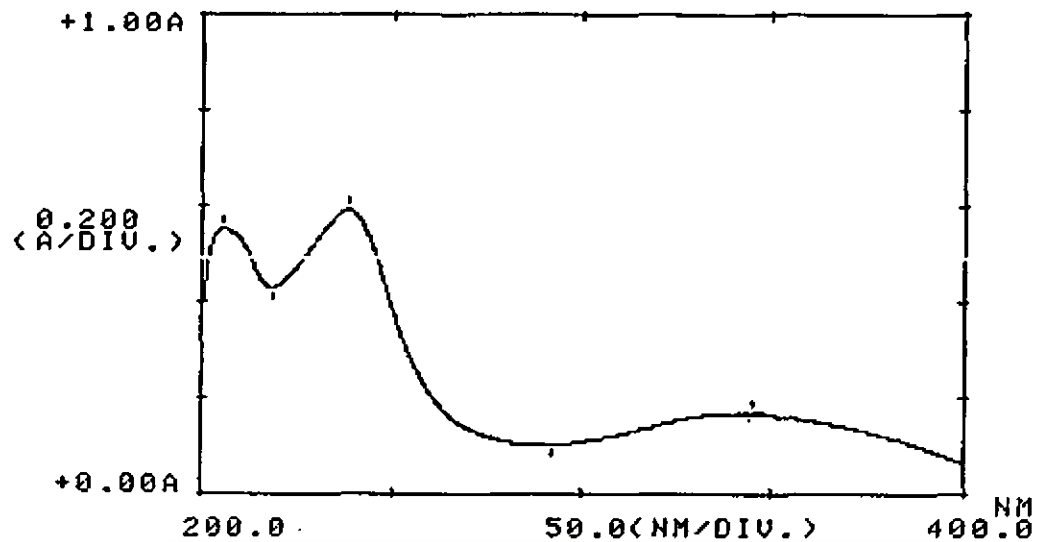
Hasil penentuan panjang gelombang maksimum larutan nifedipin-metanol yang diencerkan dengan media disolusi dengan kadar nifedipin 5,0 $\mu\text{g/ml}$ dan 10,0 $\mu\text{g/ml}$ menggunakan spektrofotometer ultraviolet menunjukkan panjang gelombang maksimum larutan nifedipin tersebut adalah 238,0 nm. Hasil pengamatan tersebut dapat dilihat pada tabel 12, tabel 13 dan gambar 23.

Tabel 12. Nilai absorban larutan nifedipin 5,0 $\mu\text{g/ml}$ pada panjang gelombang 200-400 nm.

-- PEAK --		-- VALLEY --	
λ	ABS	λ	ABS
347.2	0.087	292.4	0.051
237.6	0.297	218.0	0.212
206.0	0.272		

Tabel 13. Nilai absorban larutan nifedipin 10,0 $\mu\text{g/ml}$ pada panjang gelombang 200-400 nm.

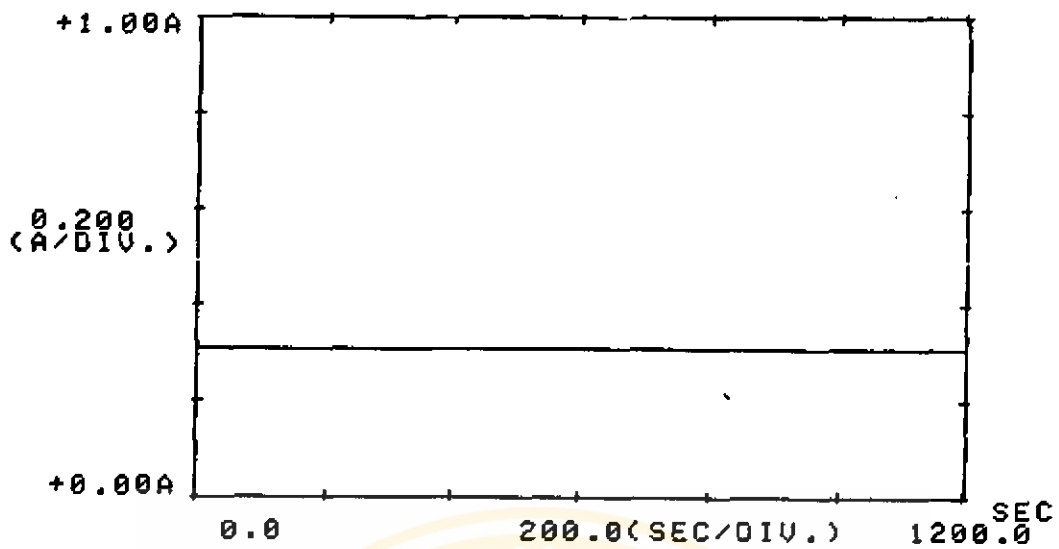
-- PEAK --		-- VALLEY --	
λ	ABS	λ	ABS
344.8	0.170	292.0	0.101
238.4	0.593	218.6	0.429
205.6	0.553		



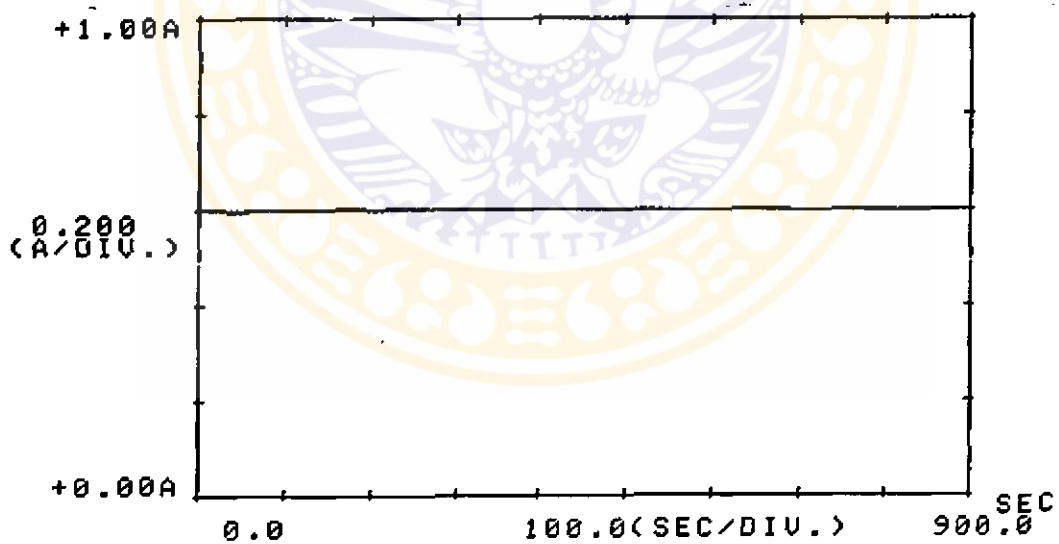
Gambar 23. Kurva nilai absorban larutan nifedipin 10,0 µg/ml pada panjang gelombang 200-400 nm.

3.2. Pemeriksaan kestabilan absorban larutan nifedipin dalam media disolusi

Hasil pemeriksaan kestabilan absorban larutan nifedipin media disolusi 5,0 µg/ml dan 10,0 µg/ml terhadap sinar ultraviolet pada panjang gelombang 238,0 nm selama 15 menit dapat dilihat pada gambar 24 dan gambar 25.



Gambar 24. Hasil pemeriksaan kestabilan larutan nifedipin-media di-solusi 5,0 µg/ml terhadap sinar ultraviolet pada panjang gelombang 238,0 nm selama 20 menit.



Gambar 25. Hasil pemeriksaan kestabilan larutan nifedipin-media di-solusi 10,0 µg/ml terhadap sinar ultraviolet pada panjang gelombang 238,0 nm selama 15 menit.

3.3. Penentuan panjang gelombang maksimum PVP

Hasil penentuan panjang gelombang maksimum larutan 266,7 $\mu\text{g/ml}$ PVP K-30 dan PVP K-90 dapat dilihat pada tabel 14 dan tabel 15.

Tabel 14. Nilai absorban larutan PVP K-30 266,7 $\mu\text{g/ml}$ pada panjang gelombang maksimum.

-- PEAK --		-- VALLEY --	
λ	ABS	λ	ABS
210.4	2.359		

Tabel 15. Nilai absorban larutan PVP K-90 266,7 $\mu\text{g/ml}$ pada panjang gelombang maksimum.

-- PEAK --		-- VALLEY --	
λ	ABS	λ	ABS
210.0	2.356		

3.4. Pemeriksaan nilai absorban larutan PVP 266,7 $\mu\text{g/ml}$ pada panjang gelombang 238,0 nm

Hasil pemeriksaan nilai absorban larutan PVP 266,7 $\mu\text{g/ml}$ pada $\lambda = 238,0$ nm dapat dilihat pada tabel 16.

Tabel 16. Nilai absorban larutan PVP 266,7 $\mu\text{g/ml}$ pada $\lambda = 238,0$ nm

