

**PROFIL PELEPASAN TABLET LEPAS LAMBAT  
PROPRANOLOL HCL DENGAN METODE *FLOATING*  
MENGUNAKAN METHOCEL K15M SECARA  
INTRAGRANULAR DAN PENGISI LAKTOSA**

**SKRIPSI**



**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
JUNI 2006**

**PROFIL PELEPASAN TABLET LEPAS LAMBAT  
PROPRANOLOL HCL DENGAN METODE *FLOATING*  
MENGUNAKAN METHOCEL K15M SECARA  
INTRAGRANULAR DAN PENGISI LAKTOSA**

**SKRIPSI**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi  
(S.Farm)  
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia**



Oleh:

**USWATUN KHASANAH**

02 613 037

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
JUNI 2006**

**SKRIPSI**

**PROFIL PELEPASAN TABLET LEPAS LAMBAT  
PROPRANOLOL HCL DENGAN METODE *FLOATING*  
MENGUNAKAN METHOCEL K15M SECARA  
INTRAGRANULAR DAN PENGISI LAKTOSA**



Yang diajukan oleh :  
**USWATUN KHASANAH**  
**02 613 037**

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Yandi Syukri'.

Yandi Syukri.M.Si.,Apt.

Pembimbing Pendamping

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'T.N.Saifullah Sulaiman'.

T.N.Saifullah Sulaiman,M.Si.,Apt

**SKRIPSI**

**PROFIL PELEPASAN TABLET LEPAS LAMBAT  
PROPRANOLOL HCL DENGAN METODE *FLOATING*  
MENGUNAKAN METHOCEL K15M SECARA  
INTRAGRANULAR DAN PENGISI LAKTOSA**

Oleh :

USWATUN KHASANAH

02 613 037

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia


Tanggal : 18 Juni 2006

Ketua Penguji,



Yandi Syukri, M.Si., Apt.

Anggota Penguji,



Drs. Mufrod, M.Sc., Apt

Anggota Penguji,




T.N. Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia



  
Endang Darmawan, M.Si., Apt.

## SPECIAL THANKS

Ucapan terima kasih & haturhan...

- ✦ Allah SWT, atas segala yang terjadi adalah anugrah terbaik untukku.
- ✦ Rosullulloh Muhammad SAW, semoga ku raih syafa'atmu.
- ✦ Bapak, Ibuku tercinta H.A. Dahlan M & Hj. Misriyah Z., atas semua cinta dan kasih sayang yang tiada henti.  
Mba' Nur, mba' Liza, mas Zin, dik Nurul & Sarah, ku bahagia memilikij kalian...
- ✦ Teman seperjuanganku : Nani, Eny, Rini, Akhirnya q-ta berhasil juga...., Chayo... 'floating team'...!!!
- ✦ Keluarga besar Lab. Teknologi Farmasi : mas Hartanto 'laboran Teknologi Farmasi' terima kasih atas bantuan dan ilmunya. "Aloe vera genk" (Antox, Im, Mita, Mumu, Dewi, Wulan, Dhika, Andy), A'yun & Ari "Bawang merah & Bawang Putih", Trio kencur (Harini, Anabelle, Sesti), Dian, Neng Yeni & Yulika... thanks banget telah mewarnai hari-hari gelab ku...
- ✦ Mba' Amie, mba' Susan, mba' Janah, mba' Eka.. Terima kasih atas ilmu nya.
- ✦ Seluruh staff satpam FMipa VII, terima kasih telah menemani hari-hari lembur kami...
- ✦ Keluarga Besar "Asrama Daar el Saleem, komplek V PPSPA": Bpk. K.H. Masykur Muhammad & Ibu Hj. Sukainah Mufid atas do'a dan taushiyahnya selama ini. Q-qi\_cemut, Nia "ungu", Rere, Ning, Mamih Asih, Fadil, Septy, Fida & Ina (thanks bgt, komputernya...), NurSay, Iffah. Seluruh warga "Langitan & Pribumi", Terima kasih telah mengukir kenangan indah dalam hidupku....
- ✦ Sahabat-sahabatku: Pu3, Honey, Sony, Meni... semoga persahabatan Q-ta abadi selamanya...
- ✦ Cah-cah "ISCP": Wulan, Tito, Dina, Poppy, Yudhi, Eko, Erwin, B-djo, Wina, Eka, Nunung'04.... Tetap semangat...!!!
- ✦ "Leopard" Farmasi 2002, pastikan Q-ta yang terbaik..
- ✦ Temen-temen KKN SL-81: Ucup, Maya, Sulis, Yudi, mas Danang, Arya, mba' Tati, Didit, Arman, Wawan, Tika... Thanks for all pren...
- ✦ Almamaterku...

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Juni 2006

Penulis,



Uswatun Khasanah

## KATA PENGANTAR



*Assalamu'alaikum Wr.Wb*

Alhamdulillah Robbil 'Alamiin. Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan hidayah-Nya serta sholawat dan salam senantiasa dihaturkan kepada junjungan kita, revolusioner akbar Nabi besar Muhammad SAW sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul “ **Profil Pelepasan Tablet Lepas Lambat Propranolol HCl dengan Metode Floating menggunakan Methocel K15M secara Intragranular dan Pengisi Laktosa**“.

Skripsi ini disusun untuk dapat memenuhi syarat menyelesaikan studi dan mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.

Selama penyusunan skripsi ini penulis banyak menerima bantuan dari berbagai pihak baik moral maupun material. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Bapak Yandi Syukri, M.Si.,Apt selaku dosen pembimbing utama dan Bapak T.N.Saifullah Sulaiman, M.Si.,Apt selaku dosen pembimbing pendamping yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Drs. Mufrod, M.Sc.,Apt selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan saran dan masukan dalam penyempurnaan skripsi ini.
3. PT. Deka Medika atas bantuan bahan yang diberikan untuk penelitian ini.
4. Bapak Endang Darmawan, M.Si.,Apt selaku dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
5. Seluruh staf Laboratorium Universitas Islam Indonesia yang telah membantuselama pelaksanaan penelitian.
6. Semua pihak yang telah membantu penulisan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu segala kritik dan saran yang bersifat membangun akan diterima dengan senang hati. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat khususnya dalam bidang kefarmasian.

*Wassalamu'alaikum Wr.Wb.*

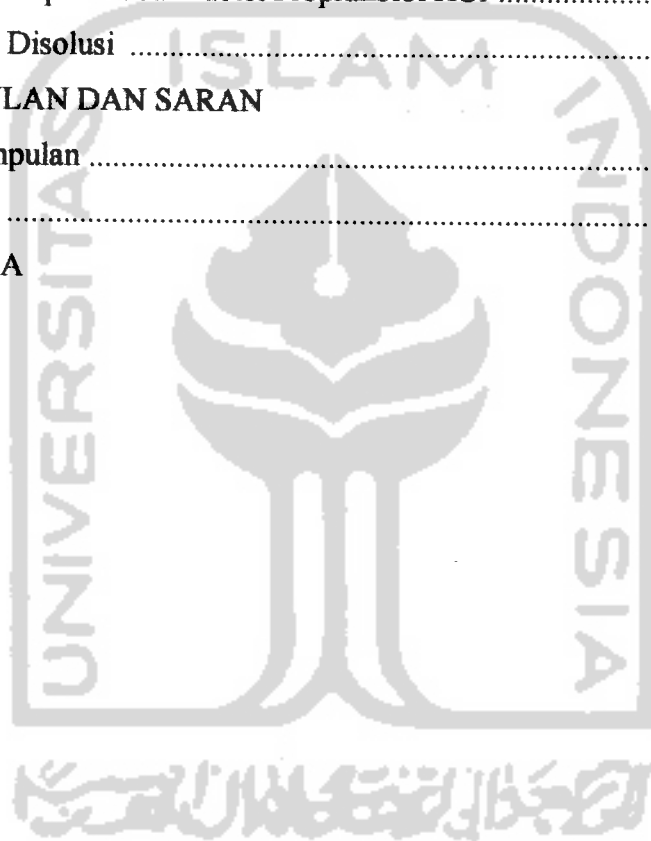
Yogyakarta, Juni 2006



Penulis



2. Pendekatan Statistik .....	21
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
A. Uji Waktu Alir Granul .....	22
B. Uji Sifat Fisik Tablet .....	22
1. Keseragaman bobot .....	23
2. Kekerasan .....	24
3. Uji <i>Floating</i> secara visual .....	24
4. Penetapan Kadar Tablet Propranolol HCl .....	27
5. Uji Disolusi .....	27
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
A. Kesimpulan .....	37
B. Saran .....	37
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Profil pelepasan sediaan lepas lambat .....	5
Gambar 2.	Mekanisme <i>floating system</i> .....	7
Gambar 3.	Struktur propranolol HCl .....	9
Gambar 4.	Struktur Methocel K15M .....	9
Gambar 5.	Struktur laktosa .....	10
Gambar 6.	Struktur PVP .....	10
Gambar 7.	Desain alat disolusi untuk <i>floating</i> .....	12
Gambar 8.	Hasil uji <i>floating</i> secara visual jam ke-0 .....	26
Gambar 9.	Hasil uji <i>floating</i> secara visual jam ke-3 .....	26
Gambar 10.	Hasil uji <i>floating</i> secara visual jam ke-5 .....	26
Gambar 11.	Grafik serapan maksimum propranolol HCl dalam larutan HCl pH 3,0 .....	28
Gambar 12.	Grafik kurva baku propranolol HCl dalam HCl pH 3,0 .....	28
Gambar 13.	Kurva persentase jumlah propranolol HCl yang terdisolusi sebagai fungsi waktu dalam medium disolusi HCl pH 3 .....	30
Gambar 14.	Kurva persentase jumlah propranolol HCl yang terdisolusi sebagai fungsi akar waktu dalam medium disolusi HCl pH 3 .....	30
Gambar 15.	Histogram DE <sub>300</sub> (%) tablet lepas lambat propranolol HCl dalam medium disolusi HCl pH 3,0 .....	35

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Data uji waktu alir granul tablet lepas lambat propranolol HCl .....	42
Lampiran 2.	Data uji kekerasan tablet lepas lambat propranolol HCl .....	42
Lampiran 3.	Hasil uji penetapan kadar propranolol HCl .....	43
Lampiran 4.	Hasil penetapan serapan maksimum propranolol HCl dalam HCl pH 3,0 .....	43
Lampiran 5.	Hasil penetapan kurva baku propranolol HCl dalam HCl pH 3,0 .....	44
Lampiran 6.	Hasil penetapan serapan maksimum propranolol HCl dalam Metanol .....	45
Lampiran 7.	Hasil pembuatan kurva baku propranolol HCl dalam Metanol .....	46
Lampiran 8.	Contoh perhitungan jumlah propranolol HCl dalam tablet lepas lambat (Formula 4 replikasi 1) .....	46
Lampiran 9.	Jumlah Propranolol terdisolusi .....	49
Lampiran 10.	Harga k (konstanta pelepasan) dan DE ( <i>Dissolution Efficiency</i> ) dari masing-masing formula .....	50
Lampiran 11.	Hasil analisis statistik harga k (kecepatan disolusi) menggunakan <i>One way Anova</i> dan <i>Scheffe test</i> .....	51
Lampiran 12.	Hasil analisis statistik harga DE <sub>300</sub> (%) menggunakan <i>Welch test</i> dan <i>Scheffe test</i> .....	53

# PROFIL PELEPASAN TABLET LEPAS LAMBAT PROPRANOLOL HCL DENGAN METODE *FLOATING* MENGUNAKAN MATRIKS METHOCEL K15M SECARA INTRAGRANULAR DAN PENGISI LAKTOSA

## INTISARI

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pelepasan tablet lepas lambat propranolol HCl dengan metode *floating* menggunakan matriks Methocel K15M yang ditambahkan secara intragranular dan laktosa sebagai pengisi larut air. Tablet lepas lambat dibuat dalam 4 formula, berdasarkan variasi kadar Methocel K15M untuk formula I ; II ; III dan IV berturut-turut adalah 90 mg/tablet; 105 mg/tablet; 120 mg/tablet dan 135 mg/tablet. Evaluasi tablet yang dilakukan meliputi : keseragaman bobot, kekerasan, penetapan kadar, uji *floating* secara visual dan uji disolusi. Uji disolusi menggunakan metode *stirrer* (metode *paddle* yang dimodifikasi) dengan medium disolusi larutan HCl pH 3,0, kecepatan putar 50 rpm selama 5 jam. Parameter uji disolusi yang digunakan harga k (konstanta pelepasan). Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan analisa varian satu jalan dengan taraf kepercayaan 95 %. Hasilnya menunjukkan bahwa pola pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat mengikuti kinetika orde reaksi nol yang ditunjukkan dengan banyaknya propranolol HCl yang dilepaskan linear , dengan kecepatan pelepasan obat untuk formula I, II, III dan IV yaitu 0,197 mg/menit; 0,171 mg/menit; 0,156 mg/menit; 0,152 mg/menit. Mekanisme pelepasan obat merupakan kombinasi antara difusi dan erosi , dengan difusi lebih dominan dibandingkan dengan erosi.

Kata kunci : Propranolol HCl, *floating system*, tablet lepas lambat, Methocel K15M.

# PROFILE OF RELEASE PROPRANOLOL HCL SUSTAINED RELEASE TABLETS WITH FLOATING SYSTEM USING METHOCEL K15M MATRIX BY INTRAGRANULAR AND LACTOSE AS FILLER

## ABSTRACT

The objective of the study was to know profile of release propranolol HCl from sustained release tablets with floating system used Methocel K15M by intragranularly and lactose as soluble filler. The sustained release tablets made 4 formula, based on variation of Methocel concentration for formula I ; II ; III ; IV were 90 mg; 105 mg; 120 mg; 135 mg respectively. The tablets evaluation were included weight uniformity, hardness, determination of drug content, floating test and dissolution test. Dissolution test was conducted by stirrer methode (paddle modification methode) with HCl pH 3,0 as médium dissolution and rotation speed of 50 rpm during 5 hours. Parameters of disolution were value of k (rate constant), analized by One way Anova and continued scheffe test with 95 % convidence level. The results showed that the profile release of propranolol HCl from sustained release tablets followed zero orde kinetic that showed with amount of propranolol HCl elapsed linier, with rate of release of drug from formula I, II, III, IV were 0,197 mg/minute; 0,171 mg/minute; 0,156 mg/minute; 0,152 mg/ minute respectively. Mechanisms of release propranolol HCl is combination of difusión and erosion, but difusión more dominant.

Key words : Propranolol HCl, *floating system*, sustained release tablets, Methocel K15M.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar belakang Masalah

Seiring dengan kemajuan teknologi terutama dalam bidang farmasi, berbagai modifikasi produk obat telah dikembangkan untuk melepaskan zat aktif pada suatu laju yang terkendali.

Propranolol HCl sebagai salah satu obat golongan *beta blocker*, digunakan untuk terapi penyakit kardiovaskular terutama hipertensi. Dengan sifat dan karakteristik yang ada, propranolol HCl sangat memungkinkan untuk diformulasikan dalam bentuk sediaan lepas lambat.

Pengembangan sediaan dengan pelepasan terkendali dapat dilakukan dengan berbagai pendekatan dan modifikasi. Salah satunya adalah dengan *gastric retention system* (memperlama waktu tinggal di saluran cerna). Dalam sistem ini, tablet akan mengapung (*floating*) pada permukaan lambung dan mengembang (*swelling*) sehingga waktu transit dilambung akan lebih lama.

