

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI HPMC K15M TERHADAP
MUTU FISIK TABLET *FLOATING* VERAPAMIL HCl**



Oleh:

Tamara Vebby Pradhani

17141093B

**FAKULTAS FARMASI
PROGRAM STUDI D III FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2017

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI HPMC K15M TERHADAP
MUTU FISIK TABLET *FLOATING* VERAPAMIL HCl**



Oleh:

**Tamara Vebby Pradhani
17141093B**

**FAKULTAS FARMASI
PROGRAM STUDI D III FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN KARYA TULIS ILMIAH

Berjudul

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI HPMC K15M TERHADAP
MUTU FISIK TABLET *FLOATING* VERAPAMIL HCI**

Oleh:

Tamara Vebby Pradhani

17141093B

Dipertahankan Dihadapan Panitia Penguji Karya Tulis Ilmiah

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Pada tanggal : 20 Juni 2017

Mengetahui,

Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi

Dekan,

Pembimbing



Siti Aisyah, M.Sc., Apt



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

Penguji :

1. Anita Nilawati, M.Farm., Apt

2. Jamilah Sarimanah, M.Si., Apt

3. Siti Aisyah, M.Sc., Apt

1 

2 

3 

MOTTO

“Sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan, sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan, maka apabila kamu telah selesai (dari satu urusan) tetaplah bekerja keras (urusan yang lain), dan berharaplah kepada Tuhanmu”.

(Q.S. Al-Insyirah: 6-8)

Every struggle in your life has shaped you into the person you are today, be thankful for the hard times, they can only make you stronger.

If you have a strong commitment to your goals dan dreams, if you wake up every day with passion to do your job, everything is possible.

Seperti filosofi padi

“Semakin berisi maka padi akan semakin merunduk”

Itu artinya

*Semakin kita merasa bisa maka kita harus bisa
semakin merasa -Tere Liye*

PERSEMBAHAN

Karya Tulis Ilmiah ini kupersembahkan untuk:

Allah SWT atas kemurahan dan kasih sayangNya, terimakasih atas rencana terbaikMu

Mama Erni Wulandari yang selalu mengiringi langkahku dengan doa, terimakasih atas perjuanganmu dalam membesarkanku

Papa Heru Saksono Wibowo yang selalu memberi semangat dan petuah yang tak pernah redup, terimakasih atas perjuanganmu dalam membesarkanku

Adik-adikku Divangga Revansa Arya Pradhana dan Defian Bintang Pradhipta yang aku sayangi

Sahabat emping yang membantuku dalam segala hal

Partner penelitian Ulul 'Azmi Octavitasari dan Danang Porwadi

Teman-teman D-III Farmasi Universitas Setia Budi angkatan 2014

PERNYATAAN

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

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

Surakarta, 20 Juni 2017



Tamara Vebby Pradhani

KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan tak henti-hentinya kepada Allah SWT karena kelimpahan rahmat-Nya sehingga penulis dapat melaksanakan dan menyusun karya tulis ilmiah. Karya tulis ilmiah ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk mencapai derajat Ahli Madya Farmasi program studi D-III Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Karya tulis ilmiah yang mengambil judul “PENGARUH VARIASI KONSENTRASI HPMC K15M TERHADAP MUTU FISIK TABLET FLOATING VERAPAMIL HCl” disusun dengan harapan bermanfaat bagi pembaca.

Selesainya karya tulis ilmiah ini tidak lepas dari andil banyak pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Penulis mengucapkan banyak terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada seluruh pihak yang turut membantu dalam proses penyelesaian karya tulis ilmiah ini kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan kesehatan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ini.
2. Dr. Ir. Joni Tarigan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt selaku Dekan Universitas Setia Budi, Surakarta.
4. Vivin Nopiyanti, M.Sc., Apt selaku Ketua Program Studi D-III Farmasi.
5. Siti Aisyah, M.Sc., Apt selaku pembimbing dalam penelitian dan pembuatan Karya Tulis Ilmiah ini. Terima kasih atas kesabaran dan ketulusannya dalam membimbing kami.

6. Bapak dan ibu dosen, selaku panitia penguji Karya Tulis ini yang telah memberikan masukan demi kesempurnaan Karya Tulis ini.
7. Ulul ‘Azmi Octavitasari dan Danang Porwadi yang telah menjadi *partner* dalam proses penelitian penulis.
8. Samuel dan Arie selaku penanggung jawab Laboratorium 13 Teknologi Formulasi Sediaan Padat Universitas Setia Budi, Surakarta yang telah membantu dalam menyelesaikan praktikkum.
9. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu yang telah membantu dalam menyelesaikan karya tulis ini.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dari pihak terkait maka Karya Tulis Ilmiah ini tidak selesai dengan baik. Penulis juga menyadari bahwa penulisan Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat berharap kritik, saran dan masukan dalam perbaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

Surakarta, 20 Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
MOTTO.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR RUMUS.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Sediaan <i>Sustained Released</i>	4
1. <i>Repeat Action</i>	4
2. <i>Sustained Released</i>	5
3. <i>Prolonged Action</i>	5
B. <i>Gastroretentive Drug Delivery System</i>	6

1. <i>Floating System</i>	7
2. <i>Swelling System</i>	8
3. <i>Bioadhesive System</i>	8
C. <i>Floating Drug Delivery System</i>	8
1. Sistem <i>Non-Effervescent</i>	9
2. Sistem <i>Effervescent</i>	9
D. Metode Pembuatan Tablet	10
1. Metode Granulasi Basah.....	10
2. Metode Granulasi Kering	11
3. Metode Kempa Langsung.....	11
E. Metode Formulasi Sediaan Lepas Lambat	12
1. Sistem Matriks	12
2. Penyalutan	13
3. Pompa Osmotis.....	13
F. Matriks.....	13
1. Tablet tidak larut(<i>inert</i>)	14
2. Tablet matriks hidrofilik.....	14
3. Tablet matriks terkikis tidak larut.....	15
G. Pemeriksaan Sifat Fisik Granul	15
1. Waktu Alir	15
2. Sudut Diam	15
3. Susut Pengeringan (LOD)	16
H. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet	16
1. Uji Keseragaman Bobot.....	16
2. Uji Kerapuhan Tablet	17
3. Uji Kekerasan Tablet	18
4. Uji Kemampuan <i>Floating</i>	18
I. Pemerian Bahan.....	18
1. Verapamil HCl.....	18
2. HPMC K15M	19
3. Natrium Bikarbonat	20
4. Asam Sitrat	21
5. Polivinil Pirolidon.....	22
6. Laktosa.....	23
7. Magnesium Stearat	23
J. Landasan Teori	24
K. Hipotesis	26
 BAB III METODE PENELITIAN	 27
A. Populasi dan Sampel.....	27
B. Variabel Penelitian	27
1. Identifikasi Variabel Utama.....	27
2. Klasifikasi Variabel Utama	27
3. Definisi Operasional Variabel Utama.....	28

C. Alat dan Bahan	30
1. Alat	30
2. Bahan	30
D. Jalannya Penelitian	31
1. Tempat Penelitian	31
2. Rancangan Formulasi Tablet <i>Floating</i> Verapamil HCl.....	31
3. Pembuatan Tablet <i>Floating</i> Verapamil HCl.....	31
4. Pemeriksaan Sifat Fisik Granul	32
4.1 Uji Susut Pengeringan	32
4.2 Uji Waktu Alir	32
4.3 Uji Sudut Diam.....	32
5. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet	33
5.1 Uji Keseragaman Bobot.....	33
5.2 Uji Kerapuhan Tablet	33
5.3 Uji Kekerasan Tablet.....	33
5.4 Uji Kemampuan <i>Floating</i>	34
E. Metode Analisa.....	34
F. Skema Jalannya Penelitian	35
 BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	36
A. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul.....	36
1. Susut Pengeringan Granul	37
2. Waktu Alir	37
3. Sudut Diam	38
B. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	38
1. Uji Keseragaman Bobot.....	39
2. Uji Kekerasan Tablet.....	40
3. Uji Kerapuhan Tablet	40
4. Uji Kemampuan <i>Floating</i>	41
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	43
A. Kesimpulan.....	43
B. Saran	43
 DAFTAR PUSTAKA	44
 LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Gambar struktur Verapamil HCl	19
2. Gambar struktur HPMC K15M.....	20
3. Gambar struktur Natrium Bikarbonat.....	21
4. Gambar struktur Asam Sitrat.....	22
5. Gambar struktur Polivinil Pirolidon	23
6. Gambar struktur Laktosa	24
7. Gambar struktur Mg Stearat	24
8. Gambar skema jalannya penelitian.....	38

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Persyaratan keseragaman bobot	17
2. Rancangan formulasi tablet <i>floating</i> Verapamil HCl	33
3. Hasil uji mutu fisik granul.....	36
4. Hasil uji mutu fisik tablet	39

DAFTAR RUMUS

	Halaman
1. Rumus Uji Susut Pengerinan	32
2. Rumus Uji Sudut Diam.....	33
3. Rumus Uji Kerapuhan Tablet	33

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Foto Granul Verapamil HCl.....	47
2. Foto Tablet Verapamil HCl	48
3. Foto <i>Floating Lag Time</i>	49
4. Foto Alat Pencetak Tablet.....	50
5. Foto Alat <i>Tumbling</i>	50
6. Foto Oven.....	50
7. Foto Neraca Analitik.....	51
8. Foto Alat Moisture Balance	51
9. Foto Alat <i>Hardness Tester</i>	51
10. Foto Alat <i>Friability Tester</i>	52
11. Data Susut Pengeringan Granul	52
12. Data Waktu Alir Granul.....	52
13. Data Sudut Diam Granul.....	54
14. Data Keseragaman Bobot Tablet	56
15. Data Uji Kekerasan Tablet.....	59
16. Data Uji Kerapuhan Tablet	61
17. Data hasil <i>floating lag time</i>	63
18. Lampiran COA Verapamil HCl	65

INTISARI

PRADHANI, T.V., 2017, PENGARUH VARIASI KONSENTRASI HPMC K15M TERHADAP MUTU FISIK TABLET *FLOATING* VERAPAMIL HCl, KARYA TULIS ILMIAH, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Verapamil HCl merupakan obat yang sering digunakan dalam pengobatan hipertensi dengan penggunaan berulang kali. Verapamil HCl memiliki *bioavailabilitas* rendah (10-20%) dan waktu paruh yang pendek antara 2-7 jam, sehingga verapamil HCl diformulasikan dalam bentuk sediaan lepas lambat sistem *floating* untuk memperpanjang waktu pelepasan obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh HPMC K15M yang dapat menghasilkan tablet verapamil HCl dengan mutu fisik yang paling baik.

Penelitian ini menggunakan tiga formula dengan variasi konsentrasi HPMC K15M menggunakan granulasi basah kemudian dilakukan pengujian terhadap sifat fisik serbuk dan tablet. Data yang dihasilkan dianalisis secara statistik anova satu arah dengan taraf kepercayaan 95%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan HPMC K15M berpengaruh terhadap peningkatan kekerasan tablet dan menurunkan waktu alir, kerapuhan tablet serta *floating lag time*. Formula II dengan konsentrasi 80 mg HPMC K15M menghasilkan tablet *floating* dengan kekerasan yang tinggi, kerapuhan yang rendah dan *floating lag time* yang singkat dibandingkan dengan formula I dan III.

Kata kunci : Tablet *floating*, Verapamil HCl, HPMC K15M

ABSTRACT

PRADHANI, T.V., 2017, THE INFLUENCE OF CONCENTRATION VARIATION HPMC K15M TO THE QUALITY OF PHYSICAL TABLET FLOATING VERAPAMIL HCl, SCIENTIFIC PAPERS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Verapamil HCl is one of the most frequently used medicine in the treatment of hypertension with repeatedly used frequency in a day. Verapamil HCl has low bioavailability (10-20%) and short half-life between 2-7 hours, therefore verapamil HCl needs to be formulated in slow release forms with floating systems to extend drug release time. This study aims to determine the effect of HPMC K15M that can produce tablet HCl verapamil with the best physical quality.

Floating tablet verapamil HCl is manufactured by wet granulation. This study used three varying concentrations HPMC K15M with wet granulation then evaluated physical properties of powders and tablets. The resulting data was analyzed statistically one-way anova with 95% confidence level.

