

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI KOMPONEN *EFFERVESCENT*
TERHADAP MUTU FISIK TABLET *FLOATING* VERAPAMIL HCl**



Oleh:

**Ulul 'Azmi Octavitasari
17141040B**

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

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI KOMPONEN *EFFERVESCENT*
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:

**Ulul 'Azmi Octavitasari
17141040B**

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

LEMBAR PERSETUJUAN

KARYA TULIS ILMIAH

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI KOMPONEN *EFFERVESCENT*
TERHADAP MUTU FISIK TABLET *FLOATING* VERAPAMIL HCl**

Oleh:

Ulul 'Azmi Octavitasari
17141040B

Menyetujui untuk sidang KTI

Surakarta, 20 Juni 2017

Pembimbing



Siti Aisyah, M.Sc., Apt

PENGESAHAN KARYA TULIS ILMIAH

Berjudul

**PENGARUH VARIASI KONSENTRASI KOMPONEN *EFFERVESCENT*
TERHADAP MUTU FISIK TABLET *FLOATING* VERAPAMIL HCI**

Oleh:

**Ulul 'Azmi Octavitasari
17141040B**

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Karya Tulis Ilmiah
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal: 20 Juni 2017

Pembimbing

Siti Aisyah, M.Sc., Apt



Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,

Prof. A. Cetri, SU., MM., M.Sc., Apt

Penguji:

1. Anita Nilawati, M.Farm., Apt

1.....

2. Jamilah Sarimanah, M.Si., Apt

2.....

3. Siti Aisyah, M.Sc., Apt

3.....

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah 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 yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum, apabila karya tulis ilmiah ini merupakan jiplakan dari penelitian atau karya ilmiah atau skripsi orang lain.

Surakarta, 20 Juni 2017



Ulul 'Azmi Octavitasari

HALAMAN PERSEMBAHAN

*Kupersembahkan karya kecilku ini untuk Ayah, Mama dan
Adik tercinta*

✚ *Islam mengutamakan ilmu karena ilmu adalah jalan
memahami setiap sisi kehidupan.*

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT karena kelimpahan nikmat dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat melaksanakan dan menyelesaikan karya tulis ilmiah dengan judul **“PENGARUH VARIASI KONSENTRASI KOMPONEN *EFFERVESCENT* TERHADAP MUTU FISIK TABLET *FLOATING* VERAPAMIL HCl”**.

Karya tulis ilmiah ini disusun untuk memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Ahli Madya Farmasi (Amd.Farm) dalam ilmu kefarmasian di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.

Penulisan karya tulis ilmiah ini dapat diselesaikan dengan lancar tentu tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terimakasih 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 Program Studi D-III Farmasi Universitas Setia Budi.
4. Siti Aisyah, M.Sc., Apt, selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan, arahan, nasehat, saran dan kesabaran yang tiada henti kepada penulis selama penelitian sampai terselesaikannya pembuatan karya tulis ilmiah ini.

5. Anita Nilawati, M.Farm., Apt dan Jamilah Sarimanah, M.Si., Apt selaku tim penguji karya tulis ilmiah, terimakasih telah meluangkan waktu serta memberikan masukan kepada peneliti sehingga karya tulis ilmiah ini menjadi lebih baik.
6. Segenap dosen, laboran dan asisten laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, terimakasih atas bantuan dan kerjasamanya.
7. PT. Dexe Medica yang telah memberikan bantuan bahan penelitian.
8. Tamara Vebby Pradhani dan Danang Porwadi yang telah menjadi *partner* dalam proses penelitian penulis.
9. Teman-teman D-III Farmasi angkatan 2014.
10. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu-satu.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih banyak kekurangan, maka dari itu untuk mencapai hasil yang lebih baik penulis membutuhkan segala kritik dan saran yang bersifat membangun untuk kesempurnaan karya tulis ilmiah ini. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat memberikan manfaat bagi penulis, pembaca dan perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Surakarta, 20 Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	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. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. <i>Gastroretentive Drug Delivery System</i>	4
1. <i>Floating system</i>	4
2. <i>Mucoadhesive system</i>	4
3. <i>Swelling system</i>	5
B. <i>Floating Drug Delivery System</i>	5
1. <i>Non-effervescent system</i>	6
2. <i>Effervescent system</i>	6
C. Metode Pembuatan Tablet	7
1. Metode granulasi basah	7

2.	Metode granulasi kering	7
3.	Metode kempa langsung	8
D.	Pemeriksaan Sifat Fisik Granul	8
1.	Waktu alir	8
2.	Sudut diam	8
3.	Susut pengeringan.....	9
E.	Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet	9
1.	Keseragaman bobot.....	9
2.	Kerapuhan tablet	10
3.	Kekerasan tablet	10
4.	Kemampuan <i>floating</i>	10
F.	Pemerian Bahan	11
1.	Verapamil HCl.....	11
2.	HPMC K15M	12
3.	Natrium bikarbonat.....	12
4.	Asam sitrat	13
5.	Polivinilpirolidon.....	13
6.	Magnesium stearat	14
7.	Laktosa.....	14
G.	Landasan Teori	15
H.	Hipotesis	16
BAB III METODE PENELITIAN.....		17
A.	Populasi dan Sampel	17
B.	Variabel Penelitian.....	17
1.	Identifikasi variabel utama.....	17
2.	Klasifikasi variabel utama	17
3.	Definisi operasional variabel utama	18
C.	Bahan dan Alat	19
1.	Bahan	19
2.	Alat.....	19
D.	Jalannya Penelitian	20
1.	Tempat penelitian	20
2.	Formula tablet <i>floating</i>	20
3.	Pembuatan tablet <i>floating</i> verapamil HCl.....	20
4.	Pemeriksaan Sifat Fisik Granul	21
4.1	Uji waktu alir	21
4.2	Uji sudut diam	21
4.3	Uji susut pengeringan	22
5.	Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet	22
5.1	Uji keseragaman bobot	22
5.2	Uji kekerasan tablet	22
5.3	Uji kerapuhan tablet	22
5.4	Uji <i>floating lag time</i> dan <i>floating time</i>	23
E.	Metode Analisa	23
F.	Skema Jalannya Penelitian.....	24

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	25
A. Hasil Pengujian Sifat Fisik Granul	25
1. Susut pengeringan granul.....	25
2. Waktu alir	25
3. Sudut diam	26
B. Hasil Pengujian Mutu Fisik Tablet	27
1. Uji keseragaman bobot	27
2. Uji kekerasan tablet	28
3. Uji kerapuhan tablet	29
4. Uji <i>floating lag time</i> dan <i>floating time</i>	29
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	 31
 DAFTAR PUSTAKA	 32
 LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Mekanisme sistem <i>floating</i>	6
2. Struktur verapamil HCl.....	11
3. Struktur HPMC	12
4. Struktur natrium bikarbonat.....	12
5. Struktur asam sitrat	13
6. Struktur polivinilpirolidon	13
7. Struktur magnesium stearat.....	14
8. Struktur laktosa	14
9. Skema jalannya penelitian	24

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet	10
2. Rancangan formula tablet <i>floating</i> verapamil HCl	20
3. Persyaratan penyimpangan bobot tablet	22
4. Hasil pengujian sifat fisik granul	25
5. Hasil pengujian mutu fisik tablet	27

DAFTAR RUMUS

	Halaman
1. Rumus sudut diam.....	9
2. Rumus susut pengeringan	9
3. Rumus kerapuhan.....	10

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Laporan analisa bahan baku verapamil HCl	35
2. Sertifikat analisis verapamil HCl	36
3. Foto granul verapamil HCl	40
4. Foto tablet verapamil HCl.....	41
5. Foto perbedaan konsentrasi komponen <i>effervescent</i>	42
6. Foto timbangan digital	43
7. Foto oven	43
8. Foto <i>moisture balance</i>	44
9. Foto corong dan statif	44
10. Foto alat pencetak tablet	45
11. Foto <i>hardness tester</i>	45
12. Foto <i>friabilator tester</i>	46
13. Data susut pengeringan granul.....	46
14. Data waktu alir granul.....	47
15. Data sudut diam granul	49
16. Data keseragaman bobot tablet	52
17. Data kekerasan tablet	56
18. Data kerapuhan tablet	59
19. Data <i>floating lag time</i>	62

INTISARI

OCTAVITASARI, U.A., 2017, PENGARUH VARIASI KONSENTRASI KOMPONEN *EFFERVESCENT* TERHADAP MUTU FISIK TABLET *FLOATING* VERAPAMIL HCl, KARYA TULIS ILMIAH, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Verapamil HCl merupakan obat golongan antagonis kanal kalsium yang digunakan untuk pengobatan gangguan kardiovaskular. Verapamil HCl memiliki bioavailabilitas sekitar 20% dengan waktu paruh 4 jam dan kelarutan rendah pada pH tinggi, sehingga sesuai untuk dibuat sediaan *gastroretentive*. Bentuk sediaan *gastroretentive* salah satunya dengan sistem *floating*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi komponen *effervescent* terhadap mutu fisik tablet *floating* verapamil HCl dan mengetahui konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat yang dapat menghasilkan mutu fisik tablet *floating* verapamil HCl yang paling baik.

Pembuatan tablet *floating* verapamil HCl dengan menggunakan metode granulasi basah dengan variasi konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat 0%:100%, 50%:50%, dan 25%:75%. Pengujian terhadap granul meliputi susut pengeringan, waktu alir dan sudut diam. Pengujian terhadap tablet meliputi keseragaman bobot tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, *floating lag time* dan *floating time*. Data yang dihasilkan dianalisis secara statistik anava satu arah dengan taraf kepercayaan 95%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pengaruh asam sitrat dapat menurunkan kekerasan dan mempercepat *floating lag time* dan natrium bikarbonat dapat meningkatkan kekerasan dan mempercepat *floating lag time*. Formula III dengan konsentrasi asam sitrat 25% dan natrium bikarbonat 75% dapat menghasilkan mutu fisik tablet *floating* verapamil HCl yang paling baik dengan *floating lag time* cepat dibandingkan Formula I dan Formula II.

