

BAB III

BAHAN DAN CARA KERJA

A. BAHAN

Bahan-bahan yang digunakan adalah verapamil HCl (Recordati, Italia), prigelatinisasi pati singkong suksinat (Laboratorium Farmasetika, Departemen Farmasi FMIPA UI), hidroksi propil metil selulosa (ShinEtsu, Jepang), natrium alginat (Kimica corporation, Jepang), Mg stearat, polivinil pirolidon (BASF, Jerman), talk, natrium bikarbonat (Balian, China), etanol (Merck, Jerman), asam klorida (Merck, Jerman).

B. ALAT

Neraca analitik EB-330H (Shimadzu, Jepang), spektrofotometer UV-Vis V-630 (Jasco, Jepang), alat uji disolusi (Erweka, Jerman), pengayak dengan mesh 14 dan 16 (Restch, Jerman), flowmeter GDT (Erweka, Jerman), friability tester (Erweka TAR, Jerman), bulk-density tester (Pharmeq 245-2E, Indonesia), hardness tester TBH 28 (Erweka, Jerman), mesin pencetak tablet (Korsch, Jerman), moisture analyzer AMB 50 (Adam, Amerika), pengaduk ultrasonik (Branson 3200, Amerika), oven (Inventum, Belanda), dan jangka sorong.

C. CARA KERJA

1. Pembuatan Tablet Mengapung Verapamil HCl

Setelah melakukan uji formula pendahuluan maka dipilihlah lima formula yang terbaik dengan komposisi sebagai berikut:

Tabel 1. Formula tablet mengapung verapamil HCl

Komponen	Formula (% w/w)				
	I	II	III	IV	V
Verapamil	26	26	26	26	26
HCl					
PPSS	26,5	31,8	37,1	42,4	26,5
Na Alginat	26,5	21,2	15,9	10,6	-
HPMC	-	-	-	-	26,5
Talk	2	2	2	2	2
Mg stearat	1	1	1	1	1
PVP	3	3	3	3	3
NaHCO ₃	15	15	15	15	15

Sediaan tablet mengapung verapamil HCl dibuat dengan metode granulasi basah. Pembuatan granul dilakukan dengan cara mencampurkan verapamil HCl dengan PPSS dan natrium alginat/HPMC dengan konsentrasi seperti pada Tabel 1 hingga homogen. Selanjutnya ditambahkan larutan PVP 3% sampai terbentuk massa granul, kemudian diayak dengan ayakan 14

mesh dan dikeringkan pada suhu 40°C di dalam oven selama 12 jam hingga diperoleh granul yang kering. Granul kering kemudian diayak dengan menggunakan ayakan 16 mesh, kemudian pada massa tersebut ditambahkan natrium bikarbonat, Mg stearat dan talk. Massa dicampur hingga homogen, kemudian massa granul tablet dievaluasi laju alir, kelembaban, dan indeks kompresibilitasnya. Granul dicetak menjadi tablet dengan bobot masing-masing sekitar 700 mg.

2. Kurva Kalibrasi Verapamil HCl

a. Pembuatan Kurva Serapan Verapamil HCl

Larutan Verapamil HCl dengan konsentrasi 20 ppm dalam aquades dan HCl 0,1 N diukur serapannya pada panjang gelombang 200 – 400 nm. Kemudian lihat kurva serapannya.

b. Pembuatan Kurva Kalibrasi Verapamil HCl dalam medium air

Dibuat larutan verapamil HCl dalam pelarut air dengan konsentrasi 20,12; 28,168; 36,216; 40,24; 50,3; 70,42 ppm. Setiap konsentrasi larutan diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimumnya (278 nm). Kemudian dari data yang telah diperoleh maka dibuat persamaan regresi liniernya ($y = bx + a$).

c. Pembuatan Kurva Kalibrasi Verapamil HCl dalam medium HCl 0,1 N

Dibuat larutan verapamil HCl dalam pelarut HCl 0,1 N dengan konsentrasi 16,0; 20,0; 32,0; 40,0; 50,0; 70,0 ppm. Setiap konsentrasi larutan diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimumnya (278 nm). Kemudian dari data yang telah diperoleh maka dibuat persamaan regresi liniernya ($y = bx + a$).