Shyam *et al.*, (2003) telah melakukan riset penggunaan kombinasi matriks Methocel K4M (HPMC), Ethocel 20FP (EC), Sterotex dan GMS dalam berbagai konsentrasi, untuk formulasi *floating* granul diltiazem HCl menggunakan teknik granulasi basah. Hasilnya menyatakan bahwa penggunaan kombinasi matriks tersebut mampu mempengaruhi proses pelepasan obat. Dari hasil uji disolusi, terlihat adanya proses pengembangan (*swelling*) dan pengapungan (*floating*) dari obat. Sekitar 94-98% granul obat terlihat mengapung setelah 6 jam. Dapat disimpulkan bahwa penggunaan kombinasi matriks tersebut mampu meningkatkan waktu retensi gastrik, sehingga proses pelepasan obat dapat diperlambat dan dikontrol. Akan tetapi, formulasi tablet lepas lambat propranolol HCl menggunakan sistem *floating* dengan Methocel K15M belum pernah dilaporkan.

Penelitian ini mencoba mengembangkan sistem penghantaran obat baru melalui metode *floating system* dengan menggunakan Methocel K15M yang merupakan salah satu polimer selulosa yang bersifat hidrofilik. Dengan sistem ini,

diharapkan dapat mengendalikan laju pelepasan propranolol HCl dari sediaan. Laktosa sebagai pengisi yang larut dalam air diharapkan berpengaruh terhadap pengontrolan pelepasan obat. Evaluasi terhadap sifat fisik granul dan tablet serta profil pelepasan obat perlu dilakukan untuk mengetahui formula tablet yang optimal. Hasil penelitian ini, diharapkan mampu mendukung usaha pengembangan sistem penghantaran obat baru di industri farmasi terutama di Indonesia.

### **B. Perumusan Masalah**

Bagaimana profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat menggunakan sistem *floating* melalui penambahan matriks Methocel K15M secara intragranular dan penggunaan laktosa sebagai pengisi?

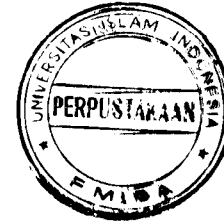
### **C. Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat menggunakan sistem *floating* melalui penambahan matriks Methocel K15M secara intragranular dan penggunaan laktosa sebagai pengisi.

### **D. Manfaat Penelitian**

Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat diketahui profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat dengan menggunakan sistem *floating* melalui penambahan matriks Methocel K15M secara intragranular dan penggunaan laktosa sebagai pengisi tablet yang bersifat larut dalam air.

## BAB II STUDI PUSTAKA



### A. Tinjauan Pustaka

#### 1. Sediaan lepas lambat

Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan obatnya dalam tubuh secara bertahap agar pelepasannya diperlambat sehingga dapat memperpanjang aksi obat (Ansel *et al.*, 1999).

Tujuan utama dari sediaan lepas lambat adalah untuk mencapai efek terapeutik yang diperpanjang, disamping memperkecil efek samping yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma (Shargel and Yu, 1999).

##### a. Keuntungan dan kerugian sediaan lepas lambat

Menurut Jain *et al.*, (2005), sediaan lepas lambat memiliki keuntungan yang paling nyata yaitu kesederhanaan pengaturan dosis dan pengurangan frekuensi pemakaian obat sehingga memudahkan penderita serta mengurangi resiko kesalahan atau kelupaan.

Adapun kelebihan lainnya dibandingkan sediaan biasa (Chen *et al.*, 2005) adalah :

- (1) Efektifitas tinggi, terutama untuk penyakit kronis
- (2) Konsentrasi obat didalam darah konstan
- (3) Meningkatkan kepatuhan & kenyamanan pasien
- (4) Meminimalkan efek samping lokal dan sistemik
- (5) Meningkatkan efisiensi dalam pengobatan
- (6) Mengurangi frekuensi pemberian sehingga memudahkan terapi

Beberapa kerugian pemberian sediaan dengan aksi diperlambat (Shargel and Yu, 1999) diantaranya adalah :

- (1) Menaikkan kemungkinan adanya *dose dumping*
- (2) Mengurangi fleksibilitas dalam pemberian obat
- (3) Menaikkan kemungkinan *first pass effect*
- (4) Biaya untuk formulasi penelitian yang cukup tinggi



- (4) Biaya untuk formulasi penelitian yang cukup tinggi
- (5) Korelasi *in vitro-in vivo* jelek
- (6) Efektifitas pelepasan obat dipengaruhi dan dibatasi oleh waktu atau lama tinggalnya obat di saluran cerna.

b. Tipe sediaan lepas lambat

Secara umum bentuk sediaan umum peroral padat untuk lepas terkontrol dibagi menjadi 3 kelompok besar yaitu (Ansel *et al.*, 1999) :

1) *Repeat action tablet*

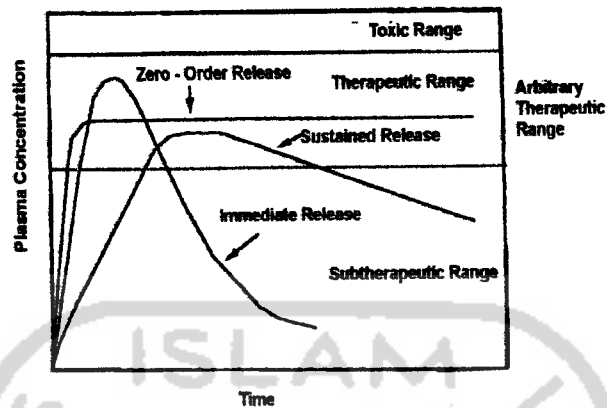
Sediaan ini dibuat sedemikian rupa supaya suatu dosis awal dari obatnya dilepaskan, dan dosis kedua setelah beberapa waktu kemudian. Sediaan jenis ini memungkinkan pelepasan dua dosis obat dari sebuah tablet, sehingga mengurangi pemakaian obat yang berulang kali.

(1) *Sustained release dosage form*

Sediaan ini dirancang untuk melepaskan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya dan pelepasan obat selanjutnya akan diperlambat, sehingga konsentrasi obat dalam darah pada rentang terapeutik akan tetap dipertahankan dalam jangka waktu tertentu

(3) *Prolonged action preparation*

Pelepasan obat dari sediaan ini dapat dengan sengaja diperlambat supaya obat dapat sampai pada usus. Hal tersebut dimungkinkan karena obat dirusak oleh cairan lambung atau dapat menimbulkan rangsangan (iritasi) yang berlebihan pada lambung atau obat yang menimbulkan rasa mual, sehingga mungkin obat lebih baik diabsorpsi di usus daripada dalam lambung. Perbedaan antara sediaan *sustained release* dan *prolonged action preparation* dapat dilihat pada gambar 1 berikut :



Gambar 1. Profil pelepasan sediaan lepas lambat (Ansel *et al.*, 1999)

Menurut Ansel *et al.*, (1999), karakteristik obat-obat yang berpotensi dijadikan sediaan lepas lambat, yaitu:

(1) Memiliki laju absorpsi dan ekskresi yang optimal

Obat yang memiliki laju absorpsi dan ekskresi yang lambat tidak perlu dibuat menjadi sediaan lepas lambat karena sudah secara alami bersifat lepas lambat. Sedangkan obat dengan waktu paruh eliminasi yang pendek ( $<2$  jam) tidak berpotensi dijadikan sediaan lepas lambat karena diperlukan dosis yang besar untuk mendapatkan efek terapi yang diinginkan.

(2) Diabsorpsi di seluruh bagian saluran cerna

Obat yang dijadikan sediaan lepas lambat harus memiliki kelarutan tinggi dalam air dan mampu bertahan lama dalam saluran cerna. Obat yang sedikit diabsorpsi atau diabsorpsi dengan laju yang tidak terkontrol tidak sesuai dijadikan sediaan lepas lambat.

(3) Diberikan dalam dosis yang relatif kecil

Obat dengan dosis tunggal yang besar tidak sesuai dijadikan sediaan lepas lambat karena dibutuhkan dosis yang terlalu besar untuk menjaga kadar terapeutik yang konstan dan diperlama.

(4) Memiliki indeks terapi yang baik

Parameter yang banyak digunakan untuk menyatakan batas keamanan obat adalah indeks terapi, yaitu dosis toksik median dibagi dosis efektif median. Semakin

lebar indeks terapi, maka obat akan semakin aman. Obat yang diberikan dalam dosis yang sangat kecil atau memiliki indeks terapi yang sangat sempit tidak dapat digunakan untuk formulasi sediaan lepas lambat karena keterbatasan teknologi sehingga tidak dapat mengontrol laju pelepasan obat. Selain itu, adanya resiko *dose dumping* akibat kesalahan produk. Kesalahan pasien juga dapat berakibat timbulnya efek toksik.

(5) Digunakan untuk pengobatan kronis

Pada penyakit kronis biasanya dibutuhkan pemakaian berulang. Sediaan lepas lambat dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan mengurangi frekuensi pemakaian.

## 2. *Floating system*

*Floating type drug delivery system* merupakan desain penghantaran obat yang didasarkan pada prinsip tahanan yang mempunyai *spesifik gravity* yang lebih kecil dari cairan / isi saluran cerna sehingga akan mengapung di lambung dan tetap tinggal dalam jangka waktu yang lebih panjang (*extended periode*) sehingga akan menaikkan *total residence time* (lama waktu obat tinggal) pada saluran cerna (Khan, 2001).

Karakteristik obat-obat yang dapat diformulasikan untuk *gastric residence system* (sistem memperlama waktu tinggal di lambung) (Rocca *et al.*, 2003), antara lain:

- (1) Obat yang memiliki aksi lokal di lambung
- (2) Obat yang mengalami absorpsi terutama di lambung
- (3) Obat yang sedikit larut dalam pH basa
- (4) Obat yang diabsorpsi cepat di saluran cerna
- (5) Obat yang mengalami degradasi di kolon

*Floating system* ini, dapat dirancang melalui beberapa pendekatan (Rocca *et al.*, 2003) diantaranya:

ini juga akan meningkatkan waktu tinggal di lambung (*gastric residence time*) dan kemungkinan pelepasan obatnya juga akan diperlambat (Tayade, 2003).

Adapun faktor-faktor yang harus diperhatikan dalam mendesain sediaan dengan sistem mengapung (*floating system*) (Garg and Sharma, 2003) diantaranya adalah :

(1) Densitas

Densitas mempengaruhi kemampuan suatu sediaan agar dapat mengapung diatas cairan lambung.

(2) Ukuran sediaan

Sediaan dengan diameter 7,5 mm memiliki daya mengapung lebih baik dibandingkan sediaan yang memiliki diameter 9,9 mm.

(3) Banyaknya jenis zat aktif

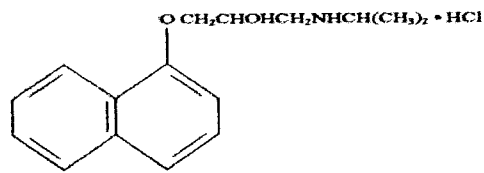
Profil pelepasan sediaan yang mengandung beberapa zat aktif akan sulit untuk ditentukan, karena masing-masing zat aktif memiliki profil pelepasan yang berbeda-beda.

Polimer dapat membentuk barrier berupa gel dimana obat akan dilepaskan secara progresif dari matriks yang telah mengembang. Bentuk pengembangan ini, diharapkan dapat menjaga obat untuk mengapung (3-4 jam) di saluran cerna. Beberapa hidrokolid yang direkomendasikan untuk sediaan *floating* yaitu *ethyl cellulose polymers* khususnya *hydroxypropylmethylcellulose* (Moes, 2003).

### 3. Monografi bahan

a. Propranolol Hidroklorida

Propranolol hidroklorida ( $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ ) atau 1-(Isopropilamino)-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol hidroklorida merupakan sintesis senyawa pemblok beta-adrenergik BM 295,8 berupa padatan kristal berwarna putih yang sifatnya stabil, larut dalam air dan etanol (Anonim, 2005a) dan memiliki struktur kimia sebagai berikut :

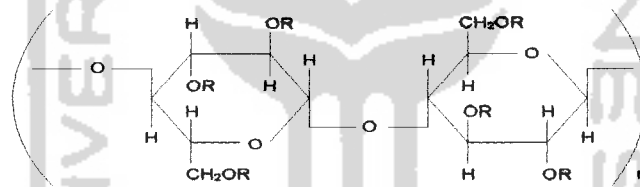


Gambar 3. Struktur Propranolol HCl (Anonim, 2005a ).

Propranolol hampir seluruhnya diabsorpsi di saluran cerna namun *first pass* metabolismenya besar sehingga hanya 30% mencapai sirkulasi besar (Tjay dan Rahardja, 2002). Hampir lebih dari 90% terikat dengan protein plasma, konsentrasi puncak dalam plasma sekitar 1-2 jam setelah pemberian secara oral, plasma  $t_{1/2}$  nya 3-6 jam, mengalami metabolisme di hati, dan mampu menembus membran otak (*blood brain barrier*) dan plasenta (Martindale, 1994).

#### b. Methocel K15M Premium EP

Methocel K15M atau metolase merupakan polimer gastro soluble semi sintesis turunan selulosa yang memiliki struktur kimia sebagai berikut :



Gambar 4. Struktur Methocel K15M (Anonim, 1991)

Methocel K15M merupakan serbuk granul berwarna putih dengan ukuran partikel minimal 99,0% melewati ayakan 40 mesh dan larut pada pH 5,5-8,0. Biasa digunakan dalam sistem pelepasan terkontrol dengan matriks hidrofilik atau dengan penyalutan sebagai pengikat granulasi, meningkatkan viskositas, dan sebagai *suspending agent* (Anonim, 2005b). Methocel K15M dapat bercampur dengan beberapa zat tambahan lainnya (*plastisizer*) seperti : dietil eter, dibutil ftalat, minyak kastor, asetil monogliserida dan polietilenglikol (Anonim, 2000).

Beberapa riset yang dilakukan tentang penggunaan *hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)* dengan berbagai derajat viskositas diantaranya yaitu Gao *et al.*, (1996) dan Shoufeng *et al.*, (2003). Gao *et al.*, (1996) menyatakan bahwa penggunaan HPMC dengan viskositas lebih rendah (K100LV) memberikan kecepatan disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan HPMC

Polivinilpirolidon tidak bercampur dengan garam-garam anorganik, resin sintetis dan alami dan beberapa bahan kimia lainnya. PVP dapat membentuk ikatan molekular yang dapat mempengaruhi kelarutan sulfatiazol, asam salisilat, fenobarbital dan tannin (Anonim, 2000 ).

**e. Asam sitrat**

Asam sitrat berbentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat, mengandung tidak kurang dari 99,5% dan tidak lebih dari 100,05%  $C_6H_8O_7$  dihitung terhadap zat anhidrat (Anonim, 1995).

Asam sitrat merupakan hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus, putih, tidak berbau atau praktis tidak berbau, rasanya sangat asam. Bentuk hidrat mekar dalam udara kering. Asam sitrat memiliki kelarutan sangat mudah larut dalam air, mudah larut dalam etanol dan agak sukar larut dalam etanol dan agak sukar larut dalam eter (Anonim, 1995).