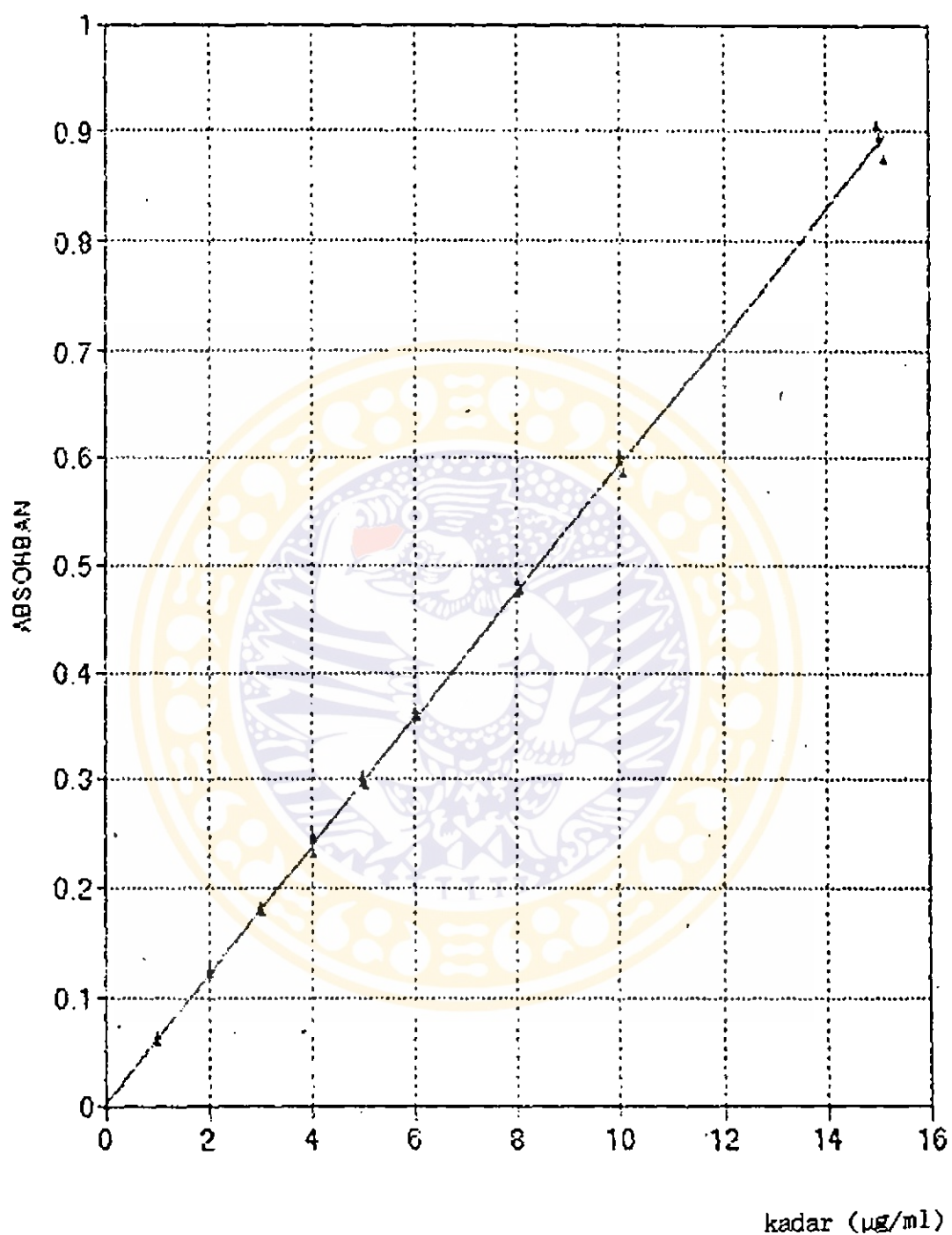
Jenis PVP	konsentrasi	absorban
K-30	266,7 $\mu\text{g/ml}$	0,028
K-90	266,7 $\mu\text{g/ml}$	0,023

3.5. Pembuatan kurva baku

Pembuatan kurva baku nifedipin dilakukan dengan mengencerkan larutan baku induk nifedipin dengan media disolusi dan absorban diamati pada panjang gelombang 238,0 nm. Hasil pengamatan ditunjukkan pada tabel 17 dan gambar 28.

Tabel 17. Hasil pengamatan kurva baku nifedipin pada panjang gelombang 238,0 nm.

Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Absorban
0,000	0,000
0,000	0,000
0,000	0,000
1,000	0,058
1,001	0,065
1,010	0,059
2,000	0,121
2,002	0,126
2,020	0,122
3,000	0,182
3,003	0,180
3,030	0,179
4,000	0,248
4,004	0,244
4,040	0,232
5,000	0,304
5,005	0,300
5,050	0,294
6,000	0,363
6,006	0,357
6,060	0,356
8,000	0,483
8,008	0,473
8,080	0,475
10,000	0,602
10,010	0,595
10,100	0,586
15,000	0,906
15,015	0,894
15,150	0,875



Gambar 26. Kurva absorbansi terhadap kadar larutan nifedipin dalam media disolusi.

Dari hasil perhitungan diperoleh :

- persamaan garis regresi : $y = 5,91 \cdot 10^{-2} x + 2,42 \cdot 10^{-3}$
- koefisien korelasi : $r = 0,9996$

Dari pustaka (22), harga koefisien korelasi (r) untuk derajat bebas (df) = 28 dan derajat kepercayaan ($\alpha = 0,05$) adalah 0,361. Harga koefisien korelasi yang lebih besar daripada harga koefisien korelasi tabel tersebut menunjukkan adanya hubungan linier yang cukup kuat antara kadar dan nilai absorban larutan nifedipin.

3.6. Pemeriksaan homogenitas nifedipin dalam campuran fisis dan dispersi solida

Hasil pemeriksaan kadar nifedipin dalam campuran fisis dan dispersi solida nifedipin-PVP dapat dilihat pada tabel 18, dimana pemeriksaan kadar nifedipin tersebut dilakukan sebanyak 3 kali.

Tabel 18. Hasil pemeriksaan kadar nifedipin dalam campuran fisis dan dispersi solida dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 dari berbagai komposisi.

Perlakuan	Komposisi	Mean \pm sd
CF ND-PVP K-30	1= 2	100,3 \pm 0,71
	1=25	99,5 \pm 0,95
DS ND-PVP K-30	1= 2	105,1 \pm 0,98
	1= 5	102,7 \pm 1,42
	1=10	100,6 \pm 1,10
	1=15	99,0 \pm 1,02
	1=20	99,0 \pm 1,70
	1=25	104,1 \pm 2,06
CF ND-PVP K-90	1= 2	99,7 \pm 1,05
	1=25	98,0 \pm 1,17
DS ND-PVP K-90	1= 2	96,3 \pm 1,28
	1= 5	95,5 \pm 2,36
	1=10	97,0 \pm 2,19
	1=15	95,2 \pm 1,04
	1=20	94,8 \pm 2,45
	1=25	94,7 \pm 2,30

3.7. Penentuan laju disolusi nifedipin

Hasil penentuan laju disolusi nifedipin dalam nifedipin substansi, campuran fisis dan dispersi solida nifedipin-PVP K-30 dan nifedipin-PVP K-90 dapat dilihat pada tabel 19-35 dan gambar 27-28.

Tabel 19. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari nifedipin substansi.

Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	0,399	0,365	0,348
10	0,365	0,314	0,788
15	0,399	0,365	0,501
30	0,907	0,704	0,924
45	1,313	0,924	1,245
60	1,482	1,110	1,499
90	1,905	1,448	1,905
120	2,244	1,804	2,295

Tabel 20. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari campuran fisis nifedipin-PVP K-30 (1:2)

Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	0,534	0,399	0,534
10	0,670	0,518	0,636
15	0,805	0,721	0,788
30	1,347	1,093	1,415
45	1,685	1,330	1,618
60	2,075	1,550	1,939
90	2,633	1,922	2,498
120	2,921	2,244	2,786

Tabel 21. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari campuran fisis nifedipin-PVP K-30 (1=25)

Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	1,042	1,076	1,110
10	1,381	1,347	1,601
15	1,652	1,550	1,635
30	2,329	2,125	2,125
45	2,769	2,566	2,633
60	2,938	2,769	2,921
90	3,581	3,192	3,344
120	3,700	3,717	3,632

Tabel 22. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=2)

Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	2,092	2,092	2,413
10	2,803	2,955	2,701
15	3,480	3,378	3,276
30	4,800	4,732	4,732
45	5,426	5,257	5,341
60	6,086	5,748	5,917
90	6,695	6,391	6,492
120	7,203	6,780	6,949

Tabel 23. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=5)

Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	8,845	9,200	9,319
10	10,064	9,945	10,368
15	10,250	10,250	10,453
30	10,588	10,250	10,521
45	10,910	10,859	10,791
60	10,301	10,876	10,436
90	10,301	10,859	10,504
120	10,267	10,859	10,250

Tabel 24. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=10)

Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	7,576	8,083	7,914
10	9,691	9,776	9,573
15	9,776	9,911	10,131
30	9,996	9,979	10,081
45	10,030	9,945	9,962
60	9,945	9,844	9,911
90	10,131	9,911	9,861
120	9,911	9,894	9,827

Tabel 25. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=15)

Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	8,270	7,406	8,523
10	10,047	10,013	10,284
15	10,419	10,521	10,741
30	10,504	10,775	10,808
45	10,487	10,741	10,758
60	10,436	10,656	10,842
90	10,385	10,707	10,588
120	10,351	10,588	10,808

Tabel 26. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=20)

Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	8,659	9,268	7,796
10	10,199	10,182	9,708
15	10,470	10,368	10,182
30	10,673	10,588	10,571
45	10,470	10,504	10,639
60	10,842	10,538	10,639
90	10,318	10,487	10,605
120	10,436	10,470	10,453

Tabel 27. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=25)

Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	7,948	8,286	8,371
10	10,131	10,182	9,911
15	10,419	10,318	10,233
30	10,504	10,318	10,250
45	10,453	10,351	10,267
60	10,419	10,538	10,301
90	10,334	10,487	10,318
120	10,402	10,791	10,182

Tabel 28. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari campuran fisis nifedipin-PVP K-90 (1=2)

Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	0,331	0,247	0,348
10	0,467	0,348	0,416
15	0,568	0,348	0,738
30	1,364	1,059	1,482
45	2,278	1,719	2,041
60	2,566	2,413	2,261
90	3,378	3,141	3,023
120	4,004	4,563	3,530

Tabel 29. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari campuran fisis nifedipin-PVP K-90 (1=25)

Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	0,281	0,433	0,518
10	0,941	0,890	0,839
15	1,973	1,770	1,872
30	2,549	2,498	2,582
45	2,769	2,616	2,752
60	3,056	2,938	2,989
90	3,615	3,276	3,412
120	3,937	3,683	3,767

Tabel 30. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=2)

Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	1,364	1,719	1,601
10	2,921	3,463	2,921
15	3,344	3,886	3,547
30	5,121	5,308	4,986
45	5,849	5,832	5,663
60	6,509	6,272	6,205
90	7,017	6,932	7,169
120	7,660	7,559	7,897

Tabel 31. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVF K-90 (1=5)

Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	7,728	7,813	7,186
10	9,133	9,302	8,743
15	9,539	9,776	9,285
30	10,030	10,334	9,810
45	10,148	10,453	10,318
60	10,318	10,859	10,724
90	10,419	10,656	10,487
120	10,419	10,656	11,265

Tabel 32. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=10)

Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	5,223	4,834	5,037
10	8,405	8,202	8,574
15	9,488	9,387	9,522
30	10,436	10,504	10,470
45	10,555	10,402	10,588
60	10,571	10,334	10,605
90	10,605	10,504	10,538
120	10,571	10,436	10,487

Tabel 33. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=15)