3. Evaluasi Massa Tablet (granul)

a. Indeks kompresibilitas (12)

Uji indeks kompresibilitas dilakukan untuk mengetahui sifat alir dari granul yang dihasilkan. Indeks kompresibilitas diukur dengan menggunakan alat *bulk-density tester*. Granul atau massa tablet ditimbang sebanyak 50 gram (m), kemudian dimasukkan ke dalam gelas ukur lalu diukur volumenya (V_1). BJ bulk = m/V_1

Gelas ukur yang berisi granul kemudian diletakkan pada alat tapping, kemudian diketukkan sebanyak 300 kali. Percobaan diulangi dengan ketukan sebanyak 300 kali yang kedua untuk memastikan bahwa volume granul tidak mengalami penurunan (V_2), kemudian volume diukur. BJ tapped = m/V_2 .

Kemudian indeks kompresibilitasnya dihitung dengan menggunakan persamaan sebagai berikut :

$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{(\text{BJ tapped} - \text{BJ bulk})}{\text{BJ tapped}} \times 100 \%$
--

Tabel 2. Skala kemampuan mengalir (28)

Indeks kompresibilitas (%)	Sifat alir
< 10	Istimewa
11 – 15	Baik
16 – 20	Sedang
21 – 25	Agak baik
26 – 31	Buruk
32 – 37	Sangat buruk
> 38	Sangat, sangat buruk

b. Laju alir dan sudut reposa (12)

Laju alir dan sudut reposa ini diukur dengan menggunakan alat *flowmeter* setelah massa granul tersebut dialirkan dan sudutnya diukur dengan menggunakan alat pengukur jangka sorong.

Sejumlah bahan ditimbang dan dimasukkan ke dalam corong lalu diratakan. Alat dinyalakan dan waktu yang diperlukan seluruh granul untuk mengalir dicatat. Laju alir dihitung dengan satuan gram/detik. Sudut reposa ditentukan dengan mengukur sudut kecuraman bukit yang dihitung sebagai berikut :

$$\tan \alpha = \frac{H}{R}$$

Keterangan :

α = sudut reposit

H = tinggi bukit (cm)

R = jari-jari alas bukit (cm)

Laju aliran yang baik yaitu apabila memiliki sudut 20 – 40°. Apabila memiliki sudut reposit lebih besar 50° maka laju alirnya jelek.

Tabel 3. Hubungan sifat alir terhadap sudut reposit (28)

Sudut reposit (°)	Kategori sifat alir
25 – 30	Istimewa
31 – 35	Baik
36 – 40	Sedang
41 – 45	Agak baik
46 – 55	Buruk
56 – 65	Sangat buruk
> 66	Sangat, sangat buruk

4. Evaluasi Sediaan Tablet

a. Penampilan fisik (12, 25)

Penampilan fisik merupakan parameter kualitas tablet yang penting untuk diperhatikan untuk menjamin penerimaan bagi konsumen, mengontrol keseragaman antara bahan, antara tablet yang satu dengan lainnya, serta memantau ada atau tidaknya kesalahan pada waktu pembuatan.

Pengamatan dilakukan secara fisik meliputi bentuk, warna, tekstur, bentuk permukaan, ada atau tidaknya bau, rasa dan kerusakan pada tablet.

b. Uji Kandungan Obat (5)

Tujuan uji ini adalah untuk menentukan kandungan obat dalam sediaan tablet yang telah dibuat, menjamin sediaan tersebut mengandung obat dalam jumlah yang sesuai dengan dosis yang ditentukan dan akan memberikan efek terapeutik sesuai dengan yang diinginkan. Penetapan kadar tablet dilakukan dengan cara sejumlah 20 tablet dihancurkan hingga menjadi serbuk. Kemudian ditimbang sejumlah serbuk yang setara dengan 180 mg verapamil HCl dan dimasukkan kedalam labu ukur 100,0 ml, lalu larutkan dalam air. Aduk dengan pengaduk ultrasonik selama 60 menit, cukupkan volumenya dengan air dan disaring. Filtrat diencerkan bertingkat hingga diperoleh kadar verapamil HCl sebesar 72 ppm. Tentukan kadarnya dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum 278 nm. Pengukuran diulang sebanyak tiga kali.

