Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 9, No. 2, 2004, 36 – 47
Akreditasi DIKTI Depdiknas RI No. 49/DIKTI/Kep/2003

ISSN : 1410-0177

Sediaan Tablet Lepas Lambat Verapamil HCl dengan Sistem Mengembang dan Mengapung

Vinny Hosiana, Erizal dan Siska Novia
Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA Universitas Andalas

Diterima tanggal : 22 Juli 2004, Disetujui tanggal : 19 Agustus 2004

Abstract

A study on the development of extended release verapamil HCl tablet for prolonged gastric residence by swelling and floating system using hydrophilic polymers hydroxypropyl methylcellulose (HPMC 4000 cp and 15000 cp) had been done. The tablets were prepared by direct compression and granulation methods. Results showed that tablets could swelled and floated in 10 hours in medium HCl 0.1N solution. *In vitro* dissolution test which was carried out in medium HCl 0.1 N solution showed that the use of hydroxypropyl methylcellulose polymers 4000 cp and 15000 cp in concentration of 20-40% could sustained the release of verapamil HCl from tablet which followed first order kinetics and the Higuchi model.

Keywords : Sustained-release Dosage Form, Swelling and Floating System, Verapamil HCl

Pendahuluan

Sistem penghantaran obat dengan pelepasan diperlama memberikan sejumlah keuntungan antara lain, dapat mengurangi frekwensi pemakaian, meminimalkan fluktuasi kadar obat dalam plasma, serta meningkatkan kepatuhan pasien dan efektifitas terapi (Robinsin, 1987).

Pada penghantaran obat secara oral terdapat hambatan-hambatan fisiologis pada proses absorpsi dalam saluran cerna, seperti absorpsi obat yang baik hanya terjadi pada beberapa segmen saja dan yang lebih penting adalah pendeknya waktu transit obat dalam saluran cerna. Hal ini dapat membatasi lamanya absorpsi obat yang diberikan serta menyulitkan mendapatkan kecepatan absorpsi yang konstan (Yang & Fassihi, 1996 ; Robinsin, 1987).

Untuk mengatasi hambatan tersebut, baru-baru ini telah banyak dikembangkan suatu sistem penghantaran obat melalui rute oral dengan perpanjangan waktu transit didalam lambung (*gastric residence time*). Dengan sistem ini dimungkinkan untuk mendapatkan periode pelepasan dan absorpsi yang lebih lama dan konstan (kinetika orde nol). Secara umum sistem yang dapat memperpanjang waktu transit dalam lambung dibagi atas tiga tipe, yaitu sistem mengapung (*floating sistem*), sistem mengembang (*swelling sistem*) dan sistem merekat (*bioadhesive sistem*) (Deshpande *et al*, 1996).

Menurut Longer *et al* (1985) tidak semua senyawa obat sesuai untuk didesain dengan sistem ini. Sistem ini akan menguntungkan untuk senyawa obat dengan karakteristik, antara lain waktu paruh eliminasi pendek, memiliki tempat absorpsi yang terbatas (spesifik), kelarutan tergantung pada pH saluran cerna dan kecepatan absorpsi rendah.

Ada beberapa cara untuk mendapatkan sediaan yang mempunyai daya mengapung yaitu dengan pembuatan tablet atau kapsul dengan sistem kesetimbangan hidrodinamik , penggunaan bahan yang berpori, pembentukan mikrobalon (hollow microspheres) dan sistem dengan lapisan effervescent (Deshpande *et al*, 1996).

Tujuan penelitian ini untuk mengembangkan sediaan tablet lepas lambat menggunakan polimer hidrogel hidroksipropil metilselulosa (Metolose®) dan mengevaluasi daya mengembang dan mengapung tablet secara *in vitro*. Sebagai model zat aktif digunakan verapamil HCl yang merupakan antagonis kalsium, yang mempunyai waktu paruh eliminasi pendek dan kelarutannya baik dalam pH lambung.

Metodologi Penelitian

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan verapamil HCl (Landson®), Metolose 4.000 cp (Shin-Etsu) dan Metolose 15.000 cp (Shin-Etsu), magnesium stearat, Avicel® PH 102, HCl 0,1 N, Povidone®, etanol.

Alat yang digunakan timbangan digital (Mettler PM 2000), mesin cetak tablet *single punch* (TDP Single Punch Tablet Press Serial No.93674 A), pengukur kekerasan tablet (Stokes-Monsanto), pengukur kerenyahan

Penulis untuk korespondensi: Telp.63-751-71682,Fax.62-751-7311
E-mail: Erizal_msi@yahoo.com

tablet (Roche Friabilator), tap volumeter, alat uji disolusi (Pharma Test PT-DT 7 GmbH, Germany), lumpang dan alu, termometer, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu-1605), lemari pengering, ayakan (Retsch) dan alat-alat gelas yang biasa digunakan dilaboratorium.

Formula dan Pembuatan tablet

Metode cetak langsung : verapamil HCl dan bahan pembantu dicampur homogen dengan alat pencampur selama 15 menit, kemudian dicetak dengan menggunakan mesin tablet *single punch*. Metode granulasi : Verapamil HCl, Metolose, Avicel dan PVP dicampur secara manual dalam lumpang hingga homogen, kemudian serbuk dibasahi dengan etanol. Massa dilewatkan pada ayakan mesh 12, dan dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 50 - 60 °C selama 8 – 12 jam, granul kering diayak dengan mesh 14, kemudian tambahkan magnesium stearat dan dicampur homogen dan dilakukan pencetakan dengan menggunakan mesin pencetak tablet *single punch*.

Evaluasi Tablet

Evaluasi tablet lepas lambat meliputi keseragaman ukuran, kekerasan, friabilitas, keragaman bobot.

Penentuan Kadar verapamil HCl dalam Tablet

Dua puluh tablet ditimbang dan diserbukkan. Sejumlah serbuk yang ditimbang seksama setara dengan 120 mg verapamil HCl, digerus dengan 50 ml aquadest selama 10 menit, kemudian ditambah aquadest sampai tanda batas didalam labu takar 100 ml. Sepuluh ml filtrate yang telah disaring , diencerkan dengan aquadest sampai 100 ml. Kadar verapamil HCl diukur secara spektrofotometer pada panjang gelombang 278 nm.