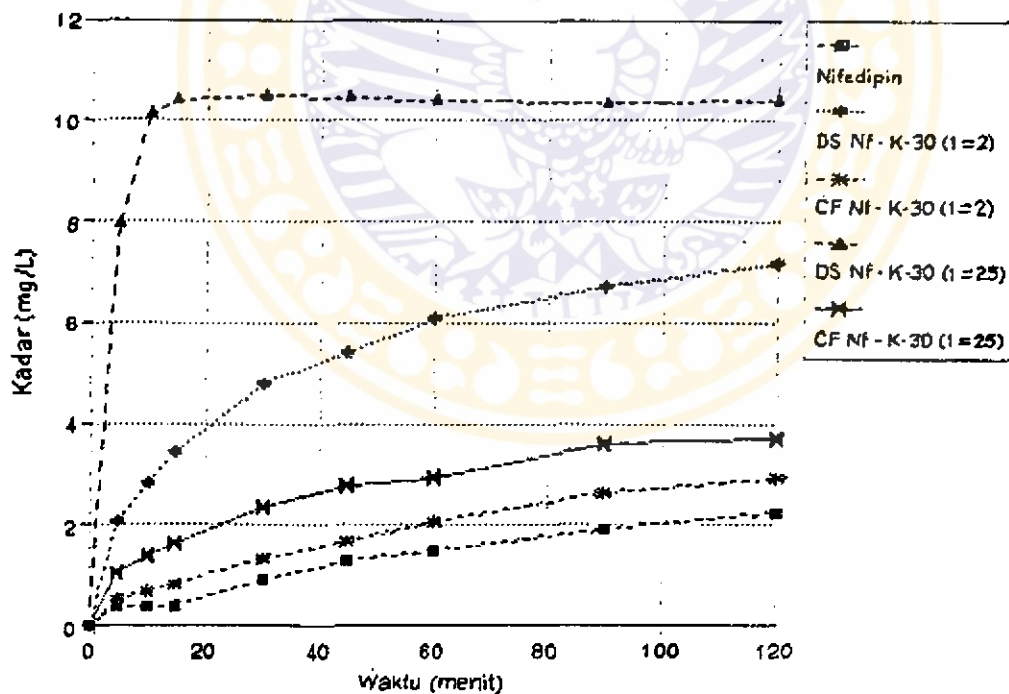
Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	9,539	9,268	9,641
10	10,775	10,538	10,995
15	10,944	10,842	11,147
30	10,995	10,893	11,519
45	11,045	10,876	11,638
60	10,961	11,045	11,045
90	10,961	10,791	10,995
120	10,893	10,775	10,944

Tabel 34. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=20)

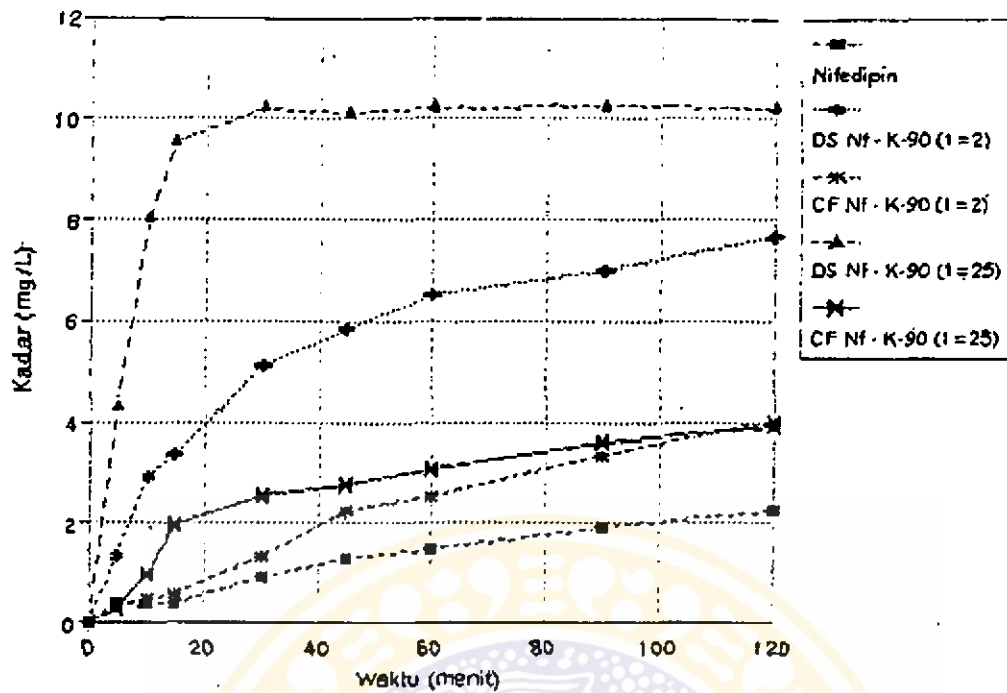
Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	5,765	4,969	5,595
10	8,811	8,202	8,236
15	9,793	9,420	9,420
30	10,656	10,436	10,656
45	10,978	10,673	11,062
60	10,944	10,690	10,978
90	11,028	10,639	10,978
120	11,062	10,605	11,045

Tabel 35. Kadar nifedipin terlarut pada tiap interval waktu tertentu dari dispersi solida nifedipin-PVP K-90 (1=25)

Waktu (menit)	Replikasi		
	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)
0	0,000	0,000	0,000
5	4,309	5,020	4,817
10	7,982	7,576	7,677
15	9,539	8,997	9,657
30	10,216	10,013	9,827
45	10,131	10,267	10,182
60	10,233	10,081	10,114
90	10,267	10,267	10,250
120	10,199	10,385	10,368



Gambar 27. Profil laju disolusi nifedipin-PVP K-30 dari berbagai perlakuan.



Gambar 28. Profil laju disolusi nifedipin-PVP K-90 dari berbagai perlakuan.

4. Analisis Data

Harga AUC tiap-tiap laju disolusi dihitung dengan metode trapesoid dapat dilihat pada tabel 36.

Tabel 36. Harga AUC nifedipin dari berbagai perlakuan.

Perlakuan	Komposisi	AUC ($\mu\text{g menit/ml}$)			\bar{X}
		Replikasi			
		1	2	3	
DS ND-PVP K-30	1= 2	658,50	631,59	641,58	643,89
	1= 5	1214,30	1248,24	1226,32	1229,62
	1=10	1160,86	1154,51	1155,61	1154,99
	1=15	1212,27	1234,82	1248,66	1231,92
	1=20	1226,15	1226,06	1221,83	1224,68
	1=25	1209,43	1219,12	1195,51	1208,02
DS ND-PVP K-90	1= 2	691,30	694,34	690,96	692,20
	1= 5	1183,37	1219,00	1199,28	1200,55
	1=10	1192,47	1176,81	1191,20	1186,82
	1=15	1280,44	1267,87	1304,51	1284,27
	1=20	1238,34	1195,47	1231,14	1221,65
	1=25	1153,28	1147,74	1149,77	1150,26
CF ND-PVP K-30	1= 2	229,05	174,34	219,57	207,66
	1=25	334,12	311,78	321,81	322,57
CF ND-PVP K-90	1= 2	283,43	265,10	258,55	269,03
	1=25	341,86	320,66	331,62	331,38
ND		165,29	126,95	168,54	153,59

Keterangan :

DS = dispersi solida

ND = nifedipin

CF = campuran fisis

Tabel 37. Ringkasan perhitungan statistik dengan metode *ANOVA Rancangan Acak Lengkap (CRD)* dari harga AUC

Sumber variasi	df	SS	MS	F hitung
Antar perlakuan (T)	16	9454537,98	590908,62	2480,29
Di dalam perlakuan (E)	34	8100,21	238,24	
total	50	9482638,19		

Harga tabel $F_{(\alpha = 0,05; 16,34)} = 1,96$.

Dari hasil perhitungan statistik dengan menggunakan metode *ANOVA Rancangan Acak Lengkap (CRD)* terlihat adanya perbedaan bermakna antara berbagai perlakuan, karenanya dilanjutkan dengan uji *HSD* menurut Tukey untuk mengetahui perlakuan mana yang berbeda bermakna. Hasil uji *HSD* tersebut dapat dilihat pada tabel 38.

Untuk menentukan jenis PVP dan komposisi dalam sistem dispersi solida yang menghasilkan laju disolusi nifedipin yang optimum dilakukan uji *ANOVA Rancangan Acak Lengkap (CRD) Faktorial* seperti tampak pada tabel 39 dan tabel 40.

Tabel 30. Selisih harga AUC nifedipin dari berbagai perlakuan.

	Dispersi solida nifedipin - PVP K-30					Dispersi solida nifedipin - PVP K-90					CF ND-PVP K-30		CF ND-PVP K-90		Nifedipin	
	1=2	1=5	1=10	1=15	1=20	1=25	1=2	1=5	1=10	1=15	1=20	1=25	1=2	1=25		
1=2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1=5	585,73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1=10	513,10	-72,63	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1=15	588,03	2,394	74,92	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1=20	580,79	-4,944	67,69	-7,244	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1=25	554,14	-21,594	51,03	-23,894	-16,664	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1=2	48,31	-537,42	-464,80	-539,72	-532,48	-515,83	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1=5	556,66	-29,074	43,564	-31,374	-24,134	-7,484	508,35	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1=10	542,94	-42,794	28,834	-45,094	-37,864	-21,204	494,63	-13,724	-	-	-	-	-	-	-	-
1=15	640,39	54,66	127,28	52,36	59,59	76,25	592,08	83,73	97,45	-	-	-	-	-	-	-
1=20	577,76	-7,974	64,664	-10,274	-3,034	13,634	529,45	21,104	34,824	-62,63	-	-	-	-	-	-
1=25	506,38	-79,35	-6,73	-81,65	-74,42	-57,76	458,07	-59,28	-36,564	-134,01	-71,38	-	-	-	-	-
1=2	-436,23	-1021,96	-949,34	-1024,26	-1017,03	-1000,37	-484,54	-992,89	-979,17	-1076,62	-1013,99	-942,61	-	-	-	-
1=25	-321,32	-967,05	-834,43	-909,35	-902,11	-885,46	-369,63	-877,98	-864,26	-961,71	-899,08	-827,70	114,91	-	-	-
1=2	-374,86	-860,59	-887,87	-962,89	-955,66	-939,00	-423,17	-931,52	-917,80	-1015,25	-952,62	-881,24	61,37	-53,54	-	-
1=25	-312,51	-898,24	-825,61	-900,53	-893,30	-876,64	-360,81	-869,17	-855,44	-952,89	-890,27	-818,88	123,73	8,824	62,36	-
Nifedipin	-490,30	-1076,03	-1003,40	-1078,33	-1071,09	-1054,43	-538,61	-1046,96	-1033,23	-1130,68	-1058,06	-996,67	-54,06	-168,98	-115,43	-177,79

Keterangan :

t = tidak ada perbedaan bermakna

Hasil perhitungan nilai kritis MSD (menurut Tukey) = 47,02.

