

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI NATRIUM BIKARBONAT  
DAN ASAM SITRAT TERHADAP DAYA MENGEMBANG,  
MENGAPUNG DAN DISOLUSI TABLET *FLOATING*  
VERAPAMIL HCl DENGAN METODE  
*FACTORIAL DESIGN***



Diajukan oleh :

Adi Bayu Nugroho

18123593A

Kepada

FAKULTAS FARMASI

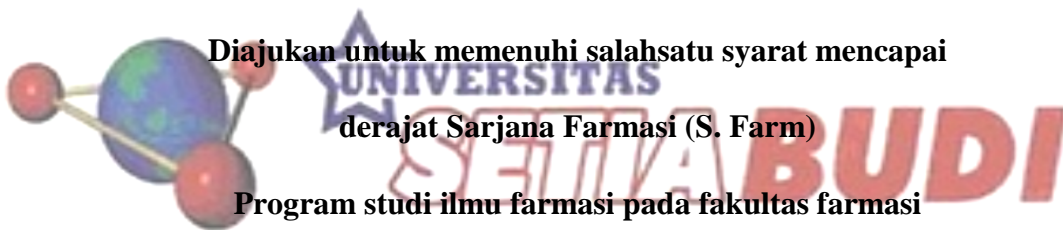
UNIVERSITAS SETIA BUDI

SURAKARTA

2016

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI NATRIUM BIKARBONAT  
DAN ASAM SITRAT TERHADAP DAYA MENGEMBANG,  
MENGAPUNG DAN DISOLUSI TABLET *FLOATING*  
VERAPAMIL HCl DENGAN METODE  
*FACTORIAL DESIGN***

**SKRIPSI**



**Universitas setia budi**

Diajukan oleh :

Adi Bayu Nugroho

18123593A

Kepada

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS SETIA BUDI

SURAKARTA

2016

**PENGESAHAN SKRIPSI**

Dengan judul :

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI NATRIUM BIKARBONAT  
DAN ASAM SITRAT TERHADAP DAYA MENGEMBANG,  
MENGAPUNG DAN DISOLUSI TABLET *FLOATING*  
VERAPAMIL HCI DENGAN METODE  
*FACTORIAL DESIGN***

Oleh :

**Adi Bayu Nugroho  
18123593A**

Dipertahankan di hadapan panitia penguji skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 27 Juni 2016

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi  
Dekan



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

Pembimbing Utama



Siti Aisiyah, M.Sc., Apt

Pembimbing Pendamping



Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt

Penguji :

1. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt

2. Drs. Mardiyono, M.si

3. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt

4. Siti Aisiyah, M.Sc., Apt

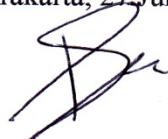


## **PERNYATAAN**

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

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

Surakarta, 27 Juni 2016



Adi Bayu Nugroho

**PERSAMBAHAN**

*Tugas akhir ini saya persembahkan untuk :*

*Bapak Ibu tercinta, Mas dan mbak tersayang*

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, hidayah, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “PENGARUH VARIASI NATRIUM BIKARBONAT DAN ASAM SITRAT TERHADAP DAYA MENGEMBANG, MENGAPUNG DAN DISOLUSITABLET *FLOATING* VERAPAMIL HCl DENGAN METODE *FACTORIAL DESIGN*”. Skripsi ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh derajat sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, dukungan, dan bimbingan dari berbagai pihak sehingga penulis menyampaikan terimakasih kepada yang terhormat :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Siti Aisyah, M.Sc., Apt, selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, arahan, nasehat, dan ilmunya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. Ilham Kunchahyo, M.Sc., Apt, selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, dan koreksi pada penulis.
5. Dewi Ekowati, M.Si., Apt, selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu serta memberikan kritik dan saran sehingga skripsi ini menjadi lebih baik.
6. PT. Dexa Medica dan PT. Interbat yang telah memberikan bantuan bahan penelitian.
7. Segenap dosen, staff, laboran, dan asisten laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan bantuan selama penelitian.

8. Valentina Ayuk Armadani dan Enggar Mustika Darmaningtyas yang telah menjadi *partner* dalam proses penelitian penulis.
9. Teman-teman FSTOA 2015, teman-teman teori 4, Mudakatiga, dan seluruh teman yang tak bisa disebutkan satu per satu yang selalu mendukung saya dan sersedia saya repotkan hingga skripsi ini selesai.
10. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dari pihak terkait maka skripsi ini tidak selesai dengan baik. Penulis juga menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat berharap kritik dan saran. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi seluruh masyarakat dan perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Surakarta, 27 Juni 2016

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
INTISARI.....	xiii
ABSTRAK .....	xiv
BAB IPENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian .....	3
D. Kegunaan Penelitian.....	3
BAB IITINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. <i>Gastro Retentive Drug Delivery System</i> .....	7
1. <i>Swelling</i> .....	4
2. <i>Bioadhesive system</i> .....	4
3. <i>Floating system</i> .....	5
3.1 <i>Sistem non effervescent</i> .....	6
3.2 <i>Sistem effervescent</i> .....	6



B. Matriks .....	7
1. Matriks tidak larut, inert.....	7
2. Matriks tidak larut, terkikis .....	7
3. Matriks hidrofilik .....	7
C. Uji Disolusi .....	8
D. Kinetika Pelepasan Obat .....	9
1. Kinetika pelepasan obat orde nol .....	9
2. Kinetika pelepasan obat orde satu .....	10
3. Kinetika metode Higuchi .....	10
E. <i>Factorial Design</i> .....	11
F. Monografi Bahan.....	11
1. Verapamil HCl .....	11
2. Pektin .....	12
3. Natrium bikarbonat .....	13
4. Asam sitrat .....	13
5. HPMC (Methocel® K15M) .....	14
6. Avicel pH 102 .....	15
7. Talkum .....	15
8. Magnesium stearat .....	15
G. Landasan Teori.....	16
H. Hipotesis.....	18
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>19</b>
A. Populasi dan Sampel .....	19
B. Variabel dalam Penelitian .....	19
1. Identifikasi variabel utama.....	19
2. Klasifikasi variabel utama.....	19
3. Definisi operasional variabel utama .....	20
C. Alat dan Bahan.....	21
1. Bahan.....	21
2. Alat.....	21
D. Jalannya Penelitian.....	21

1. Rancangan formula tablet <i>floating</i> verapamil HCl.....	21
2. Pembuatan tablet dengan metode kempa langsung .....	22
3. Uji mutu fisik serbuk .....	22
3.1 Waktu alir .....	22
3.2 Sudut diam.....	22
4. Uji mutu fisik tablet.....	23
4.1 Uji keseragaman sediaan .....	23
4.2 Persyaratan ukuran tablet .....	23
4.3 Uji kekerasan tablet.....	23
4.4 Uji kerapuhan tablet .....	23
4.5 Uji keseragaman bobot tablet .....	24
5. Uji <i>floating</i> .....	24
5.1 Uji <i>swelling</i> .....	24
5.2 Uji <i>floating lag time</i> dan <i>floating time</i> .....	25
6. Pengujian disolusi tablet .....	25
6.1 Pembuatan medium disolusi.....	25
6.2 Penentuan larutan NaOH 0,2N.....	25
6.3 Pembuatan larutan induk verapamil HCl .....	25
6.4 Penentuan panjang gelombang maksimum .....	
6.5 Penentuan operating time .....	26
6.6 Pembuatan kurva baku .....	26
6.7 Penetapan (LOD) dan (LOQ).....	26
6.8 Penentuan perolehan kembali ( <i>recovery</i> ).....	26
6.9 Uji disolusi .....	27
E. Analisis Hasil .....	28
1. Pendekatan teoritis .....	28
2. Data uji disolusi.....	28
3. Statistik .....	28
F. Skema Penelitian .....	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	30
A. Hasil Uji Mutu Fisik Serbuk .....	30

1. Sifat alir .....	30
2. Sudut diam.....	31
B. Hasil Uji Mutu Fisik Tablet .....	32
1. Keseragaman kandungan.....	32
2. Keseragaman bobot .....	33
3. Kekerasan .....	34
4. Kerapuhan .....	35
C. Hasil Uji <i>Floating</i> .....	35
1. <i>Floating lag time dan floating time</i> .....	35
2. Uji <i>swelling</i> .....	40
D. Pembuatan Kurva Kalibrasi .....	42
1. Panjang gelombang maksimum .....	42
2. Kurva kalibrasi .....	43
E. Validasi.....	44
F. Disolusi.....	45
G. Kinetika dan mekanisme pelepasan obat.....	51
1. Kinetika pelepasan obat .....	52
2. Mekanisme pelepasan obat.....	53
 BAB V PENUTUP.....	 54
A. Kesimpulan.....	54
B. Saran.....	54
 DAFTAR PUSTAKA .....	 55
 LAMPIRAN .....	 58

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Mekanisme <i>floating system</i> .....	6
2. Disolusi obat dari suatu padatan matrik .....	8
3. Struktur verapamil HCl .....	11
4. Struktur kimia pektin .....	12
5. Struktur HPMC .....	14
6. <i>Contour plot floating lag time</i> tablet <i>floating</i> verapamil HCl.....	37
7. <i>Contour plot floating time</i> tablet <i>floating</i> verapamil HCl.....	39
8. <i>Contour plot swelling</i> tablet <i>floating</i> verapamil HCl.....	42
9. Hasil pemeriksaan panjang gelombang maksimum verapamil HCl .....	43
10. Grafik hubungan antara konsentrasi verapamil HCl dengan absorbansi .....	43
11. Profil disolusi tablet <i>floating</i> verapamil HCl .....	45
12. <i>Contour plot DE<sub>360</sub></i> tablet <i>floating</i> verapamil HCl.....	48
13. <i>Contour plot Q<sub>60</sub></i> tablet <i>floating</i> verapamil HCl.....	51

## DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Mekanisme transport obat dalam hidrogel .....	9
2. Formula tablet <i>floating</i> verapamil HCl .....	21
3. Formula tablet <i>floating</i> verapamil HCl .....	22
4. Persyaratan penyimpangan bobot tablet.....	24
5. Hasil uji mutu fisik serbuk .....	30
6. Hasil uji mutu fisik tablet .....	32
7. Hasil uji <i>floating lag time</i> dan <i>floating time</i> .....	35
8. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi verapamil HCl.....	44
9. Jumlah obat terdisolusi pada tablet <i>floating</i> verapamil HCl .....	46
10. Hasil perhitungan $DE_{360}$ dan $Q_{60}$ tablet <i>floating</i> verapamil HCl .....	47
11. Kinetika dan mekanisme pelepasan tablet <i>floating</i> verapamil HCl .....	52
12. Mekanisme pelepasan obat dengan Kormeyer-Peppas .....	53

## DAFTAR LAMPIRAN

1. Data pengujian sifat fisik serbuk.....	58
2. Pembuatan kurva kalibrasi dan validasi metode analisis .....	59
3. Pemeriksaan sifat fisik tablet.....	62
4. Uji disolusi .....	70
5. Kinetika pelepasan dan mekanisme pelepasan.....	80
6. Model faktorial desain dengan Design Expert .....	82

## INTISARI

**NUGROHO, AB., 2016, PENGARUH VARIASI KONSENTRASI NATRIUM NIKARBONAT DAN ASAM SITRAT TERHADAP DAYA MENGAPUNG DAN MENGEMBANG SERTA DISOLUSI OBAT DARI TABLET FLOATING VERAPAMIL HCl DENGAN METODE FACTORIAL DESIGN, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.**

Verapamil HCl digunakan untuk terapi hipertensi. Verapamil HCl memiliki bioavailabilitas sebesar 20% dan waktu paruh 2 jam sehingga dapat dibuat sediaan gastroretentive untuk meningkatkan bioavailabilitas dan memperpanjang pelepasan obat. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh variasi konsentrasi natrium bikarbonat dan asam sitrat terhadap kemampuan mengapung, mengembang dan pelepasan obat pada tablet floating verapamil HCl.

Penelitian ini menggunakan empat formula variasi konsentrasi natrium bikarbonat dan asam sitrat dengan metode kempa langsung dan dilakukan pengujian terhadap sifat fisik serbuk dan tablet serta pelepasan obat. Pengaruh konsentrasi natrium bikarbonat dan asam sitrat terhadap kemampuan mengapung, mengembang dan pelepasan obat dilihat menggunakan software Design Expert<sup>®</sup>.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa faktor natrium bikarbonat berpengaruh terhadap penurunan *floating lag time*, kenaikan *floating time* dan penurunan pelepasan obat. Faktor asam sitrat berpengaruh peningkatan *floating lag time* dan *floating time* serta penurunan pelepasan obat. Interaksi komponen natrium bikarbonat dan asam sitrat menurunkan pelepasan obat di awal serta menurunkan kemampuan mengembang. Faktor natrium bikarbonat aras tinggi dan asam sitrat aras tinggi (70 : 30) memiliki *floating time* lama, *floating lag time* cepat dan kemampuan mengembang besar serta pelepasan mengikuti orde nol.

Kata kunci : verapamil HCl, *floating*, natrium bikarbonat, asam sitrat.

## ABSTRACT

**NUGROHO. AB., 2016 EFFECT OF CONCENTRATE VARIATION SODIUM BICARBONATE AND CITRIC ACID ON FLOATATION BEHAVIOR, SWELLING AND DRUG DISOLUTION OF VERAPAMIL HCL FLOATING TABLET WITH FACTORIAL DESIGN METHOD, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.**

Verapamil HCl used to treatment of hypertension. Verapamil HCl has a bioavailability of 20% and half-life of 2 hours so that it can be made preparations gastroretentive to improve the bioavailability and prolong the drug release. The aim of study were knowing influence of sodium bicarbonate and citric acid on floatation behavior and swelling, and drug released of verapamil HCl floating tablet.

The research was using four variation of concentration sodium bicarbonate and citric acid by direct compression method and it was evaluated for physical properties of powder and tablet, and drug released. The influence of concentration sodium bicarbonate and citric acid on floatation behavior and swelling, and drug release was determined by software Design Expert®.

The results showed that sodium bicarbonate affect on decreased of floating lag time, increased of floating time and decreased in drug released. Citric acid affect on the increased of floating lag time and floating time but decreased in drug release. Interaction of sodium bicarbonate and citric acid decreased drug released at the beginning and decreased ability of swelling. High level of sodium bicarbonate and citric acid (70 : 30) had the longest floating time, the fastest floating lag time and the largest ability of swelling and followed zero order.

Keyword : verapamil HCl, floating, sodium bicarbonate, citric acid



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Bentuk sediaan pelepasan terkontrol telah secara ekstensif dipelajari selama beberapa dekade terakhir, formulasi ini bertujuan untuk meminimalkan frekuensi pemberian dosis obat, serta untuk memperbaiki kepatuhan dan kenyamanan pasien.

*Gastroretentif Drug Delivery System (GRDDS)* adalah salah satu sistem pelepasan obat terkontrol, memungkinkan efek terapi yang lebih besar dan berkepanjangan dengan frekuensi pemberian obat yang relatif kecil, memberikan pengobatan yang lebih efektif, mengurangi kerusakan obat pada pH yang lebih tinggi, sehingga memberikan peningkatan waktu retensi lambung (Parveen *et al.* 2012).

Salah satu sediaan GRDDS adalah *Floating Drug Delivery System (FDDS)*. FDDS memiliki kemampuan mengapung pada cairan lambung dalam jangka waktu yang lama. Waktu tinggal obat di lambung yang panjang pada FDSDikarenakan adanya gas yang memungkinkan sediaan obat mengapung dengan cara menurunkan kepadatan sediaan dan melepaskan obat secara perlahan-lahan yang terkontrol pada tingkat yang telah ditentukan (Parveen *et al.* 2012).

FDDS terdiri atas sistem *effervescent* dan non *effervescent*. Sistem *effervescent* adalah metode pembuatan sediaan tablet yang mampu menghasilkan gas dan terperangkap dalam *hydrogel* (matrik) yang digunakan sehingga

menyebabkan sediaan mengapung diatas cairan lambung sedangkan sistem non *effervescent* adalah sistem yang didasarkan pada mekanisme pembengkakan polimer (Shojaei & Berner 2006). Komponen *effervescent* yang sering digunakan adalah kombinasi natrium bikarbonat dengan asam sitrat. Natrium bikarbonat menghasilkan gas setelah bereaksi dengan media asam yang menyebabkan matriks menjadi berpori dan difusi terjadi melalui pori/saluran, sehingga meningkatkan pelepasan obat. Asam sitrat mempercepat reaksi *effervescent* dengan meningkatkan pelepasan obat pada waktu awal(Choiri *et al.* 2014).

Penurunan konsentrasi asam sitrat berpengaruh pada peningkatan waktu tunggu mengapung dan menurunkan waktu mengapung.Peningkatan konsentrasi natrium bikarbonat berpengaruh pada penurunan waktu tunggu mengapung. Konsentrasi natrium bikarbonat yang berlebihan menyebabkan sistem pelepasan rusak dan terjadi pelepasan obat secara tidak terkendali karena tekanan internal meningkat sehingga gas yang terbentuk dapat merusak matriks (Jaimini *et al.* 2007).

Verapamil HCl merupakan obat golongan  $Ca^{2+}$  kanal bloker, verapamil HCl banyak digunakan dalam pengobatan hipertensi, *angina pectoris* *artmias cardiac* dan *cluster headaches*. Verapamil HCl diabsorpsi optimal di saluran pencernaan.Dosis pemberian oral tablet verapamil HCl berkisar antara 120-480 mg dalam sehari, dan kadar maksimum dalam darah terjadi dalam 1-2 jam. Verapamil HCl memiliki waktu paro berkisar antara 2-7 jam dan bioavailabilitas verapamil HCl dalam darah hanya berkisar 20%.Hal ini terjadi karena obat mengalami *first pass* metabolisme (Bashir *et al.* 2014). Karakteristik verapamil

HCl yang memiliki waktu paruh yang pendek, bioavailabilitas rendah dan larut air dapat digunakan untuk model obat dalam sediaan *floating* (Noviyanti 2012).

### **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang sudah dijelaskan, maka permasalahan dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi natrium bikarbonat dan asam sitrat terhadap kemampuan mengembang dan mengapung yang cepat serta pelepasan obat dari tablet *floating* verapamil HCl?
2. Pada perbandingan berapakah natrium bikarbonat dan asam sitrat menghasilkan tablet *floating* verapamil HCl dengan kemampuan mengembang dan mengapung yang cepat serta pelepasan obat mengikuti orde nol?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi natrium bikarbonat dan asam sitrat terhadap kemampuan mengembang dan mengapung yang cepat serta pelepasan obat dari tablet *floating* verapamil HCl
2. Mengetahui pada perbandingan berapakah natrium bikarbonat dan asam sitrat menghasilkan tablet *floating* verapamil HCl dengan kemampuan mengembang dan mengapung yang cepat serta pelepasan obat mengikuti orde nol.

### **D. Kegunaan Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi dalam mengembangkan ilmu pengetahuan mengenai obat dengan sistem *floating*, sehingga dapat bermanfaat untuk masyarakat dan dapat dijadikan pertimbangan oleh industri farmasi dalam mengembangkan dan memproduksi sediaan tablet *floating*.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. *GastroretentiveDrug delivery System***

Sediaan lepas lambat dirancang untuk mempertahankan kadar terapi obat dalam darah atau jaringan dalam jangka waktu panjang (Noviyanti 2012). *GastroretentiveDrug delivery System* (GRDDS) adalah metode pembuatan tablet lepas lambat yang mampu mempertahankan sediaan obat agar tinggal lebih lama di lambung (Syaifullah *et al.* 2007).

*GastroretentiveDrug delivery System* (GRDDS) dapat memperbaiki pengontrolan penghantaran obat yang memiliki indeks terapi sempit, dan absorpsi baik di lambung, obat dengan waktu paruh pendek dan obat yang memiliki bioavailabilitas yang rendah (Noviyanti 2012). Sistem *gastroretentive* digolongkan menjadi sistem mengembang (*swelling*), sistem bioadhesif (*bioadhesive*), dan sistem mengapung (*floating*) (Kumar *et al.* 2011).

##### **1. *Swelling***

Bentuk sediaan ketika kontak dengan cairan lambung akan mengembang dengan ukuran yang mencegah obat melewati pilorus. Hasilnya bentuk sediaan tetap berada dalam lambung untuk beberapa waktu tertentu.

##### **2. *Bioadhesif***

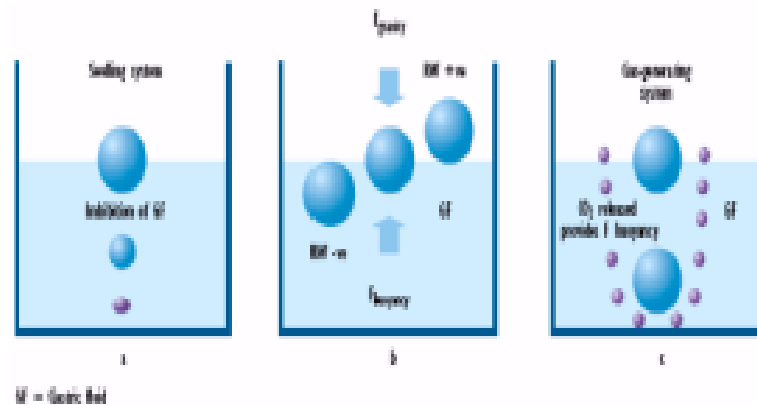
Sistem *bio/mucoadhesive* merupakan suatu sistem yang menyebabkan tablet dapat terikat pada permukaan sel epitel lambung dan memperpanjang waktu tinggal dilambung dengan peningkatan durasi kontak antara sediaan dan membran biologis. Konsep dasarnya adalah mekanisme perlindungan pada gastrointestinal.

Daya lekat epitel diketahui dan telah digunakan dalam pengembangan GRDDS melalui penggunaan polimer *bio/mucoadhesive*. Perlekatan sistem penghantaran pada dinding lambung meningkatkan waktu tinggal terutama ditempat aksi (Syaifullah *et al.* 2007).

### **3. Floating**

*Floating Drug delivery System* (FDDS) adalah sediaan obat dengan densitas yang kecil, yang memiliki kemampuan mengembang kemudian mengapung dan tinggal di lambung untuk beberapa waktu. Sediaan mengapung di lambung diikuti pelepasan obat secara perlahan dengan kecepatan yang dapat ditentukan (Hasyim *et al.* 2012). Bentuk *floatingsystem* banyak diformulasi dengan menggunakan matriks-matriks hidrofilik dan dikenal dengan sebutan *Hydrodynamically Balanced System* (HBS), karena saat polimer berhidrasi intensitasnya menurun akibat matriknya mengembang, dan dapat menjadi gel penghalang dipermukaan bagian luar (Singh & Kim 2000).

Sediaan *floating* memiliki keuntungan memberikan pelepasan obat secara lambat dengan efek terapi spesifik, memperbaiki absorpsi obat, mengurangi iritasi mukosa lambung, dan dapat meningkatkan kepatuhan dan kenyamanan pasien (Shaha *et al.* 2009). *Floatingsystem* dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu sistem *Non-Effervescent* dan sistem *Effervescent* (Syaifullah *et al.* 2007).



Gambar 1. Mekanisme *floating system* (Sulaiman *et al.* 2007)

### 3.1 Sistem *non effervescent*. *Non-effervescent Floating Drug delivery*

*System* didasarkan pada mekanisme pembengkakan polimer atau bioadhesion mukosa lapisan dalam saluran pencernaan. Eksipien yang paling umum digunakan di *FDDS non-effervescent* adalah gel membentuk atau sangat *swellable* jenis selulosa *hydrocolloids* (Nur & Zhang, 2000). Salah satu cara formulasi bentuk sediaan *floating* yaitu dengan mencampur zat aktif dengan hidrokolid gel. Hidrokolid akan mengembang ketika kontak dengan cairan lambung setelah pemberian oral, tinggal dengan bentuk yang utuh dan *bulk density*nya lebih kecil dari kesatuan lapisan luar gel. Struktur gel bertindak sebagai reservoir untuk obat yang akan dilepaskan perlahan dan dikontrol oleh difusi melalui lapisan gel (Syarifullah *et al.* 2012).

**3.2 Sistem *Effervescent*.** *Effervescent* didefinisikan sebagai bentuk sediaan yang menghasilkan gelembung gas sebagai hasil reaksi kimia larutan. Gas yang dihasilkan saat pelarutan *effervescent* adalah karbon dioksida sehingga dapat memberikan efek *sparkling* (rasa seperti air soda) (Syarifah, 2010). Tablet *effervescent* merupakan salah satu bentuk sediaan tablet dengan cara pengempaan

bahan-bahan aktif campuran asam-asam organik, seperti asam sitrat dan natrium bikarbonat. Reaksi kimia antara asam sitrat dan natrium bikarbonat terjadi pada saat sediaan tablet kontak dengan air, sehingga terbentuk garam natrium dari asam dan menghasilkan gas karbondioksida serta air. Reaksi cukup cepat dan biasanya berlangsung dalam waktu satu menit atau kurang. Tablet *effervescent* menghasilkan larutan yang jernih dan juga menghasilkan rasa yang enak karena adanya senyawa karbonat yang dapat membantu memperbaiki rasa obat (Syarifah 2000).

## **B. Matriks**

Sistem matriks merupakan sistem yang paling sederhana sering digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat. Matriks obat didefinisikan sebagai dispersi obat secara homogen di dalam pembawa dan formulasi dikembangkan untuk mengontrol secara efektif kecepatan ketersediaan obat dimana diperoleh sifat kelarutan pelepasan obat tergantung bahan polimer. Pelepasan obat pada sistem matriks difasilitasi oleh proses disolusi yang bertahap dari matriks dan dikontrol oleh sifat kelarutan dan porositas matriks. Matriks digolongkan menjadi 3 karakter, yaitu (Lachman. 1994) :

### **1. Matriks tidak larut, inert**

Polimer inert yang tidak larut contohnya polietilen yang telah digunakan sebagai dasar untuk formulasi di pasaran. Tablet yang dibuat dari bahan ini didesain untuk dimakan dan tidak pecah dalam saluran cerna.