The results of research show that the increase of HPMC K15M influential to increase the hardness of tablets and decrease the flow time, tablet fragility and floating lag time. Formula II with a concentration of 80 mg HPMC K15M produces a high hardness floating tablets, low brittleness and short floating lag time compared to formulas I and III.

Key words : *Floating* tablets, Verapamil HCl, HPMC K15M

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Hipertensi merupakan salah satu penyakit degeneratif yang setiap tahunnya mengalami peningkatan jumlah penderita dengan prevalensi di Indonesia sekitar 8,6-10%. Salah satu penanganan hipertensi adalah dengan verapamil HCl. Verapamil HCl adalah obat dengan frekuensi penggunaan berulang kali dalam sehari dan jangka waktu yang lama. Verapamil HCl memiliki *bioavailabilitas* rendah (10-20%) dan larut dalam air serta waktu paruh yang pendek antara 4 jam sehingga penggunaan obat dalam bentuk sediaan konvensional mencapai 3-4 kali sehari dengan dosis satu kali minum 120 mg yang memungkinkan verapamil HCl diformulasikan menjadi tablet *floating* dengan tujuan memperpanjang waktu pelepasan obat (Kiliearslan & Tamer., 2003).

Pemberian obat oral merupakan cara yang paling umum dan disukai oleh pasien. Obat yang mudah diserap di saluran pencernaan dan memiliki waktu paruh pendek dapat dieliminasi dengan cepat dari sirkulasi darah sehingga membutuhkan frekuensi dosis yang sering, untuk menghindari kelemahan ini formulasi sediaan lepas lambat telah dikembangkan dalam upaya untuk melepaskan obat secara perlahan dan menjaga konsentrasi obat untuk jangka waktu yang lebih lama sehingga tablet lepas lambat lebih disukai untuk terapi karena memungkinkan kepatuhan pasien dalam penggunaan obat, menurunkan fluktuasi konsentrasi puncak dan pengurangan efek samping (Vishal, 2013).

Sediaan lepas lambat (*sustained released*) adalah sediaan yang dirancang untuk melepaskan obat ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat. Sediaan lepas lambat

memiliki beberapa keunggulan dibandingkan beberapa sediaan tablet konvensional. Keunggulan tersebut antara lain mengurangi frekuensi pemberian, mengurangi efek samping karena tidak ada fluktuasi kadar obat di dalam darah, serta durasi efek terapi yang diinginkan lebih panjang (Wikarsa, 2011). Salah satu sediaan *sustained released* yang banyak dikembangkan saat ini adalah *system gastroretentive*. Salah satu bentuk pengembangan sistem ini adalah *floating system*.

Floating system merupakan sistem dengan densitas yang kecil, yang memiliki kemampuan mengembang kemudian mengapung dan tinggal di lambung untuk beberapa waktu sehingga dapat mencapai waktu retensi lambung untuk mendapatkan bioavailabilitas obat yang cukup. Keuntungan dari bentuk *floating system* adalah dapat mengontrol frekuensi pemberian obat karena obat memiliki kemampuan mengembang kemudian mengapung di dalam lambung untuk beberapa waktu, sedangkan kerugian dari bentuk *floating system* adalah tidak dapat digunakan untuk obat yang absorpsinya jelek di lambung (Sulaiman, 2007).

Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah hidroksi propil metil selulosa (HPMC). HPMC merupakan polimer yang digunakan dalam sediaan lepas lambat yang dapat membentuk gel yang tahan terhadap difusi dan erosi ketika kontak dengan medium air (Sieppmann & Peppas., 2012). HPMC berfungsi agar tablet memiliki kemampuan mengapung yang lebih lama sehingga obat dapat terlepas dengan baik. HPMC mempunyai keuntungan diantaranya sangat tahan terhadap perubahan pH, tidak toksik dan saat kontak dengan cairan dapat membentuk lapisan gel kental sehingga obat akan dilepaskan dengan erosi dan difusi (Lachman & Lieberman, 1994). HPMC K15M merupakan derivat selulosa semi sintetik. HPMC tipe K memiliki rasio gugus hidroksi propil terhadap metoksi paling besar (gugus metoksi bersifat hidrofobik, sedangkan hidroksi

propil bersifat hidrofilik dan berpengaruh pada laju hidrasi). Laju hidrasi HPMC meningkat dengan bertambahnya gugus hidroksi propil. Kecepatan hidrasi berpengaruh kepada kecepatan waktu apung. Semakin cepat sediaan menyerap air, maka semakin cepat sediaan tersebut mengapung. Matriks akan terhidrasi oleh cairan lambung kemudian membuat lapisan gel pada permukaan terluar dari sediaan. Sediaan akan tertahan pada lambung selama 3-4 jam tanpa dipengaruhi oleh kecepatan pengosongan lambung (Ravikumar *et al.*, 2012).

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi HPMC K15M terhadap mutu fisik tablet *floating* verapamil HCl?
2. Berapa konsentrasi HPMC K15M yang dapat menghasilkan tablet *floating* verapamil HCl yang paling baik?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh variasi konsentrasi HPMC K15M terhadap mutu fisik tablet *floating* verapamil HCl.
2. Mengetahui konsentrasi HPMC K15M yang dapat menghasilkan tablet *floating* verapamil HCl yang paling baik.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pengembangan bentuk sediaan *gastroretentive* khususnya verapamil HCl yang memenuhi persyaratan menggunakan polimer yang sesuai sehingga *interval* pemberian obat dapat dikurangi dan meningkatkan kepatuhan pasien serta dapat memberikan informasi tentang pengaruh variasi konsentrasi HPMC K15M dalam formulasi tablet *floating* verapamil HCl.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Sediaan *Sustained Released*

Sediaan *sustained released* merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan obat ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap agar pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat (Ansel *et al.*, 2005). Sediaan *sustained released* didesain untuk memberikan suatu dosis zat aktif sebagai terapi awal (dosis muatan = *loading dose*) dan diikuti oleh pelepasan zat aktif yang lebih lambat dan konstan. Laju pelepasan dosis pemeliharaan di desain agar jumlah zat aktif yang hilang dari tubuh karena eliminasi secara konstan (Siregar & Wikarsa., 2010).

Tujuan umum dari sediaan *sustained released* adalah untuk mencapai suatu efek *terapeutik* yang diperpanjang disamping memperkecil efek samping yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma atau memberikan konsentrasi zat aktif dalam plasma yang dipertahankan agar selalu konstan dengan fluktuasi yang minimal. *Long-acting* menyatakan durasi kerja obat yang lama tanpa menjelaskan durasi pelepasan bahan aktif dari bentuk sediaananya (Sulaiman, 2007).

Sediaan *sustained released* yang digunakan secara peroral dapat dikelompokkan menjadi tiga yaitu:

1. *Repeat action*

Repeat action adalah bentuk sediaan obat oral yang dirancang untuk melepaskan dosis awal sebanding dengan dosis tunggal biasa obat dan dosis

tunggal yang lain dari obat pada waktu berikutnya. Beberapa produk mempunyai bagian ketiga yaitu dosis yang baru dilepaskan setelah bagian kedua dilepaskan. Pelepasan yang berurutan diatur oleh “*time barrier*” atau *interic coating* (Ansel, 1995).

2. *Sustained released*

Sustained released dirancang untuk melepaskan dosis terapi awal obat (*loading dose*) secara tepat yang diikuti pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan. Konsentrasi obat dalam plasma yang konstan dapat dipertahankan dengan fluktuasi yang minimal. Kecepatan pelepasan obat dirancang sedemikian rupa agar jumlah obat yang hilang dari tubuh karena eliminasi diganti secara konstan. Keunggulannya adalah dihasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengulangi pemberian dosis (Shargel *et al.*, 2005).

3. *Prolonged action*

Prolonged action dirancang untuk melepaskan obat secara lambat dan memberi suatu cadangan obat secara terus menerus selama selang waktu yang panjang, mencegah absorpsi yang sangat cepat yang dapat mengakibatkan konsentrasi puncak obat dalam plasma yang sangat tinggi (Shargel *et al.*, 2005). Beberapa keuntungan terapeutik yang didapat dari bentuk sediaan *sustained released* dibandingkan bentuk sediaan konvensional antara lain mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah, mengurangi frekuensi pemberian obat, meningkatkan kepuasan dan kenyamanan pasien, mengurangi efek samping yang merugikan, mengurangi biaya pemeliharaan kesehatan (Ansel *et al.*, 1999). Sediaan *sustained released* menghindari pemberian obat pada malam hari karena

jarak waktu pemberian lebih lama sehingga jam tidur pasien tidak terganggu (Siregar & Wikarsa., 2010).

Sediaan *sustained released* memiliki keterbatasan antara lain biaya pengembangan dan produksi relatif lebih tinggi dari sediaan konvensional, tidak dapat digunakan untuk obat yang mempunyai dosis besar (lebih besar dari 500 mg), efektivitas pelepasan obat dipengaruhi dan dibatasi oleh lama obat di saluran cerna, apabila penderita mendapat efek samping obat atau secara tiba-tiba mengalami keracunan maka untuk menghentikan obat dari sistem tubuh akan lebih sulit dibandingkan dengan sediaan konvensional (Shargel 2005 ; Ballard 1978).

B. *Gastroretentive Drug Delivery System*

Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS) merupakan metode pembuatan tablet lepas lambat yang mampu mempertahankan sediaan obat agar tinggal lebih lama di dalam lambung (Syaifullah, 2007). *Gastroretentive Drug Delivery System* (GRDDS) adalah sediaan yang dapat dipertahankan didalam lambung dengan tujuan memperbaiki kontrol pelepasan obat yang memiliki jendela terapeutik sempit dan absorpsinya baik di lambung (Sulaiman *et al.*, 2007). Bentuk sediaan *Gastroretentive Drug Delivery System* (GRDDS) dirancang untuk melepaskan obat secara bertahap dalam waktu yang lama sebelum diabsorpsi (Arora *et al.*, 2005).

Secara umum sistem *gastroretentive* dibagi atas tiga tipe, yaitu sistem mengapung (*floating system*), sistem mengembang (*swelling system*) dan sistem merekat (*bioadhesive system*) (Kumar *et al.*, 2011).

1. *Floating System*

Floating system merupakan sistem dengan densitas yang kecil, yang memiliki kemampuan mengambang kemudian mengapung dan tinggal di lambung untuk beberapa waktu (Hasyim *et al.*, 2012). Sistem mengapung pada lambung berisi obat yang pelepasannya perlahan-lahan dari sediaan yang memiliki densitas yang rendah atau *Floating Drug Delivery System* (FDDS). FDDS memiliki *bulk density* yang lebih rendah dari cairan lambung. FDDS tetap mengapung dalam lambung dan obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang diinginkan dari sistem (Sulaiman, 2007).

Bentuk *floating system* banyak didesain dengan menggunakan matriks-matriks hidrofilik karena mampu mempertahankan densitasnya secara rendah pada saat polimer terhidrasi yang membentuk suatu penghalang berbentuk gel di permukaan bagian luar atau karena pada saat polimer berhidrasi intensitasnya menurun akibat matriks yang mengembang yang dikenal dengan sebutan *Hydrodynamically Balanced System* (HBS) (Singh & Kim, 2000).

Bentuk ini diharapkan tetap dalam keadaan mengapung di dalam lambung selama tiga atau empat jam dan tidak dipengaruhi oleh pengosongan lambung karena mempunyai densitas yang rendah daripada keadaan lambung (Sulaiman, 2007). Hidrokoloid yang direkomendasikan untuk formulasi bentuk *floating system* adalah cellulose ether polymer, khususnya hydroxypropyl methylcellulose (Moes, 2003). 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).

2. *Swelling System*

Swelling system adalah bentuk sediaan yang ketika kontak dengan cairan lambung akan mengapung dengan ukuran yang mencegah obat melewati *pylorus*. Hasilnya adalah bentuk sediaan tetap berada di dalam lambung dalam beberapa waktu tertentu (Chawla *et al.*, 2003).