Penentuan Daya Mengembang dan Mengapung Tablet (Gerogiannis et al. 1993)

Daya mengembang tablet ditentukan berdasarkan pada perubahan diameter (d) dan tebal tablet (t) yang dihitung pada jam 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 dan 10, besarnya perubahan diukur dengan skala millimeter. Dari data tersebut dapat dihitung perubahan volume tablet (V) dengan persamaan :

$$V = (d/2)^2 \times \pi \times t$$

Daya mengapung (D) tablet dihitung pada jam ke 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 dan 10 dengan persamaan :

$$D = (BJ \text{ medium} \times V) - w$$

Dimana : V = volume tablet (ml)
w = bobot tablet (g)
BJ = berat jenis (g/ml)

Bobot jenis dihitung pada jam 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 dan 10 dengan persamaan:

$$BJ = \frac{W}{V},$$

dimana w = bobot sediaan (g) V = volume sediaan (ml)

Penetapan Profil Disolusi Tablet

Penetapan profil disolusi tablet dilakukan menurut USP XIV (2000) alat tipe I menggunakan medium disolusi HCL 0,1 N pH 1.2 sebanyak 900 ml pada suhu 37 + 0,5° C dengan kecepatan pengadukan 100 rpm. Alikot diambil pada menit ke 5, 10, 30, 60, 120, 240, 480. Pada setiap pengambilan alikot dalam labu diganti dengan medium disolusi dengan volume dan suhu yang sama. Kadar verapamil HCl yang terdisolusi diukur secara spektrofotometer pada panjang gelombang 278 nm.

Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini dibuat 8 formula tablet dengan dua metoda yaitu metoda cetak langsung dan metoda granulasi, pada metoda cetak langsung dibuat 3 formula dengan Metolose 4000 cp dan 3 formula lain menggunakan Metolose 15.000 cp dengan memvariasikan jumlah Metolose yaitu 20%, 30%, 40%. Pada metoda granulasi dibuat 2 formula dengan menggunakan Metolose 4000 cp dengan variasi Metolose 20 % dan 30% dengan pengikat PVP 5%. Sebagai pembanding digunakan tablet lepas lambat Verapamil HCl yang beredar di pasaran dengan merek dagang Isoptin SR.

Hasil evaluasi tablet (Tabel 2.) secara umum menunjukkan bahwa kadar zat aktif, keseragaman bobot dan ukuran memenuhi persyaratan (FI IV, 1995; USP XXIV, 2000). Sedangkan pada uji kekerasan, formula yang dibuat dengan metoda cetak langsung mempunyai kekerasan yang relatif lebih kecil dibandingkan dengan formula yang dibuat dengan metoda granulasi. Hal ini disebabkan karena kurangnya daya ikat antar massa cetak pada metoda cetak langsung sehingga tablet mudah pecah dan rapuh, (Lachman, 1993).

Tablet lepas lambat dibuat menggunakan sistem mengembang dan mengapung dengan prinsip Sistem kesetimbangan hidrodinamik (*hydrodynamically balanced system*) yaitu pembentukan gel yang mengembang dan memiliki berat jenis yang lebih ringan dari cairan lambung atau < 1. Hal ini terjadi karena pada saat pengembangan tablet semakin tebal dan jari-jari tablet semakin besar sehingga semakin besar volume maka berat jenis akan semakin kecil. Setelah tablet mengembang, tablet akan tererosi dan volumenya semakin kecil sehingga berat jenis makin besar dan tablet kehilangan daya mengapungnya. Semakin besar viskositas Metolose maka

kemampuan mengapung sediaan tablet akan semakin baik (Chien, 1992 & Deshpande *et al*, 1996).

Pengujian daya mengembang, berat jenis dan daya mengapung tablet dilakukan selama 10 jam dengan 3 kali pengulangan dan hasil yang didapatkan menunjukkan tiap formula mengapung lebih dari 10 jam. Evaluasi daya mengembang dilakukan berdasarkan pada perubahan diameter dan tinggi tablet selama berada dalam medium HCl 0,1 N selama setiap satu jam dan dari pengujian daya mengembang tablet didapat kemampuan mengembang tablet pada jam ke-8, 9 dan 10 semakin berkurang (Tabel 3; Gambar 1. dan 2.) sedangkan berat jenis tablet semakin bertambah (Tabel 4).

Hal ini berarti apabila volume tablet berkurang maka berat jenis semakin besar. Volume tablet berkurang karena tablet akan tererosi dengan perlahan setelah sebelumnya membentuk lapisan gel yang akan menghambat pelepasan zat aktif. Pada saat lapisan terluar terkikis maka lapisan gel berikutnya akan segera terbentuk. Proses ini berlanjut sampai tablet kehilangan daya mengembang dan daya mengapungnya (Tabel 5.).

Kecepatan pelepasan obat di dalam tubuh dapat diramalkan melalui kecepatan disolusi obat dalam uji disolusi. Kecepatan disolusi obat tergantung pada bahan tambahan yang digunakan, dimana pada tablet verapamil HCl ini digunakan bahan tambahan Metolose yaitu polimer turunan selulosa yang larut air dan mempunyai kemampuan mengembang yang besar. Semakin banyak jumlah Metolose maka persentase zat yang terdisolusi semakin kecil karena Metolose mengembang membentuk matriks yang melindungi bagian dalam tablet sehingga zat aktif sulit keluar dan tablet tidak hancur. Pada sistem ini zat aktif dilepaskan dengan perlahan secara difusi dan selanjutnya matriks tablet akan tererosi kemudian dilanjutkan dengan pembentukan lapisan matriks baru pada permukaan tablet yang tetap menghalangi pelepasan zat aktif.