Kadar verapamil HCl dalam tablet tersebut harus memenuhi persyaratan yaitu (tidak kurang dari 90,0% dan tidak boleh lebih dari 110,0%).

c. Keseragaman ukuran (9, 25)

Pengujian keseragaman ukuran dilakukan dengan menggunakan alat jangka sorong untuk menjamin keseragaman fisik dari sediaan yang telah dibuat. Pengukuran tablet meliputi ukuran tebal dan diameter dari 20 tablet

yang diambil dari tiap *batch*. Menurut Farmakope Indonesia edisi III, diameter tablet tidak boleh lebih dari 3 kali dan tidak boleh kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal dari tablet tersebut.

d. Keseragaman bobot (9, 25)

Tablet ditimbang satu per satu dengan menggunakan timbangan digital. Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut: timbang 20 tablet, hitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu per satu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang telah ditetapkan pada kolom A, dan tidak 1 tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan pada kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet. Tidak 1 tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak 1 tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom B.

Cara perhitungan penyimpangan bobot tablet terhadap bobot rata-rata:

$$\text{Penyimpangan (\%)} = \frac{\text{bobot tablet}}{\text{bobot tablet rata-rata}} \times 100 \%$$

Tabel 4. Tabel syarat keseragaman bobot tablet

Bobot rata-rata	Penyimpangan rata-rata	
	A	B
25 mg/ kurang	15%	30%
26 mg s.d 150 mg	10%	20%
151 mg s.d 300 mg	7,5%	15%
> 300 mg	5%	10%

e. Kekerasan tablet (12, 25)

Kekerasan tablet diukur dengan menggunakan alat *hardness tester*. Diambil 20 tablet dari masing-masing *batch*. Kemudian sampel dari tablet diletakkan diantara plat penguji mesin kekerasan. Satuan kekerasan yang dilakukan adalah kP. Kekerasan tablet akan mempengaruhi profil disolusi dan waktu hancur dari tablet yang telah dibuat.

f. Keregasan tablet (12, 25)

Ditentukan dengan menggunakan alat *friability tester*. Sampel terdiri dari 20 tablet dibersihkan, ditimbang beratnya dan dimasukkan ke dalam alat uji keregasan tablet. Alat dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Sampel kemudian dikeluarkan, dibersihkan dari debu dan ditimbang kembali. Uji ini dilakukan untuk menjamin tablet yang dihasilkan tetap dalam keadaan baik selama proses distribusi dan penyimpanan. Kemudian keregasan tablet dihitung dengan menggunakan persamaan sebagai berikut :

$$\text{Keregasan tablet} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100 \%$$

Keterangan :

W_1 = Berat tablet awal

W_2 = Berat tablet akhir

g. Uji keterapungan (Buoyancy test) (24)

Uji keterapungan secara in vitro dijelaskan dengan *floating lag time*. Tablet dimasukkan ke dalam beaker glass 100 ml yang berisi HCl 0,1 N, dan waktu yang dibutuhkan oleh tablet terangkat ke permukaan dan mengapung disebut dengan *floating lag time*. Kemudian juga diamati berapa lama tablet mengapung.

g). Uji daya mengembang (26)

Uji ini dilakukan dengan cara menimbang berat awal tablet (W_1) kemudian tablet tersebut dimasukkan ke dalam media larutan HCl 0,1 N selama 8 jam. Timbang tablet setiap 0,5; 1; 2; 3,5; 5; 8 jam. Kemudian dibuat grafik indeks daya mengembang terhadap waktu. Dihitung juga kemampuan mengembang setelah 8 jam dengan rumus sebagai berikut:

$$S = \frac{W_2 - W_1}{W_1}$$

Keterangan :

S = Daya mengembang

W_1 = Berat tablet awal

W_2 = Berat tablet akhir

h. Uji Disolusi (27)

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan metode USP yang dimodifikasi, yaitu dilakukan terhadap tiga tablet menggunakan alat disolusi tipe 1 (tipe keranjang) dengan kecepatan 50 rpm dalam medium 900 ml HCl 0,1 N pada suhu $37 \pm 0,5$ °C. Pengambilan cuplikan dilakukan pada jam ke 0,5; 1; 2; 3,5; 5; dan 8. Kemudian ukur jumlah verapamil HCl dalam sampel dengan menggunakan alat spektrofotometer UV Vis pada panjang gelombang maksimumnya (278 nm) dengan menggunakan HCl 0,1 N sebagai blanko. Jika perlu maka dilakukan pengenceran pada filtrat yang telah diambil.

Tabel 5. Penerimaan persentase obat yang dilepaskan dengan dosis 180 mg atau 240 mg.

Waktu (jam)	Jumlah yang terlarut (%)
1	7 – 15
2	16 – 30
3,5	31 – 50
5	51 – 75
8	Tidak kurang dari 85