

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI PENGIKAT PVP K-30
TERHADAP MUTU FISIK TABLET FLOATING VERAPAMIL HCl**



Oleh

Danang Porwadi

17141063 B

PROGRAM STUDI D-III FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS SETIA BUDI

SURAKARTA

2017

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI PENGIKAT PVP K-30
TERHADAP MUTU FISIK TABLET FLOATING VERAPAMIL HCl**



Karya Tulis Ilmiah

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai

Derajat Ahli Madya Farmasi

Program Studi D-III Farmasi pada Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi

Oleh

Danang Porwadi

17141063 B

PROGRAM STUDI D-III FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS SETIA BUDI

SURAKARTA

2017

PENGESAHAN KARYA TULIS ILMIAH
Berjudul

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI PENGIKAT PVP K-30
TERHADAP MUTU FISIK TABLET *FLOATING* VERAPAMIL HCl**

oleh :
Danang Porwadi
17141063 B

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Karya Tulis ilmiah
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
Pada tanggal : 19 Juni 2017

Pembimbing,



Siti Aisyah, M.Sc., Apt.

Mengetahui
Fakultas farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,




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

Penguji:

1. Nur Aini Dewi P., M.Sc., Apt.
2. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si
3. Siti Aisyah, M.Sc., Apt.

1... 

2... 

3... 

PERSEMBAHAN

Fainnama'al 'usri yusro. Innama'al 'usri yusro.

“Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Sesungguhnya setelah kesulitan itu ada kemudahan.”

(Q.S. Al-Insyirah : 5-6)

Man jadda wajada, wa man zara'a hasada, wa man

yajtahid yanjah

“sesiapa yang berusaha (Inshallah) akan mendapat apa yang diusahakannya, sesiapa yang bercocok tanam (Inshallah) akan menuai hasilnya, sesiapa yang berusaha (Inshallah) akan memperoleh kejayaan.”

Dengan segala kerendahan hati, ku persembahkan karya tulis ilmiah ini kepada:

- ❖ Alm. Bapak Citro supermin dan ibu. Tarni tercinta ini semua untuk kalian, kasih sayang dan doa kalian yang membuat anakmu ini selalu kuat dan semangat untuk menggapai cita-cita yang kalian harapkan.
- ❖ Mas agus, Mb Okta, Mb sri, Della, dan Galih terima kasih

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar ahli madya disuatu perguruan tinggi dan menurut pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan dapat disebutkan dalam daftar pustaka.

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

Surakarta, Juni 2017



Danang Porwadi

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena berkat rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya tulis ilmiah dengan judul “PENGARUH VARIASI KONSENTRASI PENGIKAT PVP K-30 TERHADAP MUTU FISIK TABLET FLOATING VERAPAMIL HCl”. Karya tulis ilmiah ini ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai Derajat Ahli Madya Farmasi (Amd. Farm) dalam ilmu kefarmasian di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.

Ybimbingan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada :

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. Vivin Nopiyanti, M.Sc., Apt., selaku Ketua Jurusan Program D-III Farmasi Universitas Setia Budi,
4. Siti Aisyah, M.Sc., Apt., selaku Dosen Pembimbing yang telah berkenan memberikan bimbingan, masukan, saran, nasehat, dan motivasi selama proses penelitian dan penyusunan karya tulis ilmiah berlangsung,
5. Nur Aini Dewi P., M.Sc., Apt. dan Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si., selaku tim penguji karya tulis ilmiah, penulis mengucapkan terima kasih atas masukan, saran, dan kritik yang membangun dalam penyusunan karya tulis ini,

6. Kedua orang tua penulis yang selalu memberikan kerpercayaan, motivasi serta dukungan untuk penulis,
7. Kakak-kakak penulis yang selalu memberikan motivasi, saran, masukan serta dukungan untuk penulis,
8. Keluarga ke dua ku di“kos andini” Pak Mul dan Hardono, Wisnu, Abi yang selalu memberkan motivasi, saran, masukan serta dukungan untuk penulis,
9. Sodari Tamara dan Vita sebagai partner dalam penyelesaian karya tulis ini yang memberikan motivasi baik berupa semangat, kerjasama dan *sharing* pendapat,
10. Teman-teman seperjuangan yang tak mungkin penulis sebutkan satu-persatu kalian selalu memberikan motivasi baik berupa semangat, kerjasama dan *sharing* pendapat selama proses penelitian serta penyusunan karya tulis ilmiah berlangsung, dan
11. Semua pihak yang telah membantu baik secara moril maupun materil.

Akhir kata, penulis berharap semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan para pembaca pada umumnya mengenai formulasi sediaan padat. Penulis menyadari keterbatasan dan kekurangan yang menyebabkan ketidaksempurnaan karya tulis ilmiah ini. Oleh karena itu, saran perbaikan, masukan, serta kritik yang membangun akan penulis terima dengan tangan terbuka.

Surakarta, Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR RUMUS	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRAK.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. <i>Gastroretentive drug delivery system</i>	5

B. Sistem <i>Floating</i>	7
1. Sistem <i>effervescent</i>	7
2. Sistem <i>non- effervescent</i>	8
C. Metode Pembuatan Tablet.....	8
1. Metode Granulasi Basah.....	8
2. Metode Granulasi Kering.....	9
3. Metode Kempa Langsung.....	9
D. Uji Mutu Fisik Granul.....	10
1. Waktu Alir.....	10
2. Kecepatan Alir	11
3. Sudut Diam	11
4. Susut Pengeringan	11
E. Uji Mutu Fisik Tablet	12
1. Keseragaman Bobot.....	12
2. Kekerasan Tablet	13
3. Kerapuhan Tablet	13
4. Kemampuan Floating	14
F. Pemerian Zat Aktif dan Tambahan.....	14
1. Verapamil HCl.....	14
2. Polivinil pirolidon (PVP).....	15
3. Hidroksipropil Metilselulose (HPMC).....	16
4. Asam Sitrat.....	16
5. Natrium Bikarbonat.....	17
6. Laktosa.....	18
7. Mg Stearat.....	19
G. Landasan Teori	19
H. Hipotesis	22
BAB III METODE PENELITIAN	23
A. Populasi dan Sampel	23
B. Variabel Penelitian	23
1. Identifikasi Variabel Utama	23
2. Klasifikasi Variabel Utama	23
3. Definisi Operasional Variabel Utama	24

C. Alat dan Bahan	25
1. Alat	25
2. Bahan.....	26
D. Jalannya Penelitian.....	26
1. Tempat penelitian.....	26
2. Rancangan Formulasi Sediaan Tablet.....	26
3. Pembuatan Tablet <i>Floating</i> Verapamil HCl	26
4. Uji Mutu Fisik Granul.....	27
4.1. Susut Pengeringan.....	27
4.2. Waktu Alir.....	28
4.3 Kecepatan alir.....	28
4.4 Sudut Diam.....	28
5. Uji Mutu Fisik Tablet.....	29
5.1 Uji Keseragaman Bobot	29
5.2 Uji Kekerasan Tablet.....	29
5.3 Uji Kerapuhan Tablet.....	29
5.4 Uji Kemampuan Floating.....	30
E. Skema Jalannya Penelitian.....	31
F. Metode Analisa	32
 BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	 33
A. Hasil Pengujian Mutu Fisik Granul	33
B. Hasil Pengujian Mutu Fisik Tablet	36
 BAB V SIMPULAN DAN SARAN	 41
A. Simpulan	41
B. Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Struktur Molekul Verapamil HCL	15
2. Polivinil Prolidon (PVP).....	15
3. Struktur Hidroksipropil Metilselulose (HPMC)	16
4. Struktur Asam Sitrat	17
5. Struktur Natrium Bikarbonat	18
6. Struktur Laktosa.	18
7. Struktur Mg Sterarat	19
8. Skema Jalannya Penelitian.....	31

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Persyaratan Penyimpangan Bobot Tablet	12
2. Rancangan Formulasi Tablet <i>Floating</i> Verapamil HCl	26
3. Hasil Pengujian Mutu Fisik Granul.....	33
4. Hasil Pengujian Mutu Fisik Tablet	36

DAFTAR RUMUS

	Halaman
1. Kecepatan Alir	11
2. Sudut Diam	11
3. Rumus Susut Pengerinan	12
4. Rumus % Kerapuhan Tablet	14

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Hasil Uji Susut Pengerinan	44
2. Hasil Uji Waktu Alir	46
3. Hasil Uji Kecepatan alir	49
4. Hasil Uji Sudut Diam.....	51
5. Hasil Uji Keseragaman Bobot Tablet	53
6. Hasil Uji Kekerasan Tablet	58
7. Hasil Uji Kerapuhan Tablet	60
8. Hasil Uji <i>Floating Lag Time</i> Tablet.....	63
9. CoA Verapamil HCl	65
10. Tablet <i>Floating</i> Verapamil HCl	70

INTISARI

PORWADI, D, 2017, PENGARUH VARIASI KONSENTRASI PENGIKAT PVP K-30 TERHADAP MUTU FISIK TABLET *FLOATING* VERAPAMIL HCl, KARYA TULIS ILMIAH, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI SURAKARTA.

Floating Drug Delivery System (FDDS) merupakan sistem sediaan yang memiliki kerapatan yang lebih rendah dibandingkan kerapatan cairan lambung. Verapamil HCl salah satu antiangina yang mempunyai efek vasodilator kuat dan memiliki kelarutan tinggi dalam suasana asam. Salah satu bahan tambahan adalah zat pengikat. Tujuan dari penelitian ini adalah menentukan penambahan PVP K-30 dengan kadar 7,5%, 10% dan 12,5% yang dapat menghasilkan tablet *floating* verapamil HCl dengan mutu fisik tablet yang baik dan konsentrasi PVP K-30 yang dapat menghasilkan tablet *floating* verapamil HCl dengan mutu fisik tablet yang terbaik.

Penelitian dilakukan dengan membuat 3 formula tablet *floating* verapamil HCl dengan konsentrasi PVP K-30 7,5%, 10% dan 12,5%. Tablet dibuat dengan granulasi basah. Granul yang dihasilkan diuji susut pengeringan dan waktu alir. Uji mutu fisik tablet meliputi: keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, *floating lag time* dan total *floating time*. Data yang dihasilkan pertama dibandingkan dengan Farmakope Indonesia dan literatur lain, kedua dianalisis dengan anava satu jalan dan uji SNK pada taraf kepercayaan 95%.

Formula tablet *floating* verapamil HCl dengan konsentrasi PVP K-30 7,5%, 10% dan 12% dapat menghasilkan tablet dengan kekerasan tinggi, kerapuhan rendah dan total *floating time* > 24 jam. Formula tablet *floating* verapamil HCl dengan konsentrasi PVP K-30 7,5% menghasilkan *floating lag time* lebih cepat dibanding formula yang lain.

Kata kunci : Tablet *floating*, Verapamil HCl, PVP K-30, Granulasi basah

ABSTRACT

PORWADI, D, 2017 EFFECT OF VARIATION OF CONCENTRATION BINDER PVP K-30 ON THE QUALITY OF PHYSICAL TABLETS, FLOATING VERAPAMIL HCl WRITINGS SCIENTIFIC, FACULTY OF PHARMACY, UNIVERSITY OF FAITHFUL BUDI SURAKARTA.

Floating Drug Delivery System (FDDs) is a preparation system which has a lower density than the density of the gastric juices. Verapamil HCl antianginal one that has strong vasodilator effect and has a high solubility in acidic conditions. One of the additional material is a binder. The purpose of this study is to determine the addition of PVP K-30 levels of 7.5%, 10% and 12,5%, which can produce tablets floating verapamil HCl with good tablet physical quality and the concentration of PVP K-30 can produce tablets floating verapamil HCl physical quality of the best tablet.

Research carried out by making 3 formulas tablets floating verapamil HCl with PVP K-30 concentration of 7.5%, 10% and 12,5%. Tablets made by wet granulation. The granules produced by drying shrinkage tested and flow time. Physical quality test tablet include: uniformity of weight, hardness, friability, floating lag time and the total floating time. The resulting data were first compared to the Indonesian Pharmacopoeia and other literature, both were analyzed by ANOVA one way and SNK test at 95% confidence level.