**f. Natrium bikarbonat**

Natrium bikarbonat merupakan serbuk hablur putih, stabil diudara kering, tetapi dalam udara lembab secara perlahan-lahan terurai. Larutan segar dalam air dingin, tanpa dikocok, bersifat basa terhadap lakmus. Kebasaan bertambah bila larutan dibiarkan, digoyang kuat atau dipanaskan. Natrium bikarbonat memiliki kelarutan larut dalam air, tidak larut dalam etanol (Anonim, 1995).

**g. Magnesium stearat**

Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Magnesium stearat mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO. Magnesium stearat merupakan serbuk halus, putih dan voluminus, bau lemah khas, mudah melekat di kulit dan bebas dari butiran. Magnesium stearat tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter (Anonim, 1995). Magnesium stearat tidak bercampur dengan substansi asam, substansi basa, garam-garam logam terutama oksidator kuat (Anonim, 2000).

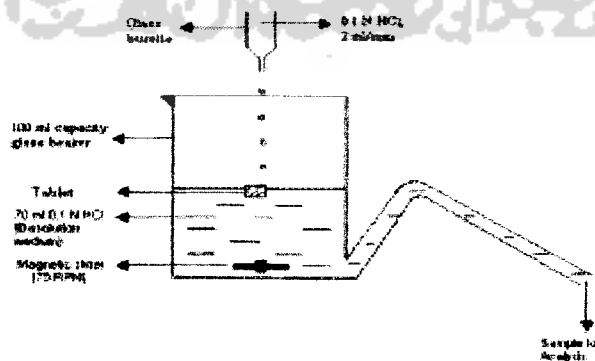
#### h. Talk

Talk adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat. Talk merupakan serbuk hablur sangat halus, putih atau putih kelabu, berkilat, mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran (Anonim, 1995). Talk tidak bercampur dengan amonium kuarterner (Anonim, 2000).

#### 4. Disolusi

Disolusi obat dapat dipengaruhi oleh karakteristik fisik sediaan, proses pembasahan sediaan, kemampuan penetrasi media disolusi kedalam sediaan, proses pengembangan, disintegrasi dan deagregasi sediaan. Secara *in vitro* kecepatan pelarutan suatu obat dapat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat, faktor formulasi dan pelarut, suhu media, kecepatan pengadukan dan laju disolusi. Dimana laju disolusi yang cepat dapat mengakibatkan keberadaan obat dalam plasma dan absorpsi yang cepat pula (Shargel and Yu, 1999).

Disolusi yang dilakukan berbeda dengan sediaan konvensional, baik dari segi alat maupun lamanya proses disolusi. Disolusi untuk sediaan *floating* ini dipengaruhi oleh medium disolusi, kecepatan pengadukan dan lama pengamatan. Dalam disolusi *floating*, digunakan gelas beker yang dimodifikasi dengan menambahkan suatu saluran tempat sampling yang menempel pada dasar gelas beker. Medium yang digunakan disesuaikan dengan keadaan dilambung, baik pH, jumlah cairan maupun kecepatan motilitas lambung (Gohel *et al.*, 2004).



Gambar 7. Desain alat disolusi untuk *floating* (Gohel *et al.*, 2004)

Menurut Gordon *et al.*, (1990), untuk sediaan lepas lambat ada tiga *time point* berdasarkan interval dosis (D) yang perlu diperhatikan, yaitu :

- (1) *Early time point* (0,25 D), menggambarkan ada tidaknya dose dumping
- (2) *Intermediate time point* (0,5 D), menggambarkan pelepasan obat yang diperlambat (*sustained release*)
- (3) *Dose interval* (1,0 D), menggambarkan pelepasan obat dari bentuk sediaan sesuai dengan interval dosis normal (umum).





## B. Landasan Teori

Sistem penghantaran obat yang dimodifikasi dengan memperlama waktu retensi lambung sangat sesuai untuk obat-obat yang mempunyai aksi lokal di lambung, absorpsi dilambung lebih rendah dibandingkan dengan absorpsi di usus, kelarutan rendah pada pH tinggi serta tidak stabil terhadap lingkungan yang ada di saluran cerna (Gohel *et al.*, 2004 ).

*Floating system* merupakan sistem yang mempunyai densitas yang kecil yang mempunyai kemampuan mengapung dalam saluran cerna (lambung) dan mengapung dalam saluran cerna selama beberapa waktu (Chawla *et al.*, 2003).

Rahman *et al.*, (2006), telah melakukan penelitian mengenai penggunaan Methocel K4M sebagai matriks dalam formula tablet *floating bilayer* kaptopril dengan menambahkan *effervescent agent* yaitu: asam sitrat dan sodium bikarbonat. Hasilnya menunjukkan terlihat bahwa 95% obat dilepaskan secara terkontrol selama 24 jam, dengan waktu tunggu (*lag time*) mengapung  $\pm 10$  menit.

Penggunaan laktosa sebagai pengisi yang hidrofilik dapat mempengaruhi pelepasan propranolol HCl dari matriks. Semakin banyak laktosa yang ditambahkan kemungkinan akan memperlambat pelepasan obat, karena cairan dalam saluran cerna akan melarutkan laktosa terlebih dahulu, sehingga pelepasan obat dapat diperlambat. Selain itu, penggunaan laktosa dapat digunakan untuk mengetahui kemampuan matriks dalam melepaskan obat dari sediaan secara lebih lambat.

## C. Hipotesis

Tablet lepas lambat dengan sistem *floating* dapat memberikan pelepasan obat yang lebih lambat dari pada sediaan konvensional. Tablet yang mengandung konsentrasi matriks lebih besar akan lebih lambat melepaskan propranolol HCl dalam medium disolusi dan tablet dapat mengapung (*floating*).

### BAB III

## METODE PENELITIAN

### A. Bahan dan Alat

#### 1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah : Propranolol HCl (Transco Pharm), Methocel K15M (Colorcon), laktosa (Brataco), polivinilpirolidon, asam sitrat, natrium bikarbonat, magnesium stearat dan talk (kecuali dinyatakan lain, bahan yang digunakan memiliki kualitas farmasetis).

#### 2. Alat

Alat yang digunakan adalah : Mesin cetak tablet *single punch* (TDP, RRC), *YD-2 tablets hardness tester* (vanguard pharmaceutical machinery.inc), spektrofotometer (Hitachi U-2810), lemari pengering, *magnetic stirrer* (Heidolph MR-3001), timbangan analitik (Mettler Toledo), Beker gelas modifikasi (Iwaki, Pyrex), termometer, pH meter (WTW), alat-alat gelas, pengayak, *stopwatch*.

### B. Formula Tablet Lepas Lambat Propranolol HCl

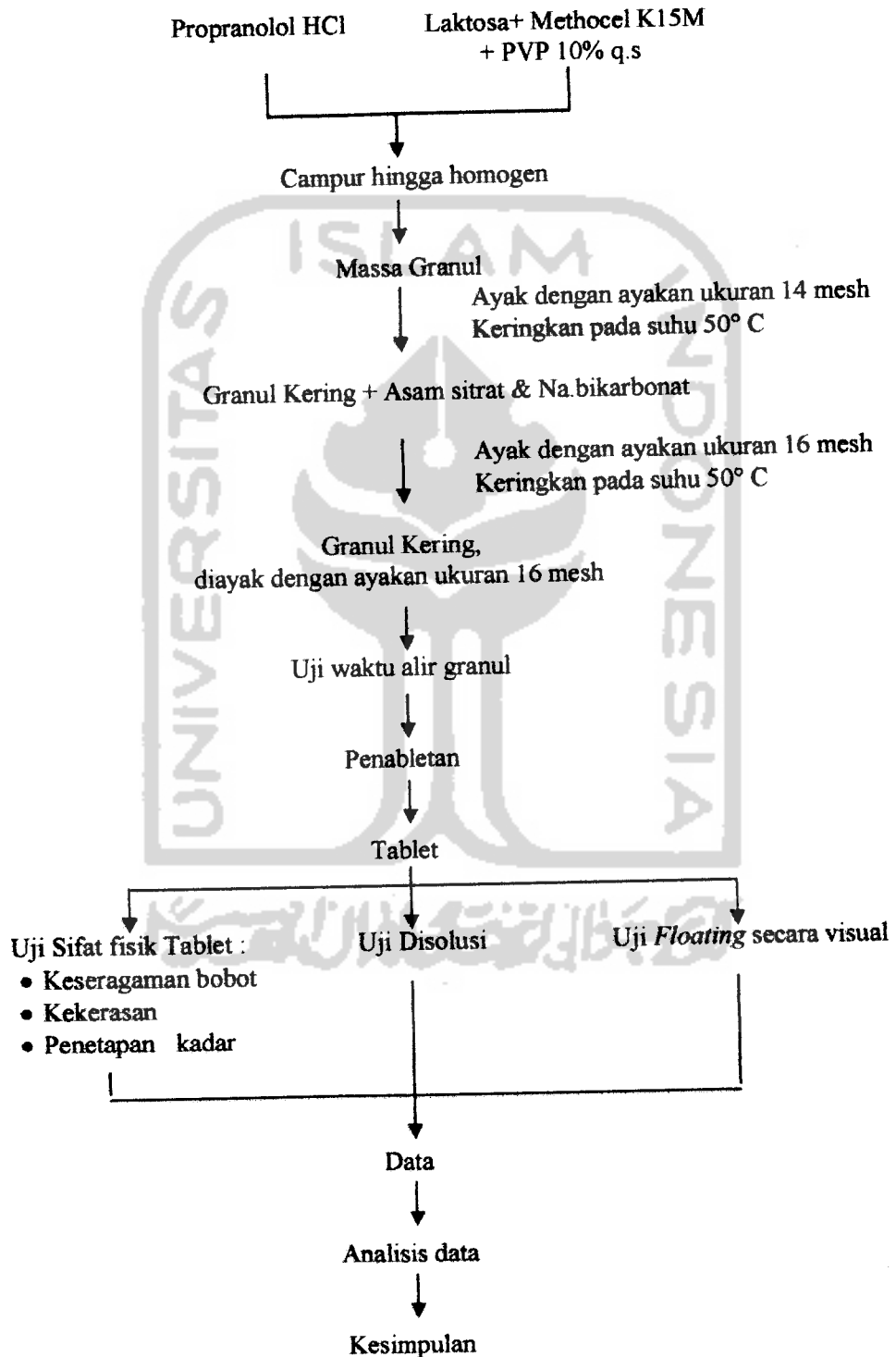
Tabel 1. Formula tablet lepas lambat propranolol HCl

Bahan	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Propranolol HCl (mg)	120,0	120,0	120,0	120,0
Laktosa (mg)	45,5	30,5	15,5	0,5
Methocel K15 M (mg)	90,0	105,0	120,0	135,0
Asam sitrat (mg)	37,8	37,8	37,8	37,8
Natrium bikarbonat (mg)	49,7	49,7	49,7	49,7
PVP (mg)	7	7	7	7
Mg Stearat (mg)	0,7	0,7	0,7	0,7
Talk (mg)	6,3	6,3	6,3	6,3

Bobot Tablet : 350,0 mg

## C. Cara Penelitian

### 1. Sistematika penelitian



## 2. Cara penelitian

### a. Uji disolusi

#### (1) Pembuatan larutan stok propranolol HCl

Dibuat dengan melarutkan 100,0 mg propranolol HCl dalam larutan HCl pH 3,0 sampai 100,0 ml, kemudian larutan diambil 5 ml dan diencerkan dengan larutan HCl pH 3,0 sampai 50 ml, sehingga diperoleh kadar 100 µg/ml.

#### (2) Menentukan serapan maksimum ( $\lambda$ maks)

Dari larutan stok dibaca serapannya spektrofotometer UV pada kisaran panjang gelombang 200-300 nm.

#### (3) Pembuatan kurva baku

Dari larutan stok diambil 2,0 ml ; 2,3 ml ; 2,6 ml ; 2,9 ml ; 3,2 ml ; 3,5 ml ; 3,8 ml masing-masing diencerkan dengan larutan HCl pH 3,0 sampai 10 ml, sehingga diperoleh seri kadar 20,0 µg/ml; 23,0 µg/ml; 26,0 µg/ml ; 29,0 µg/ml ; 32,0 µg/ml ; 35,0 µg/ml ; 38,0 µg/ml. Serapan diamati dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum.

### b. Uji sediaan lepas lambat

#### (1) Pembuatan tablet lepas lambat

Tablet propranolol HCl dibuat dengan metode granulasi basah. Pembuatan granul dilakukan dengan mencampurkan hingga homogen propranolol HCl dengan laktosa dan Methocel K15M, ditambahkan pengikat PVP 10%, dihomogenkan sampai terbentuk massa granul dan diayak dengan ayakan ukuran 14 mesh. Granul dikeringkan pada suhu 50°C, granul kering diayak dengan ayakan ukuran 16 mesh. Granul yang telah diayak, dicampurkan dengan asam sitrat dan natrium bikarbonat, dan dikeringkan pada suhu 50°C. Granul kering diayak dengan ayakan ukuran 16 mesh. Granul yang telah diayak ditambah talk dan mg stearat sampai homogen kemudian dilakukan penabletan.

## (2) Uji waktu alir granul

Alat yang digunakan terdiri dari corong *stainless steel* dengan diameter lubang keluar 1,5 cm. Bagian bawah diberi tutup yang dapat dibuka dan ditutup, kemudian lubang keluar dibuka dan dicatat waktu yang diperlukan granul untuk mengalir seluruhnya. Menurut Lachman *et al.*, (1994) granul dengan waktu alir kurang dari 10 detik menunjukkan granul dapat mengalir dengan bebas, sedangkan bila waktu alirnya lebih besar atau sama dengan 10 detik maka sifat alirnya menjadi kurang baik.

## (3) Uji sifat fisik tablet

Uji sifat fisik tablet meliputi uji keseragaman bobot dan uji kekerasan.

### a) Uji keseragaman bobot tablet

Dua puluh tablet diambil secara acak, kemudian ditimbang satu per satu. Farmakope Indonesia Edisi III menyatakan bahwa tablet dikatakan seragam jika tidak lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 5% dan tidak ada satu tablet pun yang menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 10%. Selain itu, suatu tablet dikatakan seragam jika mempunyai koefisien variansi (CV) < 5%.

### b) Uji kekerasan tablet

Sepuluh tablet diambil secara acak, tablet diletakkan dengan posisi tegak lurus (horizontal) pada alat *hardness tester* kemudian alat dinyalakan dan diberi tekanan hingga tablet pecah. Kekerasan tablet dapat dibaca pada hasil print yang ada.

## (4) Uji disolusi tablet propranolol HCl

Uji disolusi dilakukan dengan metode *magnetic stirrer* (metode *paddle* yang telah dimodifikasi). Tablet dimasukkan dalam gelas beker yang telah dimodifikasi, gelas beker ini berisi medium disolusi yang berupa larutan HCl pH 3,0 sebanyak 100,0 ml. Beker gelas ini diletakkan diatas stirrer dengan kecepatan pengadukan diatur sebesar 50,0 rpm, pada suhu  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$  C selama 5 jam.

Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300. Volume pengambilan sebanyak 5,0 ml setiap kali pengambilan sampel dan volume diganti dengan medium disolusi yang sama. Masing-masing cuplikan yang telah diperoleh dibaca absorbansinya dengan spektrofotometer UV pada serapan maksimum. Hasil yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan kurva baku sehingga dapat diperoleh kadar propranolol HCl dan persen terdisolusi. Parameter yang diamati yaitu jumlah propranolol HCl yang terdisolusi selama 5 jam (Q300), kecepatan disolusi (k) dan disolusi efisiensi (DE300) selama 300 menit (5 jam).

(5) Uji penetapan kadar propranolol HCl dalam tablet

a) Pembuatan larutan stok propranolol HCl dalam metanol

Dibuat dengan melarutkan 50,0 mg propranolol HCl dalam metanol sampai 50,0 ml kemudian larutan diambil 5,0 ml dan diencerkan dengan metanol sampai 25 ml, sehingga diperoleh kadar 0,2 mg/ml.

b) Penentuan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam metanol

Dari larutan stok diambil 1 ml dan diencerkan dengan larutan HCl pH 3,0 sampai 10 ml, sehingga diperoleh kadar 20 µg/ml. Serapan diamati dengan spektrofotometer UV pada kisaran panjang gelombang 200-300 nm.

c) Pembuatan Kurva Baku

Dari larutan stok diambil 0,7 ml ; 0,95 ml ; 1 ml ; 1,25 ml ; 1,3 ml ; 1,5 ml ; 1,6 ml masing-masing diencerkan dengan metanol sampai 10 ml, sehingga diperoleh seri kadar 14,0 µg/ml; 17,0 µg/ml; 20,0 µg/ml ; 23,0 µg/ml ; 26,0 µg/ml ; 29,0 µg/ml ; 32,0 µg/ml. Serapan diamati dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum.

d) Penetapan kadar propranolol HCl dalam metanol

Dua puluh tablet digerus, ditimbang seksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50,0 mg propranolol HCl, diencerkan dengan metanol sampai 50,0 ml, sehingga kadarnya 1 mg/ml. Larutan diambil

sebanyak 5,0 ml dan diencerkan dengan metanol sampai 25,0 ml, sehingga kadarnya 0,2 mg/ml . Diambil 1,0 ml dari larutan tersebut dan diencerkan dengan metanol sampai 10,0 ml, sehingga kadarnya 20 µg/ml. Serapan diamati dengan spektrofotometer UV pada serapan maksimum. Hasil yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan kurva baku sehingga dapat diperoleh kadar propranolol HCl dalam tablet.

Syarat penetapan kadar menurut Farmakope Indonesia edisi IV adalah tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari yang tertera pada etiket.

#### 6) Uji *floating* secara visual

Pengamatan kemampuan mengembang dan mengapung (*swelling & floating*) tablet lepas lambat propranolol HCl dengan matriks Methocel K15 M dilakukan secara visual yaitu dengan memasukkan tablet ke dalam beker gelas yang berisi larutan HCl pH 3,0 sebanyak 100,0 ml. Tablet tersebut diamati sifat mengembang dan mengapungnya secara visual selama 5 jam pada jam ke-0 ; 3 ; 5.

## D. Analisis Hasil

### 1. Pendekatan Teoritis

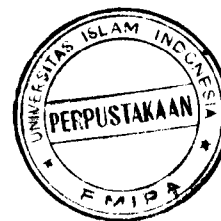
Data yang diperoleh dari pengujian dibandingkan dengan persyaratan yang ada di Farmakope Indonesia dan kepustakaan lainnya. Waktu alir granul yang baik bila sejumlah serbuk mengalir kurang dari 3 detik. Keseragaman bobot dari 20 tablet tidak boleh lebih dari 2 tablet yang menyimpang lebih dari 5% dan tidak boleh lebih dari 1 tablet yang menyimpang lebih dari 10%. Penetapan kadar tidak boleh kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari yang tertera pada etiket. Analisis profil pelepasan tablet lepas lambat propranolol HCl dapat dilihat dari harga kecepatan disolusi sampai menit ke-300. Kecepatan disolusi dapat diketahui dengan harga kemiringan kurva (*slope*) yang dapat ditunjukkan dengan harga  $k$ . Jika pola pelepasan obat sebagai fungsi waktu maupun akar waktu linear, maka pelepasan obat mengikuti kinetika orde reaksi nol.

### 2. Pendekatan Statistik

Analisis data menggunakan metode statistik melalui analisis *One way Anova* atau *Welch test* dengan tingkat kepercayaan 95% dilanjutkan dengan uji *Scheffe* bila terdapat perbedaan yang signifikan.



## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN



### A. Uji Waktu Alir Granul

Uji waktu alir granul dilakukan untuk mengetahui kemampuan mengalir granul ke dalam die mesin tablet. Granul dengan waktu alir yang baik akan lebih mudah mengalir dalam mesin tablet sehingga dapat dihasilkan tablet dengan keseragaman kadar zat aktif dan keseragaman bobot yang baik.

Hasil uji waktu alir disajikan dalam tabel II berikut :

Tabel II. Hasil uji waktu alir granul

Uji	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Waktu alir (detik)	2,53 ± 0,10	2,61 ± 0,12	2,61 ± 0,11	2,08 ± 0,02

Keterangan :

Formula I : Penambahan Methocel K15M 90,0 mg/tablet

Formula II : Penambahan Methocel K15M 105,0 mg/tablet

Formula III : Penambahan Methocel K15M 120,0 mg/tablet

Formula IV : Penambahan Methocel K15M 135,0 mg/tablet

Hasil penelitian uji waktu alir granul pada tabel II menunjukkan bahwa keempat formula mempunyai waktu alir granul yang hampir sama. Waktu alir granul dipengaruhi oleh bentuk granul dan distribusi ukuran partikel. Granul yang sferis akan memperkecil luas permukaan antar granul yang bersinggungan sehingga gesekan antar partikel diperkecil, dan granul akan mudah mengalir. Granul dikatakan memiliki waktu alir yang baik jika 100 gram granul dapat mengalir kurang dari 10 detik. Pada uji ini digunakan granul seberat 30 g sehingga dapat dikatakan memiliki sifat alir yang baik jika waktu alir granul < 3 detik. Berdasarkan syarat tersebut maka semua granul dari formula I-IV memiliki waktu alir yang baik.

### B. Uji Sifat Fisik Tablet

Uji sifat fisik tablet lepas lambat propranolol HCl meliputi : uji keseragaman bobot dan kekerasan. Granul dikempa dengan menggunakan mesin tablet *single punch* dengan tekanan kompresi yang dikontrol dengan berat masing-masing tablet sebesar 350 mg.

### 1. Keseragaman bobot

Farmakope Indonesia edisi III menyatakan bahwa suatu tablet dengan bobot rata-rata lebih dari 300 mg yang dikatakan seragam jika sejumlah dua puluh tablet ditimbang satu per satu tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari 5% dan tidak ada satu tabletpun yang menyimpang lebih dari 10% dari tablet rata-ratanya. Hasil uji keseragaman bobot dapat dilihat pada tabel III berikut :

Tabel III. Uji keseragaman bobot tablet

No	Formula							
	I		II		III		IV	
	Bobot (mg)	M (%)	Bobot (mg)	M (%)	Bobot (mg)	M (%)	Bobot (mg)	M (%)
1	351,0	0,3	354,0	1,1	348,0	0,6	344,0	1,7
2	357,0	2,0	352,0	0,6	340,0	2,9	352,0	0,6
3	350,0	0,0	348,0	0,6	344,0	1,7	346,0	1,1
4	350,0	0,0	350,0	0,0	344,0	1,7	347,0	0,9
5	350,0	0,0	349,0	0,3	353,0	0,9	345,0	1,4
6	360,0	2,9	349,0	0,3	357,0	2,0	352,0	0,6
7	351,0	0,3	352,0	0,6	348,0	0,6	350,0	0,0
8	348,0	0,6	349,0	0,3	349,0	0,3	348,0	0,6
9	352,0	0,6	352,0	0,6	349,0	0,3	345,0	1,4
10	348,0	0,6	354,0	1,1	351,0	0,3	344,0	1,7
11	352,0	0,6	354,0	1,1	348,0	0,6	344,0	1,7
12	354,0	1,1	346,0	1,1	356,0	1,7	344,0	1,7
13	346,0	1,1	356,0	1,7	351,0	0,3	348,0	0,6
14	348,0	0,6	347,0	0,9	349,0	0,3	347,0	0,9
15	355,0	1,5	345,0	1,4	351,0	0,3	350,0	0,0
16	343,0	2,1	356,0	1,7	342,0	2,3	351,0	0,3
17	343,0	2,1	344,0	1,7	352,0	0,6	346,0	1,1
18	341,0	2,3	356,0	1,7	341,0	2,6	344,0	1,7
19	336,0	4,0	350,0	0,0	351,0	0,3	356,0	1,7
20	341,0	2,6	353,0	0,9	359,0	2,6	348,0	0,6
x	348,8		350,8		349,2		347,5	
SD	5,9		3,7		5,1		3,4	
CV	1,7		1,1		1,5		1,0	

**Keterangan :**

Formula I : Penambahan Methocel K15M 90,0 mg/tablet

Formula II : Penambahan Methocel K15M 105,0 mg/tablet

Formula III : Penambahan Methocel K15M 120,0 mg/tablet

Formula IV : Penambahan Methocel K15M 135,0 mg/tablet

M = penyimpangan bobot tablet dari bobot rata-rata.

Dari data hasil pengujian keseragaman bobot terlihat bahwa tidak ada tablet yang mempunyai penyimpangan lebih dari 5% dari bobot rata-ratanya dan tidak ada tablet yang mempunyai penyimpangan lebih dari 10% dari bobot rata-ratanya. Keseragaman bobot dapat diperoleh karena waktu alir yang baik dan adanya pengontrolan bobot tablet selama proses pencetakan tablet.

## 2. Kekerasan tablet

Uji ini dilakukan dengan menggunakan *hardness tester*. Kekerasan tablet berkaitan dengan kekuatan fisiknya terhadap gangguan mekanis saat pengemasan, penyimpanan dan distribusi. Hasil uji kekerasan tablet dapat dilihat pada tabel IV berikut :

Tabel IV. Uji kekerasan tablet

Uji	Formula			
	I	II	III	IV
Kekerasan	10,39 ± 0,88	9,05 ± 0,90	9,36 ± 0,76	8,98 ± 0,59

Keterangan :

Formula I : Penambahan Methocel K15M 90,0 mg/tablet

Formula II : Penambahan Methocel K15M 105,0 mg/tablet

Formula III : Penambahan Methocel K15M 120,0 mg/tablet

Formula IV : Penambahan Methocel K15M 135,0 mg/tablet

Kekerasan tablet masing-masing formula dikontrol sebesar  $\pm 9 \text{ kg/cm}^3$ , karena dengan kekerasan tersebut diharapkan tablet tidak pecah dan tidak hancur selama jangka waktu yang relatif lama. Kekerasan tablet yang konsisten diperoleh karena waktu alir yang baik dan adanya pengontrolan bobot tablet selama proses pencetakan tablet.

### C. Uji *floating* secara visual

Uji *floating* secara visual ini dimaksudkan untuk mengetahui sifat pengembangan dan pengapungannya (*swelling & floating*) di dalam lambung. Uji *floating* ini dilakukan dengan cara tablet dimasukkan ke dalam beker gelas yang berisi larutan HCl pH 3,0 sebanyak 100,0 ml. Tablet tersebut diamati sifat pengembangan dan pengapungannya (*swelling & floating*) secara visual pada jam ke-0 ; 3 ; 5.

Hasil pengamatan secara visual uji *floating* tablet lepas lambat propranolol HCl dengan matriks Methocel K15M, disajikan dalam tabel V berikut :

Tabel V. Hasil pengamatan secara visual uji *floating* tablet lepas lambat Propranolol HCl dari masing-masing formula

Waktu pengamatan (jam)	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
0	Tenggelam, tidak mengembang dan tidak mengapung	Tenggelam, tidak mengembang dan tidak mengapung	Tenggelam, tidak mengembang dan tidak mengapung	Tenggelam, tidak mengembang dan tidak mengapung
3	Mengembang dan mengapung	Mengembang dan mengapung	Mengembang dan mengapung	Mengembang dan mengapung
5	Mengembang dan mengapung	Mengembang dan mengapung	Mengembang dan mengapung	Mengembang dan tenggelam

Keterangan :

Formula I : Penambahan Methocel K15M 90,0 mg/tablet

Formula II : Penambahan Methocel K15M 105,0 mg/tablet

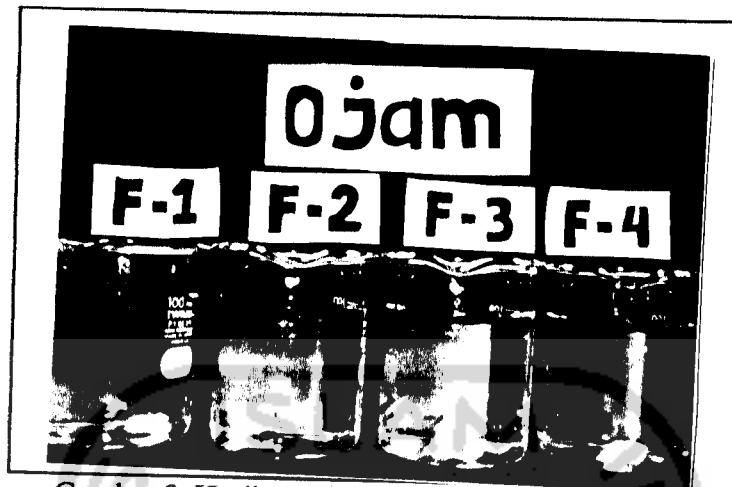
Formula III : Penambahan Methocel K15M 120,0 mg/tablet

Formula IV : Penambahan Methocel K15M 135,0 mg/tablet

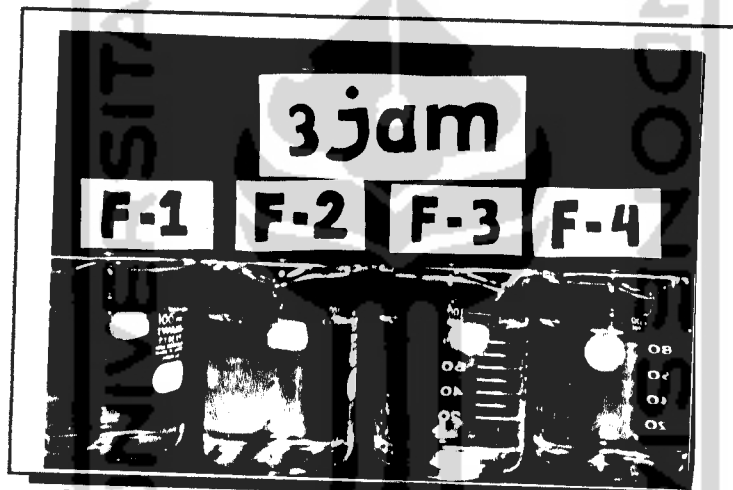
Dari hasil pengamatan terlihat bahwa pada jam ke-nol uji *floating* menunjukkan hasil yang negatif untuk semua formula. Hal ini dikarenakan proses pengembangan dan pengapungan belum terjadi. Pada jam ke-3 menunjukkan hasil yang positif untuk semua formula, sedangkan pada jam ke-5 menunjukkan hasil yang positif untuk formula I, II dan III kecuali pada formula IV terlihat tablet mengembang dan tenggelam.