Tabel 39. Uji ANOVA Rancangan Acak Lengkap (CRD) Faktorial

	FVP K-30		FVP K-90		total
1=2	658,50 631,59 641,58		691,30 694,34 690,95		
Σ \bar{x}	1931,67	643,89	2076,59	692,20	4008,26 669,05
1=5	1214,30 1249,24 1226,32		1183,37 1219,00 1199,28		
Σ \bar{x}	3689,86	1229,62	3601,65	1200,55	7290,50 1215,10
1=10	1160,86 1154,51 1155,61		1192,47 1176,81 1191,20		
Σ \bar{x}	3470,98	1156,99	3560,47	1186,82	7031,45 1171,91
1=15	1212,27 1234,82 1248,66		1280,44 1267,87 1304,51		
Σ \bar{x}	3695,75	1231,92	3852,82	1284,27	7548,58 1258,10
1=20	1226,15 1226,06 1221,83		1238,34 1195,47 1231,14		
Σ \bar{x}	3674,05	1224,68	3664,95	1221,65	7338,99 1223,17
1=25	1209,43 1219,12 1195,51		1153,28 1147,74 1149,77		
Σ \bar{x}	3624,07	1208,02	3450,79	1150,26	7074,87 1179,14
	20085,36	1115,85	20207,27	1122,63	40292,64

Tabel 40. Ringkasan perhitungan statistik dengan metode ANAVA Rancangan Acak Lengkap (CRD) Faktorial dari harga AUC.

	df	SS	MS	F hitung
Jenis PVP (A)	1	412,82	412,82	2,20
Komposisi (B)	5	1495250,63	299050,13	1590,55
Interaksi (AB)	5	14820,15	2964,03	15,76
Treatment	11	1510483,60	137316,69	
Residual	24	4512,40	188,02	
Total	35	1514996,01	43285,60	

Harga tabel untuk :

- A $F(\alpha = 0,05; 1,24) = 4,26$
- B $F(\alpha = 0,05; 5,24) = 2,62$
- AB $F(\alpha = 0,05; 5,24) = 2,62$

Harga F hitung untuk B dan AB lebih besar daripada harga F tabel (ada perbedaan bermakna), karenanya dilanjutkan dengan uji HSD (Tukey) seperti tampak pada tabel 41 dan tabel 42.

Tabel 41. Selisih harga AUC nifedipin dari berbagai komposisi nifedipin-PVP.

	1=2	1=5	1=10	1=15	1=20	1=25
1=2	-	-	-	-	-	-
1=5	547,04	-	-	-	-	-
1=10	503,87	-43,17	-	-	-	-
1=15	590,05	43,01	86,19	-	-	-
1=20	555,12	8,08*	51,26	-34,93	-	-
1=25	511,10	-35,84	7,24*	-78,95	-44,02	-

Hasil perhitungan nilai kritis HSD (Tukey) = 24,07.

Tabel 42. Selisih harga AEC nifedipin dari sistem dispersi solida ND-PVP K-30 dan ND-PVP K-90 dengan berbagai komposisi

	Dispersi solida nifedipin - PVP K-30					Dispersi solida nifedipin - PVP K-90						
	1=2	1=5	1=10	1=15	1=20	1=25	1=2	1=5	1=10	1=15	1=20	1=25
DS ND-PVP												
1=2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1=5	505,73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1=10	513,10	-72,63	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1=15	588,03	2,304	74,92	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1=20	580,79	-4,944	67,49	-7,244	-	-	-	-	-	-	-	-
1=25	564,14	-21,594	51,03	-23,894	-16,664	-	-	-	-	-	-	-
DS ND-PVP												
1=2	48,31	-337,42	-464,80	-539,72	-532,48	-515,83	-	-	-	-	-	-
1=5	556,65	-29,074	43,564	-31,374	-24,134	-7,484	508,35	-	-	-	-	-
1=10	542,94	-42,794	29,834	-45,094	-37,864	-21,204	494,63	-13,724	-	-	-	-
1=15	640,39	54,66	127,28	52,36	59,59	76,25	592,08	83,73	97,45	-	-	-
1=20	577,76	-7,974	64,564	-10,274	-3,034	13,634	529,45	21,104	34,824	-62,63	-	-
1=25	506,38	-79,35	-6,73	-81,65	-74,42	-57,76	458,07	-50,28	-134,01	-71,38	-	-

Keterangan :

t = tidak ada perbedaan bermakna

Hasil perhitungan nilai kritis F50 (menurut Tukey) = 40,37.

BAB V

PEMBAHASAN

Nifedipin merupakan bahan obat yang praktis tidak larut dalam air sehingga laju disolusinya rendah. Untuk meningkatkan laju disolusi nifedipin, dilakukan penelitian pembentukan sistem dispersi solida nifedipin dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90.

Pemeriksaan kualitatif nifedipin meliputi reaksi warna, pemeriksaan suhu lebur dan pemeriksaan spektrum inframerah. Pemeriksaan reaksi warna nifedipin dilakukan dengan KOH-metanol dan dengan H_2SO_4 (pustaka (19)). Menurut pustaka hasil reaksi nifedipin dengan KOH-metanol maupun dengan H_2SO_4 menghasilkan larutan warna jingga. Dari pemeriksaan didapatkan hasil reaksi nifedipin dengan KOH-metanol maupun dengan H_2SO_4 juga menghasilkan larutan warna jingga (tabel 6). Pemeriksaan suhu lebur nifedipin dilakukan dengan *melting point apparatus*. Suhu lebur nifedipin menurut USP XXII antara $171-175^\circ C$. Dari pemeriksaan didapatkan suhu lebur nifedipin antara $171-173^\circ C$ (tabel 7). Pemeriksaan spektrum inframerah nifedipin dilakukan dengan teknik pellet KBr dengan konsentrasi 1% dan hasilnya dibandingkan dengan spektrum inframerah nifedipin pustaka (gambar 2 dan gambar 3). Hasil yang diperoleh menunjukkan adanya gugus-gugus fungsi spesifik untuk nifedipin antara lain -C-O-ester, NO_2 , C=O ester,

NH sesuai dengan spektrum pustaka (tabel 8). Berdasarkan hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa nifedipin yang diperiksa memenuhi persyaratan USP XXII dan beberapa pustaka.

Pemeriksaan kualitatif PVP K-30 dan PVP K-90 dilakukan dengan reaksi warna menurut BP 1993 (menggunakan $\text{HCl} + \text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$; $\text{pDAB} + \text{H}_2\text{SO}_4$; larutan iodine). Menurut pustaka, hasil reaksi PVP dengan pereaksi-pereaksi tersebut menghasilkan endapan kuning jingga; larutan merah muda; larutan merah. Dari pemeriksaan didapatkan hasil endapan kuning jingga; larutan merah muda; larutan merah (tabel 9). Berdasarkan hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa PVP K-30 dan PVP K-90 yang diperiksa memenuhi persyaratan BP 1993.

Untuk membedakan PVP K-30 dan PVP K-90 dilakukan pemeriksaan viskositas larutan PVP 10% (b/v) yang telah didiamkan selama 1 jam (pustaka (8)). Pustaka menyebutkan bahwa larutan PVP K-30 dan PVP K-90 mempunyai viskositas berbeda. Hasil pemeriksaan menunjukkan viskositas larutan PVP K-30 adalah 4,71 cps sedangkan PVP K-90 adalah 21,00 cps (tabel 10). Berdasarkan hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa PVP K-30 dan PVP K-90 mempunyai viskositas berbeda sesuai pustaka.

Tahap selanjutnya adalah pembuatan dispersi solida nifedipin dengan menggunakan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 pada berbagai komposisi. Karena pada pembuatan disper-

si solida nifedipin-PVP dilakukan proses pemanasan, ada kemungkinan nifedipin mengalami peruraian. Untuk menentukan apakah nifedipin mengalami peruraian maka dilakukan pemeriksaan *KLT* dengan fase gerak kloroform : etil asetat : sikloheksan = 95 : 50 : 5 dengan penampak noda sinar ultraviolet. Hasil pemeriksaan *KLT* dapat dilihat pada gambar 4, gambar 5 dan hasil perhitungan harga R_f noda dapat dilihat pada tabel 11. Dari data terlihat noda yang diberikan oleh semua komposisi dispersi solida nifedipin-PVP K-30 dan nifedipin-PVP K-90 mempunyai harga R_f sama dengan harga R_f nifedipin substansi yaitu 0,4. Dengan demikian dari hasil pemeriksaan *KLT* dapat disimpulkan bahwa nifedipin dalam dispersi solida tidak mengalami peruraian selama proses pembuatan.

Penentuan profil suhu lebur dengan *DSC* bertujuan untuk mengetahui apakah telah terbentuk sistem dispersi solida nifedipin-PVP. Termogram *DSC* nifedipin substansi, campuran fisis dan dispersi solida dapat dilihat pada gambar 6-22. Menurut pustaka, PVP mampu menghambat proses rekristalisasi bahan obat. Pada termogram dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=2) (gambar 9), tidak didapatkan puncak endotermik nifedipin, melainkan telah berupa kurva endotermik dengan rentang suhu 137,4-167,4°C. Profil termogram gambar 9 ini berbeda dengan profil campuran fisis nifedipin-PVP K-30 dan nifedipin-PVP K-90 (1=2) (gambar 7, 15) yang menunjukkan adanya puncak endotermik ni-

fedipin. Dengan meningkatnya jumlah PVP dalam dispersi solida, pada termogram *DSC* tidak didapatkan kurva endotermik nifedipin. Diduga pada dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=2) telah terjadi penghambatan proses rekristalisasi namun belum sempurna. Pada dispersi solida dengan jumlah PVP lebih besar, penghambatan proses rekristalisasi berjalan sempurna. Pada termogram *DSC* campuran fisis dan dispersi solida nifedipin-PVP (1=25) (gambar 14, 22, 8, 16) tidak didapatkan perbedaan profil suhu lebur. Diduga ini disebabkan nifedipin terlarut dalam PVP yang telah melebur selama proses pemanasan waktu pemeriksaan *DSC*. Hal tersebut dimungkinkan karena jumlah PVP cukup besar untuk melarutkan nifedipin. Disarankan untuk dilakukan pemeriksaan difraksi sinar X untuk membedakan dispersi solida dan campuran fisis (1=25). Karena profil suhu lebur dispersi solida nifedipin dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 berbeda dengan campuran fisisnya, dapat disimpulkan bahwa telah terbentuk sistem dispersi solida. Disarankan untuk dilakukan pemeriksaan lebih lanjut dengan difraksi sinar X untuk mengetahui jenis dispersi solida yang terbentuk (larutan padat atau endapan amorf dalam pembawa).

