



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGGUNAAN KOMPLEKS POLIELEKTROLIT ALGINAT-
GELATIN SEBAGAI MATRIKS DALAM SEDIAAN TABLET
LEPAS LAMBAT**

SKRIPSI

**ERNI DWI NOVIYANTI
0906601374**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI EKSTENSI FARMASI
DEPOK
JULI 2012**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGGUNAAN KOMPLEKS POLIELEKTROLIT ALGINAT-
GELATIN SEBAGAI MATRIKS DALAM SEDIAAN TABLET
LEPAS LAMBAT**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi

**ERNI DWI NOVIYANTI
0906601374**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI EKSTENSI FARMASI
DEPOK
JULI 2012**

ii

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan sebenarnya menyatakan bahwa skripsi ini saya susun tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika di kemudian hari ternyata saya melakukan plagiarisme, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.

Depok, Juli 2012



Erni Dwi Noviyanti

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Erni Dwi Noviyanti

NPM : 0906601374

Tanda Tangan : 

Tanggal : 13 Juli 2012

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Erni Dwi Noviyanti
NPM : 0906601374
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Penggunaan Kompleks Polielektrolit Alginat-Gelatin
sebagai Matriks dalam Sediaan Tablet Lepas Lambat

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. Dr. Effionora Anwar, M.S. ()

Penguji I : Sutriyo, M.Si. ()

Penguji II : Dra. Sabarijah, WE, SKM ()

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 13 Juli 2012

KATA PENGANTAR

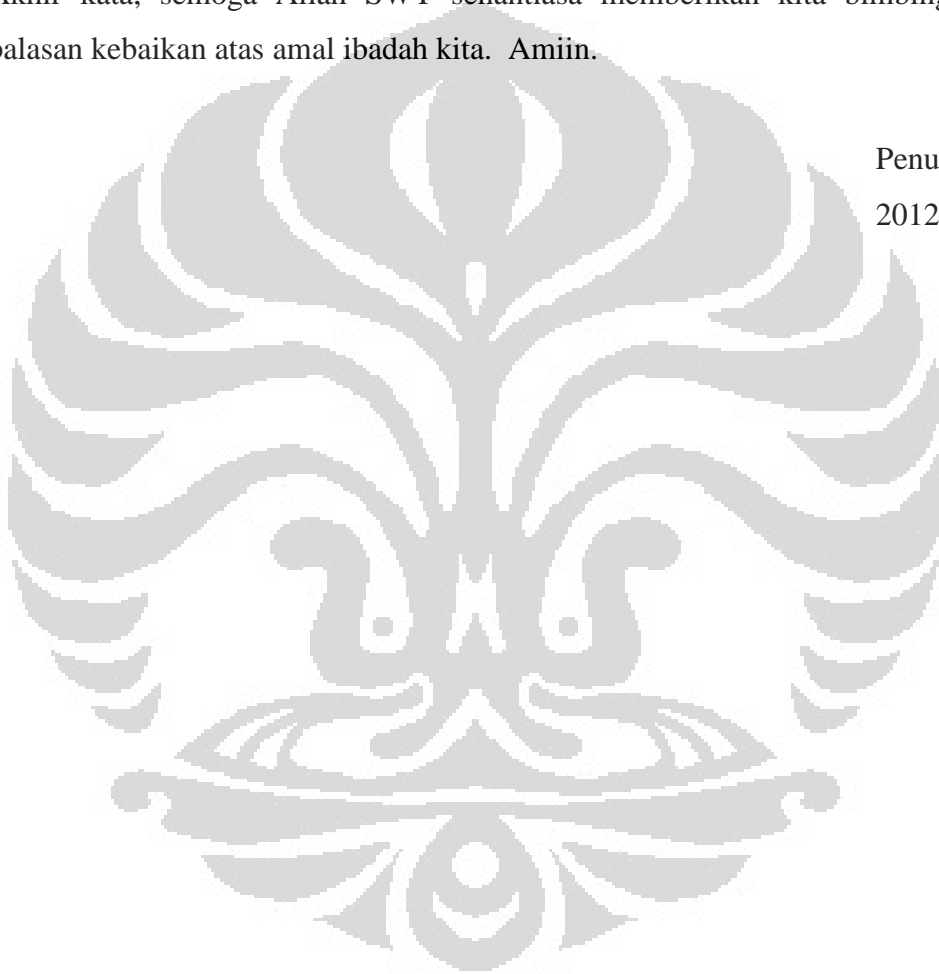
Segala puji dan syukur ke hadirat Allah SWT atas limpahan nikmat, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini tepat waktu. Shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabatnya. Penulis menyadari bahwa dalam pembuatan skripsi ini telah banyak mendapatkan bantuan baik berupa bimbingan, dorongan, kritik dan saran juga semangat dari semua pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, M.S. selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI.
2. Dra. Azizahwati, M.S, Apt. selaku Ketua Program Ekstensi Farmasi FMIPA UI.
3. Prof. Dr. Effionora Anwar, M.S. selaku pembimbing atas kesabarannya dalam membimbing penulis, memberikan petunjuk dan memberikan banyak masukan selama penelitian hingga tersusunnya skripsi ini.
4. Ibu Nadia Farhanah Syafhan S.Farm., M.Si. selaku pembimbing akademik yang telah memberikan banyak perhatian, saran, dan bantuan selama ini.
5. Seluruh dosen Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala ilmu pengetahuan dan didikannya selama ini.
6. Kedua orang tua saya, kakak dan adik tercinta terima kasih atas doa, bantuan, dukungan, serta perhatiannya yang selama ini telah diberikan.
7. Teman-teman mahasiswa ekstensi farmasi 2009 atas persaudaraan yang indah selama ini, yang telah membuat masa kuliah ini begitu berharga.
8. Teman-teman penelitian di laboratorium farmasetika dan laboratorium formulasi tablet atas perhatian dan kerjasamanya dalam suka maupun duka selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
9. Seluruh laboran dan karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI atas seluruh waktu dan bantuannya, terutama selama proses penelitian.
10. PT. Kimia Farma dan distributor bahan-bahan kimia yang menyediakan keperluan penelitian.

11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan dukungannya selama penelitian dan penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penelitian dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi seluruh pihak yang membacanya. Akhir kata, semoga Allah SWT senantiasa memberikan kita bimbingan dan balasan kebaikan atas amal ibadah kita. Amiin.

Penulis
2012



**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Erni Dwi Noviyanti
NPM : 0906601374
Program Studi : Farmasi
Departemen : Farmasi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Penggunaan Kompleks Polielektrolit Alginat-Gelatin sebagai Matriks dalam Sediaan Tablet Lepas Lambat

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok
Pada tanggal : 13 Juli 2012

Yang menyatakan



Erni Dwi Noviyanti

ABSTRAK

Nama : Erni Dwi Noviyanti
Program Studi : Farmasi
Judul : Penggunaan Kompleks Polielektrolit Alginat-Gelatin sebagai Matriks dalam Sediaan Tablet Lepas Lambat

Kompleks polielektrolit (KPE) adalah kompleks yang terbentuk antara muatan partikel yang berlawanan. Dalam penelitian ini, kompleks polielektrolit yang digunakan adalah alginat (bersifat anionik) dan gelatin (bersifat kationik). Gugus karboksilat dari alginat dapat memberikan muatan negatif yang dapat berikatan secara ionik dengan gugus amin dari gelatin yang bermuatan positif. Larutan alginat dan gelatin 2% b/v dicampur dengan perbandingan 3:7 dan 4:7. Kondisi terbaik untuk menghasilkan KPE adalah perbandingan larutan alginat-gelatin 4:7. Perbedaan karakteristik KPE alginat-gelatin dengan polimer asalnya ditunjukkan dengan analisis gugus fungsi, analisis termal, daya mengembang dan kekuatan gel. Selanjutnya KPE digunakan sebagai matriks dalam sediaan tablet lepas lambat dengan verapamil HCl sebagai model obat. Formula I dan II masing-masing mengandung KPE 420 dan 478 mg, formula III dan IV masing-masing mengandung alginat dan gelatin 478 mg. Hasil uji disolusi terbaik yaitu formula II menunjukkan pelepasan kumulatif sebesar 65,38% selama 8 jam. Berdasarkan Banakar, nilai ini masuk dalam kisaran $Q_{0,5}$ (45-75% terlarut) sehingga tablet dapat digunakan selama 16 jam untuk sekali pemakaian.

Kata kunci:

Verapamil HCl, alginat, gelatin, kompleks polielektrolit, tablet lepas lambat xvii+62 halaman; 10 gambar; 5 tabel; 31 lampiran
Daftar acuan : 34 (1979-2012)

ABSTRACT

Name : Erni Dwi Noviyanti
Program Study : Pharmacy
Title : The Use of Alginate-Gelatin Polyelectrolyte Complex as Matrix for Sustained Release Tablet

Polyelectrolyte complexes (PECs) are the complexes formed between oppositely charged particles. In this study, polyelectrolyte complexes used is alginate (anionic) and gelatin (cationic). Carboxylate groups of alginate may provide a negative charged which may be an ionic bond with the amine group of gelatin is positively charged. The solution of alginate and gelatin 2% w/v mixed in the ratio 3:7 and 4:7. The best conditions to produce the PEC is a solution of alginate-gelatin ratio of 4:7. The differences in the characteristics of PEC alginate-gelatin with origin polymer is indicated by functional group analysis, thermal analysis, swelling index and gel strength. The PEC subsequently used as a matrix in sustained release tablet dosage with verapamil hydrochloride as model drug. Formula I and II each containing PEC 420 and 478 mg, formula III and IV each containing alginate and gelatin 478 mg. The results of the best dissolution testing is formula II shows the cumulative release of 65,38% for 8 hours. Based Banakar, this value is entered in the range Q0, 5 (45-75% dissolved) so that the tablet can be used for 16 hours for a single use.

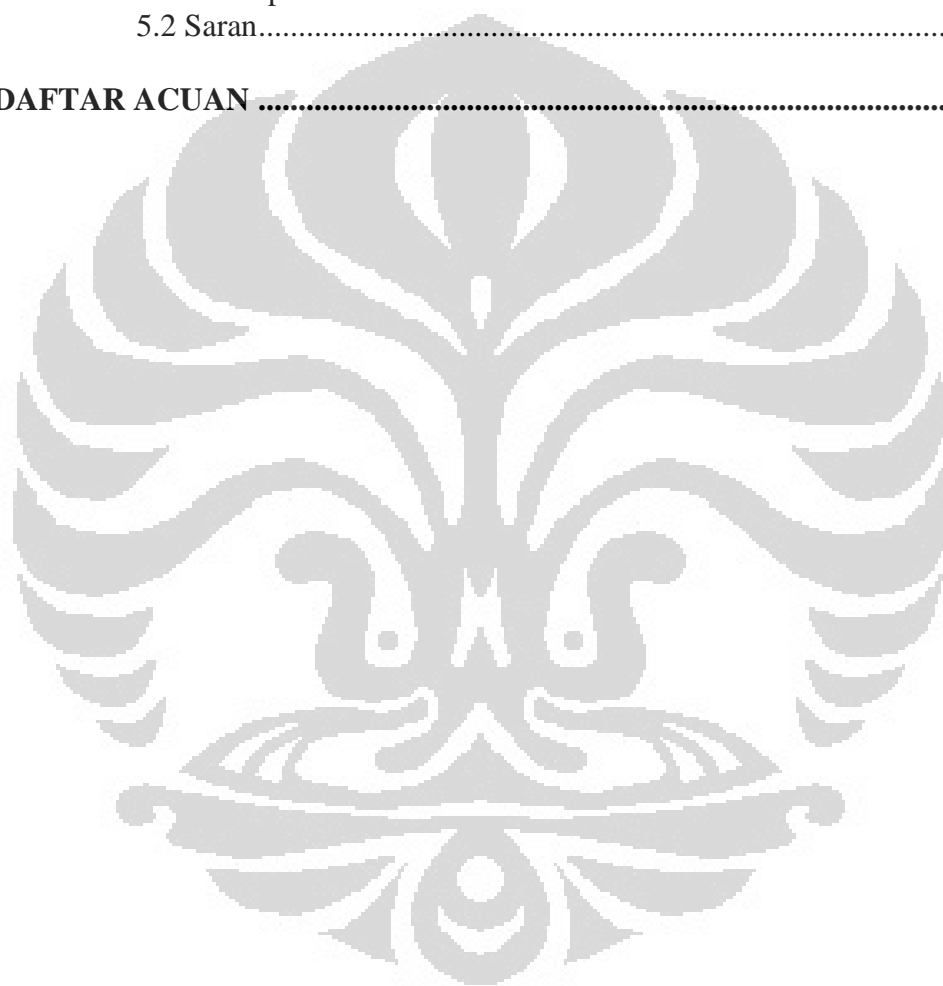
Keyword:

Verapamil HCl, alginate, gelatin, polyelectrolyte complex, sustained release tablet
xvii + 62 pages ; 10 figures; 5 tables; 31 appendices
Bibliography : 34 (1979-2012)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME	iii
HALAM PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
HALAMAN PENGESAHAN.....	v
KATA PENGANTAR	vi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	viii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR RUMUS	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	2
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Kompleks Polielektrolit.....	3
2.2 Alginat	3
2.3 Gelatin	5
2.4 Sediaan Lepas Lambat.....	6
2.5 Matriks.....	6
2.6 Verapamil Hidroklorida.....	7
2.7 Laktosa.....	8
2.8 PVP (Polivinilpirolidon).....	8
2.9 Magnesium Stearat	8
2.10 Talk	9
2.11 Evaluasi Masa Tablet	9
2.12 Evaluasi Tablet.....	10
2.13 Disolusi dan Kinetika Pelepasan Obat	12
BAB 3 METODE PENELITIAN	14
3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian	14
3.2 Alat.....	14
3.3 Bahan	14
3.4 Cara Kerja	14
3.5 Evaluasi Masa Tablet	17
3.6 Evaluasi Tablet.....	17
3.7 Pembuatan Kurva Kalibrasi Verapamil HCl.....	18
3.8 Uji Pelepasan Obat.....	19

BAB 4	HASIL DAN PEMBAHASAN	20
	4.1 Preparasi Kompleks Polielektrolit Alginat-Gelatin	20
	4.2 Karakterisasi Kimia.....	20
	4.3 Karakterisasi Fisik.....	22
	4.4 Karakterisasi Fungsional.....	23
	4.5 Pembuatan Tablet Lepas Lambat	26
	4.6 Pembuatan Kurva Kalibrasi Verapamil HCl.....	28
	4.7 Uji Pelepasan Obat.....	30
BAB 5	KESIMPULAN DAN SARAN	33
	5.1 Kesimpulan	33
	5.2 Saran.....	33
DAFTAR ACUAN		34



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur kimia alginat.....	4
Gambar 2.2	Struktur kimia gelatin.....	5
Gambar 2.3.	Struktur kimia verapamil HCl.....	7
Gambar 4.1	Spektrum FTIR dari alginat, gelatin, dan KPE alginat-gelatin 4:7	21
Gambar 4.2	Termogram gabungan antara Alginat (A), Gelatin (B) dan KPE 4:7 (C) dengan <i>Differential Scanning Calorimetry</i>	22
Gambar 4.3	Daya mengembang dalam medium HCl 0,1 N	24
Gambar 4.4	Daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 7,4.....	25
Gambar 4.5	Kurva kalibrasi verapamil HCl dalam medium HCl 0,1 N.....	29
Gambar 4.6	Kurva kalibrasi verapamil HCl dalam medium dapar fosfat pH 7,4.....	29
Gambar 4.7	Profil disolusi tablet verapamil HCl dalam medium HCl 0,1N dan dapar fosfat pH 7,4	30

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Skala Kemampuan mengalir.....	9
Tabel 2.2	Sifat mengalir dan kesesuaiannya dengan sudut reposit.....	10
Tabel 3.1	Formula tablet verapamil HCl.....	16
Tabel 4.1	Uji kekuatan gel.....	26
Tabel 4.2	Hasil evaluasi massa tablet dan tablet lepas lambat.....	28



DAFTAR RUMUS

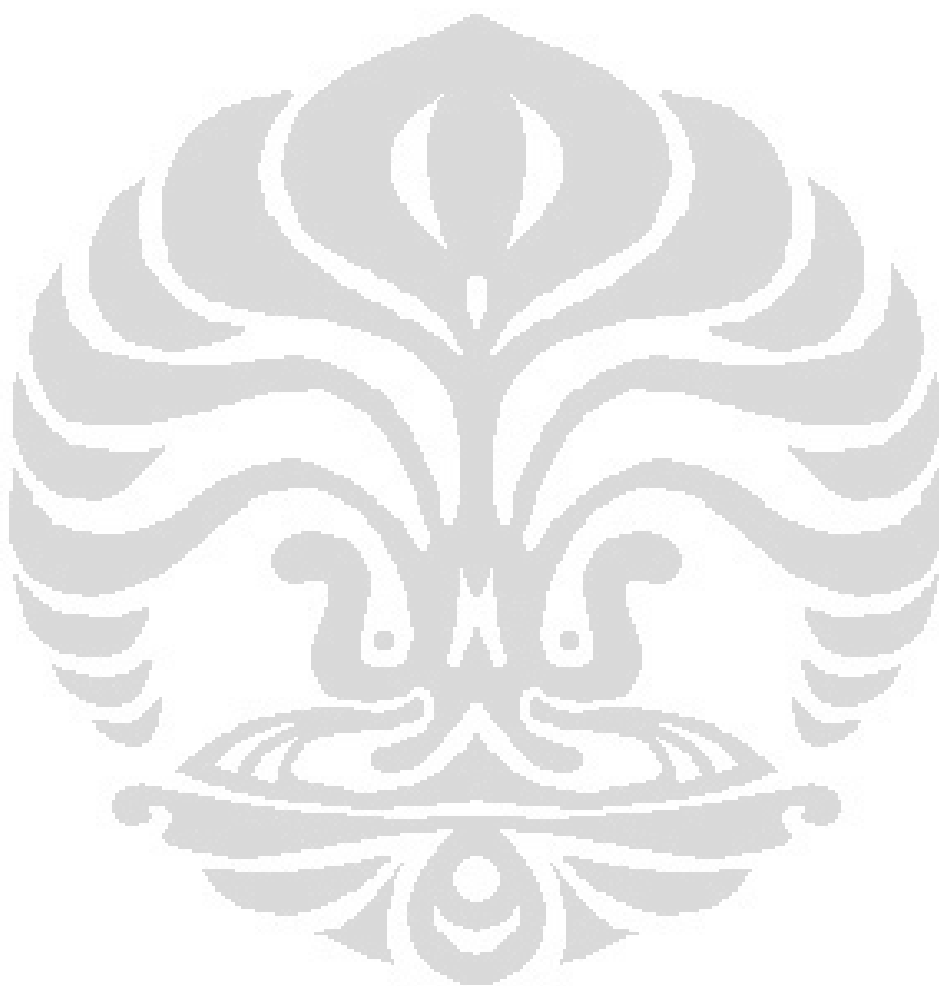
Rumus 2.1	Indeks Kompresibilitas.....	9
Rumus 2.2	Rasio Hausner	9
Rumus 2.3	Sudut revosa.....	10
Rumus 2.4	Keregasan.....	11
Rumus 2.5	Simpangan baku relatif atau koefisien variasi	12
Rumus 3.1	Daya mengembang.....	16



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Spektrum IR Alginat	39
Lampiran 2	Spektrum IR Gelatin	40
Lampiran 3	Spektrum IR KPE 4:7	41
Lampiran 4	Termogram alginat dengan <i>Differential Scanning Calorimetry</i>	42
Lampiran 5	Termogram gelatin dengan <i>Differential Scanning Calorimetry</i>	42
Lampiran 6	Termogram KPE 4:7 dengan <i>Differential Scanning Calorimetry</i>	43
Lampiran 7	Termogram campuran fisik 4:7 dengan <i>Differential Scanning Calorimetry</i>	43
Lampiran 8	Hasil evaluasi kompresibilitas massa tablet	44
Lampiran 9	Hasil evaluasi sudut revoza massa tablet	44
Lampiran 10	Hasil evaluasi laju alir massa tablet	45
Lampiran 11	Tablet Lepas Lambat Verapamil HCl Formula I, Formula II, Formula III dan Formula IV	45
Lampiran 12	Serbuk Alginat (A), Serbuk Gelatin (B), Serbuk KPE 3:7 (C), Serbuk KPE 4:7 (D)	46
Lampiran 13	Hasil evaluasi keseragaman bobot tablet. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=20)	46
Lampiran 14	Hasil evaluasi keseragaman ukuran tablet. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=20)	47
Lampiran 15	Hasil evaluasi kekerasan tablet. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=6)	47
Lampiran 16	Hasil evaluasi keregangan tablet	48
Lampiran 17	Kurva serapan verapamil HCl dalam larutan HCl 0,1 N menunjukkan panjang gelombang maksimum pada 278,0 nm	48
Lampiran 18	Kurva serapan verapamil HCl dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 menunjukkan panjang gelombang maksimum pada 278,0 nm	49
Lampiran 19	Hasil uji daya mengembang alginat, gelatin, KPE alginat-gelatin 4:7 dan campuran fisik 4:7 dalam medium HCl 0,1 N suhu 37°C	49
Lampiran 20	Hasil uji daya mengembang alginat, gelatin, KPE alginat-gelatin 4:7 dan campuran fisik 4:7 dalam medium dapar fosfat pH 7,4 suhu 37°C	50
Lampiran 21.	Data termogram <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC)	50
Lampiran 22	Data Keseragaman Ukuran tablet	51
Lampiran 23	Data Keragaman Bobot	51
Lampiran 24	Data Kekerasan Tablet	52
Lampiran 25	Serapan verapamil HCl pada berbagai konsentrasi dalam larutan HCl 0,1 N pada panjang gelombang 278,0 nm	52
Lampiran 26	Serapan verapamil HCl pada berbagai konsentrasi dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 278,0 nm	53
Lampiran 27	Hasil uji pelepasan obat dari tablet verapamil HCl dalam medium HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 7,4 pada suhu 37 ± 0,5°C selama 8 jam	53

Lampiran 28	Hasil perhitungan kinetika pelepasan Verapamil HCl dari matriks tablet lepas lambat.....	54
Lampiran 29	Perhitungan Jumlah Kumulatif Pelepasan Verapamil HCl dari tablet lepas lambat.....	55
Lampiran 30	Sertifikat analisis Verapamil HCl	56
Lampiran 31	Sertifikat analisis natrium alginate.....	57



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kompleks polielektrolit adalah kompleks yang terbentuk antara muatan partikel yang berlawanan. Hal ini untuk menghindari penggunaan agen sambung silang kimia, sehingga mengurangi kemungkinan toksisitas dan efek yang tidak diinginkan lainnya dari agen sambung silang tersebut (Lankalapalli & Kolapalli, 2009). Dalam penelitian ini, kompleks polielektrolit yang digunakan adalah alginat (bersifat anionik) dan gelatin (bersifat kationik). Gugus karboksilat dari alginat dapat memberikan muatan negatif yang dapat berikatan secara ionik dengan gugus amin dari gelatin yang bermuatan positif.