Tablet akan mengembang karena air berpenetrasi masuk kedalam tablet. Kemudian terjadi proses hidrasi yang akan membentuk gel penghalang dan melepaskan obatnya ketika tablet mengembang sedikit demi sedikit. Sedangkan mekanisme terjadinya *floating* karena adanya penambahan asam sitrat dan natrium bikarbonat sebagai *effervescent agent* yang dapat membentuk gas CO<sub>2</sub> yang dapat mengakibatkan tablet mengapung (*floating*).

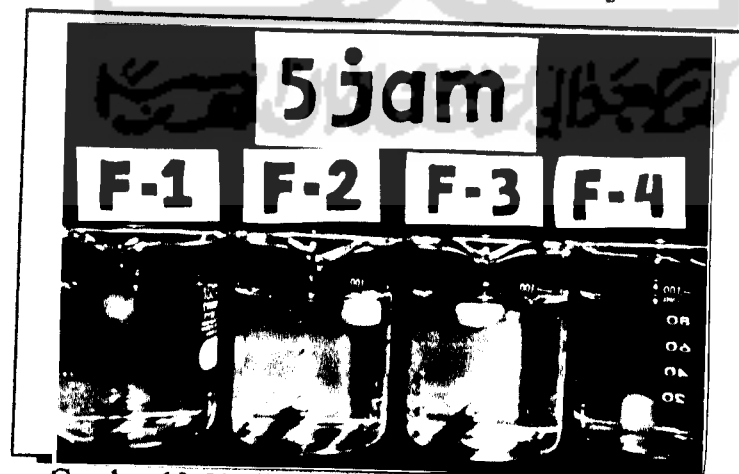
Hasil pengamatan secara visual uji *floating* tablet lepas lambat Propranolol HCl dengan matriks Methocel K15M, dapat dilihat pada gambar 8, 9, 10 berikut:



Gambar 8. Hasil uji *floating* secara visual jam ke-0



Gambar 9. Hasil uji *floating* secara visual jam ke-3



Gambar 10. Hasil uji *floating* secara visual jam ke-5

#### D. Penetapan Kadar Tablet Propranolol HCl

Penetapan kadar zat aktif perlu dilakukan untuk mengetahui keseragaman kandungan zat aktif di dalam tablet, terutama untuk tablet dengan kadar zat aktif kecil karena tidak adanya penyimpangan berat tidak menjamin keseragaman zat aktif. Farmakope Indonesia Edisi IV mensyaratkan bahwa tablet propranolol HCl harus mengandung propranolol HCl, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Hasil uji penetapan kadar propranolol HCl dapat dilihat pada tabel V berikut :

Tabel VI. Kadar zat aktif tablet lepas lambat propranolol HCl dengan matriks Methocel K15 M

Formula	Kadar propranolol HCl (%)
I	101,96 ± 0,09
II	101,78 ± 0,19
III	101,98 ± 0,22
IV	101,88 ± 0,08

Keterangan :

Formula I : Penambahan Methocel K15M 90,0 mg/tablet

Formula II : Penambahan Methocel K15M 105,0 mg/tablet

Formula III : Penambahan Methocel K15M 120,0 mg/tablet

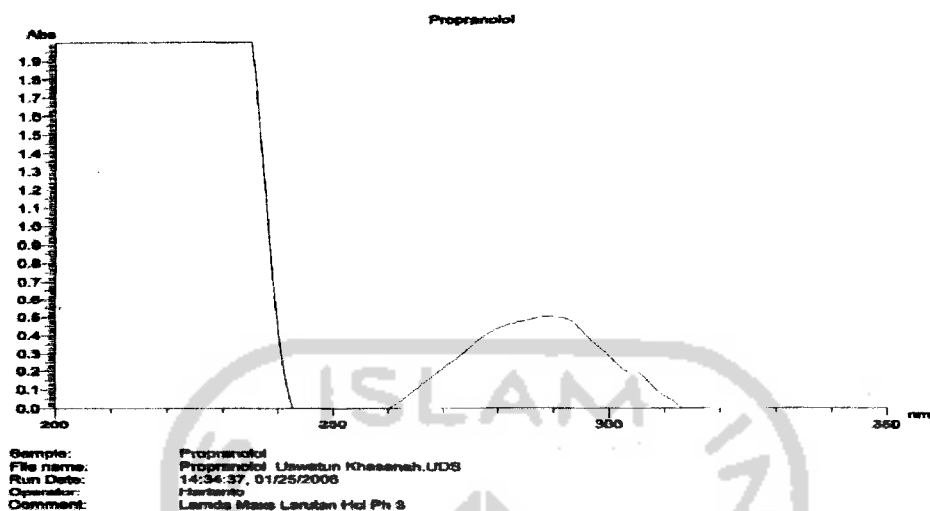
Formula IV : Penambahan Methocel K15M 135,0 mg/tablet

Dari data hasil penetapan kadar propranolol HCl, semua formula memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia.

#### E. Uji Disolusi

##### a. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

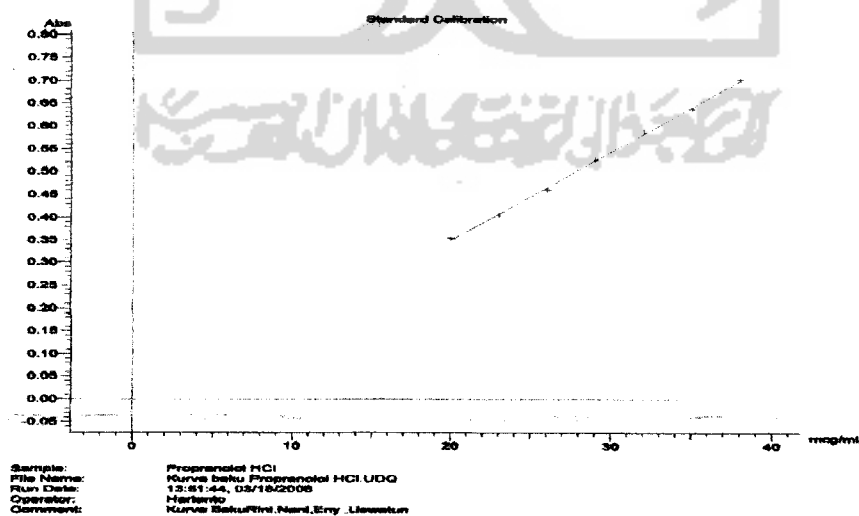
Tujuan dari penentuan panjang gelombang serapan maksimum ini adalah untuk memperoleh kepekaan analisis yang maksimum. Dari penelitian ini, diperoleh serapan maksimum propranolol HCl dalam larutan HCl pH 3,0 pada panjang gelombang 289 nm. Hasil *scanning* penetapan panjang gelombang serapan maksimum dapat dilihat pada gambar 11 berikut :



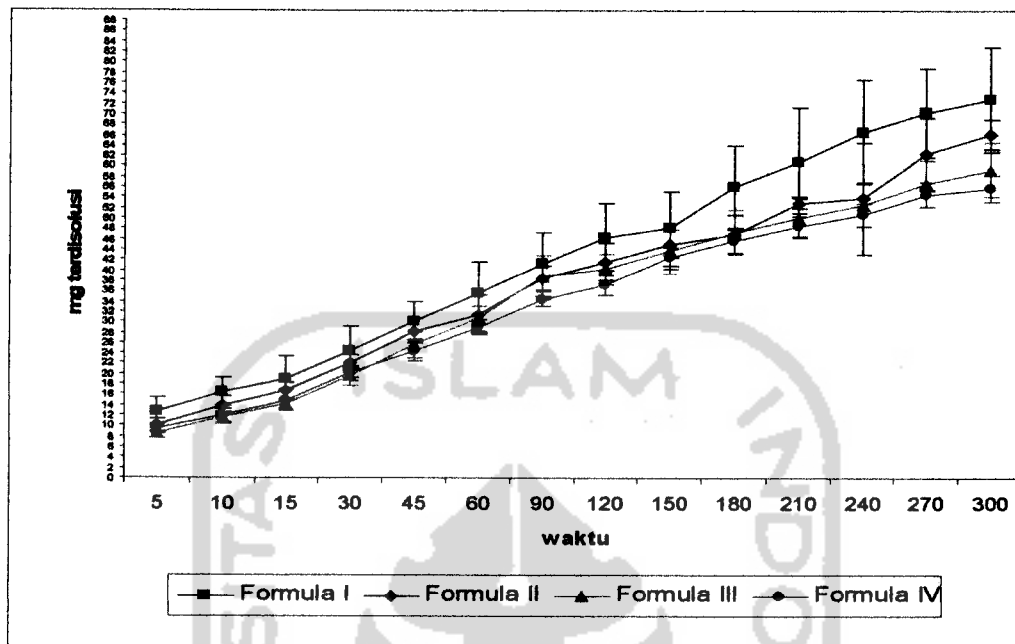
Gambar 11. Grafik panjang gelombang maksimum Propranolol HCl dalam larutan HCl pH 3,0

b. Pembuatan kurva baku

Kurva baku dibuat dengan mengukur serapan suatu seri kadar propranolol HCl dalam larutan HCl pH 3,0 pada panjang gelombang 289 nm. Kurva baku ini dibuat dengan mengkorelasikan hubungan antara kadar propranolol HCl dengan serapan. Kurva baku diperlukan untuk menentukan kadar suatu senyawa dari larutan yang tidak diketahui kadarnya. Hasil *scanning* kurva baku dapat dilihat pada gambar 12 berikut :



Gambar 12. Grafik kurva baku Propranolol HCl dalam HCl pH 3,0



Gambar 13. Kurva jumlah (mg) propranolol HCl yang terdissolusi sebagai fungsi waktu dalam medium disolusi HCl pH 3,0.

Keterangan :

Formula I : Penambahan Methocel K15M 90,0 mg/tablet

Formula II : Penambahan Methocel K15M 105,0 mg/tablet

Formula III : Penambahan Methocel K15M 120,0 mg/tablet

Formula IV : Penambahan Methocel K15M 135,0 mg/tablet

Dari kurva gambar 13. didapatkan persamaan regresi linear sebagai berikut :

$$\text{Formula I} : Y = 0,197x + 18,541 \quad r : 0,984$$

$$\text{Formula II} : Y = 0,171x + 16,834 \quad r : 0,972$$

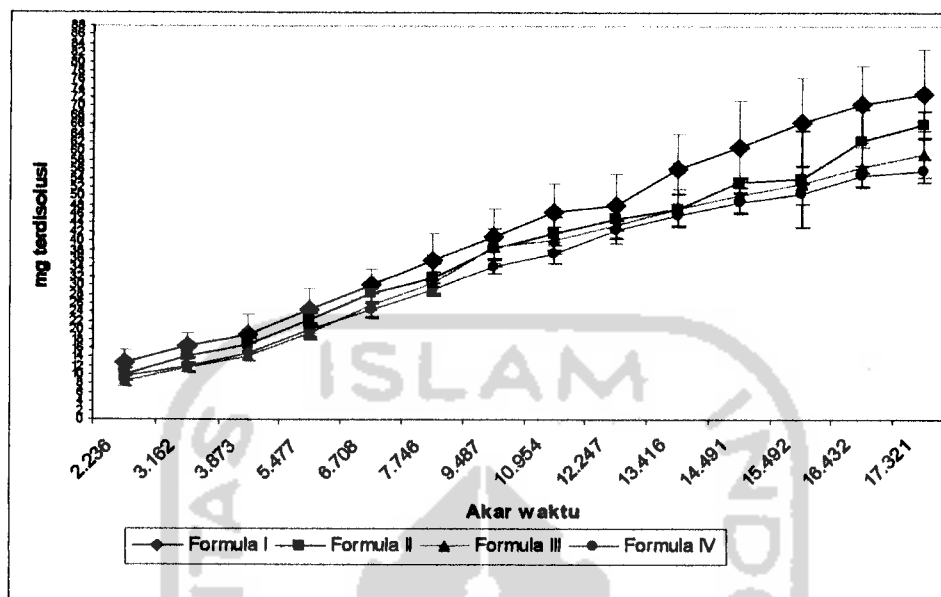
$$\text{Formula III} : Y = 0,156x + 15,862 \quad r : 0,959$$

$$\text{Formula IV} : Y = 0,152x + 15,625 \quad r : 0,969$$

Kecepatan disolusi propranolol HCl untuk masing-masing formula dapat diketahui dari harga kemiringan kurva (*slope*) yang dapat ditunjukkan dengan harga k. Makin besar *slope* maka kecepatan disolusi propranolol HCl akan semakin besar. Harga k untuk formula I : 0,197 mg/menit, formula II : 0,171 mg/menit, formula III : 0,156 mg/menit dan formula IV : 0,152 mg/menit.

Kecepatan propranolol HCl terdissolusi sebagai fungsi akar waktu dapat dilihat pada gambar 14 berikut :





Gambar 14. Kurva jumlah (mg) propranolol HCl yang terdisolusi sebagai fungsi akar waktu dalam medium disolusi HCl pH 3,0.

Keterangan :

Formula I : Penambahan Methocel K15 M 90,0 mg/tablet

Formula II : Penambahan Methocel K15 M 105,0 mg/tablet

Formula III : Penambahan Methocel K15 M 120,0 mg/tablet

Formula IV : Penambahan Methocel K15 M 135,0 mg/tablet

Dari kurva gambar 11. didapatkan persamaan regresi linear sebagai berikut :

$$\text{Formula I} : Y = 3,983x + 3,304 \quad r : 0,998$$

$$\text{Formula II} : Y = 3,470x + 3,411 \quad r : 0,992$$

$$\text{Formula III} : Y = 3,216x + 3,126 \quad r : 0,994$$

$$\text{Formula IV} : Y = 3,120x + 3,386 \quad r : 0,998$$

Dari kurva tersebut diperoleh harga kecepatan pelepasan obat untuk formula I :  $3,983 \text{ mg/menit}^{1/2}$ , formula II :  $3,470 \text{ mg/menit}^{1/2}$ , formula III :  $3,216 \text{ mg/menit}^{1/2}$  dan formula IV :  $3,120 \text{ mg/menit}^{1/2}$ .

Harga koefisien korelasi dari persamaan garis hubungan antara jumlah propranolol HCl terdisolusi sebagai waktu dan akar waktu jika dibandingkan dengan r tabel untuk  $N=14$ , taraf kepercayaan 95% yaitu 0,457. Maka harga r dari persamaan garis tersebut lebih besar dari harga r tabel, dengan demikian persamaan garis hubungan antara jumlah propranolol HCl terdisolusi sebagai fungsi waktu dan

akar waktu adalah linear. Dapat disimpulkan bahwa pelepasan propranolol HCl dari matriks Methocel K15M mengikuti orde nol.

## (2) Mekanisme pelepasan propranolol HCl dari matriks Methocel K15M

Menurut Lapidus dan Lordi (1968), apabila pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks maka hubungan antara banyaknya obat yang lepas dengan waktu adalah linear. Jika hubungan antara banyaknya obat yang lepas dengan akar waktu adalah linear maka pelepasan obat dikontrol oleh difusi matriks.