Hasil pemeriksaan panjang gelombang maksimum larutan nifedipin 5,0 µg/ml dan 10,0 µg/ml pada 200-400 nm (tabel 12, tabel 13 dan gambar 23) menunjukkan panjang gelombang maksimum larutan nifedipin adalah 237,6 dan 238,4 nm. Da-

lam pustaka, larutan nifedipin dalam HCl 0,1 N pada $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 595$ mempunyai panjang gelombang maksimum 238,0 nm. Berdasarkan data diatas maka untuk penentuan kadar larutan nifedipin dalam media disolusi digunakan panjang gelombang maksimum 238,0 nm.

Nifedipin bersifat tidak stabil terhadap sinar ultraviolet (14), sedang penentuan kadar larutan nifedipin dalam media disolusi dilakukan dengan spektrofotometer ultraviolet. Karenanya dilakukan pemeriksaan kestabilan absorban larutan nifedipin-media disolusi pada panjang gelombang 238,0 nm. Hasil pemeriksaan dapat dilihat pada gambar 24 dan 25. Dari gambar tersebut terlihat bahwa larutan nifedipin (5,0 $\mu\text{g/ml}$ dan 10,0 $\mu\text{g/ml}$) memberikan nilai absorban yang konstan selama 15 menit. Ini menunjukkan bahwa larutan nifedipin-media disolusi dapat ditentukan kadarnya dengan spektrofotometer ultraviolet pada panjang gelombang 238,0 nm.

Hasil pemeriksaan panjang gelombang maksimum PVP K-30 dan PVP K-90 dapat dilihat pada tabel 14 dan tabel 15. Dari tabel terlihat panjang gelombang maksimum PVP K-30 dan PVP K-90 adalah 210,0 nm. Nilai absorban larutan PVP K-30 dan PVP K-90 dengan kadar PVP maksimum dalam media disolusi (266,7 $\mu\text{g/ml}$) pada panjang gelombang 238,0 nm menunjukkan nilai absorban sebesar 0,028 dan 0,023 (tabel 16). Dengan demikian pada tiap penentuan kadar larutan nifedipin baik dalam campuran fisis maupun dispersi so-

lida diblanko dengan larutan PVP.

Kurva baku larutan nifedipin-media disolusi pada panjang gelombang 238,0 nm (tabel 17 dan gambar 23) memberikan persamaan garis regresi $y = 5,91 \cdot 10^{-2}x + 2,42 \cdot 10^{-3}$. y adalah nilai absorban dan x adalah kadar nifedipin ($\mu\text{g/ml}$). Harga koefisien korelasi (r)_{hitung} ($\alpha=0,05;28$) = 0,9996. Sedangkan harga koefisien korelasi (r)_{tabel} ($\alpha=0,05;28$) = 0,361. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa ada hubungan linier yang cukup kuat antara kadar dan nilai absorban larutan nifedipin.

Hasil pemeriksaan keseragaman kandungan nifedipin dalam campuran fisis dan dispersi solida dapat dilihat pada tabel 18.

Pada penentuan laju disolusi nifedipin, setiap cuplikan pada interval waktu tertentu ditentukan kadarnya seperti tercantum pada tabel 19-35. Profil laju disolusi nifedipin-PVP K-30 dan nifedipin-PVP K-90 dari berbagai perlakuan dapat dilihat pada gambar 27 dan gambar 28. Hasil uji disolusi tersebut dihitung harga AUC-nya dengan metode trapesoid (tabel 36).

Analisis peningkatan laju disolusi nifedipin (substansi, campuran fisis dan dispersi solida dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90) dari harga AUC dengan menggunakan metode *ANAVA Rancang Acak Lengkap (CRD)* (tabel 37). Dari data terlihat F_{hitung} (=2480,29) lebih besar daripada F_{tabel} ($\alpha=0,05;16,34$) (=1,96). Ini menunjukkan ada perbe-

daan bermakna antara laju disolusi nifedipin dari berbagai perlakuan. Uji *HSD* dilakukan untuk mengetahui perlakuan mana yang berbeda bermakna.

Nilai kritis *HSD* (Tukey) adalah 47,02. Selisih harga AUC nifedipin dari berbagai perlakuan dapat dilihat pada tabel 38. Harga AUC rata-rata nifedipin substansi, campuran fisis nifedipin-PVP K-30 (1=2) dan dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=2) adalah 153,59; 207,66; 643,89. Selisih harga AUC rata-rata nifedipin substansi dan campuran fisis nifedipin-PVP K-30 (1=2) ($=-54,06$) lebih besar daripada nilai *HSD* dan berbeda bermakna. Selisih harga AUC rata-rata nifedipin substansi dan dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=2) ($=-490,30$) lebih besar *HSD* dan berbeda bermakna. Selisih harga AUC rata-rata campuran fisis nifedipin-PVP K-30 (1=2) dan dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=2) ($=-436,23$) lebih besar daripada nilai *HSD* dan berbeda bermakna. Dengan cara yang sama dapat dilihat pada tabel 38 apakah antar perlakuan berbeda bermakna atau tidak. Dari tabel dapat disimpulkan bahwa dispersi solida nifedipin dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 secara bermakna menunjukkan peningkatan laju disolusi nifedipin dibandingkan campuran fisis dan nifedipin substansi.

Analisis jenis PVP dan komposisi dispersi solida yang dapat menghasilkan laju disolusi nifedipin optimum menggunakan metode *ANAVA Rancang Acak Lengkap (CRD) Fak-*

torial (tabel 39 dan tabel 40). Harga F_{hitung} untuk perlakuan A (jenis PVP) ($=2,20$) lebih kecil daripada harga F_{tabel} ($\alpha=0,05;1,24$) ($=4,26$). Ini menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara dispersi solida nifedipin dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90. Dapat disimpulkan dispersi solida nifedipin dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 memberikan peningkatan laju disolusi yang tidak berbeda bermakna.

Harga F_{hitung} untuk perlakuan B (komposisi) ($=1590,55$) lebih besar daripada harga F_{tabel} ($\alpha=0,05;1,24$) ($=2,62$). Ini menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar komposisi dalam dispersi solida, karenanya uji statistik dilanjutkan dengan uji *HSD*. Nilai kritis *HSD* adalah 24,07. Selisih harga AUC rata-rata nifedipin dari berbagai komposisi nifedipin-PVP dapat dilihat pada tabel 41. Cara pembacaan tabel 41 sama dengan tabel 38. Dari tabel terlihat laju disolusi mencapai optimum pada komposisi (1=15). Secara umum dalam pembuatan dispersi solida nifedipin dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 dipilih komposisi (1=15) karena menghasilkan laju disolusi nifedipin yang optimum.

Harga F_{hitung} untuk interaksi AB (interaksi antara jenis PVP dan komposisi) ($=15,76$) lebih besar daripada harga F_{tabel} ($\alpha=0,05;5,24$) ($=2,62$). Sehingga dapat disimpulkan ada interaksi bermakna antara jenis PVP dan komposisi. Nilai kritis *HSD* adalah 40,37. Selisih harga AUC

nifedipin dari sistem dispersi solida nifedipin-PVP K-30 dan nifedipin-PVP K-90 dengan berbagai komposisi dapat dilihat pada tabel 42 (cara pembacaan sama dengan tabel 38). Dari tabel tersebut terlihat laju disolusi dispersi solida nifedipin-PVP K-30 $(1=2) < (1=10) < (1=5) \approx (1=15) \approx (1=20) \approx (1=25)$. Sehingga untuk dispersi solida nifedipin-PVP K-30, interaksi paling optimum adalah $(1=5)$ karena jumlah PVP yang diperlukan untuk menghasilkan laju disolusi nifedipin optimum lebih sedikit. Dengan cara yang sama, dapat dilihat bahwa interaksi paling optimum untuk dispersi solida nifedipin-PVP K-90 adalah $(1=15)$.

Jika interaksi optimum dari masing-masing PVP tersebut dibandingkan, maka didapatkan interaksi paling optimum untuk dispersi solida nifedipin-PVP adalah pada nifedipin-PVP K-30 $(1=5)$ karena jumlah PVP yang ditambahkan lebih kecil daripada nifedipin-PVP K-90 $(1=15)$. Disarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut secara *in vivo* dari dispersi solida nifedipin dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90.

Secara umum, bila dispersi solida nifedipin-PVP K-30 dan nifedipin-PVP K-90 dibandingkan, terlihat bahwa peningkatan berat molekul pada komposisi sama menyebabkan efek penghambatan proses rekristalisasi nifedipin oleh PVP makin sempurna, sehingga laju disolusi makin meningkat (pada dispersi solida nifedipin-PVP K-30 dan nifedipin-PVP K-90 $(1=2)$). Namun pada komposisi $(1=25)$ dimana

jumlah PVP paling besar dibandingkan komposisi-komposisi lainnya, terjadi peningkatan viskositas dispersi solida sehingga peningkatan berat molekul justru menyebabkan laju disolusi menurun (pada dispersi solida nifedipin-PVP K-30 dan nifedipin-PVP K-90 (1=25)).

Dari pembahasan hasil penelitian diatas dapat disimpulkan bahwa dispersi solida nifedipin dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 mampu meningkatkan laju disolusi nifedipin dibandingkan dengan nifedipin substansi dan campuran fisisnya. Laju disolusi nifedipin optimum pada dispersi solida nifedipin-PVP K-30 adalah pada (1=5) dan pada dispersi solida nifedipin-PVP K-90 adalah pada (1=15). Dispersi solida nifedipin dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 tidak menunjukkan perbedaan peningkatan laju disolusi secara bermakna.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. sistem dispersi solida nifedipin dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 mampu meningkatkan laju disolusi nifedipin dibandingkan nifedipin substansi dan campuran fisisnya.
2. laju disolusi nifedipin optimum pada dispersi solida nifedipin-PVP K-30 adalah pada (1=5) sedangkan pada dispersi solida nifedipin-PVP K-90 adalah pada (1=15).
3. dispersi solida nifedipin dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 tidak menunjukkan perbedaan peningkatan laju disolusi secara bermakna.