USP XXIV mensyaratkan sediaan tablet lepas lambat verapamil HCl, setelah 8 jam uji disolusi, jumlah zat aktif yang terdisolusi tidak boleh lebih dari 85%. Pada disolusi tablet dengan menggunakan medium HCl 0,1 N selama 8 jam, didapatkan jumlah zat aktif yang terdisolusi pada Formula F1 adalah 62,961%, F2 : 57,24%, F3 : 48,476%, masing-masing formula menggunakan Metolose 4000 cp, sedangkan F4 : 68,789%, F5 : 63,513 %, F6 : 51,786%, yang masing-masinganya menggunakan Metolose 15.000 cp. F7 dan F8 menggunakan Metolose 4.000 cp dan PVP sebagai pengikat dengan metoda granulas, jumlah zat aktif yang terdisolusi masing-masing 64,883% dan 56,545%, sedangkan zat terdisolusi pada kontrol Isoptin SR : 56,85% (Tabel 6., Gambar 3, 4 dan 5.). Dari hasil penetapan model kinetika pelepasan zat aktif dari tablet menurut orde satu dan persamaan Higuchi terhadap masing-masing formula (Tabel 7.) memberikan nilai koefisien korelasi yang cukup baik dengan persamaan regresi garis lurus sehingga dapat dikatakan bahwa pelepasan zat aktif dari tablet umumnya mengikuti model kinetika orde satu dan persamaan Higuchi.

Tabel 1. Formula tablet lepas lambat verapamil HCl dengan sistem mengembang dan mengapung

Komposisi (mg)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Verapamil HCl	120	120	120	120	120	120	120	120
Metolose 4.000	70	105	140	-	-	-	70	105
Metolose 15.000	-	-	-	70	105	140	-	-
Avicel PH 102	156	121	86	156	121	86	138,97	104,97
PVP	-	-	-	-	-	-	17,5	17,5
Mg Stearat	4	4	4	4	4	4	3,53	3,55
Jumlah	350	350	350	350	350	350	350	350

Keterangan :

F1 : Formula mengandung Metolose 4.000 cp 20%
F2 : Formula mengandung Metolose 4.000 cp 30%
F3 : Formula mengandung Metolose 4.000 cp 40%
F4 : Formula mengandung Metolose 15.000 cp 20%
F5 : Formula mengandung Metolose 15.000 cp 30%
F6 : Formula mengandung Metolose 15.000 cp 40%
F7 : Formula mengandung Metolose 4.000 cp 20% (granulasi)
F8 : Formula mengandung Metolose 4.000 cp 30% (granulasi)

Tabel 2. Hasil evaluasi tablet

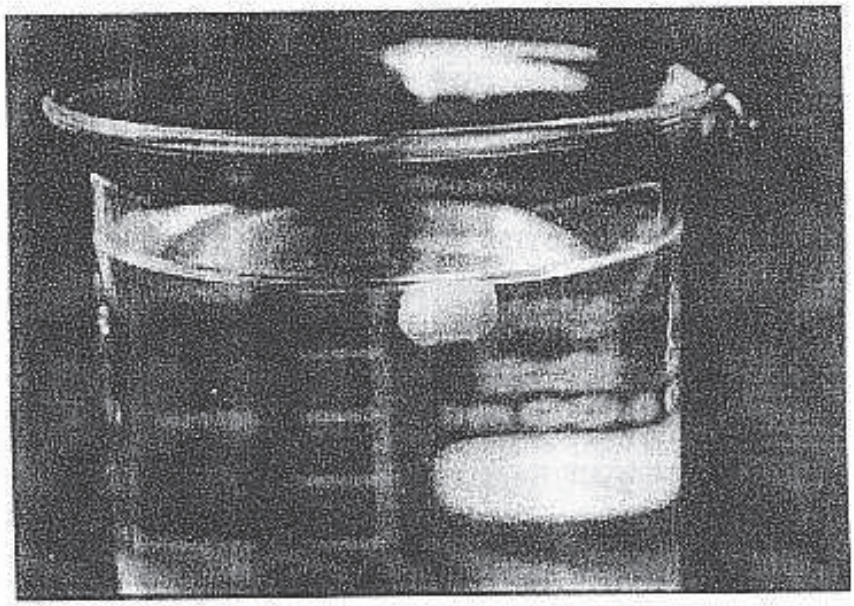
Parameter	Formula							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Kekerasan (kg/cm^2)	2,28 ± 0,047	2,47 ± 0,047	2,58 ± 0,037	2,33 ± 0,047	2,26 ± 0,047	2,41 ± 0,05	7,51 ± 0,03	7,26 ± 0,047
Kerenyahan (%)	8,63	6,19	5,73	7,89	8,80	6,33	0,59	0,74
Keseragaman bobot (mg)	348,92 ± 0,66	349,5 ± 0,57	349,74 ± 0,76	349,32 ± 0,19	349,66 ± 0,55	349,47 ± 0,37	349,53 ± 0,62	349,48 ± 0,24
Keseragaman ukuran (cm)	Memenuhi syarat	Memenuhi syarat	Memenuhi syarat	Memenuhi syarat	Memenuhi syarat	Memenuhi syarat	Memenuhi syarat	Memenuhi syarat
Keseragaman kadar (%)	96,14 ± 2,72	92,26 ± 1,03	90,94 ± 1,34	89,35 ± 1,32	90,91 ± 0,495	91,22 ± 1,83	91,50 ± 0,45	96,12 ± 1,15

Tabel 3. Hasil evaluasi daya mengembang tablet (n = 3)