Dari hasil penelitian, terlihat bahwa mekanisme pelepasan propranolol HCl dari matriks Methocel K15M dikontrol oleh kedua mekanisme yaitu difusi dan erosi matriks (koefisien korelasinya lebih besar dari koefisien korelasi tabel). Akan tetapi mekanisme difusi lebih dominan, hal ini bisa dilihat dari harga koefisien korelasi persamaan garis untuk kurva persen propranolol HCl terdisolusi terhadap akar waktu lebih linear dibandingkan dengan kurva persen propranolol HCl terdisolusi terhadap waktu.

Mekanisme pelepasan propranolol HCl secara difusi terjadi karena adanya Methocel K15M. Methocel K15M merupakan polimer yang mempunyai kemampuan untuk mengembang dan membentuk gel bila kontak dengan air. Gel merupakan bentuk semisolid yang terdiri dari fase padat dan fase cair yang mengalami interpenetrasi. Fase cair disini akan masuk kedalam celah fase padat sehingga akan mengisi ruang yang kosong, hal ini menyebabkan polimer mengembang membentuk gel menjadi suatu volume besar yang bersifat semi solid kental.

Gel yang terbentuk merupakan rintangan bagi obat untuk dilepaskan sehingga obat akan dipertahankan pelepasannya sampai obat berdifusi keluar dan menghasilkan efek perlambatan pelepasan.

Pelepasan propranolol HCl secara erosi terjadi karena adanya aliran cairan disekeliling permukaan tablet yang disebabkan oleh putaran stirer. Hal ini menyebabkan lapisan hidrogel yang dibentuk oleh Methocel K15M mengalami pengikisan perlahan-lahan (erosi), sehingga pelepasan partikel obat dalam lapisan gel akan terlepas secara perlahan pula. Semakin banyak kadar Methocel K15M yang

ditambahkan, maka semakin besar lapisan hidrogel yang terbentuk. Sehingga viskositasnya semakin tinggi, koefisien korelasinya semakin kecil dan pelepasan obatnya akan semakin lambat.

### (3) Pengaruh kadar Methocel K15M terhadap kecepatan disolusi

Pengaruh penambahan matriks terhadap kecepatan disolusi dapat diketahui dari persamaan garis yang merupakan korelasi antara jumlah penambahan matriks sebagai sumbu X dan kecepatan disolusi sebagai sumbu Y.

Tabel VII. Data jumlah Methocel K15M yang ditambahkan dan kecepatan disolusi propranolol HCl

(X) Jumlah Methocel K15M (mg)	(Y) Kecepatan disolusi (mg/menit)
90	0,197
105	0,171
120	0,156
135	0,152

Dari data tabel VII tersebut diperoleh persamaan regresi linear  $Y = -0,001x + 0,282$  dengan  $r : 0,950$ . Harga negatif dari *slope* menunjukkan bahwa penambahan matriks sebanyak 1 mg akan menyebabkan pengurangan kecepatan disolusi sebesar 0,001 mg/menit. Dari hasil yang diperoleh terlihat bahwa kecepatan disolusi (*slope*) masing-masing formula berkurang dengan bertambahnya Methocel K15M. Hal tersebut dikarenakan makin meningkatnya barrier gel yang terbentuk, sehingga partikel obat akan lebih sulit berdifusi ke medium disolusi. Kecepatan disolusi ini, kemudian dikorelasikan dengan pendekatan farmakokinetika tubuh. Jika diketahui kadar propranolol HCl yang memberikan efek ( $C_p$ ) adalah 0,063  $\mu\text{g/ml}$ , volume distribusi ( $V_d$ ) adalah 4 L/KgBB (jika BB=50 Kg, maka  $V_d=200$  L),  $t_{1/2}$  eliminasinya adalah 3 jam ( $K_e = 0,231 \text{ jam}^{-1}$ ), maka *rate out* propranolol HCl adalah

$$\begin{aligned} K_r &= C_p \times K_e \times V_d \\ &= 0,063 \mu\text{g/ml} \times 0,231 \text{ jam}^{-1} \times 200.000 \text{ ml} \\ &= 2910 \mu\text{g/jam} \\ &= 0,049 \text{ mg/menit} \end{aligned}$$

Bila bioavailabilitasnya 0,26, maka kebutuhan propranolol HCl dalam tubuh adalah :

$$\begin{aligned}
 R &= \frac{Kr}{F} \\
 &= \frac{0,049 \text{ mg / menit}}{0,26} \\
 &= 0,187 \text{ mg/menit}
 \end{aligned}$$

Apabila dikorelasikan dalam persamaan hubungan antara jumlah Methocel K15M yang ditambahkan dengan kecepatan disolusi propranolol HCl, maka untuk memperoleh kecepatan disolusi propranolol HCl sebesar 0,187 mg/menit dalam tablet dibutuhkan Methocel K15M sebanyak 95 mg. Dari keempat formula tablet lepas lambat propranolol HCl yang paling mendekati perhitungan adalah formula I.

Selanjutnya dilakukan analisis statistik dengan *One way Anova* untuk kecepatan pelepasan propranolol HCl yang diperoleh sebagai fungsi waktu, kemudian dilanjutkan dengan uji *Scheffe* dengan taraf kepercayaan 95% untuk mengetahui perbedaan antar formula terhadap kecepatan pelepasan obat.

Tabel. VIII. Data uji *Scheffe* kecepatan pelepasan obat (mg) sebagai fungsi waktu dari sediaan dengan taraf kepercayaan 95%.

Perlakuan	Signifikansi	Makna
Formula I – Formula II	0,242	Tidak signifikan
– Formula III	0,074	Tidak signifikan
– Formula IV	0,016	Signifikan
Formula II – Formula III	0,885	Tidak signifikan
– Formula IV	0,430	Tidak signifikan
Formula III – Formula IV	0,843	Tidak signifikan

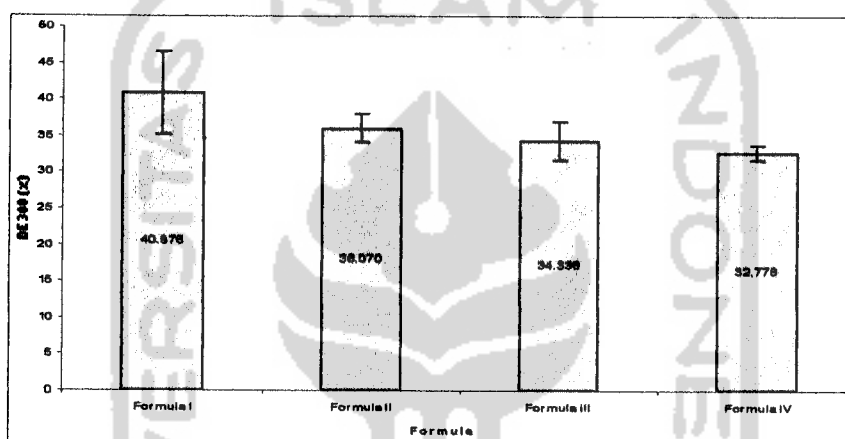
Dari tabel VIII dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara formula I dan IV. Dari hasil analisis tersebut dapat dikatakan bahwa tiap formula akan memberikan perbedaan yang signifikan terhadap perubahan kecepatan pelepasan obat apabila penambahan Methocel K15M diberikan  $\geq 45$  mg. Pada penambahan methocel  $< 45$  mg seperti pada formula I, II dan III tidak memberikan perbedaan bermakna terhadap kecepatan pelepasan obat.

#### (4) Pengaruh kadar Methocel K15M terhadap $DE_{300}$ (%)

Kemampuan disolusi dari masing-masing formula dapat diketahui dengan menghitung harga DE dalam (%) pada menit ke 300 (5 jam). *Dissolution Efficiency*

300 ( $DE_{300}$ ) adalah luas daerah dibawah kurva yang dibentuk oleh kurva kadar propranolol HCl yang dilepaskan terhadap waktu sampai menit ke-300. Harga DE menggambarkan banyaknya jumlah obat yang masuk kedalam tubuh. Selain itu,  $DE_{300}$  dapat juga digunakan untuk mengetahui kemampuan obat untuk melepaskan zat aktifnya sampai menit ke-300.

Harga  $DE_{300}$  (%) dari masing-masing formula dapat disajikan dalam bentuk histogram seperti pada gambar 15 berikut :



Gambar 15. Histogram  $DE_{300}$  (%) tablet lepas lambat propranolol HCl dalam medium disolusi HCl pH 3,0.

Keterangan :

Formula I : Penambahan Methocel K15M 90,0 mg/tablet

Formula II : Penambahan Methocel K15M 105,0 mg/tablet

Formula III : Penambahan Methocel K15M 120,0 mg/tablet

Formula IV : Penambahan Methocel K15M 135,0 mg/tablet

Dari histogram nilai  $DE_{300}$  (%) pada gambar.15 memperlihatkan bahwa harga  $DE_{300}$  (%) formula I>II>III>IV, sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin besar kadar Methocel K15 M dalam tablet maka harga  $DE_{300}$  (%) akan semakin menurun.

Harga kumulatif  $DE_{300}$  (%) dari 5x replikasi dianalisis secara statistik menggunakan *Welch test* dan dilanjutkan dengan uji *Scheffe* dengan taraf kepercayaan 95% untuk mengetahui pengaruh penambahan Methocel K15M terhadap pelepasan propranolol HCl.

Tabel IX. Data uji *Scheffe* DE<sub>300</sub> (%) tablet lepas lambat propranolol HCl dengan taraf kepercayaan 95 %.

Perlakuan	Signifikansi	Makna
Formula I – Formula II	0,196	Tidak signifikan
– Formula III	0,050	Tidak signifikan
– Formula IV	0,013	Signifikan
Formula II – Formula III	0,854	Tidak signifikan
– Formula IV	0,448	Tidak signifikan
Formula III – Formula IV	0,888	Tidak signifikan

Keterangan :

Formula I : Penambahan Methocel K15M 90,0 mg/tablet

Formula II : Penambahan Methocel K15M 105,0 mg/tablet

Formula III : Penambahan Methocel K15M 120,0 mg/tablet

Formula IV : Penambahan Methocel K15M 135,0 mg/tablet

Dari tabel IX dapat dilihat adanya perbedaan yang bermakna harga DE<sub>300</sub> (%) antara formula I dan IV. Dari hasil analisis tersebut dapat dikatakan bahwa tiap formula akan memberikan perbedaan yang signifikan terhadap perubahan harga DE<sub>300</sub> (%) apabila penambahan Methocel K15M diberikan  $\geq 45$  mg. Pada penambahan Methocel  $< 45$  mg seperti pada formula I, II dan III tidak memberikan perbedaan bermakna terhadap DE<sub>300</sub> (%).

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

Pola pelepasan tablet lepas lambat Propranolol HCl dengan matriks Methocel K15 M adalah linear terhadap waktu dan akar waktu, sehingga kinetika orde reaksinya mengikuti orde nol. Mekanisme pelepasannya secara erosi dan difusi, dengan pelepasan secara difusi lebih dominan.

#### **B. Saran**

Perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh penyimpanan dan kelembaban terhadap stabilitas obat sediaan tablet lepas lambat *floating* propranolol HCl.



## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 510.
- Anonim, 1991, *Application of Hydroxypropil Methylcellulose (HPMC) in Sustained Release Dosage Form*, N.V.Lawsin Zecha and Co., Jakarta, 1-33
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 488, 515, 709, 771.
- Anonim, 2000, *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, American Pharmaceutical Association, Washington DC, 143, 161, 174, 239, 324.
- Anonim, 2001, *British Pharmacopoeia Commission*, 1<sup>st</sup> edition, The Department of Health, Great Britain, 967.
- Anonim, 2005a, *Inderal<sup>®</sup> LA (Propranolol Hydrochloride)*, <http://Rxlist.com/inderalLA.html> (diakses 5 agustus 2005).
- Anonim, 2005b, *Methocel Premium Cellulose Ethers Product Specifications*, <http://EMEA/MR/Methocel/Prod-Spec/K15M.html> - Rev 4 (diakses 13 September 2005)
- Ansel, H.C., Allen, L.V., Popovich, N.G., 1999, *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems*, 7<sup>th</sup> edition, Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer Company, Philadelphia, 229-239
- Chawla, G., Gupta, P., Koradia, V., Bansal, A.K., 2003, *Gastroretention : a means to address regional variability in Intestinal Drug Absorption*, *Pharmaceutical technology*, 50-60 <http://www.pharmtech.com> (diakses tanggal 23 September 2005)
- Chen, Weiyang, 2005, *Cross-linked Chitosan in Mini-tablets for Controlled Release*, <http://www.aapspharmscitech.org/view.asp?art=pt060347> (diakses 13 April 2006)
- Gao, P., Skoug, J.W., Nixon, P.R., Ju, T.R., Stemm, N.L., Sung, K.C., 1996, *Swelling of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets : Mechanistic Study of the Influence of Formulation Variabels on Matrix Performance and Drug Release*, *J. Pharm. Sci. America*, 85 (7) : 732-738



- Gohel, M.C., Mehta, P.R., Dave, R.K., Bariya, N.H., 2004, *a More Relevant Dissolution Method for Evaluation of Floating Drug Delivery System*, Dissolution Technologies, India, 22-25 <http://dissolutiontech.com> (diakses 2 september 2005)
- Gordon, R.E., Rosanske, T.W., Former, D.E., Anderson, N.R., Banker, G.S., 1990, Granulation Technology and Tablets Characterization in Liebermann H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B., *Pharmaceutical Dosage Forms Tablets*, Vol.2, 2<sup>nd</sup> edition revised and expanded, Marcell Dekker, inc., New York. 332-335
- Jain, Sunil.K., Jain N.K., 2005, Floating Delivery System, *Drug Delivery Technology* 7 (5), New Delhi, <http://www.drugdeliverytech.com> (diakses 27 Nopember 2005).
- Khan,K.A., 1975, The Concept of Dissolution Efficiency, *J.Pharm.Pharmacology*. 48-49
- Khan, Gul Majid, 2001, Controlled Release Dosage Form: Some Recent Advances in Matrix Type Drug Delivery System, *The Sciences* 1 (5), Pakistan, 350-354 <http://ansinet.org> (diakses 15 september 2005)
- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., 1994, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3<sup>th</sup> edition, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, jilid II, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 643-645, 647-648, 651-661, 685, 690-691, 697-704, 893-940.
- Lapidus, H., Lordi, N.G., 1968, Drug release from Compressed Hydrophilic Matrices, *J.Pharm sci.* 57,1292-1301
- Martindale, W., 1994, *The Extra Pharmacopeia*, 30<sup>th</sup> edition, The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Great Britain, 638
- Moës<sup>1</sup>, A.J., 2003, *Gastric Retention System for Oral Drug Delivery*, <http://bbriefings.com> (diakses 5 oktober 2005)
- Rahman, Ziyaur., Mushir Ali., R.K.Khar, 2006, *Design & Evaluation of Bilayer Floating Tablets of Captopril*, <http://www.actapharm.com> (diakses 13 April 2006)
- Rocca, Jose Guterrez., Hossein Omidian., Khalid Shah, 2003, *Progressif in Gastroretentive Drug Delivery System*, <http://www.touchbriefings.com/pdf/17/ACF8D8C.pdf> (diakses 13 April 2006)

- Rahman, Ziyaur., Mushir Ali., R.K.Khar, 2006, *Design & Evaluation of Bilayer Floating Tablets of Captopril*, <http://www.actapharm.com> (diakses 13 April 2006)
- Rocca, Jose Guiterrez., Hossein Omidian., Khalid Shah, 2003, *Progressif in Gastroretentive Drug Delivery System*, <http://www.touchbriefings.com/pdf/17/ACF8D8C.pdf> (diakses 13 April 2006)
- Shargel, L., and Yu, A.B.C., 1999, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 4<sup>th</sup> edition, New York Production Service, New York, 169, 172.
- Shoufeng, L., Shenshang, L., Daggyc, B.P., Mirchandani, H.L., Chien, Y.W., 2003, Effect of HPMC and Carbopol on The Release and Floating Properties of Gastric Floating Drug Delivery System Using Factorial Design, *J. Pharm. International*, 253 (1-2, 13-22) <http://sciencedirect.com/journal>, (diakses 15 september 2005)
- Syam shimpi, Bhaska Chauhan , Preparation and evaluation of Diltiazem HCl-Gelucire 43/01 Floating Granules Prepared by Melt Granulation, *AAPS PharmSciTech* 5 (3) article, Marahastra, <http://www.aapharmscitech.org>, (diakses 15 september 2005).
- Tayade prahlad, 2003, *Gastro-retentive drugs : a review*, <http://www.expresspharmapulse.com> (diakses 27 Nopember 2005).
- Tjay, T.H., dan Rahardja, K., 2002, *Obat-Obat Penting: Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya*, P.T Gramedia, Jakarta, 522.
- Walpole, Ronald.E., 1992, *Pengantar Statistika*, edisi 3. alih bahasa : Bambang Sumantri, P.T.Gramedia Pustaka, Jakarta, 488.