Dari penelitian yang dilakukan disarankan :

1. perlu dilakukan pemeriksaan dispersi solida dengan difraksi sinar X untuk menentukan sistem dispersi solida yang terjadi.
2. perlu dilakukan pengujian *in vivo* dispersi solida dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90.

RINGKASAN

Nifedipin merupakan bahan obat yang praktis tidak larut dalam air. Untuk meningkatkan laju disolusinya dibuat sistem dispersi solida nifedipin dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90. Laju disolusi nifedipin dalam dispersi solida kemudian dibandingkan dengan laju disolusi nifedipin substansi dan campuran fisisnya.

Bahan-bahan penelitian (nifedipin, PVP K-30 dan PVP K-90) diuji secara kualitatif sesuai dengan pustaka. Hasil pemeriksaan menunjukkan bahan-bahan tersebut telah memenuhi persyaratan pustaka.

Kemudian dibuat dispersi solida nifedipin-PVP dengan menggunakan metode pelarutan. Karena pada pembuatan dispersi tersebut dilakukan proses pemanasan, ada kemungkinan nifedipin mengalami peruraian. Karenanya dilakukan pemeriksaan *KLT* untuk mengetahui terjadinya peruraian nifedipin selama proses pembuatan dispersi solida. Hasil pemeriksaan menunjukkan nifedipin murni secara *KLT*.

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan profil suhu lebur nifedipin substansi, campuran fisis dan dispersi solida dengan *DSC*. Termogram *DSC* campuran fisis nifedipin-PVP (1=2) menunjukkan adanya puncak endotermik nifedipin pada suhu 160,4°C. Pada dispersi solida nifedipin-PVP K-30 (1=2) masih tampak adanya kurva endotermik nifedipin pada rentang suhu 137,4-167,4°C. Ini menunjukkan penghambatan

proses rekristalisasi nifedipin belum optimal. Namun pada komposisi nifedipin-PVP yang lebih tinggi, penghambatan proses rekristalisasi nifedipin oleh PVP telah sempurna.

Penentuan laju disolusi nifedipin dalam sistem dispersi solida, campuran fisis dan nifedipin substansi dilakukan dengan alat *Hanson dissolution tester*. Cuplikan diambil tiap interval waktu 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 dan 120 menit. Penentuan kadar nifedipin terlarut dilakukan dengan spektrofotometer ultraviolet pada panjang gelombang 238,0 nm.

Analisis data dilakukan dengan metode statistik *ANOVA Rancangan Acak Lengkap (CRD)* dan *ANOVA Rancangan Acak Lengkap (CRD) Faktorial* yang dilanjutkan dengan *HSD* (Tukey).

Dari penelitian yang telah dilakukan didapatkan bahwa sistem dispersi solida nifedipin dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 mampu meningkatkan laju disolusi nifedipin dibandingkan nifedipin substansi dan campuran fisisnya. Laju disolusi nifedipin optimum pada dispersi solida nifedipin-PVP K-30 adalah pada (1=5) sedangkan pada dispersi solida nifedipin-PVP K-90 adalah pada (1=15). Dispersi solida nifedipin dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 tidak menunjukkan perbedaan peningkatan laju disolusi secara bermakna.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shargel L, Andrew BC Yu. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics**. 2nd ed. New York: Appleton Century Crofts, 1985: 66-67, 75-77.
2. Ford JL. The current status of solid dispersion. **Pharm. Acta Helv.** 1986; 61(3): 69-72, 76, 84.
3. Reynolds JEF, ed. **Martindale: the extra pharmacopoeia**. 29th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1990: 1509, 1511.
4. Setiawati A, Antiangina. In: Gan S, ed. **Farmakologi dan terapi**. Edisi ke-3. Jakarta : Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1978: 311, 13, 17.
5. Mustofa M, Suryawati S, Santosa B. Bioinequivalence of commercial nifedipine formulations. **Med Sci Res.** 1991; 19: 277.
6. Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion system. **J. Pharm. Sci.** 1971; 60(9): 1281-93.
7. Save T, Venkitachalam P. Studies on solid dispersions of nifedipine. **Drug Development and Industrial Pharmacy.** 1992; 18(15): 1664.
8. BASF. Kollidon grades in solid dosage forms. In: **Seminar on fine chemicals for pharmaceuticals**. 1985; 13, 15.
9. Wagner JG. **Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics**. 1st ed. Illinois: Drug Intelligence Publications Inc., 1971 : 99.
10. Noyes AA, Whitney WR, The rate of solution of solid substances in their own solutions. **J. Am. Chem. Soc.** 1897; 932.
11. Abdou HM. **Dissolution, bioavailability and bioequivalence**. Easton: Mack Publishing Company, 1989: 12.
12. Mayersohn M, Gibaldi M. New method of solid-state dispersion for increasing dissolution rates. **Journal of Pharmaceutical Sciences.** 1966; 1323.
13. Ali SL. Nifedipine. In: Florey K, ed. **Analytical profiles of drugs substances**. Academic Press Inc. 1989: 18; 224-6, 8-9, 32-37.

14. United States Pharmacopoeial Convention. **The United States Pharmacopoeia**. 22nd revision. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 1990: 845-47.
15. Katzung BG, Chatterjee K. Vasodilators and the treatment of angina pectoris. In: Katzung BG, ed. **Basic and clinical pharmacology**. 3rd ed. East Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange, 1987: 133.
16. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. **Farmakope Indonesia**. edisi ke-3. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979: 510.
17. The Pharmaceutical Society of Great Britain. **Handbook of pharmaceutical excipients**. London: The Pharmaceutical Press, 1986: 234-9.
18. Racz I. **Drug formulation**. 1st ed. Chichester: John Wiley and Sons, 1989: 220-6.
19. Moffat AC, ed. **Clarke's isolation and identification of drugs**. 2nd ed. London: The Pharmaceutical Press, 1986: 811.
20. British Pharmacopoeia Commission. **British Pharmacopoeia 1993**. Volume I. London : Her Majesty's Stationery Office, 1993 : 533.
21. Sumnu M. Increasing dissolution rate and gastrointestinal absorption of nifedipine via solid dispersion. **S.T.P. Pharma**. 1986; 2(14): 214.
22. Ritschel WA. **Handbook of Basic Pharmacokinetics**. 3rd ed. Illinois : Drug Intelligence Publications Inc., 1986: 448.

LAMPIRAN 1

Sertifikat analisis nifedipin

P.T. KIMIA FARMA.
 Unit Produksi Formulasi Bandung
 Jl. Cikendo No. 43 - Bandung
 Ijin Pabrik : SK. Men. Kes. RI. No. 03981/A/SK/PAB/XI/86.
 Gl. 26 - 12 - 1986.

Formulir L.B.

LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

No. H 101/93. Bulan Februari 19 93.

Nama Bahan : Nifedipine, N₂, Alcohohars.
 Kode Komputer : 331260A.
 Jumlah : 1 vat @ 30 kg + 1 vat @ 25 kg = 55 kg.
 Nama supplier : PT. KF. Puant / Alconharm - Holland.
 Lot. No. / LA supplier : 050722.
 Tgl. Penerimaan Lab. : 5 Februari 1993.
 Bahawarna : -
 Metode / Pustaka : Spektrofotometri / USP XXI - NF XVI.

No. Urut	Pemeriksaan	Spesifikasi / Syarat	Hasil
1.	Pemeriksaan	Kristal halus, warna kuning terang, tidak berbint.	Memenuhi syarat
2.	Identifikasi		Memenuhi syarat
3.	Kadar Air	Maks. 0,3 %	0,27 %
4.	Kadar Abu	Maks. 0,1 %	0,05 %
5.	Titrasi asam perchlorat	Maks. 0,12 ml N/1 0, 0,1 N/g.	0,055 ml N/1 0, 0,1 N/g
6.	Lapas berat		Negatif
7.	Klorida		Memenuhi syarat
8.	Sulfat		Negatif
9.	Titik leleh	171° - 173°C.	169,8° - 171,5°C.
10.	Kadar	98 - 102 %	100,66 %
<p>B.P. 000653 23/2/93. Re. disolusi tgl 1/2/93</p>			
Kesimpulan :			Memenuhi syarat.

Bandung, 19 Februari 1993.

Penanggung Jawab Lab.