Kata kunci: Verapamil HCl, komponen *effervescent*, tablet *floating*

ABSTRACT

OCTAVITASARI, U.A., 2017, EFFECT OF VARIATION CONCENTRATION EFFERVESCENT COMPONENTS ON PHYSICAL QUALITY FLOATING TABLET VERAPAMIL HCl, SCIENTIFIC PAPERS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Verapamil HCl is a calcium channel antagonists drug used for the treatment of cardiovascular disorders. Verapamil HCl has a bioavailability of about 20% with a half-life of 4 hours and low solubility at high pH, making it suitable for gastroretentive preparations. Gastroretentive dosage form one of them with floating system. This study aims to determine the effect of effervescent component concentration variation on the physical quality of floating verapamil tablet HCl and to know the concentration of citric acid and sodium bicarbonate which can produce the best physical quality of floating verapamil tablet HCl.

Making floating verapamil tablet HCl using wet granulation method with variation of concentration citric acid and sodium bicarbonate 0%: 100%, 50%: 50%, and 25%: 75%. Testing of granules includes drying drift, flow time and still angle. Tests on tablets include tablet weight uniformity, tablet hardness, tablet fragility, floating lag time and floating time. The resulting data were analyzed statistically one-way anova with 95% confidence level.

The results showed that the effect of citric acid can decrease hardness and speed up floating lag time and sodium bicarbonate can increase hardness and speed up floating lag time. Formula III with 25% citric acid concentration and 75% sodium bicarbonate can produce the best physical quality of floating verapamil tablet HCl with fast floating lag time compared to Formula I and Formula II.

Keywords: Verapamil HCl, effervescent component, floating tablet

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Verapamil HCl merupakan obat golongan antagonis kanal kalsium (*Calcium Channel Blocker*) yang dapat menyebabkan relaksasi jantung dan otot polos. Verapamil HCl digunakan untuk pengobatan gangguan kardiovaskular seperti aritmia, hipertensi dan iskemia jantung (Kusnandar *et al.*, 2008).

Verapamil HCl memiliki bioavailabilitas sekitar 20% dengan waktu paruh 4 jam dan kelarutan rendah pada pH tinggi (Lakshmi *et al.*, 2012). Penggunaan obat verapamil HCl dalam bentuk sediaan konvensional mencapai 3-4 kali sehari dengan dosis satu kali minum 80 mg. Penggunaan obat dengan frekuensi lebih dari satu kali di atas dapat mengakibatkan pasien merasa bosan dan jenuh sehingga mengurangi tingkat kepatuhan pasien untuk mengonsumsi obat. Pasien yang tidak patuh mengakibatkan efek terapi tidak mencapai optimal dan kesembuhan akan tertunda. Verapamil HCl dengan karakteristik tersebut dapat dibuat bentuk sediaan *gastroretentive*.

Gastroretentive Drug Delivery System (GDDS) merupakan suatu sediaan yang dapat dipertahankan di lambung dalam jangka waktu yang lama. Bentuk sediaan ini dapat memperbaiki pelepasan obat yang memiliki terapeutik sempit dan absorpsi baik di lambung. Salah satu bentuk *gastroretentive* adalah sistem *floating*. Sistem *floating* memiliki kerapatan yang lebih rendah dibandingkan kerapatan cairan lambung sehingga tetap mengapung di lambung dalam waktu

lama tanpa dipengaruhi oleh pengosongan lambung. Obat akan di lepaskan perlahan-lahan saat sediaan mengapung di lambung. Sistem *floating* terdiri dari 2 macam yaitu *non-effervescent system* dan *effervescent system* (Patil & Hajare, 2012).

Effervescent system adalah sistem yang terbentuk karena adanya gas karbonat yang bereaksi dengan asam lambung sehingga membentuk karbon dioksida. Matriks ketika kontak dengan cairan lambung akan terbentuk gel, gas yang dihasilkan dari asam sitrat dan natrium bikarbonat akan terperangkap dalam hidrokoloid yang mengembang sehingga tablet akan mengapung dalam waktu tertentu (Sulaiman *et al.*, 2007).

Komponen *effervescent* yang digunakan adalah asam sitrat dan natrium bikarbonat. Asam sitrat adalah asam yang paling umum digunakan. Asam sitrat mudah didapat, melimpah, relatif tidak mahal, sangat mudah larut, memiliki kekuatan asam yang tinggi, tersedia sebagai granul halus, mengalir bebas, tersedia dalam bentuk anhidrat dan bentuk monoanhidrat. Natrium bikarbonat merupakan basa yang sering digunakan pada pembuatan tablet *effervescent*. Bahan ini digunakan pada penelitian sebagai pembentuk gas CO₂ ketika tablet kontak dengan asam lambung. Senyawa ini larut sempurna dalam air, tidak higroskopis, tidak mahal, ukuran partikel mulai dari serbuk halus sampai granul seragam yang mengalir bebas (Siregar & Wikarsa, 2010). Laju stoikiometri optimal pada asam sitrat dan natrium bikarbonat untuk menghasilkan gas adalah 0,76 : 1 (Nayak *et al.*, 2010). Sediaan tablet *floating* yang akan dibuat ini menggunakan *effervescent*

system karena adanya penambahan komponen pembentuk gas CO₂ akan mempercepat tablet untuk mengapung (Sulaiman *et al.*, 2007).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah dapat di rumuskan:

1. Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat sebagai komponen *effervescent* terhadap mutu fisik tablet *floating* Verapamil HCl?
2. Berapakah konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat yang dapat menghasilkan mutu fisik tablet *floating* Verapamil HCl yang paling baik?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui:

1. Pengaruh variasi konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat sebagai komponen *effervescent* terhadap mutu fisik tablet *floating* Verapamil HCl.
2. Konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat yang dapat menghasilkan mutu fisik tablet *floating* Verapamil HCl yang paling baik.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi pengembangan sediaan formulasi *gastroretentive* dan memberikan informasi pengaruh variasi konsentrasi komponen *effervescent* terhadap mutu fisik tablet *floating* Verapamil HCl.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Gastroretentive Drug Delivery System*

Gastroretentive Drug Delivery System adalah sediaan yang dapat dipertahankan di lambung. Bentuk sediaan ini dapat memperbaiki kontrol pelepasan obat yang memiliki jendela terapeutik sempit dan absorpsinya baik di lambung (Sulaiman *et al.*, 2007). Zat aktif yang cocok untuk *gastroretentive system* adalah obat yang di absorpsi di lambung, tidak stabil pada lingkungan kolon, dan memiliki kelarutan rendah pada pH tinggi. Teknik-teknik yang dapat digunakan untuk membuat sediaan *gastroretentive* antara lain *floating system*, *mucoadhesive system*, dan *swelling system*

1. *Floating system*

Floating system merupakan salah satu teknik *gastroretentive*. Sistem ini pertama kali diperkenalkan oleh Davis pada tahun 1968, memiliki densitas kecil serta daya apung pada cairan lambung dan tinggal di lambung dalam waktu yang lama tanpa dipengaruhi tingkat pengosongan lambung. Obat akan mengapung dan melepaskan secara perlahan-lahan sesuai kecepatan yang diinginkan sehingga meningkatkan GRT (*Gastric Residence Time*) dan penurunan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Chawla *et al.*, 2003).

2. *Mucoadhesive system*

Sistem *mucoadhesive* adalah suatu sistem yang mengakibatkan tablet terikat pada permukaan sel epitel lambung atau *mucin*. Sediaan ini

memperpanjang waktu tinggal di lambung dengan peningkatan durasi kontak antara sediaan dan membran biologis (Sulaiman *et al.*, 2007). Mekanisme pada *mucoadhesive* adalah terjadinya hubungan antara *mucoadhesive* dengan membran mukosa, penetrasi rantai polimer *mucoadhesive* pada permukaan jaringan dan terbentuknya ikatan dengan *mucin* (Pratima *et al.*, 2012).

3. *Swelling system*

Swelling system adalah bentuk sediaan yang ketika kontak dengan cairan lambung akan mengembang dengan ukuran yang mencegah obat melewati pilorus. Hasilnya adalah bentuk sediaan tetap berada dalam lambung dalam beberapa waktu tertentu (Sulaiman *et al.*, 2007).

B. *Floating Drug Delivery System*

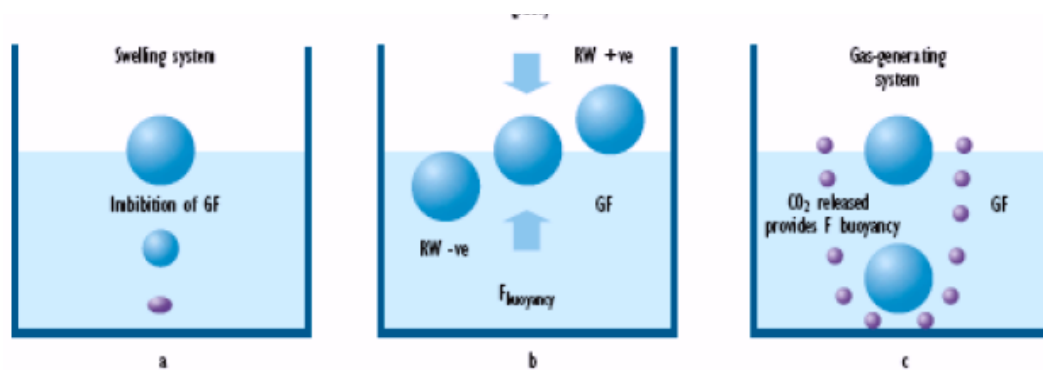
Sistem ini pertama kali diperkenalkan oleh Davis pada tahun 1968, memiliki densitas kecil serta daya apung pada cairan lambung dan tinggal di lambung dalam waktu yang lama tanpa dipengaruhi tingkat pengosongan lambung. Obat akan mengapung dan terlepas secara perlahan-lahan sesuai kecepatan yang diinginkan sehingga meningkatkan GRT (*Gastric Residence Time*) dan penurunan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Chawla *et al.*, 2003). Bentuk sediaan *floating* sangat diperlukan untuk obat yang bekerja lokal di perut, memiliki jendela penyerapan dalam perut atau usus kecil, tidak stabil dalam lingkungan usus atau kolon dan memiliki kelarutan rendah pada pH tinggi (Khan & Bajpai, 2010). *Floating system* diklasifikasikan menjadi dua yaitu:

1. *Non-effervescent system*

Non-effervescent system merupakan sistem yang menggunakan matriks pengembang seperti hidrokoloid, polisakarida dan polimer pembentuk matriks seperti polikarbonat, poliakrilat, polimethakrilat, dan polistiren (Khan & Bajpai, 2010). Sistem ini melibatkan pencampuran obat dengan gel yang akan mengembang ketika kontak dengan cairan lambung (Shah *et al.*, 2009).