## **2. Matriks tidak larut, terkikis**

Matriks jenis ini mengontrol pelepasan obat melalui difusi pori dan erosi, contohnya yaitu asam stearat dan polietilen glikol.

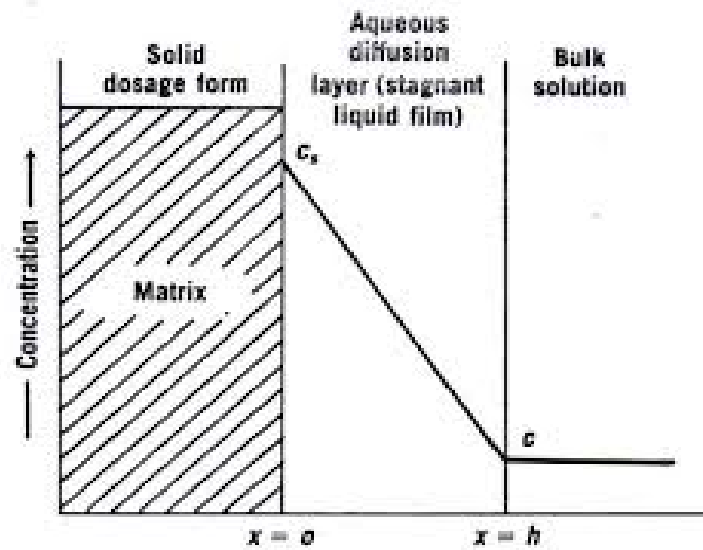
## **3. Matriks hidrofilik**

Pelepasan obat dikontrol oleh penetrasi air melalui matriks terhidrasi yang mengembang, contohnya adalah metil selulosa, alginat, karagenan.

### **C. Uji Disolusi**

Disolusi obat adalah suatu proses pelarutan senyawa aktif dari bentuk sediaan padat ke dalam media pelarut. Pelarutan suatu zat aktif sangat penting artinya karena ketersediaan suatu obat sangat tergantung dari kemampuan zat tersebut melarut ke dalam media pelarut sebelum diserap ke dalam tubuh. Obat yang telah memenuhi persyaratan baik dari waktu hancur, keregasan, keseragaman bobot, dan penetapan kadar, belum dapat menjamin bahwa suatu obat memenuhi efek terapi. Uji disolusi harus dilakukan pada setiap produksi tablet atau kapsul . Proses disolusi obat dari suatu matrik ditunjukkan pada Gambar 2.





Gambar 2. Disolusi obat dari suatu padatan matrik (Sinko. 2011)

Sediaan tablet termasuk dalam persyaratan uji disolusi yaitu untuk mengetahui seberapa banyak persentase zat aktif dalam obat yang terlarut dan terabsorpsi ke dalam peredaran darah untuk memberikan efek terapi. Disolusi menggambarkan efek obat terhadap tubuh, jika disolusi memenuhi syarat maka diharapkan obat akan memberikan khasiat pada tubuh.

Tabel 1. Mekanisme transport obat dalam hidrogel (Colombo *et al.* 2007)

Eksponen difusi (n)			Tipe transport
Bentuk plane sheet	Bentuk silinder	Bentuk bola	
0,5	0,45	0,43	Difusi Fick
0,5-1	0,45-0,89	0,43-0,85	Anomalous transport
1	0,89	0,85	Case II transport
>1	>0,89	>0,85	Super case II transport

Eksponen difusi (n) tergantung dari geometri bentuk sediaan yang menentukan mekanisme fisis pelepasan obat. Berdasarkan penentuan eksponen difusi(n) dapat memberikan informasi tentang mekanisme fisis kontrol pelepasan obat dari bentuk sediaan.

#### D. Kinetika Pelepasan Obat

Menurut Lipidus dan Lordi (1968), bila pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks maka hubungan antara banyaknya obat yang terlepas versus waktu linear. Banyaknya obat yang lepas versus akar waktu linear maka pelepasan dikontrol oleh difusi matriks.

Pelepasan obat dari sediaan lepas lambat dengan sistem matriks, idealnya terlepas secara konstan dari awal sampai akhir atau mengikuti model kinetika orde nol. Menurut Higuchi (1963), bila banyaknya obat yang dilepas dari matrik proporsional dengan akar waktu maka dikatakan mengikuti kinetika orde nol.

### **1. Kinetika pelepasan obat orde nol**

Pelepasan obat yang mengikuti orde nol memiliki kecepatan pelepasan yang konstan dari waktu ke waktu tanpa terpengaruh oleh konsentrasi obat dalam sediaan (Samsuri B. 2006) Kinetika orde nol ditunjukkan dengan persamaan :

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

$Q_t$  merupakan jumlah obat yang terlarut dalam waktu tertentu,  $Q_0$  merupakan jumlah awal obat dalam larutan, dan  $K_0$  merupakan konstanta pelepasan obat orde nol (Costa & Lobo 2001).

### **2. Kinetika pelepasan obat orde satu**

Pelepasan obat berdasarkan kinetika orde satu menandakan bahwa pelepasan obat dari dalam sediaan tergantung dari konsentrasi obat didalamnya (Samsuri B. 2006). Persamaan kinetika orde satu adalah sebagai berikut :

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

$Q_t$  merupakan jumlah obat yang terlepas dalam waktu  $t$ ,  $Q_0$  adalah jumlah awal obat dalam larutan dan  $Kt$  adalah pelepasan awal obat secara konstan. Grafik hubungan antara  $\ln \%$  komulatif obat yang tersisa dengan  $\ln$  waktu pada kinetika orde ini akan menunjukkan garis linear (Costa & Lobo 2001).

### 3. Kinetika metode Higuchi

Higuchi telah mengembangkan model teori pelepasan obat dengan kelarutan air yang tinggi dan rendah dalam sediaan semisolid dan matriks solid (Samsuri B. 2006). Kinetika Higuchi menjelaskan profil pelepasan obat secara difusi yang tergantung oleh akar waktu berdasarkan hukum Fick.

$$(Q_t/Q_0 = k_H t^{1/2}) \dots \dots \dots (3)$$

$Q_t/Q_0$  adalah jumlah obat yang dilepaskan pada saat  $t$ ,  $k_H$  adalah laju konstanta Higuchi. Plot jumlah obat yang terdisolusi terhadap akar waktu menghasilkan grafik yang linear dengan slope satu atau lebih maka mekanisme pelepasan obat mengikuti kinetika Higuchi.

### *E. Factorial Design*

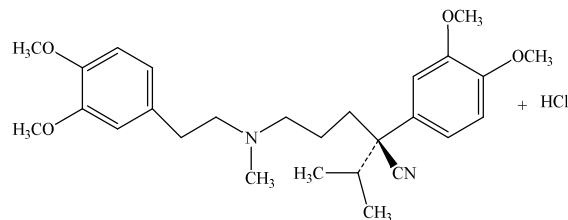
*Factorial design* digunakan dalam percobaan untuk menentukan efek secara simultan dari beberapa faktor yang interaksinya signifikan. Suatu faktor yang menggunakan 2 level terdiri dari level atas (*high level*) dan level bawah (*low level*). Efek dari faktor merupakan respon yang dapat berubah tergantung perbedaan level dari faktor. Efek utama merupakan rata-rata dari semua efek yang dihasilkan oleh pengaruh faktor dan level yang ada. Interaksi dapat dianggap

sebagai batas dari penambahan efek-efek faktor. Interaksi dapat bersifat sinergis atau antagonis (Amstrong. 2006 ; Bolton & Bon. 2004).

Percobaan dengan metode *factorial design* harus diketahui dan diperoleh faktor yang akan diteliti, level yang diteliti, dan respon yang diukur harus dapat dikuantitatifkan (Kurniawan & Sulaiman 2009).

## F. Monografi bahan

### 1. Verapamil HCl

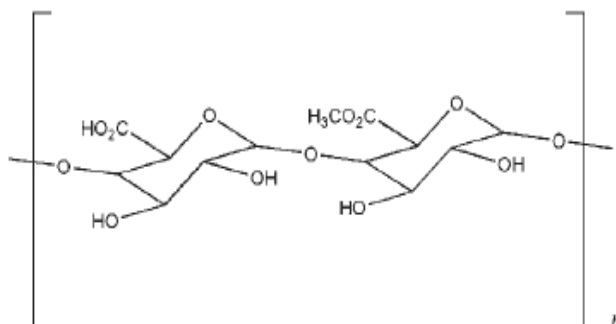


**Gambar 3. Struktur verapamil HCl (Anonim 2014)**

Verapamil merupakan suatu obat yang digunakan sebagai antiaritmia dan antiangina. Verapamil dapat juga digunakan pada penanganan hipertensi. Verapamil tersedia dalam bentuk verapamil hidroklorida sebagai tablet untuk penggunaan oral maupun dalam bentuk larutan untuk penggunaan injeksi intra vena (Iswandana *et al.* 2013).

Dosis pemberian oral tablet verapamil HCl berkisar antara 120-480 mg dalam sehari, dan kadar maksimum dalam darah terjadi dalam 1-2 jam. Verapamil HCl memiliki waktu paro berkisar antara 2-7 jam dan bioavailabilitas verapamil HCl dalam darah hanya berkisar 20%. Hal ini terjadi karena obat mengalami *first pass* metabolisme (Bashir *et al.* 2014). Karakteristik verapamil HCl yang memiliki waktu paruh yang pendek, bioavailabilitas rendah dan larut air dapat digunakan untuk model obat dalam sediaan *floating* (Noviyanti 2012).

## 2. Pektin



**Gambar 4. Struktur kimia pektin**

Pektin dipilih menjadi komponen matriks pada sediaan tablet pelepasan terkontrol karena sifatnya non-toksik. Pektin adalah komponen struktural dari dinding sel tumbuhan, merupakan polisakarida penting yang larut dalam air. Pektin dimanfaatkan dalam industri makanan sebagai agen pembentuk gel dan stabilizer pada selai, jeli buah, minuman yoghurt dan minuman asam laktat.

Kemampuan pektin untuk membentuk massa kental dengan cepat dan gel pada kontak dengan media air telah sukses dimanfaatkan oleh industri farmasi sebagai matriks hidrofilik pada sediaan oral pelepasan terkontrol. pka pektin berkisar antara 3-4 (Sriamornsak *et al.* 2007).

## 3. Natrium Bikarbonat

Natrium bikarbonat merupakan serbuk kristal berwarna putih yang memiliki rasa asin, muah larut dalam air, dan tidak higroskopis. Natrium bikarbonat akan menyerap air di lingkungannya pada RH di atas 85% sehingga akan mudah mengalami dekomposisi serta hilangnya karbondioksida sehingga

sebagai komponen *effervescent* diperlukan penyimpanan yang rapat (Ansel *et al.*, 1999).

Natrium bikarbonat merupakan sumber utama karbondioksida dalam sistem *effervescent*. Senyawa ini larut sempurna dalam air, tidak higroskopis, tidak mahal, banyak tersedia di pasaran, dapat dimakan, dan digunakan secara luas dalam produk makanan sebagai soda kue. Natrium bikarbonat merupakan alkali natrium paling lemah, mempunyai pH 8,3 dalam larutan air dengan konsentrasi 0,85%. Zat ini menghasilkan sekitar 52% karbondioksida (Siregar & Wikarsa 2010).

#### **4. Asam Sitrat**

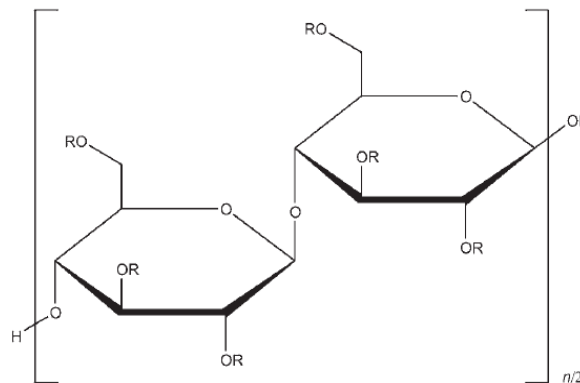
Asam sitrat digunakan dalam menyesuaikan pH pada matriks tablet pada formulasi salut enterik untuk sistem penghantaran spesifik pada usus. Asam sitrat monohidrat digunakan untuk pembuatan granul *effervescent*, sedangkan asam sitrat anhidrat biasa digunakan untuk tablet *effervescent* (Ansel *et al.* 1999).

Asam sitrat berupa kristal warna putih, tidak berbau, dan memiliki rasa asam yang kuat. Asam sitrat larut dalam satu bagian etanol (95%) dan satu bagian air. Asam sitrat dalam industri didapatkan dari fermentasi *aspergillus niger*. Asam sitrat aman digunakan namun dalam penggunaan berlebih dapat menyebabkan pengikisan gigi (Rowe *et al.* 2009).

Asam sitrat mudah didapat, harga murah, mudah larut, memiliki kekuatan asam yang tinggi, tersedia sebagai granula halus, mengalir bebas, larut dalam

etanol. Penyimpanan pada kelembapan relative yang lebih rendah dari 65%, asam sitrat mengembang pada suhu 25<sup>0</sup>C (Siregar & Wikarsa 2010).

## 5. HPMC (Methocel\* K15M)



**Gambar 5. Struktur HPMC K15M**

Hidroksiopropil Metilselulosa (HPMC) merupakan polimer semisintetik derivat selulosa yang bersifat nonionik, berupa serbuk berwarna putih, dapat mengembang di air membentuk koloid kental. HPMC tidak larut dalam air dingin maupun panas, larut dalam pelarut nonpolar, dan tidak larut dalam alkoholhidrat dan eter(Nodhoci *et al.* 2012).

HPMC bersifat tidak toksik, dapat memberikan profil pelepasan yang sesuai, memiliki sifat kompresi yang baik, dan harga murah. Penggunaan HPMC dalam bidang farmasi sebagai penyalut film, pengikat, pengemulsi, pensuspensi, penstabil, dan sebagai pembawa obat. HPMC terdiri dari komponen metoksi dan hidroksiopropil. Laju hidrasi akan meningkat secara spesifik dengan meningkatnya kandungan hidroksiopropil

## **6. Avicel pH 102**

Avicel merupakan selulosa terpolimerisasi parsial berwarna putih, tidak berasa, tidak berbau, berupa serbuk kristal porous, tidak larut air encer dan sebagian pelarut organik. Avicel dalam bidang farmasi digunakan sebagai pengisi tablet, memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang baik.

Avicel pH-102 tersedia dalam berbagai macam ukuran dan kelembapan sesuai dengan tujuan penggunaan. Avicel pH-102 dalam farmasi digunakan sebagai bahan pengisi dan penghancur tablet pada metode granulasi basah dan kempa langsung (Rowe *et al.* 2009).

## **7. Talkum**

Talkum merupakan magnesium silika hidrat alam, kadang sedikit mengandung alumunium silikat dengan BJ sebesar  $0,27 \text{ g/cm}^3$  (Rowe *et al.* 2009). Talkum berupa serbuk hablur halus, berwarna putih, mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran. Talkum dalam bidang farmasi digunakan sebagai bahan pelicin.

## **8. Magnesium Stearat**

Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak. Magnesium stearat berupa serbuk halus berwarna putih berbau khas lemak, mudah melekat pada kulit dan bebas butiran. Magnesium stearat tidak larut dalam air, etanol dan eter. Magnesium stearat umumnya digunakan sebagai pelican pada pembuatan kapsul dan tablet dengan konsentrasi antara 0,25%-0,5%.



## G. Landasan Teori

Verapamil HCl merupakan obat golongan  $\text{Ca}^{2+}$  kanal bloker, verapamil HCl banyak digunakan dalam pengobatan hipertensi, *angina pectoris*, *arrhythmias cardiac* dan *cluster headaches*. Verapamil HCl diabsorpsi optimal di saluran pencernaan. Dosis pemberian oral tablet verapamil HCl berkisar antara 120-480 mg dalam sehari, dan kadar maksimum dalam darah terjadi dalam 1-2 jam. Verapamil HCl memiliki waktu paruh berkisar antara 2-7 jam dan bioavailabilitas verapamil HCl dalam darah hanya berkisar 20%. Hal ini terjadi karena obat mengalami *first pass* metabolisme (Bashir *et al.* 2014). Karakteristik verapamil HCl yang memiliki waktu paruh yang pendek, bioavailabilitas rendah dan larut air dapat digunakan untuk model obat dalam sediaan *floating* (Noviyanti 2012).

Sistem *floating* merupakan salah satu sediaan *gastroretentive* yang menggunakan sistem dengan densitas kecil, memiliki kemampuan mengambang, mengapung, dan tetap berada di lambung dalam beberapa waktu. Saat sediaan mengapung di lambung, obat dilepaskan secara perlahan – lahan dengan kecepatan yang dapat dikendalikan. Sistem *floating* dapat meningkatkan *Gastric Residence Time* (GTR) suatu obat dan fluktuasi kadarnya dalam plasma dapat diturunkan (Chawla *et al.* 2003).

Sediaan *effervescent* merupakan salah satu bentuk sediaan tablet dengan cara pengempaan bahan-bahan aktif campuran asam-asam organik, seperti asam sitrat atau asam tartarat dan natrium bikarbonat. Natrium bikarbonat pada umumnya digunakan sebagai sumber gas dan kombinasi dengan asam sitrat. Tablet *effervescent* masuk ke dalam air, mulailah terjadi reaksi kimia antara asam

sitrat dan natrium bikarbonat sehingga terbentuk garam natrium dari asam dan menghasilkan gas karbondioksida serta air. Reaksinya cukup cepat dan biasanya berlangsung dalam waktu satu menit atau kurang.

Tablet *effervescent* menghasilkan larutan yang jernih, selain itu tablet *effervescent* juga menghasilkan rasa yang enak karena adanya karbonat yang dapat membantu memperbaiki rasa obat-obat tertentu (Banker *et al.* 1986). Peningkatan konsentrasi natrium bikarbonat dapat menurunkan waktu tunggu mengapung dan dapat menyebabkan pelepasan obat menjadi tidak terkendali apabila mengalami peningkatan secara berlebihan dan menyebabkan sistem pengontrol pelepasan rusak karena gas yang terbentuk dapat merusak sistem matrik dan menyebabkan tablet hancur. Penurunan konsentrasi asam sitrat yang digunakan dapat meningkatkan waktu tunggu mengapung, menurunkan waktu mengapung sediaan.

Penelitian sebelumnya dilakukan optimasi penggunaan natrium bikarbonat dan asam sitrat sebagai komponen *effervescent* pada sediaan tablet *floating* metformin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula optimum didapatkan dengan perbandingan natrium bikarbonat : asam sitrat (60:20) yaitu sekitar 8%-10% dari bobot tablet (Gaur & Shah 2011).

Pengaruh dan interaksi antara komponen *effervescent* dapat ditentukan dengan metode *factorial design*. Natrium bikarbonat dan asam sitrat sebagai faktor dengan level atas dan bawah pada masing – masing faktor. Metode *factorial design* dapat menentukan banyaknya percobaan oleh banyaknya level dan faktor yang digunakan percobaan sebanyak  $2^n$ , dimana 2 adalah banyak level

yang digunakan dan n adalah banyaknya faktor yang digunakan. Penggunaan metode ini sangat menguntungkan karena semua efek dan interaksinya bersifat independen sehingga faktor – faktor lain yang bersifat kualitatif dan kuantitatif tidak dapat mempengaruhi.

#### **H. Hipotesa**

1. Peningkatan konsentrasi natrium bikarbonat dapat menurunkan waktu tunggu mengapung dan peningkatan pelepasan obat. Penurunan konsentrasi asam sitrat dapat meningkatkan waktu tunggu mengapung dan menurunkan waktu mengapung.
2. Variasi konsentrasi komponen *effervescent* dengan perbandingan natrium bikarbonat dan asam sitrat (60:20) dapat menghasilkan tablet *floating* verapamil HCl dengan kemampuan mengembang cepat dan mengapung serta pelepasan obat mengikuti orde nol.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

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

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tablet *floating* verapamil HCl dengan variasi konsentrasi komponen *effervescent* natrium bikarbona – asam sitrat.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah formula tablet *floating* verapamil HCl dengan variasi konsentrasi komponen *effervescent* natrium bikarbonat – asam sitrat metode *factorial design*.

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

##### **1. Identifikasi Variabel Utama**

Variabel utama dalam penelitian ini dibagi menjadi tiga variabel yaitu variabel bebas, variabel tergantung, dan variabel terkendali.

##### **2. Klasifikasi Variabel Utama**

Variabel bebas adalah variabel yang dirancang sedemikian rupa untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah variasi konsentrasi natrium bikarbonat dan asam sitrat yang digunakan dalam formula tablet *floating* verapamil HCl dengan proporsi perbandingan yang berbeda – beda sesuai dengan metode *factorial design*.

Variabel tergantung adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah uji fisik massa tablet meliputi waktu alir dan sudut diam, sedangkan uji fisik tablet meliputi keseragaman bobot,

keseragaman ukuran, keseragaman sediaan, kerapuhan tablet, kekerasan tablet, kemampuan mengembang, kemampuan mengapung dan profil pelepasan verapamil HCl.

Variabel terkendali merupakan variabel yang dapat dikendalikan yang mempengaruhi variabel tergantung selain variabel bebas. Variabel terkendali pada penelitian ini adalah proses pembuatan tablet, peralatan yang digunakan, metode uji diolusi (suhu, intensitas pengadukan, pH medium, dan jenis medium), dan peneliti.

### **3. Definisi Operasional Variabel Utama**

Tablet *floating* verapamil HCl merupakan tablet yang didesain untuk pelepasan yang tertahan dilambung menggunakan sistem *floating* dengan matriks pektin dan variasi konsentrasi natrium bikarbonat dan asam sitrat dengan perbandingan berbeda – beda sesuai dengan metode *factorial design*.

Kekerasan tablet merupakan ketahanan tablet *floating* verapamil HCl yang dinyatakan dengan besar tekanan (kg) yang diperlukan untuk memecahkan tablet dengan alat uji kekerasan. Kerapuhan tablet adalah presentase bobot tablet yang hilang selama 4 menit yang diuji dengan alat *friability tester*.

*Floating lag time* merupakan waktu tunggu dimana tablet *floating* verapamil HCl mengapung. *Floating time* merupakan waktu lamanya obat dapat mengapung pada medium.

Kecepatan pelepasan verapamil HCl merupakan nilai slope (k) dari fungsi waktu dengan jumlah verapamil HCl yang terlarut.

### C. Bahan dan Alat

#### 1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah verapamil HCl, pektin, HPMC K15M, natrium bikarbonat, Avicel pH-102, magnesium stearat, talk, akuadestilata (*pharmaceutical grade*).

#### 2. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah mesin tablet *single punch* (TDP-01 Shanghai), timbangan analitik (Ohaus PA213 dengan ketelitian 1 mg dan Ohaus AV264 dengan ketelitian 0,1 mg), friabilator (Erweka GMB-H), hardness tester (Stokes Mosanto dan Goaming YD-01), Spektrofotometer UV-VIS (Hitachi U-2900), dissolution tester (Elecrolab TDT-08L), stopwatch, alat gelas, serta peralatan lain yang mendukung.

### D. Jalannya Penelitian

#### 1. Rancangan Formula Tablet *Floating* Verapamil HCl

Penentuan perbandingan komponen *effervescent* natrium bikarbonat dan asam sitrat menggunakan metode *factorial design*. Komponen *effervescent* menggunakan level bawah perbandingan natrium bikarbonat : asam sitrat (3 : 1) dan level atas perbandingan (7 : 4) dengan bobot total tablet adalah 500 mg.

**Tabel 2. Rancangan Formula Desain Faktorial**

Formula	Desain		Aktual	
	Natrium bikarbonat	Asam sitrat	Natrium bikarbonat (mg)	Asam sitrat (mg)
1	-1	-1	40	10
A	+1	-1	70	10
B	-1	+1	40	30
Ab	+1	+1	70	30

**Tabel 3. Formula tablet *floating* verapamil HCl**

Bahan	Komponen (mg)			
	FI	FII	FIII	FIV
Verapamil HCl	180	180	180	180
Pektin	150	150	150	150
Na Bikarbonat	40	70	40	70
Asam Sitrat	10	10	30	30
HPMC K15M	50	50	50	50
Mg Stearat	5	5	5	5
Talk	5	5	5	5
Avicel pH-102	60	30	40	10
Bobot total	500	500	500	500

Keterangan :

Formula I : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)

Formula II : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)

Formula III : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 30 mg asam sitrat (aras tinggi)

Formula IV : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 30 mg asam sitrat (aras rendah)

## 2. Pembuatan Tablet dengan Metode Kempa Langsung

Tablet *floating* verapamil HCl dibuat dengan metode kempa langsung, dengan komposisi formula pada Tabel 3. Verapamil HCl dicampur dengan polimer pektin, HPMC K15M, natrium bikarbonat dan avicel pH-102. Serbuk tersebut kemudian dicampur dengan bahan lubrikan Mg stearat dan talk. Bahan yang sudah tercampur kemudian dikempa dengan alat kempa tablet *single punch*.

## 3. Uji Mutu Fisik Serbuk

**3.1 Waktu alir.** Serbuk ditimbang sebanyak 100 gram dimasukkan ke dalam corong pengukur yang ditutup bagian ujungnya. Penutup corong dibuka biarkan serbuk mengalir melewati corong dan catat waktu yang dibutuhkan sampai semua serbuk melewati corong.

**3.2 Sudut diam.** Timbang 100 gram serbuk kemudian dimasukkan ke dalam corong yang ditutup bagian ujungnya. Penutup corong dibuka kemudian hitung diameter serta tingginya dan dihitung sudut diamnya.