3. *Bioadhesive System*

Bioadhesive system merupakan suatu sistem yang mengakibatkan tablet terikat pada permukaan sel epitel lambung atau *mucin* dan memperpanjang waktu tinggal di lambung dengan peningkatan durasi kontak antara sediaan dan membran biologis (Sulaiman *et al.*, 2007). Zat aktif disalut dengan polimer *bioadhesive* yang dapat terikat pada molekul *mucin* di lapisan mukus. Molekul zat aktif yang terkandung dalam sistem ini akan dilepaskan secara konstan untuk diabsorpsi (Siregar & Wikarsa., 2010).

C. *Floating Drug Delivery System*

Mekanisme sistem penghantaran obat mengapung atau *floating drug delivery sistem* (FDDS) terjadi karena *bulk density* lebih rendah dibandingkan dengan densitas di dalam lambung (Arora *et al.*, 2005). Sistem ini menyebabkan sediaan dapat mengapung di dalam lambung pada waktu tertentu tanpa mempengaruhi waktu pengosongan lambung. Obat dilepas terus-menerus dari matriks hidrofilik yang mengembang, ketika sistem ini mengapung, obat dilepaskan secara perlahan (Bhowmik *et al.*, 2009).

Floating system dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu sistem *Non-Effervescent* dan sistem *Effervescent* (Syaifullah *et al.*, 2007).

1. *Sistem Non-Effervescent*

Sistem *Non-Effervescent* didasarkan pada mekanisme pembengkakan polimer atau bioadhesion mukosa lapisan dalam saluran pencernaan. Salah satu cara formulasi bentuk sediaan *floating* yaitu dengan mencampur zat aktif dengan hidrokoloid gel. Hidrokoloid 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 (Syaifullah *et al.*, 2012).

2. *Sistem Effervescent*

Sistem *Effervescent* didefinisikan sebagai bentuk sediaan yang menghasilkan gelembung gas sebagai hasil reaksi kimia larutan. Gas tersebut terperangkap di dalam gel dan mengakibatkan tablet dapat mengapung dan meningkatkan pergerakan sehingga tablet dapat dipertahankan daya mengapungnya (Sulaiman, 2007). Gas yang dihasilkan saat pelarutan *effervescent* adalah karbondioksida 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 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 kurang. Tablet *effervescent* menghasilkan larutan yang jernih dan menghasilkan rasa yang enak

karena adanya senyawa karbonat yang dapat membantu memperbaiki rasa obat (Syarifah, 2000).

D. Metode Pembuatan Tablet

Metode pembuatan tablet ada tiga, yaitu granulasi basah, granulasi kering, dan kempa langsung (Ansel *et al.*, 1999).

1. Metode granulasi basah (*wet granulation*)

Metode granulasi adalah proses pembuatan tablet yang bertujuan untuk meningkatkan aliran serbuk dengan jalan membentuknya menjadi bulatan-bulatan atau *agregat* dalam bentuk beraturan yang disebut granul. Metode granulasi basah granul dibentuk dengan jalan mengikat serbuk dengan suatu perekat sebagai pengganti pengompakan. Teknik ini membutuhkan larutan, *suspensi*, atau bubur yang mengandung pengikat yang biasanya ditambahkan ke dalam campuran serbuk. Bahan pengikat dapat dimasukkan kering kedalam campuran serbuk dan cairan dapat ditambahkan sendiri (Lachman *et al.*, 1994). Metode ini merupakan metode terluas yang digunakan orang dalam memproduksi tablet kompresi karena terbukti dapat memperbaiki sifat alir dan kompresibilitas serbuk.

Metode granulasi basah merupakan metode yang paling umum digunakan dalam membuat tablet kompresi. Metode granulasi basah merupakan proses pencampuran *eksipien* menjadi partikel yang lebih besar. Granulasi basah digunakan untuk zat aktif yang tahan terhadap pemanasan dan tidak mudah terurai dalam air dan kelembaban. Metode ini digunakan untuk mengubah campuran serbuk menjadi granul yang bebas mengalir 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 terlalu kurang akan menghasilkan tablet yang terlalu lunak (Voigt, 1994).

Keuntungan dari metode granulasi basah antara lain menaikkan kohesifitas dan kompresibilitas serbuk sehingga tablet yang akan dibuat dengan mengempa sejumlah granul pada tekanan kompresi tertentu diperoleh massa yang kompak dalam arti bentuk tablet bagus, keras dan tidak rapuh (Bandelin, 1989).

2. Metode granulasi kering (*dry granulation*)

Metode ini khusus digunakan untuk bahan-bahan yang tidak dapat diolah dengan metode granulasi basah karena kepekaannya terhadap air atau digunakan untuk zat aktif yang tidak tahan panas dan kelembaban. Granul tidak dibentuk oleh kelembaban atau penambahan bahan pengikat kedalam campuran serbuk obat, tetapi dengan cara memadatkan massa yang jumlahnya besar dari campuran serbuk, lalu memecahkannya dan menjadikan pecahan-pecahan itu menjadi granul yang lebih kecil dan ditambahkan dengan bahan penghancur kemudian dicetak menjadi tablet. Metode ini baik bahan aktif dan pengisi harus memiliki sifat kohesif supaya massa yang jumlahnya besar dapat terbentuk (Lachman *et al.*, 1994).

3. Metode kempa langsung (*direct compaction*)

Metode kempa langsung dapat diartikan sebagai pembuatan tablet dari bahan-bahan yang berbentuk kristal atau serbuk tanpa mengubah karakter dan sifatnya. Pembuatan tablet adalah mengempa campuran zat aktif dan eksipien kering dengan ukuran tertentu tanpa melalui perlakuan awal terlebih dahulu.

Metode ini digunakan pada bahan-bahan (baik bahan obat maupun bahan tambahan) yang bersifat mudah mengalir dan memiliki kompaktilitas yang baik, daya kohesinya tinggi sehingga memungkinkan untuk langsung dicetak dalam mesin tablet tanpa memerlukan proses granulasi basah maupun kering. Tablet yang dapat dibuat dengan metode kempa langsung hanya sedikit, karena bahan yang mempunyai sifat tersebut tidak banyak. Cara kempa langsung sangat disukai karena banyak keuntungan, yaitu secara ekonomis merupakan penghematan besar karena hanya menggunakan sedikit alat, energi dan waktu. Metode ini sangat sesuai untuk zat aktif yang tidak tahan panas dan kelembaban tinggi serta dapat menghindari kemungkinan terjadi perubahan zat aktif akibat pengkristalan kembali yang tidak terkendali selama proses pengeringan, selain itu dapat menghindari zat aktif dari tumbukan mekanik yang berlebihan jika digunakan metode granulasi kering (Sheth *et al.*, 1980).

E. Metode Formulasi Sediaan Lepas Lambat

Tujuan formulasi sediaan lepas lambat adalah melepaskan obat secara cepat untuk dosis awalnya kemudian diikuti oleh pelepasan lambat dari dosis berikutnya. Teknologi yang digunakan dalam formulasi tablet lepas lambat menurut Simon (2011) adalah:

1. Sistem matriks

Sistem matriks merupakan sistem yang paling sederhana dan sering digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat. Bahan aktif didispersikan secara homogen didalam pembawa. Bahan pembawa yang sering digunakan dapat

digolongkan menjadi bahan pembawa tidak larut dalam air bersifat lilin/*wax* dan hidrofilik pembuatan gel.

2. Penyalutan

Teknik penyalutan sering digunakan pada bahan aktif berbentuk serbuk. Lapisan penyalutan ini berfungsi mengendalikan ketersediaan bahan aktif dalam bentuk larutan. Penyalutan serbuk bahan aktif dapat dilakukan dengan metode mikroenkapsulasi, antara lain menggunakan teknik konservasi (pemisahan fase) dengan polimer larut air atau teknik polimerisasi antar permukaan antara larutan bahan aktif dalam pelarut organik dan larutan monomer dalam pelarut air.

3. Pompa osmotis

Penyalut tablet yang mengandung bahan aktif mengandung bahan aktif dengan membran *semipermeable*. Membran ini dapat dilalui oleh molekul-molekul air tetapi tidak oleh bahan aktif terlarut. Membran tersebut dilubangi dengan Bor laser, melalui lubang ini larutan bahan aktif didorong keluar dari tablet bersalut oleh tekanan osmosa yang berasal dari bahan aktif osmosis.

F. Matriks

Matriks merupakan komponen yang penting dalam pembuatan sediaan lepas lambat karena matriks digunakan untuk menahan obat agar pelepasannya dapat diperlambat dan dikembangkan untuk mengontrol kecepatan ketersediaan obat yang efektif. Matriks adalah zat pembawa padat yang didalamnya obat tercampur merata (Shargel, 2005). Matriks dapat dibentuk secara sederhana dengan mengempa atau menyatukan obat dan bahan matriks bersama-sama, umumnya obat dalam persen yang lebih kecil dari matriks memberikan

perlindungan yang lebih besar terhadap air dan obat berdifusi keluar secara lambat (Sulaiman, 2007). Sistem matriks merupakan sistem yang paling sederhana dan sering digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat (Simon, 2011).

Matriks dapat dikategorikan menjadi 3 macam berdasarkan karakteristiknya sebagai bahan yang digunakan untuk memformulasikan tablet matriks:

1. Tablet tidak larut (*inert*)

Tablet lepas lambat yang menggunakan matriks *inert* pelepasannya ditunda karena zat aktif yang terdisolusi harus terdifusi melalui jaringan kapiler di antara partikel-partikel polimer yang dikempa. Bahan matriks yang digunakan sebagai bahan dasar dalam pembuatan tablet *sustained released* biasanya adalah polivinil klorida, polietilen dan kopolimer akrilat.

2. Tablet matriks hidrofilik

Matriks hidrofilik memerlukan air untuk mengaktifkan mekanisme pelepasan. Pelepasan zat aktif dikendalikan oleh difusi gel yang terbentuk oleh erosi tablet. Matriks ini memiliki keuntungan diantaranya adalah tablet matriks mudah dibuat, relatif murah, aman, dan memiliki keseragaman yang sangat baik, apabila dicelupkan dalam air, matriks hidrofilik segera membentuk lapisan gel di sekeliling tablet, mampu memuat dosis dalam jumlah yang besar (Collet & Morreton., 2002). Matriks yang sering digunakan dalam sediaan *sustained released* salah satunya adalah HPMC.

3. Tablet matriks terkikis tidak larut

Matriks terkikis tidak larut dapat mengontrol pelepasan obat melalui difusi poridan erosi. Karakteristik pelepasan lebih peka terhadap komposisi cairan pencernaan dibandingkan dengan matriks polimer yang tidak larut secara keseluruhan. Bahan-bahan yang termasuk dalam golongan ini yaitu asam stearat, malam carnauba, polietilen glikol, malam jarak, polietilen glikol monostearat dan trigliserida.

G. Pemeriksaan Sifat Fisik Granul

Pemeriksaan terhadap fisik granul sangat penting untuk dilakukan, karena sifat granul tidak hanya mempengaruhi pentabletan, tetapi juga kualitas tablet itu sendiri. Pemeriksaan sifat fisik granul meliputi:

1. Waktu alir

Waktu alir adalah waktu yang dibutuhkan sejumlah granul untuk mengalir dalam suatu alat. Sifat ini dapat dipakai untuk menilai efektifitas bahan pelicin, dimana adanya bahan pelicin yang dapat memperbaiki sifat alir suatu granul. Syarat waktu alir adalah kurang dari 10 detik (Siregar & Wikarsa., 2010).

2. Sudut diam

Sudut diam adalah sudut yang dibentuk suatu granul yang mengalir bebas dari sebuah corong menuju ke dasar membentuk kerucut. Sudut diam yang baik yaitu antara 25° sampai 40° (Siregar & Wikarsa, 2010). Sudut diam dihitung dengan rumus:

$$\text{Tan } \alpha = \frac{h}{r} \dots\dots\dots (1)$$

Keterangan: α = sudut diam
 h = tinggi kerucut
 r = jari-jari

3. Susut pengeringan (LOD)

Susut pengeringan adalah banyaknya zat yang mudah menguap termasuk air yang ditetapkan dengan cara pengeringan, kecuali dinyatakan lain dilakukan pada suhu 105° hingga bobot tetap (Depkes, 1979).