Formula tablets floating verapamil HCl with PVP K-30 concentration of 7.5%, 10% and 12,5% can produce tablets with high hardness, low friability and total floating time >24 hours. Formula tablets floating verapamil HCl with PVP K-30 concentration of 7.5% resulted in a floating lag time is faster than the other formula.

Keywords: Tablet floating, Verapamil HCl, PVP K-30, wet granulation

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi dalam bidang farmasi sangat berpengaruh dalam peningkatan mutu obat. Salah satu sediaan yang terus dikembangkan adalah sediaan lepas lambat karena sediaan ini mempunyai beberapa keuntungan dibandingkan tablet konvensional, tetapi sediaan ini juga memiliki keterbatasan untuk obat-obat yang diabsorpsi sempurna dalam lambung karena waktu tinggal obat yang singkat dalam lambung. *Gastroretentive Drug Delivery System (GDDS)* dapat dikembangkan untuk mengatasi permasalahan diatas (Garg dan Gupta, 2008).

GDDS merupakan suatu sistem penghantaran obat yang dapat dipertahankan di dalam lambung. Bentuk sediaan ini dapat mengatasi keterbatasan terutama untuk obat: dengan jendela terapeutik sempit, absorpsi utamanya di lambung dan usus bagian atas, beraksi lokal di lambung, dan terdegradasi di dalam usus (Garg dan Gupta, 2008).

Sistem *Gastroretentive* dapat menjaga obat tetap berada dalam lambung selama beberapa jam dan dapat memperpanjang waktu tinggal dalam lambung secara signifikan. Waktu tinggal obat dalam lambung yang lama dapat meningkatkan bioavailabilitas, dapat meningkatkan kelarutan obat yang kurang

larut dalam pH basa. Sistem ini juga dapat digunakan pada obat yang memiliki aksi lokal pada lambung atau usus halus. *Gastroretentive* dapat memberikan bioavailabilitas lebih baik daripada obat konvensional sehingga dapat menimbulkan efek terapeutik yang lebih bermanfaat bagi pasien (Dixit, 2011).

Salah satu pendekatan yang digunakan untuk *GDDS* adalah *Floating Drug Delivery System (FDDS)*. Sistem *floating* merupakan suatu sistem sediaan yang memiliki kerapatan yang lebih rendah dibandingkan kerapatan cairan lambung sehingga tetap mengapung di lambung selama periode waktu lama, tanpa dipengaruhi oleh laju pengosongan lambung. Sediaan ini membentuk gel penghalang yang berfungsi sebagai *reservoir* dan melepaskan zat aktif dalam periode waktu yang diinginkan. Teknik ini dapat meningkatkan waktu tinggal obat dalam lambung dan mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Mahale dan Derle, 2012).

Sistem *floating* meliputi sistem *effervescent* dan *non effervescent*. Sistem *non-effervescent* dibuat dengan menggunakan suatu bahan pembentuk gel atau selulosa yang mengembang dengan tipe hidroklorida, polisakarida dan polimer matriks seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat, dan polistirena dengan ketentuan memiliki berat jenis yang hampir sama (Kavitha *et al.*, 2010). Sistem *effervescent* dapat menghasilkan gas yang tertangkap dalam hidrogel (matriks) sehingga mengakibatkan sediaan mengapung dalam cairan lambung (Shojaei & Berner, 2006).

Polimer merupakan salah satu hal terpenting dalam formulasi tablet *floating*, polimer yang digunakan dapat berupa matriks biasanya yang sering digunakan adalah HPMC, karena maktriks tersebut merupakan polimer inert yang tidak berinteraksi secara merugikan baik dengan obat asam maupun basa, sesuai digunakan untuk memformulasi obat yang larut maupun tidak larut dalam air dan obat yang mempunyai dosis tinggi atau rendah (Ojoe *et al.*, 2007). Pelepasan bahan obat meningkat dan terkontrol perlu penambahan suatu *channeling agent*.

PVP K-30 juga dapat disebut sebagai *channeling agent*, lebih daripada itu PVP K-30 dapat digunakan sebagai komponen pengikat suatu tablet lepas lambat karena memiliki sifat yang mudah larut. Bahan ini dapat membentuk pori-pori di dalam matriks sehingga meningkatkan jumlah cairan yang masuk kedalamnya. Difusi cairan melalui pori menyebabkan terjadinya pelepasan obat (Lordi, 1986).

PVP K-30 dapat diformulasikan dalam tablet *floating* yang dibuat dalam sistem *effervescent* dengan bahan aktif verapamil HCl yang memiliki kelarutan tinggi dalam suasana asam, verapamil HCl merupakan obat antiangina yang termasuk dalam golongan antagonis-Ca yang banyak digunakan karena memiliki sedikit efek samping serius dibandingkan β -blockers yang memiliki waktu paruh eliminasi pendek dan larut baik di pH lambung. Khasiat vasodilatasinya tidak sekuat nifedipin dan derivatnya. Pemakaian verapamil HCl pada penyakit angina, oral semula 3 sampai 4 kali sehari 80 mg, pemeliharaan 4 kali sehari 80mg sampai 120mg. Frekuensi pemakaian obat yang berulang dalam kurun waktu satu hari

akan mengakibatkan ketidak patuhan pasien terhadap proses pengobatan yang dijalani (Tjay dan Rahardja, 2007).

Berdasarkan uraian latar belakang di atas peneliti memiliki ketertarikan untuk melakukan penelitian tentang, pengaruh variasi konsentrasi pengikat PVP K-30 terhadap mutu fisik tablet *floating* verapamil HCl.

B. Rumusan Masalah

Dari latar belakang diatas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi pengikat PVP K-30 terhadap mutu fisik tablet *floating* verapamil HCl?
2. Berapakah konsentrasi PVP K-30 yang dapat menghasilkan tablet *floating* verapamil HCl dengan mutu fisik tablet yang terbaik?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan disusunnya penelitian ini, untuk mengetahui:

1. Pengaruh variasi konsentrasi pengikat PVP K-30 terhadap mutu fisik tablet *floating* verapamil HCl.
2. Konsentrasi PVP K-30 yang dapat menghasilkan tablet *floating* verapamil HCl dengan mutu fisik tablet yang terbaik.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pengembangan sediaan *gastroretentive* khususnya verapamil HCl, dan memberi informasi tentang pengaruh PVP K-30 dalam formulasi tablet *floating*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Gastroretentive Drug Delivery System

Rute oral merupakan salah satu penghantaran obat yang selalu digunakan. Bentuk oral diindikasikan untuk menghasilkan efek sistemik dari absorpsi obat melalui beberapa *epithelia* dan mukosa dari jalur pencernaan. Sebagian besar sediaan oral juga memiliki beberapa keterbatasan fisiologi seperti: ketidakmampuan untuk menahan dan menempatkan sistem penghantaran obat yang terkontrol ke dalam bagian saluran *gastrointestinal (GIT)* yang diinginkan dalam kaitannya dengan variabilitas pergerakan dan pengosongan lambung; waktu yang lebih pendek dari sediaan obat dalam saluran cerna; dan absorpsi yang tidak sempurna dari obat (Harjare dan Patul, 2012).

Pendekatan alternatif adalah dengan mengelola obat secara berulang-ulang menggunakan interval dosis yang konstan, seperti pada terapi dosis ganda. Beberapa masalah pada terapi dosis ganda yaitu: pemberian dengan interval dosis yang tidak tepat untuk obat yang memiliki waktu paruh pendek; *level* obat dalam darah tidak dapat mencapai *level* terapeutik pada waktu yang cepat, ini merupakan pertimbangan penting untuk penyakit tertentu; dan pasien menjadi tidak patuh karena pemberian obat yang terlalu sering. Karena masalah-masalah di atas membuat obat bentuk konvensional kurang diinginkan dibandingkan dengan obat pelepasan terkontrol (Surana *et al.*, 2010).

Sistem penghantaran obat *gastroretentive* merupakan salah satu pendekatan untuk memperlama waktu tinggal obat dalam lambung, sehingga dapat menentukan lokasi spesifik dari pelepasan obat pada saluran *gastrointestinal* bagian atas untuk efek lokal ataupun sistemik. Bentuk sediaan *gastroretentive* dapat menahan obat untuk waktu lama dan secara signifikan dapat memperpanjang *gastric retention time (GRT)* suatu obat (Nayak *et al.*, 2010).

Obat dengan sistem penghantaran *gastroretentive* telah didesain dan dikembangkan meliputi: (1) *high density (sinking)*, yaitu sistem yang dapat menahan obat dalam dasar lambung; (2) *low density (floating)*, yaitu sistem yang dapat mengapung pada cairan lambung; (3) sistem *mucoadhesive*, yaitu sistem yang dapat melekat pada mukosa lambung; (4) sistem *unfoldable, extendible* atau *swellable* dapat menahan obat dari pengosongan lambung; (5) Sistem *superporous hydrogel, magnetic* dan lain sebagainya.

Kandidat obat untuk sediaan *GRDDS* adalah: molekul yang memiliki penyerapan yang kecil pada usus tetapi memiliki penyerapan yang baik di dalam lambung dan bagian atas *gastrointestinal (GIT)*, obat yang memiliki aksi lokal, obat yang terdegradasi di usus, obat yang mengganggu bakteri normal usus (Garg dan Gupta, 2009).

B. Sistem *Floating*

Sistem *Floating* merupakan sistem densitas rendah yang mempunyai cukup kemampuan untuk mengapung diatas lambung dan tetap berada ditempat tersebut dalam waktu yang cukup lama. Obat dilepaskan secara perlahan dengan kecepatan yang diinginkan yang menghasilkan peningkatan *gastric retention time (GRT)* dan mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma, sistem *floating* dibagi menjadi sistem *effervescent* dan *non- effervescent* (Sharma *et al.*, 2011)

Persyaratan untuk sistem *floating* yaitu harus: melepas obat secara perlahan sehingga dapat bertindak sebagai *reservoir*, menjaga berat jenis lebih rendah dari cairan lambung ($1,004-1,01 \text{ gm/cm}^3$), membentuk *barrier gel* yang kohesif (Nayak *et al.*, 2010)

1. Sistem *Effervescent*

Sistem mengapung menggunakan matriks yang diformulasikan dengan polimer yang dapat mengembang seperti HPMC, bahan *effervescent* seperti natrium bikarbonat, asam sitrat, dan asam tartat atau menggunakan ruang berisi cairan yang berubah menjadi gas pada suhu tubuh (Baumgartner *et al.*, 2000). Bagian asam yang lebih sering digunakan adalah asam sitrat anhidrat. Perbandingan bagian asam (asam sitrat anhidrat) dan bagian basa (natrium bikarbonat) yang optimal berdasarkan perhitungan stokiometri untuk menghasilkan gas dalam formulasi sediaan *floating* adalah 0,76 : 1 (Shah *et al.*, 2009). Matriks ketika kontak dengan cairan lambung akan membentuk gel. Gas yang dihasilkan dari sistem *effervescent* akan terperangkap dalam *gellified*

hydrocolloid, akibatnya tablet akan mengapung dan meningkatkan pergerakan sediaan sehingga akan mempertahankan daya mengapungnya (Singh *et al.*, 2011).

2. Sitem *Non-effervescent*

Sistem ini menggunakan suatu bahan pembentuk gel atau selulosa yang mengembang dengan tipe hidroklorida, polisakarida dan polimer matriks seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat, dan polistirena. Penggunaan sediaan oral dengan sistem tersebut diharapkan akan mengembang dalam cairan lambung dengan bobot jenis yang lebih kecil daripada cairan lambung (Kavitha *et al.*, 2010).

C. Metode Pembuatan Tablet

Metode pembuatan tablet secara umum dibagi menjadi 3 bagian, yaitu granulasi basah, granulasi kering, dan kempa langsung.

1. Metode Granulasi Basah

Metode granulasi basah ini adalah metode yang paling umum digunakan untuk memproduksi tablet kompresi. Metode granulasi basah merupakan proses campuran zat aktif dan eksipien menjadi partikel yang lebih besar. Granulasi basah digunakan zat aktif yang tahan terhadap lembab dan panas. Metode ini digunakan untuk mengubah campuran serbuk menjadi granul yang bebas mengalir ke dalam cetakan. Penambahan bahan pengikat ke dalam campuran serbuk harus memberikan kelembaban yang cukup, tidak boleh terlalu basah dan tidak boleh terlalu keras, sedangkan bila kurang akan menghasilkan tablet yang terlalu lunak (Voigt, 1994). Metode ini baik bahan aktif atau pengisi harus diolah dengan

metode granulasi basah, karena kepekatan terhadap uap air atau karena untuk mengeringkannya diperlukan temperatur yang dinaikkan (Ansel, 1989).