Waktu (jam)	Perubahan volume (cm^3)							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
1	0,93 ± $6,2x10^{-3}$	0,98 ± $6,2x10^{-3}$	0,93 ± $5x10^{-3}$	0,93 ± $5x10^{-3}$	0,93 ± $6,2x10^{-3}$	0,93 ± $6,2x10^{-3}$	1,06 ± 0,01	0,79±6,2x10^{-3}
2	0,10 ± $6,2x10^{-3}$	0,98 ± $6,2x10^{-3}$	0,99 ± $5x10^{-3}$	0,92 ± $6,2x10^{-3}$	0,93 ± $6,2x10^{-3}$	0,10 ± $6,2x10^{-3}$	1,06 ± 0,01	0,85±6,2x10^{-3}
3	1,06 ± $5x10^{-3}$	0,98 ± 0,01	0,10 ± $6,2x10^{-3}$	0,85 ± $6,2x10^{-3}$	1,19 ± $5x10^{-3}$	0,10 ± 0,01	1,06 ±0,01	1,06 ± 0,01
4	1,06 ± $5x10^{-3}$	1,06 ± $5x10^{-3}$	1,19± $5x10^{-3}$	0,85 ± 0,01	1,19 ± $5x10^{-3}$	1,06 ± 0,01	1,06 ± 0,01	1,06 ± 0,01
5	1,06 ± 0,01	1,06 ± 0,01	1,19 ± $6,2x10^{-3}$	0,90 ± 0,01	1,19 ± $5x10^{-3}$	1,06 ± 0,01	1,06 ± 0,01	1,06 ± 0,01
6	0,90 ± $6,2x10^{-3}$	1,06 ± 0,01	1,19 ± 0,01	0,90 ± 0,01	1,38 ± 0,01	1,19 ± $5x10^{-3}$	1,06 ± 0,01	1,19 ± $5x10^{-3}$
7	0,90 ± $5x10^{-3}$	1,06 ± 0,01	1,33 ± 0,01	0,90 ± $6,2x10^{-3}$	1,19 ± $5x10^{-3}$	1,19 ± $5x10^{-3}$	1,06 ± 0,01	1,06 ± 0,01
8	0,90 ± $5x10^{-3}$	0,90 ± $6,2x10^{-3}$	1,13 ± 0,01	0,90 ± 0,01	1,19 ± $5x10^{-3}$	1,19 ± $5x10^{-3}$	1,06 ± 0,01	1,06 ± 0,01
9	0,79 ± 0,01	0,90 ± $5x10^{-3}$	1,02 ± $5x10^{-3}$	0,90 ± $6,2x10^{-3}$	1,19 ± $5x10^{-3}$	1,19 ± $5x10^{-3}$	0,93± $6,2x10^{-3}$	1,06 ± 0,01
10	0,57 ± $6,2x10^{-3}$	0,76 ± 0,01	1,02 ± 0,01	0,66 ± 0,01	1,02 ± 0,01	1,02 ± 0,01	0,93± $6,2x10^{-3}$	0,93±6,2x10^{-3}

Tabel 4. Hasil evaluasi berat jenis tablet (n = 3)

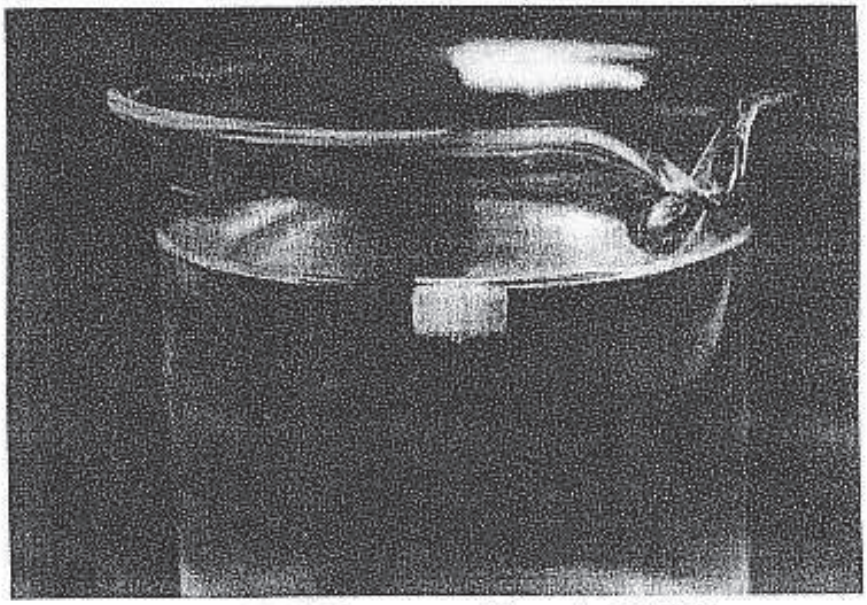
Waktu (jam)	Berat jenis (g/cm^3)							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
1	0,68 ± 6,2x10^{-3}	0,75 ± 6,2x10^{-3}	0,82 ± 5x10^{-3}	0,82 ± 5x10^{-3}	0,84 ± 5x10^{-3}	0,85 ± 6,2x10^{-3}	0,72 ± 6,2x10^{-3}	0,98 ± 0,01
2	0,70 ± 6,2x10^{-3}	0,83 ± 6,2x10^{-3}	0,88 ± 6,2x10^{-3}	0,83 ± 0,01	0,99 ± 5x10^{-3}	0,88 ± 0,01	0,80 ± 6,2x10^{-3}	1,02 ± 0,01
3	0,65 ± 6,2x10^{-3}	0,87 ± 0,01	0,89 ± 6,2x10^{-3}	0,94 ± 0,01	0,81 ± 5x10^{-3}	0,90 ± 0,01	0,89± 5x10^{-3}	0,86 ± 5x10^{-3}
4	0,65 ± 0,01	0,88 ± 0,01	0,85 ± 6,2x10^{-3}	0,99 ± 6,2x10^{-3}	0,94 ± 6,2x10^{-3}	0,96 ± 5x10^{-3}	0,92 ± 0,01	0,93 ± 5x10^{-3}
5	0,68 ± 0,01	0,89 ± 5x10^{-3}	0,90 ± 0,01	0,93 ± 6,2x10^{-3}	0,95 ± 6,2x10^{-3}	0,99 ± 5x10^{-3}	0,95 ± 0,01	0,96 ± 5x10^{-3}
6	0,79 ± 0,01	0,94 ± 5x10^{-3}	0,96 ± 0,01	1,00 ± 6,2x10^{-3}	0,97 ± 0,01	0,92 ± 5x10^{-3}	0,97 ± 5x10^{-3}	0,90 ± 0,01
7	0,81 ± 5x10^{-3}	0,97 ± 0,01	0,89 ± 5x10^{-3}	0,99 ± 0,01	1,04 ± 6,2x10^{-3}	0,93 ± 6,2x10^{-3}	0,96 ± 6,2x10^{-3}	1,07 ± 0,01
8	0,78 ± 5x10^{-3}	1,15 ± 5x10^{-3}	1,04 ± 0,01	0,98 ± 5x10^{-3}	1,04 ± 6,2x10^{-3}	0,95 ± 6,2x10^{-3}	0,97 ± 0,01	1,02 ± 5x10^{-3}
9	0,82 ± 0,01	1,16 ± 5x10^{-3}	1,15 ± 5x10^{-3}	0,99 ± 5x10^{-3}	1,01 ± 0,01	1,00 ± 5x10^{-3}	1,07 ± 5x10^{-3}	0,99 ± 5x10^{-3}
10	1,11 ± 5x10^{-3}	1,37 ± 5x10^{-3}	1,19 ± 5x10^{-3}	1,29 ± 0,01	1,26 ± 0,01	1,09 ± 0,01	1,05 ± 5x10^{-3}	1,0 ± 6x10^{-3}