Alginat adalah polisakarida alami yang terutama diperoleh dari alga laut coklat jenis Phaeophyceae, yang terdiri dari dua unit monomer β -D- asam manuronat dan α -L- asam guluronat (Almeida, P.F & A.J. Almeida, 2004). Keuntungan menggunakan polimer alami adalah biokompatibel, biodegradabel dan tidak menyebabkan toksisitas sistemik selama pelepasan obat. Alginat merupakan salah satu eksipien yang terdapat di perairan Indonesia, akan tetapi sangat disayangkan produksi alginat yang telah teruji mutunya belum ada di Indonesia. Hal tersebut mengakibatkan harga alginat menjadi mahal. Oleh karena itu, alginat dikombinasikan dengan gelatin untuk membuat suatu eksipien baru dengan harga yang lebih murah.

Gelatin adalah polimer alam yang diperoleh dengan hidrolisis terkontrol dari serat kolagen yang tidak larut, merupakan protein yang banyak ditemukan di alam dan terdapat pada kulit, tulang, dan jaringan ikat pada hewan. Karena kemampuan biodegradabel dan biokompatibel yang sangat baik, gelatin dapat digunakan sebagai eksipien sediaan tablet.

Dalam penelitian ini diuji kemampuan kompleks polielektrolit alginat-gelatin untuk digunakan sebagai matriks dalam sediaan tablet lepas lambat. Keuntungan penggunaan kompleks polielektrolit adalah dapat meningkatkan sifat kekentalan dari masa campuran dan juga meningkatkan sifat gelasi campuran. Hal

tersebut menunjukkan bahwa kompleks polielektrolit dapat digunakan untuk menghambat pelepasan zat aktif, sehingga dapat digunakan sebagai matriks dalam pembuatan tablet.

Suatu sediaan lepas lambat dirancang untuk mempertahankan kadar terapi obat dalam darah atau jaringan dalam jangka waktu panjang. Dalam penelitian ini, verapamil hidroklorida digunakan sebagai model obat. Verapamil HCl adalah penghambat kanal Ca^{2+} yang digunakan pada pengobatan angina pektoris, hipertensi, dan takiaritmia supraventrikuler. Namun, karena verapamil HCl memiliki bioavailabilitas rendah (10-20%) dan waktu paruh pendek (4 jam) sehingga diperlukan pemberian dosis yang sering. Untuk mengatasi hal tersebut, maka dibuatlah verapamil menjadi bentuk sediaan tablet lepas lambat yang dapat memperpanjang waktu pelepasan obat (Kılıçarslan, M., dan Tamer, B., 2003). Keuntungan bentuk sediaan lepas lambat yaitu dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan dapat mengurangi efek samping obat.

1.2 Tujuan Penelitian

Membuat polielektrolit alginat-gelatin untuk dapat digunakan sebagai eksipien dalam sediaan tablet lepas lambat.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

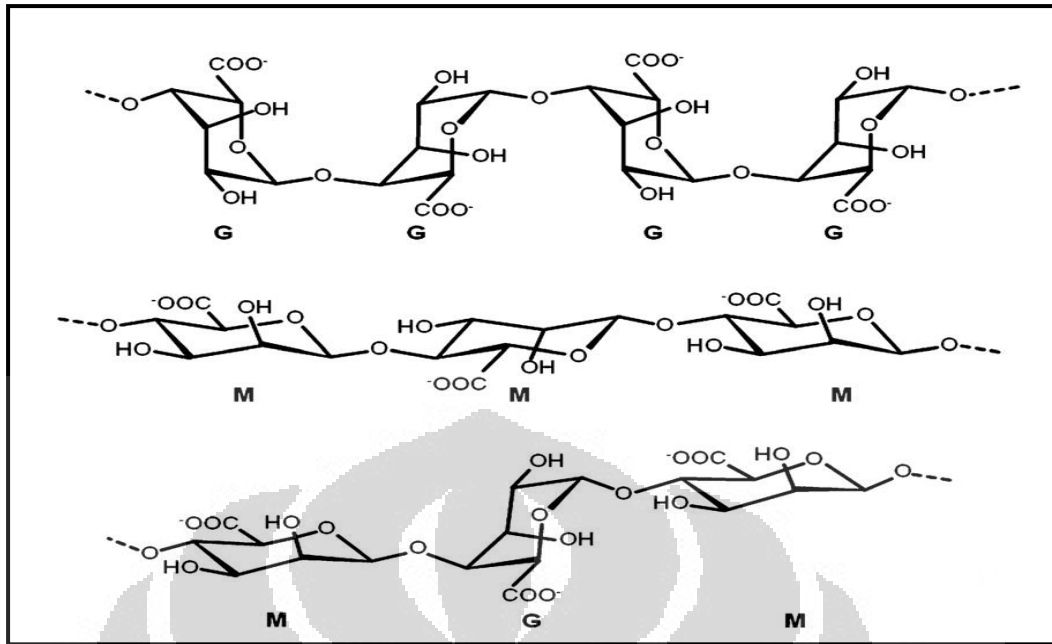
2.1 Kompleks polielektrolit

Interaksi antara dua polimer yang mempunyai muatan berlawanan dapat membentuk kompleks yang disebut kompleks polielektrolit. Polimer-polimer ini umumnya larut dalam air. Kelarutannya didorong oleh interaksi elektrostatik antara air dan muatan monomer polimer. Faktor yang dapat mempengaruhi pembentukan kompleks polielektrolit di antaranya densitas muatan, konsentrasi polielektrolit, pH, kekuatan ion, pelarut dan temperatur (Lankalapalli & Kolapalli, 2009).

Polielektrolit adalah kelompok polimer yang dapat terionisasi. Dalam pelarut polar seperti air, kelompok ini dapat berdisosiasi, meninggalkan muatan pada rantai polimer dan melepaskan ion lawan dalam larutan (Dobrynin, A.V., and Michael, R., 2005). Untuk membentuk suatu kompleks polielektrolit, kedua polimer harus terionisasi dan menghasilkan muatan yang berlawanan. Hal tersebut berarti reaksi hanya dapat terjadi pada kondisi pH di antara interval pKa dari kedua polimer (Berger *et al.*, 2004). Contoh polielektrolit meliputi polistiren sulfonat, poliakrilat, DNA dan poliasam dan polibasa yang lain.

2.2 Alginat

Istilah algin atau alginat digunakan sebagai nama generik untuk garam dari asam alginat seperti natrium, kalium, amonium, kalsium, dan propilen glikol alginat (PGAs). Algin terdapat pada semua rumput laut cokelat sebagai komponen struktural dari dinding sel dalam bentuk campuran garam yang tidak larut terutama kalsium, dengan jumlah yang lebih rendah dari magnesium, natrium, dan kalium dan terkonsentrasi dalam ruang interseluler. Sumber yang paling penting adalah *Macrocystis pyrifera*, *Laminaria*, dan *Ascophyllum nodosum* (Venugopal, Vazhiyil 2009).



[Sumber : Lee, K.Y., and David, J.M. 2012]

Gambar 2.1 Struktur alginat

Alginat adalah polisakarida yang terjadi secara alami yang diperoleh terutama dari alga laut coklat jenis *Phaeophyceae*, terdiri dari dua unit monomer, β -D-asam manuronat dan α -L-asam guluronat. Garam alginat dikenal untuk membentuk struktur pelapisan ketika kontak dengan ion kalsium dan karakteristik ini telah digunakan untuk menghasilkan partikulat sistem pelepasan berkelanjutan untuk berbagai obat, protein dan bahkan sel-sel. Kemampuan membentuk gel berhubungan terutama untuk bagian pengaturan manuronat menjadi asam guluronat (Almeida, P.F & A.J. Almeida, 2004).

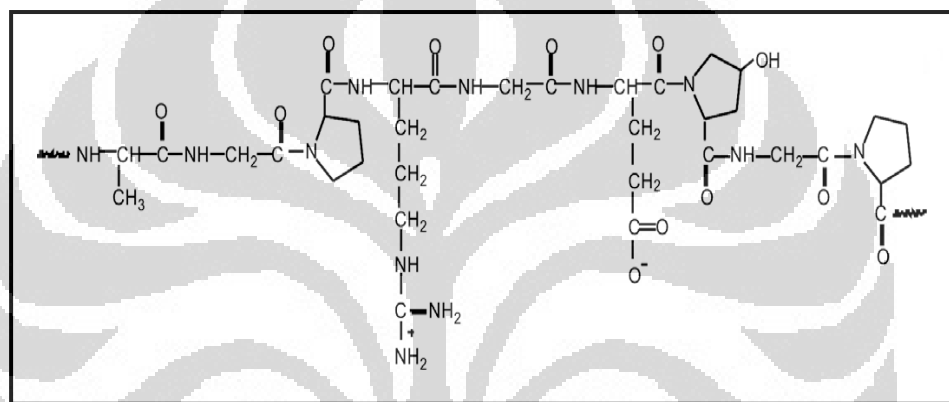
Alginat merupakan polisakarida linier tidak bercabang yang mengandung bermacam-macam bagian dari residu β -D-asam manuronat (M) dan α -L-asam guluronat (G). Monomer M dan G dihubungkan oleh ikatan 1 \rightarrow 4 oleh obligasi glikosidik, membentuk homopolimer blok MM atau GG, yang diselingi dengan heteropolimer blok MG atau GM. Keberagaman molekuler dalam polimer ini tergantung pada sumber alga laut, jaringan dari alginat yang diekstrak, dan juga musim panen tanaman (Liew, Celine Valeria et al., 2005).

Larutan dari alginat adalah transparan, tidak berwarna, tidak membentuk koagulan pada pemanasan, dan memiliki berbagai macam viskositas. Viskositas menurun dengan meningkatnya suhu. Viskositas tidak dipengaruhi oleh pH pada

kisaran 5-10, tetapi dibawah pH 4,5, viskositas meningkat hingga mencapai pH 3,0 ketika asam alginat yang tidak larut mengendap. Pada pH yang sangat tinggi, natrium alginat membentuk gel (Vazhiyal Venugopal, 2009).

Pembentukan gel biasanya sangat cepat dan gel yang dihasilkan cukup kuat sehingga cocok untuk berbagai aplikasi industri dan biomedis. Misalnya, di bidang farmasi, alginat telah digunakan sebagai eksipien dalam sediaan tablet (Coviello, Tommasina et al., 2007).

2.3 Gelatin



[Sumber : Pena, C., Koro, C., Arantxa, E., Roxana, R., Inaki, M. 2010]

Gambar 2.2 Struktur gelatin

Gelatin adalah istilah generik untuk campuran dari fraksi protein dimurnikan yang diperoleh baik dengan hidrolisis asam (gelatin tipe A) atau dengan hidrolisis basa (gelatin tipe B) dari kolagen hewan yang diperoleh dari sapi dan tulang babi, kulit sapi, kulit babi, dan kulit ikan.

Gelatin merupakan protein biodegradable yang diperoleh melalui proses asam dan basa dari kolagen. Pengolahan ini mempengaruhi sifat elektrik dari kolagen, menghasilkan gelatin dengan titik isoelektrik yang berbeda (IEPs). Ketika protein dicampur dengan gelatin muatan positif atau negatif, muatan protein yang berlawanan secara ionik akan berinteraksi untuk membentuk kompleks poliiion (Tabata, Yasuhiko, 1998).

Keuntungan dari gelatin sebagai pembawa obat adalah sifat elektrik dari gelatin, yang dapat diubah dengan metode pengolahan kolagen. Sebagai contoh, pada proses basa, melalui hidrolisis kelompok amida dari kolagen, menghasilkan

gelatin dengan berat jenis tinggi dari gugus karboksil, yang membuat gelatin bermuatan negatif. Hal ini mengurangi titik isoelektrik (IEP) dari gelatin. Sebaliknya, sifat elektrostatis kolagen hampir tidak diubah melalui proses asam karena reaksi kurang invasif untuk kelompok amida dari kolagen. Sebagai hasilnya, IEP dari gelatin yang diperoleh akan tetap mirip dengan kolagen (Tabata, Yasuhiko dan Yoshito Ikada, 1998).

Jika protein yang akan dilepas adalah asam, gelatin basa dengan IEP 9,0 adalah lebih baik sebagai bahan pembawa, sedangkan gelatin asam, dengan IEP 5,0, akan cocok untuk pelepasan berkelanjutan protein basa.

2.4 Sediaan Lepas Lambat

Sediaan lepas lambat dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang kerja obat. Tujuan dasar dari desain sediaan adalah untuk mengoptimalkan pemberian obat, sehingga mencapai suatu ukuran kontrol dari efek terapi dalam menghadapi fluktuasi yang tidak tentu dalam lingkungan *in vivo* di mana pelepasan obat berlangsung. Kontrol dari aksi obat melalui formulasi juga termasuk mengontrol bioavailabilitas untuk mengurangi laju absorpsi obat (Lachman, 1986). Agar obat dapat berada dalam tubuh dalam jangka waktu yang cukup lama, tanpa memberikan efek toksik, maka dibuatlah sediaan lepas lambat.

Adapun syarat obat yang dapat dibuat menjadi sediaan lepas lambat adalah sebagai berikut (Ansel et al, 1999):

1. Obat-obat tersebut memberikan efek terapi pada dosis yang kecil.
2. Obat-obat tersebut memiliki indeks terapi yang cukup besar.
3. Obat-obat tersebut lebih digunakan untuk pengobatan kronik daripada pengobatan akut.

Matriks

Sistem matriks merupakan sistem yang paling sederhana dan sering digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat. Matriks obat didefinisikan sebagai dispersi obat secara homogen di dalam pembawa dan formulasi dikembangkan untuk mengontrol secara efektif kecepatan ketersediaan obat di

mana pelepasan obat tergantung bahan polimer. Pada sistem matriks, pelepasan obat difasilitasi oleh disolusi yang bertahap dari matriks dan dikontrol oleh sifat kelarutan dan porositas matriks.

Matriks dapat digolongkan menjadi 3 karakter, yaitu (Lachman, 1994):

1. Matriks tidak larut, inert

Polimer inert yang tidak larut contohnya polietilen, etilselulosa, polivinil klorida, kopolimer metil akrilat-metakrilat telah digunakan sebagai dasar untuk formulasi di pasaran. Tablet yang dibuat dari bahan-bahan ini didesain untuk dimakan dan tidak pecah dalam saluran cerna.

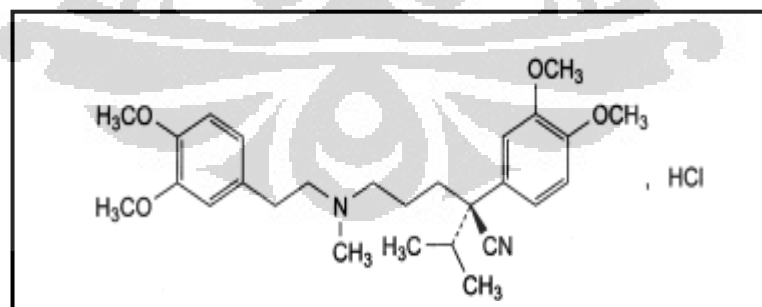
2. Matriks tidak larut, terkikis

Contohnya yaitu malam karnauba, asam stearat, stearil alkohol, polietilen glikol. Matriks jenis ini mengontrol pelepasan obat melalui difusi pori dan erosi.

3. Matriks hidrofilik

Contohnya yaitu metilselulosa, hidroksipropil metilselulosa, hidroksietil selulosa, natrium karboksimetil selulosa, natrium alginat dan karagenan. Pelepasan obat dikontrol oleh penetrasi air melalui suatu lapisan gel, yang diproduksi dengan hidrasi polimer dan difusi obat melalui matriks terhidrasi yang mengembang, disamping erosi dari lapisan gel.

2.5 Verapamil Hidroklorida



[Sumber: British Pharmacopoea 2009]

Gambar 2.3 Struktur Verapamil HCl

Verapamil hidroklorida berbentuk serbuk hablur, putih atau 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 (Farmakope Indonesia IV, 1995).

Verapamil HCl adalah penghambat saluran Ca^{2+} yang digunakan pada pengobatan angina pectoris, hipertensi, dan takiaritmia supraventrikuler. Verapamil hidroklorida merupakan derivat fenilalkilamin, antagonis kalsium. Antagonis kalsium adalah obat yang menyebabkan vasodilatasi koroner dan perifer dengan mengurangi masuknya kalsium melalui *slow channels* dari otot polos pembuluh darah dan membran sel jantung. Verapamil memiliki bioavailabilitas rendah (10-20%) dan waktu paruh pendek (4 jam) sehingga pemberian dosis sering dilakukan dan hal ini membuat verapamil cocok didesain menjadi bentuk sediaan tablet lepas lambat (Kılıçarslan, M., dan Tamer, B., 2003).

2.6 Laktosa Monohidrat (Rowe, R.C., Sheskey P.J., and Owen, S.C., 2006).

Laktosa berbentuk kristal atau bubuk putih sampai sedikit putih. Laktosa tidak berbau dan sedikit manis. Laktosa banyak digunakan sebagai pengisi pada tablet dan kapsul. Biasanya serbuk halus dari laktosa digunakan pada penyusunan tablet dengan metode granulasi basah atau ketika penggilingan selama proses dilakukan, karena ukuran halus memungkinkan pencampuran yang lebih baik dengan bahan lainnya.

2.7 PVP (polivinilpirolidon) atau povidon

Povidon berbentuk serbuk halus, berwarna putih sampai krem keputihan, tidak berbau atau hampir tidak berbau, higroskopis. Povidon banyak digunakan dalam berbagai formulasi farmasi, terutama digunakan dalam bentuk sediaan padat. Pada tablet, larutan povidon digunakan sebagai pengikat pada proses granulasi basah. Konsentrasi yang digunakan sebagai pengikat yaitu 0,5 – 5%.

2.8 Magnesium stearat

Magnesium stearat berbentuk serbuk sangat halus, bercahaya putih, memiliki bau samar asam stearat dan rasa yang khas. Magnesium stearat secara luas digunakan dalam kosmetik, makanan dan formulasi farmasi. Terutama

digunakan sebagai pelubrikan dalam pembuatan kapsul dan tablet. Konsentrasi yang digunakan yaitu 0,25 – 5%.

2.9 Talk

Talk sangat halus, berwarna putih sampai putih keabu-abuan, tidak berbau, mudah melekat pada kulit dan lembut jika disentuh. Talk digunakan sebagai pelidan dan pelubrikan pada formulasi tablet. Konsentrasi yang digunakan sebagai pelidan dan pelubrikan yaitu 1,0 – 10,0%.

2.10 Evaluasi Massa Tablet

2.10.1 Kompresibilitas (United States Pharmacopoeia 30th, 2007)

$$\text{Indeks kompresibilitas} = \frac{\text{BJ tapped} - \text{BJ bulk}}{\text{BJ tapped}} \times 100\% \quad (2.1)$$

$$\text{rasio Hausner} = \frac{\text{BJ tapped}}{\text{BJ bulk}} \quad (2.2)$$

Dimana, $\text{BJ bulk} = m/V_1$

$\text{BJ tapped} = m/V_2$

Tabel 2.1 Skala kemampuan mengalir

Indeks Kompresibilitas (%)	Sifat alir	Rasio Hausner
<10	Istimewa	1,00-1,11
11-15	Baik	1,12-1,18
16-20	Sedang	1,19-1,25
21-25	Agak baik	1,26-1,34
26-31	Buruk	1,35-1,45
32-37	Sangat buruk	1,46-1,59

2.12.2 Laju Alir dan Sudut Reposa (United States Pharmacopoeia 30th, 2007; Ansel, 1999)

Sudut reposa ditentukan dengan mengukur sudut kecuraman bukit yang dihitung sebagai berikut:

$$\tan \alpha = h/r \quad (2.3)$$

di mana, α = sudut reposa (°)

h = tinggi bukit (cm)

r = jari-jari alas bukit (cm)

Tabel 2.2 Sifat mengalir dan kesesuaiannya dengan sudut reposa

Sudut reposa	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

2.11 Evaluasi Tablet

2.11.1 Penampilan Fisik

Pengamatan penampilan fisik tablet berupa bentuk, tekstur permukaan dan warna tablet.

2.11.2 Uji Kekerasan Tablet

Tablet harus memiliki kekuatan dan kekerasan tertentu serta tahan atas kerenyahan agar dapat bertahan terhadap guncangan mekanik pada saat pembuatan, penyimpanan, dan pendistribuan. Pertama, dilakukan sebelum proses pencetakan untuk mengatur tekanan mesin tablet agar didapat tablet dengan kekerasan tertentu. Kemudian dilakukan pengujian kekerasan selama pencetakan

untuk menjamin tidak adanya perubahan kekerasan tablet akibat pergeseran atau penyimpangan alat.

2.11.3 Uji Keregasan Tablet

Adalah parameter untuk menguji ketahanan tablet bila dijatuhkan pada suatu ketinggian tertentu. Tujuan penetapan yaitu untuk mengukur ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan yang dialaminya sewaktu pengemasan dan pengiriman. Hal yang harus diperhatikan dalam pengujian keregasan adalah jika dalam proses pengukuran keregasan ada tablet yang pecah atau terbelah, maka tablet tersebut tidak diikutsertakan dalam perhitungan. Jika hasil pengukuran meragukan (bobot yang hilang terlalu besar), maka pengujian harus diulang sebanyak dua kali. Selanjutnya tentukan nilai rata-rata dari ketiga uji yang telah dilakukan.