2. Metode Granulasi Kering

Granulasi kering sering disebut juga dengan *slugging*, yaitu dilakukan dengan cara menekan massa serbuk pada tekanan tinggi sehingga menjadi tablet besar yang tidak berbentuk baik, kemudian digiling dan diayak diperoleh granul dengan ukuran partikel yang diinginkan. Keuntungan granulasi kering ini adalah tidak diperlukan panas dan kelembaban dalam proses granulasi (Depkes RI, 1995).

Metode granulasi kering digunakan untuk zat aktif yang tidak tahan dengan panas dan kelembaban. Metode ini, granul dibentuk oleh pelembaban atau penambahan bahan pengikat kedalam campuran serbuk obat dengan cara memadatkan masa yang jumlahnya besar dari campuran serbuk, dan setelah itu memecahkannya dan menjadikan pecahan-pecahan ke dalam granul yang lebih kecil (Ansel, 1989).

3. Metode Kempa Langsung

Metode kempa langsung merupakan pembuatan tablet dengan mengempa langsung campuran zat aktif dan eksipien kering, tanpa melalui perlakuan awal terlebih dahulu. Metode ini merupakan metode yang paling mudah, praktis, dan cepat pengerjaanya, metode ini digunakan untuk bahan yang memiliki sifat mudah mengalir atau daya kohesinya tinggi sehingga memungkinkan untuk dicetak langsung dalam mesin tablet tanpa memerlukan granulasi basah atau kering (Ansel, 1989).

D. Pemeriksaan Sifat Fisik Granul

Granul adalah gumpalan dari partikel-partikel yang kecil. Granul dibuat dengan cara melembabkan serbuk atau campuran serbuk yang digiling dan melewatkan adonan yang sudah lembab pada celah ayakan dengan ukuran lubang ayakan yang sesuai dengan granul yang diinginkan. Pemeriksaan mutu fisik granul sangat bermanfaat, karena sifat granul tidak hanya mempengaruhi peristiwa pentabletan saja, tetapi juga kualitas tabletnya sendiri. Uji mutu fisik granul meliputi:

1. Waktu Alir,

Waktu alir merupakan waktu yang dibutuhkan sejumlah granul untuk mengalir dalam suatu alat. Sifat ini dapat dipakai untuk menilai efektifitas bahan pelicin, dimana adanya bahan pelicin dapat memperbaiki sifat alir suatu granul. Aliran granul dapat dipengaruhi oleh ukuran partikel, bentuk partikel, tekstur permukaan serta luas permukaan (Banker dan Anderson, 1986). Seratus gram granul atau serbuk dalam waktu alir lebih dari 10 detik akan mengalami kesulitan pada waktu penabletan (Lachman *et al.*, 1986).

2. Kecepatan Alir

Kecepatan alir merupakan laju cepatnya granul meluncur dari corong menuju dasar. Seratus gram granul atau serbuk minimal memiliki kescepatan alir 10 gr/detik (Siregar & Wikarsa, 2010). Yang di hitung dengan rumus :

$$kec = \frac{m}{t} \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan :

kec = kecepatan alir

m = berat granul

t = waktu alir

3. Sudut Diam

Sudut yang dibentuk suatu granul yang mengalir bebas dari sebuah corong yang menuju ke dasar membentuk suatu kerucut. Sudut diam yang baik yaitu antara 25° sampai 45° (Siregar & Wikarsa, 2010). Sudut diam dihitung dengan rumus :

$$\tan \alpha = \frac{h}{r} \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan : α = sudut diam

h = tinggi kerucut

r = jari-jari

3. Susut Pengerinan,

Susut pengeringan adalah banyaknya bagian zat yang mudah menguap termasuk air, ditetapkan dengan cara pengeringan, kecuali dinyatakan lain dilakukan pada suhu 105°C hingga bobot tetap (Depkes, 1979). *LOD (Lost On Drying)*, yaitu persyaratan kadar kelembapan berdasarkan berat basah. Susut pengeringan dihitung dengan menggunakan rumus :

$$\%LOD = \frac{\text{Berat Awal} - \text{Berat Akhir}}{\text{Berat Awal}} \times 100\% \dots\dots\dots(3)$$

E. Uji Mutu Fisik Tablet

Uji mutu fisik tablet meliputi: keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan kemampuan *floating*:

1. Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot tablet ditentukan berdasarkan banyaknya penyimpangan bobot tablet tiap tablet terhadap bobot rata – rata seluruh tablet yang masih diperbolehkan menurut syarat yang telah ditentukan (Depkes, 1995).

Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut : Timbang 20 tablet, hitung bobot rata-rata tiap tablet, jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B (Depkes, 1979)

Tabel 1. 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%

2. Kekerasan Tablet

Tablet harus mempunyai kekuatan atau kekerasan tertentu agar dapat bertahan terhadap berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan dan pengepakan (Banker dan Anderson, 1986). Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kekerasan adalah kadar air granul, jenis dan konsentrasi bahan pengikat

serta tekanan. Kekuatan tekanan minimum yang sesuai untuk tablet adalah 4 kg, penentuan kekerasan tablet sebaiknya ditentukan saat produksi agar penyesuaian tekanan yang dibutuhkan dapat diatur pada peralatannya (Ansel, 1989).

3. Kerapuhan Tablet

Kerapuhan tablet merupakan ketahanan suatu tablet terhadap suatu guncangan selama proses pengangkutan dan penyimpanan. Uji kerapuhan dilakukan dengan menggunakan alat *friabilator tester*. Alat ini menetapkan kerapuhan suatu tablet dengan cara membiarkan sejumlah tablet berputar dan jatuh dalam pengukuran yang berputar. Sejumlah tablet yang telah dibebaskan ditimbang terlebih dahulu dan dicatat kemudian dimasukkan ke dalam mesin.

Mesin dijalankan dengan kecepatan tertentu, tablet dikeluarkan dan dibebaskan, lalu ditimbang dan dicatat beratnya. Presentase kehilangan bobot menunjukkan kerapuhannya. Kerapuhan tablet dinyatakan dalam persen. Batas tertinggi kerapuhan tablet yang dapat diterima adalah 0,8% sampai 1% (Lachman *et al.*, 1994).

$$\text{Kerapuhan tablet} = \frac{\text{bobot sebelum uji} - \text{bobot sesudah uji}}{\text{bobot sebelum uji}} \times 100 \dots \dots \dots (4)$$

4. Uji kemampuan *floating*

Uji kemampuan *floating* dilakukan untuk mengetahui kekuatan mengembang sediaan sengan polimer tertentu. Uji ini dilakukan untuk mengetahui kekuatan mengembang polimer dalam medium asam sehingga dapat membentuk lapisan gel yang akan memerangkap gas CO₂ yang terbentuk. Uji kemampuan *floating* meliputi, waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung menuju

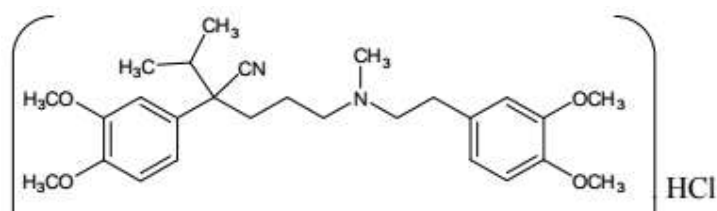
permukaan yang disebut *floating lag time* dan waktu total mengapung tablet yang disebut *total floating time* (Fouladi dan Mortazavi, 2012).

F. Pemerian Bahan

1. Verapamil HCl

Verapamil HCl merupakan obat antiangina yang termasuk kedalam golongan Antagonis-Ca yang banyak digunakan karena memiliki sedikit efek samping serius dibandingkan β -blockers. Khasiat vasodilatasinya tidak sekuat nifedipin dan derivatnya, tetapi efek inotrope negatifnya lebih besar (Tjay dan Rahardja, 2007).

Verapamil HCl berbentuk bubuk kristal yang memiliki titik meleleh antara 138,5 dan 140,5 ° C dan pKa 8,6. Menunjukkan serapan UV pada 232 dan 278 nm dalam air. Larut dalam etanol dan metanol (> 100 mg / mL); larut dalam air (83 mg / mL); dan praktis tidak larut dalam heksana (0,001 mg / mL). Verapamil hidroklorida memiliki koefisien partisi, Log P (oktanol / air) dari 3,8. Obat degradasi dalam larutan metanol di bawah sinar UV 254 nm (Yoshida *et al*, 2010).

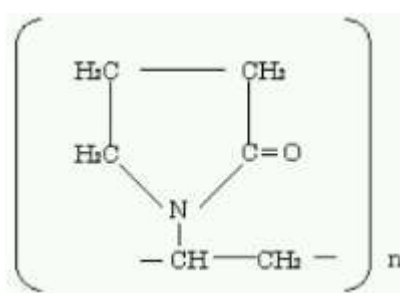


Gambar 1. Rumus Struktur Verapamil HCl.

2. Polivinil Pirolidon (PVP K-30)

PVP K-30 diperoleh melalui polimerisasi dari N-vinilpirolidon, suatu serbuk higroskopis kuat, putih, mudah larut dalam air, alkohol, metilenklorida dan

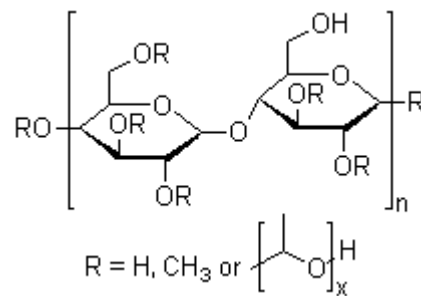
kloroform (Voigt, 1994). PVP K-30 merupakan zat yang larut alkohol yang digunakan dalam konsentrasi 5 sampai 10% pada pencampuran kering. Granulasi yang menggunakan sistem PVP K-30 dengan pembasah alkohol dapat diproses dengan baik, cepat kering, dan sifat kempa sangat baik, umumnya lebih baik menggranulasi serbuk tidak larut dengan larutan PVP K-30 dalam air atau dalam larutan hidroalkohol (Siregar & Wikarsa, 2010).



Gambar 2. Struktur Kimia Polivinil pirolidon (PVP).

3. Hidroksipropil Metilselulose (HPMC)

HPMC adalah suatu propiolin glikol eter dari metil selulosa berupa granula atau fibrus berwarna putih-krem, tidak berbau, dan tidak berasa, stabil dalam keadaan kering dalam rentang pH antara 3-11, dalam air dingin membentuk larutan koloidal, tidak larut dalam air panas, praktis tak larut dalam etanol 95% dan eter, larutan dalam campuran etanol dan diklorometan, campuran air dan diklorometan, dan campuran air dan alkohol. HPMC merupakan polimer turunan selulosa yang dapat meningkatkan hidrofili dari kristal obat mempunyai kemampuan tinggi untuk membentuk larutan padat dan beberapa macam obat yang kelarutannya rendah dalam air (Rowe *et al.*, 2009).

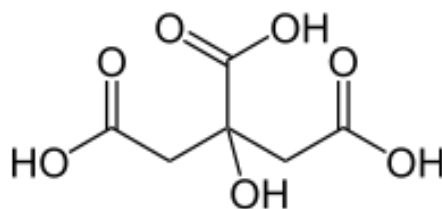


Gambar 3. Struktur Kimia Hidroksipropil Metilselulose (HPMC).

4. Asam Sitrat

Asam sitrat merupakan asam yang umum digunakan sebagai asam makanan dan harganya relatif murah. Asam ini memiliki kelarutan yang tinggi, mempunyai kekuatan asam yang tinggi dan tersedia dalam bentuk granular, anhidrat dan bentuk monohidrat tersedia juga dalam bentuk serbuk. Asam ini sangat higroskopis, oleh karena itu penanganan dan penyimpanannya memerlukan perhatian khusus

Sumber asam yang paling umum digunakan dalam pembuatan tablet *effervescent* adalah asam sitrat dan asam tartarat. Asam sitrat terdapat dalam bentuk serbuk hablur, anhidrat, dan bentuk monohidrat. Asam sitrat bersifat higroskopis sehingga harus dijaga dari masuknya udara terutama bila disimpan dalam ruang dengan kelembaban udara yang tinggi (Lieberman *et al.*, 1992).