Gambar 1. Tablet F1 mengapung dalam medium HCl 0,1 N

Tabel 5. Hasil evaluasi daya mengapung tablet (n = 3)

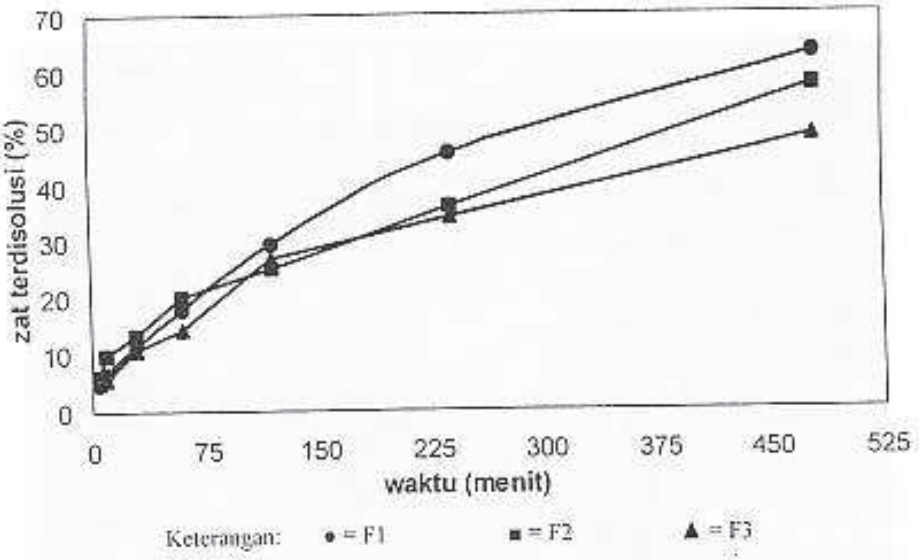
Waktu (jam)	Daya mengapung (g)							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
1	0,29 ± 0,01	0,24 ± $1,6x10^{-4}$	0,25 ± 0,01	0,17 ± $1,6x10^{-4}$	0,22 ± $1,2x10^{-5}$	0,14 ± $1,6x10^{-4}$	0,30 ± $1,2x10^{-3}$	0,22 ± $1,2x10^{-3}$
2	0,22 ± 0,01	0,17 ± $1,6x10^{-4}$	0,12 ± 0,01	0,16 ± $1,6x10^{-4}$	0,16 ± $1,2x10^{-3}$	0,11 ± $1,6x10^{-4}$	0,21 ± $1,6x10^{-3}$	0,16 ± $1,2x10^{-3}$
3	0,35 ± 0,01	0,15 ± $1,6x10^{-4}$	0,15 ± $1,6x10^{-4}$	0,20 ± 0,01	0,12 ± $1,2x10^{-3}$	0,10 ± 0,01	0,14 ± $1,6x10^{-4}$	0,05 ± $1,6x10^{-4}$
4	0,38 ± $5x10^{-3}$	0,13 ± 0,01	0,18 ± $5x10^{-3}$	0,10 ± 0,01	0,17 ± $1,6x10^{-4}$	0,09 ± 0,01	0,08 ± $1,2x10^{-3}$	0,08 ± $1,6x10^{-4}$
5	0,34 ± $5x10^{-3}$	0,11 ± 0,01	0,13 ± $5x10^{-3}$	0,08 ± 0,01	0,07 ± $1,6x10^{-4}$	0,08 ± 0,01	0,06 ± $5x10^{-3}$	0,04 ± $1,6x10^{-4}$
6	0,19 ± $5x10^{-3}$	0,06 ± 0,01	0,14 ± $1,6x10^{-4}$	0,06 ± $1,2x10^{-3}$	0,06 ± $1,6x10^{-4}$	0,06 ± $5x10^{-3}$	0,04 ± $1,2x10^{-3}$	0,01 ± $5x10^{-3}$
7	0,17 ± $1,6x10^{-4}$	0,14 ± $5x10^{-3}$	0,03 ± $1,6x10^{-4}$	0,08 ± $5x10^{-3}$	0,08 ± $5x10^{-3}$	0,03 ± $5x10^{-3}$	0,04 ± $1,2x10^{-3}$	0,01 ± $5x10^{-3}$
8	0,15 ± $1,6x10^{-4}$	0,13 ± $5x10^{-3}$	0,05 ± $1,2x10^{-3}$	0,02 ± $5x10^{-3}$	0,09 ± $5x10^{-3}$	0,09 ± $1,2x10^{-3}$	0,03 ± $5x10^{-3}$	0,02 ± 0,01
9	0,14 ± $5x10^{-3}$	0,14 ± $1,6x10^{-4}$	0,15 ± $1,2x10^{-3}$	0,00 ± $1,6x10^{-4}$	0,04 ± $5x10^{-3}$	0,05 ± $1,2x10^{-3}$	0,06 ± 0,01	0,004 ± 0,01
10	0,06 ± $1,6x10^{-4}$	0,28 ± $1,2x10^{-3}$	0,19 ± $1,2x10^{-3}$	0,00 ± $1,6x10^{-4}$	0,05 ± 0,01	0,01 ± $1,2x10^{-3}$	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,01