#### 4. Uji Mutu Fisik Tablet

**4.1 Uji Keseragaman Sediaan.** Sebanyak 10 tablet ditimbang satu persatu dan kandungan tiap tablet ditetapkan dengan cara satu tablet digerus dan diambil setara dengan 180 mg verapamil HCl dilarutkan dalam 100 ml larutan HCl 0,1 N dan disaring kemudian diambil 5 ml lalu dilarutkan kembali dalam 100 ml HCl 0,1 N. Larutan standart baku pembanding dibuat dengan menggunakan 180 mg verapamil HCl dilarutkan dalam 100 ml larutan HCl 0,1 N dan kemudian diambil 5 ml kemudian dilarutkan kembali ke dalam 100 ml HCl 0,1 N. Larutan kemudian dibaca dengan panjang gelombang maksimum verapamil HCl. Kandungan tablet ditetapkan dengan persamaan :

$$\% \text{ kadar} = \frac{Au}{Ab} \times 100\% \dots\dots\dots (4)$$

Keterangan :

Au : Absorbansi uji

Ab : Absorbansi baku

**4.2 Persyaratan ukuran tablet.** Persyaratan untuk keseragaman ukuran, kecuali dinyatakan lain, adalah diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari  $1\frac{1}{3}$  tabel tablet. Keseragaman ukuran tablet dapat ditentukan menggunakan 5 atau 10 tablet.

**4.3 Uji Kekerasan Tablet.** Tablet diletakkan tegak lurus pada alat hardness tester. Skala kekerasan diatur pada posisi nol, kemudian landasan ditekan hingga tablet pecah atau hancur. Kekerasan tablet dibaca pada skala dengan satuan kg.

**4.4 Uji Kerapuhan Tablet.** Kerapuhan ditetapkan dengan 20 tablet yang sudah dibebasdebukan dan ditimbang, kemudian tablet diuji menggunakan



*friability tester* dengan kecepatan 25 putaran per menit. Tablet diambil, dibebaskan, debukan dan ditimbang. Persentase kerapuhan dihitung dengan membandingkan selisih bobot sebelum dan sesudah pengujian.

**4.5 Uji Keseragaman Bobot Tablet.** Keseragaman bobot tablet ditentukan dengan cara menimbang secara seksama 20 tablet satu persatu dan dihitung bobot rata-rata dan harga simpangan baku relatif atau koefisien relasinya.

**Tabel 4. Persyaratan penyimpangan bobot tablet**

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai dengan 150 mg	10%	20%
151 mg sampai dengan 300 mg	7,5%	15%
lebih dari 300 mg	5%	10%

## 5. Uji *Floating*

**5.1 Uji *Swelling*.** Uji daya mengembang tablet dilakukan dengan cara mengukur penambahan volume tablet selama selang waktu tertentu. Pengujian dilakukan dengan mengukur diameter dan tebal tablet kemudian memasukkan tablet ke dalam beaker glass yang berisi 200 mL media HCl 0,1N (pH 1,2; 3; dan 4,5). Setiap menit ke 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300 dan 360 tablet diukur tebal dan diameter menggunakan jangka sorong. Penambahan volume kemudian dihitung dengan mengurangi volume setelah pengujian dengan volume sebelum pengujian. Kemampuan tablet mengembang (indek *swelling*) dapat dihitung dengan rumus :

$$\text{Indek } swelling = \frac{(V_1 - V_0)}{V_0} \dots\dots\dots(5)$$

$V_0$  adalah volume awal tablet sebelum pengujian *swelling* dan  $V_t$  adalah volume tablet setelah dilakukan pengujian *swelling*.

**5.2 Uji *floatinglag time* dan *floatingtime*.** Pengamatan sifat mengembang dan mengapung dilakukan dengan cara tablet dimasukkan ke dalam beaker gelas 100 ml yang berisi larutan HCl pH 1,2; 3 dan 4,5. Diamati waktu yang diperlukan tablet verapamil HCl untuk mengapung (*floating*) dan diamati sifat pengapungan selama 24 jam. Pengujian dilakukan 6 kali dan hitung puratanya. Waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung disebut *floatinglag time* dan lamanya tablet mengapung disebut *floatingtime*.

## **6. Pengujian Disolusi Tablet**

**6.1 Pembuatan Medium Disolusi.** Asam klorida pekat (p.a. 37%, BJ 1,19 gram/mL) sebanyak 8,29 ml diencerkan dalam labu takar 1000 ml ditambah akuades sampai tanda batas dan diperoleh HCl 0,1 N (pH 1,2).

**6.2 Pembuatan Larutan NaOH 0,2 N.** Sebanyak 8 gram NaOH dimasukkan kedalam labu takar 1000 ml kemudian ditambah akuades hingga tanda batas dan diperoleh larutan NaOH 0,2 N.

**6.3 Pembuatan Larutan Induk Verapamil HCl.** Membuat larutan induk verapamil HCl dengan menimbang 100 mg verapamil HCl kemudian dilarutkan dalam HCl 0,1 N hingga 100 ml. Sebanyak 5 ppm larutan tersebut dipipet kemudian dilarutkan dalam 50 ml HCl 0,1 N.

**6.4 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.** Larutan induk verapamil HCl dipipet 4 ml dimasukkan kedalam labu takar 10 ml kemudian ditambahkan HCl 0,1 N sampai tanda batas. Larutan tersebut dipipet lagi sebanyak 4 ml kemudian ditambah 6 ml NaOH 0,2 N. Larutan dibaca

absorbansinya pada panjang gelombang 200 – 400 nm dengan menggunakan spektrofotometer UV sehingga diperoleh panjang gelombang maksimum.

**6.5 Penentuan Operating Time.** Larutan induk verapamil HCl dipipet 4 ml dimasukkan kedalam labu takar 10 ml kemudian ditambah HCl 0,1 N sampai tanda batas. Larutan tersebut pipet lagi sebanyak 4 ml kemudian ditambah 6 ml NaOH 0,2 N. Larutan tersebut kemudian dibaca panjang gelombang maksimumnya dari menit awal sampai menit tertentu sampai serapannya setabil.

**6.6 Pembuatan Kurva Baku.** Larutan induk verapamil HCl dipipet 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, dan 8 ml, kemudian dimasukkan dalam labu takar 10 ml dan ditambah HCl 0,1 N sampai tanda batas. Larutan tersebut dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum verapamil HCl. Data absorbansi dan kadar verapamil HCl yang diperoleh digunakan untuk membuat regresi linier sehingga diperoleh persamaan yang digunakan untuk menghitung kadar verapamil HCl dalam uji disolusi.

**6.7 penetapan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ).** Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) ditentukan dari hasil perhitungan persamaan kurva kalibrasi. LOD dan LOQ dapat ditentukan dengan persamaan

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b} \dots\dots\dots(6)$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{S_{x/y}}{b} \dots\dots\dots(7)$$

Keterangan :  
 $S_{x/y}$  = simpangan baku residual dari serapan  
 $b$  = *slope* persamaan regresi linear kurva kalibrasi

**6.8 Penentuan perolehan kembali (*recovery*).** Penentuan perolehan kembali dilakukan dengan metode *spiking*, bahan tambahan formula tablet floating verapamil HCl ditambah dengan tiga kadar verapamil HCl yang berbeda yaitu 144 mg, 180 mg, dan 198 mg dengan berat total 500 mg. Setiap seri konsentrasi dimasukkan dalam labu takar 100 ml dan ditambahkan dengan HCl 0,1N sampai 100 ml, kemudian disaring. Pipet 1 ml dimasukkan dalam labu takar 50 ml dan tambahkan HCl 0,1N sampai 50 ml. Larutan dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimum 278 nm. Kadar verapamil HCl (mg) ditentukan dengan persamaan kurva kalibrasi, serta dilakukan perhitungan terhadap perolehan kembali (*recovery*) (%), simpangan baku (SD), dan simpangan baku relatif (RSD).

**6.9 Uji Disolusi.** Uji disolusi menggunakan apparatus II USP model paddle menggunakan medium larutan HCl 0,1 N sebanyak 900 ml, dengan kecepatan pengadukan 50 rpm pada suhu  $\pm 37$  C. Tablet dimasukkan dalam sinker, dan pengujian dilakukan dalam waktu 6 jam. Sampel diambil pada menit ke 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360 sebanyak 10 ml. Sampel yang diambil selalu diganti dengan sampel yang baru agar volume media tetap. Sampel tersebut dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum.

## **E. Analisa Hasil**

### **1. Pendekatan Teoritis**

Data evaluasi massa tablet meliputi sifat alir, dan sudut diam serbuk. Data evaluasi sifat fisik tablet meliputi keseragaman ukuran, keseragaman bobot,

kekerasan dan kerapuhan tablet. Data evaluasi tablet *floating* meliputi kemampuan mengembang dan kemampuan mengapung; Data evaluasi kandungan tablet verapamil HCl meliputi pembuatan kurva kalibrasi verapamil HCl dan data uji disolusi kemudian dibandingkan antara literatur dengan hasil penelitian yang telah dilakukan.

## **2. Data uji disolusi**

Penentuan konstanta kecepatan disolusi ( $k$ ) sediaan lepas lambat dapat dibuat kurva hubungan antara waktu (menit) dengan jumlah obat yang terdisolusi (mg). Slope yang diperoleh dari hubungan ini merupakan nilai  $k$ (mg/menit). Kinetika pelepasan obat ditentukan dengan hubungan antara waktu dengan presentase obat yang terlarut (orde nol), akar waktu dengan presentase obat yang terlarut (Higuchi), waktu dengan  $\ln$  fraksi obat yang tidak larut (orde satu) dan log waktu dengan log presentase obat yang terlarut (Korsmeyer-Peppas).

## **3. Statistik**

Data dianalisis dengan Program “*Desain Expert 7.1.5*” model *factorial design* untuk melihat pengaruh variasi komponen *effervescent* pada masing-masing formula. Data diambil secara acak kemudian dimasukkan sebagai respon. Data diinterpretasikan berdasarkan hasil analisis.

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Uji Mutu Fisik Serbuk

Evaluasi mutu serbuk bertujuan untuk mengetahui kualitas serbuk. Kualitas serbuk akan berpengaruh terhadap mutu tablet. Evaluasi mutu serbuk yang dilakukan adalah uji sifat alir dan uji sudut diam. Hasil pemeriksaan mutu serbuk dapat dilihat pada tabel 5.

**Tabel 5. Hasil uji mutu fisik serbuk**

Formula	Waktu alir (detik)	Sudut diam
I	10,49±9,04	30,04±0,09
II	11,33±0,10	31,29±0,46
III	10,81±0,06	30,20±0,02
IV	11,93±0,13	31,83±0,25

Keterangan :

- Formula I : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)
- Formula II : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)
- Formula III : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 30 mg asam sitrat (aras tinggi)
- Formula IV : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 30 mg asam sitrat (aras rendah)

#### 1. Sifat alir

Waktu alir adalah waktu yang diperlukan serbuk atau granul untuk mengalir melalui corong. Sifat alir dipengaruhi oleh bentuk partikel dan ukuran partikel melalui gaya kohesi diantara partikel, bentuk partikel bulat dan berukuran cukup besar akan menunjukkan waktu alir yang lebih baik. Kecepatan alir yang baik adalah lebih dari 10 g/detik (Siregar & Wikarsa. 2010). Sifat alir serbuk berpengaruh terhadap keseragaman bobot tablet. Serbuk yang memiliki sifat alir yang baik akan mengisi ruang kompresi pada mesin pengempa tablet secara konstan sehingga bobot tablet akan seragam. Semakin singkat waktu yang dibutuhkan serbuk mengalir maka sifat alirnya semakin baik.

Hasil pengujian waktu alir menunjukkan bahwa serbuk tablet *floating* verapamil HCl formula I sampai dengan formula IV memiliki waktu alir lebih dari 10 detik. Hal ini menunjukkan sifat alir keempat formula tersebut kurang baik. Kekurangan sifat alir dapat ditutupi dengan memilih eksipien yang tepat. Konsentrasi asam sitrat yang semakin tinggi dalam formula akan memperlama waktu alir. Hal ini dibuktikan dengan waktu alir pada formula II dan formula IV yang memiliki waktu alir yang lebih tinggi dibandingkan dengan formula I dan formula III. Asam sitrat merupakan bahan yang bersifat higroskopis. Asam sitrat dapat menarik uap air dari udara sehingga serbuk menjadi lembab, sehingga akan terbentuk ikatan antar bahan yang akan mempersulit serbuk mengalir.

## **2. Sudut diam**

Sudut diam adalah sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel yang membentuk kerucut dengan bidang horizontal. Bila sudut diam lebih kecil atau sama dengan  $30^\circ$  biasanya menunjukkan bahwa bahan dapat mengalir bebas, bila sudutnya lebih besar atau sama dengan  $40^\circ$  biasanya daya mengalirnya kurang baik (Lachman *et al.* 1986). Sudut diam serbuk berkaitan pada baik atau tidaknya waktu alir dari serbuk tersebut. Serbuk dengan sifat alir yang baik ketika tertahan oleh bidang datar akan membentuk kerucut dengan bagian dasar melebar dan kemiringan tinggi, hal ini menunjukkan bahwa serbuk memiliki daya pengisian yang baik. Serbuk dengan sudut diam kurang dari  $30^\circ$  memiliki sifat alir yang baik, sedangkan serbuk dengan sudut diam lebih dari  $40^\circ$  memiliki sifat alir yang kurang baik (Mahendar *et al.* 2012). Penurunan kemampuan waktu alir akan meningkatkan sudut diam.

Hasil uji sudut diam menunjukkan bahwa serbuk memiliki sudut diam rata-rata kurang dari  $40^\circ$  yang menunjukkan bahwa serbuk memenuhi persyaratan. Hal tersebut dikarekan pektin yang digunakan sebagai matriks dalam tablet *floating* bentuk partikelnya yang hampir seperti kristal. Avicel sebagai bahan tambahan pengisi juga dapat digunakan untuk menurunkan waktu alir serbuk karena memiliki bentuk seperti kristal sehingga dapat memperbaiki sifat alir dari serbuk.

## B. Hasil Uji Mutu Fisik Tablet

Pengujian sifat fisik tablet memiliki tujuan untuk menjamin mutu fisik tablet yang dibuat sesuai dengan persyaratan yang ada. Pemeriksaan fisik tablet meliputi keseragaman kandungan, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan penetapan kadar. Hasil pemeriksaan mutu tablet dapat dilihat pada tabel 6.

**Tabel 6. Hasil uji mutu fisik tablet**

Parameter	Keseragaman kandungan (%)	Keseragaman bobot (mg)	Kekerasan (kg)	Kerapuhan (%)
Formula I	105,23±5,11	502,5±4,73	11,32±0,44	0,38±0,03
Formula II	102,89±5,67	506,8±4,62	11,73±0,20	0,40±0,03
Formula III	105,43±5,46	503,6±5,31	11,65±0,58	0,42±0,03
Formula IV	103,41±5,65	504,3±4,19	11,03±0,59	0,36±0,05

Keterangan :

Formula I : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)

Formula II : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)

Formula III : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 30 mg asam sitrat (aras tinggi)

Formula IV : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 30 mg asam sitrat (aras rendah)

### 1. Keseragaman kandungan

Uji keseragaman kandungan bertujuan untuk mengetahui kandungan zat aktif dalam suatu tablet dikarenakan tablet yang kuat secara fisik belum tentu dapat memberikan efek yang diharapkan. Jumlah obat dalam tablet harus dipantau pada setiap tablet atau *batch* tujuannya mengevaluasi kemampuan terapi tablet.



(Lachman *et al.* 1986). Penetapan keseragaman kandungan dilakukan dengan mengambil sebanyak 10 tablet dan ditentukan zat aktifnya, jika tidak dinyatakan lain kadar zat aktif tidak kurang dari 85% dan tidak lebih dari 115% dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 6% (Anonim 1995). Kandungan zat aktif dalam tablet sebesar 50 mg atau kurang, dan bobot zat aktif lebih kecil dari 50% bobot sediaan, perlu dilakukan uji keseragaman kandungan (Anonim 2015).

Hasil uji keseragaman kandungan terhadap tablet *floating* verapamil HCl yaitu antara 102,89%-105,43% (antara 85%-115%) dan simpangan baku 5,11%-5,67% (kurang dari 6%), sehingga tablet *floating* verapamil HCl memenuhi persyaratan keseragaman kandungan. Pencampuran bahan yang homogen berpengaruh pada keseragaman kandungan zat aktif pada tiap tablet.

## **2. Keseragaman bobot**

Keseragaman bobot ditentukan berdasarkan pada besar dan kecilnya penyimpangan bobot tablet yang dihasilkan dibandingkan terhadap rata-rata tablet (Anonim 1979). Uji keseragaman bobot bertujuan untuk menjamin kualitas tablet dan menjamin kandungan zat aktif dari masing-masing tablet. Keseragaman bobot dipengaruhi oleh kemampuan serbuk untuk mengisi *punch* pada mesin pengempa tablet. Tablet harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan dengan cara menimbang dua puluh tablet lalu hitung bobot rata-ratanya tiap tablet, jika ditimbang satu persatu tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari lebih dari harga yang ditetapkan kolom B (Anonim 1979).

Hasil uji keseragaman bobot tablet *floating* verapamil HCl menunjukkan bahwa keempat formula memiliki bobot yang seragam. Hal ini ditunjukkan

dengan tidak adanya satu pun tablet yang menyimpang lebih dari perhitungan rentang keseragaman bobot. Sifat alir bahan yang baik berpengaruh pada keseragaman bobot tablet karena pengisian serbuk bahan ke dalam *punch* pada mesin pengempa tablet terjadi secara konstan sehingga diperoleh tablet dengan bobot yang seragam.

### **3. Kekerasan**

Kekerasan adalah parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan, kikisan dan terjadi keretakan tablet selama pembungkusan, pengangkutan dan pemakaian. Faktor-faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan pada saat pentabletan, sifat bahan yang dikempa serta jumlah serta jenis bahan obat yang ditambahkan saat pentabletan akan meningkatkan kekerasan tablet (Ansel 1985).

Kekerasan tablet lepas lambat biasanya dibuat lebih keras agar dapat melepaskan obatnya secara perlahan. Kekerasan tablet lepas lambat yang baik adalah 7-14 kg. Kekerasan akan berpengaruh terhadap waktu hancur dan kecepatan disolusi zat aktif dari sediaan (Voigt 1984). Hasil uji kekerasan tablet menunjukkan kekerasan tablet *floating* verapamil HCl masing-masing formula tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) sehingga kekerasan tablet dapat dikatakan seragam.

### **4. Kerapuhan**

Kerapuhan adalah parameter lain dari ketahanan tablet dalam melawan pengikisan dan guncangan, besaran yang dipakai adalah persen bobot yang hilang selama pengujian dengan alat *friabilator*. Kerapuhan di atas 1% menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (Lachman *et al.* 1986). Hasil uji

kerapuhan dapat dilihat pada table 6, tablet *floating* verapamil HCl memenuhi persyaratan kerapuhan yaitu kurang dari 1%. Faktor kekerasan tablet berpengaruh pada persentase kerapuhan tablet. Tablet dengan kekerasan tinggi akan memiliki tingkat kerapuhan yang kecil, dan sebaliknya apabila tablet memiliki tingkat kekerasan yang kecil maka tingkat kerapuhan tinggi. Tablet dengan tingkat kerapuhan yang tinggi tidak diperbolehkan karena ada kemungkinan komponen matriks yang hilang sehingga dikhawatirkan terjadi *initial burst*. Kerapuhan yang tinggi juga memungkinkan komponen zat aktif yang hilang sebelum dikonsumsi, mengakibatkan efek terapi obat tidak tercapai.

### C. Hasil Uji *Floating*

*Floating lag time* adalah waktu yang dibutuhkan tablet dimulai dari waktu pertama tablet kontak dengan medium hingga tablet mengapung secara konstan. Tablet yang baik adalah tablet yang memiliki *floating lag time* lebih kecil karena dapat terhindar dari proses pengosongan lambung. *Floatingtime* adalah lamanya tablet dapat mengapung. Hasil uji *floating lag time* tablet *floating* verapamil HCl dapat dilihat pada tabel 7.

**Tabel 7. Hasil uji *floating lag time* dan *floatingtime***

Formula	<i>Floatinglag time</i> (detik)	<i>Floatingtime</i> (jam)	Diameter sediaan (cm)		<i>Swelling</i>
			Sebelum	Sesudah	
I	20,86 ± 0,32	8,00 ± 1,73	1,32	1,69	152,251 ± 18,021
II	17,67 ± 2,67	22,42 ± 2,74	1,32	1,62	170,932 ± 14,913
III	25,56 ± 0,60	14,83 ± 9,25	1,32	1,64	189,828 ± 11,541
IV	28,49 ± 4,45	24,00 ± 0,00	1,32	1,57	146,057 ± 17,032

Keterangan :

Formula I : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)

Formula II : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)

Formula III : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 30 mg asam sitrat (aras tinggi)

Formula IV : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 30 mg asam sitrat (aras rendah)

### 1. Uji *floating lag time* dan *floating time*

Mekanisme *floating* yang diharapkan pada penelitian ini yaitu ketika tablet *floating* verapamil HCl terjadi kontak dengan dengan medium maka komponen *effervescent* (natrium bikarbonat dan asam sitrat) akan menghasilkan gas CO<sub>2</sub>. Gas CO<sub>2</sub> yang terbentuk akan terperangkap di dalam matriks yang akan meningkatkan daya apung tablet.

Hasil pemeriksaan *floating lag time* tablet *floating* verapamil HCl dengan pendekatan secara *factorial design* diperoleh persamaan sebagai berikut.

$$Y = 20,99 - 2,56A + 1,36B - 0,97AB \dots\dots\dots(8)$$

Keterangan :

Y = *floating lag time* (detik)

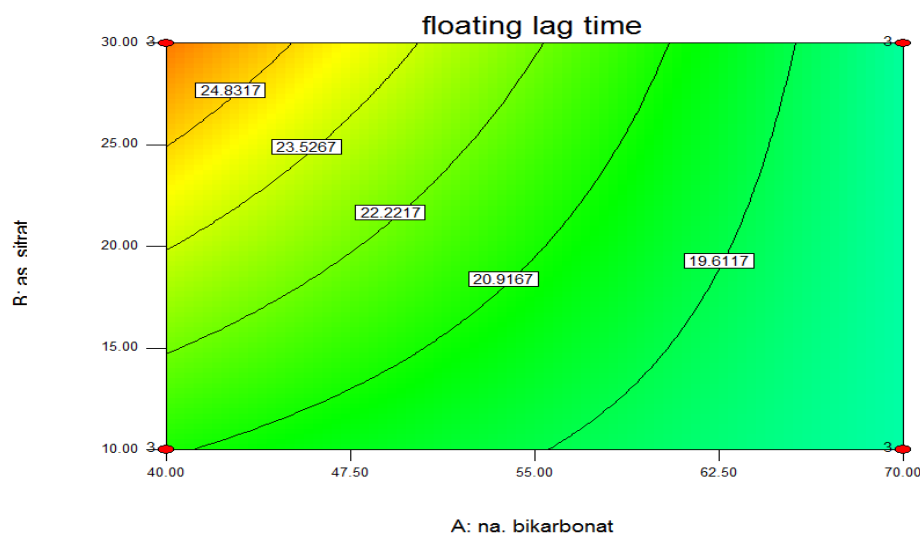
A = Natrium bikarbonat (aras)

B = asam sitrat (aras)

Persamaan 8 menunjukkan pengaruh masing-masing faktor terhadap *floatinglag time*. Hasil persamaan menyatakan bahwa peningkatan faktor asam sitrat (1,36) memiliki pengaruh dalam meningkatkan *floatinglag time*. Natrium bikarbonat ( 2,56) memiliki pengaruh lebih besar dalam menurunkan *floating lag time* dibandingkan interaksi dua komponen (-0,97). Hasil uji *floating lag time* pada tabel 7 menunjukkan bahwa semua formula memiliki *floating lag time* kurang dari 1 menit. Asam sitrat memiliki kompaktibilitas lebih baik daripada natrium bikarbonat. Tablet yang memiliki kompaktibilitas tinggi kerapatannya lebih tinggi maka air lebih susah terpenetrasi masuk ke dalam tablet sehingga reaksi asam basa lebih lama menghasilkan gas CO<sub>2</sub>. Natrium bikarbonat sebagai sumber gas CO<sub>2</sub> yang akan mempercepat *floating lag time*. Interaksi antara asam

sitrat dan natrium bikarbonat dapat mempercepat proses pembentukan gas  $\text{CO}_2$  sehingga menurunkan *floating lag time*.

*Contour plot floating lag time* tablet *floating* verapamil HCl menunjukkan skema perubahan warna. Warna merah pada *contour plot* menunjukkan peningkatan *floating lag time* sedangkan warna hijau biru menunjukkan penurunan *floating lag time*. Faktor asam sitrat aras tinggi menunjukkan peningkatan *floating lag time*, sedangkan faktor natrium bikarbonat aras tinggi menunjukkan *floating lag time* lebih cepat. *Floating lag time* paling cepat didapatkan pada interaksi kedua faktor dengan faktor natrium bikarbonat aras rendah dan faktor asam sitrat aras tinggi. Komponen natrium bikarbonat akan membentuk gas  $\text{CO}_2$  apabila bereaksi dengan medium disolusi, sedangkan asam sitrat sifatnya adalah mempercepat reaksi *effervescent* yang akan mempercepat waktu mengapung. *Contour plot* persamaan *floating lag time* dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. *Contour plot floating lag time* tablet *floating* verapamil HCl

Hasil uji ANOVA model persamaan *floating lag time* dengan 2 faktor menunjukkan model yang signifikan ( $p < 0,05$ ), dengan faktor asam sitrat menunjukkan pengaruh bermakna ( $p < 0,05$ ) sedangkan faktor natrium bikarbonat dan interaksi dari kedua faktor tersebut tidak memberikan pengaruh yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Nilai koefisien determinasi dari persamaan *floating lag time* sebesar 0,7068, menunjukkan besarnya pengaruh bahwa respon *floating lag time* 70,68% dipengaruhi oleh faktor komponen *effervescent*. Nilai *Adjusted R<sup>2</sup>* (0,5969) merupakan nilai yang menunjukkan besarnya pengaruh yang signifikan oleh kedua faktor terhadap respon *floating lag time* sebesar 59,69% sedangkan *Predicted R<sup>2</sup>* (0,3403) merupakan nilai yang menunjukkan besarnya pengaruh yang diperkirakan oleh kedua faktor terhadap respon *floating lag time* sebesar 34,03%. Selisih antara *Adjusted R<sup>2</sup>* dan *Predicted R<sup>2</sup>* tidak boleh lebih dari 20%. *Adequated Precision* (5,440) adalah kemampuan ketelitian model yang digunakan yaitu harus lebih dari 4.