2. *Effervescent system*

Effervescent system merupakan sistem yang terbentuk karena agen pembentuk gas seperti karbonat yang bereaksi dengan asam lambung sehingga membentuk karbon dioksida. Sistem ini disiapkan dengan suatu polimer yang dapat mengembang seperti metosel, polisakarida seperti kitosan, komponen *effervescent* seperti sodium bikarbonat, asam sitrat dan asam tartrat. Matriks ketika kontak dengan cairan lambung maka akan membentuk gel, gas yang dihasilkan dari reaksi asam sitrat dan natrium bikarbonat terperangkap dalam hidrokoloid yang mengembang sehingga tablet akan mengapung dan bertahan dalam waktu tertentu (Sulaiman *et al.*, 2007). Rasio stoikiometri optimal asam sitrat dan natrium bikarbonat adalah 0,76:1 (Khan & Bajpai, 2010).



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

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

Granulasi basah adalah proses menambahkan cairan pada suatu serbuk atau campuran serbuk dalam suatu wadah yang dilengkapi dengan pengadukan yang akan menghasilkan granul. Pembasahan berperan sangat penting dalam karakteristik pengempaan granul dan kecepatan pelepasan zat aktif dari tablet (Siregar & Wikarsa, 2010). Keuntungan dari metode ini adalah menaikkan kohesifitas dan kompresibilitas serbuk sehingga tablet yang akan dibuat diperoleh massa yang kompak.

2. Metode granulasi kering

Granulasi kering dilakukan apabila zat aktif tidak mungkin digranulasi basah karena tidak stabil terhadap panas dan lembap atau tidak mungkin dilakukan kempa langsung menjadi tablet karena zat aktif tidak dapat mengalir bebas atau dosis zat aktif terlalu besar untuk kempa langsung. Tujuan metode granulasi kering adalah untuk memperoleh granul yang dapat mengalir bebas untuk pembuatan tablet. Granulasi kering dilakukan pada campuran seluruh bahan dalam suatu formulasi tablet tanpa menggunakan cairan penggranulasi. Granulasi kering dibuat dengan mengempa langsung seluruh campuran bahan formulasi dengan tekanan tinggi menggunakan suatu mesin pembuat *slug* (*slugging machine*) atau mesin kompaktor (Siregar & Wikarsa, 2010).

3. Metode kempa langsung

Kempa langsung digunakan untuk menyatakan proses ketika tablet dikempa langsung dari campuran serbuk zat aktif dan eksipien yang sesuai akan mengalir dengan seragam ke dalam lubang kempa dan membentuk suatu padatan yang kokoh. Kempa langsung merupakan metode pembuatan tablet yang menggunakan sedikit bahan dan tidak melibatkan proses granulasi (Siregar & Wikarsa, 2010). Metode ini sesuai untuk zat aktif yang tidak tahan panas dan kelembaban tinggi.

D. Pengujian Sifat Fisik Granul

Pengujian sifat fisik granul penting untuk dilakukan, karena untuk menentukan kualitas granul dan tablet yang akan dihasilkan. Pengujian sifat fisik granul meliputi:

1. Waktu alir

Pengujian waktu alir berkaitan dengan proses pencetakan tablet. Waktu alir diuji menggunakan corong dan statif. Waktu alir adalah waktu yang dibutuhkan sejumlah granul untuk mengalir dalam suatu alat dengan satuan detik. Waktu alir dikatakan baik jika 100 gram granul mengalir ≤ 10 detik.

2. Sudut diam

Sudut diam adalah sudut yang dibentuk oleh granul yang dibiarkan mengalir bebas dari atas corong sampai ke bawah membentuk kerucut, kemudian diukur sudut kemiringannya. Sudut diam yang baik adalah $25^\circ > \alpha < 40^\circ$ (Voight,

1994). Faktor yang mempengaruhi sudut diam adalah bentuk, ukuran dan kelembaban granul. Sudut diam diukur dengan rumus:

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

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

3. Susut pengeringan

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

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

E. Pengujian Mutu Fisik Tablet

1. Keseragaman bobot

Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut: Timbang 20 tablet, hitung bobot rata-rata. Tablet ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom A (7,5%), dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom B (15%), kemudian dihitung nilai CV (Depkes, 1979).

Tabel 1. Persyaratan Penyimpangan Bobot Tablet (Depkes, 1979)

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. Kerapuhan tablet

Kerapuhan tablet adalah kekuatan tablet terhadap guncangan untuk mengetahui seberapa jauh kemampuan tablet rapuh selama pengangkutan. Alat yang digunakan adalah *friabilator*. Nilai kerapuhan dianggap cukup apabila hasilnya tidak lebih dari 1% (Syamsuni, 2006).

$$\% \text{ kerapuhan} = \frac{W_0 - W}{W_0} \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

Keterangan: W_0 = berat awal

W = berat setelah perlakuan

3. Kekerasan tablet

Kekerasan tablet digunakan untuk mengetahui kekerasan tablet agar tidak terlalu rapuh atau terlalu keras. Alat yang digunakan adalah *hardness tester*. Kekerasan tablet berhubungan dengan ketebalan tablet, bobot tablet, dan waktu hancur tablet (Syamsuni, 2006). Kekerasan tablet konvensional umumnya 4-8 kg. Sediaan tablet lepas lambat mempunyai kekerasan umumnya 7-14 kg.

4. Kemampuan *floating*

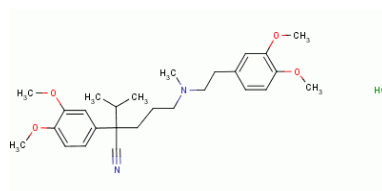
Kemampuan *floating* meliputi *floating lag time* dan *floating time*. *Floating lag time* adalah waktu tunggu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung pada medium. *Floating time* adalah lamanya obat dapat mengapung pada medium.

F. Pemerian Bahan

Polimer dan bahan tambahan lain yang digunakan untuk formulasi *Gastroretentive Drug Delivery System* secara umum:

- a) Hidrokoloid (10%-80%): dapat berupa sintetik, anionik, atau non-ionik seperti gom hidrofilik, modifikasi derivat selulosa. Misalnya: HPMC (K4M, K100M dan K15M), carbopol, polivinil asetat, natrium alginat, kalsium klorida, polikarbonat, agar, guar gum.
- b) Bahan *effervescent*: Natrium bikarbonat, asam sitrat, asam tartrat, Di-Natrium Glisin Karbonat, sitrogliserin.
- c) Bahan pengisi (*diluent*): Laktosa, manitol. Selain itu, dapat meningkatkan kecepatan pelepasan.
- d) Bahan pengikat (*binder*): PVP, gelatin, tragakan.
- e) Bahan pelicin (*lubricant*): Mg stearat, talk, dicalcium fosfat. Selain itu, dapat memperlambat kecepatan pelepasan.
- f) Bahan meningkatkan keterapungan: Etil selulosa.
- g) Bahan densitas rendah: serbuk busa polypropilen.

1. Verapamil HCl



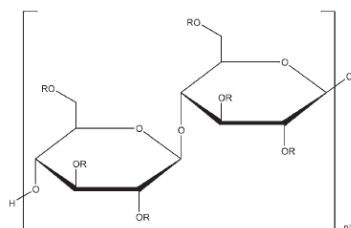
Gambar 2. Struktur Verapamil HCl (Kemenkes, 2014)

Verapamil HCl merupakan golongan antagonis kanal kalsium (*Calcium Channel Blocker*) yang digunakan untuk pengobatan gangguan kardiovaskular

seperti aritmia, hipertensi dan iskemia jantung. Penggunaan obat verapamil HCl dalam bentuk sediaan konvensional mencapai 3-4 kali sehari dengan dosis satu kali minum 80 mg.

Verapamil HCl berbentuk serbuk kristal warna putih atau hampir putih, praktis tidak berbau dan rasa pahit. Verapamil HCl mempunyai BM 491,07. Larut dalam air, mudah larut dalam kloroform, agak sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam eter (Depkes, 1995).

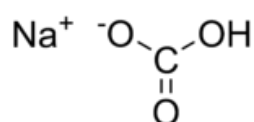
2. HPMC K15M



Gambar 3. Struktur HPMC (Rowe *et al.*, 2009).

HPMC merupakan turunan metil selulosa yang berbentuk bedak berwarna putih atau krim putih. HPMC larut dalam air dingin, membentuk larutan koloid yang kental, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol (95%) dan eter (Nokhodchi *et al.*, 2012). Kegunaan HPMC sebagai bahan penyalut, penstabil, pengikat pada tablet (2%-5% w/w), polimer untuk mengatur laju pelepasan pada sediaan *sustained release* (10%-80% w/w), pengental dan peningkat viskositas.

3. Natrium bikarbonat

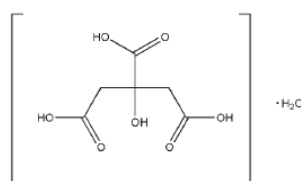


Gambar 4 . Struktur Natrium Bikarbonat (Kemenkes, 2014)

Natrium bikarbonat berbentuk serbuk hablur, putih, stabil di udara kering, tetapi dalam udara lembab secara perlahan-lahan terurai. Natrium bikarbonat mempunyai BM 84,01. Larut dalam air, tidak larut dalam etanol (Kemenkes, 2014).

Natrium bikarbonat merupakan sumber utama karbondioksida dalam *effervescent*. Natrium bikarbonat merupakan alkali natrium yang paling lemah, mempunyai pH 8,3 dalam larutan air dengan konsentrasi 0,85% dan karbon dioksida yang dihasilkan kira-kira 52% (Siregar & Wikarsa, 2010).

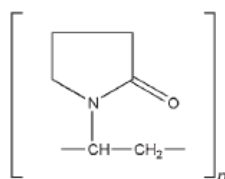
4. Asam sitrat



Gambar 5. Struktur Asam Sitrat (Rowe *et al.*, 2006)

Asam sitrat berbentuk hablur tidak berwarna atau serbuk putih, tidak berbau, rasa sangat asam, agak higroskopik, merapuh dalam udara kering atau panas. Asam sitrat mempunyai BM 210,14. Larut dalam kurang dari 1 bagian air dan dalam 1,5 bagian etanol 95%, sukar larut dalam eter (Depkes, 1979). Asam sitrat monohidrat digunakan untuk pembuatan granul *effervescent*, sedangkan asam sitrat anhidrat digunakan untuk tablet *effervescent* (Rowe *et al.*, 2006).