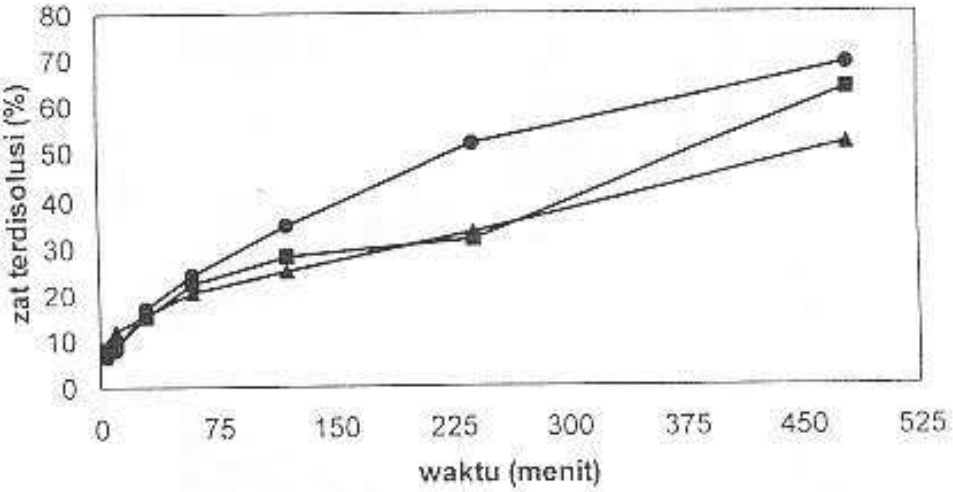
Gambar 2. Tablet F4 mengapung dalam medium HCl 0,1 N

Tabel 6. Hasil uji disolusi tablet verapamil HCl dan Isoptin SR dalam medium HCl 0,1 N (n = 3)

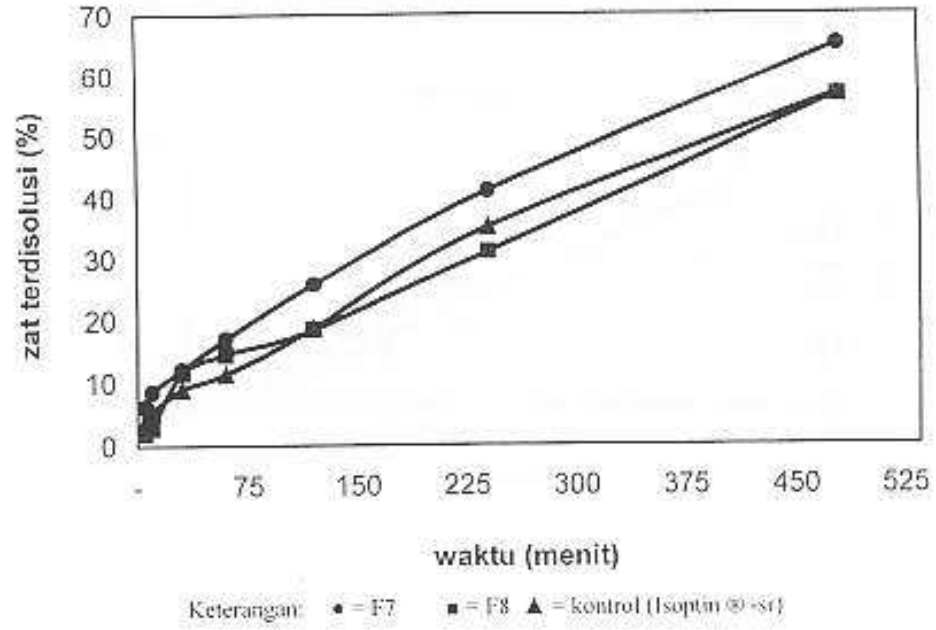
Waktu (menit)	% zat terdisolusi ± SD								
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	Kontrol
5	4,60 ± 0,177	6,04 ± 0,085	5,16 ± 0,018	6,52 ± 0,065	7,98± 0,047	8,63 ± 0,055	6,25 ± 0,008	2,01 ± 0,014	3,94 ± 0,063
10	6,52 ± 0,054	9,87 ± 0,099	5,60 ± 0,047	7,88 ± 0,072	8,96 ± 0,084	11,68± 0,017	8,58 ± 0,012	3,00 ± 0,018	5,50 ± 0,026
30	12,47± 0,085	13,35± 0,017	10,88± 0,038	16,79± 0,032	14,91± 0,010	15,30± 0,013	2,04 ± 0,019	11,52± 0,025	9,03 ± 0,063
60	17,59± 0,013	19,81± 0,024	14,14± 0,013	24,11± 0,089	22,26± 0,018	20,39± 0,032	16,88± 0,014	14,55± 0,004	11,36± 0,021
120	29,57± 0,014	25,15± 0,022	26,79± 0,011	34,50± 0,082	28,05± 0,045	25,02± 0,025	25,71± 0,094	18,40± 0,032	18,60± 0,019
240	45,53± 0,039	36,23± 0,026	34,17± 0,085	51,56± 0,019	31,49± 0,016	32,75± 0,030	41,13± 0,075	31,07± 0,018	35,15± 0,025
480	62,96± 0,045	57,24± 0,065	48,48± 0,015	68,79± 0,013	63,51± 0,011	51,79± 0,016	64,88± 0,023	56,54± 0,012	56,85± 0,036