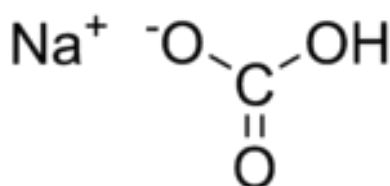


Gambar 4. Struktur Kimia Asam Sitrat.

5. Natrium Bikarbonat

Natrium bikarbonat merupakan serbuk kristal berwarna putih yang memiliki rasa asin, mudah larut air, dan tidak higroskopis. Natrium bikarbonat pada RH di atas 85% akan cepat menyerap air di lingkungannya dan akan menyebabkan dekomposisi dan hilangnya karbondioksida sehingga sebagai bahan *effervescent* diperlukan penyimpanan yang rapat. Natrium bikarbonat selain dapat dipakai sebagai salah satu bahan gas forming yang menghasilkan karbondioksida, senyawa ini juga dapat dipakai sebagai pengisi tablet *effervescent*.

Natrium bikarbonat merupakan sumber utama karbondioksida dalam sistem *effervescent*. Senyawa ini larut sempurna dalam air, tidak higroskopis, tidak mahal, banyak tersedia di pasaran dalam lima tingkat ukuran partikel (mulai dari serbuk halus sampai granula seragam yang mengalir bebas), dapat dimakan dan digunakan secara luas dalam produk makanan sebagai soda kue. Natrium bikarbonat merupakan alkali natrium yang paling lemah, mempunyai pH 8,3 dalam larutan air dalam konsentrasi 0,85%. Zat ini menghasilkan kira-kira 52% sembilan karbondioksida (Siregar dan Wikarsa, 2010).

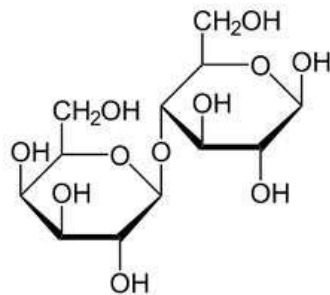


Gambar 5. Struktur Kimia Na bikarbonat.

6. Laktosa

Laktosa adalah jenis gula yang ditemukan dalam susu, yang mengandung satu molekul anhidrat. Laktosa berupa serbuk atau massa hablur keras, putih, tidak berbau dan rasa sedikit manis, mudah larut dalam air dan lebih mudah larut dalam

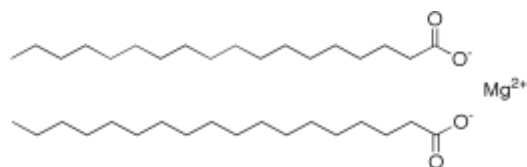
air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam kloroform dan eter (Depkes RI, 1995).



Gambar 6. Rumus Struktur Laktosa.

7. Mg Stearat

Mg stearat merupakan campuran magnesium dengan asam organik solid yang mengandung magnesium stearat dan magnesium palmitat. Mg stearat digunakan sebagai bahan pelicin dalam kapsul atau tablet dengan konsentrasi 0,25%-5% w/w. Pemerian serbuk halus, licin, putih, dan mudah melekat pada kulit, bau lemah khas. Kelarutan: praktis tidak larut dalam air, etanol (95%) P dan dalam eter P, sukar larut dalam benzen dan etanol (95%) (Rowe *et al.*, 2009). Jumlah lubrikan yang optimal harus ditetapkan untuk setiap formulasi karena lubrikan dapat mengurangi sifat mengikat dari zat pengikat (Siregar & Wikarsa, 2010).



Gambar 7. Struktur Mg Stearat.

G. Landasan Teori

Verapamil HCl merupakan obat antiangina yang termasuk kedalam golongan Antagonis-Ca yang banyak digunakan karena memiliki sedikit efek samping serius dibandingkan β -blockers yang memiliki waktu paruh eliminasi pendek dan larut baik di pH lambung. Verapamil HCL memiliki khasiat vasodilatasi yang tidak sekuat nifedipin dan derivatnya, tetapi efek inotrope negatifnya lebih besar. Verapamil HCl pada penyakit angina oral semula 3 sampai 4 kali sehari 80 mg, pemeliharaan 4 kali sehari 80 sampai 120 mg (Tjay dan Rahardja, 2007). Pemberian berulang obat dalam kurun waktu satu hari menyebabkan fluktuasi kadar obat dalam darah yang sangat bermakna serta mengakibatkan ketidak patuhan pasien terhadap proses pengobatan yang dijalani. Verapamil HCl banyak digunakan sebagai tablet lepas lambat untuk dapat mengurangi frekuensi penggunaan obat, meningkatkan kepatuhan penderita dalam menggunakan obat juga dapat mengurangi efek samping yang ditimbulkan (Dixit, 2011)

Gastroretentive Drug Delivery System (GDDS) dapat dikembangkan untuk mengatasi permasalahan diatas (Garg dan Gupta, 2008). *GDDS* merupakan suatu sistem penghantaran obat yang dapat dipertahankan di dalam lambung. Bentuk sediaan ini dapat mengatasi keterbatasan terutama untuk obat: dengan jendela terapeutik sempit, absorpsi utamanya di lambung dan usus bagian atas, beraksi lokal di lambung, dan terdegradasi di dalam usus (Garg dan Gupta, 2008).

Salah satu pendekatan yang digunakan untuk *GDDS* adalah *Floating Drug Delivery System (FDDS)*. Sistem *floating* merupakan suatu system sediaan yang

memiliki kerapatan yang lebih rendah dibandingkan kerapatan cairan lambung sehingga tetap mengapung di lambung selama periode waktu lama, tanpa dipengaruhi oleh laju pengosongan lambung. Sediaan ini membentuk gel penghalang yang berfungsi sebagai *reservoir* dan melepaskan obatnya dalam periode waktu yang diinginkan. Teknik ini dapat meningkatkan waktu tinggal obat dalam lambung dan mengurangi fluktuasi konsentrasi obat plasma (Mahale dan Derle, 2012). Sistem *floating* meliputi sistem *effervescent* dan *non-effervescent*. Sistem *effervescent* dapat menghasilkan gas yang terperangkap dalam *hidrogel* (matriks) sehingga menyebabkan sediaan mengapung di atas cairan lambung (Shojae & Berner, 2006).

HPMC K15M dapat digunakan sebagai matriks dengan formulasi sediaan *floating*. HPMC K15M bersifat hidrofilik yang dapat membentuk lapisan kental ketika kontak dengan air sehingga dapat digunakan untuk mengontrol pelepasan zat aktif (Dixit, 2011). HPMC K15M merupakan *floating agent* yang memiliki kelemahan yaitu waktu pembentukan gel yang dibutuhkan oleh HPMC K15M cenderung lama sehingga terjadi pelepasan yang besar pada menit menit awal, oleh karena itu dibutuhkan bantuan komponen yang dapat membantu terbentuknya gel dari HPMC K15M.

Berdasarkan uraian diatas, agar meningkatkan kecepatan pembentukan gel perlu penambahan suatu polimer hidrofilik atau *channeling agent*, yaitu bahan-bahan yang memiliki sifat yang mudah larut. Bahan ini dapat membentuk pori-pori di dalam matriks sehingga meningkatkan jumlah cairan yang masuk kedalam tablet sehingga tablet cepat terbasahi, mudah mengembang serta pelepasan obat

dapat terjadi secara konstan kontinu. Polimer hidrofilik yang dapat dipakai PVP K-30, lauril ethers (Lordi, 1986).

PVP K-30 tidak toksik, bersifat hidrofilik sehingga dapat meningkatkan penetrasi media disolusi ke dalam matriks. PVP K-30 bersifat sebagai pengikat, sehingga dapat meningkatkan kekuatan antara partikel dalam matriks lepas lambat, akibatnya semakin tinggi kadarnya dalam tablet menyebabkan kekerasan meningkat dan kerapuhan menurun (Wicaksono *et al.*, 2005).

Wicaksono *et al.*, mengemukakan bahwa pengaruh penambahan PVP K-30 sebesar 3,5%, 7% dan 10,5 % terhadap laju pelepasan natrium diklofenak dengan matriks etilselulosa. Hasilnya dalam 8 jam pelepasan natrium diklofenak mencapai lebih dari 80 %. Ricaviani, dalam skripsinya meneliti bahwa formula tablet lepas lambat dengan matriks HPMC K100M dengan kadar PVP K-30 5%, 7,5% dan 10% dapat menghasilkan tablet dengan kekerasan tinggi dan kerapuhan rendah.

H. Hipotesis

1. Konsentrasi PVP K-30 yang semakin meningkat berpengaruh terhadap peningkatan kekerasan, penurunan kerapuhan, mempercepat *floating lag time* dan memperlama *total floating time*.
2. Konsentrasi PVP K-30 pada rentang 0,5%-25% dapat menghasilkan tablet *floating* verapamil HCl dengan mutu fisik tablet yang baik.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah tablet *floating* verapamil HCl dengan pengikat PVP K-30 serta menggunakan metode granulasi basah. Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah sejumlah tablet *floating* verapamil HCl dengan menggunakan variasi konsentrasi pengikat PVP K-30 7,5%, 10% dan 12,5%.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama dalam penelitian ini adalah konsentrasi PVP K-30 sebagai bahan pengikat terhadap mutu fisik tablet *floating* verapamil HCl.

2. Klasifikasi variabel utama

Klasifikasi variabel diperlukan untuk menentukan alat pengambilan data dan metode analisa yang sesuai. Fungsi variabel dalam penelitian dapat diklasifikasikan berdasarkan pola hubungan sebab akibat menjadi variabel bebas, tergantung dan terkendali. Variabel bebas merupakan variabel yang sengaja dirancang untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah sediaan tablet *floating* verapamil HCl yang dibuat menggunakan pengikat PVP K-30 dengan variasi konsentrasi 7,5%, 10% dan 12,5%.

Variabel tergantung yang dimaksud merupakan titik pusat persoalan yang merupakan kriteria penelitian ini. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah susut pengeringan, waktu alir, sudut diam, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan tablet, kemampuan *floating*, *floating lag time* dan *floating time*.

Variabel kendali yang dimaksud merupakan variabel yang dianggap berpengaruh terhadap variabel tergantung selain variabel bebas sehingga perlu ditetapkan kualifikasinya agar hasil yang didapatkan tidak tersebar dan dapat diulang dalam penelitian ini secara tepat. Variabel kendali dari penelitian ini adalah metode granulasi basah sebagai metode pembuatan tablet *floating* verapamil HCl.

3. Definisi operasional variabel utama

Tablet *floating* verapamil HCL merupakan tablet dengan efek diperpanjang menggunakan sistem mengapung pada cairan lambung yang menggunakan verapamil HCl sebagai bahan aktifnya, dengan variasi PVP K-30 suatu serbuk higroskopis kuat, putih, mudah larut dalam air, alkohol, metilenklorida dan kloroform (Voigt, 1994). PVP K-30 yang digunakan dalam konsentrasi 7,5% sampai 12,5% sebagai bahan pengikat yang mampu membuat tablet lebih keras dan mempengaruhi daya pelepasan obat. Kemampuan mengapung sangat dipengaruhi dengan adanya matrik dan komponen *effervescent*.

Verapamil HCl adalah obat antiangina yang termasuk kedalam golongan Antagonis-Ca yang banyak digunakan dan berulang dalam sehari dengan jangka waktu yang lama.

Parameter mutu fisik tablet *floating* sebagai berikut, keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan tablet, dan kemampuan *floating*.

Keseragaman bobot adalah uji yang digunakan untuk mengetahui apakah seluruh tablet memiliki bobot yang sudah seragam.

Kerapuhan tablet merupakan kekuatan fisik tablet yang menentukan tablet tersebut tahan guncangan dan layak untuk di konsumsi.