Tablet *floating* verapamil HCl memiliki *floating time* selama hampir 24 jam. Komponen *effervescent* berpengaruh pada lama atau tidaknya tablet mengapung dalam medium. Gas CO<sub>2</sub> yang dihasilkan oleh komponen *effervescent* akan terperangkap dalam matriks yang mengembang dan menyebabkan tablet mengapung. Hasil pemeriksaan *floating time* tablet *floating* verapamil HCl dengan pendekatan secara *factorial design* diperoleh persamaan sebagai berikut.

$$Y = 18,75 + 5,90A + 2,10B - 1,31AB \dots\dots\dots(9)$$

Keterangan :

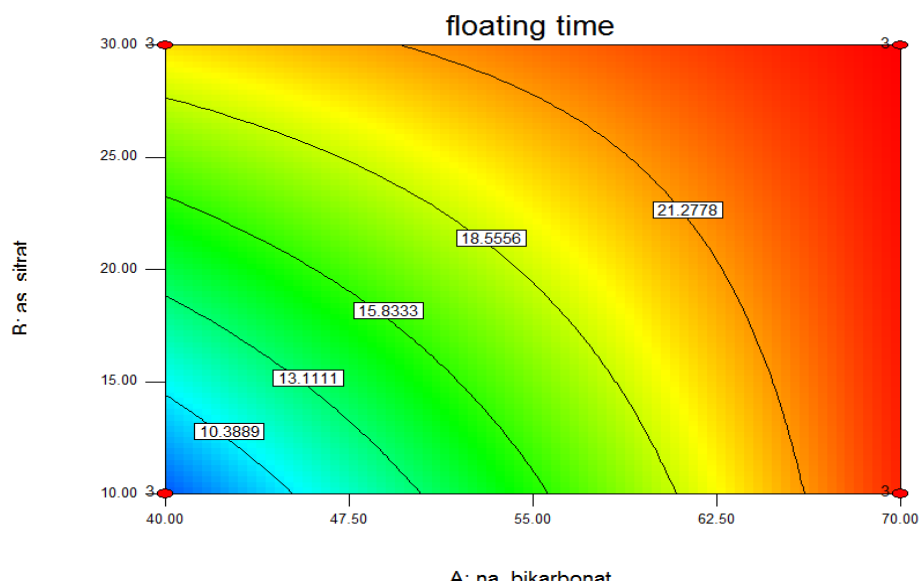
Y = *floating time* (jam)

A = Natrium bikarbonat (aras)

B = asam sitrat (aras)

Persamaan 9 menunjukkan pengaruh masing-masing faktor terhadap *floating time*. Hasil persamaan menyatakan bahwa peningkatan natrium bikarbonat (5,90) memiliki pengaruh lebih besar dalam meningkatkan *floating time* dibandingkan dengan asam sitrat (2,10), sedangkan interaksi dua komponen (-1,31) akan menurunkan *floating time* tablet *floating* verapamil HCl. Faktor natrium bikarbonat dan faktor asam sitrat akan menghasilkan gas CO<sub>2</sub> yang terperangkap dalam matriks. Interaksi antara natrium bikarbonat dan asam sitrat menghasilkan gas CO<sub>2</sub> lebih cepat daripada hanya masing-masing faktor. Gas CO<sub>2</sub> yang terbentuk terlalu cepat sebelum matriks mengembang sempurna akan cepat hilang karena matriks belum mampu terperangkap gas sehingga menurunkan *floating time*.

Hasil uji ANOVA model persamaan *floating time* dengan 2 faktor menunjukkan model yang signifikan ( $p < 0,05$ ). Faktor natrium bikarbonat, asam sitrat dan interaksi kedua faktor memberi pengaruh yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Nilai koefisien determinasi dari persamaan *floating time* sebesar 0,9132, sehingga *floating time* 91,32% dipengaruhi oleh faktor komponen *effervescent* serta didapatkan nilai *Adj. R<sup>2</sup>* 0,8806 ; *Pred. R<sup>2</sup>* 0,8047 ; *Adeq Precision* 11,392. *Contour plot* persamaan *floating time* dapat dilihat pada Gambar 7.



**Gambar 7. Contour plot floating time tablet floating verapamil HCl**

*Contour plot floating time tablet floating verapamil HCl* menunjukkan skema perubahan warna. Warna merah pada *contour plot* menunjukkan peningkatan *floating time* sedangkan warna hijau biru menunjukkan penurunan *floating time*. Faktor natrium bikarbonat dan asam sitrat pada semua aras tinggi menunjukkan peningkatan *floating time*, sedangkan faktor asam sitrat aras rendah menunjukkan *floating time* lebih cepat. *Floating time* paling lama didapatkan pada interaksi kedua faktor dengan faktor natrium bikarbonat aras tinggi dan faktor asam sitrat aras tinggi. Natrium bikarbonat dan asam sitrat yang membentuk gas akan terperangkap oleh matriks, sehingga pada aras tinggi kedua faktor tersebut akan menghasilkan gelembung yang lebih banyak dan dapat meningkatkan *floating time*.

## 2. Uji swelling

Tablet *floating* verapamil HCl dirancang dengan konsep tertahan lama di lambung sehingga pada saat terjadi pengosongan lambung, sediaan tidak terbawa bersama gerakan lambung menuju pilorus. Sediaan membutuhkan matriks yang



mampu mengembang saat kontak dengan cairan lambung (*swelling*), kemudian selanjutnya akan tererosi menjadi ukuran yang lebih kecil. Matriks tablet yang sudah mengembang maka volumenya akan lebih besar jika dibandingkan dengan sebelum bereaksi dengan medium sehingga ukuran sediaan lebih besar dari diameter pilorus yang menyebabkan tablet dapat tertahan lama berada di lambung. Tablet dibuat dengan panjang diameter 1,32 cm, lalu dilakukan uji *swelling* selama 6 jam. Hasil pengukuran diameter tablet *floating* verapamil HCl setelah dilakukan uji *swelling* didapatkan panjang diameter sediaan 1,60 cm sehingga dapat dikatakan sediaan tersebut tidak terbawa menuju pilorus karena diameter pilorus hanya berkisar antara 10 mm - 13 mm ( Nanda2015).

Proses *swelling* tablet *floating* verapamil HCl dipengaruhi oleh interaksi antara medium disolusi dengan komponen *effervescent*. Medium disolusi selain berinteraksi dengan komponen *effervescent* juga bereaksi dengan matriks (HPMC K15M dan pektin), sehingga matriks akan membentuk suatu lapisan gel yang melingkupi permukaan tablet serta gas CO<sub>2</sub> yang terbentuk oleh interaksi antara medium disolusi dengan komponen *effervescent* mengakibatkan tablet mengembang (*swelling*).

Proses *swelling* akan mempengaruhi proses pelepasan obat dari sediaan. Formula dengan konsentrasi komponen *effervescent* lebih besar akan menghasilkan gas CO<sub>2</sub> yang lebih banyak, semakin banyak gas CO<sub>2</sub> yang terbentuk maka tablet akan mengembang lebih besar. Proses mengembangnya matriks akan membentuk kanal/pori pada matriks. Pori pada matriks memungkinkan air untuk berdifusi masuk ke dalam tablet, apabila pori pada

matriks semakin banyak maka mengakibatkan difusi air yang lebih besar ke dalam tablet. Air yang berdifusi mengakibatkan tekanan di dalam tablet lebih besar daripada di luar tablet yang memungkinkan obat terlepas dari sediaan lebih banyak.

Hasil pemeriksaan *swelling* tablet *floating* verapamil HCl dengan pendekatan secara *factorial design* diperoleh persamaan sebagai berikut.

$$Y = 18,75 + 4,92A + 3,25B - 2,92AB \dots\dots\dots(10)$$

Keterangan :

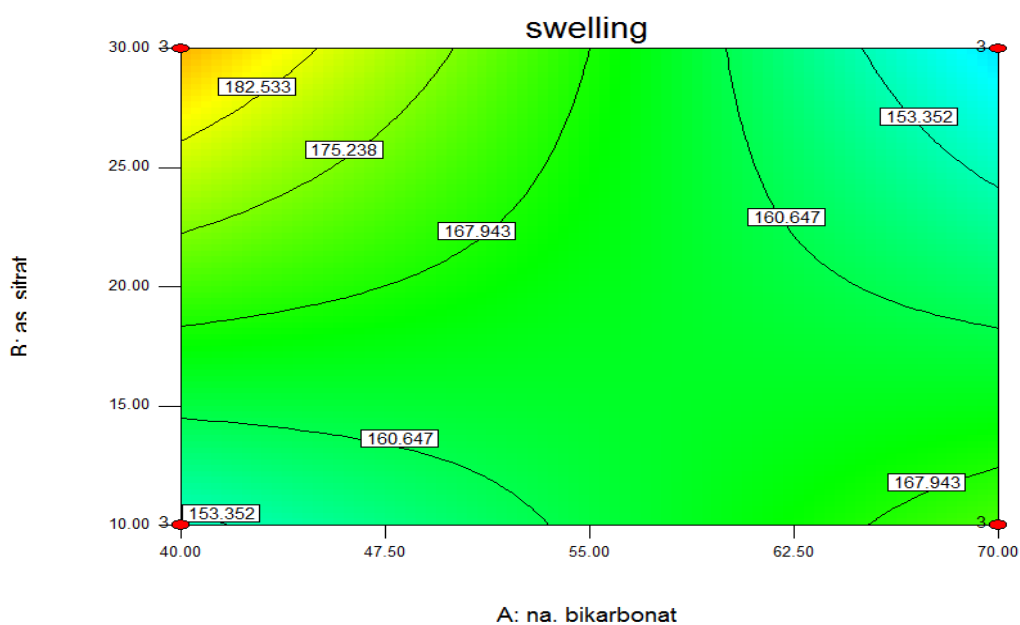
Y = *swelling* (%)

A = Natrium bikarbonat (aras)

B = asam sitrat (aras)

Persamaan 10 menunjukkan pengaruh masing-masing faktor terhadap *swelling*. Hasil persamaan menyatakan bahwa peningkatan natrium bikarbonat (4,92) memiliki pengaruh lebih besar dalam meningkatkan *swelling* dibandingkan dengan asam sitrat (3,25), sedangkan interaksi dua komponen sedangkan interaksi dua komponen (-2,92) akan menurunkan kemampuan mengapung tablet *swelling* tablet *floating* verapamil HCl. Faktor natrium bikarbonat dan asam sitrat yang menghasilkan gas akan membentuk pori-pori sebagai jalan masuknya air. Natrium bikarbonat lebih banyak menghasilkan gas daripada asam sitrat sehingga pori-porinya lebih besar dan air lebih banyak terpenetrasi serta kontak dengan matriks sehingga matriks dapat mengembang membentuk gel. Interaksi kedua faktor tersebut menghasilkan gas lebih cepat dibandingkan masing-masing faktor dan gas yang dihasilkan lebih besar. Tekanan gas yang tinggi menyebabkan matriks cepat terkikis maka semakin lama ukuran tablet makin mengecil. Hasil

Hasil uji ANOVA model persamaan *swelling* dengan 2 faktor menunjukkan model yang signifikan ( $p < 0,05$ ), dengan faktor natrium bikarbonat dan asam sitrat tidak menunjukkan pengaruh bermakna ( $p > 0,05$ ), sedangkan faktor interaksi dari kedua faktor tersebut memberikan pengaruh yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Nilai koefisien determinasi dari persamaan *swelling* sebesar 0,6445 sehingga *swelling* 64,45% dipengaruhi oleh faktor komponen *effervescent* serta didapatkan nilai  $Adj. R^2$  0,5111 ;  $Pred. R^2$  0,2000 ;  $Adeq Precision$  4,867. *Contour plot* persamaan *swelling* dapat dilihat pada Gambar 8.



**Gambar 8. Contour plot swelling tablet floating verapamil HCl**

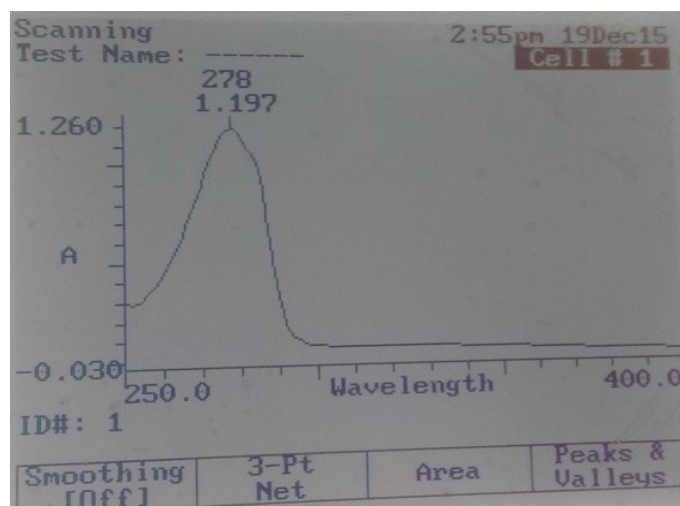
*Contour plot swelling* tablet floating verapamil HCl menunjukkan skema perubahan warna. Warna merah pada *contour plot* menunjukkan peningkatan *swelling* sedangkan warna hijau biru menunjukkan penurunan *swelling*. Faktor asam sitrat aras tinggi menunjukkan peningkatan *swelling*, sedangkan faktor asam sitrat aras rendah menunjukkan *swelling* mengalami penurunan. *Swelling* paling besar didapatkan pada interaksi kedua faktor dengan faktor natrium bikarbonat

aras rendah dan faktor asam sitrat aras tinggi. Semakin banyak gas CO<sub>2</sub> yang terbentuk maka akan meningkat daya mengembang tablet.

#### D. Pembuatan Kurva Kalibrasi

##### 1. Panjang gelombang maksimum

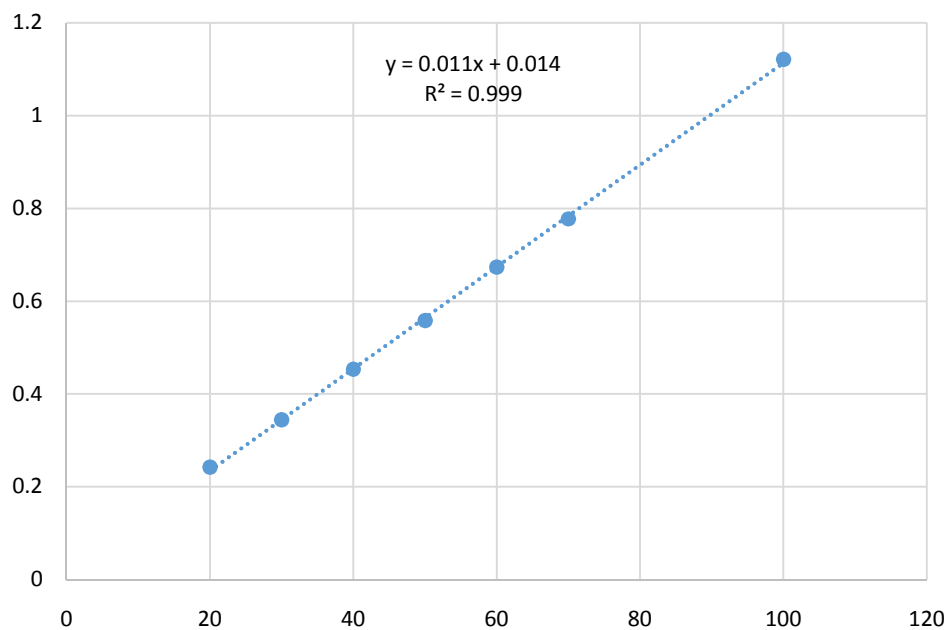
Panjang gelombang maksimum verapamil HCl ditentukan dengan cara *scanning* larutan verapamil HCl konsentrasi 100 µg/ml dengan panjang gelombang 250-400 nm. Panjang gelombang maksimum larutan verapamil HCl sama dengan teori sebesar 278 nm dengan serapan 1,197.



Gambar 9. Hasil pemeriksaan panjang gelombang maksimum verapamil HCl

##### 2. Kurva kalibrasi

Kurva kalibrasi verapamil HCl dibuat dalam larutan HCl 0,1 N dengan seri konsentrasi sebesar 20-100 µg/ml dan direplikasi pembacaan sebanyak tiga kali. Hasil dari serapan yang diperoleh kemudian dibuat plot antara seri konsentrasi (µg/ml) dan serapan. Grafik plot antara konsentrasi dan serapan verapamil HCl dapat dilihat pada Gambar 10.



44

**Gambar 10. Grafik hubungan antara konsentrasi verapamil HCl dengan absorbansi**

Persamaan regresi linier yang dihasilkan dari hubungan antara konsentrasi terhadap nilai serapan yaitu  $y=0,144 + 0,011x$  dengan  $y$  merupakan serapan dan  $x$  adalah konsentrasi. Nilai koefisien dari persamaan ini adalah 0,9996.

Nilai koefisien korelasi negatif sempurna menggambarkan percobaan terletak pada satu garis lurus yang kemiringannya negatif, sedangkan korelasi positif sempurna menggambarkan semua titik percobaan terletak pada satu garis lurus yang kemiringannya positif (Gandjar & Rohman 2012).

### **E. Validasi**

Validasi metode analisis adalah suatu tahapan untuk menjelaskan bahwa metode analisis bersifat akurat, spesifik, reproduibel, dan tahan pada kisaran yang akan dianalisis. Validasi metode analisis dengan penentuan batas deteksi (LOD), batas kuantifikasi (LOQ), rentang (*range*), perolehan kembali (*recovery*) dan simpangan baku relatif (*RSD*) (Gandjar & Rohman 2012).

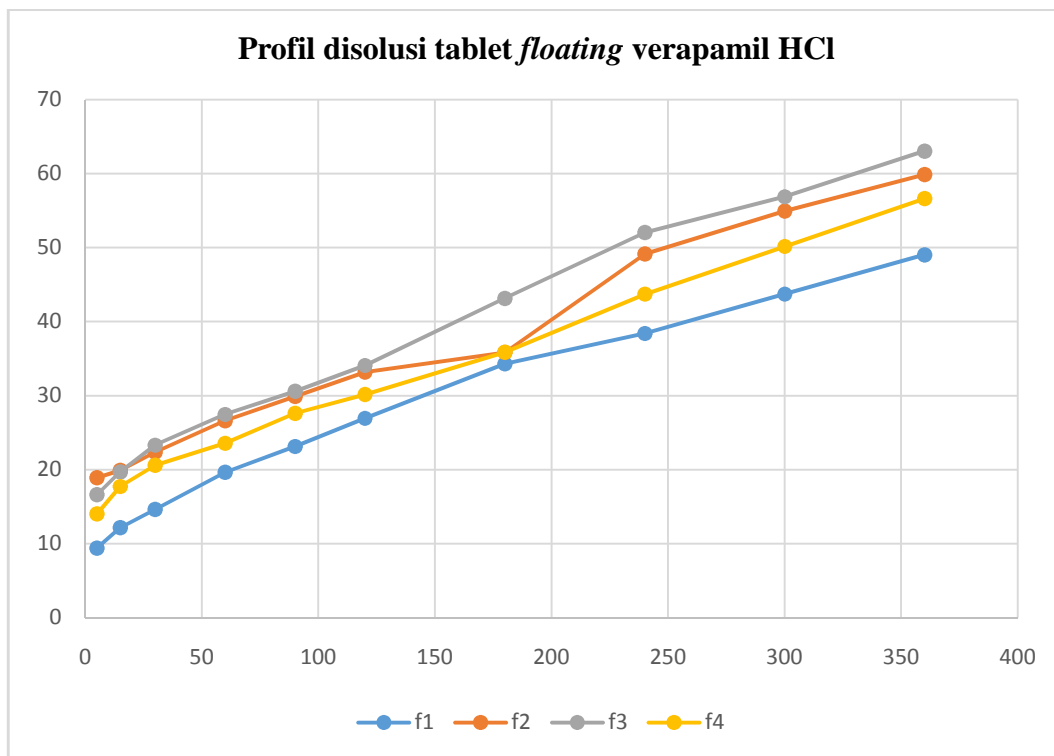
**Tabel 8. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi verapamil HCl**

Parameter	Hasil
Koefisien determinasi ( $R^2$ )	0,9996
Batas deteksi (LOD)	1,903
Batas kuantifikasi (LOQ)	5,766
Perolehan kembali ( <i>recovery</i> )	99,33±2,95%
Simpangan baku relative (RSD)	2,97

Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) menggunakan metode perhitungan dari residual serapan, batas kuantifikasi adalah batas kuantitatif yang masih menunjukkan hubungan yang linear antara konsentrasi dan serapan. Penentuan perolehan kembali (*recovery*) dilakukan dengan mencampur semua bahan yang digunakan dengan verapamil HCl dengan 3 kali replikasi dan 3 kali pembacaan. Hasil perolehan kembali adalah 99,33% ± 2,95 menunjukkan akurasi yang tinggi. Simpangan baku relatif diperoleh hasil 2,97 %, menunjukkan metode yang digunakan memiliki presisi yang tinggi yaitu kurang dari 5% (Gandjar & Rohman 2012).

#### F. Disolusi

Disolusi atau pelarutan didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat dalam medium tertentu (Sinko 2011). Uji disolusi bertujuan untuk menjamin pelepasan obat dan ketersediaan hayatinya sehingga uji disolusi penting untuk dilakukan. Profil disolusi tablet *floating* verapamil HCl digambarkan dengan grafik antara waktu terhadap jumlah obat yang terdisolusi (%) yang menggambarkan profil pelepasan obat secara *in vitro*. Profil pelepasan tablet *floating* verapamil HCl dapat dilihat pada gambar 11.



**Gambar 11. Profil disolusi tablet *floating* verapamil HCl**

Keterangan :

- Formula I : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)  
 Formula II : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)  
 Formula III : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 30 mg asam sitrat (aras tinggi)  
 Formula IV : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 30 mg asam sitrat (aras rendah)

Gambar 11 menunjukkan profil disolusi dengan pola pelepasan yang hampir sama. Formula dengan faktor natrium bikarbonat aras rendah dan asam sitrat aras tinggi menunjukkan pelepasan yang lebih tinggi dibandingkan formula dengan faktor komponen *effervescent* semua aras tinggi. Komponen *effervescent* berperan sebagai *gas generating agent* yang apabila bereaksi dengan air akan menghasilkan gas  $\text{CO}_2$  yang dapat memberikan daya dorong ke atas sehingga dapat mempercepat terjadi *floating*. Gas-gas tersebut akan membentuk kanal/pori pada matriks. Pori pada matriks memungkinkan air untuk berdifusi masuk ke dalam tablet, apabila pori pada matriks semakin banyak maka mengakibatkan difusi air yang lebih besar ke dalam tablet.

**Tabel 9. Jumlah obat terdisolusi pada tablet *floating* verapamil HCl**

Waktu (menit)	Jumlah obat terdisolusi (%)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
5	9.398	18.922	16.602	14.021
15	12.173	19.929	19.695	17.733
30	14.639	22.364	23.302	20.614
60	19.643	26.626	27.444	23.570
90	23.139	29.894	30.590	27.606
120	26.943	33.195	34.068	30.154
180	34.295	35.838	43.145	35.882
240	38.403	49.131	52.038	43.722
300	43.724	54.934	56.871	50.170
360	49.032	59.854	63.049	56.642

Keterangan :

- Formula I : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)  
 Formula II : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)  
 Formula III : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 30 mg asam sitrat (aras tinggi)  
 Formula IV : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 30 mg asam sitrat (aras rendah)

Perbandingan profil disolusi formula tablet *floating* verapamil HCl dapat dilihat dari jumlah obat yang dilepaskan ( $Q$ ) dan nilai dissolution efficiency (DE). DE menunjukkan prosentase jumlah obat yang terdisolusi selama waktu tertentu dibandingkan dengan jumlah zat aktif.  $DE_{360}$  merupakan perbandingan antara AUC (*area under curva*) dengan luas total prosentase dari jumlah obat total yang terdisolusi sampai menit ke 360. Jumlah obat yang dilepaskan semakin besar maka nilai  $DE_{360}$  juga akan semakin besar. Hasil perhitungan  $DE_{360}$  dan  $Q_{60}$  dapat dilihat pada tabel 10.