Rumus menghitung keregasan tablet :

$$\% F = \frac{(W_o - W_t)}{W_o} \times 100\% \quad (2.4)$$

dimana W_o = berat tablet sebelum diputar

W_t = berat tablet setelah diputar

Pada umumnya persen keregasan yang dapat diterima adalah $< 1\%$.

2.11.4 Uji Keragaman Bobot (Farmakope Indonesia IV, 1995)

Tablet memenuhi keragaman bobot bila jumlah zat aktif dalam masing-masing sediaan terletak antara 85% hingga 115% dari yang tertera pada etiket, tidak ada satu tablet pun yang terletak diluar rentang 75% hingga 125% dan simpangan baku relatif tidak lebih dari 6%. Jika satu tablet terletak diluar rentang 85% hingga 115% seperti yang tertera pada etiket atau simpangan baku relatif lebih dari 6%, lakukan uji 20 satuan tambahan dengan persyaratan tidak lebih dari satu tablet dari 30 tablet terletak diluar rentang 85% hingga 115% dari yang tertera pada etiket, tidak ada satu tablet pun yang terletak diluar rentang 75% hingga 125% dan simpangan baku relatif dari 30 satuan tidak lebih dari 7,8%.

Rumus menghitung simpangan baku relatif atau koefisien variasi adalah :

$$KV\% = \frac{SD}{X} \times 100\%$$

(2.5)

2.11.5 Uji Keseragaman Ukuran Tablet (Farmakope Indonesia III, 1979)

Menurut Farmakope Indonesia III, kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ kali tebal tablet.

2.12 Disolusi dan kinetika pelepasan obat

Disolusi adalah proses melarutkan molekul obat dari bentuk padat dan pembentukan larutan obat. Pada kasus di mana tingkat penyerapan lebih besar dari disolusi, laju disolusi dapat menjadi parameter dalam mengontrol tingkat penyerapan (Krowczynsk, L.,1987).

Kriteria penerimaan uji disolusi untuk tablet lepas terkendali adalah sebagai berikut (Banakar, 1992):

1. Pada waktu yang setara dengan 0,25 D: 20-50% terlarut ($Q_{0,25}$)
2. Pada waktu yang setara dengan 0,5 D: 45-75% terlarut ($Q_{0,5}$)
3. Pada waktu hingga 1,0 D: tidak kurang dari 75% terlarut ($Q_{1,0}$) di mana D adalah frekuensi dosis lazim yang tertera pada label atau interval pemberian dosis.

Uji disolusi *in vitro* dilakukan untuk mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu medium, kemudian hasil uji disolusi tersebut dapat memberikan gambaran profil pelepasan obat dari sediaan di dalam tubuh. Hasil dari uji disolusi kemudian digunakan untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat dari sediaan dengan cara memasukkan data hasil disolusi ke dalam persamaan kinetika orde nol, orde satu, Higuchi dan Korsmeyer-Peppas.

1. Persamaan orde nol (Sankalia, M.G., Rajashree C.M., Jolly M.S., Vijay B.S. 2007)

$$Q_t/Q_0 = k_0 \cdot t$$

Dimana Q_t/Q_0 adalah % kumulatif obat yang dilepas pada waktu tertentu, K_0 adalah laju disolusi yang konstan atau laju orde nol yang konstan, t adalah waktu pelepasan obat. Kinetika orde nol menunjukkan jumlah kumulatif obat

yang dilepaskan berbanding lurus terhadap waktu. Persamaan orde nol menunjukkan laju pelepasan yang konstan dari waktu ke waktu tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi obat dalam sediaan.

2. Persamaan orde satu

$$\ln Q_t/Q_0 = k_1 \cdot t$$

Dimana Q_t/Q_0 adalah % kumulatif obat yang dilepas pada waktu tertentu, k_1 adalah laju orde pertama yang konstan, t adalah waktu pelepasan obat. Orde pertama menunjukkan hubungan linear antara logaritma persentase kumulatif obat yang tersisa dengan waktu. Pelepasan orde satu menunjukkan laju pelepasan obat yang bergantung konsentrasi obat dalam sediaan.

3. Persamaan Higuchi

$$Q_t/Q_0 = k_H \cdot t^{1/2}$$

Dimana Q_t/Q_0 adalah % kumulatif obat yang dilepas pada waktu tertentu, k_H adalah disolusi Higuchi yang konstan, t adalah waktu pelepasan obat. Higuchi menunjukkan hubungan linear antara persentase kumulatif obat yang dilepaskan dengan akar waktu. Persamaan Higuchi menggambarkan pelepasan obat dari perangkat matriks secara difusi.

4. Persamaan Korsmeyer-peppas

$$Q_t/Q_0 = k \cdot t^n$$

Dimana Q_t/Q_0 adalah % kumulatif obat yang dilepas pada waktu tertentu, k adalah laju disolusi Korsmeyer yang konstan, n adalah pelepasan eksponen, t adalah waktu pelepasan obat. Korsmeyer-Peppas menunjukkan hubungan linear antara logaritma persentase kumulatif obat yang dilepaskan dengan logaritma waktu. Nilai $n < 0,45$ menunjukkan difusi Fickian, pelepasan obat dikontrol secara difusi. Nilai $n = 0,45 < n < 0,89$ menunjukkan non-Fickian atau anomali, yang pelepasan obatnya secara bersamaan terjadi difusi dan erosi. Nilai $n = 0,89$ menunjukkan kinetika pelepasan mengikuti orde nol. Ini sesuai dengan *Case II transport*, di mana pelepasan obat dikontrol oleh erosi dari polimer. Nilai $n > 0,89$ maka mekanisme pelepasan obat disebut dengan mekanisme *super case II transport* (Siepmann & Peppas, 2001).

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan di laboratorium farmasetika dan laboratorium formulasi tablet Departemen Farmasi, FMIPA UI, Depok.

3.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah natrium alginat LB (Duchefa Biochemie, Belanda), gelatin tipe A (diperoleh dari Brataco), verapamil HCl (Recordati, Italy), natrium hidroksida (Merck, Jerman), kalium dihidrogen fosfat (Merck, Jerman), KBr (Merck, Jerman), PVP (BASF, Jerman), magnesium stearat, talk, laktosa monohidrat (Merck, Jerman), aquadest, etanol.

3.3 Alat

Peralatan yang digunakan : Ayakan (Retsch, Jerman), pengaduk magnetic stirer (Ika, Jerman), pH meter (Eutech pH 510, Singapura), oven, *flowmeter* (Erweka GDT, Jerman), jangka sorong (Vernier Caliper, China), *dissolution tester* (Electrolab TDT-08L), *hardness tester* (Erweka TBH 28, Jerman), neraca analitik (AFA-210 LC), *friability tester* (Erweka TAR, Jerman), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800, Jepang), mesin pencetak tablet (Erweka AR400, Jerman), *bulk-tapped density tester* (Pharmeq 245-2E, Indonesia), *texture analyzer* (TA.XT2 Rheoner 3305, Jerman), *fourier transformation infra red* (Shimadzu FTIR Tipe 8400S, Jepang), *Thermal Analysis* DSC tipe 60 A (Shimadzu, Jepang).

3.4 Cara kerja

3.4.1 Preparasi Kompleks Polielektrolit Alginat-Gelatin

Natrium alginat 2% disiapkan dengan mendispersikan 2 g natrium alginat dalam 98 ml aquadest dengan pengadukan konstan selama 1,5 jam pada suhu kamar. Larutan gelatin dibuat dengan mendispersikan 2 g gelatin dalam 98 ml aquadest, larutan dipanaskan pada suhu 60⁰C selama 1 jam dengan pengaduk magnetik. Setelah itu didinginkan sampai 40⁰C. Kemudian larutan alginat dan

gelatin tersebut dicampur dengan perbandingan 3:7 dan 4:7. pH larutan diatur sampai pH 5 dengan HCl 0,1 N. Campuran tersebut kemudian diinkubasi pada suhu kamar selama 24 jam. Kemudian dikeringkan menggunakan drum drier dan serbuk yang dihasilkan diayak dengan ayakan 60 mesh. Serbuk ini kemudian dikarakterisasi.

3.4.2 Karakterisasi Kimia

Karakterisasi kimia dilakukan dengan menganalisis gugus fungsi menggunakan spektrofotometer infra merah. Sejumlah serbuk kompleks polielektrolit alginat-gelatin ditimbang, dicampur hingga homogen dengan serbuk KBr yang telah dikeringkan, kemudian dilakukan *scanning* pada daerah bilangan gelombang 4000 cm^{-1} sampai 400 cm^{-1} . Cara tersebut juga dilakukan terhadap serbuk alginat dan gelatin. Hasil yang diperoleh kemudian dianalisis.

3.4.3 Karakterisasi Fisik

Karakterisasi fisika dilakukan dengan analisis termal menggunakan alat DSC (*differential scanning calorimeter*). DSC dapat digunakan untuk membedakan polimer murni dengan kompleks polielektrolit yang terbentuk. Perbedaannya dapat dilihat pada puncak endotermik dan eksotermik yang dihasilkan. Caranya, ditimbang 3-6 mg serbuk dalam silinder aluminium, kemudian dipanaskan pada suhu 30°C hingga 300°C dengan kecepatan pemanasan 10°C/menit. Analisis termal ini dilakukan terhadap serbuk kompleks polielektrolit, serbuk alginat, dan serbuk gelatin.

3.4.4 Karakterisasi Fungsional

3.4.4.1 Uji Daya Mengembang

Sebanyak 200 mg serbuk kompleks polielektrolit alginat-gelatin dibuat menjadi tablet, kemudian dicelupkan ke dalam 20 ml media 0,1 N HCl dan dapar fosfat pH 7,4 suhu 37°C selama 8 jam. Tablet ditimbang pada menit ke-15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, dan 480. Prosedur yang sama dilakukan terhadap serbuk alginat, serbuk gelatin dan campuran fisik alginat-gelatin yang sebelumnya dibuat menjadi tablet. Daya mengembang ditentukan berdasarkan persamaan berikut:

$$\text{Daya Mengembang} = \frac{W_n - W_0}{W_0} \times 100\% \quad (3.1)$$

dimana W_n adalah berat tablet terhidrasi dan W_0 adalah berat tablet kering.

3.4.4.2 Uji Kekuatan Gel

Serbuk alginat, serbuk gelatin, polielektrolit alginat-gelatin masing-masing didispersikan dalam air dengan konsentrasi 10% b/v hingga membentuk gel. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan alat *texture analyzer*. Sediaan gel dimasukkan ke dalam wadah sampel kemudian alat penetrasi diturunkan sampai permukaan gel. Kekuatan gel diukur pada saat gel pecah.

3.4.5 Pembuatan tablet Verapamil HCl

Tablet dibuat dengan cara granulasi basah. Pertama semua bahan ditimbang. PVP dibuat larutan pengikat dalam etanol. Kemudian verapamil HCl, kompleks polielektrolit alginat-gelatin, laktosa dicampur hingga homogen. Masa yang telah homogen digranulasi dengan larutan PVP dalam etanol sampai terbentuk masa basah. Lalu masa diayak dengan ayakan 8 mesh, dan dikeringkan pada suhu 60°C selama 3 jam. Granul kering diayak dengan ayakan 16 mesh, tambahkan magnesium stearat dan talk.

Tabel 3.1 Formula tablet verapamil HCl

Bahan	Formula (mg)			
	I	II	III	IV
Verapamil HCl	180	180	180	180
KPE alginat-gelatin	420	478	-	-
Alginat	-	-	478	-
Gelatin	-	-	-	478
Laktosa	58	-	-	-
PVP	21	21	21	21
Magnesium stearat	7	7	7	7
Talk	14	14	14	14
Jumlah	700	700	700	700

3.5 Evaluasi Massa Tablet

3.5.1 Kompresibilitas (United States Pharmacopoeia 30th, 2007)

Massa tablet ditimbang sebanyak 20 gram (m) dimasukkan ke dalam gelas ukur kemudian diukur volumenya (V_1). Gelas ukur yang berisi massa tablet tersebut diletakkan pada alat *bulk density tester*. Alat dipasang pada ketukan sebanyak 300 kali. Percobaan diulangi dengan 300 ketukan kedua untuk memastikan bahwa volume sampel tidak mengalami penurunan, volumenya diukur (V_2).

3.5.2 Laju Alir dan Sudut Reposa (United States Pharmacopoeia 30th, 2007; Ansel, 1999)

Laju alir ditetapkan dengan menggunakan alat *flowmeter*. Sejumlah bahan ditimbang dan dimasukkan ke dalam corong, lalu permukaannya diratakan. Alat dinyalakan dan waktu yang diperlukan seluruh massa tablet untuk mengalir dicatat. Laju alir dihitung dengan satuan gram per detik.

3.6 Evaluasi Tablet

3.6.1 Penampilan Fisik

Pengamatan penampilan fisik tablet berupa bentuk, tekstur permukaan dan warna tablet.

3.6.2 Uji Kekerasan Tablet (Voigt, 1995)

Uji kekerasan dilakukan menggunakan alat *hardness tester* (Erweka TBH 28). Tablet diletakkan secara horizontal kemudian dengan gaya motorik, sebuah beban peluncur bergerak pada sebuah rel mendekati tablet dan akhirnya menekan tablet hingga pecah. Pada saat tablet pecah, peluncur segera berhenti dan tekanan akan ditunjukkan oleh angka digital pada alat. Pada penelitian ini, jumlah tablet yang digunakan dalam uji kekerasan adalah enam tablet.

3.6.3 Uji Keregasan Tablet

Uji keregasan dilakukan menggunakan alat *friability tester* (Erweka TAR). Sebanyak 20 tablet diambil secara acak. Kemudian tablet dibersihkan dari debu kemudian ditimbang (W_0). Masukkan tablet ke dalam alat dan uji (100 x) putaran.

Bersihkan tablet dan timbang (Wt). Pada proses pengukuran keregasan, alat diputar dengan kecepatan 25 putaran per menit dan waktu yang digunakan adalah 4 menit. Jadi ada 100 putaran.

3.6.4 Uji Keragaman Bobot (Farmakope Indonesia IV, 1995)

Keragaman bobot dilakukan dengan cara menyiapkan tidak kurang dari 30 satuan tablet, kemudian timbang seksama 10 tablet satu persatu dan hitung bobot rata-rata (\bar{x}) dan harga simpangan baku relatif atau koefisien korelasinya (KV).

3.6.5 Uji Keseragaman Ukuran Tablet (Farmakope Indonesia III, 1979)

Keseragaman ukuran tablet dilakukan dengan mengukur diameter masing-masing tablet menggunakan jangka sorong. Menurut Farmakope Indonesia III, kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ kali tebal tablet.

3.7 Pembuatan Kurva Kalibrasi Verapamil HCl

Sebelum pembuatan kurva kalibrasi, dilakukan penentuan terlebih dahulu terhadap panjang gelombang maksimum verapamil HCl dalam HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 7,4. Sebanyak $\pm 100,0$ mg verapamil HCl ditimbang, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml. Larutan HCl 0,1 N ditambahkan ke dalam labu ukur secukupnya, dikocok hingga larut sempurna. Larutan HCl 0,1 N ditambahkan hingga batas labu ukur kemudian dihomogenkan (larutan verapamil HCl 1000 ppm). Sebanyak 25,0 ml larutan tersebut dipipet kemudian dimasukkan dalam labu ukur 250,0 ml. Larutan HCl 0,1 N ditambahkan hingga batas labu ukur, kemudian dikocok hingga homogen (larutan verapamil HCl 100 ppm). Kurva kalibrasi enam titik dibuat dengan konsentrasi larutan 20 ppm, 30 ppm, 36 ppm, 40 ppm, 46 ppm dan 50 ppm. Masing-masing larutan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Kurva kalibrasi verapamil HCl dalam HCl 0,1 N diperoleh dengan memplot serapan terhadap konsentrasi larutan. Prosedur yang sama juga dilakukan untuk memperoleh kurva kalibrasi verapamil HCl dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 dengan konsentrasi larutan 25 ppm, 30 ppm, 36 ppm, 40 ppm, 46 ppm, 50 ppm.

3.8 Uji Pelepasan Obat

Uji pelepasan obat dilakukan menggunakan uji disolusi aparatus 2 (tipe dayung). Jumlah tablet yang digunakan dalam uji disolusi adalah tiga tablet dari masing-masing formulasi. Uji pelepasan obat dilakukan pada media 900 ml 0,1 N HCl pH 1,2 selama 2 jam dan dapar fosfat pH 7,4 selama 6 jam pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan 50 rpm. Pengambilan sampel (10 ml) dilakukan pada menit ke- 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 480. Jumlah cairan yang terambil diganti oleh sejumlah larutan yang sama. Sampel kemudian diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 278 nm. Profil pelepasan obat ditentukan dengan memplot persentase obat yang dilepaskan terhadap waktu.



BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Preparasi Kompleks Polielektrolit Alginat-Gelatin

Dalam pembuatan kompleks polielektrolit (KPE) antara alginat dan gelatin dilakukan optimasi terlebih dahulu. Optimasi dilakukan terhadap larutan alginat dan gelatin 2% b/v, yaitu dengan membuat variasi komposisi masing-masing larutan yang dicampurkan dengan perbandingan alginat-gelatin 3:7 dan 4:7.

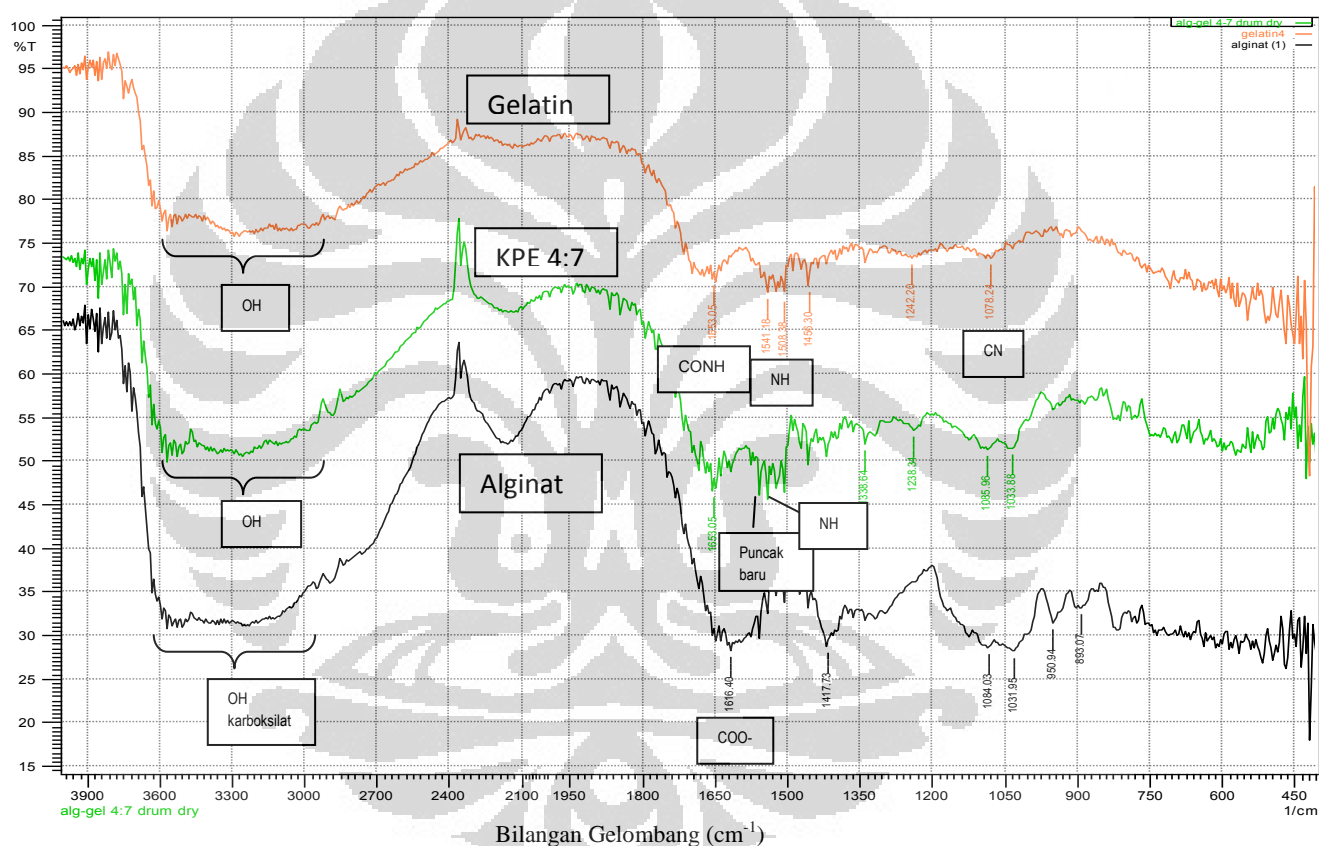
Larutan alginat menghasilkan pH 6,5 dan larutan gelatin menghasilkan pH 4,8. Kedua larutan dicampur dengan perbandingan alginat-gelatin 3:7 dan 4:7. Campuran larutan tersebut menghasilkan pH 5,0. Kesulitan dalam penetapan bobot molekul polimer menyebabkan konsentrasi larutan ditetapkan menggunakan konsep bobot per volume. Rasio yang digunakan dalam penentuan komposisi larutan alginat dan gelatin adalah rasio bobot.

Pada KPE alginat-gelatin 3:7 dengan konsentrasi larutan masing-masing 2% b/v, perolehan kembali serbuk KPE sebanyak 60%. Pada KPE alginat-gelatin 4:7, perolehan kembali serbuk KPE sebanyak 63,63%. Selain itu, daya mengembang KPE 4:7 lebih baik dibandingkan dengan KPE 3:7. Hal ini membuat KPE alginat-gelatin 4:7 terpilih untuk digunakan sebagai matriks dalam sediaan tablet lepas lambat.

4.2 Karakterisasi Kimia

Karakterisasi kimia dilakukan dengan menganalisis gugus fungsi menggunakan alat *fourrier transformation infra red* (FTIR). Overlay Spektrum FTIR dari alginat, gelatin, kompleks polielektrolit alginat-gelatin dapat dilihat pada Gambar 4.1. Spektrum FTIR alginat menunjukkan puncak pada 1616,4 cm⁻¹ yang menandakan adanya gugus karboksilat (COO⁻) dan juga puncak 2950-3550 cm⁻¹ yang menunjukkan OH karboksilat. Spektrum FTIR gelatin menunjukkan puncak pada 1541,18 cm⁻¹ yang menandakan adanya gugus amin (N-H) dan puncak pada 1663,05 cm⁻¹ yang menunjukkan adanya gugus amida (CONH) serta puncak 1078,24 cm⁻¹ yang menunjukkan C-N.