Gambar 3. Profil disolusi tablet verapamil



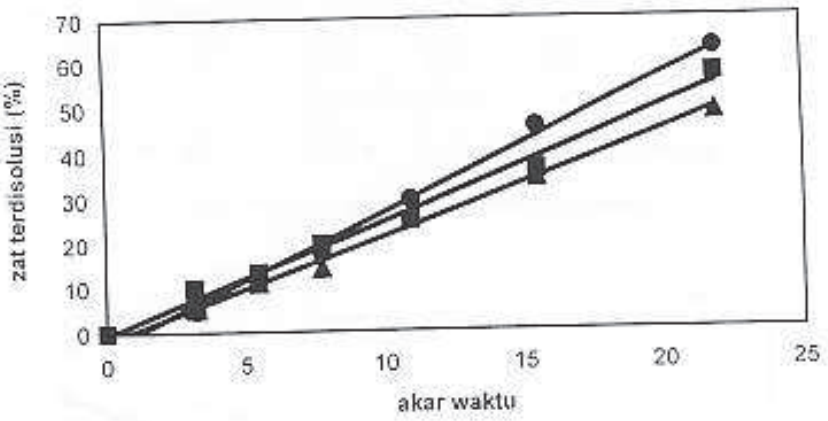
Gambar 4. Profil disolusi tablet verapamil HCl



Gambar 5. Profil disolusi tablet verapamil HCl

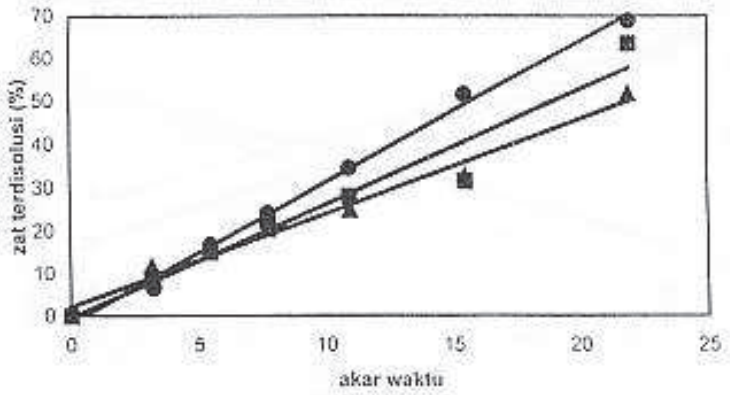
Tabel 7. Data koefisien korelasi (r) persamaan kinetika pelepasan verapamil HCl

Formula	Orde satu	Model Higuchi
F1	0,9958	0,9959
F2	0,9964	0,9948
F3	0,9824	0,9953
F4	0,9920	0,9978
F5	0,9766	0,9770
F6	0,9939	0,9918
F7	0,9995	0,9923
F8	0,9933	0,9807
Isoptin SR	0,9988	0,9824



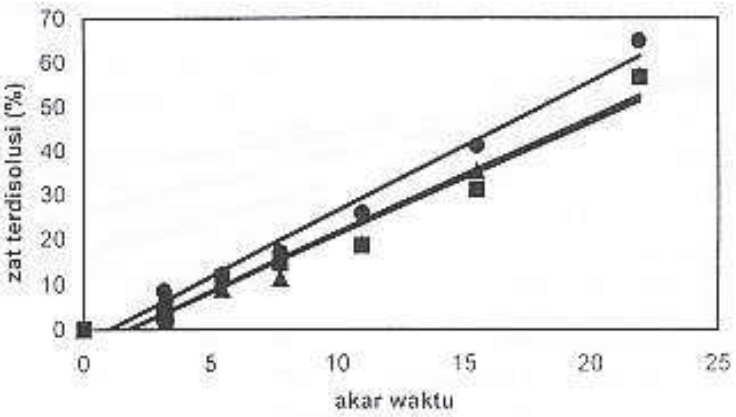
Keterangan :
F1 (●) Persamaan garis lurus : y = 3,0257x – 3,4284
Koefisien korelasi (r) = 0,9959
F2 (■) Persamaan garis lurus : y = 2,5302x - 0,5435
Koefisien korelasi (r) = 0,9948
F3 (▲) Persamaan garis lurus : y = 2,3361x – 1,9459
Koefisien korelasi (r) = 0,9953

Gambar 6. Kurva verapamil yang terdisolusi dari tablet F1 sampai F3 terhadap akar waktu menurut persamaan Higuchi dalam medium disolusi



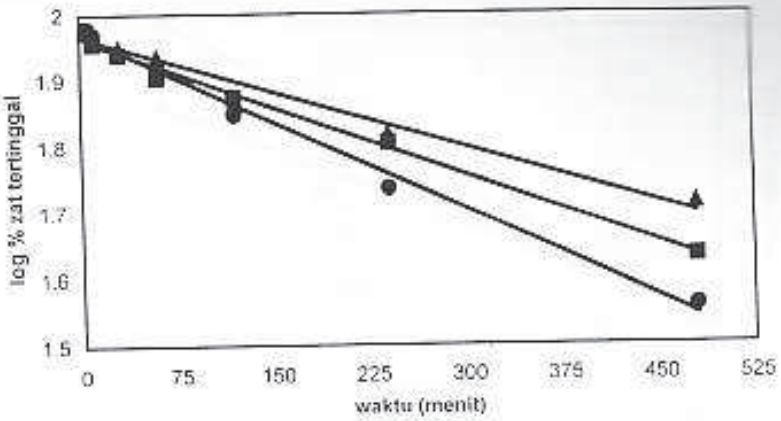
Keterangan :
F4 (●) Persamaan garis lurus : y = 3,2796x – 1,6
Koefisien korelasi (r) = 0,9978
F5 (■) Persamaan garis lurus : y = 2,6535x – 0,4021
Koefisien korelasi (r) = 0,977
F6 (▲) Persamaan garis lurus : y = 2,1883x + 2,0969
Koefisien korelasi (r) = 0, 9918

Gambar 7. Kurva verapamil yang terdisolusi dari tablet F4 sampai F6 terhadap akar waktu menurut persamaan Higuchi dalam medium disolusi