# *Lampiran*



**Lampiran 1. Data uji waktu alir granul tablet lepas lambat propranolol HCl**

No	Formula			
	I	II	III	IV
1	2,630	2,590	2,470	2,090
2	2,590	2,770	2,580	2,060
3	2,380	2,440	2,650	2,100
4	2,500	2,670	2,580	2,070
5	2,560	2,590	2,770	2,100
<b>x</b>	<b>2,532</b>	<b>2,612</b>	<b>2,610</b>	<b>2,084</b>
<b>SD</b>	<b>0,097</b>	<b>0,121</b>	<b>0,110</b>	<b>0,018</b>

Keterangan :

Formula I : Penambahan Methocel K15 M 105,0 mg/tablet

Formula II : Penambahan Methocel K15 M 120,0 mg/tablet

Formula III : Penambahan Methocel K15 M 135,0 mg/tablet

Formula IV : Penambahan Methocel K15 M 150,0 mg/tablet

**Lampiran 2. Data uji kekerasan tablet lepas lambat propranolol HCl**

Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
10,39 ± 0,88	9,05 ± 0,90	9,36 ± 0,76	8,98 ± 0,59

Keterangan :

Formula I : Penambahan Methocel K15M 90,0 mg/tablet

Formula II : Penambahan Methocel K15M 105,0 mg/tablet

Formula III : Penambahan Methocel K15M 120,0 mg/tablet

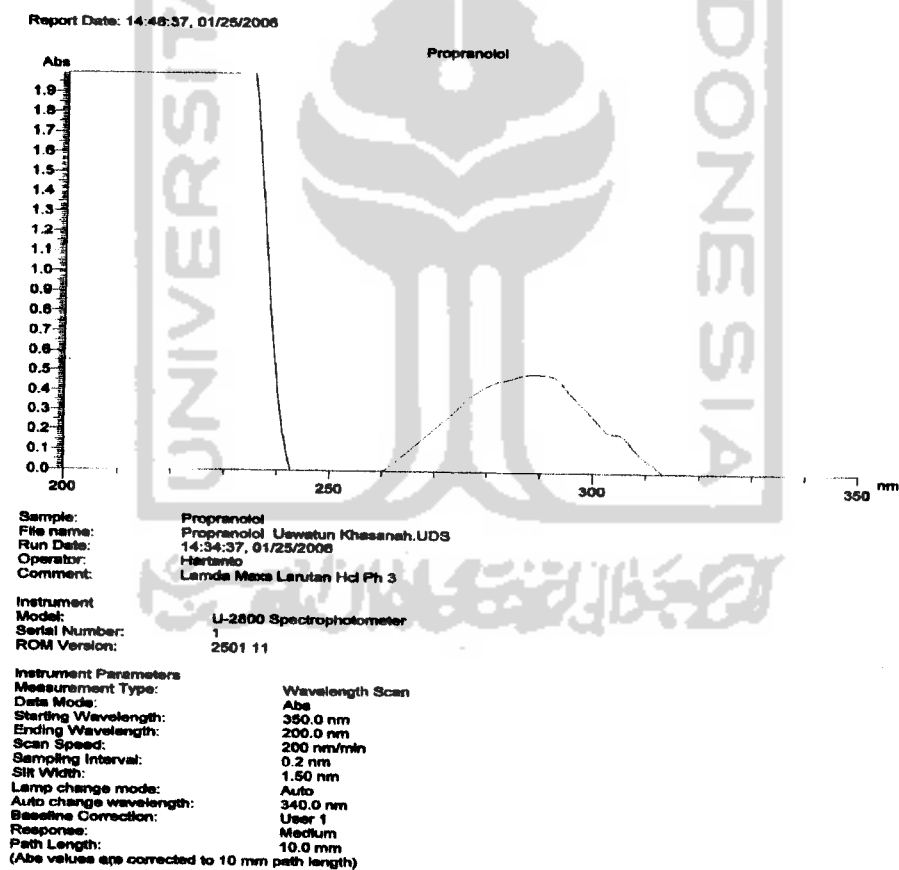
Formula IV : Penambahan Methocel K15M 135,0 mg/tablet

Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
MEAN: 10.39	MEAN: 09.05	MEAN: 09.36	MEAN: 08.98
MIN: 08.87	MIN: 07.60	MIN: 08.37	MIN: 08.04
MAX: 11.47	MAX: 11.11	MAX: 10.68	MAX: 09.94
NUM: 010	NUM: 010	NUM: 010	NUM: 010
HARD:	HARD:	HARD:	HARD:
09.41	09.00	10.68	09.74
10.99	09.00	09.08	09.54
08.87	09.77	08.66	09.04
10.87	11.11	09.10	09.04
10.91	09.31	09.44	09.05
10.37	09.07	09.10	09.05
11.47	09.07	09.11	09.04
09.09	09.07	08.91	09.05
10.00	09.07	08.91	09.04
11.00	09.07	08.91	09.04
11.00	09.07	08.91	09.04
10.94	09.07	08.91	09.04

### Lampiran 3. Hasil uji penetapan kadar propranolol HCl

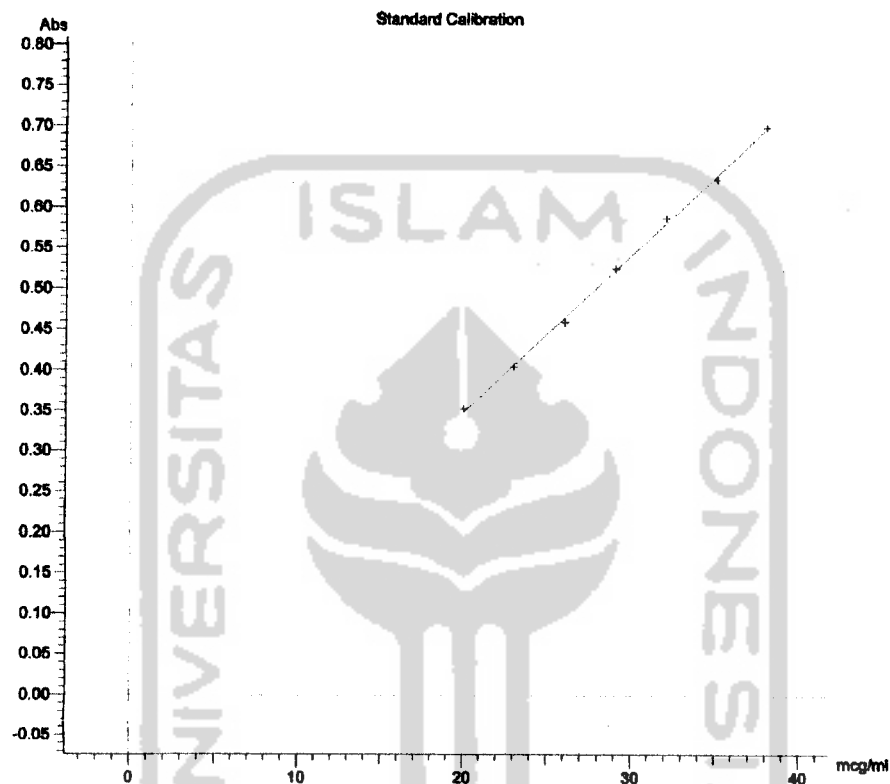
Replikasi	Formula I (%)	Formula II (%)	Formula III (%)	Formula IV (%)
1	102,085	101,910	101,933	101,975
2	101,836	101,975	102,200	101,839
3	101,955	101,571	101,996	101,782
4	101,955	101,874	102,135	101,852
5	101,992	101,572	101,637	101,959
x	101,964	101,780	101,980	101,881
SD	0,089	0,194	0,219	0,083

### Lampiran 4. Hasil penetapan serapan maksimum propranolol HCl dalam HCl pH 3,0



### Lampiran 5. Hasil penetapan kurva baku propranolol HCl dalam HCl pH 3,0

Report Date: 13:33:47, 03/20/2008



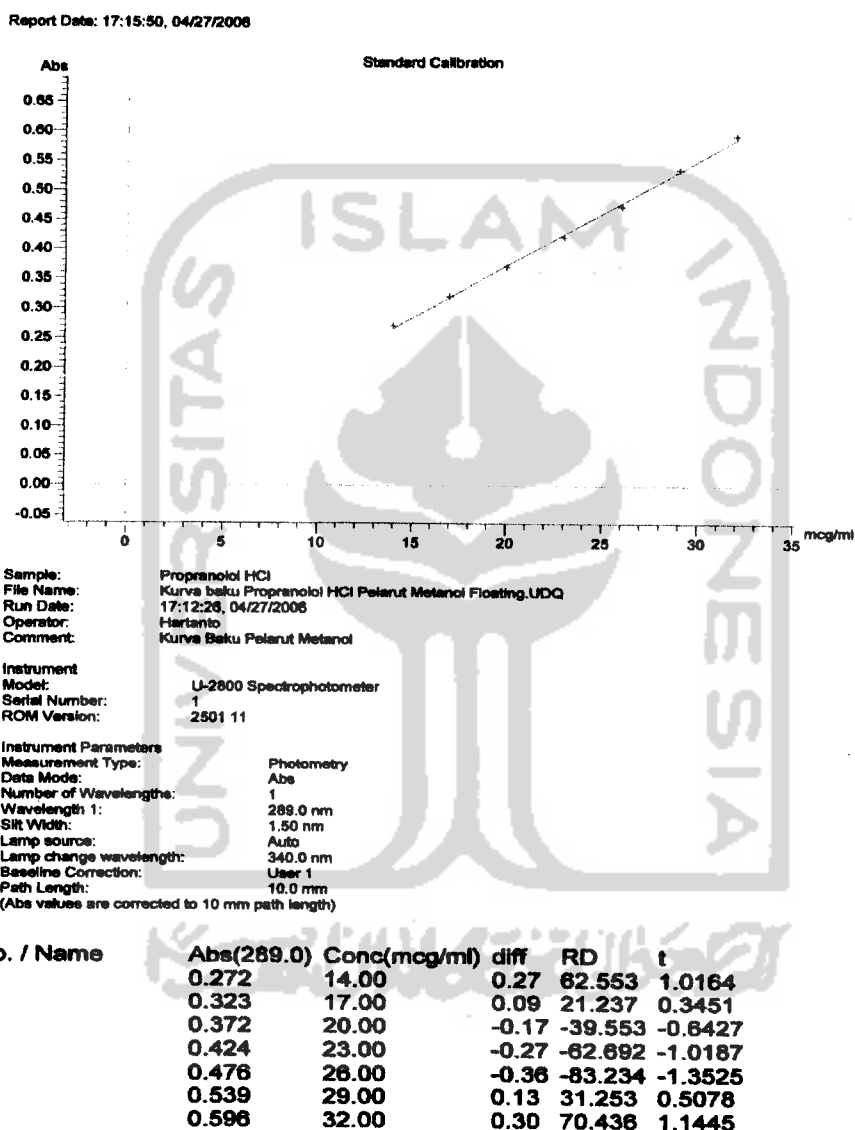
Sample: Propranolol HCl  
 File Name: Kurva baku Propranolol HCLUDQ  
 Run Date: 13:51:44, 03/18/2008  
 Operator: Hartanto  
 Comment: Kurva Baku Rini, Nani, Ery, Uwasun

Instrument Model: U-2800 Spectrophotometer  
 Serial Number: 1  
 ROM Version: 2501 11

Instrument Parameters  
 Measurement Type: Photometry  
 Data Mode: Abs  
 Number of Wavelengths: 1  
 Wavelength 1: 289.0 nm  
 Slit Width: 1.50 nm  
 Lamp source: Auto  
 Lamp change wavelength: 340.0 nm  
 Baseline Correction: User 1  
 Path Length: 10.0 mm  
 (Abs values are corrected to 10 mm path length)

Std No. / Name	Abs(289.0)	Conc(mcg/ml)	diff	RD	t
1 Std 1	0.354	20.000	0.213	40.590	0.9330
2 Std 2	0.405	23.000	-0.117	-22.403	-0.5150
3 Std 3	0.480	26.000	-0.304	-57.832	-1.3317
4 Std 4	0.528	29.000	0.076	14.432	0.3318
5 Std 5	0.589	32.000	0.316	80.314	1.3864
6 Std 6	0.637	35.000	-0.230	-43.874	-1.0065
7 Std 7	0.700	38.000	0.047	8.8727	0.2040

### Lampiran 7. Hasil pembuatan kurva baku propranolol HCl dalam Metanol



### Lampiran 8. Contoh perhitungan jumlah propranolol HCl dalam tablet lepas lambat (Formula 4 replikasi 1)

Perhitungan kadar terdisolusi hasil uji disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl (350 mg/tablet).