Alat yang digunakan dalam susut pengeringan adalah *moisture balance*. Penetapannya dilakukan dengan cara menimbang granul sebanyak 2 gram, dimasukkan ke dalam alat *moisture balance*, ditunggu sampai bobot konstan. Susut pengeringan disebut juga dengan LOD (*Loss On Drying*) yaitu persyaratan kadar kelembaban berdasarkan berat basah. Susut pengeringan dihitung dengan menggunakan rumus:

$$\% \text{LOD} = \frac{\text{berat awal} - \text{berat akhir}}{\text{berat awal}} \times 100\% \dots\dots\dots (2)$$

H. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

Pemeriksaan sifat fisik tablet digunakan untuk mengetahui tablet yang akan diproduksi memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Pemeriksaan sifat fisik tablet meliputi:

1. Uji keseragaman bobot

Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut: Menimbang 20 tablet, hitung rata-rata bobot tiap tablet. 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, apabila tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet, tidak ada satu tabletpun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak ada satu tabletpun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B, lalu dihitung standar deviasi (SD) dan nilai koefisien variasi (CV) dihitung dari tiap formula.

Tabel 1. Persyaratan Keseragaman Bobot (Depkes RI, 1979)

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

2. Uji kerapuhan tablet

Kerapuhan tablet merupakan ketahanan suatu tablet terhadap guncangan selama proses pengangkutan dan penyimpanan. Uji kerapuhan tablet menggunakan alat *friabilator tester*. Batas tertinggi kerapuhan tablet yang dapat diterima adalah kurang dari atau sama dengan 0,8% (Syamsuni, 2006).

3. Uji kekerasan tablet

Tablet harus mempunyai kekuatan atau kekerasan tertentu agar dapat bertahan terhadap guncangan mekanik pada saat pembuatan dan pengemasan (Lachman *et al.*, 1986). Pengujian kekerasan tablet dengan menggunakan *hardness tester* untuk memenuhi kekerasan dari tablet agar tablet tersebut tidak

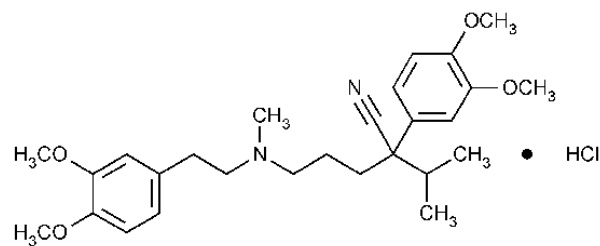
terlalu rapuh atau terlalu keras. Tablet harus cukup keras untuk tahan pecah saat dikemas (Ansel, 1989).

4. Uji kemampuan floating

Kemampuan *floating* tablet meliputi *floating lag time* dan *total floating time*. *Floating lag time* adalah kemampuan tablet untuk bisa mengapung. *Total floating time* adalah lamanya tablet dapat mengapung.

I. Pemerian Bahan

1. Verapamil HCl



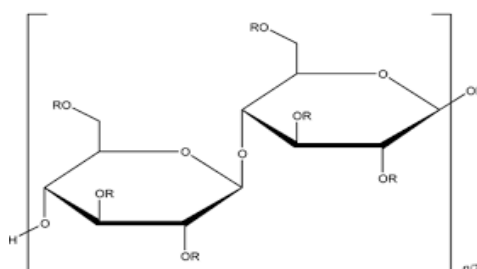
Gambar 1. Struktur Verapamil HCl (FI Edisi IV, 1995)

Verapamil HCl merupakan serbuk hablur putih hampir putih, praktis tidak berbau, rasa pahit, mempunyai BM 491,07. Larut dalam air, mudah larut dalam kloroform, agak sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam eter. BJ Verapamil HCl sebesar 0,39 g/cm³. Verapamil HCl merupakan penghambat kanal Ca⁺ yang digunakan untuk pengobatan angina pektoris, hipertensi, dan takiaritmia supraventrikuler. Verapamil HCl merupakan turunan fenilakilamin, antagonis kalsium. Antagonis kalsium adalah obat yang menimbulkan efek vasodilatasi koroner dan perifer dengan mengurangi masuknya kalsium melalui *slow channels* dari otot polos pembuluh darah dan membran sel jantung. Verapamil tersedia

dalam bentuk verapamil hidroklorida sebagai tablet untuk penggunaan oral maupun dalam bentuk larutan untuk penggunaan injeksi intra vena (Iswanda *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 memiliki *bioavailabilitas* rendah (10-20%) dan waktu paruh hanya 4 jam sehingga pemberian dosis sering dilakukan. Karakteristik verapamil HCl yang memiliki waktu paruh yang pendek, *bioavailabilitas* yang rendah dan larut dalam air sesuai untuk sediaan yang didesain menjadi tablet *floating* (Kiliearslan & Tamer., 2003).

2. HPMC K15M

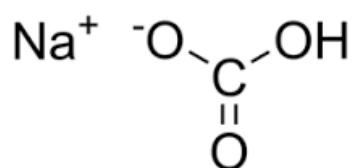


Gambar 2. Struktur HPMC K15M (Rogers, 2009)

HPMC K15M merupakan polimer sintesis derivat selulosa yang bersifat anionik berupa serbuk berwarna putih dapat mengembang di air membentuk koloid yang kental serta memiliki BJ 0,341 g/cm³. HPMC K15M sukar larut dalam air dingin, tidak larut dalam air dingin maupun panas, larut dalam pelarut polar dan tidak larut dalam alkohol anhidrat dan eter (Nokhdoci *et al.*, 2012). Sifat pengembangan dan kelarutan HPMC tergantung pada berat molekul derajat dan tipe substitusi. Pembentukan lapisan gel berpengaruh pada pelepasan obat dari matriks HPMC (Siepmann & Peppas., 2012).

HPMC K15M dalam sediaan oral digunakan sebagai bahan pengikat, penyalut dan matriks lepas lambat (Rogers, 2009). HPMC K15M digunakan sebagai matriks dalam formulasi sediaan *floating*. HPMC K15M bersifat hidrofilik atau suka air, membentuk gel dan mengembang bila kontak dengan medium air serta dapat mengontrol pelepasan obat. Penggunaan matriks yang berlebihan dapat menyebabkan terbentuknya lapisan gel yang tebal sehingga mengakibatkan pelepasan obat dan *floating time* lebih lama. Kemampuan mengapung dapat ditingkatkan dengan penambahan komponen *effervescent* karena dapat menghasilkan gas (Sulaiman *et al.*, 2007).

3. Natrium Bikarbonat

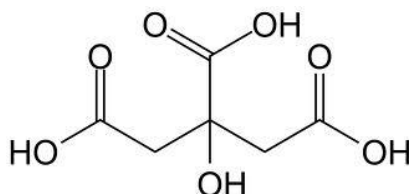


Gambar 3. Struktur Natrium Bikarbonat (FI Edisi IV, 1995)

Natrium bikarbonat mengandung tidak kurang dari 99% dan tidak lebih dari 100,5% NaHCO₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerian natrium bikarbonat adalah serbuk hablur putih, larut dalam air dan tidak larut dalam etanol. Stabil di udara kering, tetapi perlahan lahan terurai dalam udara lembab. ukuran partikel bervariasi dari serbuk hingga granul. Natrium bikarbonat merupakan sumber utama karbondioksida dalam effervescent. Natrium bikarbonat merupakan alkali yang paling lemah mempunyai pH 8,3 dalam larutan air konsentrasi 0,85%. zat ini menghasilkan kira-kira 52% karbondioksida (Siregar & Wikarsa., 2010). Peningkatan konsentrasi karbonat akan menurunkan *floating lag time* pada tablet *gastroretentive* dengan *sistem floating* dan meningkatkan jumlah

obat yang dilepaskan (Hu *et al.*, 2011). Natrium bikarbonat bersifat tidak higroskopis dan pada temperaturruangan mempunyai kandungan lembab kurang dari 1% (Lindberg, 1992).

4. Asam Sitrat

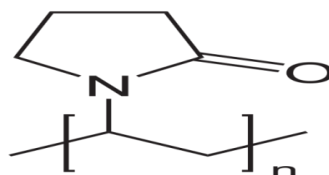


Gambar 4. Struktur Asam Sitrat (FI Edisi IV, 1995)

Asam sitrat banyak digunakan dalam formulasi farmasetika dan dalam produk makanan, terutama digunakan untuk menyediakan pH larutan. Asam sitrat digunakan untuk mengatur pH matriks tablet pada formulasi salut enterik untuk sistem penghantar spesifik di usus. Asam sitrat merupakan kristal yang tidak berwarna atau berwarna putih, tidak berbau dan mempunyai rasa asam yang kuat. Asam sitrat monohidrat digunakan untuk pembuatan granul *effervescent*, sedangkan asam sitrat anhidrat biasa digunakan untuk tablet *effervescent* (Rowe *et al.*, 2009). Kelarutan asam sitrat sangat mudah larut dalam air, mudah larut dalam etanol, agak sukar larut dalam eter. BJ asam sitrat sebesar 1,542g/cm³ (Rowe *et al.*, 2009).

Asam sitrat memiliki sifat higroskopis yang lebih rendah daripada asam tartrat pada kelembaban relatif sama (Bertuzzi, 2005). Asam sitrat mudah didapat karena melimpah, relatif tidak mahal dan tersedia sebagai granul halus. Penyimpanan pada kelembaban relatif yang lebih rendah dari 65% asam sitrat mengembang pada suhu 25°C (Siregar & Wikarsa, 2010).

5. Polivinil Pirolidon

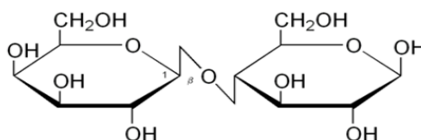


Gambar 5. Struktur Polivinil Pirolidon (Rowe *et al.*, 2009)

PVP banyak digunakan dalam formulasi sediaan padat. PVP digunakan sebagai pengikat yang mudah larut dalam air dan sangat mudah larut dalam alkohol dan pelarut organik yang tersedia dalam beberapa tingkatan yang berbeda bobot molekulnya. PVP ditambahkan sebagai agen pensuspensi, stabilisator dan bahan yang mampu meningkatkan viskositas untuk sediaan topikal, suspensi maupun larutan (Kibbe, 2009). PVP merupakan serbuk hablur putih atau putih kecoklatan, berbau lemah atau tidak berbau dan bersifat higroskopis. PVP mudah larut dalam asam, kloroform, etanol 95%, aseton, methanol, dan air. Praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon dan minyak mineral (Rowe *et al.*, 2009).

Polivinilpirolidon merupakan hasil polimerasi 1-vinyl-2 pyrrolidinon. Rumus molekul PVP adalah $(C_6H_9NO)_n$, bobot molekul berkisar antara 2500 hingga 3.000.000. Pemerian PVP berupa serbuk putih, atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, higroskopis. PVP mudah larut dalam air, etanol (95%) P, kloroform P, dan keton. Praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon dan mineral oil. PVP selain sebagai bahan pengikat pada pembuatan tablet, dapat digunakan sebagai agen pensuspensi yang meningkatkan disolusi, meningkatkan kelarutan dan menambah viskositas baik sediaan oral maupun non oral. PVP sebagai bahan tambahan tidak bersifat toksis dan tidak menginfeksi kulit. Penggunaan PVP dalam formulasi tablet dalam konsentrasi 0,5-5% (Kibbe, 2006).

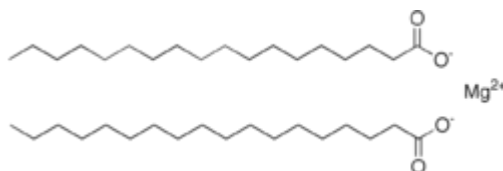
6. Laktosa



Gambar 6. Struktur Laktosa (FI Edisi IV, 1995)

Laktosa adalah gula yang diperoleh dari susu. Pemerian laktosa adalah serbuk atau hablur, keras, putih atau putih krem, tidak berbau dan rasa sedikit manis. Stabil diudara, tetapi mudah menyerap bau. Laktosa mudah larut dalam air, air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol dan tidak larut dalam kloroform dan eter. Laktosa monohidrat dikenal sebagai gula susu. Laktosa merupakan bahan pengisi paling banyak digunakan pada pembuatan tablet. Laktosa mempunyai daya larut dan kemanisan laktosa lebih rendah daripada gula lainnya (Bandelin, 1989).