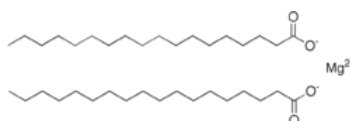
5. Polivinilpirolidon (PVP)



Gambar 6. Struktur PVP (Rowe *et al.*, 2006)

Polivinilpirolidon (PVP) adalah hasil polimerisasi 1-vinyl-2-pyrrolidinone dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$. Berbentuk serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, higroskopik. Polivinilpirolidon mudah larut dalam air, dalam etanol 95% P dan kloroform P, praktis tidak larut dalam eter P (Depkes, 1979). Polivinilpirolidon digunakan sebagai pengikat yang efektif untuk tablet *effervescent*. Polivinilpirolidon ditambahkan pada serbuk yang akan digranul dalam keadaan kering, kemudian dibasahi dengan air, alkohol atau hidroalkohol (Siregar & Wikarsa, 2010).

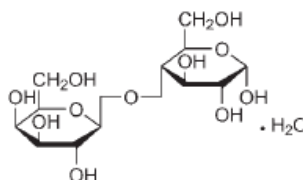
6. Magnesium stearat



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

Magnesium stearat mengandung tidak kurang dari 6,5% dan tidak lebih dari 8,5% MgO dihitung terhadap zat yang dikeringkan. Berbentuk serbuk halus, putih, licin dan mudah melekat pada kulit, bau lemah khas. Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol 95%, dan dalam eter (Depkes, 1979). Magnesium stearat berfungsi sebagai pelicin dengan konsentrasi 0,25% - 5,0%.

7. Laktosa



Gambar 8. Struktur Laktosa (Rowe *et al.*, 2009)

Laktosa berbentuk serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa agak manis. Laktosa mempunyai BM 36,30. Larut dalam 6 bagian air, larut dalam 1 bagian air

mendidih, sukar larut dalam etanol 95%, praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter (Depkes, 1979).

G. Landasan Teori

Verapamil HCl merupakan obat golongan antagonis kanal kalsium (*Calcium Channel Blocker*) yang dapat menyebabkan relaksasi jantung dan otot polos. Verapamil HCl digunakan untuk pengobatan gangguan kardiovaskular seperti aritmia, hipertensi dan iskemia jantung. Verapamil HCl memiliki bioavailabilitas sekitar 20% dengan waktu paruh 4 jam dan kelarutan rendah pada pH tinggi (Lakshmi *et al.*, 2012). Penggunaan obat verapamil HCl dalam bentuk sediaan konvensional mencapai 3-4 kali sehari dengan dosis satu kali minum 80 mg. Verapamil HCl dengan karakteristik tersebut dapat dibuat bentuk sediaan *gastroretentive*.

Gastroretentive Drug Delivery System (GDDS) merupakan suatu sediaan yang dapat dipertahankan di lambung dalam jangka waktu yang lama. Salah satu bentuk *gastroretentive* adalah sistem *floating*. Sistem *floating* memiliki kerapatan yang lebih rendah dibandingkan kerapatan cairan lambung sehingga tetap mengapung di lambung selama periode lama, tanpa dipengaruhi oleh pengosongan lambung (Nurniswati *et al.*, 2014). Obat akan mengapung dan melepaskan secara perlahan-lahan sesuai kecepatan yang diinginkan sehingga meningkatkan GRT (*Gastric Residence Time*) dan penurunan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Chawla *et al.*, 2003). Sistem *floating* terdiri dari 2 macam yaitu *non-effervescent system* dan *effervescent system*.

Sediaan tablet verapamil HCl dibuat dengan sistem *floating* menggunakan *effervescent* maka dibutuhkan bahan yang dapat menghasilkan gas, sehingga dapat memberikan kemampuan untuk mengapung. Bahan yang dipakai adalah asam sitrat dan natrium bikarbonat. Asam sitrat mempunyai kekuatan asam yang tinggi, bersifat higroskopis. Asam sitrat sebagai komponen asam dapat meningkatkan kerapuhan dan mempercepat *floating lag time*. Natrium bikarbonat merupakan sumber penghasil CO₂ dalam sistem *effervescent*. Natrium bikarbonat sebagai komponen basa dapat meningkatkan kekerasan dan mempercepat *floating lag time* (Sulaiman *et al.*, 2014). Penelitian Gaur & Shah(2011) menyatakan bahwa optimasi penggunaan natrium bikarbonat dan asam sitrat sebagai komponen *effervescent* pada sediaan tablet *floating* metformin yaitu konsentrasi komponen *effervescent* 8%-10% dari bobot tablet. Laju stokiometri optimal pada asam sitrat dan natrium bikarbonat untuk menghasilkan gas adalah 0,76:1 (Nayak *et al.*, 2010).

H. Hipotesis

1. Pengaruh variasi konsentrasi komponen *effervescent*, dimana asam sitrat dapat menurunkan kekerasan dan mempercepat *floating lag time* sedangkan natrium bikarbonat dapat meningkatkan kekerasan dan mempercepat *floating lag time*.
2. Konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat 8%-10% dapat menghasilkan mutu fisik tablet *floating* Verapamil HCl yang paling baik.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tablet *floating* Verapamil HCl dengan menggunakan komponen *effervescent*.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tablet *floating* Verapamil HCl dengan variasi konsentrasi komponen asam sitrat dan natrium bikarbonat 0%:100%, 50%:50%, 25%:75%.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

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

2. Klasifikasi variabel utama

Klasifikasi variabel utama digunakan untuk menentukan alat pengambil data dan metode analisis data yang sesuai. Perbedaan fungsi variabel bebas, variabel tergantung dan variabel terkontrol didasarkan pada pemikiran hubungan sebab akibat. Variabel bebas adalah variabel yang dirancang sedemikian rupa untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah jumlah variasi konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat yang digunakan dalam formulasi tablet *floating* Verapamil HCl.

Variabel tergantung adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah sifat mutu fisik granul meliputi waktu alir, sudut diam dan susut pengeringan; mutu fisik tablet *floating* meliputi keseragaman bobot tablet, kerapuhan tablet, kekerasan tablet, *floating lag time* dan *floating time*.

Variabel terkendali adalah variabel yang dapat dikendalikan yang mempengaruhi variabel tergantung selain variabel bebas. Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah proses pembuatan tablet *floating*, peralatan yang digunakan, lingkungan dan peneliti.

3. Definisi operasional variabel utama

Tablet *floating* Verapamil HCl adalah tablet yang di desain agar dapat bertahan di dalam lambung dalam waktu yang cukup lama dengan komponen *effervescent* menggunakan metode granulasi basah.

Effervescent adalah zat yang dapat membentuk gas karbon dioksida ketika gas karbonat bereaksi dengan asam lambung.

Waktu alir adalah waktu yang dibutuhkan sejumlah granul untuk mengalir dalam corong dengan satuan detik.

Sudut diam adalah sudut yang terbentuk antara bidang datar dan permukaan serbuk yang membentuk kerucut.

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

Keseragaman bobot tablet merupakan parameter untuk menjamin distribusi obat secara merata dan tidak bervariasi terlalu besar. Keseragaman bobot berkaitan dengan keseragaman dosis.

Kerapuhan tablet adalah presentasi bobot yang diuji dengan alat *friability tester* selama 4 menit dengan kecepatan 25 putaran per menit.

Kekerasan tablet adalah ketahanan tablet yang dinyatakan dengan besar tekanan (kg) yang diperlukan untuk memecahkan tablet dengan alat uji kekerasan tablet (*hardness tester*).

Floating lag time adalah waktu tunggu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung pada medium.

Floating time adalah lamanya obat dapat mengapung pada medium.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Verapamil HCl sebagai zat aktif. Zat tambahan yang digunakan adalah HPMC K15M, PVP, asam sitrat, natrium bikarbonat, magnesium stearat, laktosa, alkohol 96%, HCl, aquadestilata. Semua bahan yang digunakan adalah kualitas farmasi.

2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah mesin tablet *single punch* (TDP-01 Shanghai), timbangan analitik (Ohaus PA213 ketelitian 1 mg dan Ohaus AV264 ketelitian 0,1 mg), *moisture balance*, *friabilator tester* (Erweka GMB-H),

hardness tester (Stokes Mosanto dan Goaming YD-01), ayakan nomer 16 dan 18, jangka sorong, stopwatch, mortir dan stamper, alat gelas.

D. Jalannya Penelitian

1. Tempat penelitian

Penelitian Karya Tulis Ilimiah ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Formulasi Universitas Setia Budi Surakarta.

2. Rancangan formula tablet *floating* verapamil HCl

Penelitian ini menggunakan metode granulasi basah dengan formula sebagai berikut:

Tabel 2. Rancangan formula tablet *floating* verapamil HCl

Komposisi tiap tablet	Formula (mg)		
	FI (0% : 100%)	FII (50% : 50%)	FIII (25% : 75%)
Verapamil HCl	120	120	120
HPMC K15M	90	90	90
Asam Sitrat	-	15	7,5
Natrium Bikarbonat	30	15	22,5
PVP	30	30	30
Laktosa	27	27	27
Magnesium Stearat	3	3	3
Berat tablet (mg)	300	300	300

*FI = Asam sitrat 0% dan Natrium bikarbonat 100%

FII = Asam sitrat 50% dan Natrium bikarbonat 50%

FIII = Asam sitrat 25% dan Natrium bikarbonat 75%

3. Pembuatan tablet *floating* verapamil HCl dengan metode granulasi basah

Tablet *floating* verapamil HCl dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah. Menimbang semua bahan yang akan dibuat dengan jumlah penimbangan yang sudah ditentukan. Asam sitrat dan natrium bikarbonat di

campur secara terpisah agar kedua bahan tersebut tidak bereaksi terlebih dahulu. Asam sitrat, verapamil HCl, PVP, dan laktosa dimasukkan ke dalam mortir gerus ad homogen. HPMC K15M dan natrium bikarbonat dimasukkan ke dalam mortir gerus ad homogen. Campur semua bahan dan gerus ad homogen. Alkohol 96% ditambahkan sampai terbentuk massa granul, kemudian diayak menggunakan mesh 16 dan dikeringkan di oven pada suhu 50°C. Granul kering diayak kembali menggunakan mesh 18 kemudian ditambahkan Mg Stearat *tumbling* \pm 5 menit, kemudian dilakukan pengujian mutu fisik granul. Granul dicetak menjadi tablet menggunakan mesin tablet *single punch* dengan berat tiap tablet. Sebaiknya pembuatan dilakukan pada kondisi khusus dimana nilai RH maksimum yang memenuhi persyaratan yaitu 25% pada suhu 25°C.