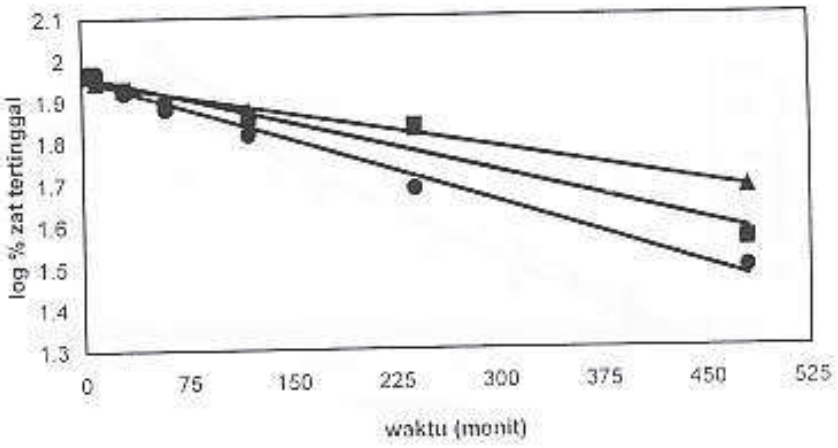
Keterangan :
F7 (●) Persamaan garis lurus : y = 2,9321x – 2,9692
Koefisien korelasi (r) = 0,9923
F8 (■) Persamaan garis lurus : y = 2,5438x – 4,4773
Koefisien korelasi (r) = 0,9807
Kontrol (▲) Persamaan garis lurus : y = 2,5961x – 4,5087
Koefisien korelasi (r) = 0,9824

Gambar 8. Kurva verapamil yang terdisolusi dari tablet F7 , F8 dan kontrol terhadap akar waktu menurut persamaan Higuchi dalam medium disolusi



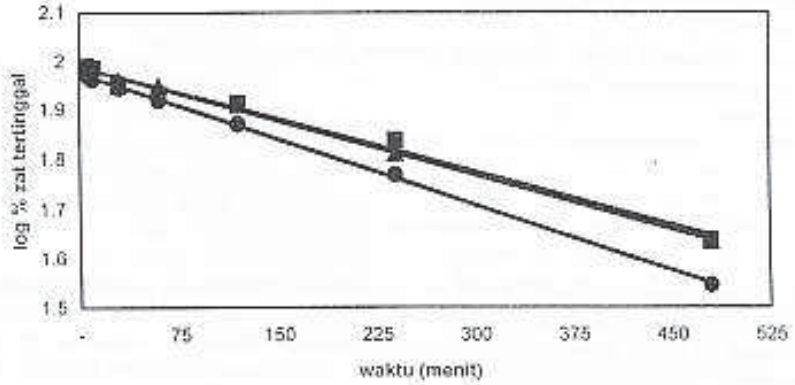
Keterangan :
F1 (●) Persamaan garis lurus : y = 1,9693 – 0,0009x
Koefisien korelasi (r) : 0,9958
F2 (■) Persamaan garis lurus : y = 1,961 – 0,0007x
Koefisien korelasi (r) : 0,9964
F3 (▲) Persamaan garis lurus : y = 1,9651 – 0,0006x
Koefisien korelasi (r) : 0,982

Gambar 9. Kurva log zat tertinggal dari F1 sampai F3 terhadap waktu menurut persamaan orde satu dalam medium disolusi



Keterangan :
F4 (●) Persamaan garis lurus : y = 1,9546 – 0,001x
Koefisien korelasi (r) : 0,992
F5 (■) Persamaan garis lurus : y = 1,963 – 0,0008x
Koefisien korelasi (r) : 0,9766
F6 (▲) Persamaan garis lurus : y = 1,9489 – 0,0006x
Koefisien korelasi (r) : 0,9939

Gambar 10. Kurva log zat tertinggal dari F4 sampai F6 terhadap waktu menurut persamaan orde satu dalam medium disolusi



Keterangan :
F7 (●) Persamaan garis lurus : y = 1,9739-0,0009x
Koefisien korelasi (r) : 0,9995
F8 (■) Persamaan garis lurus : y = 1,9875 – 0,0007x
Koefisien korelasi (r) : 0,9933
Kontrol (▲) Persamaan garis lurus : y = 1,9872 – 0,0007x
Koefisien korelasi (r) : 0,9988

Gambar 11. Kurva log zat tertinggal dari F7, F8 dan kontrol terhadap waktu menurut persamaan orde satu dalam medium disolusi

Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini disimpulkan bahwa Metolose 4.000 cp dan 15.000 cp dapat digunakan sebagai matriks hidrogel yang mempunyai daya mengembang dan mengapung secara *in vitro* pada sediaan tablet lepas lambat verapamil HCl dan Laju pelepasan verapamil HCl dari tablet lepas lambat memenuhi persyaratan USP Ed. XXIV, yaitu setelah uji disolusi selama 8 jam persentase verapamil HCl yang terdisolusi tidak lebih dari 85%.

Daftar Pustaka

Chien, Y. W, *Novel Drug Delivery Sistem*, 2nd Ed, Marcell Dekker, New York, 1992.

Deshpande, A.A., C.T. Rhodes., N.H. Shas and A.W. Malick, "Controlled-Release Drug Delivery Sistem for Prolonged Gastric Residence: An Overview", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 22(6), 1996, 531-539.

Farmakope Indonesia, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 1995.

Gerogiannis, V.S., D.M. Rekkas., P.P. Dallas and N.H. Choulis, "Floating and Swelling Characteristics of Various Excipients Used in Controlled Release Technology", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(9), 1993, 1061-1081.

Lachman, L., H.A., Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Form: Tablets*, Vol.2, Marcel Dekker Inc. New York and Basel, 1993.

Longer, M.A., H.S. Ch'ng and J.R. Robinson, Bioadhesive Polymers as Platforms for oral Controlled Drug Delivery: Oral Delivery of Chlorothiazide Using a Bioadhesive Polymer, *J. Pharm. Sci.*, 74 (4), 1985.

Robinson, J.R., H.W. Hui and V.H.L. Lee, "Design and *Fabrication of Oral Controlled Release Drug Delivery* Sistem. Dalam : *Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications*", (Robinson, J.R. and V.H.L. Lee, eds), Marcel Dekker Inc., New York, 1987, 373-420.

The United States Pharmacopeia, The National Formulary, 24th Ed, United States Pharmacopeia Convention, USA, 2000.

Yang L., and R. Fassihi, Zero Order from a Self-Correcting Foatable Asymmetric Configuration Drug Delivery Sistem, *J. Pharm. Sci.*, 85 (2), 1996.