Spektrum FTIR kompleks polielektrolit menunjukkan puncak pada bilangan gelombang 1541,18 cm^{-1} yang menandakan adanya gugus amin (N–H). puncak 2950-3550 cm^{-1} menunjukkan OH karboksilat. Selain itu terdapat juga puncak baru pada bilangan gelombang 1560 cm^{-1} yang merupakan hasil interaksi antara gugus $-\text{NH}_3^+$ dari gelatin dan gugus $-\text{COO}^-$ dari alginat. Apabila terjadi interaksi ionik antara alginat dengan gelatin, maka selain terdapat puncak-puncak yang menunjukkan gugus-gugus yang terdapat dalam alginat dengan gelatin, akan ada puncak lain yang terbentuk. Hal tersebut dibuktikan dengan munculnya puncak baru pada bilangan gelombang 1560 cm^{-1} .



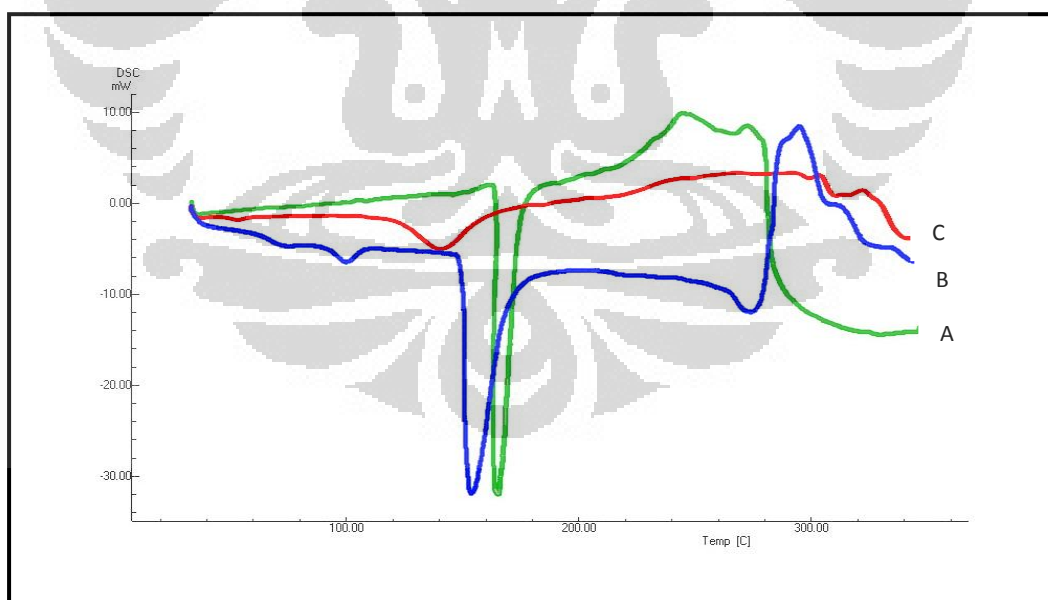
- Keterangan :
- | | | | |
|--------------|--------------------------|--------------------------|--|
| Gelatin = a) | 1078,24 cm^{-1} | : C-N | |
| | b) | 1541,18 cm^{-1} | : gugus amin (N–H) |
| | c) | 1653,05 cm^{-1} | : gugus amida (CONH) |
| | d) | 2950-3550 | : gugus OH dan terdapat amin |
| Alginat = e) | 1616,4 | : gugus karboksil (COO-) | |
| | f) | 2950-3550 | : gugus OH karboksilat |
| KPE 4:7 = g) | 1541,18 cm^{-1} | : gugus amin (N–H) | |
| | h) | 1560 cm^{-1} | : puncak baru, interaksi antara gugus $-\text{NH}_3^+$ dari gelatin dan gugus $-\text{COO}^-$ dari alginat |
| | i) | 2950-3550 | : gugus OH karboksilat |

Gambar 4.1 Spektrum FTIR dari alginat, gelatin, dan KPE alginat-gelatin 4:7

4.3 Karakterisasi Fisik

Karakterisasi fisik KPE alginat-gelatin dilakukan dengan metode *differential scanning calorimetry* (DSC). Analisis polimer dengan metode DSC bertujuan untuk memahami kecenderungan polimer ketika dipanaskan. Analisis ini dilakukan dengan mengukur suhu puncak yang terjadi saat energi atau panas yang diserap atau dibebaskan oleh bahan saat bahan tersebut dipanaskan, didinginkan atau ditahan pada tekanan tetap. Puncak endotermik menunjukkan terjadinya proses peleburan polimer, sedangkan puncak eksotermik menunjukkan terjadinya proses degradasi termal polimer.

Pada DSC dapat dilihat perbedaan puncak endotermik dan eksotermik yang dihasilkan pada masing-masing polimer. Puncak endotermik alginat berada pada titik lebur $163,51^{\circ}\text{C}$, sedangkan puncak endotermik gelatin berada pada $153,8^{\circ}\text{C}$. Puncak endotermik KPE alginat-gelatin (4:7) berada pada $140,56^{\circ}\text{C}$, lebih rendah dari alginat dan gelatin. Puncak endotermik campuran fisik alginat-gelatin (4:7) tidak jauh berbeda dengan alginat yaitu berada pada $167,48^{\circ}\text{C}$. Penentuan karakteristik dengan DSC ditunjukkan pada Gambar 4.2 untuk gabungan antara ketiga zat dan data selengkapnya terdapat di Lampiran 4-7.



Gambar 4.2 Termogram gabungan antara Alginat (A), Gelatin (B) dan KPE 4:7 (C) dengan *Differential Scanning Calorimetry*

Puncak endotermik tersebut dapat digunakan untuk membedakan polimer asal dengan kompleks polielektrolit yang terbentuk. Dari hasil analisis, dapat dilihat perbedaan antara puncak endotermik yang dihasilkan oleh KPE alginat-gelatin (4:7) dengan polimer asalnya yaitu alginat dan gelatin. Hal tersebut menandakan terjadi interaksi kimia antara alginat dan gelatin yang berupa interaksi ionik. Puncak endotermik yang dihasilkan oleh KPE alginat-gelatin juga berbeda dengan yang dihasilkan oleh campuran fisik alginat-gelatin (4:7). Pada campuran fisik alginat-gelatin (4:7), puncak yang dihasilkan dekat dengan puncak yang dihasilkan oleh alginat. Hal tersebut disebabkan pada campuran fisik tidak terjadi interaksi kimia antara alginat dan gelatin.

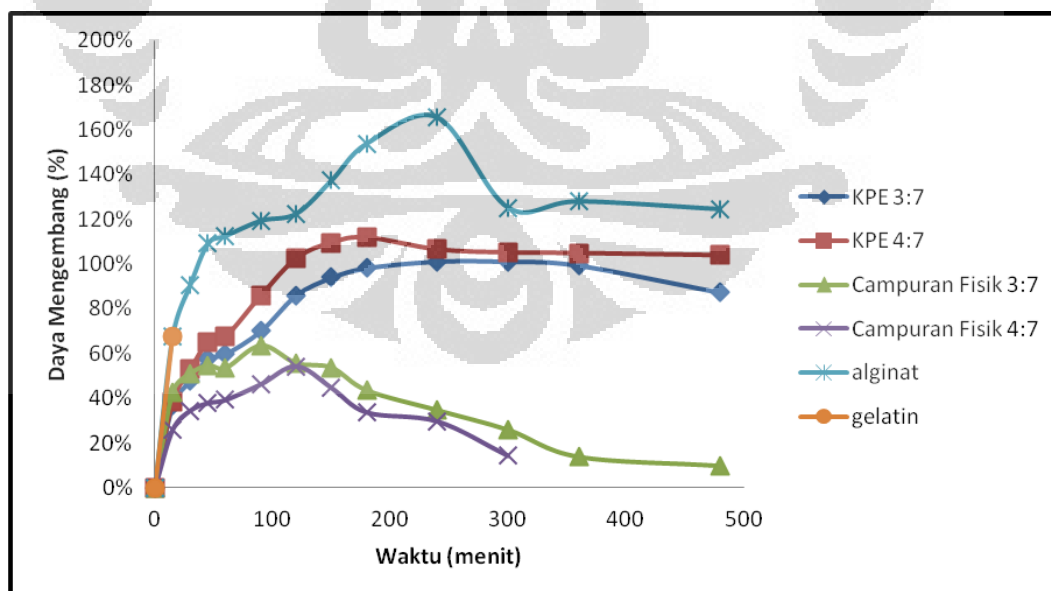
4.4 Karakterisasi Fungsional

4.4.1 Uji Daya Mengembang

Daya mengembang alginat, gelatin, kompleks polielektrolit dan campuran fisik alginat-gelatin (4:7) diamati dalam medium larutan HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 7,4 pada suhu 37°C masing-masing selama 8 jam. Pengujian ini dilakukan terhadap masing-masing polimer yang sebelumnya dicetak dengan bobot 200 mg. Pada uji daya mengembang digunakan cawan petri sebagai alat bantu. Uji daya mengembang dilakukan pada medium larutan HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 7,4 karena KPE alginat-gelatin yang dibuat akan digunakan untuk sediaan tablet yang akan melewati lambung dan usus. Manfaat dari uji daya mengembang ini adalah untuk mengetahui kemampuan mengembang dari masing-masing polimer dalam medium asam dan basa. Hal tersebut disebabkan dalam formulasi sediaan tablet lepas lambat diperlukan polimer yang dapat mengembang dalam medium asam dan basa sehingga dapat dilihat kemampuan polimer tersebut dalam menahan pelepasan obat baik di lambung maupun di usus. Jika daya mengembangnya besar, maka polimer tersebut akan semakin cepat melepaskan obatnya karena terdapatnya pori-pori yang besar pada polimer tersebut sehingga obat akan semakin cepat keluar. Sedangkan jika daya mengembangnya kecil, maka polimer dapat menahan lebih lama pelepasan obatnya.

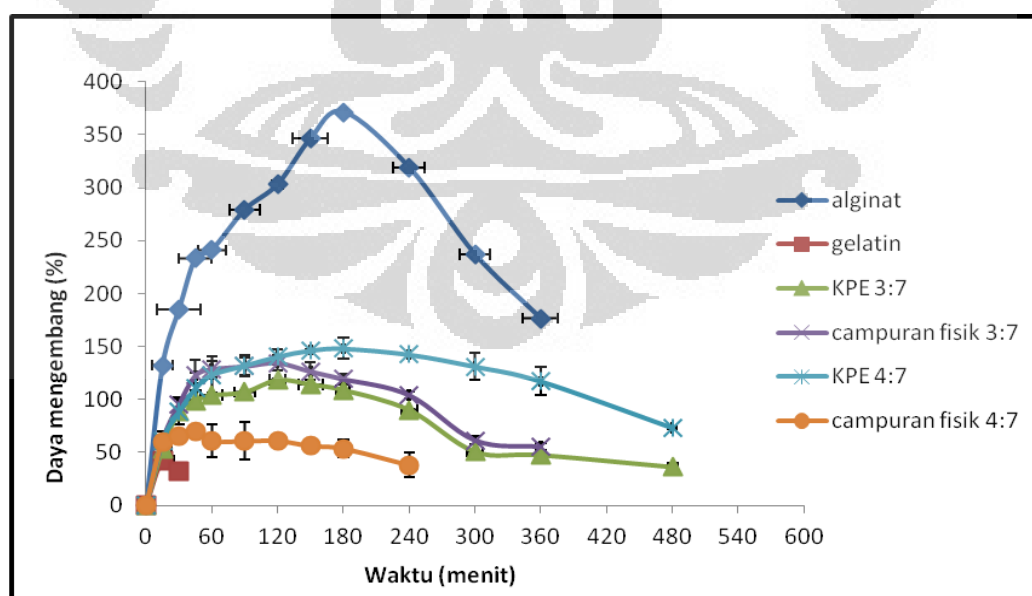
Pada larutan HCl 0,1 N daya mengembang terbesar ditunjukkan oleh tablet alginat yaitu hingga menit ke-240 sebesar 165,56% kemudian mengalami

penurunan pada menit ke-300. Daya mengembang terkecil ditunjukkan oleh tablet gelatin yaitu pada menit ke-30 sudah larut semua. Daya mengembang dari KPE alginat-gelatin 4:7 mengalami peningkatan hingga menit ke-180 sebesar 111,88% kemudian mengalami penurunan pada menit ke-240. Daya mengembang dari campuran fisik alginat-gelatin 4:7 mengalami peningkatan hingga menit ke-120 sebesar 54,35% kemudian mengalami penurunan pada menit ke-150. Hal tersebut disebabkan tablet campuran fisik alginat-gelatin 4:7 mengalami erosi dan larut dalam medium HCl. Daya mengembang dari KPE alginat-gelatin 3:7 mengalami peningkatan hingga menit ke-240 sebesar 101,25% kemudian mengalami penurunan pada menit ke-300. Daya mengembang dari campuran fisik alginat-gelatin 3:7 mengalami peningkatan hingga menit ke-90 sebesar 63,60% kemudian mengalami penurunan pada menit ke-120. Bentuk grafik dari hasil uji daya mengembang dalam medium HCl 0,1 N dapat dilihat pada Gambar 4.3. Alginat memiliki daya mengembang terbesar karena terjadinya imbibisi cairan yang lebih besar dan terjadi pengembangan pembentukan gel. Pada gelatin sendiri, dalam medium asam akan cepat larut sedangkan pada KPE alginat-gelatin, alginat akan memperbaiki sifat gelatin yang cepat hancur karena molekul alginat terikat dengan molekul gelatin melalui ikatan ionik sehingga tidak larut dalam medium.



Gambar 4.3 Daya mengembang dalam medium HCl 0,1 N suhu 37°C yang dilakukan selama 8 jam. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata \pm SD (n=3).

Pada larutan dapar fosfat pH 7,4, daya mengembang terbesar ditunjukkan oleh tablet alginat yaitu hingga menit ke-180 sebesar 371,47% kemudian mengalami penurunan pada menit ke-240. Daya mengembang terkecil ditunjukkan oleh tablet gelatin yaitu pada menit ke-45 sudah larut semua. Daya mengembang dari KPE alginat-gelatin 4:7 mengalami peningkatan hingga menit ke-180 sebesar 148,16% kemudian mengalami penurunan pada menit ke-240. Daya mengembang dari campuran fisik alginat-gelatin 4:7 mengalami peningkatan hingga menit ke-45 sebesar 69,31% kemudian mengalami penurunan pada menit ke-60. Hal tersebut disebabkan tablet campuran fisik alginat-gelatin 4:7 mengalami erosi dan larut dalam medium dapar fosfat pH 7,4. Daya mengembang dari KPE alginat-gelatin 3:7 mengalami peningkatan hingga menit ke-120 sebesar 118,65% kemudian mengalami penurunan pada menit ke-150. Daya mengembang dari campuran fisik alginat-gelatin 3:7 mengalami peningkatan hingga menit ke-120 sebesar 134,6% kemudian mengalami penurunan pada menit ke-150. Bentuk grafik dari hasil uji daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 7,4 dapat dilihat pada Gambar 4.4. Sama seperti medium HCl, alginat memiliki daya mengembang terbesar dan kedua terbesar terjadi pada KPE 4:7 dan gelatin memiliki daya mengembang terkecil.



Gambar 4.4 Daya mengembang dalam medium dapar fosfat pH 7,4 suhu 37°C yang dilakukan selama 8 jam. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata \pm SD ($n=3$).

4.4.2 Uji Kekuatan Gel

Pada uji kekuatan gel yang dilakukan menggunakan alat *texture analyzer*, alginat, gelatin, KPE alginat-gelatin 4:7 dan campuran fisik alginat-gelatin 4:7 dilarutkan dalam aquadest karena serbuk tersebut dapat membentuk gel dalam air. Hasil uji kekuatan gel (Tabel 4.1) menunjukkan bahwa gelatin memiliki kekuatan gel paling besar, yaitu 576,63 gf karena pada saat didiamkan larutan gelatin lama-kelamaan akan mengeras membentuk agar-agar. Sedangkan alginat memiliki kekuatan gel paling kecil yaitu 14,23 gf. KPE alginat-gelatin 4:7 memiliki kekuatan gel sebesar 170,13 gf sedangkan campuran fisik alginat-gelatin 4:7 memiliki kekuatan gel sebesar 240,4 gf. Hasil tersebut menunjukkan adanya perbedaan kekuatan gel antara kompleks polielektrolit yang terbentuk dengan polimer-polimer penyusunnya.

Tabel 4.1 Hasil uji kekuatan gel alginat, gelatin, KPE dan campuran fisik 4:7 pada konsentrasi 10%

Bahan	Pelarut	Kekuatan gel
Alginat	Air	14,23 ± 0,4
Gelatin	Air	576,63 ± 17,11
KPE 4:7	Air	170,13 ± 2,37
Campuran Fisik 4 : 7	Air	240,4 ± 7,4

4.5 Pembuatan Tablet Lepas Lambat Verapamil HCl

Verapamil HCl dipilih sebagai model obat karena memiliki bioavailabilitas rendah (10-20%) dan waktu paruh pendek (4 jam). Hal tersebut menyebabkan verapamil HCl dengan pemberian oral harus dibuat dalam sediaan lepas lambat (Kılıçarslan, M., dan Tamer, B., 2003).

Pembuatan tablet lepas lambat menggunakan metode granulasi basah karena dapat menghasilkan tablet yang baik yaitu tablet tidak cepat rapuh dan hancur karena terdapatnya bahan pengikat yang dapat mengikat dengan kuat bahan-bahan yang terdapat dalam formula.

Pada formula I dan II digunakan berturut-turut Kompleks Polielektrolit (KPE) alginat-gelatin 420 dan 478 mg. Pada Formula III dan IV digunakan

matriks yang hanya terbuat dari alginat dan gelatin 478 mg. Hal tersebut bertujuan untuk membandingkan kemampuan dalam menahan pelepasan obat dari KPE alginat-gelatin dengan polimer-polimer pembentuknya.

Evaluasi massa tablet dilakukan terhadap semua formula. Dinilai dari indeks kompresibilitas dan rasio Hausner, massa tablet Formula I memiliki sifat alir yang agak baik, Formula II memiliki sifat alir yang buruk, Formula III memiliki sifat alir yang sedang dan Formula IV memiliki sifat alir yang baik. Indeks kompresibilitas massa tablet dari semua formula berkisar antara 14,38%-29,34%, sedangkan rasio Hausner berkisar antara 1,16-1,41. Dinilai dari sudut reposanya, Formula I sampai IV memiliki sifat alir yang istimewa. Sudut reposita massa tablet dari semua formula berkisar antara 22,78°-28,83°. Laju alir massa tablet Formula I sampai IV berkisar antara 4,76-7,64 g/detik. Hasil evaluasi massa tablet menunjukkan bahwa KPE alginat-gelatin menghasilkan sifat alir yang buruk dibandingkan dengan sifat alir dari polimer-polimer asalnya, yaitu alginat dan gelatin. Data hasil evaluasi massa tablet dapat dilihat pada Tabel 4.2. Setelah massa tablet dicetak, diperoleh tablet berbentuk silinder pipih dengan permukaan yang agak kasar. Warna tablet Formula I sampai III adalah putih, Formula IV berwarna coklat bintik bintik putih dengan permukaan yang kasar. Serbuk KPE berwarna putih kekuningan, serbuk alginat berwarna putih kecoklatan dan serbuk gelatin berwarna krem.

Bobot tablet dari masing-masing formula relatif seragam antara 698,53-702,66 mg. Diameter tablet dari tiap formula berkisar antara 13,1-13,2 mm dengan ketebalan berkisar antara 4,5-5,6 mm. Evaluasi keseragaman ukuran dan keragaman bobot menunjukkan hasil akhir yang baik untuk seluruh formula. Tablet pada seluruh formula memenuhi keseragaman ukuran yang disyaratkan oleh Farmakope Indonesia edisi III, yaitu diameter tablet tidak kurang dari $1 \frac{1}{8}$ dan tidak lebih dari 3 kali tebal tablet. Uji keragaman bobot yang hasilnya tertera pada lampiran 23 menunjukkan bahwa tablet dari semua formula memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi IV yaitu tidak satu tablet pun yang berada pada rentang 85% hingga 115% seperti yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif lebih tidak lebih dari 6%.

Pada uji kekerasan tablet, kekerasan tablet paling besar dimiliki oleh Formula III yaitu 9,2 kP sedangkan paling kecil dimiliki oleh Formula IV yaitu 4,02 kP. Tablet dari Formula I sampai III cukup keras, yaitu berkisar antara 8,03-9,2 kP. Tablet dengan Formula IV sangat rapuh dengan nilai keregasan 4,51%, sedangkan keregasan tablet Formula I sampai III berturut-turut 0,85%, 0,48%, 0,49%. Formula IV sangat rapuh disebabkan daya ikat antar partikel dari bahan-bahan yang digunakan sebagai massa tablet kurang baik sehingga meskipun tekanan pengempaan sudah dinaikkan, kekerasan tablet tetap rendah. Data kekerasan dan keregasan tablet dari masing-masing formula dapat dilihat pada Tabel 4.2 .