4. Pengujian sifat fisik granul

Pengujian sifat fisik granul meliputi uji waktu alir, sudut diam dan susut pengeringan.

4.1 Uji waktu alir. Granul ditimbang sebanyak 100 gram di masukkan ke dalam corong pengukur yang tertutup bagian bawahnya. Siapkan *stopwatch*. Saat penutup corong dibuka hidupkan *stopwatch* sampai granul keluar dari corong, matikan *stopwatch* ketika granul dalam corong sudah habis. Catat waktu yang diperlukan granul mengalir keluar sebagai waktu alirnya.

4.2 Uji sudut diam. Granul ditimbang sebanyak 100 gram di masukkan kedalam corong pengukur yang tertutup bagian bawahnya. Kemudian penutup corong dibuka dan biarkan semua granul keluar semua. Di ukur tinggi, diameter kerucut kemudian hitung sudut diamnya.

4.3 Uji susut pengeringan. Granul ditimbang sebanyak 2 gram, masukkan ke dalam alat *moisture balance* tunggu sampai bobot konstan. Presentasi angka yang muncul merupakan nilai susut pengeringan granul.

5. Pengujian mutu fisik tablet

Pengujian mutu fisik tablet meliputi uji keseragaman bobot, uji kekerasan tablet, uji kerapuhan tablet, uji *floating lag time* dan *floating time*.

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

Tabel 3. Persyaratan penyimpangan bobot tablet

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

5.2 Uji kekerasan tablet. Uji dilakukan dengan 10 tablet dari masing-masing formula. Letakkan satu persatu tablet diantara dua landasan dengan posisi tegak lurus pada alat *hardness tester*. Skala kekerasan diatur pada posisi nol, gerakkan pengukit sampai tablet hancur. Kekerasan tablet dibaca pada skala dengan satuan kg.

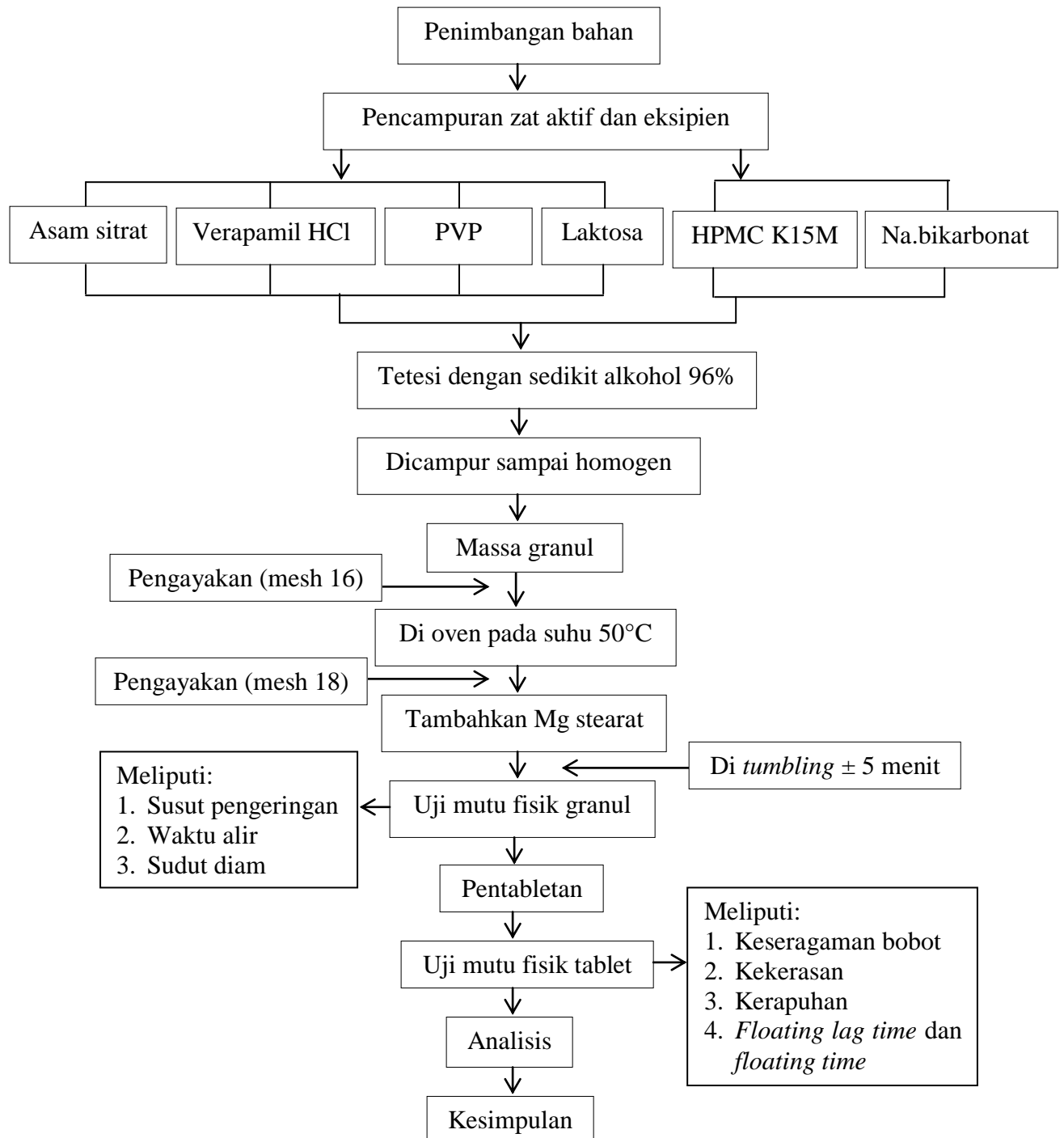
5.3 Uji kerapuhan tablet. Menimbang 20 tablet yang sudah dibebas debukan kemudian dimasukkan kedalam alat *friabilator tester* diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Tablet diambil dan dibebas debukan kembali dari *fines* yang menempel dan ditimbang kembali.

5.4 Uji *floating lag time* dan *floating time*. Tablet dimasukkan ke dalam *beaker glass* yang berisi larutan dapar HCl 0,1 N sebanyak 100 ml. Waktu tunggu yang dibutuhkan tablet mengapung pada medium disebut *floating lag time*, sedangkan lamanya obat dapat mengapung pada medium disebut *floating time*.

E. Metode Analisa

Data hasil pengujian sifat fisik granul dan tablet *floating* Verapamil HCl dengan menggunakan komponen *effervescent* meliputi uji waktu alir, sudut diam, susut pengeringan, keseragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan *floating lag time* dimana pengujian ini dibandingkan dengan persyaratan yang ada di pustaka dan di analisis uji statistik dengan metode anava satu arah menggunakan SPSS 17 dengan taraf kepercayaan 95%.

F. Skema Jalannya Penelitian



Gambar 9. Skema Jalannya Penelitian

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Pengujian Sifat Fisik Granul

Pengujian sifat fisik granul dilakukan pada granul yang sudah dikeringkan. Pembuatan granul berpengaruh terhadap mutu fisik tablet untuk memenuhi persyaratan, sehingga dapat menghasilkan tablet yang baik. Pengujian sifat fisik granul meliputi susut pengeringan, waktu alir dan sudut diam. Hasil pengujian sifat fisik granul dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil pengujian sifat fisik granul

Formula	Susut pengeringan (LOD%)	Waktu alir (detik) \pm SD	Sudut diam ($^{\circ}$) \pm SD
I	3	9,10 \pm 0,65	30,48 $^{\circ}$ \pm 0,17
II	3,5	7,57 \pm 0,33	25,80 $^{\circ}$ \pm 0,42
III	3,5	8,32 \pm 0,07	27,10 $^{\circ}$ \pm 0,47

Keterangan:

Formula I : Asam sitrat 0% dan Natrium bikarbonat 100%

Formula II : Asam sitrat 50% dan Natrium bikarbonat 50%

Formula III : Asam sitrat 25% dan Natrium bikarbonat 75%

1. Susut pengeringan granul

Susut pengeringan dilakukan untuk mengetahui banyaknya bagian zat yang menguap dan hilang. Susut pengeringan bertujuan untuk menjaga stabilitas obat. Penelitian ini menunjukkan bahwa susut pengeringan granul dari ketiga formula telah sesuai dengan persyaratan yaitu tidak menyimpang dari 2-5% (Banker & Anderson, 1986).

2. Waktu alir

Waktu alir digunakan untuk mengetahui kecepatan mengalirnya granul karena aliran granul yang baik merupakan hal penting untuk pengisian yang seragam ke dalam lubang mesin cetak tablet. Proses pembuatan granulasi dilakukan untuk menghasilkan ukuran partikel menjadi lebih besar, sehingga akan mudah dan baik mengalirnya. Kecepatan alir granul yang baik adalah kurang dari 10 gram/detik untuk 100 gram granul (Siregar & Wikarsa, 2010).

Hasil pengujian waktu alir granul dari ketiga formula memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 10 detik. Formula II mempunyai waktu alir lebih cepat dibandingkan dengan formula I dan III, karena formula II mengandung 50% komponen asam sitrat, dimana asam sitrat dapat mempercepat waktu alir. Faktor yang mempengaruhi waktu alir adalah ukuran granul, bentuk granul dan kelembapan relatif.

Hasil uji statistik anava terhadap waktu alir granul menunjukkan bahwa ketiga formula memberikan hasil signifikan kurang dari 0,05 yaitu 0,013 yang berarti ada perbedaan waktu alir granul yang bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

3. Sudut diam

Pengujian sudut diam dilakukan untuk mengetahui kemampuan alir serbuk dan hubungannya dengan kohesi antar partikel. Sudut diam yang baik adalah $25^\circ < \alpha < 40^\circ$ (Voight, 1994). Sudut diam lebih kecil atau sama dengan 30° menunjukkan bahwa granul dapat mengalir bebas, jika lebih besar atau sama

dengan 40° menunjukkan bahwa granul mengalir kurang baik (Lachman *et al.*, 1994).