Kekerasan tablet adalah tekanan yang diperlukan untuk memecah sebuah tablet yang diukur dengan alat uji kekerasan, pada umumnya tablet harus cukup keras untuk tahan benturan atau pecah pada waktu pengemasan dan proses distribusi. Tablet harus cukup mudah larut dan hancur sempurna ketika dikonsumsi oleh pasien

Kemampuan *floating* meliputi *floating lag time* dan *floating time*, *floating lag time* adalah waktu yang dibutuhkan tablet untuk bisa mengapung sedangkan *floating time* merupakan lamanya tablet dapat mengapung.

C. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan adalah mesin tablet *single punch* (TDP-01 Shanghai), *moisture balance*, *hardnes tester* (Stokes Mosanto dan Goaming YD-01), *friabilator tester* (Erweka GMB-H), timbangan analitik (Ohaus PA213 dengan ketelitian 1mg dan Ohaus AV264 dengan ketelitian 0,1mg), *stop watch*, mortir, stamper, jangka sorong, ayakan *mesh* 16 dan 18, corong kerucut, gelas ukur, barang pengaduk, oven dan alat penunjang lainnya.

2. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah verapamil HCl, PVP K-30, HPMC K4M, asam sitrat, Na bikarbonat, laktosa, Mg stearat, alkohol 96%, larutan HCl, dan aquadest. Semua bahan tersebut adalah kualitas farmasi.

D. Jalanya Penelitian

1. Tempat penelitian

Penelitian Karya Tulis ini dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Formulasi Universitas Setia Budi Surakarta

2. Rancangan formulasi tablet *floating*

Sediaan tablet *floating* verapamil HCl dibuat secara granulasi basah dengan variasi konsentrasi PVP K-30 sebagai bahan pengikat dengan formulasi sebagai berikut :

Tabel 2. Rancangan Formulasi Tablet *Floating* Verapamil HCl

Komposisi tiap tablet	Formula (mg)		
	I 7,5%	II 10%	II 12,5%
Verapamil HCl	120	120	120
HPMC K15M	90	90	90
PVP K-30	22,5	30	37,5
Na Bikarbonat	17	17	17
Asam Sitrat	13	13	13
Laktosa	34,5	27	19,5
Mg stearat	3	3	3
Berat Tablet	300	300	300

Keterangan: FI PVP K-30 7, 5% (22,5 mg): FII PVP K-30 10% (30 mg): FIII PVP K-30 12,5% (37,5mg): Tiap formula dibuat sebanyak 30 tablet

3. Pembuatan tablet *floating* verapamil HCl

Tablet *floating* verapamil HCl dibuat dengan metode granulasi basah, tahap pertama dalam pembuatan ini adalah menimbang semua bahan sesuai

dengan yang tertera dalam tabel 2. Pembuatan granul dilakukan secara terpisah dengan pengelompokan asam dan basa. Komponen bersifat asam terdiri dari verapamil HCl, asam sitrat, PVP K-30, laktosa masukan dalam mortir gerus sampai homogen, sedangkan komponen basa terdiri dari HPMC K15M dan natrium bikarbonat dalam mortir gerus sampai homogen. Campur semua bahan dalam mortir sampai homogen, kemudian teteskan alkohol 96% sampai terbentuk massa granul, ayak dengan pengayak *mesh* 16 dan dikeringkan pada suhu 50°C hingga kelembapan granul 2%-5%. Granul kering di ayak dengan menggunakan pengayak *mesh* 18 dan masukan dalam alat *tumbling* ditambahkan Mg stearat *tumbling* selama 5 menit, kemudian dilakukan pengujian mutu fisik granul. Granul dicetak dengan bobot 300 mg/tablet. Penabletan dilakukan dengan tekanan kompresi yang sama pada semua formula, kemudian dilakukan uji mutu fisik tablet.

4. Pemeriksaan mutu fisik granul

Pemeriksaan mutu fisik granul yang harus dilakukan adalah sebagai berikut:

4.1. Uji susut pengeringan. Penetapanya dilakukan dengan cara menimbang granul sebanyak 2 gram, dimasukkan dalam alat *moisture balance*, ditunggu sampai bobot konstan. Cara ini dilakukan berdasarkan atas perbedaan berat zat sebelum dan sesudah pengeringan air, persyaratan kelembapan granul adalah 2%-5% (Banker and Anderson, 1986). Susut saat pengeringan disebut juga LOD (Lost On Drying), yaitu persyaratan kadar kelembapan berdasarkan berat basah, yang dihitung sebagai berikut:

$$\% \text{LOD} = \frac{\text{Berat awal} - \text{berat setelah pengeringan}}{\text{Berat sampel awal}} \times 100\%$$

.....(5)

4.2. Uji waktu alir. Dilakukan dengan menimbang 100 gram granul dimasukkan ke dalam corong yang ditutup pada lubang keluarnya. Disaat penutup dibuka, alat pencatat waktu (*stop watch*) dihidupkan, sampai semua serbuk atau granul keluar dari corong, begitu semua serbuk atau granul habis keluar, *stop watch* dimatikan waktu yang diperlukan untuk keluarnya serbuk atau granul dicatat sebagai waktu alirnya (Siregar & Wikarsa, 2010). Seratus gram granul atau serbuk dalam waktu alir lebih dari 10 detik akan mengalami kesulitan pada waktu penabletan (Lachman *et al.*, 1986).

4.3. Uji kecepatan alir. Dilakukan dengan menimbang 100 gram granul dimasukkan ke dalam corong yang ditutup pada lubang keluarnya. Disaat penutup dibuka, alat pencatat waktu (*stop watch*) dihidupkan, sampai semua serbuk atau granul keluar dari corong, begitu semua serbuk atau granul habis keluar, *stop watch* dimatikan waktu yang diperlukan untuk keluarnya serbuk atau granul dicatat sebagai waktu alirnya. Seratus gram granul atau serbuk minimal memiliki kesecapatan alir 10 gr/detik yang di hitung dengan rumus :

$$kec = \frac{m}{t} \dots\dots\dots(6)$$

Keterangan :

kec = kecepatan alir

m = berat granul

t = waktu alir

4.4. Uji sudut diam. Menimbang 100 gram granul dimasukkan ke dalam corong dan bagian bawah corong ditutup. Granul dibiarkan mengalir melalui corong, kemudian sudut diam dihitung dari tinggi gundukan berbentuk kerucut dan jari-jari alas. Sudut diam yang baik yaitu antara 25° sampai 45° yang dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\tan \alpha = \frac{h}{r} \dots\dots\dots(7)$$

Keterangan :

α = sudut diam

h = tinggi kerucut

r = jari-jari

5. Pemeriksaan mutu fisik tablet

Tablet yang telah dicetak diuji dengan serangkaian pengujian untuk mengetahui kualitas tablet. Tablet dikatakan memiliki kualitas yang baik apabila telah memenuhi persyaratan dari uji mutu fisik, yaitu meliputi :

5.1. Uji keseragaman bobot. 20 tablet ditimbang dan dihitung bobot rata-ratanya. Tidak boleh lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang 7,5% dari bobot rata-ratanya dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih dari 15% (Depkes, 1979).

5.2. Uji kekerasan. Mengambil 10 tablet dari masing-masing formula. Satu persatu tablet diletakkan ditengah dan tegak lurus pada *hardness tester*, mula-mula skala pada posisi nol, kemudian dengan alat diputar pelan-pelan sampai tablet pecah. Dibaca skala yang dicapai pada saat tablet tepat pecah atau

hancur. Tablet *floating* diperbolehkan memiliki kekerasan lebih dari 8 kg (Ansel, 1989).

5.3. Uji kerapuhan. Mengambil 20 tablet dibebaskan, ditimbang, dimasukkan ke dalam *friabilator* diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Tablet dibersihkan dari *fines* yang menempel dan ditimbang kembali. Batas tertinggi kerapuhan tablet yang dapat diterima adalah 0,8% sampai 1% (Lachman *et al.*, 1994). Kerapuhan dihitung dengan rumus :

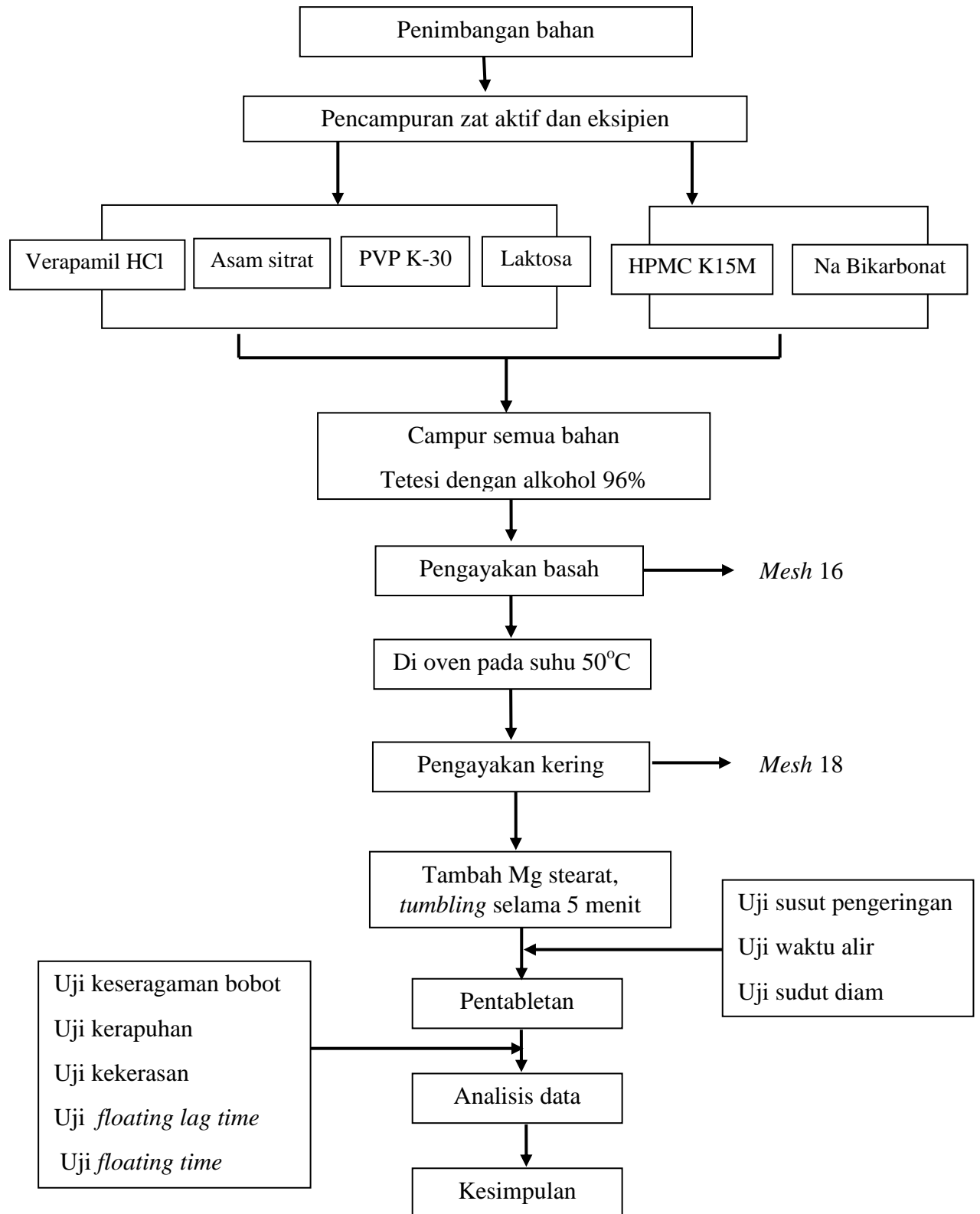
$$\% \text{ Kerapuhan} = \frac{w_0 - w_t}{w_0} \times 100 \% \dots\dots\dots(6)$$

Keterangan: w_0 = Berat 20 tablet sebelum pengujian (dalam gram)

w_t = Berat 20 tablet setelah pengujian (dalam gram)

5.4. Uji kemampuan *floating*. Tablet dimasukkan dalam *beaker glass* yang berisi media disolusi (larutan HCl pH 1,2) 100 ml dengan suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ (Rajeshbhai *et al.*, 2011). Dilakukan replikasi sebanyak 5 tablet pada masing-masing formula, amati waktu yang dibutuhkan tablet bisa mengapung (*floating lag time*) dan lamanya tablet dapat mengapung (*total floating time*). Pengamatan tersebut dilakukan secara visual (Fouladi dan Mortazavi, 2012).