**Tabel 10. Hasil perhitungan  $DE_{360}$  dan  $Q_{60}$  tablet *floating* verapamil HCl**

Formula	$DE_{360}$	$Q_{60}$
I	31,96	19.643
II	39,65	26.626
III	43,82	27.444
IV	36,58	23.570

Keterangan :

- Formula I : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)  
 Formula II : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)  
 Formula III : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 30 mg asam sitrat (aras tinggi)  
 Formula IV : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 30 mg asam sitrat (aras rendah)



Penggunaan metode  $DE_{360}$  untuk mengungkapkan hasil disolusi karena  $DE_{360}$  dapat mewakili profil disolusi dari semua titik secara keseluruhan pada profil disolusi (Fudholi 2013). Hasil pemeriksaan  $DE_{360}$  tablet *floating* verapamil HCl dengan pendekatan secara *factorial design* diperoleh persamaan sebagai berikut.

$$Y = 30,81 - 1,93A - 0,21B - 0,99AB \dots\dots\dots(11)$$

Keterangan :

Y =  $DE_{360}$  (%)

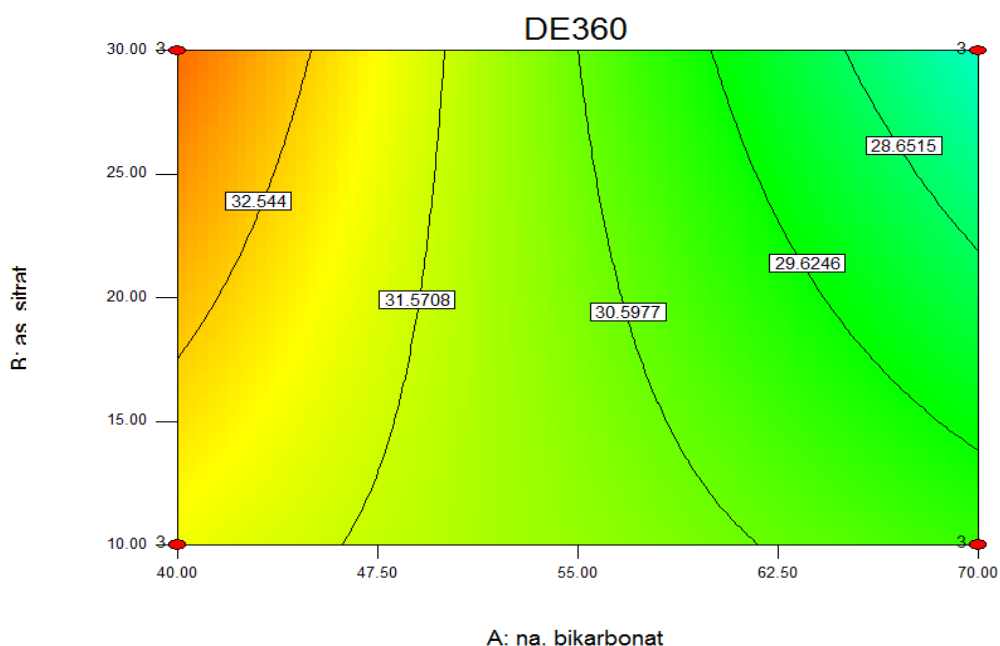
A = Natrium bikarbonat (aras)

B = asam sitrat (aras)

Persamaan 11 menunjukkan pengaruh masing-masing faktor serta interaksi keduanya terhadap  $DE_{360}$ . Hasil persamaan menyatakan bahwa faktor natrium bikarbonat (-1,93) memberikan pengaruh paling besar dalam menurunkan nilai  $DE_{360}$  dibandingkan asam sitrat (-0,21) dan interaksi kedua faktor memberi (-0,99). Proses pembentukan gas  $CO_2$  yang terbentuk lebih cepat daripada proses mengembangnya matrik mengakibatkan gas terlepas dari tablet dan tidak dapat terperangkap dan ketika matrik sudah mengembang sempurna hanya sedikit gas yang terperangkap. Pori-pori yang terbentuk menjadi lebih kecil karena terhambat oleh matrik dan pelepasan obat menjadi terkendali sehingga dapat menurunkan nilai  $DE_{360}$ .

Hasil uji ANOVA model persamaan  $DE_{360}$  dengan 2 faktor menunjukkan model yang signifikan ( $p < 0,05$ ), dengan faktor natrium bikarbonat menunjukkan pengaruh bermakna ( $p < 0,05$ ) sedangkan faktor asam sitrat dan interaksi dari kedua faktor tersebut tidak memberikan pengaruh yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Nilai koefisien determinasi dari persamaan  $DE_{360}$  sebesar 0,7016 sehingga  $DE_{360}$

70,16% dipengaruhi oleh faktor komponen *effervescent* serta didapatkan nilai *Adj. R*<sup>2</sup> 0,5898 ; *Pred. R*<sup>2</sup> 0,3287 ; *Adeq Precision* 5,813. *Contour plot* persamaan  $DE_{360}$  dapat dilihat pada Gambar 12.



**Gambar 12. Contour plot  $DE_{360}$  tablet floating verapamil HCl**

*Contour plot*  $DE_{360}$  tablet floating verapamil HCl menunjukkan skema perubahan warna. Warna merah pada *contour plot* menunjukkan peningkatan nilai  $DE_{360}$  sedangkan warna hijau biru menunjukkan penurunan nilai  $DE_{360}$ . Faktor asam sitrat aras tinggi menunjukkan peningkatan nilai  $DE_{360}$ , sedangkan faktor natrium bikarbonat aras tinggi menunjukkan nilai  $DE_{360}$  lebih kecil. Nilai  $DE_{360}$  paling tinggi ditunjukkan pada kedua faktor dengan faktor natrium bikarbonat aras rendah dan faktor asam sitrat aras tinggi.

Hasil uji disolusi mendapatkan profil disolusi sesuai dengan gambar 11. Formula 4 dengan komponen *effervescent* semua aras tinggi menunjukkan pelepasan obat yang lebih kecil dibandingkan dengan formula 3 dan juga formula

2, hal ini dikarenakan pada formula 4 jumlah avicel sebagai bahan pengisi lebih kecil dibandingkan dengan formula 3. Sifat avicel yang mudah menyerap air menyebabkan terbentuknya pori sehingga akan lebih banyak menyerap air (Baumgartner et al. 2000). Pori yang terbentuk memungkinkan difusi air ke dalam tablet menjadi lebih cepat, formula 4 dengan konsentrasi avicel yang kecil mengakibatkan jumlah air dan asam yang digunakan untuk mempercepat reaksi *effervescent* tidak mencukupi untuk bereaksi dengan jumlah basa yang tersedia menyebabkan pelepasan obat yang lebih lama.

$Q_{60}$  merupakan jumlah obat yang terlepas pada menit ke 60.  $Q_{60}$  berfungsi menentukan jumlah obat yang terdisolusi di menit awal disolusi dan juga dapat menentukan apakah obat mengalami *initial burst* atau tidak. *Initial burst release* merupakan pelepasan ledakan diawal saat sediaan mulai kontak dengan medium.  $Q_{60}$  merupakan parameter jumlah obat yang terlepas selama 60 menit. Formula I dan IV menunjukkan nilai  $Q_{60}$  yang memenuhi persyaratan di USP yaitu kurang dari 25%. Hasil pemeriksaan  $Q_{60}$  tablet *floating* verapamil HCl dengan pendekatan secara *factorial design* diperoleh persamaan sebagai berikut.

$$Y = 24,47 + 0,63A + 1,33B - 2,86AB \dots\dots\dots(12)$$

Keterangan :

Y =  $Q_{60}$  (%)

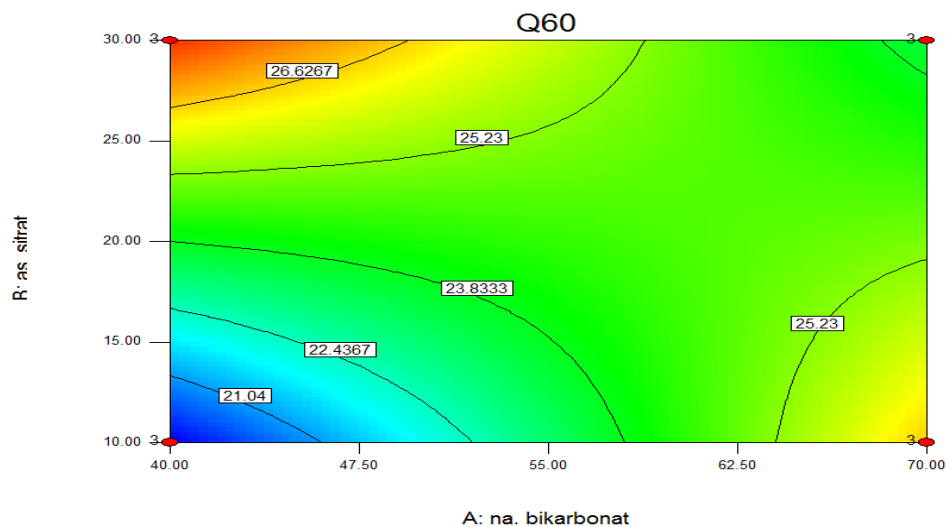
A = Natrium bikarbonat (aras)

B = asam sitrat (aras)

Persamaan 12 menunjukkan pengaruh masing-masing faktor terhadap  $Q_{60}$ . Hasil persamaan menyatakan bahwa faktor asam sitrat (1,33) memiliki pengaruh dalam lebih besar dalam meningkatkan nilai  $Q_{60}$  dibandingkan faktor natrium

bikarbonat (0,63), sedangkan faktor interaksi dua komponen (-2,86) memiliki pengaruh dalam menurunkan nilai  $Q_{60}$ . Kompaktibilitas tablet berpengaruh terhadap pelepasan obat. Interaksi antara faktor asam sitrat dan natrium bikarbonat dapat menurunkan kompaktibilitas tablet. Kompaktibilitas yang rendah menyebabkan reaksi asam basa terjadi lebih cepat, maka gas  $CO_2$  lebih cepat terbentuk dan medium lebih cepat terpenetrasi masuk tablet melalui pori-pori sehingga matrik lebih cepat kontak dengan medium dan mengembang. Matrik yang membentuk lapisan gel akan menghalang terlepasnya obat.

Hasil uji ANOVA model persamaan  $Q_{60}$  dengan 2 faktor menunjukkan model yang signifikan ( $p < 0,05$ ), dengan faktor natrium bikarbonat tidak menunjukkan pengaruh bermakna ( $p > 0,05$ ) sedangkan faktor asam sitrat dan interaksi dari kedua faktor tersebut memberikan pengaruh yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Nilai koefisien determinasi dari persamaan  $Q_{60}$  sebesar 0,8921 sehingga  $Q_{60}$  70,16% dipengaruhi oleh faktor komponen *effervescent* serta didapatkan nilai *Adj. R<sup>2</sup>* 0,8517 ; *Pred. R<sup>2</sup>* 0,7573 ; *Adeq Precision* 10,594. *Contour plot* persamaan  $DE_{360}$  dapat dilihat pada Gambar 13.



**Gambar 13. Contour plot  $Q_{60}$  tablet floating verapamil HCl**

*Contour plot*  $Q_{60}$  tablet floating verapamil HCl menunjukkan skema perubahan warna. Warna merah pada *contour plot* menunjukkan peningkatan nilai  $Q_{60}$  sedangkan warna hijau biru menunjukkan penurunan nilai  $Q_{60}$ . Faktor asam sitrat aras dan natrium bikarbonat semua aras tinggi menunjukkan peningkatan nilai  $Q_{60}$ , sedangkan faktor natrium bikarbonat aras tinggi menunjukkan nilai  $Q_{60}$  lebih kecil. Nilai  $Q_{60}$  paling tinggi ditunjukkan pada interaksi kedua faktor dengan faktor natrium bikarbonat aras rendah dan faktor asam sitrat aras tinggi.

### G. Kinetika dan mekanisme pelepasan obat

Penentuan kinetika pelepasan menggunakan beberapa model pelepasan yaitu orde nol, orde satu, model Higuchi. Mekanisme pelepasan ditentukan dengan persamaan Korsmeyer-Peppas. Penentuan model kinetika yang paling dominan berdasarkan nilai koefisien determinasi ( $R^2$ ) yang paling tinggi. Kinetika yang paling dominan digunakan untuk menggambarkan model pelepasan obat dari tablet floating verapamil HCl. Hasil penentuan nilai parameter pada model persamaan dapat dilihat pada tabel 11.

**Tabel 11. Kinetika dan mekanisme pelepasan tablet *floating* verapamil HCl**

Formula	R <sup>2</sup>			
	Orde nol	Orde satu	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
I	0,9813	0,8821	0,9922	0,9813
II	0,9872	0,9647	0,9455	0,9871
III	0,9909	0,9347	0,9776	0,9955
IV	0,9939	0,9362	0,9711	0,9943

Keterangan :

Formula I : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)

Formula II : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)

Formula III : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 30 mg asam sitrat (aras tinggi)

Formula IV : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 30 mg asam sitrat (aras rendah)

### 1. Kinetika pelepasan obat

Kinetika pelepasan obat digunakan untuk mendeskripsikan dan menjelaskan model pelepasan obat serta digunakan untuk menentukan laju pelepasan obat dari sediaan. Kinetika pelepasan verapamil HCl dari sediaan tablet *floating* verapamil HCl dianalisa menggunakan model orde nol, orde satu, model higuchi.

Hasil analisa kinetika pelepasan tablet *floating* verapamil HCl dari formula I sampai formula IV menunjukkan kinetika pelepasan yang paling dominan adalah kinetika pelepasan model orde nol. Kinetika orde nol merupakan kinetika pelepasan sediaan lepas lambat yang ideal yakni kecepatan pelepasan obat konstan dengan jumlah obat yang dilepaskan tergantung waktu serta memberikan efek farmakologi yang berkepanjangan. Model kinetika orde nol juga mengindikasikan bahwa pelepasan obat dari sediaan tidak dipengaruhi oleh konsentrasi obat.

Kinetika orde satu menjelaskan tentang kinetika pelepasan yang tergantung dari konsentrasi obat dalam sediaan, sehingga kecepatan pelepasan obat akan sebanding dengan jumlah obat sisa dan mempunyai fungsi yang linier antara waktu dan log jumlah obat yang tersisa. Kinetika model pelepasan Higuchi

menjelaskan tentang profil pelepasan obat yang tergantung oleh waktu mengakibatkan pelepasan obat yang tidak konstan pada setiap waktu. Hal tersebut dikarenakan jarak difusi obat dari dalam pori sediaan semakin besar sehingga membutuhkan waktu lama untuk membawa obat keluar dari sediaan.

## 2. Mekanisme pelepasan obat

Pelepasan obat dari matriks diawali dengan hidrasi matriks oleh medium disolusi membentuk lapisan gel, kemudian diikuti oleh disolusi obat dalam lapisan tersebut dilanjutkan difusi obat obat melewati gel dan erosi lapisan tersebut ke dalam medium disolusi. HPMC K15M merupakan polimer yang akan membentuk gel yang kuat dan tahan terhadap erosi. Pektin merupakan matriks yang bersifat asam dan membentuk gel dengan cepat setelah kontak dengan cairan lambung serta mampu melepaskan obat dengan cara erosi (Sriamornsak *et al.* 2007).

**Tabel 12. Mekanisme pelepasan obat dengan Korsmeyer-Peppas**

Formula	r	n	Mekanise transport obat
I	0,9813	0,645	<i>anomalous transport</i>
II	0,9871	0,683	<i>anomalous transport</i>
III	0,9955	0,690	<i>anomalous transport</i>
IV	0,9943	0,672	<i>anomalous transport</i>

Keterangan :

Formula I : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)

Formula II : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 10 mg asam sitrat (aras rendah)

Formula III : 40 mg natrium bikarbonat (aras rendah) dan 30 mg asam sitrat (aras tinggi)

Formula IV : 70 mg natrium bikarbonat (aras tinggi) dan 30 mg asam sitrat (aras rendah)

Mekanisme pelepasan dapat dijelaskan dengan persamaan Korsmeyer-Peppas berdasarkan nilai eksponensial (n) difusi. Mekanisme pelepasan verapamil HCl dari sediaan tablet *floating* verapamil HCl dapat dilihat pada tabel 12. Nilai eksponen difusi tablet *floating* verapamil HCl berkisar antara 0,45 sampai 0,89. Rentang nilai eksponen difusi tersebut menunjukkan mekanisme *anomalous transport* yang menggambarkan mekanisme pelepasan obat yang terjadi akibat

gabungan mekanisme difusi dan erosi obat dari matriks (Costa & Lobo 2001). Hal tersebut verapamil HCl yang telah larut setelah kontak dengan medium akan berdifusi melalui celah pori yang terbentuk pada matriks HPMC K15M serta pektin dan perlahan-lahan mengerosi matriks pektin karena sifat dari pektin yang mudah tererosi sehingga obat keluar dari matriks dengan mekanisme difusi dan erosi.



## **BAB V**

### **KESIMPULAN**

Pertama, faktor natrium bikarbonat berpengaruh terhadap penurunan *floating lag time*, kenaikan *floating time* dan penurunan pelepasan obat. Faktor asam sitrat berpengaruh peningkatan *floating lag time*, kenaikan *floating time* dan penurunan pelepasan obat. Interaksi komponen natrium bikarbonat dan asam sitrat menurunkan pelepasan di awal serta menurunkan kemampuan mengembang.

Kedua, faktor natrium bikarbonat aras tinggi dan asam sitrat aras tinggi (70 mg : 30 mg) memiliki *floatingtime* lama, *floating lag time* cepat dan kemampuan mengembang besar serta pelepasan mengikuti orde nol.

### **SARAN**

Perlu dilakukan optimasi untuk mengetahui formula optimum dari kombinasi komponen *effervescent* natrium bikarbonat dan asam sitrat pada tablet floating verapamil HCl dengan metode *factorial design*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, 48,dll Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia* Edisi IV. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm 999-1001.
- Ansel HC, Allen LVJr, Popovich NG.2011. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form adan Drug Delivery* 9th Ed. Baltimore-Philadelphia : Lippincot Williams and Wilkins. Hlm 185-189.
- Banker, G.S. and Rhodes, C.T. 1990. *Modern Pharmaceutics*. Second Edition. Revised and Expanded. Marcel Dekker, Inc.
- Bashir I, Sethi A, Zaman M, Qureshi J, Sarfraz RM, Mahmood A, Sajid MI, Jamshaid T, Akram MA. 2014. Formulation and *in-vitro* bioequivalence evaluation of verapamil hydrochloride matrix tablets with Calan SR. *International Current Pharmaceutical Journal*. 3(6): 286-290
- Bolton S, Bon C. 2004. *Pharmaceutical Statistics : Practical and Clinical Applications* 4<sup>th</sup> Ed. New York : Marcel Dekker Inc. Hlm 265-270, 508-512.
- Choiri S, T.N. Saifullah Sulaiman, Ilham Kuncahyo. 2014 Optimization And Acessing The Influence Of Xanthan Gum, Effervescent Components And Hardness On Floation Behavior And Drug Release Of Gastro-Floating Captopril Tablet. *Indonesian J.Pharm*
- Chawla, Gupta, Koradadia, and Bansal. 2003. *Gastroretention : A Means to Adress Regional Variability in Intestinal Drug Absorption*. Pharmaceutical Technology, Hlm 50-60
- Colombo I, Lapasin R, Grassi G, Grassi M. 2007. *Understanding Drug Release and Absorbtion Mecanisms : A Physical and Mathematical Approach*. Boca Raton-London-New York : Taylor & Francis Group LLC. Hlm 381-394.
- Costa P, Lobo JMS. 2001. Modeling and comparasion of dissolution profiles : review. *Eur. J.Pharm. Sci*.
- Garg S, Sharma S. 2003. Gastroretentive drug delivery systems. *Buss. Brief. Pharm. Tech*. hlm 160-164.

- Garg, R. Gupta, G.D. (2008). Progress in Controlled Gastroretentive Delivery Systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, pp. Hlm 1055-1066.
- Gaur A. Shah H. P. 2011. Formulation, Development and Evaluation of floating tablet of Metformin Hydrochloride using optimization of gas generating agent. *International Journal of Current Pharmaceutical Review And Reserch*
- Hanum F. 2005. Kondisi Optimum Pada Hidrolisa Pektin dari Kulit Buah Pepaya. USU
- Hasyim N, Mirawati, Sulistiana S. 2013. Pengembangan Formulasi Tablet Matriks Gastroretentive Floating Dari Amoksisilin Trihidrat. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 16(3):131 – 138
- Iswandana R, Anwar E, Jufri M. 2013. Formulasi Nanopartikel Verapamil Hidroklorida dari Kitosan dan Natrium Tripolifosfat dengan Metode Gelasi Ionik. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 6: 4
- Jaimini M, Rana AC, Tanwar YS. 2007. Formulation and evaluation of famotidine floating tablets. *Cur. Drug. Del.* 4 : 51-55.
- Nodhoci A, Shaista R, Patel P, Koffi AA. 2012. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery system. *BioImpact*.2:175-187
- Noviyanti DE. 2012. Penggunaan kompleks polielektrolit alginat-gelatin sebagai matriks dalam sediaan tablet lepas lambat. Universitas Indonesia.
- Parveen DT, Nyamathulla S, Murthy KVR. 2012. Formulation and Evaluation of Gastric Floating Matrixtablets of Metformin Hydrochloride Using Pectin and Xanthan. *RJPBCS*
- Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. 2009. Handbook of pharmaceuticals expient 9<sup>th</sup> Ed. London. Pharmaceutical Press. Hlm 129-135, 181-183, 581-585,
- Saurabh Sharma, Arun Nanda and Lalit Singh. 2011. Gastroretentive Drug Delivery System: An Overview. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*
- Shaha S.H, J. K Pattel, K. Pundharikaksudhu. 2009. An overview Gastroretentive Drug Delivery System. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 4:65-80
- Shargel L, Yu ABC, Wu-Pong S. 2007. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* 5<sup>th</sup> Ed. New York : The McGraw-Hill Companies Inc.

- Singh, B.N. and Kim K.H., 2000, Floating Drug Delivery Systems: An Approach to Oral Controlled Drug Delivery Via Gastric Retention, *J. Control Release*, 63:235-259.
- Sinko JP. 2011. *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Science*. Philadelphia-Baltimore-New York-London-Buenos Aires-Hongkong-Sydney-Tokyo : Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. Hlm 300-305, 451.
- Siregar CJP, Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*, Cetakan 2. Jakarta : EGC.
- Syamsuri B. 2008. Penggunaan Prigelatinisasi. FMIPA Universitas Indonesia
- Syarifah W. 2010. Pengaruh Variasi Konsentrasi Asam Sitrat-Asam Malat terhadap Sifat Fisik Tablet *Effervescent* yang Mengandung Fe, Zn, dan Vitamin C. Universitas Muhammadiyah Surakarta

**LAMPIRAN**

### Lampiran 1. Data pengujian sifat fisik serbuk

#### a. Waktu alir (detik)

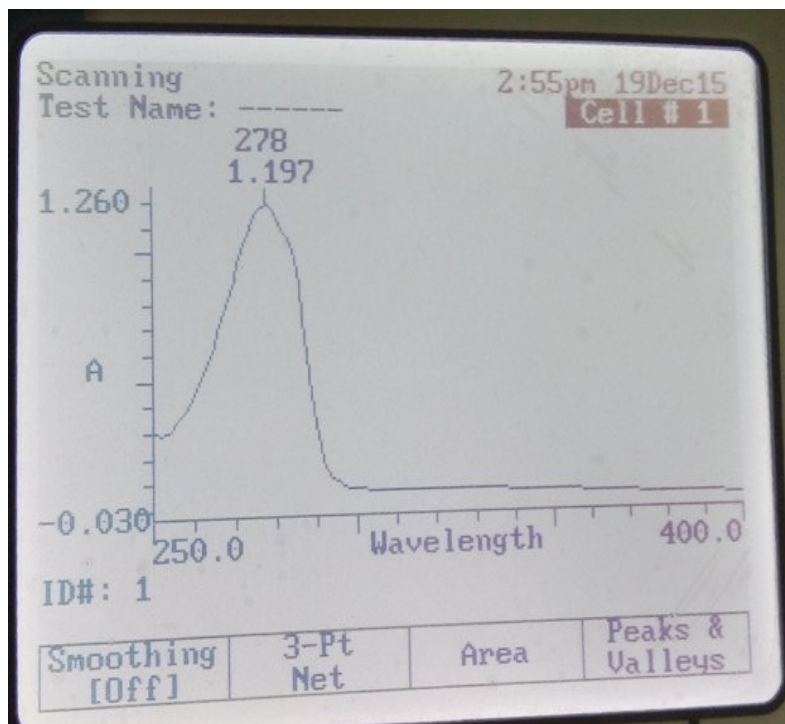
Replikasi	Waktu Alir (detik)			
	F1	F2	F3	F4
1	10,50	10,34	11,51	12,09
2	12,45	12,32	10,83	11,44
3	10,53	10,23	10,96	13,65
Rata-rata	9,49	10,30	10,81	12,03
SD	0,04	0,06	0,06	0,07

#### b. Sudut diam (°)

Replikasi	Sudut diam (°)			
	F1	F2	F3	F4
1	29,97	31,53	30,22	31,60
2	30,14	31,58	30,18	32,09
3	30,02	30,76	30,20	31,81
Rata-rata	30,04	31,29	30,20	31,83
SD	0,06	0,42	0,01	0,16

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

### a. Penetapan panjang gelombang maksimum



Panjang gelombang maksimum larutan verapamil HCl sebesar 278 nm dengan serapan 1,197

### b. Kurva kalibrasi

Konsentrasi ( $\mu\text{g/ml}$ )	Serapan			
	Pembacaan 1	Pembacaan 2	Pembacaan 3	Rata-rata
20	0,230	0,267	0,230	0,242
30	0,349	0,341	0,342	0,344
40	0,460	0,441	0,458	0,453
50	0,556	0,565	0,554	0,558
60	0,678	0,678	0,663	0,673
70	0,797	0,755	0,780	0,777
100	1,120	1,127	1,117	1,121

Persamaan regresi linear antara konsentrasi ( $\mu\text{g/ml}$ ) dan serapan diperoleh nilai :

$$a = 0,0144$$

$$b = 0,011$$

$$r = 0,9998$$

$$y = 0,011x + 0,0144$$

keterangan :

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

y = serapan

c. Penentuan LOD dan LOQ

Konsentrasi ( $\mu\text{g/ml}$ )	Serapan (y)		y-	$ y- ^2$
20	0,242	0,2342	0,0078	0,0000614656
30	0,344	0,3441	-0,0001	0,0000000036
40	0,453	0,4540	-0,0010	0,0000009216
50	0,558	0,5639	-0,0059	0,0000343396
60	0,673	0,6738	-0,0008	0,0000005776
70	0,777	0,7837	-0,0067	0,0000443556
100	1,121	1,1134	0,0076	0,0000583696
Jml total $ y- ^2$				0,0002000332

Nilai  $\hat{y}$  diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan  $\hat{y} = 0,0109x + 0,0144$

dengan x adalah konsentrasi dan y adalah serapan.