Hasil pengujian sudut diam granul dari ketiga formula tersebut sudah memenuhi persyaratan, hal ini 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 antar partikel. Semakin kecil kedua gaya tersebut, semakin cepat dan granul mudah mengalir.

Hasil uji statistik anava terhadap sudut diam granul menunjukkan bahwa ketiga formula memberikan hasil signifikan kurang dari 0,05 yaitu 0,000 yang berarti ada perbedaan sudut diam granul yang bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

B. Hasil Pengujian Mutu Fisik Tablet

Tablet *floating* verapamil HCl yang telah dibuat pada tiap formula dilakukan pengujian mutu fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, *floating lag time* dan *floating time*. Hasil pengujian mutu fisik tablet dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil pengujian mutu fisik tablet

	Formula		
	I	II	III
Keseragaman bobot (mg) ± SD	300,95 ± 1,15	300,8 ± 0,95	301 ± 0,86
CV (%)	0,38	0,32	0,29
Kekerasan (kg) ± SD	11,67 ± 0,52	11 ± 0,09	10,58 ± 0,46
Kerapuhan (%) ± SD	0,04 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,10 ± 0,02
<i>Floating lag time</i> (detik) ± SD	39,98 ± 4,17	26,76 ± 2,71	8,14 ± 1,01
<i>Floating time</i> (jam)	>24 jam	>24 jam	>24 jam

Keterangan:

Formula I : Asam sitrat 0% dan Natrium bikarbonat 100%

Formula II : Asam sitrat 50% dan Natrium bikarbonat 50%

Formula III : Asam sitrat 25% dan Natrium bikarbonat 75%

1) Uji keseragaman bobot

Keseragaman bobot dipengaruhi oleh sifat alir granul, apabila granul memiliki sifat alir yang baik maka akan diperoleh tablet yang memiliki keseragaman bobot yang baik. Keseragaman bobot merupakan parameter untuk menjamin distribusi obat secara merata dan tidak bervariasi terlalu besar. Keseragaman bobot berkaitan dengan keseragaman dosis. Keseragaman bobot ditentukan berdasarkan pada besar dan kecilnya penyimpangan bobot tablet yang dihasilkan dibandingkan terhadap bobot rata-rata tablet (Depkes, 1979).

Hasil pengujian keseragaman bobot tiap formula tablet *floating* verapamil HCl memenuhi CV yang dihasilkan kurang dari 5% persyaratan yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia edisi III yaitu dari 20 tablet yang di uji bobotnya tidak ada 2 tablet yang beratnya menyimpang 7,5% dari bobot rata-rata dan tidak ada satu tablet yang beratnya menyimpang 15% dari bobot rata-rata.

Hasil uji statistik anava terhadap keseragaman bobot tablet menunjukkan bahwa ketiga formula memberikan hasil signifikan lebih dari 0,05 yaitu 0,803 yang berarti tidak ada perbedaan keseragaman bobot tablet yang bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

2) Uji kekerasan tablet

Kekerasan tablet merupakan salah satu parameter dalam pengujian ketahanan fisik tablet yang dihasilkan. Faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah jumlah dan jenis bahan pengikat yang ditambahkan pada saat

granulasi dan besarnya tekanan pada saat pencetakan tablet. Formula I memiliki kekerasan lebih besar dibandingkan formula II dan formula III, karena Formula I hanya mengandung natrium bikarbonat. Jadi, semakin besar konsentrasi natrium bikarbonat maka kekerasan tablet akan semakin meningkat.

Hasil uji statistik anava terhadap kekerasan tablet menunjukkan bahwa ketiga formula memberikan hasil signifikan kurang dari 0,05 yaitu 0,000 yang berarti ada perbedaan kekerasan tablet yang bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

3) Uji kerapuhan tablet

Kerapuhan tablet merupakan parameter untuk menyatakan kekuatan tablet, khususnya ketahanan tablet terhadap guncangan, gesekan dan pengepakan distribusi. Alat yang digunakan adalah *friabilator tester*, besaran yang digunakan adalah persen bobot. Kerapuhan tablet berhubungan dengan kekerasan tablet. Semakin keras tablet, kerapuhan tablet yang dihasilkan semakin kecil. Perbedaan persentase kerapuhan tablet dipengaruhi oleh kekerasan tablet. Kerapuhan di atas 1% menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (Lachman *et al.*, 1994). Kerapuhan yang tinggi akan mempengaruhi kadar zat aktif yang hilang sebelum dikonsumsi, mengakibatkan efek terapi obat tidak tercapai. Hasil pengujian kerapuhan tablet, formula I memiliki kerapuhan lebih kecil dibandingkan formula II dan formula III.

Hasil uji statistik anava terhadap kerapuhan tablet menunjukkan bahwa ketiga formula memberikan hasil signifikan kurang dari 0,05 yaitu 0,042 yang

berarti ada perbedaan kerapuhan tablet yang bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

4) Uji *floating lag time* dan *floating time*

Floating lag time adalah waktu tunggu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung pada medium. Tablet yang baik adalah tablet yang memiliki *floating lag time* yang lebih kecil. *Floating time* adalah lamanya obat dapat mengapung pada medium. Formula I memiliki *floating lag time* lebih lama dibandingkan formula II dan formula III karena formula I hanya mengandung natrium bikarbonat, dimana formula I hanya menggunakan asam yang diperoleh dari cairan lambung sehingga CO₂ yang dihasilkan kecil. Selain itu, *floating lag time* juga berhubungan dengan kekerasan. Tablet semakin keras dapat menyebabkan pori semakin kecil sehingga air yang masuk akan sedikit. Formula I mempunyai kekerasan 11,67 kg, air yang akan masuk ke dalam tablet akan sedikit sehingga *floating lag time* yang dihasilkan lebih lama.

Tablet *floating* verapamil HCl memiliki *floating time* lebih dari 24 jam. Komponen *effervescent* berpengaruh pada lama atau tidaknya tablet mengapung dalam medium. Gas CO₂ yang dihasilkan oleh komponen *effervescent* akan terperangkap dalam matriks yang mengembang dan menyebabkan tablet mengapung.

Hasil uji statistik anava terhadap *floating lag time* menunjukkan bahwa ketiga formula memberikan hasil signifikan kurang dari 0,05 yaitu 0,000 yang berarti ada perbedaan *floating lag time* yang bermakna pada taraf kepercayaan 95%.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pengaruh variasi konsentrasi komponen *effervescent* terhadap mutu fisik tablet *floating* verapamil HCl, dimana asam sitrat dapat menurunkan kekerasan, meningkatkan kerapuhan serta mempercepat *floating lag time*. Natrium bikarbonat dapat meningkatkan kekerasan, menurunkan kerapuhan serta mempercepat *floating lag time*.
2. Konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat yang dapat menghasilkan mutu fisik tablet *floating* verapamil HCl yang paling baik adalah formula III dengan konsentrasi asam sitrat 25% dan natrium bikarbonat 75%.

B. Saran

Perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut dengan menggunakan variasi konsentrasi komponen *effervescent* yang berbeda dengan zat aktif verapamil HCl dengan metode pembuatan tablet yang berbeda pula.

DAFTAR PUSTAKA

- Banker GS, Anderson NR. 1994. *Teori dan Praktik Farmasi Industri*. Edisi III. Jakarta: Indonesia University Press. hlm 699.
- Chawla G, Gupta P, Koradia V and Bansal AK. 2003. Gastroretention: a means to adress regional variability in intestinal drug absorption. *Pharmaceutical Technology* 50-60.
- [Depkes RI]. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. hlm 7, 50, 338, 354, 510.
- [Depkes RI]. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. hlm 824-825.
- Gaur A, Shah HP. 2011. Formulation, development and evaluation of floating tablet of metformin hydrochloride using optimization of gas generating agent. *Internasional Journal of Current Pharmaceutical Review and Research* 1(3).
- [Kemenkes RI]. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. hlm 906, 1314.
- Kusnandar *et al.* 2008. *ISO Farmakoterapi*. Jakarta: Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia. hlm 90, 125.
- Khan AD, Bajpai M. 2010. Floating drug delivery system: an overview. *Int. J. Pharm Tech. Res* 2(4):2497-2505.
- Lachman L, Lieberman, H.A, Kanig. J.L. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi III. Jakarta: Universitas Indonesia. Terjemahan dari: Siti Suyatni.
- Lakshmi *et al.* 2012. Development and invitro evaluation of gastroretentive verapamil HCl floating tablets. *Int J Pharm Sci* 4:360-363.
- Nayak AK, Hasnain MS, Beg S, Alam MI. 2010. Mucoadhesive beads of gliclazide: Design, development and evaluation. *Science Asia* 36:319-325.
- Nokhodchi A, Shaista R, Pryia P, Kofi AA. 2012. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *BioImpacts* 2:175-187.
- Nurniswati, Fudholi A, Rohman A. 2014. Optimasi formula tablet floating nifedipin menggunakan matriks HPMC K100M dan xanthan gum dengan metode effervescent. *Media Farmasi* 11:18-28.

- Patil VA, Hajare AA. 2012. Formulation and characterization of metformin hydrochloride floating tablets. *Asian J. Pharm. Res* 2(3):111-117.
- Pratima AN, Tiwari S, Kamble S. 2012. Mucoadhesive: as oral controlled gastroretentive drug delivery system. *IJRPS* 2(3):32-59.
- Rowe RC, Shesky PJ, Quinn ME. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 5th Ed. London. Pharmaceutical Press. hlm. 129-135, 181-183, 185-187, 338-340, 385-387, 430-432, 581-585, 611-615, 666-667.
- Rowe RC, Shesky PJ, Quinn ME. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6th Ed. London. Pharmaceutical Press. hlm. 326, 364.
- Shah SH, Patel JK, Patel NV. 2009. Stomach specific floating drug delivery system: a review. *Int. J. PharmTech Res* 1(3):623-633.
- Sulaiman TNS, Syukri Y, Utami R. 2007. Profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat dengan sistem floating menggunakan matriks methocel K15M. *Majalah Farmasi Indonesia* 18(1):48-55.
- Sulaiman TNS, Harningsing N, Ikasari DE. 2014. Optimasi natrium bikarbonat dan asam sitrat sebagai komponen effervescent pada tablet floating nifedipin. *Majalah Farmaseutik* 10:186-191.
- Siregar CJP, Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. hlm 193, 194, 223, 224, 235, 275, 277, 278.
- Syamsuni. 2006. *Ilmu Resep*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC. hlm 171, 179, 180.
- Voight R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Terjemahan dari: Noerono S.