Tabel 4.2 Hasil evaluasi massa tablet dan tablet lepas lambat

Parameter	FI	FII	F III	F IV
Indeks kompresibilitas (%)	24,67 ± 1,15	29,34 ± 1,83	18,80 ± 1,48	14,38 ± 1,17
Rasio Hausner	1,33 ± 0,02	1,41 ± 0,03	1,23 ± 0,02	1,16 ± 0,01
Laju alir (g/detik)	7,64 ± 0,4	7,43 ± 0,46	4,76 ± 0,18	6,05 ± 0,25
Sudut reposa (°)	28,81 ± 0,01	28,51 ± 0,04	25,33 ± 0,01	22,78 ± 0,008
Keragaman bobot (mg)	699,97 ± 1,46	698,53 ± 2	702,66 ± 2,69	700,61 ± 1,10
Keseragaman ukuran (mm)	$\Phi = 13,2 \pm 0$ d = 5,22 ± 0,02	$\Phi = 13,2 \pm 0$ d = 5,61 ± 0,02	$\Phi = 13,2 \pm 0$ d = 4,52 ± 0,01	$\Phi = 13,23 \pm 0,003$ d = 4,91 ± 0,005
Kekerasan (kp)	8,32 ± 0,8	8,03 ± 1,88	9,20 ± 1,57	4,02 ± 1,41
Keregasan (%)	0,85	0,49	0,49	4,51

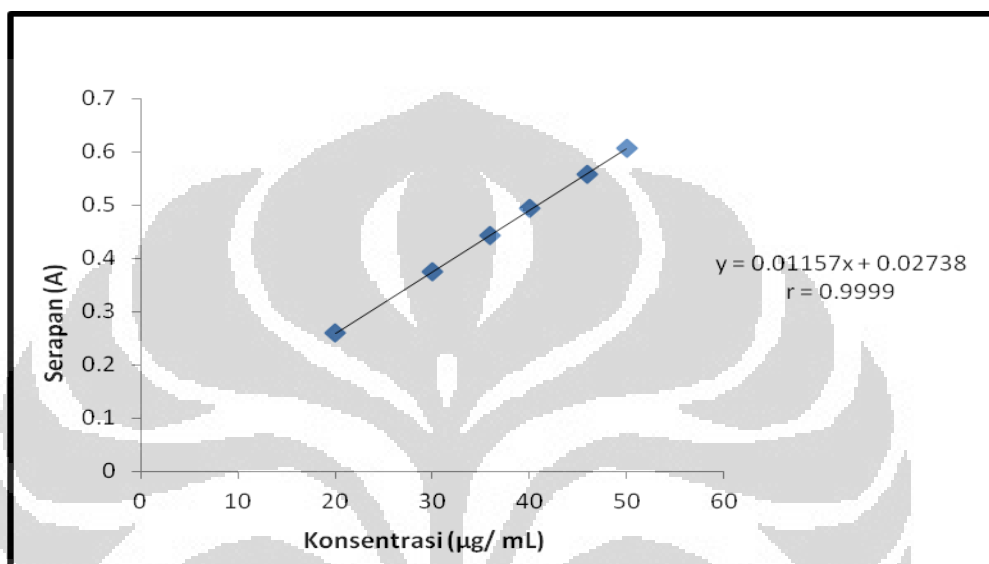
Keterangan : Φ = diameter
d = tebal

4.6 Pembuatan Kurva Kalibrasi Verapamil HCl

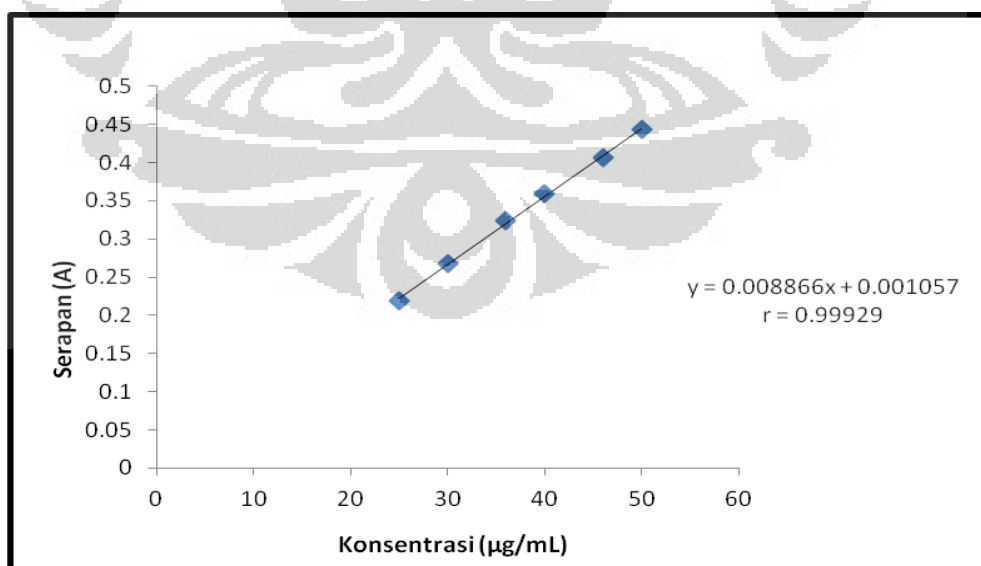
Berdasarkan hasil percobaan, larutan Verapamil HCl dalam medium HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 7,4 memberikan serapan maksimum pada panjang

gelombang 278,0 nm. Panjang gelombang yang diperoleh tersebut tidak bergeser dari yang dicantumkan pada literatur.

Persamaan kurva kalibrasi Verapamil HCl dalam medium HCl 0,1 N adalah $y = 0,02738 + 0,01157x$ dengan nilai $r = 0,99990$ (Gambar 4.5). Persamaan kurva kalibrasi Verapamil HCl dalam medium dapar fosfat pH 7,4 adalah $y = 0,001057 + 0,008866x$ dengan nilai $r = 0,99929$ (Gambar 4.6).



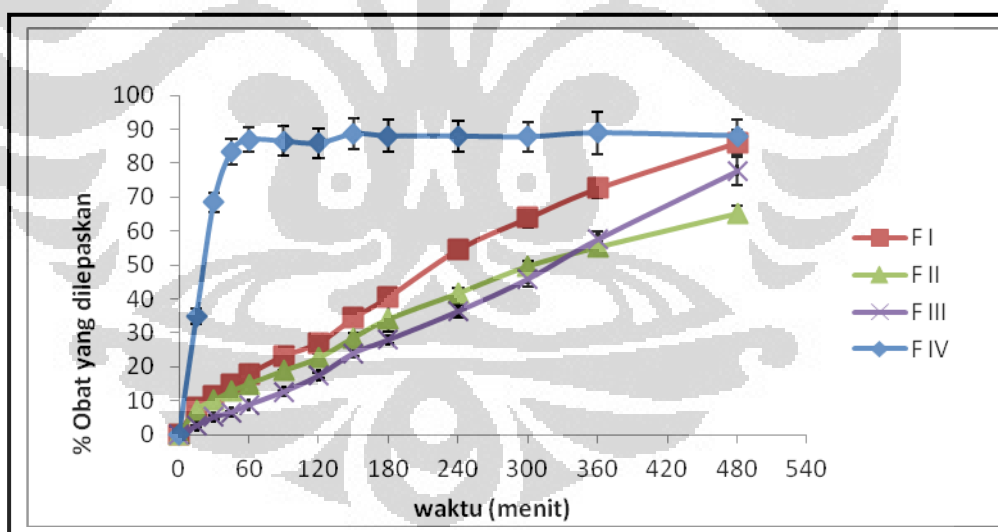
Gambar 4.5 Kurva kalibrasi verapamil HCl dalam medium HCl 0,1 N pada panjang gelombang 278,0 nm diperoleh persamaan $y = 0,02738 + 0,01157x$ dengan nilai $r = 0,99990$



Gambar 4.6 Kurva kalibrasi verapamil HCl dalam medium dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 278,0 nm diperoleh persamaan $y = 0,001057 + 0,008866x$ dengan nilai $r = 0,99929$

4.7 Uji Pelepasan Obat

Hasil uji pelepasan obat yang dilakukan terhadap tiga tablet dari masing-masing formula menunjukkan profil pelepasan obat yang berbeda. Uji pelepasan obat dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe 2 (dayung) dengan kecepatan putaran dayung 50 rpm. Uji pelepasan obat dilakukan dalam medium HCl 0,1 N selama 2 jam dan dalam medium dapar fosfat pH 7,4 selama 6 jam. Sampel diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 278,0 nm. Pelepasan obat terbanyak terjadi pada Formula IV (formula yang mengandung gelatin 478 mg) yang melepaskan obat sebanyak 88,07% dalam waktu 8 jam. Pelepasan obat terbanyak kedua adalah dari Formula I (formula yang mengandung KPE alginat-gelatin 420 mg) yang melepaskan obat sebanyak 86,18% dalam waktu 8 jam. Formula III (formula yang mengandung alginat 478 mg) melepaskan obat sebanyak 77,79% dalam waktu 8 jam. Formula II (formula yang mengandung KPE alginat-gelatin 478 mg) melepaskan obat sebanyak 65,38% dalam waktu 8 jam. Grafik disolusi dapat dilihat pada Gambar 4.7.



Gambar 4.7 Profil disolusi tablet verapamil HCl dalam medium HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 7,4 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama 8 jam. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata \pm SD (n=3).

Uji pelepasan obat merupakan evaluasi paling penting yang harus dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan obat dari tablet lepas lambat yang telah dibuat. Berdasarkan data pada Lampiran 27, pelepasan obat terbanyak terjadi pada Formula IV (formula yang mengandung gelatin) yaitu sebanyak 88,07% obat

dilepaskan dari sediaan dalam waktu 8 jam. Hal tersebut disebabkan karena tablet gelatin yang rapuh dan cepat hancur pada medium asam maupun dasar. Pada profil pelepasan obat antara alginat dengan gelatin, alginat lebih baik menahan pelepasan obat dibandingkan gelatin. Penggunaan KPE alginat-gelatin sebagai matriks (Formula II) dapat menahan pelepasan obat lebih baik dari yang lainnya, yaitu sebanyak 65,38% dalam waktu 8 jam. Hal tersebut disebabkan karena molekul alginat terikat secara ionik dengan molekul gelatin sehingga tidak larut dalam medium dan dengan adanya alginat dapat memperbaiki sifat gelatin yang cepat hancur. Selain itu, dari segi ekonomi penggunaan KPE alginat-gelatin dapat menguntungkan karena harga alginat yang mahal sehingga jika dikombinasi dengan gelatin yang harganya murah akan meringankan biaya produksi.

Profil pelepasan obat dari sediaan tablet lepas lambat dianalisis dengan mencocokkannya terhadap beberapa persamaan kinetika pelepasan obat seperti kinetika orde nol, orde satu dan Higuchi. Sedangkan untuk mengetahui mekanisme pelepasan obat digunakan persamaan Korsmeyer-Peppas. Dari persamaan kinetika yang dicocokkan, diperoleh nilai konstanta pelepasan obat (k), koefisien korelasi (r), dan nilai eksponen difusi Peppas (n). Berdasarkan Lampiran 28, dengan melihat koefisien relasi yang didapat, Formula I sampai Formula III mengikuti kinetika orde nol yang menunjukkan laju pelepasan yang konstan dari waktu ke waktu tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi obat dalam sediaan. Sedangkan untuk Formula IV mengikuti kinetika Higuchi yang menggambarkan pelepasan obat dari perangkat matriks secara difusi.

Mekanisme pelepasan obat dapat diketahui berdasarkan persamaan Korsmeyer-Peppas. Analisis mekanisme pelepasannya diperhatikan berdasarkan nilai n atau eksponen pelepasan. Untuk sediaan dengan geometri silindris seperti tablet, Nilai $n < 0,45$ menunjukkan difusi Fickian, pelepasan obat dikontrol secara difusi. Nilai $n = 0,45 < n < 0,89$ menunjukkan non-Fickian atau anomali, yang pelepasan obatnya secara bersamaan terjadi difusi dan erosi. Nilai $n = 0,89$ menunjukkan kinetika pelepasan mengikuti orde nol. Ini sesuai dengan *Case II transport*, di mana pelepasan obat dikontrol oleh erosi dari polimer. Nilai $n > 0,89$ maka mekanisme pelepasan obat disebut dengan mekanisme *super case II transport* (Siepmann & Peppas, 2001). Berdasarkan hasil yang ditampilkan pada

Lampiran 28, diketahui bahwa mekanisme pelepasan obat formula I dan II mengikuti mekanisme pelepasan non-Fickian atau anomali, yang pelepasan obatnya secara bersamaan terjadi difusi dan erosi. Formula III mengikuti mekanisme *super case II transport*. Formula IV menunjukkan difusi Fickian, pelepasan obat dikontrol secara difusi.

Pada Formula I dan III jumlah obat yang dilepas selama 8 jam berada pada kisaran 77,79 – 86,18%, kisaran ini memenuhi persyaratan nilai $Q_{0,25}$ (20-50%) dan $Q_{0,5}$ (45-75%) untuk 12 jam pemakaian sehingga sediaan dapat digunakan selama 12 jam untuk sekali pemakaian. Formula II melepaskan obat sebanyak 65,38% dalam waktu 8 jam. Kisaran ini memenuhi persyaratan nilai $Q_{0,25}$ (20-50%) dan $Q_{0,5}$ (45-75%) untuk 16 jam pemakaian sehingga sediaan dapat digunakan selama 16 jam untuk sekali pemakaian. Pada Formula IV tidak memenuhi semua persyaratan. Berdasarkan penelitian ini, KPE alginat-gelatin berpotensi untuk dijadikan eksipien sediaan lepas lambat.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Kompleks polielektrolit (KPE) antara alginat dan gelatin dengan perbandingan alginat-gelatin 4:7 yang ditunjukkan dengan karakteristik kimia, karakteristik fisik, karakteristik daya mengembang dan karakteristik kekuatan gel dapat digunakan untuk eksipien sediaan lepas lambat.
2. Formula yang mengandung KPE alginat-gelatin sebagai matriks (Formula II) melepaskan obat sebanyak 65,38% dalam waktu 8 jam sehingga memenuhi persyaratan untuk pemakaian setiap 16 jam.

5.2 Saran

Untuk menghasilkan sediaan lepas lambat yang pelepasannya lebih lama, maka gelatin perlu diganti dengan polimer lain yang sama-sama bersifat kationik. Selain itu perlu diperbaiki sifat alir dari KPE alginat-gelatin yang buruk.

DAFTAR ACUAN

- Almeida, P.F., and A.J. Almeida. (2004). Cross-linked alginate gelatine beads: a new matrix for controlled release of pindolol. *J. of Controlled Release*, 97, 431– 439.
- Ansel, H.C., Allen, L.V., and Popovich, N.G. (1999). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Banakar, U.V. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Berger, J., M. Reist, J.M. Mayer, O. Felt, R. Gurny. (2004). Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Vol.57, 35–52.
- Coviello, T., Pietro, M., Carlotta, M., Franco, A. (2007). Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. *Journal of Controlled Release*, 119, 5-24.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Dobrynin, A.V., and Michael, R.. (2005). Theory of polyelectrolytes in solutions and at surfaces. *Prog. Polym. Sci.* 30, 1049–1118.
- Gombotz ,W.R., and Siow Fong Wee. (1998). Protein release from alginate matrices. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 31, 267-285.
- Joseph, Ishmael and Suresh Venkataram. (1995). Indomethacin sustained release from alginate-gelatin or pectin-gelatin coacervates. *International Journal of Pharmaceutics*, 126, 161 – 168.
- Kılıçarslan, M., and 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.

- Krajačić, Aleksandra and Ian G.T. (2003). Matrix formation in sustained release tablets: possible mechanism of dose dumping. *International Journal of Pharmaceutics*, 251, 67-78.
- Krowczynski, L. (1987). *Extended-release Dosage Forms*. CRC Press, Inc.
- Lankalapalli, S. and Kolapalli, V. (2009). Polyelectrolyte complexes: a review of their applicability in drug delivery technology. *Ind. J Pharm Sci*, Vol.71, No.5, 481-487.
- Lachman, L., Herbert, A.L., Joseph, L.K. (1986). *The Theory Practice of Industrial Pharmacy*. Philadelphia : Lea & Febiger.
- Lee, K.Y., and David, J.M. (2012). Alginate: Properties and biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 37, 106– 126.
- Li, Y., Huiping, J., Qinglai, C., Fusheng, P., Zhongyi, J. (2011). Sodium alginate-gelatin polyelectrolyte complex membranes with both high water vapor permeance and high permselectivity. *Journal of Membrane Science*, 375, 304–312.
- Liew, C.V., Lai, W.C., Ai, L.C., Paul, W.S.H. (2005). Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 309, 25-37.
- Maderuelo, C., Aránzazu Z., José M.L. (2011). Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *Journal of Controlled Release*, 154, 2–19.
- Moffat, A.C. (1986). *Clarke's Isolation and Identification of Drugs 2nd edition*. London: The Pharmaceutical Press.
- Pena, C., Koro, C., Arantxa, E., Roxana, R., Iñaki, M. 2010. Enhancing water repellence and mechanical properties of gelatin films by tannin addition. *Bioresource Technology*, 101, 6836–6842.
- Rowe, R.C., Sheskey P.J., and Owen, S.C. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients 5th edition*. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Sagita, Erny. (2010). Penggunaan Kompleks Polielektrolit Kitosan-Pektin sebagai Matriks dalam Sediaan Tablet Mengapung Famotidin. Skripsi Sarjana Farmasi FMIPA UI, Depok.

- Sakr, W., Fars A. and Adel Sakr. (2011). Effect of Kollidon_ SR on the release of Albuterol Sulphate from matrix tablets. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 19, 19–27.
- Sankalia, M.G., Rajashree C.M., Jolly M.S., Vijay B.S. (2007). Reversed chitosan–alginate polyelectrolyte complex for stability improvement of alpha-amylase: Optimization and physicochemical characterization. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 65, 215–232.
- Shargel, L. and Yu, Andrew B.C. (1999). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Appleton Century Crofts.
- Siepmann, J. and Peppas, N.A. (2001). Modelling of drug release from delivery systems based HPMC. *Adv. Drug Delivery Reviews*, 48, 139-157.
- SL, Dakhara and Anajwala, CC. (2010). Polyelectrolyte Complex: A Pharmaceutical Review. *Review Article*, 1 (2), 121-127.
- Swarbick, James. (1991). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Vol 4*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Tabata, Yasuhiko and Yoshito Ikada. (1998). Protein release from gelatin matrices. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 287-301.
- United States Pharmacopoeial Convention. (2007). *The United States Pharmacopoeia, 30th revision and The National Formulary, 25th revision*. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc.
- Venugopal, Vazhiyil. (2009). *Marine Product for Health Care : Functional and Bioactive Nutraceutical Compounds from the Ocean*. CRC Press.
- Voigt, R. (1995). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Diterjemahkan dari *Lehrbuch den Pharmazeutischen technologie*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Young, Simon. (2005). Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release of bioactive molecules. *J. of Controlled Release*. 256– 274.