E. Skema Jalanya Penelitian



Gambar 8. Skema jalanya penelitian

F. Metode Analisa

Data hasil pengujian mutu fisik sediaan tablet *floating* verapamil HCl dengan variasi konsentrasi PVP K-30 meliputi uji susut pengeringan, waktu alir, sudut diam, keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan tablet, *floating lag time* dan *floating time*, masing-masing dibandingkan dengan persyaratan yang terdapat dalam pustaka serta dianalisis menggunakan uji statistik dengan metode *Anova one way* menggunakan program *SPSS 18* dengan taraf kepercayaan 95%.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Pengujian Mutu Fisik Granul

Penelitian ini dilakukan dengan metode granulasi basah. Granul dibuat dengan penambahan bahan pengikat untuk membentuk massa granul. Granul kemudian dilakukan pengujian yang meliputi : waktu alir, sudut diam dan susut pengeringan.

Hasil pengujian mutu fisik granul dapat dilihat pada tabel 3 di bawah ini:

Tabel 3. Hasil pengujian mutu fisik granul

Formula	Kadar air granul (%)	Waktu alir (detik) \pmSD	Kecepatan alir(gram/detik) \pmSD	Sudut diam ($^{\circ}$) \pm SD
I	3,90%	8,15 \pm 0,212	12,073 \pm 0,415	28,945 \pm 1,988
II	2,43%	7,22 \pm 0,353	13,873 \pm 0,670	28,092 \pm 0,844
III	3,167%	6,39 \pm 0,278	15,673 \pm 0,669	27,333 \pm 1,527

Keterangan: FI PVP K-30 7, 5% (22,5 mg): FII PVP K-30 10% (30 mg): FIII PVP K-30 12,5% (37,5mg).

Susut pengeringan adalah kadar bagian zat yang menguap. Susut pengeringan diuji karena penting untuk menjaga stabilitas bahan baku obat karena jika granul kadar airnya tinggi maka akan menjadi lembab dalam penyimpanan, selain itu pengeringan granul berpengaruh terhadap waktu alir yang baik sehingga granul akan kompak waktu dicetak.

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa ketiga formula dengan konsentrasi bahan pengikat PVP K-30 7,5%, 10%, 12,5% memiliki nilai susut pengeringan granul LOD telah sesuai dengan persyaratan yaitu tidak menyimpang

dari 2-5% (Banker and Anderson, 1986). Hasil Uji Statistik *Anova* terhadap susut pengeringan menunjukkan bahwa penggunaan bahan pengikat PVP K-30 ketiga formula memberikan nilai signifikan yang kurang dari 0,05 yaitu 0,033 yang berarti hasil ada beda secara bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

Waktu alir merupakan parameter sifat alir yang dapat menyatakan granul tersebut memiliki sifat alir yang baik atau tidak. Semakin kecil harga waktu alir maka sifat alirnya akan semakin baik. Waktu alir dihitung sebagai waktu yang dibutuhkan untuk mengalirnya 100 gram granul keluar dari corong, waktu alir tidak lebih dari 10 detik (Lachman *et al.*, 1986). Waktu alir dapat dipengaruhi oleh ukuran dan kelembapan granul yang dibuat, granul yang lembap akan mempersulit atau memperlama waktu alir. Ukuran granul yang kecil hanya dipengaruhi oleh gaya kohesif sedangkan yang berukuran besar banyak dipengaruhi pula dengan adanya gaya gravitasi.

Hasil penelitian uji waktu alir granul untuk ketiga formula dengan konsentrasi bahan pengikat PVP K-30 7,5%, 10%, 12,5% memenuhi persyaratan yaitu ≤ 10 detik (Lachman *et al.*, 1986). Formula 3 mempunyai waktu alir yang lebih baik dibandingkan dengan Formula 1 dan 2, karena Formula 3 mengandung bahan pengikat PVP K-30 lebih banyak. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi bahan pengikat maka waktu alir semakin kecil.

Hasil Uji Statistik *Anova* terhadap waktu alir granul menunjukkan bahwa penggunaan bahan pengikat PVP K-30 ketiga formula memberikan nilai signifikan yang kurang dari 0,05 yaitu 0,001 yang berarti hasil ada beda secara bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

Kecepatan alir merupakan parameter sifat alir selain waktu alir, kecepatan alir berbanding terbalik dengan waktu alir apabila semakin besar kecepatan alir maka semakin kecil waktu yang dibutuhkan. Granul dikatakan baik apabila memiliki kecepatan alir >10 gram/detik.

Hasil penelitian uji kecepatan alir granul untuk ketiga formula dengan konsentrasi bahan pengikat PVP K-30 7,5%, 10%, 12,5% memenuhi persyaratan yaitu >10 gram/detik. Formula 3 mempunyai kecepatan alir yang lebih baik dibandingkan dengan Formula 1 dan 2, karena Formula 3 mengandung bahan pengikat PVP K-30 lebih banyak. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi bahan pengikat maka kecepatan alir semakin besar.

Hasil Uji Statistik *Anova* terhadap kecepatan alir granul menunjukkan bahwa penggunaan bahan pengikat PVP K-30 ketiga formula memberikan nilai signifikan yang kurang dari 0,05 yaitu 0,001 yang berarti hasil ada beda secara bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

Sudut diam adalah sudut permukaan bebas dari tumpukan serbuk dengan bidang horizontal. Hasil pemeriksaan sudut diam granul masing-masing formula memenuhi syarat yaitu $\leq 30^\circ$ menunjukkan hasil yang baik dan hasilnya dapat dilihat pada tabel 3. Hasil pemeriksaan sudut diam granul, ketiga formula yaitu $\leq 30^\circ$ menunjukkan bahwa granul dapat mengalir bebas. Semakin kecil sudut diam maka sifat alir granul akan semakin baik. Sudut diam granul dipengaruhi oleh gaya tarik dan gaya gesek antara partikel. Semakin kecil kedua gaya tersebut, semakin cepat granul mengalir, jadi sudut diam berbanding lurus dengan waktu

alir granul semakin kecil waktu granul mengalir akan semakin kecil pula sudut diam yang terbentuk.

Hasil Uji Statistik *Anova* terhadap sudut diam granul menunjukkan bahwa penggunaan bahan pengikat PVP K-30 ketiga formula memberikan nilai signifikan yang lebih dari 0,05 yaitu 0,460 yang berarti hasil tidak ada beda secara bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

B. Hasil Pengujian Mutu Fisik Tablet

Ketiga formula tablet *floating* verapamil HCl dilakukan pengujian terhadap mutu fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, *floating lag time* dan *total floating time*.

Hasil pengujian mutu fisik tablet dapat dilihat pada tabel 4 di bawah ini :

Tabel 4. Hasil pengujian mutu fisik tablet

Formula	Keseragaman bobot		Kekerasan tablet	Kerapuhan tablet	<i>Floating lag time</i>	<i>Total floating time</i>
	(mg) ± SD	CV (%)	(kg) ± SD	(%) ± SD	(detik) ± SD	(Jam)
I	301,80 ± 1,281	0,426	11,52 ± 0,571	0,171 ± 0,042	12,4 ± 2,302	>24
II	302,25 ± 1,292	0,427	12,35 ± 0,334	0,110 ± 0,019	21,2 ± 4,324	>24
III	301,80 ± 1,361	0.450	13,16 ± 0,411	0,066 ± 0,013	30,8 ± 1,303	>24

Keterangan: FI PVP K-30 7, 5% (22,5 mg); FII PVP K-30 10% (30 mg); FIII PVP K-30 12,5% (37,5mg).

Keseragaman bobot dilakukan berdasarkan atas banyaknya penyimpangan bobot tablet rata-rata yang masih diperbolehkan menurut persyaratan yang ditentukan. Keseragaman bobot dipengaruhi oleh mutu fisik granul. Bobot yang seragam akan menghasilkan kandungan zat aktif yang seragam. Hasil

pemeriksaan keseragaman bobot tablet *floating* verapamil HCl menunjukkan ketiga formula telah memenuhi persyaratan yaitu tidak ada satu tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 7,5% dikolom A dan 15% dikolom B, seperti ketentuan yang ditetapkan Farmakope Indonesia III. Hasil uji keseragaman bobot tablet dapat dilihat pada tabel 4. CV yang dihasilkan kurang dari 5% yang menunjukkan bahwa variasi keseragaman bobot dalam formula kecil.

Hasil Uji Statistik *Anova* terhadap keseragaman bobot menunjukkan bahwa penggunaan bahan pengikat PVP K-30 ketiga formula memberikan signifikansi yang lebih besar dari 0,05 yaitu 0,461 berarti perbedaan formula pembuatan tablet *floating* verapamil HCl menunjukkan tidak ada beda secara bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

Kekerasan tablet dipengaruhi oleh tekanan (kompresi) saat pentabletan, sifat bahan yang dikempa, serta jenis bahan pengikat yang digunakan. Semakin besar tekanan yang digunakan, maka akan didapat tablet yang keras. Pada penelitian ini penambahan konsentrasi bahan pengikat mengakibatkan kekerasan tablet *floating* verapamil HCl juga meningkat. Kekerasan tablet menunjukkan parameter dari ketahanan tablet terhadap tekanan atau guncangan mekanis selama produksi hingga sampai ditangan konsumen.

Tablet yang terlalu keras akan mempengaruhi waktu hancur dan jika terlalu lunak, tablet tidak akan dapat mempertahankan bentuknya selama proses pengangkutan atau penyimpanan. Hasil uji kekerasan tablet dapat dilihat pada tabel 4.

Hasil pengujian terhadap kekerasan tablet menunjukkan bahwa penggunaan bahan pengikat PVP K-30 pada Formula 3 mempunyai kekerasan tablet yang paling tinggi dibandingkan dengan Formula 1 dan 2. Jadi, semakin besar konsentrasi PVP K-30 maka ikatan granul akan semakin kuat dan kompak sehingga tablet semakin keras. PVP K-30 selain sebagai pengikat juga memiliki sifat kompresibel sehingga dapat meningkatkan kekuatan antara partikel dalam matrik tablet lepas lambat.

Hasil uji statistik anova terhadap kekerasan tablet dengan bahan pengikat PVP K-30 dengan konsentrasi 5%, 7,5%, dan 10% memberikan nilai signifikansi di bawah 0,05 yaitu 0,000. Ini berarti hasil ada beda yang bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

Kerapuhan tablet merupakan salah satu hal yang harus dipertimbangkan dalam pembuatan tablet, maka diusahakan harus memenuhi persyaratan mengenai kerapuhan tablet. Kerapuhan tablet menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik dan pengikisan. Kerapuhan dihubungkan dengan kekuatan fisik dari permukaan tablet. Kekerasan tablet yang semakin besar umumnya mempunyai kerapuhan yang kecil. Hasil uji kerapuhan tablet dapat dilihat pada tabel 4.

Penggunaan bahan pengikat PVP K-30 pada Formula 3 mempunyai nilai kerapuhan paling rendah dibandingkan dengan Formula 1 dan 2 karena semakin besar kadar PVP K-30 akan menyebabkan kekuatan antar partikel penyusun yang semakin kuat sehingga menghasilkan tablet yang kompak dan kerapuhan yang rendah.

Hasil penelitian menunjukkan ketiga formula mampu menghasilkan tablet dengan kerapuhan yang memenuhi persyaratan, yaitu batas tertinggi kerapuhan tablet yang dapat diterima adalah 0,8% sampai 1% (Lachman *et al.*, 1994).