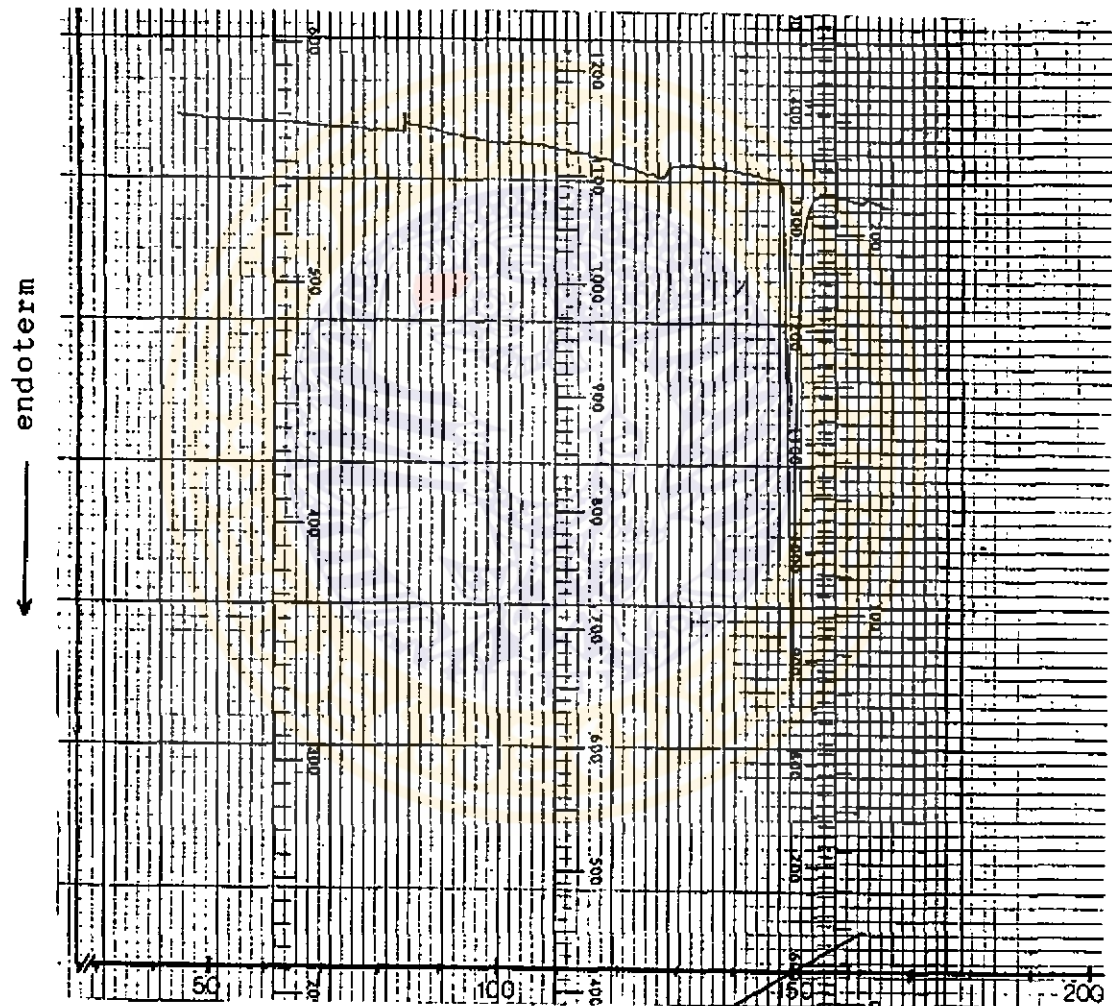
(Dr. Anwar Alimudin)
 S.I.K.No. 2659/86

P.T. KIMIA FARMA
 UNIT PRODUKSI FORMULASI
 BANDUNG

f. Lab. Kimia
 (Subunit Tabir)

LAMPIRAN 2

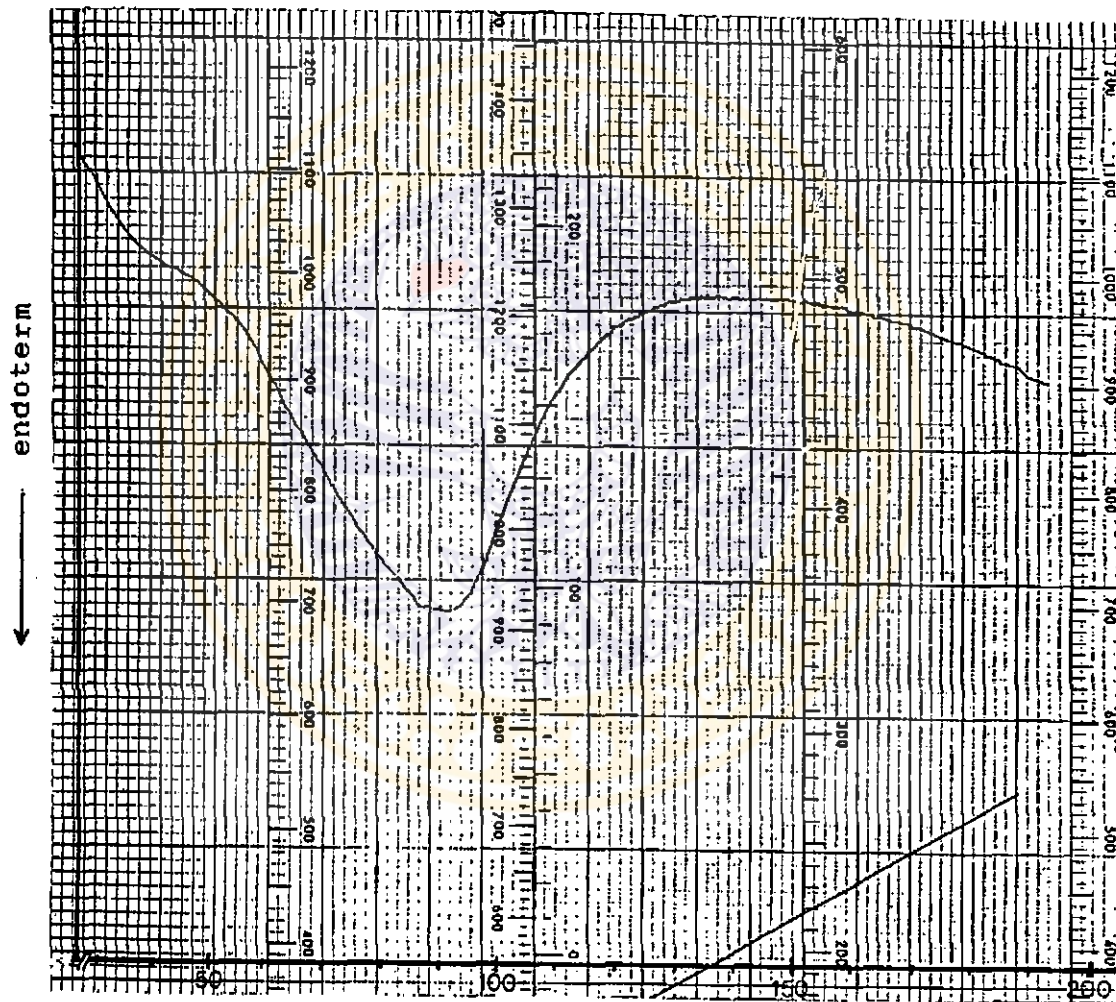
Termogram DSC Indium

$$\frac{dH}{dt}$$


suhu (°C)

LAMPIRAN 3

Termogram DSC PVP K-30

 $\frac{dH}{dt}$ 

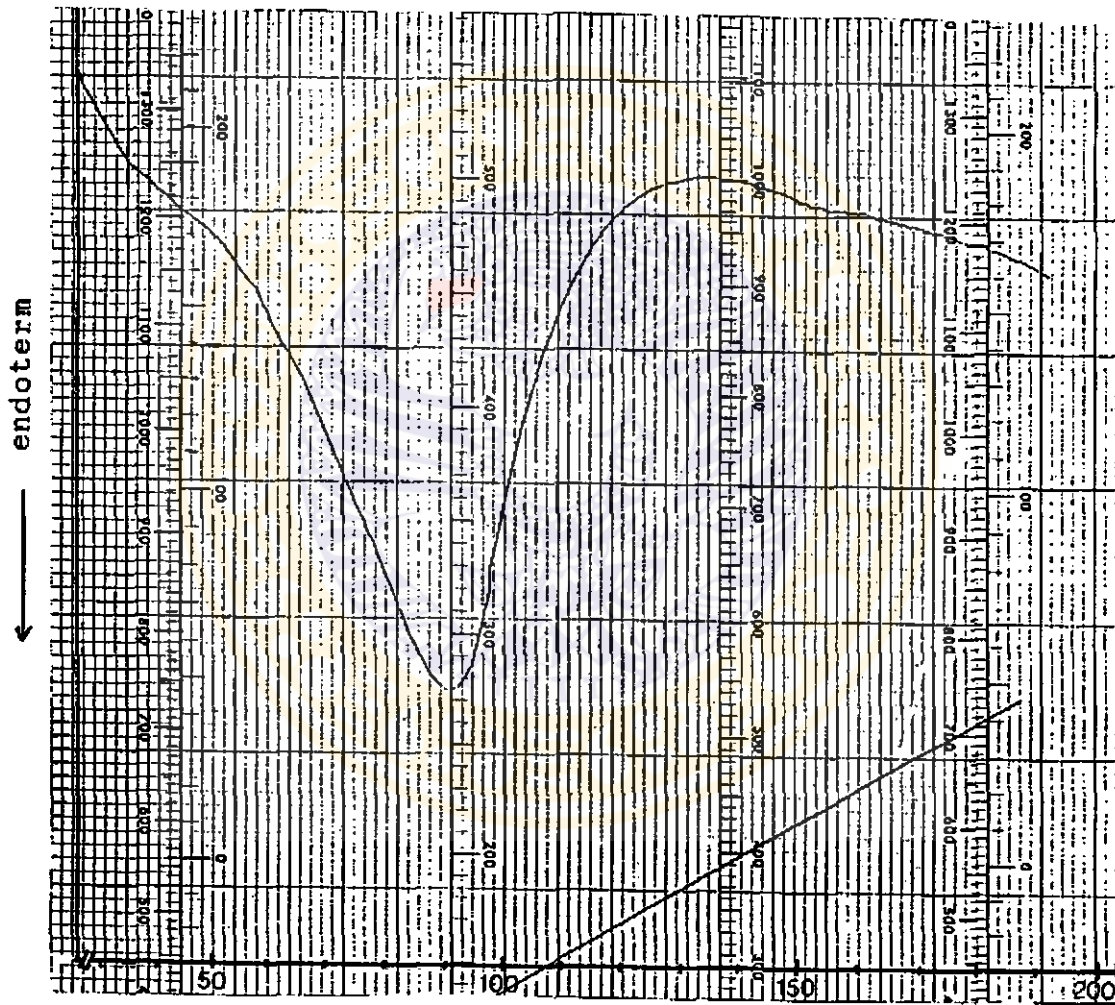
suhu (°C)

LAMPIRAN 4

Termogram DSC PVP K-90

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

$$\frac{dH}{dt}$$



suhu (°C)

LAMPIRAN 5

Tabel hasil pemeriksaan kadar nifedipin dalam campuran fisis dan dispersi solida dengan pembawa PVP K-30 dan PVP K-90 dari berbagai komposisi.