L

A

M

P

I

R

A

N

Lampiran 1.

Laporan analisa bahan baku verapamil HCl

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



LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU

Nama Bahan Baku : VERAPAMIL 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)

Krit. : (*) Coret yang tidak perlu

Halaman 1 dari 1

Jl. Pajajaran No. 29 -51
Bandung 40171
Indonesia
Telp. (022) 4204043, 4204044
Fax. (022) 4237079

Lampiran 2.

Sertifikat analisis verapamil HCl

RECORDATI
 INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.p.A.
 VIA M. CIVIGLI 1 - 21145 M. LINDO (VA) - I
 TEL. 0362/890001
 MANUFACTURING SITE: CAMPOVERDE
 VIA MEDIANA CISTERNA, 4
 04011 CAMPOVERDE DI APRILIA (VT) ITALY
 TEL. 0761/99900010 - FAX 0761/9990002018

Certificate of Analysis

Date
19.06.2015
 Purchase Order No. / Date
2221401301 / 30.10.2014
 Delivery Note No.
5524001187 000010
 Export No. / Date
5404007388 000010 / 31.10.2014
 Customer's Code No.
738104

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	0.38
HPLC retention time identification	Complies	Complies with the reference	
Chlorides identification	Positive	Positive	
HPLC assay (on dried basis)	100.0 %	98.0	102.0 %
Eur.Ph.Assay (on dried basis)	100.6 %	99.0	101.0 %
Optical rotation	0.000 °	-0.100	0.100 °

RECORDATI

INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA s.p.a.
 VIA M. CIVITALE, 1 - 20148 MILANO, ITALIA
 TEL. (02) 24871
 MANUFACTURING SITE: CAMPOVERDE
 VIA MEDIANA DISTERZA, 4
 34011 CAMPOVERDE D'ADRIJA (UT), 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.
 VIA M. CESTELLI, 1 - 00146 ROMA, ITALIA
 TEL. 06/5920011
 MANUFACTURING SITE: CAMPOVERDE
 VIA MEDIANA CESTELLI, 4
 00011 CAMPOVERDE DI APRILIA (LT), ITALY
 TEL. 0773 99299010 - FAX. 0773 99292018

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

RECORDATI

INDUSTRIA CHIMICA FARMACI S.p.A.
 VIA M. CRIVELLI 1 - 20148 MILANO, ITALIA
 TEL. 02 574981
 MANUFACTURING SITE: CAMPOVERDE
 VIA MEDIANA CISTERNA, 8
 04011 CAMPOVERDE D'APRILIA, LT, ITALY
 TEL. 0763 28220013 - FAX 0763 092200218

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

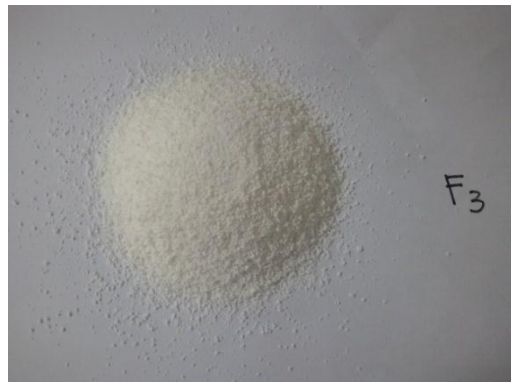
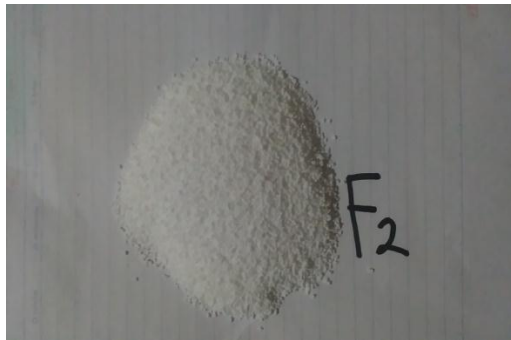
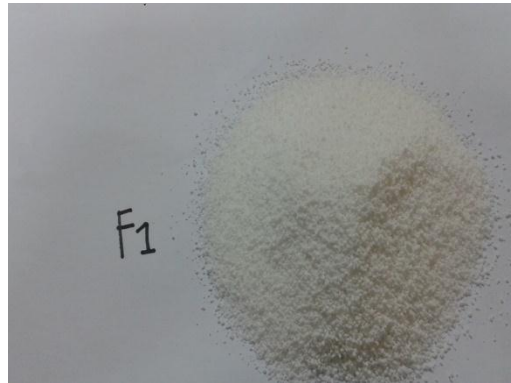
Analysis N.: 30000271865 Date 19.06.2015

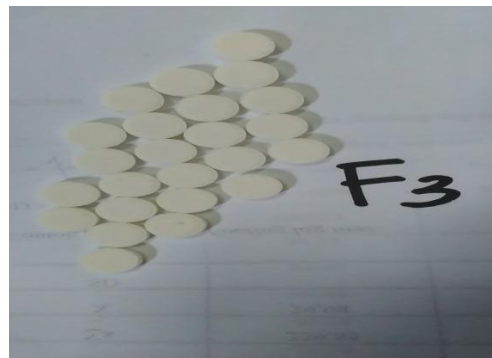
Analytical Procedure: 148VHK-24

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

Lampiran 3.**Foto granul verapamil HCl**

Lampiran 4.**Foto tablet verapamil HCl**

Lampiran 5.

Foto perbedaan konsentrasi komponen *effervescent* FI (0%:100%); FII (50%:50%); FIII (25%:75%) pada tablet verapamil HCl



Lampiran 6.**Foto timbangan digital****Lampiran 7.****Foto oven**

Lampiran 8.**Foto moisture balance****Lampiran 9.****Foto corong dan statif**

Lampiran 10.**Alat pencetak tablet****Lampiran 11.****Foto *hardners tester***

Lampiran 12.

Foto friabilator tester



Lampiran 13.

Data susut pengeringan granul

Konsentrasi komponen <i>effervescent</i>	Berat mula-mula (gram)	Berat konstan (gram)	% LOD
0%:100%	2,00	1,94	3
50%:50%	2,00	1,93	3,5
25%:75%	2,00	1,93	3,5

Contoh perhitungan LOD:

$$\% \text{ LOD} = \frac{2,00 - 1,94}{2,00} \times 100\% = 3\%$$

Lampiran 14.

Data waktu alir granul

No	Formula I 0%:100% (detik)	Formula II 50%:50% (detik)	Formula III 25%:75% (detik)
1.	9,55	7,65	8,25
2.	8,35	7,20	8,30
3.	9,40	7,85	8,40
$\sum x$	27,30	22,70	24,95
\bar{X}	9,10	7,57	8,32
SD_{\pm}	0,65	0,33	0,07

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Waktualir	9	8.3278	.75957	7.20	9.55

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Waktualir
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	8.3278
	Std. Deviation	.75957
Most Extreme Differences	Absolute	.240
	Positive	.240
	Negative	-.143
Kolmogorov-Smirnov Z		.720
Asymp. Sig. (2-tailed)		.678

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

Waktualir

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Formula I	3	9.1000	.65383	.37749	7.4758	10.7242	8.35	9.55
Formula II	3	7.5667	.33292	.19221	6.7397	8.3937	7.20	7.85
Formula III	3	8.3167	.07638	.04410	8.1269	8.5064	8.25	8.40
Total	9	8.3278	.75957	.25319	7.7439	8.9116	7.20	9.55

Test of Homogeneity of Variances

Waktualir

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5.978	2	6	.037

ANOVA

Waktualir

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3.527	2	1.764	9.723	.013
Within Groups	1.088	6	.181		
Total	4.616	8			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Waktualir

Student-Newman-Keuls^a

Formula tablet	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula II	3	7.5667	
Formula III	3	8.3167	8.3167
Formula I	3		9.1000
Sig.		.074	.065

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

Lampiran 15.

Data sudut diam granul

No	Formula I 0%:100%	Formula II 50%:50%	Formula III 25%:75%
1.	30,28°	26,28°	26,56°
2.	30,58°	25,45°	27,38°
3.	30,58°	25,68°	27,38°
$\sum x$	91,44°	77,41°	81,32°
\bar{X}	30,48°	25,80°	27,10°
SD \pm	0,17	0,42	0,47

Contoh perhitungan sudut diam granul:

$$\tan \alpha = \frac{h}{\frac{1}{2} x d}$$

$$= \frac{2,6}{\frac{1}{2} x 8,9}$$

$$\alpha = 0,584$$

$$\tan = 30,28^\circ$$

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Sudutdiam	9	27.7967	2.11615	25.45	30.58

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Sudutdiam
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	27.7967
	Std. Deviation	2.11615
Most Extreme Differences	Absolute	.245
	Positive	.245
	Negative	-.213
Kolmogorov-Smirnov Z		.734
Asymp. Sig. (2-tailed)		.654

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

Sudutdiam

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Formula I	3	30.4800	.17321	.10000	30.0497	30.9103	30.28	30.58
Formula II	3	25.8033	.42852	.24741	24.7388	26.8678	25.45	26.28
Formula III	3	27.1067	.47343	.27333	25.9306	28.2827	26.56	27.38
Total	9	27.7967	2.11615	.70538	26.1700	29.4233	25.45	30.58

Test of Homogeneity of Variances

Sudutdiam

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.226	2	6	.189

ANOVA

Sudutdiam

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	34.949	2	17.475	119.753	.000
Within Groups	.876	6	.146		
Total	35.825	8			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Sudutdiam

Student-Newman-Keuls^a

Formula tablet	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Formula II	3	25.8033		
Formula III	3		27.1067	
Formula I	3			30.4800
Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

Lampiran 16.