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

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

N = jumlah data

$|y-|^2$  = jumlah kuadrat total residual

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,0002000332}{7-2}} = 0,00004$$

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

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

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{0,00004}{0,01099}$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{0,00004}{0,01099}$$



$$\text{LOD} = 0,0120 \mu\text{g/ml}$$

$$y = (0,0120 \times 0,0109) + 0,0144$$

$$0,0144$$

$$\text{Serapan LOD} = 0,0145$$

$$\text{LOQ} = 0,0364 \mu\text{g/ml}$$

$$y = (0,0364 \times 0,0109) +$$

$$\text{Serapan LOQ} = 0,0148$$

d. Penentuan perolehan kembali (*recovery*)

Penambahan	Serapan			Rata-rata	Kadar	Jumlah terukur (mg)	Recovery (%)
	Rep 1	Rep 2	Rep 3				
144	0,315	0,320	0,318	0,318	27,570	137,848	95,728
	0,320	0,316	0,321	0,319	27,691	138,455	96,149
	0,317	0,319	0,317	0,318	27,570	137,848	95,728
180	0,489	0,375	0,370	0,411	36,085	180,424	100,236
	0,473	0,373	0,374	0,407	35,661	178,303	99,057
	0,477	0,373	0,372	0,407	35,721	178,606	99,226
198	0,430	0,477	0,474	0,460	40,539	202,697	102,372
	0,441	0,473	0,472	0,462	40,691	203,455	102,755
	0,435	0,475	0,476	0,462	40,691	203,455	102,755
Rata-rata (%)							99,334
Simpangan baku (SD)							2,951
Simpangan baku relatif (%)							2,971

Keterangan :

$$\text{Kadar} = (\text{rata-rata serapan} - 0,0144) / 0,011$$

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

$$\% \text{ recovery} = \frac{\text{kadar terukur}}{\text{penambahan}} \times 100\%$$

### Lampiran 3. Pemeriksaan sifat fisik tablet

#### a. Kekerasan tablet

Replikasi	Kekerasan Tablet			
	F1	F2	F3	F4
1	12,30	11,20	12,60	9,50
2	12,60	11,50	12,80	9,60
3	12,40	11,30	12,70	9,60
4	12,50	11,50	11,90	9,50
5	12,30	11,10	11,60	9,60
6	12,80	11,40	11,80	9,40
Rata-rata	11,32	11,73	11,65	11,03
SD	0,44	0,20	0,58	0,59

#### b. Kerapuhan

formula	bobot awal	bobot akhir	% kerapuhan	rata-rata	SD
1	10,012	9,978	0,340		
1	10,132	10,091	0,405	0,37623824	0,033303763
1	10,144	10,105	0,384		
2	10,124	10,087	0,365		
2	10,256	10,215	0,400	0,395807893	0,02856705
2	10,185	10,142	0,422		
3	10,112	10,073	0,386		
3	10,289	10,244	0,437	0,42574236	0,035700159
3	10,128	10,082	0,454		
4	10,254	10,216	0,371		
4	10,173	10,131	0,413	0,365375955	0,050290079
4	10,234	10,202	0,313		

$$\text{Perhitungan kerapuhan tablet} = \frac{\text{bobot awal} - \text{bobot akhir tablet}}{\text{bobot awal tablet}} \times 100\%$$

#### c. Tebal dan diameter tabel

replikasi	Tebal tablet (cm)			
	F1	F2	F3	F4
1	0,43	0,34	0,34	0,31
2	0,33	0,32	0,34	0,33
3	0,33	0,33	0,32	0,32

4	0,33	0,32	0,31	0,33
5	0,33	0,32	0,33	0,31
6	0,33	0,33	0,31	0,33
7	0,33	0,32	0,33	0,32
8	0,33	0,33	0,33	0,31
9	0,35	0,32	0,32	0,33
10	0,35	0,33	0,31	0,32
rata-rata	0,34	0,33	0,32	0,32
SD	0,031	0,007	0,011	0,008

Diameter tablet : 1,32 cm

d. Floating lag time

Replikasi	<i>Floating lag time (detik)</i>			
	F1	F2	F3	F4
1	20,20	19,48	23,40	21,09
2	22,02	19,23	26,51	19,96
3	18,63	17,76	19,70	5,25
4	22,37	20,36	31,40	21,54
5	24,07	18,33	22,68	21,31
6	17,86	10,85	29,64	21,81
rata-rata	20,86	17,67	25,56	18,49
SD	2,38	3,46	4,45	6,52

e. Floating Time

Replikasi	Floating time			
	F1	F2	F3	F4
1	12	24	5	24
2	6	24	6	24
3	6	24	6	24
4	6	24	24	24
5	12	24	24	24
6	6	14,5	24	24
rata-rata	8,00	22,42	14,83	24,00
SD	3,10	3,88	10,05	0,00

f. Data uji indeks swelling (%)

Volume swelling												
Waktu	Formula 1			Formula 2			Formula 3			Formula 4		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
0	0,48	0,47	0,47	0,47	0,46	0,46	0,45	0,46	0,46	0,47	0,46	0,46
30	0,74	0,70	0,72	0,74	0,76	0,74	0,72	0,70	0,73	0,77	0,77	0,77
60	0,80	0,81	0,84	0,87	0,87	0,83	0,80	0,83	0,92	0,82	1,00	0,91
90	0,78	1,04	1,00	0,97	0,87	0,78	0,69	0,88	0,90	0,84	0,91	0,88
120	0,83	0,95	0,98	1,00	1,00	1,03	1,05	1,13	1,09	0,99	1,05	1,02
150	0,98	1,13	1,06	1,00	1,14	1,03	0,93	1,09	1,01	0,97	0,94	0,95
180	1,06	1,05	1,06	1,07	1,05	1,09	1,14	1,06	1,03	1,07	0,99	1,03
210	1,06	1,12	1,10	1,07	1,11	1,18	1,25	1,06	1,07	1,09	1,07	1,08
240	1,07	1,12	1,13	1,13	1,13	1,18	1,23	1,35	1,28	1,24	1,21	1,22
300	1,06	1,31	1,30	1,30	1,18	1,20	1,23	0,88	1,01	1,07	1,13	1,10
360	1,12	1,20	1,27	1,35	1,18	1,23	1,29	1,39	1,30	1,07	1,21	1,14

## Indeks swelling

## Formula 1

Waktu (menit)	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata	SD
30	53,75	49,19	52,57	51,83849	2,363897
60	66,61	71,30	77,30	71,7381	5,360683
90	62,34	119,89	112,38	98,20148	31,28498
120	72,38	102,26	107,35	93,99836	18,89283
150	104,77	139,22	125,23	123,0743	17,33012
180	120,89	123,36	125,05	123,1019	2,093428
210	120,89	137,04	132,37	130,1022	8,313582
240	122,90	138,09	138,38	133,1255	8,858652
300	120,89	177,27	176,30	158,1514	32,27321
360	133,78	153,20	169,78	152,2514	18,02106

## Formula 2

Waktu (menit)	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata	SD
30	55,95	65,80	62,41	61,39	5,01
60	83,31	88,89	82,71	84,97	3,41
90	104,87	88,87	70,86	88,20	17,02
120	112,44	118,87	125,02	118,78	6,29
150	111,24	147,83	126,33	128,47	18,39
180	126,74	128,42	139,14	131,43	6,72

210	127,70	141,20	158,42	142,44	15,40
240	138,67	147,29	158,37	148,11	9,88
300	175,33	156,60	163,04	164,99	9,52
360	186,36	156,60	169,84	170,93	14,91

Formula 3

Waktu (menit)	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata	SD
30	59,00	52,25	59,61	56,95	4,08
60	76,48	81,33	25,34	61,05	31,02
90	52,70	92,72	95,61	80,35	23,98
120	131,21	146,94	137,97	138,71	7,89
150	104,68	138,27	121,36	121,44	16,80
180	149,93	131,58	123,83	135,11	13,41
210	175,77	131,58	132,72	146,69	25,19
240	169,54	194,90	179,02	181,15	12,81
300	169,54	92,45	119,69	127,23	39,10
360	183,19	203,15	183,14	189,83	11,54

Formula 4

Waktu (menit)	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-rata	SD
30	66,34	66,96	66,64	66,65	0,31
60	76,18	118,77	97,32	97,42	21,30
90	81,12	98,51	89,75	89,79	8,69
120	112,63	129,00	120,75	120,79	8,18
150	107,98	104,46	106,23	106,22	1,76
180	129,98	116,08	123,08	123,04	6,95
210	134,64	133,87	134,26	134,26	0,39
240	166,83	163,13	164,99	164,99	1,85
300	129,07	146,94	137,94	137,98	8,94
360	129,07	163,13	145,97	146,06	17,03

Data uji indeks swelling pada menit ke-360

Replikasi	F1	F2	F3	F4
1	133,78	186,36	183,19	129,07
2	153,20	156,60	203,15	163,13
3	169,78	169,84	183,14	145,97
Rata – rata	152,25	170,93	189,83	146,06
SD	18,02	14,91	11,54	17,03

## g. Penetapan kadar

Formula 1

Replikasi	Serapan	Kadar	Faktor pengenceran	Kadar terukur (mg)	Kandungan (mg)	kadar (%)
1	0,308	26,691	25	66,73	181,868083	101,0378239
2	0,305	26,418	25	66,05	180,0097579	100,0054211
3	0,308	26,691	25	66,73	181,868083	101,0378239
Rata-rata				66,50	181,25	100,69
SD				0,39	1,07	0,60

Formula 2

Replikasi	Serapan	Kadar	Faktor pengenceran	Kadar terukur(mg)	Kandungan (mg)	kadar (%)
1	0,309	26,782	25	66,95	182,4420885	101,3567158
2	0,304	26,327	25	65,82	179,3456511	99,63647284
3	0,307	26,600	25	66,50	181,2035135	100,6686186
Rata-rata				66,42	181,00	100,55
SD				0,57	1,56	0,87

Formula 3

Replikasi	Serapan	Kadar	Faktor pengenceran	Kadar terukur(mg)	Kandungan (mg)	kadar (%)
1	0,311	26,964	25	67,41	184,8408843	102,6893801
2	0,308	26,691	25	66,73	182,9712866	101,6507148
3	0,319	27,691	25	69,23	189,8264779	105,4591544
Rata-rata				67,79	185,88	103,27
SD				1,29	3,54	1,97

Formula 4

Replikasi	Serapan	Kadar	Faktor pengenceran	Kadar terukur(mg)	Kandungan (mg)	kadar (%)
1	0,307	26,600	25	66,50	181,2754054	100,7085586
2	0,313	27,145	25	67,86	184,9926044	102,7736691
3	0,31	26,873	25	67,18	183,1340049	101,7411138
Rata-rata				67,18	183,13	101,74
SD				0,68	1,86	1,03

Keterangan :

Kadar = (rata-rata serapan - 0,0144)/0,011

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

## h. Keseragaman sediaan

## 1), Keseragaman bobot

Replikasi	Berat (mg)			
	F1	F2	F3	F4
1	507	509	505	508
2	495	507	506	505
3	493	507	501	504
4	500	507	508	509
5	504	508	499	497
6	501	507	495	500
7	506	506	494	511
8	509	504	507	503
9	500	503	505	503
10	501	507	504	501
11	506	501	504	498
12	508	501	508	508
13	510	501	500	499
14	499	504	504	509
15	501	511	492	502
16	506	505	508	507
17	504	522	507	507
18	497	507	505	500
19	498	510	513	509
20	505	509	507	506
Rata-rata	502,5	506,8	503,6	504,3
SD	4,73	4,62	5,31	4,19
CV	0,94	0,91	1,05	0,83

## Perhitungan rentang keseragaman bobot

Formula	A		B	
	minimal	maksimal	minimal	maksimal
1	452,25	527,63	477,38	552,75
2	481,46	532,14	481,46	557,48
3	478,23	528,57	478,23	553,74
4	479,09	529,52	479,09	554,73

Keterangan :

Kolom A : penyimpangan 5% bobot rata-rata tablet

Kolom B : penyimpangan 10% bobot rata-rata tablet

Perhitungan :

Rentang minimal penyimpangan kolom A :

$$= \text{rata} - \text{rata bobot tablet F1} - \left( \frac{5}{100} \times \text{rata} - \text{rata bobot F1} \right)$$

Rentang maksimal penyimpangan kolom A :

$$= \text{rata} - \text{rata bobot tablet F1} + \left( \frac{10}{100} \times \text{rata} - \text{rata bobot F1} \right)$$

2), Keseragaman kandungan

Formula 1

Tablet	Serapan	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	kandungan (%)
1	0,302	26,145	65,364	498	176,908	98,282
2	0,32	27,782	69,455	508	193,862	107,701
3	0,301	26,055	65,136	499	180,572	100,318
4	0,314	27,236	68,091	501	187,437	104,132
5	0,304	26,327	65,818	501	185,252	102,918
6	0,323	28,055	70,136	503	197,087	109,493
7	0,343	29,873	74,682	507	204,669	113,705
8	0,318	27,600	69,000	502	185,230	102,906
9	0,303	26,236	65,591	509	182,436	101,353
10	0,331	28,782	71,955	505	200,757	111,532
			Rata-rata	503,3	189,4210747	105,2339304
			SD	3,802046233	9,201620901	5,112011612
			RSD	0,755423452	4,857759842	4,857759842

Formula 2

Tablet	Serapan	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,287	24,782	61,955	508	193,085	107,270
2	0,313	27,145	67,864	509	189,794	105,441
3	0,301	26,055	65,136	503	180,020	100,011
4	0,32	27,782	69,455	507	195,630	108,684
5	0,272	23,418	58,545	518	168,481	93,600
6	0,32	27,782	69,455	514	195,080	108,378
7	0,302	26,145	65,364	502	178,329	99,072
8	0,274	23,600	59,000	513	170,039	94,466
9	0,321	27,873	69,682	510	192,096	106,720
10	0,315	27,327	68,318	499	189,393	105,218
			Rata -rata	508,3	185,195	102,886
			SD	5,850925853	10,210	5,672
			RSD	1,151077288	5,513270201	5,513270201



Formula 3

Tablet	Serapan	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	kandungan (%)
1	0,294	25,418	63,545	509	182,738	101,521
2	0,319	27,691	69,227	506	192,467	106,926
3	0,322	27,964	69,909	504	196,839	109,355
4	0,285	24,600	61,500	501	177,078	98,376
5	0,314	27,236	68,091	501	196,055	108,919
6	0,321	27,873	69,682	507	197,367	109,648
7	0,285	24,600	61,500	503	174,771	97,095
8	0,316	27,418	68,545	506	198,194	110,108
9	0,293	25,327	63,318	509	182,084	101,158
10	0,328	28,509	71,273	500	200,204	111,225
			Rata -rata	504,6	189,780	105,433
			SD	3,100179206	9,835	5,464
			RSD	0,614383513	5,182201199	5,182201199

Formula 4

Tablet	Serapan	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,319	27,691	69,227	501	192,683	107,046
2	0,301	26,055	65,136	503	187,221	104,011
3	0,292	25,236	63,091	504	178,639	99,244
4	0,321	27,873	69,682	499	195,344	108,524
5	0,292	25,236	63,091	505	176,027	97,793
6	0,287	24,782	61,955	498	173,334	96,296
7	0,312	27,055	67,636	513	196,031	108,906
8	0,31	26,873	67,182	509	194,293	107,940
9	0,278	23,964	59,909	519	172,738	95,965
10	0,315	27,327	68,318	511	195,031	108,351
			Rata -rata	506,2	185,498	103,408
			SD	6,833	11,269	5,647
			RSD	1,350	6,075	6,075

Keterangan :

$$\text{Kadar} = \frac{(\text{serapan} - 0,0144)}{0,011}$$

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

$$\text{Kandungan verapamil dalam tablet} = \frac{(\text{bobot tablet})}{(\text{bobot sampel})} \times \text{jumlah}$$

$$\% \text{ Kandungan verapamil dalam tablet} = \left( \frac{\text{kandungan}}{\text{hasil penetapan kadar}} \right) \times 100\%$$

#### Lampiran 4. Uji disolusi

Formula 1

Replikasi 1

Bobot tablet = 502 mg (menandung verapamil 180,61)

Waktu (menit)	Serapan	FP	Kadar sampel ( $\mu\text{g/ml}$ )	Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0								0
5	0,211	1	17,873	17,873	16,085	0,00	0,00	16,09	8,91
15	0,286	1	24,691	24,691	22,222	0,18	0,18	22,40	12,40
30	0,331	1	28,782	28,782	25,904	0,25	0,43	26,33	14,58
60	0,44	1	38,691	38,691	34,822	0,29	0,71	35,54	19,67
90	0,508	1	44,873	44,873	40,385	0,39	1,10	41,49	22,97
120	0,603	1	53,509	53,509	48,158	0,45	1,55	49,71	27,52
180	0,721	1	64,236	64,236	57,813	0,54	2,08	59,90	33,16
240	0,452	2	39,782	79,564	71,607	0,64	2,73	74,33	41,16
300	0,46	2	40,509	81,018	72,916	0,80	3,52	76,44	42,32
360	0,473	2	41,691	83,382	75,044	0,81	4,33	79,38	43,95

Kecepatan pelepasan = 0,1828 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9463

Replikasi 2

Bobot tablet = 504 mg (mengandung verapamil 180,61)

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel ( $\mu\text{g/ml}$ )	Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Jml (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0								0
5	0,233	1	19,873	19,873	17,885	0,00	0,00	17,89	9,90
15	0,276	1	23,782	23,782	21,404	0,20	0,20	21,60	11,96
30	0,334	1	29,055	29,055	26,149	0,24	0,44	26,59	14,72
60	0,439	1	38,600	38,600	34,740	0,29	0,73	35,47	19,64
90	0,516	1	45,600	45,600	41,040	0,39	1,11	42,15	23,34
120	0,578	1	51,236	51,236	46,113	0,46	1,57	47,68	26,40
180	0,772	1	68,873	68,873	61,985	0,51	2,08	64,07	35,47
240	0,842	1	75,236	75,236	67,713	0,69	2,77	70,48	39,02
300	0,492	2	43,418	86,836	78,153	0,75	3,52	81,68	45,22
360	0,586	2	51,964	103,927	93,535	0,87	4,39	97,93	54,22

Kecepatan pelepasan = 0,215 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9898

## Replikasi 3

Bobot tablet = 505 mg (mengandung verapamil 180,97)

Waktu (menit)	Serapan	FP	Kadar sampel ( $\mu\text{g/ml}$ )	Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0								0
5	0,222	1	18,873	18,873	16,985	0,00	0,00	16,99	9,39
15	0,281	1	24,236	24,236	21,813	0,19	0,19	22,00	12,16
30	0,3325	1	28,918	28,918	26,026	0,24	0,43	26,46	14,62
60	0,4395	1	38,645	38,645	34,781	0,29	0,72	35,50	19,62
90	0,512	1	45,236	45,236	40,713	0,39	1,11	41,82	23,11
120	0,5905	1	52,373	52,373	47,135	0,45	1,56	48,69	26,91
180	0,7465	1	66,555	66,555	59,899	0,52	2,08	61,98	34,25
240	0,385	2	33,691	67,382	60,644	0,67	2,75	63,39	35,03
300	0,476	2	41,964	83,927	75,535	0,67	3,42	78,96	43,63
360	0,5295	2	46,827	93,655	84,289	0,84	4,26	88,55	48,93

Kecepatan pelepasan = 0,1922 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9764

## Formula 2

## Replikasi 1

Bobot tablet = 507 mg (mengandung verapamil 181,02)

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel ( $\mu\text{g/ml}$ )	Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0								0
5	0,419	1	36,782	36,782	33,104	0	0	33,10	18,29
15	0,432	1	37,964	37,964	34,167	0,37	0,37	34,54	19,08
30	0,495	1	43,691	43,691	39,322	0,38	0,75	40,07	22,14
60	0,569	1	50,418	50,418	45,376	0,44	1,18	46,56	25,72
90	0,625	1	55,509	55,509	49,958	0,50	1,69	51,65	28,53
120	0,682	1	60,691	60,691	54,622	0,56	2,24	56,87	31,41
180	0,716	1	63,782	63,782	57,404	0,61	2,85	60,25	33,29
240	0,506	2	44,691	89,382	80,444	0,64	3,49	83,93	46,37
300	0,543	2	48,055	96,109	86,498	0,89	4,38	90,88	50,20
360	0,596	2	52,873	105,745	95,171	0,96	5,34	100,51	55,53

Kecepatan pelepasan = 0,1904 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9816

## Replikasi 2

Bobot tablet = 512 mg (mengandung verapamil 182,8)

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel ( $\mu\text{g/ml}$ )	Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0								0
5	0,448	1	39,418	39,418	35,476	0,00	0,00	35,48	19,41
15	0,47	1	41,418	41,418	37,276	0,39	0,39	37,67	20,61
30	0,505	1	44,600	44,600	40,140	0,41	0,81	40,95	22,40
60	0,609	1	54,055	54,055	48,649	0,45	1,25	49,90	27,30
90	0,685	1	60,964	60,964	54,867	0,54	1,79	56,66	31,00
120	0,76	1	67,782	67,782	61,004	0,61	2,40	63,41	34,69
180	0,405	2	35,509	71,018	63,916	0,68	3,08	67,00	36,65
240	0,566	2	50,145	100,291	90,262	0,71	3,79	94,05	51,45
300	0,646	2	57,418	114,836	103,353	1,00	4,80	108,15	59,16
360	0,689	2	61,327	122,655	110,389	1,15	5,94	116,33	63,64

Kecepatan pelepasan = 0,2335 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,984

## Replikasi 3

Bobot tablet = 503 mg (mengandung verapamil 179,59)

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel ( $\mu\text{g/ml}$ )	Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0								0
5	0,433	1	38,055	38,055	34,249	0	0	34,25	19,07
15	0,451	1	39,691	39,691	35,722	0,38	0,38	36,10	20,10
30	0,5	1	44,145	44,145	39,731	0,40	0,78	40,51	22,56
60	0,589	1	52,236	52,236	47,013	0,44	1,22	48,23	26,86
90	0,655	1	58,236	58,236	52,413	0,52	1,74	54,15	30,15
120	0,721	1	64,236	64,236	57,813	0,58	2,32	60,14	33,49
180	0,803	1	71,691	71,691	64,522	0,64	2,97	67,49	37,58
240	0,536	2	47,418	94,836	85,353	0,72	3,68	89,04	49,58
300	0,5945	2	52,736	105,473	94,925	0,95	4,63	99,56	55,44
360	0,6425	2	57,100	114,200	102,780	1,05	5,69	108,47	60,40

Kecepatan pelepasan = 0,2132 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,992

## Formula 3

## Replikasi 1

Bobot tablet = 511 mg ( mengandung verapamil 181,69)

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel ( $\mu\text{g/ml}$ )	Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0								0
5	0,352	1	30,691	30,691	27,622	0,00	0,00	27,62	15,20
15	0,453	1	39,873	39,873	35,885	0,31	0,31	36,19	19,92
30	0,522	1	46,145	46,145	41,531	0,40	0,71	42,24	23,25
60	0,61	1	54,145	54,145	48,731	0,46	1,17	49,90	27,46
90	0,67	1	59,600	59,600	53,640	0,54	1,71	55,35	30,46
120	0,74	1	65,964	65,964	59,367	0,60	2,30	61,67	33,94
180	0,49	2	43,236	86,473	77,825	0,66	2,96	80,79	44,47
240	0,577	2	51,145	102,291	92,062	0,86	3,83	95,89	52,78
300	0,597	2	52,964	105,927	95,335	1,02	4,85	100,19	55,14
360	0,663	2	58,964	117,927	106,135	1,06	5,91	112,05	61,67

Kecepatan pelepasan = 0,2315mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9781

## Replikasi 2

Bobot tablet = 510 mg (mengandung verapamil 181,34)

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel ( $\mu\text{g/ml}$ )	Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Jml (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0								0
5	0,367	1	32,055	32,055	28,849	0,00	0,00	28,85	15,91
15	0,453	1	39,873	39,873	35,885	0,32	0,32	36,21	19,97
30	0,538	1	47,600	47,600	42,840	0,40	0,72	43,56	24,02
60	0,631	1	56,055	56,055	50,449	0,48	1,20	51,64	28,48
90	0,7	1	62,327	62,327	56,095	0,56	1,76	57,85	31,90
120	0,778	1	69,418	69,418	62,476	0,62	2,38	64,86	35,77
180	0,54	2	47,782	95,564	86,007	0,69	3,07	89,08	49,12
240	0,604	2	53,600	107,200	96,480	0,96	4,03	100,51	55,43
300	0,667	2	59,327	118,655	106,789	1,07	5,10	111,89	61,70
360	0,733	2	65,327	130,655	117,589	1,19	6,29	123,88	68,31

Kecepatan pelepasan = 0,2644 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9823

## Replikasi 3

Bobot tablet = 508 mg (mengandung verapamil 180,62)