Hasil Uji Statistik *Anova* terhadap kerapuhan tablet dengan bahan pengikat PVP K-30 dengan konsentrasi 5%, 7,5%, dan 10% menunjukkan nilai signifikansi di bawah 0,05 yaitu 0,012. Hal ini berarti hasil ada beda secara bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

Floating lag time adalah waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung dalam keadaan konstan. Tablet yang baik dapat mengapung dengan cepat dan dapat terhindar dari pengosongan lambung lebih cepat. Secara teoritis dengan penambahan konsentrasi PVP K-30 maka akan mempercepat *floating lag time*, dikarenakan PVP K-30 memiliki pori-pori yang besar sehingga mampu menyerap air masuk kedalam tablet lebih cepat. Pada penelitian ini formula dengan konsentrasi PVP K-30 yang semakin besar memiliki *floating lag time* yang lebih lama ini dikarenakan kemampuan mengikat antar partikel lebih besar dan kekerasan yang besar mengakibatkan pori-pori yang dimiliki oleh PVP K-30 semakin mengecil sehingga, air/larutan dapat akan lebih sulit masuk kedalam tablet mengakibatkan tablet mengembang membutuhkan waktu lebih lama. Selain itu pada konsentrasi PVP K-30 terkecil memiliki konsentrasi laktosa yang besar. Laktosa selain sebagai bahan pengisi memiliki sifat sebagai *channeling agent* ini lah yang juga mempengaruhi kecepatan *floating lag time* pada penelitian.

Tablet verapamil HCl dapat memiliki *total floating time* lebih dari 24 jam, hal tersebut disebabkan komponen *effervescent* menghasilkan gas yang cukup

sebagai energi untuk mempertahankan tablet mengapung dan di bantu HPMC K15M yang mengembang membentuk gel untuk menjerap gas yang dihasilkan serta pelepasan obat dari tablet verapamil HCl, sehingga dapat mengapung lebih dari 24 jam. Hasil uji *floating lag time* dan *total floating time* dapat dilihat pada tabel 4.

Hasil Uji Statistik *Anova* terhadap *floating lag time* tablet dengan bahan pengikat PVP K-30 dengan konsentrasi 7,5%, 10% dan 12,5% memeberikan nilai signifikasi kurang dari 0,05 yaitu 0,000. Hal ini menunjukkan hasil ada beda secara bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Dari pembahasan di atas, dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Konsentrasi PVP K-30 yang semakin meningkat berpengaruh terhadap peningkatan kekerasan dan *floating lag time*, serta penurunan kerapuhan
2. Konsentrasi pengikat PVP K-30 7,5% memberikan mutu fisik tablet *floating* verapamil HCl yang paling baik dibandingkan dengan konsentrasi 10% dan 12,5%.

B. Saran

Berkaitan dengan simpulan di atas dapat diajukan saran-saran sebagai berikut :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan formula ini dengan melakukan uji disolusi untuk mengetahui berapa jumlah verapamil HCl yang dapat dilepaskan dari sediaan tablet.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pembuatan tablet *floating* verapamil HCL dengan metode yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- [DEPKES RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. Farmakope Indonesia. Edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [DEPKES RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia.. 1995. Farmakope Indonesia. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Ansel, H.C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Universitas Indonesia, Jakarta.
- Banker, G.S., dan N.R.Anderson N.R., 1986, Tablet in: Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed, Lea and Febinger Philadelphia. Hlm. 321-358.
- Dixit, N. 2011. Floating Drug Delivery System. *Journal of Current Pharmaceutical Research*. Vol.7:6-20
- Fouladi, F dan Mortazavi, S. A. 2012. Preparation and In-Vitro Evaluation of Gastroretentive Bupropion Hydrochloride Tablets. *Trop. J. Pharm Res.*, Vol. 11 (3): 351-359
- Garg, R dan Gupta, G.D. 2008. Progress In Controlled Gastroretentive Delivery Systems. *Tropical Journal Of Pharmaceutical Research*. Vol. 7 (3): 1055-1066
- Harjare, A.A., Patul, V. A 2012. Formulation and Characterization of Metformin Hydrochloride Floating Tablets. *Asian J. Pharm. Res.*, Vol. 2: 111-117
- Kavitha, K., Yadav, S.K. & Mani, T. 2010, The Need of Floating Drug Delivery System: A Review Research *J. Of Pharm. Bio and Chem. Sci*. Vol (1) Issue 2:396-405
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., 1994, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. *Edisi ke-3, Philadelphia: Lea and Febringer*.
- Lieberman, H.A., L. Lachman dan J.B. Schwart, 1992. *Pharmaceutical Dosage Forms Vol 1*. Marcel Dekker Inc., New York.
- Lordi, N. G., 1986, Sustained Release Dosage form, In: Lachman, L., Lieberman H. A., Kanig, J. L (eds) *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Edition, Lea and Febiger, Philadelphia. P.433,440-456
- Mahale, G.S. & Derle, N.D. 2012, Floating Drug Delivery System: A Novel Approach. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, 1(4): 1-6.
- Nayak, A.K., Maji, R., Das, B 2010. Gastroretentive Drug Delivery System: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinica Research*, Vol 3:0974-2441

- Ojoe, E., Miyauchi, E.M., Kaneko, T.M., Velasco, M.V.R., Consiglieri, V.O., 2007. Influence of Cellulose Polymer Type on In Vitro Controlled Release Tablets Containing Theophylline. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Science*, Vol. 43: 571-579
- Ricaviani, N.P.A. 2010. *Pengaruh Penambahan PVP K-30 Terhadap Pelepasan Ketoprofen Dalam Tablet Lepas Lambat Dengan Matriks HPMC K100M*, Skripsi, Surabaya: Universitas Airlangga.
- Rowe, Raymond C., Paul J Sheskey, Marian E Quinn, 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Edisi ke-6, USA: Pharmaceutical Press.
- Shah, S.H., Patel, J.K. & Patel, N.V. 2009, *Stomach Specific Floating Drug Delivery System : A Review*, Int. J. PharmTech Research, 3:623-633
- Sharma, S., Nanda,A., Singh, L. 2011 Gastroretentive Drug Delivery System: An Overview. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, Vol. 2:2224-3701
- Shojaei, H.A dan Berner, B. 2006, Gastricretentive Dosage Form. Dalam Xiaoling Li dan J Bhaskara (eds). *Design of Controlled Release Drug Delivery System*, The McGraw Hill Companies Inc, United States of America.
- Singh, K,P., Kumar,S., Shukla, K., Sharan, G., Verma,P., dan Samiran, D. 2011. Bilayer and Floatig-Bioadhesive Tablets: Innovative approach to Gastroretension. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics.*, Vol. 1 (1): 32-35
- Siregar CJP dan Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*. Penerbit Buku Kedokteran (EGC). Jakarta.
- Surana. A, dan Kotecha. R. K. 2010. An Overview On Various Approaches to Oral Controlled Delivery System Via Gastroretentive. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinica Research. ISSUE.*, Vol. 2:68-72
- Tjay. Tan Hoa & Raharja, Kirana. 2007. *Obat-Obat Penting Edisi Keenam*. Jakarta: PT Elex Media Komputinda.
- Voigt, R. 1994. Buku *Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi ke-5. Soendani N, penerjemah; Yogyakarta: Univesitas Gadjah Mada Press. Terjemahan dari: *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*.
- Wicaksono, Y., Hendradi, E., Radjaram, A., 2005. Analisis Proses Lepas Lambat Na diklofenak dari Tablet Matrik Berbasis Etilselulosa-Polivinilpirolidon K-30, *Seminar Nasional MIPA 2005*.

Yoshida MI, Gomes ECL, Soares CDV, Cunha AF, Oliveira M. 2010. Thermal Analysis Applied to Verapamil Hydrochloride Characterization in Pharmaceutical Formulations. *Molecules*. 15:2439-2452.

Lampiran 1. Hasil Uji Susut Pengeringan

	Susut Pengeringan								
	PVP K-30 7,5%			PVP K-30 10%			PVP K-30 12,5%		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Berat granul	2 gr	2 gr	2 gr	2gr	2gr	2gr	2gr	2gr	2gr
Suhu (C^o)	105	107	105	106	108	105	105	108	107
Waktu (menit)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
LOD (%)	3,5	6	4,5	3,5	3,0	3,0	2,5	2,8	2,0
Rata-rata	4,67 %			3,167 %			2,43 %		

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
uji susut pengeringan	9	3,422	1,1956	2,0	6,0

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		uji susut pengeringan
N		9
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	3,422
	Std. Deviation	1,1956
Most Extreme Differences	Absolute	,252
	Positive	,252
	Negative	-,117
Kolmogorov-Smirnov Z		,756
Asymp. Sig. (2-tailed)		,618

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

uji susut pengeringan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,723	2	6	,144

ANOVA

uji susut pengeringan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7,776	2	3,888	6,373	,033
Within Groups	3,660	6	,610		
Total	11,436	8			

Post Hoc Tests**Homogeneous Subsets****uji susut pengeringan**Student-Newman-Keuls^a

granul	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
granul F3	3	2,433	
granul F2	3	3,167	3,167
granul F1	3		4,667
Sig.		,294	,057

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

Lampiran 2. Hasil Uji Waktu Alir

Waktu alir granul (100 mg)

No	Waktu alir granul (detik)		
	PVP K-30 7,5%	PVP K-30 10%	PVP K-30 12,5%
1	8	7,6	6,7
2	8,57	6,9	6,17
3	8,3	7,16	6,29
ΣX	24,87	21,66	19,16
X	8,29	7,22	6,386667
SD	0,232809	0,288906	0,226912

Contoh perhitungan konversi

$$X_1 : T_1 = X_2 : T_2$$

$$100\text{gr} : T_1 = 15\text{gr} : 1,20 \text{ dtk}$$

$$15 T_1 = 120 \text{ dtk}$$

$$T_1 = \frac{120}{15}$$

$$T_1 = 8,0 \text{ dtk}$$

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Uji Waktu Alir	9	7,2989	,86815	6,17	8,57

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Uji Waktu Alir
N		9
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	7,2989
	Std. Deviation	,86815
Most Extreme Differences	Absolute	,124
	Positive	,121
	Negative	-,124
Kolmogorov-Smirnov Z		,371
Asymp. Sig. (2-tailed)		,999

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Uji Waktu Alir

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,132	2	6	,879

ANOVA

Uji Waktu Alir

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5,462	2	2,731	28,876	,001
Within Groups	,567	6	,095		
Total	6,029	8			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Uji Waktu Alir

Student-Newman-Keuls^a

Granul	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Granul F3	3	6,3867		
Granul F2	3		7,2200	
Granul F1	3			8,2900
Sig.		1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

Lampiran 3. Hasil Uji Kecepatan Alir Granul

NO	Kecepatan Alir Granul (gram/detik)		
	PVP K-30 7,5%	PVP K-30 10%	PVP K-30 12,5%
1	12,5	13,16	14,92
2	11,67	14,49	16,2
3	12,05	13,97	15,9
ΣX	36,22	41,62	47,02
X	12,073	13,873	15,673
SD	0,415	0,670	0,669

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
GRANUL	9	2,00	,866	1	3

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		GRANUL
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	2,00
	Std. Deviation	,866
Most Extreme Differences	Absolute	,209
	Positive	,209
	Negative	-,209
Kolmogorov-Smirnov Z		,628
Asymp. Sig. (2-tailed)		,826

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Uji Kecepatan Alir

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,550	2	6	,604

ANOVA

Uji Kecepatan Alir

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	19,440	2	9,720	27,252	,001
Within Groups	2,140	6	,357		
Total	21,580	8			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Uji Kecepatan Alir

Student-Newman-Keuls^a

GRANUL	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Formula 1	3	12,0733		
Formula 2	3		13,8733	
Formula 3	3			15,6733
Sig.		1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

Lampiran 4. Hasil Uji Sudut Diam

No	Sudut Diam		
	PVP K-30 7,5%	PVP K-30 10%	PVP K-30 12,5%
1	30,79	28,8	26
2	29,205	28,32	27
3	26,839	27,157	29
ΣX	86,834	84,277	82
X	28,94467	28,09233	27,33333
SD	1,623459	0,6898	1,247219

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Uji Sudut Diam	9	28,1733	1,46739	26,00	30,79

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Uji Sudut Diam
N		9
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	28,1733
	Std. Deviation	1,46739
Most Extreme Differences	Absolute	,129
	Positive	,129
	Negative	-,110
Kolmogorov-Smirnov Z		,387
Asymp. Sig. (2-tailed)		,998

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Uji Sudut Diam

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,446	2	6	,307

ANOVA

Uji Sudut Diam

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3,924	2	1,962	,885	,460
Within Groups	13,302	6	2,217		
Total	17,226	8			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Uji Sudut Diam