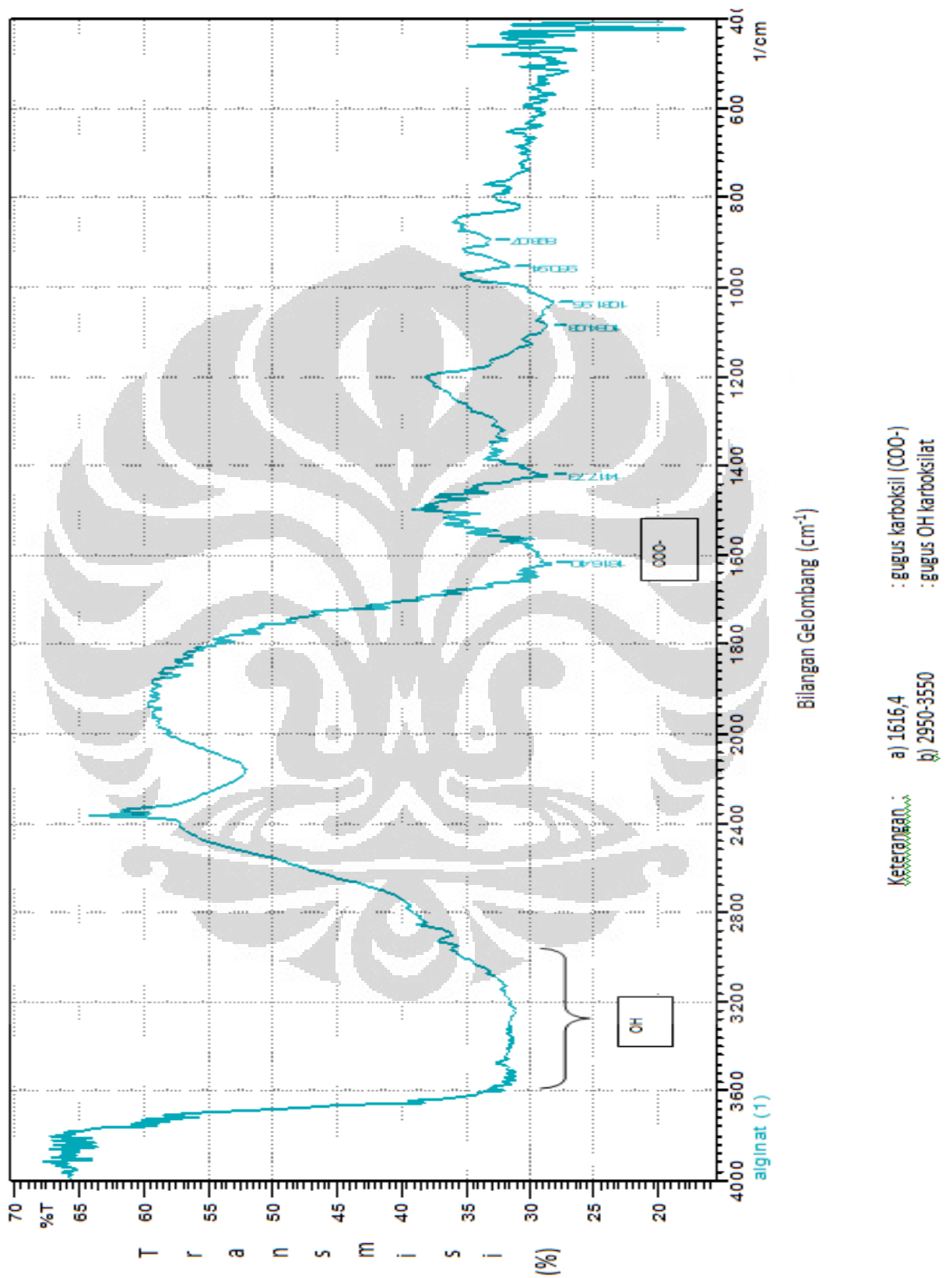
LAMPIRAN



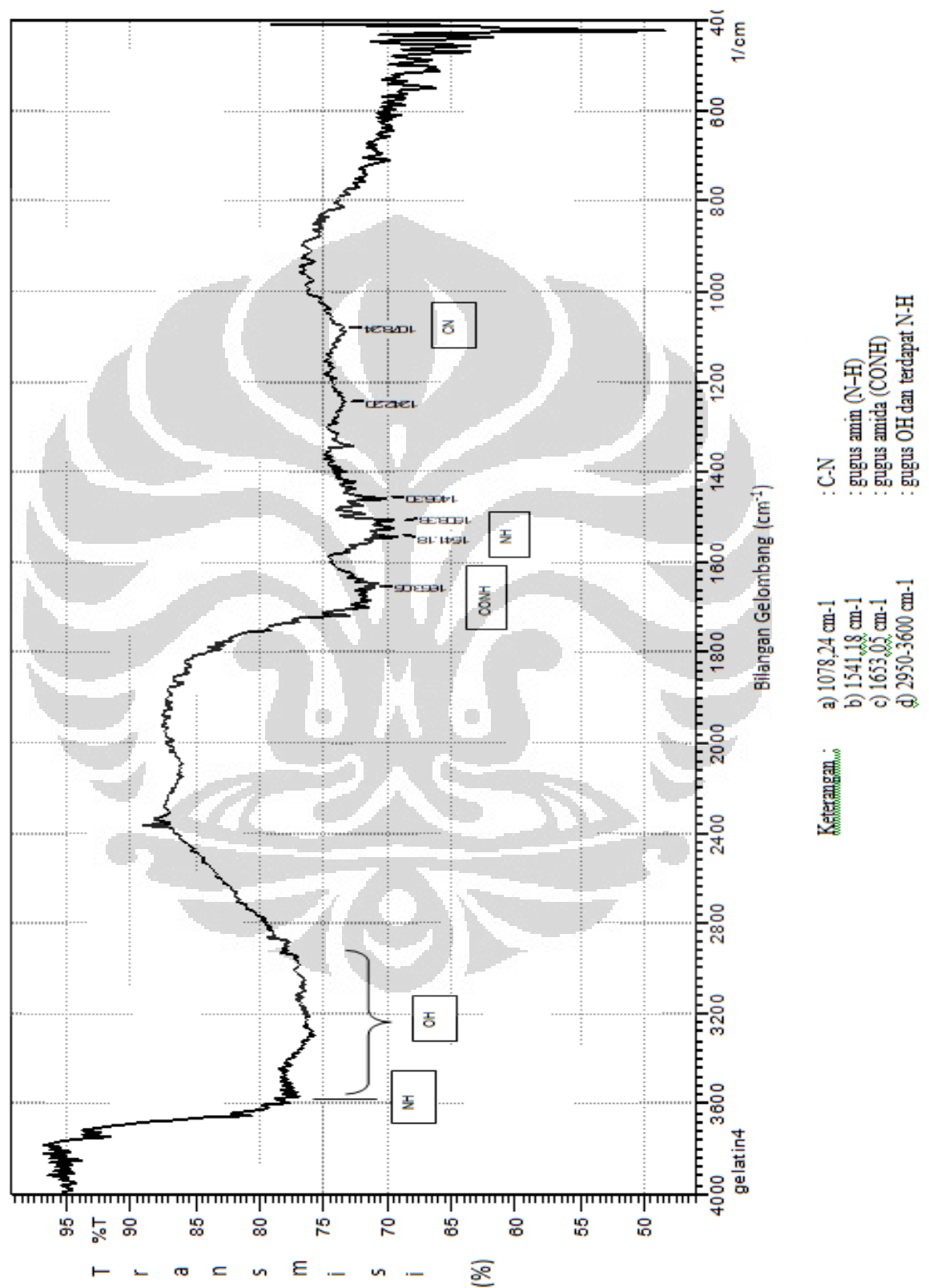
Daftar Lampiran

Jenis Lampiran	No
Lampiran Gambar	1-18
Lampiran Tabel	19-28
Lampiran perhitungan	29
Lampiran sertifikat	30-31

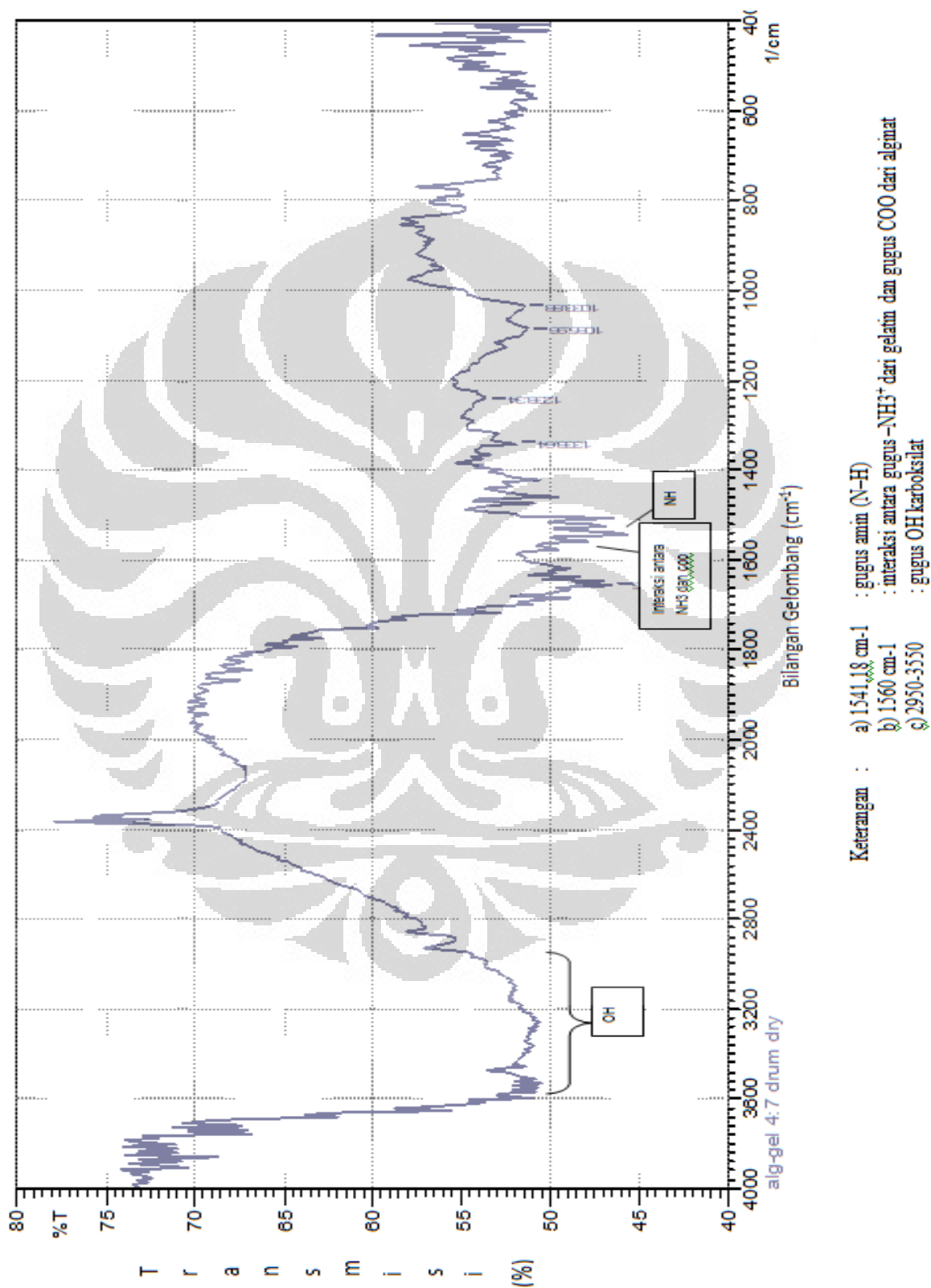
Lampiran 1. Spektrum IR Alginat

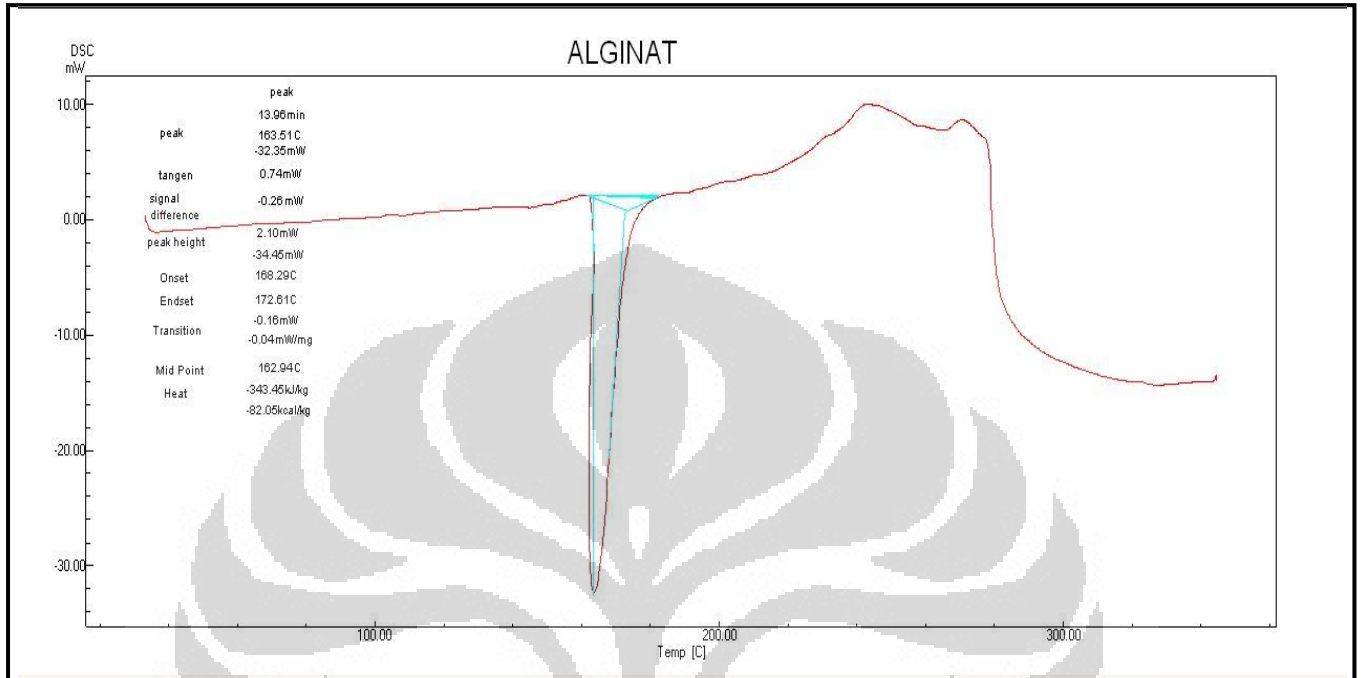
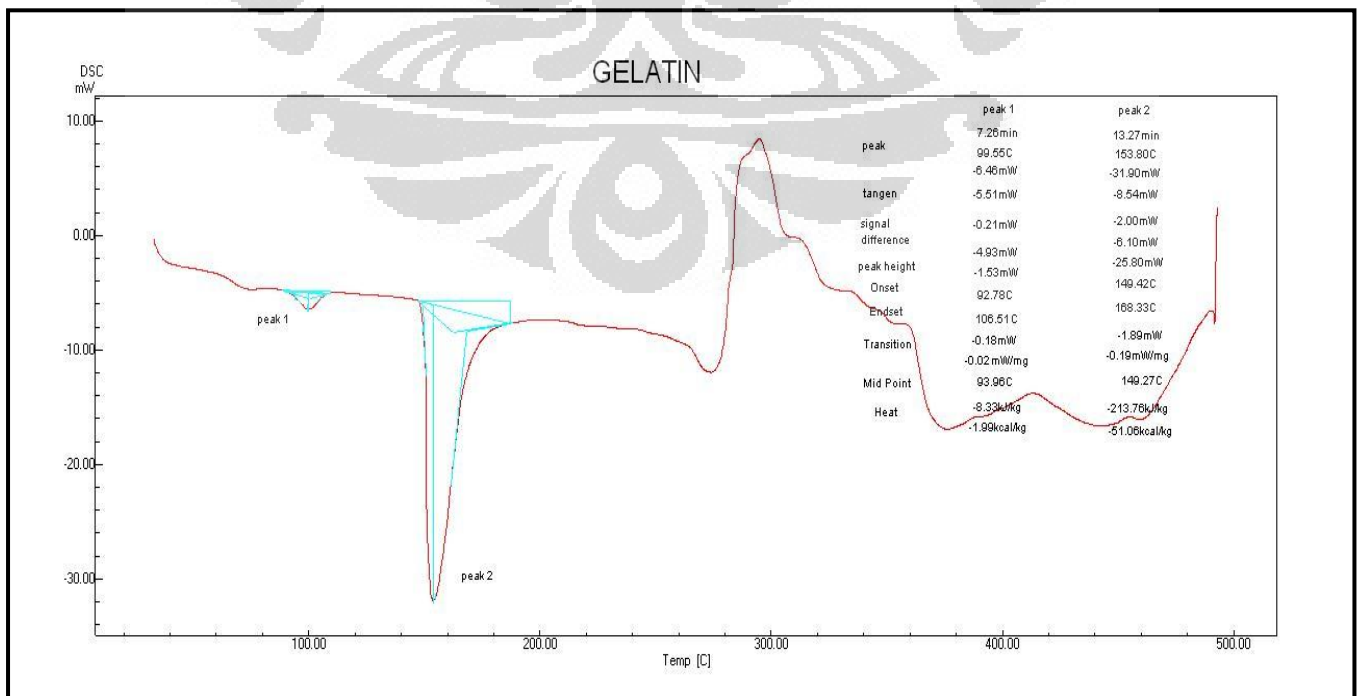


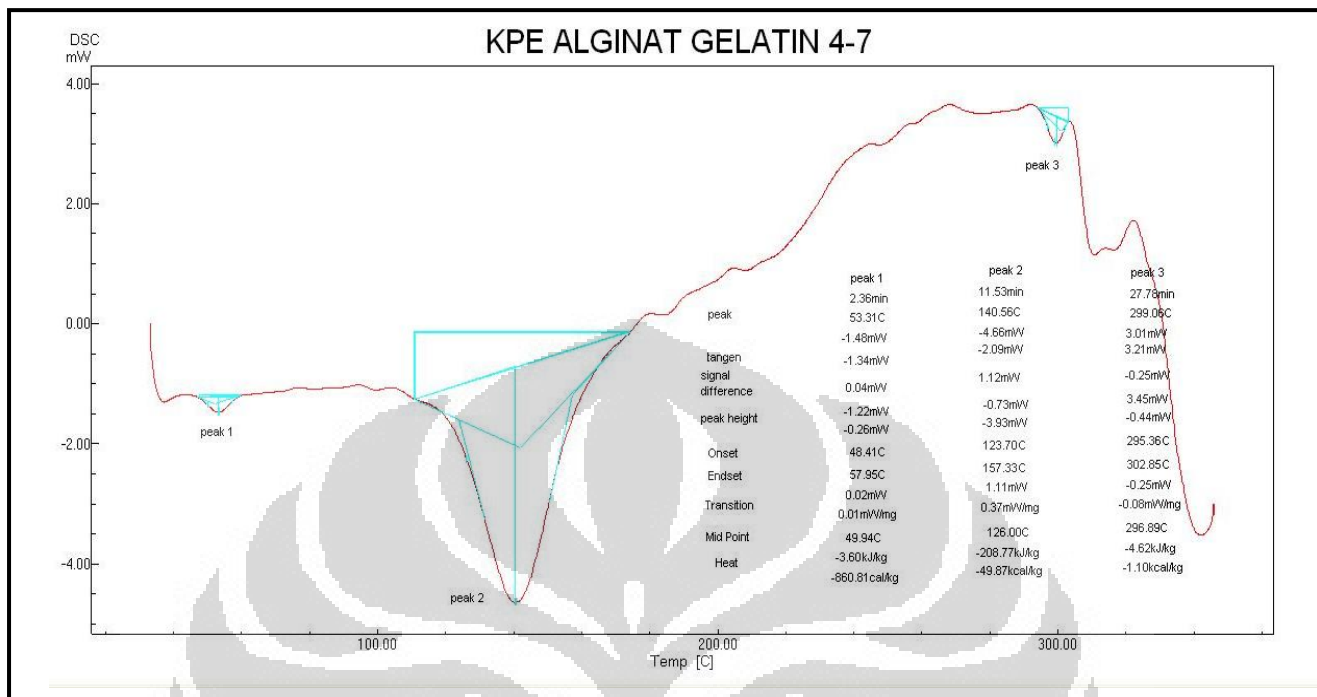
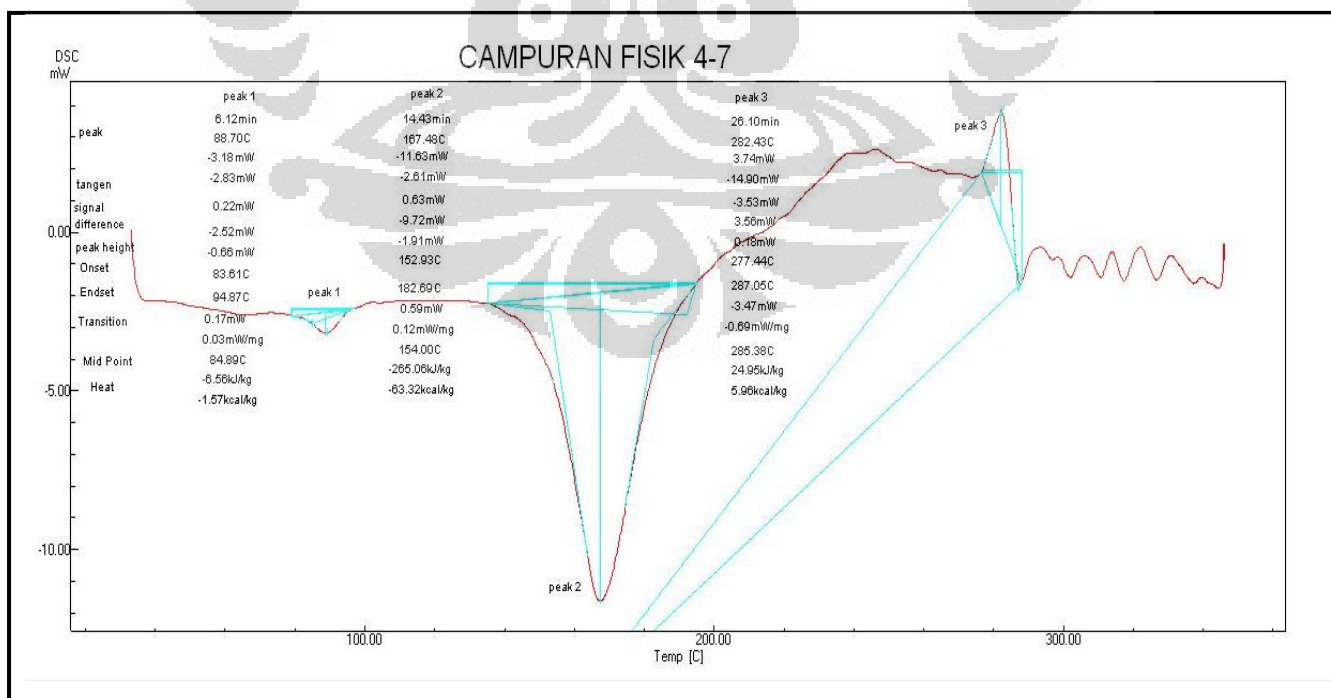
Lampiran 2. Spektrum IR Gelatin



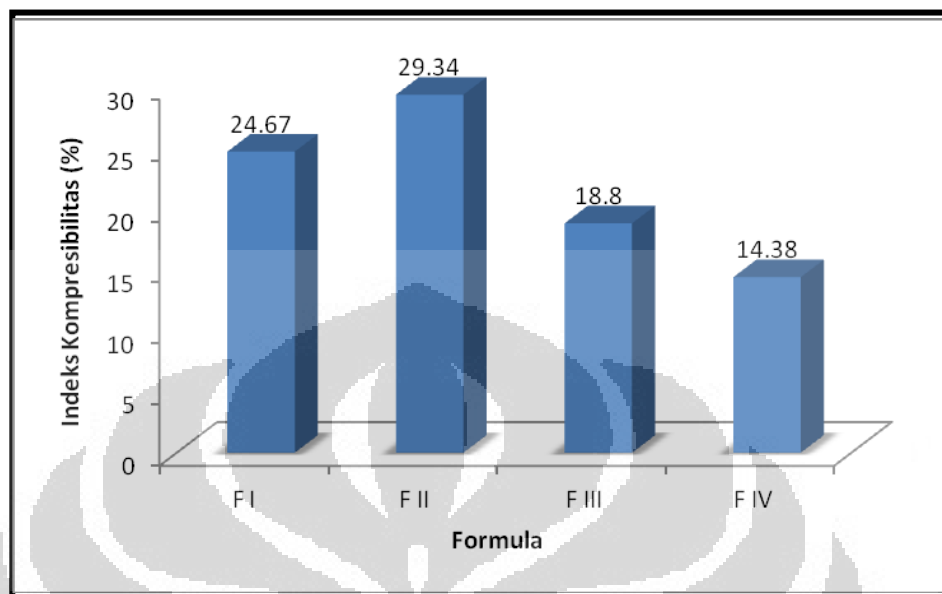
Lampiran 3. Spektrum IR KPE 4:7



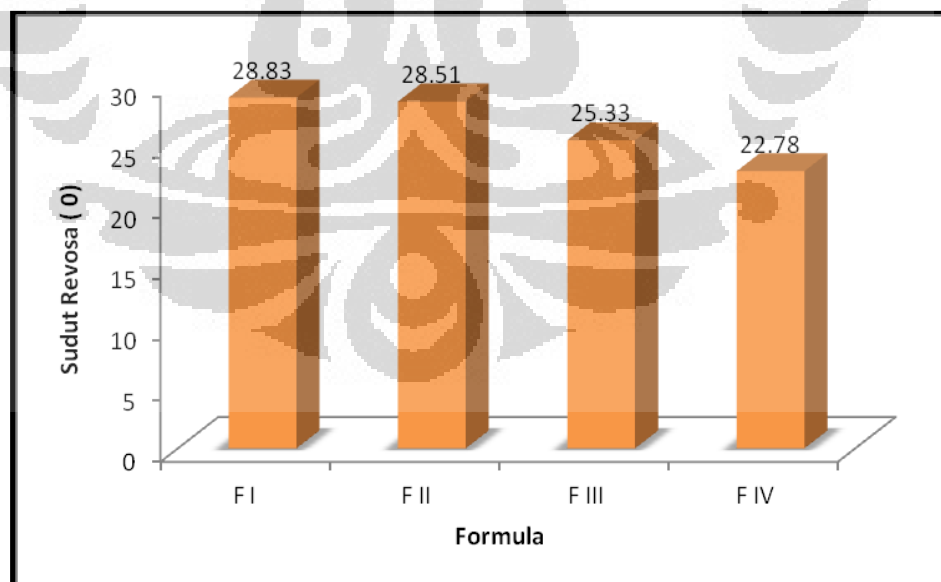
Lampiran 4. Termogram alginat dengan *Differential Scanning Calorimetry*Lampiran 5. Termogram gelatin dengan *Differential Scanning Calorimetry*