7. Magnesium Stearat



Gambar 7. Struktur Magnesium Stearat (Rowe *et al.*, 2006)

Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang di peroleh dari lemak. Magnesium stearat umumnya digunakan sebagai bahan pelicin dalam kapsul atau tablet dengan konsentrasi 0,25%-5% w/w. Pemerian magnesium stearat adalah serbuk halus, licin, putih dan mudah melekat pada kulit, bau lemah khas. Kelarutan praktis tidak larut dalam air, etanol (95%) P dan dalam eter, sukar larut dalam benzene dan

etanol (95%) (Rowe *et al.*, 2009). BJ magnesium stearat sebesar $0,159 \text{ g/cm}^3$. Magnesium stearat berminyak apabila dipegang dan mudah melekat pada kulit (Archiyanto, 2012).

J. Landasan Teori

Verapamil HCl merupakan obat turunan fenilakilamin dan antagonis kalsium yang digunakan untuk pengobatan *angina pectoris*, *hipertensi* dan *takiaritmia supraventrikular*. Antagonis kalsium adalah obat yang menimbulkan efek vasodilatasi koroner dan perifer dengan mengurangi masuknya kalsium melalui *slow channels* dari otot polos pembuluh darah dan membran sel jantung. Verapamil HCl sesuai untuk didesain menjadi sediaan tablet *floating* karena dapat larut dalam air dan memiliki *bioavailabilitas* rendah (10-20%) dan waktu paruh antara 4 jam sehingga dosis lebih sering dilakukan. Tablet *floating* dirancang untuk mempertahankan kadar terapi obat dalam darah dengan jangka waktu yang lama (Kiliearslan & Tamer., 2003). *Floating system* merupakan sistem dengan densitas yang kecil, memiliki kemampuan mengembang kemudian mengapung dan tinggal di dalam lambung, obat dilepaskan secara perlahan-lahan (Chawla *et al.*, 2003). Keuntungan tablet *floating* yaitu mengurangi frekuensi pemberian obat, meningkatkan kepatuhan pasien dan mengurangi efek samping obat (Ansel, 2005).

FDSS (*Floating Drug Delivery Systems*) merupakan sistem yang memiliki densitas *bulk* lebih rendah daripada cairan lambung sehingga dapat mengapung dalam periode waktu yang lama tanpa dipengaruhi oleh kecepatan pengosongan

lambung. Proses pengapungan meliputi pelepasan obat perlahan dan berkelanjutan kemudian setelah obat dilepaskan, semua sisa sistem harus dapat dikosongkan dari lambung. FDDS ada 2 macam yaitu sistem *non-effervescent* dan sistem *effervescent* (Sravya *et al.*, 2012). Sistem *effervescent* dapat menghasilkan gas yang terperangkap dalam hidrogel (matriks) sehingga menyebabkan sediaan mengapung diatas cairan lambung (Shojaei & Berner., 2006). Salah satu formulasi tablet lepas lambat adalah dengan membentuk sistem matriks, yaitu obat berada didalamnya atau dicampur dengan bahan matriks, dimana matriks dapat berasal dari bahan yang bersifat *hidrofil* atau *hidrofob*, sehingga dapat menghalangi pelepasan obat secara cepat (Shargel & Yu., 2005). Sistem matriks merupakan teknik yang paling banyak digunakan karena sangat mudah penerapannya. Obat berada dalam persen yang lebih kecil agar matriks memberikan perlindungan yang lebih besar dan obat berdifusi keluar secara lambat (Sulaiman, 2007).

HPMC K15M dapat digunakan sebagai matriks dalam formulasi sediaan *floating*. HPMC K15M bersifat *hidrofilik*, membentuk gel dan mengembang bila berinteraksi dengan medium. Matriks ini dapat digunakan sebagai kontrol pelepasan obat. Penggunaan matriks secara berlebihan dapat menyebabkan pelepasannya lambat karena tebalnya lapisan gel yang terbentuk. Hal ini dapat berpengaruh pada *floating lag time* yang lama (Sulaiman *et al.*, 2011).

Penelitian sebelumnya pada optimasi formula tablet *gastroretentive* ranitidine HCl dengan sistem *floating* menggunakan HPMC K15M dengan rentang 10-80% menunjukkan bahwa konsentrasi HPMC K15M yang semakin meningkat dapat menurunkan sifat alir granul, meningkatkan kekerasan tablet,

menurunkan kerapuhan tablet. HPMC K15M dengan konsentrasi yang rendah dapat meningkatkan pelepasan ranitidin HCl obat tetapi bila konsentrasi HPMC K15M semakin tinggi akan menurunkan pelepasan ranitidin HCl (Sulaiman *et al.*, 2011).

K. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori, maka dapat disusun hipotesis penelitian sebagai berikut:

1. Semakin meningkatnya konsentrasi HPMC K15M, dapat meningkatkan kekerasan dan *floating time*, dapat menurunkan sifat alir granul dan kerapuhan tablet.
2. Penggunaan konsentrasi HPMC K15M pada rentang 10-80% akan didapatkan tablet *floating* verapamil dengan mutu fisik yang paling baik.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tablet *floating* verapamil HCl dengan matriks HPMC K15M.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sejumlah formula tablet *floating* verapamil HCl yang dibuat dengan menggunakan bahan HPMC K15M sebagai matriks. Variasi konsentrasi HPMC K15M adalah 60 mg, 80 mg, dan 100 mg.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama dalam penelitian ini dibagi menjadi tiga yaitu variabel bebas, variabel tergantung dan variabel terkontrol. Variabel utama adalah variasi konsentrasi HPMC K15M sebagai matriks terhadap uji mutu fisik tablet *floating* verapamil HCl.

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel bebas adalah variabel yang dirancang sedemikian rupa untuk dipelajari dan diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah jumlah matriks HPMC K15M yang digunakan dalam formula tablet *floating* verapamil HCl dengan dosis 120 mg.

Variabel tergantung adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas. Variabel tergantung adalah titik pusat persoalan yang merupakan kriteria dalam penelitian. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah karakteristik massa tablet yang meliputi waktu alir, sudut diam dan susut pengeringan dan uji mutu fisik tablet yang meliputi keseragaman bobot, kerapuhan tablet, kekerasan tablet, *floating lag time* dan *total floating time* tablet.

Variabel terkendali yang dimaksud dalam penelitian ini adalah variabel yang dapat memengaruhi variabel tergantung selain variabel bebas, sehingga perlu ditetapkan kualifikasinya agar hasil yang didapatkan tidak tersebar dan dapat diulang dalam penelitian ini secara cepat. Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah metode pembuatan tablet *floating* verapamil HCl secara granulasi basah.

3. Definisi operasional variabel utama

Tablet *floating* verapamil HCl adalah tablet yang diformulasi dengan tujuan untuk memperlama waktu tinggal di lambung dengan menggunakan variasi konsentrasi matriks HPMC K15M dan komponen *effervescent* dengan perbandingan yang sama. Verapamil HCl merupakan obat kardiovaskular dengan frekuensi penggunaan berulang kali dalam sehari dengan jangka waktu yang lama.

HPMC K15M merupakan polimer sintetis derivat selulosa yang bersifat anionik berupa serbuk berwarna putih dapat mengembang di air membentuk koloid yang kental serta memiliki BJ $0,341 \text{ g/cm}^3$.

Sifat fisik granul dan sifat fisik tablet adalah parameter yang digunakan untuk menentukan baik atau tidaknya tablet yang dibuat. sifat fisik granul meliputi

susut pengeringan granul, waktu alir dan sudut diam sedangkan sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot tablet, kerapuhan tablet, kekerasan tablet, *floating lag time* dan *total floating time* tablet.

Susut pengeringan granul adalah banyaknya zat yang mudah menguap termasuk air yang ditetapkan dengan cara pengeringan kecuali dinyatakan lain dilakukan pada suhu 105° hingga bobot tetap menggunakan alat *moisture balance*.

Waktu alir merupakan waktu yang diperlukan sejumlah granul untuk mengalir dari suatu celah yang sempit.

Sudut diam adalah sudut yang dibentuk oleh granul diatas suatu bidang datar yang dapat membentuk kerucut setelah granul mengalir dari suatu celah yang berada pada ketinggian tertentu.

Keseragaman bobot tablet ditetapkan dengan menghitung bobot rata-rata tiap tablet dan tidak boleh lebih dari 2 tablet yang menyimpang dari harga penyimpangan yang telah ditentukan.

Kekerasan tablet pada umumnya tablet harus cukup keras untuk bahan benturan/pecah pada waktu pengemasan, proses transportasi dan waktu ditangani secara normal. Tablet harus cukup lunak untuk mudah larut dan hancur dengan sempurna begitu obat dikonsumsi oleh pasien, mudah dipatahkan oleh jari-jari apabila tablet tersebut perlu dibagi untuk pemakaiannya. Alat yang digunakan adalah *hardness tester*.

Kerapuhan tablet adalah prosentase kehilangan bobot atau kekuatan fisik tablet yang diuji dengan alat *friability tester*. Kerapuhan tablet merupakan sifat

ketahanan tablet terhadap berbagai goncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan dan pengiriman.

Kemampuan *floating* meliputi uji *floating lag time* dan *total floating time*. *Floating lag time* adalah waktu yang dibutuhkan tablet untuk dapat mengapung sedangkan *total floating time* adalah lamanya tablet dapat mengapung.

C. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah mesin tablet (*single punch* TDP-01 Shanghai), mortir dan stamper, timbangan analitik (Ohaus PA213 ketelitian 1mg dan Ohaus AV264 ketelitian 0,1mg), *moisture balance*, *hardness tester* (stokes skala 1-15kg), *friability tester* (Erweka GMB-H), stopwatch, ayakan (mesh nomor 16 dan 18), corong kerucut, jangka sorong, gelas ukur, batang pengaduk, oven dan peralatan penunjang lainnya.

2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah verapamil HCl yang digunakan sebagai zat aktif tablet *floating*. Bahan tambahan yang digunakan dalam tablet *floating* verapamil HCl antara lain HPMC K15M sebagai matriks, natrium bikarbonat dan asam sitrat sebagai *effervescent*, laktosa sebagai pengisi, PVP K-30 sebagai pengikat, magnesium stearat sebagai pelicin dan etanol 96%. Semua bahan yang digunakan dalam penelitian tablet *floating* verapamil HCl adalah kualitas farmasi.

D. Jalannya Penelitian

1. Tempat penelitian

Penelitian karya tulis ini dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

2. Rancangan formulasi tablet floating verapamil HCl

Tabel 2. Rancangan formulasi tablet *floating* Verapamil HCL

Komposisi tiap tablet	Formula		
	Formula I (mg)	Formula II (mg)	Formula III (mg)
Verapamil HCl	120	120	120
HPMC K15M	60	80	100
Na Bikarbonat	16,2	16,2	16,2
As Sitrat	13,5	13,5	13,5
Laktosa	57,3	37,3	17,3
PVP K-30	30	30	30
Mg Stearat	3	3	3
Berat tablet	300	300	300

Keterangan: Formula I HPMC K15M 60 mg
 Formula II HPMC K15M 80 mg
 Formula III HPMC K15M 100 mg

3. Pembuatan tablet floating verapamil HCl

Cara pembuatan tablet *floating* verapamil HCl adalah dengan menggunakan metode granulasi basah. Tahap pertama dalam pembuatan tablet *floating* verapamil HCl adalah menimbang semua bahan (verapamil HCl, HPMC K15M, natrium bikarbonat, asam sitrat, laktosa, PVP K-30, dan magnesium stearat) yang akan dibuat sesuai dengan penimbangan yang sudah ditentukan. Pembuatan granul dilakukan dengan cara mencampurkan asam sitrat, PVP, laktosa, verapamil HCl dalam mortir gerus ad homogen. Menggerus natrium bikarbonat dan HPMC K15M dalam mortir ad homogen. Campur dan gerus semua bahan dalam mortir, kemudian teteskan etanol 96% sampai terbentuk massa granul, diayak dengan pengayak/mesh 16 dan dikeringkan dalam oven pada

suhu 50°C hingga kelembaban granul antara 3-5%. Granul kering kemudian diayak lagi dengan pengayak mesh 18 dan ditambahkan magnesium stearat, *tumbling* selama 5 menit, kemudian dilakukan pengujian mutu fisik granul. Campuran dicetak dengan bobot 300 mg per tablet. Pentabletan dilakukan dengan tekanan ompresi yang sama pada semua formula, kemudian dilakukan uji mutu fisik tablet.