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel ( $\mu\text{g/ml}$ )	Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Jml (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0								0
5	0,359	1	31,327	31,327	28,195	0,00	0,00	28,19	15,61
15	0,453	1	39,873	39,873	35,885	0,31	0,31	36,20	20,04
30	0,53	1	46,873	46,873	42,185	0,40	0,71	42,90	23,75
60	0,621	1	55,145	55,145	49,631	0,47	1,18	50,81	28,13
90	0,685	1	60,964	60,964	54,867	0,55	1,73	56,60	31,34
120	0,759	1	67,691	67,691	60,922	0,61	2,34	63,26	35,02
180	0,515	2	45,509	91,018	81,916	0,68	3,02	84,94	47,02
240	0,59	2	52,327	104,655	94,189	0,91	3,93	98,12	54,32
300	0,632	2	56,145	112,291	101,062	1,05	4,98	106,04	58,71
360	0,698	2	62,145	124,291	111,862	1,12	6,10	117,96	65,31

Kecepatan pelepasan = 0,2479 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9827

## Formula 4

## Replikasi 1

Bobot tablet = 505 mg (mengandung verapamil 181,21)

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel ( $\mu\text{g/ml}$ )	Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Jml (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0									0
5	0,361	1	31,509	31,509	28,358	0,00	0,00	28,36	15,65
15	0,452	1	39,782	39,782	35,804	0,32	0,32	36,12	19,93
30	0,507	1	44,782	44,782	40,304	0,40	0,71	41,02	22,63
60	0,562	1	49,782	49,782	44,804	0,45	1,16	45,96	25,36
90	0,662	1	58,873	58,873	52,985	0,50	1,66	54,64	30,15
120	0,692	1	61,600	61,600	55,440	0,59	2,25	57,69	31,83
180	0,818	1	73,055	73,055	65,749	0,62	2,86	68,61	37,86
240	0,514	2	45,418	90,836	81,753	0,73	3,59	85,35	47,10
300	0,585	2	51,873	103,745	93,371	0,91	4,50	97,87	54,01
360	0,648	2	57,600	115,200	103,680	1,04	5,54	109,22	60,27

Kecepatan pelepasan = 0,2169 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9927

## Replikasi 2

Bobot tablet = 511 mg (mengandung verapamil 183,37)

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel ( $\mu\text{g/ml}$ )	Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Jml (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0								0
5	0,27	1	23,236	23,236	20,913	0,00	0,00	20,91	11,40
15	0,34	1	29,600	29,600	26,640	0,23	0,23	26,87	14,65
30	0,407	1	35,691	35,691	32,122	0,30	0,53	32,65	17,81
60	0,466	1	41,055	41,055	36,949	0,36	0,89	37,83	20,63
90	0,547	1	48,418	48,418	43,576	0,41	1,30	44,87	24,47
120	0,593	1	52,600	52,600	47,340	0,48	1,78	49,12	26,79
180	0,712	1	63,418	63,418	57,076	0,53	2,31	59,38	32,38
240	0,841	1	75,145	75,145	67,631	0,63	2,94	70,57	38,49
300	0,494	2	43,600	87,200	78,480	0,75	3,69	82,17	44,81
360	0,549	2	48,600	97,200	87,480	0,87	4,56	92,04	50,20

Kecepatan pelepasan = 0,1903 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9915

## Replikasi 3

Bobot tablet = 511 mg (mengandung verapamil 183,47)

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel ( $\mu\text{g/ml}$ )	Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Jml (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0									0
5	0,351	1	30,600	30,600	27,540	0,00	0,00	27,54	15,01
15	0,428	1	37,600	37,600	33,840	0,31	0,31	34,15	18,61
30	0,486	1	42,873	42,873	38,585	0,38	0,68	39,27	21,40
60	0,555	1	49,145	49,145	44,231	0,43	1,11	45,34	24,71
90	0,627	1	55,691	55,691	50,122	0,49	1,60	51,72	28,19
120	0,702	1	62,509	62,509	56,258	0,56	2,16	58,42	31,84
180	0,819	1	73,145	73,145	65,831	0,63	2,78	68,62	37,40
240	0,504	2	44,509	89,018	80,116	0,73	3,52	83,63	45,58
300	0,567	2	50,236	100,473	90,425	0,89	4,41	94,83	51,69
360	0,648	2	57,600	115,200	103,680	1,00	5,41	109,09	59,46

Kecepatan pelepasan = 0,2172 mg/menit

Koefisien korelasi = 0,9951

Rata-rata terdisolusi

Waktu	Rata-rata terdisolusi (%)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
5	9,40	18,92	16,60	14,02
15	12,17	19,93	19,70	17,73
30	14,64	22,36	23,30	20,61
60	19,64	26,63	27,44	23,57
90	23,14	29,89	30,59	27,61
120	26,94	33,20	34,07	30,15
180	34,29	35,84	43,14	35,88
240	38,40	49,13	52,04	43,72
300	43,72	54,93	56,87	50,17
360	49,03	59,85	63,05	56,64

Keterangan :

Fp = faktor pengenceran sampel

Kadar sampel = kadar verapamil HCl dalam sampel ( $\mu\text{g/ml}$ )

Kadar = kadar verapamil HCl dalam larutan disolusi ( $\mu\text{g/ml}$ )

Jumlah = banyaknya verapami HCl dalam medium disolusi (900 ml)

Koreksi = jumlah verapamil HCl dalam cuplikan sampel (mg)

Total koreksi = jumlah kumulatif koreksi (mg)

Terdisolusi = jumlah obat yang terlarut (mg)

% disolusi = persentase jumlah obat yang terlarut (%)

Koefisien korelasi (r) = regresi linier antara waktu dan jumlah disolusi obat (mg)

Kecepatan pelepasan (b) = regresi linier antara waktu dan jumlah disolusi obat (mg).

Contoh perhitungan disolusi Formula I replikasi I menit ke-5

Kandungan verapamil HCl dalam tablet =

$$\frac{\text{bobot tablet (mg)}}{\text{bobot tablet dalam formula}} \times \text{hasil penetapan kadar}$$

$$= \frac{501 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 177,41$$



$$= 177,77 \text{ mg}$$

$y = a + bx$ ;  $x$  adalah kadar sampel

$$x = \frac{y-a}{b}$$

$$= \frac{0,433-0,0144}{0,011} = 38,055$$

Kadar = kadar sampel x faktor pengenceran

$$= 38,055 \times 1$$

$$= 38,055 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

Jumlah = kadar ( $\mu\text{g/ml}$ ) x medium disolusi (L)

$$= 38,055 \times 0,9$$

$$= 34,249 \text{ mg}$$

Koreksi =  $\frac{\text{volume sampling (mL)}}{\text{medium disolusi (mL)}} \times \text{jumlah sampel menit sebelumnya (mg)}$

$$= \frac{10}{900} \times 0$$

$$= 0,00$$

Total koreksi = total koreksi pada sampling sebelumnya (mg) + koreksi (mg)

$$= 0,00 + 0,00$$

$$= 0,00$$

Jumlah obat yang terdisolusi total = jumlah obat yang terdisolusi (mg) + total koreksi (mg)

$$= 34,249 + 0,00$$

$$= 34,249$$

Persen disolusi =  $\frac{\text{Jumlah obat yang terdisolusi total}}{\text{kandungan verapamil HCl}} \times 100\%$

$$= \frac{34,249}{177,77} \times 100\% = 19,27\%$$

## Data DE

Waktu	Formula 1		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
1	22,27	24,76	23,46
2	106,54	109,32	107,72
3	202,35	200,10	200,83
4	513,79	515,35	513,55
5	639,66	644,64	640,88
6	757,36	746,08	750,23
7	1820,53	1856,15	1834,70
8	2229,58	2234,88	2078,34
9	2504,34	2527,36	2359,74
10	2588,09	2983,18	2776,80
AUC total	11384,51	11841,81	11286,25
Luas total	3600	3600	3600
DE 360	316,24	328,94	313,51

Waktu	Formula 2		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
1	45,72	48,52	47,68
2	186,83	200,07	195,87
3	309,10	322,55	319,94
4	717,85	745,48	741,18
5	813,79	874,42	855,16
6	899,18	985,24	954,59
7	1941,00	2140,10	2131,91
8	2389,57	2643,04	2614,66
9	2897,13	3318,34	3150,36
10	3171,95	3683,95	3474,94
AUC total	13372,12	14961,72	14486,29
Luas total	3600	3600	3600
DE 360	371,45	415,60	402,40

Waktu	Formula 3		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
1	38,01	39,77	39,02
2	175,61	179,38	178,25
3	323,75	329,91	328,43
4	760,64	787,52	778,21

5	868,89	905,74	892,00
6	966,09	1015,02	995,41
7	2352,26	2546,70	2461,44
8	2917,26	3136,55	3040,34
9	3237,53	3513,91	3390,82
10	3504,28	3900,50	3720,38
AUC total	15144,32	16354,99	15824,30
Luas total	3600	3600	3600
DE 360	420,68	454,31	439,56

Waktu	Formula 4		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
1	39,12	28,51	37,53
2	177,90	130,30	168,11
3	319,24	243,46	300,10
4	719,98	576,59	691,74
5	832,79	676,56	793,58
6	929,82	768,88	900,49
7	2090,89	1775,16	2077,17
8	2548,79	2126,12	2489,47
9	3033,20	2498,96	2918,14
10	3428,42	2850,27	3334,43
AUC total	14120,16	11674,82	13710,76
Luas total	3600	3600	3600
DE 360	392,23	324,30	380,85

### Lampiran 5. Kinetika pelepasan dan mekanisme pelepasan

Zero order = regresi linier antara t dengan rata-rata terdisolusi (%)

Waktu	Rata – rata terdisolusi			
	FI	FII	FIII	FIV
5	9,40	18,92	16,60	14,02
15	12,17	19,93	19,70	17,73
30	14,64	22,36	23,30	20,61
60	19,64	26,63	27,44	23,57
90	23,14	29,89	30,59	27,61
120	26,94	33,20	34,07	30,15
180	34,29	35,84	43,14	35,88
240	38,40	49,13	52,04	43,72
300	43,72	54,93	56,87	50,17
360	49,03	59,85	63,05	56,64
R	0,9813	0,9872	0,9909	0,9939

First order = regresi linier antara t dengan log rata-rata terdisolusi (%)

Waktu	Rata – rata terdisolusi			
	Log FI	Log FII	Log FIII	Log FIV
5	0,97	1,28	1,22	1,15
15	1,09	1,30	1,29	1,25
30	1,17	1,35	1,37	1,31
60	1,29	1,43	1,44	1,37
90	1,36	1,48	1,49	1,44
120	1,43	1,52	1,53	1,48
180	1,54	1,55	1,63	1,55
240	1,58	1,69	1,72	1,64
300	1,64	1,74	1,75	1,70
360	1,69	1,78	1,80	1,75
R	0,8821	0,9647	0,9347	0,9362

Higuchi = regresi linier antara log t dengan rata-rata terdisolusi (%)

Log waktu	Rata – rata terdisolusi			
	Log FI	Log FII	Log FIII	Log FIV
2,236	9,398	18,922	16,602	14,021
3,873	12,173	19,929	19,695	17,733
5,477	14,639	22,364	23,302	20,614
7,746	19,643	26,626	27,444	23,570
9,487	23,139	29,894	30,590	27,606
10,954	26,943	33,195	34,068	30,154
13,416	34,295	35,838	43,145	35,882

15,492	38,403	49,131	52,038	43,722
17,321	43,724	54,934	56,871	50,170
18,974	49,032	59,854	63,049	56,642
R	0,992	0,946	0,978	0,971

Mekanisme pelepasan krosmeier-peppas = regresi linier antara log t dengan log rata-rata terdisolusi (%)

Log waktu	Rata – rata terdisolusi			
	Log FI	Log FII	Log FIII	Log FIV
2,236	0,973	1,277	1,220	1,147
3,873	1,085	1,299	1,294	1,249
5,477	1,166	1,350	1,367	1,314
7,746	1,293	1,425	1,438	1,372
9,487	1,364	1,476	1,486	1,441
10,954	1,430	1,521	1,532	1,479
13,416	1,535	1,554	1,635	1,555
15,492	1,584	1,691	1,716	1,641
17,321	1,641	1,740	1,755	1,700
18,974	1,690	1,777	1,800	1,753
R	0,9813	0,9871	0,9955	0,9943
K	0,042	0,031	0,035	0,035
Antilog K	1,102	1,074	1,083	1,083
Q360	49,032	59,854	63,049	56,642
Q/antilog K	44,494	55,730	58,217	52,301
n	0,645	0,683	0,690	0,672

## Lampiran 6. Model faktorial desain dengan Design Expert

### a. Parameter *floating lag time*

Pemilihan model

Term	Stdized Effects	Sum of Squares	% Contribution
Intercept			
M A-na. bikarbonat	-5.18	80.45	47.44
M B-as. sitrat	2.65	21.09	12.44
M AB	-2.47	18.33	10.81
e Lack Of Fit		0.000	0.000
e Pure Error		49.72	29.32
Lenth's ME	4.29		
Lenth's SME	5.55		

### ANOVA

Response 1 floating lag time

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	119.87	3	39.96	6.43	0.0159	significant
A-na. bikarbor	80.45	1	80.45	12.94	0.0070	
B-as. sitrat	21.09	1	21.09	3.39	0.1027	
AB	18.33	1	18.33	2.95	0.1243	
Pure Error	49.72	8	6.22			
Cor Total	169.59	11				

Std. Dev.	2.49	R-Squared	0.7068
Mean	20.99	Adj R-Squared	0.5969
C.V. %	11.88	Pred R-Squared	0.3403
PRESS	111.87	Adeq Precision	5.440

Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	20.99	1	0.72	19.33	22.65	
A-na. bikarbonat	-2.59	1	0.72	-4.25	-0.93	1.00
B-as. sitrat	1.33	1	0.72	-0.33	2.99	1.00
AB	-1.24	1	0.72	-2.90	0.42	1.00

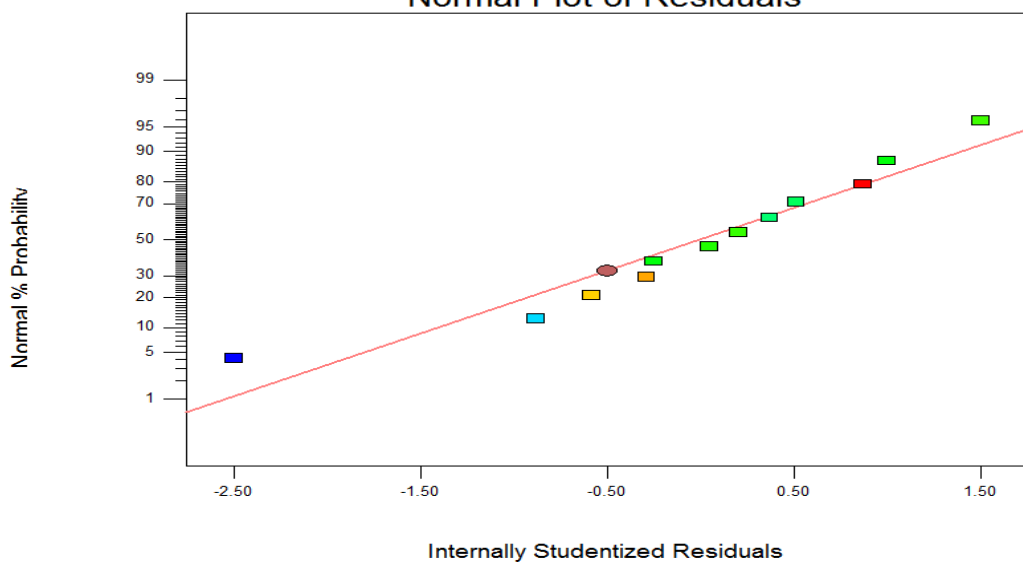
**Final Equation in Terms of Coded Factors:**

$$\begin{aligned} \text{floating lag time} = & \\ & +20.99 \\ & -2.59 * A \\ & +1.33 * B \\ & -1.24 * A * B \end{aligned}$$

**Final Equation in Terms of Actual Factors:**

$$\begin{aligned} \text{floating lag time} = & \\ & +18.76500 \\ & -7.83333E-003 * \text{na. bikarbonat} \\ & +0.58572 * \text{as. sitrat} \\ & -8.23889E-003 * \text{na. bikarbonat} * \text{as. sitrat} \end{aligned}$$

**Normal Plot of Residuals**



## b. Parameter *Floating Time*

Pemilihan model

Term	Stdized Effects	Sum of Squares	% Contribution
Intercept			
M A-na. bikarbonat	9.83	290.08	51.05
M B-as. sitrat	6.50	126.75	22.31
M AB	-5.83	102.08	17.96
e Lack Of Fit		0.000	0.000
e Pure Error		49.33	8.68
Lenth's ME	7.96		
Lenth's SME	10.29		

## ANOVA

Response 2 floating time

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	518.92	3	172.97	28.05	0.0001	significant
A-na. bikarbonat	290.08	1	290.08	47.04	0.0001	
B-as. sitrat	126.75	1	126.75	20.55	0.0019	
AB	102.08	1	102.08	16.55	0.0036	
Pure Error	49.33	8	6.17			
Cor Total	568.25	11				

Std. Dev.	2.48	R-Squared	0.9132
Mean	18.75	Adj R-Squared	0.8806
C.V. %	13.24	Pred R-Squared	0.8047
PRESS	111.00	Adeq Precision	11.392



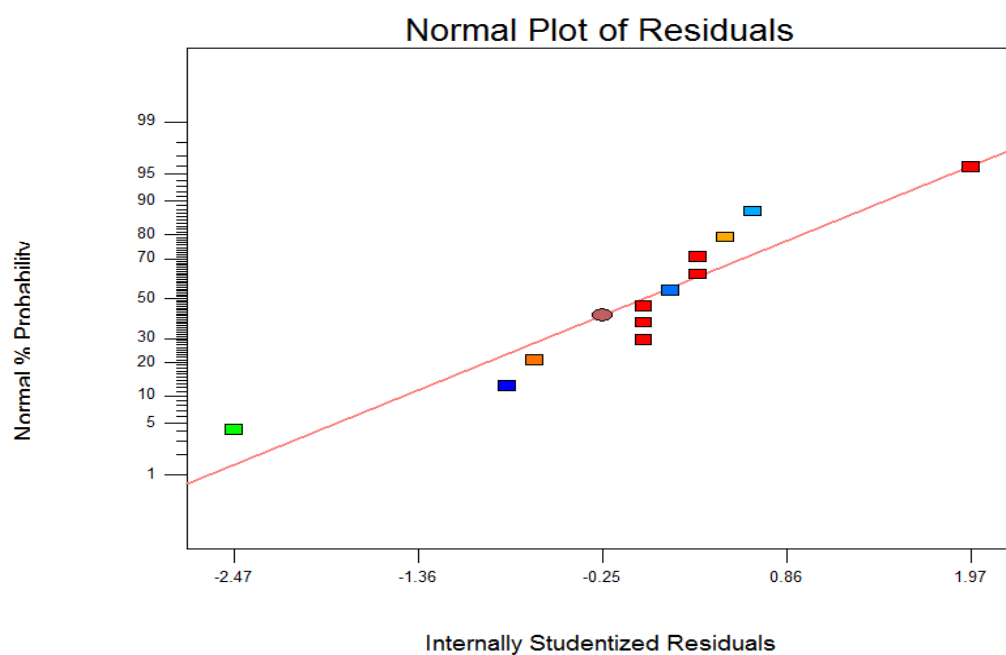
Factor	Estimate	df	Error	Low	High	VIF
Intercept	18.75	1	0.72	17.10	20.40	
A-na. bikarbona	4.92	1	0.72	3.26	6.57	1.00
B-as. sitrat	3.25	1	0.72	1.60	4.90	1.00
AB	-2.92	1	0.72	-4.57	-1.26	1.00

#### Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{floating time} = & \\ & +18.75 \\ & +4.92 * A \\ & +3.25 * B \\ & -2.92 * A * B \end{aligned}$$

#### Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{floating time} = & \\ & -27.16667 \\ & +0.71667 * \text{na. bikarbonat} \\ & +1.39444 * \text{as. sitrat} \\ & -0.019444 * \text{na. bikarbonat} * \text{as. sitrat} \end{aligned}$$



### c. Parameter Swelling

Pemilihan model

	Term	Stdized Effects	Sum of Squares	% Contribution
	Intercept			
M	A-na. bikarbonat	-12.55	472.14	8.65
M	B-as. sitrat	6.35	121.00	2.22
M	AB	-31.23	2925.13	53.58
e	Lack Of Fit		0.000	0.000
e	Pure Error		1940.93	35.55
	Lenth's ME	23.86		
	Lenth's SME	30.83		

Response 3 swelling

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	3518.27	3	1172.76	4.83	0.0332	significant
A-na. bikarbor	472.14	1	472.14	1.95	0.2005	
B-as. sitrat	121.00	1	121.00	0.50	0.5001	
AB	2925.13	1	2925.13	12.06	0.0084	
Pure Error	1940.93	8	242.62			
Cor Total	5459.20	11				

Std. Dev.	15.58	R-Squared	0.6445
Mean	164.77	Adj R-Squared	0.5111
C.V. %	9.45	Pred R-Squared	0.2000
PRESS	4367.10	Adeq Precision	4.867

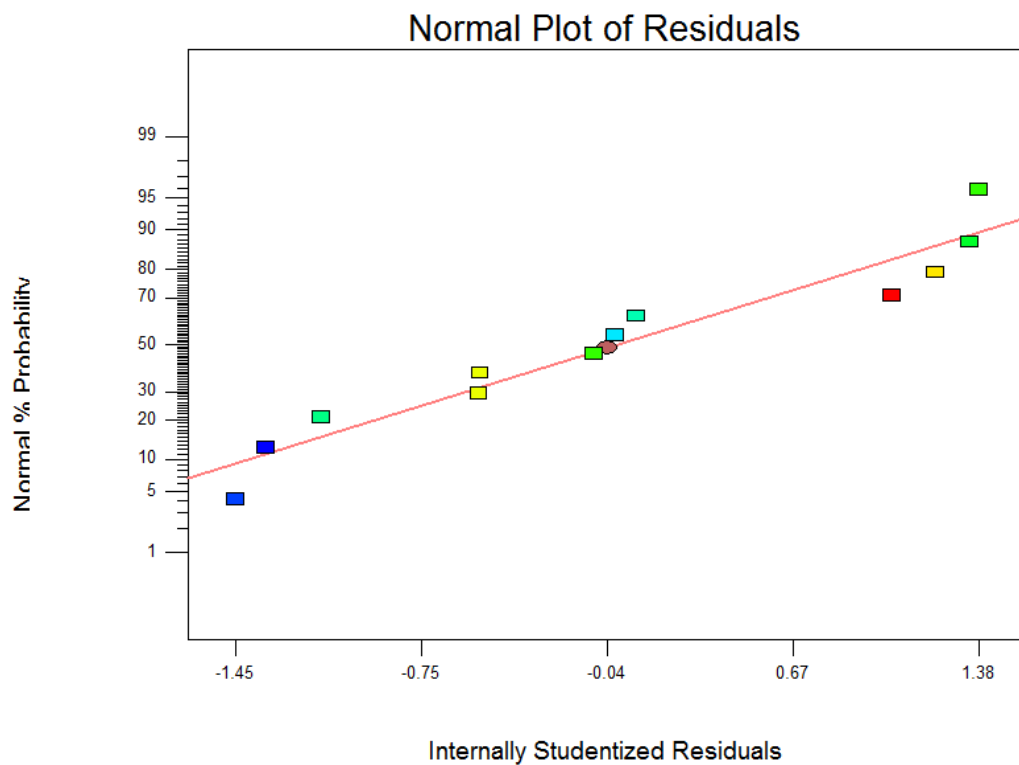
Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	164.77	1	4.50	154.40	175.14	
A-na. bikarbonat	-6.27	1	4.50	-16.64	4.10	1.00
B-as. sitrat	3.18	1	4.50	-7.19	13.54	1.00
AB	-15.61	1	4.50	-25.98	-5.24	1.00

**Final Equation in Terms of Coded Factors:**

$$\begin{aligned} \text{swelling} = & \\ & +164.77 \\ & -6.27 * A \\ & +3.18 * B \\ & -15.61 * A * B \end{aligned}$$

**Final Equation in Terms of Actual Factors:**

$$\begin{aligned} \text{swelling} = & \\ & +66.92137 \\ & +1.66354 * \text{na. bikarbonat} \\ & +6.04226 * \text{as. sitrat} \\ & -0.10409 * \text{na. bikarbonat} * \text{as. sitrat} \end{aligned}$$



#### d. Parameter DE360

Pemilihan model

y <sup>^</sup> Transform		Effects	ANOVA	Diagnostics	Model Graphs
Selection: Manual		Order: 2FI			
	Term	Stdized Effects	Sum of Squares	% Contribution	
	Intercept				
M	A-na. bikarbonat	-3.86	44.61	54.97	
M	B-as. sitrat	-0.42	0.53	0.66	
M	AB	-1.98	11.79	14.53	
EE	Lack Of Fit		0.000	0.000	
EE	Pure Error		24.21	29.84	
	Lenth's ME	3.10			
	Lenth's SME	4.01			

## ANOVA

Response 5 DE360

## ANOVA for selected factorial model

## Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	56.93	3	18.98	6.27	0.0170	significant
<i>A-na. bikarbor</i>	44.61	1	44.61	14.74	0.0050	
<i>B-as. sitrat</i>	0.53	1	0.53	0.18	0.6857	
<i>AB</i>	11.79	1	11.79	3.90	0.0838	
Pure Error	24.21	8	3.03			
Cor Total	81.14	11				
Std. Dev.	1.74		R-Squared	0.7016		
Mean	30.81		Adj R-Squared	0.5898		
C.V. %	5.65		Pred R-Squared	0.3287		
PRESS	54.47		Adeq Precision	5.813		