Data keseragaman bobot tablet

Data keseragaman bobot tablet			
No	Formula I (mg)	Formula II (mg)	Formula III (mg)
1.	303	300	300
2.	300	300	301
3.	301	301	302
4.	303	300	302
5.	300	302	300
6.	300	300	301
7.	300	302	301
8.	300	300	302
9.	301	302	302
10.	300	300	302
11.	303	302	300
12.	300	300	302
13.	301	301	302
14.	301	300	300
15.	301	302	301
16.	300	300	301
17.	300	300	300
18.	301	302	300
19.	301	302	301
20.	303	300	300
$\sum x$	6019	6016	6020
\bar{X}	300,95	300,8	301
SD \pm	1,15	0,95	0,86
CV	0,38	0,32	0,29

Perhitungan keseragaman bobot tablet:

A. Formula I

1. Bobot 20 tablet = 6.019 mg

2. Bobot rata-rata tiap tablet = $\frac{6.019 \text{ mg}}{20} = 300,95 \text{ mg}$

3. Penyimpangan bobot rata-rata:

- Kolom A (7,5%) = $\frac{7,5}{100} \times 300,95 \text{ mg} = 22,57 \text{ mg}$

➤ Batas atas = 300,95 mg + 22,57 mg = 323,52 mg

$$\text{➤ Batas bawah} = 300,95 \text{ mg} - 22,57 \text{ mg} = 278,38 \text{ mg}$$

$$- \text{ Kolom B (15\%)} = \frac{15}{100} \times 300,95 \text{ mg} = 45,14 \text{ mg}$$

$$\text{➤ Batas atas} = 300,95 \text{ mg} + 45,14 \text{ mg} = 346,09 \text{ mg}$$

$$\text{➤ Batas bawah} = 300,95 \text{ mg} - 45,14 \text{ mg} = 255,81 \text{ mg}$$

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

$$= \frac{1,15}{300,95 \text{ mg}} \times 100\% = 0,38\%$$

B. Formula II

$$1. \text{ Bobot 20 tablet} = 6.016 \text{ mg}$$

$$2. \text{ Bobot rata-rata tiap tablet} = \frac{6.016 \text{ mg}}{20} = 300,8 \text{ mg}$$

3. Penyimpangan bobot rata-rata:

$$- \text{ Kolom A (7,5\%)} = \frac{7,5}{100} \times 300,8 \text{ mg} = 22,56 \text{ mg}$$

$$\text{➤ Batas atas} = 300,8 \text{ mg} + 22,56 \text{ mg} = 323,36 \text{ mg}$$

$$\text{➤ Batas bawah} = 300,8 \text{ mg} - 22,56 \text{ mg} = 278,24 \text{ mg}$$

$$- \text{ Kolom B (15\%)} = \frac{15}{100} \times 300,8 \text{ mg} = 45,12 \text{ mg}$$

$$\text{➤ Batas atas} = 300,8 \text{ mg} + 45,12 \text{ mg} = 345,92 \text{ mg}$$

$$\text{➤ Batas bawah} = 300,8 \text{ mg} - 45,12 \text{ mg} = 255,68 \text{ mg}$$

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

$$= \frac{0,95}{300,8 \text{ mg}} \times 100\% = 0,32\%$$

C. Formula III

$$1. \text{ Bobot 20 tablet} = 6.020 \text{ mg}$$

$$2. \text{ Bobot rata-rata tiap tablet} = \frac{6.020 \text{ mg}}{20} = 301 \text{ mg}$$

3. Penyimpangan bobot rata-rata:

- Kolom A (7,5%) = $\frac{7,5}{100} \times 301 \text{ mg} = 22,57 \text{ mg}$
 - Batas atas = $301 \text{ mg} + 22,57 \text{ mg} = 323,57 \text{ mg}$
 - Batas bawah = $301 \text{ mg} - 22,57 \text{ mg} = 278,43 \text{ mg}$
- Kolom B (15%) = $\frac{15}{100} \times 301 \text{ mg} = 45,15 \text{ mg}$
 - Batas atas = $301 \text{ mg} + 45,15 \text{ mg} = 346,15 \text{ mg}$
 - Batas bawah = $301 \text{ mg} - 45,15 \text{ mg} = 255,85 \text{ mg}$

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

$$= \frac{0,86}{301 \text{ mg}} \times 100\% = 0,29\%$$

NPar Tests**Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Keseragamanbobot	60	300.92	.979	300	303

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Keseragamanbo bot
N		60
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	300.92
	Std. Deviation	.979
Most Extreme Differences	Absolute	.275
	Positive	.275
	Negative	-.175
Kolmogorov-Smirnov Z		2.133
Asymp. Sig. (2-tailed)		.000

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

Keseragamanbobot

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					Formula I	20		
Formula II	20	300.80	.951	.213	300.35	301.25	300	302
Formula III	20	301.00	.858	.192	300.60	301.40	300	302
Total	60	300.92	.979	.126	300.66	301.17	300	303

Test of Homogeneity of Variances

Keseragamanbobot

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.667	2	57	.517

ANOVA

Keseragamanbobot

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.433	2	.217	.220	.803
Within Groups	56.150	57	.985		
Total	56.583	59			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Keseragaman bobot

Student-Newman-Keuls^a

Formula tablet	N	Subset for alpha = 0.05
		1
Formula II	20	300.80
Formula I	20	300.95
Formula III	20	301.00
Sig.		.800

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 20.000.

Lampiran 17.

Data kekerasan tablet

No	Formula I (kg)	Formula II (kg)	Formula III (kg)
1.	11,3	11	11
2.	11,4	11	11,2
3.	11,2	11	10,1
4.	11,8	11	11,2
5.	11	11	10,5
6.	12	11	10,2
7.	11,5	11	10,6
8.	12,5	11,2	10,3
9.	12,5	11	9,9
10.	11,5	10,8	10,8
$\sum x$	116,7	110	105,8
\bar{X}	11,67	11	10,58
SD_{\pm}	0,52	0,09	0,46

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kekerasan tablet	30	11.083	.6012	9.9	12.5

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kekerasan tablet
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	11.083
	Std. Deviation	.6012
Most Extreme Differences	Absolute	.178
	Positive	.156
	Negative	-.178
Kolmogorov-Smirnov Z		.976
Asymp. Sig. (2-tailed)		.296

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

Kekerasan tablet

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Formula I	10	11.670	.5208	.1647	11.297	12.043	11.0	12.5
Formula II	10	11.000	.0943	.0298	10.933	11.067	10.8	11.2
Formula III	10	10.580	.4614	.1459	10.250	10.910	9.9	11.2
Total	30	11.083	.6012	.1098	10.859	11.308	9.9	12.5

Test of Homogeneity of Variances

Kekerasan tablet

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
10.112	2	27	.001

ANOVA

Kekerasan tablet

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6.045	2	3.022	18.391	.000
Within Groups	4.437	27	.164		
Total	10.482	29			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Kekerasan tablet

Student-Newman-Keuls^a

Formula tablet	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Formula III	10	10.580		
Formula II	10		11.000	
Formula I	10			11.670
Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 10.000.

Lampiran 18.**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 \pm
FI 0:100	6024	6021	0,04	6030	6027	0,04	6034	6030	0,06	0,14	0,04	0,01
FII 50:50	6015	6011	0,06	6038	6035	0,04	6028	6023	0,08	0,18	0,06	0,02
FIII 25:75	6047	6042	0,08	6040	6034	0,09	6053	6045	0,13	0,3	0,10	0,02

Contoh perhitungan % kerapuhan tablet

Berat 20 tablet yang telah dibebaskan = 6.024 mg

Berat 20 tablet setelah perlakuan = 6.021 mg

$$\begin{aligned} \text{\% kerapuhan} &= \frac{\text{Berat awal} - \text{berat setelah perlakuan}}{\text{Berat awal}} \times 100\% \\ &= \frac{6.024 \text{ mg} - 6.021 \text{ mg}}{6.024 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 0,04\% \end{aligned}$$

NPar Tests**Descriptive Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Kerapuhan tablet	9	.0689	.02977	.04	.13

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kerapuhan tablet
N		9
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	.0689
	Std. Deviation	.02977
Most Extreme Differences	Absolute	.173
	Positive	.173
	Negative	-.166
Kolmogorov-Smirnov Z		.519
Asymp. Sig. (2-tailed)		.951

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

Kerapuhan tablet

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Formula I	3	.0467	.01155	.00667	.0180	.0754	.04	.06
Formula II	3	.0600	.02000	.01155	.0103	.1097	.04	.08
Formula III	3	.1000	.02646	.01528	.0343	.1657	.08	.13
Total	9	.0689	.02977	.00992	.0460	.0918	.04	.13

Test of Homogeneity of Variances

Kerapuhan tablet

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.134	2	6	.382

ANOVA

Kerapuhan tablet

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.005	2	.002	5.622	.042
Within Groups	.002	6	.000		
Total	.007	8			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Kerapuhan tablet

Student-Newman-Keuls^a

Formula tablet	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Formula I	3	.0467	
Formula II	3	.0600	.0600
Formula III	3		.1000
Sig.		.451	.052

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

Lampiran 19.

Data floating lag time

Data floating lag time (detik)			
No	Formula I 0%:100% (detik)	Formula II 50%:50% (detik)	Formula III 25%:75% (detik)
1.	34,15	30,64	06,88
2.	36,40	23,80	08,68
3.	40,68	26,00	07,83
4.	40,18	29,38	07,15
5.	45,58	26,05	08,82
6.	42,86	24,52	09,45
$\sum x$	239,85	160,53	48,81
\bar{X}	39,98	26,76	8,14
SD_{\pm}	4,17	2,71	1,01

Floating time: Ketiga formula floating time >24 jam

NPar Tests

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Floating lag time	18	24.9472	13.71756	6.88	45.58

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Floating lag time
N		18
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	24.9472
	Std. Deviation	13.71756
Most Extreme Differences	Absolute	.204
	Positive	.204
	Negative	-.133
Kolmogorov-Smirnov Z		.866
Asymp. Sig. (2-tailed)		.442

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

Floating lag time

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Formula I	6	39.9750	4.17108	1.70284	35.5977	44.3523	34.15	45.58
Formula II	6	26.7317	2.71201	1.10717	23.8856	29.5777	23.80	30.64
Formula III	6	8.1350	1.01329	.41367	7.0716	9.1984	6.88	9.45
Total	18	24.9472	13.71756	3.23326	18.1256	31.7688	6.88	45.58

Test of Homogeneity of Variances

Floating lag time

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.205	2	15	.069

ANOVA

Floating lag time

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3070.015	2	1535.007	178.630	.000
Within Groups	128.898	15	8.593		
Total	3198.913	17			

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Floating lag time

Student-Newman-Keuls^a

Formula tablet	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Formula III	6	8.1350		
Formula II	6		26.7317	
Formula I	6			39.9750
Sig.		1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.000.