4. Pemeriksaan sifat fisik granul

5.1. Uji Susut Pengerinan. Penetapannya dilakukan dengan cara menimbang granul sebanyak 2 gram, dimasukkan dalam alat *moisture balance*, ditunggu sampai bobot konstan. Cara ini dilakukan berdasarkan perbedaan berat zat sebelum dan sesudah pengeringan air (Voigt, 1994).

$$\%LOD = \frac{\text{berat awal} - \text{berat akhir}}{\text{berat awal}} \times 100\% \dots\dots\dots(1)$$

5.2. Uji Waktu Alir. Uji waktu alir dilakukan dengan metode langsung (metode corong). Menimbang 100 gram granul dimasukkan ke dalam corong yang ditutup kedua lubangnya. Disaat penutup dibuka, alat pencatat waktu atau stopwatch dihidupkan, sampai semua granul keluar dari corong, begitu semua serbuk granul habis keluar, stopwatch dimatikan, waktu yang diperlukan untuk keluarnya granul dicatat sebagai waktu alirnya.

5.3. 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 puncak gundukan berbentuk kerucut dengan rumus sebagai berikut:

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

Keterangan: α = sudut diam
 h = tinggi kerucut
 r = jari-jari

5. Pemeriksaan sifat fisik tablet

5.1. Uji Keseragaman Bobot. Ditimbang 20 tablet satu per satu dan dihitung bobot rata-ratanya, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang 5% dari bobot rata-ratanya dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 10% (Depkes, 1979).

5.2. Uji Kerapuhan Tablet. Menimbang 20 tablet yang telah dibebasdebukan dan dimasukkan kedalam alat *friabilator tester* diputar selama ± 4 menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Tablet kemudian dikeluarkan dari alat *friabilator tester*, dibebasdebukan kemudian ditimbang lagi. Bobot kerapuhan tablet dihitung dalam persen nilai kerapuhan. Kerapuhan bobot dinyatakan dengan persamaan yang dapat dinyatakan dengan:

$$\% \text{ Kerapuhan} = \frac{a-b}{a} \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

Keterangan : a = Bobot 20 tablet sebelum percobaan (gram)
 b = Bobot 20 tablet setelah percobaan (gram)

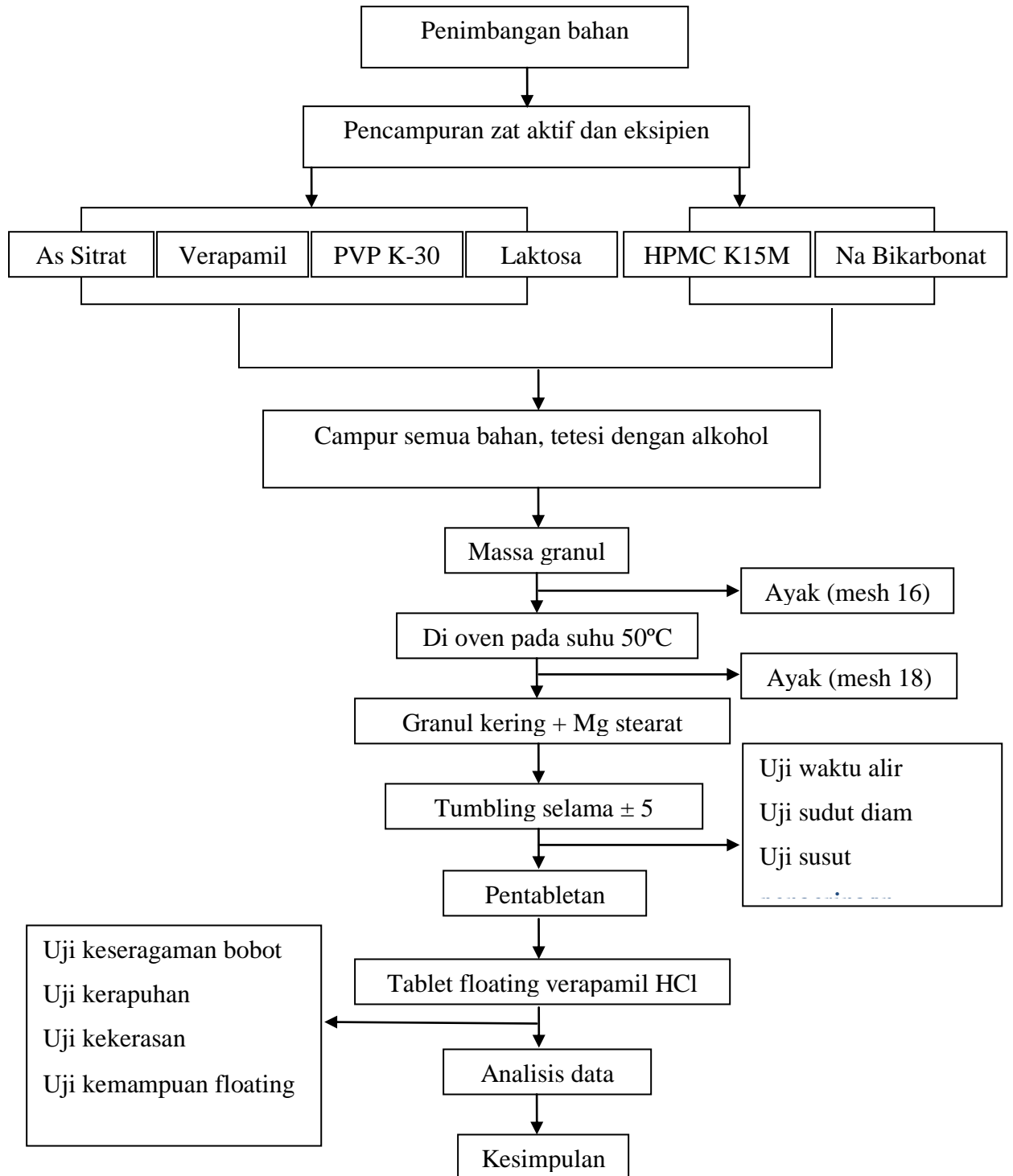
5.3. Uji Kekerasan Tablet. Mengambil 10 tablet dari masing-masing formula. Letakkan satu-persatu tablet dengan posisi nol, gerakkan pengungkit sampai tablet pecah, dibaca skala yang dicapai pada saat tablet pecah dengan satuan kg (Ansel, 1989). Tablet lepas lambat yang baik mempunyai kekerasan antara 10-20 kg (Parrott, 1971).

5.4. Uji Kemampuan Floating. Tablet dimasukkan dalam beaker glass yang berisi media disolusi (Larutan HCl 0,1N) 100 ml. Amati waktu yang dibutuhkan tablet mengapung dan konstan dipermukaan (*floating lag time*) dan lamanya tablet dapat mengapung (*total floating time*).

E. Metode Analisa

Data hasil pengujian mutu fisik granul dan sediaan tablet *floating* verapamil HCl dengan variasi konsentrasi HPMC K15M meliputi uji susut pengeringan, uji waktu alir, uji sudut diam, uji keseragaman bobot, kerapuhan tablet, kekerasan tablet, *floating lag time* dan *total floating time*, masing-masing dibandingkan dengan persyaratan yang terdapat pada pustaka serta dianalisis menggunakan uji statistik dengan metode Anova One Way menggunakan program spss 17 dengan taraf kepercayaan 95%.

F. Skema Jalannya Penelitian



Gambar 8. Skema jalannya penelitian

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul

Pengujian sifat fisik granul bertujuan untuk mengetahui kualitas granul yang dihasilkan. Kualitas granul berpengaruh pada mutu fisik atau sediaan tablet agar didapatkan tablet yang memiliki mutu yang baik. Pengujian yang dilakukan pada mutu fisik granul meliputi susut pengeringan, waktu alir dan sudut diam.

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	Sudut diam($^{\circ}$)\pmSD
I	3,5	8,70 \pm 0,13	28,83 \pm 0,40
II	2,5	7,16 \pm 0,38	25,86, \pm 1,12
III	3,0	11,27 \pm 0,07	31,10 \pm 0,24

Keterangan : Formula I HPMC K15M 60 mg
Formula II HPMC K15M 80 mg
Formula III HPMC K15M 100 mg

1. Susut Pengeringan Granul

Uji susut pengeringan digunakan untuk mengetahui kadar air yang terkandung. Kadar air dapat mempercepat pertumbuhan mikroba dan jamur yang akan membuat granul menjadi lembab. Uji susut pengeringan berpengaruh terhadap waktu alir yang baik sehingga granul akan kompak waktu dicetak. HPMC K15M merupakan suatu zat yang bersifat higroskopis, sehingga dengan penambahan konsentrasi HPMC K15M akan mengakibatkan kadar air yang dihasilkan lebih tinggi. Penelitian ini menunjukkan bahwa susut pengeringan

granul LOD telah sesuai persyaratan yaitu tidak menyimpang dari 2-5% (Banker & Anderson., 1986).

2. Waktu Alir

Waktu alir adalah waktu yang diperlukan granul untuk keluar melalui corong. Waktu alir dihitung sebagai waktu yang dibutuhkan untuk mengalirnya 100 gram granul keluar dari corong dan waktu alir granul tidak lebih dari 10 detik (Lachman *et al.*, 1986). Granul yang memiliki sifat alir yang baik akan berpengaruh terhadap keseragaman bobot tablet karena granul akan mengisi ruang kompresi pada mesin pengempa tablet sehingga bobot tablet yang dihasilkan akan seragam. Semakin singkat waktu yang dibutuhkan granul untuk mengalir semakin baik sifat alirnya. Hasil penelitian uji waktu alir granul untuk formula I dan II memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 10 detik (Fudholi, 1983). Formula II mempunyai waktu alir yang lebih bagus dibandingkan formula I karena waktu alir dipengaruhi oleh ukuran dan kelembapan granul, semakin lembab granul yang dihasilkan waktu alir yang dihasilkan semakin lama dan semakin kecil ukuran serbuk akan meningkatkan daya kohesi sehingga serbuk menggumpal dan tidak mudah mengalir (Gad, 2008). Hasil penelitian menunjukkan formula II menghasilkan kadar air yang lebih kecil daripada formula I dan formula III sehingga diperoleh waktu alir yang lebih cepat. Hasil uji statistik anova terhadap waktu alir granul menunjukkan bahwa dari ketiga formula memberikan nilai signifikansi yang kurang dari 0,05 yaitu 0,000 yang berarti hasil terdapat perbedaan yang bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

3. Sudut Diam

Besar kecilnya sudut diam dipengaruhi oleh bentuk, ukuran dan kelembaban granul. Granul atau serbuk yang mempunyai kualitas farmasi mempunyai sudut diam 25° – 40° , sudut diam yang kecil menunjukkan sifat alir yang baik (Wadke & Jacobson., 1980). Hasil pemeriksaan sudut diam granul, formula I, formula II dan formula III memenuhi persyaratan dimana sudut diam 25° – 40° yang menunjukkan bahwa granul memiliki sifat alir yang baik. Sudut diam granul dipengaruhi oleh bentuk dan gaya tarik antar partikel. Semakin kecil bentuk dan gaya tarik antar partikel tersebut, semakin cepat dan mudah granul untuk mengalir.