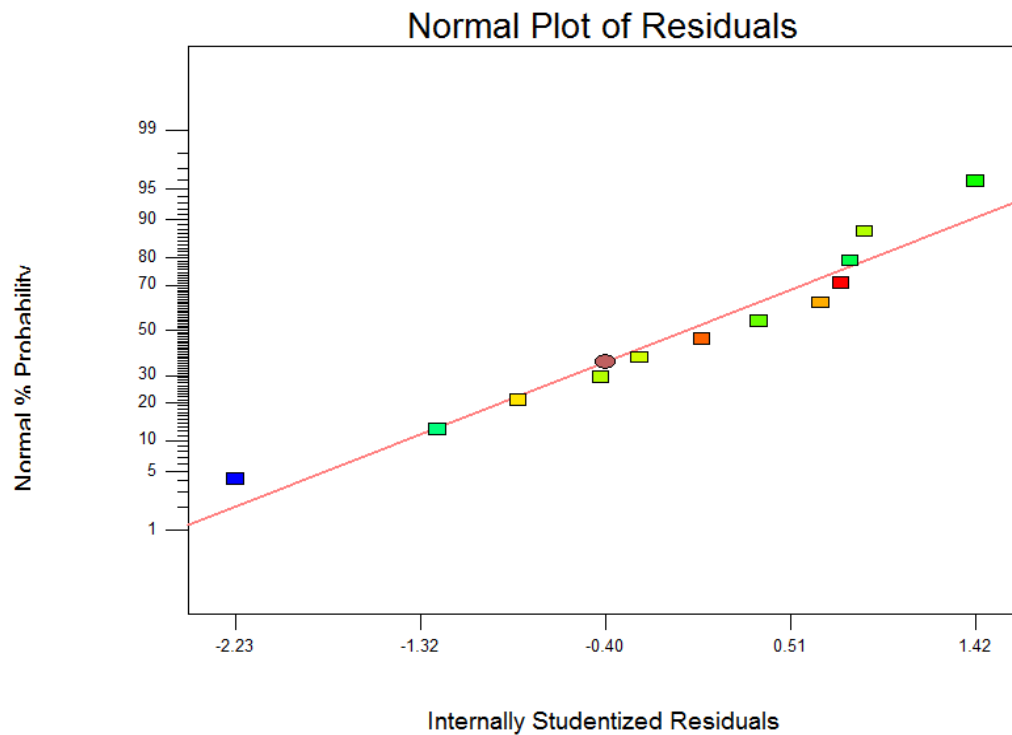
Factor	Coefficient		Standard Error	95% CI		VIF
	Estimate	df		Low	High	
Intercept	30.81	1	0.50	29.65	31.97	
A-na. bikarbonat	-1.93	1	0.50	-3.09	-0.77	1.00
B-as. sitrat	-0.21	1	0.50	-1.37	0.95	1.00
AB	-0.99	1	0.50	-2.15	0.17	1.00

**Final Equation in Terms of Coded Factors:**

$$\begin{aligned}
 \text{DE360} = & \\
 & +30.81 \\
 & -1.93 * A \\
 & -0.21 * B \\
 & -0.99 * A * B
 \end{aligned}$$

**Final Equation in Terms of Actual Factors:**

$$\begin{aligned}
 \text{DE360} = & \\
 & +31.02992 \\
 & +3.64150\text{E-}003 * \text{na. bikarbonat} \\
 & +0.34240 * \text{as. sitrat} \\
 & -6.60887\text{E-}003 * \text{na. bikarbonat} * \text{as. sitrat}
 \end{aligned}$$



### e. Parameter Q60

Pemilihan model

**y<sup>^</sup>** Transform
Effects
ANOVA
Diagnostics
Model Graphs

Selection: **Manual**      Order: **2FI**

	Term	Stdized Effects	Sum of Squares	% Contribution
	Intercept			
<b>M</b>	A-na. bikarbonat	1.26	4.79	3.44
<b>M</b>	B-as. sitrat	2.66	21.23	15.25
<b>M</b>	AB	-5.72	98.16	70.52
<b>e</b>	Lack Of Fit		0.000	0.000
<b>e</b>	Pure Error		15.02	10.79
	Lenth's ME	3.45		
	Lenth's SME	4.46		

ANOVA

Response 6 Q60

## ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	124.17	3	41.39	22.05	0.0003	significant
<i>A-na. bikarbor</i>	4.79	1	4.79	2.55	0.1489	
<i>B-as. sitrat</i>	21.23	1	21.23	11.31	0.0099	
<i>AB</i>	98.16	1	98.16	52.29	< 0.0001	
Pure Error	15.02	8	1.88			
Cor Total	139.19	11				

Std. Dev.	1.37	R-Squared	0.8921
Mean	24.47	Adj R-Squared	0.8517
C.V. %	5.60	Pred R-Squared	0.7573
PRESS	33.79	Adeq Precision	10.594

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	24.47	1	0.40	23.55	25.38	
A-na. bikarbona	0.63	1	0.40	-0.28	1.54	1.00
B-as. sitrat	1.33	1	0.40	0.42	2.24	1.00
AB	-2.86	1	0.40	-3.77	-1.95	1.00

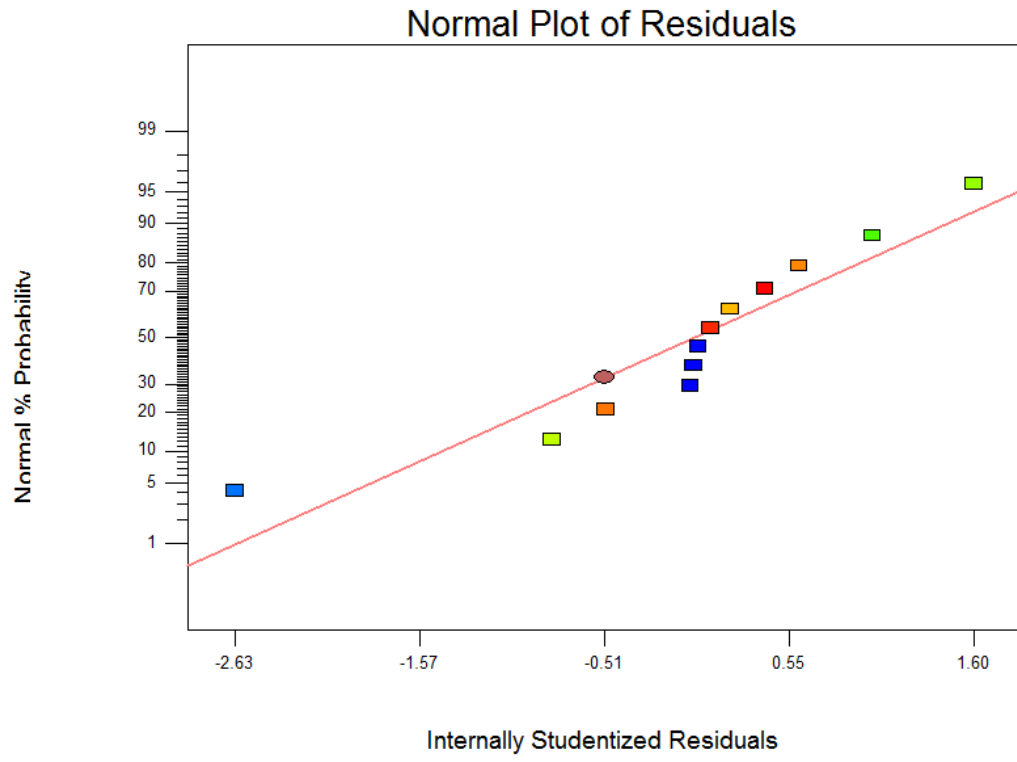
## Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{Q60} = & \\
 & +24.47 \\
 & +0.63 * A \\
 & +1.33 * B \\
 & -2.86 * A * B
 \end{aligned}$$

## Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned}
 \text{Q60} = & \\
 & -1.48444 \\
 & +0.42344 * \text{na. bikarbonat} \\
 & +1.18167 * \text{as. sitrat} \\
 & -0.019067 * \text{na. bikarbonat} * \text{as. sitrat}
 \end{aligned}$$





2001111 (CUT F105)

**RECORDATI**

INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.p.A.  
 VIA N. COTTALUCCI, 1 - 20148 MILANO, ITALIA  
 Tel. 02/849821  
 MANUFACTURING SITE: CAMPOVERDE  
 VIA MEDIANA CISTERNA, 2  
 04011 CAMPOVERDE DI APRILIA (LT) ITALY  
 Tel. 0773 666200010 - FAX 0773 689200210

**Certificate of Analysis**

Date  
19.06.2015  
 Purchase Order No. / Date  
2221401301 / 30.10.2014  
 Delivery Note No.  
5524001197 000010  
 Export No. / Date  
5404007388 000010 / 31.10.2014  
 Customer's Code No.  
799104

N. of Packages: 4 DRUM/S

**VERAPAMIL HYDROCHLORIDE**

USP 37 EUR. PH. 8 ED. JP XVI IP 2015

Code N.: 09279000

Lot N.: 15100399 Quantity Delivered: 100 KG

Manufacturing Date: 15.06.2015 Retesting Date: 13.06.2020

C.E.P.: R1-CEP 2001-136-Rev 03

Analysis N.: 30000271865 Date 19.06.2015

Analytical Procedure: 148VER-24

**Solubility:**

Soluble in water; freely soluble in chloroform; sparingly soluble in alcohol; practically insoluble in ether. Melting at about 144°C.

ANALYTICAL TESTS	RESULTS	SPECIFICATIONS	
		MIN	MAX
Description	Complies	White crystalline powder	
IR Spectrum identification	Complies	Complies with the reference	
Ident. UV-absorb. ratio (278/229)nm	0.37	0.35	0.39
HPLC retention time identification	Complies	Complies with the reference	
Chlorides identification	Positive	Positive	
HPLC assay (on dried basis)	100.0 %	98.0	102.0 %
Eur.Ph.Assay (on dried basis)	100.6 %	99.0	101.0 %
Optical rotation	0.000 °	-0.100	0.100 °

## RECORDATI

INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA SPA  
 VIA M. CIVITALE 1 - 20148 MILANO, ITALIA  
 TEL. (02) 504901  
 MANUFACTURING SITE: CAMPOVERDE  
 VIA MEDAGIA COSTERVA, 4  
 04031 CAMPOVERDE DI APRILIA S.T. ITALY  
 TEL. (056) 06200010 - FAX. (056) 06200018

Delivery Note No.  
 5524001197 000010

N. of Packages: 4 DRUM/S

## VERAPAMIL HYDROCHLORIDE

USP 37 EUR. PH. 8 ED. JP. XVI IP 2015

Code N.: 09279000

Lot N.: 15100399 Quantity Delivered: 100 KG

Manufacturing Date: 15.06.2015 Retesting Date: 13.06.2020

C.E.P.: R1-CEP 2001-136-Rev 03

Analysis N.: 30000271865 Date: 19.06.2015

Analytical Procedure: 148VER-24

ANALYTICAL TESTS	RESULTS	SPECIFICATIONS	
		MIN	MAX
Loss on drying	0.03 %		0.50 %
HPLC Total Impurities	0.13 %		0.30 %
HPLC Each max. unidentified	0.08 %		0.10 %
HPLC Eur.Ph.Imp.A	< 0.01 %		0.10 %
HPLC Eur.Ph.Imp.B	< 0.01 %		0.10 %
HPLC Eur.Ph.Imp.C	< 0.01 %		0.10 %
HPLC Eur.Ph.Imp.D	< 0.01 %		0.10 %
HPLC Eur.Ph.Imp.E	< 0.01 %		0.10 %
HPLC Eur.Ph.Imp.F	< 0.01 %		0.10 %
HPLC Eur.Ph.Imp.I	< 0.01 %		0.10 %
HPLC Eur.Ph.Imp. J	< 0.01 %		0.10 %
HPLC Eur.Ph.Imp. K	< 0.01 %		0.10 %

## RECORDATI

INDUSTRIA CHIMICA FARMACEUTICA S.p.A.  
 VIA M. CANTALU, 1 - 20148 MILANO, ITALIA  
 TEL. 02/89897.1  
 MANUFACTURING SITE: CAMPOVERDE  
 VIA MEDIANA CETERNA, 4  
 04011 CAMPOVERDE DI APPIA (LT), ITALY  
 TEL. 06/2900010 - FAX 06/29002016

Delivery Note No.  
 5524001197 000010

N. of Packages: 4 DRUM/S

## VERAPAMIL HYDROCHLORIDE

USP 37 EUR, PH. 8 ED. JP XVI IP 2015

Code N.: 09279000

Lot N.: 15100399 Quantity Delivered: 100 KG

Manufacturing Date: 15.06.2015 Retesting Date: 13.06.2020

C.E.P.: R1-CBP 2001-136-Rev 03

Analysis N.: 30000271865 Date 19.06.2015

Analytical Procedure: 148VER-24

ANALYTICAL TESTS	RESULTS	SPECIFICATIONS	
		MIN	MAX
HPLC Eur.Ph.Imp.M	0.01 %		0.10 %
Sulphated ash	0.05 %		0.10 %
Heavy metals	< 10 ppm		10 ppm
Acidity: pH	4.6 -	4.5	6.0 -
Clarity of solution	Clear	Clear	
Colour of solution	Complies	Colourless	
Org.res.solv. Acetone	243 ppm		500 ppm
Org.res.solv.Toluene	< 2 ppm		50 ppm
Particle size D(10%)	9 $\mu$ m	2	10 $\mu$ m
Particle size D(50%)	17 $\mu$ m	5	35 $\mu$ m
Particle size D(90%)	35 $\mu$ m	30	90 $\mu$ m
Bulk density Loose	0.39 gr/ml	0.30	0.45 gr/ml

Kode Dokumen : FQC-01-0336/01  
Tgl. Berlaku Dokumen : 25 Juni 2013

**kimia farma**

Plant Bandung

**LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU**

Nama Bahan Baku : <b>VERAPAMILI HYDROCHLORIDUM</b>		No. Batch :15100399 Exp. Date/Re-Test (*) :13-06-2020	
Kode Bahan :3012158 Origin :Recordati-Italy No. LA :B150422 No. SP :P153030	Supplier :PT. Menjangan Sakti Tgl. Sampling :06-07-2015 Tgl. Selesai :09-07-2015	Jumlah :100 kg Pemeriksa :Niki No. BTBS :B150422	
No.	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1.	Pemerian (R)	Serbuk kristal warna putih atau hampir putih, praktis tidak berbau dan rasa pahit	Serbuk kristal putih
2.	Kelarutan	Larut dalam air, agak sukar larut dalam alkohol	Sesuai
3.	Identifikasi (R)	a. Spektrum serapan ultraviolet larutan menunjukkan maksimum dan minimum pada panjang gelombang yang sama seperti pada Verapamili Hydrochloridum baku b. Terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam asam nitrat P tetapi larut dalam ammonium hidroksida 6 N sedikit berlebih	Sesuai Sesuai
4.	Kejernihan dan Warna Larutan	Jernih dan tidak berwarna	Sesuai
5.	pH	Antara 4,5 dan 6,5	5,00
6.	Jarak Lebur	Antara 140°C dan 144°C	143,0°C – 143,9°C
7.	Susut Pengeringan (R)	Tidak lebih dari 0,5 %	0,14%
8.	Sisa Pemijaran	Tidak lebih dari 0,1 %	0,07%
9.	Logam Berat	Tidak lebih dari 10 bpg	Sesuai
10.	Kadar (R)	Antara 99,0% dan 101,0%, dihitung terhadap berat kering	99,89%

Pustaka : USP 34, BP 2009

Kesimpulan : Memenuhi Syarat

Bandung, ..... 9 ..... 7 ..... 2015 .....

Penanggung Jawab :

AMPM



(Diah Sofiyanti, S.Si, Apt)

Ket. : (\*) Coret yang tidak perlu

Halaman 1 dari 1

**AsahiKASEI**  
ASAHI KASEI CHEMICALS

1-105 Kanda-Jinbocho, Chiyoda-ku, TOKYO 101-8101, JAPAN  
TEL +81-03-3296-3061 FAX +81-03-3296-3467  
Manufacturing site: 304, Mizuhiri-nishi, Nobeoka-city, Miyazaki 982-0015, Japan

YOUR NO.: BG7E-15-5298-0018

BAO 50433  
Date: 04-MAR-2015  
Issued by manufacturer

M33

### CERTIFICATE OF ANALYSIS

Compendial name: Microcrystalline Cellulose, NF, Ph. Eur., JP

Trade name : CEOLUS®

Grade : PH-102 ✓

Lot No. 2514

Manufacturing Date: 13-JAN-2015 ✓

Re-evaluation Date: 13-JAN-2018 ✓

Organic Solvent: not used in our process

Compendial Standards	Specifications	Lot Analysis
Description	Passes	Passes
Identification	Passes	Passes
Degree of polymerization	100 - 300	Passes
Loss on drying (%)	2.0 - 5.0	3.7
Water-soluble substances (mg)	NMT 12.5	6.9
Ether-soluble substances (mg)	NMT 5.0	0.2
Conductivity (μ S/cm)	NMT 75	32
Heavy metals (ppm)	NMT 10	NMT 10
Solubility	Passes	Passes
Residue on ignition (%)	NMT 0.1	0.00
Bulk density (g/cm <sup>3</sup> )	0.28 - 0.33	0.308
pH	5.0 - 7.5	6.4
Total aerobic microbial count (cfu/g)	NMT 1000	Passes
Total combined molds and yeasts count (cfu/g)	NMT 100	Passes
<i>Escherichia coli</i>	None Present	None Present
<i>Salmonella</i> species	None Present	None Present
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	None Present	None Present
<i>Staphylococcus Aureus</i>	None Present	None Present
<b>ASAHI Standards</b>		
Particle size, wt. % >250 μ m (80 mesh)	LT 8.0	0.5
Particle size, wt. % >150 μ m (100 mesh)	20 - 40	30

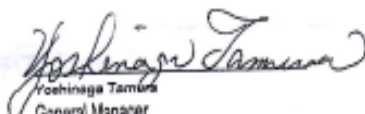
NMT - Not More Than; LT - Less Than

We certify that the product complies with the standards of the NF, Ph. Eur., JP.

Storage conditions: Store indoors and avoid exposure to direct sunlight, excessive heat and humidity. Storage at room temperature is recommended. Store in a tightly-closed container after opening to avoid moisture absorption. To avoid transfer of odors, refrain from storing near odiferous materials.

Re-evaluation Date: Three years after manufacturing, if stored as recommended.

Asahi Kasei Chemicals recommends that the customer's quality control unit may re-evaluate the quality of this material at the given time e.g. for loss on drying and extend the shelf life of this lot on its own responsibility.

  
Yoshinaga Tamura

General Manager  
Quality Assurance Department  
Functional Additives Division




P.T. "WARIS"  
CARBOTE



# Material Safety Data Sheet

**EMERGENCY NUMBERS:**

(USA) CHEMTREC : 1(800) 424-9300 (24hrs)  
 (CAN) CANUTEC : 1(613) 996-6666 (24hrs)  
 (USA) Anachemia : 1(514) 297-4444  
 (CAN) Anachemia : 1(514) 489-5711

WHMIS	Protective Clothing	TDG Road/Rail
Not controlled under WHMIS (Canada).		Not controlled under TDG (Canada). PIN: Not applicable. PG: Not applicable.
	  	

**Section I. Product Identification and Uses**

Product name	<b>PECTIN</b>	CI#	Not available.
Chemical formula	Not available.	CAS#	9000-89-5
Synonyms	AC-7035, 66286	Code	AC-7035
Supplier	Anachemia Canada. 255 Norman. Lachine (Montreal), Que H8R 1A3	Formula weight	Not available.
		Supersedes	
Material uses	For laboratory use only.		

**Section II. Ingredients**

Name	CAS #	%	TLV
1) PECTIN	9000-89-5	100	Not established by ACGIH

<b>Toxicity values of the hazardous ingredients</b> PECTIN: SUBCUTANEOUS (LD50): Acute: 6400 mg/kg (Mouse). mg/kg (Mouse) INTRAPERITONEAL (LD50): Acute: >1000
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Section III. Physical Data</b>		PECTIN	page 2/4
Physical state and appearance / Odor	Solid. (Yellowish-white powder.)		
pH (1% soln/water)	Acid in solution		
Odor threshold	Not available.		
Percent volatile	Not available.		
Freezing point	Decomposes.		
Boiling point	Not available.		
Specific gravity	Not available.		
Vapor density	Not available.		
Vapor pressure	Not available.		
Water/air dist. coeff.	Not available.		
Evaporation rate	Not available.		
Solubility	Partially soluble in cold water.		

<b>Section IV. Fire and Explosion Data</b>	
Flash point	Not available.
Flammable limits	Not available.
Auto-ignition temperature	Not available.
Fire degradation products	Not available.
Fire extinguishing procedures	Use DRY chemical, carbon dioxide, foam or water spray. Wear adequate personal protection to prevent contact with material or its combustion products. Self contained breathing apparatus with a full facepiece operated in a pressure demand or other positive pressure mode. If without risk, move undamaged containing vessels or packages from fire area.
Fire and Explosion Hazards	This material in powder form is capable of creating a dust explosion. The sensitivity to static discharge is not available. The sensitivity to impact is not available. Emits toxic fumes under fire conditions.

<b>Section V. Toxicological Properties</b>	
Routes of entry	Inhalation and ingestion. Eye contact. Skin contact.
Effects of Acute Exposure	May be harmful by ingestion, inhalation, or skin absorption.
Eye	May cause irritation.
Skin	May cause irritation.
Inhalation	May cause respiratory tract irritation. Inhalation or aspiration may cause chemical pneumonitis.
Ingestion	Ingestion of large amounts may cause intestinal obstruction.



**Section V. Toxicological Properties**

PECTIN

page 3/4

**Effects of Chronic Overexposure** Carcinogenic effects: Not available. Mutagenic effects: Not available. Teratogenic effects: Not available. Toxicity of the product to the reproductive system: Not available. To the best of our knowledge, the chemical, physical, and toxicity of this substance has not been fully investigated.

**Section VI. First Aid Measures**

**Eye contact** Immediately flush eyes with copious quantities of water for at least 15 minutes holding lids apart to ensure flushing of the entire surface. Call a physician.

**Skin contact** Immediately flush skin with plenty of water and soap for at least 15 minutes while removing contaminated clothing and shoes. Call a physician. Wash contaminated clothing before reusing.

**Inhalation** Remove patient to fresh air. Administer approved oxygen supply if breathing is difficult. Administer artificial respiration or CPR if breathing has ceased. Seek immediate medical attention.

**Ingestion** Seek immediate medical attention. Never give anything by mouth to an unconscious or convulsing person. Guard against aspiration into lungs. If spontaneous vomiting occurs, have victim lean forward with head down to avoid breathing in of vomitus.

**Section VII. Reactivity Data**

**Stability** Stable. Conditions to avoid: High temperatures, sparks, open flames and all other sources of ignition, contamination.

**Hazardous decomp. products** Not available.

**Incompatibility** Oxidizing agents.

**Reaction Products** Not available. Hazardous polymerization will not occur.

**Section VIII. Preventive Measures**

PECTIN


page 4/4

Protective Clothing in case of spill and leak	Wear self-contained breathing apparatus, rubber boots and heavy rubber gloves.
Spill and leak	Evacuate the area. Sweep up and place in container for disposal. Avoid raising dust. Ventilate area and wash spill site after material pick up is complete. DO NOT empty into drains. DO NOT touch spilled material.
Waste disposal	According to all applicable regulations. May be harmful to aquatic life. Can be dangerous if allowed to enter drinking water intakes. Do not contaminate domestic or irrigation water supplies, lakes, streams, ponds, or rivers.
Storage and Handling	Store in a cool place away from heated areas, sparks, and flame. Store in a well ventilated area. Store away from incompatible materials. Do not add any other material to the container. Do not wash down the drain. Do not breathe dust. Keep container tightly closed and dry. Manipulate in a well ventilated area or under an adequate fume hood. Avoid raising dust. Ground the container while dispensing. Empty containers may contain a hazardous residue. Handle and open container with care. Minimize dust generation and exposure - use dust mask or appropriate protection. Take off immediately all contaminated clothing. This product must be manipulated by qualified personnel. Do not get in eyes, on skin, or on clothing. Wash well after use. In accordance with good storage and handling practices. Do not allow smoking and food consumption while handling.

**Section IX. Protective Measures**

Protective clothing	Splash goggles, impervious gloves, coveralls, and/or other resistant protective clothing. Sufficient to protect skin. If use conditions generate dust, wear a NIOSH-approved respirator appropriate for those emission levels. Appropriate respirators may be a full facepiece or a half mask air-purifying cartridge respirator with particulate filters, a self-contained breathing apparatus in the pressure demand mode, or a supplied-air respirator. Do not wear contact lenses. Make eye bath and emergency shower available. Ensure that eyewash station and safety shower is proximal to the work-station location.
Engineering controls	Local mechanical exhaust ventilation capable of minimizing dust emissions at the point of use. Do not use in unventilated spaces.

**Section X. Other Information**

Special Precautions or comments	Do not breathe dust. Avoid all contact with the product. Avoid prolonged or repeated exposure. Manipulate in a well ventilated area or under an adequate fume hood. To the best of our knowledge, the chemical, physical and toxicity of this substance has not been fully investigated. Handle and open container with care. Container should be opened only by a technically qualified person. NOTE TO PHYSICIAN: There is no specific antidote. Treatment of overexposure should be directed at the control of symptoms and the clinical condition of the patient. RTECS NO: RX4280000 (Pectin).
	 NFPA

Prepared by MSDS Department/Département de F.S.

Validated 18-Feb-2013

Telephone# (514) 489-5711

While the company believes the data set forth herein are accurate as of the date hereof, the company makes no warranty with respect thereto and expressly disclaims all liability for reliance thereon. Such data are offered solely for your consideration, investigation and verification.