Persamaan kurva baku :  $Y = 0,019x + 0,039$

$r = 0,996$

Untuk menghitung AUC (Formula IV, replikasi 1)

waktu	Formula IV, Replikasi 1	
	Perhitungan AUC	AUC
AUC <sub>0-5</sub>	$\frac{1}{2} \times 5 \times 7,346$	18,365
AUC <sub>5-10</sub>	$\frac{1}{2} \times 5 \times (7,346 + 8,438)$	39,460
AUC <sub>10-15</sub>	$\frac{1}{2} \times 5 \times (8,438 + 10,508)$	47,365
AUC <sub>15-30</sub>	$\frac{1}{2} \times 15 \times (10,508 + 15,688)$	196,470
AUC <sub>30-45</sub>	$\frac{1}{2} \times 15 \times (15,688 + 18,953)$	259,808
AUC <sub>45-60</sub>	$\frac{1}{2} \times 15 \times (18,953 + 22,784)$	313,028
AUC <sub>60-90</sub>	$\frac{1}{2} \times 30 \times (22,784 + 28,212)$	764,940
AUC <sub>90-120</sub>	$\frac{1}{2} \times 30 \times (28,212 + 28,948)$	857,400
AUC <sub>120-150</sub>	$\frac{1}{2} \times 30 \times (8,948 + 36,196)$	977,160
AUC <sub>150-180</sub>	$\frac{1}{2} \times 30 \times (36,196 + 39,405)$	1134,015
AUC <sub>180-210</sub>	$\frac{1}{2} \times 30 \times (39,405 + 41,602)$	1215,105
AUC <sub>210-240</sub>	$\frac{1}{2} \times 30 \times (41,602 + 43,655)$	1278,855
AUC <sub>240-270</sub>	$\frac{1}{2} \times 30 \times (43,655 + 47,089)$	1361,160
AUC <sub>270-300</sub>	$\frac{1}{2} \times 30 \times (47,089 + 43,771)$	1362,900

Untuk menghitung DE 300:

$$\begin{aligned}
 DE\ 300 &= \frac{AUC\ \text{kumulatif sampai menit ke} - 300}{300 \times \text{jumlah zat terlarut } 100\%} \times 100\% \\
 &= \frac{9826,030}{300 \times 100} \times 100\% \\
 &= 32,753\ \%
 \end{aligned}$$

Keterangan :

- a. Persamaan kurva baku yang diperoleh adalah :

$$Y = bx + a$$

$$Y = 0,019x + 0,039 \text{ dengan } r = 0,996$$

- b. Menghitung kadar mg/1000 ml

Dengan cara mensubstitusi setiap absorbansi yang diperoleh ke dalam persamaan kurva baku.

- c. Menghitung kadar mg/1000 ml x pengenceran

$$\text{Contoh pada menit ke-60} \rightarrow 23,947 \times 10 = 239,474$$

- d. Menghitung mg/100 ml



Dengan cara :  $\left(\frac{mg}{1000 ml} \times pengenceran\right) \times 0,1$

e. Menghitung faktor koreksi :

Dengan cara :  $\frac{5 ml}{100 ml} \times \left(\frac{mg}{100 ml}\right)$  sebelumnya + faktor koreksi sebelumnya

f. Menghitung kadar setelah koreksi

Dengan cara :  $\frac{mg}{100 ml} + faktor koreksi$

g. Menghitung persen (%) terdisolusi

Dengan cara :  $\frac{Kadar setelah koreksi}{Jumlah zat aktif tiap tablet (120 mg)} \times 100\%$

#### Lampiran 9. Jumlah Propranolol terdisolusi

Waktu (menit)	Akar waktu (menit)	Propranolol terdisolusi (%)			
		Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
5	2,236	11,478 ± 2,773	8,408 ± 0,918	7,167 ± 0,923	7,952 ± 0,759
10	3,162	13,201 ± 2,426	11,671 ± 1,423	9,674 ± 0,749	10,047 ± 1,456
15	3,873	17,793 ± 5,356	13,966 ± 1,160	11,820 ± 0,964	12,494 ± 1,792
30	5,477	23,285 ± 7,580	18,531 ± 1,061	16,234 ± 1,465	16,755 ± 1,136
45	6,708	24,281 ± 3,232	23,600 ± 1,731	21,336 ± 2,134	20,344 ± 1,512
60	7,746	34,586 ± 11,892	26,182 ± 2,626	25,525 ± 2,006	24,088 ± 1,153
90	9,487	40,213 ± 14,187	31,981 ± 1,743	32,077 ± 3,536	28,530 ± 1,171
120	10,954	46,001 ± 17,169	34,672 ± 2,843	33,445 ± 2,508	30,835 ± 1,674
150	12,247	47,896 ± 18,359	37,577 ± 2,010	36,294 ± 3,625	35,335 ± 1,708
180	13,416	55,464 ± 20,650	39,153 ± 2,673	39,391 ± 3,530	37,997 ± 1,728
210	14,491	59,451 ± 21,019	44,136 ± 1,108	41,780 ± 3,043	40,483 ± 1,974
240	15,492	64,197 ± 20,869	44,915 ± 8,903	43,842 ± 3,601	42,150 ± 1,821
270	16,432	66,701 ± 18,996	51,992 ± 5,282	47,157 ± 3,714	45,498 ± 1,917
300	17,321	68,930 ± 19,813	55,129 ± 2,086	49,403 ± 4,372	46,314 ± 2,121

**Lampiran 10. Harga k (konstanta pelepasan) dan DE300 (%) dari masing-masing formula**

Harga k

Replikasi	Formula			
	I	II	III	IV
1	0,194	0,156	0,155	0,160
2	0,232	0,198	0,147	0,164
3	0,169	0,169	0,145	0,147
4	0,195	0,160	0,176	0,137
5	0,194	0,173	0,187	0,151

Harga DE 300

Replikasi	Formula			
	I	II	III	IV
1	43,480	34,527	31,735	32,753
2	47,436	39,535	33,955	31,663
3	73,573	35,388	31,906	34,162
4	34,668	34,862	37,460	33,225
5	37,920	36,035	36,624	32,079

**Lampiran 11. Hasil analisis statistic kecepatan disolusi (k) menggunakan *One way Anova* dan *Scheffe test*.**

**Oneway**

**Descriptives**

kecepatan disolusi

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Formula I	4	.16450	.021424	.010712	.13041	.19859	.141	.193
Formula II	5	.14280	.013590	.006078	.12593	.15967	.130	.165
Formula III	5	.13520	.015222	.006807	.11630	.15410	.121	.156
Formula IV	5	.12660	.008961	.004007	.11547	.13773	.114	.137
Total	19	.14111	.019428	.004457	.13174	.15047	.114	.193

**ANOVA**

kecepatan disolusi

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.003	3	.001	5.098	.012
Within Groups	.003	15	.000		
Total	.007	18			

**NPar Tests**

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

			kecepatan_ disolusi
N			19
Normal Parameters	a,b	Mean	.14111
		Std. Deviation	.019428
Most Extreme Differences		Absolute	.137
		Positive	.137
		Negative	-.098
Kolmogorov-Smirnov Z			.599
Asymp. Sig. (2-tailed)			.866

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

kecepatan disolusi

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.721	3	15	.555

## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: kecepatan\_disolusi

Scheffe

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula I	Formula II	.021700	.010046	.242	-.00985	.05325
	Formula III	.029300	.010046	.074	-.00225	.06085
	Formula IV	.037900*	.010046	.016	.00635	.06945
Formula II	Formula I	-.021700	.010046	.242	-.05325	.00985
	Formula III	.007600	.009471	.885	-.02214	.03734
	Formula IV	.016200	.009471	.430	-.01354	.04594
Formula III	Formula I	-.029300	.010046	.074	-.06085	.00225
	Formula II	-.007600	.009471	.885	-.03734	.02214
	Formula IV	.008600	.009471	.843	-.02114	.03834
Formula IV	Formula I	-.037900*	.010046	.016	-.06945	-.00635
	Formula II	-.016200	.009471	.430	-.04594	.01354
	Formula III	-.008600	.009471	.843	-.03834	.02114

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

## Homogeneous Subsets

kecepatan\_disolusi

Scheffe<sup>a,b</sup>

Formula	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
Formula IV	5	.12660	
Formula III	5	.13520	.13520
Formula II	5	.14280	.14280
Formula I	4		.16450
Sig.		.456	.064

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

- Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.706.
- The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

**Lampiran 12. Hasil analisis statistic DE<sub>300</sub>(%) menggunakan *Welch test* dan *Scheffe test*.**

**Oneway**

**Descriptives**

DE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Formula_1	4	40.87600	5.688925	2.844463	31.82365	49.92835	34.668	47.436
Formula_2	5	36.06940	2.019448	.903125	33.56192	38.57688	34.527	39.535
Formula_3	5	34.33600	2.636740	1.179186	31.06206	37.60994	31.735	37.460
Formula_4	5	32.77640	.980778	.438617	31.55860	33.99420	31.663	34.162
Total	19	35.75858	4.115568	.944176	33.77494	37.74222	31.663	47.436

**Robust Tests of Equality of Means**

DE	Statistic <sup>a</sup>	df1	df2	Sig.
Welch	5.016	3	6.963	.037

a. Asymptotically F distributed.

**NPar Tests**

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		DE
N		19
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	35.75858
	Std. Deviation	4.115568
Most Extreme Differences	Absolute	.167
	Positive	.167
	Negative	-.160
Kolmogorov-Smirnov Z		.730
Asymp. Sig. (2-tailed)		.661

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

DE	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
	7.207	3	15	.003

## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: DE

Scheffe

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula_1	Formula_2	4.806600	2.086108	.196	-1.74463	11.35783
	Formula_3	6.540000	2.086108	.050	-.01123	13.09123
	Formula_4	8.099600*	2.086108	.013	1.54837	14.65083
Formula_2	Formula_1	-4.806600	2.086108	.196	-11.35783	1.74463
	Formula_3	1.733400	1.966802	.854	-4.44315	7.90995
	Formula_4	3.293000	1.966802	.448	-2.88355	9.46955
Formula_3	Formula_1	-6.540000	2.086108	.050	-13.09123	.01123
	Formula_2	-1.733400	1.966802	.854	-7.90995	4.44315
	Formula_4	1.559600	1.966802	.888	-4.61695	7.73615
Formula_4	Formula_1	-8.099600*	2.086108	.013	-14.65083	-1.54837
	Formula_2	-3.293000	1.966802	.448	-9.46955	2.88355
	Formula_3	-1.559600	1.966802	.888	-7.73615	4.61695

\*. The mean difference is significant at the .05 level.

## Homogeneous Subsets

DE

Scheffe<sup>a,b</sup>

Formula	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
Formula_4	5	32.77640	
Formula_3	5	34.33600	
Formula_2	5	36.06940	36.06940
Formula_1	4		40.87600
Sig.		.474	.177

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.706.

b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

# TRANSO-PHARM



Transo-Pharm Handels-GmbH • Bültebek 5 • 22962 Siek • Germany

P.T. DEXA MEDICA  
Jl. Letjend. Bambang Utoyo No. 138  
Palembang, 30114

INDONESIA

Transo-Pharm Handels-GmbH  
Bültebek 5  
22962 Siek - Germany  
fon: +49-(0) 4107-8778-0  
fax: +49-(0) 4107-8778-1  
[sales -100 | shipping -200]  
e-mail: info@transopharm.de  
http://www.transopharm.de

VAT number DE 118 600 957

Commerzbank AG, Hamburg  
Bankleitzahl 200 400 00  
Kto.-Nr. 22 65 965 ( € & US\$ )  
SWIFT COBADEH33XXX

Geschäftsführer: Philipp Titulski  
Amtsgericht Ahrensburg HRB 4750

*M. Salimae*

**ORIGINAL**

13271/5/us  
October 04, 2005

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product	:	PROPRANOLOL HCL EP
Quantity	:	50 kg net
Batch No.	:	P-07040609
CAS-No.	:	3506-09-0
<hr/>		
Mfg. date	:	July 2004
Exp. date	:	June 2009
Characters	:	a white or almost white powder, soluble in water and in alcohol
Identification B,C,D	:	conforms
Melting point	:	165°C
Appearance of Solution	:	conforms
Acidity or Alkalinity	:	conforms
Related substances by HPLC	:	
- Individual impurity	:	0.02%
- Sum of impurities	:	0.07%
Heavy metals	:	less than 20 ppm
Loss on drying	:	0.35% w/w
Sulphated ash	:	0.08% w/w
Assay	:	100.2% w/w

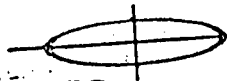
*020K123*

The a.m. product corresponds to the requirements of EP.  
Analysis as received from our supplier.

Transo-Pharm  
Handels-GmbH

*(Signature)*  
i.A. U. Struve

**Colorcon**  
A Subsidiary of Berwind Pharmaceutical Services Inc



Certificate of Analysis

Colorcon Asia Pacific Pte Ltd  
51 Merchant Road, #03-05 Merchant Square, Singapore 058283  
Tel (+65) 438 0318 Fax (+65) 438 0178

PRODUCT METHOCEL\*\* K15M BATCH PB26012N02 DATE OF 26-Feb-01  
PREMIUM EP NUMBER MANUFACTURE

	LIMITS	METHOD	RESULTS	ANALYST
Viscosity, cP (USP)	11250-21000	2027	18,105	TD
Methoxyl, %	19.0 - 24.0	2028	22.9	TD
Hydroxypropoxyl, %	7.0 - 12.0	2028	8.5	TD
Loss on Drying, %	5.0 max	2029	1.2	TD
Chlorides, %	0.5 max	2031	0.0	TD
Sulphated Ash, %	1.0 max	2032	0.2	TD
Particle Size, % Through				TD
No. 40 Sieve	99.0 min	2033	Passes Test	TD
Heavy Metals, ppm (as Pb)	10 max	2034	<10	TD
pH, 1% Soln. In Water	5.5 - 8.0	2036	5.5	TD
Appearance of Soln	Y-6/S3 max	2037	Passes Test	TD
Viscosity, mPa.s (EP)	6138 - 9030	2027	8,279	TD

This material meets all requirements of USP 24 for the monograph Hydroxypropyl Methycellulose 2208 and the European Pharmacopoeia Monograph 348.

This material passes USP identification tests A,B and C and Ph.Eur identification tests A,B,C,D,E and F.

This material meets USP organic volatile impurity limits. (Process Knowledge).

\*\*Methocel is a trademark of the Dow Chemical Company.

*Anjali A. Sathe*  
Anjali A. Sathe  
B.Sc. (Microbiology)  
Quality Control Manager

COUNTRY OF ORIGIN USA

USE BY

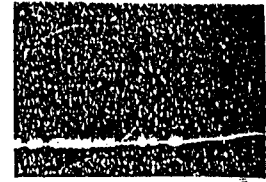
26-Feb-06

ORDER NUMBER

FORWARD THIS CERTIFICATE TO QUALITY CONTROL DEPT.



**METHOCEL**<sup>®</sup>  
PREMIUM CELLULOSE ETHERS



Methocel\*\* K15M Premium is hydroxypropyl methylcellulose 2208 (hypromellose) which meets the requirements of the United States Pharmacopoeia XXIII and European Pharmacopoeia 3 edition.

Test Item	Specification
Description	White to slightly off white, fibrous or granular powder.
Identity	Meets the requirements of the USP and PhEur
Appearance of solution	Less coloured than reference solution Y <sub>6</sub> and less opalescent than reference suspension III
pH (1% solution)	5.5-8.0
Methoxyl content	19.0-24.0%
Hydroxypropoxyl content	7.0-12.0%
Apparent viscosity	6138-9030 mPa.s (nominal value 7382 mPa.s by rotation)
Apparent viscosity	11250-21000 cP (nominal value 15000 cP by Ubbelohde)
Chlorides	maximum 0.5%
Heavy Metals	maximum 10ppm as Pb
Loss on drying	maximum 5.0%
Sulphated Ash	maximum 1.0%
Organic Volatile Impurities	will pass USP test <467>
Particle Size	minimum 99.0% through No 40 US standard sieve
Packaging	25Kg polylined fibre drums

The material has a recommended shelf life of five years from the date of manufacture if stored in closed containers.

10545/10/97