Hasil uji statistik anova terhadap sudut diam menunjukkan bahwa dari ketiga formula memberikan nilai signifikansi yang kurang dari 0,05 yaitu 0,000 yang berarti hasil terdapat perbedaan yang bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

B. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Masing-masing formula yang dihasilkan dilakukan ujimutu fisik tablet untuk mengetahui kualitas tablet yang dihasilkan. Uji mutu fisik tablet meliputi uji keseragaman bobot, uji kerapuhan tablet, uji kekerasan tablet, uji *floating lag time*, dan *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	Floating lag time	Total floating time
	(mg) \pm SD	CV (%)	(kg) \pm SD	(%) \pm SD	(detik) \pm SD	(jam)
I	299,1 \pm 1,41	0,47 %	11,94 \pm 1,46	0,140 \pm 0,010	0,94 \pm 0,08	>24
II	299.2 \pm 0,95	0,32 %	12,37 \pm 1,26	0,060 \pm 0,020	0,92 \pm 0,10	>24
III	299,6 \pm 1,96	0,65 %	13,22 \pm 0,56	0,050 \pm 0,030	0,85 \pm 0,16	>24

Keterangan: Formula I HPMC K15M 60 mg
 Formula II HPMC K15M 80 mg
 Formula III HPMC K15M 100 mg

1. Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan untuk mendapatkan bobot tablet yang seragam. Keseragaman bobot ini ditentukan berdasarkan ada atau tidak adanya penyimpangan bobot yang dihasilkan terhadap bobot rata-rata tablet. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot menunjukkan semua formula tablet *floating* verapamil HCl memenuhi CV yang dihasilkan yaitu kurang dari 5% persyaratan, hal ini disebabkan karena granul memiliki sifat alir yang baik sehingga pengisian ruang kompresi konstan dan menghasilkan berat tablet yang konstan. Variasi bobot tablet dipengaruhi oleh ukuran dan distribusi granul yang berbeda, sifat alir granul yang tidak baik akan menyebabkan jumlah granul yang masuk kedalam ruang kompresi tidak seragam, sehingga menghasilkan bobot tablet yang berbeda. Keseragaman bobot tablet *floating* verapamil HCl dipengaruhi oleh mutu fisik granul. Hasil uji statistik anova terhadap keseragaman bobot tablet menunjukkan bahwa dari ketiga formula memberikan nilai signifikansi yang lebih dari 0,05 yaitu 0,539 yang berarti hasil tidak ada perbedaan yang bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

2. Uji Kekerasan Tablet

Uji kekerasan tablet dilakukan untuk menggambarkan ketahanan tablet terhadap tekanan, goncangan maupun pengikisan selama proses produksi, pengemasan, transportasi ataupun distribusi sehingga kekerasan ini akan mempengaruhi kerapuhan sifat fisik tablet. Kekerasan tablet lepas lambat yang baik mempunyai kekerasan minimum 10-20 kg. Kekerasan tablet dipengaruhi oleh tekanan (kompresi) saat pentabletan, jenis bahan pengikat yang digunakan, serta sifat bahan yang dikempa. Hasil uji kekerasan tablet dari ketiga formula sudah memenuhi uji kekerasan tablet dengan syarat minimum 10 kg. Formula III memiliki kekerasan lebih besar dibandingkan dengan formula I dan formula II. Formula III mengandung konsentrasi HPMC K15M paling besar. Semakin besar konsentrasi HPMC K15M maka kekerasan tablet yang dihasilkan semakin tinggi. Semakin besar konsentrasi HPMC K15M semakin kuat ikatan yang dihasilkan, sehingga menyebabkan tablet *floating* verapamil HCl menjadi keras. Hasil uji statistik anova terhadap kekerasan tablet menunjukkan bahwa dari ketiga formula memberikan nilai yang signifikan lebih dari 0,05 yaitu 0,59 yang berarti tidak ada beda yang bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

3. Uji Kerapuhan Tablet

Kerapuhan tablet menggambarkan kekuatan tablet yang berhubungan dengan kekuatan ikatan partikel pada bagian tepi atau permukaan tablet dalam melawan tekanan mekanik dan pengikisan, maka diusahakan harus memenuhi persyaratan kerapuhan tablet. Kerapuhan tablet memenuhi syarat apabila kurang dari 0,8%. Kekerasan tablet yang semakin besar umumnya mempunyai kerapuhan

yang kecil. Hasil uji kerapuhan tablet dari ketiga formula tersebut menunjukkan bahwa kekerasan tablet menurunkan kerapuhan dikarenakan semakin tinggi konsentrasi HPMC K15M tablet yang dihasilkan akan semakin keras dan semakin rendah konsentrasi HPMC K15M akan semakin rapuh. karena matriks HPMC K15M berperan sebagai pengikat yang baik yang dapat memperkecil presentase kerapuhan suatu tablet. Hasil uji statistik anova terhadap kerapuhan tablet menunjukkan bahwa dari ketiga formula memberikan nilai signifikansi yang kurang dari 0,05 yaitu 0,002 yang berarti hasil terdapat perbedaan yang bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

4. Uji Kemampuan *Floating*

Kemampuan mengapung tablet ditentukan dengan pengukuran *floating lag time* dan *floating total time*. *Floating lag time* adalah waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung dengan konstan. Tablet yang baik dapat mengapung dengan cepat dan dapat terhindar dari pengosongan lambung lebih cepat. *Floating total time* adalah lamanya tablet dapat mengapung. Hasil uji *floating lag time* menunjukkan bahwa semakin meningkatnya konsentrasi HPMC K15M semakin lama *floating lag time* yang dihasilkan, hal ini dikarenakan konsentrasi HPMC K15M yang besar saat kontak dengan medium air membutuhkan waktu untuk mengembang sehingga proses hidrasi air semakin cepat dan gas yang terbentuk semakin banyak, tetapi apabila semakin kecil konsentrasi HPMC K15M waktu yang dihasilkan tablet lebih singkat untuk mengembang, apabila HPMC K15M kontak dengan medium air akan membentuk gel, dimana gel tersebut akan menghalangi proses masuknya air kedalam tablet. Tablet *floating* verapamil HCl

dapat memiliki *floating total time* lebih dari 24 jam, hal ini disebabkan karena komponen *effervescent* menghasilkan gas sebagai energi untuk mempertahankan tablet mengapung dan jumlah HPMC K15M yang dapat menghasilkan gel yang cukup untuk merangkap gas sehingga tablet dapat mengapung >24 jam.

Hasil uji statistik anova terhadap *floating lag time* tablet menunjukkan bahwa dari ketiga formula memberikan nilai yang signifikan lebih dari 0,05 yaitu 0,401 yang berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Kesimpulan yang didapat berdasarkan hasil penelitian dan data statistik terhadap uji mutu fisik tablet adalah:

1. Peningkatan HPMC K15M berpengaruh terhadap peningkatan kekerasan tablet, menurunkan *floating lag time* tablet dan kerapuhan tablet.
2. HPMC K15M pada konsentrasi 100 mg menghasilkan tablet *floating* dengan kekerasan yang tinggi, kerapuhan yang rendah dan *floating lag time* yang singkat.

B. Saran

Saran dari penulis untuk penelitian pembuatan sediaan tablet *floating* verapamil dengan variasi konsentrasi HPMC K15M adalah:

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai bahan pengikat yang lebih efektif selain HPMC K15M dalam formula terhadap pelepasan tablet *floating* verapamil HCl.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Formulasi*. Edisi IV. Jakarta: Universitas Indonesia. hlm 247-271.
- Ansel HC, Allen LV, Popovich NG. 2005. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Ed ke-7. USA. Lippincott Williams & Wilkins.hlm. 236-238.
- Archiyanto, Achsar Indiawan. 2012. Optimasi Tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan Matriks Methocel K15M dan Avicel pH 102 sebagai *Filler* secara *Simplex Lattice Design*. Surakarta: Universitas Setia Budi.
- Arora S, Ali J, Ahuja A, Khar RK, Baboota S. 2005. Floating drug delivery system : a review. *AAPS Pharm Sci Tech* 6:372-390.
- Banker, S.G., and Anderson, R.N. 1986. Tablet In Lachman, L. Lieberman, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3 rd ed., Lea and Febiger, Philadelphia. 643-704.
- Bertuzzi, G. 2005. *Effervescent Granulation*. Di dalam: Parikh DM, editor. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology 2nd Ed. New York: Taylor & Francis. hlm 368.
- Chawla, G, Gupta, P, Koradadia, V, Bansal, A. K. 2003. Gastroretention a means to address regional variability in intestinal drug absorption. *Pharm. Technol.*, v.27, n.7, p.50-68.
- Dantori Sanjay, Govid Bhandari, Suresh Chandra. 2013. The Recent Developments Gastric Floating Drug Delivery System : On Review World Journal Of Pharmaceutical Research. Volume 2, issue 6, 2034-2062.
- [Depkes RI]. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. hlm 611-613.
- Gohel, M.C., Mehta, PR., Dave, R. K., Bariya, N. H., 2004. A more relevant dissolution method for evaluation of floating drug delivery system dissolution technologies, VOL. 11, hlm 4, 22-26.
- Killiearslan, M, Tamer, B. 2003. The effect of the drug/polymer ratio on the properties of the verapamil HCl loaded microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*. 252:99-109.
- Kumar V, Shakti Dwivedi. Floating Drug Delivery System – A concept of Gastroretentive Dosage Form. *IJRPBS*. Vol.2 : issue 4.
- Lachman, L, Liebermann, HA, and Kanig, JL. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri Edisi III*, Jakarta: Universitas Indonesia Press. hlm 1395.

- Moes AJ. 2003. Gastric Retention system for oral drug delivery system. *Buss. Brief. Sci. Pharm. Tech.* 157-159.
- Nockhdoci A, Shaista R, Patel P, Kofi AA. 2012. The role of oral controlled release matriks tablets in drug delivery system. *bio Impach.* 2:175-187.
- Parrott, EL. 1971. *Pharmaceutical Technology: Fundamental Pharmaceutics*, Burgess Publishing Company, Minneapolis.
- Pratiwi, M, Hadisoewignyo L, 2010. *Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril menggunakan Metode Desain Faktorial*. *Majalah Farmasi Indonesia.* 21(4):285-295.
- Rogers TI. 2009. *Hypromellose*. Di dalam: Rowe RC, Shesky PJ, Quinn ME, editor. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 9th Ed. London. Pharmaceutical Press. hlm. 326-329.
- Rowe, RC, Shesky PJ, Owen, SC. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London. Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
- Rowe, RC, Shesky PJ, Quinn ME. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 9th Ed. London. Pharmaceutical Press. hlm. 129-135, 181-183, 581-585.
- Saifullah, T.N, Syukri, Y, Utami, R. 2007. Profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat dengan *system floating* menggunakan matriks methocel K15M. *Majalah Farmasi Indonesia*, pp. 48-55.
- Shaha, SH, Patel, JK, Patel, NV. 2009. Stomach Spesific Floating Drug Delivery System: A Review, *Int J. Pharm. Tech* 3: 623-633.
- Shaha, S.H, Patel, JK, phundharikaksudhu. 2009. An Overview Gastroretentive Drug Delivery System. *Asian Journal of Pharmaceutical Science.* 4:65-80.
- Siepmann J, Peppas NA. 2012. Modelling of drug release from delivery system based on hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC). *Adv. Drug Delive. Rev.* 48: 139-157.
- Sulaiman, TN. 2007. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*. Laboratorium Farmasi Fakultas Farmasi. Yogyakarta. Universitas Gadjah Mada.
- Sulaiman, TN, Fudholi A, Nugroho AK. 2011. Optimasi formula tablet *gastroretentive* ranitidine HCl dengan *system floating*. *Majalah Farmasi Indonesia* 22 : 106-104.
- Siregar, CJP dan Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. hlm 1, 34-36, 103-398.
- Siregar, CJP, Wikarsa. 2007. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. hlm 1, 2, 168, 193.

- Sravya K, Kavitha K, Rupesh KM, Jagdeesh Sigh SD. 2012. Gastroretentive drug delivery systems: a review. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 3(3) : 965-980.
- Syamsuni. 2006. *Ilmu Resep*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. hlm 171,180.
- Voigt, R, 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi V. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. hlm 168, 563, 579-580.
- Voigt, R, 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Soewandhi, SM, penerjemah; 5th Ed, Yogyakarta: Gajah Mada University Press.