Lampiran 6. Termogram KPE 4:7 dengan *Differential Scanning Calorimetry*Lampiran 7. Termogram campuran fisik 4:7 dengan *Differential Scanning Calorimetry*

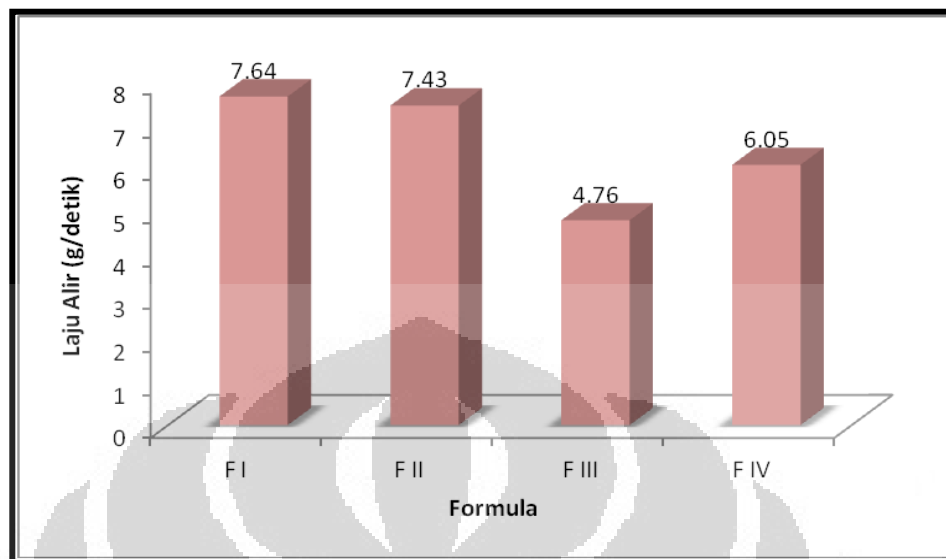
Lampiran 8. Hasil evaluasi kompresibilitas massa tablet



Lampiran 9. Hasil evaluasi sudut revosa massa tablet



Lampiran 10. Hasil evaluasi laju alir massa tablet



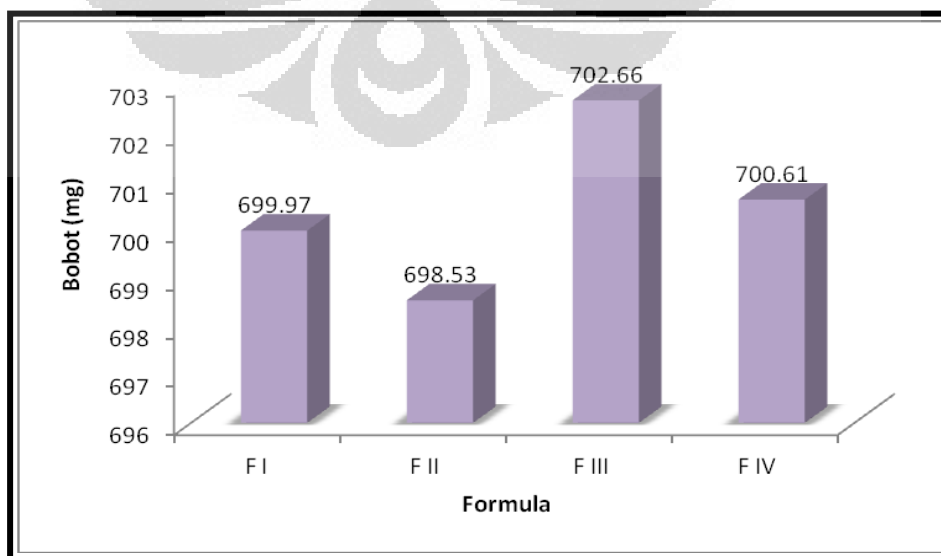
Lampiran 11. Tablet Lepas Lambat Verapamil HCl Formula I, Formula II, Formula III dan Formula IV



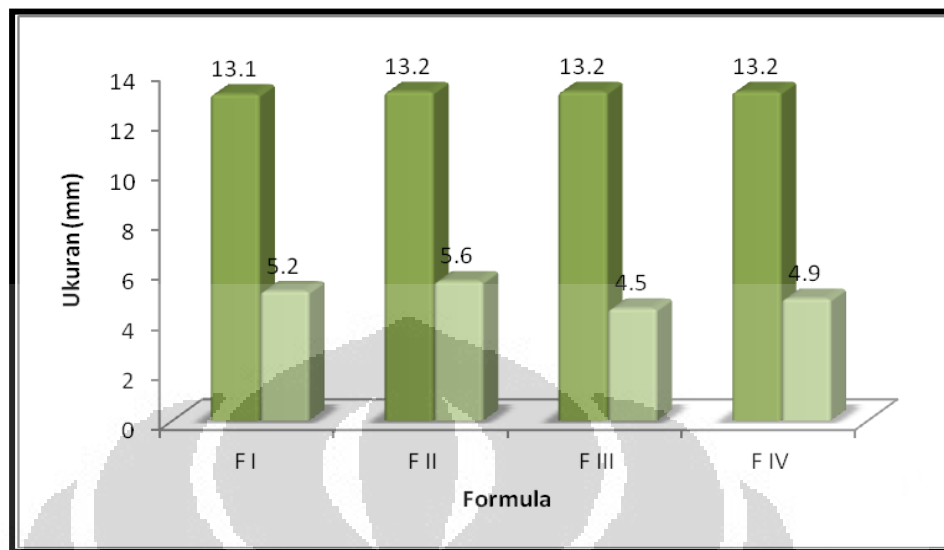
Lampiran 12. Serbuk Alginat (A), Serbuk Gelatin (B), Serbuk KPE 3:7 (C), Serbuk KPE 4:7 (D).



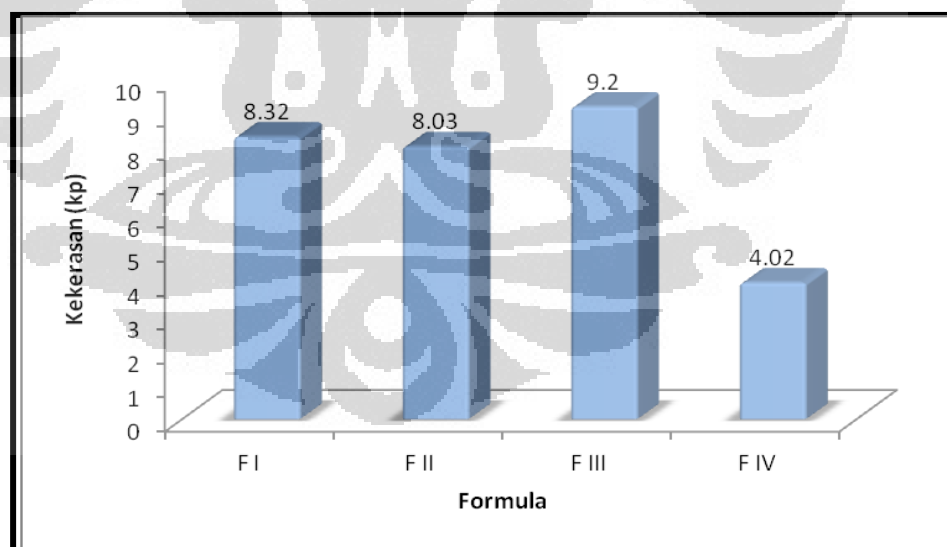
Lampiran 13. Hasil evaluasi keragaman bobot tablet. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=10).



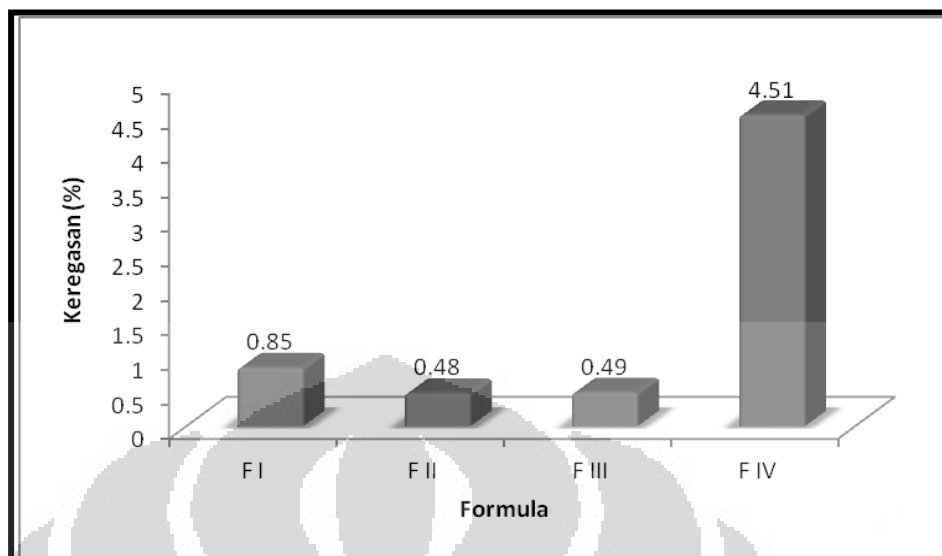
Lampiran 14. Hasil evaluasi keseragaman ukuran tablet. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=10).



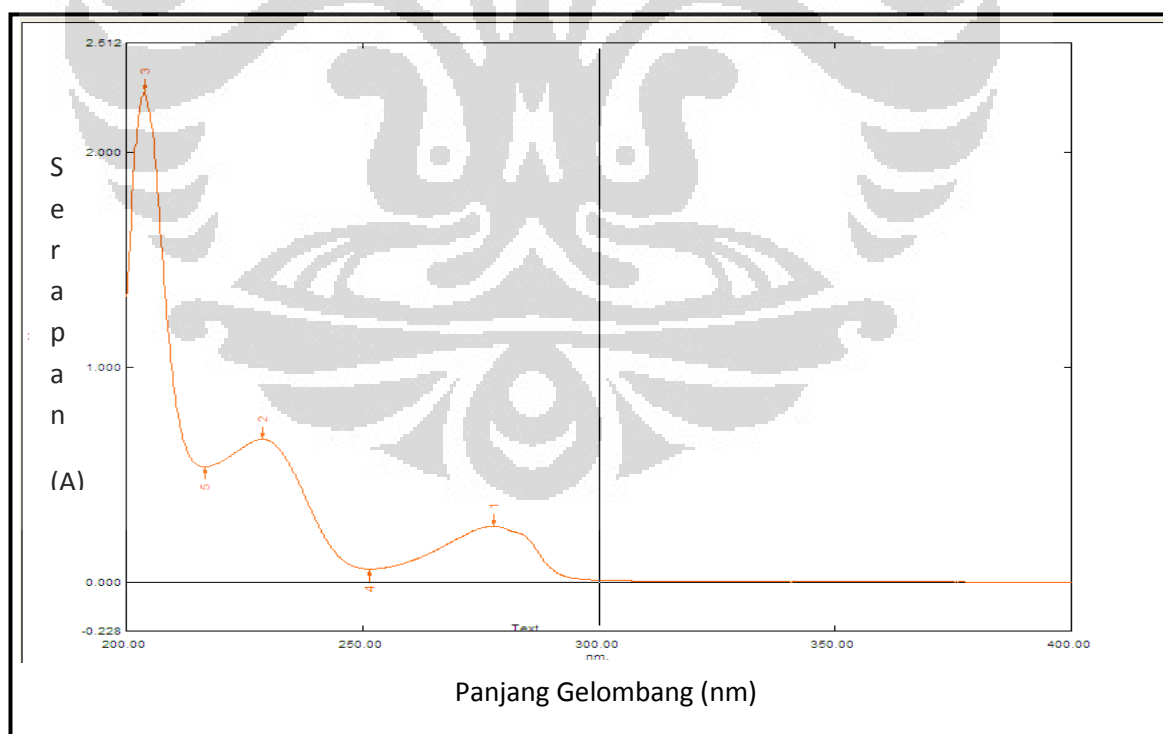
Lampiran 15. Hasil evaluasi kekerasan tablet. Setiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=6).



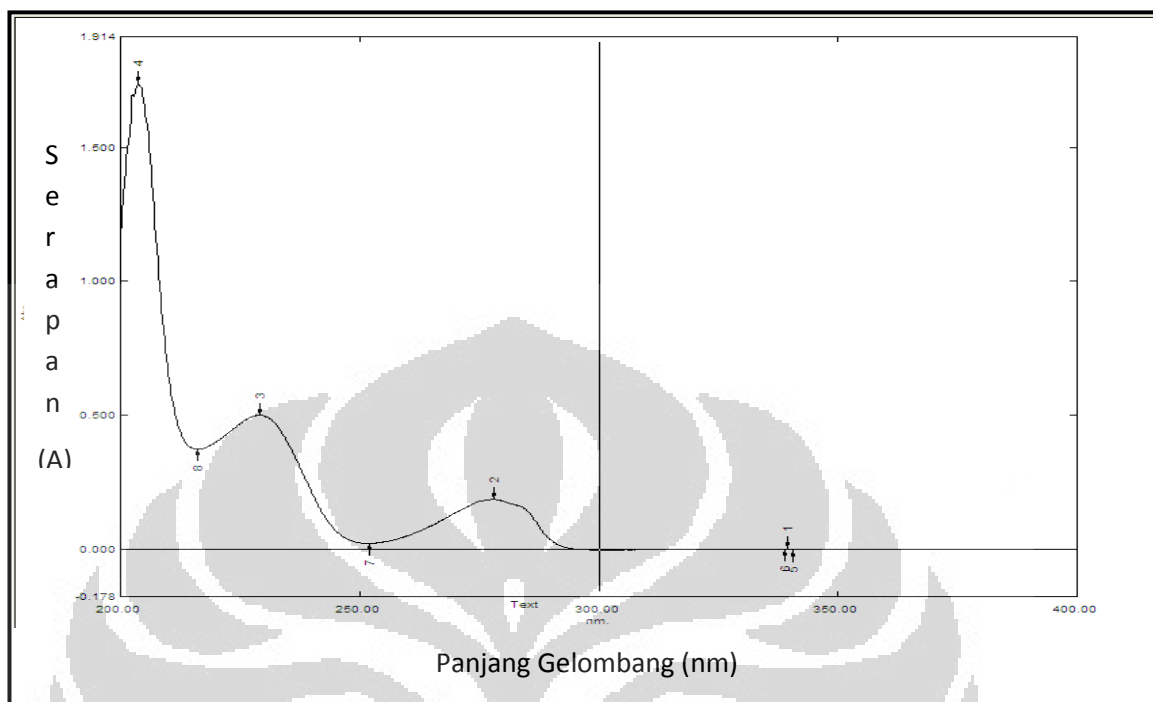
Lampiran 16. Hasil evaluasi keregasan tablet



Lampiran 17. Kurva serapan verapamil HCl dalam larutan HCl 0,1 N menunjukkan panjang gelombang maksimum pada 278,0 nm.



Lampiran 18. Kurva serapan verapamil HCl dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 menunjukkan panjang gelombang maksimum pada 278,0 nm.



Lampiran 19. Hasil uji daya mengembang alginat, gelatin, KPE alginat-gelatin 4:7 dan campuran fisik 4:7 dalam medium HCl 0,1 N suhu 37°C

Waktu (menit)	Daya Mengembang (%)					
	Alginat	Gelatin	KPE 4:7	Campuran fisik 4:7	KPE 3:7	Campuran fisik 3:7
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
15	67,66 ± 4,24	20,8 ± 1,39	38,57 ± 0,38	25,98 ± 4,06	36,92 ± 2,52	42,83 ± 3,07
30	90,67 ± 2,35	-	52,99 ± 2,7	34,51 ± 1,18	47,78 ± 0,5	51,05 ± 0,02
45	109,16 ± 5,18	-	65,22 ± 1,13	37,87 ± 3,95	57,70 ± 1,26	54,77 ± 4,9
60	112,65 ± 0,57	-	67,66 ± 0,59	39,29 ± 3,94	59,83 ± 4,22	53,55 ± 2,02
90	119,42 ± 3,89	-	85,92 ± 4,49	46,27 ± 2,36	70,09 ± 0,38	63,60 ± 0,67
120	122,55 ± 1,75	-	102,59 ± 1,12	54,35 ± 2,83	86,10 ± 5,58	55,67 ± 4,42
150	137,44 ± 2,09	-	109,6 ± 0,14	44,67 ± 1,31	93,99 ± 5,58	53,72 ± 1,66
180	153,91 ± 2,94	-	111,88 ± 1,19	33,69 ± 1,68	98,28 ± 2,57	43,52 ± 0,66
240	165,56 ± 3,09	-	106,55 ± 2,86	29,71 ± 1,40	101,25 ± 2,97	34,66 ± 2,92
300	125,24 ± 1,41	-	105,17 ± 1,45	14,39 ± 0,88	101,22 ± 0,52	25,91 ± 1,01
360	128,09 ± 2,67	-	104,88 ± 1,65	-	99,45 ± 5,23	13,89 ± 2,3
480	124,63 ± 0,55	-	103,95 ± 5,87	-	87,39 ± 0,73	9,87 ± 0,82

Lampiran 20. Hasil uji daya mengembang alginat, gelatin, KPE alginat-gelatin 4:7 dan campuran fisik 4:7 dalam medium dapar fosfat pH 7,4 suhu 37°C

Waktu (menit)	Daya Mengembang (%)					
	Alginat	Gelatin	KPE 4:7	Campuran fisik 4:7	KPE 3:7	Campuran fisik 3:7
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
15	132,35 ± 9,65	42,01 ± 9,95	61,24 ± 8,67	60,2 ± 2,76	53,62 ± 8,41	61,31 ± 2,82
30	184,84 ± 19,89	31,86 ± 5,91	88,3 ± 12,24	65,29 ± 3,59	88,70 ± 2,19	95,63 ± 5,82
45	233,45 ± 14,66	-	110,63 ± 14,73	69,31 ± 0,82	98,94 ± 5,00	122,62 ± 14,55
60	241,14 ± 12,63	-	123,45 ± 16,87	60,73 ± 15,31	104,11 ± 9,7	128,65 ± 7,97
90	279,1 ± 13,82	-	132,10 ± 10,08	60,71 ± 17,59	107,14 ± 9,26	131,35 ± 8,04
120	303,2 ± 5,30	-	140,67 ± 7,18	61,11 ± 3,66	118,65 ± 7,5	134,6 ± 6,93
150	346,51 ± 16,24	-	146,67 ± 0,79	56,22 ± 3,46	114,30 ± 10,82	126,46 ± 8,44
180	371,47 ± 3,12	-	146,46 ± 9,69	53,68 ± 8,23	109,01 ± 6,07	119,33 ± 5,19
240	318,90 ± 14,25	-	148,16 ± 0,04	38,14 ± 11,40	90,04 ± 7,05	104,15 ± 3,63
300	237,01 ± 14,21	-	131,14 ± 12,44	-	50,57 ± 6,69	61,46 ± 4,29
360	176,54 ± 15,89	-	117,16 ± 13,17	-	47,50 ± 4,09	55,28 ± 3,63
480	0,00 ± 0,00	-	73,15 ± 0,99	-	36,15 ± 4,40	-

Lampiran 21. Data termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

No.	Keterangan	Alginat	Gelatin	KPE 4:7	Campuran fisik 4:7
1	Titik lebur (puncak endotermik) (°)	163,51	153,8	140,56	167,48
2	Onset (°)	168,29	149,42	123,70	152,93
3	Endset (°)	172,61	168,33	157,33	182,69
4	Tg (°)	162,94	149,27	126	154
5	ΔH	-343,45 Kj/kg	-213,76 Kj/kg	-208,77 Kj/kg	-265,06 Kj/kg
		-82,05 kcal/kg	-51,06 kcal/kg	-49,87 kcal/kg	-63,32 kcal/kg

Lampiran 22. Data Keseragaman Ukuran tablet

F1		F2		F3		F4	
Tebal (mm)	Diameter (mm)	Tebal (mm)	Diameter (mm)	Tebal (mm)	Diameter (mm)	Tebal (mm)	Diameter (mm)
13,2	5,35	13,2	5,7	13,25	4,9	13,2	4,85
13,2	5	13,2	5,7	13,2	4,4	13,2	4,9
13,15	5	13,2	5,7	13,25	4,45	13,25	5
13,2	5	13,2	5,7	13,2	4,55	13,25	4,9
13,2	5,2	13,2	5,6	13,25	4,6	13,2	4,85
13,2	5,4	13,2	5,7	13,2	4,45	13,25	5
13,2	5,5	13,2	5,4	13,2	4,5	13,25	4,95
13,2	5,3	13,2	5,25	13,25	4,4	13,2	4,9
13,2	5,2	13,2	5,5	13,25	4,5	13,3	4,9
13,2	5,3	13,2	5,9	13,2	4,5	13,2	4,9