Student-Newman-Keuls^a

Granul	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Granul F2	3	27,3333
Granul F3	3	28,2400
Granul F1	3	28,9467
Sig.		,432

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

Lampiran 5. Hasil Uji Keseragaman Bobot Tablet

NO	Keseragaman Bobot Tablet		
	PVP K-30 7,5%	PVP K-30 10%	PVP K-30 12,5%
1	301	303	302
2	302	303	303
3	301	303	303
4	304	304	301
5	303	301	303
6	301	302	303
7	302	304	303
8	302	300	302
9	302	302	303
10	300	301	301
11	303	303	301
12	303	302	303
13	302	303	302
14	304	302	303
15	302	301	298
16	304	304	301
17	300	301	302
18	302	302	302
19	301	300	300
20	303	304	300
Σx	6036	6045	6036
X	301,8	302,25	301,8
SD	1,249	1,260	1,327
CV	0,414%	0,417%	0,440%

Perhitungan keseragaman bobot tablet:

Formula1 :

1. Bobot 20 tablet

→ 6,036 gram

2. Bobot rata – rata tiap tablet $\frac{6,036}{20} = 0,301$ gram

3. Penyimpangan bobot rata – rata:

Kolom A = 7,5% $\rightarrow \frac{7,5}{100} \times 0,301 = 0,0225$ gram

1. Batas atas $= 0,301 + 0,0225 = 0,3235$ gram

2. Batas bawah $= 0,301 - 0,0225 = 0,2785$ gram

Kolom B = 15% $\rightarrow \frac{15}{100} \times 0,301 = 0,0451$ gram

1. Batas atas $= 0,301 + 0,0451 = 0,3461$ gram

2. Batas bawah $= 0,301 - 0,0451 = 0,2559$ gram

4. $CV = \frac{SD}{\text{bobot rata-rata}} \times 100 \%$

$$= \frac{1,249}{0,301} \times 100\%$$

$$= 0,414\%$$

Formula 2:

1. Bobot 20 tablet $\rightarrow 6,045$ gram

2. Bobot rata – rata tiap tablet $\frac{6,045}{20} = 0,30225$ gram

3. Penyimpangan bobot rata- rata :

Kolom A = 7,5% $\rightarrow \frac{7,5}{100} \times 0,30225$ gram = 0,0227 gram

1. Batas atas $= 0,30225 + 0,0227 = 0,3249$ gram

$$2. \text{ Batas bawah} = 0,30225 - 0,0227 = 0,2796 \text{ gram}$$

$$\text{Kolom B} = 15\% \rightarrow \frac{15}{100} \times 0,30225 = 0,0453 \text{ gram}$$

$$1. \text{ Batas atas} = 0,30225 + 0,0453 = 0,3476 \text{ gram}$$

$$2. \text{ Batas bawah} = 0,30225 - 0,0453 = 0,2569 \text{ gram}$$

$$4. \text{ CV} = \frac{SD}{\text{bobot rata-rata}} \times 100\%$$

$$= \frac{1,260}{302,25} \times 100\%$$

$$= 0,417\%$$

Formula 3:

$$1. \text{ Bobot 20 tablet} \rightarrow 6,036 \text{ gram}$$

$$2. \text{ Bobot rata - rata tiap tablet} = \frac{6,036}{20} = 0,301 \text{ gram}$$

3. Penyimpangan bobot rata - rata:

$$\text{Kolom A} = 7,5\% \rightarrow \frac{7,5}{100} \times 0,301 = 0,0225 \text{ gram}$$

$$1. \text{ Batas atas} = 0,301 + 0,0225 = 0,3235 \text{ gram}$$

$$2. \text{ Batas bawah} = 0,301 - 0,0225 = 0,2785 \text{ gram}$$

$$\text{Kolom B} = 15\% \rightarrow \frac{15}{100} \times 0,301 = 0,0451 \text{ gram}$$

$$1. \text{ Batas atas} = 0,301 + 0,0451 = 0,3461 \text{ gram}$$

$$2. \text{ Batas bawah} = 0,301 - 0,0451 = 0,2559 \text{ gram}$$

$$4. CV = \frac{SD}{\text{bobot rata-rata}} \times 100\%$$

$$= \frac{1,327}{301} \times 100\%$$

$$= 0,440\%$$

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Uji Keseragaman Bobot	60	301,950	1,3074	298,0	304,0

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Uji Keseragaman Bobot
N		60
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	301,950
	Std. Deviation	1,3074
Most Extreme Differences	Absolute	,172
	Positive	,116
	Negative	-,172
Kolmogorov-Smirnov Z		1,335
Asymp. Sig. (2-tailed)		,057

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Uji Keseragaman Bobot

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,011	2	57	,989

ANOVA

Uji Keseragaman Bobot

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2,700	2	1,350	,784	,461
Within Groups	98,150	57	1,722		
Total	100,850	59			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Uji Keseragaman Bobot

Student-Newman-Keuls^a

Tablet	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Tablet F1	20	301,800
Tablet F3	20	301,800
Tablet F2	20	302,250
Sig.		,528

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 20,000.

Lampiran 6. Hasil Uji Kekerasan Tablet

No	Kekerasan Tablet		
	PVP K-30 7,5%	PVP K-30 10%	P PVP K-30 12,5%
1	11,0	12,5	13,2
2	11,3	13,0	12,6
3	11,2	11,9	12,8
4	12,0	12,5	13,5
5	11,5	12,0	13,4
6	12,4	12,0	14,0
7	12,5	12,2	12,8
8	11,0	12,4	13,3
9	11,2	12,4	13,0
10	11,1	12,6	13,0
ΣX	115,2	123,5	131,6
X	11,52	12,35	13,16
SD	0,541849	0,317017	0,390384

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Uji Kekerasan Tablet	30	12,343	,8076	11,0	14,0

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Uji Kekerasan Tablet
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	12,343
	Std. Deviation	,8076
Most Extreme Differences	Absolute	,128
	Positive	,102
	Negative	-,128
Kolmogorov-Smirnov Z		,701
Asymp. Sig. (2-tailed)		,710

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Uji Kekerasan Tablet

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,965	2	27	,160

ANOVA

Uji Kekerasan Tablet

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	13,449	2	6,724	33,222	,000
Within Groups	5,465	27	,202		
Total	18,914	29			

Uji Kekerasan Tablet

Student-Newman-Keuls^a

Tablet	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Tablet F1	10	11,520		
Tablet F2	10		12,350	
Tablet F3	10			13,160
Sig.		1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 10,000.

Lampiran 7. Hasil Uji Kerapuhan Tablet

Formula	PVP K-30 7,5%			PVP K-30 10%			PVP K-30 12,5%		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
A (mg)	6036	6025	6031	6065	6056	6045	6036	6033	6028
B (mg)	6028	6012	09021	6059	6048	6039	6033	6025	6024
%F	0,31	0,216	0,166	0,099	0,132	0,099	0,049	0,081	0,066
ΣX	0,513			0,330			0,198		
X	0,171			0,110			0,066		
SD	0,034881			0,015556			0,01388		

Kerapuhan Tablet

Contoh perhitungan uji kerapuhan tablet :

$$\text{Berat mula- mula (A)} = 6036 \text{ mg}$$

$$\text{Berat akhir (B)} = 6028 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} \text{Angka kerapuhan (\%F)} &= \frac{A-B}{A} \times 100 \% \\ &= \frac{6036 - 6028}{6036} \times 100\% \\ &= 0,131\% \end{aligned}$$

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Uji Kerapuhan	9	,11567	,052005	,049	,216

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Uji Kerapuhan
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	,11567
	Std. Deviation	,052005
Most Extreme Differences	Absolute	,181
	Positive	,181
	Negative	-,100
Kolmogorov-Smirnov Z		,544
Asymp. Sig. (2-tailed)		,929

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Uji Kerapuhan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,458	2	6	,305

ANOVA

Uji Kerapuhan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,017	2	,008	10,102	,012
Within Groups	,005	6	,001		
Total	,022	8			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Uji Kerapuhan

Student-Newman-Keuls^a

Tablet	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula 3	3	,06600	
Formula 2	3	,11000	
Formula 1	3		,17100
Sig.		,110	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3,000.

Lampiran 8. Hasil Uji *Floating Lag Time* Tablet

No	<i>Floating log time (detik)</i>		
	PVP K-30 7,5%	PVP K-30 10%	PVP K-30 12,5%
1	16	13	30
2	11	18	33
3	10	21	31
4	13	26	30
5	12	28	30
Σx	62	106	154
X	12,4	21,2	30,8
SD	2,059	3,868	1,166

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Uji Floating Log Time	15	21,47	8,543	10	33

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Uji Floating Log Time
N		15
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	21,47
	Std. Deviation	8,543
Most Extreme Differences	Absolute	,178
	Positive	,173
	Negative	-,178
Kolmogorov-Smirnov Z		,689
Asymp. Sig. (2-tailed)		,730

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Uji Floating Log Time

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4,712	2	12	,031

ANOVA

Uji Floating Log Time

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	846,933	2	423,467	29,071	,000
Within Groups	174,800	12	14,567		
Total	1021,733	14			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Uji Floating Log Time

Student-Newman-Keuls^a

Tablet	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Tablet F1	5	12,40		
Tablet F2	5		21,20	
Tablet F3	5			30,80
Sig.		1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000.

Lampiran 9. CoA Verapamil HCl

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



LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

Nama Bahan Baku : VERAPAMILI HYDROCHLORIDUM		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 ^o C dan 144 ^o C	143,0 ^o C – 143,9 ^o 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 bpj	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

Jl. Pajajaran No. 29 -31
Bandung 40171
Indonesia
Telp. (022) 4204043, 4204044
Fax. (022) 4237079

RECORDATI
 INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.p.A.
 VIA M. CIVITALE, 1 - 27145 P.LANG. (PA) (PR)
 (S. ORONZO)
 MANUFACTURING SITE: CARPOVORE
 VIA RIZZANA, 03070 S. 4
 04011 CARPOVORE DI APRUA (LT) ITALY
 Tel: 0581/900101 - FAX: 0581/90022116

Certificate of Analysis

Date
 19.06.2015
 Purchase Order No. / Date
 2221401301 / 30.10.2014
 Delivery Note No.
 5524001197 000010
 Export No. / Date
 6404007388 000010 / 31.10.2014
 Customer's Code No.
 739104

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 %	98.0	101.0 %
Optical rotation	0.000 °	-0.100	0.100 °

RECORDATI

INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.p.A.
 VIA M. CIVITALI 1 - 20148 MILANO, ITALIA
 TEL. (39) 0247871
 MANUFACTURING SITE: CAMPOVERDE
 VIA MEDIANA CISTERNA, 4
 04011 CAMPOVERDE DI APPIA S.T., ITALY
 TEL. (39) 0892900010 - FAX. (39) 0892800018

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	0.06 %		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 E FARMACEUTICA S.p.A.
 VIA M. CIVITATI, 1 - 20148 MILANO, ITALIA
 TEL. 02/9048371
 MANUFACTURING SITE: CAMPOVERDE
 VIA MEDIANA CISTERNA, 4
 04211 CAMPOVERDE DI APULIA (LT), ITALY
 Tel./Fax: 0662900010 - FAX/ISS: 0662902016

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
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%)	8 μ m	2	10 μ m
Particle size D(50%)	17 μ m	5	35 μ m
Particle size D(90%)	35 μ m	30	90 μ m
Bulk density Loose	0.39 gr/ml	0.30	0.45 gr/ml

RECORDATI
 INDUSTRIA FARMACIA E FARMACI
 VIA M. CANTALI, 1 - 20148 MILANO (ITALIA)
 TEL. 02 5748181
 MANUFACTURING SITE: CAMPOVERDE
 VIA MEDIANA, CORTINA, 2
 04011 CAMPOVERDE D'ARZIA (LT) (ITALY)
 TEL. 0773 6828001-2 FAX 0773 6828002

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
Bulk density_Tapped	0.47 gr/ml	0.36	0.65 gr/ml

This batch has been manufactured, packaged and tested in accordance with EU GMP Guideline Volume 4 Part II (ICHQ7).

QUALITY CONTROL MANAGER

Lampiran 10. Granul, Tablet dan Alat Penelitian