L

A

M

P

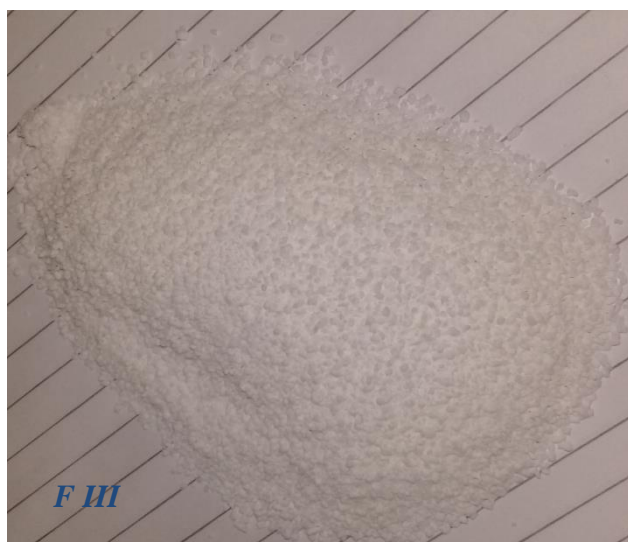
I

R

A

N

Lampiran 1. Foto Granul Verapamil HCl



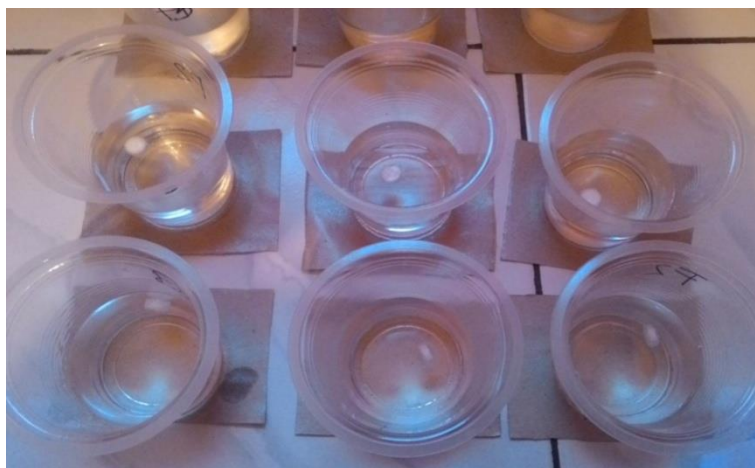
Lampiran 2. Foto Tablet Verapamil HCl

Lampiran 3. Foto *Floating Lag Time*

a. Formula I (HPMC K15M 60 mg)



b. Formula II (HPMC K15M 80 mg)



c. Formula III (HPMC K15M 100 mg)



Lampiran 4. Foto Alat Pencetak Tablet



Lampiran 5. Foto Alat *Tumbling*



Lampiran 6. Foto Oven



Lampiran 7. Foto Neraca Analitik



Lampiran 8. Foto Alat *Moisture Balance*



Lampiran 9. Foto Alat *Hardness Tester*



Lampiran 10. Foto Alat *Friability Tester*



Lampiran 11. Data Susut Pengerinan Granul

Formula	Bobot mula-mula (g)	Bobot konstan (g)	% LOD
I	2	1,93	3,5
II	2	1,95	2,5
III	2	1,94	3,0

Keterangan : Formula I HPMC K15M 60 mg
 Formula II HPMC K15M 80 mg
 Formula III HPMC K15M 100 mg

Lampiran 12. Data Waktu Alir Granul

No	Formula I (detik)	Formula II (detik)	Formula III (detik)
1	8,59	6,96	11,35
2	8,67	6,91	11,26
3	8,85	7,60	11,21
$\sum x$	26,11	21,47	33,82
x	8,70	7,16	11,27
SD	0,13	0,38	0,07

Keterangan : Formula I HPMC K15M 60 mg
 Formula II HPMC K15M 80 mg
 Formula III HPMC K15M 100 mg

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
WaktuAlir	9	9.0444	1.81265	6.91	11.35

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		WaktuAlir
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	9.0444
	Std. Deviation	1.81265
Most Extreme Differences	Absolute	.217
	Positive	.209
	Negative	-.217
Kolmogorov-Smirnov Z		.652
Asymp. Sig. (2-tailed)		.789

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

WaktuAlir

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
7.046	2	6	.027

ANOVA

WaktuAlir

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	25.944	2	12.972	227.846	.000
Within Groups	.342	6	.057		
Total	26.286	8			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Waktu Alir

Student-Newman-Keuls^a

Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
2	3	7.1567		
1	3		8.7033	
3	3			11.2733
Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

Lampiran 13. Data Sudut Diam Granul

No	Formula I	Formula II	Formula III
1	28,45°	26,43°	30,96°
2	29,25°	24,57°	30,96°
3	28,80°	26,59°	31,38°
$\sum x$	86,50°	77,59°	93,30°
x	28,83°	25,86	31,10
SD	0,40°	1,12	0,24

Keterangan: Formula I HPMC K15M 60 mg
 Formula II HPMC K15M 80 mg
 Formula III HPMC K15M 100 mg

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
SudutDiam	9	28.5989	2.35432	24.57	31.38

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		SudutDiam
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	28.5989
	Std. Deviation	2.35432
Most Extreme Differences	Absolute	.175
	Positive	.137
	Negative	-.175
Kolmogorov-Smirnov Z		.526
Asymp. Sig. (2-tailed)		.945

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

SudutDiam

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
6.126	2	6	.036

ANOVA

SudutDiam

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	41.381	2	20.691	41.925	.000
Within Groups	2.961	6	.494		
Total	44.342	8			

Post Hoc Tests Homogeneous Subsets

Sudut Diam

Student-Newman-Keuls^a

Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
2	3	25.8633		
1	3		28.8333	
3	3			31.1000
Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

Lampiran 14. Data Keseragaman Bobot Tablet

Data keseragaman bobot tablet			
No	Formula I (mg)	Formula II (mg)	Formula III (mg)
1.	299	299	300
2.	300	300	301
3.	300	300	302
4.	301	299	302
5.	303	299	300
6.	299	299	301
7.	298	298	301
8.	297	301	302
9.	297	298	302
10.	299	300	302
11.	299	301	300
12.	299	298	302
13.	298	299	302
14.	299	298	300
15.	299	299	301
16.	299	299	301
17.	301	298	300
18.	298	299	300
19.	298	300	301
20.	299	300	300
$\sum x$	5982	5984	5992
\bar{X}	299,1	299,2	299,6
SD	1,41	0,95	1,96
CV	0,47%	0,32%	0,65%

Keterangan: Formula I HPMC K15M 60 mg
 Formula II HPMC K15M 80 mg
 Formula III HPMC K15M 100 mg

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Keseragaman	60	299.30	1.488	296	303

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Keseragaman
N		60
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	299.30
	Std. Deviation	1.488
Most Extreme Differences	Absolute	.197
	Positive	.197
	Negative	-.153
Kolmogorov-Smirnov Z		1.523
Asymp. Sig. (2-tailed)		.019

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Keseragaman

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5.505	2	57	.007

ANOVA

Keseragaman

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.800	2	1.400	.624	.539
Within Groups	127.800	57	2.242		
Total	130.600	59			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Keseragaman

Student-Newman-Keuls^a

Formula	N	Subset for alpha = 0.05
		1
1	20	299.1000
2	20	299.2000
3	20	299.6000
Sig.		.545

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 20.000.

Lampiran 15. Data Uji Kekerasan Tablet

Data kekerasan tablet

No	Formula I	Formula II	Formula III
1.	13,8	14	13
2.	10,5	11	13
3.	13,8	11	12,5
4.	11,2	10,7	13,5
5.	12	13	12,6
6.	13	12,5	14
7.	10,3	14,5	12,6
8.	10,5	12,5	13,5
9.	10,8	12,5	14
10.	13,5	12	13,5
$\sum x$	119,4	123,7	132,2
\bar{x}	11,94	12,37	13,22
SD	1,46	1,26	0,56

Keterangan: Formula I HPMC K15M 60 mg
 Formula II HPMC K15M 80 mg
 Formula III HPMC K15M 100 mg

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kekerasan	30	12.5100	1.24301	10.30	14.50

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kekerasan
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	12.5100
	Std. Deviation	1.24301
Most Extreme Differences	Absolute	.163
	Positive	.121
	Negative	-.163
Kolmogorov-Smirnov Z		.895
Asymp. Sig. (2-tailed)		.399

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Kekerasan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5.147	2	27	.013

ANOVA

Kekerasan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	8.486	2	4.243	3.154	.059
Within Groups	36.321	27	1.345		
Total	44.807	29			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Kekerasan

Student-Newman-Keuls^a

Formula	N	Subset for alpha = 0.05
		1
1	10	11.9400
2	10	12.3700
3	10	13.2200
Sig.		.051

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 10.000.

Lampiran 16. Data Uji Kerapuhan Tablet**Data kerapuhan tablet**

Data kerapuhan tablet												
Formula	a (mg)	b (mg)	f(%)	a (mg)	b (mg)	f(%)	a (mg)	b (mg)	f(%)	Σx	x	SD
I	5970	5962	0,13	5949	5940	0,15	5961	5952	0,15	0,43	0,14	0,01
II	5935	5932	0,05	5959	5954	0,08	5937	5934	0,05	0,18	0,06	0,02
III	5979	5974	0,08	5971	5969	0,03	5975	5972	0,05	0,16	0,05	0,03

Keterangan: Formula I HPMC K15M 60 mg
 Formula II HPMC K15M 80 mg
 Formula III HPMC K15M 100 mg

NPar Tests**Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kerapuhan	9	.0856	.04640	.03	.15

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kerapuhan
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	.0856
	Std. Deviation	.04640
Most Extreme Differences	Absolute	.223
	Positive	.223
	Negative	-.164
Kolmogorov-Smirnov Z		.668
Asymp. Sig. (2-tailed)		.763

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Kerapuhan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.857	2	6	.471

ANOVA

Kerapuhan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.015	2	.008	21.219	.002
Within Groups	.002	6	.000		
Total	.017	8			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Kerapuhan

Student-Newman-Keuls^a

Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
3	3	.0533	
2	3	.0600	
1	3		.1433
Sig.		.680	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

Lampiran 17. Data hasil *floating lag time***Data floating lag time**

Data floating lag time (detik)			
No	Formula I (detik)	Formula II (detik)	Formula III (detik)
1.	0,8	0,79	0,65
2.	0,9	0,82	0,7
3.	0,94	0,95	0,82
4.	0,98	0,97	0,93
5.	1,00	1,00	0,98
6.	1,03	1,02	1,04
$\sum x$	0,08	0,10	0,14
x	0,94	0,92	0,85
SD	0,08	0,10	0,16

Keterangan: Formula I HPMC K15M 60 mg
 Formula II HPMC K15M 80 mg
 Formula III HPMC K15M 100 mg

NPar Tests**Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kerapuhan	9	.0856	.04640	.03	.15

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kerapuhan
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	.0856
	Std. Deviation	.04640
Most Extreme Differences	Absolute	.223
	Positive	.223
	Negative	-.164
Kolmogorov-Smirnov Z		.668
Asymp. Sig. (2-tailed)		.763

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Kerapuhan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.857	2	6	.471

ANOVA

Kerapuhan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.015	2	.008	21.219	.002
Within Groups	.002	6	.000		
Total	.017	8			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Kerapuhan

Student-Newman-Keuls^a

Formula	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
3	3	.0533	
2	3	.0600	
1	3		.1433
Sig.		.680	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

Lampiran 18. Lampiran COA Verapamil HCl

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



Blank Bandung

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°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 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. GIVITALI, 1 - 20148 MILANO, ITALIA
 TEL. (02) 504851
 MANUFACTURING SITE: CAMPOVERDE
 VIA MEDIANA, OSTERIA, 4
 04011 CAMPOVERDE DI APRILIA (LT), ITALY
 TEL. (39) 0852900010 - FAX. (39) 0692802016

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.
 P.O. BOX 10000 - 20145 MILANO - ITALY
 TEL. 02/8040001
 MANUFACTURING SITE: CAMPOVERDE
 VIA MEDIANA CISTERNA, 2
 04011 CAMPOVERDE DI APRILIA (LT), ITALY
 TEL. 0763/800010 - FAX 0763/80002018

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.
 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 Releasing 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 FARMACEUTICA S.p.A.
 VIA M. GUSTALLI - 20148 MILANO (ITALIA)
 TEL. 02 5742971
 MANUFACTURING SITE: CAMPOVERDE
 VIA MEDUSA, CISTERNA, S.
 04015 CAMPOVERDE D'APRILIA S.R.L. ITALY
 TEL. (0439) 582200(13) - FAX (0439) 582200(218)

Delivery Note No.
 5524001197 000-010

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	0.35	0.55 gr/ml

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

QUALITY CONTROL MANAGER