Lampiran 23. Data Keragaman Bobot

No	F1			F2			F3			F4		
	Bobot (mg)	Jumlah zat aktif (mg)	Jumlah zat aktif (%)	Bobot (mg)	Jumlah zat aktif (mg)	Jumlah zat aktif (%)	Bobot (mg)	Jumlah zat aktif (mg)	Jumlah zat aktif (%)	Bobot (mg)	Jumlah zat aktif (mg)	Jumlah zat aktif (%)
1	699,1	179,77	99,87	698,8	180,06	100,03	702,5	179,95	99,97	700,7	180,02	100,01
2	696,6	179,13	99,51	700,7	180,55	100,31	703,3	180,16	100,09	702,4	180,45	100,25
3	701,2	180,31	100,17	701,3	180,71	100,39	704,8	180,54	100,30	699,5	179,71	99,84
4	701,6	180,41	100,23	701,5	180,76	100,42	702,2	179,88	99,93	698,8	179,53	99,74
5	699	179,75	99,86	697,4	179,70	99,83	702,3	179,90	99,94	699,9	179,81	99,89
6	701,1	180,29	100,16	697	179,60	99,78	699,5	179,19	99,55	701	180,10	100,05
7	700,4	180,11	100,06	696,9	179,58	99,76	701,4	179,67	99,82	701,1	180,12	100,06
8	699,9	179,98	99,99	698,7	180,04	100,02	698	178,80	99,33	699,7	179,76	99,87
9	700,8	180,21	100,11	696,8	179,55	99,75	706,2	180,90	100,50	701,6	180,25	100,1413
10	700	180,00	100,00	696,2	179,39	99,66	706,4	180,95	100,53	701,4	180,20	100,1128
Rata-rata	699,97	180	100	698,53	180	100	702,66	180	100	700,61	180	100
SD	1,46	0,37	0,2	2	0,51	0,28	2,69	0,68	0,38	1,10	2,84	0,15
KV (%)		0,2			0,28			0,38			0,15	

Lampiran 24. Data Kekerasan Tablet

No.	F1	F2	F3	F4
1	9.07	7.95	11.11	4.79
2	8.76	8.97	7.95	6.21
3	9.07	11.31	8.57	3.26
4	7.03	7.03	9.78	4.48
5	7.84	6.21	7.13	3.05
6	8.15	6.72	10.7	2.34

Lampiran 25. Serapan verapamil HCl pada berbagai konsentrasi dalam larutan HCl 0,1 N pada panjang gelombang 278,0 nm

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan (A)
20	0,259
30	0,375
36	0,442
40	0,493
46	0,558
50	0,607

$$a = 0,02738$$

$$b = 0,01157$$

$$r = 0,99990$$

$$y = 0,02738 + 0,01157x$$

Lampiran 26. Serapan verapamil HCl pada berbagai konsentrasi dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 278,0 nm

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan (A)
25	0,219
30	0,268
36	0,324
40	0,359
46	0,406
50	0,443

$$a = 0,001057$$

$$b = 0,008866$$

$$r = 0,99929$$

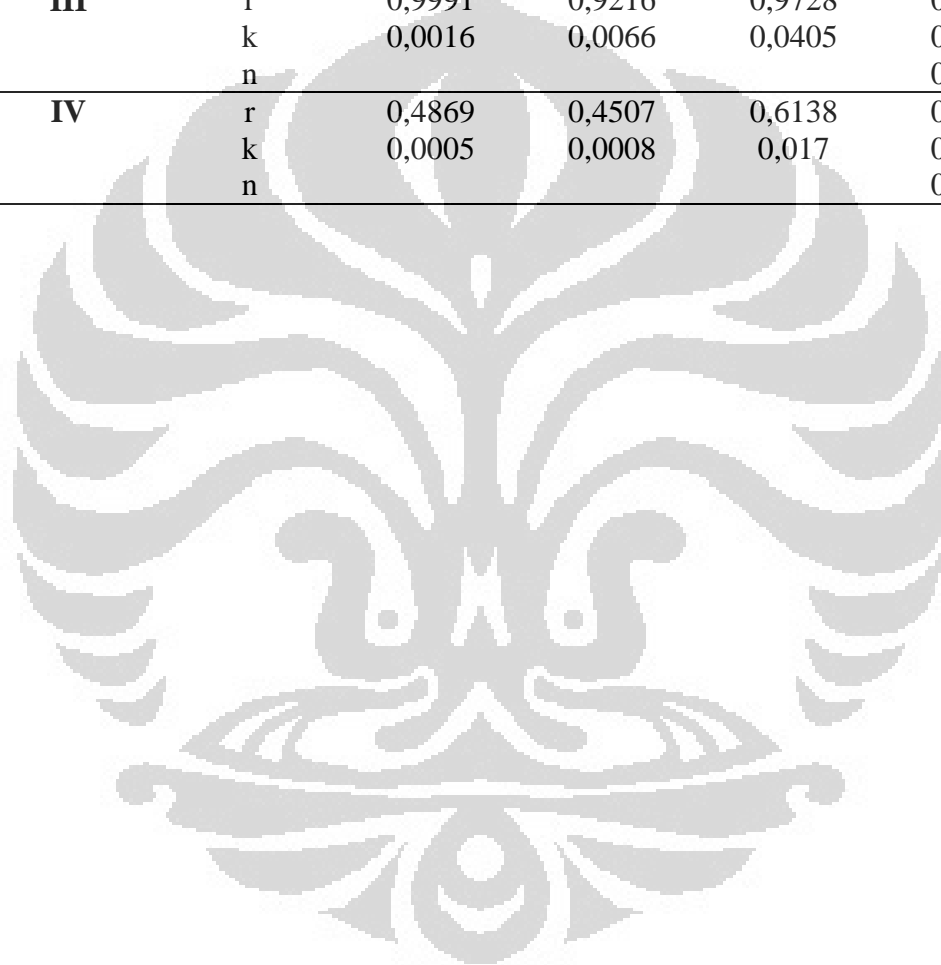
$$y = 0,001057 + 0,008866x$$

Lampiran 27. Hasil uji pelepasan obat dari tablet verapamil HCl dalam medium HCl 0,1 N dan dapar fosfat pH 7,4 pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ selama 8 jam.

waktu (menit)	Jumlah kumulatif verapamil HCl terdisolusi (%)			
	FI	FII	FIII	FIV
0	$0 \pm 0,00$	$0 \pm 0,00$	$0 \pm 0,00$	$0 \pm 0,00$
15	$7,9 \pm 0,15$	$7,34 \pm 0,93$	$2,55 \pm 0,24$	$34,80 \pm 2,31$
30	$11,37 \pm 0,49$	$10,11 \pm 0,25$	$5,16 \pm 0,44$	$68,57 \pm 2,85$
45	$14,67 \pm 0,85$	$12,78 \pm 0,28$	$6,57 \pm 0,09$	$83,32 \pm 3,76$
60	$17,85 \pm 0,75$	$14,94 \pm 0,43$	$8,79 \pm 0,12$	$86,91 \pm 3,46$
90	$23,17 \pm 0,91$	$18,88 \pm 0,17$	$12,64 \pm 0,24$	$86,48 \pm 4,39$
120	$26,99 \pm 0,5$	$22,67 \pm 1,28$	$17,43 \pm 0,75$	$85,89 \pm 4,38$
150	$34,39 \pm 0,42$	$28,60 \pm 1,16$	$24,01 \pm 0,87$	$88,63 \pm 4,56$
180	$40,53 \pm 1,01$	$34,10 \pm 3,68$	$27,97 \pm 1,12$	$88,06 \pm 4,62$
240	$54,55 \pm 1,71$	$41,79 \pm 1,51$	$36,42 \pm 1,90$	$87,97 \pm 4,57$
300	$63,88 \pm 2,83$	$49,78 \pm 1,42$	$45,95 \pm 2,34$	$87,78 \pm 4,42$
360	$72,63 \pm 2,9$	$55,38 \pm 1,29$	$57,60 \pm 2,28$	$88,90 \pm 6,12$
480	$86,18 \pm 3,61$	$65,38 \pm 1,95$	$77,79 \pm 4,11$	$88,07 \pm 4,80$

Lampiran 28. Hasil perhitungan kinetika pelepasan Verapamil HCl dari matriks tablet lepas lambat

Formula	Parameter	Orde 0	Orde 1	Higuchi	Peppas
I	r	0,9942	0,9311	0,9886	0,9950
	k	0,0018	0,0049	0,0453	0,0097
	n				0,7212
II	r	0,9924	0,9310	0,9920	0,9945
	k	0,0013	0,0045	0,0337	0,0105
	n				0,664
III	r	0,9991	0,9216	0,9728	0,9982
	k	0,0016	0,0066	0,0405	0,0016
	n				0,9891
IV	r	0,4869	0,4507	0,6138	0,7271
	k	0,0005	0,0008	0,017	0,3318
	n				0,1839



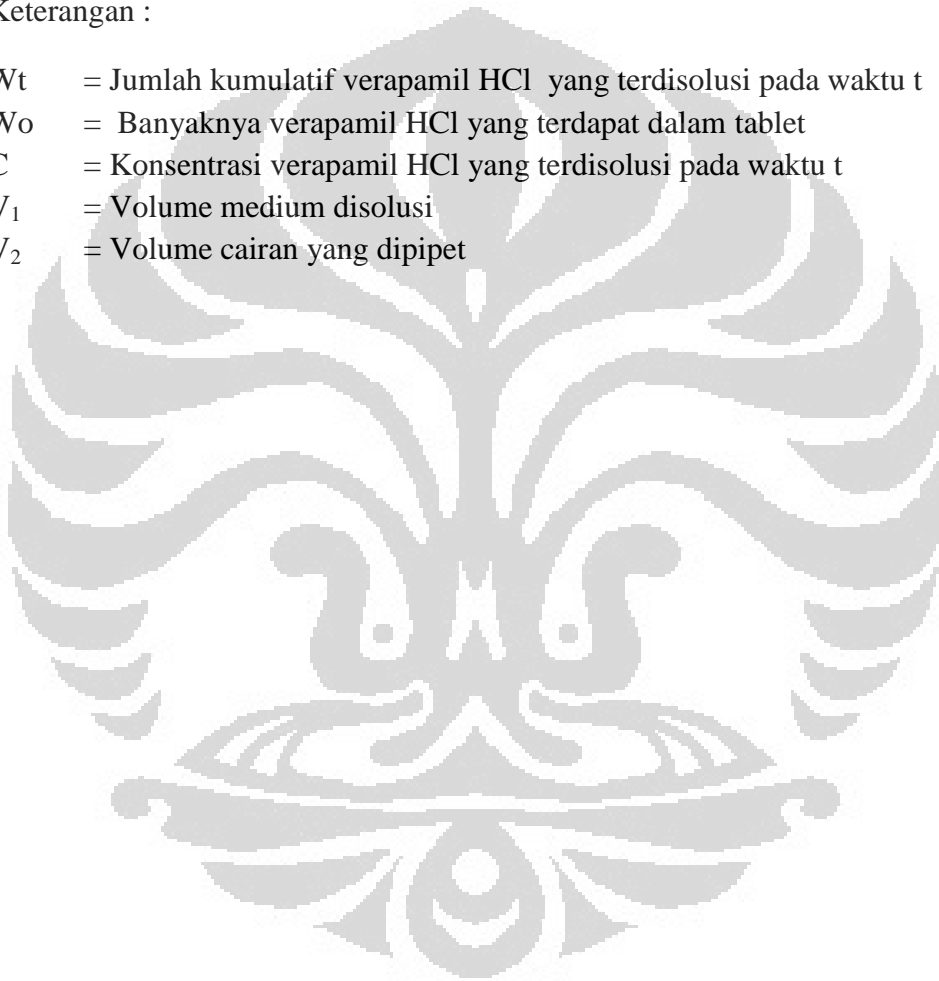
Lampiran 29. Perhitungan Jumlah Kumulatif Pelepasan Verapamil HCl dari tablet lepas lambat.

$$W_t = (V_1 \cdot C) + (V_2 \cdot \sum_{10}^{t(n-1)} \cdot C)$$

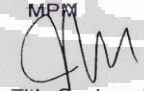
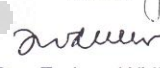
$$\% \text{ Disolusi} = \frac{W_t}{W_0} \times 100\%$$

Keterangan :


- W_t = Jumlah kumulatif verapamil HCl yang terdisolusi pada waktu t
 W_0 = Banyaknya verapamil HCl yang terdapat dalam tablet
 C = Konsentrasi verapamil HCl yang terdisolusi pada waktu t
 V_1 = Volume medium disolusi
 V_2 = Volume cairan yang dipipet



Lampiran 30. Sertifikat analisis Verapamil HCl

TANGGAL BERLAKU : 31 JULI 2003		kimia farma	
Plant Bandung		LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU	
Nama Bahan Baku : VERAPAMIL HCl	No. Batch :11100662 Exp. Date :26-11-2016	Kode :F-SS-BB-00259/1/0 Tgl. Beraku :31 Juli 2003	
Kode Bahan :3012158 Origin :Recordati-Italy No. LA :B111053 No. SP :P113409	Supplier :PT.Menjangan Sakti Tgl. Sampling :30-12-2011 Tgl. Selesai :03-01-2012	Jumlah :50 kg Pemeriksa :Niki No. BTBS :B111053	
NO	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1	Pemerian (R)	Serbuk hablur warna putih atau hampir putih, praktis tidak berbau dan rasa pahit.	Serbuk hablur, warna putih, tidak berbau
2	Identifikasi (R)	a. Terbentuk endapan putih yang tidak larut dalam HNO ₃ , tetapi larut dalam NH ₄ OH 6 N sedikit berlebih b. Panjang gelombang maksimum 229 nm dan 278 nm, rasio absorban pada Panjang gelombang 278 nm dan 229 nm adalah antara 0,35 dan 0,39	- Sesuai
3	Kelarutan	Larut dalam air; Mudah larut dalam kloroform; Agak sukar larut dalam etanol praktis tidak larut dalam eter	Sesuai
4	Kejemihan dan warna larutan	Jemih dan tidak berwarna	Sesuai
5	pH 5 %	Antara 4,5 dan 6,5	4,62
6	Jarak lebur	Antara 140° dan 144 ° C	140,0 °C – 143,9 °C
7	Logam berat	Tidak lebih dari 10 bpj	Sesuai
8	Susut pengeringan (R)	Tidak lebih dari 0,5%	0,03%
9	Sisa pemijaran	Tidak lebih dari 0,1%	0,01%
10	Kadar (R)	99,0% - 100,5%, terhadap berat kering	99,77%
Pustaka : USP 23, BP 93, FI IV			
Kesimpulan : Memenuhi Syarat			
Penanggung Jawab : MPM  (Dra. Titin Supiamah)		Bandung, 03 Januari 2012 AMQC  (Dra. Endang Widiastuti)	
D:\SPBBILA Bahan Baku\LA save BB\Tahun 2012\VERAPAMIL HCl\LA BB111053 - LOT 11100662.doc		Halaman 1 dari 1 No. 29 -31 Bandung 40171 Indonesia Telp. (022) 4204043, 4204044 Fax. (022) 4237079 Plantbdg@hdg.centrin.net.id	

Lampiran 31. Sertifikat analisis natrium alginat



MATERIAL SAFETY DATA SHEET

SODIUM ALGINATE LB

1. CHEMICAL PRODUCT AND COMPANY IDENTIFICATION

Chemical product name : Sodium alginate LB
 Common chemical name : --
 Synonyms : Kelgin, Manicol, Protanal, Sodium polymannuronate
 Chemical formula : --
 CAS no. : 9005-38-3
 RTECS no. : AZ5820000
 Supplier's name : Duchefa Biochemie B.V.
 Supplier's address : A. Hofmanweg 71
 2031 BH Haarlem
 The Netherlands
 Emergency telephone : (31) - (0)23 - 5319093

2. COMPOSITION/INFORMATION ON INGREDIENTS

Substance/preparation:

Chemical name	CAS no.	% (w/w)	Symbol	R phrases
Sodium alginate LB	9005-38-3	100	--	

3. HAZARDS IDENTIFICATION

Physical/chemical hazards : --
 Environmental hazards : None
 Effect(s) of (over) exposure : --
 Symptom(s) of (over) exposure : --
 Inhalation : may be harmful if inhaled
 Ingestion : may be harmful if swallowed
 Skin contact : may cause skin irritation
 Eye contact : may cause eye irritation
 Aggravating conditions : --

Page 1 of 6



MATERIAL SAFETY DATA SHEET

SODIUM ALGINATE LB

4. FIRST AID MEASURES

Fresh air. If you feel unwell seek medical advice and show the MSDS if possible

SKIN CONTACT	:	Take off contaminated clothes. Wash skin with soap and copious amounts of water.
EYE CONTACT	:	Rinse eyes with copious amounts of water for at least 15 minutes. Assure adequate flushing by separating the eyelids with fingers.
INGESTION, INHALATION	:	If swallowed, wash out mouth with water, provided person is conscious. Consult a doctor. If inhaled, remove from exposure to fresh air.

5. FIRE FIGHTING MEASURES

Suitable extinguishing media	:	Fight fire with water, carbon dioxide, powder or foam.
Hazardous thermal decomposition and combustion products	:	Could cause fire in high temperatures
Special fire fighting procedures	:	None
Protection of fire-fighters	:	Fire-fighters must wear self contained breathing equipment and impervious clothing.

6. ACCIDENTAL RELEASE MEASURES

Personal precautions	:	Do not swallow. Do not breathe dust. Wear suitable protective clothing
Environmental precautions	:	Avoid contact with environment
Methods for cleaning up	:	Sweep up and place in bag or in container and hold for waste disposal. Avoid raising dust. Ventilate and wash spill area and wash it with water.



MATERIAL SAFETY DATA SHEET

SODIUM ALGINATE LB

7. HANDLING AND STORAGE

Handling	:	Use with adequate ventilation.
Storage	:	Keep containers closed and moisture free. Store at room temperature.
Packaging materials	:	Glass or plastic containers

8. EXPOSURE CONTROLS/PERSONAL PROTECTION

Engineering measures	:	--
Hygienic measures	:	Do not eat, drink and/or smoke during work. Wash after handling
<u>Personal protection</u>		
Respiratory system	:	Use respirator
Skin and body	:	Use protective clothing
Hands	:	Use rubber gloves
Eyes	:	Use eye/face protection
<u>Occupational exposure limits</u>		
TLV (USA)	:	--
"MAK" (Germany)	:	--
MAC (Netherlands)	:	--

9. PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES

Appearance	:	Powder
Color	:	Creamy
Odor	:	--
Melting point	:	--
Boiling point	:	--
Density	:	--
Solubility	:	Water soluble
Flash point	:	--
Lower explosion limit	:	--
Upper explosion limit	:	--
Viscosity	:	20 – 100 mPa.s (3% solution)
pH	:	5.0 – 7.5 (1% solution)



MATERIAL SAFETY DATA SHEET

SODIUM ALGINATE LB

10. STABILITY AND REACTIVITY

Stability	:	Stable at room temperature.
Conditions to avoid	:	Moisture
Materials to avoid	:	Strong oxidizers, strong acids, strong alkalines
Hazardous decomposition products	:	Carbon monoxide, carbon dioxide
Hazardous polymerization	:	None

11. TOXICOLOGICAL INFORMATION

Acute toxicity	:	
<i>Intraperitoneal</i>	:	<i>LD₅₀ (cat): 250 mg/kg</i>
Intravenous	:	<i>LD₅₀ (rat): 1000 mg/kg, LD₅₀ (rabbit): 100 mg/kg</i>
Subcutaneous	:	<i>LD₅₀ (rat): 5000 mg/kg</i>
Ingestion	:	May be harmful.
Inhalation	:	May be harmful.
Eye irritation	:	May be irritating.
Skin irritation	:	May be irritating and may be harmful if absorbed.
Sensitization	:	--
Chronic toxicity	:	--
Carcinogenicity	:	--
Mutagenicity	:	--

12. ECOLOGICAL INFORMATION

Mobility	:	Not known
Persistence and degradability	:	Not known
Bioaccumulative potential	:	Not known
Ecotoxicity	:	Not known



MATERIAL SAFETY DATA SHEET

SODIUM ALGINATE LB

13. DISPOSAL CONSIDERATIONS

Product:

There are no uniform EC Regulations for the disposal of chemicals or residues. Chemical residues generally count as special waste. The disposal of the latter is regulated in the EC member countries through corresponding laws and regulations. We recommend that you contact either the authorities in charge of approved waste disposal companies which will advise you on how to dispose of special waste.

Packaging:

Disposal in compliance with official regulations. Handle contaminated packaging in the same way as the substance itself. If not officially specified differently, non-contaminated packaging may be treated like household waste or recycled.

14. TRANSPORT INFORMATION

UN Number : --
 Maximum filling grade tank : --
 Proper shipping name : --

Road/Railway/Inland waterways

ADR/RID/ADNR Class : Non-hazardous for road transport
 Packaging group : --

Sea

IMDG Class : Non-hazardous for sea transport
 Packaging group : --

Air

IATA Class : Non-hazardous for air transport
 Packaging group : --
 Packing instructions (PA) : --
 Packing instructions (CAO) : --

15. REGULATORY INFORMATION

Responsibility of the receiver to have knowledge of national and local regulations.



MATERIAL SAFETY DATA SHEET

SODIUM ALGINATE LB

EC Classification

Label name	: None
Hazard symbol	: --
Risk phrases	: --
Safety phrases	: 22: Do not breathe dust. 24/25: Avoid contact with skin and eyes.

National regulations

WGK (Germany)	: 1
Listed on TSCA-inventory	: --
Listed on DSL-inventory	: --
Listed on AICS-inventory	: --
Listed on MITI-inventory	: --

16. OTHER INFORMATION

All information given by or on behalf of Duchefa as to properties, specifications, use, etc. of the products is based on research, including literature and is believed reliable.

Duchefa is not liable for any damage a Customer might suffer as a result of the fact that the products the Customer bought from Duchefa prove not to be suitable for the use to which the Customer wishes to apply the products, unless the Customer has been expressly advised by Duchefa in writing in this regard.

Duchefa is not liable for damage caused by the actions or omissions of Customers themselves or by persons appointed by Customers or for whom Customers are otherwise responsible.

In this respect the buyer is obliged to check the quality and all other properties of the products. The buyer assumes all responsibilities connected with the use of the products and information.

Duchefa does not guarantee the manner of packaging, and/or the quality and/or the properties of the packaging of the goods unless Duchefa itself applied the packaging and/or had it applied and/or packed the goods itself and/or had them packed.

Communications by or on behalf of Duchefa on the quality, the composition, the handling (in the broadest sense of the word), application possibilities, properties and the like of the products supplied by Duchefa do not bind Duchefa unless these communications are made expressly, in the form of a written guarantee.

Furthermore the general terms and conditions of sale are applicable and upon request we will send the complete general terms and conditions of sale.

HISTORY

Printing date	: April 4, 2005
Date previous MSDS	: --