Perlakuan	Komposisi	Replikasi		
		1	2	3
CF ND-PVP K-30	1= 2	101,5	100,3	100,1
	1=25	98,9	99,0	100,6
DS ND-PVP K-30	1= 2	104,3	106,2	104,8
	1= 5	102,8	104,2	101,1
	1=10	100,2	101,8	99,8
	1=15	98,6	100,5	100,7
	1=20	98,7	100,6	97,7
	1=25	103,4	105,3	103,6
CF ND-PVP K-90	1= 2	98,5	99,9	100,7
	1=25	99,8	99,3	95,9
DS ND-PVP K-90	1= 2	96,2	95,3	97,4
	1= 5	97,5	94,3	94,7
	1=10	98,0	97,3	95,1
	1=15	94,0	95,5	96,1
	1=20	96,9	94,2	93,3
	1=25	96,6	92,7	94,8

LAMPIRAN 6

Harga koefisien korelasi (r) pada derajat kepercayaan 5% dan 1%

DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT	DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT
1	.997	1.000	24	.388	.496
2	.950	.990	25	.381	.487
3	.878	.959	26	.374	.478
4	.811	.917	27	.367	.470
5	.754	.874	28	.361	.463
6	.707	.834	29	.355	.456
7	.666	.798	30	.349	.449
8	.632	.765	35	.325	.418
9	.602	.735	40	.304	.393
10	.576	.708	48	.288	.372
11	.553	.684	50	.273	.354
12	.532	.661	60	.250	.325
13	.514	.641	70	.232	.302
14	.497	.623	80	.217	.283
15	.482	.606	90	.205	.267
16	.468	.590	100	.195	.254
17	.456	.575	125	.174	.228
18	.444	.561	150	.159	.208
19	.433	.549	200	.138	.181
20	.423	.537	300	.113	.148
21	.413	.526	400	.098	.128
22	.404	.515	500	.088	.115
23	.396	.505	1000	.062	.081

Dikutip dari :

Ritschel WA. Handbook of Basic Pharmacokinetics. 3 rd ed.
Illinois : Drug Intelligence Publications Inc., 1986: 448.

LAMPIRAN 7

Nilai persentil distribusi F

F_{.95}

Denominator Degrees of Freedom	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5	241.9	243.9	245.9	248.0	249.1	250.1	251.1	252.2	253.3	254.3
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40	19.41	19.43	19.45	19.45	19.46	19.47	19.48	19.49	19.50
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.74	8.70	8.66	8.64	8.62	8.59	8.57	8.55	8.53
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.91	5.86	5.80	5.77	5.75	5.72	5.69	5.66	5.63
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.68	4.62	4.56	4.53	4.50	4.46	4.43	4.40	4.36
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.00	3.94	3.87	3.84	3.81	3.77	3.74	3.70	3.67
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.57	3.51	3.44	3.41	3.38	3.34	3.30	3.27	3.23
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.28	3.22	3.15	3.12	3.08	3.04	3.01	2.97	2.93
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.07	3.01	2.94	2.90	2.86	2.83	2.79	2.75	2.71
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.91	2.85	2.77	2.74	2.70	2.66	2.62	2.58	2.54
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.79	2.72	2.65	2.61	2.57	2.53	2.49	2.45	2.40
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.69	2.62	2.54	2.51	2.47	2.43	2.38	2.34	2.30
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.60	2.53	2.46	2.42	2.38	2.34	2.30	2.25	2.21
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.53	2.46	2.39	2.35	2.31	2.27	2.22	2.18	2.13
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.48	2.40	2.33	2.29	2.25	2.20	2.16	2.11	2.07
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.42	2.35	2.28	2.24	2.19	2.15	2.11	2.06	2.01
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.38	2.31	2.23	2.19	2.15	2.10	2.06	2.01	1.96
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.34	2.27	2.19	2.15	2.11	2.06	2.02	1.97	1.92
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.31	2.23	2.16	2.11	2.07	2.03	1.98	1.93	1.88
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.28	2.20	2.12	2.08	2.04	1.99	1.95	1.90	1.84
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37	2.32	2.25	2.18	2.10	2.05	2.01	1.96	1.92	1.87	1.81
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34	2.30	2.23	2.15	2.07	2.03	1.98	1.94	1.89	1.84	1.78
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32	2.27	2.20	2.13	2.05	2.01	1.96	1.91	1.86	1.81	1.76
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30	2.25	2.18	2.11	2.03	1.98	1.94	1.89	1.84	1.79	1.73
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28	2.24	2.16	2.09	2.01	1.96	1.92	1.87	1.82	1.77	1.71
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27	2.22	2.15	2.07	1.99	1.95	1.90	1.85	1.80	1.75	1.69
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25	2.20	2.13	2.06	1.97	1.93	1.88	1.84	1.79	1.73	1.67
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24	2.19	2.12	2.04	1.96	1.91	1.87	1.82	1.77	1.71	1.65
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22	2.18	2.10	2.03	1.94	1.90	1.85	1.81	1.75	1.70	1.64
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21	2.16	2.09	2.01	1.93	1.89	1.84	1.79	1.74	1.68	1.62
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12	2.08	2.00	1.92	1.84	1.79	1.74	1.69	1.64	1.58	1.51
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04	1.99	1.92	1.84	1.75	1.70	1.65	1.59	1.53	1.47	1.39
120	3.92	3.07	2.68	2.45	2.29	2.17	2.09	2.02	1.96	1.91	1.83	1.75	1.66	1.61	1.55	1.50	1.43	1.35	1.25
∞	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88	1.83	1.75	1.67	1.57	1.52	1.46	1.39	1.32	1.22	1.00

Dikutip dari :

Daniel W.W. Biostatistics : A Foundation for Analysis in The Health Sciences. 2 nd ed. New York : John Willey & Sons Inc.,

1978: 476-77.

LAMPIRAN 8

Tabel "q"

Percentage Points of the Studentized range for 2 through 20 Treatments
Upper 5% points

Error df	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	17.97	26.98	32.82	37.08	40.41	43.12	45.40	47.36	49.07
2	6.08	8.33	9.80	10.88	11.74	12.44	13.03	13.54	13.99
3	4.50	5.91	6.82	7.50	8.04	8.48	8.85	9.18	9.46
4	3.93	5.04	5.76	6.29	6.71	7.05	7.35	7.60	7.83
5	3.64	4.60	5.22	5.67	6.03	6.33	6.58	6.80	6.99
6	3.46	4.34	4.90	5.30	5.63	5.90	6.12	6.32	6.49
7	3.34	4.16	4.68	5.06	5.36	5.61	5.82	6.00	6.16
8	3.26	4.04	4.53	4.89	5.17	5.40	5.60	5.77	5.92
9	3.20	3.95	4.41	4.76	5.02	5.24	5.43	5.59	5.74
10	3.15	3.88	4.33	4.65	4.91	5.12	5.30	5.46	5.60
11	3.11	3.82	4.26	4.57	4.82	5.03	5.20	5.35	5.49
12	3.08	3.77	4.20	4.51	4.75	4.95	5.12	5.27	5.39
13	3.06	3.73	4.15	4.45	4.69	4.88	5.05	5.19	5.32
14	3.03	3.70	4.11	4.41	4.64	4.83	4.99	5.13	5.25
15	3.01	3.67	4.08	4.37	4.59	4.78	4.94	5.08	5.20
16	3.00	3.65	4.05	4.33	4.56	4.74	4.90	5.03	5.15
17	2.98	3.63	4.02	4.30	4.52	4.70	4.86	4.99	5.11
18	2.97	3.61	4.00	4.28	4.49	4.67	4.82	4.96	5.07
19	2.96	3.59	3.98	4.25	4.47	4.65	4.79	4.92	5.04
20	2.95	3.58	3.96	4.23	4.45	4.62	4.77	4.90	5.01
24	2.92	3.53	3.90	4.17	4.37	4.54	4.68	4.81	4.92
30	2.89	3.49	3.85	4.10	4.30	4.46	4.60	4.72	4.82
40	2.86	3.44	3.79	4.04	4.23	4.39	4.52	4.63	4.73
60	2.83	3.40	3.74	3.98	4.16	4.31	4.44	4.55	4.65
120	2.80	3.36	3.68	3.92	4.10	4.24	4.36	4.47	4.56
∞	2.77	3.31	3.63	3.86	4.03	4.17	4.29	4.39	4.47

Error df	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	50.59	51.96	53.20	54.33	55.36	56.32	57.22	58.04	58.83	59.56
2	14.39	14.75	15.08	15.38	15.65	15.91	16.14	16.37	16.57	16.77
3	9.72	9.95	10.15	10.35	10.52	10.69	10.84	10.98	11.11	11.24
4	8.03	8.21	8.37	8.52	8.66	8.79	8.91	9.03	9.13	9.23
5	7.17	7.32	7.47	7.60	7.72	7.83	7.93	8.03	8.12	8.21
6	6.65	6.79	6.92	7.03	7.14	7.24	7.34	7.43	7.51	7.59
7	6.30	6.43	6.55	6.66	6.76	6.85	6.94	7.02	7.10	7.17
8	6.05	6.18	6.29	6.39	6.48	6.57	6.65	6.73	6.80	6.87
9	5.87	5.98	6.09	6.19	6.28	6.36	6.44	6.51	6.58	6.64
10	5.72	5.83	5.93	6.03	6.11	6.19	6.27	6.34	6.40	6.47
11	5.61	5.71	5.81	5.90	5.98	6.06	6.13	6.20	6.27	6.33
12	5.51	5.61	5.71	5.80	5.88	5.95	6.02	6.09	6.15	6.21
13	5.43	5.53	5.63	5.71	5.79	5.86	5.93	5.99	6.05	6.11
14	5.36	5.46	5.55	5.64	5.71	5.79	5.85	5.91	5.97	6.03
15	5.31	5.40	5.49	5.57	5.65	5.72	5.78	5.85	5.90	5.96
16	5.26	5.35	5.44	5.52	5.59	5.66	5.73	5.79	5.84	5.90
17	5.21	5.31	5.39	5.47	5.54	5.61	5.67	5.73	5.79	5.84
18	5.17	5.27	5.35	5.43	5.50	5.57	5.63	5.69	5.74	5.79
19	5.14	5.23	5.31	5.39	5.46	5.53	5.59	5.65	5.70	5.75
20	5.11	5.20	5.28	5.36	5.43	5.49	5.55	5.61	5.66	5.71
24	5.01	5.10	5.18	5.25	5.32	5.38	5.44	5.49	5.55	5.59
30	4.92	5.00	5.08	5.15	5.21	5.27	5.33	5.38	5.43	5.47
40	4.82	4.90	4.98	5.04	5.11	5.16	5.22	5.27	5.31	5.36
60	4.73	4.81	4.88	4.94	5.00	5.06	5.11	5.15	5.20	5.24
120	4.64	4.71	4.78	4.84	4.90	4.95	5.00	5.04	5.09	5.13
∞	4.55	4.62	4.68	4.74	4.80	4.85	4.89	4.93	4.97	5.01

Daniel W.W. Biostatistics : A Foundation for Analysis in the
Health Sciences. 2nd ed. New York : John Willey & Sons Inc.,
1978: 480-81.